

# 169例急性药物性肝损伤的临床特征及易感因素分析

唐玉珍, 陈竹, 吴蓓, 朱丽, 王丽, 曾义岚 (四川省成都市公共卫生临床医疗中心 肝病科, 成都 610061)

**摘要:** 目的 探讨急性药物性肝损伤(DILI)的临床特征及易感因素。方法 选择本院2008年1月至2012年12月诊治的169例急性DILI患者的临床特征、易感因素及药物变化趋势等进行回顾性分析。结果 本组病例中, 女性患者占56.80%, 50岁以上患者占46.15%, 体重< 55 kg者占64.50%。临床表现无特异性, 还有39例患者(23.08%)无任何症状, 以肝功能异常为首发表现。肝损伤以轻度(66.27%)及中度为主(22.49%); 分型以肝细胞损伤型最多见(73.37%), 其次是混合型(16.57%)和胆汁淤积型(10.06%)。多种给药途径均可能引起DILI, 但以口服给药为主(67.46%)。多种药物可能引起DILI, 以中草药(37.28%)、抗结核药物(21.30%)及抗菌药物(17.16%)最多见。其中, 中草药引起的肝损伤有逐年上升趋势, 而抗菌药物引起的肝损伤有下降趋势。经及时停药和保肝治疗, 治愈81例(53.85%), 好转65例(38.46%), 无效17例(10.06%), 死亡6例(2.96%)。结论 药物性肝损伤的致病药物种类较多, 临床表现缺乏特异性。临床医生应严格把握用药指征, 严密监测不良反应。

**关键词:** 肝损伤; 药物; 临床特征; 易感因素

## Clinical features and predisposing factors of 169 patients with acute drug-induced liver injury

TANG Yu-zhen, CHEN Zhu, WU Bei, ZHU Li, WANG Li, ZENG Yi-lan (Public Health Clinical Center of Chengdu, Chengdu 610061, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the clinical features and predisposing factors of patients with acute drug-induced liver injury (DILI). **Methods** The clinical features, predisposing factors and medicine variation-tendency of 169 patients with acute DILI from Jan. 2008 to Dec. 2012 in our hospital were analyzed retrospectively. **Results** Most of the patients were female (56.80%), aged elder than 50 years (46.15%), and weigh less than 55 kilogram (64.50%). The clinical manifestation included one or more non specific symptoms, even 39 patients (23.08%) showed abnormal hepatic function firstly without any symptoms. Liver injury was slight (66.27%) or medium (22.49%) mostly, which included hepatocellular damage type (73.37%), mixed type (16.57%) and cholestasis type (10.06%). Many medicines might cause liver injury, of which the highest incidence rate was due to the use of Chinese herbal medicines (37.28%), antituberculosis drugs (21.30%) and antibiotics (17.16%). Furthermore, liver injury caused by Chinese herbal medicines seemed to rise year by year, while liver injury caused by antibiotics descended. After treatment, 81 patients (53.85%) were curable, 65 patients were improved (38.46%), while 17 patients were ineffective (10.06%) and 6 died (2.96%). **Conclusions** Various kinds of drugs could cause liver injury, and many patients had litter specific clinical manifestation. Clinician should grasp medication indication seriously and monitor untoward effects accurately.

**Key words:** Liver injury, medicine; Clinical features; Predisposing factors

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 指在药物使用过程中, 因药物本身及其代谢产物或由于特殊体质对药物的超敏感性或耐受性降低所导致的肝脏损伤, 临床上可表现为各种急慢性肝病, 轻者停药后可自行恢复, 重者危及生命。近年来随着人口老龄化加剧、现代疾病谱的变化以及人们对于保健的重视, 临床应用的药物种类迅速增加, DILI的发生率也明显增加。本研究通过回顾性分析急性DILI的临床资料, 探讨DILI的临床特征、易感因素及药物变化趋势, 为防治DILI提供依据。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2008年1月至2012年12月本院临床诊断为急性DILI患者169例, 其中男性73例 (43.20%), 女性96例 (56.80%), 年龄13~81岁, 平均年龄 (53.08 ± 16.75) 岁。服药后发生肝损害的时间为2~52天, 中位时间为26天。

1.2 疾病的诊断标准 ①患者发病前1~8周有明确用药史; ②初发症状存在乏力、纳差、黄疸、皮肤瘙痒等; ③外周血嗜酸性粒细胞 > 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均为阴性, 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, 又发生肝损害。若存在①及②~⑥中任意两条即可诊断<sup>[1]</sup>。

1.3 分型及分度标准 分型标准: ①肝细胞损伤型: ALT > 2 × ULN或ALT/碱性磷酸酶 (ALP) ≥ 5; ②胆汁淤积型: ALP > 2 × ULN, 或ALT/ALP ≤ 2; ③混合型: ALT和ALP均 > 2 × ULN, 且ALT/ALP为2~5<sup>[1]</sup>。分度标准: ①轻度: ALT ≤ 3 × ULN, TBil ≤ 2 × ULN; ②中度: ALT > 3 × ULN, 且TBil 2~5 × ULN; ③重度: ALT > 3 × ULN, TBil > 5 × ULN。

1.4 疗效判断 治愈: 临床症状及体征消失, 肝功能指标基本恢复正常; 好转: 临床症状及体征明显减轻, 肝功能指标较治疗前好转50%以上; 无效: 症状、体征及肝功能指标无明显改善, 包括自动出院者; 死亡: 住院期间死亡者。

## 2 结果

### 2.1 患者的临床特征

2.1.1 患者症状情况 169例患者中, 乏力者91例

(53.85%), 纳差者76例 (44.97%), 恶心呕吐者42例 (24.85%), 腹胀者39例 (23.08%), 皮肤黄染者34例 (20.12%), 腹泻者25例 (14.79%), 皮肤瘙痒者20例 (11.83%), 牙龈出血及鼻衄者13例 (7.69%)。169例患者中, 仅以肝功能异常为首发表现者39例 (23.08%)。

2.1.2 患者分型情况 169例患者中, 肝细胞损伤型124例 (73.37%), 胆汁淤积型17例 (10.06%), 混合型28例 (16.57%)。

2.1.3 患者分度情况 169例患者中, 轻度肝损害112例 (66.27%), 中度肝损害38例 (22.49%), 重度肝损害19例 (11.24%)。

### 2.2 DILI的易感因素

2.2.1 DILI与年龄、性别、体重的关系 169例患者中, 女性96例 (56.80%), 体重 < 55 kg者109例 (64.50%), 平均年龄 (53.08 ± 16.75) 岁, 其中50岁以上者78例 (46.15%)。

2.2.2 DILI与给药途经的关系 本组病例以口服给药为主 (114例, 67.46%), 其余为静脉滴注 (33例)、肌肉注射 (9例)、外用及皮下给药 (13例)。

2.2.3 DILI与药物种类的关系 引起DILI的药物种类较多, 中草药、抗结核药物及抗菌药物占较大比例, 部分患者系联合用药所致。其中, 中草药引起的肝损害有上升趋势, 抗菌药物引起的肝损害从2010年起有下降趋势, 见表1、2。

2.3 患者的治疗与转归 一旦发现DILI, 立即停用相关损肝药物, 轻者口服保肝药物, 中度及重度者静脉输注复方甘草酸苷、多烯磷脂酰胆碱、还原型谷胱甘肽、丁二磺酸腺苷蛋氨酸等保肝药物, 肝衰竭者采用人工肝支持系统治疗。169例患者中, 治愈81例 (53.85%), 好转65例 (38.46%), 无效17例 (10.06%), 死亡6例 (2.96%)。

## 3 讨论

目前日常生活中接触的药物及保健品已超过3万种, 可能引起DILI的药物超过1000种。因此, DILI已成为一个不容忽视的严重公共卫生问题。DILI的发生机制主要有两种, 即肝细胞中毒和特异质反应, 以肝细胞中毒更为多见。中毒性肝损伤

表 1 导致DILI的药物变化趋势[例（%）]

病因	2008年（n=14）	2009年（n=27）	2010年（n=37）	2011年（n=44）	2012年（n=47）	合计（n=169）
中草药	4（28.57）	8（29.63）	13（35.14）	17（38.64）	21（44.68）	63（37.28）
抗结核药	3（21.43）	7（25.93）	9（24.32）	8（18.18）	10（21.28）	36（21.30）
抗菌药物	3（21.43）	5（18.51）	8（21.62）	7（15.91）	5（10.64）	29（17.16）
非甾体类药	2（14.29）	3（11.11）	3（6.11）	4（9.09）	2（4.26）	14（8.28）
其他	2（14.29）	4（14.81）	4（10.81）	8（18.18）	9（19.15）	27（15.98）

表 2 导致DILI的药物种类及构成

药物种类	例数	构成比（%）	药物名称或功能主治
中草药 <sup>a</sup>	63	37.38	含何首乌类药、含雷公藤类药、治皮肤病类药（银屑病、白癜风、灰指甲）、风湿骨病类药、保健药物等
抗结核药物 <sup>a</sup>	36	21.30	异烟肼、利福平、利福喷汀、吡嗪酰胺
抗菌药物类 <sup>a</sup>	29	17.16	抗真菌药物、喹诺酮类、大环内酯类等
非甾体类药	14	8.28	对乙酰氨基酚、阿司匹林、吲哚美辛、扑热息痛
激素类药	9	5.33	甲状腺素片、泼尼松、雄激素类
抗甲状腺功能亢进药	7	4.14	他巴唑、丙基硫氧嘧啶
抗肿瘤类药 <sup>a</sup>	4	2.37	紫杉醇类、长春碱类、柔红霉素、更生霉素、顺铂、吡柔比星等
口服降糖药	3	1.78	二甲双胍、阿卡波糖、格列苯脲、格列齐特、格列喹酮等
免疫抑制剂 <sup>a</sup>	3	1.78	环磷酰胺、雷帕霉素、硫唑嘌呤等
调脂药	1	0.59	他汀类

注：<sup>a</sup>为2种及以上联合用药

时，药物经细胞色素P450（CY P450）氧化还原代谢，此过程中产生的亲电子基、自由基等活性代谢产物，通常与谷胱甘肽（GSH）结合而解毒，并不产生肝损伤。但如果药物剂量过大，则代谢产物大量生成，耗竭肝内GSH，并通过与细胞膜磷脂质的不饱和脂肪酸结合发生脂质过氧化反应，使线粒体损伤、肝细胞坏死；亲电子基还可通过与肝细胞蛋白半胱氨酸残基的巯基等亲核基团共价结合，致肌动蛋白凝聚而使得细胞骨架破坏，从而发生肝细胞坏死<sup>[2]</sup>。特异质反应包括过敏性（免疫特异质）及代谢性（代谢特异质）。前者主要是由于药物及其活性代谢产物作为半抗原，与内源性蛋白质共价结合，形成免疫复合物，引发机体的细胞/体液免疫，可诱导肝细胞损伤或凋亡<sup>[3]</sup>。后者主要与机体的药物代谢酶遗传多态性有关，若机体对药物代谢能力降低，使药物及其代谢产物蓄积，从而产生对肝细胞的毒性。

据报道，DILI的易感因素有高龄、女性、营养不良、嗜酒、HIV感染、病毒性肝炎患者或携带者或既往有肝病者以及严重结核病患者等<sup>[4,5]</sup>。本研究中，女性患者占56.80%（96/169），50岁以上患

者占46.15%（78/169），体重＜55 kg者占64.50%（109/169），提示DILI更常见于女性、高龄及体重较低者。分析原因可能是因为老年人罹患疾病概率较大、用药机会较多；而且随着年龄增长，肝脏血流量减少，肝脏酶系的数量及活性相应降低，肝脏对药物的代谢能力下降，从而造成老年人更易发生DILI。多种给药途径均可能引起DILI，但以口服给药为主（67.46%）。考虑原因与肝脏的首关效应有关，即口服药物在胃肠道吸收后，经门静脉到肝脏，部分药物在第一次通过肝脏时被肝脏的酶系破坏，从而使这些药物进入血循环的剂量减少，同时也增加了肝脏的负担。多种药物可能引起DILI，尤其是联合用药，以中草药、抗结核药物及抗菌药物最多见（128例，75.74%）。其中，中草药引起的肝损害有上升趋势，抗菌药物引起的肝损害从2010年起有下降趋势，可能与国家对抗菌药物的管理有关。由于部分DILI患者发病隐匿或临床表现不特异，常常被漏诊或误诊。因此，临床工作中对女性、老年及低体重患者口服上述药物时更要重视肝功能的定期监测，有研究<sup>[6]</sup>提示肝功能指标如AST、TBil、胆碱酯酶及PTA和预后密切相关。

随着我国中医药事业的发展,中药在防病、滋补、保健及减肥等方面起到了重要作用。过去曾认为使用中药的安全性高,不良反应少,实际上,由于有些中成药成分复杂,且目前对于中药的应用尚无明确规定,对其毒理学也缺乏深入研究,因此中药所导致的肝损害已不容忽视。据报道<sup>[7]</sup>,中药引起的DILI占全部DILI的10.8%~74.14%,甚至还有上升趋势。因此应加大合理用药的宣传力度,辨证施治,科学服用,在治疗过程中加强监测。

结核病仍是目前最严重的呼吸道传染病之一,治疗上采用以异烟肼、利福平和吡嗪酰胺为核心的化疗方案,肝损害的发生率从2.5%至34.9%不等<sup>[8]</sup>,发生时间多在1周至3个月内,分别在1~2周和2个月左右出现高峰期<sup>[9]</sup>。美国胸科协会建议,如果ALT超过正常5倍以上,或ALT超过正常3倍以上并伴明显的黄疸和(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种无肝损或肝损轻的药物(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,若3~7天后ALT未进一步升高,可继续加用异烟肼。以此类推,逐渐恢复联合化疗<sup>[10]</sup>。

总之,本研究提示急性DILI具有以下特点:

①发病多见于女性、高龄及体重较低者;②临床以乏力、纳差、恶心呕吐、腹胀、腹泻等消化道症状为主,肝功能指标也不具特异性,还有相当部分患者仅表现为肝功能异常,临床易被漏诊或误诊;③引起肝损害的药物种类较多,前3位为中草药、抗结核药和抗菌药物;④分型以肝细胞损伤型最多见(73.37%),混合型次之,胆汁淤积型最少,与相关报道一致<sup>[11]</sup>。肝功能损害程度以轻度最多见,中

重度肝损害较少;⑤经及时停药和保肝治疗,大部分患者均治愈或好转;对于药物性肝衰竭患者应重视早期识别,尽早使用人工肝支持系统治疗<sup>[12]</sup>。

综上所述,在临床工作中不可忽视DILI的发生,采取积极的防治措施,掌握所选药物的适应证及不良反应,提高合理用药水平,尤其是对有肝、肾疾病、过敏体质、老年及低体重患者在选药和剂量上应慎重;在药物使用过程中,要加强不良反应监测,及时发现隐匿性肝损害;一旦发生DILI,及时停用损肝药物,积极保肝治疗,必要时早期行人工肝治疗。

#### 参考文献

- [1] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 急性药物性肝损害诊治建议(草案)[J]. 中华消化杂志,2007,27:765-767.
- [2] 陈成伟. 药物与中毒性肝病[M]. 第2版. 上海: 上海科学技术出版社, 2013:335-337.
- [3] Castell JV, Castell M. Allergic hepatitis induced by drugs[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol,2006,6:258-265.
- [4] Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex[J]. Hepatology,2009,49:2001-2009.
- [5] 陈明, 唐振祥. 抗结核药物致肝损害的相关因素分析[J]. 山东医药, 2009,49:75-76.
- [6] 滕光菊, 孙颖, 常彬霞, 等. 418例药物性肝损害临床特征及预后分析[J]. 肝脏,2013,1:11-14.
- [7] 王蜀. 药物性肝损伤临床分析[J]. 实用肝脏杂志,2008,11:413-414.
- [8] 安慧茹, 吴雪琼. 抗结核药物性肝损害研究进展[J]. 中国抗生素杂志,2010,10:727-733.
- [9] 夏愷愷, 詹思延. 国内抗结核药物不良反应发生率的综合分析[J]. 中华结核和呼吸杂志,2007,30:419-423.
- [10] 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.
- [11] 王沧海, 宿慧, 吴静, 等. 药物性肝损害15年病因趋势分析[J]. 山东医药,2011,51:83-85.
- [12] 李保华, 胡长江, 连军松, 等. 血液灌流联合血液透析治疗药物性肝损害的临床疗效观察[J]. 第三军医大学学报,2013,5:472-474.

收稿日期: 2014-02-16