染严重威胁着肿瘤患者的生活质量及生存期,深部真菌感染常成为肿瘤患者的终末感染^[6]。但肿瘤患者与其他疾病患者医院内真菌感染二者均呈增加之势,这与美国疾病控制和预防中心报告^[7]院内真菌感染率显著上升一致。本次调查肿瘤患者真菌感染占 18.89%,比孙月丽和赵擎宇^[3]报道 33.4%低,与廖致红等^[8]报道 16.1%相近。真菌的菌种分布与文献^[3,9]报道一致,以白色念珠菌为主(10/17,58.82%)。与张小文和李志平^[10]报道的热带念珠菌占 47.6%、白色念珠菌占 28.6%不同。从具体构成来看,肿瘤患者医院感染病原菌排前 5 位是肺炎克雷伯菌、凝固酶阴性葡萄球菌、大肠埃希菌、白色念珠菌、铜绿假单胞菌,其他疾病患者排前 5 位是大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌,具体构成分布率差异明显,与冯笑峰^[11]报道肿瘤医院感染的病原菌与综合医院病原菌构成谱没有明显区别不同。

3.4 医务人员应高度重视医院感染管理,特别是肿瘤患者易发生医院感染,在治疗时应采取综合治疗手段和对应支持治疗,尽量减少感染发生,并根据病原菌的分布和耐药情况,有针对性地使用抗生素,减少耐药情况的发生。同时要重视真菌感染,对多次放、化疗治疗后出现不明原因发热,并且抗菌治疗无效者,应及时送检,进行真菌检查,并采取预防性抗真菌治疗措施,才能有效地预防和控制感染。

参考文献

[1] 邓新华,胡嵩英. 肿瘤患者医院感染调查与防治[J]. 中国冶金工业医学杂志,2008,25(5):600-601.
 [2] 冯笑峰,郭筱玲,翟锐. 山西省肿瘤医院 3 年医院感染分

析[J]. 中华医院感染杂志,2002,12(8):585.
 [3] 孙月丽,赵擎宇. 2006~2007 年中山大学附属肿瘤医院患者医院感染病原菌分布特点及耐药性分析[J]. 癌症,2009,28(5):543-548.
 [4] 郑立,李义贤,侯春燕,等. 肿瘤患者医院感染流行病学分析[J]. 中国公共卫生,2006,22(6):735-736.
 [5] 周惠平. 医院感染——临床医学面临的一个严峻问题[J]. 中华医学杂志,2001,81(5):257-258.
 [6] 熊建球,何虹,付荣华. 肿瘤化疗患者深部真菌医院感染现状分析[J]. 中华医院感染学杂志,2007,17(2):160-162.
 [7] Dean DA, Burchard KW. Surgical perspective on invasive candida infections[J]. World J Surg, 1998, 22(2):127-134.
 [8] 廖致红,刘志华,徐秋红,等. 肿瘤患者感染病原菌的临床分布及耐药性分析[J]. 热带医学杂志,2009,9(8):945-947.
 [9] 姜愚,李俊英,李梅,等. 癌症患者院内肺部真菌感染的临床分析[J]. 癌症,2004,23(12):1707-1709.
 [10] 张小文,李志平. 恶性肿瘤伴深部真菌感染 42 例分析[J]. 四川医药,2000,21(8):685-686.
 [11] 冯笑峰. 肿瘤医院感染病原菌分布特点及耐药性分析[J]. 中华医院感染杂志,2007,17(8):1018-1020.

(收稿日期:2012-02-21)

• 临床研究 •

何首乌致药物性肝损伤的临床特点分析

张艳¹,田丰¹,王志毅²(1. 四川省自贡市第四人民医院消化内科 643000;
 2. 重庆医科大学附属第二医院感染科 400010)

【摘要】 目的 分析何首乌致药物性肝损伤的临床特点。**方法** 对自贡市第四人民医院 2000 年 1 月至 2012 年 6 月共收治的 36 例何首乌致药物性肝损伤患者的临床资料进行回顾性分析。**结果** 36 例患者中男 23 例,女 13 例,平均发病年龄 50.8 岁;服药后发病时间多在 1~4 周;服药剂量大部分为常规剂量,仅 3 例为大剂量。临床分型:肝细胞型为 21 例(占 58.3%),胆汁淤积型为 2 例(占 5.6%),混合型为 13 例(占 36.1%)。临床表现主要为乏力、纳差、黄疸。肝功能损害以总胆红素、碱性磷酸酶、丙氨酸氨基转移酶明显升高为主。临床治疗以熊去氧胆酸、多烯磷脂酰胆碱、甘草酸二铵为主,治愈 33 例,好转 1 例,死亡 2 例。**结论** 口服何首乌可引起肝功能损伤,甚至诱发肝衰竭;熊去氧胆酸有较好的保肝作用,及时正确的治疗,可防止病情加重。

【关键词】 药物性肝损伤; 何首乌; 熊去氧胆酸; 治疗

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.18.038 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)18-2328-03

近年来报道的中草药所引起的肝损伤占所有药物性肝损伤的 20.0%~30.2%,并呈逐年上升的趋势,其中何首乌所致肝损伤的个案报道近年来有增加趋势^[1-3]。为深入了解何首乌致肝损伤的规律,更好地指导临床用药,作者对 2000 年 1 月至 2012 年 6 月自贡市第四人民医院收治的何首乌肝损伤患者 36 例进行临床特点分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2000 年 1 月至 2012 年 6 月自贡市第四人民医院何首乌肝损伤患者 36 例,发病前均有服用单一或复方制剂的何首乌,诊断均符合药物性肝损伤诊断标准^[4-5]。

1.2 病毒检测方法 血清抗甲型肝炎病毒 IgM、乙型肝炎病毒(HBV)标志物、丙型肝炎病毒抗体、戊型肝炎病毒抗体(抗-HEV)IgM/IgG、抗核抗体、自身免疫性肝炎抗体检测均采用酶联免疫吸附试验(ELISA),试剂分别由万泰生物工程公司、华美生物工程公司提供。HBV DNA 采用定量聚合酶链反应(PCR,美国罗氏公司生产),所有患者抗 HEV IgM/IgG 在入院及治疗间隔 2 周检测 1 次。

1.3 研究方法 采用回顾性分析调查方法,查阅住院病历,记录用药史、临床症状及肝功能、血常规、凝血常规等。

1.4 临床分型 参照医学科国际组织委员会(CIOMS)推荐

及我国的药物性肝损伤分型标准进行分型急性、慢性、其他、急性又分肝细胞损伤型、胆汁淤积型和混合型^[4-6]。

1.5 统计学处理 所有数据采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结 果

2.1 性别与年龄 本组 36 例患者中,男 23 例,女 13 例;24~73 岁,平均年龄 50.8 岁。其中大于 50 岁的占 44.4%(16/36),2 例 70 岁以上。

2.2 用药情况

2.2.1 用药剂量 何首乌中成药按说明书规定剂量(<12 g/d)用药 21 例(58.3%),超剂量(15~100 g/d)服用 3 例(8.3%);剂量不明 8 例(22.2%),使用何首乌饮片的 4 例中,均按药典规定剂量服药(11.1%)。

2.2.2 用药时间 <7 d 者 5 例,7~14 d 者 4 例,15~30 d 者 11 例,31~90 d 者 11 例,>90 d 4 例。不详 1 例;60 岁男性患者,因关节痛根据民间偏方将单味生何首乌半斤泡白酒 10 斤,每日饮药酒约 50 mL(约何首乌 2.5 g),连服 20 余年。停药后 6 年,患者出现皮肤瘙痒、巩膜黄染,检查发现肝功能异常,肝硬化失代偿(药物性)、胃底静脉曲张(重度),保肝治疗后肝功一直不能恢复正常。该例患者虽每天用药剂量没有超过药典规定,但用药时间较长,致肝脏慢性损伤而进展成肝硬化。

2.3 肝损害情况

2.3.1 发生时间 36 例患者中,服药至发病最短时间为 1 d,最长为 20 余年,多数为 1~4 周。对 36 例患者分析发现,常规剂量起病多较缓,多数 3 个月内发病(约 80%),长的十余年后发病。但超剂量服用何首乌与肝损伤出现的时间多较短,均 1 个月内发生。

2.3.2 临床表现 36 例患者的主要表现为乏力、纳差、尿黄,发生皮肤巩膜黄染,少数患者伴恶心、厌油腻、腹胀等消化道症状,伴皮肤瘙痒。乏力为主 10 例,黄疸为主 20 例,纳差为主 3 例,上腹痛为主 4 例,无症状 1 例,出现明显皮疹 2 例。

2.3.3 临床分型 肝细胞型 21 例(58.3%),胆汁淤积型 2 例(5.6%),混合型 13 例(36.1%)。其中肝硬化 1 例,肝衰竭 3 例。

2.3.4 实验室检查 36 例患者有不同程度丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高,ALT 水平(1 174±497)U/L,ALT>500 U/L 者 31 例。34 例患者 ALP 均明显升高[(210±100)U/L]。患者总胆红素(TBil)19.1~567.7 μmol/L,平均 224.7 μmol/L, TBil 大于 170 μmol/L 者 16 例,介于 85~170 μmol/L 者 10 例,介于 34~85 μmol/L 者 4 例,4 例患者 TBil 低于 34 μmol/L。统计分析发现肝细胞型组 ALT 水平明显高于混合型组(P=0.005),差异有统计学意义;胆汁淤积型组 ALT 水平明显低于其他两型,但因胆汁淤积型例数少,统计误差大。肝细胞型组 ALP 水平明显低于混合型组(Dunnett T3 法, P=0.019),差异有统计学意义,其他型间 ALP 水平差异无统计学意义。胆汁淤积型 TBil 水平有低于其他两型的趋势,见表 1。

2.4 治疗方法 明确诊断后立即停用何首乌,给予清淡饮食,卧床休息,给予多烯磷脂酰胆碱、水溶性维生素、甘草酸二铵等保肝及对症支持等综合治疗;加用熊去氧胆酸治疗共 20 例,余 16 例未用熊去氧胆酸,两组临床类型及肝功损伤程度差异无统计学意义。熊去氧胆酸治疗组,无死亡患者,生化指标恢复正常时间为 7~20 d,平均 14 d;未用熊去氧胆酸组 2 例死于肝衰竭,生化指标恢复正常时间为 10~47 d,平均 28 d,两组比较差异有统计学意义(P<0.05)。

2.5 预后和转归 36 例患者中,好转 1 例,治愈 33 例,死亡 2 例。生化指标恢复正常时间为 7~47 d,平均 21 d。其中 1 例 60 岁男性患者、1 例 45 岁女性患者病程后期发展为肝衰竭,因上消化道出血、肝性脑病死亡;1 例长期小剂量服用 20 余年何首乌有药酒的发展成肝硬化, TBil 波动于 60 μmol/L,疗效差,胃镜提示有重度胃底静脉曲张(红色征阳性)。其余 33 例患者痊愈。

表 1 36 例何首乌药物性肝损伤患者不同型肝损伤的肝功水平

组别	ALT(U/L)	ALP(U/L)	TBil(μmol/L)
肝细胞型组	1418.06±370.65	164.63±62.10	213.55±163.59
胆汁淤积型组	149.05±21.92	270.00±108.89	79.95±18.45
混合型组	938.15±388.78	273.31±115.91	265.04±199.29

3 讨 论

何首乌属于中药中较为常用的一味药物,分生首乌和制首乌,既往认为制首乌有补肝肾作用,然而如果何首乌使用不当,剂量过大或服用时间太久皆可导致中毒^[3,7]。本组患者均为口服何首乌及相关制剂出现肝损伤,发病无性别差异,年龄以 40~50 岁居多,各年龄段均可发生。生首乌和制首乌均可造成肝损伤,但以生首乌为更多见,制首乌也可至肝损伤,与既往的制首乌补肝肾相违背^[3]。可能发生原因为目前何首乌的炮制工艺尚不能完全去除何首乌中致肝损害的成分,也不能排除存在药材炮制不规范、所用何首乌品种混淆等相关因素。同时发现常规剂量发生肝损伤占多数,剂量与肝损伤发生非线性相关,与肝损伤程度不相关。发生时间多于服药后 1~4 周,大部分连续服药时间不超过 3 个月即发生肝损伤。临床以急性药物性肝损伤为主,肝硬化 1 例,急性肝损伤以肝细胞损伤型为主,混合型次之,胆汁淤积型最少。临床表现上大部分患者出现中到重度黄疸,ALT、碱性磷酸酶(ALP)、TBil 等均有不同程度的升高,提示均有不同程度的肝细胞损伤及肝内胆淤积。分析发现肝细胞型的 ALT 升高更明显,混合型的 ALP 水平高于肝细胞型,胆汁淤积型的 ALT、TBil 水平低于其他型,但例数偏少。治疗上甘草酸制剂降酶、多烯磷脂酰胆碱保肝、熊去氧胆酸等联合治疗疗效显著,及时诊治大多数预后良好。发现熊去氧胆酸可有效治疗何首乌所致药物性肝损伤,与相关报道一致^[8]。

通过对上述 36 例患者与何首乌相关临床肝损害个案病例的研究提示,何首乌在临床应用过程中并非绝对安全,临床医师在使用何首乌及其制剂时,应注意患者的年龄、肝功能等情况,酌情给药,注意服用的量及时间,并应交代患者可能出现的不良反应,若发现患者不明原因的肝损伤症状时,应加强监控,及时停药和正确治疗,避免不良反应尤其是严重不良反应肝衰竭的发生。另外患者也不要不经医生诊断就擅自大剂量或长时间使用何首乌,如何首乌代茶饮、何首乌药酒等,以免造成肝损伤。

参考文献

[1] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 全国多中心急性药物性肝损伤住院病例调研分析[J]. 中华消化杂志, 2007, 27(7): 439-442.
 [2] Jung KA, Min HJ, Yoo SS, et al. Drug-induced liver injury; twenty five cases of acute hepatitis following ingestion

of polygonum multiflorum Thunb[J]. Gut Liver, 2011, 5(4):493-499.

- [3] 卫培峰, 胡锡琴, 严爱娟. 何首乌所致不良反应概况[J]. 陕西中医, 2004, 25(2):170-171.
- [4] 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.
- [5] 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)[J]. 中华消化杂志, 2007, 11(27):765-767.
- [6] Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse re-

actions to drugs—I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings; application to drug-induced liver injuries[J]. J Clin Epidemiol, 1993, 46(11):1323-1330.

- [7] 孙震晓, 张力. 何首乌及其制剂相关肝损害国内文献回顾与分析[J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(1):26-30.
- [8] 倪盛达, 谢青, 李捍伟, 等. 熊去氧胆酸治疗药物性肝损伤开放对照临床试验[J]. 肝脏, 2009, 14(4):278-280.

(收稿日期:2012-07-25)

· 临床研究 ·

急性黄疸型肝炎与胆管疾病关系的临床研究

曾 钢, 段正军(甘肃省兰州市第二人民医院 730046)

【摘要】 目的 探讨急性黄疸型肝炎与胆管疾病的关系。方法 收集 578 例急性黄疸型肝炎患者血清, 用贝克曼 CX5 型全自动生化分析仪测定血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)和直接胆红素的含量, 并用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测胆汁内乙型肝炎病毒标志物。结果 急性肝炎患者胆管组织并发的炎症、胆泥形成及肝外胆管炎性梗阻等, 约有 71.3% 的患者可随肝功能好转而恢复正常。4.2%~5.3% 的患者无论肝脏病变是否存在, 其胆系病变已作为独立疾病长期存在。约 9.2% 左右的病例在急性病程中发生急性肝外胆管炎性梗阻, 这些患者短期内胆红素迅速升高, 常被临床诊断为急性、亚急性重症型肝炎。结论 乙型肝炎病毒不仅在胆管组织中停留, 而且可以损害胆管组织, 胆汁是乙型肝炎病毒标志物排放途径之一。

【关键词】 急性黄疸型肝炎; 胆管疾病; B 超; 丙氨酸氨基转移酶; 乙型肝炎病毒标志物

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.18.039 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)18-2330-02

急性黄疸型肝炎属于一种肝组织弥漫性炎症, 其主要病变为肝实质细胞的变性、坏死、汇管区及肝小叶内有炎症细胞浸润^[1-3]。胆管是将肝细胞分泌的胆汁输送到肠道的唯一通路, 胆管某一部位一旦发生疾病, 即可导致胆汁引流不畅, 对人体危害很大。一些胆管系统疾病如肝内结石、化脓性胆管炎、肿瘤等, 治疗也较困难, 可危及生命。为此作者对 578 例急性黄疸型肝炎患者的胆管系统变化进行了观察, 发现 51.6% 的患者胆管系统并发病理损害, 应用酶联免疫吸附试验(ELISA)在胆汁内检测到乙型肝炎病毒标志物, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2007 年 1 月至 2011 年 10 月本院 578 例(门诊及住院)首次发病的急性黄疸型肝炎患者, 病程在 10 d 以内。其中男 381 例, 女 197 例; 年龄 10~74 岁, 平均 42.3 岁, 20~60 岁占 83.4%, 既往无胆系疾病史。

1.2 诊断标准 依据病毒性肝炎防治方案中的诊断标准进行诊断^[4]。

1.3 方法

1.3.1 B 超检查 应用 LOJQ400 B 超仪对全部病例进行胆管系统检查, 发现胆管系统阳性病变者分别进行 2、4、8 周动态观察。

1.3.2 胆红素测定 凡 B 超检查发现阳性指标者, 每 3 天作 1 次血清胆红素测定, 持续 4 周。试剂由北京九强公司生产, 检测在 Beckman CX5 型全自动生化分析仪上进行。

1.3.3 丙氨酸氨基转移酶(ALT)检查 采用紫外-乳酸脱氢酶法测定患者 ALT 含量变化, 每 2 周 1 次, 观察 ALT 与胆系病变关系。

1.3.4 检测乙型肝炎病毒血清标志物在胆汁中的含量 应用

ELISA 方法测定患者胆汁内乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎病毒表面抗体(抗-HBs)、乙型肝炎病毒 e 抗原(HBeAg)、乙型肝炎病毒 e 抗体(抗-HBe)、乙型肝炎病毒核心抗体(抗-HBc), 观察乙型肝炎病毒经胆汁排放情况, 试剂由英科(厦门)新创科技有限公司提供。

2 结 果

2.1 胆囊炎性改变 胆囊有炎性病变的患者占 51.6%(298/578), 8 周内 79.2%(236/298) 的患者炎性病变消失。随访 1 年, 仍有 4.4%(13/298) 的患者胆囊炎性病变继续存在。急性黄疸型肝炎患者胆囊改变与肝脏病变有密切关系, 待肝脏恢复正常后, 胆囊影像即恢复正常。

2.2 胆总管炎性改变 发生胆总管炎性病变的患者占 13.8%(80/578), 全部在胆囊炎性患者中检出。8 周内 76.3%(61/80) 的患者炎性病变消失。随访 1 年, 仍有 16.3%(13/80) 的患者胆总管病变继续存在。

2.3 胆泥形成 胆泥形成的患者占 23.2%(134/578), 均在炎症组检出。8 周内 75.4%(101/134) 的患者胆泥消失。随访 1 年, 19.4%(26/134) 的患者胆管内仍有可移动性回声带。

2.4 肝外胆管炎性梗阻 肝外胆管炎性梗阻的患者占 9.5%(55/578), 均在胆管炎病变组和胆泥形成组检查。B 超检查胆管壁厚, 内腔不规则、狭窄, 腔内有可移动性回声带。同时检测直接胆红素增高, 平均为 121.6 $\mu\text{mol/L}$ 。其中 14.8%(8/54) 的患者在 7~12 d 因胆红素持续升高(直接胆红素平均为 135.4 $\mu\text{mol/L}$), B 超显示胆总管内腔高度狭窄, 在全面评价肝功能后予以手术引流。术中见胆总管高度水肿, 肿胀的内壁组织突向腔内, 管腔高度狭窄; 胆管内充满冻状黏液, 黏液中混杂有褐色胆泥。上述因素共同造成胆管内腔梗阻、胆汁引流障碍。