

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.10.017

药物性胆管损伤研究进展*

马曾庆, 孙鲁宁, 吴德芹, 王永庆, 孟玲[△]

(南京医科大学第一附属医院, 江苏 南京 210029)

摘要:目的 探讨药物性胆管损伤的研究现状,为临床安全用药提供依据。方法 查阅国内外文献,总结药物性胆管损伤的临床表现、损伤类型及治疗等的最新研究进展。结果 常见药物性胆管损伤包括胆管缺失、胆囊损伤、胆汁淤积、继发性硬化性胆管炎、胆管癌等。目前尚缺乏有效的治疗手段,且其损伤机制仍不明确。结论 临床应重视药物性胆管损伤的预防和治疗。

关键词:药物性胆管损伤;临床表现;损伤类型;治疗方法;进展

中图分类号:R95

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)10-0057-04

Study Progresses of Drug-Induced Bile Duct Injury

MA Zengqing, SUN Luning, WU Deqin, WANG Yongqing, MENG Ling

(The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China 210029)

Abstract: Objective To investigate the research status of drug-induced bile duct injury and provide reference for safe medication.

Methods The domestic and foreign articles were reviewed, and the latest research progresses of drug-induced bile duct injury were summarized on the aspects of type, mechanism and treatment. **Results** Bile duct loss, cholestasis, secondary sclerosing cholangitis, gallbladder injury and cholangiocarcinoma were the common types of drug-induced bile duct injury. There is a lack of effective treatments and its pathogenesis is still unclear. **Conclusion** We should pay more attention to the prevention and treatment of drug-induced bile duct injury in the clinic.

Key words: drug-induced bile duct injury; clinical manifestation; injury type; treatment methods; progress

药物性胆管损伤(DIBDI)是指使用治疗药物后,出现的与预期治疗目的无关的胆管系统损伤。药物的化学结构特征、患者的基因型和其他相关的表观遗传因素(如环境因素)均可能与药物不耐受有关^[1]。DIBDI虽发生率较低,但一旦出现,可能会产生严重后果,损害健康并影响生活质量^[2]。在此总结了近几年国内外DIBDI的研究进展,以期引起重视,并促进临床安全用药。现报道如下。

1 胆管系统

胆管系统是由肝内、肝外胆管构成的网状结构,胆汁通过这些管道从小管进入肠道。肝内胆管分为大胆管与小胆管,大胆管包括区域胆管、节段胆管及左右肝管,小胆管包括毛细胆管、小叶间胆管和中隔胆管,肝外胆管包括肝总管、胆囊管、胆囊和胆总管。胆管细胞,也称为胆管上皮细胞(BEC),是胆管的主要细胞类型,占肝细胞总数的3%~5%,对于维持机体稳态有重要作用。当发生DIBDI时,胆管细胞常是损伤的主要靶细胞^[3]。

2 损伤表现

DIBDI的特征是用药后胆管上皮损伤,常伴有胆管结构破坏。发生DIBDI时,患者常表现为发烧、寒战、黄疸、疲劳和上腹痛,并伴有暗色尿和白便等表现^[1]。实验

室检查结果常提示碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转氨酶、胆红素、胆固醇和胆汁酸水平升高并伴有转氨酶轻度上升^[1]。病理学表现为胆管周围中性粒细胞、嗜酸性粒细胞及淋巴细胞的炎症浸润,胆管细胞出现肿胀、胞质空泡、细胞核不规则等异常。CK7和CK19免疫染色显示胆管细胞异常,胆管正常结构被破坏^[4]。

3 损伤类型

3.1 胆管缺失

药物性胆管缺失并不常见,但发生后可能会进展为胆管缺损或胆管减少^[5]。大范围的胆管减少甚至消失即胆管消失综合征(VBDS)。VBDS的发生率低,仅占小胆管疾病的0.5%^[6]。药物引起的急、慢性肝损伤均会导致胆管缺失,但胆管缺失主要见于慢性肝损伤(94%)。BONKOVSKY等^[7]利用美国药物性肝损伤网(DILIN)进行了前瞻性数据研究,该研究涵盖了2017年前10年内363例药物性肝损伤患者,发现胆管缺失26例,其中轻度(汇管区25%~50%的胆管缺失)12例,中度至重度(汇管区>50%的胆管缺失)14例。发生胆管缺失时,患者主要表现为乏力、皮肤瘙痒和黄疸等症状,当病情严重时,某些患者甚至会出现右上腹疼痛和消化道反应。血生化显示ALP、谷氨酰转氨酶、直接胆红素和转氨酶

*基金项目:国家自然科学基金[81673515,81870436,81503160];江苏省“六大人才高峰”项目[2014-YY-001];江苏省自然科学基金[BK20161591];江苏省药学会——奥赛康医院医学基金[A201701]。

第一作者:马曾庆,男,硕士研究生,研究方向为临床药理学与临床药学,(电子信箱)mazengqing@163.com。

[△]通信作者:孟玲,女,主任药师,研究方向为临床药理学与临床药学,(电子信箱)Mengling-ml@163.com。

等指标升高。胆管缺失诊断的“金标准”是肝穿刺活检。组织病理学表现为汇管区小叶间胆管消失,随着疾病的进展,出现汇管区炎性浸润和胆管上皮破坏^[8]。引起胆管缺失的药物种类主要有抗生素、非甾体抗炎药、抗精神病药、心血管药物和抗肿瘤药等,详见表1。

表1 引起胆管缺失的药物

种类	药物名称
抗生素	阿莫西林、左氧氟沙星、美罗培南、氟氯西林、克林霉素、四环素
非甾体抗炎药	双氯芬酸、布洛芬、尼美舒利
抗精神病药	氯丙嗪、卡马西平、苯妥英钠、氟哌啶醇、舍曲林
心血管药物	阿托伐他汀、非诺贝特
抗肿瘤药	替莫唑胺、Nivolumab、Ipilimumab
其他	甲氧氯普胺、阿义马林、甘草酸等

药物性胆管缺失的机制因药而异。目前认为,T细胞介导的超敏反应可能是主要原因^[8]。当胆管反复暴露于药物后,药物作为半抗原,与内源性蛋白共价结合形成抗原复合物,诱导T细胞反应,然后进一步刺激细胞释放细胞因子,促使CD4⁺和CD8⁺T细胞及自然杀伤T细胞活化,进而破坏胆管结构,导致肝内胆管消失^[9]。

3.2 胆囊损伤

胆囊疾病是常见疾病,好发于女性(69%),且患病人数呈逐年上升趋势^[10]。药物性胆囊损伤也偶有报道,其中常见类型为胆囊炎和胆囊结石。临床常根据实验室检查结果及影像学检查(包括超声、计算机断层扫描、磁共振成像)结果,再结合患者的具体用药情况来确诊药物性胆囊损伤。

FAILLIE等^[11]的一项流行病学研究显示,口服降糖药会增加胆囊疾病的发病率。该研究联合英国临床研究数据链与医院数据库,共纳入71369例成年糖尿病患者,其中853例因胆囊疾病住院。该研究结果显示,使用胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类药物会增加患胆囊疾病的风险[HR=1.79,95%CI(1.21,2.67)],同时也增加了患者胆囊切除的风险[HR=2.08,95%CI(1.08,4.02)]。PIZZIMENTI等^[12]的研究也发现,使用肠促胰岛素的糖尿病患者患胆囊疾病的概率更大。患胆囊疾病风险增加的原因可能是这些降糖药抑制胆囊收缩、排空,使胆汁酸生成减少所致。

激素类药物也是诱发胆囊损伤的常见药物。一项纳入272104名女性的队列研究显示,与使用左炔诺孕酮相比,使用去氧孕烯、黄体素和诺孕酯的女性患胆囊疾病的风险显著增加^[13]。其原因可能是激素类药物的使用导致胆汁中胆固醇含量显著升高,使胆酸组成发生变化(胆酸的相对浓度降低,含量升高)^[14]。此研究结果还显示,他汀类药物[HR=1.19,95%CI(1.07,1.33)]和贝特类药物[HR=1.01,95%CI(0.78,1.32)]也可能

会导致胆囊损伤。此外,关于氟氯西林、四环素、头孢曲松、卡马西平、达卡他韦和阿那匹韦等西药及某些中药导致胆囊损伤的案例也有报道^[15]。

3.3 胆汁淤积

药物性胆汁淤积是指使用药物后造成胆管受损,使胆管中的胆汁流动受阻,导致胆汁在血液和组织中蓄积而造成机体损伤。临床主要表现为黄疸、恶心、厌食、疲劳、瘙痒等症状^[16]。当实验室检查结果出现ALP升高超过正常上限2倍和/或血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)/血清ALP比值小于2时,通常诊断为胆汁淤积^[17]。药物性胆汁淤积分为急性与慢性,其中慢性胆汁淤积不常见,通常发生于长期胆汁淤积性损伤(>6个月),最初表现为无症状的轻微胆管损伤,随着疾病进展,逐步出现炎症、纤维化,疾病加重时可能导致慢性肝损伤、肝硬化,甚至肝衰竭^[18],其症状可能在用药后几周内出现,通常停药后症状会完全消失。停药后胆汁淤积的时间常会延长,可能是因为机体需要一段时间来修复、再生胆管细胞和恢复胆汁分泌功能^[16]。

常见的引起胆汁淤积的药物有抗生素类药物、抗精神病药和非甾体抗炎药,其他药物致胆汁淤积也偶有报道(见表2)。药物性胆汁淤积的发病机制尚未清楚。目前认为,药物及其代谢物可能通过直接抑制胆汁运输或改变间接过程(包括改变一些转运蛋白,如BSEP,MDR3,MRP2,ABCB11等的表达或定位)而造成胆汁淤积^[19]。

表2 引起胆汁淤积的药物

种类	药物名称
抗生素	阿莫西林、甲硝唑、氟氯西林、阿奇霉素、环丙沙星、红霉素、四环素、多西环素等
抗精神病药	氯丙嗪、丙米嗪
非甾体抗炎药	尼美舒利、疏理唑啉
其他	奥美拉唑、兰索拉唑、5-氟尿嘧啶、雷米普利

3.4 继发性硬化性胆管炎(SSC)

SSC属罕见病,发病的重要原因是药物引起的胆道异常^[20]。GUDNASON等^[21]发现,与药物性肝损伤患者相比,药物性SSC患者有更高的黄疸发生率(70%比23%, $P=0.0065$),更高的ALP值(551U/L比329U/L, $P=0.0055$)及更长的损伤恢复时间(152d比62d, $P<0.0009$),且多发于女性。血生化配合影像学 and 病理学检查是其确诊的重要依据。引起SSC最常见的药物是氯胺酮,患者主要表现为ALP和谷氨酰转氨酶异常升高、小叶间胆管淋巴细胞浸润并伴有基底膜增厚^[22]。抗肿瘤药物,如多西他赛、紫杉醇、Nivolumab和Pembrolizumab等也会引起SSC^[23]。此外,甲疏咪唑、阿托伐他汀、莫西沙星等和一些中草药造成SSC也偶有报道^[24]。

3.5 胆管癌

长期服用某些药物后,会增加患胆管癌的风险。PARK等^[25]进行的一项病例对照研究,共纳入411例胆管癌患者、893例胆结石患者和786例健康人,探讨涉及甾体激素生物合成、代谢和转运的9个基因对胆管系统癌症的影响。研究结果表明,使用口服避孕药是患胆管癌的风险因素之一,原因可能是长期使用激素药物后导致相关基因发生变异,使激素代谢发生改变而增加胆管癌的风险。此外,一项巢式病例对照研究结果显示,长期使用质子泵抑制剂(PPIs)会增加患各型肝内、肝外胆管癌的风险^[26]。PPIs致患胆管癌风险增加的作用机制目前尚不明确,尽管药物诱发的胆管癌发生率很低,但由于胆管癌的恶性程度高、预后极差,需引起注意。

4 损伤治疗

4.1 药物治疗

熊去氧胆酸(UDCA)是目前最常用的治疗胆管损伤的药物,能稳定细胞膜,防止胆汁酸蓄积引起的细胞溶解,并抑制细胞凋亡;也可通过调节代谢酶和转运蛋白,降低胆汁酸的细胞毒性;还能直接刺激胆管细胞分泌,调节胆管内胆汁的流动,刺激 HCO_3^- 的分泌,从而有助于保持胆管的完整性^[16]。据报道,其他药物如奥贝胆酸、糖皮质激素等对DIBDI也有一定的疗效^[27]。

4.2 手术治疗

对于药物治疗效果不佳的患者,还可通过置入胆道支架和胆管引流来缓解疾病症状和改善胆管狭窄^[17]。肝移植治疗是病情进展到晚期出现肝硬化和肝功能衰竭时的唯一选择^[28]。

5 结语

关于DIBDI的报道近年来逐渐增加,其中抗生素、抗肿瘤药和非甾体抗炎药导致发病的频率较高,不容忽视。但目前却存在以下问题,人们常更重视药物引起的肝脏不良反应而忽略了其可能会导致的胆管损伤,提示需对DIBDI给予更多关注;由于DIBDI的发生不可预测,目前缺乏可靠的研究模型;DIBDI的机制尚不明确,需科研人员进一步探究;除了UDCA,并无其他药物被批准用于治疗胆管疾病,开发新型药物迫在眉睫。因此,在临床用药过程中,需重视DIBDI。使用药物时,需定期检查肝功能指标,一经发现DIBDI,需立即停药并进行相应治疗。

参考文献:

[1] VISENTIN M, LENGGENHAGER D, GAI Z, et al. Drug - induced bile duct injury[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(4 Pt B):1498 - 1506.
[2] BOOIJ KAC, DE REUVER PR, VAN DIEREN S, et al. Long - term Impact of Bile Duct Injury on Morbidity, Mortality, Quality of Life, and Work Related Limitations[J]. *Ann Surg*, 2018, 268(1):

143 - 150.

[3] LUO Z, JEGGA AG, BEZERRA JA. Gene - disease associations identify a connectome with shared molecular pathways in human cholangiopathies[J]. *Hepatology*, 2018, 67(2):676 - 689.
[4] GEUBEL AP, SEMPOUX CL. Drug and toxin - induced bile duct disorders[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 15(11):1232 - 1238.
[5] XIA X, DEMORROW S, FRANCIS H, et al. Cholangiocyte injury and ductopenic syndromes[J]. *Semin Liver Dis*, 2007, 27(4):401 - 412.
[6] BJORNSSON ES, JONASSON JG. Idiosyncratic drug - induced liver injury associated with bile duct loss and vanishing bile duct syndrome: Rare but has severe consequences[J]. *Hepatology*, 2017, 65(4):1091 - 1093.
[7] BONKOVSKY HL, KLEINER DE, GU J, et al. Clinical presentations and outcomes of bile duct loss caused by drugs and herbal and dietary supplements[J]. *Hepatology*, 2017, 65(4):1267 - 1277.
[8] FAULKNER L, MENG X, PARK BK, et al. The importance of hapten - protein complex formation in the development of drug allergy[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2014, 14(4):293 - 300.
[9] GOKCE S, DURMAZ O, CELTIK C, et al. Valproic acid - associated vanishing bile duct syndrome[J]. *J Child Neurol*, 2010, 25(7):909 - 911.
[10] WOLDENBERG N, MASAMED R, PETERSEN J, et al. Murphy's Law: What Can Go Wrong in the Gallbladder[J]. *Radiographics*, 2015, 35(4):1031 - 1032.
[11] FAILLIE JL, YU OH, YIN H, et al. Association of Bile Duct and Gallbladder Diseases With the Use of Incretin - Based Drugs in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus[J]. *JAMA Intern Med*, 2016, 176(10):1474 - 1481.
[12] PIZZIMENTI V, GIANDALIA A, CUCINOTTA D, et al. Incretin - based therapy and acute cholecystitis: a review of case reports and EudraVigilance spontaneous adverse drug reaction reporting database[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2016, 41(2):116 - 118.
[13] ETMINAN M, DELANEY JA, BRESSLER B, et al. Oral contraceptives and the risk of gallbladder disease: a comparative safety study[J]. *CMAJ*, 2011, 183(8):899 - 904.
[14] DHIMAN RK, CHAWLA YK. Is there a link between oestrogen therapy and gallbladder disease? [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2006, 5(1):117 - 129.
[15] TARANTINO G, PEZZULLO MG, DI MINNO MN, et al. Drug - induced liver injury due to "natural products" used for weight loss: a case report[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(19):2414 - 2417.
[16] FERNANDEZ - MURGA ML, PETROV PD, CONDE I, et al. Advances in drug - induced cholestasis: Clinical perspectives, potential mechanisms and in vitro systems[J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 120:196 - 212.
[17] BHAMIDIMARRI KR, SCHIFF E. Drug - induced cholestasis[J]. *Clin Liver Dis*, 2013, 17(4):519 - 531.
[18] MORADPOUR D, ALTORFER J, FLURY R, et al. Chlor-