

3种药物性肝损伤诊断评分系统的应用及比较^Δ

徐琴*, 刘浩, 张跃新[#](新疆医科大学第一附属医院感染性疾病中心, 乌鲁木齐 830054)

中图分类号 R952;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)26-3633-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.26.10

摘要 目的:分析比较药物性肝损伤(DILI)因果关系评价表(RUCAM)、Maria标准及DDW-J标准3种评分系统诊断DILI的一致性,并进行应用评价。方法:回顾性分析了RUCAM评分 ≥ 3 分的122例药物性肝损伤患者的临床资料,分别应用Maria标准和DDW-J标准评分系统进行量化评分,采用 χ^2 检验进行统计学分析。结果:122例患者中,DDW-J标准评分提示“可能性”大和“有可能”者120例(98.4%),显著高于Maria标准评分提示为“有可能”者的58例(47.5%),差异有统计学意义($P < 0.05$),提示DDW-J标准较Maria标准更接近RUCAM评分结果。结论:DDW-J标准评分系统优于Maria标准评分系统,且与RUCAM评分系统在诊断药物性肝损伤中的效果相近;RUCAM评分系统仍是目前较为准确、可操作性高的DILI诊断评价系统。

关键词 药物性肝损伤;诊断标准;RUCAM;Maria标准;DDW-J标准

Application and Comparison of 3 Kinds of Diagnostic Criterion for Drug-induced Liver Injury

XU Qin, LIU Hao, ZHANG Yuexin (Centre of Infectious Disease, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze and compare the congruity between Maria and DDW-J standard and Rousset uclaf causality assessment method (RUCAM) for diagnosing drug-induced liver injury (DILI), and evaluate its application. METHODS: In retrospective analysis, the clinical data of 122 patients with DILI with RUCAM ≥ 3 scores was quantitatively scored by Maria and DDW-J standard, χ^2 test was conducted for statistical analysis. RESULTS: Among the 122 cases, 120 cases (98.4%) were classified as “likely and possible” by DDW-J standard, which was significantly higher than the 58 cases (47.5%) that classified as “possible” by Maria standard, with statistical significance; and compared with Maria standard, DDW-J standard was more closer to RUCAM scoring results. CONCLUSIONS: DDW-J standard is superior to Maria standard, and close to RUCAM scoring results for DILI; RUCAM is still the DILI diagnostic evaluation system with high accuracy and operability.

KEYWORDS Drug-induced liver injury; Diagnostic criterion; RUCAM; Maria standard; DDW-J standard

药物性肝损伤(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起的肝细胞毒性损伤或肝脏对药物及其代谢产物的变态反应所致的病理过程,是最常见和最严重的药品不良反应之一^[1-3]。临床上由于DILI的表现多种多样,没有明确的潜伏期及特异性的检测手段,且到目前为止尚无统一而有效的诊断标准,在诊治过程中常易与其他肝病混淆,造成漏诊和误诊,延误病情。因此,DILI的诊断和鉴别诊断也被认为是医学界极具挑战性的难题之一。近30多年来,临床医师不断努力通过大量临床研究逐步建立起多个DILI的诊断评分系统,借此来提高DILI诊断的准确性和一致性,其中应用较广泛的包括DILI因果关系评价表(Rousset uclaf causality assessment method, RUCAM)、Maria标准及DDW-J标准等。本研究对我院122例DILI患者进行回顾性分析,在应用目前被国内外广为认可的RUCAM评分基础上,再用Maria标准及DDW-J标准两种评分系统进行定量评分,分析Maria标准及DDW-J标准在诊断药物性肝损伤中的应用价值。

1 资料与方法

^Δ 基金项目:中国肝炎防治基金会天晴肝病研究基金(No. TQGB20150252)

* 主治医师,硕士。研究方向:肝脏及感染性疾病。电话:0991-4363441。E-mail: xuqin003@163.com

[#] 通信作者:主任医师,教授,博士生导师。研究方向:肝病及感染性疾病。电话:0991-4362814。E-mail: zhangyx3103@163.com

1.1 资料来源

选取2012年3月—2014年12月新疆医科大学第一附属医院收治住院的DILI患者122例,其中男性57例,女性65例,男女比例为1:1.14,年龄2~75岁,平均年龄(37.15±20.78)岁。

1.2 方法

收集记录患者的一般情况、用药史、饮酒史、临床症状、并发症、停药后治疗效果和各项检测指标。生化指标包括:丙氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、谷氨酰转肽酶(GGT)、碱性磷酸酶(AKP);凝血功能指标包括:凝血酶原活动度(PTA)、凝血酶原时间国际标准化比值(INR)。病原学检测指标包括:嗜肝病毒包括乙肝病毒(HBV)、丙肝病毒(HCV)、甲肝病毒(HAV)、戊肝病毒(HEV)、EB病毒(EBV)、巨细胞病毒(CMV)等的抗体检测(主要为IgM)和(或)病毒载量检测。结缔组织系列检测指标包括:抗肝抗原抗体谱、肝脏循环免疫、结缔组织基本系列等。

1.3 纳入标准

根据2015年中华医学会第十七次全国病毒性肝炎及肝病学会发布的《药物性肝损伤诊治指南》^[4],RUCAM^[5-6]为DILI临床诊断的应用量表,该量表包括:(1)用药史——用药或停药至起病的时间;(2)病程长短和生化异常的动态特点;(3)有无危险因子,如酒精和(或)怀孕以及年龄(年龄 ≥ 55 岁);(4)伴随用药情况;(5)肝损伤非药物性因素的排除或权重,血液生化异常非肝损伤相关因素的排除;(6)药物既往肝损害的报

告;(7)药物再刺激反应。根据量表逐项评分,结果判断标准为:>8分为非常可能;6~8分为很可能;3~5分为可能;1~2分为不太可能;≤0分为无关。本组纳入的122例患者RUCAM评分均≥3分,其中评分为6~8分(很可能)者62例,3~5分(可能)者60例。

1.4 应用Maria标准评分系统进行量化评分

Maria标准评分^[7]内容包括:(1)用药与临床症状出现的时间关系(包括用药至症状出现或检查异常时间、从停药至症状出现时间、停药至检查正常时间);(2)除外其他原因;(3)肝外症状;(4)有意或无意再用药;(5)所用药物有肝损伤报告。评分判断标准为:>17分为确定,14~17分为可能性大,10~13分为有可能,6~9分为可能性小,<6分为除外。

1.5 应用DDW-J标准评分系统进行量化评分

DDW-J标准评分^[8]内容包括:(1)服药至发病时间(用药中发病、停药后发病);(2)停药后肝功能恢复情况;(3)继续用药或不明危险因素(饮酒或妊娠);(4)除药物以外原因;(5)药物既往肝损伤报道;(6)嗜酸性粒细胞百分比;(7)药物淋巴细胞刺激试验;(8)再用药反应。最后判断结果为:≤2分为可能性低,3~4分为有可能,>5分为可能性大。

1.6 统计学方法

应用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RUCAM与Maria标准评分系统的评分结果

对122例DILI患者分别应用RUCAM与Maria标准评分系统进行定量评分,结果均以5级表示,结果见表1。由表1可知,两种评分系统评分结果完全符合者有28例,相差1级有61例,相差2级有33例。

表1 RUCAM与Maria标准评分系统的应用评价结果(例)

Tab 1 Application evaluation results of RUCAM and Maria standard (case)

Maria评分	RUCAM评分					合计
	非常可能	很可能	可能	不太可能	无关	
确定	0	0	0	0	0	0
可能性大	0	0	0	0	0	0
有可能	0	30	28	0	0	58
可能性小	0	32	31	0	0	63
除外	0	0	1	0	0	1
合计	0	62	60	0	0	122

2.2 RUCAM与DDW-J标准评分系统的评分结果

122例DILI患者分别应用RUCAM及DDW-J标准评分系统进行定量评分,将RUCAM评分结果的“很可能”和“可能”合并为一级,“不太可能”和“无关”合并为一级后,两种评分结果均可以用3级表示,评价结果见表2。由表2可知,两种评分系统评分结果完全符合者有15例,相差1级有107例。

2.3 Maria标准与DDW-J标准评分系统比较

Maria标准与DDW-J标准评分系统评分结果比较见表3。由表3可知,Maria标准评分系统评分结果≥10分,判定为DILI者58例,而DDW-J标准评分系统评分结果>2分,判定为

DILI者120例。应用 χ^2 检验进行两者比较后,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 RUCAM与DDW-J标准评分系统的应用评价结果(例)

Tab 2 Application evaluation results of RUCAM sand DDW-J standard (case)

DDW-J评分	RUCAM评分			合计
	非常可能	很可能&可能	不太可能&无关	
可能性大	0	105	0	105
有可能	0	15	0	15
可能性小	0	2	0	2
合计	0	122	0	122

表3 Maria与DDW-J标准评分系统评分结果比较(例)

Tab 3 Results comparison of Maria and DDW-J standard (case)

DDW-J评分,分	Maria评分,分		合计
	<10	≥10	
≤2	2	0	2
>2	62	58	120
合计	64	58	122

Maria标准、DDW-J标准与RUCAM评分结果判定见表4。由表4可知,Maria标准评分与RUCAM均有58例(47.5%)判定为DILI,而DDW-J标准与RUCAM均有120例(98.4%)判定为DILI,故DDW-J标准较于Maria标准更接近RUCAM评分结果。

表4 Maria标准、DDW-J标准与RUCAM评分结果判定(例)

Tab 4 Judgment results of Maria, DDW-J standard and RUCAM (case)

DDW-J评分,分	Maria评分,分		DDW-J评分,分	
	<10	≥10	<2	≥2
≥3	64	58	2	120

3 讨论

随着卫生事业的发展及人们对自身健康的日益重视,每年均有大量新研发的药品及保健品上市,但伴随而来的由药物引起的肝损伤也呈逐年上升的趋势。在欧美等发达国家爆发性肝衰竭患者中,约50%是DILI^[9]。我国的临床研究也发现,住院肝损伤患者中约近10%的患者由药物所诱发^[9]。DILI不仅对人们的身心造成了严重的损害,也造成了社会大量财力和物力的浪费。如何早期诊断、早期发现DILI,防治肝损伤的发生和发展,一直是肝病专家研究的重点。

早在1988年,Danan G等^[10]就提出了《急性DILI欧洲共识会议诊断标准》,但由于其内容繁多,不易量化,评价标准不清晰,且操作复杂,使其在临床应用中受到一定的局限。此后,Danan G等^[6]和Tajiri K等^[6]又通过不断研究探索,于1993年在优化和改良原有诊断内容的基础上,再次提出了RUCAM评分系统。该评分系统包括用药史、肝功能变化情况、排除因素、是否有药物既往肝损伤报告、伴随用药情况、危险因素和再用药反应等7个方面,将判定结果分为“非常可能”、“很可能”、“可能”、“不太可能”、“无关”5个等级,使评价内容清晰易量化。1997年,Maria VA等^[7]在RUCAM评分系统基础上进行简化,提出了改良的Maria标准评分系统用于DILI的因果评价,

使其在临床操作中更为简单易行,但由于评分中没有考虑到肝损伤的类型,容易在诊断胆汁淤积型 DILI 时造成漏诊。2004 年消化疾病周(DDW)日本会议由于考虑到不同人种药物代谢酶的基因不同,药物代谢也不同,针对亚洲人群提出了新的 DILI 诊断标准,即 DDW-J 标准^[6]。但目前将其应用于中国人群 DILI 诊断的研究较少,该标准是否也适用于我国人群有待于进一步研究。

目前国内外学者均认为 RUCAM 评分系统在 DILI 的因果评价中具有较好的一致性^[11-13],我国在 2015 年中华医学会第十七次全国病毒性肝炎及肝病学术会议中发布的《药物性肝损伤诊治指南》中也将其推荐为诊断 DILI 的评分量表^[4]。本组研究的 122 例患者均已先经 RUCAM 评分系统进行评分,结果判断为可能有因果关系,即可诊断为 DILI。122 例患者经 DDW-J 标准评分系统进行评分,>5 分为可能性大者 105 例(86.1%),3~4 分有可能者 15 例(12.3%),即可诊断为 DILI 的有 120 例(98.3%);经 Maria 标准评分系统进行评分,10~13 分有可能者仅 58 例(47.5%),即可诊断为 DILI 的有 58 例(47.5%)。将 DDW-J 标准与 Maria 标准两种评分进行统计学比较后,提示 DDW-J 标准在 DILI 的诊断中要优于 Maria 标准,且与 RUCAM 评分系统的一致性高。Maria 标准的评价性能较差,考虑可能与以下三个方面有关:(1)Maria 标准中单独将肝外表现给予赋值,而皮疹、发热、关节炎、白细胞减少等多体现的是过敏反应,从而在一定程度上使具有肝细胞毒性反应及特异质反应的患者在评分中所获得的权重减小。临床上也发现,并不是大多数患者均具有典型的过敏性表现,本组 122 例患者中也仅有 53 例具有肝外表现。(2)Maria 标准中,用药与临床症状出现的时间在 4~56 d 可赋予高分,但 DDW-J 标准在 5~90 d 均可赋予高分,故一部分潜伏期长的患者应用 Maria 标准进行评分容易造成漏诊。本组有 39 例患者于用药 56 d 后发病,其中 20 例患者的 Maria 标准评分<10 分,被判定为“不能诊断 DILI”,而此 20 例经 DDW-J 标准评分仅有 1 例被判定为“不能诊断 DILI”。(3)Maria 标准在评分中没有考虑肝损伤的分型,另造成胆汁淤积型肝损伤的漏诊和误诊,如本组研究中漏诊了 13 例胆汁淤积型 DILI 的患者。

本组研究在应用 RUCAM、DDW-J 标准与 Maria 标准 3 种评分系统对 122 例药物性肝损伤患者进行诊断评价过程中,发现 DDW-J 标准相比较 RUCAM 评分系统虽然在量表中增加了药物淋巴细胞刺激试验及嗜酸性粒细胞百分比两个项目,同时在总分上也增加了 2 分,但判定为可能是 DILI 的判定点仍与 RUCAM 评分系统的判定点一致,均为 3 分,并没有随增加项目和分数而提高判定点。说明药物淋巴细胞刺激试验在 DDW-J 标准评分系统中并没有起到很重要的作用,在评分中也没有占据较高的比重,在一定程度上与 RUCAM 评分系统的评价效果相近,也可以应用于 DILI 诊断的因果评价。正如本研究所示,122 例患者均未行药物淋巴细胞刺激试验,但应用 DDW-J 标准进行评分的最终判定结果与 RUCAM 评分系统基本一致,DILI 的诊断率达到 98.3%。

综上所述,在 DILI 诊断的因果评价中,RUCAM 和 DDW-J 标准评分系统均优于 Maria 标准评分系统。DDW-J 标准评分系统也适用于中国人群,且与 RUCAM 评分系统在诊断 DILI 中的效果相近,但 DDW-J 标准内容相对复杂,且包括目前开展并不广泛、实验结果不稳定的药物淋巴细胞刺激试验。因此,笔者认为 RUCAM 评分系统仍是目前较为准确、可操作性高的 DILI 诊断评价系统。

参考文献

- [1] Devarbhavi H. An update on drug-induced liver injury[J]. *J Clin Ep Hepatol*, 2012, 2(3):247.
- [2] Miguel A, Azevedo LF, Araujo M, et al. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2012, 21(11):1 139.
- [3] 杨蒙蒙,任静,衡宇,等.临床药师在预防和治疗药物性肝损伤中的作用探讨[J].*中国药房*, 2015, 26(2):264.
- [4] 中华医学会肝脏病学分会药物性肝病学组.药物性肝损伤诊疗指南[S].上海:上海科学技术出版社, 2015:35.
- [5] Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I.A novel method based on the conclusions of international consensus meeting: application to drug-induced liver injuries[J]. *J Clinical Epidemiol*, 1993, 46(11):1 323.
- [6] Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(44):6 774.
- [7] Maria VA, Victorino RM. Development and validation of clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis[J]. *Hepatology*, 1997, 26(3):664.
- [8] 陈成伟.药物性肝病发病机制及诊治[J].*传染病信息*, 2007, 20(3):147.
- [9] 王凡,刘宾,李莉,等.急性药物性肝损伤的临床分析和治疗探索[J].*中国医院用药评价与分析*, 2007, 7(3):193.
- [10] Danan G. Causality assessment of drug-induced liver injury.Hepatology Working Group[J]. *J Hepatology*, 1988, 7(1):132.
- [11] 唐岸柳,沈守荣,贺达仁.药物性肝损伤的诊断思维[J].*医学与哲学*, 2009, 30(11):63.
- [12] Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7):950.
- [13] 许彪,何卫平,张爱民,等.两种国际诊断标准对 230 例药物性肝损伤诊断的比较[J].*中华肝脏病杂志*, 2007, 15(12):926.

(收稿日期:2016-05-27 修回日期:2016-07-26)

(编辑:晏妮)