

# 糖皮质激素治疗急性重度胆汁淤积性肝病的早期疗效

严丽, 唐中权 (呼和浩特市第二医院 肝病科, 呼和浩特 010031)

**摘要:** 目的 探讨糖皮质激素治疗急性重度药物性胆汁淤积性肝病 (drug-induced cholestatic liver disease, DICLD) 的早期疗效。方法 选取2013年7月至2018年6月呼和浩特市第二医院收治的122例DICLD患者为研究对象, 根据入院先后顺序分为常规组 (59例) 和观察组 (63例)。两组在停用肝损伤药物, 给予异甘草酸镁保肝、奥美拉唑抑酸及营养支持的基础上, 常规组给予S-腺苷蛋氨酸 (S-adenosyl-L-methionine, SAMe) 1.0 g/(kg·d) 静脉滴注, 观察组给予甲泼尼龙 1.0 mg/(kg·d) 静脉滴注, 均治疗1周。检测丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate transaminase, AST)、总胆红素 (total bilirubin, TBil)、直接胆红素 (direct bilirubin, DBil) / 间接胆红素 (indirect bilirubin, IBil)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、总胆汁酸 (total bile acid, TBA)、前白蛋白 (prealbumin, PA)、白蛋白 (albumin, ALB) 和γ-谷氨酰转氨酶 (gamma glutamyltransferase, γ-GT) 等生物化学指标。记录总有效率、不良反应及病情反弹情况。比较两组治疗前后上述指标的差异。结果 治疗3 d, 常规组和观察组患者ALT [ (211.5 ± 76.2) U/L vs (158.3 ± 61.9) U/L]、AST [ (169.6 ± 59.2) U/L vs (132.1 ± 47.4) U/L] 和TBil [ (138.3 ± 46.1) μmol/L vs (92.7 ± 32.9) μmol/L] 差异有统计学意义 ( $t = 2.527$ ,  $P = 0.021$ ,  $t = 2.412$ ,  $P = 0.036$ ,  $t = 2.812$ ,  $P = 0.011$ ), ALP [ (287.6 ± 76.7) U/L vs (258.5 ± 68.4) U/L]、γ-GT [ (236.8 ± 82.2) U/L vs (198.4 ± 66.8) U/L] 差异无统计学意义 ( $t = 0.997$ ,  $P = 0.272$ ,  $t = 0.821$ ,  $P = 0.338$ )。治疗1周, 常规组和观察组患者ALP [ (252.6 ± 58.5) U/L vs (186.5 ± 41.4) U/L]、γ-GT [ (192.6 ± 51.2) U/L vs (143.6 ± 39.8) U/L] 和TBil [ (94.2 ± 38.3) μmol/L vs (62.6 ± 26.4) μmol/L] 差异有统计学意义 ( $t = 2.460$ ,  $P = 0.033$ ,  $t = 2.288$ ,  $P = 0.042$ ,  $t = 2.733$ ,  $P = 0.014$ ), ALT [ (131.5 ± 51.7) U/L vs (118.6 ± 37.3) U/L] 和AST [ (138.6 ± 64.6) U/L vs (112.2 ± 47.2) U/L] 差异无统计学意义 ( $t = 1.960$ ,  $P = 0.065$ ,  $t = 1.380$ ,  $P = 0.198$ )。治疗1周后, 常规组和观察组显效率分别为6.8% (4/59)、27.0% (17/63), 总有效率分别为67.8% (40/59)、88.9% (56/63), 差异均有统计学意义 ( $\chi^2 = 8.728$ ,  $P = 0.003$ ,  $\chi^2 = 8.803$ ,  $P = 0.004$ )。常规组和观察组不良反应发生率分别为3.4% (2/59)、7.9% (5/63), 差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 1.165$ ,  $P = 0.281$ )。结论 糖皮质激素治疗急性重度DICLD早期疗效优于SAMe。

**关键词:** 肝损伤; 药物性; 胆汁淤积; 急性; 重症; 糖皮质激素; 早期疗效

## Early curative effects of glucocorticoid in treatment of acute severe drug-induced cholestatic liver disease

Yan Li, Tang Zhongquan (Department of Liver Diseases, the Second Hospital of Hohhot, Hohhot 010031, China)

**Abstract: Objective** To investigate the early curative effects of glucocorticoid on acute severe drug-induced cholestatic liver disease (DICLD). **Methods** A total of 122 patients with DICLD in the Second Hospital of Hohhot from July 2013 to June 2018 were selected and divided into control group and observation group according to the order of admission. On the basis of discontinuation of liver-damaging drugs, liver protection, omeprazole acid inhibition and nutritional support, patients in control group were treated with S-adenosyl-L-methionine (SAMe) 1.0 g/(kg·d) and patients in observation group were treated with methylprednisolone 1.0 mg/(kg·d), the treatment course was 1 week. Biochemical indicators including alanine aminotransferase (ALT), aspartate transaminase (AST), total bilirubin (TBil), direct bilirubin (DBil) / indirect bilirubin (IBil), alkaline phosphatase (ALP), total bile acid (TBA), prealbumin (PA), albumin (ALB) and gamma glutamyltransferase (γ-GT) were detected. Efficiency, adverse reactions and disease rebound were recorded. The differences of the above indexes before and after treatment were compared between the two groups. **Results** After treatment

for 3 d, the differences of ALT [(211.5 ± 76.2) U/L vs (158.3 ± 61.9) U/L], AST [(169.6 ± 59.2) U/L vs (132.1 ± 47.4) U/L] and TBil [(138.3 ± 46.1) μmol/L vs (92.7 ± 32.9) μmol/L] of patients between control group and observation group were statistically significant ( $t = 2.527, P = 0.021$ ;  $t = 2.412, P = 0.036$ ;  $t = 2.812, P = 0.011$ ), the difference of ALP [(287.6 ± 76.7) U/L vs (258.5 ± 68.4) U/L] and γ-GT [(236.8 ± 82.2) U/L vs (198.4 ± 66.8) U/L] were not statistically significant ( $t = 0.997, P = 0.272$ ;  $t = 0.821, P = 0.338$ ). After treatment for 1 week, the differences of ALP [(252.6 ± 58.5) U/L vs (186.5 ± 41.4) U/L], γ-GT [(192.6 ± 51.2) U/L vs (143.6 ± 39.8) U/L] and TBil [(94.2 ± 38.3) μmol/L vs (62.6 ± 26.4) μmol/L] of patients between control group and observation group were statistically significant ( $t = 2.460, P = 0.033$ ;  $t = 2.288, P = 0.042$ ;  $t = 2.733, P = 0.014$ ), the differences of ALT [(131.5 ± 51.7) U/L vs (118.6 ± 37.3) U/L] and AST [(138.6 ± 64.6) U/L vs (112.2 ± 47.2) U/L] were not statistically significant ( $t = 1.960, P = 0.065$ ;  $t = 1.380, P = 0.198$ ). After treatment for 1 week, the marked effective rates of control group and observation group were 6.8% (4/59) and 27.0% (17/63), respectively, the total effective rates were 67.8% (40/59) and 88.9% (56/63), respectively, the differences were statistically significant ( $\chi^2 = 8.728, P = 0.003$ ;  $\chi^2 = 8.803, P = 0.004$ ). The incidence of adverse reactions in control group and observation group were 3.4% (2/59) and 7.9% (5/63), respectively, the difference was not statistically significant ( $\chi^2 = 1.165, P = 0.281$ ). **Conclusions** The early curative effect of glucocorticoid on acute severe DICLD is better than SAME.

**Key words:** Liver injury, drug-induced; Cholestasis; Acute; Severe; Glucocorticoid; Early curative effect

药物性胆汁淤积性肝病 (drug-induced cholestatic liver disease, DICLD) 是药物本身及其代谢产物引起的胆汁分泌和(或)排泄异常导致的肝脏病变,是各种药物不良反应中最常见、最严重的表现之一<sup>[1]</sup>,临床以高胆红素血症、皮肤瘙痒、间断白陶土样便及肝功能异常为主要特征。重度 DICLD 长期存在,50% 的患者将出现肝功能衰竭,甚至死亡<sup>[2,3]</sup>。目前 DICLD 的治疗尚缺乏特效手段,及时停用引起药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 的制剂、选择恰当的药物<sup>[4]</sup>是临床救治 DICLD 的重要手段,因此积极寻找 DICLD 早期有效治疗药物对缩短病程、改善预后具有重要临床意义。本院自 2013 年开始应用糖皮质激素治疗急性重症 DICLD,取得较好的早期疗效,现总结分析如下。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 选取 2013 年 7 月至 2018 年 6 月呼和浩特市第二医院收治的 122 例 DICLD 患者为研究对象进行前瞻性研究。纳入标准:① DILI 的诊断符合《药物性肝损伤诊治指南》<sup>[5]</sup>中的相关标准;② 胆汁淤积诊断符合国际医学组织理事会 (council for international organizations of medical sciences, CIOMS) 制定的标准<sup>[6]</sup>;③ DILI 因果关系评价表 (roussel uclaf causality assessment method, RUCAM)<sup>[7]</sup>评分 ≥ 3 分。④ 患者临床分级为重度 [总胆红素 (total bilirubin, TBil) ≥ 85.5 μmol/L]<sup>[5]</sup>;⑤ DILI 病史 < 2 个月。排除标准:① 存在嗜肝病毒或巨细胞病毒感染所致的肝损伤;② 存在酒精、自身免疫、甲状腺功能亢进或全身疾病所致的肝损

伤;③ 存在外科梗阻性胆汁淤积;④ 存在重型肝炎或原发性肝癌;⑤ 存在糖皮质激素禁忌证;⑥ 存在重度高血压、严重心肺疾病及糖尿病;⑦ 孕妇及哺乳期女性。所有患者均签署知情同意书。

**1.2 研究方法** 按患者入院先后顺序分为常规组 (59 例) 和观察组 (63 例)。两组患者均停用引起 DILI 的药物并给予异甘草酸镁保肝、奥美拉唑抑酸及营养支持治疗,在此基础上,常规组给予 S-腺苷蛋氨酸 (S-adenosyl-L-methionine, SAME) (德国基诺) 1.0 g/(kg·d),溶于 5% 葡萄糖注射液 150 ml,静脉滴注 1 周,改为丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片 1.0 g/d,分 2 次口服。观察组患者给予甲泼尼龙 (比利时辉瑞) 1.0 mg/(kg·d),溶于 5% 葡萄糖注射液 150 ml,静脉滴注 1 周。对糖皮质激素高度敏感和抵抗者停用药物,敏感者改用泼尼松 20 mg/d,1 次/d,逐渐减量停药。两组治疗期间禁用其他退黄药物。

**1.3 观察指标** 两组均静脉给药 1 周,期间密切观察患者临床症状、体征变化。采用日本奥林巴斯生产 AU2700 型全自动生化分析仪检测肝功能,包括丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate transaminase, AST)、TBil、直接胆红素 (direct bilirubin, DBil)/间接胆红素 (indirect bilirubin, IBil)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、总胆汁酸 (total bile acid, TBA)、前白蛋白 (prealbumin, PA)、白蛋白 (albumin, ALB) 和 γ-谷氨酰转移酶 (gamma glutamyltransferase, γ-GT),试剂盒购自天津悦和康生物技术有限

公司。采用日本希森美康XN-10[B4]型全自动模块式血液体液分析仪检测血常规,包括白细胞(white blood cell, WBC)和嗜酸性粒细胞百分比(eosinophil percentage, EOP),试剂盒购自上海希森美康医用电子有限公司。采用日本希森美康CS-2000j型全自动凝血分析仪检测凝血酶原时间(prothrombin time, PT),试剂购自上海太阳生物技术有限公司。

1.4 疗效判定 依据TBil下降程度并参照相关文献<sup>[8,9]</sup>判定疗效,包括显效(糖皮质激素高度敏感)、有效(糖皮质激素敏感)和无效(糖皮质激素抵抗)。显效:治疗3 d, TBil下降 $\geq 30.0\%$ 或1周TBil下降 $\geq 50.0\%$ ;有效:治疗3 d, TBil下降 $\geq 10.0\%$ 或1周TBil下降 $\geq 30.0\%$ ;无效:治疗3 d, TBil下降 $< 10.0\%$ 或1周TBil下降 $< 30.0\%$ 。追踪记录SAmE和糖皮质激素不良反应和病情反弹情况。总有效率=显效率+有效率,糖皮质激素总敏感率=高度敏感率+敏感率。

1.5 统计学处理 采用SPSS 19.0统计软件进行数据分析,年龄、平均潜伏时间、WBC、EOP、ALT、AST、ALP、 $\gamma$ -GT、PA、ALB、TBil、DBil/IBil、TBA、PT、RUCAM和R值等计量资料均呈正态分布,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,同组间不同时间点比较采用重复测量方差分析,两两比较采用LSD- $t$ 检验,性别、有效率及不良反应发生率等为计数资料,以例数和百分数表示,采用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般资料 122例DICLD患者中男44例,女78例,男女比例为1:1.8。年龄19~67岁,平均(37.6 $\pm$ 15.8)岁。初次服用可疑药物至发生肝功能损伤的潜伏时间为5~42 d,平均(15.9 $\pm$ 8.7)天。病因方面:中草药、蒙药46例,抗生素29例,降脂类药物18例,对乙酰氨基酚类药物12例,抗肿瘤药物9例,保健品6例,抗癫痫药物2例。临床表现:皮肤、巩膜黄染122例,乏力98例,皮肤瘙痒79例、腹胀、纳

差77例,间断白陶土样便56例、恶心35例,呕吐22例。RUCAM评分均在3~9分,其中3~5分56例,6~8分61例, $\geq 9$ 分5例。常规组和观察组患者的性别、年龄、用药种类、R值、RUCAM及平均潜伏时间差异均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ ),见表1。

2.2 两组患者治疗前实验室指标 常规组和观察组患者治疗前WBC、EOP、PA、ALB、TBil、DBil/IBil、TBA和PT等差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ ),具有可比性,见表2。

2.3 两组治疗前后肝功能 治疗3 d,两组间ALT、AST和TBil差异有统计学意义( $t = 2.527$ 、 $P = 0.021$ ,  $t = 2.412$ 、 $P = 0.036$ ,  $t = 2.812$ 、 $P = 0.011$ ), ALP、 $\gamma$ -GT差异无统计学意义( $t = 0.997$ 、 $P = 0.272$ ,  $t = 0.821$ 、 $P = 0.338$ )。治疗1周,两组间ALP、 $\gamma$ -GT和TBil差异有统计学意义( $t = 2.460$ 、 $P = 0.033$ ,  $t = 2.288$ 、 $P = 0.042$ ,  $t = 2.733$ 、 $P = 0.014$ ), ALT和AST差异无统计学意义( $t = 1.960$ 、 $P = 0.065$ ,  $t = 1.380$ 、 $P = 0.198$ )。见表3。

2.4 两组患者治疗后疗效 治疗1周后,常规组和观察组显效率分别为6.8% (4/59)、27.0% (17/63),总有效率分别为67.8% (40/59)、88.9% (56/63),差异均有统计学意义( $\chi^2 = 8.728$ 、 $P = 0.003$ ,  $\chi^2 = 8.803$ 、 $P = 0.004$ ),见表4。

2.5 糖皮质激素敏感与病情反弹 观察组63例患者糖皮质激素高度敏感17例(27.0%)、敏感39例(61.9%)、抵抗7例(11.1%),总敏感率为88.9%。病情反弹方面,17例高度敏感患者在停用糖皮质激素、39例敏感患者改为口服后,均未出现ALT、TBil的波动和临床症状的反弹。

2.6 不良反应 常规组应用SAmE期间,仅2例患者出现胃部烧灼感,不良反应发生率为3.4% (2/59)。观察组应用糖皮质激素期间,2例患者出现失眠,高血压、血糖升高及踝部水肿各1例,不良反应发生率为7.9% (5/63),差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.165$ 、 $P = 0.281$ )。给予对症处理后,均未影响治疗。

表1 常规组和观察组 DICLD 患者一般资料

组别	例数	男/女 (例)	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	引起DICLD的药物种类(例)				R值 ( $\bar{x} \pm s$ )	RUCAM ( $\bar{x} \pm s$ , 分)	潜伏时间 ( $\bar{x} \pm s$ , d)
				中草药、 蒙药	抗生素	降脂类	其他			
常规组	59	19/40	35.8 $\pm$ 8.7	21	17	8	13	1.3 $\pm$ 0.4	5.2 $\pm$ 1.7	17.2 $\pm$ 5.9
观察组	62	24/39	37.2 $\pm$ 9.6	25	12	10	16	1.5 $\pm$ 0.5	4.9 $\pm$ 1.4	15.5 $\pm$ 4.3
统计量值		$\chi^2 = 0.463$	$t = 1.499$	$\chi^2 = 0.217$	$\chi^2 = 1.604$	$\chi^2 = 0.130$	$\chi^2 = 0.190$	$t = 1.052$	$t = 0.684$	$t = 1.030$
P值		0.496	0.164	0.641	0.205	0.719	0.663	0.318	0.498	0.316

注: R值=(ALT/ALT正常值上限)/(ALP/ALP正常值上限),

表2 常规组和观察组 DICLD 患者治疗前实验室检测指标 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	WBC ( $\times 10^9/L$ )	EOP (%)	PA (mg/L)	ALB (g/L)
常规组	59	6.2 $\pm$ 1.7	5.4 $\pm$ 2.1	137.2 $\pm$ 42.5	34.2 $\pm$ 4.7
观察组	63	5.7 $\pm$ 1.2	5.2 $\pm$ 1.9	161.6 $\pm$ 55.6	36.8 $\pm$ 5.1
<i>t</i> 值		0.254	0.160	1.058	0.940
<i>P</i> 值		0.802	0.876	0.311	0.370

  

组别	TBil ( $\mu\text{mol/L}$ )	DBil/IBil	TBA ( $\mu\text{mol/L}$ )	PT (min)
常规组	153.2 $\pm$ 47.4	0.64 $\pm$ 0.04	145.2 $\pm$ 83.6	14.4 $\pm$ 1.7
观察组	161.7 $\pm$ 59.2	0.65 $\pm$ 0.05	156.6 $\pm$ 90.8	16.2 $\pm$ 2.9
<i>t</i> 值	0.428	0.324	0.232	1.412
<i>P</i> 值	0.672	0.752	0.821	0.166

表3 常规组和观察组 DICLD 患者治疗前后肝功能 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	常规组 (59例)	观察组 (63例)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
ALT (U/L)				
治疗前	257.4 $\pm$ 87.2	244.2 $\pm$ 79.7	0.641	0.510
治疗3 d	211.5 $\pm$ 76.2 <sup>a</sup>	158.3 $\pm$ 61.9 <sup>a</sup>	2.527	0.021
治疗1周	131.5 $\pm$ 51.7 <sup>df</sup>	118.6 $\pm$ 37.3 <sup>de</sup>	1.960	0.065
<i>F</i> 值	9.266	15.407	-	-
<i>P</i> 值	0.004	< 0.001	-	-
AST (U/L)				
治疗前	186.1 $\pm$ 81.7	191.6 $\pm$ 93.4	0.330	0.748
治疗3 d	169.6 $\pm$ 59.2 <sup>a</sup>	132.1 $\pm$ 47.4 <sup>a</sup>	2.412	0.036
治疗1周	138.6 $\pm$ 64.6 <sup>de</sup>	112.2 $\pm$ 47.2 <sup>de</sup>	1.380	0.198
<i>F</i> 值	4.559	5.424	-	-
<i>P</i> 值	0.032	0.021	-	-
ALP (U/L)				
治疗前	319.8 $\pm$ 108.7	338.6 $\pm$ 137.2	0.192	0.851
治疗3 d	287.6 $\pm$ 76.7 <sup>a</sup>	258.5 $\pm$ 68.4 <sup>a</sup>	0.997	0.272
治疗1周	252.6 $\pm$ 58.5 <sup>df</sup>	186.5 $\pm$ 41.4 <sup>df</sup>	2.460	0.033
<i>F</i> 值	4.659	6.652	-	-
<i>P</i> 值	0.032	0.011	-	-
$\gamma$ -GT (U/L)				
治疗前	252.6 $\pm$ 147.2	268.4 $\pm$ 154.7	0.139	0.892
治疗3 d	236.8 $\pm$ 82.2	198.4 $\pm$ 66.8 <sup>a</sup>	0.821	0.338
治疗1周	192.6 $\pm$ 51.2	143.6 $\pm$ 39.8 <sup>df</sup>	2.288	0.042
<i>F</i> 值	2.210	4.160	-	-
<i>P</i> 值	0.163	0.042	-	-
TBil ( $\mu\text{mol/L}$ )				
治疗前	153.2 $\pm$ 47.4	161.7 $\pm$ 59.2	0.428	0.672
治疗3 d	138.3 $\pm$ 46.1 <sup>a</sup>	92.7 $\pm$ 32.9 <sup>b</sup>	2.812	0.011
治疗1周	94.2 $\pm$ 38.3 <sup>df</sup>	62.6 $\pm$ 26.4 <sup>de</sup>	2.733	0.014
<i>F</i> 值	4.869	16.905	-	-
<i>P</i> 值	0.028	< 0.001	-	-

注: <sup>a</sup> 与本组治疗前相比,  $P > 0.05$ , <sup>b</sup> 与本组治疗前相比,  $P < 0.05$ , <sup>c</sup> 与本组治疗前相比,  $P > 0.05$ , <sup>d</sup> 与本组治疗前相比,  $P < 0.05$ , <sup>e</sup> 与本组治疗 3 d 相比,  $P > 0.05$ , <sup>f</sup> 与本组治疗 3 d 相比,  $P < 0.05$ , “-” 为无相关数据

表4 常规组和观察组 DICLD 患者治疗1周后的临床疗效[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
常规组	59	4 (6.8)	36 (61.0)	19 (32.2)	40 (67.8)
观察组	63	17 (27.0)	39 (61.9)	7 (11.1)	56 (88.9)
$\chi^2$ 值		8.728	0.010	8.803	8.803
P值		0.003	0.920	0.004	0.004

### 3 讨论

因新药上市及传统药品的盲目使用, DILI发病率呈逐年上升趋势, 世界卫生组织数据显示DILI已成为全球第5位的死亡病因<sup>[10]</sup>。而早发现、早诊断、给予合理治疗、防止肝损伤的进一步发展成为临床关注的热点<sup>[11,12]</sup>。由于DILI表现的多样、潜伏时间不确定且缺乏特异性检测手段, 目前尚无统一而有效的诊断标准<sup>[11]</sup>。为提高DILI诊断的准确性和一致性, 临床建立了许多DILI的诊断评分系统, 包括RUCAM、药物再刺激试验(drug-rechallenge test, DRT)、结构化专家观点程序法(structured expert opinion procedure, SEOP)和Maria标准等<sup>[11,12]</sup>。其中RUCAM不仅适用于DILI的前瞻性评价, 也可用于DILI的回顾性评估<sup>[12]</sup>, 广泛应用于DILI的临床诊疗<sup>[6,7,12,13]</sup>。

根据临床特征, DILI可分为肝细胞型、胆汁淤积型和混合型, 其中胆汁淤积型是DILI的主要类型, 占32.5%~51.4%<sup>[14,15]</sup>。引起DICLD的药物多达1100余种, 国外以抗菌药物占首位<sup>[16]</sup>, 国内文献<sup>[15]</sup>和本研究均表明, 中草(蒙)药占首位, 分析原因除国内应用中草药的概率较高外, 推测与中(蒙)药的某些大分子作为抗原或半抗原直接进入血液而引发机体过敏反应和(或)免疫反应有关<sup>[3]</sup>。引起DILI的途径主要有直接性肝损伤、细胞因子诱导性肝损伤及特异性免疫肝损伤等3种<sup>[17]</sup>。Oda等<sup>[18]</sup>通过动物模型证实, DICLD与先天性免疫和适应性免疫具有显著相关性, 其中胆盐排泌泵(bile salt exhaust pump, BSEP)和肝内胆管的免疫损伤在DICLD的发生发展中具有关键作用<sup>[19,20]</sup>。BSEP异常可导致肝细胞、毛细胆管、肝内胆管等多层面的胆汁分泌、转运和排泄功能障碍<sup>[18-20]</sup>, 胆汁流阻滞及胆红素反流入血可引起皮肤瘙痒、高胆红素血症等特征性临床表现。

甲泼尼龙是人工合成的糖皮质激素, 血浆半衰期为2.3~4 h, 具有强力的抗炎、免疫抑制及抗过敏作用, 广泛应用于各种淤胆性肝病中<sup>[19,21]</sup>。SAME是1952年发现的广泛存在于人体组织内的一种生理活性分子, 通过转甲基、转硫基增加膜流动性, 改善

Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶活性, 加快胆汁酸转运, 促进胆汁分泌, 是最广谱、证据最充分的保肝药物<sup>[22]</sup>, 广泛应用于妊娠、药物、酒精和嗜肝病毒等所致的各种胆汁淤积性肝病的治疗中<sup>[20-22]</sup>。本研究表明, 两组患者无论在治疗3 d的ALT、AST、TBil变化方面, 还是治疗1周的显效率、总有效率方面均存在显著差异, 说明糖皮质激素治疗急性重度DICLD患者的早期疗效优于SAME。分析其原因, 推测甲泼尼龙可通过扩散与肝细胞和毛细胆管上皮细胞表达的糖皮质激素受体结合, 改善与胆汁分泌相关细胞的亚微结构, 协调H<sup>+</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>、Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>功能, 增强BSEP活性, 促进胆汁分泌; 同时通过非特异性抗炎、免疫反应降低肝细胞、毛细胆管和肝内胆管等不同部位的炎症反应, 改善肝内胆管免疫损伤而加快胆汁排泌<sup>[8,21]</sup>, 符合DICLD的发病机制, 故早期效果显著。ALT是反映肝功能损伤最直接和最敏感的指标, 本研究中两组患者治疗3 d时ALT和AST差异有统计学意义, 但治疗1周后差异无统计学意义, 分析其原因, 推测与糖皮质激素的早期应用可快速降低机体免疫反应、稳定细胞膜并减少肝细胞免疫损伤有关。有研究表明, 肝损伤病因得到纠正后, ALT在24 h内可下降50%或以上<sup>[23,24]</sup>, 间接证实了糖皮质激素治疗DICLD的有效性。ALP和 $\gamma$ -GT表达于胆管上皮细胞, 是临床诊断各种淤胆性肝病的重要检测指标<sup>[5,25]</sup>, 本研究表明, 随着黄疸的早期消退, 两组患者治疗1周后ALP和 $\gamma$ -GT水平差异有统计学意义, 提示早期给予糖皮质激素治疗, 可及时改善DICLD患者肝脏生物化学指标。

不同个体糖皮质激素受体表达不同, 机体对糖皮质激素的敏感性也不同。本研究观察组糖皮质激素总敏感率为88.9%, 与文献报道一致<sup>[8,9]</sup>。由于糖皮质激素敏感度存在差异, 临床治疗也应采用个体化方案<sup>[26,27]</sup>。本研究提示糖皮质激素高度敏感型DICLD患者治疗1周直接停药是安全的; 对于敏感患者, 在糖皮质激素应用早期也给予直接停药, 但临床出现了病情反弹而二次使用的病例, 故序贯口服巩固治疗, 以减少或避免病情反弹。

糖皮质激素治疗肝脏疾病目前仍存在争议, 除

了易诱发或加重病情、增加感染和上消化道出血的概率外,其本身也可诱发DILI,甚至出现中毒性肝炎<sup>[28]</sup>。有研究表明,糖皮质激素引起的DILI约占14.0%<sup>[29]</sup>。本研究所有应用糖皮质激素的患者均未出现病情加重或中毒性肝炎,不良反应发生率为7.9%,也低于文献报道的19.6%<sup>[30]</sup>,推测与本研究中对糖皮质激素高度敏感患者及时给予停用药物、缩短疗程相关。

综上,本研究表明,糖皮质激素治疗急性重度DICLD患者安全、有效,早期疗效优于SAME,且可缩短治疗时间,对临床诊断明确且无糖皮质激素使用禁忌证的DICLD患者,其可作为一线用药<sup>[31]</sup>。关于糖皮质激素的使用剂量,有文献报道为40 mg/d、200 mg/d,甚至1000 mg/d<sup>[30,32,33]</sup>,但近期文献多倡导个体化方案<sup>[26,27]</sup>,主张在1周或更短时间内TBil下降1/3以上的剂量为糖皮质激素个体化用药剂量<sup>[27]</sup>,但因机体对糖皮质激素敏感程度不同,具体使用剂量仍需临床扩大样本,进行更深入、细致的研究,尽可能减少糖皮质激素的不良反应。

#### 参考文献

- [1] 赵红, 谢雯. 药物性肝损伤的治疗现状[J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 24(11): 804-806.
- [2] CHALASANI N P, HAYASHI P H, BONKOVSKY H L, et al. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7): 950-966.
- [3] 陆许贞, 吴云辉. 糖皮质激素对药物性肝损害患者血清中IL-17A水平的影响[J]. 浙江医学, 2017, 39(6): 425-427.
- [4] 禹铮, 贾继东. 药物性肝损伤的危险因素、诊断规范及停药标准[J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29(9): 674-677.
- [5] 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(11): 810-820.
- [6] BÉNICHOU C. Criteria of drug induced liver disorder. Report of an international consensus meeting[J]. *J Hepatol*, 1990, 11(2): 272-276.
- [7] DANAN G, TESCHKE R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 17(1): 14.
- [8] 王慧勇, 唐中权. 糖皮质激素治疗急性重度淤胆性肝病的临床观察[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(3): 141-143.
- [9] 戈宏焱, 王英妹. 糖皮质激素治疗胆汁淤积型药物性肝病的效果观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(10): 1618-1620.
- [10] KULLAK-UBLUCK G A, ANDRADE R J, MERZ M, et al. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment[J]. *Gut*, 2017, 66(6): 1154-1164.
- [11] 徐琴, 刘浩, 张跃新. 3种药物性肝损伤诊断评分系统的应用及比较[J]. 中国药房, 2016, 27(26): 3633-3655.
- [12] 于乐成, 范晔, 陈成伟. 药物性肝损伤的诊断和治疗[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(6): 1160-1165.
- [13] KANG Y, KIM T. Evaluation of drug-induced liver injury based on HER at three university hospital in Korea[J]. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 2018, 121(5): S24.
- [14] 陆玮婷, 李军, 欧宁, 等. 276例药物性肝损伤的病因和临床表现分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(11): 832-834.
- [15] 徐礼通, 陈松海, 李忠斌, 等. 肝活检确诊药物性肝损害的病因及临床特征分析[J]. 解放军医学杂志, 2018, 43(2): 130-134.
- [16] BOELSTERLI U A, LEE K K. Mechanisms of isoniazid-induced idiosyncratic liver injury: Emerging role of mitochondrial stress[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(4): 678-687.
- [17] 尹延重, 邵铭. 淤胆型肝炎的病因病机及诊疗概况[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2014, 6(1): 96-99.
- [18] ODA S, YOKOI T. Establishment of animal models of drug-induced liver injury and analysis of possible mechanisms[J]. *Yakugaku Zasshi*, 2015, 135(4): 579-588.
- [19] GUIDO M V, JITHPRATUCK W, PARKS G E, et al. Nafcillin-induced allergic eosinophilic cholestatic hepatitis[J]. *Gastroenterology Res*, 2017, 10(3): 202-207.
- [20] 陆伦根. 胆汁淤积性肝病临床和基础研究热点和难点[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(8): 561-563.
- [21] XIAO Y T, YAN W H, ZHOU K J, et al. Glucocorticoid treatment alters systemic bile acid homeostasis by regulating the biosynthesis and transport of bile salts[J]. *Dig Liver Dis*, 2016, 48(7): 771-779.
- [22] AMIN K A, HASHEM K S, ALMUZAFAR H M, et al. Oxidative hepatotoxicity effects of monocrotaline and its amelioration by lipoic acid, S-adenosyl methionine and vitamin E[J]. *J Complement Integr Med*, 2014, 11(1): 35-41.
- [23] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会. 常用肝脏生物化学试验的临床意义及评价共识[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(5): 387-393.
- [24] 郝润来, 李建明, 唐中权. 成人麻疹肝损伤药物治疗及临床特征[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2017, 9(2): 70-73.
- [25] 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家委员会. 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识2013[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2013, 5(1): 53-64.
- [26] 刘晓雯, 刘培焱, 蒋畅, 等. 糖皮质激素在肝脏疾病治疗中的争议与挑战[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 26(7): 557-560.
- [27] 朱萍, 邓国炯, 陈建新. 糖皮质激素早期干预肝衰竭进展的时间节点分析[J]. 肝脏, 2015, 20(1): 31-34.
- [28] CASTER O, CONFORTI A, VIOLA E, et al. Methylprednisolone-induced hepatotoxicity: Experiences from global adverse drug reaction surveillance[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(4): 501-503.
- [29] HU P F, WANG P Q, CHEN H, et al. Beneficial effect of corticosteroids for patients with severe drug-induced liver injury[J]. *J Dig Dis*, 2016, 17(9): 618-627.
- [30] 李岩, 姜宪芝, 夏华. 腺苷蛋氨酸联合糖皮质激素治疗药物性胆汁淤积性肝病的疗效研究[J]. 疑难病杂志, 2016, 15(2): 176-178.
- [31] 赵伟峰, 黄琼. 药物过敏反应综合征26例临床分析[J]. 实用皮肤病学杂志, 2017, 10(5): 271-273.
- [32] European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(2): 399-420.
- [33] KWON H J, WON Y S, PARK O, et al. Opposing effects of prednisolone treatment on T/NKT cell and hepatotoxin-mediated hepatitis in mice[J]. *Hepatology*, 2014, 59(3): 1094-1106.

收稿日期: 2019-06-27

严丽, 唐中权. 糖皮质激素治疗急性重度胆汁淤积性肝病的早期疗效[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2020, 12(4): 59-64.