

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230220

· 论 著 ·

145例药物性肝损伤患者的临床特征及预后因素分析

杜红丽, 李旭, 闪雪纯, 胡云英, 鲍蕾蕾*, 王慧*

海军军医大学(第二军医大学)第三附属医院药剂科, 上海 200438

[摘要] **目的** 探讨药物性肝损伤(DILI)患者的临床特征, 为其诊治提供参考。**方法** 回顾性分析海军军医大学(第二军医大学)第三附属医院2017年1月至2021年12月诊断为DILI的住院患者的临床资料, 包括患者的基本信息、基础疾病、用药史、临床表现、实验室检查指标、DILI严重程度及预后等。**结果** 145例DILI患者中肝细胞损伤型112例(77.24%)、胆汁淤积型25例(17.24%)、混合型8例(5.52%)。引起DILI的药物种类主要为中药、中成药和抗感染药物, 分别占48.72%(76/156)、16.03%(25/156)和10.26%(16/156)。DILI常见的临床表现为黄疸(76.55%)、纳差(52.41%)、乏力(49.66%)。不同肝损伤类型间, 丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶、碱性磷酸酶、总胆红素(TBil)、 γ -谷氨酰转氨酶、白蛋白(ALB)水平及住院时间、DILI严重程度分布差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。经治疗后好转组ALT、ALB水平高于预后不良组, TBil水平及国际标准化比值(INR)低于预后不良组, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)；多因素分析结果显示, INR为DILI预后的独立预测因素($P<0.05$)。**结论** 血清生物化学指标有助于判别DILI的临床分型及预后。中药及中成药等多种药物可能会引起DILI, 医务人员应予以重视并加强公众科普宣教。

[关键词] 药物性肝损伤; 临床分型; 临床特征; 预后; 影响因素

[引用本文] 杜红丽, 李旭, 闪雪纯, 等. 145例药物性肝损伤患者的临床特征及预后因素分析[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(10): 1259-1265. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230220.

Clinical characteristics and prognostic factors of 145 patients with drug-induced liver injury

DU Hongli, LI Xu, SHAN Xuechun, HU Yunying, BAO Leilei*, WANG Hui*

Department of Pharmacy, The Third Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200438, China

[Abstract] **Objective** To explore the clinical characteristics of patients with drug-induced liver injury (DILI), so as to provide references for its diagnosis and treatment. **Methods** The clinical data of inpatients diagnosed as DILI in The Third Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), from Jan. 2017 to Dec. 2021 were retrospectively analyzed, including basic information, underlying diseases, drug use history, clinical manifestations, laboratory indexes, severity and prognosis of DILI. **Results** Among 145 patients with DILI, 112 cases (77.24%) were hepatocellular type, 25 cases (17.24%) were cholestatic type, and 8 cases (5.52%) were mixed type. The types of drugs causing DILI mainly included traditional Chinese medicine, proprietary Chinese medicine and anti-infective drugs, and the proportions were 48.72% (76/156), 16.03% (25/156), and 10.26% (16/156), respectively. The common clinical manifestations of DILI patients were jaundice (76.55%), poor appetite (52.41%), and fatigue (49.66%). The levels of alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase, alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin (TBil), γ -glutamyl transferase and albumin (ALB), as well as the length of hospital stay and severity distribution were significantly different among different types of liver injury (all $P<0.05$). The levels of ALT and ALB in the good prognosis group were significantly higher than those in the poor prognosis group, while the levels of TBil and international normalized ratio in the good prognosis group were significantly lower than those in the poor prognosis group (all $P<0.05$). Multivariate analysis showed that INR was an independent predictor of the prognosis of DILI ($P<0.05$). **Conclusion** Serum biochemistry indicators can help to identify the clinical classification and prognosis of DILI. Traditional Chinese medicine, proprietary Chinese medicine and other drugs can cause DILI. Medical staff should pay attention to it and strengthen public health education.

[Key words] drug-induced liver injury; clinical types; clinical characteristics; prognosis; influencing factors

[Citation] DU H, LI X, SHAN X, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of 145 patients with drug-induced liver injury[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(10): 1259-1265. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230220.

[收稿日期] 2023-04-20 [接受日期] 2024-05-07

[基金项目] 医院医疗质量安全改进项目(2023-09). Supported by Hospital Healthcare Quality and Safety Improvement Project (2023-09).

[作者简介] 杜红丽, 硕士生, 主管药师. E-mail: hongly_dsmmu@163.com

*通信作者(Corresponding authors). Tel: 021-81875571, E-mail: annabao212@126.com; Tel: 021-81875582, E-mail: wang_ehbh@126.com

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是指由于各类处方或非处方化学药物、生物制剂、传统中药、天然药、保健品、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等引起的肝脏损伤^[1]。DILI是导致患者停药的主要原因之一^[2], 还是开发新药的一个重大障碍, 常常导致药物从市场上撤出^[3-4]。DILI的临床表现通常是非特异性的, 如恶心、呕吐、腹泻、腹痛等, 并伴有不同程度的肝脏生化指标升高, 严重DILI患者可能出现肝脏疾病特有的症状如黄疸、腹水等^[5], 在某些情况下DILI可迅速进展为急性肝衰竭, 甚至危及患者的生命。由于缺乏客观、特异的诊断指标及典型的临床表现, DILI成为临床诊疗中的重大挑战。本研究通过回顾性分析145例DILI住院患者的临床资料, 分析DILI不同临床分型的特征, 以期为其诊断和治疗提供一定参考。

1 资料和方法

1.1 研究对象 收集海军军医大学(第二军医大学)第三附属医院2017年1月至2021年12月住院DILI患者, 其诊断中包括“药物性肝损伤”“药物性肝损害”“药物性肝病”“药物性肝炎”“药物性肝纤维化”“药物性肝衰竭”, 且符合2017版《药物性肝损伤诊治指南》^[1]中DILI的诊断标准。若患者原有基础肝病(如病毒性肝炎、自身免疫性肝病、肝硬化等), 此次病情进展考虑存在DILI重叠因素, 也纳为研究对象。排除其他非药物性因素引起的各类肝损伤。

1.2 研究方法 回顾性分析DILI患者的临床资料, 包括基本信息、基础疾病、用药史、临床表现、实验室检查指标、肝损伤严重程度及预后等。预后结局包括好转[患者临床症状、体征完全消失或明显改善, 如肝性脑病消失, 黄疸、腹水消退; 肝功能指标恢复正常或较治疗前明显下降, 如总胆红素(total bilirubin, TBil)或丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)下降超过50%]、预后不良(患者临床症状、体征无明显改善, 肝功能指标无明显改善或加重)。

1.3 临床分型及严重程度分级 DILI临床分型参照2017年版《药物性肝损伤诊治指南》^[1]分为以下3型。(1)肝细胞损伤型: ALT \geq 正常参考

值上限(upper limit of normal, ULN)的3倍且 $R\geq 5$, $R=(\text{ALT实测值}/\text{ALT的ULN})/(\text{ALP实测值}/\text{ALP的ULN})$ 。(2)胆汁淤积型: ALP ≥ 2 ULN且 $R\leq 2$ 。(3)混合型: ALT ≥ 3 ULN, ALP ≥ 2 ULN且 $2<R<5$ 。肝损伤严重程度按2017年版《药物性肝损伤诊治指南》^[1]分为5级。

(1)1级(轻度肝损伤): 血清ALT和/或ALP呈可恢复性升高, TBil <42.75 $\mu\text{mol/L}$, 且国际标准化比值(international normalized ratio, INR) <1.5 。患者可有乏力、虚弱、恶心、厌食、右上腹痛、黄疸、瘙痒、皮疹或体重减轻等症状。(2)2级(中度肝损伤): 血清ALT和/或ALP升高, TBil ≥ 42.75 $\mu\text{mol/L}$, 或虽无TBil升高但INR ≥ 1.5 。症状较1级症状可有加重。(3)3级(重度肝损伤): 血清ALT和/或ALP升高, TBil ≥ 85.5 $\mu\text{mol/L}$, 或不伴INR ≥ 1.5 。患者症状进一步加重, 需要住院治疗或住院时间延长。(4)4级(急性肝衰竭): 血清ALT和/或ALP水平升高, TBil ≥ 171 $\mu\text{mol/L}$ 或每日上升 ≥ 17.1 $\mu\text{mol/L}$, INR ≥ 2.0 或凝血酶原活动度 $<40\%$, 可同时出现腹水或肝性脑病, 或与DILI相关的其他器官功能衰竭。(5)5级(致命): 因DILI死亡或需接受肝移植才能存活。

1.4 统计学处理 采用SPSS 21.0软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验; 非正态分布的计量资料采用中位数(下四分位数, 上四分位数)表示, 多组间比较采用Kruskal-Wallis H 非参数检验。计数资料以例数和百分数表示, 组间比较采用 χ^2 检验。影响预后的因素分析先采用单因素分析, 然后对差异有统计学意义的指标进行多因素logistic回归分析。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 不同临床分型DILI患者的一般资料比较 共纳入DILI患者145例, 男66例(45.52%)、女79例(54.48%), 年龄15~84岁, 平均(52.11 \pm 13.53)岁。在不同年龄段的分布情况为10~19岁1例(女), 20~29岁6例(男5例、女1例), 30~39岁22例(男10例、女12例), 40~49岁28例(男12例、女16例), 50~59岁42例(男16例、女26例), 60~69岁31例(男14例、女17例), 70~79岁14例(男9例、女5例),

80~89岁1例(女)。肝细胞损伤型112例,胆汁淤积型25例,混合型8例。不同临床分型患者的年龄、性别、个人史(吸烟史、饮酒史)及疾病史

(高血压、高脂血症、肿瘤、肝炎)等差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),但住院时间差异具有统计学意义($P<0.01$)。见表1。

表1 不同临床分型DILI患者年龄、性别、个人史及疾病史、住院时间比较

Tab 1 Comparison of age, gender, personal and medical history and length of hospital stay among different clinical types of DILI patients

Index	Hepatocellular type $N=112$	Cholestatic type $N=25$	Mixed type $N=8$	χ^2 value	P value
				n (%)	
Age/year				0.588	0.781
≥ 55	52 (46.43)	13 (52.00)	3 (37.50)		
< 55	60 (53.57)	12 (48.00)	5 (62.50)		
Gender				1.698	0.427
Male	51 (45.54)	13 (52.00)	2 (25.00)		
Female	61 (54.46)	12 (48.00)	6 (75.00)		
History of smoking				1.446	0.485
Yes	20 (17.86)	7 (28.00)	2 (25.00)		
No	92 (82.14)	18 (72.00)	6 (75.00)		
History of drinking				0.309	0.915
Yes	19 (16.96)	5 (20.00)	1 (12.50)		
No	93 (83.04)	20 (80.00)	7 (87.50)		
History of hypertension				2.533	0.282
Yes	21 (18.75)	8 (32.00)	1 (12.50)		
No	91 (81.25)	17 (68.00)	7 (87.50)		
History of hyperlipidemia				3.829	0.117
Yes	2 (1.79)	1 (4.00)	1 (12.50)		
No	110 (98.21)	24 (96.00)	7 (87.50)		
Tumor history				3.455	0.160
Yes	9 (8.04)	5 (20.00)	1 (12.50)		
No	103 (91.96)	20 (80.00)	7 (87.50)		
Hospital stay/d				9.757	0.008
≤ 10	44 (39.29)	2 (8.00)	4 (50.00)		
> 10	68 (60.71)	23 (92.00)	4 (50.00)		
History of hepatitis				0.508	0.889
Yes	13 (11.61)	2 (8.00)	0		
No	99 (88.39)	23 (92.00)	8 (100.00)		

DILI: Drug-induced liver injury.

2.2 不同临床分型DILI患者的实验室检查指标比较 不同临床分型患者间,ALT、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、ALP、TBil、 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyl transferase, GGT)、白蛋白(albumin, ALB)水平差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);肝细胞损伤型患者的ALT水平高于胆汁淤积型和混合型患者,而ALP、GGT水平低于胆汁淤积型和混合型患者(均 $P<0.05$);胆汁淤积型患者AST、ALB水平低于肝细胞损伤型患者,而TBil水平高于肝细胞损伤型患者(均 $P<0.05$)。不同临床分型患者间,BMI、INR差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表2。

2.3 引起DILI的药物种类分布 本研究中若患者同时服用多种类药物而发生DILI,则这些药物种

类均计入统计。76例患者因使用中药(何首乌、土三七、中药汤剂、多种成分的中草药、中药膏方、药酒等)发生DILI,25例患者因中成药(牛黄降压丸、心元胶囊、胆宁片、补肺丸、癃闭舒、仙灵骨葆胶囊、金葵排石颗粒、雷公藤多苷片、润燥止痒胶囊、虎力散片、如意珍宝丸、天麻钩藤颗粒、活力苏口服液等)发生DILI,16例患者因抗感染药物(左氧氟沙星、头孢菌素类药物、克拉霉素、抗结核药、红霉素)发生DILI,14例患者因解热镇痛药(复方氨酚烷胺、酚麻美敏、双氯芬酸钠、对乙酰氨基酚、布洛芬、美洛昔康、安乃近、塞来昔布、氨酚伪麻美芬等)发生DILI,7例患者因保健品(细胞密码、硒康胶囊、自制杨梅酒等)发生DILI,6例患者因抗肿瘤药物(化疗药物、阿

帕替尼、细胞程序性死亡蛋白 1/细胞程序性死亡蛋白配体 1 抑制剂) 发生 DILI, 3 例患者因免疫抑制剂(环孢素、氨甲蝶呤) 发生 DILI, 3 例患者因消化系统用药(雷贝拉唑、瑞巴派特等) 发生 DILI, 2 例患者因代谢系统药(甲巯咪唑、秋水仙碱、苯

溴马隆) 发生 DILI, 有 4 例因降压药、降糖药、减肥药、神经系统用药等其他药物发生 DILI。引起 DILI 的药物种类主要是中药、中成药、抗感染药物和解热镇痛药, 分别占 48.72% (76/156)、16.03% (25/156)、10.26% (16/156) 和 8.97% (14/156)。

表 2 不同临床分型 DILI 患者的实验室检查指标

Tab 2 Indicators for different clinical types of DILI patients

Index	<i>M(Q_L, Q_U)</i>		
	Hepatocellular type <i>n</i> =112	Cholestatic type <i>n</i> =25	Mixed type <i>n</i> =8
BMI(kg·m ⁻²)	23.03 (21.02, 24.84)	22.41 (20.67, 25.86)	23.56 (20.60, 26.41)
ALT(U·L ⁻¹)	603.00 (396.25, 934.25) ^{*△}	123.00 (48.75, 193.50)	325.00 (304.00, 434.00)
AST(U·L ⁻¹)	303.00 (165.50, 540.75) [*]	120.50 (74.25, 179.25)	223.00 (179.00, 300.00)
ALP(U·L ⁻¹)	139.50 (108.50, 178.75) ^{*△}	467.50 (297.00, 718.75)	328.00 (250.00, 459.00)
TBil(μmol·L ⁻¹)	78.20 (29.58, 189.90) [*]	214.35 (147.20, 321.53)	65.60 (50.40, 327.10)
GGT(U·L ⁻¹)	186.00 (120.25, 293.50) ^{*△}	739.50 (329.50, 928.75)	535.00 (221.00, 606.00)
INR	1.02 (0.96, 1.11)	1.04 (0.91, 1.12)	0.92 (0.87, 1.04)
ALB(g·L ⁻¹)	37.90 (35.25, 40.75) [*]	34.45 (30.35, 38.30)	37.00 (35.20, 38.20)

^{*}*P*<0.05 vs cholestatic type group; [△]*P*<0.05 vs mixed type group. DILI: Drug-induced liver injury; BMI: Body mass index; ALT: Alanine transaminase; AST: Aspartate transaminase; ALP: Alkaline phosphatase; TBil: Total bilirubin; GGT: γ-glutamyl transferase; INR: International normalized ratio; ALB: Albumin; *M(Q_L, Q_U)*: Median (lower quartile, upper quartile).

2.4 临床表现 DILI 患者临床表现主要为黄疸 (76.55%)、纳差 (52.41%)、乏力 (49.66%)。肝细胞损伤型及混合型以黄疸、纳差、乏力等为主

要临床表现, 而胆汁淤积型以黄疸、纳差、皮肤瘙痒等为主要临床表现。见表 3。

表 3 DILI 患者的临床表现

Tab 3 Clinical manifestations of DILI patients

Clinical manifestation	<i>n (%)</i>			
	Hepatocellular type <i>N</i> =112	Cholestatic type <i>N</i> =25	Mixed type <i>N</i> =8	Total <i>N</i> =145
Poor appetite	61 (54.46)	11 (44.00)	4 (50.00)	76 (52.41)
Nausea	23 (20.54)	3 (12.00)	0	26 (17.93)
Vomiting/dry heaves	14 (12.50)	2 (8.00)	0	16 (11.03)
Bloating/abdominal pain	28 (25.00)	6 (24.00)	2 (25.00)	36 (24.83)
Jaundice	81 (72.32)	23 (92.00)	7 (87.75)	111 (76.55)
Itchy skin	10 (8.93)	11 (44.00)	1 (12.50)	22 (15.17)
Fatigue	58 (51.79)	10 (40.00)	4 (50.00)	72 (49.66)
Fever	5 (4.46)	1 (4.00)	1 (12.50)	7 (4.83)
No symptoms	10 (8.93)	0	0	10 (6.90)

DILI: Drug-induced liver injury.

2.5 DILI 严重程度 不同临床分型间 DILI 严重程度分级差异有统计学意义 (*P*=0.007)。肝细胞损伤

型以 1 级和 3 级为主, 而胆汁淤积型与混合型以 3 级为主。见表 4。

表 4 不同临床分型 DILI 患者的严重程度比较

Tab 4 Comparison of severity among different clinical types of DILI patients

Severity	<i>n (%)</i>				χ^2 value	<i>P</i> value
	Hepatocellular type <i>N</i> =112	Cholestatic type <i>N</i> =25	Mixed type <i>N</i> =8			
1	38 (33.93)	2 (8.00)	1 (12.50)		15.73	0.007
2	24 (21.43)	2 (8.00)	3 (37.50)			
3	37 (33.03)	16 (64.00)	4 (50.00)			
4	13 (11.61)	5 (20.00)	0			

DILI: Drug-induced liver injury.

2.6 预后及影响因素分析 145例患者治疗后好转137例(94.48%)、预后不良8例(5.52%)。好转组ALT、ALB水平高于预后不良组, TBil水平及INR低于预后不良组, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$); 两组间AST水平、ALP水平、GGT水平、BMI、DILI临床分型、年龄、性别、个人史(吸烟

史、饮酒史)及疾病史(高血压、高脂血症、肿瘤、肝炎)差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表5。多因素logistic回归分析显示INR为DILI的独立预后因素($b=-4.49$, $OR=0.011$, $95\%CI 0\sim 0.586$, $P<0.05$)。

表5 影响DILI预后的单因素分析

Tab 5 Univariate analysis of influencing factors for prognosis of DILI

Factor	Good prognosis group $N=137$	Poor prognosis group $N=8$	P value
Age/year, $\bar{x}\pm s$	52.19 \pm 13.42	52.63 \pm 17.86	0.930
BMI/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$), $\bar{x}\pm s$	23.16 \pm 2.68	24.08 \pm 4.86	0.611
ALT/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	514.00 (273.75, 819.50)	271.5 (182.75, 433.75)	0.030
AST/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	236.00 (148.00, 427.50)	275.00 (128.75, 608.00)	0.814
ALP/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	157.00 (117.50, 252.50)	168.00 (110.75, 658.75)	0.536
GGT/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	202.00 (129.25, 421.75)	134.00 (68.75, 902.50)	0.558
INR, $M(Q_L, Q_U)$	1.01 (0.93, 1.10)	1.38 (1.12, 1.50)	0.001
TBil/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	82.95 (35.20, 208.73)	352.15 (263.18, 443.73)	0.001
ALB/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$), $M(Q_L, Q_U)$	37.75 (34.60, 40.08)	31.20 (29.73, 35.15)	<0.001
Gender, n (%)			0.728
Male	74 (54.01)	5 (62.50)	
Female	63 (45.99)	3 (37.50)	
Clinical type, n (%)			0.272
Hepatocellular type	107 (78.10)	5 (62.50)	
Cholestatic type	22 (16.06)	3 (37.50)	
Mixed type	8 (5.84)	0	
History of smoking, n (%)			0.051
Yes	25 (18.25)	4 (50.00)	
No	112 (81.75)	4 (50.00)	
History of drinking, n (%)			0.140
Yes	22 (16.06)	3 (37.50)	
No	115 (83.94)	5 (62.50)	
History of hypertension, n (%)			0.362
Yes	27 (19.71)	3 (37.50)	
No	110 (80.29)	5 (62.50)	
History of hyperlipidemia, n (%)			0.205
Yes	3 (2.19)	1 (12.50)	
No	134 (97.81)	7 (87.50)	
Tumor history, n (%)			0.592
Yes	14 (10.22)	1 (12.50)	
No	123 (89.78)	7 (87.50)	
History of hepatitis, n (%)			1.000
Yes	15 (10.95)	0	
No	122 (89.05)	8 (100.00)	

DILI: Drug-induced liver injury; BMI: Body mass index; ALT: Alanine transaminase; AST: Aspartate transaminase; ALP: Alkaline phosphatase; TBil: Total bilirubin; GGT: γ -glutamyl transferase; INR: International normalized ratio; ALB: Albumin; $M(Q_L, Q_U)$: Median (lower quartile, upper quartile).

3 讨论

DILI是相对少见的肝损伤原因, 但其总体死亡率在世界范围内都很高, 仍然是现代肝病学中的一个挑战^[6]。宿主的基因多态性、年龄、性别、妊娠状态、基础疾病和药物的化学性质、剂量、疗程及药物相互作用等都为DILI的风险因素^[1]。

本研究中, 不同临床分型间男女占比差异无统计学意义, 但总体上女性患者占比高于男性患者(54.48% vs 45.52%)。在多项回顾性研究中, 女性比男性有更高的特异性DILI风险^[7-9]。本研究中DILI发病年龄以40~69岁为主。40~59岁年龄段患者社会及家庭责任较大, 一些不良的生活及工作习惯可能使其处于亚健康状态, 且其保

健意识较强,会自主服用保健品或膳食补充剂,使DILI患病率高^[10-11]。年龄≥60岁的老年人DILI发生率较高,可能由于随着年龄增长机体清除药物的能力减弱,且老年人基础疾病相对较多,可能同时服用多种类药物,加重了肝脏负担^[11]。

引起DILI的药物种类较多,可为化学药物、生物制剂、传统中药、天然药、保健品、膳食补充剂等。本研究中引起DILI药物种类包括中药、中成药、抗感染药物、解热镇痛药、保健品、抗肿瘤药物、免疫抑制剂、消化系统用药、代谢系统用药及其他类,其中中药及中成药总占比>60%。Shen等^[12]的研究发现,中药或草药和膳食补充剂(26.81%)及抗结核药物(21.99%)是引起DILI的主要药物种类。另一项回顾性研究显示,导致DILI最常见的单味中药为何首乌,其次为土三七^[13],但何首乌及土三七引起肝损伤的机制有待进一步研究。尽管公众对草药和膳食补充剂的潜在肝脏毒性具有一定认识,但其使用率在全球范围内仍有巨大的增长^[14]。传统观念认为中药主要来源于天然植物,有些中药甚至为药食同材,因此是安全的,忽略了中药成分的复杂性及潜在毒性。此外,与传统的处方药相比,由于缺乏对草药生产和销售的监管准则,进一步导致其过度使用。加强对中药的成分及机制研究可以更好地理解中药的作用及毒性。

在欧洲和北美的发达国家,非甾体抗炎药、抗感染药、草药和膳食补充剂是引起DILI的常见药物^[1,15]。本研究中,引起DILI的药物中抗感染药物及解热镇痛药的占比也相对较高,分别为10.26%、8.97%。在我国抗生素的过度使用已经成为一个严重的问题。一项评价门诊患者抗生素处方使用适宜性的研究表明,不适当使用抗生素的情况非常普遍,超过一半的抗生素处方在二级和三级医院被认为是不恰当的^[16]。另一项研究发现,中国约有2/3的住院患者使用抗生素,是其他国家报告的2倍^[17]。

血清生物化学指标可反映肝功能是否损伤,能够帮助判断DILI的严重程度及预后。ALT、ALP和胆红素是用于定义肝脏损伤及DILI肝功能障碍的典型指标。连续测量对于描述肝损伤的程度和DILI阶段是必要的。ALT对肝细胞损伤较为灵敏,尤其是在伴有胆红素升高时,两者结合是肝损伤的

可靠生物标志物。转氨酶升高并不能反映肝脏受损的程度,尤其是在隐匿性肝脏毒性中,如慢性纤维化、血管性肝病、肝硬化等。ALP升高通常表明有胆汁淤积性损害,伴有GGT升高提示ALP升高的原因是由肝脏引起的^[18]。不同临床分型之间血清生物化学指标存在差异,管海燕和杨文斌^[19]研究发现,肝细胞损伤型DILI患者的ALT、AST水平高于胆汁淤积型及混合型,而胆汁淤积型DILI患者的TBil和ALP水平高于其他2种类型,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。杨焕芝等^[20]对不同临床分型DILI患者的肝损伤指标进行比较发现,肝细胞损伤型ALT、AST初始值及峰值均高于胆汁淤积型及混合型,而胆汁淤积型患者ALP初始值和峰值均高于其他2种类型,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。本研究发现DILI不同临床分型间,ALT、AST、ALP、TBil、GGT、ALB水平及住院时间、损伤严重程度差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),严重程度分级在各临床分型间的差异可能是导致住院时间差异的原因之一。

本研究结果显示,94.48%的DILI患者经治疗后预后良好,少数患者经临床治疗后无效需行人工肝治疗或肝移植手术。

研究表明,终末期肝病模型评分、INR、胆红素水平、肌酐水平、腹水等因素与DILI的死亡率有关^[21-22],INR、胆红素、ALB和肌酐等有助于预测肝损伤的严重程度。杨雪等^[23]对498例DILI患者的预后因素进行分析,结果发现GGT、INR是预后的独立危险因素。本研究也发现,INR是预后的独立影响因素。

综上所述,DILI发病年龄集中在40~69岁,引起DILI的药物主要是中药及中成药,医务人员应予以重视并加强对公众的科普宣教工作。此外,部分血清生物化学指标有助于判别DILI的临床分型,INR为预后的独立危险因素。

[参考文献]

- [1] 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]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(2): 1-18. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2017.02.039.
- [2] YAO L, ZHANG J, JIN J, et al. An analysis of the efficacy and safety of compound glycyrrhizin injections in the treatment of drug-induced liver injury using a nationwide database[J]. Int J Clin Pharm, 2022, 44(3):

- 731-740. DOI: 10.1007/s11096-022-01402-x.
- [3] ANDRADE R J, ROBLES M, FERNÁNDEZ-CASTAÑER A, et al. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: a challenge for gastroenterologists[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(3): 329-340. DOI: 10.3748/wjg.v13.i3.329.
- [4] MA Z, WANG X, YIN P, et al. Serum metabolome and targeted bile acid profiling reveals potential novel biomarkers for drug-induced liver injury[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(31): e16717. DOI: 10.1097/MD.00000000000016717.
- [5] DEVARBHAVI H, AITHAL G, TREEPRASERTSUK S, et al. Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of Study of Liver consensus guidelines[J]. *Hepatology*, 2021, 15(2): 258-282. DOI: 10.1007/s12072-021-10144-3.
- [6] RATHI C, PIPALIYA N, PATEL R, et al. Drug induced liver injury at a tertiary hospital in India: etiology, clinical features and predictors of mortality[J]. *Ann Hepatol*, 2017, 16(3): 442-450. DOI: 10.5604/16652681.1235488.
- [7] AISO M, TAKIKAWA H, TSUJI K, et al. Analysis of 307 cases with drug-induced liver injury between 2010 and 2018 in Japan[J]. *Hepatology*, 2019, 49(1): 105-110. DOI: 10.1111/hepr.13288.
- [8] 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): 1419-1425. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.006.
- [9] CHALASANI N, BONKOVSKY H L, FONTANA R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(7): 1340-1352.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.006.
- [10] 宋芳娇,翟庆慧,贺庆娟,等. 2 820 例药物性肝损伤临床分析[J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28(11):954-958. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200609-00305.
- [11] 路燕,陈明月,郑秀良,等. 185 例药物性肝损伤患者的临床特征分析[J]. *安徽医学*, 2022, 43(3):308-313. DOI: 10.3969/j.issn.1000-0399.2022.03.013.
- [12] SHEN T, LIU Y, SHANG J, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(8): 2230-2241. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.02.002.
- [13] 伍玉南,张冬,张涛,等. 基于文献回顾性研究中药药物性肝损伤[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2017, 27(1): 13-15. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2017.01.005.
- [14] NAVARRO V J, KHAN I, BJÖRNSSON E, et al. Liver injury from herbal and dietary supplements[J]. *Hepatology*, 2017, 65(1): 363-373. DOI: 10.1002/hep.28813.
- [15] YU Y C, MAO Y M, CHEN C W, et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury[J]. *Hepatology*, 2017, 11(3): 221-241. DOI: 10.1007/s12072-017-9793-2.
- [16] ZHAO H, WEI L, LI H, et al. Appropriateness of antibiotic prescriptions in ambulatory care in China: a nationwide descriptive database study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(6): 847-857. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30596-X.
- [17] HU S, LIU X, PENG Y. Assessment of antibiotic prescription in hospitalised patients at a Chinese university hospital[J]. *J Infect*, 2003, 46(3): 161-163. DOI: 10.1053/jinf.2002.1078.
- [18] BRENNAN P N, CARLIDGE P, MANSHIP T, et al. Guideline review: EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury (DILI)[J]. *Frontline Gastroenterol*, 2022, 13(4): 332-336. DOI: 10.1136/flgastro-2021-101886.
- [19] 管海燕,杨文斌. 药物性肝损伤患者临床特点及预后分析[J]. *实用肝脏病杂志*, 2021, 24(5):713-716. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2021.05.027.
- [20] 杨焕芝,李兴德,陈学平,等. 93 例药物性肝损伤患者临床特征分析[J]. *中国药业*, 2021, 30(15):122-125. DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2021.15.034.
- [21] SUNIL KUMAR N, REMALAYAM B, THOMAS V, et al. Outcomes and predictors of mortality in patients with drug-induced liver injury at a tertiary hospital in South India: a single-centre experience[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2021, 11(2): 163-170. DOI: 10.1016/j.jceh.2020.08.008.
- [22] DEVARBHAVI H, JOSEPH T, SUNIL KUMAR N, et al. The Indian network of drug-induced liver injury: etiology, clinical features, outcome and prognostic markers in 1288 patients[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2021, 11(3): 288-298. DOI: 10.1016/j.jceh.2020.11.002.
- [23] 杨雪,涂荣芳,杨晋辉. 498 例药物性肝损伤患者的临床特点及其预后分析[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(7):735-740. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20200720-00399.