

老年人急性药物性肝病临床分析30例

林静, 王亚丽, 王海燕

林静, 王亚丽, 王海燕, 清华大学第一附属医院消化内科 北京市 100016

通讯作者: 林静, 100016, 北京市, 清华大学第一附属医院消化内科. wanghaiy@sohu.com

电话: 010-64312901

收稿日期: 2006-12-30 接受日期: 2007-01-10

Review of 30 cases of acute drug induced liver disease in the elderly

Jing Lin, Ya-Li Wang, Hai-Yan Wang

Jing Lin, Ya-Li Wang, Hai-Yan Wang, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Tsing Hua University, Beijing 100016, China

Correspondence to: Jing Lin, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of Tsing Hua University, Beijing 100016, China. wanghaiy@sohu.com

Received: 2006-12-30 Accepted: 2007-01-10

Abstract

AIM: To review common inducing drugs and their clinical manifestations, to discuss the grouping and prognosis of acute drug induced liver disease (ADLD) in the elderly, and to enhance the diagnosis capabilities and management of ADLD.

METHODS: A retrospective-study to 30 cases of ADLD, chosen according to diagnosis standards.

RESULTS: The types of drugs inducing ADLD were as follows: 9 cases of traditional and herbal drugs (30.3%); 5 of antibiotics (16.7%); 3 each of nonsteroidal anti-inflammatory, iodized oil roentgenograph, and anti-hyperthyroidism drugs (30.0%); and 7 others (23.3%). Manifestations were: acute hepatocellular lesions, 20 cases (66.7%); acute cholestasis, 3 cases (10.0%); mixed type, 7 cases (23.3%). Curative effects were: 18 cases of a cure (60.0%), 8 improvements (26.7%), 2 deteriorations (6.7%), and 2 deaths (6.7%).

CONCLUSION: The elderly are more sensitive and have less reserved organ functions than younger age groups. Thus it is easier for acute drug induced liver disease to occur in the elderly, especially in patients with other chronic

diseases. As side-effects can be very serious, clinicians need to pay attention to ADLD and exercise great care regarding drug use in the elderly.

Key Words: Elderly; Acute drug inducing liver diseases; Side-effect

Lin J, Wang YL, Wang HY. Review of 30 cases of acute drug induced liver disease in the elderly. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2007;15(18):2059-2062

摘要

目的: 探讨老年人急性药物性肝病的常见诱发药物、临床表现、分型及预防, 以提高对该病的诊断水平。

方法: 对符合诊断标准的30例急性药物性肝病患者的临床资料进行回顾性分析。

结果: 诱发老年人急性药物性肝病的药物中, 中草药9例(30.3%), 抗生素5例(16.7%), 解热镇痛药, 碘油造影剂和抗甲亢药均3例(10.0%), 其他7例(23.3%)。临床表现为急性肝细胞型20例(66.7%), 急性胆汁淤积型3例(10%), 混合型7例(23.3%)。其中治愈18例(60.0%), 好转8例(26.7%), 恶化2例(6.7%), 死亡2例(6.7%)。

结论: 老年人对药物敏感性增加, 容易引起急性药物性肝损伤和不良反应, 临床医生必须加以高度重视, 谨慎用药。

关键词: 老年; 急性药物性肝病; 不良反应

林静, 王亚丽, 王海燕. 老年人急性药物性肝病临床分析30例. 世界华人消化杂志 2007;15(18):2059-2062

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/2059.asp>

0 引言

随着人口的老齡化, 老年人用药机率的增加, 各种药物对老年人肝脏的不良反应和毒副作用日益显现出来, 已经成为肝脏疾病中发病较高, 需临床高度重视的一种疾病, 我科近5 a来已收治因药物导致的肝损伤的老年患者30余例, 我们对临床资料进行总结回顾性分析如下。

■背景资料

目前, 随着人口的老齡化, 老年人用药不断增多, 药物性肝损伤的发病率也越来越高, 认识这方面疾病的发生发展特点, 使之得到有效的预防和治疗, 显得尤为重要。

■创新盘点

本文结合老年人药物代谢的特点,认真分析总结了老年人在服用不同药物后出现急性肝损伤的各方面特点.

1 材料和方法

1.1 材料 2000-01/2004-12在我院住院的肝病惠者30例,其中男16例,女14例,年龄60-79(平均69.5)岁.

1.2 方法 通过本院病案管理软件,以关键词“药物性肝病”检索出相关病例,根据诊断标准剔出不相符的病例后,共收集30份病历,分别记录一般资料、既往史、用药史、临床表现、实验室检查和治疗方案等,并进行数据分析.根据1997年MARIA *et al*^[1]提出的“药物性肝病损害的诊断标准”进行评分,总分>14分者,同时符合江绍基 *et al*^[2]提出的药物性肝病诊断标准者入选.按照世界卫生组织所属医学科学国际组织委员会制定的急性肝损伤诊断标准^[3],肝功能异常持续时间不超过3 mo.临床分析标准参照国际药物性肝损伤分型标准^[4]分为3型:ALT(谷丙转氨酶)升高>2倍,ALT/碱性磷酸酶(ALP)≥5为肝细胞型,ALT/ALP≤2为肝内胆汁淤积型,ALT和ALP均升高,ALT和ALP在2-5之间为混合型.治疗效果判断标准:(1)治愈:ALT、AST、总胆红素恢复至正常上限的2倍以内;(2)好转:上述指标有所恢复,但仍超过正常上限的2倍;(3)恶化:上述指标恶化,临床表现加重或出现新的并发症;(4)死亡:在住院期间死亡.

2 结果

2.1 诱发急性药物性肝病的药物 其中中草药所占比例最大,为30%,其次为抗生素等(表1).

2.2 肝功能情况 停用导致肝损伤的药物,并应用保肝药物后,ALT、AST等酶学指标明显下降,但总胆红素(TBil),直接胆红素(DBil)下降缓慢(表2).

2.3 急性药物性肝炎的临床表现 多不典型,纳差、腹胀、黄疸为常见的表现,部分患者出现腹水和肝性脑病(表3).

2.4 合并其他肝病 除有4人乙肝抗体阳性,1人丙肝抗体阳性外,余者肝脏病毒学检查均阴性,5人做了免疫学检查,其中4人抗核抗体(ANA)1:160,1人抗线粒体抗体(AMA)1:160,1人AMA 1:80,1人抗胃壁细胞抗体1:320,余均阴性.

2.5 急性药物性肝病的临床分型 急性肝细胞型20例,占66.7%;急性胆汁淤积型3例,占10%;混合型7例,占26.7%.

2.6 治疗及预后 本组病例一经临床确诊,立即停用可能导致肝损害的相关药物,静脉给予甘草

酸二胺、还原型谷胱甘肽、维生素C,口服水蓟飞制剂.治愈18例(60%),好转8例(26.7%),恶化2例(6.7%),死亡2例(6.7%).

3 讨论

从本组临床资料分析来看,老年人急性药物性肝损伤以急性肝细胞损伤为主,其次是混合型,单纯胆汁淤积型占少数.老年人对药物反应敏感性增加,不良反应出现率高,肝损害频率也高.究其原因主要是由于老年人胃肠道血流量降低,蠕动减慢,药物在体内滞留时间延长;老年人机体内水分相对减少,脂肪比例增加,脂溶性高的药物在脂肪组织积蓄,作用时间延长;老年人肝血流量低下,肝重量减少,肝内药物代谢酶活性低下,酶亚群变异增加;老年人肾血流量降低,肾滤过率低下,肌酐清除率下降,对主要由肾脏排泄的药物作用缓慢;随年龄增加,某些药物(如钙通道阻滞剂、苯二氮卓类)与药物的靶细胞或靶器官的药效学反应性发生变化,敏感性增强^[5];老年人合并有心脏、肝、肾等慢性疾病多,运动减少,联合应用多种药物的概率增加,更易出现药物间的相互作用,使血药浓度明显升高.因此,临床上对于老年人用药应注意根据药物动态特征来给药,且有必要加以监控,给药时应注意小量、简单和短程原则,合用药物最好不要超过5种以上^[6],这样才能有效地避免药物性不良反应,尤其是药物性肝病的发生.在本组引起肝脏损伤的药物中,抗心律失常药、降糖药、调脂药、冠脉碘油造影剂引起者占了一定的比例.在降糖药物中,二甲双胍是基础、常用药物,价格低廉,作用肯定,但因药物在肝脏中降解,对于年龄>65岁患者应谨慎用药,用量应减少.碘油造影剂是诊断血管性疾病常用药物,其主要不良反应是过敏反应,但对于糖尿病患者,因其本身可能潜在有肝、肾功能不良,碘剂显影后,尤其是造影剂量偏大时,也可以出现肝功损伤.本组这3例患者均为糖尿病患者造影后出现了肝功异常.

本组患者中比例较大的是应用各种中草药制剂引发了不良反应的患者.由于中药受安全无毒传统观念的影响,许多老年人患病后不到正规医院看病,而是听广告宣传自行选择各种中草药治疗.特别是一些糖尿病患者,服用各种降糖茶、降糖秘方后引起肝脏损伤者不断增多.目前国内报道的引起肝脏损伤的单味中药有50种之多^[7-8],如黄药子、马兜铃、贯众、

表 1 30例急性药物性肝病的诱发药物统计

分类	药名	n(%)	服药时间(d)
抗心律失常药	心律平	1(6.6)	15-20
	黄杨宁	1	
中草药		9(30)	10-30
碘油造影剂		3(10)	
降糖药	二甲双胍	2(6.6)	14-30
抗甲亢药	他巴唑	3(10)	30-360
抗生素	诺氟沙星	2(16.7)	2-5
	左旋氧氟沙星	3(10)	
解热镇痛药	安乃近	2(10)	10-15
	感冒通	1	
抗结核药	利福平		
	吡嗪酰胺	2(6.7)	15-90
调脂药	辛伐他汀	1(3.3)	30

中草药包括参芪降糖粉、太极通天液、感康胶囊、通心络、腰痛宁、皮肤止痒剂各1例。其余为中药汤剂, 用药不详。

黄芩、首乌等。另外, 中成药内包含了西药被禁用的化学制剂, 以便加大治疗作用, 但在说明书中未注明, 误导患者服用等^[9]。我们应当教育患者, 部分中药及其代谢产物可直接损害肝脏, 亦可引起过敏反应。中药炮制不当, 服用时间过久, 剂量过大, 种类过多, 更易出现肝损害。

他巴唑是治疗甲状腺功能亢进症的基础用药, 肝损伤的发生率为37.7%, 大多发生于服药后1 mo内(92.9%)。肝损害类型以肝内胆汁淤积为主。本组3例肝损害中, 有两例是发生在服药1 mo内, 而另一例是发生在服用他巴唑维持量5 mg/d, 10 a后出现了严重的混合型肝损害。ALT升至1365.4 U/L, AST 1357.7 U/L, GGT 420.3 U/L, ALP 156.9 U/L, TBIl从入院时387.2 μmol/L, 3 d后升至547.7 μmol/L, DBiL从312.2 μmol/L升至413.5 μmol/L, 曾一度出现肝性脑病, 血氨高达400.7 U/L, 出现腹水。甲、乙、丙、戊型肝炎病毒学检查均阴性, 肝穿病理提示, 肝细胞弥漫性灶状变性坏死, 伴毛细胆管胆栓形成, 肝细胞内有胆色素沉着, 部分汇管区有少数慢性炎细胞浸润。此患者经各方面积极抢救治疗, 3 mo后病情恢复。在抗生素应用中容易出现肝损伤的是喹诺酮类药物。本组5例患者中, 其中一女性患者在服用氟哌酸0.2 tid, 3 d后出现急性肝细胞损伤表现, 另外4例出现了胆汁淤积肝损害。其中较重一人是在静脉点滴左氧氟沙星0.4 qd, 3 d后出现了严重黄疸。TBIL最高达536.6 μmol/L, DBiL 374.8 μmol/L, ALT1227.5 μ/L, AST 676.2

表 2 各项肝功能检查情况

肝功能	入院时	3 d后	1 wk后
ALT (U/L)	(135.2-1743.3) 808.8	(86-804) 345.7	(34-198) 193.9
AST (U/L)	(63.1-1357.7) 631.8	(51-461.2) 195.0	(28.1-278.5) 162.7
GGT (U/L)	(57.5-443.2) 253.7	(35.1-278.5) 237.1	(35.1-131.9) 79.5
ALP (U/L)	(73-270.6) 214.4	(105-362) 139.6	(105-125.4) 106.4
TBIl (μmol/L)	(23.8-452.6) 181.0	(52.7-547.7) 260.2	(30.8-429.6) 223.1
DBiL (μmol/L)	(12.6-364.1) 148.8	(33.6-413.5) 184.4	(5.8-407.1) 146.1

表 3 各种临床表现情况

临床表现	n(%)
黄疸	16(53.8)
腹胀	17(63.3)
纳差	25(83.3)
腹痛	10(33.3)
肝大	8(26.6)
脾大	7(23.3)
腹水	6(20.0)
肝性脑病	3(10.0)

U/L, GGT 131.9 U/L, ALP 185.9 U/L, 曾一度出现腹水, 肝性脑病, 查甲、乙、丙、戊、庚型肝炎病毒学检查均阴性, 经治疗4 mo后病情恢复。

本组病例从肝功能情况分析, 在停用导致肝损伤的药物, 应用保肝药物后, 急性药物性肝细胞损伤在3 d后ALT、AST有了明显下降, 1 wk后部分患者降至正常。但胆汁淤积型和混合型肝损伤, ALT、AST下降较慢, TBIl, DBiL, GGT及ALP 3 d后还会继续升高, 1 wk后仍在较高水平, 严重者持续升高3 wk后才会缓慢下降。另外, 药物性肝损害一是由于药物的直接毒性作用所为, 二是由于免疫介导引起, 由免疫介导引起的肝损害有不可预测性, 仅发生在某些人或人群(特异体质), 或有家族集聚现象, 与用药剂量和疗程无关, 具有免疫异常指征。本组病例中有4例ANA 1:160, 1例AMA 1:160, 1例AMA 1:80, 1例抗胃壁细胞抗体1:320。而4例均有轻度发热, 关节痛, 皮疹等肝外表况, 血液学检查嗜酸性粒细胞增多, 病情好转后复查以上指标均

应用要点

通过此篇文章提醒同行, 在对老年人, 尤其是患有各种慢性疾患的老年人, 药物治疗时一定要谨慎小心, 要防止急性药物性肝损伤的发生。如果已经发生肝损伤, 要及时给予正确的诊断和治疗, 避免延误病情。

■同行评价

本文探讨老年人急性药物性肝病的常见诱发药物、临床表现、分型及预防,以提高对该病的诊断水平,在较多的同类研究中有一定的创新性和先进性,而且为老年人药物性肝病提供了一些有价值的信息,对临床认识老年人药物性肝病有一定的应用价值。

转为正常。其中1例是上述的甲亢患者,用他巴唑5 mg/d, 10 a后出现了严重的药物性肝损伤,以上抗体均呈阳性反应,这说明循环中免疫复合物阳性不是器官特异性的自身抗体,而是由药物过敏产生的相关自身抗体,在这方面ANA没有特异性,抗线粒体抗体AMA是原发性胆汁淤积性肝硬化的特异指标,但在药物性肝损伤中也可能出现,应注意两者的鉴别诊断。

药物性肝损伤的转归与患者原来的一般状况及肝脏是否合并有其他疾病密切相关。在本组死亡的二者病例中,一例是79岁的女性,肥胖,高血压心脏病,重度脂肪肝及糖尿病,在服用参芪降糖中药后,患者迅速出现黄疸,肝功能恶化,肝衰竭死亡。另一例患者是丙型肝炎患者,男,69岁,在确诊为糖尿病服用二甲双胍后,迅速出现肝功恶化而死亡。但在一般状况良好,没有基础肝病的其他人,虽然有的严重者肝功能衰竭,肝性脑病发生,但经积极抢救治疗,全部好转,恢复健康。因此,临床上对于老年人主要器官功

能不良,患有基础肝病如病毒性肝炎、糖尿病非酒精性脂肪肝,酒精性肝病者,选用药物需更加小心谨慎,以免发生严重不良后果。

4 参考文献

- 1 MARIA VA, VITORINO RM. Development and Validation of a Clinical Scale for the Diagnosis of Drug-Induced Hepatitis. *Hepatology* 1997; 26: 664
- 2 江绍基, 姚光弼, 巫协宁. 临床肝胆系病学. 上海: 上海科学技术出版社 1992: 475
- 3 Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990; 11: 272-276
- 4 厉有名. 药物性肝损伤的临床类型及诊断策略. *中华肝脏病杂志* 2004; 12: 445-446
- 5 陈成伟, 马洪年, 傅青春. 药物与中毒性肝病. 上海: 上海科学技术出版社 2002: 528-533
- 6 乌羽研二, 秋下雅弘, 北野有三. 药剂起因性疾病. *日本医志* 1999; 36: 181-185
- 7 廖莉琴. 试析中药致药物性肝损害. *中西医结合肝病杂志* 2001; 11: 60-62
- 8 周世明, 贾杰. 中草药致药物性肝病96例临床分析. *中国热带医学* 2004; 4: 765-766
- 9 姚光弼. 重视中药和草药引起的肝损害. *肝脏* 2005; 10: 1

电编 何基才 编辑 王晓瑜

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2007年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

消化内镜诊疗技术研讨班通知(第一轮)

本刊讯 2007年国家继续医学教育项目“消化内镜诊疗技术研讨班”(项目编号2007-03-03-046)将于2007-11在青岛市举办,由青岛大学医学院附属医院主办、世界华人消化杂志协办,特邀国内外著名专家进行专题讲座和现场演示,欢迎消化内镜工作者投稿参会,优秀稿件可优先发表。回执或投稿请于2007-09月底前寄青岛大学医学院附属医院内镜诊治中心,刘希双收,邮编: 266003, E-mail: liuxishuang1@sina.com, 电话: 0532-82911525, 13864215672。