

药物性肝损伤临床特征及预后多学科专家共识

任张青, 王进海, 李浩, 白玉茹, 杨龙宝

任张青, 王进海, 白玉茹, 杨龙宝, 西安交通大学医学部第二附属医院消化内科 陕西省西安市 710004

任张青, 王进海, 白玉茹, 杨龙宝, 陕西省胃肠疾病临床医学研究中心 陕西省西安市 710004

李浩, 西安市疾病预防控制中心 陕西省西安市 710004

任张青, 主要从事药物性肝损伤机制及预后因素分析研究。

作者贡献分布: 课题设计由王进海完成; 研究过程数据收集及论文书写由任张青完成; 李浩负责数据分析; 数据收集由白玉茹与杨龙宝完成。

通讯作者: 王进海, 教授, 710004, 陕西省西安市西五路157号, 西安交通大学医学部第二附属医院消化内科。
jinhaiwang@hotmail.com

收稿日期: 2016-01-10

修回日期: 2016-01-21

接受日期: 2016-02-02

在线出版日期: 2016-03-18

Multidisciplinary expert consensus on clinical features and prognosis of drug-induced liver injury

Zhang-Qing Ren, Jin-Hai Wang, Hao Li, Yu-Ru Bai, Long-Bao Yang

Zhang-Qing Ren, Jin-Hai Wang, Yu-Ru Bai, Long-Bao Yang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Zhang-Qing Ren, Jin-Hai Wang, Yu-Ru Bai, Long-Bao Yang, Clinical Medical Research Center for Gastrointestinal Diseases in Shaanxi Province, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Hao Li, the Center for Disease Control and Prevention in Xi'an, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Correspondence to: Jin-Hai Wang, Professor, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of

Xi'an Jiaotong University, 157 Xiwu Road, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China. jinhaiwang@hotmail.com

Received: 2016-01-10

Revised: 2016-01-21

Accepted: 2016-02-02

Published online: 2016-03-18

Abstract

AIM: To analyze the clinical features of drug-induced liver injury (DILI), and discuss the risk factors affecting its prognosis.

METHODS: Clinical data for 572 patients with DILI hospitalized at the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University and Xijing Hospital from 2010 to 2014 were retrospectively analyzed. Gender, age, underlying disease, medication time, clinical manifestation, clinical classification, type of drugs, laboratory tests, ways of medication, treatments and prognosis were analyzed to explore the risk factors affecting the prognosis.

RESULTS: A total of 572 patients were involved, including 280 (48.95%) males and 292 (51.05%) females, and their average age was 45.56 ± 15.11 years. Most cases of DILI occurred in less than 8 weeks of medication. Main clinical manifestations were jaundice (59.44%), fatigue (57.52%), and poor appetite (55.54%). Four hundred and two (70.28%) cases were classified as hepatocellular type, 62 (10.84%) cases as cholestasis type and 53 (9.27%) as mixed type. The top three most common types of drugs that induced DILI were Chinese herbs, antituberculotics and antimicrobials.

背景资料

随着临床用药不断增多, 约有1000多种的药物可以造成肝损害, 而肝脏损伤是导致药物退市的最常见原因。在美国药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)占急性肝功能衰竭病因的13%, 25%的暴发性肝损害由药物引起。据国内流行病学调查示DILI发病数逐年递增, 需引起全社会及临床医师的关注。

同行评议者

王蒙, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学附属东方肝胆外科医院肝外综合治疗一科; 张西波, 副教授, 副主任医师, 天津市南开医院肝胆胰外科

■ 研究前沿

我国DILI在肝病中的构成比低于国外, 约0.46%-1.08%, 但在整个药物不良反应中占10%-15%。DILI的全球确切发病率尚不清楚, 加上无特异性的临床特征, 知之甚少的发病机制, 可能造成致命性的后果, 足以将其放在医学前沿问题中认真研究。

As for the prognosis, 194 cases were cured, 323 cases improved well, 39 cases showed no significant improvement, and 16 cases died. Factors influencing prognosis of DILI were medication time, clinical classification, type of drugs and index of total bilirubin, with total bilirubin being an independent risk factor for DILI.

CONCLUSION: Clinical manifestations of drug-induced liver injury are non-specific. The most common cause is Chinese medicine. There are many factors influencing DILI, with total bilirubin being the independent risk factor.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Drug-induced liver injury; Clinical features; Prognostic analysis; Risk factors

Ren ZQ, Wang JH, Li H, Bai YR, Yang LB. Multidisciplinary expert consensus on clinical features and prognosis of drug-induced liver injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(8): 1257-1263 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1257.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i8.1257>

摘要

目的: 分析药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)的临床特征, 探讨影响其预后的危险因素。

方法: 回顾性总结西安交通大学第一附属医院、西安交通大学第二附属医院、西京医院西安三所医院近5年的572例药物性肝损伤患者的临床资料, 分析其性别、年龄、既往史、用药时间、临床表现、临床分型、用药史、生化指标、用药方式、治疗方法等临床特征, 及其对预后的影响。

结果: (1)纳入本研究的DILI患者共572例, 男性280例(48.95%), 女性292例(51.05%), 平均年龄45.56岁±15.11岁; (2)既往有吸烟史的226例, 有饮酒史的205例, 有过敏史的115例, 有基础肝病史的155例; 肝损伤发生时间绝大多数<8 wk, 为490例; 临床表现主要为皮肤巩膜黄染或尿色加深占59.44%, 乏力占57.52%, 纳差占55.42%; 临床分型肝细胞型为402例, 胆汁淤积型为62例, 混合型为53例; 导致DILI的前3类药物依次为中药299例、抗结核药71例、抗微生物用药48例; 用药方式为口服用药533例, 静脉注射20例, 外用给

药14例; 预后情况治愈194例, 好转323例, 未愈39例, 死亡16例; (3)影响药物性肝损伤预后的因素有用药时间、临床分型、用药种类、用药方式及总胆红素指标。其中总胆红素为DILI的独立危险因素。

结论: 药物性肝损伤的临床表现缺乏特异性, 致病药物种类较多, 中药为最常见的原因, 影响DILI预后的因素较多, 总胆红素为独立危险因素。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 药物性肝损伤; 临床特点; 预后分析; 危险因素

核心提示: 药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)的临床表现多种多样, 导致DILI的前3类药物依次为中药、抗结核药、抗微生物用药。影响药物性肝损伤预后的因素有用药时间、临床分型、用药种类、用药方式及总胆红素指标。其中总胆红素为DILI的独立危险因素。

任张青, 王进海, 李浩, 白玉茹, 杨龙宝. 药物性肝损伤临床特征及预后多学科专家共识. *世界华人消化杂志* 2016; 24(8): 1257-1263 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1257.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i8.1257>

0 引言

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)亦称药物性肝病, 是指在使用药物过程中, 由于药物本身或其代谢产物或由于特殊体质对药物的超敏感性或耐受性降低所引起的不同程度的肝损害。临床上可表现为急性肝损害, 也可表现为慢性肝损害, 甚至肝硬化和肝衰竭。目前, 人们日常生活中接触的药物及保健品已超过30000种, 明确可以引起DILI的药物超过1000种, 其中包括中草药、抗结核药、保健品及食物补充剂^[1]。根据国外流行病学资料, DILI的总体发病率为每年0.01%-0.15%^[2], 也是药物研发被迫中断和上市药物撤市的重要原因之一。药物性肝损伤临床表现无特异性, 易误诊及漏诊。本研究采用回顾性研究的方法对西安三家医院近5年来收治住院的572例DILI患者的病例资料进行归纳、整理, 分析总结DILI的临床特征及影响预后的危险因素, 对临床合理用药提供帮助, 同时做到早发现, 及时停药, 及时治疗。

1 材料和方法

1.1 材料 收集西安交通大学第一附属医院、西安交通大学第二附属医院、西京医院在内的西安三所医院自2010-01-01/2014-12-31, 5年间收治的诊断为DILI的住院患者. 根据我国目前常用的诊断标准^[1], 将收集诊断为“药物性肝炎”、“药物性肝损害”、“肝功能异常”、“药物性肝硬化”、“药物性肝衰竭”的住院患者的病例, 逐一进行筛选和录入, 排除肝功能异常但未达到肝损伤的诊断标准或资料不全, 无明显用药史的病例, 2次及以上均以主诊断为DILI的住院患者, 记录首次病例资料.

1.2 方法

1.2.1 研究: 采用回顾性研究方法, 查阅病历, 分别记录住院日期、病案号、姓名、年龄、性别、烟酒史、基础肝病史、过敏体质、全身身体状况、从用药到临床症状出现的时间、临床症状和体征、临床分型、用药史、具体用药情况, 入院时总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)、总蛋白(total protein, TP)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、谷酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)、凝血酶原(prothrombin time, PT)、凝血酶原活动度PT%, 出院时DBIL、ALT、AST、PT, 用药方式、治疗方法及预后情况.

1.2.2 临床分型: 按照医学科学国际组织委员会(CLOMS)将药物性肝损伤的分为3型^[4]: (1)肝细胞型: ALT>2倍正常值上限, $R \geq 5$ ($R = \text{ALT}$ 超过正常值上限的倍数与ALP超过正常值上限的倍数的比值); (2)胆汁淤积型: ALP>2倍正常值上限, $R \leq 2$; (3)混合型: ALT、ALP>2倍正常值上限和 $2 < R < 5$. 慢性DILI诊断标准: 确诊DILI 6 mo后, 仍持续存在不能用其他原因解释的生化、影像或组织学异常.

1.2.3 预后标准: 判断标准: (1)治愈: 临床症状、体征完全消失或明显改善, 胆红素、丙氨酸氨基转移酶、 γ -谷氨酰转氨酶、碱性磷酸酶等肝功能指标降至正常范围; (2)好转: 临床症状好转, 肝功能指标较前下降, 并低于正常上限的2倍以下; (3)未愈: 症状体征无改善, 肝功能指标改善不明显或病情加重, 其中

自动出院病例判断为无效; (4)死亡: 住院期间死亡.

统计学处理 数据收集整理采用Excel表格, 采用SPSS20.0软件进行统计学处理. 先分析变量是否为正态分布, 符合正态分布的计量资料用 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 使用 t 检验, 不符合正态分布的计量资料应用非参数秩和检验; 计数资料用例数和百分比表示, 运用单因素 χ^2 检验或Fisher精确概率法, 以 $P < 0.05$ 差异具有统计学意义. 将有意义的相关因素进行多元Logistic回归分析. 采用单因素分析及Logistic回归分析方法对性别、年龄、既往史、烟酒史、肝损伤发生时间、临床分型、用药史、实验室检查结果、用药方法等进行统计学分析.

2 结果

2.1 一般资料 排除26例2次均以主诊断为DILI入院的病例及2例无明显用药史的病例, 收集到西安交通大学第一附属医院病例161例, 西安交通大学第二附属医院病例116例, 西京医院病例295例, 共572例患者资料. 其中男性280例(48.95%), 女性292例(51.05%), 男女比例为1:1.04. 发病年龄最小10岁, 最大85岁, 平均年龄 45.56 ± 15.11 岁. 发生DILI患者的年龄分布: 20岁以下所占比例最少占4.02%, 为23例; 20-39岁的186例, 占32.52%; 40-59岁所占比例最大占43.88%, 共251例; 60岁以上的为112例, 占19.58%.

2.2 既往史 既往有吸烟史的226例(39.51%); 有饮酒史的205例(35.84%); 有过敏史的115例(20.10%), 致敏物质主要是抗生素(青霉素、磺胺、克拉霉素、头孢、利福平等)、油漆、金属; 有基础肝病史(包括乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎、肝硬化及脂肪肝等)的155例(27.10%); 原患基础疾病主要有感染性疾病、肿瘤、脱发、冠心病、高血压、糖尿病、银屑病、甲状腺功能亢进等.

2.3 肝损伤发生时间 肝损伤发生时间绝大多数 < 8 wk, 符合诊断标准中药物性肝损伤常见的发生时间. 发生DILI的时间主要集中在服药后4-8 wk, 共253例, 占44.23%; 其次为 < 4 wk, 共237例, 占41.43%; > 8 wk的有66例, 占11.54%; 剩余的16例(2.80%)病例资料中未给出明确的发病时间.

■ 相关报道

有研究报道患者年龄46岁以上、肥胖、吸烟、饮酒、既往肝病史、乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)阳性、糖尿病以及原发疾病合并心血管疾病是DILI的相关因素, 其中肥胖、吸烟、饮酒、有既往肝病史、HBsAg阳性、糖尿病以及原发疾病合并心血管疾病是引起DILD发生的危险因素, 而年龄46岁以上为保护因素.

■ 创新盘点

本文收集了西安3家大型医院近5年来收治入院诊断为DILI的病例, 样本量较大, 数据资料收集较全面, 并一一对相关因素均进行了单因素分析, 同时进一步对影响因素进行了多因素分析。

表 1 引起DILI的主要药物种类

药物种类	n	构成比(%)	主要相关肝损伤药物
中药	299	52.27	何首乌、克银丸、治脱发、雷公藤、青黛丸、银屑灵、生精胶囊、乌灵胶囊、六味地黄丸、斑蝥、银翘片、类风湿等
抗结核药	71	12.41	利福平、异烟肼、比嗪酰胺、乙胺丁醇
抗微生物药	48	8.39	头孢类、大环内酯类、喹诺酮类、阿莫西林、克林霉素、四环素、甲硝唑、酮康唑、伊曲康唑等
解热镇痛药	39	6.82	阿莫西林、安痛定、布洛芬、消炎痛、对乙酰氨基酚
抗肿瘤药	7	1.22	环孢素、顺铂、环磷酰胺、紫杉醇等
其他	115	20.10	甲强龙、优甲乐、他巴唑、奥美拉唑、氨氯地平、洛伐他汀、地西洋、二甲双胍、胺碘酮、硝苯地平、卡马西平、保健品、减肥药、甲氨蝶呤、帕罗西汀等
联合用药	7		降压药+降糖药、中药治贫血+降压药、抗生素+奥美拉唑、头孢类+喹诺酮类、中药+解热镇痛药

DILI: 药物性肝损伤.

2.4 临床表现 本研究中DILI患者发病时临床表现主要为皮肤巩膜黄染或尿色加深340例(59.44%)、乏力329例(57.52%)、纳差317例(55.42%)，一部分患者同时出现上腹部不适209例(36.54%)、恶心158例(27.62%)、发热99例(17.31%)、呕吐74例(12.94%)、瘙痒71例(12.41%)、皮疹59例(10.31%)等非特异性临床表现。其中106例(18.53%)未出现任何临床表现，以体检发现肝功能异常起病。

2.5 临床分型 572例患者中，402例(70.28%)为肝细胞型，62例(10.84%)为胆汁淤积型，53例(9.27%)为混合型，11例(1.92%)为慢性DILI，44例(7.69%)未达到分型标准。

2.6 用药史 根据《新编药理学》(第17版)的分类标准^[5]，将抗菌素、抗真菌药、抗病毒药、抗寄生虫药均归为抗微生物用药，由于抗结核药因在临床有较强的专科特点且本身病例数多，故单列一组。中药包括中草药和中成药。多种药物均可引起DILI(表1)。根据本次统计，导致DILI的前5类药物依次为中药、抗结核药、抗微生物用药、解热镇痛药及抗肿瘤药。其中7例DILI患者由两种或多种药物引起。

2.7 用药方式 口服用药533例(93.18%)，静脉注射20例(3.50%)，外用给药14例(2.45%)，肌肉注射2例(0.35%)，介入术给药1例(0.17%)，2例口服+静脉给药。

2.8 实验室检查 患者入院时肝功能：TBIL: 234.66 μmol/L ± 136.15 μmol/L, DBIL: 113 μmol/L ± 85.7 3 μmol/L, ALT: 634.91 U/L ± 193.74 U/L, AST: 506.85 U/L ± 325.99 U/L,

ALP: 212.23 U/L ± 179.58 U/L, GGT: 139.56 U/L ± 82.25 U/L, TP: 66.35 g/L ± 8.51 g/L, PT异常为122例(21.29%)，最高达40.4 s, PT%异常为83例(14.46%)，最低达20.4%。患者出院时肝功能：TBIL: 60.23 μmol/L ± 97.90 μmol/L, ALT: 108.32 U/L ± 107.27 U/L, AST: 70.52 U/L ± 70.80 U/L, ALP: 212.23 U/L ± 179.58 U/L, PT异常为9例(1.57%)。

2.9 肝穿病理检查 572例患者中，81例(14.16%)行肝脏穿刺组织病理学检查。肝组织病理表现包括：点灶状坏死(89.9%)、大量炎细胞浸润(87.8%)、纤维组织增生(76.1%)、轻或中度界面炎(72.9%)、肝细胞水样变性(69.12%)、纤维间隔形成(50.9%)、大量嗜酸性粒细胞浸润(43.8%)、气球样变(31.3%)、脂肪变性(31.3%)、融合坏死(20.7%)、肝细胞及毛细胆管内淤胆(16.1%)、肝细胞玫瑰花结样排列(2.1%)。

2.10 预后 本研究中治愈194例(33.88%)，好转323例(56.48%)，未愈39例(6.81%)，死亡16例(2.83%)。将治愈及好转分为A组，代表预后较好一组，未愈及死亡分为B组，代表预后不良一组。在纳入的17个因素中，与DILI的预后有关系的是患者用药时间、临床分型、用药种类、用药方式及总胆红素指标，在发生DILI的概率上有统计学差异(P<0.05)(表2, 3)。将这些因素做多因素Logistic回归分析，其中用药时间未进入模型(表4)，结果显示总胆红素为DILI的独立危险因素(P<0.05)，总胆红素越高，预后越差。

表 2 发生DILI的单因素分析

影响因素	治愈或好转	未愈或死亡	χ^2 值	P值
性别			0.762	0.383
男	250	30		
女	267	25		
年龄(岁)			/	0.092
<20	21	2		
20-39	172	14		
40-59	230	21		
≥60	94	18		
用药时间(wk)			/	0.027
<4	219 ^a	18		
4-8	221 ^a	32		
>8	64 ^a	2		
过敏体质			0.068	0.795
无	414	43		
有	103	12		
基础肝病			1.466	0.226
无	381	36		
有	136	19		
吸烟			0.900	0.342
无	316	30		
有	201	25		
喝酒			0.145	0.703
无	333	34		
有	184	21		
临床分型			18.235	0.000
肝细胞型	367 ^a	35		
胆汁淤积型	48 ^a	14		
混合型	53 ^a	0		
用药种类			/	0.001
中药	271 ^a	28		
抗结核药	64 ^a	7		
抗菌药	48 ^a	0		
解热镇痛	34 ^a	5		
抗肿瘤药	3 ^a	4		
用药方式			/	0.000
口服	487 ^a	46		
静脉	11 ^a	9		
肌肉注射	2 ^a	0		
外用药物	14 ^a	0		
介入术	1 ^a	0		

^aP<0.05 vs 未愈或死亡组. DILI: 药物性肝损伤.

3 讨论

大多数DILI患者预后较好,但仍存在少部分(特别是特异体质患者)亦可能发生肝衰竭及死亡.早期诊断及治疗可以在一定程度上避免DILI导致的肝功能衰竭及降低该病的死亡率.DILI治疗的关键是停用和避免再次服用肝损

伤的药物.另外对于病情较重的患者应该及时给予保肝等对症支持治疗,改善预后.还原性谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱、丁二磺酸腺苷蛋氨酸、甘草酸苷类及熊去氧胆酸均可对修复细胞、促进胆汁排泄等有较好的作用,有利于该病的好转.目前无证据显示2种或以上抗炎保肝药物对DILI有更好的疗效,因此尚不推荐2种或以上抗炎保肝药物联用^[6].在抗结核治疗等DILI发生风险相对高的治疗中,目前也无确切证据表明预防性应用抗炎保肝药物可减少DILI的发生^[7],但应在用药期间,特别是用药的前3 mo加强生化检测,及时发现肝损伤并给予合理的治疗.

此外对于有免疫高敏感性证据者可选择使用糖皮质激素;而对于病情较重,特别是高胆红素血症的患者,适时使用人工肝治疗能降低患者在等待移植过程和移植后危险期的死亡率,或为肝细胞再生赢得时间.DILI导致肝功能衰竭、重度胆汁淤积和慢性肝损伤进展到肝硬化时,可考虑做肝移植^[8].

目前大约有1000多种药物可能导致肝脏损伤^[1].但国内、国外导致DILI的药物构成有所不同,国外报道以抗菌药为主^[9],而国内有报道以中药导致的DILI居各种药物之首^[10].据统计,约有100多种中草药和30余种中成药可引起肝损伤^[11].这可能与我国国情有关.本研究中导致DILI前3类药物分别是中草药、抗结核药、抗微生物药,其中中草药占52.27%.而且根据单因素分析,用药种类可影响DILI的预后,临床医护人员应严格掌握药物的适应证和禁忌证,避免滥用或长期大量用药,尽量少用或者不用具有肝毒性的药物.

DILI的临床分型也会对预后产生影响.急性DILI的临床表现类似于急性黄疸性肝炎或胆汁淤积性肝病:(1)肝细胞损伤型最常见,多表现为发热、乏力、纳差和转氨酶升高至正常上限2倍以上;(2)胆汁淤积型的损伤可能与免疫介导门静脉炎或单独归因于转运系统的抑制,但预后较好,不常危及生命,表现为黄疸、瘙痒、ALT中度增加^[12];(3)混合型:兼具肝细胞性肝炎和胆汁淤积性肝炎的特点,ALT和ALP中等至显著增加,类似于非典型肝炎或颗粒区肝炎^[13].此外,也可出现急性肝坏死.

急性DILI患者,肝脏超声多无明显改变或仅有轻度肿大.药物性ALF患者可出现肝脏体

应用要点

临床医护人员应提高对DILI的认识,严格掌握药物的适应证和禁忌证,避免滥用或长期大量用药,尽量少用或者不用具有肝毒性的药物.对公众进行教育,改变中药无毒的认识偏见,同时提醒患者不要擅自服用各种中药方剂、药酒药膳及保健药物.

■ 名词解释

药物性肝损伤(DILI): 亦称药物性肝病, 是指在使用药物过程中, 由于药物本身或其代谢产物或由于特殊体质对药物的超敏感性或耐受性降低所引起的不同程度的肝损害。临床上可表现为急性肝损害, 也可表现为慢性肝损害, 甚至肝硬化和肝衰竭。

表 3 治愈好转组与未愈或死亡组血清生化指标的比较 (mean ± SD)

影响因素	治愈好转组(n = 516)	未愈或死亡组(n = 56)	P值
TBIL(μmol/L)	119.88 ± 125.75 ^a	242.45 ± 171.72	0.001
ALT(IU/L)	646.20 ± 767.01	529.94 ± 593.87	0.328
AST(IU/L)	521.39 ± 753.62	371.70 ± 356.32	0.334
TP(g/L)	66.71 ± 7.93	63.46 ± 10.87	0.086
ALP(IU/L)	203.93 ± 166.25	270.59 ± 257.73	0.122
PT(s)	13.28 ± 3.38	14.94 ± 5.94	0.533
PT(%)	76.21 ± 8.86	72.57 ± 13.71	0.319

^aP<0.05 vs 未愈或死亡组。TBIL: 胆红素; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; TP: 总蛋白; ALP: 碱性磷酸酶; PT: 凝血酶原。

表 4 多因素Logistic回归分析

因素	B	SE	Wald	df	Sig.
总胆红素	0.005	0.001	22.151	1	0.000
临床分型			7.556	3	0.056
肝细胞型	18.771	5620.651	0.000	1	0.997
胆汁淤积型	18.560	5620.651	0.000	1	0.997
混合型	19.738	5620.651	0.000	1	0.997
用药种类			1.868	5	0.867
中药	-0.070	0.519	0.018	1	0.892
抗结核药	0.684	0.528	1.676	1	0.196
抗菌药	-51.035	8246.576	0.000	1	0.995
解热镇痛药	0.155	0.637	0.059	1	0.807
抗肿瘤药	-14.205	4625.701	0.000	1	0.998
用药方式			0.000	4	1.000
口服	34.543	29700.565	0.000	1	0.999
静脉	-0.475	28971.182	0.000	1	1.000
肌肉注射	-18.406	40584.071	0.000	1	1.000
外用药物	-19.324	31016.517	0.000	1	1.000

积缩小。少数慢性DILI患者可有肝硬化、脾脏肿大和门静脉内径扩大等影像学表现, 肝内外胆道通常无明显扩张^[6]。超声、CT或MRI等常规影像学检查和必要的逆行胰胆管造影对鉴别胆汁淤积型DILI与胆道病变或胰胆管恶性肿瘤等具有重要价值。

肝穿病理检查在DILI诊断中为非强制性, 在美国DILIN研究300例注册患者中, <50%行肝穿病理检查^[14]。肝组织病理表现可以辅助DILI诊断, 一项DILIN前瞻性大样本的研究提供了确诊DILI的肝组织病理学特点^[15]。然而肝组织病理表现只是诊断依据的一部分, 帮助排除肝损伤其他原因, 但不能作为DILI诊断的金标准。根据病理表现, DILI分为: (1)肝细胞型肝损伤: 肝细胞呈灶性或块状坏死, 网状支架

塌陷, 汇管区和小叶内炎性反应细胞(淋巴细胞、中性粒细胞、嗜酸粒细胞)浸润, 肝细胞内大量脂肪沉积, 以小叶中心最为显著, 同时伴胆汁淤积; (2)胆汁淤积型肝损伤: 肝小叶中心胆汁淤积、毛细胆管内有胆栓, 肝细胞和星状细胞内胆色素沉积, 无炎性反应细胞浸润; (3)混合型肝损伤: 毛细胆管、肝细胞内胆汁淤积, 肝细胞呈灶状坏死气球样变^[16]。

本研究指出TBIL为影响DILI的独立危险因素。高胆红素血症是慢性肝炎进展为肝衰竭的重要决定因素^[17]。胆汁淤积患者可以出现难以缓解的全身瘙痒, 引起肺、肾毛细血管损伤, 并导致血流动力学改变^[18]。TBIL水平越高, 则肝细胞、胆管损伤及肝内胆汁淤积严重, DILI预后自然差。

DILD在临床表现上可以与诸多形式的急性和慢性肝脏疾病相类似, 对于不可避免地发生DILD的患者应加强监管和控制病情的加重, 而预防是避免药源性疾病的关键^[19]. 致病药物种类繁多, 中药为最常见的原因. 影响DILI预后的因素有用药时间、临床分型、用药种类、用药方式及总胆红素指标. 其中总胆红素为其独立危险因素.

4 参考文献

- 1 David S, Hamilton JP. Drug-induced Liver Injury. *US Gastroenterol Hepatol Rev* 2010; 6: 73-80 [PMID: 21874146]
- 2 Rangnekar AS, Fontana RJ. An update on drug induced liver injury. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2011; 57: 213-229 [PMID: 21587150]
- 3 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; 27: 765-767
- 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 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学(第17版). 北京: 人民卫生出版社, 2011: 48-125
- 6 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南. *临床肝胆病杂志* 2015; 31: 1752-1769
- 7 Wu S, Xia Y, Lv X, Tang S, Yang Z, Zhang Y, Wang X, Hu D, Liu F, Yuan Y, Tu D, Sun F, Zhou L, Zhan S. Preventive use of hepatoprotectors yields limited efficacy on the liver toxicity of anti-tuberculosis agents in a large cohort of Chinese patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 540-545 [PMID: 25160904 DOI: 10.1111/jgh.12717]
- 8 邱玲. 药物性肝损伤临床特点及其预后影响因素的研究. 长春: 吉林大学, 2012
- 9 Zyoud SH, Awang R, Sulaiman SA. Reliability of the reported ingested dose of acetaminophen for predicting the risk of toxicity in acetaminophen overdose patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 207-213 [PMID: 21812068 DOI: 10.1002/

- pds.2218]
- 10 姚飞, 汪燕燕. 综合分析药物性肝损伤9355例. *安徽医药* 2011; 15: 1312-1314
- 11 华碧春, 卢榜华. 中草药的药物性肝损害. *福建中医药大学学报* 2000; 20: 30-32
- 12 Lammert F, Matern S. [Hepatic diseases caused by drugs]. *Praxis (Bern 1994)* 1997; 86: 1167-1171 [PMID: 9333916]
- 13 Kaplowitz N. Drug-induced liver disorders: Introduction and overview. Drug-induced liver disease. Elsevier Inc, 2013: 3-14 [DOI: 10.1016/B978-0-12-387817.5.00001-7]
- 14 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]
- 15 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 associations. *Hepatology* 2014; 59: 661-670 [PMID: 24037963 DOI: 10.1002/hep.26709]
- 16 王淑珍, 刘晖, 郑俊福, 张鑫, 李冰, 李磊, 丁惠国. 儿童与成年患者药物性肝损伤临床特征比较. *药物不良反应杂志* 2014; 16: 269-273
- 17 Mori N, Suzuki F, Kawamura Y, Sezaki H, Hosaka T, Akuta N, Kobayashi M, Saito S, Suzuki Y, Arase Y, Ikeda K, Kobayashi M, Kumada H. Determinants of the clinical outcome of patients with severe acute exacerbation of chronic hepatitis B virus infection. *J Gastroenterol* 2012; 47: 1022-1029 [PMID: 22370817 DOI: 10.1007/s00535-012-0561-8]
- 18 陈楠, 滕杰, 王介非. 人工肝治疗慢加急性肝功能衰竭. *肝脏* 2012; 17: 205-208
- 19 吕剑敏, 程锐, 吴伟东. 导致药物性肝损伤的相关因素分析及针对性干预措施. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 409-414

同行评价

本文数据全面, 结果明确, 讨论丰富, 临床指导性强.

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利

