

325 例药物性肝损伤分析

梁雁, 刘晓, 张海燕, 崔一民* (北京大学第一医院药剂科, 北京 100034)

摘要: 目的 分析致肝损伤的药物种类、临床表现, 探讨药物性肝损伤的特点, 为临床安全用药提供参考。方法 采用回顾性分析的方法, 对本院 2000—2009 年 325 例药物性肝损伤进行统计分析。结果 325 例药物性肝损伤中, 男 164 例, 女 161 例, 平均年龄(47.2±17.0)岁, 涉及药物 156 种, 其中抗微生物药居首位占 23.4%, 中药占第 2 位, 为 15.1%, 激素及其有关药物居第 3 位, 占 13.2%。临床分型: 肝细胞型损伤 241 例, 淤胆型肝损伤 50 例, 混合型肝损伤 26 例。结论 致肝损伤的药物主要为抗结核药、抗甲状腺药和免疫抑制剂, 特点为部分隐匿发生、临床症状严重, 及时处理大部分可治愈或好转。临床医药人员应根据这些特点加强对相关药物的监测, 提高合理用药水平。

关键词: 药物性肝损伤; 药品不良反应

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2010)11-1144-05

Analysis of 325 Cases on Drug-Induced Hepatic Injury

LIANG Yan, LIU Xiao, ZHANG Haiyan, CUI Yimin* (Department of Pharmacy, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze the characteristics of drug-induced hepatic injury for providing some clinical reference. **METHODS** All of 325 cases over a 10-year period in our hospital were analyzed retrospectively. **RESULTS** In 325 cases, there were 164 males and 161 females, with a mean age of 47.2±17.0 years. One hundred and fifty six kinds of drugs were involved, included mainly antibacterial drugs(23.4%), traditional chinese medicines(15.1%), hormones and other related substances(13.2%). Classification of drug-induced hepatic injury was made: hepatocellular injury 241 cases, cholestatic injury 50 cases and mixed type injury 26 cases. **CONCLUSION** Drug-induced hepatic injury mainly included anti-tuberculosis drugs, antithyroid drugs and immunosuppressants. The characteristic included that hepatic injury were occult onset partly, clinical symptoms were serious and they can cure or improve if they were treated timely. It is important to attach importance to drug-induced hepatic injury.

KEY WORDS: drug-induced hepatic injury; adverse drug reaction (ADR)

肝脏是人体内药物代谢和转化的重要器官, 由于许多药物有潜在的肝毒性, 所以肝脏也是较易受损害的脏器之一。据世界卫生组织统计, 药物性肝损害已上升至全球死亡原因的第 5 位^[1]。在美国, 50%以上的急性肝功能衰竭是由药物引起的^[2]。在我国, 药物性肝炎约占急性肝炎住院者的 10%^[3]。此外, 有研究发现, 氨基转移酶升高的成人中有 10%~50%是由药物所引起^[4]。因此, 临床医务工作者应该重视药物所引起的肝损伤。

笔者对我院近 10 年收治的药物性肝损伤病例进行分析, 旨在为临床安全用药提供参考。

1 材料与方法

1.1 资料来源

2000 年 1 月—2009 年 12 月, 我院共收到由临床各科室报告, 并经我院药物不良反应评价专家

组依据药品不良反应因果关系判断标准评价, 共有 325 例药物性肝损伤病例。

1.2 诊断依据^[5]

①发病前有明确的服药史; ②用药后肝功能检查 ALT 或 Bil 单项升高, 并超过正常上限的 2 倍, 或 AST, ALP 和 Bil 均升高, 而其中有一项超过正常上限的 2 倍; ③排除甲、乙、丙、丁、戊型肝炎, 巨细胞病毒性肝炎, EB 病毒性肝炎; ④原有病毒性肝病或肝炎病毒血清学标志阳性者, 但用药前无症状且肝功能正常; ⑤排除心功能不全或其他原因所致肝功能损害。

药物性肝损害的临床分型: 依据医学科学国际组织委员会(CIOMS)标准将药物性肝损害分为肝细胞型损伤、淤胆型肝损伤、混合型肝损伤。

急性肝损伤: 酶活性升高持续不超过 3 个月。

作者简介: 梁雁, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (010)83572446
师, 教授 Tel: (010)66110987 E-mail: cuiymzy@126.com

E-mail: liangyan973@126.com

*通信作者: 崔一民, 男, 博士, 主任药

慢性肝损伤：酶活性升高持续超过 3 个月。

1.3 药物分类依据

按照《新编药理学》(第 16 版)对肝损伤所涉及的药物进行分类。

2 结果

2.1 患者一般情况

325 例药物性肝损伤中,男 164 例,女 161 例,年龄最小 6 岁,最大 91 岁,平均年龄(47.2±17.0)岁,既往有明确药物过敏史者 91 例,占 28.0%。

2.2 用药情况

325 例肝损伤共涉及用药 156 个品种,按药品

分类进行排序,见表 1。其中抗微生物药居首位占 23.4%,其次中药占 15.1%,激素及其有关药物居第 3 位占 13.2%。325 例肝损伤按涉及每个药品的例数进行排序,居前 3 位药品分别为:甲巯咪唑 18 例,环孢素 15 例,丙硫氧嘧啶、辛伐他汀、利福平各 10 例。325 例中:单一用药 124 例,合并用药 201 例;口服给药 247 例,静脉给药 67 例,皮下给药 9 例,膀胱内用药 1 例,肌内给药 1 例;用药时间中位数为 16 d(1~3 590 d),其中间断用药 2 次 1 例,用药 1 次 3 例,<1 周 87 例,1~4 周 111 例,4~8 周 52 例,8~12 周 24 例,>12 周 47 例。

表 1 致肝损伤的药物分类及构成情况

Tab 1 Categories of drugs that induced hepatic injury and their constituent ratios

分类	涉及药品及例数(n)	品种数	构成比/%	ADR 例数	构成比/%
抗微生物药物	利福平(10),阿奇霉素(8),异烟肼(7),克拉霉素,左氧氟沙星,氟康唑,伊曲康唑(各 4),头孢他啶,阿昔洛韦(各 3),阿莫西林,头孢呋辛,头孢曲松,更昔洛韦(各 2),替卡西林/克拉维酸,头孢羟氨苄,头孢唑啉,头孢克洛,头孢哌酮,头孢噻肟,亚胺培南+西司他丁钠,红霉素,罗红霉素,庆大霉素,米诺环素,去甲万古霉素,吡哌酸,环丙沙星,呋喃妥因,甲硝唑,替硝唑,丙硫异烟胺,帕司烟肼,伏立康唑,利巴韦林(各 1)	34	21.8	76	23.4
中药	雷公藤多甙,血脂康(各 3),小金丸,追风透骨丸,复方青黛丸(各 2),脉络宁,鳖甲煎丸,六味安消,壮骨关节丸,消核片,松龄血脉康,西黄丸,桃红清血丸,正天丸,大黄蔗虫丸,龙胆泻肝丸,双黄连口服液,生精胶囊,骨疏康,珍宝丸,痔血胶囊,骨康,癉闭舒,降脂片,仙灵骨葆,胃痛定,九都败毒丸,银屑敌,通栓灵 1 号,降压宝,鹿茸红参胶囊,4 号蜜丸,跌打止痛类中成药,含土茯苓汤剂,含何首乌汤剂,含藏红花汤剂,含全蝎、僵蚕、白附子汤剂,795 和 792 号汤剂,土三七,溪黄草,何首乌(各 1)	41	26.3	49	15.1
激素及其有关药物	甲巯咪唑(18),丙硫氧嘧啶(10),泼尼松(5),格列喹酮(3),甲泼尼龙,二甲双胍(各 2),妊马雌酮,孕三烯酮,格列吡嗪(各 1)	9	5.8	43	13.2
抗肿瘤药物	环磷酰胺(9),甲氨蝶呤(7),吡柔比星,阿柔比星,紫杉醇,门冬酰胺酶,索拉非尼(各 2),多西他赛,长春地辛,长春瑞宾,阿糖胞苷,氟尿嘧啶,氟达拉滨,奥沙利铂,舒尼替尼,阿那曲唑,托瑞米芬,曲妥珠单抗,亚砷酸,替吉奥,CHOP 方案(环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松)(各 1)	21	13.5	40	12.3
循环系统用药	辛伐他汀(10),阿托伐他汀钙(7),非诺贝特(3),吉非贝齐,氟伐他汀(各 2),洛伐他汀,普伐他汀,瑞舒伐他汀,阿昔莫司,藻酸双酯钠,氟桂利嗪,胺碘酮,硝酸异山梨酯,明达帕胺,复方利血平氨苯蝶啶,1,6-二磷酸果糖(各 1)	16	10.3	35	10.8
神经系统用药	对乙酰氨基酚(9),别嘌醇(6),布洛芬,卡马西平(各 4),阿司匹林,安乃近,双氯芬酸,洛索洛芬,美洛昔康,尼美舒利,去痛片,复方氨酚烷胺片(含对乙酰氨基酚),氨咖黄敏胶囊(含对乙酰氨基酚),苯溴马隆,地西洋,米氮平,氯美扎酮(各 1)	17	10.9	36	11.1
调节机体免疫功能药物	环孢素(15),吗替麦考酚酯,他克莫司(各 2),西罗莫司,硫唑嘌呤,来氟米特,干扰素(各 1)	7	4.5	23	7.1
血液系统用药	低分子肝素(8),噻氯匹定(6),尿激酶,蚓激酶(各 1)	4	2.6	16	4.9
消化系统用药	西咪替丁,美沙拉嗪(各 1)	2	1.3	2	0.6
其他	坦洛新,依达拉奉,异维 A 酸,阿法骨化醇,阿苯达唑(各 1)	5	3.2	5	1.5
总计		156	100.0	325	100.0

2.3 肝损伤发生时间

患者用药后出现肝损伤的潜伏期中位数 14 d(1~3 587 d), 其中<1 周 85 例, 1~4 周 138 例, 4~12 周 59 例, >12 周 43 例。

2.4 临床表现

有 176 例出现不适症状, 其症状以巩膜、皮肤黄染, 恶心, 纳差, 尿黄, 乏力为主要表现, 其次尚有呕吐, 腹胀, 发热, 皮疹等。另有 149 例无自觉症状, 经常规检查发现肝功能异常而进行治疗。

实验室检查: 血嗜酸粒细胞增高 40 例, 尿 UBG 阳性 81 例, 尿 BIL 阳性 83 例, PT 时间延长 33 例, PTA 降低 26 例。ALT $\leq 120 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ 81 例, 121~400 $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ 132 例, >400 $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ 112 例, 最高达 4 346 $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ 。ALP $\leq 480 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ 258 例, 481~1 600 $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ 6 例, >1 600 $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ 2 例, 最高达 1 972 $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ 。TBil $\leq 60 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 192 例, 61~200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 44 例, >200 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 32 例, 最高达 571 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。59 例进行 B 超检查: 均为弥漫性肝病。有 43 例伴有皮疹, 17 例伴肾损害, 12 例伴血液系统损害, 3 例伴全身症状, 1 例伴肌损伤, 2 例伴神经系统损害。

2.5 临床类型

依据医学科学国际组织委员会(CIOMS)标准, 对药物性肝损害进行临床分型: 肝细胞型损伤 241 例(74.1%), 淤胆型肝损伤 50 例(15.4%), 混合型肝损伤 26 例(8.0%), 无法分型 8 例(2.5%)。急性肝损伤 300 例(92.3%), 慢性肝损伤 13 例(4.0%), 无法分型 12 例(3.7%)。

2.6 治疗与转归

立即停用可疑药物, 经保肝退黄治疗, 治愈 96 例、好转 217 例、有后遗症 2 例、死亡 2 例、不详 8 例。肝损害持续时间, 除 12 例(有后遗症、死亡、不详)外, 中位数为 20 d(3~365 d), 其中<1 周 19 例, 1~4 周 175 例, 4~12 周 102 例, >12 周 17 例。

3 讨论

体内代谢过程中, 大多数药物需经肝脏生物转化后被消除, 药物或其代谢产物均可能对肝脏造成损伤。以下对所收到的 325 例药物性肝损伤的特点及临床药师在减少或避免药物性肝损伤中应发挥的作用进行讨论。

3.1 致肝损伤的药物因素

3.1.1 抗微生物药物 感染性疾病为临床最常见

的疾病之一, 因此抗感染药物种类繁多, 应用广泛, 使用频率高, 随之而来发生不良反应的概率也高。325 例药物性肝损伤中, 抗微生物药居首位占 23.4%, 共涉及 13 类药物。在这 13 类药物中, 居首位的是抗结核药占 24.7%, 其中利福平的例数最多, 共 10 例。利福平致肝损伤的机制: 干扰胆红素向胆小管排泌或由血中摄取, 而引起瘀胆型肝炎; 还可由于变态反应使肝细胞破坏, 导致肝功能异常及黄疸等。据林京玉等^[6]报道, 利福平所致肝损伤以肝细胞损伤型为多见, 主要表现为肝小叶中心静脉周围的肝细胞变性和坏死。本组资料中利福平所致肝损伤有 4 例为肝细胞型损伤, 4 例为淤胆型损伤。经及时停药并给予治疗后均治愈或好转, 转归中位数为 31.5 d。

3.1.2 中药 中药制剂在临床使用越来越广泛, 致药物性肝损伤的概率在逐年上升。325 例药物性肝损伤中, 中药居第 2 位占 15.1%, 共涉及 41 种药物。其中, 中成药 28 种、草药 8 种、无国药准字的中成药 5 种。对 MEDLINE 数据库的统计显示, 仅 2004—2006 年 3 年中, 中药所致肝损害比例即从 3.9%上升为 5.7%。李治等^[7]对 1995—2006 年《中国生物医学文献数据库》中所收录的 575 例药物性肝损害进行统计, 其中中药居首位占 37.7%。由此可见, 近年来引起肝损伤的药物中, 中药所占比例有明显的上升趋势。

随着对中药所致肝损伤机制的不断深入探索, 现已发现细胞色素 P450 酶系的生物活性、免疫功能异常反应、脂质过氧化、肝细胞内钙稳态失调及细胞凋亡等均参与中药致肝损伤的发病机制^[8]。对中药所含药物的化学成分进行研究发现, 如消核片中的金果榄、壮骨关节丸中的独活和淫羊藿、复方青黛丸中青黛所含的靛玉红等可能是造成肝损伤的主要原因。本资料中, 中药所致肝损伤以肝细胞型损伤为主(占 76.7%)。潜伏期中位数为 40 d, 经及时停药并给予治疗后除 1 例死亡, 其余均治愈或好转。转归中位时间为 36 d。提示临床医师, 中药致肝损伤有上升趋势, 应高度重视中药肝损伤的问题, 注意监测用药患者的肝功水平。

3.1.3 激素及其有关药物 325 例药物性肝损伤中, 激素及其有关药物居第 3 位占 13.2%, 共涉及 4 类药物。其中以抗甲状腺药居多(占 65.1%), 分别为甲巯咪唑 18 例、丙硫氧嘧啶 10 例。甲巯咪

唑和丙硫氧嘧啶是目前治疗甲状腺功能亢进的常用药物。据文献[9]报道,抗甲状腺药所致的肝损伤发生率为 0.5%~2%。由于甲状腺功能亢进本身可致肝损伤,笔者所收集的 28 例均为在甲亢稳定的情况下出现的肝损伤,因此可排除疾病本身所致。抗甲状腺药引起肝损伤的发生机制尚未阐明。目前主要认为与机体的特异质性反应有关,免疫介导的肝细胞损伤或变态反应可能在其中起重要作用。甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶所致肝损伤潜伏期中位数分别为 16 d 和 23.5 d。28 例患者经及时停药并给予治疗后均治愈或好转,甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶的转归中位时间分别为 15 d 和 25.5 d。提示两药所致的肝损伤预后较好。但据 Mark^[10]报道,美国 1990—2002 年间所做肝移植中,明确急性药物性肝损伤的 270 例中由丙硫氧嘧啶引起者 13 例。提示临床医师,应用抗甲状腺药物的全程均需监测肝功能,以免出现不可逆的肝损伤。

3.1.4 致肝损伤例数较多的药物 按每个药品致肝损伤的例数进行排序,居前 3 位的药品是:甲巯咪唑、环孢素、丙硫氧嘧啶、辛伐他汀、利福平。

本研究中共有 15 例环孢素所致肝损伤。据国外报道^[11]该药肝毒性的发生率 20%~40%。刘国琦等^[12]的研究显示,环孢素血药浓度与肝毒性的发生密切相关。当环孢素谷值浓度 $>500\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,肝毒性的发生率显著增高。据 Vriens 等^[13]报道,使环孢素血药浓度升高的因素有很多,其中以药物之间的相互作用影响最大。因此,临床医师在应用环孢素时,应注意监测环孢素血药浓度和肝功能等指标,并尽可能避免多药并用。一旦发现环孢素血药浓度或肝功能超过正常范围,应立即减量或换药。

他汀类血脂调节药在治疗中最常见的共性不良反应为肝损伤,其肝酶增高呈剂量依赖性^[14]。本组资料中共有 6 种他汀类药致 22 例肝损伤。其致肝损伤的潜伏中位时间为 17 d, 63.6%(14/22)无自觉不适,经常规检查发现其肝功能异常。此情况与文献[15]报道一致。此外有研究^[16]显示,非酒精性脂肪性肝病可能与他汀类药物治疗中肝酶持续异常和严重肝脏损害相关。

3.2 临床特点

325 例患者中,有 176 例在出现不适症状后检测肝功能,发现肝酶升高。另有 149 例(45.8%)无任何自觉不适,住院常规检查或在单位组织的常规体检中发现肝酶升高,ALT 平均值为 $(223.6\pm$

$251.7)\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$ 。周世明等^[17]对 696 例药物性肝损害分析也显示,41.2%的患者在出现肝功异常时无任何不适症状。由此可见,很多药物性肝损伤起病隐匿,早期无特征性临床表现。所以在给患者用药的过程中,医护人员不仅要注意聆听患者的主诉,观察患者的体征,还应定期检查肝功能、尿常规,以便及时发现一些隐匿性肝损伤。

3.3 减少或避免药物性肝损伤重在预防

临床医务人员可通过以下工作尽可能减少或避免药物性肝损伤的发生。

临床医师在为患者用药过程中应注意:①用药前,认真评价患者机体的基础情况,严格掌握适应症;②对于曾有药物过敏史或过敏体质的患者,选用的药物、剂量及给药途径应倍加注意;③具有肝毒性的药物应避免联用,对于肝功能不良患者、老年人及儿童应慎用或减量使用;④制定合理给药方案:尽可能减少多药并用,避免剂量偏大,疗程过长;⑤注意观察患者体征、监测肝功能,一旦发现肝功能异常或黄疸,尽快查明原因,更换治疗药物,使药物性肝损伤降至最低。

临床药师应积极向患者宣传安全合理用药,并应消除患者一些错误观念。本资料说明,中药并不是只有益而无害的药品。中药同样可致不良反应,而且近年发生率呈不断上升趋势,甚至可导致肝肾损伤、过敏性休克等严重不良反应。因此不能随意用中药,盲目相信偏方和验方,更不能购用无批准文号的中成药。

临床药师应与医师和护师通力协作,积极开展药物不良反应监测工作,并注意收集国内外文献报道的药物性肝损伤信息,协助医师对药物性肝损伤尽快做出判断,及早采取相应措施。

REFERENCES

- [1] *Liver Doctor* Editorial Department. The mortality of drug induced liver disease ranked at the fifth in the world [J]. *Liver Doctor*(肝博士), 2006, (5): 68-69.
- [2] ANDRADE R J, LUCENA M I. Drug-induced hepatotoxicity [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(20): 1974-1976.
- [3] LI L, WANG J Y. Advances in the pathogenesis of drug-induced hepatic injury [J]. *J Fudan Univ Med Sci* (复旦学报 医学版), 2007, 34(2): 313-316.
- [4] SIERRA F, TORRES D. A concise and structured review of drug-induced toxic hepatic disease [J]. *Ann Hepatol*, 2004, 3(1):18-25.
- [5] DU J X, SHEN L. Drug-induced hepatic lesions: clinical analysis of 170 cases [J]. *China Pharm*(中国药房), 2008, 19(2): 138-139.

- [6] LIN J Y, DING R G. Antibacterial drugs and drug-induced hepatic injury [J]. Foreign Med Sci (Pharm) (国外医学 药学分册), 2006, 33(3): 195-198.
- [7] LI Z, SU H, LENG J. Analysis on status of drug-induced liver disease in China and abroad [J]. J Southeast Chin Nat Def Med Sci(东南国防医药), 2007, 9(6): 476-480.
- [8] LI F Y, LI Y, XIAO X H. Research status of herbal drug-induced liver injury [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2009, 24(3): 265-269.
- [9] SAN Q Z M. Antithyroid drugs and drug-induced hepatic injury [J]. Prog Jap Med(日本医学介绍), 2006, 27(6): 271-273.
- [10] RUSSO M W, GALANKO J A, SHRESTHA R, et al. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States [J]. Liver Transpl, 2004, 10(8): 1018-1023.
- [11] HASPOT F, SÉVENO C, DUGAST A S, et al. Anti-CD28 antibody-induced kidney allograft tolerance related to tryptophan degradation and TCR class II B7 regulatory cells [J]. Am J Transplant, 2005, 5(10): 2339-2348.
- [12] LIU G Q, GAO J. Study on cyclosporine induced hepatotoxicity in kidney transplantation patients [J]. Chin J Cur Pract Med(中国现代实用医学杂志), 2007, 6(8): 9-13.
- [13] VRIENS P W, STOOT J H, VAN DER STEENHOVEN T J, et al. Pretransplant blood transfusion and cyclosporine A induce long term hamster cardiac xenograft survival in immunocompetent rats [J]. Xenotransplantation, 2005, 12(1): 63-71.
- [14] LAW M, RUDNICKA A R. Statin safety: a systematic review [J]. Am J Cardiol, 2006, 97(S10): 52-60.
- [15] FAN J G, CAI X B. Cognition of hepatic safety in using-vastatin agents [J]. Chin J Cardiovasc Med (中华心血管病杂志), 2007, 35(6): 589-592.
- [16] FAN J G, JIA J D. Advances in Fatty Liver Disease Treatment(脂肪性肝病诊疗进展) [M]. Beijing: Chinese Medical Multimedia Press, 2006: 21-22.
- [17] ZHOU S M, JIA J. Analysis of 696 cases on drug-induced hepatic injury [J]. Drug Evaluation(药品评价), 2007, 4(6): 442-443.

收稿日期: 2010-05-17