

# 医院集中监测药物性肝损害及其危险因素相关性研究<sup>△</sup>

刘峰\*,刘锐锋#,李雪芹,邓贵新,王桂凤(中山市人民医院,广东中山 528403)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)14-1950-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.14.25

**摘要** 目的:为临床合理用药及避免药物性肝损害提供参考。方法:利用医院集中监测方法,回顾性分析某院2012年7月—2013年6月所有住院病历,发掘出药物性肝损害病例121例,详细记录患者资料,归纳、总结出引发药物性肝损害的药品种类,并对其危险因素进行分析。结果:引发药物性肝损害前3类药物分别是抗菌药物、抗肿瘤药和中成药;性别与年龄、过敏体质、烟酒史、肝病史和免疫力低下是引起药物性肝损害的危险因素。临床表现以肝细胞损害型最为常见,有64例(占52.89%)。结论:引发药物性肝损害的药品种类较多,应严格把握用药指征,尽量避免联合用药,对老年和存在危险因素患者应权衡利弊决定用药方案。

**关键词** 医院集中监测;药物性肝损害;危险因素

## Study on the Correlation between Drug-induced Liver Injury with Hospital Centralized Monitoring and Risk Factors

LIU Feng, LIU Rui-feng, LI Xue-qin, DENG Gui-xin, WANG Gui-feng (People's Hospital of Zhongshan City, Guangdong Zhongshan 528403, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To provide reference for the rational drug use and prevention of drug-induced liver injury. METHODS: All the records of inpatients in a hospital from Jul. 2012 to Jun. 2013 were retrospectively analyzed by hospital centralized monitoring. There were totally 121 patients with drug-induced liver injury. The information was detailed recorded, the drug categories of drug-induced liver injury were summarized and the risk factors were analyzed. RESULTS: The top 3 categories of drug-induced liver injury were antibacterial drugs, antineoplastic drugs and Chinese patent medicine; the gender, age, allergic constitution, history of smoking and drinking, history of liver disease and low immunity were the risk factors of drug-induced liver injury. Liver cell damage (64 cases) was the most common clinical manifestations, accounting for 52.89%. CONCLUSIONS: There were varieties of drugs of drug-induced liver injury. The indications should be strictly controlled and avoid combination medication as much as possible. The medication of elderly patients and the patients with risk factors should be carefully considered and the regimen can not be decided until weighing the pros and cons.

**KEYWORDS** Hospital centralized monitoring; Drug-induced liver injury; Risk factors

药物性肝损害(Drug-induced liver injury, DILI)是指在药物使用过程中,由于药物或其代谢产物引发的肝细胞毒性损害或肝脏对药物及代谢产物的过敏反应所致的疾病,也称为药物性肝炎。近年来,随着临床用药品种的不断增多,导致肝损害的药品数量也在增加。由于DILI临床表现和实验室检查缺乏特异性,易被误诊和漏报,而开展医院集中监测药品不良反应(ADR),是防止ADR发生与漏报、促进合理用药、减少药源性疾病、提高医疗质量的有效途径。为此,利用医院集中监测方法,笔者对某院2012年7月—2013年6月共1年的住院病历进行回顾性分析,按照DILI标准,发掘出DILI病例,详细记录患者资料,归纳、总结出引发DILI的药品种类,并对DILI的危险因素进行分析,以期能为临床合理用药及避免DILI提供

参考。

### 1 资料与方法

#### 1.1 资料来源

资料来源于某院2012年7月—2013年6月所有住院患者病历,按照DILI标准发掘出DILI病例121例。

#### 1.2 诊断标准<sup>[1]</sup>

(1)给予药物后,大多于1~4周或更长时间出现肝损害的表现;(2)初发症状可能有发热、皮疹、瘙痒等过敏表现;(3)周围血液内嗜酸性粒细胞 $>6\%$ ;(4)有肝内胆汁淤积或肝实质细胞损害的病理和临床征象;(5)巨噬细胞或淋巴细胞转化试验阳性;(6)各种病毒性肝炎血清标志物阴性;(7)偶然再次给药又发生肝损害。具备上述第一条,再加上其中任何两条均可考虑为DILI。

#### 1.3 分型

参照医学科学国际组织委员会(CIOMS)的分型标准,将DILI分为3型:(1)肝细胞损害型:丙氨酸氨基转移酶(ALT) $>$ 正常上限值2倍或ALT/碱性磷酸酶(ALP) $\geq 5$ ;(2)胆汁淤积型:ALP $>$ 正常上限值2倍或ALT/ALP $\leq 2$ ;(3)混合型:ALT和ALP

<sup>△</sup> 基金项目:中山市卫生局医学科研立项课题和新技术新项目推广应用项目(No.2013J050)

\* 主管药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:0760-89880360。E-mail:zspy1982@sina.com

# 通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:0760-88823027。E-mail:rf12005@126.com

均>正常上限值2倍且ALT/ALP为2~5。

### 1.4 研究方法

采用回顾性调查方法,查阅2012年7月—2013年6月所有住院病历,根据DILI诊断标准发掘出DILI病例,详细记录患者资料,包括:住院科室、性别、年龄、药物过敏史、肝病史、烟酒史、入院诊断、用药情况、临床表现、实验室检查等,并输入Excel进行归类计算,综合分析。

## 2 结果

### 2.1 患者一般资料

121例DILI患者占有所有住院患者(85 637例)的比例为0.14%。其中,男性52例,女性69例,年龄最小者6岁,最大者88岁,平均年龄51.93岁;0~18岁6例,19~39岁32例,40~59岁38例,≥60岁45例;既往有药物过敏史28例,肝病史35例,烟酒史70例,免疫力低下33例。患者原患疾病主要有:感染性疾病、肿瘤、风湿骨病、冠心病、高血压、高脂血症、糖尿病、慢性肾病、甲亢等。DILI患者一般资料见表1。

表1 DILI患者一般资料[例(%)]

Tab 1 General information of patients with drug-induced liver injury[case(%)]

项目	分类	年龄,岁				合计
		0~18	19~39	40~59	≥60	
性别	男性	2(1.65)	13(10.74)	14(11.57)	23(19.01)	52(42.98)
	女性	4(3.31)	19(15.70)	24(19.83)	22(18.18)	69(57.02)
	小计	6(4.96)	32(26.45)	38(31.40)	45(37.19)	121(100)
既往史	过敏史	1	8	10	9	28(23.14)
	肝病史	1	12	9	13	35(28.93)
	烟酒史	2	16	21	31	70(57.85)
	免疫力低下	2	4	7	16	29(23.97)

### 2.2 用药情况

引发DILI的药品共有16类、86个品种,居前3位的分别为抗菌药物、抗肿瘤药和中成药,详见表2。用药情况中,单一用药29例,合并用药92例(合用1种药物28例,合用2种43例,合用3种及以上21例)。注射给药45例,口服给药76例。

### 2.3 临床表现

121例DILI临床分型中,以肝细胞损害型最常见,有64例,占52.89%;临床指标异常以ALT和天冬氨酸氨基转移酶(AST)多见,分别占95%以上,部分患者同时出现多项检查指标异常;患者临床症状多无特异性,主要表现为乏力、纳差、右上腹不适、皮肤孔膜黄染、恶心、呕吐、皮疹、发热等症状,有49例患者无任何临床症状,为常规检查发现肝功能指标异常后确诊。DILI临床表现见表3。

### 2.4 治疗及预后

121例DILI患者中,经停用导致肝损害药物后,ALT、AST、TBIL等肝功能异常指标明显下降或症状自行缓解32例,占26.45%;经加强营养、补充维生素、白蛋白等措施,并给予保肝、降酶、退黄等药物治疗,治愈59例,占48.76%;好转21例,占17.36%;未好转3例,占2.48%;未愈自动出院记录不详者6例,占4.96%。

## 3 讨论

### 3.1 引发DILI的药品种类

引发DILI的药品种类较多,多达上千种<sup>[2]</sup>,几乎遍及各类药物。但各类药物引发DILI的比例国内外报道不一致,有报道以抗菌药物为主,也有报道以抗肿瘤药、抗结核药和中成药

表2 引发DILI的药品种类

Tab 2 Drug categories of drug-induced liver injury

药物类别	药品种数	例数	构成比, %	药品名称(例数)
抗菌药物	12	17	14.05	注射用苯唑西林钠(2)、左氧氟沙星注射液(2)、环丙沙星注射液(2)、克拉霉素缓释片(2)、阿莫西林胶囊(1)、注射用头孢唑林钠(1)、注射用哌拉西林/他唑巴坦钠(1)、注射用头孢哌酮/舒巴坦(1)、注射用头孢曲松(1)、注射用万古霉素(1)、注射用去甲万古霉素(1)、注射用阿奇霉素(1)、诺氟沙星胶囊(1)
抗肿瘤药	10	16	13.22	顺铂注射液(4)、紫杉醇注射液(3)、注射用卡铂(2)、注射用门冬酰胺酶(2)、注射用阿糖胞苷(1)、注射用环磷酰胺(1)、注射用甲氨蝶呤(1)、注射用氟尿嘧啶(1)、伊马替尼片(1)
中成药	9	15	12.40	散结镇痛胶囊(3)、舒血宁注射液(3)、注射用丹参多酚酸盐(2)、雷公藤多苷片(2)、仙灵骨葆胶囊(1)、血塞通软胶囊(1)、独一味胶囊(1)、骨康胶囊(1)、乌灵胶囊(1)
神经系统药	9	13	10.74	依达拉奉注射液(3)、尼莫地平注射液(2)、丁苯酞软胶囊(2)、奥卡西平片(1)、拉莫三嗪片(1)、托吡酮片(1)、舒必利片(1)、氯氮平片(1)、阿普唑仑片(1)
解热镇痛药	8	11	9.09	尼美舒利片(3)、双氯芬酸钠缓释片(2)、布洛芬缓释胶囊(1)、氟比洛芬酯注射液(1)、阿司匹林肠溶片(1)、洛索洛芬片(1)、萘丁美酮片(1)、依托考昔片(1)
降脂药	6	9	7.44	阿托伐他汀钙片(3)、辛伐他汀片(2)、匹伐他汀钙片(1)、瑞舒伐他汀钙片(1)、非诺贝特缓释胶囊(1)、伐伐他汀钠片(1)
免疫抑制药	4	7	5.79	环孢素软胶囊(2)、来氟米特片(2)、硫唑嘌呤片(2)、他克莫司软胶囊(1)
抗真菌药	4	7	5.79	氟康唑注射液(3)、注射用伏立康唑(2)、特比萘芬片(1)、两性霉素B(1)
消化系统药	6	6	4.96	西咪替丁片(1)、注射用奥美拉唑钠(1)、埃索美拉唑镁肠溶片(1)、注射用兰索拉唑(1)、雷贝拉唑肠溶片(1)、莫沙必利分散片(1)
降糖药	6	6	4.96	格列美脲片(1)、格列本脲片(1)、二甲双胍片(1)、阿卡波糖片(1)、维格列汀片(1)、那格列奈片(1)
抗甲状腺药	2	4	3.31	甲巯咪唑(2)、丙硫氧嘧啶(2)
抗结核药	3	3	2.48	利福平胶囊(1)、吡嗪酰胺胶囊(1)、异烟肼片(1)
营养类药	2	2	1.65	乳酸钠林格注射液(1)、复方氨基酸注射液(18AA)(1)
抗过敏药	2	2	1.65	扎鲁司特片(1)、依巴斯汀软胶囊(1)
抗血小板药	2	2	1.65	贝前列素钠片(1)、西洛他唑片(1)
激素类药	1	1	0.83	泼尼松片(1)

表3 DILI临床表现

Tab 3 Clinical manifestations of drug-induced liver injury

临床分型	例数	构成比, %	临床指标	例数	构成比, %	临床症状	例数	构成比, %
肝细胞损害型	64	52.89	ALT↑	118	97.52	乏力	69	57.02
			AST↑	115	95.04	纳差	63	52.07
			总胆红素(TBIL)↑	68	56.20	右上腹不适	51	42.15
胆汁淤积型	43	35.54	ALP↑	32	26.45	皮肤孔膜黄染	42	34.71
			谷氨酰转氨酶(GGT)↑	73	60.33	恶心、呕吐	31	25.62
混合型	14	11.57	嗜酸性粒细胞百分比(EO%)>6%	18	14.88	皮疹、瘙痒	16	13.22
						发热	13	10.74
						无临床症状	49	40.50

为主<sup>[3-6]</sup>。本次调查结果显示,抗菌药物、抗肿瘤药和中成药分列前3位,与以往文献报道基本一致。但抗结核药所占比例较少,只有3例,占2.48%,与确诊的结核患者转诊到传染病专科医院治疗有关。

3.1.1 抗菌药物 本次调查以抗菌药物引发的DILI居首位,这可能与抗菌药物在住院患者中使用率较高和应用不合理有关,提示医务人员应严格遵照《抗菌药物临床应用指导原则》和药品说明书合理使用抗菌药物。本组资料中有1例患者,因肺部严重感染使用头孢哌酮/舒巴坦(舒普深,每支含头孢哌酮

0.5 g、舒巴坦0.5 g),将用量提高至12 g/d(6 g/次,q12 h),超过说明书推荐的每日最大剂量8 g,在使用7 d后引发DILI,给患者带来益处的同时也带来了损害。提示医务人员在使用抗菌药物时应权衡利弊,尽量避免超剂量、超疗程、超说明书用药。

**3.1.2 抗肿瘤药** 抗肿瘤药物尤其是细胞毒类药物在杀伤肿瘤细胞的同时,对正常细胞组织、器官不可避免地产生损害或不良反应。肝脏作为主要的药物代谢器官,易受到抗肿瘤药的损害。本次调查显示,多种类型抗肿瘤药均可引发DILI,以铂类最多,与文献报道<sup>[7]</sup>一致。抗肿瘤药引发的DILI具有损害程度与药物剂量呈正相关、潜伏期短的特点。若能给予预防或及时的保肝治疗,可减轻其对抗肿瘤治疗的影响,否则不但加重肝损伤,还会影响患者抗肿瘤治疗的依从性及疗效。特别是存在肝脏基础疾病的肿瘤患者,使用抗肿瘤药后引发DILI的风险大大增加,为减轻肝损害风险,建议同时治疗肝脏基础疾病。

**3.1.3 中成药** 中成药引发的DILI居第3位。近年来,中成药引发DILI的报道逐渐增多。分析其原因,除了药物对肝脏的毒性作用和患者的特异体质以外,中成药的不合理应用也是引发DILI的一个重要原因。中成药成分复杂,但目前对中成药的配伍禁忌和毒理学缺乏深入的研究,致使很多中成药ADR不明确,药品说明书介绍过于简单,很多患者与医务人员认为中成药安全无毒,而忽略了它的合理应用,出现长期服用、非处方用药及不辨证用药。此次研究以治疗骨关节病、肾脏疾病和血管疾病中成药引发的DILI较多,应引起相关医务人员的注意。提示在使用这类中成药治疗上述疾病时,一定要定期检查肝功能,做到及时发现、及时治疗。

**3.1.4 合并用药** 多药并用,一方面一种药物可能是另一种药物代谢酶的抑制剂或酶促剂,从而使具有肝毒性的原药或其代谢产物浓度增加,导致DILI;另一方面可使多种药物的肝毒性累加,产生更严重的DILI。本组病例中,合并用药引发DILI占了较大比例,应引起医务人员的重视。肝毒性增加典型病例:1例患者,因尿路真菌感染使用氟康唑注射液引发DILI,又因肺部感染联合应用哌拉西林/他唑巴坦钠注射液后引发更严重的DILI。因此,临床用药应尽量避免多药并用,须联合用药时要严格掌握用药指征,并注意药物的相互作用和影响。

### 3.2 引发DILI的危险因素

本次调查显示,性别与年龄、个体因素(过敏史)和患者自身状态(肝病史、烟酒史和免疫力低下)是引发DILI的危险因素。

**3.2.1 性别与年龄的影响** 调查显示,本组病例DILI发生率为0.14%,较Meier Y等<sup>[8]</sup>报道的DILI发生率约为1%低,这可能与国内外人群基因和用药习惯不同有关。另外,DILI患者女性多于男性,可能与女性肝微粒体内的药酶活性低于男性,对药物的敏感性高于男性有关。老年人易发生DILI,原因是老年患者常患多种慢性疾病,需长期服药,且用药情况复杂,再加上脏器功能减退,肝药代谢酶活性和机体抵抗力降低,故更易发生DILI。提示老年患者治疗用药时应少而精,尽量避免联合用药,慎用或不用对肝脏有毒性的药物。同时,用药过程中应注意监测肝功能,出现DILI应立即停药,及时给予保肝治疗,以免肝损害继续加重。

**3.2.2 个体因素的影响** 变态反应性肝损伤是DILI的一种机制<sup>[9]</sup>。即药物或其代谢产物作为半抗原,与肝特异蛋白结合成的抗原引发变态反应性炎症损伤。因此,过敏体质或有药物过敏史的患者,更易发生DILI。本文中有23.14% DILI患者既往有药物过敏史,提示有过敏史患者更应慎重选药,同时密切监测肝功能。

**3.2.3 患者自身状态的影响** 本组病例显示,既往有肝病史、烟酒史和免疫力低下者均可增加机体对药物毒性的易感性。有肝病史者,肝细胞的药物代谢功能受限,药物的清除能力下降,从而延长了药物的半衰期,致使药物易蓄积在肝内,对肝脏的毒副作用明显增强;饮酒可造成酒精性肝损害,可使体内谷胱甘肽的消耗过多或合成不足,不能有效地清除体内的反应性代谢物,还可引发肝脏酶系统功能降低,从而增加DILI发生几率;免疫力低下者,可使肝内具有保护作用的分子,如谷胱甘肽减少,增加机体对药物肝毒性的易感性。

### 3.3 DILI的预防措施

DILI重在预防:(1)医务人员和患者都应熟悉所用药物的特性和ADR,尽量少用或不用肝毒性药物。(2)严格按照药品说明书规定的适应证和使用剂量用药。(3)对原有药物过敏史或肝病史、烟酒史、免疫力低下的患者,应在医师指导下慎重用药,尽量选用同类药物中肝毒性较小的药物,或用其他药物代替。(4)联合用药时,需考虑到药物的相互作用,避免肝损害叠加。(5)加强用药监护,尤其是首次使用某一药物时,注意观察患者体征,定期检测血常规、肝功、尿常规等,以及时发现隐性DILI。(6)加强患者合理用药知识宣教,避免药物滥用导致的DILI。(7)用药过程中发现可疑病例,在排除其他可能致病因素后要及时停用可疑药物,对症处理,以利于DILI的恢复。

### 参考文献

- [1] 叶维法.临床肝胆病学[M].天津:天津科学技术出版社,2002:723-724.
- [2] 于乐成,陈成伟.药物性肝损伤[J].肝脏,2008,13(3):238.
- [3] 李冬.156例药物性肝损害文献分析[J].中国医院用药评价与分析,2012,12(2):162.
- [4] 黄莉.150例药物性肝损害住院病案分析[J].新疆医学,2011,41(1):51.
- [5] 孟珺,曾康健,何光明.225例药物性肝损害临床分析[J].今日药学,2013,23(6):373.
- [6] 滕光菊,孙颖,常彬霞,等.418例药物性肝损害临床特征及预后分析[J].肝脏,2013,18(1):11.
- [7] 甘戈,顾成杰.73例抗肿瘤药物致肝损害不良反应/事件分析[J].中国药物警戒,2011,8(11):690.
- [8] Meier Y, Cavallaro M, Roos M, et al. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005, 61(2): 135.
- [9] 孙蔚凌,赵巍,毕志刚.药疹伴药物性肝损害72例临床分析[J].临床皮肤科杂志,2001,30(1):18.

(收稿日期:2014-12-14 修回日期:2015-03-22)

(编辑:李 劲)