

## 药物性肝损伤 139 例回顾性分析

孙晓楠<sup>1</sup>, 吕萌<sup>2</sup>, 程国亭<sup>1</sup>(1. 宣城市中心医院药剂科, 安徽省宣城市 242000; 2. 郑州大学附属儿童医院 河南省儿童医院  
郑州儿童医院药学部, 河南省郑州市 450000)

[关键词] 药物; 肝损伤; RUCAM 量表; 病因

[摘要] 目的 探讨某医院药物性肝损伤(DILI)患者的临床特点、病因构成及应对策略。方法 采用 Roussel Uelaf 因果关系(RUCAM)量表选择某医院 DILI 患者 139 例, 收集其临床资料, 分析其临床特点和用药情况。结果 RUCAM 量表共筛选出 139 例 DILI, 患者 45~59 年龄段占比最高(38.85%), 61.15% 患者有临床表现, 其中以纳差最多见。药物性肝损伤以肝细胞损伤型最多(87.05%)。肝细胞损伤型治疗有效率高于胆汁淤积型和混合型。共涉及 88 种可疑药物, 排名前 3 位依次为抗结核药物、抗肿瘤药物和中药。51.08% 患者联用 2 种以上可疑药物。结论 DILI 隐蔽性强, 可由多种药物引发, 应提高对 DILI 的认识和预防, 从而降低 DILI 的发生。

[中图分类号] R575

[文献标识码] A

### Retrospective analysis of 139 cases of drug-induced liver injury

SUN Xiaonan<sup>1</sup>, LYU Meng<sup>2</sup>, CHENG Guoting<sup>1</sup>

(1. Department of Pharmacy, Xuancheng Central Hospital, Xuancheng, Anhui 242000, China; 2. Department of Pharmacy, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou, Henan 450000, China)

[KEY WORDS] drug; liver injury; RUCAM scale; cause of disease constitution

[ABSTRACT] **Aim** To explore clinical characteristics, cause of disease constitution and coping strategies of patients with drug-induced liver injury (DILI) in a hospital. **Methods** The Roussel Uelaf causality relationship (RUCAM) scale was used to select 139 patients with DILI in a hospital. The clinical data of patients were collected, and the clinical characteristics and drug use were analyzed. **Results** A total of 139 patients of DILI were screened by the RUCAM scale. 45~59 age group accounted for the highest proportion (38.85%) and 61.15% of patients had clinical manifestations, among which anorexia (35.97%) was the most common. The main clinical type of the drug-induced liver injury was the hepatocyte injury type (87.05%). The treatment efficiency of hepatocyte type was higher than the cholestasis type and the mixed type. A total of 88 kinds of suspicious drugs were involved in this study, in which the top three were anti-tuberculosis drugs, anti-tumor drugs and traditional Chinese medicine. 51.08% of patients were combined with two or more suspicious drugs. **Conclusions** DILI is highly concealed and could be triggered by a variety of drugs. The awareness and prevention of DILI should be improved to reduce the occurrence of DILI.

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是指由处方或非处方化学药品、生物制剂、传统中药、天然药、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<sup>[1]</sup>, 迄今国内外已报道约 1 000 余种上市药物可导致肝损害<sup>[2]</sup>, 欧美国家流行病学报道 DILI 发生率约(1~20)/10 万<sup>[3]</sup>。目前

国内缺乏大样本横断面以及前瞻性 DILI 队列研究, 故无 DILI 患病率、发生率等数据<sup>[4]</sup>。本研究通过对本院 DILI 患者的临床特点和用药情况等进行回顾性分析, 旨在早预防、早识别 DILI, 为临床 DILI 用药提供参考, 以减少 DILI 的发生。

[收稿日期] 2021-06-13

[修回日期] 2022-01-20

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20190975)

[作者简介] 孙晓楠, 硕士, 主管药师, 研究方向为抗感染临床药学及合理用药, E-mail 为 treeflowera@163.com。

## 1 资料和方法

### 1.1 病例选择

回顾性检索本院 2013 年 1 月—2020 年 12 月住院诊断为药物性肝损伤、药物性肝损害、药物性肝病、药物性肝炎的患者。纳入标准:①发病前有明确使用可疑药物史;②临床有纳差、乏力、小便黄、腹部不适、恶心及呕吐等表现,皮肤巩膜黄染、肝区疼痛等体征;③排除其他肝损伤;④采用 Roussel Uelaf 因果关系 (RUCAM) 量表<sup>[5]</sup>评估是否肝损伤, RUCAM $\geq 3$  分。共纳入患者 139 例,其中男 61 例,女 78 例,年龄 (53.24 $\pm$ 14.65) 岁,45~59 年龄段最多 (54 例,38.85%)。

### 1.2 临床分型

根据国际医学组委会 (CIOMS)、美国药物肝毒性指导委员会标准<sup>[6]</sup>分为 4 型:①肝细胞损伤型: R $\geq 5$  且丙氨酸氨基转氨酶 (ALT) $\geq 3 \times$  正常值上限 (ULN);②胆汁淤积型: R $\leq 2$  且碱性磷酸酶 (ALP) $\geq 2 \times$  ULN;③混合型: 2<R<5, 且 ALT $> 3 \times$  ULN, ALP $\geq 2 \times$  ULN;④肝血管损伤型: 包括肝窦阻塞综合征 (SOS)、紫癜性肝病 (PH) 及布加综合征 (BCS)。R=(ALT/ULN)/(ALP/ULN)。

### 1.3 严重程度及临床转归

依据药物性肝病学组制定的分级标准<sup>[5]</sup>,结合患者临床症状及 ALT、ALP、TBIL、国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 等指标,将严重程度分为 5 个等级。临床转归根据美国胃肠病学学会判定标准<sup>[7]</sup>分为治愈、好转和未愈,治愈+好转为有效。其中自动出院及出院时未查肝功能指标均视为未愈。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,计数数据以例 (%) 表示。 $P < 0.05$  为差异有显著性。

## 2 结果

### 2.1 临床症状的分布

38.85% 患者无明显临床症状,常规体检时发现肝功能指标异常。61.15% 患者有临床表现,其中以纳差最多见,其次为乏力、腹部不适等 (表 1)。

### 2.2 临床分型和严重程度的分布

139 例 DILI 中,临床分型以肝细胞损伤型最多 (表 2)。肝损伤严重程度 1 级 98 例 (70.50%), 2

级 16 例 (11.51%), 3 级 21 例 (15.11%), 4 级 4 例 (2.88%)。

表 1 药物性肝损伤患者的临床症状分布 (n=139)

单位:例 (%)

| 临床症状        | 分布         | 临床症状 | 分布        |
|-------------|------------|------|-----------|
| 无明显临床症状     | 54 (38.85) | 皮肤瘙痒 | 12 (8.63) |
| 纳差          | 50 (35.97) | 皮疹   | 3 (2.16)  |
| 乏力          | 47 (33.81) | 腹泻   | 3 (2.16)  |
| 腹痛、腹胀、上腹部不适 | 34 (24.46) | 腹水   | 2 (1.44)  |
| 皮肤、巩膜黄染     | 29 (20.86) | 发热   | 2 (1.44)  |
| 小便黄         | 29 (20.86) | 肝区疼痛 | 2 (1.44)  |
| 恶心、呕吐       | 21 (15.11) | 口苦   | 1 (0.72)  |

### 2.3 不同肝损伤类型临床转归的比较

患者住院天数 (12.60 $\pm$ 6.84) 天,其中胆汁淤积型和混合型治疗有效率低于肝细胞损伤型 ( $P < 0.05$ ; 表 2)。

表 2 不同肝损伤类型临床转归的比较

单位:例 (%)

| 类型     | n   | 治愈         | 好转         | 未愈         | 有效                     |
|--------|-----|------------|------------|------------|------------------------|
| 肝细胞损伤型 | 121 | 16 (13.22) | 69 (57.02) | 36 (29.75) | 85 (70.25)             |
| 胆汁淤积型  | 5   | 0          | 2 (40.00)  | 3 (60.00)  | 2 (40.00) <sup>a</sup> |
| 混合型    | 11  | 0          | 4 (36.36)  | 7 (63.64)  | 4 (36.36) <sup>a</sup> |
| 肝血管损伤型 | 2   | 0          | 2 (100%)   | 0          | 2 (100.00)             |

注:a 为  $P < 0.05$ , 与肝细胞损伤型比较。

### 2.4 可疑药物的分布

139 例患者用药共涉及 88 个品种,51.08% 患者联用 2 种及以上可疑药物,因此药物引起 DILI 的总例次为 247 例次。排名前 3 位依次为抗结核类药物、抗肿瘤类药物和中药类药物 (表 3)。在抗结核药物导致的 17 例肝损害患者中 (55 例次), 2 例药名不明, 1 例单用异烟肼, 其余 14 名均使用联合非复合制剂抗结核药 (H、R、Z 和 E 等的三联及四联)。

本研究 DILI 涉及 74 种西药,其中 47 种收录于中国 HepaTox 网站,64 种收录于美国 LiverTox 网站,均记录有肝毒性相关信息。34 例中药的组分大多不详,明确组分者仅 9 例。另有 1 例保健品、11 例包括民间偏方无法得知具体药物名称 (表 3)。

## 3 讨论

本研究 38.85% 患者无临床症状,说明 DILI 具

表 3 引起 DILI 的可疑药物品种及构成比( $n=247$ )

| 药物种类   | 品种数 | 例次(%)     | 药物名称(例次)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------|-----|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 抗结核类   | 5   | 55(22.27) | 异烟肼 <sup>ab</sup> (15)、利福平 <sup>ab</sup> (13)、吡嗪酰胺 <sup>ab</sup> (13)、乙胺丁醇 <sup>b</sup> (13)、利福喷汀 <sup>ab</sup> (1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 抗肿瘤类   | 20  | 46(18.62) | 顺铂 <sup>ab</sup> (6)、甲氨蝶呤 <sup>ab</sup> (5)、紫杉醇 <sup>ab</sup> (5)、奥沙利铂 <sup>ab</sup> (4)、表柔比星(4)、多西他赛 <sup>b</sup> (4)、环磷酰胺 <sup>b</sup> (3)、氟尿嘧啶 <sup>ab</sup> (2)、卡培他滨 <sup>ab</sup> (2)、氟他胺 <sup>ab</sup> (1)、戈舍瑞林 <sup>b</sup> (1)、吉非替尼 <sup>ab</sup> (1)、吉西他滨 <sup>ab</sup> (1)、卡铂 <sup>ab</sup> (1)、来那度胺(1)、培美曲塞 <sup>b</sup> (1)、培唑帕尼 <sup>b</sup> (1)、疏嘌呤 <sup>ab</sup> (1)、伊马替尼 <sup>ab</sup> (1)、异环磷酰胺 <sup>ab</sup> (1) |
| 中药类    | >3  | 34(13.77) | 何首乌 <sup>a</sup> (6)、土三七 <sup>a</sup> (2)、雄黄 <sup>a</sup> (1)等                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 心血管系统类 | 14  | 26(10.53) | 阿托伐他汀 <sup>ab</sup> (4)、硝苯地平 <sup>ab</sup> (4)、氨氯地平 <sup>ab</sup> (3)、阿司匹林 <sup>ab</sup> (2)、普萘洛尔 <sup>ab</sup> (2)、非诺贝特 <sup>ab</sup> (2)、利血平 <sup>ab</sup> (1)、厄贝沙坦 <sup>ab</sup> 、氢氯噻嗪(1)、氟伐他汀 <sup>ab</sup> (1)、尼群地平(1)、普伐他汀 <sup>ab</sup> (1)、辛伐他汀 <sup>ab</sup> (1)、依那普利 <sup>ab</sup> (1)、吲达帕胺 <sup>b</sup> (1)                                                                                                             |
| 抗菌类    | 7   | 12(4.86)  | 左氧氟沙星 <sup>ab</sup> (5)、阿奇霉素 <sup>ab</sup> (2)、阿莫西林克拉维酸 <sup>ab</sup> (1)、青霉素 <sup>ab</sup> (1)、头孢丙烯(1)、头孢克肟 <sup>a</sup> (1)、头孢噻肟 <sup>ab</sup> (1)                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 中成药类   | >9  | 12(4.86)  | 地榆升白(2) <sup>a</sup> 、仙灵骨葆(2) <sup>a</sup> 、复方紫灵(1) <sup>a</sup> 、脑心通(1) <sup>a</sup> 、芪血(1) <sup>a</sup> 、芩黄喉症(1) <sup>a</sup> 、西洋参(1) <sup>a</sup> 、心脉通(1) <sup>a</sup> 、血府逐瘀(1) <sup>a</sup> 等                                                                                                                                                                                                                                  |
| 降糖类    | 4   | 12(4.86)  | 二甲双胍 <sup>ab</sup> (8)、格列美脲(2)、阿卡波糖 <sup>ab</sup> (1)、瑞格列奈 <sup>ab</sup> (1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 激素类    | 5   | 9(3.64)   | 泼尼松(4)、米非司酮 <sup>b</sup> (2)、甲泼尼龙(1)、氢化可的松(1)、炔诺酮(1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 精神神经类  | 9   | 9(3.64)   | 阿普唑仑 <sup>b</sup> (1)、奥氮平 <sup>ab</sup> (1)、丙戊酸钠 <sup>b</sup> (1)、氟西汀 <sup>ab</sup> (1)、喹硫平 <sup>ab</sup> (1)、劳拉西泮 <sup>b</sup> (1)、帕罗西汀 <sup>b</sup> (1)、曲唑酮 <sup>ab</sup> (1)、文拉法辛 <sup>b</sup> (1)                                                                                                                                                                                                                              |
| 抗甲状腺类  | 2   | 6(2.43)   | 甲巯咪唑 <sup>ab</sup> (4)、丙硫氧嘧啶 <sup>ab</sup> (2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 抗痛风类   | 3   | 5(2.02)   | 秋水仙碱 <sup>b</sup> (3)、别嘌醇 <sup>ab</sup> (1)、非布司他 <sup>ab</sup> (1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 其他     | 5   | 7(2.83)   | 来氟米特 <sup>ab</sup> (2)、泮托拉唑 <sup>b</sup> (2)、恩替卡韦 <sup>b</sup> (1)、双氯芬酸钠 <sup>b</sup> (1)、重组人促红素 <sup>b</sup> (1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 保健品    | >1  | 2(0.81)   | 生血养发胶囊(1)等                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 除草剂    | 1   | 1(0.40)   | 乙羧氟草醚(1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 不详     | 不详  | 11(4.45)  | 不详                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

注:a 为收录于中国 HepaTox 网站,b 为收录于美国 LiverTox 网站。因部分患者同时使用 2 种及以上可疑药品,故 DILI 总例次为 247 例次。

有隐蔽性,61.15% 患者兼有乏力、纳差、腹胀等症状,其临床表现无特异性,因此,临床上应详细询问患者的用药史避免漏诊 DILI。139 例 DILI 患者中,肝细胞损伤型最多(87.05%),较潘晨等<sup>[8]</sup>(60.28%)和 Shen 等<sup>[9]</sup>(51.39%)报道的数据较高,考虑主要是由于本研究样本数量较小,所以存在差异。

本研究显示,引起 DILI 的前 3 位药物分别是抗结核药物、抗肿瘤药物、中药。中药引发 DILI 位居第三,这与中药用药不规范,加之传统观念认为中药为纯天然制剂、无毒性作用<sup>[10]</sup>以及中药组本身复杂<sup>[11]</sup>等有关。因 34 例中药中仅有 9 例成分明确,故将中药作为一个整体与各类西药进行比较,未按功效进行分类,也可能导致了中药在 DILI 中的高占比。国内多项研究报道,中药在引发 DILI 中具有高占比,应予以高度重视<sup>[8]</sup>。

DILI 的发生多与联合用药有关,本次调查中 51.08% 患者联用 2 种及以上可疑药物,排名前 3 位依次为抗结核类药物、抗肿瘤类药物和中药类药物。联合用药中有中药、亦有西药,由于目前尚不清楚 DILI 的发病机制,因此,临床上选用药物时应

尽量防止联用多药,尤其需要避免具有肝毒性药物之间的联用。必须联用药物时,用药前应查询相关资料了解药物之间是否有导致肝毒性的相互作用。

本研究发现,在防止患者发生 DILI 的过程中,药师干预度相对较低。因此强烈建议建立 DILI 相关的药学服务工作模式<sup>[12]</sup>,首先,建立 DILI 临床安全用药数据库及可疑药物数据库等;其次,建立医-药-患互动服务模式,通过药学问诊、医嘱整合对患者的用药史进行初步分析,查找导致 DILI 的可疑药物,完善 DILI 安全用药数据库,通过上述药学服务模式,建立以患者为中心的个体化药物安全使用手册,同时将其运用于临床,可为临床医师提供安全用药参考,可积极预防 DILI 的发生及再发生。

综上所述,DILI 隐匿性强,可由多种药物引发,应提高对 DILI 的认识和预防,由于各年龄段均可发生 DILI,因此针对 DILI 的合理用药健康教育,应覆盖所有人,同时加强对学校学生等特殊群体进行正确用药相关教学,以期从学生时期开始培养正确用药能力<sup>[13]</sup>,从而降低 DILI 的发生。

#### [参考文献]

[1] CHALASANI N L. ACG clinical guideline: the diagnosis and man-

- agement of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7): 950-966.
- [2] HAMILTON L A, COLLINS-YODER A, COLLINS R E. Drug-induced liver injury[J]. *AACN Adv Crit Care*, 2016, 27(4): 430-440.
- [3] BJÖRNSSON E S, BERGMANN O M, BJÖRNSSON H K, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(7): 1419-25, 1425. e1; quiz e19-20.
- [4] 杨鸣,李志国,窦豆,等. 中国大陆药物性肝损伤流行病学研究的现状分析[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2020, 30(1): 13-16.
- [5] 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. *肝脏*, 2015, 31(10): 750-767.
- [6] BÉNICHOU C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting[J]. *J Hepatol*, 1990, 11(2): 272-276.
- [7] THE AMERICAN COLLEGE OF GASTROENTEROLOGY. ACG clinical: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7): 950-967.
- [8] 潘晨,沈素. 15336 例药物性肝损伤的临床特点分析[J]. *临床药物治疗杂志*, 2018, 16(9): 43-47.
- [9] SHEN T, LIU Y X, SHANG J, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(8): 2230-2241.
- [10] 范颖,赵红,谢雯. 中国首部《药物性肝损伤防治指南》解读[J]. *中华全科医师杂志*, 2016, 15(6): 416-420.
- [11] ZHU C W, WANG H N, YUAN J L, et al. Clinical features of drug-induced liver injury: an analysis of 445 cases[J]. *J Clin Hepatol*, 2018, 2(34): 354-358.
- [12] 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, 1707.
- [13] WEN M F, LIN S J, YANG Y H, 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.
- (此文编辑 朱雯霞)

(上接第 390 页)

综上所述,不同分期乳腺癌患者 TIC 参数、分子生物学标志物阳性表达情况不同,其中 TIC 参数在乳腺癌分期评估中效能显著,提示超声造影技术可作为分子生物学标志物检查的替代手段,为临床乳腺癌病情评估提供依据。

#### [参考文献]

- [1] VOURTSIS A, BERG W A. Breast density implications and supplemental screening[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(4): 1762-1777.
- [2] 黄胜超,邱璞,陈英毓,等. 真核细胞起始因子 4E 和 Krüppel 样因子 4 在乳腺癌的表达及其临床意义[J]. *中华实验外科杂志*, 2021, 38(4): 623-625.
- [3] 高杏娜,王宏桥,周茂平,等. 超声造影诊断富血供的涎腺多形性腺瘤与 Warthin 瘤的价值[J]. *中国超声医学杂志*, 2021, 37(2): 121-124.
- [4] HAGA M, HIRAI T, NAKAI T, et al. Evaluation of background parenchymal enhancement in breast contrast-enhanced ultrasound with Sonoazoid[J]. *J Med Ultrason*, 2020, 47(4): 591-601.
- [5] WILSON S R, LYSHCHIK A, PISCAGLIA F, et al. CEUS LI-RADS: algorithm, implementation, and key differences from CT/MRI[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2018, 43(1): 127-142.
- [6] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2013 版)[J]. *中国癌症杂志*, 2013, 23(8): 637-684.
- [7] FAHAD U M. Breast cancer: current perspectives on the disease status[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1152: 51-64.
- [8] DEPRETTO C, BORELLI A, LIGUORI A, et al. Contrast-enhanced mammography in the evaluation of breast calcifications: preliminary experience[J]. *Tumori*, 2020, 106(6): 491-496.
- [9] YU H, YANG C, JIAN L, et al. Sulfasalazine-induced ferroptosis in breast cancer cells is reduced by the inhibitory effect of estrogen receptor on the transferrin receptor[J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(2): 826-838.
- [10] POP L, SUCIU I D, IONESCU O, et al. The dual blockade in the neoadjuvant setting of Her-2 positive early-stage breast cancer[J]. *J Med Life*, 2019, 12(4): 329-331.
- [11] CONSTANTINOU C, PAPADOPOULOS S, KARYDA E, et al. Expression and clinical significance of claudin-7, PDL-1, PTEN, c-Kit, c-Met, c-Myc, ALK, CK5/6, CK17, p53, EGFR, Ki67, p63 in triple-negative breast cancer-a single centre prospective observational study[J]. *In Vivo*, 2018, 32(2): 303-311.
- (此文编辑 朱雯霞)