

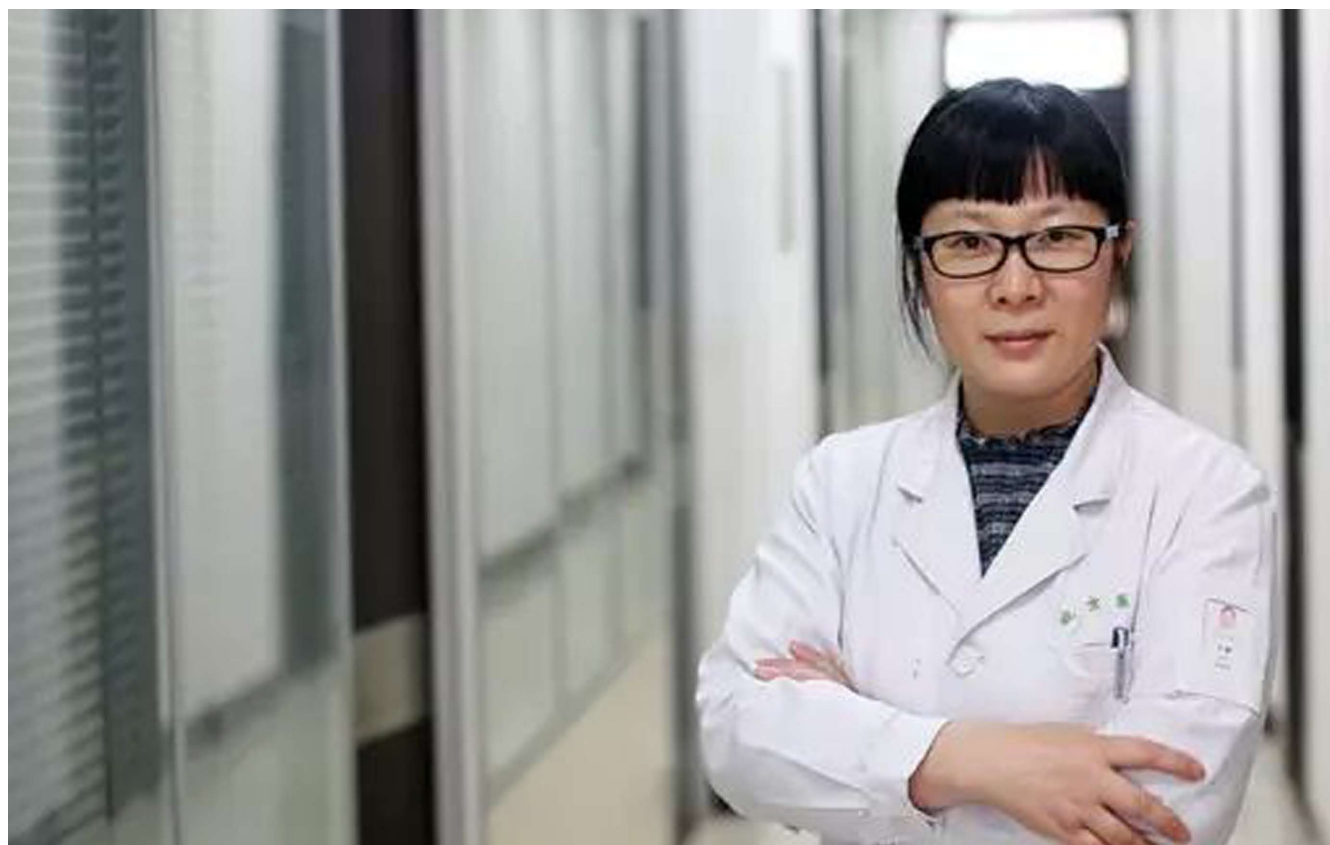
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2019 年 6 月 8 日 第 27 卷 第 11 期 (Volume 27 Number 11)



11/2019

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 665 调节性T细胞在自身免疫性肝病中的作用机理及治疗进展
孙孟宇, 刘文天

基础研究

- 671 HOXB7基因在胃癌中的表达及预后价值
方红艳, 王群, 张江洲, 黄慧

临床研究

- 676 奥美拉唑联合蛇毒血凝酶在呼吸衰竭并发上消化道出血中的应用
盛怡俊, 涂军伟, 周初志
- 682 急性脑梗死患者并发胃肠道感染临床特点及危险因素分析
吕水清, 朱德斌, 顾群
- 688 卡培他滨联合多西他赛对乳腺癌肝转移患者肠道菌群、肝功能及临床预后的影响分析
李洪涛, 李昊天, 罗云飞, 卢德宝
- 694 IL-17及其相关细胞因子在腹型过敏性紫癜患儿外周血和肠黏膜中的变化
兰连成, 杨梅雄, 唐清, 吕自力, 云翔, 黄丽, 陈秀奇, 单庆文

文献综述

- 703 从基因调控的角度探讨中医药对慢性萎缩性胃炎癌前病变的作用机制
郑雪, 黄艳, 李璟
- 709 Foxp3/Treg与ROR γ t/Th17失衡在慢性乙型肝炎病毒感染中的作用
贾冠华, 游晶, 李静, 范晶华
- 715 药物性肝损害病因及诊治研究进展
简鸣, 阳学风, 周爽, 皮益苑, 雷小勇

病例报告

- 721 溃疡性结肠炎并发下肢动脉血栓: 一例报道及文献复习
陈洁, 杜林, 徐永居, 孙超, 柴海娜

消 息

- 670 《世界华人消化杂志》正文要求
675 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
681 《世界华人消化杂志》修回稿须知
702 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
708 《世界华人消化杂志》外文字符标准

封面故事

孔静, 44岁, 博士, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 中国医科大学附属盛京医院胆道外科病房副主任. 辽宁省医学会胆道外科专业委员会委员. 2018年沈阳市第一批高层次人才“拔尖人才”. 研究方向: 胆石成因的基础研究以及肝胆道等普通外科疾病的微创治疗. 先后主持国家自然科学基金2项、省自然科学基金1项, 省博士启动基金项目1项. 主编专著1部. 在国内外核心期刊杂志发表论著30余篇, 其中SCI论文十余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2019-06-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjgd@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: 010-85381892
传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 27 Number 11 Jun 8, 2019

EDITORIAL

- 665 Role of regulatory T cells in pathogenesis and therapy of autoimmune liver disease

Sun MY, Liu WT

BASIC RESEARCH

- 671 Prognostic value of expression of HOXB7 in gastric cancer

Fang HY, Wang Q, Zhang JZ, Huang H

CLINICAL RESEARCH

- 676 Application of omeprazole combined with hemocoagulase in respiratory failure complicated with upper gastrointestinal bleeding

Sheng YJ, Tu JW, Zhou YR

- 682 Clinical characteristics of and risk factors for gastrointestinal infection in patients with acute cerebral infarction

Lv SQ, Zhu DB, Gu Q

- 688 Effect of capecitabine combined with docetaxel on intestinal flora, liver function, and clinical prognosis in patients with breast cancer liver metastases

Li HT, Li HT, Luo YF, Lu DB

- 694 Changes of IL-17 and related cytokines in peripheral blood and intestinal mucosa of children with abdominal Henoch-Schonlein purpura

Lan LC, Yang MX, Tang Q, Lu ZL, Yun X, Huang L, Chen XQ, Shan QW

REVIEW

- 703 Discussion on action mechanism of traditional Chinese medicine on chronic atrophic gastritis from the perspective of gene regulation

- 709 Role of Foxp3/Treg and ROR γ t/Th17 imbalance in chronic hepatitis B virus infection

Jia GH, You J, Li J, Fan JH

Zheng X, Huang Y, Li J

- 715 Etiology, diagnosis, and treatment of drug induced liver injury

Jian M, Yang XF, Zhou S, Pi YY, Lei XY

CASE REPORT

- 721 Ulcerative colitis complicated with lower extremity arterial thrombosis: A case report and review of the literature

Chen J, Du L, Xu YJ, Sun C, Chai HN

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 27 Number 11 Jun 8, 2019

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Kong Jing, Professor, Chief Physician, Shengjing hospital of China Medical University, Sanhao Street, Heping District, Shenyang 110004, Liaoning province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Ji-Hong Liu* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date June 8, 2019

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Ying-Sheng Cheng, Professor, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Lian-Xin Liu, Professor, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892
Fax: +86-10-85381893

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2019 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

药物性肝损害病因及诊治研究进展

简鸣, 阳学风, 周爽, 皮益苑, 雷小勇

简鸣, 周爽, 皮益苑, 雷小勇, 南华大学药物药理研究所 湖南省衡阳市 421001

阳学风, 南华大学附属南华医院消化内科 湖南省衡阳市 421002

简鸣, 在读硕士研究生, 研究方向为药理学.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81373465; 湖南省自然科学基金省市联合基金, No. 2016JJ5010; 湖南省卫生计生委科研课题, No. A2017015.

作者贡献分布: 本文综述由简鸣完成; 周爽与皮益苑协助本文撰写; 雷小勇与阳学风指导与审核.

通讯作者: 雷小勇, 教授, 421001, 湖南省衡阳市蒸湘区常胜西路28号, 南华大学药物药理研究所. 1622214323@qq.com
电话: 0734-8281408

收稿日期: 2019-04-16
修回日期: 2019-05-10
接受日期: 2019-05-24
在线出版日期: 2019-06-08

Etiology, diagnosis, and treatment of drug induced liver injury

Ming Jian, Xue-Feng Yang, Shuang Zhou, Yi-Yuan Pi, Xiao-Yong Lei

Ming Jian, Shuang Zhou, Yi-Yuan Pi, Xiao-Yong Lei, Institute of Pharmacy and Pharmacology, University of South China, Hengyang 421001, Hunan Province, China

Xue-Feng Yang, Department of Gastroenterology, Nanhua Hospital, Nanhua University, Hengyang 421002, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373465; Hunan Provincial Natural Science Province Joint Fund, No. 2016JJ5010; Research topics of Hunan Provincial Health Family Planning Commission, No. A2017015.

Corresponding author: Xiao-Yong Lei, Professor, Institute of Pharmacy and Pharmacology, University of South China, 28 Changsheng West Road, Xiangxiang District, Hengyang 421001, Hunan Province, China. 1622214323@qq.com

Received: 2019-04-16

Revised: 2019-05-10
Accepted: 2019-05-24
Published online: 2019-06-08

Abstract

Drug induced liver injury (DILI) is a common adverse effect in clinical practice, which can cause acute liver failure and even threaten the life. Currently, there are over 1000 commonly used drugs that are clearly capable of causing DILI, which has become a world medical safety issue of great concern. This article reviews the etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment of DILI, with an aim to provide a reference for prevention and prognosis and further research of this disease.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Drug induced liver injury; Etiology; Pathogenesis; Diagnosis; Treatment

Jian M, Yang XF, Zhou S, Pi YY, Lei XY. Etiology, diagnosis, and treatment of drug induced liver injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2019; 27(11): 715-720

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i11/715.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v27.i11.715>

摘要

药物性肝损害(drug induced liver injury, DILI)是临床常见的一种药物不良反应, 严重会引起急性肝衰竭甚至危及生命. 目前常用且明确可以引起DILI的药物已经超过1000种, 已经成为当今一项重点关注的世界医疗安全问题. 本文对DILI发病因素、发病机制, 诊断和治疗方法进行了综述, 为改善DILI的预防和预后提供参考.

© The Author(s) 2019. Published by Baishideng Publishing

Group Inc. All rights reserved.

关键词: 药物性肝损害; 病因; 发病机制; 诊断; 治疗

核心提要: 药物性肝损害(drug induced liver injury, DILI)是临床常见的一种药物不良反应, 严重程度从轻度血清转氨酶升高到可发展为急性肝衰竭。本文综述了DILI的病因、发病机制、诊断及治疗, 以期能对改善DILI的预防治疗提供参考。

简鸣, 阳学风, 周爽, 皮益苑, 雷小勇. 药物性肝损害病因及诊治研究进展. 世界华人消化杂志 2019; 27(11): 715-720

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v27/i11/715.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v27.i11.715>

0 引言

药物性肝损害(drug induced liver injury, DILI)是一种在药物使用过程中因药品本身及其代谢产物引起的肝脏毒性反应或机体对药物及其代谢产物发生过敏反应所导致的肝脏毒性损害。一般将其分为可预测的固有型肝损害和不可预测的特异型肝损害两类。作为发生在肝脏的一种较为常见且严重的药物不良反应, DILI一直是医生在治疗疾病时需要面对的最具有挑战性的难题。相关流行病学研究显示^[1], DILI的年发病率为每十万居民中有14-19例, 占整个药物不良反应的10%-15%, 死亡病例数量已位居世界第五位。在美国和欧洲一些国家, DILI已经超过病毒性肝炎成为ALF发生的主要原因^[2]。DILI的发生受诸多因素影响, 发病机制复杂, 发病率难以确定, 缺乏特异性的诊断治疗方法。本文综合相关文献, 重点介绍DILI的发病因素、诊断标准和治疗方法, 以加强对DILI的认识, 提高诊疗水平。

1 DILI发病机制

DILI不是单一的疾病, 主要表现为多种作用机制的前后或共同作用。目前对于DILI的作用机制主要分为两类: 固有型肝损害和特异型肝损害。

1.1 固有型肝损害 又称中毒性肝损害, 一般是由药物本身及其毒性代谢产物引起。在肝脏CYP450作用下, 药物转化生成亲电子基、氧自由基等活性代谢产物, 造成肝细胞膜脂质过氧化, 破坏细胞骨架, 导致线粒体损伤, 损害程度与药物剂量大小紧密相关。常见的代表药物有对乙酰氨基酚^[3], 这类病例中大约有一半是由于过量服用造成。因此由其引起的死亡在很大程度上是可以预防的。

1.2 特异型肝损害 一般有免疫系统和炎症介质的参与, 可将其分为两种亚型即代谢特异型和免疫特异型。表现为药物代谢产物改变与肝细胞蛋白质结合形成新抗原, 启动机体细胞免疫或体液免疫而导致肝损伤。存

在个体差异, 大多数病例是轻微的自限性损伤, 主要表现为停药可恢复, 不可预测, 动物实验模型无法复制, 与用药剂量无关。特定的人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)基因型与特定的药物之间存在许多关联, 例如阿莫西林-克拉维酸是诱导特异型药物肝损伤的常见原因, 研究表明与HLA I类和II类等位基因相关, 为免疫介导的肝损伤^[4]。

2 DILI发病因素

多因素机制是DILI发病的基础。近年来关于DILI发病因素的研究有很多, 主要分为药物、宿主和环境相关的三个方面。

2.1 药物因素

2.1.1 药物相互作用: 联合用药是发生DILI的重要原因。亲脂性药物和一些外源性物质可以显著刺激肝药酶的合成, 从而增强肝脏对其他药物的代谢能力, 可能造成DILI的发生率和致癌率增长。有数据证明, 亲脂性药物是DILI的强风险因素, 目前已知的能导致肝损伤的亲脂性药物已经超过两百种(如苯妥英钠)^[5]。一些药物则能通过抑制肝药酶活性从而延缓其他药物的代谢, 并增强这种药物的药理作用。研究显示^[6], 丙戊酸通过抑制拉莫三嗪的葡萄糖醛酸化而延长拉莫三嗪的半衰期, 肝毒性发生风险增加。

2.1.2 药物浓度与疗程: 高浓度药物的服用易发生肝损伤, 相关研究发现^[7], 用量>50 mg/d药物的DILI的病例占所有特异性DILI的77%。如对乙酰氨基酚引发肝损害一般是由于过量服药超过体内谷胱甘肽还原能力, 代谢产物积累引发肝细胞坏死。疗程长的药物如维生素A长期低剂量服用可导致严重肝损伤^[8]。

2.2 宿主因素

2.2.1 代谢基因多态性: 部分研究认为DILI的发生风险与个体差异密切相关。机体遗传基因的变异可使得体内药物代谢酶如N-乙酰转移酶2、肝脏P₄₅₀酶等酶系呈现多态性而导致药物代谢能力的个体差异产生, 这种差异能够直接影响机体对特定药物的敏感性强弱、药物的作用机制和不良反应的发生及严重程度。例如^[9]体内N-乙酰转移酶2水平较低时, 异烟肼的代谢产物乙酰肼可以被CYP450进一步代谢生成毒性产物, 若N-乙酰转移酶2水平正常, 则会代谢生成毒性较小的产物, 不易发生DILI。这种个体差异导致的肝损伤在不同地域和种族人群的药物代谢能力、疾病易感性与致癌率上都有所体现。

2.2.2 HLA基因多态性: HLA基因编码是人类主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)的基因簇, 具有抗原识别和免疫功能, 在改变特异型DILI发病风险中起到了重要作用。调查研究显示HLA-I、

II类基因能够诱导某些DILI^[10]。机体内特定的HLA基因型与特定的药物存在许多关联, 例如^[11]抗菌药阿莫西林克拉维酸钾与HLA基因编码是导致特异型DILI的常见原因, 携带HLA-DRB1*1501的患者服用阿莫西林克拉维酸钾有较高几率发生肝损害; HLA-B*5701已被证实常见于氟氯西林诱导的DILI患者体内。

2.2.3 年龄与性别: 年龄已经被证实是DILI发生的危险因素^[12], 但一般仅适用于特定药物。如儿童DILI发生率较低, 但合用丙戊酸与阿司匹林时肝毒性风险增加。50岁以上人群合用异烟肼与阿莫西林增加DILI发病率。DILI是否进展为严重肝损伤具有一定性别差异, 研究显示女性患DILI的风险并未显著高于男性, 但更容易发展为急性肝衰竭。在对771名西班牙DILI患者的研究中发现, 64%发展为ALF的患者为女性^[13]。

2.2.4 原发疾病: 糖尿病和潜在的肝脏慢性疾病均是发生严重DILI的独立危险因素, 这可能与药物代谢动力学受损, 肝脏CYP₄₅等代谢酶和药物清除率改变, 药物代谢异常有关^[14]。

2.3 环境因素

2.3.1 饮食类型: 长期高脂与高碳水化合物的饮食会改变CYP450表达, 引起脂肪氧化增多, 自由基大量生成, 导致组织损伤而影响细胞代谢, 产生肝脏毒性发生肝损伤。

2.3.2 营养状况与饮酒: 机体缺乏营养和饮酒都会导致体内如谷胱甘肽等具有保护作用分子减少, 增加对DILI的易感性^[15]。研究显示营养状况差的患者服用抗结核药后肝损害程度更加严重。营养过剩引起的肥胖是DILI的重要危险因素, 肥胖容易患上各种肝脏疾病影响药物代谢。

3 DILI诊断

由于缺乏特异的生物标志物, DILI的发生与相关致病药物联系隐秘不易检出。DILI的诊断主要是通过详细的临床病史、生化检测和肝活检等方面分析, 一方面是要排除肝病产生的其他原因, 另一方面是要将药物和肝病联系起来。目前国际上达成共识根据生化指标变化将肝损害分为胆汁淤积型、肝细胞型和混合型, 通过血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)与碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)的比值 $R = (ALT/ULN)/(ALP/ULN)$ 得出 $ALT \geq 3 \times ULN$ 且 $R \geq 5$ 为肝细胞损伤型, $ALP \geq 2 \times ULN$ 且 $R \leq 2$ 为胆汁淤积型肝损伤, $ALT \geq 3 \times ULN$ 、 $ALP \geq 2 \times ULN$ 且 $2 < R < 5$ 为混合型肝损伤。这在制定DILI治疗方案时具有参考意义^[16]。

3.1 国外诊断标准 1978年日本“药物与肝脏”研究会的以变态反应作为发生机制的诊断标准与1981年提出的Naranjo不良反应量表法(adverse drug reactions probability scale, NADRPS)作为最早提出的诊断标准^[17]。前者仅适

用于过敏反应导致的DILI, 后者虽简单可行, 但仅用于诊断非特异型肝损伤, 灵敏性低, 两者均具有一定的局限性。1988年提出的“急性DILI欧洲共识会议诊断标准”, 对患者病情、症状, 所用药物等因素进行临床量化分析, 此诊断标准实际操作较为繁琐^[18]。1993年国际共识会议上通过对此标准改良, 提出了Roussel Uclaf因果关系评估法(the roussel uclaf causality assessment method, RUCAM), 此标准是第一个专为肝脏损伤设计的CAM, 也是目前全球最常用的DILI评估工具。1997年, Maria通过在RUCAM标准进行了简化, 制定的Maria and Victorino(M and V)标准具有更强的操作性, 但其对潜伏期长、慢性肝损伤和胆汁淤积性肝损伤的诊断结果符合率较低。刘建锋等^[19]在对256例DILI患者的回顾性分析研究中发现, 相比于RUCAM评分标准诊断符合率达到97.3%, Maria诊断标准符合率只有43.7%。2004年DDW日本会议通过对RUCAM评分系统进行改进, 包括服药后发病时间、联合用药和肝外疾病等, 增加了药物淋巴细胞刺激实验(drug lymphocyte stimulation test, DLST), 制定了DDW-J(Digestive Disease Week-Japan)标准。Hanatani等^[20]研究显示, 相比于RUCAM标准与Maria标准, DDW-J标准具有更高的准确性。通过DDW-J标准将DILI病例中可能存在的其他病因与肝损伤病例进行比较, 结果表明, 此标准能有效地排除病毒性肝炎等替代病因。但由于缺乏标准化, 可重复性不足, 可能导致一些病例DILI发生风险被低估。此外, 有关于DDW-J诊断标准的研究主要发表在日语期刊上, 这使得日本以外的研究人员难以评估和研究使用DDW-J量表。

3.2 我国常用诊断标准 2015-10中华医学会发布的《药物性肝损伤诊治指南》中推荐采用RUCAM作为我国DILI的诊断标准^[21]。此标准通过综合评估药物与肝损伤的因果关系, 包含的内容有用药史、病程时间长短、合并应用的其他药物、药物再激发反应等。最后根据评分结果将药物与肝损伤的因果关系分为5级: 极可能(highly probable): >8分; 很可能(probable): 6-8分; 可能(possible): 3-5分; 不太可能(unlikely): 1-2分; 可排除(excluded): ≤0分, 以此判断患有DILI的几率。2016年, RUCAM根据饮酒状况和戊型肝炎病毒生物标志物的具体情况进行了简化和更新, 以进一步降低观察者之间的差异性。实践证明, RUCAM是目前全球范围内设计最合理、要素最全面、操作最方便、诊断准确率相对较高的DILI诊断工具, 这归功于其客观和标准化的鉴定方法^[22]。但RUCAM无法弥补临床诊断中质量低或缺失的数据, 这需要在临床中不断加强数据的完整性。

3.3 辅助诊断方法

3.3.1 病理学检查: DILI病理学表现多样, 以坏死、炎

症、淤胆和变性最为常见。肝细胞脂肪变性、肉芽肿、肝炎引起的胆汁淤积、嗜酸性粒细胞和中性粒细胞增多以及静脉周围肝细胞坏死均提示可能发生DILI^[23]。但由于DILI的临床特征可以模拟几乎所有的其他肝脏疾病, 导致DILI的病理学诊断缺乏特异性组织学特征, 例如小叶中心性炎症坏死是DILI的发病特征, 但同时也是严重自身免疫性肝炎的组织学特征^[24]。从而限制了病理学诊断在DILI诊断中的价值。

在病史不详、停用可疑药物症状无改善或无法排除其他肝损害诊断等原因的情况下, 肝组织病理活检能够发现服用特定药物后的组织学特征, 例如长期服用胺碘酮导致的脂肪性肝炎^[25], 有助于排除其他原因导致的肝损伤, 是DILI诊断的重要组成部分。

3.3.2 影像学检查: 近年相关报道中, 对DILI的诊断中采用影像技术可有效提升诊断的准确性、优化DILI的治疗方案以及评估治疗效果。卫李等^[26]对117例DILI的研究中发现CT技术一定程度上可以反映DILI肝细胞受损程度, 主要表现为病灶坏死面积的变化。由于不同患者生理差异性和肝损伤组织病理学的多样性, CT影像中对DILI表达缺少特异型, 可结合MRI检查结果进一步诊断。有研究显示^[27], 超声影像学检查中, 轻度DILI表现正常, 脏器无器质性改变。当进展为中重度肝损害后, 受损细胞会发生充血、坏死、变性一系列改变, 这种改变能被捕捉并显示在超声声像图上。此外, 超声影像技术中的造影技术、介入超声技术等创新技术可进一步量化肝损伤程度^[28], 为治疗方案的合理选择, 准确评估预后提供客观依据。

4 DILI治疗方法

关于DILI的治疗方法, 目前推荐的主要有: (1)发生肝损伤时及时停用可疑药物; (2)根据DILI的特异型选择合适的药物进行治疗; (3)脱敏治疗、肝脏辅助装置等非药物疗法。

4.1 停药 DILI临床表现多样, 从轻度的ALT水平升高到严重的肝衰竭。FDA建议在没有任何临床症状的情况下, ALT超过正常上限(upper limits of normal, ULN)3倍, 可在监测下继续使用。当ALT升至ULN的8倍以上, 临床医生需结合药物对原发病的重要性和继续服药的风险考虑是否停药。如原发病的治疗无有效地替代疗法, 则酌情控制用药剂量。大多数患者停药后恢复, 少数发展为慢性肝损伤, 只有极少数发展为ALF等严重肝脏疾病。停药后要避免再次接触其他潜在的肝毒性药物和酒精等易加重肝损伤的物质。

4.2 药物治疗

4.2.1 N-乙酰半胱氨酸(N-Acetyl-L-cysteine, NAC): 20世

纪70年代, 科学家发现肝细胞内对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)代谢的活性代谢物N-乙酰基对苯醌亚胺(nacetyl-P-benzoquinoneimine, NAP-QI)能够被细胞内的谷胱甘肽还原, 产生解毒作用, 但如果药物过量使用就会导致代谢产物积累并超过谷胱甘肽的还原能力, NAP-QI与肝细胞内结构共价结合, 导致肝细胞坏死。N-乙酰半胱氨酸作为2004年被美国FDA批准用来治疗APAP引起的肝损伤唯一解毒剂, 能够促进谷胱甘肽再生, 起到解毒作用, 需要在摄入APAP后8 h内给药可发挥最大作用。一项随机对照试验显示预防性的服用NAC能有效降低使用抗结核药的患者肝毒性发生率^[2]。在另外一项针对173名非APAP相关患者的双盲随机对照试验中显示^[29], 与安慰剂治疗的患者相比, 用NAC治疗的患者在无移植存活率方面有显著改善。然而, NAC对非APAP相关的儿童患者的ALF无效。

4.2.2 熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA): 通过对大量病例报告的观察证明^[30], UDCA用于胆汁淤积性DILI患者, 降低肝脏细胞的毒性, 促进胆汁酸的排泄和吸收, 加速肝损伤的恢复。UDCA还可以缩短阿莫西林-克拉维酸导致的急性肝损伤的持续时间和帮助抑制胆管消失综合征的发展。

4.2.3 水飞蓟素: 这是一种黄酮木脂素类化合物, 主要的活性成分有水飞蓟宾(Silybin)、异水飞蓟宾(Isosilybin)、水飞蓟亭(Silychristin)和水飞蓟宁(Silydianin)等四种同分异构体。科学家研究发现水飞蓟素可以预防抗结核药物导致的DILI, 具有明显的保护和稳定肝细胞的作用^[31]。还能防止化学毒素、食物毒素等对肝脏造成的损伤, 促进肝细胞的再生和修复, 被誉为“天然的保肝药”。

4.2.4 甘草(Glycyrrhiza glabra): 具有多种活性成分, 可作为单一药物或与还原型谷胱甘肽联合用于DILI的治疗, 在日本和印度常用于治疗急性DILI^[32]。甘草甜素是甘草提取物, 是目前临床常用的保肝药, 具有抗炎、抗氧化、抗肝脏毒物、稳定细胞膜等多种功效。

4.2.5 多烯磷脂酰胆碱: 帮助受损的肝细胞功能和肝药酶活性的恢复, 调节肝脏内部的能量平衡, 促进肝组织再生^[33]。

4.2.6 左旋肉碱 研究发现丙戊酸(valproic acid, VPA)过量会导致体内肉碱消耗过大, 长链脂肪酸向线粒体基质的转运受损, ATP减少肉碱转运效率下降, 导致毒性产物的过量产生和积累。补充左旋肉碱已被证明可有效治疗儿童和成人的VPA过量导致的肝损伤^[34]。

4.3 其他疗法

4.3.1 脱敏治疗: 对于某些与超敏反应相关的且没有替代疗法却威胁生命的疾病, 如卡马西平诱导的肝损伤, 可选择内固醇类激素进行脱敏疗法短期治疗^[35], 可以继

续使用原本药物用于疾病的治疗,待缓解病情再酌情减量。此外,类固醇也可用于治疗药物诱导的自身免疫性肝炎。

4.3.2 排出体内药物:急性对乙酰氨基酚过量和重金属中毒常应用胃灌流、导泄和活性炭吸附,促进体内药物的排出。水杨酸类等水溶性强,分子量小的药物可选择血液透析,抗生素、镇静催眠药等分子量较大的药物常用血液灌流来降低血浆药物浓度。

4.3.3 支持疗法:建议体内脂溶性维生素缺乏或热量摄入不足的住院重症胆汁淤积患者,考虑口服肠内营养剂,稳定内环境,维护体内器官的基本功能。

4.3.4 血浆置换:常用与治疗急性肝衰竭。通过排出肝脏中累积的毒素和添加凝血因子以治疗肝损伤引起的凝血障碍。多项研究表明血浆置换在降低含氮废物(氨和尿素)水平、和改善肌酐方面具有功效^[36]。因此,血浆置换对DILI继发急性肝功能衰竭患者的预后和生存价值高于单纯症状治疗。

4.3.5 人工肝和肝移植:人工肝治疗用于肝功能衰竭、重型肝炎、高胆红素血症、肝肾综合征等。对于合并肝性脑病或严重凝血障碍的肝功能衰竭,以及失常性肝硬化,可考虑肝移植^[37]。

5 结论

DILI作为急性肝衰竭发病的原因之一,也是临床前研究期间停止药物开发以及药品撤出市场最常见的原因。DILI的发病机制复杂,发病因素多样,日常研究中DILI的各种组织学模式以及特定组织学特征的缺乏,导致缺乏DILI特异性诊断已经成为最具有挑战性的临床难题,目前常使用因果关系评估提高诊断准确性。DILI的治疗主要是停止使用可疑致病药物和支持措施。临床上用药时要更加严格按照病情的需要合理选择药物的种类、剂量和疗程,减少多药并用。基因检测、蛋白质组学技术和生物标志物都能增加对DILI的预防和诊断准确性和加深对DILI的理解,这需要进行进一步的随机对照试验来确定。

6 参考文献

- 1 Björnsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 33-38 [PMID: 16054882 DOI: 10.1016/j.dld.2005.06.004]
- 2 Garcia-Cortes M, Ortega-Alonso A, Lucena MI, Andrade RJ; Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease (Grupo de Estudio para las Hepatopatías Asociadas a Medicamentos GEHAM) I Drug-induced liver injury: a safety review. *Expert Opin Drug Saf* 2018; 17: 795-804 [PMID: 30059261 DOI: 10.1080/14740338.2018.1505861]
- 3 Yan M, Huo Y, Yin S, Hu H. Mechanisms of acetaminophen-induced liver injury and its implications for therapeutic interventions. *Redox Biol* 2018; 17: 274-283 [PMID: 29753208

- DOI: 10.1016/j.redox.2018.04.019]
- 4 Hassan A, Fontana RJ. The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Liver Int* 2019; 39: 31-41 [PMID: 30003672 DOI: 10.1111/liv.13931]
- 5 张盛,熊枝繁. 药物性肝病的研究进展. *中国民康医学* 2013; 25: 87-91; 121 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-0369]
- 6 Fan WL, Shiao MS, Hui RC, Su SC, Wang CW, Chang YC, Chung WH. HLA Association with Drug-Induced Adverse Reactions. *J Immunol Res* 2017; 2017: 3186328 [PMID: 29333460 DOI: 10.1155/2017/3186328]
- 7 Uetrecht J, Naisbitt DJ. Idiosyncratic adverse drug reactions: current concepts. *Pharmacol Rev* 2013; 65: 779-808 [PMID: 23476052 DOI: 10.1124/pr.113.007450]
- 8 Yamashita YI, Imai K, Mima K, Nakagawa S, Hashimoto D, Chikamoto A, Baba H. Idiosyncratic drug-induced liver injury: A short review. *Hepatol Commun* 2017; 1: 494-500 [PMID: 29404475 DOI: 10.1002/hep4.1064]
- 9 Hinson JA, Roberts DW, James LP. Mechanisms of acetaminophen-induced liver necrosis. *Handb Exp Pharmacol* 2010; 369-405 [PMID: 20020268 DOI: 10.1007/978-3-642-00663-0_12]
- 10 Nicoletti P, Aithal GP, Björnsson ES, Andrade RJ, Sawle A, Arrese M, Barnhart HX, Bondon-Guitton E, Hayashi PH, Bessone F, Carvajal A, Cascorbi I, Cirulli ET, Chalasani N, Conforti A, Coulthard SA, Daly MJ, Day CP, Dillon JF, Fontana RJ, Grove JL, Hallberg P, Hernandez N, Ibanez L, Kullak-Ublick GA, Laitinen T, Larrey D, Lucena MI, Maitland-van der Zee AH, Martin JH, Molokhia M, Pirmohamed M, Powell EE, Qin S, Serrano J, Stephens C, Stolz A, Wadelius M, Watkins PB, Floratos A, Shen Y, Nelson MR, Urban TJ, Daly AK; International Drug-Induced Liver Injury Consortium, Drug-Induced Liver Injury Network Investigators, and International Serious Adverse Events Consortium. Association of Liver Injury From Specific Drugs, or Groups of Drugs, With Polymorphisms in HLA and Other Genes in a Genome-Wide Association Study. *Gastroenterology* 2017; 152: 1078-1089 [PMID: 28043905 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.016]
- 11 Stephens C, Lopez-Nevot MA, Ruiz-Cabello F, Ulzurrun E, Soriano G, Romero-Gomez M, Moreno-Casares A, Lucena MI, Andrade RJ. HLA alleles influence the clinical signature of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity. *PLoS One* 2013; 8: e68111 [PMID: 23874514 DOI: 10.1371/journal.pone.0068111]
- 12 Chen M, Suzuki A, Borlak J, Andrade RJ, Lucena MI. Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors. *J Hepatol* 2015; 63: 503-514 [PMID: 25912521 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.016]
- 13 Robles-Diaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Stephens C, Medina-Caliz I, Gonzalez-Jimenez A, Ulzurrun E, Gonzalez AF, Fernandez MC, Romero-Gomez M, Jimenez-Perez M, Bruguera M, Prieto M, Bessone F, Hernandez N, Arrese M, Andrade RJ; Spanish DILI Registry; SLatinDILI Network; Safer and Faster Evidence-based Translation Consortium. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2014; 147: 109-118.e5 [PMID: 24704526 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.050]
- 14 Chomchai S, Chomchai C. Being overweight or obese as a risk factor for acute liver injury secondary to acute acetaminophen overdose. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018; 27: 19-24 [PMID: 29148111 DOI: 10.1002/pds.4339]
- 15 Mosedale M, Watkins PB. Drug-induced liver injury: Advances in mechanistic understanding that will inform risk management. *Clin Pharmacol Ther* 2017; 101: 469-480 [PMID: 27861792 DOI: 10.1002/cpt.564]
- 16 Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, Hunt CM, Wilke RA, Avigan M, Kaplowitz

- N, Bjornsson E, Daly AK. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 806-815 [PMID: 21544079 DOI: 10.1038/clpt.2011.58]
- 17 席兰艳, 阳国平, 黄志军, 张桂香, 袁洪. 药物性肝损害诊断研究进展. *现代预防医学* 2010; 37: 2171-2175
- 18 王青青, 胡晓娜, 保志军. 药物性肝损伤诊断进展. *实用肝病杂志* 2014; 17: 441-444 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069]
- 19 刘建峰, 雷建平, 吴于青, 邓群, 徐小花, 裘亿俊. 3种诊断标准在初治结核病药物性肝损伤诊断的对比分析. *江西医药* 2015; 50: 927-930 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238]
- 20 Hanatani T, Sai K, Tohkin M, Segawa K, Kimura M, Hori K, Kawakami J, Saito Y. A detection algorithm for drug-induced liver injury in medical information databases using the Japanese diagnostic scale and its comparison with the Council for International Organizations of Medical Sciences/ the Roussel Uclaf Causality Assessment Method scale. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 984-988 [PMID: 24596340 DOI: 10.1002/pds.3603]
- 21 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南. *临床肝胆病杂志* 2015; 31: 1752-1769 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256]
- 22 Fontana RJ. Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspectives. *Gastroenterology* 2014; 146: 914-928 [PMID: 24389305 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.12.032]
- 23 Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE, Miquel R, Smyrk TC, Andrade RJ, Lucena MI, Castiella A, Lindor K, Bjornsson E. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. *Hepatology* 2011; 54: 931-939 [PMID: 21674554 DOI: 10.1002/hep.24481]
- 24 Khoury T, Rmeileh AA, Yosha L, Benson AA, Daher S, Mizrahi M. Drug Induced Liver Injury: Review with a Focus on Genetic Factors, Tissue Diagnosis, and Treatment Options. *J Clin Transl Hepatol* 2015; 3: 99-108 [PMID: 26356634 DOI: 10.14218/JCTH.2015.00007]
- 25 Keng LT, Liao MT. Amiodarone-induced hepatic and pulmonary toxicity. *Postgrad Med J* 2018; 94: 603 [PMID: 29743186 DOI: 10.1136/postgradmedj-2018-135779]
- 26 卫李, 李云芳, 刘明明, 李宏军, 孟庆华. 药物性肝损伤临床分型与影像特点的相关性分析. *北京医学* 2018; 40: 927-931 [DOI: 10.15932/j.0253-9713]
- 27 罗乐. 超声影像学检查在药物性肝损伤诊断与治疗中的应用价值. *世界最新医学信息文摘* 2018; 18: 168 [DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141]
- 28 刘覃俊, 余晓梅. 超声影像学检查在药物性肝损伤诊断与治疗中的应用价值. *胃肠病学和肝病杂志* 2017; 26: 303-306 [DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2017.03.016]
- 29 Hu J, Zhang Q, Ren X, Sun Z, Quan Q. Efficacy and safety of acetylcysteine in "non-acetaminophen" acute liver failure: A meta-analysis of prospective clinical trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39: 594-599 [PMID: 25732608 DOI: 10.1016/j.clinre.2015.01.003]
- 30 程振彪, 程红艳. 熊去氧胆酸治疗药物性肝病的临床疗效观察. *临床医药文献杂志* 2018; 5: 167-169 [DOI: 10.16281/j.cnki.jocml.2018.20.096]
- 31 Gu J, Tang SJ, Tan SY, Wu Q, Zhang X, Liu CX, Gao XS, Yuan BD, Han LJ, Gao AP, Wu MY, Huang LH, Ma J, Xiao HP. An open-label, randomized and multi-center clinical trial to evaluate the efficacy of Silibinin in preventing drug-induced liver injury. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 4320-4327 [PMID: 26064348]
- 32 Koga K, Kawashima S, Shibata N, Takada K. [Novel formulations of a liver protection drug glycyrrhizin]. *Yakugaku Zasshi* 2007; 127: 1103-1114 [PMID: 17603270]
- 33 张婉玲, 张春燕, 覃志先, 陈倩儿, 关江伟. 还原型谷胱甘肽联合多烯磷脂酰胆碱治疗急性药物性肝损伤的临床疗效观察. *黑龙江医药* 2016; 29: 884-886 [DOI: 10.14035/j.cnki.hljyy.2016.05.032]
- 34 Stine JG, Lewis JH. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 10: 517-536 [PMID: 26633044 DOI: 10.1586/17474124.2016.1127756]
- 35 Avancini J, Maragno L, Santi CG, Criado PR. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms/ drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical features of 27 patients. *Clin Exp Dermatol* 2015; 40: 851-859 [PMID: 26271788 DOI: 10.1111/ced.12682]
- 36 Teschke R, Danan G. Diagnosis and Management of Drug-Induced Liver Injury (DILI) in Patients with Pre-Existing Liver Disease. *Drug Saf* 2016; 39: 729-744 [PMID: 27091053 DOI: 10.1007/s40264-016-0423-z]
- 37 付晓琳, 王小东, 路立业, 赵蕊. 人工肝支持系统对药物性肝病的临床疗效及安全性分析. *胃肠病学和肝病杂志* 2014; 23: 670-672 [DOI: 10.3969/j.issn.10065709]

编辑: 崔丽君 电编: 刘继红





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

