

综合分析药物性肝损伤 4 076 例

潘雪飞¹, 杜 斌², 范 群³, 陈小凤¹, 张长法¹

(1. 解放军第 454 医院, 江苏南京 210002; 2. 南京中医药大学, 江苏南京 210029; 3. 江苏职工医科大学, 江苏南京 210029)

[摘 要] 目的 分析引起药物性肝损伤的原因、临床分型和预后。方法 检索药物性肝损伤的相关文献并进行统计分析。结果 本组资料显示药物性肝损伤以中年人居多, >60 岁者占 20.4%, 病死率约 3.1%; 引起肝损伤的前三位药物分别为中草药、抗结核药及抗生素, 损伤类型以肝细胞损伤型居多, 占 54.2%; 我国南北方未见明显地域差异。结论 必须对患者加强引导, 要遵照医嘱用药; 对医务人员加强培训, 注意鉴别诊断, 及时报告, 妥善处置。

[关键词] 药物性肝损伤; 中草药; 抗结核药; 抗生素

中图分类号: R575.1 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X(2009)06-0505-03

The statistic analysis of the 4 076 patients with drug induced liver injury

PAN Xue-fei¹, DU Bin², FAN Qun³, CHEN Xiao-Feng¹, ZHANG Chang-fa¹ (1. The 454th Hospital of PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China; 2. Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu, China; 3. Nanjing Chest Hospital of Jiangsu, Nanjing 210029, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective** To analysis the causes, clinical classification and prognosis of drug induced liver injury. **Methods** To analysis the retrieval documentary data of DILI using statistics method. **Results** In China, the middle age of the patients who had DILI with no difference in gender. 20.4% of them were older than 60 years. The first three causes of DILI were the use of Chinese herb, antituberculous drugs, and antibiotics. There was no geographical difference. The most common hepatic injury type was hepatocyte injury, which account for 54.2%, and the fatality rate was about 3.1%. **Conclusion** It is necessary to educate and guide the patients to take medicine complying with doctor's advice. The medical staffs have to pay more attention to the diagnosis, report without delay, and deal with drug induced liver injury correctly.

[Key words] Drug induced liver injury; Chinese herb; Antituberculous drugs; Antibiotics

药物性肝病又称药物性肝损伤 (drug induced liver injury, DILI), 是常见的肝病之一, 其发病率仅次于病毒性肝炎、脂肪性肝病^[1]。为了解药物性肝损伤的主要种类, 为保证临床用药更加安全有效。本文检索了国内有关药物性肝损害的文献, 通过综合分析对临床合理用药提供帮助。

1 资料与方法

1.1 文献来源 主要检索万方数据医药信息系统载录 2006 年 1 月至 2008 年 10 月在线相关文献。主题词为药物性肝损伤、药物性肝损害、药物性肝病等。收录文献 31 篇, 2006 年 7 篇 947 例, 2007 年 9 篇 1 055 例, 2008 年 15 篇 2 074 例; 其中南方 17 篇,

北方 14 篇。

1.2 纳入标准 要求所收录的文献均有医学科学国际组织委员会 (CLOMS) 药物性肝损伤的分型标准, 单个医院的病历资料且单篇病例数 ≥ 50 例; 或者符合量化评分要求。

1.3 诊断标准 参照有关标准^[1]。

1.4 分型标准 按国际共识意见分类标准, 将药物性肝损伤分为 3 型: 肝细胞损伤型、胆汁淤积型和混合型^[2]。

1.5 急性药物性肝损伤关联性评价方法 参照急性药物性肝损伤国际共识意见的 RUCAM (roussel uclaf causality assessment method) 量化评分系统^[2-3]。

1.6 研究方法 将汇总的资料按中国地域分为南

作者简介: 潘雪飞 (1958-), 男, 江苏无锡人, 硕士, 主任医师, 从事传染病及肝胆疾病的诊治工作。

方组与北方组^[4],分别进行对比及分析。疗效分组时将治愈好转均归于有效组,死亡者均归于死亡组,除此之外均纳入其他组。

1.7 统计学处理 使用 SPSS12.0 软件包进行统计分析,计数资料采用非参数检验(Mann-Whitney Test 或 χ^2 检验), $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料 本组资料包含 4 076 例患者,男 2 015 例(49.4%),女 2 061 例(50.6%);年龄最小

者 11 个月,最大 91 岁,中位年龄为 46.9 岁(按文献平均年龄统计),其中 > 60 岁者占 20.4% (334/1 634)。南方组 2 381 例,男 1 231 例(51.7%),女 1 150 例(48.3%),中位年龄 45 岁;北方组 1 695 例,男 784 例(46.3%),女 911 例(53.7%);中位年龄 47 岁。两组性别比较, $\chi^2 = 0.387, P > 0.05$;两组平均年龄比较, $Z = 0.599, P > 0.05$;均未见统计学差异。

2.2 南北方药物种类及比较 按照 7 类药物归类,南北方组间比较,均未见统计学差异,见表 1。

表 1 南北方患者药物性肝损伤的药物种类比较(例)

分组	n	中草药	抗结核药	抗生素	抗肿瘤药物	抗甲亢药	免疫调节药物	其他药物
南方组	2 381	610	384	316	220	147	136	568
北方组	1 580	424	246	232	111	75	74	418
Z 值		0.899	1.207	0.021	1.469	1.256	0.904	0.440
P 值		0.368	0.227	0.983	0.142	0.209	0.366	0.660

2.3 南北方临床分型比较 在急性药物性肝损伤 3 815 例中,肝细胞损伤型 2 067 例(54.2%),胆汁淤积型 1 054 例(27.6%),混合型 694 例(18.2%);南北方组间比较,未见统计学差异,见表 2。

表 2 南北方患者药物性肝损伤的临床分型比较[例(%)]

分组	n	肝细胞损伤型	胆汁淤积型	混合型
南方组	2 318	1 272(54.9)	618(26.7)	428(18.5)
北方组	1 497	795(53.1)	436(29.1)	266(17.8)
Z 值		0.544	0.189	0.251
P 值		0.586	0.850	0.802

2.4 南北方临床疗效及预后 本组 3 171 例中,有效 2 895 例(91.3%),其他 179 例(5.6%),死亡 97 例(3.1%);1 个月内有有效者占 70.1% (410/569),大于 1 月者占 29.9% (159/569),南方组病死率高于北方组,其余组间未见统计学差异,见表 3。

表 3 南北方患者药物性肝损伤的疗效比较[例(%)]

分组	n	有效	其他	死亡
南方组	2 083	1 880(90.3)	119(5.7)	84(4.0)
北方组	1 088	1 015(93.3)	60(5.5)	13(1.2)
Z 值		0.330	0.180	2.594
P 值		0.739	0.857	0.009

注:部份文献中参数缺失

3 讨 论

肝脏是大多数药物在体内进行代谢转化的场

所,因此药物及其代谢产物很容易导致肝损害。以前认为 DILI 的发病率大约为每 10 万用药者中有 1~10 人发病。但法国学者 Sgro 等^[5]研究认为,每 10 万用药者中大约有 11~15 人发病。在美国,药物特异质反应引起的 DILI 占急性肝衰竭的 18%,在发达国家中也属于常见病^[6]。我国药源性肝损害构成比低于国外,约占 0.46%~1.08%,但在整个药物不良反应中占 10%~20%^[7]。DILI 已经是临床上较为常见的疾病,并有逐年增加之趋势。

本组资料显示:DILI 以中年人居多, > 60 岁者占 20.4%,无性别差异;引起 DILD 的前三位药物分别为中草药、抗结核药及抗生素,与协作组资料相近^[8];损害类型以肝细胞型居多,占 54.2%;南方组患者病死率高于北方组;其余资料均未见地域性差异。但是,在国外抗炎镇痛药占 11.20%,抗生素占 9.57%,抗凝药占 8.35%^[9]。表明中国与欧美等国导致药性肝损伤的主要药物种类有所不同,存在着国情差异。

国内引起 DILI 排在首位的是中草药。唐镜波等^[10]在 1999 年就对 2 747 例中药不良反应病例进行分析,其中以肝损害最多。刘晓燕等^[11]报告药物性肝衰竭 47 例,中药占 36.17%。引性肝损害的中药种类繁多,成分复杂,其危害不容忽视,应重视中药的毒理研究。

抗结核药与抗生素位于二三位。常用的抗结核之肝毒性比较明显,特别是异烟肼、利福平、吡嗪酰胺,可直接损害肝组织,联合应用会进一步加重肝脏

损害,少数可发生重症肝炎。抗生素对肝的损害包括肝细胞中毒与特异质反应。肝细胞中毒是药物对肝脏直接毒性,或通过代谢障碍而间接损害肝细胞,主要药物有四环素等;特异质反应包括过敏反应与药物代谢异常,主要药物有红霉素、青霉素族及头孢菌素类等^[12]。

DILI 的诊断缺乏金标准,鉴别诊断比较困难,即便是病理也只能作为参考。本组资料中有 14 份文献参考了急性药物性肝损伤关联性评价方法。支杰华等^[13]对 190 例进行了具体分析,药物相关性肝损伤 69 例(36.3%),药物不相关性肝损伤 25 例(13.2%),未能确定病因的肝损伤 96 例(50.5%),因此,现行的临床诊断方法尚待改进。

一般来说,非肝衰竭型药物性肝损伤预后较好,本组资料的有效率为 91.3%。原发病并发药物性肝损伤,将对患者造成不同程度地经济损失,少者千余元,多者上万元^[14]。甚至有部分患者可因肝衰竭而死亡,协作组患者的病死率为 1.5%^[8],本组为 3.1%,有的达到 5.2%^[15]。

随着现代科学的进步,药物的种类越来越多,有些中成药就含有有毒成分,如马钱子、朱砂、雄黄等;有些药物的副作用可能与使用不当有关,如日本用小柴胡汤制剂长期治疗肝炎出现了间质肺炎^[16];有些药物的毒副作用具有不可预测性。为此,一是要对患者进行引导教育,牢记“是药三分毒”之古训,必须遵照医嘱用药;二是要对医务人员加强培训,注意鉴别诊断,及时发现药物的不良反应,及时报告和妥善处理;三是要加强药物不良反应的基础性研究,加强监测工作。

参考文献

[1] 叶维法. 临床肝胆病学[M]. 天津:天津科学技术出版社, 2002:723-724.

- [2] Benichou C. Criteria of drug-induced liver discord. Report of an international consensus meeting[J]. J Hepatol, 1990, 11(2): 272-276.
- [3] Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reaction to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meeting; application to drug-induced liver injuries[J]. J Clin Epidemiol, 1993, 46(11): 1323-1330.
- [4] 张迎修. 中国汉族儿童身高发育城乡差别的变化趋势[J]. 人类学报, 1991, 18(4): 308.
- [5] Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al. Incidence of drug-induced liver injuries: a French population-based study[J]. Hepatology, 2002, 36(2): 451-455.
- [6] Lee WM. Assessing causality in drug-induced liver injury[J]. Hepatology, 2000, 33(6): 100.
- [7] 谢志萍. 药物性肝病 378 例病因和临床分析[J]. 传染病信息, 2006, 19(4): 212-214.
- [8] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 全国多中心急性药物性肝损伤住院病例调研分析[J]. 中华消化杂志, 2007, 27(7): 439-442.
- [9] 李冶, 苏华, 冷静. 国内外药物性肝损伤状况分析[J]. 东南国防医药, 2007, 9(6): 476-479, 480.
- [10] 唐镜波, 吴蓬. 近 20 年国内中药不良反应报道分析[J]. 华西医学杂志, 1999, 14(5): 377.
- [11] 刘晓燕, 王慧芬, 胡瑾华, 等. 47 例药物性肝衰竭患者临床分析[J]. 肝脏, 2008, 13(5): 368-371.
- [12] 梁丽娟. 抗生素引起的肝损害及肝病时应用原则[J]. 中国保健杂志, 2006, 14(12): 125-126.
- [13] 支杰华, 朱莹. 药物性肝病病因、临床特点及关联性评价[J]. 中国综合临床, 2007, 23(7): 601-603.
- [14] 杨志宏, 王波, 季霞, 等. 浙江北部地区药物性肝病 165 例分析[J]. 临床医学, 2007, 27(4): 87-88.
- [15] 陆玮婷, 李军, 欧宁, 等. 276 例药物肝损伤的病因和临床分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(11): 832-834.
- [16] 周超凡. 理性对待中药不良反应[J]. 中医杂志, 2007, 48(2): 109-110.

(收稿日期: 2009-03-05)

(本文编辑: 黄攸生; 英文编辑: 王建东)