

美国胃肠病协会临床指南： 特异质性药物性肝损伤的推荐意见

常彬霞, 邹正升, 李保森 (解放军第302医院 非感染性肝病诊疗中心, 北京 100039)

药物性肝损伤 (drug induced liver injury, DILI) 主要指在治疗过程中应用治疗剂量药物引起的肝脏损害, 是医源性疾病的主要类型之一。近年发现, 许多中药和食物补充剂 (herbal and dietary supplements, HDS) 亦能够引起DILI。DILI被分为固有性和特异质性两种类型。前者指当给予高剂量药物时在人类和动物模型中引起的肝损伤, 最常见的药物是对乙酰氨基酚。特异质性药物性肝损伤 (idiosyncratic drug induced liver injury) 是一种少见的药物不良反应, 能够导致黄疸、肝衰竭, 甚至死亡, 仅影响易感人群, 与剂量关系不大, 并且临床表现更为多样。DILI是一种排除性诊断, 因此详实的病史采集以及逐步排除其他原因引起的肝损伤对于及时诊断非常必要。

2014年6月美国胃肠病协会 (The American College of Gastroenterology, ACG) 针对诊断和治疗更为复杂的特异质性DILI提出了一些推荐意见, 供临床医生参考。这些推荐意见应该结合患者的实际情况应用。

1 术语及定义

固有性DILI指具有潜在的肝毒性, 能够不同程度的影响所有个体的药物引起的肝脏损伤, 表现通常一样并且具有剂量依赖性 (如对乙酰氨基酚所致的DILI)。特异质性DILI指药物的肝毒性仅影响少数易感人群, 反应剂量依赖性不大, 潜伏期、临床表现和病程差异较大。慢性DILI指DILI发生后6个月, 肝脏的转氨酶或胆红素未能恢复至发病前水平, 或出现进展期肝病的症状或体征, 如腹水、肝性脑病、门脉高压、凝血功能障碍等。潜伏期指从用药 (或HDS) 开始至发生DILI的时间。去激发试验 (清除或消退) 指从DILI发生至酶或胆红素恢复至发生DILI前的基线水平。激发试验指已经发生DILI的患者再次给予同样剂量的药物或HDS。 $R = [\text{血清ALT/ALT正常标准值上限 (ULN)}] / [\text{血清ALP/ALP ULN}]$, 用来区分肝脏损伤的形式, $R \geq 5$ 表示肝细胞性DILI, $R < 2$ 表示胆汁淤积性DILI, $2 < R < 5$ 表示混合性DILI。

2 推荐意见

2.1 怀疑肝细胞或混合性DILI的个体, 推荐: ①应用血清学和HCV RNA定量方法排除急性病毒性肝炎 (A、B、C) 和

自身免疫性肝炎 (强烈推荐, 极低水平证据); ②由于目前检测的可靠性不高, 因此不推荐抗-HEV-IgM检测, 除非临床高度怀疑 (如近期流行区域旅行史) (有条件推荐, 极低水平证据); ③排除传统的病毒性肝炎, 或有不典型的淋巴细胞增多症、淋巴结病等临床特征, 需检测有无急性CMV、EBV或HSV感染 (强烈推荐, 极低水平证据); ④有临床证据的情况下, 要考虑Wilson's病和布加综合征 (强烈推荐, 低水平证据)。

2.2 对于怀疑胆汁淤积性DILI的患者, 推荐: ①行腹部影像学检查 (超声或CT) 以除外胆道疾病 (强烈推荐, 低水平证据); ②腹部影像学检查没有明显的胆道疾病依据者, 需行PBC的血清学检查 (强烈推荐, 低水平证据); ③常规影像学检查不能除外普通胆道结石、PSC或胰胆管恶性肿瘤者需行ERCP (强烈推荐, 极低水平证据)。

2.3 何时行肝组织活检? 推荐: ①不排除存在自身免疫性肝炎且考虑行免疫抑制剂治疗者 (强烈推荐, 低水平证据); ②以下情况亦需考虑行肝组织活检: a. 停用可疑药物后, 肝脏生物化学指标持续上升或存在肝功能持续恶化的表现 (强烈推荐, 极低水平证据); b. 停用可疑药物后, 肝细胞性DILI者, 发病后30~60天ALT下降未超过50%; 胆汁淤积性DILI者, 发病后180天, ALP下降未超过50% (有条件推荐, 极低水平证据); c. 可疑药物需要持续应用或再暴露的DILI者 (强烈推荐, 极低水平证据); d. 肝脏生物化学异常持续存在超过180天, 评估慢性肝脏疾病和慢性DILI的存在 (有条件推荐, 极低水平证据)。

2.4 不建议肝毒性药物的再次暴露, 尤其是对于转氨酶显著升高者 ($\text{ALT} > 5 \text{ ULN}$) 或伴有黄疸者。但如无其他替代治疗, 停药会威胁生命者除外 (强烈推荐, 低水平证据)。

2.5 怀疑DILI者, 尤其是肝脏生物化学指标快速上升或存在肝功能障碍者, 应立即停用可疑药物 (强烈推荐, 低水平证据)。

2.6 伴或不伴ALF的特异质性DILI均无特效治疗, 但NAC (乙酰半胱氨酸) 由于其安全性以及在患者早期昏迷阶段具有一些有效性, 可用于早期ALF的成人 (有条件推荐, 低水平证据)。

2.7 NAC不建议用于重症DILI所致的ALF的儿童患者 (强烈

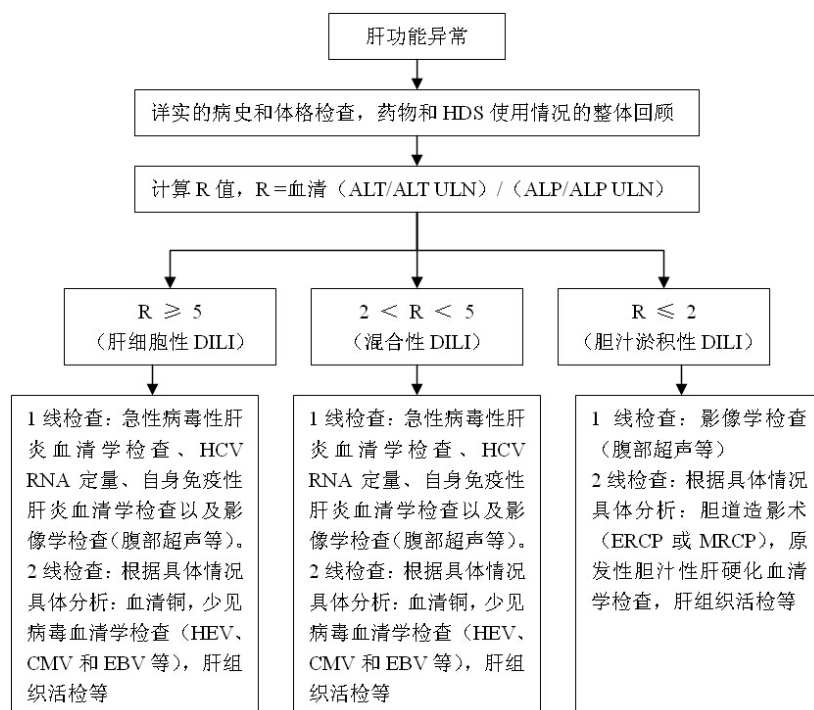


图1 怀疑DILI患者的诊疗流程图

推荐, 低水平证据)。

2.8 鼓励患者报告HDS的应用, 提醒患者此类补充剂不像处方药物经过严格的安全性和有效性检测(强烈推荐, 低水平证据)。

2.9 HDS所致的肝毒性诊断与DILI诊断方法相同, 即: 通过详细的询问病史, 适当的实验室检查和肝胆管影像学检查排除其他原因的肝损害。排除其他原因, 在确定近期应用HDS的情况下, 可诊断为HDS肝毒性(强烈推荐, 低水平证据)。

2.10 怀疑HDS 肝毒性的患者应停用全部HDS, 并监测肝损伤的恢复情况(强烈推荐, 低水平证据)。

2.11 伴有CLD的患者诊断DILI要排除其他更常见原因所致的急性肝损害, 包括基础肝病的爆发(强烈推荐, 低水平证据)。

2.12 应用潜在肝毒性药物需具体分析治疗的风险及受益(强烈推荐, 低水平证据)。

2.13 伴有CLD的患者应用潜在肝毒性药物时, 无明确的特

定的肝脏生物化学监测方案。建议患者如果出现任何新的症状, 如眼黄、腹痛或腹部不适、恶心或呕吐、瘙痒或尿黄, 应立即报告。此外, 每4~6周检测血清肝脏生物化学指标, 尤其是应用潜在肝毒性药物治疗的最初6个月(有条件推荐, 极低水平证据)。

3 DILI的诊断

对于DILI的诊断必须依靠详实的病史以及全部临床资料, 包括伴随症状(如腹痛、发热等)、实验室检查(如ALT、AST、ALP、各种嗜肝和非嗜肝病毒血清学标志物等)和影像学检查(如腹部超声, 腹部CT或MRI以及胆道造影术等)。R值的截点值2和5仅作为参考。具体诊断示意图见图1。

参考文献

- [1] Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109: 950-966.

收稿日期: 2014-10-09