

• 药物不良反应 •

药物性肝损伤病例分析

蔡丽秋(厦门大学附属第一医院杏林分院药学部 厦门 361022)

摘要:目的 探讨引起药物性肝损伤的原因、临床表现、临床分型和预后。方法 以“药物性肝损伤”为关键词,检索2000~2012年万方数据库文献,记录患者性别、年龄、用药种类、临床表现、临床分型和预后的相关数据进行总结分析。结果 61篇文献符合纳入标准,共记录7273例患者性别、年龄,其中男性3714例(51.07%),女性3559例(48.93%),年龄最小的1岁,最大的91岁,平均年龄46.38岁。61篇文献记录了7273例患者用药信息,引起DILI的药物排列前5位的分别是:中(成)药1868例(25.68%)、抗结核药1398例(19.22%)、抗菌药物965例(13.27%)、抗肿瘤药606例(8.33%)、解热镇痛药401例(5.51%)。54篇文献6453例记录了临床表现,其中乏力3184例(49.34%)、黄疸尿黄2974例(46.09%)、纳差2132例(33.04%)、恶心1544例(23.93%)等。52篇文献记录了6471例临床分型,其中肝细胞型损伤4001例(61.83%),胆汁淤积型1399例(21.62%),混合型922例(14.25%)。54篇文献记录了6393例预后,其中治愈+好转5916例(92.54%),无效、自动出院、恶化及死亡477例(7.46%)。结论 临床上可引起药物性肝损伤的药物很多,中(成)药和抗结核药是引起药物性肝损伤的重要原因,临床应用此类药物时应注意监测肝功能。临床医生应提高对本病的认识和诊断意识。

关键词:药物性肝损伤;中(成)药;抗结核药

中图分类号:R969.4 文献标识码:B 文章编号:1006-3765(2014)-07-0431-0183-03

药物性肝损伤(Drug induced liver injury, DILI)是指药物在治疗过程中,由于药物或其代谢产物所引起的肝细胞毒性损害或肝脏对药物及其代谢产物的过敏反应所致的疾病,也称药物性肝炎^[1]。近年来,随着新药种类的不断增长以及在临床上的广泛应用,药物性肝损伤已成为当前临床上主要的医源性疾病之一,给患者及社会带来不同程度的经济负担。为了解引起药物性肝损伤的主要药物种类、临床表现、临床分型及预后,本文通过检索万方数据库有关药物性肝损伤的文献记载,总结并归纳了相关数据,为临床安全、合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 以“药物性肝损伤”为关键词,检索万方数据库2000年至2012年刊载的在线相关文献,共搜索到“药物性肝损伤”、“药物性肝损害”、“药物性肝炎”、“药物性肝病”等564篇文献,其中有61篇符合本文入选标准^[2],即①发病前有明确的服药史;②用药后肝功能检查ALT或TB单项升高,并超过正常上限的2倍,或AST、ALP和TB均升高,而其中有一项超过正常上限的2倍;③排除甲、乙、丙、丁、戊型肝炎,巨细胞病毒性肝炎,EB病毒性肝炎,酒精性肝炎,脂肪肝等;或原有病毒性肝病或肝炎病毒血清学标志阳性者,用药

前无症状且肝功能正常;④排除心功能不全或其他原因所致肝功能损害。每篇文献均为单家医院的病历资料,均包含不同种类药物所导致的药物性肝损伤患者,且涉及各个年龄段。有进行分型的文献均严格参照国际分型原则。其中,单篇文献病例数最少的36例,最多的332例。

1.2 临床分型标准 参照国际分型原则^[3],分为3型。①肝细胞损伤型:ALT(谷丙转氨酶)升高>2倍正常值上限或ALT活动度/ALP(碱性磷酸酶)活动度 ≥ 5 。②胆汁淤积型:ALP升高>2倍正常值上限或ALT活动度/ALP活动度 ≤ 2 。③混合型:ALT和ALP升高均>2倍正常值上限且ALT活动度/ALP活动度为2~5。其中ALT(ALP)活动度=ALT(ALP)实际值/ALT(ALP)正常值上限。

1.3 预后标准 判断标准^[4]:①治愈:临床症状、体征完全消失或明显改善,胆红素、丙氨酸氨基转移酶、 γ -谷氨酰转氨酶、碱性磷酸酶等肝功能指标降至正常范围;②好转:临床症状好转,肝功能指标较治疗前下降50%以上;③未愈:症状体征无改善,肝功能指标改善不明显或病情加重;④死亡。

2 结果

2.1 性别和年龄 61篇文献7273例记录患者性别和年龄,其中男3714例(51.07%),女3559例(48.93%),年龄最小的1岁,最大的91岁,平均46.38岁。

2.2 临床表现 54篇文献6453例记录了临床表现,其中排在前的4位的分别是:乏力3184例(49.34%)、黄疸尿黄2974例(46.09%)、纳差2132例(33.04%)、恶心1544例(23.93%)等,部分患者无任何自觉症状。本文统计了较为常见的几种临床表现发生频次及其构成比(见表1)。

表1 DILI的临床表现

排序	症状体征	发生频次	构成比/%
1	乏力	3184	49.34
2	黄疸尿黄等	2974	46.09
3	纳差	2132	33.04
4	恶心	1544	23.93
5	右上腹不适(包括腹痛)	860	13.33
6	皮肤瘙痒	687	10.65
7	发热	621	9.62
8	皮疹	430	6.66
9	肝肿大	227	3.52
10	呕吐	196	3.04

2.3 临床分型 52篇文献记录了6471例临床分型,其中肝细胞损伤型4001例(61.83%),胆汁淤积型1399例(21.62%),混合型922例(14.25%),不确定型149例(2.30%),以肝细胞损伤型居多。

2.4 药物种类 61篇文献记录了7273例患者用药信息,引起DILI的药物排列前5位的分别是:中(成)药1868例(25.68%)、抗结核药1398例(19.22%)、抗菌药物965例(13.27%)、抗肿瘤药606例(8.33%)、解热镇痛药401例

(5.51%) 还有其他类药物(见表2)。本文所称抗菌药物是指治疗细菌、支原体、衣原体、立克次体、螺旋体、真菌等病原微生物所致感染性疾病病原的药物,不包括治疗结核病、寄生虫病和各种病毒所致感染性疾病的药物以及具有抗菌作用的中药制剂(根据抗菌药物临床应用管理办法卫生部令(2012)84号)。

表2 引起DILI的主要药物种类

排序	药物种类	病例数/n	构成比/%
1	中(成)药	1868	25.68
2	抗结核药	1398	19.22
3	抗菌药	965	13.27
4	抗肿瘤	606	8.33
5	解热镇痛药	401	5.51
6	抗甲状腺药	328	4.51
7	心血管系统用药	234	3.22
8	降血糖药	173	2.38
9	抗精神病药	130	1.79
10	激素类药	120	1.65

2.5 预后 54 篇文献记录了 6393 例预后,其中治愈+好转 5916 例(92.54%),未愈 384 例(6.01%),死亡 93 例(1.45%),患者大多预后良好。

3 讨论

肝脏是人体内最大的实质性腺体,是药物代谢的主要场所,大多数药物在肝内经过生物转化而清除,因此肝脏很容易作为药物不良反应的靶器官而导致药物性肝损伤。从本文收集的文献统计结果可以看出,我国 DILI 的发生率男女比例相当,男性略高于女性(1.04:1),这可能与男性喝酒、抽烟的比例高于女性有关。平均年龄 46.38 岁,这说明 DILI 好发于中年人。

DILI 的临床表现和实验室检查无特异性,并且易被原发疾病的表现所掩盖,故临床上容易被漏诊或误诊。患者大多因用药后出现乏力、黄疸尿黄、纳差、恶心、腹痛、皮肤瘙痒等表现才就诊。肝功能检查显示 ALT、AST、ALP 明显升高,故很难与慢性肝炎、肝硬化、黄疸等鉴别。本文所收集的病例全部根据 1997 年 Maria^[5] 提出的“药物性肝损伤诊断”评分进行诊断,但此标准对合并乙肝等肝脏基础疾病的药物性肝病评价缺乏合理性,所以对于 DILI 的临床诊断还有待进一步完善。本文调查结果显示,国内肝细胞型患者最多,占 61.83%。

DILI 是临床常见的疾病,随着新药的不断上市和药品种类的增加,其发病率有逐年上升的趋势,据报道已有超过 1000 种药品可引起不同程度的肝损伤^[6]。从本文总结出的结论来看,国内引起 DILI 的主要药物种类是:中(成)药、抗结核药、抗菌药物、抗肿瘤药、解热镇痛药。这与国外有所不同,在国外,对乙酰氨基酚是引起肝损伤的主要原因,为降低其肝毒性,避免过量服用,英国还制定了法规限制其销售^[7];其次是抗菌药物及神经系统药物^[8]。之所以存在这么大的差异,可能是因为国人受传统观念的影响,认为中(成)药毒副作用小,长期服用比较安全,而且能够治本,所以没有严格按照中

医辨证理论使用中(成)药,而导致潜在的肝损伤发生。事实上,大多数中草药制剂成分复杂,难以在上市前通过随机对照试验证明其安全性和有效性,甚至某些“保肝”中草药制剂也有潜在的肝毒性^[9]。而且中(成)药联合应用的现象非常普遍,倘若没有遵循增效减毒原则,很容易导致不良反应的发生。为规范中(成)药的临床应用,国家中医药管理局于 2010 年发布了《中成药临床应用指导原则》,这说明中(成)药所带来的危害已不容小觑。文献报道中提到引起肝损伤的中草药主要有:何首乌、苍耳子、雷公藤、大黄、熟地黄等,临床使用时应严格掌握用药时间和剂量,并在用药过程中密切监测肝功能。第二类是抗结核药,抗结核药引起的 DILI 大部分发生在强化治疗早期 1~2 月内,因为早期强化治疗常需 4~6 种药物联合、长期、反复服用,肝脏负担重,易导致 DILI 的发生。有文献报道,使用含异烟肼、利福平、吡嗪酰胺治疗方案时,DILI 的发生率高达 17.2%~25.0%,少数可发生重症肝炎^[10]。第三类是抗菌药物,主要药物有氯霉素、四环素、红霉素酯化物、利奈唑胺及抗真菌药等。这与我国抗菌药物使用量大,滥用现象严重有很大的关系。因此,在使用抗菌药物之前,临床医生应当充分了解患者的基本信息,包括既往肝病史、抗菌药物不良反应处置史,以及所用药物的肝毒性和联合用药等,权衡利弊后再决定是否使用。第四类是抗肿瘤药,抗肿瘤药副作用大,治疗周期长,且大部分药物经肝脏代谢,联合用药时药物对肝脏的毒性叠加,而且肿瘤病人自身免疫力低下,易导致急性 DILI 的发生。在所有化疗方案中,铂类药物出现频率最高,主要是顺铂、卡铂、奥沙利铂^[11]。所以临床医生应密切注意患者的肝功能变化情况,一旦发生肝损伤,应及时停药并采取相应的治疗措施,且在下一治疗周期做相应的调整或使用预防性措施,在一定程度上减少肝损伤的发生。当然还有解热镇痛药、抗甲状腺药、心血管系统用药等也极易导致 DILI 的发生。乙肝表面抗原阳性、有脂肪肝、高龄等肝脏基础疾病者为药物性肝损伤的高危人群,多种肝损药物同时合用或者药物超疗程、超剂量使用是重要因素,应当特别引起重视。

目前对于 DILI 的研究仍然是众多学者感兴趣的课题。由于 DILI 缺乏特异性临床诊断,所以全面详细地了解用药史是诊断 DILI 的最重要手段,及时停用可疑药物是最重要的治疗措施。因原发疾病严重而不能完全停药,且肝功能损害尚不十分严重,可减量给药,并同时给予甘草酸制剂、还原型谷胱甘肽、腺苷蛋氨酸等保肝、降黄治疗,必要时进行人工肝支持治疗或肝移植。DILI 重在预防,临床应特别注意原有疾病可能诱发 DILI,对肝功能不好的患者应注意减量使用。避免各种促进或诱发 DILI 的因素如:空腹服药,长期营养不良状态下服药,嗜酒者或饮酒后服药,与苯巴比妥或氯丙嗪类药物同时服用等。加强 DILI 的监测,完善 DILI 的诊断,建立、健全 DILI 的数据库。

参考文献

- Bagheri H, Michel F, Lapeyre-Mestre M, et al. Detection and incidence of drug-induced liver injuries in hospital: a prospective analysis from laboratory signals (J). *J Clin Pharmacol* 2000 50(5):479.
- 李敏丽, 杨建华. 54 例药物性肝损伤分析 (J). *中国临床药理学杂*

志 2012 21(4):237-238.

(3) Report of an international consensus meeting. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders (J). J hepatol 1990 11(2):272-276.

(4) 姚飞,汪燕燕. 综合分析药物性肝损伤 9355 例 (J). 安徽医药, 2011 15(10):1313.

(5) Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis (J). Hepatology, 1997 26(3):664-669.

(6) Ikeda T. Drug-induced liver injury (J). Nippon Yakurigaku Zasshi, 2006 127(6):454-459.

(7) Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, et al. Acute liver failure (J). Lancet 2010 376(9736):190.

(8) Schiodt FV, Atillasoy E, Shakil AO, et al. Etiology and outcome for 295 patients with acute liver failure in the United States (J). Liver Transpl Surg 1999 5(1):29-34.

(9) Schiano TD. Hepatotoxicity and complementary and alternative medicines (J). Clin Liver Dis 2003 7(2):453-454.

(10) 王群. 抗结核药致药物性肝炎 178 例临床分析 (J). 重庆医学, 2009 38(11):1397-1398.

(11) 李楚倩. 抗肿瘤药物致急性药物性肝损伤的临床分析 (J). 海峡药学 2013 25(2):86-87.

药品不良反应报告 107 例分析

李梅玲(福建省汀州医院药剂科 长汀 366301)

摘要:收集本院 2013 年上报的 ADR 报告 107 例,分别从患者的性别、年龄、给药途径、药物种类、不良反应涉及系统及临床表现等方面进行分析。107 例 ADR 中,静脉给药引发的 ADR 最多,占 86%;以维生素及营养药物使用发生最高,占 29%,其次为抗感染药物,占 20.56%;累及器官中以皮肤损害最多,占 34.58%,消化系统及全身性损害次之,分别为 27.1%、20.56%;年龄上以 60 岁以上人群发生最多,占 39.2%。

关键词:药品;不良反应;分析

中图分类号:R927.3 文献标识码:B 文章编号:1006-3765(2014)-07-03101-0185-02

2004 年,国家颁布了《药品不良反应报告和监测管理办法》〔根据卫生部、国家食品药品监督管理局令第七号(2004-03-04)〕,随着“办法”的实施,药品不良反应监测工作逐渐深入开展,其重要性也日益受到人们的重视。药品不良反应(Adverse drug reaction, ADR)是指在正常用法用量下发生的与用药目的无关的有害反应,随着药品品种和数量的增多,ADR 的严重性渐渐凸显,合理用药监测中的 ADR 报告分析是医疗单位及时分析药物不良反应/事件的重要义务。现对本院 2013 年上报的 107 例 ADR 报告进行回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源 收集本院 2013 年上报的有效 ADR 报告 107 例。

1.2 方法 对 107 例 ADR 报告中患者的性别、年龄、给药途

径、药物种类、不良反应涉及系统及临床表现等方面进行统计分析。

2 结果

2.1 ADR 患者性别与年龄分布 107 例 ADR 中,男 44(41.1%)例,女 63(58.9%)例,各年龄段性别与年龄分布情况(见表 1)。

表 1 107 例 ADR 报告与性别及年龄分布

年龄	男	女	合计	比率(%)
0~	4	1	5	4.7
11~	3	2	5	4.7
21~	1	1	2	1.9
31~	10	7	17	15.9
41~	6	15	21	19.6
51	6	9	15	14.0
61	6	7	13	12.1
>71	8	21	29	21.1
合计	44	63	107	100

2.2 ADR 与给药途径 (见表 2)。

表 2 107 例 ADR 报告给药途径的分布

给药途径	例数(n)	构成比(%)
静脉滴注	92	86
肌肉注射	3	2.8
泵内注射	3	2.8
口服	1	0.9
外用	8	7.5
合计	107	100

2.3 ADR 与药物种类 本年度本院收集的 107 例 ADR 报告涉及的药品中,维生素及营养药居多,共 31 例,占 29.0%,其次是抗感染药物 26 例,占 20.6%。在抗感染药物中,以头孢菌素类为最大,共 19 例,占抗感染的 83.4%(见表 3)。

表 3 107 例 ADR 报告与药物种类的构成

药品类别	例数(n)	构成比(%)
维生素及营养药	31	29.0
抗感染药	26	24.3
循环系统用药	16	15.0
中药制剂	8	7.5
解热镇痛药	7	6.6
呼吸系统用药	5	4.7
消化系统用药	4	3.7
血液系统用药	4	3.7
神经系统用药	3	2.8
免疫调节药	3	2.8
合计	107	100

2.4 ADR 累及器官或系统及临床表现 107 例 ADR 报告累及系统或器官以皮肤和附件最多,占总例数的 34.6%,临床表现多为皮肤过敏、瘙痒、皮疹等。其次以消化系统、全身性及循环系统反应较多。具体 ADR 累及系统及临床表现(见表 4)。