

我院104例药物性肝损害临床分析[△]

刘露*,梁桂林#,刘占奎,徐新(齐齐哈尔市第一医院药理学部,黑龙江齐齐哈尔 161005)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)23-3226-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.23.19

摘要 目的:探讨药物性肝损害(DILI)的临床特点及其发生规律,为临床合理用药提供参考。方法:对我院2005—2014年发生的104例药物性肝损害患者的性别、年龄、发病时间、药品品种、临床表现等临床资料进行回顾性分析。结果:DILI住院病例逐年增多,其中男性47例,女性57例,平均年龄(48.71±13.90)岁;开始用药后至开始出现临床症状时间绝大多数在12周以内;临床症状包括纳差、乏力、身目黄染、上腹不适等,均无特异性;10.57%患者为无症状,临床分型以肝细胞损伤型最多(80.77%),胆汁淤积型次之(12.50%),混合型最少(6.73%)。最常见的引起肝损害药物依次为中药、抗微生物药、抗肿瘤药和神经系统药。结论:DILI患者中女性稍多于男性,好发于40岁以上;临床表现多样且不明显,引起肝损害的药品较多,临床医师在工作中应提高对该病的重视,根据DILI的特征,早期识别,及时停药和合理处置是其诊治的关键。

关键词 药物性肝损害;回顾性分析;不良反应;中药;临床特点

Clinical Analysis of 104 Cases of Drug-induced Liver Injury in Our Hospital

LIU Lu, LIANG Gui-lin, LIU Zhan-kui, XU Xin (Dept. of Pharmacy, Qiqihar First Hospital, Heilongjiang Qiqihar 161005, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the clinical features and regularity of drug-induced liver injury (DILI), and to provide reference for clinical rational drug use. METHODS: 104 DILI cases in our hospital from 2005 to 2014 were selected and analyzed retrospectively in respects of patient's gender, age, allergic history, medication history, drug type and clinical manifestations. RESULTS: DILI hospitalized cases increased year by year. There were 47 males and 57 females, and average age was (48.71±13.90). The clinical symptoms appeared within 12 weeks after using the drug. The symptoms were no specific, including weak, anorexia, jaundice, yellow urine, etc. and 10.57% of patients were asymptomatic. Most of the DILI cases were hepatocyte type (80.77%), followed by cholestasis type (12.50%) and hybrid type (6.73%). The most common cause of drug-induced liver injury were TCM, antimicrobial drugs and the nervous system drugs. CONCLUSIONS: The incidence of DILI in females is slightly higher than males. DILI often occurs after 40 years old. The clinical symptoms have no specificity and are similar to viral hepatitis. The hepatic lesions can be caused by most of drugs. DILI by TCM should concerned. Clinical physicians should pay more attention to DILI.

KEYWORDS Drug-induced liver injury; Retrospective analysis; ADR; TCM; Clinical features

药物性肝损害(DILI)是指在使用某种或几种药物后,由药物本身或其代谢产物而引起的肝脏损害^[1]。近年来,随着各种新药不断增加,中药、保健品滥用,以及联合用药的增多,DILI的发病率逐年增加^[2]。DILI占药品不良反应的9.5%^[3],而临床上实际发生病例远较报道数多^[4],因其发生概率不高,临床上容易被忽略;又由于其具有较多临床表现,实验室检查无特异性,所以容易被误诊。本研究以我院10年发生急性DILI的患者为研究对象,分析其临床特点、病因、分型及预后,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

资料来源于我院2005年1月—2014年12月在住院治疗的DILI患者共104例。

1.2 方法

回顾分析临床资料,对患者的性别、年龄、发病时间、药品

品种、临床表现等情况进行综合分析。

1.2.1 诊断标准 采用Danan G等^[6]制定的急性DILI的临床诊断标准和评价方法进行评价。按国际共识意见及分类标准^[6]将DILI分为3型。(1)肝细胞损伤型:丙氨酸氨基转移酶(ALT)>2倍正常值上限或ALT/碱性磷酸酶(ALP)>5。(2)胆汁淤积型:ALP>2倍正常值上限或ALT/ALP<2。(3)混合型:ALT和ALP均>2倍正常值上限,且ALT/ALP介于2~5。

1.2.2 药物分类依据 按照《新编药理学》(16版)对DILI所涉及的药物进行分类。

1.3 统计学方法

使用SPSS 16.0进行统计分析。计量资料结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 性别与年龄分布

104例DILI患者性别与年龄分布见表1。

2.2 DILI患者数量随诊断时间变化趋势

由每年诊断的病例的数据可以发现,2006—2012年住院DILI病例呈逐渐上升的趋势。DILI患者数量随诊断时间变化趋势见图1。

[△] 基金项目:齐齐哈尔市科学技术计划项目(No.SFZD-2013067)

* 主管药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:0452-2459391。

E-mail:915427862@qq.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:0452-2459696。E-mail:1328827982@qq.com

表1 DILI患者性别与年龄分布

Tab 1 Distribution of patient's age in drug-induced liver injury cases

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%
10~20	0	2	2	1.92
21~30	4	5	9	8.65
31~40	6	8	14	13.46
41~50	13	16	29	27.88
51~60	14	18	32	30.77
61~70	6	6	12	11.54
71~82	4	2	6	5.77
合计,例	47	57	104	
构成比,%	45.19	54.81		100

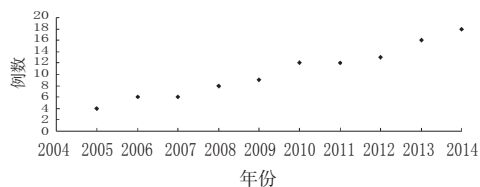


图1 DILI患者数量随诊断时间变化趋势

Fig 1 The trends of the number of DILI patients with the diagnosis time

2.3 DILI的临床分型

104例DILI患者中,肝细胞损伤型最多(80.77%),胆汁淤积型次之(12.50%),混合型最少(6.73%)。DILI的临床分型见图2。

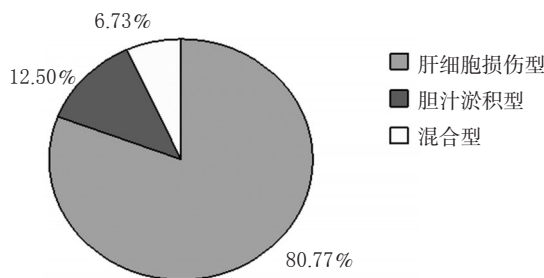


图2 DILI的临床分型

Fig 2 The clinical classification of drug-induced liver injury

2.4 DILI的临床表现

DILI临床表现多无特异性,症状以纳差、乏力,身目黄染,上腹不适最多,多数症状较轻,其中有11例(10.57%)表现为无症状。DILI的临床症状见表2。

表2 DILI的临床症状

Tab 2 The clinical symptoms of drug-induced liver injury

症状	例数,例	构成比,%	症状	例数,例	构成比,%
纳差、乏力	77	74.04	腹泻	1	0.96
身目黄染	41	39.42	发热	15	14.42
上腹不适	35	33.65	皮肤瘙痒	10	9.62
恶心、呕吐	20	19.23	关节痛	2	1.92
腹胀	11	10.58	无症状者	11	10.58

2.5 用药后至临床症状出现的时间

在104例DILI中,用药后12周以内开始出现临床症状的有94例(90.38%)。DILI患者用药与发病时间的关系见表3。

2.6 导致DILI的药品分类及构成比

104例DILI共涉及76种药物,按用药品种数排序,中药涉及17个品种,占首位;抗微生物药其次,涉及13个品种;神经

表3 DILI患者用药与发病时间的关系

Tab 3 The relationship between the incidence of drug-induced liver injury and treatment time

用药时间,周	例数	构成比,%
0~1	26*	25.00*
1~4	32*	30.77*
4~8	11	10.58
8~12	25*	24.04*
>12	10	9.62

注:与>12周相比,*P<0.05

Note:vs. more than 12 weeks,*P<0.05

系统药涉及11个品种,居第3位。按病例数构成比排序,中药居首位,占24.04%;其次为抗微生物药,占17.31%;抗肿瘤药居第3位,占14.42%。104例DILI按涉及每种药品例数排序,居前8位的药品分别为:环磷酰胺,5例;利福平(4例)、雷公藤多苷、克银丸、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、对乙酰氨基酚、阿托伐他汀钙,各3例。导致DILI的药品分类及构成比见表4。

表4 导致DILI的药物分类及构成比

Tab 4 Categories and percentages of liver injury-inducing drug

药物分类	涉及药品(例数)	品种数	例数	构成比,%
中药	雷公藤多苷(3)、克银丸(3)、追风痛骨丸(2)、白蚀丸(2)、银屑灵(2)、蚂蚁粉(2)、复方丹参注射液(1)、壮骨关节丸(1)、双黄连口服液(1)、仙灵骨葆胶囊(1)、骨疏康(1)、慈血胶囊(1)、何首乌(1)、雷公藤片(1)、龙胆泻肝丸(1)、牛黄解毒片(1)、甲亢灵(1)	17	25	24.04
抗微生物药	利福平(4)、异烟肼(2)、阿奇霉素(2)、左氧氟沙星(1)、氟康唑(1)、克拉霉素(1)、盐酸依米替星(1)、头孢唑啉(1)、罗红霉素(1)、环丙沙星(1)、头孢呋辛钠(1)、氨基曲南(1)、甲硝唑(1)	13	18	17.31
抗肿瘤药	环磷酰胺(5)、甲氨蝶呤(3)、氟尿嘧啶(3)、顺铂(1)、紫杉醇(1)、阿柔比星(1)、门冬酰胺酶(1)	7	15	14.42
神经系统药	对乙酰氨基酚(3)、阿司匹林(2)、卡马西平(2)、氨咖黄敏胶囊(1)、地西洋(1)、氯美扎酮(1)、苯溴马隆(1)、苯妥英钠(1)、双氯芬酸钠(1)、安乃近(1)、尼美舒利(1)	11	14	13.46
循环系统药	阿托伐他汀钙(3)、辛伐他汀(2)、缬沙坦片(1)、盐酸胺碘酮注射液(1)、非诺贝特(1)、普伐他汀(1)、氟桂利嗪(1)、前列地尔注射液(1)	8	11	10.58
激素及其有关药物	醋酸泼尼松(2)、地塞米松(1)、丙硫氧嘧啶(1)、阿卡波糖(1)、二甲双胍(1)、孕三烯酮(1)、格列吡嗪(1)	7	8	7.69
血液系统药	依诺肝素钠注射液(1)、尿酸酶(1)、达肝素钠注射液(1)	3	3	2.88
消化系统药	法莫替丁(1)、奥美拉唑(1)、美沙拉嗪(1)、柳氮黄吡啶(1)	4	4	3.85
免疫系统药	环孢素(1)、他克莫司(1)	2	2	1.92
其他	异维A酸(1)、吡唑酮(1)、自制药酒(1)、白消安(1)、西部曲名(1)	4	4	3.85
合计		76	104	100

3 讨论

肝脏是人体代谢中心,大多数药物在肝脏经过生物转化被清除,而药物本身或其代谢产物也可能对肝脏造成损害和病变。我院10年来DILI的发病率逐年上升,后5年DILI比例

较前5年增高趋势明显,提示这可能与新药大量上市、民众保健意识提高及联合用药增多等因素有关。

在104例DILI患者中,男、女患者比例约为1:1.2,女性患者稍多,推测原因可能由于男性肝微粒体内药酶活性略高于女性所致^[7]。本调查发现DILI发病年龄大于60岁仅有18例(17.30%),这与我国一些文献报道的“DILI主要发生于老年人”不符,表明DILI的发病年龄趋于年轻化,这与当今社会人们生理与心理负荷较大,一些慢性疾病比如糖尿病、冠心病、焦虑症、恶性肿瘤等发病年轻化,导致用药情况越来越复杂、泛滥等因素有关。

DILI临床表现多样且不明显^[8],有些基础疾病可以掩盖病情,以致给DILI的诊断带来一定的困难,临床上对该疾病的误诊率及漏诊率都较高,提示临床医师应有意识地注意DILI的问题,对于在治疗过程中突然出现的ALT升高2倍以上的患者应考虑药物性因素,针对性地寻找患者用过的可能造成DILI的药物。文献报道DILI一般发生在用药后的前3个月^[9],与本研究结论一致,但仍有10例(9.62%)潜伏期>3个月,提示临床用药应定期监测肝功能,不能因早期无肝功能损害而放松警惕。

目前,已知可引起DILI的药物有1 000余种,各类药物引起DILI的比例国内外报道不一致,可能与疾病的时间变迁、地理分布和用药习惯有关。国外有报道致DILI的药物以抗微生物药为主^[10],国内报道多以中草药为主^[11],本研究结果显示,中草药在药物种数及病例数构成比方面均居第1位。一直以来,国人认为中草药较化学药安全,近些年传统中医越来越被重视,然而越来越多的临床研究及病例报告显示,这是由于对中草药毒性的认识不足。有研究显示^[12],含有生物碱类、苷类、毒性植物蛋白类及重金属类的中草药可引起脂质过氧化,结合特异蛋白质或者损伤DNA等介导细胞坏死和凋亡,从而导致DILI。由于目前对中草药的应用尚无明确规定,对其毒理学缺乏深入研究,而且其成分复杂,其中的有效成分和有毒成分互相制约,当进入人体后又因人体的生理、病理状态的不同而发生各种变化,有可能发生可知或不可知的毒副作用,从而导致DILI等各种不良反应^[13]。

近年来,结核病发病率回升^[14]。治疗时常三联、四联用药,且疗程长,加重肝脏负担,加上一些特异体质患者的易感性,其陈旧性结核患者病情容易反复发作,对抗结核药产生了耐药性,增加了DILI的发病率。提示临床医师,在抗结核治疗时应注意个体化用药,根据病情调整用药剂量,同时应加用保肝药,随时监测肝功能及腹部B超,预防DILI的发生。感染性疾病为临床最常见的疾病之一,抗微生物药种类繁多,应用广泛,使用频率高,发生不良反应的几率也高,提示临床医师应用抗微生物药时要注意其品种、预防及治疗用药的时间、是否联合应用等问题。

根据DILI的特征,早期识别、及时停药和合理处置是其诊治的关键^[15]。临床药师应与医护人员通力协作,积极开展药品

不良反应监测工作,并注意收集国内外DILI信息,协助医师对DILI尽快做出判断,及早采取相应措施。

参考文献

- [1] 王红蕾,范峥,刘洋,等.我院109例单一怀疑药品所致药物性肝损害不良反应分析[J].中国药房,2014,25(46):4 372.
- [2] 李平,谢同柄.132例药物性肝损伤临床分析[J].实用肝脏病杂志,2010,13(1):48.
- [3] 王青青,胡晓娜,保志军.药物性肝损伤诊断进展[J].实用肝脏病杂志,2014,17(4):441.
- [4] Sticke F, Patsenker E, Schuppan D. Herbal hepatotoxicity [J]. *J Hepatol*, 2005, 43(5):901.
- [5] Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drug-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meeting: application to drug-induced liver injuries [J]. *J Clin Epidemiol*, 1993, 46(11):1 331.
- [6] Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorder. Report of an international consensus meeting [J]. *J Hepatol*, 1990, 11(2):272.
- [7] Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver [J]. *Semin Liver Dis*, 2002, 22(2):145.
- [8] 邵颖,李昶,谭漫红.168例肝损伤的临床特点分析[J].临床消化病杂志,2010,22(4):195.
- [9] Takikawa H, Murata Y, Horiike N. Drug-induced liver injury in Japan: an analysis of 1 676 cases between 1997 and 2006. [J]. *Hepatology Res*, 2009, 39(4):27.
- [10] Schumaker AL, Okulicz JF. Meropenem-induced vanishing bile duct syndrome [J]. *Pharmacotherapy*, 2010, 30(9):953.
- [11] 梁雁,刘晓,张海燕,等.325例药物性肝损伤分析[J].中国现代应用药学,2010,27(12):1 144.
- [12] 清萍.中药应用安全性探讨[J].内蒙古中医药,2012(20):36.
- [13] 梁兵,周光友,尹玲,等.中成药致药物性肝损伤41例分析[J].药物不良反应杂志,2004,6(2):85.
- [14] 李锋,卢水华.抗结核药所致药物性肝损害[J].中华临床医师杂志:电子版,2014,8(23):4 173.
- [15] 黎小妍,张二红,张平,等.190例药物性肝损伤的临床分析[J].中国医院药学杂志,2012,32(17):1 410.

(收稿日期:2015-03-04 修回日期:2015-04-05)

(编辑:李 劲)