

药物性肝损伤临床分析324例

张平, 柯玉满, 樊小春, 李玉红

■背景资料

肝脏是药物代谢的主要场所,也是较容易受损害的靶器官,药物性肝损伤(drug induced liver injury, DILI)的发病率逐年增加。DILI严重者可致肝功能衰竭,危及生命,是临床医生在执业过程中可能遇到的风险问题,容易引起医患纠纷。本文就DILI的特点进行分析总结。

张平, 樊小春, 李玉红, 原州区人民医院感染科 宁夏回族自治区固原市 756000

柯玉满, 原州区人民医院中医科 宁夏回族自治区固原市 756000

张平, 副主任医师, 主要从事乙型肝炎肝硬化的研究。

作者贡献分布: 此课题由张平设计; 研究过程由张平、柯玉满及樊小春操作完成; 数据分析由张平与樊小春完成; 本论文写作由张平、柯玉满及李玉红完成。

通讯作者: 张平, 副主任医师, 756000, 宁夏回族自治区固原市文化街10号, 原州区人民医院感染科。p13007949888@163.com
电话: 0954-2078107

收稿日期: 2013-06-19 修回日期: 2013-07-23

接受日期: 2013-07-31 在线出版日期: 2013-11-28

Causes and clinical features of drug-induced liver damage: An analysis of 324 cases

Ping Zhang, Yu-Man Ke, Xiao-Chun Fan, Yu-Hong Li

Ping Zhang, Xiao-Chun Fan, Yu-Hong Li, Department of Infection, Yuanzhou District People's Hospital, Guyuan 756000, Ningxia Hui Autonomous Region, China
Yu-Man Ke, Department of Traditional Chinese Medicine, Yuanzhou District People's Hospital, Guyuan 756000, Ningxia Hui Autonomous Region, China

Correspondence to: Ping Zhang, Associate Chief Physician, Department of Infection, Yangzhou District People's Hospital, 10 Wenhua Street, Guyuan 756000, the Ningxia Hui Autonomous Region, China. p13007949888@163.com
Received: 2013-06-19 Revised: 2013-07-23

Accepted: 2013-07-31 Published online: 2013-11-28

Abstract

AIM: To investigate the causes and clinical characteristics of drug-induced liver injury to improve the diagnosis and treatment of this disease.

METHODS: Clinical data for 324 patients with drug-induced liver injury who were treated at our hospital from 2003 to 2012 were retrospectively analyzed. Drug-induced liver injury was assessed using the International Consensus quantitative scoring system. The number of treated cases, drug used, clinical manifestations and treatment outcomes were analyzed.

RESULTS: Many kinds of drugs could induce liver damage. Anti-tubercular drugs (36.11%), Chinese traditional medicine (32.10%), and anti-inflammatory drugs (10.19%) were among the

top three drugs that could induce liver damage. Liver injury was often mild to moderate. Main clinical manifestations were fatigue, anorexia, colored urine, nausea and right upper quadrant discomfort. After the treatment, 99.1% of cases were cured, and the mortality was 0.9%.

CONCLUSION: Anti-tuberculosis drugs and Chinese medicine are main causes of drug-induced liver injury.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Drug; Liver damage; Clinical features

Zhang P, Ke YM, Fan XC, Li YH. Causes and clinical features of drug-induced liver damage: An analysis of 324 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(33): 3720-3723
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3720.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i33.3720>

摘要

目的: 探讨药物性肝炎的临床特点, 加深对药物性肝损伤(drug induced liver injury, DILI)的认识, 提高本病的诊治水平。

方法: 通过对2003-2012年本院药物性肝损伤病例324例进行回顾性研究, 采用急性药物性肝损伤国际共识意见的量化评分系统, 分析诊治病例数、所用药物种类、临床表现和治疗转归。

结果: 引起肝损害药物种类繁多, 排列前3位的是抗结核药物36.11%, 中草药和中成药32.10%, 解热镇痛药10.19%。导致肝损伤以轻度为主, 临床表现主要为乏力纳差尿黄恶心右上腹不适等; 治疗后, 99.1%治愈, 病死率0.9%。

结论: 抗结核和中药是导致DILI的主要药物, 胆汁淤积型及混合型药物性肝损伤引起的病理类型较重。临床用抗结核药物、中药时要注意检测肝功能。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

■同行评议者

王蒙, 副教授, 第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外综合治疗一科; 刘平, 教授, 主任医师, 南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)肿瘤内科

关键词: 药物; 肝损伤; 临床特点

核心提示: 药物性肝损伤(drug induced liver injury)不可预测, 但妇女、老人容易发生。导致肝损伤药物中: 抗结核药物占36.11%, 中草药和中成药占32.10%, 解热镇痛药占10.19%。临床表现多为非特异性肝脏疾病的症状。损伤类型以肝细胞型多见。年龄与肝功能恢复速度呈负相关, 即年龄越大, 肝功能恢复速度越慢。

张平, 柯玉满, 樊小春, 李玉红. 药物性肝损伤临床分析324例. 世界华人消化杂志 2013; 21(33): 3720-3723 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3720.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i33.3720>

0 引言

肝脏是药物代谢的主要场所, 因此是较容易受损害的靶器官之一^[1]。随着临床应用的药物品种越来越多, 导致药物性肝损伤(drug induced liver injury, DILI)的发病率也逐年增加^[2]。DILI严重者可致肝功能衰竭, 危及生命, 并容易引起医患纠纷。本研究对2003-01/2012-12在原州区人民医院门诊和住院确诊的DILI患者324例的病因及临床特点进行回顾性分析, 总结其特点, 以期引起临床医生足够重视并为加强这些药物的临床监测提供信息资料。

1 材料和方法

1.1 材料 收集2003-01/2012-12在原州区人民医院门诊和住院确诊的DILI患者病历资料, 根据药物性肝损伤的诊断标准^[3]对病例进行筛选。入选标准: 根据1989年国际医学科学组织理事会确立的Rousel Ucalf因果关系评估法(Rousel Ucalf causality assessment method, RUCAM)标准^[4,5]选择RUCAM评分 ≥ 3 分的病例资料纳入分析。入选病例共324例, 男128例, 女196例。男女之比1:1.53。肝损伤的类型: 美国食品与药品管理局药物肝毒性指导委员会^[3]分类标准为: (1)肝细胞损伤型: 丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT) ≥ 3 倍正常值上限且 $R \geq 5$ [$R = \text{ALT超过正常值上限倍数}/\text{碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)超过正常值上限倍数}$]; (2)胆汁淤积型: $ALP \geq 2$ 倍正常值上限且 $R \leq 2$; (3)混合型: $ALT \geq 3$ 倍正常值上限, $ALP \geq 2$ 倍正常值上限, 且 $2 < R < 5$ 。肝损伤的严重指数: 轻度: 患者血清氨基转移酶或碱性磷酸酶水平升高, 但总胆红素(total bilirubin, TBIL) $< 2.5 \text{ mg/dL}$, 这种变

化为可复性, 并且无凝血功能异常($INR < 1.5$)。又可分为有症状(S)和无症状(A), 症候群包括: 疲乏、恶心、右上腹痛、瘙痒、皮疹、黄疸、虚弱、厌食或体质量减轻, 这些症候群被认为是由DILI引起。中度: 患者血清氨基转移酶或碱性磷酸酶水平升高, 且 $TBIL \geq 2.5 \text{ mg/dL}$ 或虽无高胆红素血症但存在凝血功能异常($INR \geq 1.5$)。重度: 患者血清氨基转移酶或碱性磷酸酶水平升高, $TBIL \geq 2.5 \text{ mg/dL}$, 且因DILI而需要住院治疗(或原已住院的患者住院时间延长)。急性肝功能衰竭: 患者血清氨基转移酶或碱性磷酸酶水平升高, $TBIL \geq 2.5 \text{ mg/dL}$, 且至少出现下述情况之一: (1)有肝功能失代偿征象($INR \geq 1.5$, 腹水或肝性脑病); (2)出现认为与DILI事件相关的其他器官功能衰竭。致命: 患者因DILI死亡或需要进行肝移植。

1.2 方法 通过回顾记录DILD患者的年龄、性别、体质量、原发疾病、服药种类、剂量、给药途径、症状出现的时间、临床表现, 实验室检查(肝功能、凝血功能、病原学检查), 药物性肝损伤处理情况及结局, 进行系统总结分析。

统计学处理 采用SPSS12.0软件, 计数资料采用率或构成比表示, 率的比较采用 χ^2 检验。计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 用配对资料 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 324例患者年龄4-87岁, 平均年龄 43.4 ± 16.8 岁, 其中 ≥ 65 岁94例, 占29.01%; 体质量 $15-102.5 \text{ kg}$ ($67.0 \text{ kg} \pm 12.4 \text{ kg}$)。有基础肝病的53例(16.35%)。年龄与肝功能恢复速度呈负相关, 即年龄越大, TBIL及ALT的恢复速度越慢($t = 2.473, P < 0.05$)。而年龄与肝损伤类型以及预后没有相关性。性别、基础肝病与肝损伤程度、恢复速度、病程、预后之间均无关系。

2.2 用药途径及肝损伤情况 在统计的药物中, 口服药物致肝损伤的233例, 静脉用药83例, 外用药物8例。各类药物引起的肝功能损伤类型如表1。各类药物引起的肝损伤类型差异有统计学意义($P < 0.05$)。本文引起肝损伤的药物多见于: 抗结核药物117例(36.11%); 中草药和中成药104例(32.10%); 解热镇痛药物33例(10.19%)。

2.3 临床表现 主要的临床表现为纳差、乏力269例(83.00%); 黄疸177例(53.67%); 上腹部不适164例(50.62%); 皮疹88例(27.16%); 瘙痒73例(22.53%); 发热85例(26.53%); 恶心、呕吐、腹

■研究前沿

药物诱发的肝细胞性黄疸易发生急性肝功能衰竭, 病死率约为10%-50%, 称为Hy'S定律。美国FDA规定以Hy'S定律作为药物肝毒性的警戒线, 作为新药可否上市应用前扩大观察病例的依据。药物导致的肝细胞型黄疸具有立即停药的指征。

■相关报道

世界卫生组织统计, DILI已经成为全球的第5位死亡原因。DILI的诊断是以间接证据为基础, 依靠诊断评分系统, 其诊断缺乏“金标准”, 因此, 在临床上, 不同的医务工作者对DILI的认识有所不同。

■创新盘点

抗结核药物导致DILI,重症肝损伤病例数较多,是居第2位的肝毒性药物。是加保肝药还是减量,或者停药,这需要权衡利弊,慎之又慎。同时提高公众使用中草药的安全意识的必要性。

表 1 引起药物性肝损伤的药物分类

药物类型	<i>n</i>	百分比(%)
抗结核药	117	36.11
中草药	76	23.46
中成药	28	8.64
抗肿瘤药	8	2.47
调脂药	11	3.39
抗寄生虫药	14	4.32
解热镇痛药	33	10.19
抗变态反应药	5	1.54
抗甲状腺药	17	5.25
激素类药	15	4.63

表 2 肝损伤的临床分型及其出现频率

临床分型	<i>n</i>	百分比(%)
肝细胞型	173	53.4
胆汁淤积型	88	27.2
混合型	63	19.4

胀等169例(52.16%);无症状36例(11.11%)。肝损伤类型分布如表2:肝细胞型53.4%,胆汁淤积型27.2%,混合型19.4%。肝损伤严重指数及其出现频率(表3):轻度56.2%,中度异常29.3%,重度异常9.9%,急性肝功能衰竭3.7%,致命0.9%。TBil升高的有182例(65.9%)。药物性肝损伤合并肾功能异常的占9.83%。

2.4 治疗与转归 324例患者一经确诊,在病情允许的情况下立即停用有关药物或可疑损伤肝脏药物,结核病应权衡利弊调整用药。对无黄疸,ALT≤200 U/L停药后1 wk肝功能均可恢复,对出现黄疸,ALT>200 U/L,静脉给予维生素C、甘草酸二铵、还原性谷胱甘肽等,对总胆红素均值为276 μmol/L±95.34 μmol/L加用促肝细胞生长素,如没有禁忌症可短期给予甲基强的松龙治疗。324例中治愈213例(65.74%),好转108例(33.33%),死亡3例(0.9%)。死亡病例TBIL>400 μmol/L,且出现酶胆分离、出血、腹水、肝性脑病等并发症。大多患者平均4 wk左右肝功能恢复正常。胆汁淤积型患者肝功能恢复较慢。

3 讨论

药物是一把双刃剑,如果应用不合理就会对机体造成损伤。药物引起肝损伤频率较高,仅次于病原体,是引起肝损伤的第2大原因。研究发现^[6],成人中氨基转移酶升高有10%-50%是由药物引

表 3 肝损伤严重指数及其出现频率

临床分度	<i>n</i>	百分比(%)
轻度	182	56.2
中度异常	95	29.3
重度异常	32	9.9
急性肝功能衰竭	12	3.7
致命	3	0.9

起;占有黄疸住院病例的2%-5%,药物性肝衰占有急性肝衰患者的10%-52%^[7]。已报道可引起各种急慢性肝脏损害的药物达1000余种^[8]。世界卫生组织统计,药物性肝损伤已经成为全球的第5位死亡原因^[9]。药物性肝损伤发病机制较为复杂,机制尚未完全阐明,目前认为与细胞色素P450酶(CYP450)代谢激活、细胞内钙稳态破坏、线粒体损伤、细胞凋亡、自身免疫激活、胆汁淤积和胆小管损伤等机制有关^[10]。

本研究结果表明,药物性肝损伤中抗结核药物居于首位,频率为36.11%。究其原因,其一是随着流动人口和艾滋病感染率增加,结核病例逐年增加,再加上宁夏结核病发病率本来较高。另外,在标准抗结核化疗方案中,利福平、异烟肼、乙胺丁醇是不可替代一线药。随着结核病化疗疗程的延长,耐药结核病的增多,临床以多组药物联合应用,故抗痨药物引起的肝损伤病例也就会随之升高。中草药和中成药致肝损伤占32.10%;中草药单味如:雷公藤、何首乌、蜈蚣粉、苍耳子、野百合、佩兰、紫草、菊三七、泽兰等。有些本来是治疗肝病药物,如苦参、山豆根等也可导致肝损伤。中成药如克银丸、更年安、天麻杜仲丸、乳癖消、壮骨关节丸、昆明山海棠片、青黛丸等。汤剂较为混乱,不确定因素较多,以偏方、验方更易致药物性肝损伤。

全国多中心对1142例急性药物性肝损伤病例进行分析,中草药引起的占21.5%,居第2位^[11]。因此,我们也要警惕中药导致的药物性肝损伤,澄清中药无不良反应谬论,临床要掌握好用药剂量、配伍,并注意监测肝功能变化。解热镇痛药致药物性肝损伤比例亦不容忽视(10.19%)。关于药物性肝损伤文章较多,因地域不同、医院级别不同、报告致药物性肝损伤的药物谱不尽相同。药物性肝损伤的临床表现多为非特异性肝脏疾病的症状。特征性表现如发热、出疹、嗜酸性粒细胞增多^[12]等出现几率较少。妇女、老

■应用要点

DILI的预防是关键,临床医师对所用药物要熟知所用药物的性能,注意配伍与毒性关系,剂量以适度为度,切忌大剂量长疗程,及时、严密观察其不良反应。详细询问病史,特别是肝脏病史和过敏史或过敏体质,对有DILI病史的患者,用药应慎重。要认识到中草药的不良反应,在其长期应用中定期复查血象和肝功。并且和患者做好沟通,明确告知药物可能不良反应,努力减少医源性肝损伤。

人容易发生药物性肝损伤^[13], 老年人易发生药物性肝损伤, 其原因可能有: 肝脏肾脏功能减退, 对药物的代谢及排泄能力下降, 肾小球滤过作用减退导致药物的血药浓度增高等。轻症病例停用可疑损伤肝脏药物1 wk, 肝功能多可自行恢复, 较重病例给以甘草酸制剂、还原性谷胱甘肽及短期给予甲基强的松龙治疗可取的满意疗效。本研究病死率明显低于文献报道^[14]。而黄疸水平和预后有相关性^[15]和文献报道一致。

总之, 我们对药物性肝损伤应予以高度重视, 要熟知所用药物的性能, 注意配伍与毒性关系, 剂量以适为度, 切忌大剂量长疗程, 及时、严密观察其不良反应。并且和患者做好沟通, 明确告知药物可能不良反应。努力减少医源性肝损伤。

4 参考文献

- Buratti S, Lavine JE. Drugs and the liver: advances in metabolism, toxicity, and therapeutics. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 601-607 [PMID: 12352255 DOI: 10.1097/00008480-200210000-00007]
- 陈昶铭, 常冰, 张岱, 向国卿, 贺晓虎, 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: 2525-2528
- 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 急性药物性肝损伤诊治建议(草案). *中华消化杂志* 2007; 11: 765-767
- 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]
- Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1323-1330 [PMID: 8229110 DOI: 10.1016/0895-4356(93)90101-6]
- 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
- Sierra F, Torres D. A concise and structured review of drug-induced toxic hepatic disease. *Ann Hepatol* 2004; 3: 18-25 [PMID: 15118575]
- Ikeda T. [Drug-induced liver injury]. *Nihon Yakurigaku Zasshi* 2006; 127: 454-459 [PMID: 16880695 DOI: 10.1254/fpj.127.454]
- 王海永, 王伟, 杜振宗, 李安桂, 宋剑非. 心脏外科围手术期急性药物性肝损伤12例. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 1350-1353
- 陈东风, 孙文静, 熊吉. 药物性肝损伤的诊断与治疗. *中华肝脏病杂志* 2012; 20: 170-172
- 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 全国多中心急性药物性肝损伤住院病例调研分析. *中华消化杂志* 2007; 27: 439-442
- Wysowski DK, Fourcroy JL. Flutamide hepatotoxicity. *J Urol* 1996; 155: 209-212 [PMID: 7490837 DOI: 10.1016/S0022-5347(01)66596-0]
- 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: 2059-2062
- Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Pelaez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, García-Muñoz B, González-Grande R, Pizarro A, Durán JA, Jiménez M, Rodrigo L, Romero-Gomez M, Navarro JM, Planas R, Costa J, Borrás A, Soler A, Salmerón J, Martín-Vivaldi R. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005; 129: 512-521 [PMID: 16083708]
- Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 1995; 333: 1118-1127 [PMID: 7565951 DOI: 10.1056/NEJM199510263331706]

同行评价

本文研究的病例数较多, 数据可信, 对当地临床医师有一定的参考价值。

编辑 田滢 电编 鲁亚静

