

141例药物性肝炎患者的临床分析

赵冬 李洪璐 刁振瀛 李常青

【摘要】 目的 分析141例药物性肝炎患者的临床资料, 为该类患者的临床安全用药提供依据。方法 回顾性分析141例药物性肝炎患者的临床体征、致病药物种类、药物引起肝损害的时间以及各型药物性肝炎的特点。结果 全身各系统用药均可引起肝损害, 其中最常见的是中草药(48/141, 占34.04%)和抗结核药(21/141, 占14.89%)。HBsAg阳性者更易发生重症药物性肝炎($\chi^2 = 44.76$, $P < 0.05$)。肝脏组织学病理诊断对药物性肝炎的诊断及鉴别诊断具有重要作用。结论 了解药物性肝炎的影响因素, 包括药物种类、用药时间、联合用药、是否合并HBV感染及HBV载量高低等相关因素, 有助于提高临床医师对药物性肝炎的鉴别诊断, 提高临床用药的安全性。

【关键词】 药物性肝炎; 病因; 临床特点

Clinical features of 141 patients with drug-induced hepatitis ZHAO Dong, LI Hong-lu, DIAO Zhen-ying, LI Chang-qing. Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China
Corresponding author: LI Chang-qing, Email: drlcq@sina.com

【Abstract】 Objective To analyze the clinical features of 141 cases with drug-induced hepatitis for safety medication. **Methods** Total of 141 patients with drug-induced hepatitis were enrolled, and clinical manifestations, pathogenic types of drugs, the emergence time of drug-induced liver injury and the characteristics in various types of drug-induced hepatitis were analyzed, retrospectively. **Results** All drugs could cause liver damage; the most common were Chinese medicine (48/141, 34.04%) and anti-TB drugs (21/141, 14.89%). Patients with HBsAg positive and (or) high viral load of HBV DNA might be more likely to occur severe drug-induced hepatitis ($\chi^2 = 44.76$, $P < 0.05$). Pathological diagnosis played an important role in drug-induced hepatitis. **Conclusions** The important impact factors of drug-induced hepatitis included types of drugs, time of medication, combination therapy, the complication of HBV infection, high level of HBV viral load and other relevant factors, which could improve diagnosis of drug-induced hepatitis and safe medication.

【Key words】 Drug-induced hepatitis; Cause of diseases; Clinical features

肝脏是人体三大物质代谢的重要器官, 同时也参与体内药物的代谢过程, 其作用十分重要。由于普通人群存在个体差异, 不合理用药以及药物滥用不可避免, 不可预知的药物性肝损害也必然存在^[1]。国内研究认为, 我国药物性肝炎占住院肝病患者的1%~5%, 占急性肝炎患者的10%, 而12.2%的暴发型肝炎与药物有关^[2]。因此, 本研究通过对首都医科大学附属北京地坛医院2008年1月至2010年12月所收治的141例药物性肝炎患者的临床资料进行综合分析, 以期加深对药物性肝炎的认知, 为临床诊

治积累更多的经验。

资料和方法

一、一般资料

本组141例药物性肝炎均为首都医科大学附属北京地坛医院2008年1月至2010年12月的住院患者, 男性75例, 占53.19%; 女性66例, 占46.81%。年龄2~71岁, 中位年龄42岁。

二、诊断方法

患者发病前1~8周或更长时间内有明确用药史; 部分患者有发热、皮疹; 血常规检查嗜酸粒细胞 $\geq 6\%$; 有肝实质细胞损害或肝内胆汁淤积的临床表现; 排除其他原因所致肝炎或黄疸, 部分患者

原有肝病基础，如HBV表面抗原阳性、脂肪肝以及血吸虫肝病等，但服药前肝功能正常；停用药物即好转。

三、诊断标准

按照Maria药物性肝损害的（1997年）评分系统^[3]。根据2000年西安全国传染病与寄生虫病会议诊断标准中，肝功能指标：ALT ≥ 450 U/L及（或）TBil ≥ 170 μmol/L的患者可诊断为重症肝炎。药物性肝炎分为肝细胞型、胆汁淤积型及混合型。肝细胞型：ALT > (2~3) × 正常值上限或ALT/ALP ≥ 5。胆汁淤积型：ALP > (2~3) × 正常值上限或ALT/ALP ≤ 2。混合型：ALT > (2~3) × 正常值上限且ALP > 2 × 正常值上限或ALT/ALP介于2~5。

四、实验室检查

常规检查包括血常规，肝功能，自身抗体（如ANA、AMA、SMA），特种蛋白（如ASO、CRP），甲型、乙型、丙型、丁型、戊型肝炎病毒，巨细胞病毒，EB病毒，单纯疱疹病毒，风疹病毒血清标志物，最后经肝组织活检确立诊断。

五、免疫组织化学检测

载玻片处理后石蜡包埋的组织块切片，常规二甲苯脱蜡梯度酒精水合，3%双氧水氧化，然后室温下孵育3 h，PBS冲洗后加封闭用正常羊血清，室温下孵育2 h后加一抗（过夜），PBS冲洗后加二抗，于37℃温箱孵育（2 h），PBS冲洗后加辣根过氧化物酶标记的链酶卵白素工作液，于37℃温箱孵育，行DAB染色，苏木素复染，采用中性树胶封固。

六、HBV DNA的检测

采用荧光定量PCR技术，试剂采用深圳匹基公司提供的试剂盒，操作严格参照试剂盒说明进行。

七、统计学处理

采用SPSS 13.0统计软件，所收集数据采用中位数或 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 χ^2 检验分析数据，以 $P < 0.05$

为差异具有统计学意义。

结 果

一、导致肝损害的药物分析

本组资料中中草药导致的药物性肝炎比例最高，为48例（34.04%），包括中成药及中药汤剂；其次为抗结核药，为21例（14.89%），患者均联合使用抗结核药物[主要有异烟肼（isoniazid, INH）、利福平（rifampin, RFP）和吡嗪酰胺（pyrazinamide, PZA）等]。各系统应用药物均可导致药物性肝炎，见表1。

表1 141例药物性肝炎患者的致病药物

	例数	比例 (%)
中草药	48	34.04
抗结核药	21	14.89
抗肿瘤药	13	9.21
抗感染药	12	8.51
免疫抑制剂	9	6.38
精神科药物	9	6.38
抗艾滋病病毒药物	6	4.26
其他药物	23	16.31

二、药物性肝炎的临床表现

本研究中有117例患者出现乏力、纳差及腹胀等消化道症状，占82.98%（117/141）；95例患者出现显性黄疸，占67.38%（95/141）；有12例患者无症状。肝细胞型患者以消化道症状为主，胆汁淤积型患者以显性黄疸为主。

三、出现肝损害时间的比较分析

不同类型药物服药后发生肝损害的时间存在差异，大多数药物性肝炎出现在服药后1~12周，见表2。

表2 各类型药物发生肝损害的时间分布 [例 (%)]

致病药物	例数	< 7 d	1~4周	5~8周	9~12周	4~6个月	7~12个月	> 1年
中草药	48	3 (6.25)	7 (14.58)	11 (22.91)	12 (25.00)	10 (20.83)	3 (6.25)	2 (4.17)
抗结核药	48	1 (4.76)	3 (14.28)	2 (9.52)	13 (61.90)	2 (9.52)	0 (0)	0 (0)
抗肿瘤药	48	1 (7.69)	7 (53.85)	2 (15.38)	3 (23.08)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
抗感染药	48	5 (45.45)	4 (36.36)	2 (16.67)	0 (0)	1 (9.09)	0 (0)	0 (0)
免疫抑制剂	48	0 (0)	1 (11.11)	3 (33.33)	4 (44.44)	0 (0)	1 (11.11)	0 (0)
精神科药物	48	0 (0)	1 (11.11)	3 (33.33)	1 (11.11)	2 (22.22)	0 (0)	2 (22.22)
抗艾滋病病毒药物	48	1 (16.67)	2 (33.33)	2 (33.33)	0 (0)	1 (16.67)	0 (0)	0 (0)
其他药物	48	3 (13.04)	7 (30.43)	5 (21.74)	4 (17.39)	1 (4.35)	1 (4.35)	2 (8.70)

四、病理检查结果

141例药物性肝炎患者中,有32例行肝脏组织活检及病理学检查。病理结果显示急性肝炎者26例,慢性肝炎者6例。所有病例均出现肝细胞肿胀变性;嗜酸细胞浸润者28例(87.5%);点灶状坏死者24例(75.0%);炎性细胞浸润者21例(65.63%);肝细胞淤胆者18例(56.25%);肝细胞脂变者15例(46.88%);中央静脉周围坏死者11例(34.38%);肝细胞嗜酸性变者8例(25.0%);凋亡小体者7例(21.88%);中央静脉损伤者3例(9.38%)。6例慢性肝炎患者均存在汇管区明显改变,表现为纤维增生和界面炎。行肝组织活检的病例均经免疫组织化学检测,结果显示乙型肝炎病毒表面抗原和丙型肝炎病毒抗原均为阴性。典型病理表现可见图1~2。

五、药物性肝炎与HBsAg(+)的相关性

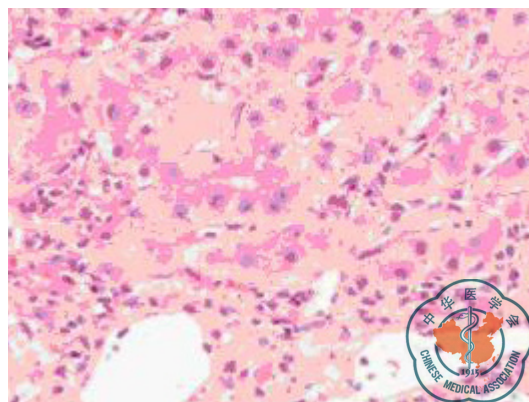
本研究141例药物性肝炎患者中,HBsAg(+)者42例(29.79%),其中发生重症肝炎者27例(64.29%);HBsAg(-)99例(70.21%),其中发生重症肝炎者15例(15.15%)。HBsAg(+)患者重症肝炎的发生率较HBsAg(-)者显著增加($\chi^2=44.76, P<0.05$)。27例HBsAg(+)并重症药物性肝炎患者中,HBV DNA $\leq 5.0 \times 10^2$ 拷贝/ml者8例(29.62%),HBV DNA $> 5.0 \times 10^2$ 拷贝/ml者19例(70.37%),二者比较,HBV DNA含量高者重症药物性肝炎发生率较高,但差异无统计学意义($\chi^2=1.414, P=0.068$)。

讨 论

药物性肝炎是由药物毒性作用和变态反应而引起的肝脏不同程度损伤。其发生机制为药物的直接毒性作用、代谢异常和变态反应,即与代谢特异质和过敏特异体质相关。特异体质与个体的细胞色素P450(CYP450)遗传多态性密切相关。

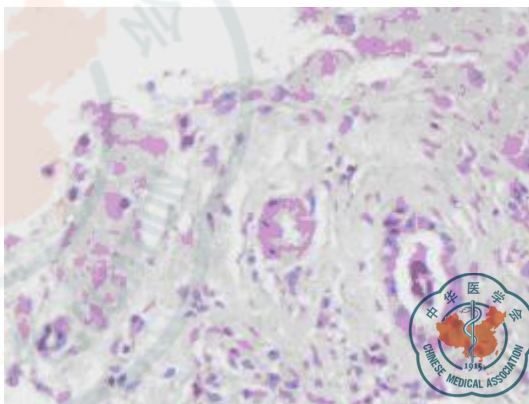
药物本身的毒性作用对肝脏的损害主要与用药剂量有关,通常为用药剂量过大以及联合用药增强毒性等因素相关,具有可预判性。而因机体异质而发生的肝损伤常无法预知,且与用药剂量无关,主要发生在少数敏感的个体,是机体对药物的反应或特异质反应。因此,为预防药物性肝炎,必须严格参照适应证及用药指南选择药物,遵循剂量及个体差异,避免滥用,同时还要严格对用药过程中的不良反应及肝功能等情况进行监测。

既往研究观点认为,中药的不良反应发生率和



注:瑞氏-吉姆萨染色(200×);诊断意见:肝小叶内肝细胞肿胀,灶状气球样变,可见小泡脂肪变性,约占5%,部分肝细胞及毛细胆管淤胆,肝小叶内散在点灶状坏死,并可见中性粒细胞、嗜酸性粒细胞浸润,中央静脉炎症,周围可见融合性坏死;汇管区混合炎细胞浸润,包括中性粒细胞、嗜酸性粒细胞及淋巴细胞,小叶间胆管上皮细胞空泡样变性,胆管周围淋巴细胞浸润,纤维组织轻度增生。病理诊断:药物性肝损伤

图1 病例1的典型病理表现



注:瑞氏-吉姆萨染色(200×);诊断意见:肝小叶内肝细胞肿胀,嗜酸性变,部分肝细胞内淤胆;肝小叶内散在点灶状坏死,并可见嗜酸性粒细胞浸润;汇管区少量混合炎细胞浸润(中性粒细胞、淋巴细胞及浆细胞),并见嗜酸性粒细胞。小血管管壁增厚、玻璃样变性,内皮增生;汇管区轻度增大,纤维组织轻度增生,可见纤细的纤维间隔形成。免疫组化结果:CK19(+),Pre-S1(-),HCV(-),HBsAg(-),CMV(-),HBcAg(-),EBV(-);病理诊断:符合药物性肝损伤

图2 病例2的典型病理表现

严重程度要远比西药低,因此很多患者及临床医师都忽视了中药的不良反应。随着对药物不良反应的深入了解,中草药引起肝损害的发生率呈逐年上升趋势^[7],且呈逐年增加趋势,多由泽泻、雷公藤、黄药子、生蛇胆、何首乌、斑蝥、蜈蚣粉、姜半夏等药物所引起,值得引起注意。

异烟肼(INH)、吡嗪酰胺(PZA)和利福平(RFP)是常用抗结核药物。本研究中141例患者中共有21例患者均联合使用抗结核药(INH、RFP、PZA),其中11例发生了重症肝炎,发生率与文献报道一致^[4],即联合使用抗结核药INH、RFP和PZA易导致药物性肝损害。

本研究发现, HBsAg阳性且HBV DNA升高的患者易出现重症药物性肝炎($P < 0.05$), 有2例患者为应用免疫抑制剂后出现重症药物性肝炎, 最终死亡, 而且HBsAg阳性患者更易出现药物性肝炎, 与文献报道一致^[5-7]。可能与肝脏本身存在HBV所致的基础病变有关, 肝细胞的药物代谢功能受限, 药物的清除能力下降从而延长了药物的半衰期, 对肝脏的毒副作用明显增强。因此, 针对我国人群7%HBV携带率的国情, 应谨慎用药, 尤其针对此类特殊人群。另外, 在服用免疫抑制剂前应检测HBV标志物, 若发现HBV表面抗原阳性, 无论有无HBV活跃复制, 均应在服用免疫抑制剂前进行抗病毒治疗^[8]。

本组病例资料提示, 抗感染药物引起的药物性肝炎多发生在用药1周之内, 其他因素导致的药物性肝炎大多出现于服药后1~3个月。另外, ALT和TBil水平显著升高在药物性肝炎中并不少见^[9-12]。本组病例中ALT ≥ 400 U/L者占26.95%, TBil ≥ 188 $\mu\text{mol/L}$ 者占7.09%, 两者之和高达34.04%, 因此, 临床医师应提高相关疾病的鉴别诊断意识。

应重视肝组织活检在药物性肝炎诊断中的作用, 部分药物性肝炎诊断要得益于病理诊断。部分药物性肝炎患者难以确诊, 而通过肝组织活检进行病理检查能够提供有力的诊断依据, 尤其是对于病因不明及用药情况不详的患者。病理性检查也是除外药物性肝炎的最重要的证据和方法^[13-16]。药物性肝炎最为典型的病理改变包括如下几种: ①脂肪变性: 分为大泡性和(或)小泡性; ②胆汁淤积: 肝实质细胞的细胞浆内出现棕黄色的胆汁颗粒, 同时伴发毛细胆管扩张, 形成明显的胆栓; ③细胞凋亡: 肝索和血窦内出现凋亡小体; ④肝细胞坏死: 包括点灶性, 碎屑样/界面炎, 亚大块和大块坏死等状态; ⑤白细胞浸润: 坏死区和门管区嗜伊红白细胞浸润; ⑥上皮内肉芽肿; ⑦铁沉积^[17]。本组病例中32例行肝组织活检及病理学检查, 结果均符合药物性肝炎诊断, 提示肝组织活检及病理检查对于药物性肝炎的准确诊断十分必要。

药物性肝炎的临床表现与实验室检查无特异性, 容易造成漏诊、误治, 临床上应高度重视药物性肝炎的诊断与治疗; 同时在临床用药前应进行肝功能及HBV标志物的检测, 若有肝功能异常或HBV

标志物阳性, 应积极进一步检查及治疗, 尽量避免联合应用对肝脏有损害的药物, 并要常规定期检测肝功能及HBV DNA载量, 必要时可行肝脏组织学病理检测以进一步明确诊断。

参 考 文 献

- 1 Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*, 2008, 135(6):1924-1934.
- 2 佟静, 王炳元. 药物性肝炎107例诊治分析. *山东医药*, 2011, 51(40):79-80.
- 3 熊静平, 丁永年. 药物性肝炎临床特点的回溯性分析. *中国临床药理学杂志*, 2011, 27(9):711-714.
- 4 王群. 抗结核药致药物性肝炎178例临床分析. *重庆医学*, 2009, 38(11):1397-1398.
- 5 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南2010年版更新版. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2011, 5(1):50-60.
- 6 易智勇. HBsAg阳性结核患者抗结核治疗肝脏毒副反应观察. *现代临床医学*, 2008, 34(4):287-287.
- 7 杨军. HBsAg携带者抗结核治疗致肝损害临床分析. *实用临床医药杂志*, 2010, 7(4):371-373.
- 8 Akoglu H, Yilmaz R, Kirkpantur A, et al. Combined organ failure with combination antihyperlipidemic treatment: a case of hepatic injury and acute renal failure. *Ann Pharmacother*, 2007, 41(1):143-147.
- 9 Cardenas A, Restrepo JC, Sierra F, et al. Acute hepatitis due to shen-mint: a herbal product derived from polygonum multiflorum. *J Clin Gastroenterol*, 2006, 40(7):629-632.
- 10 白文元, 刘娜. 药物性肝损伤的防范与思考. *临床肝胆病杂志*, 2011, 27(3):245-247.
- 11 叶爱玉. 抗结核药肝损害105例临床分析. *浙江医学*, 2008, 30(7):767-768.
- 12 易洁梅. 妊娠期肝病药物治疗的安全性. *实用药物与临床*, 2009, 12(1):47-49.
- 13 张久聪, 孙利. 胸腺肽 $\alpha 1$ 在慢性病毒性肝炎抗病毒治疗中的应用. *实用药物与临床*, 2009, 9(2):135-137.
- 14 何远学, 林锋. 药物性肝炎78例临床分析. *中国医师杂志*, 2007, 9(7):979-980.
- 15 Reuben A, Koch DG, Lee WM. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology*, 2010, 52(6):2065-2076.
- 16 陈成伟. 药物性肝病发病机制及诊治. *传染病信息*, 2007, 20(3):147-150.
- 17 胡锡琪. 药物性肝炎组织病理学评分探讨. *肝脏*, 2010, 10(15):317-319.

(收稿日期: 2012-07-13)

(本文编辑: 孙荣华)