

## ·调查分析·

## 药物性肝损伤的临床分析

马 帅<sup>1</sup>,李家斌<sup>2</sup>(安徽医科大学第一附属医院全科医学科<sup>1</sup>,感染科<sup>2</sup>,安徽 合肥 230000)

**摘要:**目的 通过分析 DILI 的临床和病理特征及相关的药物类型,为患者和医疗保健人员提供药物安全信息。方法 回顾性分析 2016 年 6 月~2018 年 6 月我院收治的 126 例 DILI 患者的临床资料,分析病因类别、临床和病理特征。结果 中药被列为 126 例 DILI 的首要原因,占 54.14%。引起肝损伤中药成分大多数为何首乌、土三七,以及用于治疗骨病,关节病,皮肤病,胃病,白细胞减少症,脱发和妇科疾病的复方制剂等。西药是 DILI 的另一个主要原因,其中抗结核药物是 DILI 最主要的原因(22.22%),其次是抗生素(7.83%)和抗甲状腺药物(3.97%)。无论中草药还是西药诱导的 DILI,肝细胞性肝炎在 DILI 中都很普遍。结论 应明确用药风险并合理用药,以减少 DILI 的发生。对于来源不明的肝损伤患者,建议进行肝组织病理检查以进一步诊断。

**关键词:**药物性肝损伤;中药;西药;肝细胞性肝炎;病理

中图分类号:R595.3

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.03.041

文章编号:1006-1959(2019)03-0128-03

## Clinical Analysis of Drug-induced Liver Injury

MA Shuai<sup>1</sup>,LI Jia-bin<sup>2</sup>(Department of General Medicine<sup>1</sup>,Department of Infectious Diseases<sup>2</sup>,the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230000,Anhui,China)

**Abstract:**Objective To provide drug safety information for patients and health care staff by analyzing the clinical and pathological features of DILI and related drug types. Methods The clinical data of 126 patients with DILI admitted to our hospital from June 2016 to June 2018 were retrospectively analyzed. The etiology, clinical and pathological features were analyzed. Results Chinese medicine was listed as the primary cause of 126 cases of DILI, accounting for 54.14%. Most of the traditional Chinese medicine ingredients causing liver damage are Heshouwu, Tusanqi, and compound preparations for treating bone diseases, joint diseases, skin diseases, stomach diseases, leukopenia, hair loss and gynecological diseases. Western medicine was another major cause of DILI, among which anti-tuberculosis drugs were the most important cause of DILI (22.22%), antibiotics (7.83%) and anti-thyroid drugs (3.97%) were also one of the main causes of DILI. Regardless of Chinese herbal medicine or western medicine-induced DILI, hepatocellular hepatitis was common in DILI. Conclusion The risk of medication should be clarified and drug use should be rational to reduce the occurrence of DILI. For patients with liver injury of unknown origin, pathological examination of liver tissue is recommended for further diagnosis.

**Key words:**Drug-induced liver injury;Traditional Chinese medicine;Western medicine; Hepatocellular hepatitis;Pathology

肝脏不仅是人体重要的代谢、能量供应和免疫调节器官,也是药物代谢的主要器官<sup>[1]</sup>。“是药三分毒”。药物在治疗剂量下尚可能损伤人体某些器官,何况是过量,而药物导致的肝脏损伤在临床也是屡见不鲜<sup>[2]</sup>。药物诱导的肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)或肝炎是由药物引起的肝细胞炎症,可是在治疗过程中药物本身,亦可以是其代谢产物。由于新开发药物的剂量和种类的增加,DILI 有增加的趋势。我国目前报道<sup>[3]</sup>DILI 发病率主要来自相关医疗机构的住院或门诊患者,其中急性 DILI 约占急性肝损伤住院比例的 20%,然而,由于药物性肝炎临床表现的复杂性和实验室检查缺乏特异性,对于及时诊断 DILI 仍然是一个重大的临床挑战。为了向患者和医护人员提供有关 DILI 的药物安全信息,本研究回顾性分析了 2016 年 6 月~2018 年 6 月我院感染科收治的 126 例 DILI 患者的临床资料,分析了其临床特征和相关药物的类型,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本次回顾性研究共纳入 2016 年 6 月~2018 年 6 月在安徽医科大学第一附属医院诊断为

DILI 的 126 例患者,其中男性 68 例,女性 58 例,年龄 17~89 岁,平均年龄(48.74±13.26)岁;年龄分布:<20 岁为 2 例(1.58%),21~40 岁为 46 例(36.50%),41~60 岁为 61 例(48.41%),>60 岁为 17 例(13.49%)。本研究经医院伦理会批准,患者知情同意。

## 1.2 纳入及排除标准

**1.2.1 纳入标准** 符合药物性肝损伤的诊断标准,即临床分型根据国际医学组织理事会(CIOMS)诊断标准将 DILI 分为肝细胞型,胆汁淤积型和混合型。①肝细胞损伤型:ALT≥3 ULN,且 R≥5;②胆汁淤积型:ALP≥2 ULN,且 R≤2;③混合型:ALT≥3 ULN,ALP≥2 ULN,且 2<R<5。若 ALT 和 ALP 达不到上述标准,则称为“肝脏生化学检查异常”。R=(ALT 实测值/ALT ULN)/(ALP 实测值/ALP ULN)。

**1.2.2 排除标准** ①病毒性肝炎,特别是散发性戊型肝炎;②非酒精性脂肪性肝病;③自身免疫性肝病(自身免疫性肝炎,原发性胆汁性肝硬化和原发性硬化性胆管炎);④感染急性巨细胞病毒,Epstein-Barr 病毒或单纯疱疹病毒;⑤肝豆状核变性;⑥α1-抗胰蛋白酶缺乏症;⑦血色素沉着症;⑧其他类型的肝胆疾病。

**1.3 肝脏活检** 经过常规无创检查,仍有 12 例诊断不确定,对这 12 例患者中行肝脏活组织检查以进一步诊断 DILI。DILI 的病理变化呈现多样性,其病理

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81673242)

作者简介:马帅(1990.5-),女,安徽桐城人,硕士研究生,住院医师,主要从事全科医学方向的研究

变化几乎涵盖了肝脏病理改变的全部范畴包括:①脂肪变性、胆汁淤积、肝细胞坏死:包括斑点状和局灶性坏死,界面炎症,亚大量和大块坏死等状态;②白细胞浸润:坏死区和门静脉区嗜酸性白细胞浸润、肝细胞内黄褐色色素沉积、汇管区扩大。

**1.4 DILI 的病理特征** ①肝细胞损伤类型(肝炎,脂肪性肝炎):局灶性或大量肝细胞坏死,塌陷网状支架,炎性细胞(淋巴细胞,嗜酸性粒细胞和中性粒细胞)浸润门静脉区和小叶,肝细胞大量脂肪沉积,这是小叶中心区最重要的,有坏死,炎症和胆汁淤积;②肝内胆汁淤积型:肝小叶中区胆汁淤积,胆汁毛细血管瘤胆汁形成,肝细胞和星状细胞胆红素色素积聚,无炎性细胞浸润;③混合:肝细胞胆汁淤积,胆汁毛细血管瘤和星状细胞胆汁淤积,局灶性肝细胞坏死伴气球样变性<sup>[4,5]</sup>。

**1.5 观察指标** 根据性别、年龄、病程、基础疾病类型、口服药物类别、临床治愈率、改善率、死亡率、病理类型和发病机制比较患者的病理和临床特征。

**1.6 统计学方法** 采用 SPSS 22.0 统计学软件处理数据,计数资料以(%)表示,行  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 临床特征** 男性 DILI 发生率(54.97%)略高于女性(46.03%),但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。不同年龄组的 DILI 发生率比较,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );基础疾病与 DILI 增加率显著相关( $P<0.05$ );合并肝病患者的 DILI 发病率高于无肝病患者( $P<0.05$ )。这些疾病包括高血压、糖尿病、肺结核、结缔组织疾病、甲状腺功能亢进、肿瘤、妇科疾病、牛皮癣、白斑病和精神疾病,见表 1。

**2.2 致病药物类别** 中药所致的肝损伤居首位,占 57.14%,中药包括中成药、汤剂、民间处方,主要用于骨关节病、皮肤病、消化道疾病、脱发和妇科疾病的治疗。而西药中,抗结核药物是 DILI 的最主要原因,占 22.22%;抗生素(8.73%)和抗甲状腺药物(3.97%)也是 DILI 的病因之一,见表 2。

**2.3 病例特征** 12 例患者进行了肝脏穿刺病理学检查,结果显示:急性肝损伤 9 例(75.00%),慢性肝损伤 3 例(25.00%)。12 例患者中均观察到肝细胞的水肿变性,3 例慢性肝炎患者均观察到纤维化和界面性肝炎,门静脉区域有明显变化。在活检 DILI 患者中,7 例由中药引起,其中肝细胞损伤型 5 例(71.42%),胆汁淤积型肝损伤 2 例(28.57%);西药治疗 5 例,其中肝细胞损伤型 3 例(60.00%),肝内胆汁淤积 1 例(20.00%),混合性 1 例(20.00%),所有活检标本均显示乙型肝炎表面抗原阴性,见表 3。

**2.4 治疗与预后** 临床高度怀疑或者确诊后立即停用导致肝损药物,给予护肝、利胆、退黄、抑酸护胃及

表 1 126 例药物性肝损伤患者的临床特征[n(%)]

特征	患者人数
性别	
男性	68(54.97)
女性	58(46.03)
年龄 <sup>*</sup>	
<20 岁	2(1.59)
21~40 岁	46(36.51)
41~60 岁	61(48.41)
>60 岁	17(13.50)
基础疾病 <sup>*</sup>	
是	81(64.23)
否	45(35.71)
合并肝病 <sup>*</sup>	
是	72(57.14)
否	54(42.80)

注:<sup>\*</sup> $P<0.05$

表 2 126 例药物性肝损伤患者的致病药物类别[n(%)]

药物类别	患者人数
中药	72(57.14)
骨、关节病药物	24(19.15)
皮肤病药物	14(11.11)
胃药药物	11(8.73)
生发药物	7(5.56)
精神病药物	7(5.56)
妇科病药物	5(3.97)
其他	6(4.77)

表 3 12 例药物性肝损伤的病理特征[n(%)]

药物类别	n	肝细胞损伤型	胆汁淤积型	混合型
中药	7	5(71.42)	2(28.57)	0
西药	5	3(60.00)	1(20.00)	1(20.00)
总计	12	8(66.67)	3(25.00)	1(8.33)

支持对症治疗。静脉给予亮菌甲素、还原型谷胱甘肽、促肝细胞生成素、前列地尔、腺苷蛋氨酸等药物,重症肝炎加用人工肝治疗(包括血浆置换、胆红素吸附)。经积极治疗,126 例患者中,治愈 106 例,好转 11 例,9 例病情加重,自动出院。11 例重症肝炎,出现肝性脑病 3 例,死亡 1 例。

## 3 讨论

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(TCM)、天然药(NM)、保健品(HP)、膳食补充剂(DS)及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝损伤<sup>[6,7]</sup>。DILI 可以发生在健康人群,也可以发生在合并有严重肝病的患者中,临床上多表现为各种急性和慢性肝病。大多数 DILI 的发病机制复杂,往往是多种机制先后或共同作用的结果,至今尚未明确,可能是直接毒性作用、代谢紊乱或对药物的

过敏反应,即代谢和过敏特异性。特异性可能与细胞色素氧化酶 P450(CYP450)和免疫因子如人白细胞抗原的遗传多态性有关。

本次研究的 126 例患者,男性患病率略高于女性,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。男性患病风险较高可能与患者中吸烟者和饮酒者的比例较高,可能与较大的生活和工作压力,未引起注意的轻微不适,或男性患者的药物消除差异有关。此外,合并肝病或其他基础疾病患者的严重 DILI 发病率较高。

近年来 DILI 发病率呈上升趋势,DILI 已占肝炎病例的 10%<sup>[9]</sup>,并已成为国内常见且较严重的药源性疾病。急性肝功能衰竭患者中,13%~15%由药物引起。在本研究中,引起 DILI 首位为中药,其次依次为抗结核、抗生素、解热镇痛、抗甲状腺药物等,与国内报道的大致相似<sup>[9]</sup>。由于传统观点认为中草药为纯天然制品,不良反应小,忽视其潜在的毒性,导致一些临床医生和患者会在一定程度上忽视中草药的不良反应。然而,近年来人们对中草药的不良影响给予了更多的关注,特别是中草药引起致命事件引起的 DILI 已有报道。本研究的 126 例 DILI 中,中草药引起的 72 例(57.14%),表明中草药是 DILI 的主要原因。大多数与 DILI 相关的中草药用于治疗骨病、关节病、皮肤病、胃病、精神类疾病、脱发和妇科疾病等。明确的中成药有白蚀丸、银屑灵、克银丸、虎骨关节丸、芦荟丸。单味中草药有雷公藤甙、何首乌、生蛇胆、蚂蚁粉。中药诱发肝损伤的主要机制包括直接毒性、过敏反应、药物加工不当、药物使用延长、推荐剂量超标、民间处方。因此,应加强中草药使用的安全规范和临床监测。

在西药中,抗结核药物是 DILI 的主要原因,占最高百分比达 22.22%,这与艾莉莎等报道<sup>[9]</sup>一致,其次是抗生素和抗甲状腺药物。有几个因素可能与抗结核药物引起的高收集肝损伤病例有关,例如,长期抗甲状腺药物疗程和联合使用具有显着肝毒性作用的抗结核药物。与 RFP、INH 和 PZA 相关的 DILI 发病率高达 17.2%~25.0%,可发生重型肝炎。因此,临床医生应通过监测肝功能并提高对相关疾病的诊断和治疗意识,密切观察潜在的不良反应。

诊断 DILI 必须排除其他原因引起的肝损伤。在临床实践中,患者经常使用多种药物的组合,因此难以确定哪种药物是致病的。目前,DILI 的诊断仍然缺乏有效的方法。肝组织活检可以为 DILI 的诊断提供有力的证据,特别是那些原因不明和用药不清楚的患者。由于 DILI 的病理变化几乎涵盖了肝脏病理改变的全部范畴,因此很难区别于其他原因引起的肝损伤,但是肝脏组织的显着嗜酸性粒细胞浸润和中央静脉周围肝细胞的斑点和局灶性坏死是 DILI

的病理特征。这些病理变化不同于病毒性肝炎、酒精性肝炎和自身免疫性肝病。因此,它们可以作为 DILI 病理学鉴定的重要证据。

目前 DILI 尚无特异性的临床特点和实验室指标,诊断上缺乏金标准,导致临床诊断有一定难度,易出现误诊漏诊,诊断多采用“排除法”,通过因果关系评估的方法判定肝损伤与可疑药物的相关性。所以我们在临床上优先采取预防措施,建议在药物治疗期间尽量避免长期大量使用。对于患有基础疾病或既往肝病的患者,可以建议做到以下几点:提高对药物性肝炎的发生意识,加强对血液浓度的监测,定期进行肝功能检查以及服药期间若有不适,及时就诊或治疗。肝活检是药物性肝炎诊断的必要条件,对不明原因且长期服药的肝损伤患者应建议其进行肝活检,为明确诊断提供可靠依据。

综上所述,药物性肝炎的转归通常是好的。停药是治疗药物性肝炎关键,一旦停药,受损的肝细胞在药物戒断后恢复的可能性很大。中草药引起的肝损伤不容忽视,服用中药的患者应注意用药安全,临床医生应避免药物滥用,注意监测药物和肝功能的不良反应,防止 DILI,尤其是中草药。

#### 参考文献:

- [1]Jakab L.The liver and the immune system [J].Orv Hetil, 2015,156(30):1203-1213.
- [2]Chughay MF,Kramer N,Spearman CW,et al.N -acetylcysteine for non -paracetamol drug -induced liver injury :A systematic review[J].Br J Clin Pharmacol,2016,4(1):1021-1029.
- [3]郝坤艳,于乐成,何长俊,等.基于 Roussel Uclaf 因果关系评估量表的药物性肝损伤 140 例诊治分析[J].中华肝脏病杂志, 2014,22(12):82-85.
- [4]Tailor A,Faulkner L,Naisbitt DJ,et al.The chemical, genetic and immunological basis of idiosyncratic drug -induced liver injury[J].Hum Exp Toxicol,2015,34(12):1310-1317.
- [5]Mcgill MR,Du K,Weemhoff JL,et al.Critical review of resveratrol in xenobiotic -induced hepatotoxicity[J].Food and Chemical Toxicology,2015,86(11):309-318.
- [6]Björnsson ES,Bergmann OM,Björnsson HK,et al.Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug -induced liver injury in the general population of Iceland [J].Gastroenterology, 2013,144(7):1419-1425.
- [7]Chalasani NP,Hayashi PH,Bonkovsky HL,et al.ACG Clinical Guideline:the diagnosis and management of idiosyncratic drug -induced liver injury[J].Am J Gastroenterol,2014,109(7):950-966.
- [8]Chen M,Suzuki A,Borlak J,et al.Drug -induced liver injury: interactions between drug properties and host factors [J].J Hepatol,2015,63(2):503-514.
- [9]艾莉莎,孙映,梁运光.83 例药物性肝损伤的临床分析[J].中国医药指南,2015,13(9):89-90.

收稿日期:2018-11-10;修回日期:2018-11-20

编辑/杨倩