

儿童不同临床分型药物性肝损害 并发症及预后分析

王丽旻¹, 闫建国², 甘雨¹, 张鸿飞¹, 朱世殊² (1.清华大学附属北京清华长庚医院, 清华大学临床医学学院 北京 102218; 2.解放军总医院第五医学中心 北京 100039)

摘要:目的 探讨儿童不同临床分型药物性肝损害(drug-induced liver injury, DILI)的临床特点、并发症及预后差异。方法 收集解放军总医院第五医学中心2004年1月至2019年12月共363例明确诊断为DILI的0~16岁儿童的用药史、生化指标、症状体征及转归等资料,并进行回顾性分析。偏态分布的计量资料用中位数(P_{25} , P_{75})表示,三组间(肝细胞损伤型、胆汁淤积型、混合型)比较采用Kruskal-Wallis H检验,进一步两两比较采用Nemenyi检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验。结果 肝细胞损伤型DILI患儿有208例(57.30%),胆汁淤积型和混合型分别有75例(20.66%)、80例(20.04%)。肝细胞损伤型DILI患儿ALT为440(151, 1156) U/L,混合型为246(112, 756) U/L,胆汁淤积型为151(78, 671) U/L,肝细胞损伤型DILI高于混合型和胆汁淤积型($Z = 4.13$, $P = 0.00$ 和 $Z = 4.36$, $P = 0.00$)。肝细胞损伤型AST为270(144, 448) U/L,显著高于胆汁淤积型105(86, 172) U/L($Z = 3.24$, $P = 0.03$),与混合型DILI患儿201(119, 252) U/L无显著差异($Z = 1.44$, $P = 0.05$),胆汁淤积型和混合型DILI患儿AST水平也无显著差异($Z = 0.12$, $P = 0.94$)。胆汁淤积型DILI患儿 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)为342(219, 758) U/L,高于肝细胞损伤型54(33, 95.5) U/L和混合型117(82.25, 156.25) U/L($Z = 4.46$, $P = 0.00$ 和 $Z = 3.81$, $P = 0.02$),混合型DILI患儿GGT水平也高于肝细胞损伤型($Z = 4.12$, $P = 0.01$)。本组DILI患儿中63例(17.36%)发生肝衰竭,6例死亡,行肝移植3例。肝细胞损伤型DILI患儿合并肝衰竭比例22.12%(46)和混合型的20.00%(16),高于胆汁淤积型1.33%(1)($\chi^2 = 4.14$, $P = 0.00$ 和 $\chi^2 = 3.77$, $P = 0.00$)。59例(16.25%)DILI患儿病程呈慢性化,胆汁淤积型DILI患儿慢性化率为28.75%(23),高于肝细胞损伤型14.90%(31)和混合型6.25%(5)($\chi^2 = 2.98$, $P = 0.00$ 和 $\chi^2 = 3.94$, $P = 0.00$)。81例(22.31%)儿童淋巴细胞亚群CD4/CD8 < 0.5。CD4/CD8 < 0.5 DILI患儿合并肝衰竭和肝炎相关再生障碍性贫血比例高于CD4/CD8 \geq 0.5 DILI患儿($\chi^2 = 2.31$, $P = 0.02$ 和 $\chi^2 = 6.17$, $P < 0.01$)。结论 本组DILI患儿临床分型以肝细胞损伤型为主。肝细胞型DILI患儿合并肝衰竭比例较高,胆汁淤积型DILI患儿更易慢性化,CD4/CD8低于0.5者需警惕肝炎相关再生障碍性贫血的发生。

关键词: 儿童; 药物性肝损害; 临床分型; 并发症

Analysis on complications and prognosis of children with drug-induced liver injury of different clinical types

Wang Limin¹, Yan Jianguo², Gan Yu¹, Zhang Hongfei¹, Zhu Shishu² (1.Beijing Tsinghua Changgung Hosiptal, School of Clinical Medicine, Tsinghua University.Beijing 102218, China; 2.Division of Infectious Disease, Fifth Medical center of Chinese PLA of General Hospital, Beijing 100039, China)

Abstract: Objective To analyze the clinical characteristics, complications and prognosis

of different clinical types of drug-induced liver injury (DILI) in children. **Methods** A retrospective analysis on medication history, biochemical, symptoms and outcomes of 363 children aged 0~16 years old who were diagnosed as DILI from January 2004 to December 2019 in the Fifth Medical Center of the General Hospital of PLA was conducted. The measurement data of skewed distribution is showed in the median (P_{25} , P_{75}), Kruskal-Wallis H test is used for comparison among three groups (hepatocellular injury group, cholestasis type group and mixed type group), Nemenyi test is used for further pairwise comparisons, and χ^2 test is used for comparison of count data between groups. **Results** There were 208 cases (57.30%) in hepatocellular injury group, 75 cases (20.66%) and 80 cases (20.04%) in cholestasis type group and mixed type group, respectively. Alanine aminotransferase (ALT) of hepatocellular injury group was 440 (151, 1156) U/L, which were 246 (112, 756) U/L and 151 (78, 671) U/L in mixed type group and cholestasis type group, respectively, with statistical significance ($H = 28.64$, $P = 0.00$), and ALT of hepatocellular injury group was statistically higher than that of mixed type group and cholestasis type group ($Z = 4.13$, $P = 0.00$, $Z = 4.36$, $P = 0.00$). AST of hepatocellular injury group was 270 (144, 448) U/L, which was higher than that of cholestasis type group 105 (86, 172) U/L ($Z = 3.24$, $P = 0.03$), without statistical difference compared with mixed type group 201 (119, 252) U/L ($Z = 0.12$, $P = 0.94$). GGT of cholestasis type group was 342 (219, 758) U/L, which were 54 (33, 95.5) U/L and 117 (82.25, 156.25) U/L in hepatocyte type group and mixed type group, respectively, with statistical significance ($H = 30.04$, $P = 0.00$), and GGT of mixed type group was statistically higher than that of hepatocellular injury group ($Z = 4.12$, $P = 0.02$). Total of 63 (17.36%) cases had acute drug-induced liver failure, 6 cases died and 3 cases had liver transplantation. Liver failure incidences were 46 (22.12%) in hepatocellular injury type group and 16 (20.00%) in mixed type group, which were both higher than that of cholestasis type group 1 (1.33%) ($\chi^2 = 4.14$, $P = 0.00$ and $\chi^2 = 3.77$, $P = 0.00$). The chronicity incidence of all DILI children were 59 (16.25%), which was 23 (28.75%) in cholestasis type group, higher than 31 (14.90%) in hepatocellular injury group and 5 (6.25%) in mixed type group ($\chi^2 = 2.98$, $P = 0.00$ and $\chi^2 = 3.95$, $P = 0.00$). There were 81 (22.31%) cases with $CD4/CD8 < 0.5$ among all DILI children. The rates of complication with liver failure and hepatitis associated aplastic anemia of DILI children with $CD4/CD8 < 0.5$ were significantly higher than those of DILI children with $CD4/CD8 \geq 0.5$ ($\chi^2 = 2.31$, $P = 0.02$ and $\chi^2 = 6.17$, $P < 0.01$). **Conclusions** The major type of DILI children was hepatocellular injury type. The rate of hepatocellular injury with liver failure was higher than that of the others, and DILI children of cholestasis type group were more likely to become chronic. DILI children with $CD4/CD8 < 0.5$ were alert to hepatitis-associated aplastic anemia.

Key words: Children; Drug-induced liver injury; Clinical type; Complication

儿童药物性肝损害 (drug-induced liver injury, DILI) 逐渐成为儿童非感染性肝病疾病谱占比第一的疾病^[1-4]。一项多中心大样本研究报道我国18岁以下DILI患者占有所有DILI患者的4.29%^[5]。因儿童肝脏尚未发育成熟, 对药物潜在肝毒性的耐受性和代谢能力不足^[6,7], 儿童DILI的临床特征及预后与成人有差异。尽管儿童DILI已引起临床医生的重视, 但目前研究主要关注引起儿童DILI的药物, 而对儿童DILI的临床分型以及不同分型的转归的研究尚较

少, 本文就不同类型儿童DILI的临床特征以及合并肝衰竭、慢性化、合并肝炎后再生障碍性贫血情况进行分析, 以为儿童DILI的临床诊治提供参考。

1 研究对象及方法

1.1 研究对象 纳入解放军总医院第五医学中心 (原解放军302医院) 2004年1月至2019年12月出院诊断为DILI、年龄0~16岁、符合2015年中华医学会发布的《药物性肝损伤诊治指南》^[8]诊断标准的患者。本文为回顾性研究, 符合《赫尔辛基宣言》的

原则。

1.2 研究方法 回顾性收集DILI患儿的临床资料,对患儿性别、年龄、生化指标(ALT、AST、ALP、GGT、TBil、DBil、ALB、PT、INR)、症状体征、严重程度、临床分型、临床转归等进行分析;对不同临床分型DILI患儿发生肝衰竭、慢性化、合并肝炎后再生障碍性贫血的风险进行比较。据国际医学科学组织理事会标准^[8],依据ALT与ALP的关系,将DILI分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型和混合型3种临床类型。①肝细胞损伤型:ALT $\geq 3 \times$ 正常值上限(upper limit of normal, ULN)且R ≥ 5 ;②胆汁淤积型:ALP $\geq 2 \times$ ULN且R ≤ 2 ;③混合型:ALT $\geq 3 \times$ ULN且 $2 < R < 5$ 。其中R = (ALT实测值/ALT ULN) / (ALP实测值 / ALP ULN)。慢性化标准: DILI发病6个月后,肝功能未恢复至发病前水平或出现慢性肝损伤组织学特征或出现门静脉高压的症状、体征、影像学证据^[8]。参照国内《儿童获得性再生障碍性贫血诊疗建议》^[9],外周血常规具备下列3项中的2项以上诊断为再生障碍性贫血:①血红蛋白低于100 g/L;②中性粒细胞绝对值低于 $1.5 \times 10^9/L$;③血小板低于 $50 \times 10^9/L$ 。

1.3 统计学方法 使用SPSS 21.0软件进行统计分析。偏态分布的计量资料(年龄、发病时间、ALT、AST、TBIL、ALP)用中位数和四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,多组间比较采用Kruskal-Wallis H检验,进一步两两比较采用Nemenyi检验,计数资料(男性、有消化道症状、黄疸、发热、皮疹、合并肝衰竭、慢性化、合并肝炎相关再生障碍性贫血例数)的组间比较采用Pearson χ^2 检验,如理论频数值小于5(胆汁淤积型组CD4/CD8 ≥ 0.5 、 < 0.5 的频数,合并肝炎后相关再生障碍性贫血CD4/CD8 ≥ 0.5 、 < 0.5 的频数)则选择连续校正卡方检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者纳入 共收集DILI患儿478例,除合并其他疾病31例以及病程记录不详或信息不全的18例,ALT及ALP未达到指标的11例和ALT或ALP未达指标的55例外,最终纳入363例DILI患儿。所有DILI患儿均除外合并甲型、乙型、丙型及戊型病毒性肝炎,肝豆状核变性,脂肪肝,自身免疫性肝炎等其他疾病。临床分型以肝细胞损伤型为主(208例,57.30%),胆汁淤积型和混合型分别有75例(20.66%)和80例(20.04%)。

2.2 临床特征 363例DILI患儿中男性216例(59.50%),多于女性147例(40.50%)。年龄0.16~16岁,中位年龄9.16(3.75, 10.11)岁。167例

(46.01%) DILI患儿病程中出现恶心、呕吐或食欲减退,279例(76.86%)出现眼黄、尿黄,42例(11.57%)出现发热,41例(11.29%)出现皮疹,62例(17.08%)无临床症状和体征,仅以肝功能异常就诊。详见表1。

肝细胞损伤型、混合型、胆汁淤积型DILI患儿ALT水平存在显著差异($H = 28.64, P = 0.00$),两两比较肝细胞损伤型显著高于混合型和胆汁淤积型($Z = 4.13, P = 0.00$ 和 $Z = 4.36, P = 0.00$),胆汁淤积型和混合型差异不显著($Z = 1.13, P = 0.08$)。肝细胞损伤型、混合型和胆汁淤积型DILI患儿AST水平存在显著差异($H = 13.02, P = 0.01$),两两比较肝细胞损伤型显著高于胆汁淤积型($Z = 3.24, P = 0.03$),与混合型DILI患儿无显著差异($Z = 1.44, P = 0.05$),胆汁淤积型和混合型DILI患儿AST水平也无显著差异($Z = 0.12, P = 0.94$)。肝细胞损伤型、胆汁淤积型、混合型DILI患儿GGT水平存在显著差异($H = 30.04, P = 0.00$),两两比较,胆汁淤积型DILI患儿GGT水平高于肝细胞损伤型($Z = 4.46, P = 0.00$)和混合型($Z = 3.81, P = 0.02$),混合型DILI患儿GGT水平也高于肝细胞损伤型($Z = 4.12, P = 0.01$)。三组DILI患儿TBil、AFP、INR、CD4/CD8无显著差异。

病情严重程度分级:101例(27.82%) DILI患儿为轻度肝损伤,37例(10.19%)为中度肝损伤,155例(42.70%)为重度肝损伤。

2.3 导致不同临床分型DILI的药物 导致本组DILI的药物主要为中药或中成药108例(29.75%)、抗菌药物(头孢菌素、阿奇霉素、抗结核药)105例(28.93%)、解热镇痛药(对乙酰氨基酚或布洛芬)93例(25.62%)三类;另外,化疗药物19例(5.23%)、抗癫痫或抑郁药物11例(3.03%)、驱虫药物6例(1.65%)。另21例(5.79%)致DILI药物成分不详。其中108例(29.75%)曾应用三种以上药物,其中最多见抗菌药物、中成药、解热镇痛药物联用。肝细胞损伤型、胆汁淤积型、混合型DILI患儿均以解热镇痛药、中药或中成药、抗菌药物为前三种主要致DILI药物。

2.4 不同临床型DILI患儿预后

2.4.1 不同临床分型DILI患儿合并肝衰竭、慢性化 本组DILI患儿中63例(17.36%)发生肝衰竭,其中肝细胞损伤型、混合型、胆汁淤积型DILI患儿出现肝衰竭例数分别为46例(22.12%)、16例(20.00%)和1(1.33%),存在显著差异($\chi^2 = 17.10, P = 0.00$),肝细胞损伤型和混合型合并肝

衰竭比例均高于混合型 ($\chi^2 = 4.14$, $P = 0.00$ 和 $\chi^2 = 3.77$, $P = 0.00$), 肝细胞损伤型与混合型之间无明显差异 ($\chi^2 = 0.15$, $P = 0.70$)。但本组DILI患儿中59例(16.25%)因病程超过6个月或肝脏病理提示肝硬化而判定为慢性化, 其中胆汁淤积型23例(28.75%)、肝细胞损伤型31例(14.90%)、混合型5例(6.25%), 存在显著差异 ($\chi^2 = 17.61$, $P = 0.00$), 胆汁淤积型慢性化比例高于肝细胞损伤型、混合型 ($\chi^2 = 2.98$, $P = 0.00$ 和 $\chi^2 = 3.94$, $P = 0.00$), 肝细胞损伤型和混合型慢性化比例无显著差异 ($\chi^2 = 1.99$, $P = 0.05$)。见表2。

本组DILI患儿经治疗后, 354例(97.52%)治愈或好转, 6例死亡和3例行肝移植。另外, 81例(22.31%)患儿总胆红素高于正常上限10倍、伴或不伴皮疹, 经降酶保肝治疗14天后病情加重或转为肝衰竭早期, 以小剂量短疗程激素治疗(0.5~1 mg/kg, 1~6个月), 81例患者均好转, 未见严重不良反应。

2.4.2 不同临床分型DILI患儿合并肝炎相关再生障

碍性贫血 本组DILI患儿中187例(51.51%)出现白细胞和或血小板低于正常, 81例(22.31%)患儿淋巴细胞亚群CD4/CD8 < 0.5, 且均出现白细胞和(或)血小板减低。本组DILI患儿中有13例(3.58%)经骨髓细胞学及血液科诊断为获得性再生障碍性贫血(hepatitis associated aplastic anemia, HAAA), 8例(2.20%)死亡或放弃治疗。肝细胞损伤型、混合型、胆汁淤积型DILI患儿中分别有7例(3.37%)、5例(6.25%)、1例(1.33%)合并肝炎后再生障碍性贫血, 差异无显著统计学意义 ($\chi^2 = 2.44$, $P = 0.29$)。见表2。

2.5 CD4/CD8 < 0.5和 ≥ 0.5 的DILI患儿临床分型及预后 依据淋巴细胞亚群将DILI患儿分为CD4/CD8 < 0.5和 ≥ 0.5 两组, CD4/CD8 < 0.5患儿混合型DILI比例显著高于CD4/CD8 ≥ 0.5 患儿比例, CD4/CD8 ≥ 0.5 患儿胆汁淤积型DILI比例明显高于CD4/CD8 < 0.5。CD4/CD8 < 0.5患儿合并肝衰竭和肝炎相关再生障碍性贫血比例明显高于CD4/CD8 ≥ 0.5 患儿。见表3。

表1 不同临床型 DILI 患儿临床特点

指标	总数 (n = 363)	肝细胞损伤型 (n = 208)	胆汁淤积型 (n = 75)	混合型 (n = 80)	统计量值 (H/ χ^2)	P值
年龄[M(P ₂₅ , P ₇₅), 岁]	9.16 (0.16, 16)	9.67 (0.16, 16)	9.75 (0.75, 16)	8.91 (0.91, 16)	0.34	0.43
男性[例 (%)]	216 (59.50)	111 (53.37)	51 (67.5)	54 (68)	0.44	0.31
发病时间[M(P ₂₅ , P ₇₅), 月]	0.75 (0.1, 12)	0.33 (0.1, 12)	1 (0.1, 12)	0.5 (0.1, 12)	0.26	0.87
消化道症状[例 (%)]	167 (46.01)	106 (50.96)	28 (37.33)	33 (41.25)	0.45	0.23
黄疸[例 (%)]	279 (76.88)	155 (74.52)	68 (90.67)	56 (70.00)	0.98	0.08
发热[例 (%)]	42 (11.57)	28 (13.46)	6 (8)	8 (10)	0.51	0.33
皮疹[例 (%)]	41 (11.29)	26 (12.50)	6 (8)	9 (11.25)	0.55	0.34
ALT [M(P ₂₅ , P ₇₅), U/L]	315 (161, 747)	440 (151, 1156)	151 (78, 671)	246 (112, 756)	28.64	0.00
AST [M(P ₂₅ , P ₇₅), U/L]	220 (112, 456)	270 (144, 448)	105 (86, 172)	201 (119, 252)	13.02	0.01
TBil [M(P ₂₅ , P ₇₅), μ mol/L]	116.3 (12.25, 231.5)	44.35 (12.25, 231.5)	126.5 (12.25, 231.5)	188.8 (12.25, 231.5)	0.89	0.286
GGT [M(P ₂₅ , P ₇₅), U/L]	93 (57, 192)	54 (33, 95.5)	342 (219, 758)	117 (82.25, 156.25)	30.04	0.00
INR [M (P ₂₅ , P ₇₅)]	1.1 (1.0, 1.3)	1.1 (1.0, 1.8)	1.1 (1.0, 1.3)	1.1 (1.0, 1.3)	0.56	0.81
AFP [M(P ₂₅ , P ₇₅), ng/L]	20.3 (10.35, 164)	21 (15, 181)	17 (8.7, 124)	20.5 (9.5-156)	0.77	0.54
CD4/CD8 [M(P ₂₅ , P ₇₅)]	1.06 (0.65, 1.38)	0.95 (0.58, 1.41)	1.13 (1.02, 1.38)	0.71 (0.33, 1.23)	0.83	0.58

注: χ^2 检验为 Pearson χ^2 检验。

表2 不同临床型 DILI 患儿预后 [例 (%)]

DILI临床类型	肝衰竭	慢性化	肝炎相关再生障碍性贫血
肝细胞损伤型 (n = 208)	46 (22.12)	31 (14.90)	7 (3.37)
胆汁淤积型 (n = 75)	1 (1.33)	23 (28.75)	1 (1.33)
混合型 (n = 80)	16 (20.00)	5 (6.25)	5 (6.25)
总数 (n = 363)	63 (17.36)	59 (16.25)	13 (3.58)
χ^2 值	17.10	17.61	2.44
P值	0.00 ^a	0.00 ^b	0.29 ^a

注: ^a 为连续校正卡方检验; ^b 为 Pearson χ^2 检验。

表3 CD4/CD8 < 0.5 和 CD4/CD8 ≥ 0.5 的 DILI 患儿临床分型及预后 [例 (%)]

CD4/CD8	临床分型				预后		
	例数	肝细胞损伤型	混合型	胆汁淤积型	肝衰竭	慢性化	肝炎后相关再生障碍性贫血
CD4/CD8 < 0.5	81	46 (56.79)	31 (38.27)	4 (4.94)	21 (25.93)	13 (16.05)	12 (14.81)
CD4/CD8 ≥ 0.5	282	162 (57.45)	49 (17.38)	71 (25.18)	42 (14.89)	46 (16.31)	1 (0.35)
χ^2 值		0.11	4.08	3.97	2.31	0.05	6.17
P值		0.91	< 0.01	< 0.01	0.02	0.95	< 0.01 ^a

注: 1.^a 为连续校正卡方检验。2. 两两比较: 合并肝衰竭比例: 肝细胞损伤型 vs. 胆汁淤积型 $\chi^2 = 4.14$, $P = 0.00$; 混合型 vs. 胆汁淤积型 $\chi^2 = 3.77$, $P = 0.00$, 肝细胞损伤型 vs. 混合型 $\chi^2 = 0.15$, $P = 0.70$ 。慢性化比例: 胆汁淤积型 vs. 肝细胞损伤型 $\chi^2 = 2.98$, $P = 0.00$, 胆汁淤积型 vs. 混合型 $\chi^2 = 3.94$, $P = 0.00$, 肝细胞损伤型 vs. 混合型 $\chi^2 = 1.99$, $P = 0.05$ 。

3 讨论

目前尚无儿童药物性肝损害诊断标准, 故本研究参考成人药物性肝损害诊断标准纳入363例明确诊断为药物性肝损害的患儿并按国际医学科学组织理事会确立的标准进行DILI临床分型。虽本组肝细胞损伤型DILI患儿(57.30%)比例最高, 明显高于胆汁淤积型(20.66%)和混合型(22.04%), 与WHO安全数据库报道一致^[10]。但肝细胞损伤型DILI所占百分比比较WHO报道的82%低。与另一儿童DILI文献报道的65.30%, 18.97%, 15.73%结果相近^[11], 考虑儿童肝脏胆管系统尚未发育完全, 药物性容易导致胆管损害而表现为胆汁淤积型或混合型。三种临床型DILI患儿的生化指标各有特点, 肝细胞损伤型患儿ALT、AST显著高于混合型和胆汁淤积型, 胆汁淤积型患儿GGT高于肝细胞损伤和混合型。同时也发现肝细胞损伤型、混合型DILI患儿合并肝衰竭的比例显著高于胆汁淤积型, 而胆汁淤积型DILI患儿慢性化比例高于肝细胞损伤型。与国外报道的胆汁淤积型DILI患儿更易发展为慢性DILI^[12]一致, 其机制不详。提示肝细胞损伤型、胆汁淤积型药物性肝损害的发病机制可能存在差异^[13]。研究表明参与药物代谢的主要是肝细胞表面ATP结合盒(ABC)超家族的跨膜转运蛋白, 即MDR和MRP。MDR1(ABCB1)、MDR3(ABCB4)、MRP2(ABCC2)和BSEP(ABCB11)将药物代谢产物由肝细胞向胆管转运而排出体外^[14]。ABC转运蛋白除运输药物外, 还参与胆汁酸代谢^[15], 因而药物和胆汁酸可能发生竞争, 而导致胆汁淤积。Notenboom等^[16]研究显示, BSEP抑制剂可使细胞内的胆汁酸浓度升高1.7倍以上。导致肝内有毒胆汁酸浓度升高而引起胆汁淤积, 继而导致肝细胞损伤。MRP4受抑也可能与药物性胆汁淤积相关^[17]。因此儿童胆汁淤积型DILI是否存在ABC转运蛋白的基因差异有待进一步

研究。

与文献报道一致, 本组DILI患儿所用药物以解热镇痛药、中药或中成药、抗生素为最常见, 29.75%患儿曾应用3种以上药物。以乙酰氨基酚为代表的解热镇痛药是一种固有性肝损害药物, 呈剂量依赖型^[18]。而部分中成药也含对乙酰氨基酚^[19], 联用可超剂量用药是导致肝损害的原因, 儿童用药需引起重视。

免疫因素一直是被认为是导致药物性肝损害的主要机制^[20,21], 尤其是特异质型DILI, 药物或药物代谢物激活多种炎症信号转导通路, 炎症因子参与免疫反应。研究认为, 药物与蛋白质结合并抗原递呈细胞加工后呈递给主要组织相容性复合体, 从而激活T淋巴细胞^[22], 淋巴细胞通过细胞因子间接作用或直接分泌细胞溶解分子(例如穿孔素、颗粒溶素和FAS配体)而引起组织损伤^[23]。本组DILI患儿中有22.31%患儿CD4/CD8低于0.5, 提示该类患儿免疫功能发生紊乱, 但三种临床型DILI患儿CD4/CD8差异不显著, CD4/CD8 < 0.5患儿混合型DILI比例显著高于CD4/CD8 ≥ 0.5患儿, CD4/CD8 ≥ 0.5患儿胆汁淤积型DILI比例明显高于< 0.5, CD4/CD8 < 0.5患儿合并肝衰竭的比例明显高于≥ 0.5患儿, 更突出的是合并肝炎相关再生障碍性贫血的比例也明显高于CD4/CD8 ≥ 0.5患儿。

肝炎相关性再生障碍性贫血是一种特殊类型的获得性再生障碍性贫血。临床表现为急性肝炎数周至数月后发生的血细胞减少, 儿童较为罕见^[24]。而药物性肝损害后合并获得性再生障碍性贫血的目前也只是少数个案报道^[25], 却包括了氯霉素、氨苯砒、止痛药、合成类固醇、运动营养补充剂及中药等多种药物^[26]。目前认为其机制是细胞毒性T细胞明显增多, CD4/CD8比例严重倒置, CD8 T细胞数量、功能显著增强, 释放大量抑制细胞因子如穿孔素、颗粒酶、释放干扰素 γ (IFN- γ)等, 从而抑制

骨髓造血功能,杀伤造血细胞^[24]。目前尚无CD4/CD8比例倒置在药物性肝损害作用的研究,而免疫失衡以及细胞因子相互作用是否造成肝细胞炎症坏死,免疫反应机制是否与抑制骨髓造血功能相似,有待进一步研究。本研究发现如DILI患儿CD4/CD8低于0.5,需高度警惕是否合并HAAA。

激素在药物性肝损害的治疗中仍有争议,但对于停用肝损伤药物后生化指标改善不明显或继续恶化,或在降酶护肝治疗后肝功能未见明显好转,并有呈慢性化或肝损伤继续加重趋势者,加用激素治疗可使患者获益^[27,28]。黄春洋等^[29]对21例成人DILI患者应用中小剂量激素中短疗程治疗,所有患者均有好转。但13例随访的患者中53.8%(7例)停用激素后出现病情反复,57.14%(4/7)为慢性DILI,未出现明显不良反应。本组DILI患儿有81例(22.31%)应用小剂量激素中短疗程治疗,均好转,未见严重不良反应。提示激素治疗DILI患儿的有效性和安全性较好,后期将进一步研究。

本组DILI患儿临床分型以肝细胞损伤型为主。肝细胞损伤型DILI患儿合并肝衰竭比例高,胆汁淤积型DILI患儿慢性化比例更高,CD4/CD8低于0.5的DILI患儿需警惕肝炎后再生障碍性贫血的发生。

参考文献

- [1] 张鸿飞,董漪,王丽旻,等. 儿童肝穿刺组织病理与临床诊断3932例回顾性研究[J]. 中华儿科杂志,2014,52(8):570-574.
- [2] 朱世殊,董漪,徐志强,等. 2001-2010年儿童非病毒性肝病谱分析[J]. 传染病信息,2011,24(5):279-281.
- [3] 甘雨,张敏,朱世殊,等. 2011-2017年单中心儿童非病毒性肝病谱分析[J]. 传染病信息,2019,32(2):152-158.
- [4] 朱世殊,董漪. 诊断儿童药物性肝损伤应重视除外遗传代谢性肝病[J]. 中华实用儿科临床杂志,2020,35(9):653-655.
- [5] SHEN T, LIU Y, SHANG J, et al. Incidence and etiology of drug induced liver injury in Mainland China[J]. Gastroenterology, 2019,156(8):2230-2241.e11.
- [6] 张艳芳,郭玉明,牛明,等. 儿童药物性肝损伤的用药分析及临床特征[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(3):579-584.
- [7] 甘雨,董漪,张鸿飞,等. 184例儿童药物性肝损伤的临床特征及转归状况评价[J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(8):1244-1247.
- [8] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(11):1752-1769.
- [9] 中华医学会儿科学分会血液学组. 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童获得性再生障碍性贫血诊疗建议[J]. 中华儿科杂志,2014,52(2):103-106.
- [10] HUNT C M, YUEN N A, STIRNADEL FARRANT H A, et al. Age related differences in reporting of drug associated liver injury: data mining of WHO safety Report Database [J]. Rergul Toxicolopharmacol, 2014,70(2):519-525.
- [11] 郑新,卢雄,秦小莲,等. 我国2007-2016年儿童药物性肝损伤文献分析[J]. 中国药房,2017,28(32):4507-4510.
- [12] BOZANNA-KARCZMAREK-BOROWSKA, AGATASAEK-ZAN. Hepatotoxicity of molecular targeted therapy[J]. Contemp Oncol,2015,19(2):87-92.
- [13] 刘梦,杨玄子,于乐成. 药物性胆汁淤积的发病机制及诊疗现状[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(2):252-257.
- [14] SUNDARAM V, BJORNSSON E S. Drug-induced cholestasis[J]. Hepatol Commun,2017,1(8):726-735.
- [15] GEIER A, WAGNER M, DIETRICH C G, et al. Principles of hepatic organic anion transporter regulation during cholestasis, inflammation and liver regeneration [J]. Biochim Biophys Acta,2007,1773(3):283-308.
- [16] NOTENBOOM S, WEIGAND K M, PROOST J H, et al. Development of a mechanistic biokinetic model for hepatic bile acid handling to predict possible cholestatic effects of drugs [J]. Eur J Pharm Sci,2018,115:175-184.
- [17] KOCK K, FERSLEW B C, NETTERBERG I, et al. Risk factors for development of cholestatic drug-induced liver injury: Inhibition of hepatic basolateral bile acid transporters multidrug resistance-associated proteins 3 and 4 [J]. Drug Metab Dispos,2014,42(4):665-674.
- [18] 李青霞,张玉彬. 对乙酰氨基酚损伤肝线粒体造成肝衰竭的分子机制及应用[J]. 药学进展,2019,43(10):786-792.
- [19] 杜艳红,刘研,张秋红,等. 对乙酰氨基酚及其前体中毒致肝损伤的解救[J]. 山西医药杂志,2018,47(18):2206-2209.
- [20] 于乐成,赖荣陶,陈成伟. 《2019年欧洲肝病学会临床实践指南:药物性肝损伤》精粹及评析 [J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(6):1242-1250.
- [21] 周璐,王邦茂. 药物性肝损伤的免疫学研究进展. 胃肠病学,2014,19(11):641-643.
- [22] 耿文静,刘晖,丁惠国. 药物性肝损伤的潜在机制、病理特点及生物标志物[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(4):925-929.
- [23] MOSEDALE M, WATKINS P B. Drug induced liver injury: Advances in mechanistic understanding that will inform risk management[J]. Clin Pharmacol Ther,2017,101(4):469-480.
- [24] 穆静,陈芳,何强. 儿童肝炎相关再生障碍性贫血1例报告[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(8):1797-1799.
- [25] 梁笑楠,宋怡然,李周,等. 药物性肝损伤后肝炎相关再生障碍性贫血1例报告[J]. 临床肝胆病杂志,2020,36(8):1824-1826.
- [26] 刘春燕. 免疫异常导致再生障碍性贫血发病的重要因素[J]. 中华医学杂志,2019,99(26):2011-2013.
- [27] MANN S M P, CZAJA A J, GORHAM J D, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis[J]. Hepatology, 2010,51(6):2193-2213.
- [28] CZAJA A J. Current and future treatments of autoimmune hepatitis[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol,2009,3(3):269-291.
- [29] 黄春洋,单晶,廖慧钰,等. 甲基强的松龙治疗药物性肝损伤患者临床及实验室特点分析[J]. 实用肝脏病杂志,2019,22(2):208-211.

收稿日期: 2021-07-04

王丽旻, 闫建国, 甘雨, 等. 儿童不同临床分型药物性肝损害并发症及预后分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2022, 14(4): 62-67.