

以严重高乳酸血症为首发表现的胺碘酮相关急性肝衰竭 1 例

徐保平¹ 彭怀文¹ 喻怀斌¹ 王晓涛²

¹安徽中医药大学附属六安市中医院重症医学科,安徽六安 23700

²无锡市锡山人民医院鹅湖分院中医科,江苏无锡 214116

关键词 高乳酸血症;肝衰竭;胺碘酮;药物不良反应
中图分类号 R575.3 **文献标识码** D **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250118

胺碘酮是一种常用的Ⅲ类抗心律失常药物^[1],临床效果显著,广泛应用于治疗各种心律失常疾病^[2,3]。胺碘酮相关的药物不良反应主要表现为甲状腺功能障碍、肺纤维化、皮疹、肝酶升高等^[4-6]。本文报道 1 例以严重高乳酸血症为首发表现的胺碘酮相关的急性肝衰竭。

患者女,90 岁。因“胸闷气喘 3 d,加重 2 h”于 2022 年 2 月 14 日凌晨入安徽中医药大学附属六安市中医院就诊。患者否认糖尿病、高血压、冠心病、慢性肾病以及肝病史。入院查体: T 36.5℃, HR 153 次/min, R 28 次/min, BP 118/72 mmHg,血氧饱和度(SaO₂) 91%, 给于高流量吸氧,流速 50 L/min,吸入气氧浓度(FiO₂)40%。患者嗜睡,瞳孔对光反应灵敏,配合查体。皮肤黏膜及浅表淋巴结查体无异常。双肺呼吸音粗,双肺可闻及干湿性啰音。心率 HR 153 次/min,律不齐,第一心音强弱不等,脉搏短绌。腹平软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未触及。四肢肌力和肌张力正常,双下肢轻度浮肿。查血 WBC 9.89 × 10⁹/L, N 84.0%, Hb 113.00 g/L, PLT 159.00 × 10⁹/L, C 反应蛋白(CRP) 215.87 mg/L, 降钙素原(PCT)0.80 ng/mL。凝血功能:凝血酶原时间(PT)13.0 s, D-二聚体 2.28 μg/mL, 余正常。B 型尿钠肽(BNP)1 019.90 pg/mL。总胆红素(TBil)19.00 μmol/L, 直接胆红素(DBil)7.40 μmol/L, 丙氨酸转氨酶(ALT)20.30 U/L, 天门冬氨酸转氨酶(AST)17.30 U/L, 碱性磷酸酶(ALP)58.30 U/L, 血乳酸(Lac)1.8 mmol/L。动脉血气: pH 7.455, PaCO₂ 26.7 mmHg, PaO₂ 59 mmHg(FiO₂: 40%), BE⁻ 3.0 mmol/L, HCO₃⁻ 21.0 mmol/L, K⁺ 4.13 mmol/L。肾功能、电解质、心肌酶谱、肌钙蛋白和肿瘤五项(甲胎蛋白、癌胚抗原、CA-125 抗原、CA15-3 抗原、CA19-9 抗原)正常, TORCH 十项 IgM(弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒 I 型、II 型)、呼吸道九项 IgM(嗜肺军团菌、肺炎支原体、肺炎衣原体、呼吸道合胞病毒、腺病毒、Q 热立克次体、甲型流感病毒、乙型流感病毒和副流感病毒)和 EB 病毒 IgM 检测阴性。心电图示快速型心房颤动。心脏

彩超示左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) 30%, 左心室短轴缩短率(fractional shortening, FS) 16%, 左房增大, 左心功能减低, 二尖瓣、三尖瓣少量反流。肺超声示双肺弥漫性 B 线增多, 胸膜尚清晰, 胸腔积液。胸部 CT 示双肺见多发磨玻璃样及片状高密度影, 境界不清, 密度不均, 双侧胸腔见积液阴影, 考虑双肺炎性病变伴双侧胸腔积液。入院诊断:①I 型呼吸衰竭;②肺部感染伴胸腔积液;③急性心力衰竭 心功能 III 级;④心律失常 房颤。予哌拉西林钠他唑巴坦钠抗感染, 西地兰纠正心律失常, 呋塞米利尿, 氨溴索化痰, 奥美拉唑护胃, 低分子肝素预防深静脉血栓以及胸腔穿刺引流等治疗。2 月 15 日患者神清, 症状明显改善, 复查血气示 Lac 2.0 mmol/L。下午 15:00 患者突发心房扑动, 心电监护示 HR 177 次/min, R 24 次/min, BP 99/64 mmHg。立即予胺碘酮 150 mg 静脉注射后(10 min)静脉微量泵入(45 mg/h), 1 h 后患者转窦性心律, 生命体征正常, 复查血气示 pH 7.223, PaO₂ 139 mmHg(FiO₂: 35%), BE⁻ 17.7 mmol/L, HCO₃⁻ 11.6 mmol/L, K⁺ 4.20 mmol/L, Lac 8.4 mmol/L。患者血压较入院轻度下降, 考虑高乳酸为房扑致血流动力学不稳定进一步造成组织缺血所致, 因患者心律转窦, 评估患者中心静脉压(central venous pressure, CVP)10 cmH₂O, 予补液、5% 碳酸氢钠(125 mL)纠酸等对症处理, 调整胺碘酮泵速(30 mg/h), 并且动态监测 CVP。19:00 患者生命体征稳定, 复查动脉血气示 pH 7.396, PaO₂ 156 mmHg(FiO₂: 35%), BE⁻ 10.7 mmol/L, K⁺ 3.95 mmol/L, Lac 10.5 mmol/L。血压 121/78 mmHg, 监测 CVP 13 cmH₂O, 患者乳酸较前升高, 但是患者血压和氧合指数以及其它生命体征基本正常, 未有其它不适。考虑高龄器官退化, 不能有效清除乳酸可能, 继续予补液, 加强利尿, 动态监测血 Lac 水平。22:00 复查动脉血气: pH 7.314, PaO₂ 96 mmHg(FiO₂: 30%), BE⁻ 13.2 mmol/L, HCO₃⁻ 14.4 mmol/L, K⁺ 4.05 mmol/L, Lac 12.5 mmol/L。患者体征稳定, CVP 10 cmH₂O, 尿量正常, 考虑严重高乳酸血症可能为

通信作者:王晓涛, E-mail:568832807@ qq.com, 无锡市锡山区鹅湖镇会通路 70 号

胺碘酮相关急性肝衰竭继发乳酸代谢障碍,停胺碘酮(累计剂量420 mg),并给予如下治疗:①肝衰竭予保肝降酶治疗:异甘草酸镁 200 mg 联合乙酰半胱氨酸 8 g,静脉滴注,1 次/d;②呼吸系统:高流量吸氧(流速 50 L/min,FiO₂:30%)、抗感染、化痰等治疗;③心血管系统:动态监测 CVP(维持 CVP 6~12 cmH₂O),并适当进行补液,定期复查心电图;④对症治疗:护胃、维持内环境稳定等。

2 月 16 日患者嗜睡,诉乏力,腹胀伴有恶心欲吐,体征平稳,巩膜轻度黄染。复查 TBIL 48.63 μmol/L,DBIL 35.19 μmol/L,ALT 1 207.51 U/L,AST 2 590.20 U/L,BNP 967.10 pg/mL,国际标准化比值(international normalized ratio,INR) 1.89,D-二聚体 2.34 μg/mL,纤维蛋白原(fibrinogen, Fig) 3.19 g/L。复查动脉血气:pH 7.444、PaCO₂ 32.2 mmHg, PaO₂ 120 mmHg (FiO₂:30%),BE⁻ 7.4 mmol/L,HCO₃⁻ 19.5 mmol/L,K⁺ 3.93 mmol/L,Lac 6.3 mmol/L。肾功能、电解质、高敏肌钙蛋白正常范围。2 月 20 日复查 WBC 9.31 × 10⁹/L,CRP 78.45 mg/L, PCT 0.46 ng/mL, TBIL 23.34 μmol/L,DBIL 18.21 μmol/L,ALT 567.45 U/L,AST 1 029.56 U/L,BNP 645.23 pg/mL, Lac 2.0 mmol/L。凝血功能:INR 1.24、D-二聚体 1.56 μg/mL。肾功能、电解质正常。胸部彩超示胸腔积液量较前减少,心电图示窦性心律。患者家属要求出院。出院后 2 周随访,患者无不适,门诊肝功能:TBIL 18.34 μmol/L,DBIL 14.31 μmol/L,ALT 127.34 U/L,AST 287.37 U/L。

讨论 胺碘酮相关性肝损伤的发生率为 9.5%~12.5%,其不良反应起病急、潜伏期短,多数患者在用药 3 d 内出现,主要表现为无症状肝损伤,肝酶急剧升高,可伴有恶心呕吐、纳差、黄疸等^[7,8]。临床发现和诊断主要依据肝功能检查,多数患者及时停药好转。因此在早期应用胺碘酮须加强肝功能监测^[9]。合并超过 3 种基础疾病以及联用 ≥ 3 种药物是胺碘酮相关肝损伤的独立危险因素^[7]。胺碘酮致严重肝损伤罕见,极少数患者可以快速进展为肝衰竭,导致死亡^[10]。

葡萄糖无氧糖酵解是人体内乳酸主要来源,肝脏具有很强的乳酸代谢功能,约 60% 的乳酸在体内通过肝脏清除^[11]。乳酸产生增多、清除减少都可导致血乳酸水平升高,其中以乳酸生成增加最为常见^[12]。临床上乳酸水平 > 5 mmol/L 可诊断高乳酸血症,乳酸酸中毒分为 A 型(组织缺氧型)和 B 型(无组织缺氧型),严重高乳酸血症死亡率极高。各种休克、局部缺血灌注不足、严重低氧血症、癫痫大发作等都可引起血乳酸产生增加导致 A 型高乳酸血症。后天获得性疾病(硫胺素缺乏、糖尿病酮症酸中毒等),药物因素(对乙酰氨基酚、甲醇、双胍类药物等),先天性疾病(丙酮酸氧化障碍、糖原代谢障碍等)可导致血乳酸水平升高而诊断为 B 型高乳酸血症。

本例患者入院时乳酸水平和肝功能基本正常,静脉应用胺碘酮 1h 后复查血气提示严重高乳酸血症,伴有 pH 下降,多次复查血气虽然酸碱平衡失代偿,但氧饱和度以及氧合指数正常范围。患者住院期间血压虽有下降,但是在正常低值范围,生命体征尚稳定,缺血缺氧不能解释如此严重高乳酸。经过补液、纠酸等对症处理后患者乳酸持续升高,最高峰值为 12.5 mmol/L,考虑胺碘酮相关急性肝衰竭致乳酸清除障碍,进一步造成体内乳酸蓄积。停胺碘酮,予保肝、补液以及对症治疗,患者乳酸水平逐渐下降。应用胺碘酮后第 2 日患者有嗜睡、乏力、腹胀、恶心等症状,复查 TBIL、ALT、AST 和 INR 等指标较前明显升高,依据《肝衰竭诊治指南(2018 年版)》,① 本例患者神志改变、嗜睡、乏力、恶心呕吐,符合 II 度肝性脑病表现;② 患者 TBIL 应用胺碘酮后 1 d 内上升 ≥ 17.1 μmol/L;③ 静脉应用胺碘酮后复查 INR 1.89,且排除其他原因;④ 患者短时间急性起病,无法进行肝脏 B 超和腹部 CT 等影像学评估。患者诊断药物相关急性肝衰竭,高乳酸血症为肝衰竭所致。住院第 7 日患者肝功能较前明显改善,血乳酸水平基本正常。患者否认肝炎病史、酒精肝和脂肪肝等病史,肝炎病毒以及自身免疫性肝炎抗体阴性,排除其它疾病相关的急性肝衰竭。患者住院期间使用哌拉西林钠他唑巴坦钠、呋塞米、氨溴索、西地兰、奥美拉唑和低分子肝素等药物,无高乳酸不良反应,其中哌拉西林钠他唑巴坦钠、呋塞米、奥美拉唑和低分子肝素药品说明书提到肝功能损伤以及血清氨基转移酶升高等不良反应,但是患者住院期间一直使用此 4 种药物,因此,推断不良反应与这 4 种药物相关性比较小。西地兰入院当天使用后并无再次使用,因此可以排除西地兰导致的药物不良反应。住院期间一直使用氨溴索,但此药无肝功能损害以及高乳酸血症副作用,故排除其它药物导致的高乳酸血症以及急性肝衰竭。利用 RUCAM 因果关系评估量表进行因果关联分析^[13],RUCAM 评分为 8 分,结果为“很可能”,R 值(ALT/ULN ÷ ALP/ULN) > 5,INR > 1.5,诊断为药物性肝损伤,肝细胞损伤型,急性,RUCAM 8 分(很可能),严重程度 2 级。Naranjo 等^[14] 药物不良反应评分为 7 分,为“很可能相关”。即该患者肝衰竭“很可能”由静脉应用胺碘酮所致,见表 1。

胺碘酮是临床常用的抗心律失常药物,在使用过程中应注意评估患者身体情况,监测肝功能,血乳酸急剧升高可以作为早期识别急性严重肝损伤或者肝衰竭预警指标。

表 1 诺氏药物不良反应评估量表

相关性问题	问题分值			评分理由
	是	否	未知	
1. 该 ADR 先前是否有结论性报告?	+1			已有文献报道胺碘酮引起急性肝衰竭
2. 该 ADR 是否是在使用可疑药物后发生的?	+2			静脉应用胺碘酮后 1h 出现该 ADR,具有时间关联性
3. 该 ADR 是否在停药或者应用拮抗剂后得到缓解?	+1			停药后该 ADR 缓解
4. 该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现?			0	未再次使用胺碘酮
5. 是否存在其它原因能单独引起该 ADR?		+2		患者入院乳酸和肝功能基本正常,排除其它药物以及病情引起的该 ADR
6. 该 ADR 是否在应用安慰剂后重复出现?			0	未应用安慰剂
7. 药物在血液或者其他体液中是否达到毒性浓度?			0	未监测药物浓度
8. 该 ADR 是否随剂量增加而加重,或者随剂量减少而得到缓解?			0	未改变药物剂量
9. 患者是否曾暴露于同种或者同类药物并出现类似反应?			0	患者未曾暴露于同种或者同类药物并出现类似反应
10. 是否存在任何客观证据证实该反应?	+1			肝功能以及精神状态改变可为客观证据
总分值			7 分	

注:判断标准:总分(值)≥9 分,肯定;5~8 分,很可能;1~4 分,可能;≤0 可疑。

参 考 文 献

1 郭宗儒. 抗心律失常药胺碘酮的研制[J]. 药学学报,2022,57(9): 2885-2888.

2 骆黎,吴汉妮,毛光宇,等. 改良的 Valsalva 动作与静脉使用胺碘酮治疗对阵发性室上速的疗效观察[J]. 内科急危重症杂志, 2020,26(6):488-489,493.

3 王敬科. 45 例阵发性房颤患者静脉注射胺碘酮转复的临床分析 [J]. 内科急危重症杂志,2014,20(4):253-254.

4 Hamilton D,Nandkeolyer S,Lan H,et al. Amiodarone:acomprehensive guide for clinicians[J]. Am j cardiovasc drug,2020,20(6):549-558.

5 Ruzieh M,Moroi MK,Aboujamous NM,et al. Meta-analysis comparing the relative risk of adverse events for amiodarone versus placebo [J]. Am J Cardiol,2019,124(12):1889-1893.

6 Bongard V,Marc D,Philippe V,et al. Incidence rate of adverse drug reactions during long-term follow-up of patients newly treated with amiodarone [J]. Am j ther,2006,13(4):315-319.

7 王芳芳,陈维红,何志强,等. 基于一年集中监测的盐酸胺碘酮注

射液致急性肝损伤临床特点与危险因素分析 [J]. 药物不良反应杂志,2020,(2):69-76.

8 熊建群,高晓波,何珍,等. 胺碘酮致肝损害 28 例文献分析 [J]. 中国药业,2016,25(3):90-91.

9 Rankin S,Elder DH,Ogston S,et al. Population-level incidence and monitoring of adverse drug reactions with long-term amiodarone therapy [J]. Cardiovasc ther,2017,35(3):1-7.

10 Akbal E,Batgi H,Koak E,et al. Low-dose amiodarone-induced fatal liver failure [J]. Drug chem toxicol,2013,36(2):261-262.

11 张明媛,牛俊奇. 肝脏疾病中的酸碱平衡紊乱 [J]. 肝脏,2018,23(4):287-289.

12 许书添,李世军. 乳酸酸中毒的诊断和治疗 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2018,27(1):79-83.

13 于乐成,茅益民,陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南 [J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(11):1752-1769.

14 Naranjo CA,Busto U,Sellers EM,et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. ClinPharmacol Ther,1981, 30(2):239-245.

(2022-08-25 收稿 2024-12-10 修回)

《内科急危重症杂志》2025 年各期重点号

- 第 1 期 消化系统疾病

第 2 期 血液性疾病

第 3 期 神经及感染性疾病
- 第 4 期 肾脏及内分泌疾病

第 5 期 呼吸系统疾病

第 6 期 心血管疾病