

一例药品不良事件致急性肝损伤、肌痛的案例分析

张瑜^{1,2,3} 柴东燕^{4,5}

1. 郑州大学公共卫生学院 河南郑州 450001
2. 郑州大学附属肿瘤医院 河南郑州 450008
3. 河南省肿瘤医院药学部 河南郑州 450003
4. 河南省人民医院药学部 河南郑州 450003
5. 河南省国际医疗中心 河南郑州 450003

摘要: 目的: 探讨如何避免自备药与院内药品发生配伍禁忌。方法: 深入分析一例瑞舒伐他汀与环孢素合用致急性肝损伤、肌痛的病例的诊疗经过, 分析此药品不良事件的发生机理和原因。结果: 自备药未纳入审方系统, 药师无法识别自备药与院内药品之间的配伍禁忌, 临床医生对中国人群中他汀类药物不良反应的认识不够全面, 使瑞舒伐他汀与环孢素合用造成的伤害被延迟识别。结论: 通过加强自备药的安全管理体系建设、广泛开展药物警戒培训、派遣临床药师驻科、提升药师综合技能等方式避免药品不良事件的发生, 保障患者的用药安全。

关键词: 瑞舒伐他汀; 环孢素; 急性肝损伤; 肌痛; 药品不良事件

药品不良事件 (ADE) 是指药物治疗期间发生的任何不利的医学事件, 它是一种“时间关联性”的记录, 该事件不一定与用药有关, 只要不良事件发生在用药期间, 即属于药品不良事件。药品不良事件包括药品不良反应、用药错误、药品质量问题、药品标准缺陷以及药品滥用等^[1]。有明确配伍禁忌的药品联合使用, 是用药错误, 属于可规避的药品不良事件。瑞舒伐他汀说明书明确规定禁用于“同时使用环孢素的患者”, 现汇报 1 例瑞舒伐他汀与环孢素合用致急性肝损伤、肌痛的病例, 并对用药错误的机理和原因进行分析, 为广大医药工作者及早识别他汀类药物在中国人群中的不良反应提供参考, 为杜绝此类现象的再次发生提供警示和教育, 为患者的用药安全保驾护航。

1 临床资料

患者王某, 女, 身高 158cm, 体重 73.5kg, 身体质量指数 (BMI) 29.44 kg · m⁻²。5 年前确诊为 2 型糖尿病, 规律口服“二甲双胍 1g bid po、格列美脲 4mg bid”, 自诉血糖控制尚可, 偶有四肢发凉及肢端麻木症状。1 月前因“大疱性类天疱疮”就诊, 应用激素后血糖控制欠佳, 应用“甘精胰岛素 16iu.qn 门冬胰岛素 16iu 18iu 20iu 三餐前皮下注射”, 血糖仍控制不佳, 为求进一步诊治于 2025 年 5 月 24 日入住某三甲医院。既往史: “大疱性类天疱疮”病史 1 月, 目前“甲

泼尼龙片 40mg po qd, 环孢素软胶囊 150mg po bid、度普利尤单抗注射液 300mg 皮下注射 2 周一次”。

本次入院诊断: 2 型糖尿病, 2 型糖尿病伴多个并发症, 大疱性类天疱疮。诊疗经过: 患者 2025 年 5 月 24 日入院后, 给与胰岛素泵持续皮下输入门冬胰岛素和二甲双胍缓释片 1.0g, po, bid 联合降糖方案, 给与巴曲酶注射液 5 万 U+0.9% 氯化钠注射液 250ml, ivgtt, qod 改善周围神经病变。每日监测三餐前、三餐后 2 小时、睡前血糖, 根据血糖情况调整门冬胰岛素的用量。2025 年 5 月 26 日多普勒超声示: 右侧锁骨下动脉起始处后壁内中膜增厚, 右侧颈动脉斑块形成, 右侧股总动脉斑块形成, 参考一周前外院低密度脂蛋白 2.239mmol/L, 给与瑞舒伐他汀 10mg, po, qd 降脂治疗。2025 年 5 月 28 日复查血常规、肝肾功, 均无异常。2025 年 5 月 29 日甲泼尼龙片减量为 32mg po qd, 行糖耐量和 C 肽、胰岛素释放检测。2025 年 5 月 30 日患者诉恶心、呕吐, 伴周身不适, 皮肤病变处可见多处色素沉着、局部溃疡, 部分溃疡处有少量渗出, 间断疼痛、瘙痒, 患者情绪焦虑, 给与甲氧氯普胺注射液 10mg, 肌肉注射, 呕吐症状缓解。2025 年 5 月 31 日患者仍诉恶心, 进食后呕吐, 给予甲氧氯普胺注射液对症处理后, 效果差, 给予托烷司琼注射液止吐, 恶心症状好转。傍晚患者诉月经来潮, 距末次月经间隔 3 月余,

停用巴曲酶注射液。17: 25 患者诉双下肢乏力，全身大汗，急查血常规、肾功、电解质、尿常规。血常规：白细胞 $15.48 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞计数 $14.23 \times 10^9/L$ ，淋巴细胞计数 $1.02 \times 10^9/L$ ，C- 反应蛋白 4.71 mg/L 。肾功电解质：肌酐 $50 \mu\text{mol/L}$ ，肾小球滤过率 113.83 ml/min ，钠 124 mmol/L ，氯 95 mmol/L ，葡萄糖 17.07 mmol/L ，血晶体渗透压 262.51 mOsm/L ，其他无异常。尿常规：尿糖 $4+$ ，酮体 $3+$ 。考虑糖尿病酮症，给与补液治疗。2025 年 6 月 1 日 9: 45 患者诉全身及腰背部疼痛明显，给与氟比洛芬酯注射液 $100 \text{ mg} + 0.9\% \text{ 氯化钠注射液 } 250 \text{ ml}$, ivgtt, 一次，11: 15 诉疼痛好转，NRS 评分 3 分；23: 50 又诉腰部疼痛，NRS 评分 7 分，给与盐酸氢吗啡酮注射液 1 mg 肌肉注射，一次。患者皮肤表面疱疹量有增加，个别疱疹破裂，考虑与减激素有关，患者半月前有摔伤史，腰背部疼痛不排除骨折等可能，全身疼痛不排除与皮损伤相关。2025 年 6 月 2 日 3: 30 诉月经出血量较多，全身不适，急查床旁子宫附件彩超结果未见明显异常，血压和生命体征正常；5: 40 再诉腰部疼痛，NRS 评分 7 分，给与盐酸氢吗啡酮注射液 1 mg 肌注；6: 10 诉腰部疼痛较前好转，NRS 评分 2 分。急查 12 导联心电图，综合超声心动图 + 室壁运动分析，均未见异常。急查肝肾功、电解质、凝血六项、血常规、心肌酶谱，结果回示。肝功能：丙氨酸氨基转移酶 1231 U/L ，天门冬氨酸氨基转移酶 2738 U/L ，碱性磷酸酶 272 U/L ，谷氨酰转肽酶 185 U/L 。肾功电解质：肌酐 $52.0 \mu\text{mol/L}$ ，肾小球滤过率 112.37 ml/min ，钠 125 mmol/L ，氯 93 mmol/L ，钙 1.91 mmol/L ，葡萄糖 10.80 mmol/L ，血晶体渗透压 257.80 mOsm/L 。心肌酶谱：肌酸激酶 82 U/L ，肌酸激酶同工酶 91 U/L ，乳酸脱氢酶 9443 U/L ，天门冬氨酸氨基转移酶 2738 U/L 。凝血 +D- 二聚体：凝血酶原时间 26.8 S ，PT 活度 33.0% ，国际标准化比值 2.35 ，活化部分凝血活酶时间 29.30 S ，纤维蛋白原 0.63 g/L ，凝血酶时间 66.8 S ，D- 二聚体 119.47 ug/ml ，纤维蛋白原降解产物 355.69 ug/ml 。急性心梗四项测定：N 端 -B 型脑钠肽前体 697 ，肌酸激酶同工酶 5.05 ng/ml ，肌红蛋白 27.0 ng/ml ，高敏肌钙蛋白 I 25.29 ng/L 。血常规 +CRP：白细胞 $44.31 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞计数 $40.72 \times 10^9/L$ ，淋巴细胞计数 $2.74 \times 10^9/L$ ，血小板 $57 \times 10^9/L$ ，C- 反应蛋白 7.35 mg/L 。考虑患者出现急性药物性肝损伤，合并感染？凝血功能障碍，DIC？该患者住院期间出现不明原因的全身肌痛和肝功能异常，经全院多学科会诊，均未发现原因，请药师会诊，药

师对患者用药进行梳理，发现除瑞舒伐他汀外均为既往长期药物，瑞舒伐他汀与环孢素存在配伍禁忌。再次床旁询问患者是否服用环孢素，患者明确环孢素为治疗天疱疮的自备药品，已规律服用一月余。停用瑞舒伐他汀、环孢素，给与保肝、抗感染、抗凝等对症治疗，10 天后患者病情稳定出院。该患者的药物不良事件是否与瑞舒伐他汀与环孢素的配伍禁忌直接相关呢？我们如何避免此类药物不良事件？药师通过文献检索和工作实践来揭开谜团。

2 讨论

2.1 药物不良事件关联性评价

目前已有的药物与不良事件 AE 之间的因果关系评估方法大致可分为 3 类：全面内省法、标准化法和概率法^[2]。尽管有多种因果关系评估工具可供使用，但至今尚无公认的因果关系判断的“金标准”^[3]。本次评价采用 Naranjo 评定法，Naranjo 评定法在标准化评估法中的接受度较高，使用较为广泛^[4]。

表 1 Naranjo 评定量表^[5]

项目	判断		
	是	否	未知
1 该 AE 之前是否有结论性报告	1	0	0
2 该 AE 是否发生在使用可疑药物之后	2	-1	0
3 停药或使用拮抗药后，AE 是否改善	1	0	0
4 再次给药，AE 是否再次出现	2	-1	0
5 除了可疑药物之外，是否还有其他原因可以引起该 AE	-1	2	0
6 给与安慰剂，AE 是否再次出现	-1	1	0
7 药物在血液（体液）中是否达到中毒浓度	1	0	0
8 AE 的轻重与否与剂量增减有关	1	0	0
9 既往使用该药或相似药物是否发生类似反应	1	0	0
10 该 AE 是有客观证据证实	1	0	0

Naranjo 评定量表设定 10 项与 AE 相关的医学问题及其对应的评分标准，逐项进行评分后结果分为 4 个等级：肯定 ≥ 9 分，很可能 $5\sim 8$ 分，可能 $1\sim 4$ 分，可疑的 ≤ 0 分，据此判定 AE 与药物的相关程度。根据 Naranjo 评定量表，该案例得分为 8 分，属于很可能，由此判定该不良事件与药物的相关程度为很可能。

2.2 他汀类不良反应

他汀类药物在中国人群中的不良反应胃肠道症状最为常见 3.942% ，其次是肝脏疾病 1.285% 、肌肉症状 1.174% 和神经系统症状 0.653% ，皮肤症状 0.217% 、心血管症状 0.145% 、泌尿系统症状 0.032% 及其他 0.013% ^[6]。美国国家脂质协会将他汀类相关肌肉不良事件分为肌痛、肌病、肌炎、肌坏死和横纹肌溶解 5 个类别。肌痛的特点是肌酸激酶 CK

水平正常，出现肌肉相关的不适症状，包括肌肉钝痛、酸痛、僵硬、压痛或者运动时或运动后不久的痛性痉挛，而症状描述可类似于流感等病毒综合征，发生率约占 5%–25%。肌病的主要症状是可伴或不伴 CK 水平升高，肌无力（并非由疼痛引起），发生率约占 0.1%。肌炎通常会伴有肌肉疼痛等症状及 CK 水平升高。肌坏死与基线 CK 水平（未使用他汀类药物治疗时）或根据年龄、种族和性别校正的正常上限相比，肌酶升高。其中轻度为 CK 升高至 3–10 倍，中度为 CK 升高至 10–50 倍，重度为 CK 升高至 50 倍或以上。横纹肌溶解为肌坏死伴肌红蛋白尿或急性肾衰竭（血清肌酐至少增加 0.5mg/dL (44 μmol/L)），发生率约占 0.01%^[7]。

2.3 他汀与环孢素禁止同时使用原因分析

瑞舒伐他汀的药品说明书中明确标注“瑞舒伐他汀禁用于同时使用环孢素的患者”。环孢素是一种强效的免疫抑制剂，主要通过肝脏细胞色素 P450 3A4 酶系统进行代谢，环孢素使用期间可能引起肾毒性和肝脏毒性，不良反应风险会随着环孢素剂量的增加而增加。有机阴离子转运多肽 1B1 (OATB1B1) 是一种药物转运蛋白，在肝脏中发挥重要作用，环孢素能够抑制 OATB1B1 的功能。瑞舒伐他汀进入人体后，需要通过有机阴离子转运多肽 1B1 (OATB1B1) 的作用，转运到肝细胞内，进行后续的代谢和排泄。当瑞舒伐他汀和环孢素合用时，环孢素与 OATB1B1 结合，阻止瑞舒伐他汀与 OATB1B1 的正常结合和转运，瑞舒伐他汀被滞留在血液中，无法进入肝脏代谢和排泄，导致血液中瑞舒伐他汀浓度升高 7 倍，不影响环孢素的血药浓度^[8]。

2.4 出现合并用药的原因分析

瑞舒伐他汀与环孢素合用属于被广泛认知的配伍禁忌，那么这名患者为什么能突破医嘱开立、审方、调剂系统的重重把关呢？

(1) 自备药管理的漏洞。医院信息系统未将自备药与住院期间使用药品联网管理，这也是绝大多数医院自备药品管理的困境。自备药藏在日常治疗的需求中，却难以阳光闭环管理。该患者的环孢素属于自备药品，只在入院时的既往病史和医嘱中简单记录，在医院的用药系统中并没有记录，所以开立瑞舒伐他汀的医嘱时，审方系统并未识别到存在瑞舒伐他汀与环孢素合用的情况，所有的拦截系统都对其未发挥作用。

(2) 临床医生对瑞舒伐他汀的认识不够深入。长久以

来，我们对瑞舒伐他汀不良反应的认识不足，对他汀的不良反应只聚焦于 CK 值升高的横纹肌溶解，而对于中国人群常见的胃肠道症状和神经系统症状常常忽略。肌肉症状中肌痛最常见，肌痛伴或不伴 CK 值的升高^[9]。一个很大的误区就是他汀引起的肌痛必然伴随 CK 值升高，CK 值不高就与他汀无关。这个患者恰恰是一个 CK 值不高的肌痛，该患者从出现胃肠道反应到月经来潮的两天时间内，未识别出是服用他汀的不良反应，患者出现肌痛时，邀请疼痛科、骨科等多学科会诊，因为 CK 值正常，都否定了与他汀的相关性，直到药师会诊，才重新考虑是药物引起的急性肝损伤。这个案例充分暴露出临床医生对他汀类药物不良反应缺乏深入全面的认识。

(4) 临床药师的缺位。该病区没有驻科临床药师，尚未深入开展药学监护工作。该患者的治疗经过可以看到，临床医生遇到问题时，我们药师是最后被寻求帮助的。

2.5 优化方案

(1) 他汀类药物与环孢素联合使用的解决方案探索：瑞舒伐他汀和匹伐他汀的药品说明书明确禁止与环孢素合用。阿托伐他汀的药品说明书中没有禁止与环孢素合用的提示，但是阿托伐他汀常规剂量与环孢素合用同样不安全，环孢素 5.2mg/kg/ 日稳定剂量与阿托伐他汀 10mg/ 日服用 28 天后，阿托伐他汀 AUC 比率为 8.69，因此阿托伐他汀与环孢素合用，日剂量应小于 10mg^[10]，最好从 5mg/ 日开始使用，并密切监测不良反应。辛伐他汀与普伐他汀在与环孢素联合使用时，也需要降低剂量，辛伐他汀推荐剂量为 5mg/ 日，逐渐增加剂量，最大剂量为 10mg/ 日；普伐他汀推荐 10mg/ 日起始，逐渐增加剂量，最大剂量为 20mg/ 日。氟伐他汀与环孢素合用时不用调整剂量，但同样需要密切监测不良反应。

(2) 建立自备药安全管理体系。目前，大多数医院的自备药医嘱在病历中以嘱托的形式存在，未纳入医院的审方系统中，药师无法通过审方系统进行审核，导致自备药管理缺乏有效、系统地监管。药学部应联合信息科加强药品信息化建设，将自备药品医嘱和常规药物的处方或用药医嘱统一纳入审方软件，通过审方系统进行有效审核和拦截^[11]。

(3) 强化不良反应的认识。药师应根据本院的药品使用目录，对临床使用科室广、常用的慢病药品，进行广泛的不良反应宣教。本案例中的瑞舒伐他汀，每个科室都可能会

使用，但真正了解他汀类药物、能够及时识别他汀类药物不良反应的医生并不多。

(4) 加速驻科临床药师工作的开展。驻科临床药师深度融合治疗工作，对临床用药的合理性、有效性、安全性进行监护，为科室医护提供药学知识培训，全力保障患者的用药安全。

(5) 药师自身综合技能的提升。广大药师要抓住国家大好政策的机遇，深化专业知识，强化专业技能，提升临床实践能力，精准沟通技巧，加大与医疗团队的协作，让医护和患者认可药师，真正发挥合理用药的核心作用。

3 小结

药品不良事件是医疗领域不可忽视的问题，特别是医疗差错与事故。通过对这一药品不良事件的深入剖析，我们看到药品相互作用对药品使用安全起着至关重要的作用，把好配伍禁忌关是药师在医疗团队中的重点工作；医院信息系统对备用药管理的缺失、医务人员对药品不良反应认识的不足，都是我们需要深入反思和改善的地方。未来，我们应充分借助 AI 技术，完善备用药管理制度，构建更加完善的药物安全检测与预警机制，同时大力推进驻科药师工作，切实保障患者的用药安全。

参考文献：

- [1] 尹航, 郭鑫, 等. 915 例药品不良事件用药分析 [J]. 中国药物应用与监测, 2017, 14(5): 289–292, 316
- [2] 房虹, 贾硕鹏, 王海学, 等. 药物不良事件因果关系评估方法及实施步骤讨论 (J). 中国临床药理学杂志, 2024, 40 (2) : 0299–0304
- [3] DAVIES E C, ROWE P H, JAMES S, et al. An investigation of disagreement in causality assessment of adverse drug reactions [J]. Pharmaceutical Medicine, 2011, 25(1): 17–24.
- [4] 房虹, 贾硕鹏, 王海学, 等. 药物不良事件因果关

系评估方法及实施步骤讨论 (J). 中国临床药理学杂志, 2024, 40 (2) : 0299–0304

[5] NARANJO C A, BUSTO U, SELLERS E M, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions [J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239—245.

[6] Tsui, L, Ye, P, Xu, S, et al. Adverse drug reactions of statin therapy in China from 1989 to 2019: a national database analysis. EUR J HOSP PHARM. 2022; 30 (e1): e82–e89.

[7] Rosenson, RS, Baker, SK, Jacobson, TA, et al. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. J CLIN LIPIDOL. 2014; 8 (3 Suppl): S58–71.

[8] Uchida, M, Tajima, Y, Kakuni, M, et al. Organic Anion–Transporting Polypeptide (OATP)–Mediated Drug–Drug Interaction Study between Rosuvastatin and Cyclosporine A in Chimeric Mice with Humanized Liver. DRUG METAB DISPOS. 2017; 46 (1): 11–19.

[9] Rosenson, RS, Baker, SK, Jacobson, TA, et al. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. J CLIN LIPIDOL. 2014; 8 (3 Suppl): S58–71.

[10] Yanzhang Jiang, Jinxiang Yang. WHO 全球药物不良反应信息 [J]. 药物流行病学杂志, 2009, 3: 219–219

[11] 张冬纳, 翟书会, 何广宏, 等. 基于 JCI 标准构建我院住院患者自备药安全管理模式 [J]. 中国药房, 2014, 25(13): 1187–1189.

作者简介: 张瑜 (1986—), 女, 汉族, 河南郑州人, 本科, 河南省肿瘤医院药学部, 擅长糖尿病、冠心病、高血压、高血脂等慢病管理。

柴东燕 (1982—), 女, 汉族, 河南郑州人, 本科, 河南省人民医院, 副主任药师, 主要从事临床药学工作。

基金项目: 河南省医学科技攻关计划软科学项目 (RKK202402004)