

74例药物性肝损伤的临床分析

赵海珍, 其其格, 乌云 (内蒙古医科大学附属医院, 呼和浩特, 010050)

摘要: 目的 探讨药物性肝损伤(DILI)的病因、临床特点、治疗及其疗效, 提高临床医生对该病的认识。方法 对本院74例DILI患者的病因、肝功能检查及治疗转归进行回顾性分析, 以是否加用熊去氧胆酸(UDCA)分为熊去氧胆酸组和常规组, 观察治疗2周的生物化学指标。结果 引起肝损害的药物种类繁多, 以中药为最多(59.46%), 其次为抗感染药(18.92%)、抗结核药(8.11%), 蒙药(4.05%), 常规保肝治疗有效, 熊去氧胆酸组疗效更加显著。结论 DILI与地区差异、药物种类密切相关, UDCA在治疗DILI方面疗效显著。

关键词: 药物性肝损伤; 治疗; 回顾性分析

Clinical analysis of 74 patients with drug-induced liver injury

ZHAO Hai-zhen, QI Qi-ge, WU Yun (The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Huhhot 010050, China)

Abstract: Objective To investigate the etiology, clinical features, treatment and its efficacy of drug-induced liver injury in order to improve clinical doctors understanding of this problem. **Methods** Seventy four cases of hospital patients with drug-induced liver injury were divided into UDCA group and without UDCA group, whose etiology, liver function and treatment outcome were retrospectively analyzed and whose liver function were assessed two weeks after treatment. **Results** A wide variety of drugs can cause liver damage, the most were traditional Chinese medicine (59.46%), followed by anti-inflammatory drugs (18.92%), and then were anti-TB drugs (8.11%) and Mongolian drug (4.05). Conventional liver protecting treatment was effectively, and UDCA group showed better efficacy. **Conclusions** Drug-induced liver injury was closely related to regional differences and drug variety. The efficacy of UDCA group in the treatment of drug-induced liver injury were significant.

Key words: Drug-induced liver injury; Treatment; Retrospectively analysis

近年来, 药物种类逐渐增多, 临床应用日趋广泛, 加之中药、保健品的滥用, 由药物引起的肝损伤发病率逐年攀升^[1]。药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)经停药并保肝治疗的患者, 预后大多良好, 但亦有进展为肝衰竭的报道。在美国, 50%以上的急性肝功能衰竭是由药物引起^[2]。熊去氧胆酸(ursodesoxycholic acid, UDCA)最早用于胆固醇结石的治疗, 随后在各种原因肝损伤方面均有应用。本研究总结分析5年来本院感染科收治的74例DILI患者的临床资料, 对患者的用药史、

临床表现、肝功能检查进行分析、总结, 并观察UDCA在治疗方面的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院2006年3月至2012年3月感染科住院的DILI患者共74例, 分为常规药物治疗组(简称常规组, 42例)和常规药物治疗基础上加用熊去氧胆酸治疗组(简称熊去氧胆酸组, 32例)。常规组包括男性19例, 女性23例, 平均年龄(44.01 ± 2.29)岁; 熊去氧胆酸组包括男性10例, 女性22例, 平均年龄(45.63 ± 2.29)岁, 两组患者性别组成、年龄分布经统计学分析差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准 DILI诊断标准: ①服药史: 发病前半年有明确的用药史; ②肝损伤临床表现: 有乏力、纳差、腹胀、尿黄等症, 部分病例仅有尿黄、皮肤、巩膜黄染; ③实验室检查: ALT、AST、GGT、TB等异常; ④除外其他病毒性肝炎, 梗阻性黄疸。两组病例均符合上述诊断标准。

1.3 方法 对所有患者的用药情况进行统计及综合分析, 停用可疑药物。常规组给予复方甘草酸苷、还原型谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱治疗; 熊去氧胆酸组在此基础上口服UDCA, 250 mg/次, 3次/日。

1.4 统计学处理 应用SPSS 17.0统计软件, 采用t检验进行分析, 结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者药物种类比较 回顾性分析的74例患者中, 引起肝损伤的相关药物中中药所占比例最大, 其次为抗感染和抗结核药, 蒙药、降压药及其他抗抑郁药、抗肿瘤药、保健药也占一定的比例, 见表1。

表 1 74例药物性肝损伤患者的致病药物构成

致病药物种类	例数	比例 (%)
中草药	44	59.46
抗感染药	14	18.92
抗结核药	6	8.11
蒙药	3	4.05
降压药	2	2.70
其他	5	6.76

2.2 两组患者治疗前后肝功能比较 两组患者发病

时肝功能均异常, 两组患者治疗前生物化学指标ALT、AST、GGT及TBil差异均无统计学意义, 见表2。

两组患者确诊后立即停用可疑药物并给予保肝治疗, 个别黄疸严重的重症患者加用激素辅助退黄并用血浆支持, 2周复查肝功能示症状均有改善, 熊去氧胆酸组肝功能下降较常规组更为显著, 见表3。

2.3 两组患者疗效及预后 两组患者在停药并治疗2~4周均好转出院, 随访肝功恢复理想, 其中2例因玫瑰糠疹长期间断口服复方青黛丸的患者出现AMA弱阳性需后期监测。

3 讨论

肝脏是人体的代谢中心, 是药物在体内生物转化或代谢的主要场所。DILI是指在治疗过程中由于药物本身毒性或者过敏反应引起的一种疾病^[3]。各类药物引起肝损伤的比例国内外报道不一致, 国外有报道以抗菌药物为主, 亦有报道以抗结核药物和抗肿瘤药物为主。国内报道早期以抗结核药、抗肿瘤药及抗感染药居多, 近年中药制剂引起的肝损伤占据首位^[4,5]。可以引起肝损伤的中药既包括单味药, 也包括很多药组合在一起的中成药。如治疗脾胃不合的龙胆泻肝丸、舒肝健胃丸; 治疗皮肤病方面的克银丸、消银1号汤剂、复方青黛丸都有可能引起肝损伤^[6-8]。本研究结果亦显示中药是引起DILI的主要因素, 在5年收治患者中占近60%, 与唐源淋等^[9]结果(58.3%)相似, 但较李平等^[10]、张先俊^[11]的结果略高, 可能与所选病例的来源有关。本院所

表 2 两组患者治疗前肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

	ALT (U/L)	AST (U/L)	GGT (U/L)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)
熊去氧胆酸组 (n=32)	552.06 \pm 80.29	434.49 \pm 92.22	238.66 \pm 41.28	136.1 \pm 22.99
常规组 (n=42)	646.96 \pm 89.45	505.73 \pm 102.98	261.89 \pm 45.49	137.87 \pm 24.88
t	1.63	-0.5	1.59	1.55
P	0.16	0.61	0.18	0.21

表 3 两组患者治疗后肝功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

	ALT (U/L)	AST (U/L)	GGT (U/L)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)
熊去氧胆酸组 (n=32)	63.43 \pm 8.22	49.49 \pm 9.1	164.51 \pm 40.55	48.56 \pm 9.09
常规组 (n=42)	153.31 \pm 41.97	144.63 \pm 79.27	169.95 \pm 19.71	74.07 \pm 17.25
t	34.23	-1.04	3.23	4.81
P	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

处辖区为内蒙古中西部,经济、观念相对落后,人们普遍认为相对西药而言中蒙药费用低,安全,不良反应小。监管部门对个体私人医生所配制中草药的稳定性、安全性、有效性缺乏统一控制。

DILI的预后大多良好,但由药物引起的肝衰竭仅次于肝炎病毒引起的肝衰竭^[12]。UDCA是胆汁酸的左旋体,能促进内源性胆汁酸的排泄并抑制其重吸收,拮抗疏水性胆汁酸的毒性,保护肝细胞^[13]。国内一项开放性研究^[14]证实UDCA可显著改善DILI患者的临床症状和生物化学指标。本研究结果亦显示常规保肝药物加熊去氧胆酸组在ALT、AST、GGT、TBil等指标的下降明显优于单用常规保肝药组,减轻患者临床症状、体征,缩短住院日。

在治疗的过程中,本研究还发现2例因玫瑰糠疹长期间断口服复方青黛丸的患者出现自身免疫肝病指标AMA弱阳性,与刘新胜等^[15]报道一致,提示部分DILI存在自身免疫功能紊乱。本研究样本量较少,相关研究亦较少^[16],但值得引起临床工作人员足够的重视,其也是下一步观察的重点。

参考文献

- [1] 许建民,徐张巍,胡祥鹏. 112例药物性肝损伤的临床关联性评价[J]. 中华消化杂志,2005,25:451-453.
- [2] Andrade RJ, Lucena MI. Drug-induced hepatotoxicity[J]. N Engl J Med,2003,349:1974-1976.
- [3] Huang YS, Chen HD, Su WJ, et al. Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis[J]. Hepatology,2003,37:924-930.
- [4] 伍百贺,詹俊. 药物性肝病的诊断与治疗进展[J]. 国际消化病杂志,2008,28:413-415.
- [5] 腾光菊,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,2013,18:11-14.
- [6] 李大寿,艾远征. 中药致药物性肝损伤的原因与预防措施[J]. 中国实用医药,2011,28:251-253.
- [7] 王秀娟,许利平,王敏. 常用中药及复方制剂的肝毒性[J]. 首都医科大学学报,2007,28:220-224.
- [8] 黄道林,向娟,刘晓东,等. 药源性肝损伤中药的研究进展[J]. 海峡药学,2012,24:13-15.
- [9] 唐源淋,雷珊,崔生达,等. 药物性肝损害临床分析(附60例报告)[J]. 中国中西医结合消化杂志,2011,19:175-178.
- [10] 李平,谢同柄. 132例药物性肝损伤临床分析[J]. 实用肝脏病杂志,2010,13:48-50.
- [11] 张先俊. 药物性肝损伤72例分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2012,26:183-184.
- [12] 苏海滨,王慧芬. 关注药物性肝衰竭[J]. 临床肝胆病杂志,2012,28:738-739.
- [13] Beuers U. Drug Insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis[J]. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol,2005,3:85-178.
- [14] 倪鑫达,谢青,李捍卫,等. 熊去氧胆酸治疗药物性肝损伤开放对照临床试验[J]. 肝脏,2009,14:278-280.
- [15] 刘新胜,藏红,游绍莉,等. 288例药物性肝损害的临床诊断及病理学分析[J]. 传染病信息,2013,26:168-170.
- [16] 王欣欣,刘燕敏,刘晖,等. 自身抗体阳性的药物性肝损害临床病理特点分析[J]. 中国医药导报,2013,10:85-87.

收稿日期: 2014-01-16

· 消息 ·

《中国肝脏病杂志(电子版)》网上查询途径

1. 中华人民共和国新闻出版总署: <http://www.gapp.gov.cn/> → “办事服务” → “新闻出版机构查询” → “连续型电子期刊”
2. 北京市新闻出版(版权)局: <http://www.bjppb.gov.cn/> → “行业资讯” → “北京地区连续型电子出版物”
3. 人民卫生出版社: <http://www.pmph.com/> → “报刊”
4. 中国国家图书馆·中国国家数字图书馆: <http://www.nlc.gov.cn>