

药物性肝损伤患者的回顾性分析122例

徐琴, 刘浩, 张跃新

徐琴, 刘浩, 张跃新, 新疆医科大学第一附属医院感染性疾病中心 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054

徐琴, 主治医师, 主要从事肝病及感染性疾病方面的研究.

基金项目: 中国肝炎防治基金会基金资助项目, No. TQGB2015 0252.

作者贡献分布: 本文撰写由徐琴完成; 课题设计及文章审校由张跃新完成; 数据收集由刘浩完成.

通讯作者: 张跃新, 教授, 主任医师, 博士生导师, 830054, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市新医路393号, 新疆医科大学第一附属医院感染性疾病中心. zhangyx3103@163.com

收稿日期: 2016-05-26

修回日期: 2016-06-22

接受日期: 2016-06-27

在线出版日期: 2016-07-18

Causes of drug-induced liver injury: A retrospective study of 122 cases

Qin Xu, Hao Liu, Yue-Xin Zhang

Qin Xu, Hao Liu, Yue-Xin Zhang, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: China Foundation for Hepatitis Prevention and Control, No. TQGB20150252.

Correspondence to: Yue-Xin Zhang, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, 393 Xinyi Road, Urumqi 830054, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. zhangyx3103@163.com

Received: 2016-05-26

Revised: 2016-06-22

Accepted: 2016-06-27

Published online: 2016-07-18

Abstract

AIM: To analyze the type of drugs that induce liver injury, in order to improve doctors' and pharmacists' awareness of drug-induced liver injury.

METHODS: One hundred and twenty-two patients with drug-induced liver injury diagnosed from March 2012 to December 2014 were enrolled and retrospectively studied. Each case was assessed with RUCAM scale and got a score ≥ 3 points. Data were analyzed by rank sum test.

RESULTS: The top three types of drugs that induced liver injury in the 122 patients were antituberculous agents (29.51%), immunosuppressants and chemotherapeutics (24.59%), and traditional Chinese herbs (19.67%). There was no significant difference in the severity of liver injury or prognosis among the three clinical types ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Antituberculous drugs have become the main cause of drug-induced liver injury in Xinjiang. Liver function monitoring should be strengthened to prevent the occurrence of drug-induced liver injury.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Drug-induced liver injury; Clinical type; Prognosis

Xu Q, Liu H, Zhang YX. Cause of drug-induced liver injury: A retrospective study of 122 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(20): 3177-3181 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3177.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i20.3177>

背景资料

药物性肝损伤是临床上最常见和最严重的药物不良反应之一. 通过分析药物性肝损伤的药物类型、临床分型、肝损伤严重程度及预后, 可以帮助临床医师提高对该病的认识.

同行评议者

邢卉春, 教授, 主任医师, 首都医科大学附属北京地坛医院肝病科

■ 研究背景

目前欧美等发达国家已先后建立了药物性肝损伤的注册系统和科研协作网络, 我国也创建了Hepatotox网站, 通过记录千余种常见药物的肝损伤信息, 为临床医师处方潜在肝毒性药物及评估风险与收益提供了重要依据。

摘要

目的: 分析药物性肝损伤的药物类型、临床分型、肝损伤严重程度及预后, 提高临床医师对该病的认识, 为临床预防提供参考。

方法: 采用回顾性研究方法, 对2012-03/2014-12间于新疆医科大学第一附属医院住院治疗的RUCAM评分 ≥ 3 分的122例药物性肝损伤病例进行数据统计, 采用秩和检验进行统计学分析。

结果: 最常见的导致药物性肝损伤的药物为抗结核药(29.51%), 其次为化疗及免疫抑制药(24.59%)、中药(19.67%); 三种临床分型间的肝损伤严重程度比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 三种临床分型间的预后比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论: 抗结核药已成为目前新疆药物性肝损伤的主要病因, 需加强抗结核治疗过程中的肝功监测, 防治药物性肝损伤的发生。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 药物性肝损伤; 临床分型; 预后

核心提示: 药物性肝损伤涉及药物种类繁多、发病机制复杂, 其临床类型、肝损伤严重程度及预后在人群中的个体差异性也很大。目前抗结核药物已成为新疆药物性肝损伤的主要病因。

徐琴, 刘浩, 张跃新. 药物性肝损伤患者的回顾性分析122例. 世界华人消化杂志 2016; 24(20): 3177-3181 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i20/3177.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i20.3177>

0 引言

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药、天然药、保健品、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝损伤, 是最常见和最严重的药物不良反应之一^[1-3]。在临床上, 药物性肝损伤可表现为一过性的肝功能异常, 患者无明显的自觉症状或仅有轻度的乏力、恶心等消化道症状; 也可表现为进行性黄疸、凝血功能异常, 出现肝性脑病、腹水等严重并发症, 甚至发生肝功能衰竭, 而危及生命。因此, 药物性肝损伤在药物的临床毒性监测中, 需引起足够的重视。我们对

2012-03/2014-12新疆医科大学第一附属医院收治的DILI病例进行了回顾性研究, 以期临床安全诊治提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2012-03/2014-12新疆医科大学第一附属医院收治住院的药物性肝损伤患者122例, 男性57例, 女性65例, 男女比例为1:1.14, 年龄在2-75岁, 平均年龄 37.15 ± 20.78 岁。其中, 汉族64例, 维吾尔族32例, 回族10例, 哈萨克族8例, 蒙古族4例, 满族、柯尔克孜族、仫佬族及塔吉克族各1例。DILI纳入标准: 根据2015年中华医学会第十七次全国病毒性肝炎及肝病学术会议发布的《药物性肝损伤诊治指南》^[4], 推荐将Rousel Ucalf因果关系评估法(Rousel Ucalf causality assessment method, RUCAM)^[5,6]作为DILI临床诊断的应用量表, 该量表包括: (1)用药史, 用药或停药至起病的时间; (2)病程长短和生化异常的动态特点; (3)有无危险因子如酒精和/或怀孕以及年龄(年龄 ≥ 55 岁); (4)伴随用药情况; (5)肝损伤非药物性因素的排除或权重, 血液生化异常非肝损伤相关因素的排除; (6)药物既往肝损害的报告; (7)药物再刺激反应。根据量表逐项评分, 结果判断标准为: >8 分非常可能; $6-8$ 分很可能; $3-5$ 分可能; $1-2$ 分不太可能; ≤ 0 分无关。本组纳入的122例患者RUCAM评分均 ≥ 3 分, 其中评分为 $6-8$ 分(很可能)者62例, $3-5$ 分(可能)者60例。DILI的临床分型: 参照国际药物性肝损伤分型标准^[7-9], 将药物性肝损伤分为三型: (1)肝细胞损伤型: 丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT) $\geq 3 \times$ 正常值上限(ULN)且 $R \geq 5$ ($R = \text{ALT/ULN} : \text{ALP/ULN}$); (2)胆汁淤积型: 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP) $\geq 2 \text{ ULN}$ 且 $R \leq 2$; (3)混合型: $\text{ALT} \geq 3 \text{ ULN}$, $\text{ALP} \geq 2 \text{ ULN}$, 且 $2 < R < 5$ 。DILI严重程度分级: 根据2015年中华医学会第十七次全国病毒性肝炎及肝病学术会议发布《药物性肝损伤诊治指南》^[4]中DILI严重程度分级, 分为五级: 0级(无肝损伤): 患者对暴露药物可耐受, 无肝毒性反应。1级(轻度肝损伤): 血清ALT和/或ALP呈可恢复性升高, 总胆红素(total bilirubin, TBil) $< 2.5 \text{ ULN}$ (2.5 mg/dL 或 $42.75 \mu\text{mol/L}$), 且 $\text{INR} < 1.5$ 。多数患者可适应, 但有或无乏力、虚弱、恶心、厌食、右上腹痛、黄疸、瘙痒、皮疹或体质量减轻等症状。2级(中度肝损伤): 血清

■ 相关报道

Jeong等认为药物性肝损伤三种临床类型的肝损伤严重程度及预后均无明显差异。我国学者柳海环通过临床分析发现抗结核药物为药物性肝损伤的主要病因。

ALT和/或ALP升高, TBil \geq 2.5 ULN, 或虽无TBil升高但INR \geq 1.5. 上述症状可有加重. 3级(重度肝损伤): 血清ALT和/或ALP升高, TBil \geq 5 ULN(5 mg/dL或85.5 μ mol/L), 伴或不伴INR \geq 1.5. 患者症状进一步加重, 需要住院治疗, 或住院时间延长. 4级(急性肝衰竭): 血清ALT和/或ALP升高, TBil \geq 10 ULN(10 mg/dL或171 μ mol/L)或每日上升 \geq 17.1 μ mol/L(1 mg/dL), INR \geq 2.0或PTA $<$ 40%, 可同时出现: 腹水或肝性脑病; 或与DILI相关的其他脏器功能衰竭. 5级(致命): 因DILI死亡, 或需接受肝移植才能存活. 疗效标准包括: (1)治愈, 临床症状、体征完全消失或明显改善, ALT、ALP、天门冬氨酸转移酶(aspartate transaminase, AST)、总胆红素恢复至正常值上限的2倍以内; (2)好转, 临床症状、体征部分缓解, 上述指标有所恢复, 但仍超过正常值上限的2倍; (3)未愈, 症状体征无改善, 肝功能指标改善不明显、病情加重及死亡.

1.2 方法 收集记录患者的一般情况、用药史、饮酒史、临床症状、并发症、停药后治疗效果和各项检测指标. 生化指标包括: ALT、TBIL、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)、碱性磷酸酶; 凝血功能指标包括: 凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)、凝血酶原时间国际标准化比率(INR). 病原学检测指标包括: 嗜肝病毒包括HBV、HCV、HAV、HEV、EBV、CMV等的抗体检测(主要为Ig-M)和/或病毒载量检测. 结缔组织系列检测指标包括: 抗肝抗原抗体谱、肝脏循环免疫、结缔组织基本系列等.

统计学处理 应用SPSS软件包进行统计分析. 计量资料统计学描述以mean \pm SD标准差表示, 计数资料统计学描述采用构成比. 等级资料的比较采用秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 导致药物性肝损伤的药物 本组病例导致DILI的药物种类繁多, 按治疗原发病分类统计如表1所示. 其中排在前三位的分别是: 抗结核药物(36例, 占29.51%)、化疗及免疫抑制药物(30例, 占24.59%), 中药(24例, 占19.67%).

2.2 不同临床分型肝损伤严重程度的分析 对

表 1 导致药物性肝损伤的药物分类

药物分类	<i>n</i>	比例(%)
抗结核药物	36	29.51
化疗及免疫抑制药物	30	24.59
中药	24	19.67
内分泌药物	9	7.38
其他抗生素	5	4.10
精神神经用药	2	1.64
其他	16	13.11
合计	122	100.00

122例DILI患者进行临床分型, 肝细胞损伤型95例, 胆汁淤积型20例, 混合型7例. 判断所有DILI患者的肝损伤严重程度, 肝损伤严重程度为0级者0例, 1级者64例, 2级者13例, 3级者30例, 4级者15例, 5级者0例. 将不同临床分型间的肝损伤严重程度应用等级资料的秩和检验进行比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表2).

2.3 不同临床类型的预后分析 122例DILI患者均停用引起肝损伤的药物, 并给予保肝、退黄、对症治疗, 其中对于DILI严重程度分级为4级以上的部分患者给予人工肝治疗, 本组患者有31例治愈, 85例好转, 6例未愈. 不同临床分型间的预后比较应用等级资料的秩和检验, 差异无统计学意义($P>0.05$)(表3).

3 讨论

肝脏是人体内最大的消化器官, 具有分泌胆汁、合成生命活动所必需的蛋白质、免疫调节等作用, 同时他也承担着药物的转化和代谢功能. 无论什么药物通过什么方式, 最终均可经肝动脉和门静脉两套血液循环系统进入肝脏, 肝细胞由于缺少血管屏障可直接与血液接触, 暴露于各种药物或其代谢产物之中, 从而相对于其他脏器肝脏更易出现细胞毒性损伤或变态反应性损伤, 即药物性肝损伤. 目前认为DILI的发病机制主要包括: (1)药物直接肝毒性: 某些药物及其代谢产物可直接造成肝细胞损伤, 并进一步引发免疫和炎症应答等其他肝损伤机制, 这种肝细胞损伤往往呈剂量依赖性, 通常可以预测; (2)特异质性肝毒性: 主要机制有药物基因组学相关的遗传多态性、氧化应激及线粒体损伤、内质网应激、适应性免疫攻击及恢复性肝细胞修复等.

本组研究对122例药物性肝损伤患者进行

■创新盘点

抗结核药物是目前新疆药物性肝损伤的主要病因, 但其各单药的发病机制尚不明确, 因此更为系统和长期的临床特点及基础研究将成为大家今后研究的主要方向.

■应用要点

目前抗结核药物已成为新疆药物性肝损伤的主要病因, 需加强抗药过程中的肝功监测.

■名词解释

药物性肝损伤: 是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药、天然药、保健品、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝细胞毒性损伤或肝脏的变态反应所致的病理过程。

表 2 临床分型与肝损伤严重程度分级 n(%)

临床类型	肝损伤严重程度				合计
	1	2	3	4	
肝细胞损害型	48(50.5)	10(10.5)	24(25.3)	13(13.7)	95(100)
胆汁淤积型	12(60.0)	2(10.0)	4(20.0)	2(10.0)	20(100)
混合型	4(57.1)	1(14.3)	2(28.6)	0(0.0)	7(100)
合计	64(52.5)	13(10.7)	30(24.6)	15(12.3)	122(100)

表 3 临床分型与预后 n(%)

临床类型	预后			合计
	治愈	好转	未愈	
肝细胞损害型	25(26.3)	64(67.4)	6(6.3)	95(100)
胆汁淤积型	5(25)	15(75)	0(0.0)	20(100)
混合型	1(14.3)	6(85.7)	0(0.0)	7(100)
合计	31(25.4)	85(69.7)	6(4.9)	122(100)

临床分型, 肝细胞损害型占多数为77.9%与国内外报道一致^[10,11], 其次为胆汁淤积型16.4%, 混合型最少占5.7%。122例DILI患者的严重程度分级均在2级以上, 考虑与入选的病例均为因病情相对较重而需要住院的患者有关。所有患者经积极治疗后, 有6例未愈, 其余116例患者均预后良好。本组研究发现三种临床类型DILI的肝损伤严重程度并无明显差异, 且预后也无明显差异, 此结果与韩国一项回顾性研究的结果一致^[12]。然而, 目前多数研究却认为三种临床类型中肝细胞损害型DILI的预后最差。临床研究发现不同的年龄、性别, 不同的营养状态和饮食习惯, DILI的临床类型和预后也不同^[13,14]。我们考虑造成研究结果不一致的原因可能与纳入研究的人群、人种不同, 且纳入的病例数也相对较少有关。

本组研究中导致DILI的主要药物有抗结核药、化疗免疫抑制药及中药等, 其中抗结核药所占比例最高达29.51%, 这与多数研究结果相近^[15]。我国最近一次结核病流行病学调查报告显示, 我国活动性、痰涂阳性和菌培养阳性肺结核的患病率分别为459/10万、66/10万和119/10万, 而新疆为1526/10万、196/10万、433/10万, 明显高于全国平均水平, 说明我国为结核病的高发地区, 而新疆又是结核病发病的重灾区。要有效的控制结核病、阻断其传播, 最佳措施是对患者进行规范的抗结核治疗。目前世界各国多采用以四个一线抗结核药物利

福平、异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇为核心的短程治疗方案, 其中利福平、异烟肼、吡嗪酰胺三种抗结核药物有明确肝脏毒性, 且联合用药时还有协同作用, 可导致DILI。结核患者抗结核治疗刻不容缓, 但另一方面抗结核治疗过程中一旦出现DILI常易导致抗痨治疗的中断, 抗结核药物耐药等严重后果。因此在临床工作中, 对于抗结核患者的肝功监测尤其重要, 不仅有利于早期发现和诊断药物性肝损伤, 对已发展为DILI的患者通过监测肝功也可以早期判断患者是否有肝损害重症化的趋势, 以便及早采取有效措施, 防治肝衰竭, 减少病死率。抗结核患者发生DILI时应积极给予处理, 严密观察, 合理调配抗结核药物种类的组合, 在保证肝功平稳的情况下, 完成抗结核的满疗程治疗。

随着对DILI认识的不断提高, 以及药物不良反应报告系统的日臻完善, 促使我们对导致DILI的单一药物的发病机制及临床表现会给予更多的关注, 为临床医师和药师的安全用药, 及DILI早期诊断和防治提供有效的依据。新疆为结核病的高发地区, 诱导抗结核药物性肝损伤中各单药的发病机制尚不明确, 因此更为系统和长期的临床特点及基础研究将成为我们今后研究的主要方向。

4 参考文献

1 Daly AK, Day CP. Genetic factors in the pathogenesis

- of drug-induced liver injury. In: Kaplowitz N, Deleve LD. Drug-Induced Liver Disease. 3rd ed. San Diego: Academic Press, 2013: 215-225
- 2 Devarbhavi H. An Update on Drug-induced Liver Injury. *J Clin Exp Hepatol* 2012; 2: 247-259 [PMID: 25755441 DOI: 10.1016/j.jceh.2012.05.002]
 - 3 Miguel A, Azevedo LF, Araújo M, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 1139-1154 [PMID: 22761169 DOI: 10.1002/pds.3309]
 - 4 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊疗指南(第1版). 上海: 上海科学技术出版社, 2015: 37-41
 - 5 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]
 - 6 Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6774-6785 [PMID: 19058303 DOI: 10.3748/wjg.14.6774]
 - 7 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]
 - 8 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]
 - 9 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]
 - 10 胡晓娜, 保志军. 药物性肝损害的流行病学. *中华肝脏病杂志* 2011; 19: 78-80
 - 11 Bell LN, Chalasani N. Epidemiology of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2009; 29: 337-347 [PMID: 19826967 DOI: 10.1055/s-0029-1240002]
 - 12 Jeong R, Lee YS, Sohn C, Jeon J, Ahn S, Lim KS. Model for end-stage liver disease score as a predictor of short-term outcome in patients with drug-induced liver injury. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 439-446 [PMID: 25639449 DOI: 10.3109/00365521.2014.958094]
 - 13 Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, Yang H, Rochon J. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008; 135: 1924-1934, 1934.e1-e4 [PMID: 18955056 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.09.011]
 - 14 Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, García-Cortés M, Fernández MC, Romero-Gomez M, Bruguera M, Hallal H, Robles-Díaz M, Rodríguez-González JF, Navarro JM, Salmeron J, Martínez-Odriozola P, Pérez-Alvarez R, Borraz Y, Hidalgo R. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology* 2009; 49: 2001-2009 [PMID: 19475693 DOI: 10.1002/hep.22895]
 - 15 柳海环. 药物性肝病的临床特点和危险因素分析. *中国药理学杂志* 2010; 45: 234-236

同行评价

本文为回顾性研究, 对122例药物性肝损伤进行了系统分析。论文写作层次清晰, 材料与研究方法得当, 结论合理。研究结果具有一定临床意义, 对今后的临床工作有一定的指导价值。

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

