

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.15.034

93例药物性肝损伤患者临床特征分析*

杨焕芝¹, 李兴德¹, 陈学平¹, 张仲安², 钱彦华¹, 蒋 潇¹, 徐艳琼², 宋沧桑^{1△}

(1. 云南省昆明市第一人民医院, 云南 昆明 650034; 2. 昆明医科大学药学院, 云南 昆明 650500)

摘要:目的 探讨药物性肝损伤(DILI)的临床特征,提高DILI临床分型的诊断率和治疗效果。方法 回顾性分析医院2014年1月至2018年12月确诊的93例DILI患者的住院资料,依据2015年版《药物性肝损伤诊治指南》分析不同DILI临床分型的特点。结果 93例DILI患者中,男25例(26.88%),女68例(73.12%);肝细胞损伤型71例(76.34%),混合型16例(17.20%),胆汁淤积型6例(6.45%);因果关系评估量表评分 ≥ 6 分的72例(77.42%), < 6 分的21例(22.58%);引起DILI的药物种类最多的为中药材、中药饮片和中成药(41例,44.09%),其次为抗肿瘤药物(31例,33.33%)。不同临床分型中,药物种类、严重程度分级比较,差异均有统计学意义($\chi^2 = 4.468, 7.191, P = 0.035, 0.027$);肝细胞损伤型患者丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶初始值及峰值均显著高于胆汁淤积型和混合型($P < 0.05$),而胆汁淤积型患者碱性磷酸酶初始值和峰值均显著高于肝细胞损伤型和混合型($P < 0.05$)。结论 药物种类、严重程度分级及部分生化指标水平平均可影响DILI的临床分型。

关键词:药物性肝损伤;混合型;胆汁淤积型;肝细胞损伤型;临床特征

中图分类号:R95

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)15-0122-04

Clinical Characteristics of 93 Patients with Drug-Induced Liver Injury

YANG Huanzhi¹, LI Xingde¹, CHEN Xueping¹, ZHANG Zhong'an², QIAN Yanhua¹, JIANG Xiao¹, XU Yanqiong², SONG Cangsang¹

(1. Kunming Municipal First People's Hospital, Kunming, Yunnan, China 650034; 2. College of Pharmacy, Kunming Medical University, Kunming, Yunnan, China 650500)

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics of drug-induced liver injury(DILI), and to improve the diagnostic rate and treatment of DILI clinical types. **Methods** The clinical data of 93 DILI patients diagnosed in our hospital from January 2014 to December 2018 were retrospectively analyzed. According to the *Guidelines for the Management of Drug-Induced Liver Injury*(2015 Edition), the characteristics of different clinical types of DILI were analyzed. **Results** Among 93 DILI patients, there were 25 males (26.88%) and 68 females(73.12%). There were 71 cases(76.34%) of hepatocyte injury type, 16 cases(17.20%) of mixed type and 6 cases(6.45%) of cholestasis type, 72(77.42%) cases of RUCAM score ≥ 6 points and 21(22.58%) cases of RUCAM score < 6 points. The most common drug causing DILI was Chinese herbad medicine, Chinese herbal pieces and Chinese patent medicine(41 cases, 44.09%), followed by anti-tumor drugs(31 cases, 33.33%). The comparison of drug types and severity grades in different clinical types was statistically significant($\chi^2 = 4.468, 7.191, P = 0.035, 0.027$). The initial value and peak value of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase(AST) in patients with hepatocyte injury type were significantly higher than those in patients with cholestasis type and mixed type($P < 0.05$), while the initial value and peak value of alkaline phosphatase(ALP) in patients with cholestasis type were significantly higher than those in patients with hepatocyte injury type and mixed type($P < 0.05$). **Conclusion** Drug types, severity grades and some biochemical indexes can affect the clinical typing of DILI.

Key words: drug-induced liver injury; mixed type; cholestasis type; hepatocyte injury type; clinical characteristics

药物性肝损伤(DILI)是最常见和最严重的药品不良反应(ADR)之一,严重者可致急性肝衰竭甚至死亡^[1]。目前DILI的诊断多为排除性诊断,需排除常见的肝脏疾病,临床常用因果关系评估法(RUCAM)评分量表^[2-3],但缺乏特异性诊断标志物,误诊率、漏诊率较高。本研究中通过回顾性分析93例DILI患者的住院资料,分析DILI不同临床分型的特点,为DILI的诊断和治疗提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:确诊为DILI、药物性肝病、药物性肝炎、药物性肝损害、药物性肝硬化、药物性肝衰竭等提示可能为药物引起的各种类型肝损伤;符合2015年版《药物性肝损伤诊治指南》诊断标准^[4];资料完整,可诊断为DILI,并可计算RCUAM评分,且RUCAM评分 ≥ 1 分。

排除标准:无法对DILI诊断作出临床判断及进行

*基金项目:云南省教育厅科学研究基金项目[2019J1297];云南省昆明市“科技保障民生发展计划”项目[2019KJJH080]。

第一作者:杨焕芝,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)yanghuanzhi1024@163.com。

△通信作者:宋沧桑,女,大学本科,主任药师,研究方向为药事管理与临床药学,(电子信箱)songcs163@163.com。

RUCAM 评分;接触有毒化学物品引起的各类肝损伤。

病例选择:选取我院 2014 年 1 月至 2018 年 12 月诊断为 DILI 的住院患者 222 例。

1.2 研究方法

采用回顾性研究方法根据纳入与排除标准,调取可能为 DILI 住院患者的病历,采集患者的性别、年龄、饮酒史、吸烟史、引起 DILI 的可疑药物、临床表现、实验室检查等信息,输入 Excel 软件。根据 RUCAM 量表评分结果将药物与肝损伤的因果关系分为 5 级。极可能: >8 分;很可能: $6\sim 8$ 分;可能: $3\sim 5$ 分;不太可能: $1\sim 2$ 分;可排除: ≤ 0 分。

1.3 临床分型

参照 2015 年版《药物性肝损伤诊治指南》^[4],临床分型为 3 种类型。包括肝细胞损伤型,丙氨酸氨基转移酶(ALT) ≥ 3 ULN 且 $R\geq 5$;胆汁淤积型,碱性磷酸酶(ALP) ≥ 2 ULN 且 $R\leq 2$;混合型:ALT ≥ 3 ULN,ALP ≥ 2 ULN,且 $2 < R < 5$ 。若 ALT 和 ALP 均达不到上述标准,为肝脏生化学检查异常。

1.4 严重程度分级^[4]

1 级:轻度肝损伤;2 级:中度肝损伤;3 级:重度肝损伤;4 级:急性肝衰竭;5 级:致命。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。满足正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距表示 [$M(P_{25} \sim P_{75})$],多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 非参数检验;计数资料的无序变量组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者资料

2014 年至 2018 年出院诊断为 DILI 的患者共 222 例,最终纳入 93 例。其中,男 25 例(26.88%),女 68 例(73.12%)。

2.2 引起 DILI 的药物种类

中药(包括中药材、中药饮片和中成药)41 例(44.09%),抗肿瘤药物 31 例(33.33%),抗感染药物 5 例(5.38%),其他 16 例(17.20%)。

2.3 RUCAM 评分

RUCAM 评分 ≥ 6 分 72 例(77.42%), < 6 分 21 例(22.58%)。详见表 1。

2.4 DILI 不同临床分型特点

93 例 DILI 患者中,肝细胞损伤型 71 例(76.34%),混合型 16 例(17.20%)和胆汁淤积型 6 例(6.45%)。药物种类、严重程度分级对临床分型的影响均显著($P < 0.05$),且中药较西药更易致混合型或胆汁淤积型 DILI。详见表 2。

表 1 DILI 患者 RUCAM 评分情况($n=93$)

Tab. 1 RUCAM score of DILI patients($n=93$)

评分	例数	构成比(%)
> 8 分	20	21.51
$6\sim 8$ 分	52	55.91
$3\sim 5$ 分	19	20.43
$1\sim 2$ 分	2	2.15

表 2 DILI 不同临床分型特点

Tab. 2 Characteristics of different clinical types of DILI

相关因素	肝细胞损伤型 [例(%)]	混合型/胆汁淤 积型[例(%)]	总例数	χ^2 值	P 值
年龄 ≥ 60 岁	10(14.08)	3(13.64)	13	0.000	1.000
< 60 岁	61(85.92)	19(86.36)	80		
性别 男	18(25.35)	7(31.82)	25	0.357	0.550
女	53(74.65)	15(68.18)	68		
饮酒史 有	7(9.86)	4(18.18)	11	0.460	0.498
无	64(90.14)	18(81.82)	82		
吸烟史 有	11(15.49)	6(27.27)	17	0.871	0.351
无	60(84.51)	16(72.73)	76		
过敏史 有	9(12.68)	3(13.64)	12	0.000	1.000
无	62(87.32)	19(86.36)	81		
汉族 是	63(88.73)	21(95.45)	84	0.270	0.604
否	8(11.27)	1(4.55)	9		
药物种类 中药	27(38.03)	14(63.64)	41	4.468	0.035
西药	44(61.97)	8(36.36)	52		
RUCAM 评分 < 6 分	16(22.54)	5(22.73)	21	0.000	1.000
≥ 6 分	55(77.46)	17(77.27)	72		
体质量指数 < 24 kg/m ²	51(71.83)	12(54.55)	63	2.297	0.130
≥ 24 kg/m ²	20(28.17)	10(45.45)	30		
皮肤巩膜黄染 有	22(30.99)	10(45.45)	32	1.558	0.212
无	49(69.01)	12(54.55)	61		
严重程度 1 级	35(49.30)	10(45.45)	45	7.191	0.027
2 级	9(12.68)	8(36.36)	17		
3 级和 4 级	27(38.03)	4(18.18)	31		
住院时间 ≤ 10 d	28(39.44)	10(45.45)	38	0.252	0.616
> 10 d	43(60.56)	12(54.55)	55		
高脂血症 有	9(12.68)	7(31.82)	16	2.028	0.154
无	62(87.32)	15(68.18)	77		

2.5 DILI 不同临床分型生物标志物水平比较

不同临床分型中,ALT、ALP、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)的初始值及峰值比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);肝细胞损伤型患者 ALT 和 AST 的初始值及峰值均显著高于胆汁淤积型和混合型($P < 0.05$),而胆汁淤积型患者 ALP 初始值和峰值均显著高于其他 2 种类型($P < 0.05$)。不同临床分型中, γ -谷氨酰转移酶(GGT)、血清总胆红素(TBil)的初始值和峰值比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 3。

表 3 DILI 不同临床分型患者生化指标水平比较

Tab. 3 Comparison of biochemical indexes levels in patients with different clinical types of DILI

生物标志物	肝细胞损伤型 $M(P_{25} \sim P_{75})$	胆汁淤积型 $M(P_{25} \sim P_{75})$	混合型 $M(P_{25} \sim P_{75})$	H 值	P 值
初始值					
ALT(U/L)	620.0(330.0 ~ 1 083.0)	173.0(57.8 ~ 258.3)	281.5(202.5 ~ 347.8)	24.262	0.000
ALP(U/L)	120.0(63.0 ~ 182.0)	318.0(265.8 ~ 617.2)	175.0(92.3 ~ 143.5)	18.181	0.000
GGT(U/L)	146.0(25.0 ~ 273.0)	613.0(84.5 ~ 1 256.5)	134.0(77.0 ~ 342.5)	4.160	0.125
AST(U/L)	343.0(171.0 ~ 773.0)	150.0(89.8 ~ 359.0)	154.0(63.8 ~ 330.3)	13.091	0.001
TBiL($\mu\text{mol/L}$)	28.0(11.3 ~ 162.5)	83.4(31.3 ~ 143.5)	27.8(13.6 ~ 64.3)	1.160	0.560
峰值					
ALT(U/L)	620.0(330.0 ~ 1 083.0)	289.0(134.0 ~ 665.8)	325.0(204.0 ~ 349.0)	16.442	0.000
ALP(U/L)	84.1(66.8 ~ 200.0)	460.0(210.5 ~ 873.8)	185.0(95.25 ~ 243.5)	14.681	0.001
GGT(U/L)	165.0(45.0 ~ 323.0)	767.0(172.3 ~ 1 998.8)	140.5(77.0 ~ 367.8)	5.136	0.077
AST(U/L)	331.0(163.0 ~ 641.0)	301.0(128.8 ~ 494.3)	176.0(82.8 ~ 330.3)	9.320	0.009
TBiL($\mu\text{mol/L}$)	44.8(13.5 ~ 196.0)	146.8(69.8 ~ 164.4)	38.7(17.7 ~ 73.6)	1.523	0.467

2.6 预后

93 例 DILI 患者中,自动出院 13 例、治愈 6 例、好转 13 例、有效 20 例,占 55.91%;未治愈 41 例,占 44.09%;无死亡病例。

3 讨论

引起 DILI 的药物种类非常多,几乎涉及每种类别的药物^[5],在亚洲以中药药源性肝损伤占比最高^[6]。本研究中引起 DILI 的药物涉及中药材、中药饮片和中成药(44.09%),抗肿瘤药(33.33%),抗感染药物(5.38%),其他药物(17.20%)。中药引起 DILI 所占比例较大,与其他研究^[7]结果一致。随着中草药的广泛应用,中草药相关肝损伤的报道呈上升趋势^[8]。

生物标志物一直是检测肝损伤直接且有效的技术手段。目前临床常用指标为血清 ALT,ALP,TBiL,GGT,可帮助判断 DILI 的严重程度及预后,但对 DILI 诊断缺乏特异性^[9]。不同临床分型之间部分生物标志物水平有差异,如朱春霖等^[10]对 445 例 DILI 患者的临床分析结果显示,不同分型间的 ALT,AST,ALP,TBiL,INR 峰值比较,以及不同分型间的中药与西药使用比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。张海丛等^[11]发现 DILI 以肝细胞损伤型多见,西药组、中药组和联合用药组临床分型的分布无显著差异($P > 0.05$)。本研究结果显示,不同临床分型的 ALT,ALP,AST 的初始值及峰值比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),肝细胞损伤型患者的 ALT 和 AST 初始值及峰值均显著高于胆汁淤积型和混合型,而胆汁淤积型 ALP 初始值和峰值均显著高于其他类型;中药和西药对临床分型的影响显著($P < 0.05$)。杨雯等^[12]发现,DILI 临床类型以肝细胞损伤型为主(69.54%),ALT 和 AST 升高易出现肝细胞损伤型,高龄、高 ALP 者易出现胆汁淤积型,肿瘤病史者、白蛋白高者易出现混合型($P < 0.05$)。林云霞等^[13]发现,不同类型 DILI 患者的性别和 ALT,AST,TBiL,GGT 差异均显著($P < 0.05$),ALT,AST,TBiL 在混合型中最高,GGT

在胆汁淤积型中最高;但本研究中 TBiL 和 GGT 在 3 种分型中比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。血清 ALT 的上升程度较 AST 对诊断 DILI 的意义可能更大,敏感性较高,而特异性相对较低。血清 GGT 对胆汁淤积型、混合型 DILI 的诊断灵敏性和特异性可能不低于 ALP^[4]。本研究结果显示,严重程度分级对临床分型的影响显著($P < 0.05$),轻、重度肝损伤在肝细胞损伤型中占比最高。胆汁淤积型肝损伤患者的中、重度损伤比例高于肝细胞型或混合型($P = 0.06$)^[14]。3 种临床分型中,患者住院时间、肝损伤程度、临床症状比较均无显著差异($P > 0.05$)^[15]。

本研究结果显示,年龄、性别、饮酒史、吸烟史、民族、RUCAM 评分、体质量指数、皮肤巩膜黄染、住院时间、高脂血症等因素在肝细胞损伤型、混合型或胆汁淤积型间均无显著差异($P > 0.05$)。年龄、性别、高血压、糖尿病、高脂血症等因素在 3 类分型间无显著差异($P > 0.05$),消化系统症状(恶心呕吐、厌食、腹部不适)易出现在肝细胞损伤型($P = 0.027$),黄疸在胆汁淤积型中占比较高($P = 0.035$)^[16]。

综上所述,药物种类、严重程度分级及部分生化指标水平可影响 DILI 的临床分型。因本研究样本量较小,有待大样本进一步研究。

参考文献

- [1] DEVARBHAVI H, PATIL M, REDDY VV, et al. Drug - induced acute liver failure in children and adults: Results of a single - centre study of 128 patients[J]. Liver Int, 2018, 38(7): 1322 - 1329.
- [2] DANAN G, BENICHO 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 Epi Demiol, 1993, 46(11): 1323 - 1330.
- [3] 于乐成, 陈成伟. 在药物性肝损伤诊断中 RUCAM 为何具有持久的生命力?[J]. 肝脏, 2018, 23(5): 371 - 375.
- [4] 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(11): 810 - 820.
- [5] 沈 强, 段昭君, 庄 辉. 药物性肝损伤的流行病学[J]. 肝脏, 2015, 20(10): 819 - 823.