



• 临床病例报告 •

1 例羟考酮加量引起急性混合型肝损伤的癌痛 病例报告及文献综述 *

安鹏姣^{1,3} 王丹丹^{1,4} 洪天配² 任振宇^{1△}(北京大学第三医院¹ 药学部; ² 内分泌科, 北京 100191; ³ 中国医学科学院北京协和医院药剂科, 北京 100730;⁴ 广西医科大学第一附属医院药学部, 南宁 530021)

羟考酮是一种纯阿片受体激动剂, 常用于中至重度疼痛的治疗, 镇痛效率是口服吗啡的 1.5~2 倍, 生物利用度也较口服吗啡更高, 可作为癌痛一线治疗药物^[1-3]。临床常用含羟考酮的药物包括盐酸羟考酮缓释片、盐酸羟考酮注射液、氨酚羟考酮片等。便秘、恶心、嗜睡、头晕等是羟考酮常见的不良反应, 但羟考酮引起的肝损伤却少有报告。盐酸羟考酮缓释片说明书中仅提及临床试验中曾出现丙氨酸氨基转移酶升高, 上市后经验曾报告胆汁淤积性肝炎, 但未见羟考酮剂量增加导致肝损伤的相关研究^[4]。本文报道 1 例羟考酮单次剂量加倍诱发急性混合型肝损伤的癌痛病例, 并对目前羟考酮相关的药物性肝损伤的文献进行了系统检索和综述, 为临床提供警示与参考。

1. 一般资料

病例: 男性, 46 岁, 因“间断排尿后腹痛 3 年, 膀胱副神经节瘤术后多发转移 2 年余”于 2023 年 12 月 15 日入院。病人于 2020 年 11 月行经尿道膀胱肿瘤电切 + 腹腔镜下膀胱嗜铬细胞瘤切除术, 术后病理回报提示肾上腺外副神经节瘤。2021 年 7 月行 PET-CT 提示双肺多发转移、肝多发转移、骨多发转移, 予达卡巴嗪 + 长春新碱 + 环磷酰胺方案化疗 8 周期, 并予奥曲肽微球治疗 3 次, 疗效评估为部分缓解。2023 年 7 月病人无明显诱因出现右侧肩及上肢疼痛不适, 行 CT 检查提示肿瘤颈椎转移, 再次予上述方案治疗, 效果不佳。2023 年 9 月肾上腺髓质全身显像 (I131-MIBG) 提示右项骨、颈根部、右侧锁骨区、左侧肋骨、下腹部正中多处副神经节瘤转移, 给予替莫唑胺 2 个疗程抗肿瘤治疗, 以及口服盐酸曲马多缓释片 (200 mg, q12 h)、普瑞巴林胶囊 (75 mg, tid)、盐酸羟考酮缓释片 (20 mg,

q8 h)、氨酚羟考酮片 (1 片, q12 h) 镇痛治疗。2023 年 12 月 15 日, 因 C₆ 椎体转移脊髓受压, 颈痛和上肢疼痛明显, 为行颈椎手术收入我院。病人入院时体温 36.0℃, 脉搏 73 次/分, 呼吸 18 次/分, 血压 140/87 mmHg, 查体无明显异常。肠鸣音正常, 精神、饮食、睡眠可, 偶有便秘, 1~3 天排便 2 次。入院后查血常规、尿常规、肝肾功能未见明显异常。

诊疗经过: 病人主诉疼痛, 初始治疗延续上述外院镇痛方案, 数字分级评分法 (numerical rating scale, NRS) 评分 6~7 分, 疼痛控制不佳, 入院第 6 日普瑞巴林口服剂量增加为 150 mg, bid, 第 7 日加用芬太尼透皮贴剂 4.2 mg, q72 h。2 日后病人出现双上肢皮肤发痒、便秘和排尿困难, 不能耐受, NRS 评分 5~6 分, 遂停用芬太尼透皮贴剂。入院第 13 日, 行全院多学科会诊, 调整镇痛方案: 停用盐酸曲马多缓释片, 盐酸羟考酮缓释片由 20 mg, q8 h 调整为 40 mg, q12 h, 余不变, NRS 评分控制在 3~5 分。调整方案 5 日后 (2024 年 1 月 1 日) 病人肝酶异常升高, 为丙氨酸氨基转移酶 (alanine transaminase, ALT) 179.0 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate transaminase, AST) 344.0 U/L, γ-谷氨酰转肽酶 (gamma glutamyl transferase, GGT) 238 U/L。临床药师接受电话咨询并会诊, 考虑羟考酮相关性肝损伤不排除, 建议盐酸羟考酮缓释片减量为 30 mg, q12 h, 配合保肝治疗, 临床遵医嘱执行。2 日后病人肝酶指标回落, 7 日后基本恢复正常水平 (见表 1)。期间病人疼痛控制基本平稳, NRS 评分 2~3 分, 每日偶有 1~2 次爆发痛, NRS 评分 5 分, 予氨酚羟考酮片 1 片按需服用可缓解 (住院期间 NRS 评分及全部用药见表 2)。

* 基金项目: 北京大学第三医院人才孵育项目 (bysy2021023); 中央高水平医院临床科研业务费资助项目 (2022-PUMCH-B-059)

△ 通信作者 任振宇 renzhenyu@bjmu.edu.cn



表 1 部分肝功能实验室检查及 R 比值

指标 (参考范围)	2023-12-21	2023-12-26	2024-01-01	2024-01-02	2024-01-04	2024-01-07
ALT (< 50 U/L)	43.0	43.0	179.0	150.0	70.0	32.0
AST (< 40 U/L)	32.0	31.0	344.0	79.0	23.0	18.0
T-Bil (3.4~23.3 μmol/L)	6.6	15.0	9.3	7.0	8.5	7.9
D-Bil (≤ 6.8 μmol/L)	0.9	-	-	1.2	1.1	1.5
TP (65~85 g/L)	69.8	82.0	72.0	70.1	68.9	64.0
ALB (40~55 g/L)	43.5	46.6	39.6	42.1	41.5	39.8
ALP (45~125 U/L)	-	76.0	108.0	104.0	88.0	66.0
GGT (10~60 U/L)	未测	89.0	238.0	218.0	160.0	125.0
R (-)	-	1.41	4.14	3.61	1.99	1.21

丙氨酸氨基转移酶 (alanine transaminase, ALT); 天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate transaminase, AST); 总胆红素 (total bilirubin, T-Bil); 直接胆红素 (direct bilirubin, D-Bil); 血清总蛋白 (total protein, TP); 白蛋白 (albumin, ALB); 碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP); γ-谷氨酰转肽酶 (gamma glutamyl transferase, GGT); 正常值上限 (upper limit of normal, ULN); $R = (\text{ALT 实测值}/\text{ULN}) / (\text{ALP 实测值}/\text{ULN})$

表 2 住院期间疼痛评分及全部用药

日期	2023-12-15	12-16	12-17	12-18	12-19	12-20	12-21	12-22	12-23	12-24	12-25	12-26	12-27	12-28	12-29	12-30	12-31	2024-01-01~01-08
住院日	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10	D11	D12	D13	D14	D15	D16	D17	D18-D25
NRS 评分最大值	7					7	7		6	7			7	5				5
NRS 评分最小值	6					5	5		5	5			5	3				3
盐酸曲马多缓释片	200 mg q12 h 口服																	
氨酚羟考酮片	1 片 prn 口服												1 片 prn 口服					
镇痛药 盐酸羟考酮缓释片	20 mg q8 h 口服												40 mg q12 h 口服				30 mg q12 h 口服	
普瑞巴林胶囊	75 mg tid 口服					150 mg bid 口服												
芬太尼透皮贴剂								4.2 mg 外贴 once										
多烯磷脂酰胆碱注射液																		465 mg qd 静脉滴注
保肝药 注射用谷胱甘肽																		1.2 g qd 静脉滴注
双环醇片																		50 mg tid 口服
降压药 酚苄明片	10 mg tid 口服			10 mg qid 口服			20 mg tid 口服											

2. 讨论

本例病人既往口服盐酸羟考酮缓释片 20 mg, q8 h, 无明显不良反应; 剂量增加至 40 mg, q12 h 时, 单次剂量加倍, 随后发生 ALT、AST、GGT 显著升高。尽管氨酚羟考酮片中的对乙酰氨基酚也有引起急性肝损伤可能, 但病人住院期间持续使用氨酚羟考酮片, 每日 2~3 片, 肝损伤事件前后无停药、减量, 时间相关性不明确。大规模的回顾性研究未发现单用羟考酮与联用羟考酮/对乙酰氨基酚在肝毒性相关住院率之间存在差异^[5]。因此判断对乙酰氨基酚仅为伴随用药。羟考酮可引起肝功能异常说明书中已有提及, 上市后经验也表明该药可引起肝功能损伤^[4,6]。同时, 在疼痛药师建议下降低羟考酮缓释片剂量及配合保肝治疗后, 病人肝酶指标恢复正常且疼痛控制平稳。根据我国国家药品不良反应监测中心制订的不良反应该因果判断 5 条准则进行判断, 本例病人的肝损伤与羟考酮缓释片剂量增加相关。

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 按照病程可以分为急性 DILI 和慢性 DILI^[7]。依据国际医学组织理事会 (the Councils for International

Organizations of Medical Sciences, CIOMS) 制订的标准, 急性 DILI 基于受损靶细胞类型可以分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型和混合型, 通过计算 R 值进行区分, $R = (\text{ALT 实测值}/\text{ALT ULN}) / (\text{ALP 实测值}/\text{ALP ULN})$, $R \geq 5$ 为肝细胞损伤型, $R \leq 2$ 为胆汁淤积型, $2 < R < 5$ 为混合型。使用 Roussel Uclaf 因果关系评估法 (the Roussel Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM) 进行药物与肝损伤因果关系判断: 总分 > 8 为极可能, 6~8 为很可能, 3~5 为可能, 1~2 为不太可能, ≤ 0 则可排除^[8,9]。DILI 严重程度则按国际 DILI 专家工作组标准进行判定, 例如 1 级肝损伤 (轻度) 为 $\text{ALT} \geq 5 \times \text{ULN}$ 或 $\text{ALP} \geq 2 \times \text{ULN}$ 且 $\text{TBil} < 2 \times \text{ULN}$, 不存在症状性肝炎^[9]。依据以上标准, 可判断本例病人为羟考酮引起的急性混合型肝损伤, RUCAM 7 分 (很可能), 严重程度 1 级。

为全面了解羟考酮引起肝损伤的相关研究, 本研究对羟考酮相关肝损伤的文献进行了系统检索, 过程遵循系统评价和 Meta 分析的首选报告项目 (preferred reporting items for systematic review and

meta-analysis protocols, PRISMA) 声明, 检索来源包括 PubMed、Scopus 和 CINAHL, 检索日期截至 2024 年 1 月 21 日。检索关键词包括 “oxycodone” “liver injuries” 及两词的相关变式, 使用布尔逻辑词进行连接, 共检索到 705 篇文献, 其中羟考酮相关肝损伤的病例报告仅有 4 篇: 1 篇文献因报告语言为西班牙语且未能找到文献全文而排除^[10]; 2 篇文献报告了由羟考酮/纳洛酮转换至羟考酮单药治疗导致的肝功能恶化^[11,12]; 另 1 篇文献报告了 1 例 34 岁男性在 T₁₁ 椎体切除术后接受羟考酮镇痛时出现胆汁淤积性黄疸和严重瘙痒^[13]。除病例报告外, 羟考酮相关肝损伤的文献仅有 1 篇羟考酮/纳洛酮联合用药的回顾性研究和 2 篇羟考酮/对乙酰氨基酚联合用药的回顾性研究^[5,14,15]。所有研究中均未涉及羟考酮剂量增加与肝损伤的相关性。因此本例为羟考酮剂量增加引起肝功能损伤的首例病例报告。

既往已知羟考酮通过 CYP2D6 和 CYP3A4 代谢^[3], 因此这两种酶的抑制剂可能导致羟考酮血药浓度升高, 不良反应风险增加。但该病人住院期间与羟考酮伴随使用的对乙酰氨基酚、酚苄明、普瑞巴林均非强效 CYP2D6 和 CYP3A4 肝酶抑制剂, 几乎不可能通过药物相互作用导致不良反应发生。儿茶酚-O-甲基转移酶、阿片类受体的基因多态性可能也对羟考酮的不良反应有一定影响^[16], 但在文献检索中未发现与羟考酮导致肝损伤相关的研究, 因此本例不良反应机制有待进一步探究, 不能除外与本病例伴随肿瘤的肝脏多发转移导致敏感性增加。

本病例报告提示, 在伴发肝脏病变人群, 即使肝功能正常的情况下, 羟考酮单次剂量增加过快过高也可能导致病人急性肝功能损伤。该病例首次提示阿片药物单次给药剂量的调整幅度可能影响病人肝功能。而且阿片镇痛缓释剂应遵循说明书推荐给药频次, 每 12 小时 1 次给药, 而不是每 8 小时 1 次。当疼痛控制不佳时, 应合理增加基础镇痛的缓释剂单次剂量, 剂量增加不宜过高过快。调整过程中注意密切监测病人临床表现及检验指标, 保证病人用药安全。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, *et al.* Oxycodone for cancer-related pain[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2022, 6(6):Cd003870.
- [2] 李雪, 赵庆国. 晚期肿瘤病人使用小剂量阿片类药物中毒 1 例 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(8):639-640.
- [3] Robert A. Swarm JMY, Julia L. Agne, Doralina L. Anghelescu, Madhuri Are, Sorin Buga, Marcin Chwistek, David Copenhaver, *et al.* Adult cancer pain, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[Z]. National Comprehensive Cancer Network, 2024.
- [4] OXYCONTIN-oxycodone hydrochloride tablet, film coated, extended release[Z]. DailyMed; National Institute of Medicine, 2023.
- [5] Duh MS, Vekeman F, Korves C, *et al.* Risk of hepatotoxicity-related hospitalizations among patients treated with opioid/acetaminophen combination prescription pain medications[J]. Pain Med, 2010, 11(11):1718-1725.
- [6] Björnsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database[J]. Dig Liver Dis, 2006, 38(1):33-38.
- [7] 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南 [J]. 肝脏, 2015, 20(10):750-767.
- [8] Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries[J]. J Clin Epidemiol, 1993, 46(11):1323-1330.
- [9] 马世武, 刘成海, 刘晓琰, 等. 中国药物性肝损伤诊治指南 (2023 年版) [J]. 胃肠病学, 2022, 27(6):341-375.
- [10] Peña Irún Á, Bengochea Botín E, Bengochea Botín P, *et al.* Oxycodone hepatotoxicity in a patient with non-alcoholic fatty liver disease without fibrosis[J]. Semergen, 2023, 49(4):101926.
- [11] Burns E, McWilliams K, Ross C. A cautionary tale of oral naloxone[J]. J Pain Symptom Manage, 2014, 47(2):e1-e2.
- [12] Franklin AE, Lovell MR, Boyle F. A Case of opioid toxicity on conversion from extended-release oxycodone and naloxone to extended-release oxycodone in a patient with liver dysfunction[J]. J Pain Symptom Manage, 2017, 53(2):e1-e2.
- [13] Ho V, Stewart M, Boyd P. Cholestatic hepatitis as a possible new side-effect of oxycodone: a case report[J]. J Med Case Rep, 2008, 2:140.
- [14] Clark K, Byrne P G, Hunt J, *et al.* Pharmacovigilance in hospice/palliative care: de-prescribing combination controlled release oxycodone-naloxone[J]. J Palliat Med, 2020, 23(5):656-661.
- [15] Mort JR, Shiyanbola OO, Ndehi LN, *et al.* Opioid-paracetamol prescription patterns and liver dysfunction: a retrospective cohort study in a population served by a US health benefits organization[J]. Drug Safety, 2011, 34(11):1079-1088.
- [16] 刘金玉, 刘东, 张程亮, 等. 基因多态性与羟考酮个体差异相关性的研究进展 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2017, 23(9):686-690.