

78例中药与西药引发药物性肝损伤的临床特性研究

刘丽娜^{1,2}, 陈婉², 郭海燕¹, 陆原¹, 何晶¹, 孙志广² (1.南京中医药大学附属医院 肝病科, 南京 210029; 2.南京中医药大学第一临床医学院, 南京 210046)

摘要: 目的 探讨中药与西药引发的药物性肝损伤(DILI)的临床特性。方法 回顾性分析78例2008年7月至2014年7月江苏省中医院收治的DILI患者中、西药引发DILI的临床特点和实验室指标的差异性。结果 发病人群以中老年患者为主, 女性发病人数是男性的2倍以上, 类型以肝细胞型(79.49%)最多见; 中药引发的DILI患者占39.74%, 西药引发的DILI患者占60.26%。中药与西药引发的DILI的人群发病年龄、性别、用药至发病时间、临床分型及免疫特性在临床表现上差异均无统计学意义($P > 0.05$), 但两者临床疗效上差异均有统计学意义($P < 0.05$), 即中药引发DILI的预后较差。初始发病时, 中药引发DILI患者的TBil、ALT、AST、总胆汁酸(TBA)水平均高于西药引发患者($P < 0.05$), 但两者总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰转肽酶(GGT)及PT差异均无统计学意义($P > 0.05$)。中药或西医引发DILI患者治疗两周的肝功能均较治疗前有显著改善($P < 0.05$), PT变化均不大($P > 0.05$), 中药引发DILI患者的肝功能指标中, 仅TBA显著高于西药引发患者($P < 0.05$)。结论 与西药相比, 中药肝毒性更大且肝细胞坏死程度更重, 其治疗恢复较慢, 且预后较差。

关键词: 药物性肝损伤; 中药; 西药; 肝功能指标

Comparative study on clinical characteristics of 78 cases with drug-induced liver injury caused by Traditional Chinese Medicine or Western medicine

LIU Li-na^{1,2}, CHEN Wan², GUO Hai-yan¹, LU Yuan¹, HE Jing¹, SUN Zhi-guang² (1. Department of Liver Diseases, The Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 2. The First Clinical Medical College of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics of drug-induced liver injury (DILI) caused by Traditional Chinese Medicine (TCM) or Western medicine. **Methods** Total of 78 cases with DILI were collected in Jiangsu Province Hospital of TCM during the period from 2008 July to 2014 July, then the clinical characteristics of DILI caused by TCM or Western medicine as well as the differences between the indexes of laboratory were analyzed retrospectively. **Results** The mainly patients were middle-aged and elder. The number of female patients was twice more than that of male ones, and the most common is liver cell type (about 74.49%). Further analysis found that DILI caused by TCM account for about 39.74%, while the Western medicine ones were about 60.26%. There were no differences in age, gender, the onset of disease, clinical classification, and clinical immunological characteristics between DILI induced by TCM and Western medicine ($P > 0.05$), but showed significant statistical difference in clinical efficacy between such two drug types ($P < 0.05$), the prognosis was poor in TCM-induced compared to the Western medicine ones. During the initial onset time, hepatic function indexes such as the levels of TBil, ALT, AST, TBA of TCM-induced DILI were significantly higher compared to the Western medicine ones ($P < 0.05$). However, the levels of

TP, ALB, ALP, GGT and PT induced by two types of drug showed no significant differences ($P > 0.05$). The hepatic function of TCM or Western medicine-induced DILI showed significantly improved after treatment for two weeks compared to that of pre-treatment ($P < 0.05$) except the level of PT ($P > 0.05$). The results also showed that only TBA was higher in DILI patients induced by TCM compared to that of the Western medicine ($P < 0.05$). **Conclusions** The hepatotoxicity and the degree of hepatocyte necrosis-induced by TCM is higher than that of the Western medicine, also its prognosis is worse and recovery is slower compared to the Western medicine ones.

Key words: Drug-induced liver injury; Traditional Chinese Medicine; Western medicine; Liver function index

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是指药物和 (或) 化学物质经呼吸道、消化道或静脉等途径进入人体而导致的肝脏损害。肝脏是人体三大物质代谢的重要器官, 也是最为频发药物性损害的器官。国内研究认为, 我国药物性肝炎占住院肝病患者的1%~5%, 占急性肝炎患者的10%, 而12.2%的暴发型肝炎与药物有关^[1]。近年来, 随着新药的不断问世及中药在临床中的广泛应用, 中药引起的药物性肝病愈来愈引起研究者重视。本研究以南京中医药大学附属医院收治DILI病患的临床资料进行分析, 比较中药与西药引发DILI的临床特性, 提高对中药引发药物性肝炎的警惕度, 为临床提供一些经验。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2008年7月至2014年7月江苏省中医院收治诊断的DILI患者78例, 入组患者无其他的慢性肝病基础, 病历中资料均完善。

1.2 纳入标准^[2] ①用药后1~4周内出现肝损伤表现, 少数潜伏期可达数月或更长时间; ②初发症状可有发热、皮疹、瘙痒等过敏表现; ③周围血象嗜酸性粒细胞大于6%; ④有肝细胞损害或肝内淤胆的病理改变和临床表现; ⑤巨噬细胞或淋巴细胞转化试验阳性; ⑥肝炎病毒病原学检测均为阴性 (也可能以往为无症状 HBsAg 携带者, 但在此基础上发生药物性肝病); ⑦有DILI史, 再次应用相同药物可诱发。目前凡具备上述第①条再加上②~⑦条中任何两条即可考虑DILI。

1.3 排除标准 用药前已有肝损伤者; 已有病毒性肝炎或肝炎病毒血清学标志阳性者; 合并肝癌、肝硬化及自身免疫性肝病的患者; 病例资料不完备的患者。

1.4 临床分型 采用医学科学国际组织委员会

(CLOMs) DILI的分型标准^[3]: ①肝细胞型: ALT > 2 倍正常上限 (ULN) 或 $R (ALT/ALP) \geq 5$; ②胆汁淤积型: $ALP > 2 ULN$ 或 $R \leq 2$; ③混合型: ALT、ALP均 > 2 ULN, $R > 2$ 且 $R < 5$ 。

1.5 预后判断^[4] ①治愈: 临床症状及体征完全消失, 血清学各项指标恢复正常; ②好转: 临床症状及体征减轻, 血清学各项指标较治疗前均好转, 并低于正常上限 2 倍以下; ③未愈: 临床症状及体征无改善, 血清生物化学指标改善不明显或病情加重; ④死亡。因本研究纳入的DILI患者无死亡病例, 且为便于统计, 将此标准进行归类, 分为临床有效 (符合①+②)、临床未愈 (符合③)。

1.6 方法 采用回顾性研究的方法, 记录患者资料 (性别、年龄、用药史、临床表现、肝功能指标、凝血功能等) 并对可能引发DILI的药物种类、临床类型、预后及实验室指标等进行统计, 对中西药引发DILI的临床特点和实验室指标的差异性进行分析。

1.7 统计学处理 应用SPSS 22.0软件进行统计分析, 计数资料采用方差分析, 计量资料采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法等非参数检验等方法进行分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 引起DILI的药物种类构成比 中成药及中草药引发的DILI为31例 (39.74%), 其中含有何首乌等的保健类药品占首位 (12.82%), 其次为脾胃科、妇科及心脏科的中药 (均为6.41%), 再次为皮肤科中药 (5.13%)、风湿科及肾科中药 (各1.28%)。西药引发的DILI为47例 (60.26%), 其中抗肿瘤及免疫抑制剂、抗菌药物占首位 (均为10.26%), 其次为解热镇痛剂及心血管科用药 (7.69%)、保健

品（6.41%）、降糖药及激素类药（均为5.13%）、抗结核药（3.85%）、抗甲状腺药（2.56%）、精神科药（1.28%），见表1。

表 1 引起DILI的药物种类

用药种类	例数	构成比（%）
中成药及中草药类	31	39.74
保健类	10	12.82
脾胃科	5	6.41
妇科	5	6.41
心脏科	5	6.41
皮肤科	4	5.13
肾科	1	1.28
风湿科	1	1.28
西药类	47	60.26
抗肿瘤及免疫抑制剂	8	10.26
抗菌药物	8	10.26
解热镇痛剂	6	7.69
心血管药	6	7.69
保健品	5	6.41
降糖药	4	5.13
激素类药	4	5.13
抗结核药	3	3.85
抗甲状腺药	2	2.56
精神科用药	1	1.28

2.2 DILI发病特点及中、西药引发的临床特性比较 78例患者中，男性24例（30.77%），女性54例（69.23%），女性发病人数是男性的2倍以上；发病平均年龄（50.83 ± 14.53）岁，应用可疑药物至发病时间平均（61.27 ± 75.33）天。临床分型中，肝细胞型62例（79.49%）占首位，其次为胆汁淤积型9例（11.54%），混合型7例（8.97%）。临床预后方面，治疗有效的61例（78.21%），临床无效的17例（21.79%）。患者发病时出现发热、皮疹或嗜酸细胞增多> 6%的免疫特性的临床表现者15例（19.23%），无上述临床表现者63例（80.77%）。中药与西药引发的DILI的人群发病年龄、用药至发病时间、性别、临床分型及免疫特性临床表现上无显著差异（ $P > 0.05$ ），但临床疗效差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），中药引发组的预后较差。见表2。

2.3 中、西药引发DILI的发病和治疗2周肝功能及凝血功能的变化 比较中药与西药引发的DILI的肝功能，初始发病，中药引发患者的肝功能指标中

TBil、ALT、AST、总胆汁酸（Total bile acid, TBA）水平均高于西药引发患者（ $P < 0.05$ ），但总蛋白（total protein, TP）、白蛋白（albumin, ALB）、碱性磷酸酶（alkaline phosphatase, ALP）、谷氨酰转肽酶（glutamyl transpeptidase, GGT）及PT差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。治疗两周后中药引发组与治疗前比，ALT、AST、ALP和GGT水平均明显下降（ $P < 0.05$ ），但TP、ALB、TBil、TBA、PT变化不大（ $P > 0.05$ ）；而西药引发组与治疗前比，TBil、TBA、ALT、AST、ALP和GGT水平均明显下降（ $P < 0.05$ ），TP、ALB及PT变化不大（ $P > 0.05$ ）；但治疗后中药与西医引发组比，仅TBA差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

3 讨论

人们通常认为中药不良反应发生率和严重程度都远远低于西药，甚至把中药作为保健品长期服用，所以临床医师也容易忽略中药的不良反应。近年来中草药引起肝损伤的发生率呈逐年上升趋势，已发现至少有60种以上的中草药制剂能引起肝损伤^[5]，常见的单味药为何首乌、黄药子、雷公藤、昆明山海棠、苍耳子、蜈蚣、金不换、地榆、川糠子、野百合、艾叶、天花粉、贯众、草乌头等，中成药有壮骨关节丸、小柴胡汤、大柴胡汤；治疗银屑病的复方青黛胶囊（丸）、克银丸、消银片；治疗乳腺增生的消核片等^[6]。吕旻等^[7]调研解放军302医院药源性肝损伤数据库，发现何首乌及其制剂引发的DILI病例21例，占全部DILI的1.06%（频数排第15位），占全部中药发病病例的5.69%（频数排第2位），且生首乌毒性较大，其肝毒性与蒽醌类化合物大黄素、大黄酸可能存在相关性^[8]。本研究亦发现以何首乌为主要成分的保健品占中药引发DILI的首位，其次致肝损伤中药中以治疗脾胃病、妇科疾病、心脏病及皮肤病中药为主，提示中药肝毒性广泛存在，且因为本研究针对的是中医医院的病患，中药引发的DILI所占的比例可能比其他研究机构要高一些。

DILI发病机制包含两方面因素，一为药物直接毒性作用；二为机体对药物的特异质反应。本研

表 2 中药与西药引发DILI的临床特性比较

		中药	西药	合计[例(%)]	P
性别(例)	男	9	15	24(30.77)	0.192
	女	22	32	54(69.23)	
临床分型(例)	肝细胞型	23	39	62(79.49)	0.148
	胆汁淤积型	5	4	9(11.54)	
	混合型	3	4	7(8.97)	
临床疗效(例)	临床有效	20	41	61(78.21)	0.025
	临床未愈	11	6	17(21.79)	
免疫特性临床表现(例)	有	9	6	15(19.23)	0.087
	无	22	41	63(80.77)	
发病年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)		48.97 \pm 10.64	52.06 \pm 16.61	50.83 \pm 14.53	0.750
用可疑药至发病时间(天, $\bar{x} \pm s$)		66.84 \pm 79.17	58.09 \pm 72.58	61.27 \pm 75.33	0.150

注: 免疫特征临床表现为发病时有发热、皮疹、嗜酸细胞增多 > 6%中的任何1项或多项; 临床分型采用Friedman检验, 其余采用 χ^2 检验

表 3 中药与西药引发DILI患者临床指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

		中药	西药	P
发病时肝功能	TP(g/L)	69.98 \pm 5.98	72.64 \pm 7.87	0.262
	ALB(g/L)	39.72 \pm 5.76	40.74 \pm 5.64	0.596
	TBil(μ mol/L)	115.60 \pm 116.21	66.71 \pm 71.75 ^a	0.027
	ALT(U/L)	1022.76 \pm 942.76 ^b	564.76 \pm 557.41 ^b	0.007
	AST(U/L)	702.29 \pm 681.61 ^a	423.14 \pm 425.04 ^b	0.021
	ALP(U/L)	206.83 \pm 120.12 ^a	170.46 \pm 102.34 ^a	0.227
	GGT(U/L)	201.79 \pm 119.55	159.35 \pm 160.45 ^a	0.345
	TBA(μ mol/L)	147.56 \pm 99.47	64.08 \pm 54.33 ^a	0.001
发病时PT(秒)		19.14 \pm 7.23	17.19 \pm 6.33	0.280
治疗两周肝功能	TP(g/L)	68.31 \pm 8.47	70.59 \pm 7.86	0.698
	ALB(g/L)	39.26 \pm 3.19	40.93 \pm 4.38	0.221
	TBil(μ mol/L)	65.54 \pm 106.89	37.34 \pm 46.83	0.138
	ALT(U/L)	69.82 \pm 112.85	53.54 \pm 25.98	0.480
	AST(U/L)	70.28 \pm 132.57	44.62 \pm 23.74	0.138
	ALP(U/L)	135.11 \pm 105.25	119.64 \pm 90.03	0.376
	GGT(U/L)	126.9 \pm 82.30	95.26 \pm 87.50	0.211
	TBA(μ mol/L)	101.65 \pm 66.73	43.58 \pm 33.52	0.001
治疗两周PT(秒)		18.02 \pm 6.62	15.44 \pm 4.16	0.246

注: TP: 总蛋白, ALB: 白蛋白, TBil: 总胆红素, ALT: 丙氨酸氨基转移酶, AST: 天门冬氨酸氨基转移酶, ALP: 碱性磷酸酶, GGT: 谷氨酰转氨酶, TBA: 总胆汁酸, PT: 凝血酶原时间。与治疗2周比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.001$

究发现DILI主要好发于女性, 中老年, 用药至发病平均8周左右, 临床类型以肝细胞型多见, 其次是胆汁淤积型, 混合型最少, 这与既往的文献报道基本一致^[9]。中药与西药引发DILI在年龄、性别、用药至发病时间、临床分型及免疫特性等临床表现方面等方面无差异, 推测中药与西医引起肝毒性的内在发病机制与机体对药物的特异质反应方面无明显差异。临床疗效方面中药较西药引发者要差, 即前者预后较后者差。且发病时中药引发DILI患者的肝功能水平比西药引发者要高, 主要表现为转氨酶、

TBil及TBA水平明显增高, 与既往研究发现DILI中ALT和TBil水平显著升高^[10]一致, 说明中药引发的肝细胞损伤和坏死程度较西药引发的更为明显。患者治疗两周, 中药引发组多数指标比治疗前下降, 但TBil变化无差异统计学意义, 表明中药引发DILI的肝细胞坏死程度较重, 治疗恢复相对较慢, 也与中药引发DILI的预后较差直接相关。

本研究还发现发病时与治疗两周后, 中药引发DILI的肝功能中TBA水平均显著高于西药引发者, 推测中药在肝毒性方面对胆汁酸代谢的影响较大。

胆汁酸分泌、代谢、循环与肝脏、胆道系统(包括Oddi括约肌)及小肠密切相关^[1]。胆汁酸是胆汁的主要成分,仅在肝脏合成,在人体中主要有胆酸(cholic acid, CA)、鹅脱氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA)、脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)及少量的石胆酸(lithocholic acid, LCA)、熊脱氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)和别胆酸(allocholic acid)。其中,CA和CDCA由肝细胞合成,为初级胆汁酸;其余则为次级胆汁酸。大部分胆汁酸通过肽键与甘氨酸或牛磺酸结合成甘氨酸或牛磺胆酸,即结合胆酸。结合型胆汁酸盐分子量较大,不易透过胆管和小肠细胞旁紧密连接点;且结合胆酸带负电荷且高度离子化,容易造成胆道和肠细胞膜非渗透增加,进而血中浓度增加。所以既往人与动物研究均表明胆汁酸可作为肝毒性的生物标记物^[12,13]。已发现中药黄药子肝毒性可能与胆汁淤积有关^[14],还发现主要成分二萜内酯类黄独素B引发肝毒性程度与血清中胆汁酸浓度尤其是牛磺酸结合型胆汁酸呈正相关^[15]。本研究中的中药引发DILI的血清胆汁酸浓度在发病初始与治疗后就都较高,且高于西药引发组,推测与中药中的肝毒性引发结合性胆汁酸增多,并增加胆汁淤积,进一步加重肝细胞损伤坏死,是造成治疗效果较差的原因之一。既往有研究发现中药引发的DILI主要以胆汁淤积型为主^[16],但本实验发现中药引发DILI的临床类型仍以肝细胞损伤为主,所以还需增加样本量进一步研究。

综上所述,与西药相比,中药的直接肝毒性作用属于可预测性损害,可能对患者胆汁酸代谢网络影响更大,临床医师尤其是中医师,更要严密监控中药对患者肝毒性作用,防患于未然。

参考文献

- [1] 佟静, 王炳元. 药物性肝炎107例诊治分析[J]. 山东医药, 2011, 51: 79-80.
- [2] 许彪, 何卫平, 张爱民, 等. 两种国际诊断标准对 230 例药物性肝损害诊断的分析比较[J]. 中华肝脏病杂志, 2007, 15: 926-929.
- [3] Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting[J]. J Hepatol, 1990, 11: 272-276.
- [4] 朱斌, 章福彬, 刘卫, 等. 药物性肝损害 88 例临床分析[J]. 实用肝病杂志, 2008, 11: 396-397.
- [5] 姚光弼. 临床肝脏病学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 528-536.
- [6] 周素芳, 杨景林. 中药药物性肝病的研究进展[A]. 贵州省中西医结合学会、贵阳中医学院第一附属医院、贵阳中医学院第二附属医院、贵州省黔南州中医院、贵州省中西医结合学会2010年消化系病学术交流会暨非酒精性脂肪肝研究进展学习班资料汇编[C]. 贵州省中西医结合学会、贵阳中医学院第一附属医院、贵阳中医学院第二附属医院、贵州省黔南州中医院, 2010: 9.
- [7] 吕旸, 王伽伯, 嵇扬, 等. 提取溶剂对何首乌肝细胞毒性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19: 268-272.
- [8] 马致洁. 何首乌肝毒性客观性、临床标志物及损伤机制的初步研究[D]. 成都中医药大学, 2013.
- [9] 戴维佳, 赖荣陶, 王晖. 113例药物性肝损害临床特征及影响因素分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27: 1058-1065.
- [10] 白文元, 刘娜. 药物性肝损伤的防范与思考[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27: 245-467.
- [11] Mochinaga N, arna SK, Condon RE, et al. Gastrointestinal regulation of common duct bile flow in the dog[J]. Gastroenterology, 1988, 94: 755-761.
- [12] Nunes de Paiva MJ, Pereira Bastos de Siqueira ME. Increased serum bile acids as a possible biomarker of hepatotoxicity in Brazilian workers exposed to solvents in car repainting shops[J]. Biomarkers, 2005, 10: 456-463.
- [13] Luo L, Schomaker S, Houle C, et al. Evaluation of serum bile acid profiles as biomarkers of liver injury in rodents[J]. Toxicol Sci, 2014, 137: 12-25.
- [14] 朱芬兰, 贾黎. 黄药子的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2006, 5: 851-853.
- [15] 徐英, 陈崇崇, 杨莉, 等. 基于胆汁酸代谢网络分析中药黄药子的肝毒性[J]. 药学报, 2011, 46: 39-44.
- [16] 施文杰. 中药肝损害临床研究以及诊断标准的改进[D]. 南京中医药大学, 2006.

收稿日期: 2014-09-22