

◇药品不良反应◇

某院消化内科病房 40 例药物性肝损伤综合分析

汪燕燕,孙旭群,夏泉,许杜娟

(安徽医科大学第一附属医院药剂科,安徽 合肥 230022)

摘要:目的 探讨药物性肝损伤病例发生的特点。方法 收集2011年1月—2015年12月某医院消化内科病房的药物性肝损伤病例,每例患者填写药品不良反应报告表,详细记录患者性别、年龄、可疑药品使用情况、药物性肝损伤发生及处理情况,并进行临床分型,将所有数据使用 Excel 软件进行统计分析。结果 共收集药物性肝损伤病例 40 例,其中女性 18 例,男性 22 例; >45 岁的中老年患者占有发病人数的 70%; 中草药和中成药导致的药物性肝损伤共有 25 例,高达 62.5%,其他依次为抗感染药物、免疫系统用药、消化系统用药、抗痛风药、心血管系统用药、内分泌系统用药。33 例(82.50%)患者用药开始到肝损伤发生的时间在 5~90 d。39 例患者从停药开始到肝损伤发生的时间≤15 d,只有 1 例肝血管损伤型超过 30 d。32 例患者对症治疗后好转,8 例由土三七导致的肝小静脉闭塞症无法逆转,留下后遗症。结论 临床药师应积极推动药物性肝损伤的防治工作,协助医师制定合理的药物治疗方案,避免药物滥用,以减少药物性肝损伤的发生。

关键词:药物性肝损伤;临床药师;消化内科

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.03.051

Comprehensive analysis of 40 drug-induced liver injury cases in digestive department ward of a hospital

WANG Yanyan, SUN Xuqun, XIA Quan, XU Dujuan

(Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China)

Abstract: Objective To explore the characteristics of drug-induced liver injury cases. **Methods** Drug-induced liver injury cases were collected in department of gastroenterology in a hospital of Anhui province from January 2011 to December 2015. The information of each patient, such as gender, age, usage of suspected drugs, occurrence of drug-induced liver injury and treatment of adverse drug reactions, was recorded. Then clinical classification was performed and all the data were statistically analyzed by the Excel software. **Results** A total of 40 cases of drug-induced liver injury were collected, including 18 female cases and 22 male cases. The elderly patients aged more than 45 years old accounted for 70% of the total cases. 25 cases of drug-induced liver injury were caused by Chinese medicines and Chinese herbal medicine, accounting for as high as 62.5%. The other causes were anti-infective drugs, immune system drugs, digestive system drugs, antigout drugs, cardiovascular system drugs, and endocrine system drugs in sequence. The duration from drug use to liver injury of 33 (82.50%) patients were 5 to 90 d. The duration from drug withdrawal to liver injury of 39 patients were less than 15 d. Only 1 liver blood vessel damage type had a duration of more than 30 d. After symptomatic treatment, 32 patients improved. Yet 8 cases of hepatic venular occlusive disease caused by gynura segetum were irreversible and had sequela. **Conclusions** In order to reduce the occurrence of drug-induced liver injury, clinical pharmacists should actively promote the prevention and treatment of drug-induced liver injury and help physicians make rational drug therapy to avoid drug abuse and reduce the occurrence of drug-induced liver injury.

Keywords: drug-induced liver injury; clinical pharmacists; digestive department

药物性肝损伤是临床上较为常见的药源性疾病,消化内科是医院主要收治此类疾病的临床科室。现收集 2011—2015 年共 40 例药物性肝损伤的病例,并进行分析探讨,以了解药物性肝损伤的临床特点以及常见的可疑药物,有助于临床识别和防治药物性肝损伤的发生。

1 资料来源

收集 2011 年 1 月—2015 年 12 月某三甲医院消化内科病房的药物性肝损伤病例。纳入标准:

(1) 血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)或直接胆红素(CB)≥2×正常值上限(ULN);或血清天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)和总胆红素(TBil)同时升高,且其中至少有 1 项≥2×ULN^[1]; (2) 发病前有服用肝毒性药物。排除标准:存在病毒性肝病、酒精性肝病、自身免疫性肝病、血吸虫性肝病等其他非药物因素导致的肝病。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

2 方法

每例患者填写药品不良反应报告表,详细记录患者性别、年龄、可疑药品使用情况、药物性肝损伤发生及处理情况,并进行临床分型,将所有数据使用 Excel 软件进行统计分析。

临床分型^[2]:(1)肝细胞损伤型:ALT $\geq 3 \times$ ULN,且 $R [R = (ALT \text{ 实测值}/ALT \text{ ULN}) / (ALP \text{ 实测值}/ALP \text{ ULN})] \geq 5$;(2)胆汁淤积型:ALP $\geq 2 \times$ ULN,且 $R \leq 2$;(3)混合型:ALT $\geq 3 \times$ ULN,ALP $\geq 2 \times$ ULN,且 $2 < R < 5$;(4)肝脏生化学检查异常:若 ALT 和 ALP 达不到上述标准;(5)肝血管损伤型:包括肝窦阻塞综合征/肝小静脉闭塞病、紫癜性肝病、布加综合征等。

3 结果

3.1 一般资料 共收集 40 例药物性肝损伤病例。其中男性 22 例(55.00%),女性 18 例(45.00%),男:女 = 1.22:1。年龄 17 ~ 84 岁,平均年龄为(53.28 \pm 16.31)岁,各年龄段例数及占比见表 1。

表 1 年龄构成情况

年龄/岁	例数	百分比/%
<45	12	30.00
45 ~ <65	16	40.00
≥ 65	12	30.00
合计	40	100.00

注:15 岁以下的患者皆入住儿科病房,消化内科病房收治的患者皆在 15 岁及以上。

3.2 临床表现及分型 40 例患者中有临床症状者 23 例(57.50%),多表现为眼黄尿黄、纳差乏力、皮肤瘙痒、腹胀等。依据肝脏生化学检查结果进行临床分析,肝细胞损伤型 24 例,胆汁淤积型 3 例,混合型 2 例,肝血管损伤型 8 例,肝脏生化学检查异常 3 例。临床分型见表 2。

表 2 临床分型

分型	例数	百分比/%
肝细胞损伤型	24	60.00
胆汁淤积型	3	7.50
混合型	2	5.00
肝血管损伤型	8	20.00
肝脏生化学检查异常	3	7.50
合计	40	100.00

3.3 用药与肝损伤的发生时间 40 例药物性肝损

伤患者中,用药开始到肝损伤发生的时间在 5 ~ 90 d 的为 33 例(82.50%),<5 d 的为 3 例,>90 d 的为 4 例。用药距离肝损伤的发生时间见表 3。在 40 例药物性肝损伤患者中,从停药开始到肝损伤发生的时间 ≤ 15 d 的为 39 例,只有 1 例肝血管损伤型超过 30 d。从停药距离肝损伤的发生时间见表 4。

表 3 用药距离肝损伤发生时间的比较

肝损伤发生的时间/d	例数	百分比/%
<5	3	7.50
5 ~ 90	33	82.50
>90	4	10.00
合计	40	100.00

表 4 停药距离肝损伤发生时间的比较/例

分型	≤ 15 d	≤ 30 d	>30 d
肝细胞损伤型	24	0	0
胆汁淤积型	3	0	0
混合型	2	0	0
肝血管损伤型	7	0	1
肝脏生化学检查异常	3	0	0
合计	39	0	1

3.4 可疑药物种类 本文中可疑药物药理分类参照《临床用药须知》(2015 版)的药品分类方法。所有药物性肝损伤病例中,按药品类别统计,中草药 15 例,中成药 10 例,两者合计超过半数以上。其他依次为抗感染药物 7 例,免疫系统用药 2 例,消化系统用药 2 例,抗痛风药 2 例,心血管系统用药 2 例,内分泌系统用药 1 例。按具体药物统计,土三七导致药物性肝损伤病例最多,达 8 例,其次何首乌 7 例,吡嗪酰胺片 4 例,异烟肼片 3 例,利福平胶囊 3 例,养血清脑颗粒 3 例,别嘌醇片 2 例,可疑药品种类情况详见表 5。

3.5 治疗与预后 40 例药物性肝损伤患者中,所有患者都给予停药及对症治疗。32 例肝功能得到好转或恢复正常,8 例由土三七导致的肝小静脉闭塞症无法逆转,留下后遗症。

4 讨论

药物性肝损伤是指由于药物的应用导致的肝脏损伤,为临床上常见的药物不良反应之一,严重者可导致肝功能衰竭甚至死亡^[3]。据最新数据统计,药物性肝损伤的发病率在欧美等发达国家为 19.1/10 万^[4],而我国尚缺乏确切的流行病学数据。

表5 可疑药品种类情况

药品分类	例次	百分比/%	涉及具体药品(例数)
中草药	15	36.59	土三七(8)、何首乌(3)、制何首乌(1)、含何首乌的中药汤剂(1)、丁香等(1)、黄药子等(1)
中成药	10	24.39	养血清脑颗粒(3)、天麻素注射液(1)、疏血通注射液(1)、天舒胶囊(1)、灵芝胶囊(1)、通心络胶囊(1)、羚羊感冒片(1)、桃红清血丸(含制何首乌)(1)、银耳孢糖胶囊(1)、驱白巴布期片(1)、热淋清片(1)、癃闭舒胶囊(1)、七宝美髯丸(含制何首乌)(1)、舒筋健腰丸(1)
抗感染药物	7	17.07	吡嗪酰胺片(4)、异烟肼片(3)、利福平胶囊(3)、注射用阿奇霉素(1)、利福平注射液(1)、异烟肼注射液(1)、异福酰胺片(1)、阿莫西林克拉维酸钾分散片(1)、氟康唑胶囊(1)
免疫系统用药	2	4.88	硫唑嘌呤片(1)、醋酸泼尼松片(1)
消化系统用药	2	4.88	柳氮磺吡啶肠溶片(1)、奥美拉唑镁肠溶片(1)
抗痛风药	2	4.88	别嘌醇片(2)
心血管系统用药	2	4.88	复方利血平片(1)、阿托伐他汀钙胶囊(1)
内分泌系统用药	1	2.44	盐酸二甲双胍片(1)
合计	41	100.00	

注:部分病例有一种以上“怀疑药品”,故按药品种类统计总例数大于实际病例数40例。

在本次收集的40份药物性肝损伤病例中,男性22例,女性只有18例,女性略少于男性,这与国外研究^[5]的结果不符,他们认为女性对药物可表现出更高的易感性,女性发生药物性肝损伤的风险高于男性。考虑主要由于本研究样本量偏小,故不能代表整体人群情况。从发病年龄来看,>45岁的中老年患者共有28例,占有发病人数的70%,故认为高龄可能是药物性肝损伤发生的重要因素,与国外研究一致^[6]。

药物性肝损伤的诊断缺乏特异性,主要为排他性诊断,肝毒性药物的使用与肝损伤的发生时间对诊断有一定的帮助。根据因果关系评估量表(RUCAM),从用药开始到肝损伤发生的时间在5~90d,则提示药物性肝损伤加分项,若为<5d或>90d则为可疑加分项;从停药开始到肝损伤发生的时间≤15d为可疑加分项,若肝损伤反应发生在用药前,或停药后>15d(肝细胞损伤型)或>30d(胆汁淤积型),考虑肝损伤与药物无关,停止评分。在本研究的40例中,33例患者从用药开始到肝损伤发生的时间为5~90d,7例患者为<5d或>90d。39例患者从停药开始到肝损伤发生的时间<15d,只有1例肝血管损伤型>30d,符合药物性肝损伤的诊断。从临床分型来看,本次病例中肝细胞损伤型最多24例,占比60%,其次为肝血管损伤型8例,占比20%,胆汁淤积型只有3例,占比7.5%。

在本次研究中,由中草药和中成药导致的药物

性肝损伤共有25例,高达62.5%,其他依次为抗感染药物、免疫系统用药、消化系统用药、抗痛风药、心血管系统用药、内分泌系统用药。由于大多数药物都需要在肝脏进行代谢,故都有可能发生药物性肝损伤,只是存在发生率及严重程度的差异。据研究,全球已知共有1100多种上市药物具有潜在肝毒性^[7]。对乙酰氨基酚是欧美发达国家引起药物性肝损伤最主要的原因^[8,9]。而国内报道中药导致药物性肝损伤位于首位^[3],与本研究结果一致。本研究中有8例为土三七导致肝小静脉闭塞症。土三七又名菊三七,含有较高浓度的吡咯烷生物碱,可损伤肝小叶第三带的窦状隙内皮细胞及肝细胞损伤^[10],从而导致肝小静脉闭塞,出现类似肝硬化的表现。而中国民间常将“土三七”当成三七,用于保健,导致肝损事件不断发生,故公众的用药宣教工作尤为重要,作为临床药师应积极参与其中,纠正公众的不合理用药现象,降低一些药物不良反应的发生率。本研究中还有7例是由含何首乌成分的中药导致肝损伤。何首乌为蓼科植物,蒽醌类成分可能是引起肝损伤的主要原因。何首乌在《本草汇言》记载“生用气寒,性敛,有毒;制熟气温,无毒”,认为经过炮制的制何首乌的肝毒性低于生何首乌,但与本研究的例数不完全相符,可能与何首乌的炮制工艺有一定关系。马致洁等^[11]研究发现,何首乌经炮制可减毒,但炮制方法时间对何首乌成分及肝毒性均有影响。但目前《中国药典》中何首

乌的加工过程参数未给出明确限定,还有待进一步研究。此外,本研究中共有 4 例为抗结核药导致的肝损伤,占比较高,因为抗结核药物主要在肝脏代谢,且部分患者可出现特异质反应。一项回顾性队列研究^[12]显示,我国 1996—2005 年文献报道的抗结核药物导致肝损伤的发生率高达 11.90%。异烟肼、利福平、吡嗪酰胺等发生药物性肝损伤的频率较高^[13]。临床药师在实际工作中,应建议医师开展有效的预防措施以减少抗结核药导致的肝脏损伤。抗结核药物治疗期间应每月监测 1 次肝功能(高危患者前 2 个月每 1~2 周 1 次,以后每月 1~2 次),高危患者还可给予预防性保肝治疗^[13]。

大多数药物引起的肝损伤没有特异的解毒剂,首要治疗就是及时停用导致肝损伤的可疑药物,约 95% 患者可以痊愈,对于重型患者可考虑选用 N-乙酰半胱氨酸^[2]。N-乙酰半胱氨酸为还原型谷胱甘肽的前体,可清除氧自由基。本研究中,32 例患者经过停药及保肝对症治疗好转出院,还有 8 例由土三七导致的肝小静脉闭塞症由于已出现病理改变,无法逆转,留下后遗症。

综上所述,我国临床治疗药品种繁多,而公众合理用药知识又较为缺乏,导致临床药物性肝损伤事件时有发生。作为临床药师,应积极推动药物性肝损伤的防治工作。协助医师制定合理的药物治疗方案,避免药物滥用。针对患者及公众积极开展用药宣教,正确看待和合理使用药物。针对已发生的药物性肝损伤应积极上报,发挥预警作用。

参考文献

[1] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 急性药物性肝损伤诊治建议(草案)[J]. 中华消化杂志,2007,27(11):765-

767.
 [2] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 急性药物性肝损伤诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志,2015,31(11):1752-1769.
 [3] LI L,JIANG W,WANG J. Clinical analysis of 275 cases of acute drug-induced liver disease[J]. *Front Med China*,2007,1(1):58-61.
 [4] BJÖRNSSON ES,BERGMANN OM,BJÖRNSSON HK, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland[J]. *Gastroenterology*,2013,144(7):1419-1425.
 [5] LUCENA MI, ANDRADE RJ, KAPLOWITZ N, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex[J]. *Hepatology*,2009,49(6):2001-2009.
 [6] CHALASANI N, FONTANA RJ, BONKOVSKY HL, et al. Causes, Clinical Features, and Outcomes From a Prospective Study of Drug-Induced Liver Injury in the United States[J]. *Gastroenterology*,2008,135(6):1924-1934.
 [7] REUBEN A,KOCH DG,LEE WM. Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: results of a U. S. multicenter, prospective study[J]. *Hepatology*,2010,52(6):2065-2076.
 [8] RUSSO MW,GALANKO JA,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.
 [9] BJÖRNSSON E,JERLSTAD P,BERGQVIST A, et al. Fulminant drug-induced hepatic failure leading to death or liver transplantation in Sweden[J]. *Scand J Gastroenterol*,2005,40(9):1095-1101.
 [10] 宋宇,樊艳华. 土三七所致肝小静脉闭塞病 102 例临床分析[J]. 临床肝胆病杂志,2011,27(5):496-499.
 [11] 马致洁,李晓菲,吕畅,等. 基于肝细胞毒价检测的何首乌炮制工艺比较研究[J]. 中国中药杂志,2015,40(12):2325-2329.
 [12] 夏愔愔,詹思延. 国内抗结核药物不良反应发生率的综合分析[J]. 中华结核和呼吸杂志,2007,30(6):419-423.
 [13] 中华医学会结核病学分会. 抗结核药所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议[J]. 中华结核和呼吸杂志,2013,36(10):732-736.

(收稿日期:2017-03-29)



《安徽医药》关于文稿中法定计量单位的书写要求

本刊法定计量单位实行国务院 1984 年 2 月颁布的《中华人民共和国法定计量单位》,并以单位符号表示,具体使用参照 1991 年中华医学会编辑出版部编辑的《法定计量单位在医学上的应用》一书。注意单位名称与单位符号不可混合使用,如 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{天}^{-1}$ 应改为 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;组合单位符号中表示相除的斜线多于 1 条时,应采用负数幂的形式表示,如 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 应采用 $\text{ng} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式;组合单位中斜线和负数幂亦不可混用,如前例不采用 $\text{ng}/\text{kg} \cdot \text{min}^{-1}$ 的形式。