

药物性肝功能损伤的临床特征及影响因素分析

许新^{1,2}, 纪莉莎³, 陈丽丽³, 董全勇^{1,2}, 李晓琳^{1,2}, 张楠楠^{1,2}, 辛永宁^{2,4}, 宣世英^{2,4} (1. 大连医科大学, 辽宁大连 116044; 2. 青岛市市立医院 消化内二科, 山东 青岛 266021; 3. 青岛市市立医院 内镜中心, 山东 青岛 266021; 4. 青岛市消化疾病重点实验室, 山东 青岛 266021)

摘要: 目的 分析药物性肝功能损伤的临床特征及影响因素, 为临床合理用药提供参考。方法 查阅2012年1月至2014年12月期间收治入院并确诊为药物性肝功能损伤的178例患者的病历, 对患者的临床资料进行回顾性分析。结果 多数患者出现不同程度乏力、食欲不振、恶心、呕吐、腹胀等临床症状(89.9%), 少数患者出现发热(20.2%)、皮肤瘙痒(16.8%)和皮疹(13.5%), 肝功能损伤发生在用药2周内最多(65.9%), 以肝细胞型最多见(49.7%)。致病药物多为中药、抗肿瘤药、抗结核药、抗生素、解热镇痛药等。以口服药物途径最常见。经保肝、降酶、退黄等治疗后患者恢复良好, 治愈好转率为87.6%。结论 影响药物性肝功能损伤因素众多, 有年龄、药物种类、用药时间、联合用药、基础肝病等, 临床上应对其引起足够重视, 加强用药安全意识, 以减少药物性肝功能损伤的发生。

关键词: 药物性肝功能损伤; 临床特征; 影响因素

Clinical features and influence factors of drug-induced liver injury

XU Xin^{1,2}, JI Li-sha³, CHEN Li-li³, DONG Quan-yong^{1,2}, LI Xiao-lin^{1,2}, ZHANG Nan-nan^{1,2}, XIN Yong-ning^{2,4}, XUAN Shi-ying^{2,4} (1. Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China; 2. Department of Gastroenterology- II, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266021, Shandong Province, China; 3. Endoscopy Center, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266021, Shandong Province, China; 4. Key Laboratory of Qingdao Digestive Diseases, Qingdao 266021, Shandong Province, China)

Abstract: Objective To analyze the clinical features and influence factors of drug-induced liver injury (DILI) and to provide a reference for clinical medication. **Methods** The medical records of 178 hospitalized DILI patients from January 2012 to December 2014 were consulted and the clinical data were analyzed retrospectively. **Results** Most patients had lack of power, poor appetite, nausea, vomit, abdominal distension, ect (89.9%), a few patients had a fever (20.2%), pruritus (16.8%) and rash (13.5%). Liver damage occurred within 2 weeks (65.9%) and the liver cell type was the most common damage(49.7%). Most of the causative drugs were Chinese medicine, antineoplastic drugs, anti-TB drugs, antibiotics, antipyretic analgesics, etc. The most common administration way was oral. After treatment, patients recovered well and the curative rate was 87.6%. **Conclusions** Many factors can affect DILI, such as age, types of drugs, medication time, drug combination, basic liver diseases, ect. Clinicians should pay enough attention to DILI and strengthen the safety medication awareness to reduce the occurrence.

Key words: Drug-induce liver injury; Clinical features; Influence factors

药物性肝功能损伤(drug-induced liver injury, DILI)是指药物本身和(或)其代谢产物导致的肝功能损伤或肝脏对药物发生过敏反应引起的肝功能损伤^[1], 亦称为药物性肝炎^[2]。近年来随

着各种药物引起肝功能损伤病例报道的不断增多, DILI已成为一个不容忽视的严重的公共卫生问题。据世界卫生组织(WHO)统计, DILI已上升至全球死亡原因的第5位。在美国, DILI已成为急性肝功能衰竭的首要病因^[3]。我国DILI形势也日趋严峻, 据统计DILI患者已占肝病患者的1%~5%, 占急性肝炎患者的10%^[4], 占暴发性肝功能衰竭患者的

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2016.01.009

基金项目: 肝脏疾病临床研究与转化医学技术平台的构建(2012ZX09303-001)

通信作者: 宣世英 Email: dxxyyn@163.com.

13%~30%^[5]。然而,由于DILI临床表现复杂,实验室检查无特异性,其真实发病率常因漏诊误诊而被低估^[6],给临床医护工作者带来了巨大的挑战。为此,本文通过回顾性分析本院收治和确诊的178例DILI患者的临床特征和影响因素,为临床合理用药提供参考。现将分析结果汇总如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 查阅青岛市市立医院2012年1月至2014年12月收治及确诊的178例DILI患者的临床资料,其中男性90例,女性88例,年龄24~80岁,平均(43.2±12.4)岁。DILI诊断标准^[7]:

①有与DILI发病规律相一致的潜伏期,初次用药后发生肝功能损伤的潜伏期一般为5~90天,有特异体质反应者潜伏期可<5天,慢代谢药物导致肝功能损伤可>90天,停药后出现肝功能损伤≤30天;②停药后肝功能异常指标迅速恢复,即血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)峰值水平在8天内下降>50%,胆汁淤积性的总胆红素(TBil)或碱性磷酸酶(ALP)峰值水平在180天内下降≥50%;③排除其他病因或疾病所致的肝功能损伤;④再次用药出现DILI,ALT及ALP升高≥2倍正常值上限;满足前3项至少2项且加上第4项即可确诊为DILI。排除标准:①在服药前已发生DILI或停药后发生DILI的时间>15天,发生胆汁淤积性肝功能损伤>30天;②停药后肝功能升高的生物化学指标未迅速恢复,ALT峰值水平在30天内下降<50%(肝细胞性)、血清ALP或TBil峰值水平在180天内下降<50%(胆汁淤积性);③有导致肝功能损伤的病因或疾病的临床证据;满足前2项至少1项加第3项则可临床排除DILI。

1.2 研究方法 回顾性查阅178例DILI患者的住院病历,详细记录所有DILI患者的年龄、性别、临床特征、服药史、实验室检查、基础肝病、治疗及疾病转归等。参照国际DILI临床分型标准分型^[8]:肝细胞型:ALT>2倍正常值上限,ALP正常,或R≥5(R为ALT/ALP升高倍数比值);胆汁淤积型:

ALP>2倍正常值上限,或R≤2;混合型:ALT及ALP均>2倍正常值上限,且2≤R≤5。将178例DILI患者分为2组,A组为单纯性DILI患者,B组为合并基础肝病的DILI患者,比较2组患者肝功能受损情况。

1.3 统计分析 计量资料结果用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,经方差齐性检验后进行t检验。计数资料用卡方检验,所有统计检验均为双侧概率检验,数据采用SPSS 17.0软件分析,以P<0.05为差异具有统计学意义。药物相关性评价运用RUCAM评分标准^[9]。对DILI临床特征及影响因素进行分析及总结。

2 结果

2.1 临床特征 所有患者均为服药后1~4月内发病,肝功能损伤发生时间依次为:2周内110例(61.8%),2~4周42例(23.6%),4~8周14例(7.8%),8周以上10例(5.7%),时间不明确2例(1.1%)。178例DILI患者中出现不同程度乏力、食欲减退、厌油腻、恶心、呕吐、腹胀有160例(89.9%),36例患者出现发热(20.2%)、30例出现皮肤瘙痒(16.8%)、24例出现皮疹(13.5%),见表1。

2.2 临床分型 肝细胞型共88例(49.7%),胆汁淤积型57例(32.0%),混合型33例(18.3%)。

2.3 实验室检查 所有患者均可见ALT升高,110例(61.8%)患者AST升高,88例(49.4%)患者的ALP升高,99例(55.6%)患者的γ-谷氨酰转肽酶(γ-GT)升高,80例(44.9%)患者的TBil升高,57例(32.0%)患者DBil升高,107例(60.1%)患者TBA升高。B组患者较A组肝功能受损更严重,差异具有统计学意义(P=0.000),见表2。

2.4 药物相关性评价 根据RUCAM评分标准,178例患者中有109例(61.2%)评分>8分(极有可能);56例(31.5%)评分为6~8分(很可能有关);11例(6.2%)评分为3~5分(可能有关);2例(1.1%)评分为1~2分(可能无关);0例≤0分(无关)。

2.5 致病药物的分类 在178例DILI患者中,因中药(中草药及中成药)致病的有55例(30.9%),

表1 178例DILI患者的主要临床表现

临床表现	例数	比例(%)	临床表现	例数	比例(%)
乏力	150	84.3	尿黄	42	23.6
食欲减退	146	82.0	皮肤巩膜黄染	38	21.3
厌油腻	80	44.9	发热	36	20.2
恶心	66	37.1	皮肤瘙痒	30	16.8
呕吐	51	28.7	皮疹	24	13.5
腹胀	49	27.5	肝区不适	12	6.7

最常见;其次为抗肿瘤药物,有40例(22.5%);居于第3位的是抗结核药30例(16.8%)以及其他原因所致53例(29.8%),抗结核药均为三联用药。大部分DILI发生于口服用药的患者(155例,87.1%),见表3。

2.6 基础肝病对肝功能损伤的影响 178例DILI患者中HBsAg阳性者36例,发生重型肝炎7例(19.4%);HBsAg阴性者142例,发生重型肝炎3例(2.1%),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.7 疾病转归 经保肝、降酶、退黄等治疗后,痊愈78例(43.8%),好转78例(43.8%),未愈20例(10.5%),病死2例(1.1%)。病死患者均由服用抗结核药物所致,死于肝功能衰竭。

3 讨论

肝脏是药物代谢的中心器官,亦是药物毒性产物产生的主要场所。药物经过I相(活性药物形成)、II相(结合或解毒)及III相(排泄)反应代谢^[10]。DILI的发病是一个复杂的过程,目前DILI的确切发病机制尚不明确,可能机制涉及:药物的毒性作用、过敏反应及特异质反应^[11]。DILI可为直接肝毒性和特异质性肝功能损伤,前者发病可预见,其与药物的剂量呈正相关,在几天内便可表现出症状,可复制于动物模型,且可伴随其他脏器的损害;后者的发病不可预见,与药物剂量无关^[12]。近年来,随着新药物的不断上市,疾病的治愈率或改善度得到相应的提高,但与此同时,DILI发病率也在不断升高,已成为仅次于病毒性肝炎和脂肪性肝病(酒精性和非酒精性)的第3

大肝脏疾病^[13]。

DILI的临床表现差异较大,病理变化较为复杂,且实验室检查的指标无明显特异性,使临床漏诊及误诊率较高^[6],在一定程度上影响了DILI患者的预后及转归,严重时甚至可威胁患者的生命。为此,对DILI的临床特征及其影响因素进行分析并总结,尽可能为临床用药提供参考,避免DILI的发生,具有重要的临床意义。

影响DILI的因素很多,如性别、年龄^[14]、药物甚至膳食补充剂^[15]。本研究对178例DILI患者的资料分析发现,男性患者多于女性,年龄在40岁以上者占79.9%;HBsAg阳性者发生重型肝炎的几率显著高于HBsAg阴性者,可见合并基础肝病的患者肝功能损伤情况较单纯DILI患者更严重。不同种类的药物导致DILI的几率不同,国外以抗菌药为主^[16],国内报道以中药及抗结核药为主^[17]。本组病例中因中药引起的DILI发生率最高,这可能与“中药是纯天然制品,绝对安全无毒”这一错误观念及老百姓盲目迷信中药密切相关。目前DILI发生的确切机制尚不明确,一些所谓包治百病的祖传秘方中含有不少损伤肝脏的动植物药和矿物药;其次是抗肿瘤药、抗结核药、抗生素、解热镇痛药等所致;此外,有时治疗疾病需多种药物联合服药或长期服药,如结核病的治疗,易导致DILI^[18],耐药、滥用药及新药上市等^[19-21]尤甚。因此,在抗结核治疗时,必须密切监测肝功能。研究还发现以口服药物途径所致DILI最为常见,可能与滥用药物密切相关。

表2 两组DILI患者肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ALT (U/L)	AST (U/L)	GGT (U/L)	ALP (U/L)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)
A组	87	189.0 \pm 60.9	81.0 \pm 68.6	80.5 \pm 63.2	147.3 \pm 90.7	22.9 \pm 22.5
B组	91	376.7 \pm 200.0	134.8 \pm 103.0	142.2 \pm 105.0	199.4 \pm 109.6	49.2 \pm 51.0
t值		-8.39	-4.08	-4.73	-3.45	-4.23
P值		0.000	0.000	0.000	0.001	0.000

表3 致药物性肝功能损伤药物分类

药物种类	例数	比例 (%)	主要药物
中药	55	30.9	何首乌、甘草、熟地黄、活血镇痛胶囊、肠炎宁、开胃健脾丸等
抗肿瘤药	40	22.5	顺铂、卡铂、紫杉醇、奥沙利铂等
抗结核药	30	16.8	异烟肼、利福平、乙胺丁醇等
抗生素	18	10.1	头孢类、青霉素、氧氟沙星类等
解热镇痛药	15	8.4	解热止痛片、布洛芬胶囊等
降压降脂药	9	5.1	他汀类、利血平、硝苯地平
降糖药	4	2.2	二甲双胍、格列美脲等
抗甲亢药	3	1.7	丙硫氧嘧啶、他巴唑、赛治等
抗痛风药	3	1.7	别嘌醇、秋水仙碱等
保健品	1	0.6	鱼油软胶囊等

综上所述,提高对 DILI 的认识,深入了解其临床特征及影响因素,可以帮助临床工作者对患者提供个体化治疗方案,尽可能避免药物所致的肝功能损伤,提高用药安全性,最大程度降低 DILI 的发生率。

参考文献

- [1] 吴秀芝,袁芳. 药物性肝损害的临床诊治进展[J]. 实用临床医药杂志,2014,15:192-194.
- [2] 时兆燕,汪伟民,邓松华. 还原型谷胱甘肽联合腺苷蛋氨酸治疗化疗药物性肝损害的临床疗效[J]. 安徽医科大学学报,2014,49:122-124.
- [3] Benesic A, Gerbes AL. Drug-induced liver injury and individual cell models[J]. Dig Dis,2015,33:486-491.
- [4] 张盛,熊枝繁. 药物性肝病的研究进展[J]. 中国民康医学,2013,25:87-91,121.
- [5] 刘晓燕,陈婧,王晓霞,等. 323例急性、亚急性、慢加急性肝衰竭病因特点分析[J]. 临床医学工程,2012,19:823-825.
- [6] 刘丽利,任劼,胡波,等. N-乙酰半胱氨酸抢救对乙酰氨基酚中毒1例[J]. 中国药理学杂志,2007,42:1438-1439.
- [7] 许建明. 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.
- [8] Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury[J]. Clin Pharmacol Ther,2011,89:806-815.
- [9] Van Leeuwen WA, Schellens JH, Becker HE et al. The subclinical course of a paracetamol intoxication: pitfall for patient and clinician[J]. Tijdschr Psychiatr,2012,54:555-559.
- [10] Stephens C, Andrade RJ, Lucena MI. Mechanisms of drug-induced liver injury[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol,2014,14:286-292.
- [11] 任东东,邓存良. 药物性肝损伤的研究进展[J]. 西南军医,2014:670-672.
- [12] Vinken M, Maes M, Vanhaecke T, et al. Drug-induced liver injury: mechanisms, types and biomarkers[J]. Curr Med Chem,2013,20:3011-3021.
- [13] 梁斌,余国梅,毛静. 药物性肝炎及其治疗的研究进展[J]. 解放军药学学报,2011,27:175-177,188.
- [14] Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease[J]. Clin Liver Dis,2000,4:73-96.
- [15] Navarro VJ, Seeff LB. Liver injury induced by herbal complementary and alternative medicine[J]. Clin Liver Dis,2013,17:715-735.
- [16] Zyoud SH, Awang R, Sulaiman SA. Reliability of the reported ingested dose of acetaminophen for predicting the risk of toxicity in acetaminophen overdose patients[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf,2012,21:207-213.
- [17] 肖建国,刘妮玉,施文杰. 药物性肝炎56例临床分析[J]. 实用肝脏病杂志,2011,14:375-376.
- [18] 刘庆琼. 复方甘草酸苷治疗药物性肝炎的疗效分析[J]. 大家健康(中旬版),2015:31-31.
- [19] 郭胜蓝,李琳,徐江平. 对乙酰氨基酚中毒及其处理[J]. 药物不良反应杂志,2004,1:36-39.
- [20] Dart RC, Rumack BH. Intravenous acetaminophen in the United States: iatrogenic dosing errors[J]. Pediatrics,2012,129:349-353.
- [21] Tonoli D, Varesio E, Hopfgartner G. Quantification of acetaminophen and two of its metabolites in human plasma by ultra-high performance liquid chromatography-low and high resolution tandem mass spectrometry[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci,2012,904:42-50.

收稿日期: 2015-08-08