

药物性肝损伤 184 例病因分析

李园园, 杜林哲

作者单位: 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)药剂科, 江苏 南京 210000

摘要:目的 回顾分析南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)诊断为药物性肝损伤(DILI)病例, 探讨药学监护和用药教育对 DILI 的意义。方法 对 2014 年 3 月至 2019 年 3 月南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)DILI 病人的临床资料, 包括一般情况、临床诊断、肝功能指标、既往用药史、临床症状体征、其他实验室检查, 然后进行统计分析。结果 240 例诊断 DILI 的病人经因果关系评价表(RUCAM)量表筛选出 184 例。病人年龄范围 18~85 岁, 年龄(56.13±14.21)岁, 住院天数(11.40±5.66)d。严重程度分布为轻度损伤 36 例(19.56%), 中度损伤 52 例(28.26%), 重度损伤 89 例(48.37%), 急性肝衰竭 7 例(3.8%)。起病前涉及药物用药天数的中位数为 30 d。导致 DILI 的药物中, 中药 44 例, 中成药 42 例, 降脂药物 22 例, 解热镇痛药 19 例。结论 导致 DILI 最常见的药物是传统中药、中成药、降脂药物和解热镇痛药。应加强对 DILI 的管理和预防, 药师积极开展 DILI 相关的用药监护和用药教育工作, 以降低 DILI 的发生。

关键词: 药物性肝损伤/病因学; 处方; 药物疗法管理; 中草药; 镇痛药; 退热药; 药学监护

Analysis of 184 cases of drug-induced liver damage

LI Yuanyuan, DU Linzhe

Author Affiliation: Department of Pharmacy, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210000, China

Abstracts: Objective To retrospectively review and analyze the cases of drug-induced liver injury (DILI) in Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, and to probe the significance of pharmaceutical monitoring and medication education for DILI. **Methods** Clinical data of DILI patients in our hospital from March 2014 to March 2019, including general conditions, clinical diagnosis, liver function indexes, previous medication history, clinical symptoms and signs, other laboratory tests, were collected and analysed. **Results** A total of 184 cases were chosen from 240 cases of DILI by the Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM). The patient's age ranged from 18 to 85 years, the age was (56.13±14.21) years, and the length of hospital stay was (11.40±5.66) days. The severity distribution was 36 cases (19.56%) with mild injury, 52 cases (28.26%) with moderate injury, 89 cases (48.37%) with severe injury, and 7 cases (3.8%) with acute liver failure. The median of intake duration of the involved drugs was 30 days. Among the drugs causing DILI, 44 were Chinese medicines, 42 were Chinese patent medicines, 22 were lipid-lowering drugs, and 19 were antipyretic and analgesic drugs. **Conclusions** The most common drugs that induce DILI are traditional Chinese medicine, Chinese patent medicine, anti-lipemic agents and antipyretic analgesics. The management and preventive measures of DILI should be strengthened. Pharmacists should pay attention to and actively carry out drug monitoring and medication education about DILI to reduce the occurrence of DILI.

Key words: Drug-induced liver injury/etiology; Prescriptions; Medication therapy management; Drugs, Chinese herbal; Analgesics; Antipyretics; Pharmaceutical care

药物性肝损伤(DILI)是指由各类处方或非处方药品、保健品和膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝损伤^[1]。我国由于缺乏大规模面向社会的 DILI 流行病学数据, 因此 DILI 的确切发病率尚不清楚, 急性 DILI 约占住院急性肝损伤的 20%^[2]。通过回顾性分析南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)住院 DILI 用药和肝损严重分类情况, 讨论 DILI 的一般管理和预防, 并阐述药学监护和药学教育在 DILI 中的重要意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。筛选南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)2014 年 3 月至 2019 年 3 月诊断中有 DILI 病历。纳入标准: (1)符合中华医学会肝病学会分会药物性肝病学组制定的《药物性肝损诊治指南》中临床诊断标准者^[2], 完整的 DILI 诊断应包括诊断命名、临床类型、病程、RUCAM 评分结果、严重程度分级^[2]; (2)进行因果关系评价表(RUCAM)评

分,分值大于8分为极可能,分值6~8分为很可能,分值3~5分为可能,分值1~2分为不太可能,分值<1分可排除。

1.2 临床分型标准 依据医学科学国际组织委员会(CIOMS)标准^[1]进行分型,其中R为(丙氨酸转氨酶(ALT)/正常范围上限ULN)/(碱性磷酸酶(ALP)/ULN),类型分为三种,分别是:①肝细胞损伤型:R≥5且ALT≥3ULN;②胆汁淤积型:R≤2且ALP≥2ULN;③混合型:2<R<5且ALT≥3ULN,ALP≥2ULN。根据DILI的临床类型选用适当的药物治疗,例胆汁淤积型可选用熊去氧胆酸和腺苷蛋氨酸^[2]。

1.3 严重程度 依据我国相关的肝衰竭指南,严重程度分为5个等级^[2]。

1.4 分析方法 回顾性分析记录病历中病人的一般情况、临床诊断、肝功能指标(ALT、AST、TBIL等)、既往用药史、临床症状体征、其他实验室检查和临床转归等情况。

1.5 统计学方法 采用SPSS 20.0软件对数据进行处理。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数数据以例(%)表示。

2 结果

2.1 一般资料 有药物性肝损的病人共240例,纳入RUCAM评分≥3的病人共184例,RUCAM评分1~2分病人41例,RUCAM评分小于1分病人25例。其中男性76例(41.30%),女性108例(58.70%)。年龄范围18~85岁,年龄(56.13±14.21)岁。住院天数(11.40±5.66)d。5例病人既往有DILI史。

2.2 DILI分型和严重程度 184例DILI病人中肝细胞损伤型134例(72.83%),胆汁淤积型19例(10.33%),混合型31例(16.85%)。其病人严重程度分布为轻度损伤36例(19.56%),中度损伤52例(28.26%),重度损伤89例(48.37%),ALF 7例(3.8%)。其中17例治愈,161例好转,6例未愈。

2.3 起病前用药天数分布 DILI起病前,病人药物服用天数的中位数为30d,其中15d内发生的有33例(17.93%)。16~30d的46例(25.00%),31~60d的19例(10.33%),60d以上的25例(13.59%),未提供确切时间的有61例(33.15%)。

2.4 涉及药物 中药44例,中成药42例,降脂类药物22例,解热镇痛药19例,抗菌药物9例,甲亢治疗药物9例,抗肿瘤药7例,保健品7例,保健品种类不详,见表1。病人同时服药1~2种103例、3~5种药物的病人46例、6~9种14例、12种药物1例。

44例服用中药病人大多数中药成分不详。根据中成药含有主要成分,42例服用中成药在中国HepaTox网站有收录的有24例,例如骨康胶囊主要

成分有补骨脂、前列欣主要成分丹参、蒲参胶囊主要成分何首乌等。DILI相关的西药38种,收录于中国HepaTox网站的有24种,收录于美国LiverTox网站的有37种,均述有肝毒性信息,包括肝损伤机制、转归和管理等,见表1。

表1 药物性肝损伤(DILI)涉及药物情况

药物种类	例数	药物名称
中药	44	何首乌 ^a 、黄芪 ^a 、补骨脂 ^a
中成药	42	骨康、蒲参、复方紫灵、癸闭舒、前列欣、仙灵骨葆、润燥
降脂药	22	阿托伐他汀 ^{ab} 、瑞舒伐他汀 ^{ab} 、氟伐他汀 ^{ab} 、非诺贝特 ^{ab}
解热镇痛药	19	对乙酰氨基酚 ^{ab} 、双氯芬酸钠 ^{ab} 、尼美苏利 ^{ab} 、布洛芬 ^{ab} 、塞来昔布 ^{ab}
抗甲状腺药物	9	丙硫氧嘧啶 ^{ab} 、甲巯咪唑 ^{ab}
抗菌药物	9	伏立康唑 ^{ab} 、莫西沙星 ^b 、左氧氟沙星 ^{ab} 、头孢地尼 ^b 、异烟肼 ^{ab} 、利福平 ^{ab} 、利福喷丁 ^{ab} 、乙胺丁醇 ^b 、阿奇霉素 ^{ab}
抗肿瘤药物	7	氟尿嘧啶 ^{ab} 、吉西他滨 ^{ab} 、奥沙利铂 ^{ab} 、比卡鲁胺 ^{ab} 、环磷酰胺 ^{ab} 、唑来膦酸 ^{ab} 、戈舍瑞林 ^{ab} 、西妥珠单抗 ^b 、伊立替康 ^b 、多西他赛 ^b 、阿帕替尼
降糖药物	5	格列齐特 ^b 、二甲双胍 ^{ab} 、阿卡波糖 ^{ab}
胃药	2	奥美拉唑 ^{ab}
抗痛风药	2	秋水仙碱 ^b
抗癫痫药	1	丙戊酸钠 ^b
抗风湿药	1	英夫利昔单抗 ^{ab}

注:a收录于中国HepaTox网站,b收录于美国LiverTox网站

3 讨论

3.1 相关药物 本研究结果显示中药和中成药导致DILI比重较高,分别占23.91%和22.82%,总占比46.73%。其在DILI所占构成比在不同国家和地区的报道差异很大(15.5~67.19%)^[3-6],本研究中所占比例偏高。降脂类药物至DILI比重占11.96%,主要为阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、氟伐他汀、非诺贝特,较Zhou等^[3](1.2%)和宋文霞等^[6](7.2%)研究较高。本研究中导致DILI使用解热镇痛药占比10.32%,明显低于欧美研究,一项西班牙10年研究中解热镇痛药占比14.55%^[7]。中国的DILI与欧洲和美国的病因不同。非甾体抗炎药在西方人群中广泛应用,DILI的最常见病因,在中国并不常见^[3]。

3.2 DILI的管理 DILI的管理包括医护药人员熟悉引起急性肝损伤的常见药物;采用RUCAM精准评估,避免错误地将药物标记为不安全药物和不确定伤害的实际原因;掌握药物的停药标准。但对于某些导致ALT或其他肝功能指标轻度升高的药物,药物可持续使用。病人无症状、肝功能指标低水平升高或恢复正常(或基线),这种现象被称为“药物耐受性”或“药物的适应性反应”。需要认识到药物耐受性,以防止早期停止有益治疗^[8]。FDA建议,在

药物临床试验中有下列情况时应停止治疗:①ALT/AST超过8倍ULN;如果ALT升高大于8倍ULN,应考虑停用药物,因为这通常被认为是其中DILI可能进展为ALF,成为不可逆肝损;②ALT/AST超过5倍ULN超过2周的持续时间;③ALT/AST超过3倍ULN,且TBIL大于2倍ULN或INR > 1.5;④ALT/AST > 3倍ULN,出现右上腹部疼痛或压痛、发热、瘙痒、疲劳、恶心、呕吐和/或嗜酸性粒细胞增多(> 5%)^[9]。一般不提倡在上述情况下应用导致DILI的药物,除非严重疾病,如活动性肺结核,在没有替代疗法可用时,可采用脱敏-再应用策略。

3.3 DILI的预防 预防DILI的策略主要是:避免对有潜在慢性肝病的病人应用具有潜在的肝毒性药物,或者避免被确定为具有发展DILI的遗传(药物基因组学和DILI特定生物标志物)或其他风险因素的病人应用肝毒性药物。对既往出现DILI病人,教育病人导致其DILI的药物种类,应避免病人再次服用与导致DILI药物有相同或相似化学成分的其他种类药物^[10]。

3.4 DILI的个体化药学监护 随着临床药师队伍的扩大,临床药师用药教育和药学门诊用药咨询的工作不断开展,越来越多药师可参与到DILI病人的个体化药学监护中^[11-14]。

在药学服务中建立DILI相关的工作模式^[15],首先建立DILI临床安全用药数据库,内容包括病人的基础信息、疾病信息、用药信息和可疑DILI用药数据库;其次建立医-药-患互动服务模式,依据安全用药数据库,医师与药师共同探讨可疑DILI药物,实现临床医师与临床药师的快速协诊服务模式^[15],并建议临床医师避免选用可疑药物,如必须用药,提醒病人定期监测肝功能。上述服务模式可为病人建立个体化的药物安全使用手册,可积极的预防DILI的再次发生,提高病人临床用药安全。

3.5 DILI用药教育 用药教育作为病人教育内容的一部分,侧重于提供治疗药物方案信息,可积极推动药物合理使用,有效促进病人用药依从性和安全性^[16],是临床药师和门诊药师工作中的重要一部分。在美国有33.8%的医院有药师对病人进行用药教育^[17]。药师针对病人的具体用药,对易发生肝损伤药物要着重教育。例如镇痛药不可自动增加用药剂量或用药频次,而引起用药剂量过大。对社区老人、学校学生等群体进行正确用药教育教学,以期从学生开始培养民众的正确用药能力^[18]。

Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7): 950-966.

- [2] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(11): 1752-1769.
- [3] ZHOU Y, YANG L, LIAO Z, et al. Epidemiology of drug-induced liver injury in China: a systematic analysis of the Chinese literature including 21, 789 patients [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 25(7): 825-829.
- [4] NAVARRO V J, BARNHART H, BONKOVSKY H L, et al. Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. drug-induced liver injury network [J]. *Hepatology*, 2014, 60(4): 1399-1408.
- [5] 齐芬. 急性药物性肝损伤临床调研及其HSOS基础性研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2018.
- [6] 宋文霞, 成明建, 欧忠顺, 等. 236例药物性肝损伤的分析[J]. *中国当代医药*, 2018, 25(15): 98-101.
- [7] ANDRADE RJ, LUCENA MI, FERNÁNDEZ MC, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period [J]. *Gastroenterology*, 2005, 129(2): 512-521.
- [8] STINE JG, LEWIS JH. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 10(4): 517-536.
- [9] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation [EB/OL]. [2019-10-10] www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/drug-induced-liver-injury-premarketing-clinical-evaluation2009-07.
- [10] 中华中医药学会肝胆病分会, 中华中医药学会中成药分会. 中草药相关肝损伤临床诊疗指南[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(7): 1165-1172.
- [11] 尹小萍, 王辰. 临床药师对抗菌药物致急性药物性肝损伤的药学监护[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2017, 17(10): 1434-1436.
- [12] 何鑫, 刘丽华, 马红玲, 等. 药物性肝损伤的临床药学监护[J]. *中国药师*, 2015, 18(12): 2107-2109.
- [13] 杨勇, 刘心霞. 抗结核药所致药物性肝损伤患者的药学监护[J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(19): 3060-3068.
- [14] 康雷, 林孝威, 王国栋, 等. 药物性肝损伤药学实践探索[J]. *中国药师*, 2017, 20(11): 2025-2029.
- [15] 程遥, 王景红, 杨洋, 等. 基于对药物性肝损伤的药学服务探讨中药临床药师的服务模式[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2017, 17(12): 1703-1704.
- [16] 唐凤敏, 王斌. 国内外患者用药教育现状浅析[J]. *中国药房*, 2013, 24(13): 1245-1248.
- [17] PEDERSEN CA, SCHNEIDER PJ, SCHECKELHOFF DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Monitoring and patient education - 2015 [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2016, 73(17): 1307-1330.
- [18] WEN MF, LIN SJ, YANG YH, et al. Effects of a national medication education program in taiwan to change the public's perceptions of the roles and functions of pharmacists [J]. *Patient Educ Couns*, 2007, 65(3): 303-310.

参考文献

- [1] CHALASANI NP, HAYASHI PH, BONKOVSKY HL, et al. *ACG*

(收稿日期: 2019-10-21, 修回日期: 2019-11-19)