

93例急性药物性肝损伤的临床分析

杨德华, 曾义岚, 陈竹, 胡蓉, 王丽 (成都市公共卫生临床医疗中心 肝炎病区, 成都 610061)

摘要: 目的 探讨急性药物性肝损伤(DILI)的临床特征。方法 回顾性分析2011年1月至2012年12月本院收治93例急性DILI患者的病因、临床表现及预后。结果 多种药物可引起DILI, 以中草药(40.86%)、抗结核药物(21.51%)及抗生素(12.90%)最为多见。多种给药途径引起DILI, 以口服给药为主(59/93, 63.44%)。患者的临床表现多为乏力(52例, 55.91%)、纳差(41例, 44.09%)、腹胀(21例, 22.58%)、恶心及呕吐(20例, 21.51%)、皮肤黄染(18例, 19.35%)、腹泻(11例, 11.83%)、皮肤瘙痒(10例, 10.75%)、牙龈出血及鼻衄(4例, 4.30%)等非特异性症状, 另有部分患者(21例, 22.58%)仅以肝功能异常为首发表现。本组病例分型以肝细胞损伤型最多见(61例, 65.59%), 其次是混合型(22例, 23.66%)和胆汁淤积型(10例, 10.75%)。经及时停药和保肝治疗, 本组病例中治愈78例(治愈率为83.87%)、好转13例、死亡2例(病死率为2.15%)。结论 临床医师应严格把握用药指征, 严密监测肝功能, 积极防治DILI。

关键词: 药物性肝损伤; 疾病特征

Clinical analysis on 93 cases with acute drug-induced liver injury

YANG De-hua, ZENG Yi-lan, CHEN Zhu, HU Rong, WANG Li (Department of Hepatopathy, Public Health Center of Chengdu, Chengdu 610061, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical characteristics of patients with acute drug-induced liver injury (DILI). **Methods** The etiopathogenesis, clinical manifestation and prognosis of 93 patients with acute DILI from January 2011 to December 2012 in our hospital were analyzed retrospectively. **Results** Many medicines might cause liver injury, and the the main causes were the use of Chinese herbal medicines (40.86%), antituberculosis drugs (21.51%) and antibiotics (12.90%). Many administration routes might cause liver injury, and oral administration was the most common (63.44%). The clinical manifestation included one or more non-specific symptoms such as debility (55.91%), bad appetite (44.09%), abdominal distension (22.58%), nausea and vomiting (21.51%), skin stained yellow (19.35%), diarrhea (11.83%), itch of skin (10.75%), gingiva bleeding or epistaxis (4.30%); but 21 patients (22.58%) showed initial abnormal hepatic function. Liver injury included hepatocellular damage type (65.59%), mixed type (23.66%) and cholestasis type (10.75%). Total of 78 patients (83.87%) were cured after treatment, 13 patients were improved, but 2 patients died (2.15%). **Conclusions** Clinicians should control medication indication seriously and monitor liver function accurately in order to prevent and cure DILI actively.

Key words: Drug-induced liver injury; Disease attributes

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是指由药物本身或其代谢产物引起的肝脏损害。近年来, 随着国内外新药不断问世和人们对保健的日益重视, DILI的发生率也明显增加。本院回顾性分析93例急性DILI患者的临床资料, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2011年1月至2012年12月本院收

治的临床诊断为急性DILI患者93例, 其中男性41例(44.09%), 女性52例(55.91%), 年龄15~76岁, 平均年龄(49.24 ± 14.37)岁。

1.2 诊断及分型标准^[1]

1.2.1 诊断标准 ①患者发病前1~8周有明确用药史; ②初发症状有乏力、纳差、黄疸、皮肤瘙痒等; ③外周血嗜酸性粒细胞高于6%; ④有肝内胆汁淤积或肝实质损害的病理或临床表现; ⑤各种肝

炎病毒标志物阴性，并排除酒精性、自身免疫性及肝占位性病变；⑥偶尔再次用药时又发生肝损伤。若满足①及②～⑥中任意两条即可诊断。

1.2.2 分型标准 ①肝细胞损伤型：丙氨酸氨基转移酶（ALT）大于2倍正常值上限或ALT/碱性磷酸酶（ALP） ≥ 5 ；②胆汁淤积型：ALP大于2倍正常值上限，或ALT/ALP ≤ 2 ；③混合型：ALT和ALP均大于2倍正常值上限，且ALT/ALP为2～5。

1.3 统计学处理 应用SPSS 16.0统计软件进行分析，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用单因素分析及 q 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病因

2.1.1 药物种类 引起急性DILI的药物种类较多，以中草药（40.86%）、抗结核药物（21.51%）及抗生素（12.90%）最多见，部分患者系联合用药所致，见表1。

2.1.2 给药途径 多种给药途径可能引起DILI，其中59例（63.44%）口服给药，18例（19.35%）行静脉滴注、11例（11.83%）行外用及皮下给药、5例（5.38%）行肌肉注射，考虑原因与肝脏的首效应有关。

2.1.3 发病时间 服药后发生肝损伤的时间为3～51

天，中位时间为26天。

2.2 临床特点

2.2.1 症状 93例患者中，出现乏力者52例（55.91%）、纳差者41例（44.09%）、腹胀者21例（22.58%）、恶心呕吐者20例（21.51%）、皮肤黄染者18例（19.35%）、腹泻者11例（11.83%）、皮肤瘙痒者10例（10.75%）、牙龈出血及鼻衄者4例（4.30%）、无任何症状且仅以肝功能异常为首发表现者21例（22.58%）。

2.2.2 分型 93例患者中，肝细胞损伤型61例（65.59%）、胆汁淤积型10例（10.75%）、混合型22例（23.66%）。肝细胞损伤型患者以ALT升高为主，胆汁淤积型患者以ALP及TBil升高为主，混合型患者ALT、ALP及TBil升高介于其他两型之间，见表2。

2.3 治疗与转归 停用相关可疑药物，给予还原性谷胱甘肽、复方甘草酸苷、多烯磷脂酰胆碱、S-腺苷蛋氨酸等保肝药物治疗。治愈78例（治愈率为83.87%），好转13例，死亡2例（病死率为2.15%）。

3 讨论

近年来，随着我国人口老龄化和人们对保健要求的提高，各种药物尤其是非处方药的应用日益广泛，药物所致的肝损伤也逐年增多。目前已发现

表1 导致DILI的药物种类及构成

| 药物种类 | 例数（例） | 构成比（%） | 药物名称或功能主治 |
|--------------------|-------|--------|---|
| 中草药 ^a | 38 | 40.86 | 治肝病类药、治皮肤病类药（银屑病、白癜风、荨麻疹、皮炎、灰指甲）、治风湿骨病类药、含雷公藤类药、含何首乌类药、保健药物 |
| 抗结核药物 ^a | 20 | 21.51 | 异烟肼、利福平、利福喷汀、吡嗪酰胺 |
| 抗生素类药 ^a | 12 | 12.90 | 喹诺酮类、大环内酯类、磷霉素钠、庆大霉素、灰黄霉素、酮康唑、氟康唑、两性霉素B、奥硝唑 |
| 非甾体类药 | 6 | 6.45 | 对乙酰氨基酚、阿司匹林、吲哚美辛、扑热息痛、去痛片 |
| 抗甲状腺功能亢进药 | 5 | 5.38 | 甲巯咪唑、丙基硫氧嘧啶 |
| 激素类药 | 4 | 4.30 | 甲泼尼龙、强的松、甲状腺素片 |
| 抗肿瘤类药 ^a | 3 | 3.23 | 紫杉醇、吡柔比星、氟尿嘧啶、顺铂、长春新碱 |
| 免疫抑制剂 ^a | 2 | 2.15 | 环磷酰胺、吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤 |
| 口服降糖药 ^a | 2 | 2.15 | 二甲双胍、阿卡波糖、格列吡嗪 |
| 调脂药 | 1 | 1.08 | 辛伐他汀 |

注：^a为2种及以上联合用药

表2 各型药物性肝损伤的肝功能指标（ $\bar{x} \pm s$ ）

| | ALT（U/L） | ALP（U/L） | TBil（ $\mu\text{mol/L}$ ） |
|--------|---------------------|---------------------|---------------------------|
| 肝细胞损伤型 | 432.78 \pm 307.24 | 118.32 \pm 49.64 | 20.79 \pm 5.65 |
| 胆汁淤积型 | 92.43 \pm 54.12 | 441.67 \pm 258.31 | 116.58 \pm 41.76 |
| 混合型 | 131.42 \pm 102.56 | 189.47 \pm 91.53 | 36.72 \pm 19.85 |
| F | 32.234 | 42.389 | 29.624 |
| P | 0.000 | 0.000 | 0.001 |

1000余种药物可引起DILI,这是因为肝脏是大多数药物的代谢转化场所,故药物及其代谢产物很容易导致肝损伤,涉及过敏反应、与细胞色素P450系统相关的毒性反应、氧应激与线粒体损伤、胆道损伤等多种复杂机制^[2,3]。

传统观念认为使用中药的安全性高,不良反应少,实际上中药引起的肝损伤可涉及消化系统、心血管系统、皮肤病等多种基础性疾病^[4]。因此,临床医师应正确宣传中药的疗效,规范使用中药制剂,在用药期间加强肝功能监测,以减少DILI的发生。目前结核病的治疗仍是采用以异烟肼、利福平和吡嗪酰胺为核心的短程化疗方案,上述药物均有潜在的肝脏毒性,肝损伤发生率为2.5%~34.9%^[5],药物联合应用增加了肝损伤发生率和严重程度。但肝损伤的易感性还与部分危险因素(如年龄、性别、肝脏疾病、营养状态、酒精摄入量、乙型肝炎、丙型肝炎、HIV感染等)有关^[6]。美国胸科协会建议,若ALT超过正常5倍,或ALT超过正常3倍并伴明显黄疸和(或)肝炎症状(包括乏力、纳差、恶心、呕吐、腹胀、右上腹不适、肝肿大),均应立即停药。停用原抗结核药物后,至少应选择3种无肝损伤或肝损伤较轻的药物(如链霉素等氨基糖苷类、左氧氟沙星等喹诺酮类、乙胺丁醇等)继续抗结核治疗。待ALT降至正常2倍以下,可首先恢复利福平和(或)乙胺丁醇的治疗,3~7天后若ALT无进一步升高,可继续加用异烟肼。以此类推,逐渐恢复联合化疗^[7]。

本研究结果提示急性DILI具有以下特点:①多种药物可能引起DILI,尤以中草药、抗结核药物及抗生素最多见(70例,占75.27%),部分患者系联合用药所致;多种给药途径可能引起DILI,但以口服给药为主(59例,63.44%);②临床以乏力、纳差、恶心呕吐、腹胀、腹泻、黄疸等非特异性症状为主,易被误诊为病毒性肝炎而延误治疗;部分仅以肝功能异常为首表现的患者易漏诊;③分型以肝细胞损伤型最多见(65.59%),混合型次之,胆汁淤积型最少,与相关报道一致^[8]。肝细胞损伤型患者以ALT升高为主,胆汁淤积型患者以ALP及TBil升高为主,而混合型患者的ALT、ALP及TBil升高介于其他两型

之间;④经及时停药和保肝治疗,大部分患者预后较好。

因此,在临床工作中不可忽视DILI的发生,应针对其特点采取防治措施:①掌握所选药物的适应证及不良反应,联合用药时还应注意药物的协同作用;②在用药期间,尤其是使用中草药、抗结核药和抗生素时,要定期监测肝功能,以便早期发现DILI;对于女性、高龄、合并乙型肝炎、丙型肝炎或HIV感染等易感因素的患者可预防性给予护肝处理^[9];③药物性肝病的治疗原则为首先立即停用肝损伤药物,尽量避免使用化学结构或药理作用相同或相似的药物。对于停用肝损伤药物的时机,美国食品药物管理署(Food and Drug Administration, FDA)提出:当ALT或AST $> 8 \times \text{ULN}$ 、ALT或AST $> 5 \times \text{ULN}$ 持续2周、ALT或AST $> 3 \times \text{ULN}$ 伴严重症状(疲劳、恶心、呕吐、右上腹痛、发热、皮疹、嗜酸细胞增多),应停用可疑药物。同时应针对肝损伤机制加用保肝药物,包括稳定肝细胞膜的(如多烯磷脂酰胆碱)、抗氧化还原反应的(如还原性谷胱甘肽)、抑制细胞凋亡的药物(如甘草酸制剂)、利胆保肝药物(如S-腺苷蛋氨酸和熊脱氧胆酸)等^[10-12]。

参考文献

- [1] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 急性药物性肝损伤诊治建议(草案)[J]. 中华消化杂志, 2007, 27: 765-767.
- [2] 赖荣陶, 谢青, 陈成伟. 药物性肝损伤发病机制的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2012, 92: 1789-1792.
- [3] 朱冬林, 席云, 吴雪琼. 抗结核药物性肝损害易感基因研究进展[J]. 中国人兽共患病学报, 2012, 28: 172-174, 178.
- [4] 王定山. 中药引起肝损伤之原因探析[J]. 中国中医药咨讯, 2012, 4: 289.
- [5] 安慧茹, 吴雪琼. 抗结核药物性肝损伤研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2010, 35: 727-733.
- [6] 岳晓红, 黄荆南, 杜书章, 等. 3246例药物性肝损害回顾分析及经济学评价[J]. 中国现代药物应用杂志, 2012, 6: 80-82.
- [7] Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174: 935-952.
- [8] 李忱, 胡雯. 药物致肝损害临床分析[J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4: 56-57.
- [9] 王沧海, 宿慧, 吴静, 等. 药物性肝损伤15年病因趋势分析[J]. 山东医药, 2011, 51: 83-85.
- [10] 张霞, 李儒贵, 谭华炳. 抗结核药物致乙型肝炎病毒感染肝损伤机制及其中西医结合干预治疗[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2013, 5: 66-68.
- [11] 陈东风, 孙文静, 熊吉. 药物性肝损伤的诊断与治疗[J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20: 170-172.
- [12] 况小红, 袁承晏, 杨玲. 谷胱甘肽治疗抗结核药物肝损害临床观察[J]. 实用心脑血管病杂志, 2011, 19: 2076-2077.

收稿日期: 2013-03-05