

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003 年 6 月 15 日 第 11 卷 第 6 期 (Volume 11 Number 6)



6/2003

ISSN 1009-3079



名誉总编辑
潘伯荣
总编辑
马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI®-E, Research Alert®,
Current Contents®/Clinical Medicine, Journal Citation Reports®
Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/
Excerpta Medica 收录. 2001 年 JCR® 报告 WJG 影响因子
1.445. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/
Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告:
世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2003 年 6 月 15 日 第 11 卷 第 6 期 (总第 110 期)

述 评	689 肝脏胶原蛋白检测进展与评析 刘成海
病毒性肝炎	693 甲型肝炎减毒活疫苗(LA-1 株)大规模免疫长期效果观察 龚健,李荣成,徐志一,江世平,罗东,杨进业,李艳萍,陈修荣,黄贵彪,凌文武,韦光武,汪莹怡 697 HCV-Fc 融合基因疫苗真核表达载体的构建及表达 冯志华,王全楚,周永兴,郝春秋,聂青和 701 胸腺肽 $\alpha 1$ 对慢性乙型肝炎患者免疫系统的影响 段国荣,聂青和,周永兴,王全楚,田长印,刘拉羊,薛红安 705 蛋白激酶 C 对肾小球前小动脉平滑肌细胞 I 型 IP_3 受体表达影响 王静艳,刘沛,韩峰
肝 癌	708 抗肝癌单链免疫毒素基因修饰的 PBMCs 在动物体内的抑瘤作用 程虹,刘彦仿,张惠中,沈万安,张菊,张静 712 经皮穿刺氩氦刀冷冻治疗肝癌 31 例 钱国军,陈汉,吴孟超 716 大鼠肝细胞癌形成过程中 MMP-2mRNA 的表达及应用 BB-94 的影响 张志,方石岗,高毅,蒋泽生,孙尔维
基 础 研 究	719 西安酒精性肝病流行病学 鲁晓岚,陶明,罗金燕,耿燕,赵平,赵红莉 723 蛋白激酶 C 在肝细胞缺氧预处理中的作用 单毓强,高毅,王瑜,潘明新 726 肝硬化不同病期 ET-1,NO 对离体肝脏血流动力学的调节作用 姚冬梅,姚希贤,杨川杰,冯志杰,房红梅,高军萍 730 大鼠肝纤维化中细胞外信号调节激酶的作用 梁增文,张国,王天才 733 环氧合酶-2 反义核酸对人胆管癌细胞增生的影响 吴高松,武小勇,邹声泉,裘法祖 737 ONO-3403 对胆囊收缩素刺激的大鼠胰腺外分泌的影响 陈少夫,刘维新,山本光胜,大槻真 741 内皮抑素-可溶性血管内皮细胞生长抑制因子融合基因重组腺病毒的包装与鉴定 李喆,潘欣,潘卫,曹贵松,闻兆章,方国恩,戚中田,毕建威,华积德 745 激活素 A 对肝星状细胞细胞外基质合成的影响 刘清华,李定国,黄新,尤汉宁,潘勤,徐雷鸣,徐芹芳,陆汉明 749 脾静脉结扎诱导继发性脾功能亢进犬动物模型的评价 刘全达,马宽生,何振平,丁钧,董家鸿 753 IL-6 与整合素家族细胞黏附分子在大鼠急性坏死性胰腺炎合并多器官损伤模型中的表达 孙威,张俊东,赵滢,赵宇,王强
临 床 研 究	756 老年消化道多原发癌的早期诊断及综合治疗 蔡昌豪,吴本伊,吴道宏,邵勇,王孟薇
焦 点 论 坛	760 进一步深化慢性乙型肝炎诊断治疗的实用性研究 李梦东,聂青和 762 慢性乙型肝炎临床分度、诊断的一些问题 周永兴 766 慢性乙型肝炎的鉴别诊断及常见并发症 聂青和 768 特殊人群乙型肝炎的临床特点及处理 罗新栋,聂青和 772 病理学检测在慢性乙型肝炎诊断治疗中的价值 郎振为 775 经皮肝脏活体穿刺活检技巧及研究进展 滕光菊,聂青和 776 乙型肝炎的实验检查及其临床意义 郝春秋,聂青和 780 慢性乙型肝炎的抗病毒治疗 程明亮,吴亚云 783 慢性乙型肝炎的免疫治疗 施光峰 785 慢性乙型肝炎的中医药治疗 申德林,王全楚,焦栓林 787 乙型肝炎病毒携带者的诊断与治疗 江家骥,朱琪 789 慢性乙型肝炎肝纤维化的诊断与治疗 蔡卫民,张彬彬 791 乙型肝炎病毒慢性感染和肝癌发生 苏勤 795 治疗性疫苗-慢性乙型肝炎患者的希望 王全楚,聂青和
文 献 综 述	799 抗乙型肝炎病毒肝靶向药物制剂的研究进展 王九平,白雪帆 803 腺病毒载体的特点及其在 HCV 研究中的应用 郝春秋,冯志华,聂青和 806 HCVC 区 DNA 疫苗的研究现状 孙利,周永兴 810 病毒性肝炎基因治疗的研究和面临的挑战 贾战生,冯志华,周永兴

文献综述	815 抗 HCV 树突状细胞疫苗的制备及功能研究 王全楚,冯志华,周永兴 819 疫苗新概念及新型疫苗的研制 冯志华,王全楚 823 特殊状态下的逆行胰胆管造影检查术 智发朝 824 胃肠道出血的内镜诊治 陈村龙,宋于刚,周殿元 827 介入内镜学在胆胰疾病中的应用 刘思德 829 老年期消化性溃疡与恶性肿瘤溃疡、应激性溃疡的鉴别 吴保平,肖冰 831 老年人消化道急症 黄纯炽
研究快报	834 肠癌细胞 BAI1 基因表达的检测及其抗肿瘤作用 王志华,康熙雄,张智清,申宝忠,李莹 836 三氧化二砷对鸡胚移植胆管癌生长的抑制作用 喻智勇,王曙光,郑秀海,李昆 838 小鼠实验性肝损伤中 NO 的动态检测及意义 陈会松,柳利明,黄华,杨晋辉
临床经验	841 结肠黑变病 25 例 孙军,李岩 842 保留胰腺的脾动脉干及脾切除术在胃癌根治术中的意义 陈志新,胡建昆,张波,陈佳平,周总光 844 萎缩性胃炎临床证型分类研究 朱方石,姒健敏,王良静 846 叶酸对胃癌前细胞凋亡的影响 曹大中,刘顺英,赵建学 848 短肠综合征的远期并发症 4 例 周伟,江志伟,姜军,朱维铭,张佃良,李宁,黎介寿 851 幽门螺杆菌感染与慢性肝病的临床关系 焦建中,聂青和,赵春林,吴永胜,文绍先,吴群 853 内支架术与腔内近距离放射治疗联合应用治疗晚期食管癌 8 例 申宝忠,于友涛 855 组织黏合剂 Histoacryl 治疗胃静脉曲张活动性出血的疗效 曾黎明,陈村龙,智发朝 856 肝病患者血清肿瘤坏死因子 α 水平变化 徐学刚,张美稀,董惠芳,杨协珍,金树根,陈建杰,王灵台 859 尼美舒利引起肝脏损害 14 例 关英,徐峰,胡莲,周甘平 861 脾脏体积、脾静脉血流及血细胞计数在门静脉高压症分期中的意义 王秀艳,游晚功,施宝民,穆庆岭,吴泰璜 863 大连地区糖尿病患者与健康成年人肠内菌群的比较 孙艳,刘波,赵静玫,王海岩,徐和利,李雪松 865 影像学检查对肝门部胆管癌进展范围评价的临床价值 张国梁,韦斌,朱春兰,任旭 867 分离培养在 Hp 感染诊断中的重要地位 史济经,闵海阳,王青,杨慧芳,王洪涛,张振华 870 HBV 感染者 HBV DNA 与抗原抗体标志物的关系 陈雪娟,李刚,刘淑芳,陈文思,李桂侠 871 乙型肝炎肝组织中细胞间黏附分子-1 及 Fas 的表达及意义 张闯峰,郑瑞丹,孟家榕,郭以河,林福地 873 轮状病毒全身感染对肝胆胰的影响 姚英氏,李宁,欧巧群 877 良性肝病患者血清 AFP 升高的临床意义 程天霞 875 胆源性胰腺炎手术治疗 58 例 黄建勇,马清涌,马建新 879 经皮肝穿刺胆道引流治疗外伤后胆瘘 汪邵平,霍枫,张玉新,裴世强
病例报告	840 以肠梗阻为首表现的原发性小肠肿瘤 4 例 赵永玲,魏芳
编委来信	707 711 江学良
投稿细则	附 1-4 世界华人消化杂志投稿细则
封面故事	730 大鼠肝纤维化中细胞外信号调节激酶的作用 梁增文,张国,王天才

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名

(月刊)
创刊 1993-01-15
改刊 1998-01-25
出版 2003-06-15
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀
黄象谦
黄志强
黎介寿
刘耕陶
裘法祖
汤钊猷
王宝恩
危北海
吴孟超
吴咸中

张金哲
张学庸
赵东海
周殿元
社长总编辑 马连生
中文编辑 潘伯荣
王瑾晖
英文编辑 张建中
排版 李少华
校对 李天华

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号
E-mail:wcjd@wjgnet.com
出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市 2345 信箱
E-mail: wcjd @ wjgnet.com
http://www.wjgnet.com
电话 (010)85381892
传真 (010)85381893
印刷 北京科信印刷厂
发行 国内 北京报刊发行局
国外 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京 399 信箱)
订购 全国各地邮电局
邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市 2345 信箱)
电话:(010)85381892
传真:(010)85381893
2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外 检索系统收录

美国《化学文摘(CA)》
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》
俄罗斯《文摘杂志(PJ)》
中国科技论文统计与分析
中国学术期刊文摘
中国中医药信息服务网
中国生物医学文献光盘数据库
《中文科技资料目录(医药卫生)》
中国生物医学期刊目录数据库
中国医学文摘外科学分册(英文版)
中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点,除非特别声明.本刊如有印装质量问题,请向本刊编辑部调换.

ISSN 1009-3079
CN 14-1260/R

邮发代号 82-262
国外代号 M 4481

国内定价 每期 24.00 元 全年 288.00 元

广告经营许可证
1401004000050

尼美舒利引起肝脏损害 14 例

关英,徐峰,胡莲,周甘平

关英,徐峰,胡莲,中国人民解放军第一军医大学珠江医院临床药理科 广东省广州市 510280
周甘平,湛江市中心人民医院药剂科 广东省湛江市 528475
项目负责人:徐峰,510280,广东省广州市,中国人民解放军第一军医大学珠江医院临床药理科. andrewfxu@sina.com.cn
电话:020-61643555 传真:020-61643899
收稿日期:2003-01-04 接受日期:2003-01-14

摘要

目的:调查有关应用尼美舒利引起肝脏损害的病例报道,促进尼美舒利的合理用药.

方法:通过《中国生物医学文献数据库》及《美国国立医学图书馆网站》(Pub Med)检索尼美舒利引起肝脏损害的病例报道并进行分析整理.

结果:全球共有14例与应用尼美舒利有关的引起严重的肝损害病例报道,其中女12例(85.71%),男2例(14.29%);13例出现黄疸(92.86%),6例死亡(42.86%);2例有后遗症(14.29%),不合理用药3例(21.43%).因果关系评估:肯定3例,很可能7例,可能3例,可疑1例.

结论:尼美舒利有极高的致严重肝损害用药风险,建议应用尼美舒利应遵循下列原则:(1)肝脏损害患者禁用尼美舒利.(2)避免与有肝损害的药物联合应用.(3)长期应用尼美舒利的患者应定期检查肝功指标,必要时应及时停止使用.

关英,徐峰,胡莲,周甘平. 尼美舒利引起肝脏损害 14 例. 世界华人消化杂志 2003;11(6):859-860

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/859.asp>

0 引言

尼美舒利是1985年在意大利上市的新一代的非甾体抗炎镇痛药物^[1],选择性地抑制环氧氧化酶-2(COX-2),抑制炎症过程所有递质,抑制组胺的释放,临床上用于风湿痛、外伤痛、癌症疼痛等.尼美舒利因消化道副作用比较小而被临床广泛接受.近年来全球已有多起与应用尼美舒利有关的重度肝脏损害的报道,本文拟对全球因应用尼美舒利有关而造成肝损害的文献报道进行前瞻性调查,并对合理性用药进行初步评价.

1 材料和方法

1.1 材料 检索1996/2002《中国生物医学文献数据库》及《美国国立医学图书馆网站》(MEDLINE/PubMed)有关尼美舒利引起肝脏损害的文献.调查的文献来自以下几个国家:西班牙、爱尔兰、土耳其、中国、比利时、瑞士、美国等.

1.2 方法 建立表格,按照统一的调查内容对尼美舒利引起肝损害的报道逐项进行登记,包括患者年龄、性别、原患疾病、用药剂量、给药途径、服药天数、用药原因、合并用药、治疗结果、临床诊断、肝损害程度、转归等.因果关系评估方法:药物不良反应因果关系评价按我国卫生部药物不良反应监测中心颁布的标准分为肯定、很可能、可能及可疑4级标准及Van Steenberg et al^[2]采用的法国国际会议上达成共识的评分标准:即药物不良反应因果关系评分结果:>8分为肯定,6-8分为很可能,3-5分为可能,<3分为可疑.不良反应转归按其治疗的进程及结局分治愈、好转、有后遗症和因药物不良反应死亡4项.

2 结果

2.1 一般情况 患者年龄22-81岁,平均年龄57.7岁,女12例(85.71%),男2例(14.29%),用药剂量分别为100 mg/d、200 mg/d,全部为口服给药,用药天数最少有1 d(200 mg/d),最多229 d,平均用药60.2 d.用药原因包括:慢性腰痛2例、慢性关节炎2例、膝关节炎2例、类风湿性关节炎1例、关节痛2例,胶原病1例、胰腺癌1例、手外伤1例,变形性骨炎1例,未注明用药原因1例.所有患者否认曾患有肝炎、输血、酗酒、吸毒、吸烟、药物过敏等^[2-7].

2.2 合并用药情况 14例肝损害病例的报道中三例合并用药情况分别如下:病例1^[3]:22岁女性,因右手指骨外伤恢复期伤口感染服用尼美舒利200 mg/d,合并应用洛美沙星(200 mg/d)和三七总苷(150 mg/d).病例2^[4]:58岁女性,因患慢性腰痛服用尼美舒利200 mg/d,合并应用妊马雌酮(conjugated oestrogens).病例3^[5]:57岁女性,因患慢性腰痛服用尼美舒利100 mg/d合并应用兰索拉唑(20 mg/d)和奥沙西洋(每晚15 mg).上述3例中2例被诊断为:尼美舒利致暴发性肝衰竭并死亡,1例被诊断为药物性肝炎并有后遗症.

2.3 肝损害出现的时间、临床表现、临床诊断 14例服用尼美舒利后出现肝损害患者的临床症状都发生在用药1 wk以后^[2-7],主要临床症状依出现先后顺序包括:皮疹、恶心、呕吐、皮肤黄染.生化指标显示:肝功能异常,AST、ALT持续增高等.影像学检查结果有:胆囊壁增厚、胆汁淤积、肝脏表面不规则.组织学检查结果有:肝细胞坏死、外周小动脉桥坏死等.无心血管疾病、呼吸系统疾病的临床表现.临床诊断分别为:急性肝炎^[2]、药物性肝炎^[3]、暴发性肝衰竭^[4]、重症肝损害^[5]、重症肝炎^[6],急性胆汁淤积型肝炎^[7]等.

2.4 因果关系评估及转归^[2,3,5] 肯定3例,很可能7例,可能3例,可疑1例。其中6例死亡(42.86%),2例有后遗症(14.29%),6例恢复正常(42.86%)。不合理用药3例(21.43%)。

3 讨论

非甾体类抗炎药物系指化学结构中不含有甾体母核的一类具有解热镇痛抗炎作用的药物,解热作用通过抑制环氧合酶从而抑制PGE大量释放,纠正发热状态时热敏神经元感受温热的阈值上调,使体温调节中枢调定点恢复正常值达到降温;镇痛作用是通过抑制PG的合成,阻断PG的致痛作用及增敏作用而镇痛。这一类药物包括有:水杨酸类、苯胺类、吡唑酮类、吲哚美辛和硫茛酸、灭酸类、丙酸类、昔康类等^[8],由于消化系统及肝损害(每年5/10万)^[7]等方面副作用比较大,限制了他们的使用。

尼美舒利化学名4-硝基-2-苯氧基甲磺酰苯胺,选择性抑制环氧合酶-2,其突出的优点是较少的消化系统不良反应,肝损害发生率很低,约1/100万^[9],因而被广泛地应用于炎症性疼痛的治疗。

然而本次关于尼美舒利引起肝脏损害病例报告调查的结果显示:应用尼美舒利可能会引起严重的肝损害。调研结果显示有以下三个特点:(1)女性为多数(85.71%);(2)肝损害严重(40%死亡);(3)21.43%与合并应用有潜在的肝损害药物有关。

尼美舒利引起肝损害作用机制目前不清楚,推测可能是非特异性反应、药物代谢动力学参数及分子结构因素的影响^[2,3,6,7];人们正在探索尼美舒利引起肝损害的分子作用机制^[9,10]。Mingatto et al^[11]初步证明:尼美舒利可导致离体大鼠肝细胞损害,这种作用可能基于线粒体失偶联使ATP产生减少^[11]。

虽然尼美舒利造成的肝损害发生率很低,但由于其危害的程度十分严重,已造成了药源性疾病^[2-7],西班牙的药物警戒系统已经向医生发出警告:医生应该警惕尼美舒利引起药物性肝炎的可能性,一旦有可疑问题要及时停药^[12]。2002-05,西班牙、土耳其、爱尔兰已将该药物由市场撤出^[13]。

近年来药物性肝炎的报道逐渐增加,据统计,至少有1000多种药物可引起药物性肝炎^[14],引起药物性肝炎的因素很多,其中有药物本身因素、个体差异、疾病本身、药物相互作用、药物代谢动力学参数、合理用药、食物因素等。有些药物致药物性肝炎可以达到50%。及时发现并报道药物性肝炎对促进合理用药、保证药品安全有效、减少药源性疾病的发生意义重大。

我国对尼美舒利药物不良反应报道较少,可能有以下几个原因:(1)没有。(2)不重视。(3)发现与药物有关的肝损害,由于药物应用较多,不好下结论。(4)许多医院没有ADR监测专职人员。(5)从事ADR监测工作的专业人员的水平。笔者建议对尼美舒利的不良反应做大量本前瞻性的临床观察,指导合理用药。

我国ADR报告制度启动比较发达国家晚30a,至今只有14a的工作经验,临床对ADR报告重视不够,个别医疗单位在评职称过程中忽视或歧视ADR个案报道,误导医务人员追逐名利,急功近利,使许多医务人员放弃报道ADR个案报道,因此失去很多宝贵的临床资料。

本次调查结果提示应用尼美舒利确实存在潜在的严重肝损害的风险,相信这个数字还会增加。建议应用尼美舒利应遵循下列原则:(1)肝脏损害患者禁用尼美舒利。(2)应用尼美舒利应避免与有潜在肝损害的药物联合应用。(3)长期应用尼美舒利的患者应定期检查肝功指标,必要时应及时停止使用。

4 参考文献

- 1 丁长海,徐叔云,梅俏,徐建华,王金凯,李常玉,魏伟,孙桂华. 尼美舒利和萘普生随机双盲对照治疗类风湿关节炎. 中国临床药理学杂志 1998;15:9-13
- 2 Van Steenberg W, Peeters P, De Bondt J, Staessen D, Buscher H, Laporta T, Roskams T, Desmet V. Nimesulide-induced acute hepatitis: evidence from six cases. *J Hepatol* 1998;29:135-141
- 3 关英,徐峰. 洛美沙星、尼美舒利和三七总苷合用引起肝脏损害. 药物不良反应杂志 2002;4:129
- 4 McCormick PA, Kennedy F, Curry M, Traynor O. COX 2 inhibitor and fulminant hepatic failure. *The Lancet* 1999;353:40-41
- 5 Merlani G, Fox M, Oehen HP, Cathomas G, Renner EL, Fattinger K, Schneemann M, Kullak-Ublick GA. Fatal hepatotoxicity secondary to nimesulide. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:321-326
- 6 Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Gonzalez M. Fatal hepatitis associated with nimesulide. *J Hepatol* 2000;32:174
- 7 Romero-Gomez M, Nevado Santos M, Otero Fernandez MA, Fovelo MJ, Suarez-Garcia E, Castro Fernandez M. Acute cholestatic hepatitis induced by nimesulide. *Liver* 1999;19:164-165
- 8 竺心影. 药理学. 第3版. 北京:人民卫生出版社, 1987:121-129
- 9 Boelsterli UA. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. *Drug Saf* 2002;25:633-648
- 10 田耕,于皆平,罗和生,余保平,李建英. 环氧合酶-2在急性肝损害中的作用机制. 世界华人消化杂志 2002;10:24-27
- 11 Mingatto FE, Rodrigues T, Pigoso AA, Uyemura SA, Curti C, Santos AC. The critical role of mitochondrial energetic impairment in the toxicity of nimesulide to hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:601-607
- 12 Macia MA, Carvajal A, del Pozo JG, Vera E, del Pino A. Hepatotoxicity associated with nimesulide: data from the Spanish Pharmacovigilance system. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:596-597
- 13 褚燕君. 腺苷蛋氨酸治疗药物性肝炎19例. 世界华人消化杂志 2001;9:1344-1345
- 14 刘静,韩志友,韩修武,管德林,高居忠. 思美泰治疗环孢素肝中毒15例. 世界华人消化杂志 2001;9:602-603



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

