

沈阳地区药物性肝损伤病因和损伤类型

陈昶铭, 常冰, 张岱, 向国卿, 贺晓虎, 王炳元

陈昶铭, 常冰, 张岱, 向国卿, 贺晓虎, 王炳元, 中国医科大学附属第一医院消化内科 辽宁省沈阳市 110001

作者贡献分布: 陈昶铭与常冰对此文所作贡献均等; 此课题由陈昶铭, 常冰, 王炳元设计; 研究过程由陈昶铭, 常冰, 张岱, 向国卿, 贺晓虎操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由常冰提供; 数据分析由常冰完成; 本论文写作由陈昶铭, 常冰完成。

通讯作者: 王炳元, 110001, 辽宁省沈阳市, 中国医科大学第一临床医院消化内科. cb000216@163.com

电话: 024-23282199

收稿日期: 2008-03-27 修回日期: 2008-06-24

接受日期: 2008-07-02 在线出版日期: 2008-08-08

Etiology and injury types of drug-induced liver injury in Shenyang

Chang-Ming Chen, Bing Chang, Dai Zhang, Guo-Qing Xiang, Xiao-Hu He, Bing-Yuang Wang

Chang-Ming Chen, Bing Chang, Dai Zhang, Guo-Qing Xiang, Xiao-Hu He, Bing-Yuang Wang, Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China
Correspondence to: Bing-Yuang Wang Department of Gastroenterology, First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Liaoning Province, China. cb000216@163.com

Received: 2008-03-27 Revised: 2008-06-24

Accepted: 2008-07-02 Published online: 2008-08-08

Abstract

AIM: To discuss the etiology and types of drug-induced liver injury (DILI) in Shenyang City of China.

METHODS: We retrospectively analyzed 181 patients diagnosed with DILI in gastrointestinal department of the first affiliated hospital of China Medical University from January 2000 to June 2004.

RESULTS: The common drugs that induced liver injury were Chinese herbal medicine (50.27%), antibiotics (15.47%), and non-steroid anti-inflammatory drugs (15.47%). Bilirubin paraecrisis and enzyme changes were the main manifestations in biochemical examination, while protein synthesis at early stage hardly changed. The injuries included hepatic cell type ($n = 106$; 58.56%), cholestasis type ($n = 36$; 19.89%), mixed type ($n = 17$; 9.39%), and uncertain type ($n = 22$; 12.15%). Chinese herb-induced cholestasis was up to 83.3%, and its

incidence rate was obviously higher than hepatic cell type ($\chi^2 = 78.981, P < 0.001$). Other drugs induced hepatic cell injury most.

CONCLUSION: Half of DILI in Shenyang are caused by Chinese herbal medicine, and biochemical examination can simply and roughly estimate its injury type.

Key Words: Drug-induced liver injury; Chinese herbal medicine; Biochemical examination

Chen CM, Chang B, Zhang D, Xiang GQ, He XH, Wang BY. Etiology and injury types of drug-induced liver injury in Shenyang. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(22): 2525-2528

摘要

目的: 探讨沈阳地区药物性损伤(drug-induced liver injury, DILI)的病因和损伤类型。

方法: 回顾性分析2000-01/2004-06在中国医科大学附属第一医院消化内科住院的DILI患者181例, 所有患者均诊断明确。

结果: 引起肝损伤的相关药物中最常见的为: 中草药类(50.27%); 抗生素类药物(15.47%); 非甾体类抗炎药(15.47%)。生化检查主要表现在酶学改变和胆红素排泄障碍, 而早期对蛋白合成功能几乎无影响。损伤类型中肝细胞型106例(58.56%); 胆汁淤滞型36例(19.89%); 混合型17例(9.39%); 不确定的22例(12.15%)。中草药导致的胆汁淤积型中高达83.3%, 其发病率明显高于肝细胞型($\chi^2 = 78.981, P < 0.001$); 其他药物均以肝细胞损伤为主。

结论: 沈阳地区50.27%的DILI是中草药引起, 单纯生化学检查可粗略估计DILI的细胞损伤类型, 即ALT增高反映肝细胞型, ALP、GGT增高反映胆道系统的损伤。

关键词: 药物性肝损伤; 中草药; 生化学检查

陈昶铭, 常冰, 张岱, 向国卿, 贺小虎, 王炳元. 沈阳地区药物性肝损伤病因和损伤类型. *世界华人消化杂志* 2008; 16(22): 2525-2528

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2525.asp>

■背景资料

随着新药的不断问世, DILI的发病率也相应增加。但由于DILI的临床和病理表现变化复杂, 且临床表现和实验室检查缺乏特异性, 易被误诊, 本文就DILI的临床及实验室特点进行分析总结。

■同行评议者

戴朝六, 教授, 中国医科大学第二临床学院(盛京医院)肝胆外科; 陈其奎, 教授, 中山大学附属第二医院消化内科

■相关报道

药物性肝病的诊断复杂, 2005年亚特兰大药物性肝病临床专题研讨会上提出的诊断药物性肝病的因果判断法, 对临床有一定指导作用。

0 引言

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是指在使用某种或几种药物后, 由于药物本身或其代谢产物而引起的不同程度的肝脏损伤。临床上既可以表现为急性肝损伤, 也可以表现慢性肝损伤, 甚至肝硬化。随着新药的不断问世, DILI的发病率也相应增加。但由于DILI的临床和病理表现变化复杂, 且临床表现和实验室检查缺乏特异性, 易被误诊, 据报道, 有10%-20%的爆发性肝功能衰竭是由药物导致的^[1]。本文对2000-01/2004-06在中国医科大学附属第一医院消化内科确诊为DILI患者的临床资料进行分析总结。

1 材料和方法

1.1 材料 2000-01/2004-06在中国医科大学附属第一医院收治住院的DILI患者共181例, 其中男性87例, 女性94例。年龄8-85(平均年龄45.85±15.72)岁。

1.2 方法 采用回顾性分析方法, 在病案室以主题词“药物性肝损伤”检出189个相关病例, 对所有病例进行复习, 剔除不符合诊断标准的病例后, 共得到符合DILI诊断标准^[1]的病例181例。记录用药史, 临床症状, 体征, 肝功能及治疗情况等, 使用SPSS11.5对上述资料进行统计分析。同时依据国际医学科学组织理事会(council for international organizations of medical sciences, CIOMS)确立的标准^[2]对DILI进行临床分型, 分为肝细胞性、胆汁淤积性和混合性。

2 结果

2.1 引起DILI的药物构成 本组病例中引起DILI的药物几乎包括临床应用的各种药物, 前3位药物是中药、抗生素和非甾体类抗炎药, 其中中草药(以偏方或不明成分的药物为主)和中成药高达50.27%(表1)。

2.2 临床表现 临床上近1/2(49.2%)以黄疸为首发表现, 乏力(46.4%)、纳差(39.8%)、腹痛(32.6%)恶心占(30.4%)、腹胀(19.3%)、腹泻(11.6%)等往往认为是原发病所致, 黄疸出来后才促使患者就诊, 所以DILI比其他原因所致肝病的病程较长。

2.3 实验室检查 本组DILI主要表现为肝功能异常。DILI的生化检查明显不同于其他肝病, 主要表现在酶学改变和胆红素排泄障碍, 而早期对蛋白合成功能几乎无影响, 但药物量大(如大剂

表 1 引起DILI的药物分布情况药物例数构成比

药品种类	n	%
中草药类	91	50.27
抗生素类药物	28	15.47
非甾体类抗炎药	28	15.47
抗结核药物	18	9.94
肿瘤化疗药	7	3.87
抗甲状腺药	7	3.87
激素类药	2	1.11
合计	181	100.00

表 2 药物性肝病的肝功能变化

名称	mean ± SD
ALT	582.54 ± 1763.59
ALP	217.63 ± 266.79
GGT	252.40 ± 249.66
TBIL	129.54 ± 164.16
DBIL	110.91 ± 119.06
TP	65.38 ± 9.71
ALB	37.22 ± 6.92

量扑热息痛类或大量单味中草药)毒性大、晚期或严重肝坏死时蛋白变化就比较明显(表2)。根据肝功能实验结果, 参照国际DILI分型标准, 可将DILI分为3型, 在本组资料中肝细胞型106例(占全部药物性肝病的58.6%)平均年龄44.48±15.51岁, 其中男性55例, 女性51例, 临床表现为乏力、纳差、恶心、腹痛等症状为主; 肝内胆汁淤积型36例(占全部药物性肝病的19.9%), 平均年龄49.61±17.07岁, 其中男性14例, 女性22例, 与肝细胞型相比在发病性别上没有显著性差异($\chi^2 = 1.817, P = 0.178 > 0.05$), 多表现为黄疸, 纳差, 乏力, 瘙痒等症状为主。无论肝细胞型或是胆汁淤积型, 中草药均占第1位, 但在胆汁淤积型中高达83.3%, 其中中草药导致的胆汁淤积型肝损伤的发病率明显高于肝细胞型的发病率($\chi^2 = 78.981, P < 0.001$); 抗生素类和激素类均是肝细胞损伤型; 非甾体类消炎药和抗结核药物均以肝细胞损伤为主。该结果对寻找致损伤药物和选择治疗方案具有非常重要的意义。导致肝细胞型肝损伤的药物多为中草药(45.28%), 抗生素(17.92%), 非甾体类抗炎药(14.15%)等, 多在服药1 wk到1 mo发病, 停药后恢复较快。导致胆汁淤积型肝损伤的药物多为中草药(83.33%), 非甾体类消炎药(5.56%)以及抗结核药(5.56%), 起病较隐匿, 服药时间均在1 mo以上, 停药后恢复

■创新盘点

引起药物性肝病的药物复杂, 本文就沈阳地区药物性肝病的特点进行分析, 提出中草药是目前导致药物性肝病的最常见原因。

表 3 DILI的分型与导致DILI的药物

药品名称	肝细胞型		胆汁淤积型	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
中草药类	48	45.28	30	83.33
抗生素类药物	19	17.92	0	0.00
非甾体类抗炎药	15	14.15	2	5.56
抗结核药物	14	13.21	2	5.56
肿瘤化疗药	3	2.83	1	2.78
抗甲状腺药	5	4.72	1	2.78
激素类药	2	1.89	0	0.00
合计	106	100.00	36	100.00

较慢(表3). 两种类型肝损伤的实验室检查指标进行比较时发现, 肝细胞型主要以ALT升高为主($t = 3.311$, $P = 0.01 < 0.05$), 而胆汁淤积型则以ALP($t = 4.496$, $P = 0.000 < 0.05$), GGT($t = 2.739$, $P = 0.009 < 0.05$)升高为主(表4). AST、TBIL、DBIL、TP、ALB无统计学差异. 结果提示, 单纯生化学检查可粗略地估计DILI的细胞损伤类型, 即ALT反应肝细胞型损害; ALP、GGT反应胆道系统的损伤(胆汁淤积).

3 讨论

DILI是常见的肝病之一, 约占非病毒性肝病中的20%-50%^[3], 占有黄疸住院病例的2%-5%, 占成人“急性肝炎”住院病例的10%, 药物性肝衰占有急性肝衰患者的10%-52%^[4]. 法国学者Sgro *et al*对81 301人研究三年认为, 每10万用药者中大约有11-15人发病^[5].

到目前为止, 可造成肝脏不同程度损伤的药物多达800多种, 几乎遍及各类药物^[6]. 随着基础医学的发展, 各类新药的不断涌现和广泛应用, DILI的发病率呈上升趋势^[7]. 本组资料显示, 在众多导致DILI药物中, 中草药是最常见的致病因素, 占本组DILI的多数(91例, 占50.27%), 其次是抗生素及非甾体类抗炎药, 分别为15.47%和15.47%. 导致DILI的中草药, 主要是用于治疗恶性肿瘤、风湿病、牛皮癣等疾病. 结果提示应该重视中草药对肝脏的毒性作用. 上述患者多数因服药后引起黄疸(49.2%), 乏力(46.4%), 纳差(39.8%), 腹痛(32.6%), 恶心(30.4%)等症状而就诊.

导致肝细胞型损伤的作用机制, 可能是与药物导致肝细胞坏死或肝细胞膜的通透性增加, 致使血清酶的活性增高有关. 反映肝细胞损伤的敏感指标ALT和AST多为2-10倍升高, 是肝细

表 4 肝细胞型与胆汁淤积型实验室指标比较 (mean ± SD)

名称	肝细胞型	胆汁淤积型	<i>t</i>	<i>P</i>
ALT	848.13 ± 2242.19	125.02 ± 96.65	3.311	0.010
AST	428.03 ± 595.14	206.25 ± 424.25	1.176	0.246
ALP	167.60 ± 292.23	386.92 ± 234.90	4.496	0.000
GGT	210.74 ± 191.40	346.86 ± 275.47	2.739	0.009
TBIL	133.92 ± 181.74	142.16 ± 130.59	0.532	0.596
DBIL	113.21 ± 126.32	129.11 ± 108.77	0.250	0.803
TP	65.58 ± 9.95	64.31 ± 9.38	0.653	0.515
ALB	38.41 ± 6.46	33.23 ± 6.64	3.900	5.180

胞线粒体损伤及肝腺泡病变的标志. 多数抗生素及非甾体类抗炎药导致的肝损伤即属于此类.

胆汁淤积型损伤的发病机制, 主要是在肝细胞水平的胆汁流生成和排泄障碍. 近年研究发现, 药物影响胆汁分泌主要在以下环节: 干扰胆汁酸的摄取, 干扰胆汁酸的肝内转运, 干扰毛细胆管的胆汁分泌, 干扰毛细胆管的骨架结构等. GGT较ALP有更高的敏感性, DILI发展到肝坏死时, GGT反而降低, 故可作为预后指标. 但是, GGT对DILI缺乏特异性. 抗结核药, 抗癫痫药等的治病机制即属于此类.

另外在对中草药导致DILI的分析中, 中草药导致的胆汁淤积型肝损伤的发病率明显高于肝细胞型($\chi^2 = 78.981$, $P < 0.001$). 可见中草药导致的DILI常以黄疸为首发表现, 也是促使患者就诊的主要原因.

临床上DILI的诊断有一定的难度, 有相当一部分的患者被误诊或漏诊^[8]. 目前国际上主要采取RUCAM及CDS量表^[2,9]来诊断DILI, 2005年亚特兰大DILI临床专题研讨会DILI的研究者目前正在开发更有效的因果关系判断方法^[10]. 而国内对DILI的诊断标准尚未完全统一, 再次给药致肝损伤是诊断DILI的“金标准”, 但不可故意重新给予可疑损肝药. 重新给一次药有时会引起暴发性肝炎^[11]. 因此在临床工作中要做好DILI的诊断首先应提高对该病的认识和警惕性, 主要依据用药史和肝功能损伤的实验室检查, 并且排除病毒性肝炎, 酒精性肝病以及自身免疫性肝病; 其次, 在用药过程中, 特别是使用对肝功能有损伤的药物时, 应注意监测肝功能.

停用肝功能损伤的药物是治疗的关键^[12]. 有报道称山莨菪碱能治疗DILI, 减轻药物的肝毒性作用, 其副作用小, 价格低廉, 值得我们在临床实践中应用^[13]. 应用还原型谷胱甘肽以补充肝

■名词解释

药物性肝损害分型: 以丙氨酸氨基转移酶(ALT)与碱性磷酸酶(ALP)的比值R进行判断. 当ALT大于正常上限2倍或R>5时为肝细胞型; 当ALP大于正常上限2倍或R<2为胆汁淤积型; 当ALT和ALP均升高, R在2-5之间为混合型.

■同行评价

本研究提供了一些有价值的信息,对临床认识药物性肝病有一定的应用价值。

内疏基,有利于药物的生物转化,明显肝内淤胆者可应用糖皮质激素等治疗。对于高度黄疸而激素不敏感者,主要应用思美泰^[14-15]。肝损伤严重者应采取血液净化措施,清除药物。DILI重在预防,对于某些能损伤肝脏的药物不要长期或大剂量的超负荷使用。

本研究观察到沈阳地区引起DILI的前三位药物是中药、抗生素和非甾体类抗炎药,50%以上的DILI是由中草药引起。近1/2患者以黄疸为首表现,酶学改变和胆红素排泄障碍为主,临床上可与其他原因的肝病相鉴别。单纯生化检查可粗略地估计DILI的细胞损伤类型,即ALT增高反应肝细胞型,ALP、GGT增高反应胆道系统的损伤(胆汁淤积型)。

4 参考文献

- 1 廖正秋. 药物性肝病. 现代实用医学 2003; 15: 10-11
- 2 支杰华, 朱萱. 药物性肝病病理及诊治的研究进展. 实用肝脏病杂志 2006; 9: 124-124
- 3 王吉耀. 药物性肝病内科学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 482-486
- 4 杨安卿, 胡颖. 药物性肝病的诊断和治疗. 中华现代内科学杂志 2006; 3: 658-660
- 5 Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, Lenoir C, Lemoine A, Hillon P. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002; 36: 451-455
- 6 Billups SJ, Carter BL. Mibefradil withdrawn from the market. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 841
- 7 Andrade RJ, Lucena MI, Aguilar J, Lazo MD, Camargo R, Moreno P, Garcia-Escano MD, Marquez A, Alcantara R, Alcain G. Chronic liver injury related to use of bentazepam: an unusual instance of benzodiazepine hepatotoxicity. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1400-1404
- 8 Zimmerman HJ, Ishak KG. General aspects of drug-induced liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24: 739-757
- 9 Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997; 26: 664-669
- 10 向晓星, 于乐成, 陈成伟. 2005年亚特兰大药物性肝病临床专题研讨会介绍. 肝脏 2006; 11: 123-127
- 11 Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 145-155
- 12 王吉耀, 郭津生. 药物性肝病的诊断和治疗. 中华肝病杂志 2001; 12: 43-46
- 13 王青丽, 张国祥, 郑建华. 山莨菪碱在防治药物不良反应中的作用. 医药导报 2005; 24: 162-163
- 14 刘畅, 王炳元. 酒精性肝炎治疗方法的评价. 药品评价 2007; 4: 101-103
- 15 刘畅, 王颖, 王炳元, 常冰, 贺小虎, 向国卿, 孟晓丹. 88例酒精性肝炎临床特征及疗效分析. 药品评价 2007; 4: 110-113

编辑 李军亮 电编 郭海丽

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志数字用法标准

本刊讯 遵照国家标准GB/T 15835-1995出版物上数字用法的规定, 本刊论文中数字作为汉语词素者采用汉字数字, 如二氧化碳、十二指肠、三倍体、四联球菌、五四运动、星期六等。统计学数字采用阿拉伯数字, 如1000-1500 kg, 3.5 ± 0.5 mmol/L等。测量的数据不能超过其测量仪器的精密度, 例如6 347意指6 000分之一的精密度。任何一个数字, 只允许最后一位有误差, 前面的位数不应有误差。在一组数字中的mean \pm SD应考虑到个体的变差, 一般以SD的1/3来定位数, 例如3 614.5 \pm 420.8 g, SD的1/3达一百多g, 平均数波动在百位数, 故应写成3.6 \pm 0.4 kg, 过多的位数并无意义。又如8.4 \pm 0.27 cm, 其SD/3 = 0.09 cm, 达小数点后第2位, 故平均数也应补到小数点后第2位。有效位数以后的数字是无效的, 应该舍。末尾数字, 小于5则舍, 大于5则进, 如恰等于5, 则前一位数逢奇则进, 逢偶(包括“0”)且5之后全为0则舍。末尾时只可1次完成, 不得多次完成。例如23.48, 若不要小数点, 则应成23, 而不应该23.48 \rightarrow 23.5 \rightarrow 24。年月日采用全数字表达法, 请按国家标准GB/T 7408-94书写。如1985年4月12日, 可写作1985-04-12; 1985年4月, 写作1985-04; 从1985年4月12日23时20分50秒起至1985年6月25日10时30分止, 写作1985-04-12 T23:20:50/1985-06-25 T10:30:00; 从1985年4月12日起至1985年6月15日止, 写作1985-04-12/06-16, 上午8时写作08:00, 下午4时半写作16:30。百分数的有效位数根据分母来定: 分母 \leq 100, 百分数到个位; $101 \leq$ 分母 \leq 1 000, 百分数到小数点后1位; 余类推。小数点前后的阿拉伯数字, 每3位间空1/4阿拉伯数字距离, 如1 486 800.475 65。完整的阿位伯数字不移行! (常务副总编辑: 张海宁 2008-08-08)