

# 药物性肝衰竭患者的临床分型及生物化学指标的差异

雷创杰, 吴柳萍 (汕头市潮阳区大峰医院 临床药理学室, 广东 汕头 515154)

**摘要:** 目的 探讨药物性肝衰竭患者的临床分型及生物化学指标的差异。方法 选取2010年3月至2017年3月在本院治疗的102例药物性肝衰竭患者为研究对象, 回顾性分析患者的病例信息, 包括性别、年龄、原发疾病、症状体征及用药情况, 并分析治疗有效患者与未愈患者各生物化学指标的差异。结果 药物性肝衰竭大多是由中成药(46/102, 45.0%)及抗结核药(27/102, 26.4%)引起。肝衰竭类型中以肝细胞型最常见(64/102, 62.74%), 胆汁淤积型次之(28/102, 27.45%)。治疗有效组患者的ALB水平显著高于未愈患者( $t = 0.254, P = 0.001$ ), 血清TBA、TBil、DBil和PT水平均低于未愈患者, 差异均有统计学意义( $t = 0.341, 0.256, 0.413, 0.510, P < 0.001$ )。结论 药物性肝衰竭临床类型多样, 临床治疗有效者与未愈者的生物化学指标存在差异, 值得临床给予关注。

**关键词:** 肝功能衰竭, 药物性; 临床特点; 肝功能

## Clinical types and biochemical indexes in patients with drug-induced liver failure

LEI Chuang-jie, WU Liu-ping (Department of Clinical Pharmacology, Shantou Chaoyang Dafeng District Hospital, Shantou 515154, Guangdong Province, China)

**Abstract: Objective** To investigate the different types and biochemical indexes in patients with drug-induced liver failure. **Methods** Total of 102 cases with drug-induced liver failure patients in our hospital from March 2010 to March 2017 were selected. The information of the patients were recorded, including gender, age, primary disease, symptoms and signs, drug use and related laboratory indicators. The differences of biochemical indexes between patients in effective group and unrecovered group were compared. **Results** Most drug-induced liver failure were caused by proprietary Chinese medicines (46/102, 45.0%) and anti-TB drugs (27/102, 26.4%). Among all types of liver failure, the most common was hepatocellular type (64/102, 62.74%) and the second is cholestatic type (28/102, 27.45%). The ALB level of patients in effective group was significantly higher than that in unrecovered group ( $t = 0.254, P = 0.001$ ). The serum levels of total bile acid (TBA), direct bilirubin (DBil) and prothrombin time (PT) of patients in effective group were significantly lower than those in unrecovered group ( $t = 0.341, 0.256, 0.413, 0.510; P < 0.001$ ). **Conclusion** The clinical types of drug-induced liver failure were various, and the biochemical indexes of patients in effective group were different from those in unrecovered group, which is worthy of being paid attention.

**Key words:** Liver failure, drug induced; Clinical features; Liver function

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药、天然药、保健品、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料所诱发的肝功能损伤, 亦称药物性肝病<sup>[1]</sup>。药物性肝衰竭是药物性肝损伤的严重化或终期, 可导致肝脏合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿, 出现以凝血功能障碍、黄疸、肝性脑病和腹水为主要表现的临床综合征, 轻者停药后可自行恢复, 重者可能危及生

命, 需积极治疗, 其具体表现形式多样, 早期不易发现<sup>[2]</sup>。药物性肝损伤发病率和严重程度的相关因素主要包括遗传因素、年龄、性别、基础疾病、药物服用情况及环境因素。同时服用多种药物也是引起药物性肝损伤的常见原因。目前, 我国已进入老龄化社会, 老年人器官功能退化, 加之现代疾病种类多, 各种生物制剂和新药不断出现且被广泛应用, 由药物引起的肝衰竭越来越普遍<sup>[3]</sup>。到目前为止, 约1100多种药物具有潜在肝毒性, 可直接间接导致肝衰竭, 而严重的药物不良反应也会加剧肝损伤<sup>[4]</sup>。此外, 食品添加剂或中草药也可能导致肝

衰竭<sup>[5]</sup>。在全球所有药物不良反应中,药物性肝损伤的发生率高达8%,是引起肝功能衰竭的重要原因<sup>[6]</sup>。本研究旨在探讨药物性肝衰竭患者的临床特点及相关干预指标,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选取2010年3月至2017年3月于汕头市潮阳区大峰医院治疗的由药物引起的肝衰竭患者102例为研究对象,其中男性45例,女性57例;年龄10~86岁,平均 $(55.32 \pm 9.61)$ 岁,中位年龄为56岁。回顾性分析患者的病例信息,包括性别、年龄、原发疾病、症状体征、用药情况以及相关实验室指标。研究对象均确诊为药物性肝衰竭;排除标准为:患者在服药前已出现肝功能损伤,或者在停药后半个月内仍出现肝损伤症状,患者在停药后肝脏各项指标异常升高且不能迅速恢复,患者有导致肝损伤的其他病因或疾病的临床证据。

**1.2 诊断标准** 药物性肝衰竭的诊断及疗效判定参照《药物性肝损伤诊治指南》(2015年版)和2012年《肝衰竭诊治指南》<sup>[7,8]</sup>,全部病例均排除病毒性肝炎基础且符合药物性肝衰竭的诊断。药物性肝损伤的诊断标准:①发病前有明确的服药史;②用药后肝功能检查ALT或TBil单项升高,且有1项超过2倍正常值;③排除甲型、乙型、丙型、丁型及戊型肝炎,排除巨细胞病毒性肝炎、EB病毒性肝炎、酒精性肝炎及脂肪肝等;④排除心功能不全或其他原因所致的肝功能损伤。在DILI基础上出现肝脏功能衰竭可诊断为药物性肝衰竭。

**1.3 药物性肝损伤分型** 根据中华医学会制定的标准<sup>[9]</sup>,药物性肝损伤可分为3种类型:当患者ALT高于正常值的2倍,且ALT的活动度高于ALP活动度的5倍时为肝细胞损伤型;当ALP高于正常值的2倍,且ALT活动度低于ALP活动度2倍时为胆汁淤积型;

ALT和ALP均高于正常值2倍,且ALT活动度在2~5间为混合型。药物性肝衰竭可分为急性肝衰竭和亚急性肝衰竭。

**1.4 疗效判断** 有效:各项肝功能损伤症状好转或根除,具体表现为ALB、TBil、总胆汁酸(total bile acids, TBA)和DBil等肝功能酶谱均有好转,各项指标下降到正常范围内或较之前有明显好转;未愈:未达到治疗标准,例如肝功能在治疗前后无明显变化,或病情急剧恶化,患者终止治疗。

**1.5 统计学方法** 采用SPSS 20.0软件进行数据分析,计数资料以百分比表示,采用 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者的临床表现** 102例患者中84例(82.3%)出现黄疸,23例(22.5%)出现肝性脑病,66例(64.7%)出现腹水,88例(86.3%)出现食欲不振。

**2.2 引起药物性肝衰竭常见药物及临床分型** 本研究的102例患者中,以肝细胞型最常见(64例,62.74%),其次是胆汁淤积型(28例,27.45%),见表1。

**2.3 治疗有效组与治疗未愈组患者临床指标的比较** 本次研究的102例患者治疗后有效93例(91.11%),未愈9例(8.89%),其中包括3例因病情危重自动出院的患者,病死2例。治疗有效组患者的ALB水平显著高于未愈患者( $t = 0.254, P = 0.001$ ),血清TBA、TBil、DBil和PT均低于未愈患者,差异均有统计学意义( $t = 0.341、0.256、0.413、0.510, P < 0.001$ ),见表2。

## 3 讨论

老龄人群机能及各器官功能随着年龄增加而日

表1 引起药物性肝衰竭的常见药物及临床分型 [例(%)]

药物种类	例数	临床分型		
		肝细胞型	胆汁淤积型	混合型
中成药	46 (45.0)	27 (42.1)	15 (53.5)	4 (40.0)
抗结核药	27 (26.4)	17 (26.5)	8 (28.5)	2 (20.0)
抗菌药物	8 (7.8)	6 (9.3)	1 (3.5)	1 (10.0)
免疫抑制剂	5 (4.9)	4 (6.2)	1 (3.5)	0 (0.0)
降糖药	4 (3.9)	4 (6.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
解热镇痛药	3 (2.9)	1 (1.5)	2 (7.1)	0 (0.0)
降脂药	3 (2.9)	1 (1.5)	1 (3.5)	1 (10.0)
其他	6 (5.8)	4 (6.2)	0 (0.0)	2 (20.0)
合计	102	64	28	10

表2 治疗有效组与治疗未愈组患者临床指标的比较

组别	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	性别 (女/男, 例)	TP ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	ALB ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	CHE ( $\bar{x} \pm s$ , U/L)
治疗有效组 ( $n=93$ )	46.5 ± 16.3	53/40	65.3 ± 13.7	34.3 ± 6.3	6027 ± 990.3
治疗未愈组 ( $n=9$ )	49.2 ± 10.7	4/5	55.6 ± 11.4	27.2 ± 8.7	4976 ± 1023.6
统计量值	$t=0.353$	$\chi^2=0.321$	$t=0.542$	$t=0.254$	$t=0.364$
P值	0.715	0.846	0.020	0.001	0.002

组别	TBA ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )	TBil ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )	DBil ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )	GGT ( $\bar{x} \pm s$ , U/L)	PT ( $\bar{x} \pm s$ , s)
治疗有效组 ( $n=93$ )	35.9 ± 17.4	86.3 ± 15.4	63.6 ± 5.6	271 ± 59.1	16.3 ± 9.7
治疗未愈组 ( $n=9$ )	48.1 ± 26.8	270.5 ± 47.6	196.6 ± 15.9	211 ± 127.6	31.5 ± 12.6
统计量值	$t=0.341$	$t=0.256$	$t=0.413$	$t=0.515$	$t=0.510$
P值	0.026	< 0.001	< 0.001	0.558	< 0.001

益退化，多种临床常用药物联合使用导致药物性肝衰竭临床发病率显著提升<sup>[10]</sup>。曾有研究显示，在西方国家重症肝衰竭已成为肝移植的首要病因<sup>[11]</sup>。影响药物性肝损伤临床发病率及病情危重程度的因素较多<sup>[12,13]</sup>。有研究表明，药物性肝损伤的发病有家族聚集现象，患者相关基因表达异常，干扰了机体的免疫调节，影响相关蛋白的合成；此外，如患者有药物不良反应史或曾患有肝脏疾病，都会增加药物性肝损伤的发病率，药物诱导性肝损伤是现代医学面临的又一难题<sup>[14-17]</sup>。

本研究旨在探讨药物性肝衰竭患者的临床特点以及相关干预措施。本研究所有患者中，女性所占比例高于男性，且主要发病年龄为42~59岁。传统医学认为，中药药性温和，安全性高，不良反应少，不会对身体功能造成损伤。但研究发现，在所有药物的不良反应中，由中药引起的不良反应所占比例越来越高，严重者可发展为肝衰竭<sup>[18]</sup>。我国沿海地区对传统中医中药更为推崇，患者平时偏向使用多种中成药，若同时联合使用其他化学药品，更易导致药物性肝损伤的发生<sup>[19,20]</sup>。此外，药物性肝损伤起病隐匿，临床特征不明显，在早期很难被发现。可导致肝衰竭药物中抗结核药所占比例最大，为34.81%，中成药次之，占17.04%。患者的发病时间与服药时间也存在一定的关系，近82%的患者在服药过程中发病，发病与首次服药的时间间隔平均为73天，部分患者可在停药两周左右开始发病。本研究发现患者预后有效及未愈患者ALB、TBA、DBil和PT水平的差异有统计学意义。对于药物性肝损伤患者，根据损伤程度应尽早停药，同时采取相应的保护措施，肝功能很快即可恢复。在临床诊疗过程中，一旦发现患者有相关药物性肝损伤时，应及时停药，并给予针对性的保肝治疗，同时尽量避免再使用该类药物，必要时定期检查相关肝功能指

标。

综上所述，临床医师及临床药师应重视药物性肝损伤的发生，及时发现，早期诊断。当使用可疑药物时，应密切观察患者肝功能的变化，加强监测ALB、TBA、DBil和PT等指标，如有异常应及时停药，积极预防干预，以降低药物性肝衰竭的发病率。临床诊疗中应根据患者的实际情况科学合理用药，不可一概而论、统一配药。

参考文献

[1] 李文燕, 张明霞, 祁婷婷, 等. 慢加急性肝衰竭患者血小板减少的可能原因[J]. 肝脏, 2015, 20(6): 457-461.

[2] 刘洪, 陈刚, 甘雪梅. 慢加急性肝衰竭治疗的新技术及其研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(9): 51.

[3] 范作鹏, 聂巍, 梁珊, 等. 北京地区药物性肝衰竭临床特点分析[J]. 北京医学, 2015, 37(9): 846-849.

[4] 吕敏, 刘建军, 刘丽萍, 等. 药物性肝损伤分析及临床防治[J]. 中国现代医药杂志, 2015, 26(5): 104-107.

[5] Lo Re V 3rd, Forde KA, Lewis JD, et al. Is sensitivity the key measure to predict acute liver failure in drug-induced liver injury patients? Reply[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016, 14(6): 918-919.

[6] Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. American Journal of Gastroenterology, 2014, 109(7): 950.

[7] 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(11): 810-820.

[8] 李兰娟, 段钟平. 肝衰竭诊治指南(2012年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(3): 210-216.

[9] 中华医学会消化分会肝胆疾病协作组. 急性药物性肝损伤临床监测的共识意见(草案)[C]. 首届全国肝胆疾病大会, 吉林, 2006.

[10] 刘菲菲, 吴吉圆, 张海月, 等. 慢加急性乙型肝炎肝衰竭临床特征及血浆置换治疗对其预后的影响[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(2): 188-191.

[11] Goldberg DS, Forde KA, Carbonari DM, et al. Population-representative incidence of drug-induced acute liver failure based on an analysis of an integrated health care system[J]. Gastroenterology, 2015, 148(7): 1353-1361.

[12] 陈煜, 李珊珊, 段钟平. 慢加急性肝衰竭的研究进展[J]. 北京医学, 2015, 37(9): 816-819.

- [13] 韩秀国, 马宽生, 夏锋, 等. 肝硬化肝癌和无肝硬化肝癌患者围术期肝衰竭和死亡的相关因素分析[J]. 中华消化外科杂志, 2016, 15(6): 605-614.
- [14] 罗开忠, 曹伟, 雷建华, 等. 慢性肝衰竭并自发性细菌性腹膜炎的腹水培养及病原菌耐药分析[J]. 实用预防医学, 2015, 22(1): 97-99.
- [15] Ahmad J, Bach N, Bansal M, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study[J]. Gastroenterology, 2015, 148(7): 1340-1352.
- [16] 方明霞, 齐蕾. 血浆置换治疗慢性乙型肝炎肝衰竭临床疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志, 2015, 18(3): 292-293.
- [17] 龙云, 刘云华, 邓兰, 等. 糖皮质激素递减疗法治疗乙型肝炎肝衰竭患者的疗效及安全性分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(3): 297-300.
- [18] 李元元, 耿华, 于双杰, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值与乙型肝炎相关性慢加急性肝衰竭疾病进展的临床研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016, 25(4): 411-414.
- [19] 李晓东. HBV相关慢加急性肝衰竭免疫病理发病机制研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2015, 18(3): 317-320.
- [20] 刘海霞, 朱跃科, 孟庆华. 慢加急性肝衰竭的定义、病理生理学基础和临床管理[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(9): 1684-1687.
- 收稿日期: 2017-11-24

雷创杰, 吴柳萍. 药物性肝衰竭患者的临床分型及生物化学指标的差异[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018, 10(1): 70-73.

· 读者 · 作者 · 编者 ·

### 《中国肝脏病杂志（电子版）》表格规范

文内表格的设置应有助于简洁、明了、直观地表达结果。若表中的内容简单, 仅少数几个统计数字, 用简洁文字可表达清楚的, 可删去表格, 选用文字描述; 若文字叙述冗长烦琐, 而用表格表达便于理解, 则建议作者选用表格。表、图、文字描述三者之间应无重复。

表格设计的基本原则是重点突出、简单明了, 主谓分明、层次清楚, 结构完整、有自明性。自明性即只看表, 不阅读正文, 即可理解统计或对比的意义。

表格一律采用三线表, 即以表顶线、表头线、表底线3条横线为基本线条构架的表。每个表均应有序号和表题, 居中排印在表的上方。表的序号一律用阿拉伯数字。全文只有一个表时, 表序号为“表1”。表题说明表的内容, 应简明扼要, 突出中心。

表头由主语横标目和谓语纵标目组成, 表明表格内的项目。所谓主语、谓语, 是根据表格所要表达的内容划分的。被研究的事物主要标志, 或者说是分组标志, 一般作为主语; 而各类统计指标, 一般作为谓语。主语一般安排在表的左侧, 谓语一般安排在表的右侧。尽量避免主谓语倒置, 影响表格的表达效果。

本刊编辑部