

- 9 金雯彦,于 锋. 异甘草酸镁防治药物性肝损伤的药理及临床研究进展[J]. 药学进展,2013,37(4):161-166.
- 10 陈尉华,徐中南,陆伦根,等. 异甘草酸镁对培养肝细胞增殖影响的实验研究[J]. 肝脏,2006,11(1):15-17.
- 11 夏国栋,杨 莉,吕沐瀚,等. 异甘草酸镁对梗阻性黄疸肝损伤的保护机制研究[J]. 中国现代医学杂志,2012,22(2):39-42.
- 12 杨天燕,李 梅,王 劲,等. 药品不良反应 1393 例报告分析[J]. 中国临床新医学,2011,4(12):1136-1139.
- [收稿日期 2015-03-10][本文编辑 韦 颖]

临床研究 · 论著

药物性肝损伤 98 例临床分析

廖树兰, 梁列新

作者单位: 545006 柳州,广西科技大学第二附属医院内二科(廖树兰); 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院消化内科(梁列新)

作者简介: 廖树兰(1983-),女,大学本科,学士学位,主治医师,研究方向:消化系统疾病的诊治。E-mail:liaoshulan4604@163.com

通讯作者: 梁列新(1961-),医学博士,主任医师,研究方向:消化系统疾病的诊治。E-mail:mdlianglx@126.com

【摘要】 目的 通过分析药物性肝损伤(DILI)的临床特点,以提高对药物性肝损伤的认识及重视。**方法** 连续收集 98 例药物性肝损伤患者,根据服药史、临床表现、肝功能、血清肝炎病毒标志物、B 超及停用已知或可疑药物后疾病的转归特点等指标进行分析。**结果** 药物性肝损伤无明显性别差异,年龄以 40 岁以上者多见,占 75.51%。导致药物性肝损伤前三位药物依次为中草药(41.84%)、解热镇痛消炎药(14.29%)、抗生素(11.22%)。肝功能检测几乎都有转氨酶升高,以谷丙转氨酶(ALT)升高为主(92.86%),ALT $\geq$ 500 U/L 者占 59.18%。胆红素升高占 85.71%,以直接胆红素升高为主(64.29%)。发生药物性肝损伤的时间因药物种类不同而异,最快发生在用药后 5 d,最慢发生在用药后 10 月余,多发生在 3 个月内。药物性肝损伤预后良好,无死亡病例,及时停药为治疗的关键。**结论** 药物性肝损伤的临床表现无特异性,以肝细胞损伤及胆汁淤积为主要表现,详细询问用药史至为重要,单纯药物性肝损伤预后良好。

【关键词】 药物性肝损伤; 临床分析; 预后**【中图分类号】** R 575 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2016)01-0039-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2016.01.13

Clinical analysis on 98 cases of drug induced liver injury LIAO Shu-lan, LIANG Lie-xin. Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Guangxi University of Science and Technology, Liuzhou 545006, China

【Abstract】 Objective To analyze the clinical characteristics of drug-induced liver injury (DILI) and to deepen the understanding and recognition of DILI. **Methods** A total of 98 patients with DILI were collected consecutively. The prognosis was analyzed after withdrawing known or suspected drugs according to the patients' history of taking medicine, clinical situation, liver function, serum hepatitis virus markers and B ultrasound. **Results** In these patients, DILI had no significant differences in gender. The patients over 40 years old were more common, accounting for 75.51%; The mainly responsible drugs are Chinese traditional medicine(41.84%), antipyretic analgesic anti-inflammatory drugs(14.29%) and antibiotics(11.22%). Liver function tests showed elevated transaminase, with high level of ALT(92.86%), of which 59.18% was more than 500 U/L; Elevated bilirubin accounted for 85.71%, of which 64.29% was direct bilirubin; The lasting time of drug-induced liver injury varied with different types of drugs. The fastest one occurred 5 days after the treatment and the slowest one occurred 10 months after the treatment, with an average being 3 months. The prognosis of drug-induced liver injury was good, without dead cases. **Conclusion** Clinical features of drug-induced liver injury are not specific, with hepatic cell injury and cholestasis in bile as the main manifestations. It is important to inquire the history of using drugs in detail and withdraw the related medication timely. The prognosis of drug-induced liver injury is good.

【Key words】 Drug induced liver injury(DILI); Clinical analysis; Prognosis

药物性肝损伤是由于药物本身或(及)其代谢产物引起的肝脏损害,其发病机制有毒性反应和免疫变态反应两种,主要表现为肝细胞损伤型和胆汁淤积型^[1]。随着临床药物(包括中草药)应用日益增多,药物性肝损伤的患病率也逐年增加,据文献统计,目前已有 1000 多种药物可致药物性肝损伤^[2]。然而,由于药物性肝损伤的临床表现缺乏特异性、症状隐蔽,同时合并其他肝病病因,再加上临床医师认识不足,容易导致药物性肝损伤的漏诊或误诊。为提高临床医师对药物性肝损伤的认识及重视,现对我院 2005-01~2011-12 收住院的 98 例药物性肝损伤临床诊断病例进行回顾性分析,以期提高药物性肝损伤的防治水平。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2005-01~2011-12 在我院消化内科住院患者 98 例,均符合药物性肝损伤临床诊断标准,排除妊娠、中毒、遗传代谢性疾病、心脑血管疾病、内分泌代谢性疾病、恶性肿瘤、急慢性感染性疾病者等。98 例中,男 52 例,女 46 例,年龄 23~81 岁,平均年龄 49.83 岁。40~60 岁 51 例,占 52.04%;<40 岁者 24 例,占 24.49%;>60 岁者 23 例,占 23.47%。

1.2 研究方法

1.2.1 患者入院后完善以下检查:血、尿、粪三大常规、血生化、肝肾功能、甲状腺素功能、血清病毒学、病毒核酸、自身抗原抗体、胸片、ECG、腹部 B 超、上腹部 CT 和(或)MRI 检查;必要时进行粪便查找寄生虫、血尿重金属、胃肠镜、肝组织活检等检查。停用可疑药物,给予保肝、护肝、退黄、支持等处理。

1.2.2 制定疾病调查表:内容包括性别、年龄、职业、既往病史、用药史、个人嗜好、临床症状和体征、各项实验室检查结果、辅助检查结果、治疗用药、临床结局等。专人回顾性收集临床资料,完成疾病调查表的填写,对相关研究指标进行数据汇总和分析。

1.3 药物性肝损伤诊断标准^[3] (1)发病前 1~8 周或更长时间内有明确的用药史;(2)可伴有发热、皮疹、瘙痒等过敏现象;(3)血常规检查嗜酸性粒细胞 $\geq 6\%$;(4)有肝实质细胞损害或肝内胆汁淤积的临床表现;(5)排除其他原因所致肝炎或黄疸;部分患者原有肝病基础如乙肝标志物阳性、脂肪肝、酒精肝、自身免疫性肝病、胆汁淤积性肝硬化等,但用药前检查肝功能正常;(6)偶然再次给药又发生肝损伤;(7)停用已知或可疑药物好转。

1.4 观察指标 包括性别、年龄、症状、体征、实验室检查项目、临床结局等。

2 结果

2.1 98 例药物性肝损伤的临床表现 98 例患者中,以出现不同程度的乏力、纳差、黄疸为最多见;其次表现为恶心、呕吐、厌油腻、腹痛、腹胀,部分病例表现为发热、皮疹;2 例伴有肝肿大,1 例因甲亢长期服“他巴唑”致肝硬化失代偿期(食管胃底静脉曲张、大量腹水、双下肢浮肿、脾肿大);4 例可无任何症状及体征。见表 1。

表 1 98 例药物性肝损伤的临床表现(n)

症状	例数	症状	例数	症状	例数
乏力	71	皮疹	9	脾肿大	1
纳差	63	皮肤瘙痒	14	腹水	4
厌油腻	26	发热	18	双下肢浮肿	7
恶心	25	黄疸	60	肝掌	5
呕吐	13	右上腹压痛	30	蜘蛛痣	3
腹痛	30	肝区叩痛	10	体重下降	20
腹胀	28	肝肿大	1	无症状及体征	4

2.2 98 例药物性肝损伤的实验室检查结果 98 例患者均有不同程度肝功能异常,以转氨酶和胆红素升高为主,其中转氨酶以谷丙转氨酶升高为主,以重度升高多见,其中 >500 U/L 者占 35.71%, $>1\ 000$ U/L 者占 23.47%。胆红素以结合胆红素升高为主(见表 2)。碱性磷酸酶(ALP)升高 42 例(最高 733 U/L),占 42.86%。 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)升高 75 例(最高 2 331 U/L),占 76.53%。凝血酶原时间(PT)延长 36 例,占 36.73%。白蛋白降低 35 例,占 35.71%。

表 2 98 例药物性肝损伤转氨酶及胆红素异常情况[n(%)]

指标	轻度升高	中度升高	重度升高
ALT	15(15.31)	18(18.37)	58(59.18)
AST	16(16.33)	29(29.59)	42(42.86)
TB	42(42.86)	16(16.33)	5(5.10)

注:转氨酶分级参考广西壮族自治区人民医院检验科标准:正常值(0~50 U/L);轻度升高($>50 \sim <250$ U/L);中度升高($\geq 250 \sim <500$ U/L);重度升高(≥ 500 U/L)。黄疸:正常值 3.4~17.1 $\mu\text{mol/L}$,轻度 $>34.2 \sim <171 \mu\text{mol/L}$,中度 $\geq 171 \sim <342 \mu\text{mol/L}$,重度 $\geq 342 \mu\text{mol/L}$ 。

2.3 导致肝损伤的药物 98 例患者发病前均有用药史,86 例可明确用药名称,12 例未能明确具体用药。导致药物性肝损伤最常见的药物为中草药类(包括中草药类保健品),共 41 例,占 41.84%,主要有雷公藤多甙片、双黄连、维 C 银翘片、穿心莲、小柴胡、蜂胶糖脂舒软胶囊等;其次为解热镇痛消炎药 14 例,占 14.29%,主要有布洛芬、安乃近、对乙酰氨基酚等。

基酚、保泰松、别嘌醇;第三为抗生素 11 例,占 11.22%,以头孢类抗菌素为主。其他药物有:抗结核药(均为联合用药,异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇)、降脂药(非诺贝特、辛伐他汀、阿托伐他汀钙片)、抗甲亢药(他巴唑)、抗过敏药(曲尼司特胶囊)、降压药(硝苯地平缓释片)、抗肿瘤药(环磷酰胺)、抗精神病药(奥氮平)、氨基水杨酸制剂(柳氮磺吡啶)、质子泵抑制剂(奥美拉唑)、脑保护剂(依达拉奉)、平喘药(氨茶碱)等。见表 3。

表 3 98 例药物性肝损伤患者致病药物种类及例数

种 类	例数(%)	种 类	例数(%)
中草药	41(41.84)	抗肿瘤药	1(1.02)
解热镇痛消炎药	14(14.29)	抗精神病药	1(1.02)
抗生素	11(11.22)	氨基水杨酸制剂	1(1.02)
抗结核药	4(4.08)	质子泵抑制剂	1(1.02)
降脂药	4(4.08)	脑保护剂	1(1.02)
抗甲亢药	2(2.04)	平喘药	1(1.02)
抗过敏药	2(2.04)	不详	12(12.24)
降压药	2(2.04)	-	-

2.4 引起肝损伤的时间 本组病例中药物性肝损伤最快发生在用药后 5 d,最慢发生在用药后 10 月余,多发生在 3 个月内。其中中草药发生药物性肝损伤最多见于用药后 1~3 个月,其次为 1 个月内,超过 3 个月少见;解热镇痛药致肝损伤多发生在用药后 1 周内;抗生素则多发生在用药后 2 周内,慢者可发生在 1 个月;抗结核药所致者最快在用药后 10 d,最慢为用药后 5 个月。

2.5 原有肝病对肝损伤的影响 本组 98 例患者中 HBsAg 阳性 13 例,其中发生重症肝炎 1 例,占 7.69%;HBsAg 阴性 85 例,无重症肝炎病例。合并脂肪肝者 3 例,合并胆汁淤积性肝硬化者 1 例。

2.6 疗效与预后 (1)一旦考虑为药物性肝损伤,应立即停止已知或可疑药物;(2)加强支持治疗(包括饮食、休息、补充维生素及能量等);(3)予还原型谷胱甘肽、异甘草酸镁等保肝护肝,丁二磺酸腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸退黄等对症治疗。本组无死亡病例;好转 67 例,占 68.37%;治愈 30 例,占 30.61%;未愈 1 例,占 1.02%(患者住院 5 d 后自动出院)。

3 讨论

3.1 肝脏是药物在体内转化或代谢最主要的场所,大多数药物在肝脏内经生物转化而排出体外。药物性肝损伤的发生机制可能是通过改变肝细胞膜的物理和化学特性,抑制细胞膜上 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性,

干扰肝细胞的摄取过程,破坏细胞骨架功能,在胆汁中形成不可溶性的复合物等途径导致肝损伤,也可选择性地破坏细胞成分,间接地引起肝损伤,引起肝细胞变性、坏死或肝内淤胆或同时存在^[4]。

3.2 近年的文献报道,药物性肝损伤的病例呈逐渐增多的趋势,引起药物性肝损伤的药物种类亦愈来愈多,其临床表现及实验室检查均无特异性。本组资料显示:(1)药物性肝损伤患者性别上无明显差异,男女比例大致相等,年龄以 40 岁以上者多见,占 75.51%。中老年人药物性肝损伤的发病率高,与中老年人肝细胞微粒体酶系活性降低,肝肾功能减退有关^[5]。(2)导致药物性肝损伤最常见的药物为中草药类(包括中草药类保健品),共 41 例,占 41.84%。这与近年的文献报道中草药引起的肝损伤占相当大的比例(由 30.2% 到 74.4% 不等)^[6]相一致。有研究发现,用于治疗肝病的小柴胡汤也可能导致肝功能损伤^[7],在本组病例中导致肝损伤的中草药中包含有小柴胡,因此治疗肝病的药物本身亦会导致药物性肝损伤。传统认为导致药物性肝损伤的主要药物是抗结核药等,但现在由于中草药滥服、多服,近来多有文献^[8,9]报道中草药是药物性肝病的“罪魁祸首”。中草药成分复杂,其引起肝损伤的机制尚未完全明确,可能与品种、污染炮制和制剂工艺、剂量、疗程与配伍、个体差异等因素有关^[10]。这与长期以来有许多患者包括有些医师认为中药无毒副作用有关。因此,临床医师需关注中草药及保健品的毒副作用。(3)临床症状上表现为乏力、纳差、黄疸最多见,其次为恶心、呕吐、厌油腻、腹痛、腹胀。肝功能检测几乎都有转氨酶升高,其中重度 ALT 升高明显,高达 59.18%,显示药物性肝损伤转氨酶显著升高多见;胆红素升高占 85.71%,以直接胆红素升高为主(64.29%)。单独胆红素升高者很少。药物性肝损伤临床表现多种多样,无特异性,与病毒性肝炎等引起的症状、特征相似,单从临床表现无法与其他肝病相鉴别^[11]。临床上对于出现与肝病相关的消化道症状,或任何出现黄疸或肝生化异常者,均需仔细询问用药史。对于 ALT 大于正常值 10 倍者,需常规考虑有无药物性肝损伤。因此,对发现肝损伤的患者首先要详细询问病史,尤其是病前用药史,同时通过排除诊断能引起生化异常的非药物性因素(如病毒性肝炎、酒精肝、自身免疫性肝病、代谢性肝病等)及非肝脏因素(如心力衰竭、肾病综合征、营养不良、恶性肿瘤、先天性非溶血性黄疸等)^[12]。(4)药物性肝损伤发生的时间存在很大差异。本组

病例多发生在用药3个月内,最快发生在用药后5 d,中草药引起者最慢可于用药10个月后发现,这与中草药的组分复杂且人们认为中草药无毒而忽视了用药后对肝功能的监测有关^[13]。根据药物种类不同导致肝损伤发生的时间不同,临床医师应在相应药物出现肝损伤的高发时期加强对肝功能的监测。(5)HBsAg阳性者更容易发生重症药物性肝损伤,与文献报道有乙肝病史的患者发生药物性肝损伤几率高于无乙肝病史患者的结果一致^[14]。HBsAg阳性者肝组织已存在损伤,其肝脏解毒功能下降,在用药过程中肝细胞再度受到药物损伤,双重损伤导致肝损伤加重,甚至出现严重肝坏死。因此,对HBsAg阳性患者在用药过程中更应注意监测肝功能。(6)考虑药物性肝损伤后均应立即停止已知或可疑药物,视病情需要予加强支持治疗及护肝、退黄等对症治疗。本组无死亡病例;好转67例,占68.37%;治愈30例,占30.61%;未愈1例,占1.02%。提示本病预后良好,及时停药为关键。

3.3 药物性肝损伤的临床表现及实验室检查均无特异性,容易漏诊及误诊,特别是原有肝病或乙肝标志物阳性者,往往被视为原有疾病发作。鉴于本病只要早期认识,及时停药,并给予相应治疗,大多预后良好^[15]。因此,临床医师要提高对药物性肝损伤的认识,应高度重视预防、诊断和治疗,在临床用药过程中,要尽量避免使用对肝脏有损伤的药物,同时要常规定期监测肝功能。但由于药物性肝损伤的发病机制复杂多样,临床表现的差异也很大,所以诊断量表或诊断标准只能作为参考,临床诊断还须依靠临床医师正确的逻辑思维和推理,并根据肝损伤的程度调整药物剂量^[16]。

参考文献

- 1 姚光弼. 药物性肝病[J]. 中华消化杂志, 1999, 19(5): 339.
- 2 夏启荣, 何峰. 肝硬化的诊断与治疗[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 104-154.
- 3 李健, 程香普, 崔静, 等. 36例药物性肝病的临床分析[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2000, 9(3): 216-217, 220.
- 4 陈灏珠. 实用内科学[M]. 第11版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 1863-1865.
- 5 鲁晓岚, 罗金燕. 药物性肝病的临床类型、特点及影响因素[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(4): 241.
- 6 华碧春, 卢榜华. 中草药的药物性肝损害[J]. 福建中医学院学报, 2000, 10(2): 30-32.
- 7 彭鹏, 张法灿, 张国. 药物性肝损害41例临床分析[J]. 中国临床新医学, 2010, 3(4): 376-378.
- 8 王义国, 闫明先, 刘倩, 等. 138例急性药物性肝损害的病因及临床特点[J]. 医学理论与实践, 2001, 14(9): 832-833.
- 9 徐涛, 张颖, 刘福旭, 等. 药物性肝病26例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2003, 3(12): 1865.
- 10 崔华复, 崔仲君. 中药药物性肝损害与临床对策[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2001, 9(3): 185-187.
- 11 付向东, 付水吉, 张文. 药物性肝炎57例临床分析[J]. 河南职工医学院学报, 2001, 13(4): 330-331.
- 12 陈成伟. 药物性肝损害诊断标准的演变和评价[J]. 中国临床医生, 2011, 39(1): 68-71.
- 13 周桂琴, 王融冰, 孙静媛, 等. 40例药物性肝炎临床及病理分析[J]. 临床荟萃, 2008, 23(15): 1102-1103.
- 14 余卫业, 袁静, 戴炜, 等. 药物性肝炎152例临床分析[J]. 中国医师进修杂志, 2006, 29(6): 52-53, 55.
- 15 Speeg KV, Bay MK. Prevention and treatment of drug-induced liver disease[J]. Gastroenterol Clin North Am, 1995, 24(4): 1047-1064.
- 16 马玉花, 邹亚伟, 陈福雄. 抗血液肿瘤药物的肝损伤[J]. 中国临床新医学, 2012, 5(9): 899-902.

[收稿日期 2015-04-27][本文编辑 韦所苏]

《中国临床新医学》杂志投稿须知

凡投本刊的稿件, 务请补全以下内容与项目:

1. 中文摘要、关键词(按规范格式书写)。
2. 英文题目, 作者(汉拼), 英文单位名称, 英文摘要和关键词(按规范格式书写)。
3. 论文的统计学处理方法。
4. 单位投稿介绍信。
5. 作者简介(姓名、出生年月、性别、学历、学位、职称、研究方向)。
6. 须寄(送)A4纸打印稿一份, 并发电子邮件到本编辑部。
6. 第一作者联系地址、邮编、电话和E-mail。