

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 24. 021

药物性肝损伤患者用药情况及临床特征分析

王全华,付辛芳,魏艳宁,吴爽爽,席宇菁,郭建芳,张 萍,杨建婷[△]
兵器工业卫生研究所,陕西西安 710065

摘 要:**目的** 探讨药物性肝损伤(DILI)患者的用药情况及临床特征。**方法** 采用回顾性研究的方法,对该院 2014—2018 年收治的 127 例确诊为 DILI 患者的临床资料进行整理、统计、分析。**结果** 在 127 例 DILI 患者中,40~<50 岁、50~<60 岁两年龄段人数最多,共 59 例,占 46.45%。西药引起的 DILI 比例最高(69.85%),其中,以调节血脂药所占比重最大(12.50%),其次为解热镇痛抗炎药、降糖药,均为 6.62%;引起 DILI 的给药途径中,以口服途径发生率最高(91.34%)。60 例 DILI 患者实验室检查指标升高,而无肝损害相关临床症状。实验室检查结果以丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高为主,部分患者碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰转氨酶(GGT)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)也有升高。109 例患者在停药和对症治疗后好转。**结论** 临床医务人员应了解 DILI 发生的特点及规律,在用药的同时注意监测肝功能的变化,一旦确诊为 DILI,应权衡利弊,考虑停药,积极对症治疗。

关键词: 药物性肝损伤; 回顾分析; 肝功能

中图法分类号: R575

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)24-3623-04

Medication situation and characteristics of patients with drug-induced liver injury

WANG Quanhua, FU Xinfang, GUO Yanning, WU Shuangshuang,
XI Yujing, GUO Jianfang, ZHANG Ping, YANG Jianting[△]

Institute of Hygienic Research in Ordnance Industry, Xi'an 710065, China

Abstract:**Objective** To investigate the medication situation and characteristics of drug-induced liver injury. **Methods** A total of 127 cases diagnosed as drug-induced liver injury were selected from 2014 to 2018 in our hospital, and these cases were analyzed retrospectively. **Results** The patients aged 40—<50, 50—<60 years (59 cases) accounted for 46.45% of all the patients. Western medicine which induced drug-induced liver injury cases accounted for 69.85% and lipid-lowering drugs was the largest share (12.50%), followed by anti-pyretic analgesics (6.62%) and antidiabetic drugs (6.62%). The most common route was oral administration, accounting for 91.34%. Totally 60 cases showed laboratory indexes had risen, but they didn't have related symptoms. The rising of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) were significant characteristics of laboratory examination, part of patients had showed the increase of alkaline phosphatase (ALP), glutamyltransferase (GGT), total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), indirect bilirubin (IBIL). A total of 109 patients recovered after discontinuation and symptomatic treatment. **Conclusion** Clinical medical staff should understand the characteristics and regularity of liver damage caused by various drugs. Liver function should be monitored when using drugs with high incidence of drug-induced liver damage. Once the patients have been diagnosed as drug liver damage, pros and cons should be balanced, meanwhile the drug should be considered withdrawn, treatment should be taken actively.

Key words: drug-induced liver injury; retrospective analysis; liver function

近年来,医药科技发展日新月异,各类新药、保健品层出不穷,并广泛应用,同时,药物性肝损伤(DILI)发病率也持续升高。据国外流行病学调查显示,每年 DILI 总发病率为 0.01%~0.15%^[1],这也是药物退市最常见的原因。本文通过对 2014—2018 年本院确诊为 DILI 患者进行回顾性分析,为临床安全用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014—2018 年本院 127 例 DILI 患者的临床资料。其中男 59 例,女 68 例;年龄 23~86 岁。

1.2 方法 依据《常见严重药品不良反应技术规范及评价标准》^[2]中 DILI 的诊断标准对导致患者发病的药物进行评价。怀疑药物:采用《药品不良反应/事

件》中相关标准对导致 DILI 的怀疑药物进行关联度评价,评价结果为肯定、很可能、可能。预后标准:按照 2014 年《特殊药物所致肝损伤的诊断和治疗》的临床指南^[3],对患者预后分类。汇总患者的年龄、性别、怀疑药物的品种、用法用量、给药途径、给药时间、实验室检查指标、患者的临床表现、治疗用药及转归。

1.3 统计学处理 采用 Microsoft Excel 2010 工作表对数据进行统计分析。

2 结 果

2.1 患者年龄与性别分布 患者在 40~<50 岁、50~<60 岁两年年龄段人数最多,共 59 例,占 46.45%。患者年龄与性别分布见表 1。

2.2 引起 DILI 的药物种类、例次与构成比 同一 DILI 患者可能存在 2 种或 3 种怀疑药物,实际怀疑药物 136 例次。在研究的病例中,中成药或中草药类引

起 41 例次,占 30.15%;西药引起 95 例次,占 69.85%;其中以调节血脂药所占比例最高,为 12.50%,其次为解热镇痛抗炎药、降糖药,均为 6.62%,见表 2。

表 1 患者的年龄与性别分布[n(%)]			
年龄(岁)	男(n=59)	女(n=68)	合计(n=127)
<19	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
19~<30	4(3.15)	5(3.94)	9(7.09)
30~<40	16(12.60)	7(5.51)	23(18.11)
40~<50	12(9.45)	18(14.17)	30(23.62)
50~<60	11(8.66)	18(14.17)	29(22.83)
60~<70	6(4.72)	13(10.24)	19(14.96)
70~<80	6(4.72)	5(3.94)	11(8.66)
≥80	4(3.15)	2(1.57)	6(4.72)

表 2 引起 DILI 的相关药物种类、例次与构成比(n=136)

种类	药物(例次,n)	总例次(n)	构成比(%)
中成药或中草药	补脑安神口服液(1)、何首乌粉(1)、妇科千金片(1)、木瓜丸(1)、桂枝茯苓胶囊(1)、咽炎片(1)、腰痛宁(1)、降糖胶囊(1)、舒筋健腰丸(1)、中成药不详(4)、草药成分不详(28)	41	30.15
抗菌药物	罗红霉素(1)、头孢唑林(1)、头孢美唑(1)、阿莫西林(1)、克拉霉素(1)	5	3.68
合成抗菌药	甲硝唑(1)、左氧氟沙星(2)	3	2.21
抗结核药	异福胶囊(2)、吡嗪酰胺(1)	3	2.21
抗病毒药	阿昔洛韦(1)	1	0.74
抗真菌药	酮康唑(2)、氟康唑(1)	3	2.21
解热镇痛抗炎药	对乙酰氨基酚(6)、阿司匹林(2)、双氯芬酸钠(1)	9	6.62
抗精神病药	舒必利(1)、利培酮(1)	2	1.47
抗癫痫药	丙戊酸钠(1)、苯妥英钠(1)、卡马西平片(1)	3	2.21
镇静催眠药	佐匹克隆(1)、地西洋(1)、艾司唑仑(1)	3	2.21
中枢兴奋药	尼可刹米(1)	1	0.74
调节血脂药	阿托伐他汀(6)、瑞舒伐他汀(7)、辛伐他汀(2)、吉非罗齐(2)	17	12.50
降压药	非洛地平(2)、氨氯地平(2)	4	2.94
平喘药	沙丁胺醇(1)	1	0.74
H2 受体阻断药	雷尼替丁(1)	1	0.74
质子泵抑制剂	泮托拉唑(1)、兰索拉唑(1)、奥美拉唑(5)	7	5.15
治疗炎症肠病药	美沙拉嗪(1)	1	0.74
助消化药	莫沙必利(3)	3	2.21
胆道疾病辅助用药	熊去氧胆酸(1)	1	0.74
抗甲状腺药物	左甲状腺素(2)、甲巯咪唑(3)	5	3.68
激素类药	泼尼松(2)、达那唑(2)、司坦唑醇(1)	5	3.68
降糖药	二甲双胍(5)、格列吡嗪缓释(1)、格列美脲(1)、格列齐特(2)	9	6.62
抗肿瘤药	阿曲那唑(1)、高三尖杉酯碱(1)、阿糖胞苷(1)、盐酸吡柔比星(1)	4	2.94
免疫抑制药	来氟米特(1)、氨甲蝶呤(1)	2	2.94
抗变态反应药	咪唑斯汀(1)	1	0.74
其他药物	碳酸钙 D3(1)	1	0.74
合计		136	100.00

2.3 给药途径与发生时间分布 本次研究中,引起 DILI 的给药途径,以口服途径最为常见,占有途径的 91.34%。DILI 发病的时间为 60(10,730)d。引起 DILI 的给药途径及时间分布见表 3。

表 3 引起 DILI 的给药途径及时间分布			
给药途径	n	构成比(%)	天数[d,M(P ₂₅ ,P ₇₅)]
口服给药	116	91.34	90(14,1 095)
静脉滴注	10	7.87	7(4,10)
静脉注射	1	0.79	7(7,7)

2.4 临床表现及实验室检查 在 127 例患者中,67 例有临床症状,主要表现为食欲差(31 例)、恶心(10 例)、呕吐(10 例)、上腹胀痛(39 例)、头晕(3 例)、乏力(21 例)、出虚汗(1 例)、面色发黄(13 例)、小便发黄(8 例)、巩膜黄染(14 例)、皮肤瘙痒(5 例)、下肢浮肿(2 例)、脾大(3 例)、肝大(2 例)等。仅有 60 例实验室检查指标升高,而无肝损伤相关临床症状。实验室检查结果以丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高为主,部分患者碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰转移酶(GGT)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)升高,见表 4。

表 4 DILI 患者实验室检查指标升高情况				
指标	升高数(n)	构成比(%)	检测最高值	检测指标的分布水平[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]
ALT(U/L)	123	96.85	2 279.0	103.0(61.0,293.0)
AST(U/L)	108	80.40	5 130.0	74.0(48.5,267.0)
ALP(U/L)	41	37.61	482.0	109.0(82.0,164.0)
GGT(U/L)	59	49.57	784.0	64.0(29.0,148.0)
TBIL(μmol/L)	53	45.29	429.9	19.3(11.3,39.2)
DBIL(μmol/L)	33	28.69	219.5	5.2(3.1,14.5)
IBIL(μmol/L)	46	39.65	272.9	14.0(8.4,27.0)

2.5 药物关联度评价及 DILI 患者的治疗与转归 对 127 例患者进行药物关联度评价,评价结果为肯定 3 例,很可能 53 例,可能 71 例。在 127 例 DILI 患者中,109 例采取了停药措施,3 例停药后自行好转。采取药物治疗的患者 105 例,58 例采取了联合用药的治疗方案。127 例 DILI 患者,痊愈 17 例(13.38%),好转 53 例(41.73%),未好转 23 例(18.11%),死亡 0 例(0.00%),不详 34 例(26.77%)。

3 讨 论

3.1 DILI 与患者年龄、性别的关系 性别和年龄被认为是 DILI 发生的危险因素。有报道显示,因老年人常患多种慢性疾病,故需长期联合用药,且由于其肝、肾功能减退等原因,更易发生 DILI^[4]。而本院收集的 DILI 患者以中年人为主(40~<50 岁),原因可能为随着慢性疾病的年轻化,中年人 DILI 的发病率逐渐增加^[5]。且女性被认为是发生 DILI 的高危人

群^[6],本研究结果显示,女性患者所占比例为 53.54%,与上述报道一致。

3.2 DILI 与药物种类的关系 据统计,引起 DILI 的上市药物多达 1 100 种^[5-6]。本研究结果显示,引起 DILI 的药物中,中成药或中草药类引起 DILI 为 41 例次,占 30.14%。传统观念认为中草药不良反应少,而实际上中成药成分复杂,有效成分与毒性成分互相制约,可因人、地、时不同而呈现差异性作用,部分成分起到治疗作用,有些则会导致肝损伤等不良反应。近年来中药导致 DILI 报道日益增多,其原因大多与药物的炮制不当及长期超剂量服用有关^[7-8]。在本研究的典型案例中,患者长期大剂量自服中药何首乌粉乌发,是导致其发生 DILI 的最主要原因。

本研究结果中,西药引起的 DILI 达 95 例次,占 69.85%,主要涉及调节血脂药、解热镇痛抗炎药、降糖药等。本研究结果与《他汀类药物安全性评价专家共识》一致,即他汀类药物使肝脏不良反应发生风险增加,其中以肝酶升高为主^[7]。

同时,本研究结果显示,解热镇痛抗炎药中对乙酰氨基酚引起的 DILI 所占比例最高,为 66.7%(6/9)。肝损伤是对乙酰氨基酚常见的不良反应,其发生与过量使用、长期用药和用药期间饮酒密切相关。国内文献报道,对乙酰氨基酚所致肝、肾损伤的比例约为 20.7%^[8],然而尚缺乏关于该药及含有该药的各种药物引起不良反应发生率的权威报道。在英国、美国、澳大利亚等国家,对乙酰氨基酚是导致急性肝衰竭的主要药物,因此,美国食品与药品监督管理局规定对乙酰氨基酚单次剂量不能超过 325 mg^[8]。

二甲双胍引起 DILI 比较少见,药品说明书中也未提及该药导致的肝损伤等不良反应。但是本研究中有 3 例导致 DILI 的怀疑药品为二甲双胍。二甲双胍是治疗二型糖尿病的一线首选及全程用药^[9],其在降糖药中使用最为广泛。有研究提示二甲双胍可诱发乙型肝炎患者肝功能损害^[10],而我国乙型肝炎患者较多,故二甲双胍引起 DILI 发病率增高这一问题不容忽视。

3.3 发生 DILI 与给药途径及给药时间的关系 本研究显示,在导致 DILI 的给药途径中,静脉给药发生率仅占 8.66%,且发生时间较短;而口服给药 DILI 发生率较高,引起肝损害时间最长。考虑口服给药大多需要经过肝脏的代谢,这一过程增加了肝脏的负担。

3.4 DILI 患者的主要肝功能指标变化及临床表现 药物导致的肝损伤以 ALT、AST、TBIL 异常升高为主。本研究中,60 例 DILI 患者无肝损伤相关的临床表现,仅有实验室检查指标异常,在体检或其他疾病检查中发现;部分患者临床有纳差、腹胀、恶心、呕吐、乏力、出虚汗、黄疸、肝区轻度叩击痛等症状,但临床表现无特异性。目前,DILI 的临床诊断仍属于排他性诊断,其诊断需仔细追溯用药史和排除其他病因,诊

断较困难。当基础肝病与 DILI 同时存在时,往往被误认为原有肝病的加重,部分患者起病隐匿,漏诊率高。提示临床医生需严格按照 DILI 诊断标准详加鉴别,积极应对,严加防范。

3.5 药物治疗 目前,权衡利弊、及时停药仍然是治疗 DILI 的最主要方法,其次可考虑给予保肝药物治疗,而采取肝移植则是治疗重症 DILI 的一种重要方法。目前,临床对 DILI 的治疗多采用多烯磷脂酰胆碱、还原性谷胱甘肽、复方甘草酸苷、甲硫氨酸维 B₁、联苯双酯、葡醛内酯等。有报道显示,肝细胞损伤型恢复时间约(3.3±3.1)周,胆汁淤积型约(6.6±4.2)周^[11]。本研究中,停用可疑药物及对症治疗,仅 41.73% 的患者出现好转,这可能与治疗时间不足有关。Meta 分析提示,甘草酸制剂具有较强的护肝、退黄等作用,可有效治疗 DILI^[12]。因 N-乙酰半胱氨酸可清除多种自由基,重症患者可选用此种药物^[13]。而本院使用率最高的保肝药是多烯磷脂酰胆碱,虽有报道其能有效改善 DILI^[14],但该研究的证据等级并不高,仍需要大样本的随机对照试验进一步验证。

3.6 减少 DILI 的应对措施 (1)实施药物不良反应监测,总结规律特点,并通过药讯、深入临床科室宣教等方式,向全院医务人员及时传达药物不良反应信息。(2)掌握本院药物引起肝损伤的规律特点,在使用 DILI 的高发药物时,结合患者年龄、体质量、肝肾功能情况,注重对药物剂量、疗程的合理控制,同时应积极监测患者肝功能。(3)若在药物治疗过程中出现肝功能异常时,要全面、仔细追溯用药史,在病情允许时及早停用可疑药物,必要时给予药物治疗。(4)对患者进行用药宣教,提高患者对 DILI 合理认知,出现异常及时就医。

参考文献

[1] RANGNEKA A S, FONTANA R J. An update on drug induced liver injury [J]. *Minerva Gastroenterol Dietol*,

2011, 57(2): 213-229.

[2] 国家药品不良反应监测中心. 常见严重药品不良反应技术规范及评价标准[EB/OL]. (2011-03-29)[2019-05-20]. <https://wenku.baidu.com/view/806c64e9856a561252d36f49.html>.
[3] CHALASANI N P, HAYASHI P H, BONKOVSKY H L, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7): 950-967.
[4] 朱磊, 黄萍, 李颖. 162 例药物性肝损害不良反应/事件报告分析[J]. *中国药物警戒*, 2013, 10(7): 415-418.
[5] 戴维佳, 赖荣陶, 王晖. 113 例药物性肝损害临床特征及影响因素分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2011, 27(10): 1058-1065.
[6] 徐列明, 林庆勋. 正确认识中药的肝毒性[J]. *中华肝脏病杂志*, 2007, 15(1): 534-535.
[7] 他汀类药物安全性评价工作组. 他汀类药物安全性评价专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(11): 890-894.
[8] 谢俊丽. 对乙酰氨基酚的不良反应与分析[J]. *中国实用医药*, 2013, 8(29): 127-128.
[9] 母义明, 纪立农, 宁光, 等. 二甲双胍临床应用专家共识(2016 年版)[J]. *中国糖尿病杂志*, 2016, 24(10): 871-884.
[10] 朱秀娟, 许道农. 二甲双胍诱发乙肝患者肝功能损害 1 例[J]. *药物流行病学杂志*, 2010, 19(3): 163.
[11] LI L, JIANG W, WANG J Y. Clinical analysis of 275 cases of acute drug-induced liver disease [J]. *Front Med China*, 2007, 1(1): 58-61.
[12] 李全志, 段京莉. 甘草酸二铵治疗药物性肝损害的系统评价[J]. *中国药房*, 2010, 21(12): 1100-1105.
[13] 范颖, 赵红, 谢雯. 中国首部《药物性肝损伤防治指南》解读[J]. *中华全科医师杂志*, 2016, 15(5): 416-420.
[14] 江海峰, 谢敬东, 傅强. 多烯磷脂酰胆碱治疗药物性肝炎 66 例临床观察[J]. *中国现代药物应用*, 2013, 7(1): 63-64.

(收稿日期: 2019-03-20 修回日期: 2019-07-28)

(上接第 3622 页)

[8] 祝丙华, 王会中, 高德禄, 等. UriSed 全自动尿液有形成分分析仪性能评价[J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33(14): 1727-1729.
[9] 陈莉, 王保龙, 邱广阔, 等. AVE-763B 与 UF-1000i 全自动尿沉渣分析仪检测结果对比分析[J]. *临床输血与检验*, 2013, 15(3): 235-238.
[10] 张健. UF1000i 全自动尿沉渣有形成分分析仪误判 16 诱因分析[J]. *中外医学研究*, 2017, 15(21): 37-39.
[11] 纪凤卿, 滕菁, 陈君颖. UF-1000i 尿液沉渣分析仪在尿管型检测中的应用分析[J]. *中国医药科学*, 2018, 8(21): 108-110.
[12] 何雯娟, 陈美红. 福建省立金山医院 UF-1000i 与朗迈

Urised 分析仪在尿沉渣检测中的应用分析[J]. *实验与检验医学*, 2018, 36(5): 691-693.

[13] 郭晶晶, 郑艳艳, 陈晓晴, 等. Sysmex UF-1000i 尿有形成分分析仪定量计数尿液 WBC 和 RBC 的临床应用评价[J]. *中国卫生检验杂志*, 2018, 28(19): 2366-2369.
[14] 刘天霞, 王婷婷. AVE-763 尿沉渣自动分析流水线与显微镜检查结果比较及复检规则的建立[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(3): 406-408.
[15] 唐玉凤, 王玲玲, 李琦, 等. Sysmex UF-1000i 尿液有形成分分析仪生物参考区间的建立及验证[J/CD]. *临床检验杂志(电子版)*, 2015, 4(4): 969-972.

(收稿日期: 2019-02-25 修回日期: 2019-06-29)