

药物性肝炎 119 例临床分析

Drug hepatitis:a clinical analysis of 119 cases

王一平,沈建伟,蒋彩凤,林 勇,谢渭芬,曾 欣\*  
(第二军医大学长征医院消化内科,上海 200003)

[摘要] 目的:分析 119 例药物性肝炎的病因和临床特点,加深对药物性肝炎的认识。方法:根据服药史、临床表现、肝功能、血清标志物及停药后的治疗效果等指标进行系统分析。结果:引起肝损害的药物多见于中草药(28.57%)、抗结核药(11.76%)、抗肿瘤药(9.24%)、抗感染药(7.56%)、免疫抑制剂(6.72%)等。73.95%的药物性肝炎出现于服药后 4 个月内。结论:影响药物性肝炎的因素有药物种类、用药时间、联合用药、患者自身健康状况等;中草药和抗结核药引起的药物性肝炎不容忽视;随着器官移植的大量开展,免疫抑制剂引起的药物性肝炎大量增加。

[关键词] 肝炎,药物性;临床表现

[中图分类号] R 575.1 [文献标识码] B [文章编号] 0258-879X(2007)06-0686-03

随着临床药物的大量使用,由药物引起的各种不良反应日益增多,其中药物性肝炎约占所有药物损害病例的 10%~15%<sup>[1]</sup>,发生率仅次于皮肤黏膜损害和药物热。部分患者会出现更为严重的并发症如急性肝功能衰竭等,在西方国家中由药物引起的急性肝功能衰竭约占全部肝功能衰竭患者的 10%~52%<sup>[2]</sup>,病死率约为 11.9%<sup>[3]</sup>。我国尚无大规模流行病学证据,目前正在进行相关多中心调查。为了加深对药物性肝炎的认识,我们收集长征医院 1990~2005 年内因“药物性肝炎”住院治疗的 119 例患者进行综合分析,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 119 例中,男性 63 例,占 52.94%;女性 56 例,占 47.06%。年龄最大 82 岁,最小 9 岁,中位年龄 54 岁。20 岁以下 1 例,占 0.84%;21~40 岁 29 例,占 24.37%;41~60 岁 44 例,占 36.97%;61 岁以上 45 例,占 37.82%。大部分收住在消化内科(33 例,27.73%)、感染科(66 例,55.46%),可能与患者多因发现肝损害就诊有关。其他分布于呼吸科、外科、皮肤科、心内科、肾内科、移植科等科室,可能与相关科室对已知的肝损害药物进行定期监测有关。

1.2 诊断方法<sup>[4]</sup> (1)病前 1~8 周或更长时间内有明确用

药史;(2)部分患者有发热、皮疹;(3)血常规检查嗜酸性粒细胞 $\geq 6\%$ ;(4)有肝实质细胞损害或肝内胆汁淤积的临床表现;(5)排除其他原因所致肝炎或黄疸,部分患者原有肝病基础如乙肝标志物阳性、脂肪肝、血吸虫肝病,但服药前检查肝功能正常;(6)停用药物即好转。

1.3 诊断标准 按照 Danan 药物性肝损害(1993 年)的诊断标准<sup>[5]</sup>,12 例评分 $>8$ 分,62 例评分在 6~8 分,45 例为 3~5 分,均符合药物性肝炎的诊断。

2 结 果

2.1 导致肝损害的药物 本组资料中中草药导致的药物性肝炎比例最高,占 28.57%(34/119),其次为抗结核药(11.76%,14/119)、抗肿瘤药(9.24%,11/119)、抗感染药(7.56%,9/119)、免疫抑制剂(8/119,6.72%)等,另如降血脂药、降血压药、激素类药物、非甾类解热镇痛药、抗甲状腺药、中枢神经系统药、抗真菌药、抗痛风药、降血糖药及其他药物均可引起肝损害。从年份来看,1990~2005 年引起肝损害的药物种类基本无太大变化,中草药和抗结核药诱发的药物性肝炎的比重不断增长,抗肿瘤药和免疫抑制剂诱发的药物性肝炎的比重明显下降,2000 年以后药物性肝炎报告病例有较大的增幅。详见表 1。

表 1 历年来导致肝损害药物情况

| [n(%)]    |    |           |           |          |          |         |           |
|-----------|----|-----------|-----------|----------|----------|---------|-----------|
| 发生时间      | N  | 中草药       | 抗结核药      | 抗肿瘤药物    | 抗感染药物    | 免疫抑制剂   | 其他药物      |
| 1990-1994 | 16 | 3(18.75)  | 1(6.25)   | 2(12.5)  | 1(6.25)  | 2(12.5) | 7(43.75)  |
| 1995-1999 | 21 | 4(19.05)  | 2(9.52)   | 3(14.29) | 3(14.29) | 2(9.52) | 7(33.33)  |
| 2000-2005 | 82 | 27(32.93) | 11(13.41) | 6(7.32)  | 5(6.10)  | 4(4.88) | 29(35.37) |

2.2 药物性肝炎的临床表现 本组 119 例患者中有 65 例患者出现乏力、纳差及腹痛等消化道症状,占 54.62%;74 例出现显性黄疸,占 62.18%;14 例出现瘙痒,占 11.76%;有 25 例无症状,占 21.01%;无一例出现皮疹等表现;4 例伴脑病,2 例出现其他脏器损害(肾功能衰竭),该 6 例患者后均治愈。

肝细胞型患者以消化道症状为主,占全部症状数的 43.04%,胆汁淤积型患者、混合型患者和重症肝损害患者均以显性黄

[作者简介] 王一平,住院医师. E-mail: wangyiping1125@yahoo. com. cn  
\* Corresponding author. E-mail: Zengxin1978@yahoo. com. cn

疸为主,分别占各自患者全部症状数的 62.50%、45.95%和 52.17%(表 2)。在全部病例中死亡 4 例,均有基础疾病,1 例为晚期肿瘤,2 例为系统性红斑狼疮,1 例为肾移植术后。重

症肝损害的患者 13 例(占 10.92%),均为乙肝患者。  
2.3 出现肝损害时间的比较分析 不同类型的药物,服药后发生肝损害的时间略有差异,详见表 3。

表 2 急性药物性肝损害的临床类型及其临床表现

(n)

| 症状            | 肝细胞型(51 例) | 胆汁淤积型(5 例) | 混合型(22 例) | 重症肝损伤(13 例) | 未定型(28 例) | 症状总数 |
|---------------|------------|------------|-----------|-------------|-----------|------|
| 消化道症状(恶心、纳差等) | 34         | 2          | 12        | 9           | 8         | 65   |
| 显性黄疸          | 29         | 5          | 17        | 12          | 11        | 74   |
| 瘙痒            | 4          | 1          | 6         | 1           | 2         | 14   |
| 超敏症状(皮疹等)     | 0          | 0          | 0         | 0           | 0         | 0    |
| 无症状           | 8          | 0          | 1         | 0           | 16        | 25   |
| 脑病            | 2          | 0          | 1         | 1           | 0         | 4    |
| 其他脏器          | 2          | 0          | 0         | 0           | 0         | 2    |
| 症状总数          | 79         | 8          | 37        | 23          | 37        | 184  |

表 3 不同类型的药物发生肝损害时间的分布

[n(%)]

| 发生时间    | 中草药<br>(N=34) | 抗结核药<br>(N=14) | 抗肿瘤药<br>(N=11) | 抗感染药<br>(N=9) | 免疫抑制剂<br>(N=8) | 其他<br>(N=43) |
|---------|---------------|----------------|----------------|---------------|----------------|--------------|
| <7 天    | 3(8.82)       | 1(7.14)        | 2(18.18)       | 7(77.78)      | 0              | 8(18.60)     |
| 1~4 周   | 6(17.65)      | 1(7.14)        | 3(27.27)       | 0             | 0              | 10(23.26)    |
| 5~8 周   | 6(17.65)      | 1(7.14)        | 0              | 0             | 3(37.5)        | 2(4.65)      |
| 2~4 个月  | 9(26.47)      | 9(64.29)       | 5(45.45)       | 1(11.11)      | 1(12.5)        | 10(23.26)    |
| 4~6 个月  | 2(5.88)       | 2(14.29)       | 0              | 0             | 1(12.5)        | 3(6.98)      |
| 7~12 个月 | 3(8.82)       | 0              | 1(9.09)        | 0             | 0              | 2(4.65)      |
| >1 年    | 5(14.71)      | 0              | 0              | 1(11.11)      | 3(37.5)        | 8(18.60)     |

3 讨 论

据统计,可导致肝损害的药物至少有 500~1 000 种<sup>[1]</sup>,通常认为抗结核药物是最常见的致病因素。文献报道,使用含异烟肼、利福平、吡嗪酰胺的治疗方案时,药物性肝炎的发生率可高达 17.2%~25.0%。少数可发生重症肝炎<sup>[6]</sup>。其他主要的药物还有:(1)中草药,有 100 多种中草药和 30 多种中成药可引起肝损害<sup>[1]</sup>;(2)抗肿瘤药;(3)抗感染药物;(4)免疫抑制剂等。

本组资料中中草药导致的药物性肝炎比例最高,占 28.57%左右,可能与我院中草药使用较多有关。文献报道,已知常见导致肝损害的中草药较多,包括何首乌、黄药子、土三七、五倍子、雷公藤、千里光、防己、大黄、泽泻、姜半夏、丹参等常用药物。近年来,中草药所致药物性损害有不断增加趋势,与本研究结果相一致。本研究中导致药物性肝炎的中草药成分较为复杂,部分汤药成分不详。其中“白蚀丸”、“云南白药”等常用药物含何首乌、丹参、三七等成分,均有导致“药物性肝炎”的报道,其发病个体差异较大。目前有必要加强对常用中药成分的药理学作用研究,增强对服用中药成药及汤剂患者的肝功能监测,加深医务工作者及民众对中草药导致“药物性肝炎”的认识。

目前随着器官移植的大量开展,免疫抑制剂引起的药物性肝炎也日益增多,占我院全部药物性肝炎患者的 6.72%,居第 5 位,可能与我院大量开展肝、肾移植有关,而全部 8 例

患者均使用了环孢素。环孢素主要在肝细胞生物膜上发挥药理和毒性作用<sup>[7]</sup>,其肝功能损害的作用机制可能是:环孢素干扰了微粒体的膜蛋白功能,影响包括线粒体在内的单位膜的稳定性及渗透性,破坏膜的完整性,扰乱了 mRNA 的生成,影响 DNA 及核糖体的合成,通过改变膜的渗透及 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶的活性,导致蛋白及胆汁合成、运输、分泌功能出现障碍,影响细胞代谢的能量系统<sup>[8]</sup>。环孢素所致药物性肝炎多出现于移植术后 3 个月内,出现类似急性肝炎和(或)梗阻性黄疸的症状,并有不同程度胆固醇升高;病理表现为肝脏中央小叶脂肪变性。大部分患者发展迅速,严重时可出现进行性黄疸,肝性脑病和亚急性肝坏死,少数患者短期内死亡。但环孢素并不对肝组织造成长久特征性损害,减量或停药后肝功能可在短期内恢复正常。本组 8 例环孢素致肝功能损伤患者中,多数患者呈急性肝炎病程,临床表现为短期内出现血清丙氨酸转氨酶/天冬氨酸转移酶升高,伴有低蛋白、高胆红素血症,部分患者碱性磷酸酶升高,停药后 7 例恢复,1 例死亡,与文献报道的临床特征和预后基本一致。8 例患者中,4 例肝功能损害出现在 4 个月内,1 例发生于半年内,3 例发生于 1 年后,与文献报道环孢素致肝功能损伤多发生在术后 3 个月内略有不同,可能与移植患者长期用药后药物蓄积、合并疾病状态影响及随访时间延长有关,应引起重视。近年来随着普乐可复(FK506)等对肝功能影响相对较小的新型抗移植排异反应免疫抑制剂的研制和广泛应用,免疫抑制剂导致的肝损害有所下降。因此,对于使用免疫抑制剂

的移植患者一定要加强药物浓度监测;一旦出现肝功能损害,一定要排除药物性因素;考虑药物性肝损害时,必须迅速对环孢素等免疫抑制剂减量、停药、撤换处理。同时有必要对环孢素及 FK506 等免疫抑制剂持续用药时对肝脏功能的影响进行进一步的观察研究,以明确其长期用药导致肝毒性的影响因素。

药物性肝病的发生时间因药物类型不同而有所不同<sup>[9-10]</sup>。从本组资料看,抗感染药物用药时间短,肝损害多发生在 1 周之内。其他需要长期治疗的药物导致药物性肝炎,大多数在用药后 4 个月内产生,约占 73.95%(88/119);半年之内发生的药物性肝病约占 80.67%(96/119)。用药 1 年以上仍可能出现肝功能损害的药物依次有:中草药、抗感染药物及免疫抑制剂等。据此,提示临床医师可在相应药物出现肝损害的高发时期加强监测。从上述结果也可看出:用药时间的长短与肝损害的发生率不成正比。药物性肝炎的临床表现及实验室检查无特异性,容易漏诊误诊。特别是原有肝病或乙肝标志物阳性者,往往被视为原有疾病发作。鉴于该病只要早期认识,及时停药,并给予相应治疗,大多预后良好,本组资料中死亡 4 例,占 3.36%,且均有严重基础疾病,所以临床医师应高度重视该病的预防、诊断和治疗。

[参 考 文 献]

[1] Kane J A, Kane S P, Jain S. Hepatitis induced by traditional Chinese herbs; possible toxic components[J]. Gut, 1995, 36: 146-147.  
[2] Larrey D, Pageaux G P. Drug-induced acute liver failure[J]. Eur

J Gastroenterol Hepatol, 2005, 17: 141-143.  
[3] Ibáñez L, Pérez E, Vidal X, et al. Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs[J]. J Hepatol, 2002, 37: 592-600.  
[4] Zimmerman H J, Ishak K G. General aspects of drug-induced liver disease[J]. Gastroenterol Clin North Am, 1995, 24: 739-757.  
[5] Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs- I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries[J]. J Clin Epidemiol, 1993, 46: 1323-1330.  
[6] Yee D, Valiquette C, Pelletier M, et al. Incidence of serious side effects from first line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167: 1472-1477.  
[7] Tricottet V, Reynès M, Vernillet L, et al. Attempt at photonic and ultrastructural immunohistochemical localization of cyclosporine A in rat kidney and liver[J]. Transplant Pro, 1987, 19: 1221-1222.  
[8] 郑军华, 闵志廉, 朱有华, 等. 肾移植患者长期服用环孢素 A 后发生肝毒性的临床研究[J]. 中华器官移植杂志, 2001, 22: 250.  
[9] Akoglu H, Yilmaz R, Kirkpantur A, et al. Combined organ failure with combination antihyperlipidemic treatment: a case of hepatic injury and acute renal failure [J]. Ann Pharmacother, 2007, 41: 143-147.  
[10] Cardenas A, Restrepo J C, Sierra F, et al. Acute hepatitis due to shen-min: a herbal product derived from polygonum multiflorum[J]. J Clin Gastroenterol, 2006, 40: 629-632.

[收稿日期] 2007-02-01 [修回日期] 2007-04-23  
[本文编辑] 孙 岩