

依诺肝素致药物性肝损伤1例

梁春坡¹, 田丹丽²



1. 天津医科大学总医院心内科 (天津 300052)

2. 天津市第一中心医院药学部 (天津 300192)

【摘要】本文报道了1例肺栓塞患者应用依诺肝素后出现药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 的诊疗过程。患者因咳嗽、咳痰伴胸闷、憋气入院, 诊断为急性肺栓塞合并下肢静脉血栓形成。针对患者初始病情, 给予依诺肝素钠注射液 8 000 IU, q12 h 皮下注射抗凝治疗。在治疗过程中, 患者氨基转移酶升高, 考虑为依诺肝素引起的 DILI, 遂停用依诺肝素, 换用利伐沙班抗凝治疗。后患者病情好转, 肝功能恢复正常出院。在临床中及时发现并治疗 DILI 可提高用药安全性, 减少药物不良反应导致的后果。

【关键词】依诺肝素; 药物性肝损伤; 氨基转移酶; 药物不良反应

【中图分类号】R 575 **【文献标识码】**B

Drug-induced liver injury caused by enoxaparin: a case report

LIANG Chunpo¹, TIAN Danli²

1. Department of Cardiology, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

2. Department of pharmacy, Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China

Corresponding author: TIAN Danli, Email: tianxiaodan198473@163.com

【Abstract】The diagnosis and treatment process of a patient with pulmonary embolism, who developed drug-induced liver injury (DILI) after application of enoxaparin was reported in this paper. The patient was admitted to the hospital with cough, expectoration, chest tightness and shortness of breath, and was diagnosed as acute pulmonary embolism combined with lower extremity venous thrombosis. Based on the initial condition of the patient, 8 000 IU of enoxaparin sodium injection was given subcutaneously every 12 hours for anticoagulation treatment. During treatment, the aminotransferase level of the patient increased, which was considered to be DILI caused by enoxaparin. Then enoxaparin was discontinued and rivaroxaban was used for anticoagulation therapy. After the patient's condition improved, his liver function gradually returned to normal and he was discharged from the hospital. Therefore, timely detection and treatment of DILI in clinical practice can enhance the safety of medication and reduce consequences caused by adverse drug reactions.

【Keywords】Enoxaparin; Drug-induced liver injury; Aminotransferase; Adverse drug reaction

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202502010

基金项目: 天津市自然科学基金项目 (19JCQNJC11500)

通信作者: 田丹丽, 副主任药师, Email: tianxiaodan198473@163.com

<https://slyyx.whuzhmedj.com/>

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、中药、天然药物、保健品、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝损伤^[1-2]。近年来, DILI 的发病率呈逐渐上升趋势^[3]。低分子肝素通过抑制凝血因子 Xa 及凝血酶发挥抗凝作用, 其常见的不良反应为出血、血小板减少、过敏反应及注射部位血肿等^[2, 4-5]。本研究报道了 1 例急性肺栓塞合并下肢静脉血栓形成患者在应用依诺肝素后出现 DILI 的案例, 以期为临床安全、合理用药提供一定参考。

1 病例资料

患者, 男性, 21 岁, 体重指数 (body mass index, BMI) 30.07, 主因“咳嗽咳痰 1 周, 胸闷憋气 2 日, 加重半日”入院。患者入院前 1 周无明显诱因出现少量咳嗽咳痰, 黄痰, 无咯血。自觉发热但未测体温, 无畏寒、寒战, 痰黏不易咳出, 未进行治疗。入院前 2 日出现胸闷、憋气、呼吸困难及深呼吸时左侧胸部疼痛, 半日前上述症状加重, 遂就诊于天津市第一中心医院。既往史: 自述 5 年前因下肢外伤曾患下肢血管血栓形成及肺动脉栓塞, 在当地医院保守治疗后痊愈。否认食物、药物过敏史, 余无特殊。查体: 体温 37.5 °C, 脉搏 91 次/分, 呼吸频率 24 次/分, 血压 135/85 mmHg。双肺呼吸音清, 未闻及明显干、湿啰音, 腹部平软, 无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未触及, 双下肢轻度水肿。

入院时实验室检查示: 白细胞计数 $7.54 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞计数 $5.09 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞百分比 67.5%、超敏 C-反应蛋白 67.66 mg/L、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 30 U/L、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate transferase, AST) 32 U/L、 γ -谷氨酰转移酶 (gamma-glutamyltransferase, GGT) 51 U/L、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 80 U/L、总胆红素 11.89 $\mu\text{mol/L}$ 、直接胆红素 3.7 $\mu\text{mol/L}$ 、间接胆红素 8.13 $\mu\text{mol/L}$ 、肌酐 69.00 $\mu\text{mol/L}$; 弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 全项: 凝血酶原时间 13.4 s、国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 1.2、D-二聚体 5 701.13 $\mu\text{g/L}$; 血气分析: pH 7.43、 PO_2

120 mmHg、 PCO_2 42 mmHg、 HCO_3^- 27.9 mmol/L, SO_2 99%、 FIO_2 30%。

髂血管彩色多普勒超声示: 双侧髂血管未见明显异常; 下肢血管超声示: 右侧股浅静脉、腘静脉血栓形成; 肺动脉计算机断层扫描血管造影 (computed tomography angiography, CTA) (造影剂为碘海醇注射液 50 mL) 示: 肺动脉栓塞并肺梗死形成 (图 1)。胸部计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 示: 左肺下叶基底段片状高密度影, 考虑肺梗死, 左肺上叶舌段局限性不张 (图 2)。诊断为肺栓塞合并下肢深静脉血栓形成。

入院后予依诺肝素钠注射液 8 000 IU, q12 h 皮下注射抗凝治疗。入院第 3 日, 患者出现低热, 体温最高达 37.4 °C。结合入院咳嗽咳痰症状, 加用莫西沙星片 400 mg, qd, 口服抗感染治疗。第 8 日, 患者血常规、电解质、血脂未见异常;

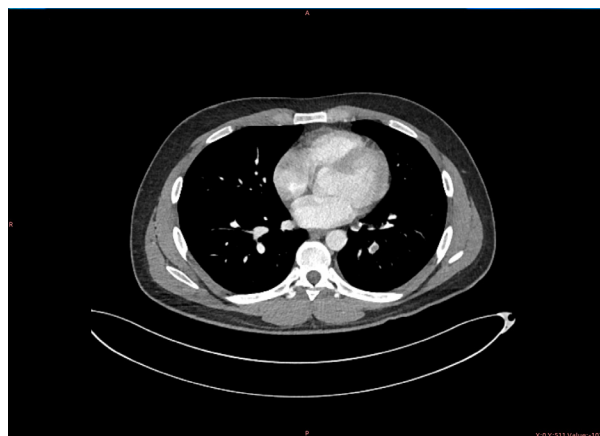


图1 入院时肺动脉计算机断层扫描血管造影图像
Figure 1. Image of pulmonary artery computed tomography angiography at admission

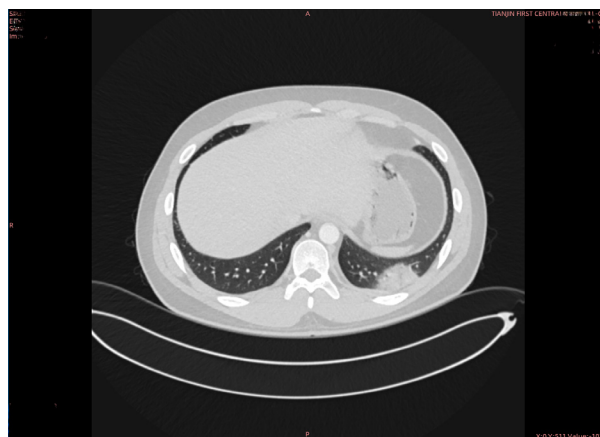


图2 入院时胸部计算机断层扫描图像
Figure 2. Computed tomography image of the chest at admission

D-二聚体 1 771.03 $\mu\text{g/L}$ 、白蛋白 36.8 g/L 、ALT 131.2 U/L 、AST 74.9 U/L 、GGT 100 U/L ，提示肝功能异常；复查下肢血管彩色多普勒超声示：右侧股总、股浅静脉、腘静脉血栓形成；髂血管彩色多普勒超声示：双侧髂血管未见明显异常。肝功能异常考虑与莫西沙星有关，遂停用莫西沙星片并加用双环醇 25 mg ，tid，口服。第 10 日，患者血常规、电解质、血脂未见异常；肝功能：ALT 258.8 U/L 、AST 93 U/L 、ALP 94 U/L 、GGT 133 U/L 、胆红素未见异常，hs-CRP 2.04 mg/L ；复查胸 CT 示：左侧胸腔积液伴左肺下叶膨胀不全，原左肺下叶外后基底段片状高密度影，显示右肺下叶局限性不张（图 3）。患者已停用莫西沙星 3 日，在加用保肝药的情况下，其氨基转移酶持续升高，提示患者肝损伤与应用依诺肝素钠存在高度相关性，遂停用依诺肝素钠，改用利伐沙班 15 mg ，bid，继续抗凝治疗。入院第 18 日，患者病情好转，肝功能指标较前明显下降，且接近正常（ALT 70.8 U/L 、AST 20.8 U/L 、ALP 75 U/L 、GGT 120 U/L 、血清肌酐 62.00 $\mu\text{mol/L}$ ），予以出院。出院第 21 日复查 ALT 28.9 U/L 、AST 19 U/L 、ALP 98 U/L 、GGT 71 U/L ，D-二聚体 188.59 $\mu\text{g/L}$ 。



图3 入院第10日胸部计算机断层扫描图像

Figure 3. Computed tomography image of the chest on the 10th day of admission

2 讨论

由于患者入院前无外院就诊史，未自行服用任何药物及保健品，入院时肝功能正常，而在住院过程中出现 GGT、AST、ALT 升高，遂考虑为急性肝损伤。急性肝损伤的常见原因包括病毒性肝病、胆道梗阻、酒精中毒、非酒精性脂肪性肝病、自身免疫性肝病、胆汁淤积性疾病、遗传代谢性

肝病、脓毒症等。结合患者病史和相关检查结果，可排除遗传代谢性肝病、自身免疫性肝病、病毒性肝病、非酒精性脂肪性肝病及胆汁淤积性疾病；血流动力学无异常，血压正常，未诊断有血管闭塞性疾病，排除血流原因引起的肝损伤；无全身性严重感染，可排除脓毒症引起的肝损害。排除上述病因后，考虑可能为药物所致，并通过因果关系评估来确定肝损伤与可疑药物的相关程度。患者治疗中所用药物碘海醇注射液、依诺肝素钠、莫西沙星均有引起肝酶异常升高的不良反应，其中依诺肝素钠引起的肝酶升高较常见，而莫西沙星主要经胆道排泄，说明书中提到常见（ $\geq 1\%$ ）的不良反应包括 ALT 指标升高，AST、ALP 等指标异常升高也有记录，三者均无法排除致肝功能损伤的可能性。但碘海醇注射液仅造影时应用一次，后停用莫西沙星，加用双环醇保肝治疗 3 日后，患者肝酶指标仍呈上升趋势，且 ALT 已高于正常上限 5 倍，故推测造成患者肝酶异常的药物可能为依诺肝素钠。采用 Roussel Uclaf 因果关系评价法（Roussel Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM）对肝损伤的临床、生化、血清学及放射学特点进行评分，以评估药物与肝损伤的因果关系^[3,6]。根据患者 ALT 及 ALP 计算 R 值为 6.06，符合肝细胞型肝损伤判定标准，RUCAM 评分为 7 分，提示该药物与患者肝损伤相关程度为“很可能”，严重程度为 1 级（轻度肝损伤），且与应用依诺肝素钠的关联性评价为“很可能”。最终诊断为 DILI。

目前，关于低分子肝素致肝损伤的机制尚无统一论，且相关研究较有限。DILI 发病机制复杂，一般是由多种机制共同作用导致，可概括为药物的直接肝毒性和特异质性肝毒性作用。其病理过程包括药物及其代谢产物导致的“上游”事件及肝脏靶细胞损伤通路和保护通路失衡构成的“下游”事件^[2]，这些机制最后都会引发适应性免疫攻击。一项针对 DILI 生物标记物的研究显示，当血清中存在依诺肝素时，肝细胞损伤的生物标记物 miR-122 的水平较基线显著升高，这种现象在普通肝素中同样存在，这提示肝素类药物对肝细胞有直接毒性作用，可能是导致肝细胞损伤的原因^[7]。此外，肝素类药物可通过固有免疫反应引起轻微肝细胞损伤和坏死。Leo 等报道的 1 例低分子肝素致肝损伤患者，其肝脏活检可

见大量与其他疾病（如乙型肝炎）类似的紧密排列的毛玻璃样肝细胞^[8]。Levinson 等报道了 1 例 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶缺乏症患者使用达肝素抗凝治疗后出现混合型肝损伤，经皮肝活检显示有肝细胞损伤和坏死^[9]。另有研究认为，肝素类药物诱导脂溶性水解酶释放到血液中，与肝脏组织结合后修饰肝细胞膜，并增加肝酶的释放，从而导致肝酶升高^[10]。

依诺肝素的分布容积接近血容量，在脂肪组织中分布较少。这种药代动力学特性可能会增加高体重患者的抗 Xa 因子水平，提升疗效的同时也可能增加出血等不良反应风险。一项临床研究通过监测肥胖患者抗 Xa 因子水平来评估达到治疗量所需的低分子肝素剂量，结果显示，对于肥胖患者，应用低于标准（1 mg/kg）的低分子肝素即可达到治疗效果^[11]。因此，建议对 BMI 较高的患者减少低分子量肝素使用剂量，从而降低超出治疗范围的抗 Xa 因子水平，减少并发症，以达到预期治疗效果，同时降低不良反应的发生风险^[12]。本研究中患者采用依诺肝素进行抗凝治疗，考虑到患者 BMI 偏高，初始给予了低于标准剂量的依诺肝素。

根据 LiverTox 网站发布的低分子肝素 DILI 相关信息，低分子肝素与 4%~13% 患者的血清氨基转移酶升高有关，但高于正常上限 5 倍的情况并不常见，主要发生在应用了高剂量的患者中^[13]。接受低分子肝素治疗的患者发生肝损伤模式与普通肝素有相似之处，通常具有以下特征：潜伏期较短（3~7 天出现），肝酶指标异常升高，但不伴有黄疸等症状，停药后可自行恢复^[14-15]。本研究中，由于患者体重较大，依诺肝素总摄入量高于常规用量，使用 8 天后氨基转移酶显著升高，ALT 高于正常上限 5 倍，达到停药标准。停用依诺肝素后肝功能恢复，与既往研究结果^[15]一致。

综上，对于应用依诺肝素进行抗凝治疗的患者，除监测凝血功能外，还需密切监测肝功能，预防 DILI 的发生。在临床实践中，不仅要考虑低分子肝素的抗凝疗效，还应加强监护，结合患者情况甄别药物潜在的不良反应。当患者出现不良反应时，医护人员要运用专业知识综合评估治疗方案，必要时进行调整，确保临床用药的安全性和有效性。

参考文献

- 1 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. [Yu LC, Mao YM, Chen CW. Diagnosis and treatment guideline for drug-induced liver injury[J]. Chinese Hepatology, 2015, 20(10): 750-767.] DOI: [10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2015.10.002](https://doi.org/10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2015.10.002).
- 2 Fontana RJ, Liou I, Reuben A, et al. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury[J]. Hepatology, 2023, 77(3): 1036-1065. DOI: [10.1002/hep.32689](https://doi.org/10.1002/hep.32689).
- 3 孟尧, 张萌萌, 郭甜甜, 等. 《中国药物性肝损伤诊治指南(2023 年版)》更新要点解读[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2023, 15(4): 1-5. [Meng Y, Zhang MM, Guo TT, et al. Interpretation of the updated key points of Chinese guideline for diagnosis and management of drug-induced liver injury (2023 version)[J]. Chinese Journal of Liver Diseases (Electronic Version), 2023, 15(4): 1-5. DOI: [10.3969/j.issn.1674-7380.2023.04.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7380.2023.04.001).
- 4 王晶, 金净进, 付伟. 低分子肝素致 IV 型药物超敏反应 1 例[J]. 医药导报, 2022, 41(6): 899-900. [Wang J, Jin JJ, Fu W. One case of type IV drug hypersensitivity caused by low molecular weight heparin[J]. Herald of Medicine, 2022, 41(6): 899-900.] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2022.06.028](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2022.06.028).
- 5 姚莉, 赵生俊, 王丽霞. 临床药师参与 1 例低分子肝素诱导的血小板降低合并肺栓塞患者的药学监护[J]. 上海医药, 2022, 43(21): 68-71. [Yao L, Zhao SJ, Wang LX. Clinical pharmacists participated in the pharmaceutical care of a patient with low molecular weight heparin-induced thrombocytopenia complicated by pulmonary embolism[J]. Shanghai Medical & Pharmaceutical Journal, 2022, 43(21): 68-71.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-1533.2022.21.019](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-1533.2022.21.019).
- 6 郝坤艳, 于乐成, 何长伦, 等. 基于 Roussel uclaf 因果关系评估量表的药物性肝损伤 140 例诊治分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(12): 938-941. [Hao KY, Yu LC, He CL, et al. RUCAM scale-based diagnosis, clinical features and prognosis of 140 cases of drug-induced liver injury[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2014, 22(12): 938-941.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.12.012](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2014.12.012).
- 7 Harrill AH, 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. DOI: [10.1038/clpt.2012.40](https://doi.org/10.1038/clpt.2012.40).
- 8 Leo M, Ponziani FR, Nesci A, et al. Low molecular weight heparin as cause of liver injury: case report and literature review[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(17): 7649-7654. DOI: [10.26355/eurev_201909_18888](https://doi.org/10.26355/eurev_201909_18888).
- 9 Levinson P, Glaumann H, Söderberg M. Probable dalteparin-induced hepatotoxicity in a man with alpha-1-antitrypsin deficiency[J]. J Clin Pharmacol, 2012, 52(11): 1764-1767. DOI: [10.1177/0091270011427301](https://doi.org/10.1177/0091270011427301).
- 10 孙丽, 高雷, 李霖, 等. 低分子肝素诱发肝损伤: 个案报道并文献统计分析[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(2): 243-248. [Sun L, Gao L, Li L, et al. Low molecular weight heparin as cause of liver injury: case report and literature review[J]. Chinese

- Journal of Modern Applied Pharmacy, 2023, 40(2): 243–248.] DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2023.02.014](https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2023.02.014).
- 11 Hanni CM, Wilhelm SM, Korkis B, et al. Therapeutic enoxaparin in the morbidly obese patient: a case report and review of the literature[J]. Hosp Pharm, 2019, 54(6): 371–377. DOI: [10.1177/0018578718802839](https://doi.org/10.1177/0018578718802839).
- 12 Mirza R, Nieuwlaat R, López-Núñez JJ, et al. Comparing low-molecular-weight heparin dosing for treatment of venous thromboembolism in patients with obesity (RIETE registry)[J]. Blood Adv, 2020, 4(11): 2460–2467. DOI: [10.1182/bloodadvances.2019001373](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001373).
- 13 LiverTox. Clinical and research information on drug-induced liver injury-low molecular weight heparins[EB/OL]. (2017–11–13) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548009/>
- 14 Thompson-Moore NR, Wanat MA, Putney DR, et al. Evaluation and pharmacokinetics of treatment dose enoxaparin in hospitalized patients with morbid obesity[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2015, 21(6): 513–520. DOI: [10.1177/1076029614568713](https://doi.org/10.1177/1076029614568713).
- 15 杨强, 刘双, 米佳丽, 等. 1 例碘美普尔肾损伤致依诺肝素严重肝损伤病例的药学实践 [J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(7): 836–840. [Yang Q, Liu S, Mi JL, et al. Pharmaceutical practice of one case of severe liver injury caused by enoxaparin due to renal injury caused by iodomepral[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2023, 32(7): 836–840. DOI: [10.19960/j.issn.1005-0698.202307014](https://doi.org/10.19960/j.issn.1005-0698.202307014).
- 收稿日期: 2025 年 02 月 07 日 修回日期: 2025 年 05 月 20 日
本文编辑: 王雅馨 黄 笛

引用本文: 梁春坡, 田丹丽. 依诺肝素致药物性肝损伤1例[J]. 数理医药学杂志, 2025, 38(6): 473–477. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202502010](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202502010).

Liang CP, Tian DL. Drug-induced liver injury caused by enoxaparin: a case report[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2025, 38(6): 473–477. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202502010](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202502010).