

胺碘酮致急性肝衰竭、急性肾衰竭、弥散性血管内凝血1例

吕迎欢¹, 魏明明^{2*}

¹山东济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²山东济宁医学院附属医院肾内科, 山东 济宁

收稿日期: 2022年7月11日; 录用日期: 2022年8月8日; 发布日期: 2022年8月15日

摘要

1例72岁男性患者, 因心房颤动入院。住院期间出现短阵室性心动过速, 给予胺碘酮片治疗[0.2 g, 口服(po), 每日三次(TID)], 后因快速房颤, 加用胺碘酮注射液治疗(首剂150 mg, 缓慢静脉注射; 之后在16 h 20 min内持续静脉泵入520 mg), 1天内出现肝功能衰竭[丙氨酸氨基转移酶(ALT)1821 U/L, 天门冬氨酸转移酶(AST) 2260.7 U/L, 血糖(Glu) 1.11 mmol/L]、急性肾衰竭[尿素(UREA) 12.18 mmol/L, 肌酐(CREA) 163.9 umol/L]、弥散性血管内凝血。停用胺碘酮, 加用保肝、血液净化等综合治疗, 患者肝功、肾功、凝血功能逐渐恢复。考虑急性肾衰竭、DIC为肝衰竭所致, 故采用RUCAM因果关系评估量表, 得分为6分, 表示急性肝功能衰竭与胺碘酮之间相关性为很可能。

关键词

胺碘酮, 急性肝衰竭, 急性肾衰竭, 弥散性血管内凝血, 心房颤动

A Case of Acute Liver Failure, Acute Renal Failure and Disseminated Intravascular Coagulation Caused by Amiodarone

Yinghuan Lv¹, Mingming Wei^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Shandong Jining Medical College, Jining Shandong

²Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Shandong Jining Medical College, Jining Shandong

Received: Jul. 11th, 2022; accepted: Aug. 8th, 2022; published: Aug. 15th, 2022

*通讯作者。

Abstract

A 72-year-old male patient was admitted to the hospital with atrial fibrillation. During his hospitalization, he developed short-onset ventricular tachycardia and was treated with amiodarone tablets [0.2 g orally (po) three times daily (TID)], followed by amiodarone injection (first dose 150 mg, slow intravenous infusion; followed by continuous intravenous pumping of 520 mg over 16 h 20 min) due to rapid atrial fibrillation, and developed liver failure [alanine aminotransferase (ALT) 1821 U/L, aspartate transferase (AST) 2260.7 U/L, glucose (Glu) 1.11 mmol/L], acute renal failure [urea (UREA) 12.18 mmol/L, creatinine (CREA) 163.9 μ mol/L], and disseminated intravascular coagulation (DIC) within 1 day. Amiodarone was discontinued and a combination of hepatoprotective and hemodialysis treatment was added, and the patient's liver function, renal function, and coagulation function gradually recovered. Considering acute renal failure and DIC as a result of liver failure, the RUCAM causality assessment scale was used, and the score was 6, indicating that the correlation between acute liver failure and amiodarone was very likely.

Keywords

Amiodarone, Acute Liver Failure, Acute Renal Failure, Disseminated Intravascular Coagulation, Atrial Fibrillation

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胺碘酮是一种 III 类抗心律失常药, 通过延长心肌动作电位时程和不应期以及非竞争性的 α 和 β 肾上腺素能抑制来发挥抗心律失常的作用, 广泛用于室性及室上性心律失常的治疗。它被推荐用于所有房颤患者的长期节律控制, 但由于其心外毒性, 建议优先考虑其他抗心律失常药[1]。既往文献表明, 胺碘酮长期应用可出现不良反应, 主要表现为甲状腺功能障碍、皮疹、震颤、肺纤维化和转氨酶升高的肝脏损害[2]。然而, 出现急性肝功能衰竭, 且合并急性肾衰竭、弥散性血管内凝血(Disseminated intravascular coagulation, DIC)的报道很少。了解这种罕见但危及生命的并发症是很重要的。本文报告一例应用胺碘酮后, 出现急性肝衰竭、急性肾衰竭、DIC 的病例。

2. 病例介绍

患者, 男, 72 岁, 2021 年 7 月 5 日因“突发头晕、心慌、乏力 10 余天”入住我院心内科。既往“高血压”病史 10 余年, 最高血压 150/90 mmHg, 未规律口服降压药物, 诉血压控制可; “陈旧性脑梗死”病史 10 余年, 未规律服药。无肝炎及饮酒史。入院查体: 体温 36.5 $^{\circ}$ C, 脉搏 62 次/min, 呼吸 20 次/min, 血压 107/77 mmHg。颈静脉未见充盈。心率 87 次/min, 心律绝对不整, 第一心音强弱不等, 各瓣膜未闻及杂音。双下肢无水肿。余查体无阳性体征。辅检: 心电图示心房颤动, T 波低平。入院诊断: 阵发性心房颤动; 高血压(1 级很高危); 陈旧性脑梗死。

7 月 6 日: 血常规: 血小板计数(PLT) $277 \times 10^9/L$; 凝血功能: 凝血酶原时间(PT) 12.6 s, 凝血酶原活动度(PTA) 82%, 凝血酶原 INR 值 1.14, 纤维蛋白原定量(FIB) 2.81 g/L, 纤维蛋白降解产物(FDP) 1.69 μ g/ml,

D-二聚体定量(D-D 定量) 1.11 ug/mL FEU; 肝功能: 总胆红素(TBIL) 14.9 umol/L, 直接胆红素(DBIL) 4.31 umol/L, 间接胆红素(IBIL) 10.59 umol/L, 丙氨酸氨基转移酶(ALT) 17.4 U/L, 天门冬氨酸转移酶(AST) 20 U/L; 血钾(K⁺) 4.17 mmol/L; 肾功能: 尿素(UREA) 6.9 mmol/L, 肌酐(CREA) 58 umol/L; 血糖(Glu): 5.24 mmol/L。超声心动图: 左房内径增大, 二尖瓣返流(轻度), 三尖瓣返流(轻度), 主动脉瓣退行性改变并返流(轻度), 肺动脉瓣返流(轻度), 左室舒张功能减低, 左室收缩功能正常。暂给予琥珀酸美托洛尔缓释片 [47.5 mg, 口服(po), 每日一次(QD)]控制心室率。

7月7日: 24小时动态心电图示房颤心搏: 157,482次, 最快心室率 250次/min, 诊断: 心房颤动, 偶发多源性室性早搏, 有成对出现, 短阵室性心动过速(252次/min), T波异常。予以心电监护, 12时开始给予盐酸胺碘酮片[厂家, 生产批号: 赛诺菲(杭州)制药有限公司, BHG0175] [0.2 g, 口服(po), 每日三次(TID)]治疗, 15:30心电监护示快速房颤, 心室率达 200次/min, 给予盐酸胺碘酮注射液[厂家, 生产批号: 赛诺菲(杭州)制药有限公司, AA034] 150 mg溶于 5%葡萄糖注射液 17 ml, 静脉推注(持续 10分钟), 患者心率逐渐降至 110次/min左右, 但仍为房颤心律。考虑患者为持续性心房颤动, 且存在短阵室性心动过速。于 17:00开始给予盐酸胺碘酮注射液 600 mg溶于 5%葡萄糖注射液 48 ml, 最初 6 h以 60 mg/h泵入, 后以 30 mg/h持续微量泵泵入。

7月8日凌晨 00点, 此时, 盐酸胺碘酮片共用 400 mg + 盐酸胺碘酮注射液共用 390 mg, 患者诉乏力、烦躁, 心电监护示: 心房颤动, 心率波动在 85~90次/min, 呼吸频率波动在 20~23次/min, 血压在 120/90 mmHg左右, SPO₂波动在 91%左右。继续以 30 mg/h泵入胺碘酮, 至 09:20, 盐酸胺碘酮片共用 600 mg + 盐酸胺碘酮注射液共用 670 mg, 患者出现反应淡漠、问答不语, 四肢活动减少, 很快出现意识不清、呼之不应, 四肢冰凉, 尿量减少。复查心电图示窦性心律, 给予停用胺碘酮。急查颅脑 CT 示左侧小脑半球、双侧基底节区、侧脑室周围及脑干内多发脑梗死灶, 部分软化灶形成。急查动脉血气: PH 7.163, PCO₂ 19.2 mmHg, PO₂ 135 mmHg, K⁺ 5.7 mmol/L, Lac 16 mmol/L, Glu 1.0 mmol/L, HCO₃⁻ 6.6 mmol/L, BE -20.6 mmol/L。患者出现代谢性酸中毒、低血糖、高钾血症、高乳酸血症, 请重症医学科、神经内科急会诊, 同时给予补液扩容、碳酸氢钠纠酸、静推 50%葡萄糖纠正低血糖、极化液降钾, 期间反复复查心电图均为窦性心律, 无动态变化。积极完善血常规: PLT 150 × 10⁹/L; 凝血功能: PT 29.1 s, PTA 28%, INR 值 2.59, FIB 1.7 g/L, D-D 定量 42.25 ug/mL FEU; 肝功能: TBIL 84.9 umol/L, DBIL 11.7 umol/L, IBIL 56.8 umol/L, ALT 1821 U/L, AST 2260.7 U/L, 碱性磷酸酶(ALP) 75.9 U/L; 电解质: K⁺ 6.88 mmol/L; 肾功能: UREA 12.18 mmol/L, CREA 163.9 umol/L; Glu: 1.11 mmol/L; 肌钙蛋白 I 0.089 ng/ml、肌红蛋白 373.37 ng/ml、肌酸激酶同工酶 1.02 ng/ml; N 端脑利钠肽前体 11512.0 pg/ml。患者于 11:25左右血压持续下降, 最低 74/49 mmHg, 给予多巴胺(10 ug/kg·min)泵入升压, 并再次静滴碳酸氢钠纠酸, 于 11:35患者可被唤醒, 可回答姓名, 但四肢末梢仍冰凉, 血压仍低, 在 75/41 mmHg左右, 加用重酒石酸去甲肾上腺素(1 ug/kg·min)联合升压。后血压维持在 150/90 mmHg, 心率 74次/min, SPO₂ 96% (鼻导管吸氧 3 L/min), 因出现休克、代谢性酸中毒、高钾血症、多器官功能障碍转重症医学科。急复查血常规: PLT 122 × 10⁹/L; DIC 全套: PT 36.1 s, PTA 23%, INR 值 3.2, FIB 1.62 g/L, FDP 157.99 ug/ml, D-D 定量 63.72 ug/mL FEU, 血浆鱼精蛋白副凝试验阳性; 肝功能: TBIL 84.4 umol/L, DBIL 13.4 umol/L, IBIL 54.0 umol/L, ALT 3429.2 U/L, AST 5599.8 U/L; 电解质: K⁺ 5.95 mmol/L; 肾功能: UREA 14.04 mmol/L, CREA 180.9 umol/L; Glu: 5.24 mmol/L; 肌钙蛋白 I 0.121 ng/ml、肌红蛋白 472.01 ng/ml、肌酸激酶同工酶 1.62 ng/ml; N 端脑利钠肽前体 9282.8 pg/ml。入 ICU 后, 根据国际血栓与止血委员会与日本急诊医学学会 DIC 评分均评 5 分, 考虑存在 DIC; 期间完善颅脑磁共振检查无新发脑梗死, 乙肝五项: 表面抗体(+), 核心抗体(+), 血浆氨 67 umol/L。给予低分子肝素钙预防性抗凝(次日, 因复查凝血功能较前变差,

血栓弹力图提示低凝状态, 给予停用), 异甘草酸镁注射液[200 mg, 静脉滴注(iv gtt), qd]、还原型谷胱甘肽(1.8 g, iv gtt, qd)保肝, 熊去氧胆酸胶囊[250 mg, po, 每日两次(BID)]退黄, 乳果糖口服液、食醋灌肠降血氨, 7次血液净化治疗(最初第一次应用抗凝用枸橼酸钠体外抗凝, 复查肝功能继续恶化, 立即停用, 后肝功能逐渐恢复, 启动抗凝用枸橼酸钠体外抗凝), 升压、降钾、利尿、输新鲜血浆及冷沉淀、肠外营养支持等治疗。经治疗, 患者AST、ALT、TBIL、DBIL、IBIL均逐渐下降, 5天后AST恢复正常, 凝血功能逐渐改善, 但肾功能未恢复, 血小板仍低于正常, 7月17日转回心内科, 继续间断血液净化、降肌酐、升高血小板等治疗, 于8月2日患者肌酐降至正常, 血小板升至 $108 \times 10^9/L$, 好转出院。出院情况: 神志清, 精神尚可。一般情况可, 诉胸闷、气短改善, 无心悸。心律绝对不整, 第一心音强弱不等。双下肢无水肿。出院后患者未再应用胺碘酮, 于15天、1个月、2个月电话随访患者肝肾功能、凝血功能无异常。

3. 讨论

3.1. 急性肝衰竭、急性肾衰竭、DIC 原因分析

患者入院后最初化验肝肾功能、血糖、凝血功能无异常, 应用胺碘酮片和胺碘酮注射液后1天内即出现ALT、AST、TBIL、DBIL、IBIL、UREA、CREA、PT、INR值、D-D定量、FDP较正常值明显升高, Glu、PTA、FIB较正常值明显下降。患者既往无酒精性、肝炎病史, 能正常进食, 因此结合病史及检验结果排除疾病因素, 考虑是药物引起的急性肝衰竭、急性肾衰竭、DIC。患者应用的药物包括盐酸胺碘酮片、琥珀酸美托洛尔缓释片、盐酸胺碘酮注射液, 其中琥珀酸美托洛尔缓释片说明书提示有罕见转氨酶升高不良反应, 但笔者未见相关文献报道, 且停用胺碘酮后, 继续服用琥珀酸美托洛尔缓释片, 未发现肝肾衰竭及凝血功能障碍继续加重, 而国内外有个案报道胺碘酮会引起急性肝肾衰竭[3][4]、急性肝衰竭及DIC等[5][6][7][8]。参考著作, 笔者通过一元论解释, 认为该患者应用胺碘酮后出现急性肝衰竭, 进而出现低血糖、代谢性酸中毒、心肌损伤; 另外, 急性肝衰竭时肝脏合成抗凝血酶III减少, 促进血液呈高凝状态, 导致DIC; 急性肝衰竭时缩血管物质生成增加或肝脏降解减少, 使循环系统缩血管物质增加, 导致有效动脉血容量不足, 激活肾外、肾内因素, 使得合成、释放舒血管物质减少, 缩血管物质增加, 从而出现急性肾衰竭[9]。依据指南与共识, 药物性肝损伤因果关系评估方法包括: 1) RUCAM量表; 2) 临床诊断量表; 3) 2004日本消化病周量表。这些因果关系评估工具与药物性肝损伤诊断的黄金标准和专家共识相比表现良好, 其中以RUCAM量表应用最广, 颇受部分临床医师、制药工业和药物监管机构的青睐。(关于药物性肝损伤因果关系评估量表和专家共识的)提示点: 包括RUCAM量表在内的药物性肝损伤评分系统不应作为识别药物性肝损伤的唯一工具, 因为这些评分系统在重复测试的可靠性方面尚不令人满意, 也缺乏严格的验证; 但临床医师可将其作为药物性肝损伤的诊断框架, 以便在对疑似药物性肝损伤患者进行评估时排除其他肝损伤病因。而药物导致肝损伤的诊断仍为排除法, 诊断流程基于相关临床评分系统, 可通过RUCAM因果关系评估量表来寻找肝损伤与可疑药物的相关性[10]。RUCAM因果关系评估量表: 初始ALT 1821 U/L (ULN: 72 U/L), ALP 75.9U/L (ULN: 126 U/L), $R = [ALT/ULN]/[ALP/ULN] = 61.08 > 5$, 提示肝细胞损伤型。RUCAM量表中分值: ① 用药至发病的时间: $< 5 d$ (1分); ② 病程: 停药8d内ALT峰值下降 $> 50\%$ (3分); ③ 危险因素: 无饮酒(0分)、年龄 ≥ 55 岁(1分); ④ 伴随使用的药物: 有合并用药且时间有提示性(-1分); ⑤ 其他原因: 排除乙肝、丙肝、胆管梗阻、酒精中毒、新近发生过低血压, 即排除5种病因(0分); ⑥ 药物既往肝损伤信息: 胺碘酮片及注射液说明书中标明肝损伤(2分); ⑦ 再用药反应: 未再用胺碘酮制剂(0分)。合计: 6分, 很可能。综上, 很可能是应用胺碘酮致急性肝衰竭, 从而出现急性肾衰竭、DIC。

3.2. 胺碘酮致急性肝衰竭特点

目前国内文献表明[3] [11] [12] [13], 一、静脉给药发生几率明显高于口服给药, 且静脉给药易发生急性肝损害, 而口服给药则是长期用药后导致的肝损害。二、胺碘酮静脉制剂导致的急性肝损害有以下特点: ① 罕见, 发生率为3%; ② 男性肝毒性易感性高, 男女比例约2:1; ③ 心脏基础疾病以心力衰竭与各种心肌病最常见, 心力衰竭患者肝毒性易感性高; ④ 起病急, 在用药后6 h内即可发生, 通常发生在24 h内; ⑤ 肝功能恶化发展迅速, 常合并其他脏器功能衰竭; ⑥ 停药及常规肝脏辅助治疗后, 肝功能恢复快, 继续口服, 肝功能不受影响; ⑦ 合并急性肾功能衰竭及多脏器功能障碍综合症时存在死亡风险。该患者符合以上大多特点, 心肌损伤标志物及脑钠肽均升高, 且合并急性肾衰竭等多器官功能障碍, 其中急性肾衰竭治疗周期长, 肾功能恢复较慢。笔者认为心肌损伤与急性肝衰竭后出现低血糖、代酸有关; 而肾功能恢复较慢可能原因有: ① 急性肝衰竭引起急性肾衰竭, 同时有低血糖、代谢性酸中毒, 后出现低血压进一步加重肾损伤; ② 胺碘酮本身可能导致急性肾衰竭, 且损伤重, 功能恢复慢, 这有待进一步研究。

3.3. 胺碘酮致急性肝衰竭机制

目前, 发病机制仍不完全清楚。胺碘酮是一种极具亲脂性的药物, 有助于其渗透到体内的各种组织, 包括肝组织。胺碘酮及其代谢物聚集在肝细胞溶酶体中, 导致磷脂酶A1和A2的抑制, 从而抑制溶酶体脂质的清除, 导致磷脂沉积[14]。有研究表明, 在反复给予大鼠胺碘酮的过程中, 胺碘酮及其代谢产物去乙基胺碘酮可引起肝细胞的超微结构变化, 如微小脂肪变性、组织磷脂沉积, 其程度与给药剂量有关[15]; 另外, 胺碘酮损害了线粒体呼吸链的复合体I, 并耗散了质子动力, 进而影响了ATP的稳态, 即通过氧化应激、线粒体损伤等机制导致肝损伤[16]。亦有研究表明, 胺碘酮和/或其在肝脏代谢产物乙胺碘酮通过诱导线粒体氧化应激、激活库普弗细胞, 从而导致肝损伤[17]。

3.4. 胺碘酮致急性肝衰竭治疗策略

结合该患者治疗过程, 若合并急性肾功能衰竭者, 及早进行连续性血液净化, 纠正水电解质及酸碱平衡紊乱, 清除炎性介质及毒素, 阻断全身炎症反应综合征甚至MODS的发生及发展, 但应注意早期避免应用对肝脏有损害的抗凝用枸橼酸钠进行体外抗凝, 以防进一步加重肝衰竭; 同时合并凝血功能障碍甚至DIC时, 除应积极治疗原发病, 是否给予及早抗凝有待进一步研究, 因为抗凝会导致该类患者发生出血风险, 不抗凝可能因DIC消耗血小板, 但动态监测血小板、凝血功能是必要的, 以指导是否补充血小板、输注血浆或冷沉淀。笔者认为, 临床上应用胺碘酮时, 尤其是静脉制剂, 注意密切关注患者神志、意识变化, 若有变化, 及时监测血糖(指尖血糖快速简便)、血浆氨、肝肾功能、电解质、凝血功能及血常规。

有文献指出, 静脉应用胺碘酮的患者肝功能监测的时间应提前到用药1~3 d内[18]。Mudalel等提出可使用N-乙酰半胱氨酸, 但尚需更多研究证实[19]; 也证明了胺碘酮可诱导肝细胞中与内质网应激和细胞凋亡相关的脂质堆积, 而自噬减少了胺碘酮介导的脂毒性, 并可提供一种保护药物诱导的肝损伤的治疗策略。同样, 有研究数据表明, 胺碘酮介导的毒性可以通过自噬诱导进行反向调节, 药物促进自噬可能是减轻药物所致肝损伤的一种有前途的治疗策略[20]。

本例患者因房颤并快速心室率同时应用胺碘酮口服及静脉制剂, 出现急性肝衰竭、急性肾衰竭、DIC。起初出现乏力、烦躁, 未识别出潜在胺碘酮风险, 而是继续应用胺碘酮, 直到患者出现意识不清、呼之不应, 四肢冰凉, 尿量减少才停用胺碘酮。虽急查生化指标, 但当时未完善血浆氨检查; 行床旁血液净化治疗初应用抗凝用枸橼酸钠致肝衰竭进一步加重。后续治疗避免应用胺碘酮, 并辅以保肝、退黄、血

液净化、降低血氨、输血浆及冷沉淀、营养支持等综合治疗, 最终好转出院, 出院后未再应用胺碘酮, 于出院后 15 天、1 个月、2 个月随访患者肝肾、凝血功能无异常。

4. 结束语

综上所述, 急性肝衰竭属于胺碘酮罕见的不良反应, 大多发生在使用胺碘酮 24 h 内, 停药后辅以保肝药物可逐渐恢复正常, 胺碘酮用药 1~3 d 内需关注患者神志、意识变化, 进行血常规、凝血功能、肾功能、电解质、血糖、血浆氨监测, 以做到及早发现, 及早治疗, 降低不良结局。对于合并急性肾功能衰竭者, 及早进行连续性血液净化, 纠正水电解质及酸碱平衡紊乱, 清除炎性介质及毒素, 阻断疾病进展, 但应注意早期避免应用抗凝用枸橼酸钠进行体外抗凝, 以防进一步加重肝衰竭, 后续肝功能好转稳定后再次应用抗凝用枸橼酸钠未见肝功能进一步恶化; 同时合并凝血功能障碍甚至 DIC 时, 除应积极治疗原发病、对症治疗外, 是否给予及早抗凝有待进一步研究。

致 谢

对支持者、提供指导和帮助者、给予转载和引用权的资料、文献、研究思想和设想的所有者, 表示感谢。

参考文献

- [1] Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., *et al.* (2021) 2020 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation Developed in Collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the Special Contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*, **42**, 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- [2] Hashmi, A., Keswani, N.R., Kim, S., *et al.* (2016) Hepatic Dysfunction in Patients Receiving Intravenous Amiodarone. *Southern Medical Journal*, **109**, 83-86. <https://doi.org/10.14423/SMJ.0000000000000413>
- [3] Mohamed, M., Al-Hillan, A., Flores, M., *et al.* (2020) Concomitant Acute Hepatic Failure and Renal Failure Induced by Intravenous Amiodarone: A Case Report and Literature Review. *Gastroenterology Res*, **13**, 40-43. <https://doi.org/10.14740/gr1254>
- [4] 罗敏, 李思远, 唐尧. 静脉滴注胺碘酮致肾功能不全一例及文献分析[J]. 华西医学, 2011, 26(11): 1611-1614.
- [5] Cherchi, M., Salmón, Z., Ortiz, F., *et al.* (2019) Severe Liver Toxicity by Intravenous Amiodarone [Hepatotoxicidad grave por amiodarona Intravenosa]. *Medicina Clínica*, **153**, 258-259. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.11.004>
- [6] Jaiswal, P., Attar, B.M., Yap, J.E., *et al.* (2018) Acute Liver Failure with Amiodarone Infusion: A Case Report and Systematic Review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **43**, 129-133. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12594>
- [7] 杨欣, 袁世加, 周杭, 等. 胺碘酮注射液致急性肝衰竭 1 例[J]. 中国临床药学杂志, 2022, 31(1): 64-66.
- [8] 殷振华, 范莹, 吴硕东. 可达龙致肝功能衰竭、DIC 抢救成功一例[J]. 实用药物与临床, 2011, 14(2): 176-177.
- [9] 姚咏明, 林洪远, 梁华平, 等. 急危重症病理生理学[M]. 北京: 科学出版社, 2013: 840-841.
- [10] 于乐成, 刘鸿凌, 赵新颜, 等. 2021 版《ACG 临床指南: 特异质性药物性肝损伤的诊断和处理》精粹介绍及相关思考[J]. 肝脏, 2021, 26(5): 465-476.
- [11] 熊建群, 高晓波, 何珍, 等. 胺碘酮致肝损害 28 例文献分析[J]. 中国药业, 2016, 25(3): 90-91.
- [12] 毛敏, 徐小华, 赵嘉澍, 等. 60 例静脉滴注盐酸胺碘酮致急性肝损害病例分析[J]. 中国药物警戒, 2015, 12(6): 347-351.
- [13] Desai, A.D., Chun, S. and Sung, R.J. (1997) The Role of Intravenous Amiodarone in the Management of Cardiac Arrhythmias. *Annals of Internal Medicine*, **127**, 294-303. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-127-4-199708150-00007>
- [14] Martin 2nd, W.J., Kachel, D.L., Vilen, T., *et al.* (1989) Mechanism of Phospholipidosis in Amiodarone Pulmonary Toxicity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **251**, 272-278.
- [15] Kannan, R., Sarma, J.S., Guha, M., *et al.* (1989) Tissue Drug Accumulation and Ultrastructural Changes during Amiodarone Administration in Rats. *Fundamental and Applied Toxicology*, **13**, 793-803. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(89\)90334-5](https://doi.org/10.1016/0272-0590(89)90334-5)

-
- [16] Serviddio, G., Bellanti, F., Giudetti, A.M., *et al.* (2011) Mitochondrial Oxidative Stress and Respiratory Chain Dysfunction Account for Liver Toxicity during Amiodarone but Not Dronedrone Administration. *Free Radical Biology & Medicine*, **51**, 2234-2242. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.09.004>
- [17] Takai, S., Oda, S., Tsuneyama, K., *et al.* (2016) Establishment of a Mouse Model for Amiodarone-Induced Liver Injury and Analyses of Its Hepatotoxic Mechanism. *Journal of Applied Toxicology*, **36**, 35-47. <https://doi.org/10.1002/jat.3141>
- [18] 苏云娟, 宋毓青, 董茜, 等. 静脉应用胺碘酮致急性肝损伤临床病例分析及文献复习[J]. 药物不良反应杂志, 2018, 20(5): 359-365.
- [19] Mudalel, M.L., Dave, K.P., Hummel, J.P., *et al.* (2015) N-Acetylcysteine Treats Intravenous Amiodarone Induced Liver Injury. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 2816-2819. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i9.2816>
- [20] Wandrer, F., Frangež, Ž., Liebig, S., *et al.* (2020) Autophagy Alleviates Amiodarone-Induced Hepatotoxicity. *Archives of Toxicology*, **94**, 3527-3539. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02837-9>