

- 内科杂志, 2009, 48 (6): 504-506.
- [4] ISO 18664: 2015 (E), Traditional Chinese Medicine—Determination of heavy metals in herbal medicines used in Traditional Chinese Medicine [S].
- [5] 李德鸿, 赵金垣, 李涛. 中华职业医学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 377-393.
- [6] 薛长江, 郝凤桐, 吴娜, 等. 不同原因所致非职业性汞中毒的临床特点分析 [J]. 环境与职业医学, 2011, 28 (2): 73-76.
- [7] 高珍珍, 杜旭芹, 朱晓莉, 等. 慢性汞中毒性肾病综合征的临床特征和治疗及转归分析 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2019, 37 (4): 265-268.
- [8] 孙亚威, 龙剑海, 彭晓波, 等. 39 例汞中毒肾病综合征临床分析 [J]. 军事医学, 2019, 43 (1): 73-76.
- [9] 赵凤玲, 陈新, 郭伟, 等. 汞中毒性肾病综合征临床病理分析 [J]. 中国职业医学, 2016, 43 (3): 281-284.

- [10] 乔增运, 李昌泽, 周正, 等. 铅毒性危害及其治疗药物应用的研究进展 [J]. 毒理学杂志, 2020, 34 (5): 416-420.
- [11] 李红梅, 李侠, 白金, 等. 2007—2018 年我国报告 155 例铅中毒误诊分析 [J]. 职业卫生与应急救援, 2019, 37 (6): 524-527.
- [12] 陈静, 杨万里, 胡雪. 砷中毒所致皮肤毒性的临床诊断及治疗 [J]. 中国现代医生, 2017, 55 (3): 78-81.
- [13] 刘勇, 纪华安, 蒋延英. 砷角化病患者皮肤临床表现及病理分析并文献复习 [J]. 中国全科医学, 2016 (6): 720-723.
- [14] 陈晓文, 李侠, 白金, 等. 砷中毒引起砷角化导致皮肤癌 3 例临床分析 [J]. 中国工业医学杂志, 2014, 27 (5): 339-340.
- [15] 郝凤桐. 特效解毒剂的临床应用 [J]. 职业卫生与应急救援, 2017, 35 (1): 23-27.

(收稿日期: 2023-02-08; 修回日期: 2023-03-25)

口服大量度洛西汀和氟伏沙明中毒 致肝损伤 1 例报道

A case report of liver injury caused by duloxetine combined fluvoxamine poisoning

郭兰兰^{1,2}, 周志强^{1,2}, 根加甫·阿尔布斯力^{1,2}, 张彤玥², 戴平², 文紫馨^{2,3}, 李雅倩², 赵立雯^{1,2}, 石隆珂^{1,2}, 管向东^{1,2}

(1. 山东大学公共卫生学院职业卫生与环境健康学系, 山东 济南 250012; 2. 山东大学齐鲁医院急诊科中毒与职业病科; 3. 山东大学护理与康复学院)

摘要: 报道 1 例口服大量抗抑郁药中毒患者, 因药物间相互作用导致急性肝损伤的诊治过程。经积极给予补液、利尿、保肝药物等对症支持治疗, 密切监测肝功能及生命体征变化, 患者治愈出院。提示应警惕安全性较高药物的过量毒性, 尤其是多种药物联合毒性作用。

关键词: 抗抑郁药中毒; 肝损伤; 治疗

中图分类号: R595.3 **文献标识码:** B

文章编号: 1002-221X(2023)04-0330-02

DOI: 10.13631/j.cnki.zggyyx.2023.04.013

选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 和 5-羟色胺/去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRI) 为抗抑郁药, 因其安全性高逐渐成为临床一线用药。其肝毒性较小, 致肝损伤病例报道较少^[1]。2022 年 9 月我院收治 1 例口服大量度洛西汀和氟伏沙明中毒导致肝损伤患者, 经积极治疗后痊愈出院。

1 临床资料

患者, 女, 16 岁, 学生, 既往有抑郁症病史 1

年, 平素规律服用度洛西汀 60 mg、氟伏沙明 50 mg, bid, 否认肝病史、酗酒史和其他疾病史。2022 年 8 月 28 日患者口服度洛西汀 48 片 (960 mg)、氟伏沙明 60 片 (3 000 mg) 后出现恶心、腹部不适, 约 1 h 后被送至当地医院洗胃, 输液时意识模糊、四肢不自主颤抖, 约 10 min 后恢复正常。8 月 29 日患者出现心动过速、双上肢不自主抖动和全身麻木, 当地医院诊治过程不详。9 月 2 日 10 时因“口服抗抑郁药 5 d”转入我院。入院查体: T 36.6 ℃, P 108 次/min, R 20 次/min, BP 102/62 mmHg。意识清, 精神可, 双侧瞳孔等大等圆, 直/间接对光反射敏感, 双肺呼吸音清, 未闻及干、湿性啰音。心律齐, 各瓣膜区未闻及杂音。腹部平坦, 肝脏肋下未触及。双下肢无水肿。实验室检查: 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 343 U/L, 天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 1 456 U/L, 乳酸脱氢酶 (LDH) 1 166 U/L, 肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 34.6 ng/ml, 总胆红素 (TbIL) 3.2 μmol/L, 间接胆红素 (IbIL) 1.8 μmol/L。血、尿常规, 凝血系列, 心电图未见异常。入院诊断: (1) 抗抑郁药物中毒; (2) 抑郁症。

患者入院后给予心电监护, 多烯磷脂酰胆碱

作者简介: 郭兰兰 (1997—), 女, 硕士研究生, 主要从事中毒与职业病基础与临床工作。

通信作者: 管向东, 主任医师, 博士生导师, E-mail: jianxiangdongvip@vip.163.com

(232.5 mg 静脉滴注) 保肝, 呋塞米 (20 mg 静脉注射, bid) 利尿, 多蒙特 (20 g 静脉滴注)、卡文 (1 920 ml 静脉滴注) 肠外营养。9 月 3 日, 患者感心慌、胸闷, 有恶心、无呕吐, 心率 126 次/min, 急查脑钠肽结果正常, 胸部 CT 未见明显异常, 予微量泵艾司洛尔 (32 mg/h) 降低心率。9 月 4 日, 实验室检查 ALT 143 U/L, AST 246 U/L, LDH 387 U/L, CK 5 909 U/L, CK-MB 5.7 ng/ml, TBiL 1.5 μ mol/L, IBiL 0.1 μ mol/L。9 月 7 日, ALT 51 U/L, AST 36 U/L, LDH 262 U/L, CK 357 U/L, CK-MB 4.3 ng/ml, TBiL 2.7 μ mol/L, IBiL 1.4 μ mol/L, 血清氨 < 9 μ mol/L; 无心慌、胸闷、恶心等症状, 当日出院。

2 讨 论

抑郁症的发病机制尚不明确, 单胺类神经递质学说占据重要的地位^[2], 三环类抗抑郁药 (TcAs)、单胺氧化酶抑制剂 (MAOI) 以及第二代抗抑郁药物 SSRI、SNRI 都是依据此假说产生。第二代抗抑郁药选择性高, 对其他受体几乎不具有亲和力, 副作用较小^[3], 安全性高, 临床应用广泛。第二代抗抑郁药过量是通过抑制神经系统突触前膜对 5-HT (5-HT) 的重吸收, 突触间隙过量 5-HT 与突触后膜上 5-HT 受体结合^[4], 出现头晕、恶心、呕吐、视力模糊、心动过速、多涎、躁动等症状, 严重时导致 5-HT 综合征, 出现精神状态改变、自主神经亢进和神经肌肉异常^[5]。本例患者中毒当天及次日出现的意识改变和四肢颤抖符合 5-HT 综合征的临床表现, 5 d 后仍有恶心、心率快等症状, 考虑 5-HT 过量所致; LDH、CK 及 CK-MB 升高可能与肌肉兴奋损伤有关。

度洛西汀代谢主要发生在肝脏, 生物转化涉及细胞色素 P450 系统, 其中 80% ~ 90% 代谢物通过 CYP1A2 和 CYP2D6 同位酶生成非活性代谢物^[6]。氟伏沙明也通过细胞色素 P450 系统代谢, 其中间产物可能介导肝毒性, 并有显著的药物-药物相互作用^[7]。虽然 SSRI 单独服用安全性高, 但与乙醇或其他药物同时过量服用其毒性可能会增强^[8]; 合用药物竞争相同的 CYP450 代谢途径时会增加肝毒性风险^[9]。氟伏沙明为 CYP1A2 抑制剂, 与度洛西汀合用时, 度洛西汀 AUC 增加约 6 倍, $C_{\max}$ 增加 2.5 倍, $t_{1/2}$ 增加约 3 倍^[10]。度洛西汀属于 SNRI, 肝毒性风险较氟伏沙明大^[1]。度洛西汀导致的肝损伤是人类 CYP450 特异性、代谢依赖的氧化应激引发的复杂肝损伤, 其作用机制包括潜在毒理团、萘环引发氧化应激, 肝线粒体

功能障碍^[11]。

药物性肝损伤 (DILI) 可分为内在型和特殊型两种, 本例属于内在型, 与服用药物剂量有关; 特殊型与剂量无关, 通常引起皮肤反应^[12]。DILI 临床表现包括肝细胞型、胆汁淤积型和混合型^[13], 本例患者以 ALT 升高为特征, 碱性磷酸酶 (AKP) 未见升高, 属肝细胞型。

SNRI 和 SSRI 过量无特效解毒剂, 主要是对症支持治疗, 早期为阻止药物的吸收, 常采用活性炭吸附或全胃肠洗消, 必要时行血液灌流。虽然新型抗抑郁药安全性较高, 但还需警惕其潜在的肝毒性, 尤其是联合用药的过量服用。

参考文献

- [1] Voican CS, Corruble E, Naveau S, *et al.* Antidepressant-induced liver injury: A review for clinicians [J]. *Am J Psychiatry*, 2014, 171 (4): 404-415.
- [2] 尹一淑, 刘军莲, 王佳平, 等. 抑郁症相关发病机制研究进展 [J]. *医学综述*, 2022, 28 (12): 2368-2372.
- [3] 万宏颖, 王珊, 武胜, 等. 氟伏沙明与度洛西汀治疗 60 岁后首发重度抑郁症患者的疗效观察 [J]. *中国合理用药探索*, 2022, 19 (10): 47-51.
- [4] Fitzgerald KT, Bronstein AC. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure [J]. *Top Companion Anim Med*, 2013, 28 (1): 13-17.
- [5] Martin TG. Serotonin syndrome [J]. *Ann Emerg Med*, 1996, 28 (5): 520-526.
- [6] Scanlon KA, Stoppacher R, Blum LM, *et al.* Comprehensive duloxetine analysis in a fatal overdose [J]. *J Anal Toxicol*, 2016, 40 (2): 167-170.
- [7] Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury [Z]. 2012.
- [8] Barbey JT, Roose SP. SSRI safety in overdose [J]. *J Clin Psychiatry*, 1998, 59 (Suppl 15): 42-48.
- [9] 蔡丽伟, 司天梅. 药物性肝损伤与抗抑郁药物综述 [J]. *精神医学杂志*, 2021, 34 (5): 458-463.
- [10] Vey EL, Kovelman I. Adverse events, toxicity and post-mortem data on duloxetine: Case reports and literature survey [J]. *J Forensic Leg Med*, 2010, 17 (4): 175-185.
- [11] Liu J, Li RH, Zhang TT, *et al.* High-content imaging of human hepatic spheroids for researching the mechanism of duloxetine-induced hepatotoxicity [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13 (8): 669.
- [12] Yokoi T, Oda S. Models of idiosyncratic drug-induced liver injury [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2021 (61): 247-268.
- [13] Isbister GK, Buckley NA. The pathophysiology of serotonin toxicity in animals and humans: Implications for diagnosis and treatment [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2005, 28 (5): 205-214.

(收稿日期: 2023-03-02; 修回日期: 2023-05-04)