

依诺肝素钠导致肝功能异常的表现及其危险因素的 Logistic 回归分析[△]

于鹏飞^{1,2*}, 赵 莉^{2#}(1. 滨州医学院附属医院药学部, 山东 滨州 256600; 2. 中日友好医院药学部, 北京 100029)

中图分类号 R973⁺.2 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)12-1524-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.12.024



摘要 目的:探讨依诺肝素钠导致肝功能异常的表现及影响因素。方法:通过医院信息系统,收集2021—2022年中日友好医院呼吸病区住院期间使用依诺肝素钠的患者病历资料,根据Roussel Uclaf因果关系评估法2015版,筛选出评价结果为“高度可能”“可能性大”和“可能”的患者,并进行分析。结果:入组患者506例,其中男性292例,女性214例;依诺肝素钠高剂量(100 AXaIU/kg,每12 h给药1次)217例,低剂量(2 000/4 000 AXaIU,1日1次)289例。其中38例患者(占7.5%)发生依诺肝素钠相关性肝功能指标异常(因果关系评价结果均为“可能性大”及以上),主要表现为氨基转移酶升高,胆红素水平正常。二元 Logistic 回归分析显示,高剂量组患者(31例)的肝功能异常发生率高于低剂量组(7例),差异有统计学意义($P < 0.001$);男性患者(29例)的肝功能异常发生率高于女性(9例),差异有统计学意义($P = 0.023$);年龄、吸烟史、饮酒史、用药时长各组间的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。停用、更换非肝素类抗凝药可以获得良好的转归。结论:依诺肝素钠导致的肝功能异常是一类可逆、初始症状缓和的不良反应,主要表现为氨基转移酶升高,更换非肝素类药物后能转归。高剂量依诺肝素钠及男性患者是发生肝功能异常的高危因素,临床使用依诺肝素钠过程中需加强对该类患者的用药监护。

关键词 依诺肝素钠;肝功能;氨基转移酶;胆红素

Abnormal Manifestations of Liver Function Induced by Enoxaparin Sodium and Logistic Regression Analysis of Risk Factors[△]

YU Pengfei^{1,2}, ZHAO Li²(1. Dept. of Pharmacy, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Shandong Binzhou 256600, China; 2. Dept. of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the abnormal manifestations of liver function induced by enoxaparin sodium and its influencing factors. **METHODS:** Medical records of patients who used enoxaparin sodium in the respiratory ward of China-Japan Friendship Hospital from 2021 to 2022 were collected through the hospital information system. According to Roussel Uclaf causality evaluation method 2015 edition, patients whose evaluation results were “extremely likely”, “highly likely” and “likely” were selected for analysis. **RESULTS:** A total of 506 patients were enrolled, including 292 males and 214 females. There were 217 cases of high dose (100 AXaIU/kg, q12 h) enoxaparin sodium and 289 cases of low dose (2 000/4 000 AXaIU, qd). Totally 38 patients (7.5%) developed abnormal liver indexes induced by enoxaparin sodium (the results of causality evaluation were “highly likely” and above), the clinical manifestations were mainly elevated transaminase, with normal bilirubin. Binary logistic regression analysis showed that the incidence of abnormal liver function in the high dose group (31 cases) was higher than that in the low dose group (7 cases), the difference was statistically significant ($P < 0.001$). The incidence of abnormal liver function in males (29 cases) was higher than that in females (9 cases), the difference was statistically significant ($P = 0.023$). There was no significant difference in age, smoking history, drinking history and duration of drug use ($P > 0.05$). Good outcomes can be obtained by discontinuation and replacement of non-heparin anticoagulants. **CONCLUSIONS:** Abnormal liver function induced by enoxaparin sodium is a reversible adverse reaction with initial remission of symptoms, mainly manifested by elevated aminotransferase, which can be cured after replacement of non-heparin

△ 基金项目:首都卫生发展科研专项项目(No. 首发 2020-1-2031)

* 主管药师。研究方向:抗凝药物个体化治疗。E-mail: yupf0321@163.com

通信作者:副主任药师。研究方向:抗凝药物个体化治疗。E-mail: apnol2005@126.com

drugs. High dose enoxaparin and male patients are high risk factors for abnormal liver function, and it is necessary to strengthen the drug monitoring of during clinical use of enoxaparin.

KEYWORDS Enoxaparin sodium; Liver function; Transaminase; Bilirubin

低分子肝素与普通肝素相比,其优势在于生物利用度高、抗凝作用持续时间较长、肝素诱导的血小板减少风险较低、骨质疏松发生率较低,最重要的是其量效关系更好,通常无需实验室监测。因此,除在某些特殊情况下,如术中抗凝、肺栓塞中高危、极限体重以及严重肾功能不全患者等,低分子肝素逐渐取代普通肝素成为临床最主要的胃肠外抗凝血药。依诺肝素钠是中日友好医院(以下简称“该院”)呼吸病区最常用的低分子肝素,其常见的不良反应中,除了出血,氨基转移酶升高同样能够影响用药进程。目前,尚未有文献对依诺肝素钠导致肝功能异常的危险因素进行分析。本研究对该院呼吸病区依诺肝素钠导致的肝功能异常情况进行统计与分析,旨在了解其发生概率、分布以及危险因素,并对低分子肝素导致肝功能异常的不良反提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 资料来源

资料来源于2021—2022年该院呼吸病区所有在院期间使用依诺肝素钠的患者。样本量根据 Logistic 回归分析的一般要求,阳性例数为自变量个数的5~10倍,本研究首先使用单因素分析,排除部分自变量,将4个自变量纳入 Logistic 回归分析。根据相关文献报道,低分子肝素导致的肝功能异常比例在4%~9%^[1]。因此,总样本量应在422~950例。纳入标准:年龄≥18岁,使用依诺肝素钠进行抗凝治疗,用药期间出现肝功能指标异常者。排除标准:妊娠期患者;有肝脏疾病史、肝功能异常病史的患者;入院时以及使用依诺肝素钠前存在肝功能指标异常(氨基转移酶、胆红素水平异常)的患者;联合应用可能影响肝功能的药物的患者。

1.2 方法

通过医院合理用药系统,收集上述限定时间内呼吸病区使用依诺肝素钠治疗的患者的电子病历。根据 Roussel Uclaf 因果关系评估法 2015 版,对患者病程记录、生命体征记录和实验室检查结果中的可疑事件进行收集并评价,结果为“高度可能”“可能性大”和“可能”,判定为依诺肝素钠导致的肝功能异常。评价结果由1名高级职称临床药师复核并确认。使用 Excel 软件记录发生不良反应患者的基本信息(姓名、性别、年龄、基础疾病等)、用药信息(用法、用量、用药时长等)、不良反应发生情况(发生时间、临床表现、辅助检查结果等)、不良反应的处理及预后。采用国际医学组织理事会(CIOMS)建立修订的药物导致肝损伤的判断分类标准,对肝损伤类型进行评定:(1)肝细胞损伤型,丙氨酸转氨酶(ALT)≥3倍正常值上限(ULN),且 $R \geq 5$;(2)胆汁淤积型,碱性磷酸酶(ALP)≥2倍ULN,且 $R \leq 2$;(3)混合型,ALT≥3倍ULN,ALP≥2倍ULN,且 $2 < R < 5$ [$R = (\text{ALT 实测值}/\text{ALT 的 ULN}) / (\text{ALP 实测值}/\text{ALP 的 ULN})$]。若ALT和ALP达不到上述标准,则称为“肝脏生化学检查异常”。

1.3 统计学方法

对依诺肝素钠导致肝功能指标异常的发生情况进行描述

性统计分析。首先,将性别、年龄、剂量以及可能存在的其他影响因素作为自变量进行 χ^2 检验,排除差异无统计学意义的自变量;然后,对剩余自变量进行二元 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 依诺肝素钠使用情况

共纳入506例使用依诺肝素钠的住院患者,依诺肝素钠的用法与用量包括高剂量(100 AXaIU/kg,每12 h给药1次)和低剂量(2 000/4 000 AXaIU,1日1次)(排除剂量调整患者)。其中,男性患者292例,女性患者214例;年龄18~89岁,平均(61±15)岁;使用依诺肝素钠高剂量的患者217例(占比42.9%),使用低剂量的患者289例(占57.1%);用药时长为1~22 d,平均(5±4) d。

2.2 依诺肝素钠导致肝功能异常的发生情况及其特点

506例患者中,有38例出现肝功能异常,发生率为7.5%。38例患者的Roussel Uclaf因果关系评估法(RUCAM)评分均>6分,属于“可能性大”和“高度可能”范畴。肝功能异常发生的潜伏期为3~12 d,平均(6±4) d。所有患者的氨基转移酶均升高,基础ALT水平为12~45 U/L,平均(25±17) U/L;升高后的ALT水平为55~389 U/L,平均(112±60) U/L;变化倍数为1~17倍,平均(5±4)倍,分布并无规律,见图1。3例患者的胆红素水平略高于ULN,但与氨基转移酶变化无平行关系。1例患者的ALP升高4倍,其余变化不大。根据CIOMS肝损伤分类标准,12例患者属于肝细胞损伤型,其余26例患者属于肝脏生化学检查异常。转归方面,24例患者更换非肝素类抗凝血药并加用保肝药物,8例患者停用依诺肝素钠并加用保肝药物,6例患者更换非肝素类抗凝血药出院。6例出院的患者未能进行监测,其余32例患者的氨基转移酶水平均出现下降,由于部分患者出院后未再就医,仅搜集到22例患者信息,其氨基转移酶均恢复至基线水平。

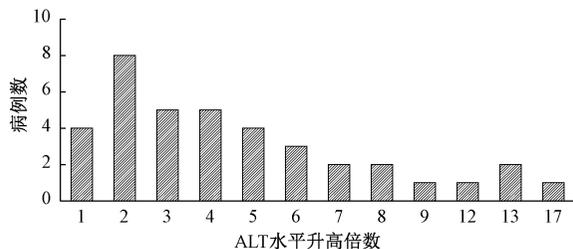


图1 患者的ALT水平升高倍数分布(n=38)

Fig 1 Distribution of patients with elevated ALT levels (n=38)

2.3 依诺肝素钠导致肝功能异常的可能因素

将性别、剂量、是否吸烟以及是否饮酒4个因素分别进行 χ^2 检验,结果显示,肝功能异常与肝功能正常的患者在性别、

剂量方面比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);而肝功能异常与肝功能正常的患者在饮酒史、吸烟史方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。筛选出可能影响肝功能的因素有年龄、出现肝功能异常时的用药时长,均为计量资料,直接纳入后续的回归分析。将性别、剂量、年龄以及用药时长作为自变量进行二元 Logistic 回归分析,结果显示,性别、剂量与肝功能异常的发生有显著影响,而年龄、用药时长与肝功能异常的发生无显著影响,见表2。

表1 依诺肝素钠导致肝功能异常的影响因素的 χ^2 检验

Tab 1 χ^2 test for influencing factors of abnormal liver function

变量	特征	肝功能异常/ 例($n=38$)	肝功能正常/ 例($n=468$)	χ^2	P	合计/例
性别	男性	29	263	4.862	0.016	292
	女性	9	205			
剂量	低	7	282	25.114	<0.001	289
	高	31	186			
吸烟	是	9	66	2.556	0.110	75
	否	29	402			
饮酒	是	8	55	2.789	0.095	63
	否	30	413			

表2 依诺肝素钠导致肝功能异常的影响因素的 Logistic 回归分析

Tab 2 Logistic regression analysis of influencing factors of abnormal liver function

自变量	β	S_x	Wald	P	OR	95%CI
高剂量(参照低剂量)	1.865	0.433	18.602	0.001	0.155	0.066~0.361
男性(参照女性)	0.912	0.402	5.161	0.023	2.490	1.133~5.469
年龄	-0.011	0.011	0.961	0.327	0.989	0.967~1.011
用药时长	0.020	0.043	0.216	0.642	1.020	0.937~1.110

3 讨论

3.1 肝素诱导肝功能异常的临床特点

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)指处方药物或者非处方药物所诱发的肝损伤,根据 CIOMS 关于 DILI 的判断标准,共分为3型,另外,部分患者的肝功能指标虽异常但未满足判断标准,则称为“肝脏生化学检查异常”,本研究将其与 DILI 统称为肝功能异常。已知能够引起 DILI 的药物多达1 000余种,且在不断增加^[2-3]。肝功能异常是最常见和最严重的药品不良反应之一^[4-5]。第1例由肝素诱导的肝损伤报告于1975年^[6]。文献报道,低分子肝素继发肝损伤的发生率为4%~9%^[1]。而本研究中依诺肝素钠导致肝功能异常的发生率为7.5%,符合上述区间。本研究中,患者的表现均为氨基转移酶升高,基本不伴有胆红素升高,也并未出现其他肝损伤的临床症状,与其他研究结果一致^[7],属于较缓和的不良反应。本研究中,38例患者氨基转移酶升高时的用药时长为3~12 d。其他大部分的研究中,这一时间约为1周^[7-10],也有文献报告2 d即出现了上述不良反应^[11],与本研究结果一致。患者停药或加用保肝药物后,氨基转移酶水平即有所好转,提示这种不良反应是可逆的。

3.2 肝素诱导肝功能异常的可能机制

肝素类药物引起氨基转移酶升高的机制尚不清楚,有研究者认为可能是由超敏反应所引起^[12-13]。也有研究者推断更

可能是肝素类药物对肝脏存在直接毒性作用。Hui等^[13]在使用依诺肝素钠造成肝功能异常的单个病例的组织学研究发现,肝细胞损伤是主要的表现形式,而患者血中缺乏浆细胞或者嗜酸性粒细胞,提示这种损伤可能并不是基于免疫过程的,但研究者也提及由于样本量太少,尚不能得出结论;Harrill等^[8]的研究进一步支持了上述观点,其发现依诺肝素钠导致的肝损伤会使患者血清中特异性肝细胞内生物标志物(如miR-122)和坏死细胞损伤相关的HMGB1蛋白表达增加,两者的表达水平均会在使用肝素后的几日内达到峰值,与本研究观察到的氨基转移酶升高的时间一致。结合本研究中患者的临床表现并无发热、皮疹或嗜酸性粒细胞增多等过敏症状,笔者更倾向于排除免疫机制的参与。

3.3 依诺肝素钠诱导肝功能异常的影响因素

《药物性肝损伤诊治指南》(2015年版,以下简称《指南》)中,药物导致肝损伤的影响因素包括患者因素(年龄、性别、妊娠、基础疾病)、药物因素(剂量、频次、疗程、相互作用)以及环境因素(烟酒等)。本研究在筛选患者时,剔除了能发生相互作用的药物。同时,38例出现不良反应的患者中,有部分患者存在高血压,但均控制良好,因此,也可以排除伴发疾病对肝功能指标的影响。

本研究发现,依诺肝素钠诱导肝功能指标异常存在量效关系。38例肝功能异常患者中,31例患者使用高剂量依诺肝素钠,7例患者使用低剂量依诺肝素钠,前者肝功能指标异常率更高,且差异有统计学意义($P < 0.001$),该结果和其他研究结果一致^[14-16]。一项I期临床研究中,给予健康志愿者1 mg/kg,每12 h给药1次的高剂量依诺肝素后,在>90%的志愿者中观察到血清ALT或天冬氨酸转氨酶无症状升高^[8]。由于免疫反应往往不具有剂量相关性,本研究从侧面证实了依诺肝素钠导致的肝功能指标升高可能是非免疫相关的。此外,本研究还将用药时长作为考察因素进行了回归分析,结果未发现存在明显影响,提示依诺肝素钠对肝功能的影响与暴露时间无关。

为了观察非药物因素对于依诺肝素钠导致肝功能异常的影响,本研究将患者饮酒史、吸烟史、年龄和性别纳入分析。其中,饮酒史($P=0.110$)、吸烟史($P=0.095$)在组间的差异无统计学意义($P > 0.05$)。男性患者肝功能异常发生率高于女性患者,差异有统计学意义($P=0.023$),提示性别是独立的影响因素。目前,关于吸烟与肝功能异常之间的关系的报道并不多。本研究中,饮酒对肝脏不良反应发生率的影响似乎与常识存在矛盾,RUCAM量表中也应将饮酒纳入高危因素。年龄方面,Guevara等^[16]发现,高龄是肝素导致肝功能异常的高危因素,RUCAM量表中也应将年龄纳入了影响药物导致肝功能异常的评价指标,但Yang等^[17]的研究结论则相反。本研究的统计分析结果发现,年龄对依诺肝素钠导致肝功能异常的发生无明显影响($P=0.327$),与Yang等^[17]的研究结论一致。

3.4 依诺肝素钠诱导肝功能异常的应对方案

药品说明书以及《指南》中并无依诺肝素钠导致肝功能异常后的处理措施。有研究结果表明,部分肝素类药物导致的

肝功能异常,会随着用药的继续而趋于改善^[18-19]。但是也有研究表明,这一异常不是自限性的^[20]。因此,应当给予适当处理。《指南》中关于药物诱导的肝功能异常的处理方案为:首先应停用诱发药物,绝大多数患者可自主恢复。治疗药物首推 N-乙酰半胱氨酸,激素类药物的使用需衡量利弊,异甘草酸镁可用于急性 DILI,双环醇、甘草酸制剂、水飞蓟素、熊去氧胆酸均有待验证。基于抗凝治疗在相关疾病中的重要地位,出现肝脏指标异常时应当进行药物替换。目前普遍认为,肝素类药物导致肝功能异常的机制和模式是一样的,因此,不建议进行同类替代。相比之下,大多数非肝素类抗凝血药导致的 DILI 发生率远低于肝素类药物,如华法林仅为 1.3%^[21];新型口服抗凝血药不仅 DILI 发生率低,而且使用更方便^[22]。本研究发生肝功能异常的 38 例患者中,6 例停用抗凝血药直接出院而无法继续监测;剩余 32 例均使用了保肝药物,其中 8 例经血栓风险评估后直接停用依诺肝素钠,其余 24 例更换了新型口服抗凝血药,32 例患者的氨基转移酶水平均降低。基于此,建议对于出现肝功能指标异常的患者,根据血栓风险停用依诺肝素钠或者更换非肝素类抗凝血药,并根据严重情况选用保肝药物。

综上所述,本研究通过对病区 2 年内使用依诺肝素钠的患者发生肝功能异常的情况进行分析,明确了其发生特点,从侧面证实其机制可能是直接肝细胞损伤,性别、药物剂量是独立的影响因素,并根据相关文件和研究成果提出了应对策略。依诺肝素钠导致的肝功能异常虽发病较缓和,但在某些情况下,如联合应用同样影响肝功能的药物或者存在其他影响肝功能的疾病时,应当引起临床的重视。

参考文献

- [1] CARLSON M K, GLEASON P P, SEN S. Elevation of hepatic transaminases after enoxaparin use: case report and review of unfractionated and low-molecular-weight heparin-induced hepatotoxicity[J]. *Pharmacotherapy*, 2001, 21(1): 108-113.
- [2] STIRNIMANN G, KESSEBOHM K, LAUTERBURG B. Liver injury caused by drugs: an update[J]. *Swiss Med Wkly*, 2010, 140: w13080.
- [3] BUNGHORNTAVAKUL C, REDDY K R. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 37(1): 3-17.
- [4] BJÖRNSSON E S, BERGMANN O M, BJÖRNSSON H K, et al.

Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(7): 1419-1425, 1425. e1; quiz e19-e20.

- [5] MIGUEL A, AZEVEDO L F, ARAÚJO M, et al. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2012, 21(11): 1139-1154.
- [6] OLSSON R, KORSAN-BENGTSEN B M, KORSAN-BENGTSEN K, et al. Serum aminotransferases after low-dose heparin treatment. Short communication[J]. *Acta Med Scand*, 1978, 204(3): 229-230.
- [7] HAHN K J, MORALES S J, LEWIS J H. Enoxaparin-induced liver injury: case report and review of the literature and FDA adverse event reporting system (FAERS) [J]. *Drug Saf Case Rep*, 2015, 2(1): 17.
- [8] HARRILL A H, ROACH J, FIER I, et al. The effects of heparins on the liver: application of mechanistic serum biomarkers in a randomized study in healthy volunteers[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 92(2): 214-220.
- [9] ARORA N, GOLDBERGER S Z. Anticoagulants and transaminase elevation[J]. *Circulation*, 2006, 113(15): e698-e702.
- [10] NOZAWA H, EMOTO S, SONODA H, et al. Liver injury among Japanese patients treated using prophylactic enoxaparin after colorectal surgery[J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(8): 2805-2815.
- [11] BOSCO M, KISH T. Hepatotoxicity with elevated bilirubin secondary to prophylactic doses of unfractionated heparin: a case report and review of Heparin-Induced hepatotoxicity [J]. *J Pharm Technol*, 2019, 35(1): 36-40.
- [12] DUKES G E Jr, SANDERS S W, RUSSO J Jr, et al. Transaminase elevations in patients receiving bovine or porcine heparin [J]. *Ann Intern Med*, 1984, 100(5): 646-650.
- [13] HUI C K, YUEN M F, NG I O, et al. Low molecular weight heparin-induced liver toxicity [J]. *J Clin Pharmacol*, 2001, 41(6): 691-694.
- [14] FREEDMAN M D, LEESE P, PRASAD R, et al. An evaluation of the biological response to Fraxiparine, (a low molecular weight heparin) in the healthy individual [J]. *J Clin Pharmacol*, 1990, 30(8): 720-727.

(下转第 1531 页)

(上接第 1523 页)

- [13] YOUNES A, SANTORO A, SHIPP M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(9): 1283-1294.
- [14] CHEN R, ZINZANI P L, FANALE M A, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(19): 2125-2132.

- [15] 杨云云, 骆锦前, 王卓. 免疫检查点抑制剂药理学和药效学的关系 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2020, 20(10): 1276-1280.
- [16] 李焕, 丁芸兰, 翟青. 重视免疫检查点抑制剂不良反应的监测 [J]. *药物不良反应杂志*, 2022, 24(2): 57-60.
- [17] 李娜, 封甦婷, 朱斌. PD-1 抑制剂临床不良反应监测评价与探讨 [J]. *上海医药*, 2021, 42(11): 48-51.
- [18] 广东省药学会. 免疫检查点抑制剂全程化疗学服务指引 (2019 年版) [J]. *今日药学*, 2020, 30(5): 289-307.

(收稿日期:2022-10-12 修回日期:2023-08-31)