

维得利珠单抗致药物性肝损伤的文献病例分析[△]

郁件康*, 郁文刘, 陈世祺^{#1}, 李芸^{#2} (苏州大学附属第一医院药学部, 江苏苏州 215000)

中图分类号 R975 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)02-0230-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.02.023



摘要 目的: 探讨维得利珠单抗(VDZ)相关药物性肝损伤(DILI)的临床特点, 为临床合理用药提供参考。方法: 在PubMed、Embase、中国知网、维普数据库和万方数据库中检索建库至2024年3月收录的有关VDZ导致DILI的病例报道, 并对其进行整理和分析。结果: 共纳入6篇文献, 涉及9例患者, 其中男性患者6例(占66.67%), 女性患者3例(占33.33%); 年龄为23~82岁, 平均(38.11±17.72)岁; 发生DILI的时间为VDZ首次治疗后14~275 d, 其中5例(占55.56%)发生于第3次用药后。DILI的临床表现隐匿, 仅2例患者初诊时出现了疲劳和皮肤黄染的症状; 肝功能检查异常主要表现为天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、胆红素以及碱性磷酸酶水平升高; 患者肝损伤类型以胆汁淤积型为主(6例, 占66.67%)。预后较好, 8例(占88.89%)患者在停药或干预后6个月内肝功能恢复正常。结论: 临床使用VDZ的过程中应注意其可能导致DILI, 特别是胆汁淤积型DILI。通过了解药物治疗史, 明确时间关系, 根据患者临床症状、肝功能检查、肝脏检查以及病理组织学检查结果, 明确诊断。必要时及时停用可疑药物、调整治疗方案, 保证用药安全。

关键词 维得利珠单抗; 不良反应; 药物性肝损伤; 文献病例分析

Literature Case Analysis of Drug-Induced Liver Injury Induced by Vedolizumab[△]

YU Jiankang, YU Wenliu, CHEN Shiqi, LI Yun (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the clinical characteristics of drug-induced liver injury (DILI) induced by vedolizumab (VDZ), so as to provide reference for rational drug use in clinic. **METHODS:** PubMed, Embase, CNKI, VIP, and Wanfang Data were retrieved to collect case reports related to DILI induced by VDZ up to Mar. 2024. The case reports were classified and analyzed. **RESULTS:** A total of 9 patients in 6 articles were enrolled, including 6 males (66.67%) and 3 females (33.33%), aged from 23 to 82 years, with an average age of (38.11 ± 17.72) years. DILI occurred from 14 to 275 d after the first treatment of VDZ, and 5 cases (55.56%) occurred after the third medication. The clinical manifestations of DILI were insidious, with only 2 patients experienced symptoms of fatigue and skin yellowing at the initial diagnosis. Abnormal liver function tests mainly manifested as elevated levels of aspartate transaminase, alanine transaminase, bilirubin, and alkaline phosphatase. The main types of liver injury in patients was cholestasis (6 case, 66.67%). The prognosis was good, with 8 patients (88.89%) experiencing normal liver function within 6 months after drug withdrawal or intervention. **CONCLUSIONS:** In the course of clinical application of VDZ, it should be noted that it may induce DILI, especially cholestatic DILI. By understanding the history of drug treatment, determining the time correlation, and based on patients' clinical symptoms, liver function testing, liver examination, and histopathological examination, the clear diagnosis can be made. If necessary, stop using suspicious drugs and adjust treatment plans in a timely manner to ensure medication safety.

KEYWORDS Vedolizumab; Adverse drug reactions; Drug-induced liver injury; Literature case analysis

维得利珠单抗(VDZ)是一种重组人源化免疫球蛋白G1单克隆抗体,可以特异性地结合整合素 $\alpha 4\beta 7$ 异二聚体,阻断其与黏膜地址素细胞黏附分子-1(MAdCAM-1)结合,阻止T

淋巴细胞从血管中迁移至肠黏膜,从而减轻肠道的炎症反应^[1]。VDZ的有效性已在临床试验和真实世界研究中得到证实,目前被批准用于中重度溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn disease, CD)的诱导缓解和维持治疗。药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是临床关注的肝病之一,其可疑药物多样,临床表现多变^[2-3]。临床试验是评估药物可能的肝毒性的第一道防线,然而,由于样本量和周期有限,往往无法全面反映DILI的情况。因此,需要通过回顾性上市后的病例报道收集证据^[4]。基于上述情况,本研究系统检索了VDZ治疗过程中发生DILI的病例

[△] 基金项目:国家临床重点专科(临床药学)建设项目(卫生部属(管)医疗机构临床学科重点项目建设专项资金)(No. 国卫办医函[2018]292号);江苏省医学重点学科(No. ZDXK202247)

* 主管药师。研究方向:医院药学。E-mail:843742184@qq.com

通信作者 1:主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:qi_870417@126.com

通信作者 2:副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:lyxfyy@aliyun.com

报道,并对其临床特点进行总结和分析,以期为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

系统检索国内外数据库,获取 VDZ 相关 DILI 的病例报道。检索时限为建库至 2024 年 3 月。以“vedolizumab”“Entyvio”“caused”“induced”“related”“associated”“lead to”“followed”“case”“cases”和“liver injury”为检索词,系统检索 PubMed、Embase;以“维得利珠单抗”“致”“相关性”“肝损伤”和“例”为检索词,系统检索中国知网、维普数据库和万方数据库。剔除重复文献、综述或论著类文献,以及病例记载不完整的文献。

1.2 方法

详细阅读纳入的原始文献,并提取文献的主要信息,包括作者姓名、发表年份以及患者基本信息(年龄、性别)、用药信息(VDZ 的用法与用量、既往用药史、联合用药)、原发疾病、临床表现、肝功能指标、检查结果、病理特征、处置及转归等。采用 Roussel Uclaf 因果关系评估法(RUCAM)对 VDZ 导致的 DILI 进行关联性评价^[5]。根据国际 DILI 专家工作组标准,对

肝损伤严重程度进行分级,见表 1;根据《中国药物性肝损伤诊治指南(2023 年版)》对肝损伤类型进行分类,包括胆汁淤积型、肝细胞损伤型和混合型等^[6]。

表 1 肝损伤严重程度分级标准

分级	标准
1 级(轻度)	ALT≥5 倍 ULN 或 ALP≥2 倍 ULN 且 TBIL<2 倍 ULN
2 级(中度)	ALT≥5 倍 ULN 或 ALP≥2 倍 ULN 且 TBIL≥2 倍 ULN,或有症状性肝炎
3 级(重度)	ALT≥5 倍 ULN 或 ALP≥2 倍 ULN 且 TBIL≥2 倍 ULN,或有症状性肝炎,并达到下述任何 1 项:①INR≥1.5;②腹水和(或)肝性脑病,病程<26 周,且无肝硬化;③DILI 导致的其他器官功能衰竭
4 级(致命)	因 DILI 死亡,或需接受肝移植才能生存

注:ALT 为丙氨酸转氨酶;ALP 为碱性磷酸酶;ULN 为参考值上限;TBIL 为总胆红素;INR 为国际标准化比值。

2 结果

2.1 患者基本特征

经过筛选,共纳入 6 篇文献^[7-12],涉及 9 例患者。其中男性患者 6 例(占 66.67%),女性患者 3 例(占 33.33%);年龄为 23~82 岁,平均年龄为(38.11±17.72)岁;均为欧美人种,其中欧洲 7 例(占 77.78%)、北美 2 例(占 22.22%);原患疾病:CD 1 例(占 11.11%),UC 8 例(占 88.89%),见表 2。

表 2 患者基本特征及药物使用情况

文献	年龄/岁	性别	国家	原发疾病	既往疾病史	既往用药史	联合用药	VDZ 的用法与用量	发生时间
Stine 等(2016 年) ^[7]	23	男性	美国	UC	PSC	5-ASA、GC、AZA、IFX 和 ADA	—	第 0、2 和 6 周,300 mg,静脉输注	第 3 次用药后
Hsu 等(2021 年) ^[8]	43	女性	英国	CD	—	IFX	泼尼松龙	第 0、2 和 6 周,300 mg,静脉输注	第 3 次用药后
Honap 等(2021 年) ^[9]	32	男性	英国	UC	—	—	无肝毒性药物	300 mg,静脉输注	第 1 次用药后
	28	男性	英国	UC	—	—	无肝毒性药物	第 0、2 和 6 周,300 mg,静脉输注; 后续每 8 周静脉输注 300 mg	第 6 次用药后
	37	女性	英国	UC	—	—	无肝毒性药物	第 0、2 和 6 周,300 mg,静脉输注	第 1 次用药后
	28	男性	英国	UC	PSC	—	无肝毒性药物	第 0、2 和 6 周,300 mg,静脉输注	第 3 次用药后
Mascarenhas Saraiva 等(2021 年) ^[10]	41	女性	葡萄牙	UC	AIH,高血压和高血脂症	MS、GC	赖诺普利、辛伐他汀	第 0、2 和 6 周,300 mg,静脉输注	第 2 次用药后
Rojas-Feria 等(2022 年) ^[11]	82	男性	西班牙	UC	高血压、慢性乙型肝炎、帕金森病和前列腺癌切除术	MS、GC、IFX	—	第 0、2 和 6 周,300 mg,静脉输注	第 3 次用药后
Marco 等(2022 年) ^[12]	29	男性	加拿大	UC	—	—	—	第 0、2 和 6 周,300 mg,静脉输注	第 3 次用药后

注:PSC 为原发性硬化性胆管炎;AIH 为自身免疫性肝炎;5-ASA 为 5-氨基水杨酸;GC 为糖皮质激素;ADA 为阿达木单抗;IFX 为英夫利西单抗;MS 为美沙拉嗪;AZA 为硫唑嘌呤;“—”表示未提及。

2.2 药物使用情况

VDZ 治疗 UC 和 CD 的用药方案为在第 0、2、6 周以及随后每 8 周给药,静脉输注,1 次 300 mg,所有患者均符合上述 VDZ 标准治疗方案;描述了既往药物治疗情况的有 4 例,包括 GC、免疫抑制剂或其他生物制剂;4 例患者曾有肝脏疾病史,包括 PSC 2 例、AIH 1 例、慢性乙型肝炎 1 例;2 例患者存在联合用药,其中 1 例联合应用泼尼松龙,另外 1 例联合应用赖诺普利和辛伐他汀,见表 2。

2.3 DILI 发生时间

DILI 发生时间为 VDZ 首次治疗后 14~275 d,大多数集中在诱导治疗阶段(8 例);发生于前 3 次用药后的共有 8 例,其中第 1 次用药后 2 例^[9],第 2 次用药后 1 例^[10],第 3 次用药后 5 例^[7-9,11-12];1 例患者的 DILI 发生于第 6 次用药后^[9],见表 2。

2.4 临床表现和检验检查结果

VDZ 致 DILI 的报道中,临床表现隐匿,仅 2 例患者初诊时

出现了疲劳和皮肤黄染症状^[7,10];实验室检查异常主要表现为血清肝功能指标(ALT、AST、TBIL 和 ALP 等)水平异常升高。所有案例均提供了肝脏影像学检查结果,大部分患者腹部超声和(或)磁共振成像检查未见异常;1 例合并 AIH 的患者腹部超声检查显示肝脏肿大^[10];2 例合并 PSC 的患者影像学检查均提示肝脏外观稳定,没有发现任何主要狭窄^[7,9]。6 例提供了病理学检查结果,其中 5 例符合 DILI 表现^[8-10];1 例的病理结果提示多灶性门静脉慢性炎症,伴中度嗜酸性粒细胞浸润^[12]。患者临床表现、病理特征、处置措施、转归与关联性评价见表 3。

2.5 处置与转归

9 例患者发生肝功能损伤后均予以停药。1 例患者因停用 VDZ 6 周后原发疾病活动而采用泼尼松治疗,随着 GC 的持续使用,TBIL 和 ALP 水平显著降低,黄疸和疲劳症状得到改善^[7]。1 例患者停用 VDZ 后,ALT 水平很快恢复正常,但出现了严重的胆汁淤积,TBIL 在 8 周内升高至 711 μmol/L,并且出

表3 患者临床表现、病理特征、处置措施、转归与关联性评价

文献	临床表现	检查指标	影像学检查结果	病理表现	处置和转归		再次使用VDZ	
					措施	转归	是/否	后果
Stine等(2016年) ^[7]	黄疸和疲劳	ALT(27 U/L)、AST(52 U/L)、ALP(370 U/L)、TBIL(13.3 mg/dL)、DBIL(9.3 mg/dL)	腹部磁共振成像检查,包括MRCP,没有发现任何主要狭窄,与1年前PSC诊断时图像相比没有变化	—	停用VDZ,使用GC治疗	停药6周后,TBIL水平显著改善(4.9 g/dL),ALP为485 U/L,黄疸和疲劳有所改善	否	—
Hsu等(2021年) ^[8]	后期出现皮肤瘙痒	ALT(688 U/L)、ALP(255 U/L)、TBIL(32 μmol/L)	肝脏扫描和MRCP无异常	肝脏3区的组织改变与药物诱导的胆汁淤积型肝损伤一致	停用VDZ,使用维生素K、薄荷脑乳膏、肠内营养等对症治疗	停药6个月, TBIL水平正常,其他肝功能指标持续改善,瘙痒缓解	否	—
Honap等(2021年) ^[9]	—	ALT峰值为10倍ULN	腹部超声检查无明显异常	伴有嗜酸性粒细胞的门静脉炎症;小叶肝细胞损失;胆管周同心性纤维化伴局灶性门静脉胆管损伤	停用VDZ	停药30 d后,ALT水平降低82%	否	—
	—	ALP峰值在4~7倍ULN	腹部超声检查无明显异常,MRCP未显示PSC的特征	伴有浆细胞的局灶性门静脉炎症;窦性扩张和结节性实质再生;胆管病变特点;胆管周同心性纤维化与局灶性炎症性胆管损伤	停用VDZ	停药180 d内,ALP水平降低79%	是	再次暴露时,ALT水平翻倍
	—	ALP峰值在4~7倍ULN	MRCP未显示PSC的特征	—	停用VDZ	停药180 d内,ALP水平降低83%	否	—
	—	ALP峰值在4~7倍ULN	MRCP未见异常	慢性胆管病伴小叶和静脉周围炎症的特征,提示DILI或AIH等叠加过程	停用VDZ	停药180 d内,ALP水平降低80%	否	—
Mascarenhas Saraiva等(2021年) ^[10]	疲劳和黄疸	ALT峰值为30倍ULN、TBIL(3.02 mg/dL)	腹部超声检查显示肝肿大	小叶中心坏死性炎症活动,淋巴浆细胞炎症浸润和轻度纤维化,提示急性肝炎重叠慢性肝炎	停用VDZ	恢复良好,入院3 d后出院,ALT水平在几周内恢复正常	否	—
Rojas-Feria等(2022年) ^[11]	—	ALT(169 U/L)、AST(132 U/L)、ALP(909 U/L)、GGT(948 U/L)	腹部超声和磁共振成像检查未见异常	—	停用VDZ,使用UDCA、GC治疗	停药40 d后,GGT、ALP水平开始降低,胆汁淤积持续了8个月	否	—
Marco等(2022年) ^[12]	—	ALT(348 U/L)、AST(89 U/L)、ALP(238 U/L)、GGT(308 U/L)、TBIL(15 mmol/L)、嗜酸性粒细胞绝对值(3.22×10 ⁹ /L)	腹部超声显示肝脏和胆道系统正常	多灶性门静脉慢性炎症,炎症灶伴有少量至中度嗜酸性粒细胞,肝活检可见中度嗜酸性粒细胞浸润	停用VDZ	停药1个月后,ALT水平降至88 U/L,ALP和嗜酸性粒细胞水平恢复稳定	是	再次暴露后,ALT水平再次升至286 U/L,ALP水平升至559 U/L

注:DBIL为直接胆红素;GGT为γ-谷氨酰转氨酶;MRCP为磁共振胰胆管成像;UDCA为熊去氧胆酸;“—”表示未提及。

现了INR升高(2.31)以及皮肤瘙痒症状,使用维生素K、薄荷乳膏治疗后INR恢复正常,瘙痒缓解;停用VDZ 6个月后,TBIL水平恢复正常,其他肝功能指标持续改善^[8]。1例患者使用UDCA治疗2周,日剂量为15 mg/kg;由于UC复发,患者后期接受口服泼尼松治疗,剂量为50 mg/d,持续2周后逐渐减少至维持剂量20 mg/d,持续治疗12周;最终,停用VDZ 40 d后GGT、ALP水平开始降低,但胆汁淤积持续了8个月^[11]。其余患者除停药外未描述具体治疗措施,停用VDZ后患者肝功能指标逐渐恢复。2例患者因原发疾病治疗需要再次使用VDZ,其中1例在第1次停药22周后ALT、ALP水平显著改善,再次暴露时ALT水平翻倍^[9];另1例患者停用VDZ后1个月肝功能指标恢复正常,接受了下一剂治疗2周后ALT、ALP水平再次升高^[12],见表3。

2.6 DILI的临床类型、病程、严重程度分级和关联性评价

9例患者的DILI均为急性肝损伤。8例患者在停药或干预后6个月内肝功能恢复正常;1例患者停药40 d后GGT、ALP水平开始降低,胆汁淤积持续了8个月,后续随访2年未

观察到肝脏生化异常。所有纳入的病例中,VDZ相关DILI以胆汁淤积型为主,共6例(占66.67%);另外3例为其他类型,其中2例为混合型(占22.22%),1例为肝细胞损伤型(占11.11%)。9例发生DILI的患者中,3级肝损伤1例,2级肝损伤3例,1级肝损伤1例;4例未描述TBIL水平变化情况以及临床症状,表现出ALT、ALP水平显著升高,严重程度判定为1级或2级(轻中度)。所纳入患者的RUCAM量表得分为5~8分,其中8例关联性评价为“很可能”,1例为“可能”,见表4。

3 讨论

3.1 VDZ的安全性

VDZ为肠道靶向生物制剂,选择性抑制肠道淋巴细胞归巢,耐受性良好。上市前Ⅲ期临床试验结果显示,VDZ组(7.00%~12.00%)与安慰剂组(4.00%~9.00%)患者的严重不良事件发生率相似^[13]。临床注册研究和上市后真实世界研究均表明,VDZ具有良好的安全性,耐受性好,常见不良反应包括鼻咽炎、头痛和关节痛^[14]。研究结果显示,VDZ治疗

表4 DILI的临床类型、病程、严重程度分级和关联性评价

文献	临床类型	病程	严重程度	RUCAM量表	
				得分/分	关联性评价
Stine等(2016年) ^[7]	胆汁淤积型	急性	2级(中度)	7	很可能
Hsu等(2021年) ^[8]	胆汁淤积型	急性	3级(重度)	8	很可能
Honap等(2021年) ^[9]	混合型	急性	1级或2级(轻中度)	6	很可能
	胆汁淤积型	急性	1级或2级(轻中度)	6	很可能
	胆汁淤积型	急性	1级或2级(轻中度)	6	很可能
	胆汁淤积型	急性	1级或2级(轻中度)	5	可能
	胆汁淤积型	急性	1级或2级(轻中度)	6	很可能
Mascarenhas Saraiva等(2021年) ^[10]	肝细胞损伤型	急性	2级(中度)	6	很可能
Rojas-Feria等(2022年) ^[11]	胆汁淤积型	急性	2级(中度)	8	很可能
Marco等(2022年) ^[12]	混合型	急性	1级(轻度)	8	很可能

患者,ALT和AST水平升高(≥ 3 倍ULN)的发生率 $< 2\%$ ^[13]。在评估VDZ治疗UC的疗效和安全性的GEMINI 1研究中,仅3例患者因肝脏不良反应停药^[15]。上市后的数据和研究同样证实了VDZ相关DILI并不常见,发生率约5%,主要与肝酶水平异常有关^[16-17]。

3.2 VDZ相关DILI的特点及预后

VDZ相关DILI发生于首次治疗后14~275 d。22.22%(2/9)发生于第1次用药后;11.11%发生于第2次用药后(1/9);55.56%(5/9)发生于第3次用药后;11.11%(1/9)发生于第6次用药后。多数患者无明显的临床症状,表现为ALT、AST、ALP、胆红素等指标异常。DILI分型以胆汁淤积型多见,共6例;另有2例为混合型,1例为肝细胞损伤型。肝损伤严重程度以轻中度为主(8例),1例为重度。多数患者的处置措施仅为停用VDZ,少数患者使用泼尼松、UDCA等药物治疗。所有患者预后良好,停药或药物治疗后,8例患者在6个月内肝功能指标恢复正常;1例判定为中度胆汁淤积型DILI的患者,其ALT水平在停药40 d左右恢复正常,但胆汁淤积持续了8个月。急性DILI的临床症状往往没有特异性,潜伏期可长可短,短则1日或数日,长则数月。多数患者无明显临床症状,仅表现为ALT、AST、ALP、GGT等肝脏功能生化指标不同程度异常升高,部分患者有食欲减退、厌油、乏力、肝区胀痛及上腹部不适等消化道症状^[18]。VDZ相关DILI符合急性DILI的发生时间和临床表现。所有病例均来自欧美国家。VDZ于2014年在欧美上市,在我国的上市时间为2020年。欧美国家使用时间更长可能是导致该类不良反应发生更多的原因。当前,尚无VDZ相关DILI种族分布的研究。后续应当持续关注并追踪类似不良反应的发生状况,特别是像我国这种使用时间较短的国家和地区。在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)治疗领域,IFX是使用最广泛且DILI报道最多的药物。通过文献比较发现,VDZ与IFX诱导的DILI存在异同。二者均起病隐匿,根据以往报道,IFX相关DILI无症状患者所占比例为67.00%~75.00%,高于一般药物^[18]。根据大多数国家的临床指南,在VDZ、IFX启动前和后续每次输注前应常规进行肝功能检测,因此,多数肝功能异常在输注前的检测中被发现。IFX在IBD的治疗中,DILI发生于男性患者更多见,男性患者占比约为56.00%;而在其他疾病的治疗中,发生DILI的女性患者占比更高,为63.00%~83.00%。本研究中,VDZ

相关DILI的患者均为IBD患者,男性患者占比为66.67%,与IFX的趋势一致。根据流行病学资料,UC发病率的男女性别差异不明显[男性:女性约为(1.0~1.3):1],CD发病率方面男性略高于女性(男性:女性约为1.5:1)^[19]。在目前已报道的病例中,发病年龄以及性别比例均符合IBD的流行病学资料特点。然而,由于病例数较少,并且目前尚无VDZ相关DILI的性别差异研究,因此暂时无法确定该类不良反应是否在男性患者中更容易发生。冰岛的一项研究中,大多数IFX相关DILI患者(占64.00%)为肝细胞损伤型,1/3为混合性型,胆汁淤积型较少(占3.00%);约50%的患者停止IFX治疗后需要进一步治疗来改善肝功能指标异常^[20]。不同于IFX,在VDZ相关的DILI中,胆汁淤积型为主要类型(占77.78%),不良反应严重程度被分为1—3级,其中大多数情况下仅为轻微的症状表现或者造成短暂性的损害,66.67%的患者停药后即可实现肝功能恢复。研究发现,IFX诱导的肝损伤类型在机制上是一种间接肝损伤,更多地与药物对免疫系统的作用有关^[21]。作为IBD全身系统治疗药物,IFX可能会改变调节性T细胞和效应性T细胞之间的平衡,从而导致肝损伤。VDZ相关DILI的临床分型、预后情况与IFX不同,提示可能存在不一样的作用机制。

3.3 VDZ相关DILI的可能机制

VDZ相关DILI的潜在机制尚不清楚。VDZ通过结合 $\alpha 4\beta 7$ 整合素发挥作用,能够阻止其与MAdCAM-1发生相互作用,抑制T淋巴细胞以及嗜酸性粒细胞向胃肠道组织的迁移和黏附。嗜酸性粒细胞表达补体受体和Fc受体,能够产生抗体依赖的细胞毒性,并且在自身免疫性疾病的情况下,可以通过结合自身抗体影响宿主细胞。嗜酸性粒细胞也被证明能促进成纤维细胞增殖、蛋白多糖积累和基质金属蛋白酶的形成,这些促纤维化特性可导致进一步的组织功能障碍^[22-23]。在报道的病例中,1例患者表现出混合型肝损伤合并外周血急性嗜酸性粒细胞增多。VDZ对嗜酸性粒细胞胃肠道组织迁移反应的抑制可能是导致DILI的潜在机制。其他8例患者未描述外周嗜酸性粒细胞情况。VDZ相关DILI的发生机制仍有待后续更多研究揭示。

综上所述,随着VDZ在IBD治疗中的应用日益广泛,临床工作人员应注意其可能引发DILI,尤其是胆汁淤积型DILI。应根据患者临床症状,结合肝功能检查、肝脏影像学检查以及

病理组织学检查等手段,排除其他可能原因,明确诊断;通过收集详尽的药物治疗资料,判断VDZ的使用与DILI发生的关联性;通过临床评估,在必要时及时停用可疑药物或调整治疗方案,确保临床用药安全。

参考文献

- [1] WYANT T, FEDYK E, ABHYANKAR B. An overview of the mechanism of action of the monoclonal antibody vedolizumab[J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(12): 1437-1444.
- [2] 肇丽梅, 缪丽燕. 药物性肝损伤研究进展及展望[J]. *药学进展*, 2023, 47(2): 81-83.
- [3] 徐雅楠, 赵志刚. 基于文献计量学的药物性肝损伤现状及机制研究进展[J]. *药学进展*, 2023, 47(2): 84-91.
- [4] ANDRADE R J, AITHAL G P, BJÖRNSSON E S, et al. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(6): 1222-1261.
- [5] DANAN G, BENICHO 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.
- [6] 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会, 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(4): 355-384.
- [7] STINE J G, WANG J, BEHM B W. Chronic cholestatic liver injury

attributable to vedolizumab [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2016, 4(3): 277-280.

- [8] HSU C, SIKAFI R, MOORE-GILLON C, et al. A case of severe vedolizumab-induced liver injury [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2021, 27(12): e148-e149.
- [9] HONAP S, STICOVA E, THEOCHARIDOU E, et al. Vedolizumab-associated drug-induced liver injury: a case series [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2021, 27(3): e32-e34.
- [10] MASCARENHAS SARAIVA M, RIBEIRO T, DIAS E, et al. Vedolizumab-induced liver injury [J]. *GE Port J Gastroenterol*, 2021, 28(6): 410-415.
- [11] ROJAS-FERIA M, RODRÍGUEZ-FERNÁNDEZ M, CASTRO-FERNÁNDEZ M, et al. Vedolizumab-induced cholestatic liver injury [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2022, 45(1): 64-65.
- [12] DE MARCO D, BESSISOW T, MARCUS V, et al. Vedolizumab-associated hypereosinophilia and hepatotoxicity [J]. *ACG Case Rep J*, 2022, 9(11): e00905.
- [13] LOFTUS E V Jr, FEAGAN B G, PANACCIONE R, et al. Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52(8): 1353-1365.
- [14] COLOMBEL J F, SANDS B E, RUTGEERTS P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease [J]. *Gut*, 2017, 66(5): 839-851.

(下转第 239 页)

(上接第 229 页)

本研究中,抗凝药师参与了 109 例血栓抗凝用药会诊并给出了抗凝用药建议,其中 86 例被采纳,抗凝用药建议采纳率为 78.90%,采纳组患者的出血发生率为 6.98%,未见严重出血不良反应。本研究结果表明,合理的抗凝用药建议能有效改善凝血状态及防治血栓进展,且安全性高,抗凝药师参与 DVT 患者的会诊能给临床用药带来有效的协助作用。

参考文献

- [1] 张丹, 朱亚宁, 李苗, 等. 临床药师参与利伐沙班抗凝治疗会诊的案例分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43(13): 1526-1529.
- [2] 张莉, 刘晨伟, 季美汐, 等. 回顾性分析 1 043 例临床药师参与抗凝会诊的患者临床特征 [J]. *重庆医学*, 2022, 51(19): 3327-3330, 3334.
- [3] YATES N Y, HALE S A, CLARK N P. The impact of clinical pharmacy services on direct oral anticoagulant medication selection and dosing in the ambulatory care setting [J]. *J Pharm Pract*, 2024, 37(3): 671-676.
- [4] MARCUCCI R, BERTEOTTI M, GORI A M, et al. Heparin induced thrombocytopenia: position paper from the Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST)[J]. *Blood Transfus*, 2021, 19(1): 14-23.
- [5] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,《中华医学杂志》编辑委员会. 肝素诱导的血小板减少症中国专家共识(2017)[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(6): 408-417.
- [6] ZHANG R, SUN W G, XING Y N, et al. Implementation of early prophylaxis for deep-vein thrombosis in intracerebral hemorrhage

patients: an observational study from the Chinese Stroke Center Alliance [J]. *Thromb J*, 2024, 22(1):

- [7] HWANG D Y, KIM K S, MUEHLSCHLEGEL S, et al. Guidelines for neuroprognostication in critically ill adults with intracerebral hemorrhage [J]. *Neurocrit Care*, 2024, 40(2): 395-414.
- [8] JI R, WANG L, LIU X, et al. A novel risk score to predict deep vein thrombosis after spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 930500.
- [9] 孙卫格, 张冉, 袁媛, 等. 神经外科患者深静脉血栓发生率的 Meta 分析 [J]. *中国卫生质量管理*, 2023, 30(2): 29-35.
- [10] CAI Q, ZHANG X, CHEN H. Patients with venous thromboembolism after spontaneous intracerebral hemorrhage: a review [J]. *Thromb J*, 2021, 19(1): 93.
- [11] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2019) [J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(12): 994-1005.
- [12] 王乔宇, 武明芬, 柳鑫, 等. 2021 中国静脉血栓栓塞症防治抗凝药物的选用与药学监护指南 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(21): 2999-3016.
- [13] MIAO W, ZHAO K, DENG W J, et al. Coagulation factor hyperfunction after subarachnoid hemorrhage induces deep venous thrombosis [J]. *World Neurosurg*, 2018, 110: e4
- [14] 王晓杰, 徐园, 邓海波, 等. 外科患者获得的静脉血栓栓塞症基本预防措施的现状研究 [J]. *中国护理管理*, 2021, 21(9): 1340-1344.

(收稿日期:2024-10-11 修回日期:2024-11-26)