

药物性肝损伤的临床特点及其预后评估

李瑞,宋育林,任晓非,刘衡,许建明

(安徽医科大学第一附属医院消化内科、安徽省消化疾病重点实验室,安徽 合肥 230022)

摘要:目的 总结药物性肝损伤(DILI)的临床特点,探讨评估 DILI 预后的因素。方法 回顾性分析近 5 年安徽医科大学第一附属医院消化内科 DILI 的 106 例临床资料,运用 Logistic 回归分析筛选影响预后的指标。结果 DILI 病人女性较多(61 例,57.5%),平均年龄(51.9 ± 16.9)岁,用药以中药、抗菌类及解热镇痛类为主。肝细胞型 DILI 多见(86 例,81.1%),严重程度分级中以中度居多(58 例,54.7%),97 例(91.5%)病人预后良好。不同严重程度肝细胞型 DILI 间 Hy's 法则符合率不同($P < 0.05$),符合此法则的肝细胞型 DILI 病人肝衰竭的发生率为 22.9% (11/48)。多因素回归分析显示:影响预后的指标为丙氨酸氨基转移酶(ALT) ($OR = 1.672, P < 0.05$)、国际标准化比值(INR) ($OR = 8.852, P < 0.05$)。结论 DILI 病人大部分预后较好。发病时 ALT 及 INR 是预测 DILI 预后的独立指标。

关键词:药物性肝损伤;临床特点;预后评估;回归分析

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.06.035

Clinical features and prognostic evaluation of patients with drug-induced liver injury

LI Rui, SONG Yulin, REN Xiaofei, LIU Heng, XU Jianming

(Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Anhui Key Laboratory of Digestive Diseases, Hefei, Anhui 230022, China)

Abstract: **Objective** To summarize the clinical characteristics of patients with drug-induced liver injury (DILI) and investigate the prognostic evaluation factors of DILI. **Methods** The clinical data of hospitalized DILI patients in recent five years were analyzed retrospectively. Factors effecting on prognosis were selected by Logistic regression analysis. **Results** Among the 106 patients, female was 61 (57.5%), the mean age was (51.9 ± 16.9) years old. Chinese herbal medicines, antibacterial and antipyretic analgesic drugs accounted for the major part of medications. The percentage of hepatocellular pattern was 81.1%. The most common severity grade of DILI was moderate (54.7%). 91.5% patients were good prognosis. There was significant difference between Hy's law coincidence rate in different severity of DILI ($P < 0.05$). The incidence rate of liver failure in accordance with Hy's law in hepatocellular pattern of DILI was 22.9% (11/48). Multivariate regression analysis showed that the prognostic factors were ALT ($OR = 1.672, P < 0.05$) and international normalized ratio (INR) ($OR = 8.852, P < 0.05$). **Conclusion** The majority of patients with DILI had a good prognosis. ALT and INR at DILI recognition are the independent factors for predicting the prognosis of DILI.

Key words: Drug-induced liver injury; Clinical characteristics; Prognostic evaluation; Logistic regression analysis

在美国,急性肝衰竭(ALF)病人 9.3% ~ 57.0% 由药物性肝损伤(DILI)引起^[1-2]。Hy's 法则及相关模型^[3-5]被用来评估 DILI 病人是否发生 ALF 或预后不良,其灵敏度 68% ~ 91%,特异度 44% ~ 92%,约登指数 0.34 ~ 0.73,评估效能欠佳,国内尚罕见此类报道。因此,本研究对近 5 年安徽医科大学第一附属医院消化科 DILI 病例进行回顾性分析,探讨预后相关因素,建立适合我国的 DILI 预后预测

模型,以便更好地指导治疗。

1 资料与方法

1.1 资料来源 选取 2010 年 1 月—2015 年 6 月于安徽医科大学第一附属医院住院诊断为 DILI 或药物性肝衰竭的病人共 130 例。

1.2 诊断标准

1.2.1 纳入标准^[6] (1)病前 1 年内,特别是 1 ~ 8 周内有明显用药史;(2)血清丙氨酸氨基转移酶(ALT) $\geq 5 \times$ 正常值上限(ULN),或 ALT $\geq 3 \times$ ULN 且同时总胆红素(TBil) $\geq 2 \times$ ULN,和(或)碱性磷酸酶(ALP) $\geq 2 \times$ ULN,和(或)有肝损伤病理学证据;(3)排除肝炎病毒感染、酗酒、脂肪肝、自身免疫等

基金项目:2016—2018 年安徽高校科研平台创新团队建设项目(皖教社科[2015]49 号)

通信作者:宋育林,男,主任医师,硕士生导师,研究方向:药物性肝损伤的研究, E-mail: ylsongen@163.com

其他原因所致的肝脏生物化学异常;(4)偶然再次给药后又发生肝损害;(5)早期症状有发热、皮疹、瘙痒等;(6)血液嗜酸性粒细胞高于5%。凡具备第1条,加上第2~6条中的任何2条,即初步考虑为DILI。

1.2.2 DILI临床分型^[7] (1)肝细胞型:ALT≥5×ULN,且(ALT/ULN):(ALP/ULN)≥5;(2)胆汁淤积型:ALP≥2×ULN,且(ALT/ULN):(ALP/ULN)≤2;(3)混合型:ALT≥3×ULN,TBil>2×ULN且2<(ALT/ULN):(ALP/ULN)<5。

1.2.3 DILI严重程度的标准^[7] (1)轻度:ALT/ALP达到DILI诊断标准,胆红素<2×ULN;(2)中度:ALT/ALP达到DILI诊断标准,胆红素≥2×ULN,或伴有肝炎症状;(3)重度:ALT/ALP达到DILI诊断标准,胆红素≥2×ULN,同时伴有下列条件之一:国际标准化比值(INR)≥1.5;无肝硬化基础、26周内出现腹水或/和肝性脑病;归因于DILI的其他器官功能不全;(4)致命:死亡或需肝移植。

1.2.4 DILI预后标准 DILI预后标准参见文献[6]。

1.3 研究方法 通过病案室手工检索,记录入选病例的性别、年龄、基础疾病、既往史、个人史、用药史、临床症状及体征、实验室检查及辅助检查、治疗方案及预后等,建立Epidata数据库,选择相应的变量输出为Excel,导入SPSS进行分析。

1.4 统计学方法 运用SPSS 17.0软件,计量资料中呈正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,非正态分布的以中位数(下四分位数~上四

分位数)即M(P25~P75)表示,采用秩和检验;计数资料以频数和百分率表示,采用 χ^2 检验或秩和检验。先单因素分析病人性别、年龄、肝损伤类型及严重程度、发病时肝功能等指标与预后的关系,再将单因素分析有意义的指标纳入二分类多因素Logistic回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 130例诊断为DILI的病人中,排除资料不全、合并其他肝病者24例,实际106例纳入分析,其中男性45例(42.5%),女性61例(57.5%),年龄18~87岁,平均年龄(51.9±16.9)岁。

2.2 引起DILI的药物种类 引起DILI的药物有数十种(见表1)。排名前3位的药物种类为中药、抗菌药、解热镇痛类,三类药物间发病潜伏期不同($P<0.05$),肝损伤类型、严重程度、预后方面差异无统计学意义($P>0.05$),其中重症DILI为15例(14.2%),其中主要由中药引起的为8例(53.3%)。

2.3 临床特点 DILI的临床表现主要有黄疸74例(69.8%),厌食54例(50.9%),乏力35例(33.0%),恶心或呕吐32例(30.2%),瘙痒20例(18.9%),无任何自觉症状6例(5.7%)。急性DILI中位发病潜伏期为25.5d,4周内57例(53.8%)、5~8周内17例(16.0%)、9~12周内15例(14.2%)、12周以上17例(16.0%)。不同类型、不同严重程度、不同预后间发病潜伏期均差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 引起DILI的药物种类/例

药物种类	具体药物	有效	无效	合计/例(%)	重症DILI
中药	三七、首乌、何首乌、癰闭舒胶囊、养血清脑颗粒、气滞胃痛颗粒、前列舒通、不明成分药物等	45	5	50(47.2)	8
抗菌药	阿莫西林、阿莫西林克拉维酸钾、青霉素、头孢呋辛酯、头孢唑肟、酮康唑等	18	1	19(17.9)	0
解热镇痛药	非甾体类抗炎药、三九感冒灵、其他感冒药等	6	1	7(6.6)	1
抗结核类药	异烟肼、利福平、吡嗪酰胺	3	0	3(2.8)	0
免疫抑制	硫唑嘌呤、吗替考酚酯胶囊	2	0	2(1.9)	0
抑酸剂	奥美拉唑、雷贝拉唑	4	0	4(3.8)	1
降脂药	阿托伐他汀钙片、氟伐他汀钠缓释片	2	0	2(1.9)	1
抗精神病药	抗抑郁药、抗焦虑药、抗癫痫药	3	0	3(2.8)	0
其他	别嘌醇、羟氯喹、依巴斯汀、氯雷他定、利伐沙班、左旋肉碱、西替利嗪、替勃龙、复方利血平、花茶、化疗药物	14	2	16(15.1)	4
合计		97	9	106(100)	15

2.4 DILI 分型及分级与预后 肝细胞型 DILI 最多见,共 86 例(81.1%),其次为胆汁淤积型 12 例(11.3%),混合型最少,为 8 例(7.6%)。DILI 严重程度分级中以中度多见,共 58 例(54.7%),轻度 33 例(31.1%),重度 11 例(10.4%),死亡或需肝移植 4 例(3.8%)。分型及严重程度分级与预后有关($P<0.05$),其中肝细胞型相对较好。

2.5 RUCAM 评分、治疗及预后 RUCAM 评分参照文献[8]。106 例 RUCAM 评分均 ≥ 3 分,以 6~8 分多见,为 62 例(58.5%), >8 分 35 例(33.0%),3~5 分 9 例(8.5%)。治疗上多采用还原型谷胱甘肽、甘草酸制剂、腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸、多烯磷脂酰胆碱等保肝退黄药物,部分联合激素、输注白蛋白、血浆等治疗。DILI 预后较好,经治疗后治愈及好转者 97 例(91.5%),未愈者 9(8.5%),死亡 0 例。

2.6 Hy's 法则在肝细胞型 DILI 预后评估中的应用 86 例肝细胞型 DILI 病人中,符合 Hy's 法则者 48 例,不同严重程度肝细胞型 DILI 间符合率不同($P<0.05$),不同预后中符合率差异无统计学意义($P>0.05$),符合 Hy's 法则的肝细胞型 DILI 病人中发生肝衰竭者 11 例(22.9%),其中预后不良者 2 例(18.2%)。肝衰竭诊断标准参见文献[9]。中药与西药所致的 DILI 间 Hy's 法则符合率差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 不同严重程度、预后、药物类别的 DILI 中 Hy's 法则符合率的比较/例

是否符合 Hy's 法则	严重程度			预后		肝衰竭			中药	西药
	轻度	中度	重度或致命	有效	无效					
是	0	37	11	45	3	11	24	24		
否	30	8	0	37	1	0	18	20		
合计	30	45	11	82	4	11	42	44		
符合率/%	0	82.2	100	54.9	75	100	57.1	54.5		

2.7 DILI 预后评估模型的建立与价值 以 DILI 预后状态为应变量,赋值 1 = 治疗无效,0 = 治疗有效,进行单因素和多因素综合分析。

2.7.1 单因素分析 分别将病人性别、年龄、发病潜伏期、有无过敏史、是否吸烟、是否饮酒、发病时肝功能[ALT、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、ALP、谷氨酰转肽酶(GGT)、乳酸脱氢酶(LDH)、TBil、直接胆红素(DBil)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、前白蛋白(PA)、总胆汁酸(TBA)]、INR、PT 延长时间(PTE)、DILI 分型、DILI 严重程度分级及是否符合

Hy's 法则等因素/指标作为自变量,进行单因素分析。ALT、ALP、ALB、PTE、INR、DILI 分型、DILI 严重程度分级等指标差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 影响 DILI 预后的单因素分析			
自变量	有效($n=97$)	无效($n=9$)	P 值
性别/例(%)			0.406
男	40(37.7)	5(4.7)	
女	57(53.8)	4(3.8)	
年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	50.9 $\pm$ 17.0	62.6 $\pm$ 11.2	0.046
发病潜伏期/d	22.0	46.0	
[M(P25~P75)]	(9.5~61.5)	(29.0~69.0)	0.470
过敏史/例(%)			0.286
无	86(81.1)	9(8.5)	
有	11(1.4)	0(0.0)	
吸烟史/例(%)			0.964
无	76(71.7)	7(6.6)	
有	21(19.8)	2(1.9)	
饮酒史/例(%)			0.420
无	75(70.8)	8(7.5)	
有	22(20.8)	1(0.9)	
DILI 分型/例(%)			0.013
肝细胞型	82(77.4)	4(3.8)	
胆汁淤积型	9(8.5)	3(2.8)	
混合型	6(5.7)	2(1.9)	
DILI 严重程度分级/例(%)			0.001
轻度	32(30.2)	1(0.9)	
中度	55(51.9)	3(2.8)	
重度或需肝移植	10(9.4)	5(4.7)	
符合 Hy's 法则/例(%)			0.451
否	52(49.1)	6(5.7)	
是	45(42.5)	3(2.8)	
其它各项检查指标/ $\bar{x}\pm s$			
ALT/U $\cdot$ L ⁻¹	830 $\pm$ 632	292 $\pm$ 365	0.014
AST/U $\cdot$ L ⁻¹	574 $\pm$ 462	287 $\pm$ 383	0.074
ALP/U $\cdot$ L ⁻¹	209 $\pm$ 141	353 $\pm$ 230	0.014
GGT/U $\cdot$ L ⁻¹	287 $\pm$ 306	391 $\pm$ 401	0.350
LDH/U $\cdot$ L ⁻¹	300 $\pm$ 297	322 $\pm$ 130	0.821
TBil/ μ mol $\cdot$ L ⁻¹	113.8 $\pm$ 112.1	147.6 $\pm$ 152.8	0.403
DBil/ μ mol $\cdot$ L ⁻¹	79.6 $\pm$ 85.0	100.4 $\pm$ 126.3	0.503
TP/g $\cdot$ L ⁻¹	65.6 $\pm$ 10.7	58.5 $\pm$ 6.9	0.085
ALB/g $\cdot$ L ⁻¹	39.2 $\pm$ 6.6	34.3 $\pm$ 4.2	0.032
PA/mg $\cdot$ L ⁻¹	123.0 $\pm$ 82.3	117.9 $\pm$ 91.4	0.860
TBA/ μ mol $\cdot$ L ⁻¹	101.6 $\pm$ 100.8	85.0 $\pm$ 95.0	0.653
PTE/s	0.47 $\pm$ 1.14	3.07 $\pm$ 4.8	0.018
INR	1.17 $\pm$ 0.21	1.56 $\pm$ 0.65	0.013

注:计量资料比较分别为成组 t 检验或秩次检验;计数资料分别为 χ^2 检验或秩和检验。

表 4 影响 DILI 预后的多因素 Logistic 回归分析

因素	赋值说明	回归系数	标准误差	Wald χ^2 值	P 值	OR	OR 95% 置信区间
ALT	1 = ≥ 500 , 0 = < 500	0.514	0.231	4.956	0.026	1.672	1.063 ~ 2.629
INR	1 = ≥ 1.3 , 0 = ≤ 1.3	2.181	0.897	5.916	0.015	8.852	1.527 ~ 51.306

注:表中两指标分类转化赋值均经多次调整尝试,最终选定其转化界值为有效组 and 无效组指标水平平均值的中间值,即两者求均后取整,例如 INR 为 $(1.17 + 1.56)/2$ 取整后值 = 1.3。 ≥ 1.3 即按较差值赋值为 1。

2.7.2 多因素分析 以 DILI 预后状态为应变量,赋值 1 = 治疗无效病情恶化(无效组)、0 = 治疗有效病情好转(有效组),建立多因素 Logistic 回归分析模型。自变量来自表 3 中 $P < 0.05$ 的各指标/因素。其中,部分指标具有共线性,在回归前被剔除。被纳入的分类变量指标赋值参考表 3,连续变量指标则按其是否为正常值或较好值进行分类转换并赋值:1 = 异常或较差,0 = 正常或较好;回归中采用后退法进行变量的选择剔除。回归结果显示:ALT、INR 是具有独立预测性的指标($P < 0.05$),尤其是 INR 指标,其 OR 值高达 8.852。见表 4。

3 讨论

目前已知有 1 000 多种上市药物可引起肝损伤^[6],本项调研中发现引起 DILI 的药物有几十种,其中中药、抗菌药及解热镇痛药名列前 3 位,分别占 47.2%、17.9% 及 6.6%,中药高居首位,与郝坤艳^[6]、张智峰^[10]等研究结果基本一致,而欧美国家引起 DILI 的药物多为抗菌药及非甾体抗炎药^[11]。本研究中涉及的中药有何首乌、三七等,但其中大部分药物具体成分不详,中药所致 DILI 比例较 2005 年以前升高^[10],因此对中药所致的肝损伤应给予高度重视。

本项研究表明药物所致肝损伤发病潜伏期中位时间为 25.5 d,84% DILI 病人(89 例)潜伏期在 12 周内,仅有 16% 病人(17 例)潜伏期 > 12 周,其中中药所占比例为 9 例(52.9%)。本研究中排名前三位的三种药物间发病潜伏期不同,中药相对抗菌药或解热镇痛药较长,因此对中药的监测需更为持久。

本研究发现 DILI 类型以肝细胞型多见,其次是胆汁淤积型,混合型最少,与既往国内外文献报道一致^[6,11]。同时也发现 DILI 类型、严重程度分级与预后有关,其中肝细胞型相对较好。因此,DILI 类型、严重程度分级有助于 DILI 预后评估。

有研究表明在肝细胞型药物性肝衰竭病人中,符合 Hy's 法则者,其病死率可能达到 10% ~ 50%^[3]。本研究中不同严重程度 DILI 间 Hy's 法则符合率不同($P < 0.05$),符合此法则的肝细胞型 DILI 病人发生肝衰竭者为 11 例(22.9%),其中预

后差者 2 例(18.2%),与文献报道^[3]基本相符。本研究结果显示是否符合 Hy's 法则与肝细胞型 DILI 预后无关($P > 0.05$),尚不能除外本研究病例数偏少的影响,故有待进一步研究。

朱云等^[12]研究发现,2 035 例 DILI 病人中,慢性化、肝移植或死亡者 345 例(17%),ALT 峰值、ALP 峰值、TBil 峰值及 INR 峰值为 DILI 预后不良的独立预测因素,ALP、TBil 和 INR 越高,DILI 预后则越差。本研究通过多因素 Logistic 回归分析探讨影响 DILI 预后的因素,结果提示发病时 ALT 及 INR 是 DILI 预后不良的独立预测指标,其中 INR 与预后相关性最好,其 OR = 8.852($P < 0.05$),是 DILI 预后的危险因素,INR 值越大,DILI 的预后越差,与文献^[12]研究相符,因此一旦发现病人出现 INR 异常,应给予高度重视。此外,ALT 的 OR 值为 1.672($P < 0.05$),也是 DILI 预后的危险因素。文献^[13]研究也表明起病时 ALT 越高,DILI 预后越差($P < 0.01$)。朱云等^[12]研究中发现,治愈病人的 ALT 峰值较非治愈病人高($P < 0.001$)。这种差异不排除不同研究的病例资料不同所造成的可能性。因此 ALT 对 DILI 预后预测的价值尚有待进一步深入研究。

参考文献

[1] LEE WM. Drug-induced acute liver failure[J]. Clin Liver Dis, 2013,17(4):575-586.

[2] GOLDBERG DS, FORDE KA, CARBONARI DM, et al. Population-representative incidence of drug-induced acute liver failure based on an analysis of an integrated health care system[J]. Gastroenterology, 2015,148(7):1353-1361.

[3] ROBLES-DIAZ M, LUCENA MI, KAPLOWITZ N, et al. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury[J]. Gastroenterology, 2014,147(1):109-118.

[4] LO RE V, HAYNES K, FORDE KA, et al. Risk of acute liver failure in patients with drug-Induced liver injury: evaluation of hy's law and a new prognostic model[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2015,13(13):2360-2368.

[5] JEONG R, LEE YS, SOHN C, et al. Model for end-stage liver disease score as a predictor of short-term outcome in patients with drug-induced liver injury[J]. Scand J Gastroenterol, 2015, 50(4):439-446.