

非甾体抗炎药相关的药物性肝损伤的研究进展

孙搏, 李晓宇, 刘皋林

孙搏, 李晓宇, 刘皋林, 上海交通大学附属第一人民医院临床药学科 上海市 200080

孙搏, 主管药师, 主要从事临床药学研究。

上海交通大学附属第一人民医院合作种子基金资助项目, No. 061185

作者贡献分布: 本文综述由孙搏完成; 李晓宇与刘皋林审核。

通讯作者: 刘皋林, 教授, 主任药师, 博士生导师, 200080, 上海市海宁路100号, 上海交通大学附属第一人民医院临床药学科, gaolinliu@aliyun.com

电话: 021-37798317

收稿日期: 2014-07-24 修回日期: 2014-08-12

接受日期: 2014-08-26 在线出版日期: 2015-07-08

Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced liver injury

Bo Sun, Xiao-Yu Li, Gao-Lin Liu

Bo Sun, Xiao-Yu Li, Gao-Lin Liu, Department of Clinical Pharmacy, the First People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China

Supported by: Youth Science & Technology Seed Fund of First People's Hospital Affiliated to SJTU, No. 061185

Correspondence to: Gao-Lin Liu, Professor, Chief Pharmacist, Department of Clinical Pharmacy, the First People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, 100 Haining Road, Shanghai 200080, China. gaolinliu@aliyun.com

Received: 2014-07-24 Revised: 2014-08-12

Accepted: 2014-08-26 Published online: 2015-07-08

Abstract

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most widely used drugs in clinical practice. It is generally accepted that drug-induced liver injury (DILI) is a relatively rare adverse reaction to NSAIDs, however, DILI related to NSAIDs is of outstanding importance as the wide use of these drugs. NSAIDs are the second leading cause of DILI after antimicrobial

drugs. This review presents an overview of current knowledge of NSAID-induced liver injury (N-DILI) with emphasis on the causative drugs.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; Drug-induced liver injury; Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced liver injury

Sun B, Li XY, Liu GL. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced liver injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(19): 3053-3059 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3053.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i19.3053>

摘要

非甾体抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)在临床上应用非常广泛, 目前普遍认为药物性肝损伤是该类药物罕见发生的不良反应, 然而涉及的用药患者数量众多, 需要引起重视。NSAIDs在药物性肝损伤的药物中位列第2位, 仅次于抗菌药物。本文就非甾体抗炎药相关性的药物性肝损伤及重点药物作一综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 非甾体抗炎药; 药物性肝损伤; 非甾体抗炎药肝损伤

核心提示: 非甾体抗炎药药物性肝损伤(nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced liver injury, N-DILI)大多数见于7种非甾体抗炎药(nonsteroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs),

背景资料

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)已成为国内外常见且较严重的药源性疾病。非甾体抗炎药(nonsteroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)是处方药和非处方药处方量最大的药物之一, NSAIDs在引起DILI的各类药物中的构成比位列第2位, 存在致命肝毒性的风险。

同行评议者

程树群, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院综合治疗三科

■ 研发前沿

通过识别特殊基因表型来预测使用NSAIDs易引起DILI的患者, 规避出现严重DILI的风险, 为临床用药提供合理的指导和建议。我国还缺乏相关方面的研究, 需要进一步研究从而为特殊遗传表型患者提供NSAIDs个体化治疗。

占到N-DILI总数的99%。致严重药物性肝损伤(drug-induced liver injury)的NSAIDs主要有双氯芬酸、布洛芬、舒林酸、阿司匹林、萘普生、吡罗昔康、尼美舒利。

孙搏, 李晓宇, 刘皋林. 非甾体抗炎药相关的药物性肝损伤的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(19): 3053-3059
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3053.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i19.3053>

0 引言

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是由于药物和/或其代谢产物引起的肝细胞毒性损伤, 或药物及其代谢产物引起的过敏反应所致的疾病^[1]。DILI发生范围广、预测性差, 且无特异性治疗方案, 已成为国内外常见且较严重的药源性疾病^[2]。非甾体抗炎药(nonsteroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)具有良好的抗炎、解热和镇痛作用, 在临床上应用非常广泛, 已成为处方药和非处方药药处方量最大的药物之一, 据统计其用量在我国仅次于抗菌药物^[3]。NSAIDs确切的疗效和不良反应之间的矛盾, 长期以来受到研究者的关注。虽然目前普遍认为NSAIDs所致的肝脏损害发生率较低, 但是由于该类药物的广泛使用, 临床应用的所有NSAIDs几乎均有肝脏损害的可能, 涉及的用药患者数量众多, 非甾体抗炎药药物性肝损伤(non-steroidal anti-inflammatory drug-induced liver injury, N-DILI)需要引起重视。据统计由NSAIDs引起的肝毒性大约占到药物肝毒性事件总数的10%^[4]。NSAIDs在引起DILI的各类药物中的构成比占到第2位^[5]。另外, 应用NSAIDs患者存在致命肝毒性的风险, 可能导致急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)最终需要进行肝脏移植或致死的病例报道^[6]。DILI已成为过去50年药物因安全性问题撤市的最常见原因^[7], 如溴芬酸、苯噻洛芬、鲁米考昔等, 也是临床医生职业过程中可能遇到的职业风险问题。

1 DILI

DILI是导致ALF的最常见原因。DILI发生的范围很广, 临床特征缺乏特异性。药物通过不同的机制导致肝损伤^[8,9], 但即使通过肝活检也常无法确诊DILI的特异性表现^[10,11]。因此, 当怀疑存在DILI时, 应另外收集临床和实验室信息以

助于确定病因的鉴别诊断^[12]。

国际DILI专家工作组最近公布了DILI诊断和分类的指导方针^[13]。诊断需满足下列标准之一^[14]: (1)丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)大于或等于其正常上限值(upper limit of normal, ULN)×5; (2)碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AP)^[15]大于或等于ULN×2; (3)ALT≥ULN×3, 且胆红素>ULN×2。根据用药后ALT、ALP和胆红素水平升高的特点, 计算R值, 将DILI主要分为3种类型: R≥5为肝细胞型; R>2或R<5为混合型; R≤2为胆汁淤积型。R值计算公式为: $R = (ALT/ULN)(ALP/ULN)$ 。NSAID导致DILI常为肝细胞型和混合型。

导致严重DILI的肝脏损伤类型是明显的肝细胞损伤, 表现为血清转氨酶活性升高。然而, 这并不是预测药物是否具有致严重DILI可能性的可靠指标。很多导致血清转氨酶活性一过性升高的药物, 即使持续服用也并不会导致进展性或严重DILI。肝脏具有强大的胆红素排泄功能, 要足够多量肝细胞受损才出现黄疸或轻微的高胆红素血症(如胆红素>2 mg/dL)。血清转氨酶和胆红素同时升高对药物肝毒性具有预后判断价值, 又称Hy's法则(Hy's Law)^[16,17], 美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)据此来判别可能导致严重肝损伤的药物。排除其他导致损伤的病因, 转氨酶升高伴随胆红素>2×ULN, 表明这种药物发生严重DILI(致死亡或需肝移植)的概率约为1/10。血浆凝血酶原时间或国际标准化比值(international normalized ratio, INR)增高表明肝脏的维生素K依赖凝血因子减少, 是另一个反映肝脏功能的有效检测指标, 提示严重肝损伤的可能性。药物诱导伴有黄疸的肝细胞损伤预后情况差, 在肝移植前期有10%-15%的急性肝衰竭病死率^[18]。

根据DILI发病机制不同, 可分为可预知型和不可预知型^[19]。可预知型是由药物或其代谢物的直接毒性所致, 具有浓度依赖性; 不可预知型DILI的发生与药物剂量无明显相关性, 可能与机体特异性体质有关。NSAIDs这一类药物种类繁多, 只有少数的药物所致DILI为可预知型, 如阿司匹林等对肝脏损害与剂量相关, 而且潜伏期较固定, 因而易于诊断。然而多数NSAIDs所致DILI与药物剂量无关, 发病较隐蔽, 使用的药物和临床事件之间时间

关系的识别非常困难, 较难在早期诊断^[1,20]. 多数NSAIDs肝损伤与个体易感性相关, 可进一步分为免疫介导的DILI和非免疫介导的DILI^[21]. 前者由于患者出现过敏反应而致肝损伤, 后者由于肝毒性代谢产物作用于具有特异性体质的个体而出现肝损伤. 由免疫介导的DILI患者通常会出现发热、皮疹、瘙痒及嗜酸性粒细胞增多, 非免疫介导的DILI则无特异性表现.

2 NSAIDs所致的DILI

在西方国家NSAIDs被广泛使用, 除了抗菌药物, 是导致DILI最常见的原因^[22]. 在美国由NSAIDs引起的DILI约占总数的41%. 在西班牙NSAIDs确为导致DILI最常见原因. DILI具有种族差异, NSAIDs导致的DILI在中国排在第4位. 最近研究^[23]报道, 我国人群中NSAIDs导致的DILI占到总数的7.6%. 国外的研究^[24]表明N-DILI的发生率较低, 每年10万人中0.29-9.00. N-DILI导致住院或死亡的发生率10万患者中为3.1-23.4, 没有死亡病例报道^[25].

与N-DILI相关的危险因素包括遗传因素、非遗传因素和环境因素^[26-29]. 在年龄、性别等非遗传因素中, 使用其他肝毒性药物, 以及合并有慢性肝病、骨关节炎、类风湿关节炎RA、人类免疫缺陷病毒感染等均可能导致N-DILI^[27]. 一般认为老年患者存在DILI高风险, 但研究未能证明年龄与NSAID肝毒性的相关性. 有研究认为性别不同在发生DILI方面无差异, 但也有研究认为男性的风险更高. 最近研究^[30]表明易发生N-DILI的患者具有代谢综合征和脂肪肝的倾向.

遗传因素是造成药物疗效和毒性反应个体差异的重要因素. 药物代谢酶遗传学研究认为药物代谢具有特异的体质性肝损害, 相关基因的多态性以及患者基因的遗传变异可影响药物代谢的途径而影响其作用和不良反应, 是导致个体药物反应差异的重要原因. 在欧美等国家和地区, 遗传药理学和药物基因组学的研究成果已经转化为临床实践, 目前研究^[31,32]基本明确双氯芬酸(diclofenac)和罗美昔布相关DILI遗传易感因素. CYP2C、UGT2B7、GSTM1和GSTT1等基因多态性均为N-DILI遗传易感因素^[33,34]. 研究人员^[35]也认为代谢酶基因多态性是NSAIDs不良反应内在机制之一. 药物基因组

学和遗传药理学研究为预测N-DILI提供了有力的手段, 通过识别特殊基因表型来预测使用NSAIDs易引起DILI的患者, 从而规避出现严重DILI的风险, 并为临床用药提供合理的指导和建议^[26]. 然而这些研究结果往往是种族特异性的, 我国还缺乏相关方面的研究, 需要进一步研究从而为特殊遗传表型患者提供NSAIDs个体化治疗, 在获得疗效的同时, 减少不良反应的发生.

N-DILI大多数见于7种NSAIDs, 占到N-DILI总数的99%. 致严重DILI的NSAIDs主要有双氯芬酸34.1%、布洛芬(ibuprofen)14.6%、舒林酸(sulindac)12.4%、阿司匹林(aspirin)12.0%、萘普生(naproxen)11.1%、吡罗昔康(piroxicam)9.3%、尼美舒利(nimesulide)5.8%. 根据化学结构可以分为5类: 醋酸衍生物(46.5%)、丙酸衍生物(25.7%)、水杨酸酯(12%)、烯醇酸衍生物(9.3%)和磺酰胺类(5.8%). 易致DILI的NSAID其化学结构没有一定的联系, 故很难由化学结构来评估药物致DILI的风险. 例如乙酸衍生物类的肝毒性几乎只涉及双氯芬酸钠和舒林酸这两种药物, 而该类中的醋氯芬酸、阿西美辛、吲哚美辛、酮咯酸的肝毒性较低或未见报道, 其他结构分类中也是如此. 值得注意的是就DILI来说, 选择性环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)抑制剂和芬那酸类(fenamic acid)相对于其他NSAIDs具有更高安全性. 非诺洛芬、氟比洛芬、罗美昔布、甲芬那酸、二氟尼柳、依托度酸、磷柳酸、尼氟灭酸有个别肝毒性病例报告. 利用MEDLINE和Embase用“肝(hepatotoxicity)”、“肝损伤(liver injury)”、“肝脏并发症(hepatic complications)”来搜索目前未有肝毒性的报道的NSAIDs有阿洛普令、布替布芬、右旋布洛芬、依托考昔、芬布芬、葡美辛、异丁普生、氯诺昔康、甲氯芬那酸、吗尼氟酯、萘丁美酮、奥沙美辛、丙谷美辛、托美丁、哌普生.

应用NSAID患者因DILI诱发ALF约为6%. 可导致的ALF的NSAIDs其风险由高到低分别为: 布洛芬(9.4%)、阿司匹林(8.2%)、萘普生(8.1%)和尼美舒利(6.6%), 而低风险的观察与双氯芬酸(5.1%)、吡罗昔康(4.1%)和舒林酸(2.5%). 由NSAID引起的严重DILI导致ALF的

■ 相关报道

DILI已成为过去50年药物因安全性问题撤市的最常见原因, 如溴芬酸、苯噻洛芬、鲁米考昔等, 也是临床医生职业过程中可能遇到的职业风险问题. DILI具有种族差异, 非甾体抗炎药导致的DILI在中国排在第4位.

■ 创新盘点

NSAIDs相关的药物性肝损伤主要是特异性的(阿司匹林除外). 与N-DILI相关的危险因素包括遗传因素、非遗传因素和环境因素. 严重N-DILI发生率非常低, 少数可导致ALF引起死亡.

发病率和病死率较低.

3 常用NSAIDs与DILI

3.1 水杨酸类 阿司匹林的肝毒性呈剂量相关性, 通常无症状, 发生过敏反应极少. 高剂量出现轻度的血清ALT、胆红素和AP升高. 严重肝毒性多见于给予大剂量阿司匹林(2-3 mg/d, 水杨酸盐浓度超过25 mg/dL). 继发性线粒体功能障碍被认为是其引起肝毒性的主要机制. 在发生病毒感染的儿童和青少年中合并用阿司匹林时发生Reye综合征的风险可能会增加, 但相关性尚未得以证实, 持续地呕吐可能是Reye综合征的信号^[36]. 在儿童和青少年中应慎用阿司匹林.

3.2 乙酸衍生物类

3.2.1 双氯芬酸: 双氯芬酸临床应用尤为广泛, 该药的肝脏不良反应也较为常见, 程度通常并不严重, 致死和需要肝移植的病例非常罕见^[37]. 但在世界卫生组织的一项有关DILI致死率报道中, 双氯芬酸作为唯一的NSAID排在前20名^[38]. 国外报道^[25]因使用双氯芬酸而导致住院的发生率为每22.4/10万. 由双氯芬酸引起的DILI通常是无症状的. 长期应用约有15%患者发生转氨酶异常, 其中 $>ULN \times 3$ 有3.5%. 过敏反应表现为发热、皮疹、嗜酸性粒细胞增多, 与自身免疫性肝炎和抗核抗体阳性的临床表现相似. 出现临床症状的肝细胞型黄疸患者十分少见. 双氯芬酸致肝毒性的危险因素包括女性、大剂量、长期治疗和骨性关节炎. 双氯芬酸引起的DILI多为肝细胞型, 主要是特异性的. 双氯芬酸引起DILI的机制非常复杂, 与线粒体损伤、免疫原性复合物、毒性代谢物、异常转运等有关. 参与双氯芬酸代谢、转化及排泄的基因变异与其肝毒性有关^[39]. 双氯芬酸钠在体内主要由细胞色素P450亚家族2C9(cytochrome P450 2C9, CYP2C9)代谢, CYP2C9突变可导致代谢异常产生使得肝毒性发生率增加. 白介素-10(interleukin 10, IL-10)(627A)、IL-4(590T)等位基因变异的患者使用双氯芬酸后DILI发生率会增高, 可能与辅助性T细胞介导抗体反应及其相关疾病的易感性有关. UGT2B7、CYP2C8*4、ABCC2 C-24T基因位点也被证明与双氯芬酸所致的肝脏损伤有关^[32].

3.2.2 舒林酸: 在NSAIDs中舒林酸所致N-DILI排在第2位, 研究认为是唯一显著增加肝脏损伤的NSAID. 舒林酸所致的有症状肝损伤非常罕见, 约0.1%, 其中致死率为5%, 但多数是由于发生了全身性的过敏反应. 其肝毒性一般表现为过敏性肝炎, 伴有发热、恶心、呕吐、腹痛, 出现在用药8 wk左右. 多数病例有过敏反应发生, 且多数为女性. 最常见类型为胆汁淤积型. 目前舒林酸多用于骨性关节炎和其他免疫风湿疾病的镇痛治疗, 还可用于减少家族性腺瘤息肉, 能减少息肉数量和腺瘤大小.

3.3 丙酸衍生物类

3.3.1 布洛芬: 一般认为, 在常用的NSAIDs中布洛芬肝毒性是最小的. 布洛芬致肝损伤最常见的类型是肝细胞型和胆汁淤积型, 与长期胆汁淤积和胆管消失综合征具有相关性. 布洛芬所致DILI导致ALF和致死病例罕见报道. 总的来说, 布洛芬在肝脏方面的安全性较高^[24].

3.3.2 萘普生: 萘普生具有比其他常用的NSAIDs较长的半衰期, 可给药2次/d. 萘普生在美国被广泛使用, 6000余例N-DILI中与萘普生相关的占11%^[40]. 从转氨酶升高类型来看多为肝细胞型和胆汁淤积型, 免疫过敏性超敏反应罕见. 大约4%的病例存在肝酶异常, 在10万患者中有9-12例出现有症状的肝脏疾病, ALF发生率为3.8/10万. 有症状肝炎的发生在可用药后1 wk到12 wk出现^[41]. 萘普生与其他丙酸衍生物如布洛芬存在交叉肝脏毒性, 均表现为肝细胞型DILI, 并可致急性肝坏死. 萘普生超剂量给药并没有观察到内在毒性的增加, 通常停止给药后1-5 mo可恢复正常.

3.4 烯醇酸衍生物类 吡罗昔康半衰期长达40 h, 可给药1次/d. 吡罗昔康多应用于慢性关节炎疼痛治疗. 吡罗昔康相关DILI年发生率为9-14/10万, 从血清转氨酶轻度异常变化到ALF与胆汁淤积性黄疸和肝坏死都有可能发生. 主要类型为胆汁淤积型, 肝细胞型和混合型也时有发生^[42]. 吡罗昔康引起DILI的机制可能是产生有肝毒性的代谢物. 血清转氨酶恢复通常需要数星期到几个月.

3.5 磺酰胺类 尼美舒利于1985年在意大利被批准上市, 目前已在超过50个国家上市. 但是, 美国、加拿大、英国、日本、澳大利亚、新西兰等国家未批准该药上市. 另有其他几个

欧洲国家如芬兰、西班牙、爱尔兰、葡萄牙, 以及阿根廷、乌拉圭和新加坡因该药物严重DILI上市后报告而宣布将其撤市^[43]。流行病学研究没有肯定应用尼美舒利发生肝毒性的风险比其他常用NSAIDs高。2005年专家共识报告中认为尼美舒利在胃肠道风险和肝毒性方面有较好的风险收益比。然而2007年欧洲药品管理局将尼美舒利列为二线治疗药物, 限制其临床使用。由于长期使用尼美舒利会增加肝脏损伤的风险^[44], 2011年欧洲将尼美舒利仅用于急性疼痛和原发性痛经, 且疗程不超过15 d。

3.6 选择性COX-2抑制剂 目前研究没有证据表明非选择性NSAIDs和选择性COX-2抑制剂的N-DILI发生率有很大差异^[45]。台湾地区的研究分析了4519例住院患者由NSAIDs引起的急性肝炎, 发现塞来昔布和其他NSAIDs的风险相同。据报道, 使用罗非昔布和鲁米考昔的患者分别约2%和3%出现ALT异常, 这两种药物都已撤市, 其中鲁米考昔正是由于有患者出现严重DILI并有ALF发生而被撤出市场^[46,47]。

塞来昔布是唯一经美国FDA批准的选择性COX-2抑制剂^[48]。ALT升高 $3 \times \text{ULN}$ 的患者在使用塞来昔布治疗组为0.4% ($n = 12750$), 安慰剂组为0.29% ($n = 4084$)。包含14个对照临床试验的研究结果为塞来昔布组0.4% ($n = 6376$), 安慰剂组0.5% ($n = 1864$)。对41个随机对照试验进行分析的结果类似, ALT $> 5 \times \text{ULN}$ 的患者在塞来昔布组为1.1%, 安慰剂组为0.9%, 在24933例受试者中未有肝炎的临床病例报道^[49]。

由于严重胆汁郁积性黄疸合并急性肝衰竭而进行肝移植的病例报道中, 美国50000例肝移植受者中有270例是由于DILI所致的急性肝衰竭ALF(0.5%); 这其中与溴芬酸、萘普生相关的各有1例, 未见与塞来昔布相关的病例报道。塞来昔布相关的肝细胞型和混合型DILI均有报道, 胆汁淤积型DILI少见^[50]。

4 结论

NSAIDs相关的DILI主要是特异性的(阿司匹林除外)^[1]。N-DILI如能早诊断、早停药、早治疗, 多数患者预后较好。严重N-DILI发生率非常低, 少数可导致ALF引起死亡。我们应该尽早鉴别那些使肝细胞广泛受损而致肝脏功

能下降的药物, 以免诱发严重DILI。对于已患有肝肾疾病的患者应尽量避免服用有潜在肝毒性的NSAIDs。DILI发生率较高的NSAIDs为双氯芬酸和舒林酸, 选择性COX-2抑制剂较之传统NSAIDs并没有减少DILI的发生。药物基因组学和遗传药理学研究为预见N-DILI提供了可行的解决途径, 为NSAIDs临床应用提供合理的指导和建议, 降低严重N-DILI的发生风险^[51]。

5 参考文献

- 1 Teschke R, Frenzel C, Wolff A, Eickhoff A, Schulze J. Drug induced liver injury: accuracy of diagnosis in published reports. *Ann Hepatol* 2014; 13: 248-255 [PMID: 24552867]
- 2 Chalhoub WM, Sliman KD, Arumuganathan M, Lewis JH. Drug-induced liver injury: what was new in 2013? *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014; 10: 959-980 [PMID: 24746272]
- 3 张念森. 非甾体抗炎药的临床应用及不良反应. *北方药学* 2013; 30: 37-41
- 4 Suzuki A, Andrade RJ, Bjornsson E, Lucena MI, Lee WM, Yuen NA, Hunt CM, Freston JW. Drugs associated with hepatotoxicity and their reporting frequency of liver adverse events in VigiBase: unified list based on international collaborative work. *Drug Saf* 2010; 33: 503-522 [PMID: 20486732]
- 5 秦敏白, 谭莉莉. 回顾性分析临床药物性肝病109例. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 3041-3044
- 6 Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 95-106 [PMID: 24388027 DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.09.016]
- 7 Chen M, Bisgin H, Tong L, Hong H, Fang H, Borlak J, Tong W. Toward predictive models for drug-induced liver injury in humans: are we there yet? *Biomark Med* 2014; 8: 201-213 [PMID: 24521015 DOI: 10.2217/bmm.13.146]
- 8 Stephens C, Andrade RJ, Lucena MI. Mechanisms of drug-induced liver injury. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14: 286-292 [PMID: 24915546 DOI: 10.1097/ACI.0000000000000070]
- 9 Boelsterli UA. Mechanisms of NSAID-induced hepatotoxicity: focus on nimesulide. *Drug Saf* 2002; 25: 633-648 [PMID: 12137558 DOI: 10.2165/0002018-200225090-00003]
- 10 Hayashi PH, Fontana RJ. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 134-144 [PMID: 24879979 DOI: 10.1055/s-0034-1375955]
- 11 Zhang X, Ouyang J, Thung SN. Histopathologic manifestations of drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2013; 17: 547-564, vii-viii [PMID: 24099017 DOI: 10.1016/j.cld.2013.07.004]
- 12 Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Hayashi PH, Davern TJ, Navarro V, Reddy R, Talwalkar JA, Stolz A, Gu J, Barnhart H, Hoofnagle JH. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical

■应用要点

DILI发生率较高的NSAIDs为双氯芬酸和舒林酸, 选择性环氧酶-2抑制剂较之传统NSAIDs并没有减少DILI的发生。已患有肝肾疾病的患者应尽量避免服用有潜在肝毒性的NSAIDs。N-DILI如能早诊断、早停药、早治疗, 多数患者预后较好。

名词解释

DILI: 由于药物和/或其代谢产物引起的肝细胞毒性损伤, 或药物及其代谢产物引起的过敏反应所致的疾病;
R值: 为(血清碱性磷酸酶/正常上限)/(血清谷丙转氨酶/正常上限), 是计算评估DILI的评估方法.

- associations. *Hepatology* 2014; 59: 661-670 [PMID: 24037963 DOI: 10.1002/hep.26709]
- 13 Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, Hunt CM, Wilke RA, Avigan M, Kaplowitz N, Björnsson 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]
- 14 Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 950-966; quiz 967 [PMID: 24935270 DOI: 10.1038/ajg.2014.131]
- 15 Senior JR. Alanine aminotransferase: a clinical and regulatory tool for detecting liver injury-past, present, and future. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 332-339 [PMID: 22871997 DOI: 10.1038/clpt.2012.108]
- 16 Reuben A. Hy's law. *Hepatology* 2004; 39: 574-578 [PMID: 14768020 DOI: 10.1002/hep.20081]
- 17 Robles-Diaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Stephens C, Medina-Cáliz I, González-Jimenez A, Ulzurrun E, Gonzalez AF, Fernandez MC, Romero-Gómez M, Jimenez-Perez M, Bruguera M, Prieto M, Bessone F, Hernandez N, Arrese M, Andrade RJ. 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]
- 18 Regev A, Björnsson ES. Drug-induced liver injury: morbidity, mortality, and Hy's law. *Gastroenterology* 2014; 147: 20-24 [PMID: 24880009 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.05.027]
- 19 Chen M, Borlak J, Tong W. Predicting idiosyncratic drug-induced liver injury - some recent advances. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8: 721-723 [PMID: 24857265 DOI: 10.1586/17474124.2014.922871]
- 20 Wang K. Molecular mechanisms of liver injury: apoptosis or necrosis. *Exp Toxicol Pathol* 2014; 66: 351-356 [PMID: 24867271 DOI: 10.1016/j.etp.2014.04.004]
- 21 Yano A, Oda S, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T. Development of a cell-based assay system considering drug metabolism and immune- and inflammatory-related factors for the risk assessment of drug-induced liver injury. *Toxicol Lett* 2014; 228: 13-24 [PMID: 24747151 DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.04.005]
- 22 Grant LM, Rockey DC. Drug-induced liver injury. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 198-202 [PMID: 22450893 DOI: 10.1097/MOG.0b013e3283528b5d]
- 23 Zhou Y, Yang L, Liao Z, He X, Zhou Y, Guo H. Epidemiology of drug-induced liver injury in China: a systematic analysis of the Chinese literature including 21,789 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 825-829 [PMID: 23510965 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835f6889]
- 24 Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5651-5661 [PMID: 21128314 DOI: 10.3748/wjg.v16.i45.5651]
- 25 Rubenstein JH, Laine L. Systematic review: the hepatotoxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 373-380 [PMID: 15298630 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02092.x]
- 26 Russmann S, Jetter A, Kullak-Ublick GA. Pharmacogenetics of drug-induced liver injury. *Hepatology* 2010; 52: 748-761 [PMID: 20607838 DOI: 10.1002/hep.23720]
- 27 Chalasani N, Björnsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2010; 138: 2246-2259 [PMID: 20394749 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.04.001]
- 28 Björnsson ES. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 115-122 [PMID: 24879977 DOI: 10.1055/s-0034-1375953]
- 29 Köck K, Ferslew BC, Netterberg I, Yang K, Urban TJ, Swaan PW, Stewart PW, Brouwer KL. Risk factors for development of cholestatic drug-induced liver injury: inhibition of hepatic basolateral bile acid transporters multidrug resistance-associated proteins 3 and 4. *Drug Metab Dispos* 2014; 42: 665-674 [PMID: 24154606 DOI: 10.1124/dmd.113.054304]
- 30 Licata A, Calvaruso V, Cappello M, Craxì A, Almasio PL. Clinical course and outcomes of drug-induced liver injury: nimesulide as the first implicated medication. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 143-148 [PMID: 19625223 DOI: 10.1016/j.dld.2009.06.009]
- 31 Singer JB, Lewitzky S, Leroy E, Yang F, Zhao X, Klickstein L, Wright TM, Meyer J, Paulding CA. A genome-wide study identifies HLA alleles associated with lumiracoxib-related liver injury. *Nat Genet* 2010; 42: 711-714 [PMID: 20639878 DOI: 10.1038/ng.632]
- 32 Daly AK, Aithal GP, Leathart JB, Swainsbury RA, Dang TS, Day CP. Genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatotoxicity: contribution of UGT2B7, CYP2C8, and ABC22 genotypes. *Gastroenterology* 2007; 132: 272-281 [PMID: 17241877 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.023]
- 33 Ng CS, Hasnat A, Al Maruf A, Ahmed MU, Pirmohamed M, Day CP, Aithal GP, Daly AK. N-acetyltransferase 2 (NAT2) genotype as a risk factor for development of drug-induced liver injury relating to antituberculosis drug treatment in a mixed-ethnicity patient group. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 1079-1086 [PMID: 24888881 DOI: 10.1007/s00228-014-1703-0]
- 34 Daly AK. Drug-induced liver injury: past, present and future. *Pharmacogenomics* 2010; 11: 607-611 [PMID: 20415545 DOI: 10.2217/pgs.10.24]
- 35 Yu K, Geng X, Chen M, Zhang J, Wang B, Ilic K, Tong W. High daily dose and being a substrate of cytochrome P450 enzymes are two important predictors of drug-induced liver injury. *Drug Metab Dispos* 2014; 42: 744-750 [PMID: 24464804 DOI: 10.1124/dmd.113.056267]
- 36 Manov I, Motanis H, Frumin I, Iancu TC. Hepatotoxicity of anti-inflammatory and analgesic drugs: ultrastructural aspects. *Acta Pharmacol Sin* 2006; 27: 259-272 [PMID: 16490160 DOI: 10.1111/j.1745-7254.2006.00278.x]
- 37 Laine L, Goldkind L, Curtis SP, Connors LG,

- Yanqiong Z, Cannon CP. How common is diclofenac-associated liver injury? Analysis of 17,289 arthritis patients in a long-term prospective clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 356-362 [PMID: 19174782 DOI: 10.1038/ajg.2008.149]
- 38 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]
- 39 Aithal GP. Diclofenac-induced liver injury: a paradigm of idiosyncratic drug toxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3: 519-523 [PMID: 15500411 DOI: 10.1517/14740338.3.6.519]
- 40 Agúndez JA, Lucena MI, Martínez C, Andrade RJ, Blanca M, Ayuso P, García-Martín E. Assessment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7: 817-828 [PMID: 21473713 DOI: 10.1517/17425255.2011.574613]
- 41 Demirag MD, Ozenirler S, Goker B, Poyraz A, Haznedaroglu S, Ozturk MA. Idiosyncratic toxic hepatitis secondary to single dose of naproxen. *Acta Gastroenterol Belg* 2007; 70: 247-248 [PMID: 17715646]
- 42 Paterson D, Kerlin P, Walker N, Lynch S, Strong R. Piroxicam induced submassive necrosis of the liver. *Gut* 1992; 33: 1436-1438 [PMID: 1446877 DOI: 10.1136/gut.33.10.1436]
- 43 Walker SL, Kennedy F, Niamh N, McCormick PA. Nimesulide associated fulminant hepatic failure. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008; 17: 1108-1112 [PMID: 18821716 DOI: 10.1002/pds.1665]
- 44 Castañeda Hernández G, Barragán Padilla SB. [Hepatotoxicity of nimesulide]. *Gac Med Mex* 2004; 140: 679 [PMID: 15633581]
- 45 Laine L, White WB, Rostom A, Hochberg M. COX-2 selective inhibitors in the treatment of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 38: 165-187 [PMID: 18177922 DOI: 10.1016/j.semarthrit.2007.10.004]
- 46 Chitturi S, Farrell GC. Lessons from Lumiracoxib: are cyclooxygenase-2 inhibitors less hepatotoxic than non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs? *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 993-994 [PMID: 22621454 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07142.x]
- 47 Pillans PI, Ghiculescu RA, Lampe G, Wilson R, Wong R, Macdonald GA. Severe acute liver injury associated with lumiracoxib. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1102-1105 [PMID: 22142375 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.07036.x]
- 48 McCormack PL. Celecoxib: a review of its use for symptomatic relief in the treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Drugs* 2011; 71: 2457-2489 [PMID: 22141388 DOI: 10.2165/11208240-000000000-00000]
- 49 Soni P, Shell B, Cawkwell G, Li C, Ma H. The hepatic safety and tolerability of the cyclooxygenase-2 selective NSAID celecoxib: pooled analysis of 41 randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1841-1851 [PMID: 19530981 DOI: 10.1185/03007990903018279]
- 50 Nayudu SK, Badipatla S, Niazi M, Balar B. Cholestatic hepatitis with small duct injury associated with celecoxib. *Case Rep Med* 2013; 2013: 315479 [PMID: 23861685]
- 51 Urban TJ, Daly AK, Aithal GP. Genetic basis of drug-induced liver injury: present and future. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 123-133 [PMID: 24879978 DOI: 10.1055/s-0034-1375954]

同行评价

本文就NSAIDs相关性的DILI及重点药物作一综述, 选题有重要的学术价值和临床指导意义。

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

