

· 共识与指南 ·

急性药物性肝损伤诊治建议(草案)

中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组

药物肝毒性是临床用药过程中需要重视和监测的问题。在已上市应用的化学性或生物性药物中,有 1100 种以上具有潜在的肝毒性,很多药物的赋形剂、中草药以及保健药亦有导致肝损伤的可能。其中,急性肝损伤是药物性肝病最常见的发病形式,约占报道病例数的 90% 以上,少数患者可发生威胁生命的暴发性或重症肝功能衰竭,是药物肝毒性临床监测和防治的重点^[1],也是临床医师执业过程中可能遇到的职业风险问题。根据国内 13 个地区 16 家大型综合医院多中心大宗病例统计,近 5 年来急性药物性肝损伤住院病例数有逐年增加趋势。因此,有必要提出我国急性药物性肝损伤诊治意见,以期进一步规范和提高我国药物性肝病的临床诊治水平。

一、急性药物性肝损伤的定义和分型

急性药物性肝损伤是指由药物本身或其代谢产物引起的肝脏损害,病程一般在 3 个月以内^[2],胆汁淤积型肝损伤病程较长,可超过 1 年^[3,4]。为避免药物导致肝损伤所用名词不一致,建议采用国际共识意见^[5]规定的统一术语“肝损伤”(liver injury)。根据用药后发生血清生化检测异常情况,将肝损伤定义为血清丙氨酸转氨酶(ALT)或结合胆红素(CB)升高至正常值上限 2 倍以上,或血清天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)和总胆红素(TB)同时升高,且其中至少有 1 项升高至正常值上限 2 倍以上。

由于不同药物导致急性肝损伤的靶位不同,采用国际共识意见的分类标准有助于识别某些已知药物肝毒性反应特点。根据用药后血清酶升高的特点,将药物相关性急性肝损伤分为 3 种类型^[5]。①肝细胞性损伤(hepatocellular injury):主要表现为 ALT 水平明显升高,常先于 TB 水平升高和显著大于 ALP 升高水平,其临床诊断标准为血清 ALT 升高至少超过正常值上限 2 倍,血清 ALP 正常;或 ALT/ALP 升高倍数比值 ≥ 5 。②胆汁淤积性肝损伤(cholestatic liver injury):主要表现为 ALP 水平升高先于转氨酶,或者 ALP 水平升高比转氨酶水平升高更明显,其临床诊断标准是血清 ALP 活性超过正常值上限 2 倍,血清 ALT 正常;或 ALT/ALP 升高倍数比值 ≤ 2 。③混合性肝损伤:即血清 ALT 和 ALP 水平同时升高,其中 ALT 水平升高必须超过正常值上限 2 倍,ALT/ALP 升高倍数比值在 2~5 之间。

在药物诱导的肝细胞性损伤时,有明显临床意义的肝脏血清检测情况是:①ALT 水平升高超过正常范围上限的 8~10 倍,可明确肝脏实质细胞受到损伤^[4]。②药物诱发的肝细胞性黄疸预后较差,其血清检测征象是用药后血清 ALT 水平高于正常值上限 3 倍和 TB 高于正常上限 2 倍,而血清 ALP 正常^[7]。③既往无肝硬化,在 26 周内出现肝功能恶化

而导致的凝血功能障碍(凝血酶原时间国际标准化比值 INR ≥ 1.5)及任何程度的意识改变(肝性脑病),则定义为急性肝功能衰竭(acute liver failure)^[8],有紧急肝移植的指征。

二、急性药物性肝损伤临床分析线索及其诊断标准

(一) 临床分析线索

急性药物性肝损伤没有特异的临床征象或标志,诊断的可信度主要取决于被评价病例的数据完整性及其证据支持力度。在急性药物性肝损伤诊断过程中,特别强调排除肝损伤其他病因的鉴别诊断,强调收集详细的用药史及其肝损伤反应过程的临床数据,从而获得与药物反应特征有关的临床标识性证据^[4]。急性药物性肝损伤的主要临床分析内容及其诊断线索如下。

1. 是否完全排除肝损伤的其他病因? 应追问患者既往有无肝脏或胆道疾病史以及嗜酒史。需通过多种检查手段,仔细分析排除现症肝损伤是否因为肝炎病毒(包括 HAV、HBV、HCV、HDV、HEV)、巨细胞病毒(CMV)、EB 病毒、Herpes 病毒感染、胆道病变、酒精性肝损伤、低血压、休克、心力衰竭、自身免疫性疾病、遗传或代谢性肝脏病变、职业或环境毒物所致的肝损伤等^[9]。

2. 是否具有急性药物性肝损伤血清学指标改变的时序特征? 药物暴露必须出现在肝损伤发生前,才能考虑药物诱发肝损伤。急性药物性肝损伤血清学指标改变的时序特征是:首剂用药至发生肝损伤的时间一般在 5~90 d 内;停药后肝脏异常升高指标一般迅速恢复;再次服用该药后又出现肝脏指标明显异常(再用药反应阳性)^[10]。后者是评价药物性肝损伤关联性非常强的诊断依据,但应注意故意再用可疑肝毒性药物是有害的^[5,11]。此外,再用药并不总会导致肝损伤复发;每种药物诱发肝损伤的潜伏期变化较大,可从数天到 12 个月;在严重病例中,停药后肝酶水平下降,但伴有肝功能指标恶化时,可能提示即将出现肝功能衰竭而不是病情改善,需结合临床全面分析,综合判断^[9]。

3. 肝损伤是否符合该药已知的不良反应特征? 某些具有明显肝毒性药物大多具有特定的急性肝损伤类型、时序特征和(或)过敏反应全身征象,在药品说明书中已注明或曾有报道,是诊断急性药物性肝损伤的重要参考依据^[4]。然而,具有潜在肝损伤的药物众多,各种药物肝毒性发生率及其所致肝病的临床征象不一,尚缺乏详尽描述各种药物肝毒性数据库资料,尤其中草药和保健药更难以获得有关药物不良反应的参照资料。因此,对于肝毒性不明的可疑药物,尚需上网检索,尽可能获得有关药物肝毒性的报道性信息,依此作为诊断药物性肝损伤的重要参照信息。

(二) 临床诊断标准

在综合分析上述临床线索的基础上,对临床诊断药物相关性肝损伤病例可作出下列 3 种关联性评价^[10]。

1. 诊断标准:①有与药物性肝损伤发病规律相一致的

通信作者:许建明,230022 合肥,安徽医科大学第一附属医院消化科(E-mail:xjm017@yahoo.com.cn)

潜伏期;初次用药后出现肝损伤的潜伏期一般在 5~90 d 内,有特异质反应者潜伏期可 < 5 d。慢代谢药物(如胺碘酮)导致肝损伤的潜伏期可 > 90 d。停药后出现肝细胞损伤的潜伏期 ≤ 15 d,出现胆汁淤积性肝损伤的潜伏期 ≤ 30 d。②有停药后异常肝脏指标迅速恢复的临床过程;肝细胞损伤型的血清 ALT 峰值水平在 8 d 内下降 > 50%(高度提示),或 30 d 内下降 ≥ 50%(提示);胆汁淤积型的血清 ALP 或 TB 峰值水平在 180 d 内下降 ≥ 50%。③必须排除其他病因或疾病所致的肝损伤。④再次用药反应阳性;有再次用药后肝损伤复发史,肝酶活性水平升高至少大于正常值上限的 2 倍。

符合以上诊断标准的①+②+③,或前 3 项中有 2 项符合,加上第④项,均可确诊为药物性肝损伤。

2. 排除标准:①不符合药物性肝损伤的常见潜伏期。即服药前已出现肝损伤,或停药后发生肝损伤的间期 > 15 d,发生胆汁淤积型或混合性肝损伤 > 30 d(除慢代谢药物外)。②停药后肝脏异常升高指标不能迅速恢复。在肝细胞损伤型中,血清 ALT 峰值水平在 30 d 内下降 < 50%;在胆汁淤积型中,血清 ALP 或 TB 峰值水平在 180 d 内下降 < 50%。③有导致肝损伤的其他病因或疾病的临床证据。

如果具备第③项,且具备第①、②项中的任何 1 项,则认为药物与肝损伤无相关性,可临床排除药物性肝损伤。

3. 疑似病例:主要包括下列 2 种状况:①用药与肝损伤之间存在合理的时序关系,但同时存在可能导致肝损伤的其他病因或疾病状态;②用药与发生肝损伤的时序关系评价没有达到相关性评价的提示水平,但也没有导致肝损伤的其他病因或疾病的临床证据。对于疑似病例或再评价病例,建议采用国际共识意见的 RUCAM 评分系统(表 1)进行量化评估^[12, 13]。

三、急性药物性肝损伤临床监测和防治

(一) 提高防治急性药物性肝损伤的临床意识

贯彻少而精的合理用药原则,慎重使用和及时停用可能

具有肝毒性的药物,是防治急性药物性肝损伤的重要对策。如果在用药过程中,患者出现肝损伤症状或(和)肝脏血清生化检测异常,继续用药有可能导致急性重症药物性肝损伤。早期发现并停用可能致病的药物,可以阻断急性药物性肝损伤的进一步发展,将发生急性重症药物性肝损伤的风险降至最低限度^[9, 14]。

(二) 药物肝毒性临床监测建议

肝脏血清学指标是临床监测药物肝毒性的方法,需要在用药过程酌情确定临床监测方案。对于未曾报道的有明显肝毒性的药物,一般不需要监测;对于可能有肝毒性的药物(如抗结核药物或抗甲状腺素药物等),需要在用药过程中监测肝脏血清学指标,尤其在有合并肝病、嗜酒、妊娠等危险因素时,推荐至少每月监测 1 次。对于血清转氨酶升高达正常值上限 2~5 倍的无症状者,建议每 1~2 周监测肝脏血清学指标的动态变化;如果血清转氨酶水平继续升高,或血清转氨酶大于正常值上限 10 倍,则肯定为急性肝损伤,需要立即停药观察^[2, 15, 16]。如果用药后血清转氨酶大于正常值上限 3 倍,血清胆红素随之增高至正常上限 2 倍以上,而血清 ALP 正常,提示为肝细胞性黄疸,容易发展为急性肝功能衰竭,需要立即停药,密切监测病情变化^[9, 16]。

(三) 治疗方法

急性药物性肝损伤缺乏特异的治疗措施。轻者在停药后或经一般对症处理后可很快好转,重者则需住院治疗。对于有明显临床表现和(或)出现中毒症状的患者,宜严密监护病情的发展,并采取以下措施:①治疗的关键是停用和防止再使用引起肝损伤的药物,且也应尽可能避免使用与致病药物在生化结构和(或)药物作用属于同一类的药物^[9]。②误服大量肝毒性药物的患者,宜早期洗胃、导泻,并加用吸附剂,以清除胃肠道内残留的药物,可采取血液透析、利尿等措施,以促进其排泄和清除。③加强支持疗法,维持内环境稳定,维护重要器官功能,促进肝细胞再生。④应用特殊解毒

表 1 RUCAM 简化评分系统

指 标	评分	指 标	评分
1. 药物治疗与发生肝损伤的时间关系		5. 除外其他非药物因素	
① 初次治疗 5~90 d;后续治疗 1~15 d	+2	6. 主要因素:甲型、乙型或丙型肝炎;胆道阻塞;乙醇性肝病;近期有血压急剧下降史。	
② 初次治疗 < 5 d 或 > 90 d;后续治疗 > 15 d	+1	其他因素:本身疾病并发症;巨细胞病毒、EB 病毒或 Herpes 病毒感染	
③ 停药时间 ≤ 15 d	+1	① 除外以上所有因素	+2
2. 撤药反应		② 除外 6 个主要因素	+1
① 停药后 8 d 内 ALT 从峰值下降 ≥ 50%	+3	③ 可除外 4~5 个主要因素	0
② 停药后 30 d 内 ALT 从峰值下降 ≥ 50%	+2	④ 除外主要因素 < 4 个	-2
③ 停药 30 d 后,ALT 从峰值下降 ≥ 50%	0	⑤ 高度可能为非药物因素	-3
④ 停药 30 d 后,ALT 峰值下降 < 50%	-2	7. 药物肝毒性的已知情况	
3. 危险因素		① 在说明书中已注明	+2
① 饮酒或妊娠	+1	② 曾有报道但未在说明书中注明	+1
② 无饮酒或妊娠	0	③ 无相关报告	0
③ 年龄 ≥ 55 岁	+1	8. 再用药反应	
④ 年龄 < 55 岁	0	① 阳性(再用药后 ALT 升高 > 2 倍正常值上限)	+2
4. 伴随用药		② 可疑阳性(再用药后 ALT 升高 > 2 倍正常值上限,但同时合并使用其他药物)	+1
① 伴随用药肝毒性不明,但发病时间符合	-1	③ 阴性(再用药后 ALT 升高 < 2 倍正常值上限)	-2
② 已知伴随用药的肝毒性且与发病时间符合	-2		
③ 有伴随用药导致肝损伤的证据(如再用药反应等)	-3		

注:最后判断:>8,极有可能;6~8,很可能有关;3~5,可能有关;1~2,可能无关;≤0,无关

剂和(或)防治肝损伤药物(如还原型谷胱甘肽、S-腺苷蛋氨酸、甘草酸铵、必需磷脂等)。目前认为,早期应用 N-乙酰半胱氨酸可有效治疗乙酰氨基酚中毒性肝损伤,对于明显淤胆或瘙痒患者可应用熊去氧胆酸^[4,7,9]。防治肝损伤药物种类繁多,但多数药物的治疗效果尚需进行循证医学研究评价。⑤重症患者出现肝功能衰竭时,除积极监测和纠正其并发症外,建议采用人工肝支持疗法,对于预期有可能发生死亡的高危患者,应考虑紧急肝移植治疗^[8]。

参考文献

- 1 Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis*, 2002, 22: 145-155.
- 2 Amacher DE. Serum transaminase elevations as indicators of hepatic injury following the administration of drugs. *Regul Toxicol Pharmacol*, 1998, 27:119-130.
- 3 Andrade RJ, Lucena MJ, Pachkoria K, et al. Chronic liver damage after an episode of idiosyncratic drug induced liver injury (DILI). *J Hepatol*, 2006, 44(suppl 2):S247.
- 4 Nathwani RA, Kaplowitz N. Drug hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*, 2006, 10:207-217.
- 5 Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol*, 1990, 11:272-276.
- 6 Abboud G, Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Drug Saf*, 2007, 30:277-294.
- 7 Temple R. Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. *Pharmacol epidemiol Drug Saf*, 2006, 15:241-243.
- 8 Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology*, 2005, 41:1179-1197.
- 9 Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med*, 2006, 354:731-739.
- 10 Aithal GP, Rawlins MD, Day CP. Clinical diagnostic scale: a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions. *J Hepatol*, 2000, 33:949-952.
- 11 Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs—II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol*, 1993, 46:1331-1336.
- 12 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 Clin Epidemiol*, 1993, 46:1323-1330.
- 13 Sierra F, Torres D. A concise and structured review of drug-induced toxic hepatic disease. *Ann Hepatol*, 2004, 3:18-25.
- 14 Russo MW, Watkins PB. Are patients with elevated liver tests at increased risk of drug-induced liver injury? *Gastroenterology*, 2004, 126:1477-1480.
- 15 Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174:935-952.
- 16 FDA Working Group. CDER-phRMA-AASLD Conference 2000: clinical white paper on drug-induced hepatotoxicity, November 2000. [2006-01-20]. Available from: <http://www.fda.gov/cder/livertox/clinical.pdf>.

(收稿日期:2007-07-15)

(本文编辑:侯虹鲁)

• 病例报告 •

无水乙醇治疗肠系膜囊肿一例

江向武 杨冬华

患者男,78岁,因腹痛、腹胀1周,肛门停止排便、排气3d入院。体检:生命体征正常,腹部膨隆,未见胃肠形及蠕动波,右中上腹扪及一包块,质中,边界不清,中、上腹压痛阳性,无反跳痛及肌紧张,肠鸣音减弱。立位腹部X线平片未见异常。腹部B超示:右上腹囊性占位,15.0 cm×13.7 cm,内见多条光带分隔,符合肠系膜囊肿声像图。腹部CT显示:胆囊内下方见15 cm×13 cm低密度影,有包膜,其前内方见一向囊内的脊状突起,CT值10~13 HU,考虑系肠系膜囊肿。B超引导下行肠系膜囊肿穿刺抽液并无水乙醇硬化治疗。抽出淡黄色囊液200 ml,送病理检查未见癌细胞。术后腹痛、腹胀症状消失,大便恢复正常。术后1周复查B超示囊肿6.0 cm×5.3 cm。术后1个月复查B超,囊肿位于右中腹,呈囊实性改

变,以实性为主,4.0 cm×3.6 cm,患者无临床不适表现。

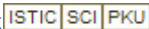
讨论 肠系膜囊肿可来自先天性发育异常(如肠源性囊肿、结肠系膜浆膜性囊肿、皮样囊肿等)或属新生物类(如囊性淋巴瘤)。发病率低,生长缓慢,多属良性病变。临床症状不典型,常以腹部包块、腹痛、腹胀、肠梗阻症状就诊。术前确诊困难,B超及CT可早期发现。手术切除为首选治疗方法。本例患者B超和CT均提示典型肠系膜囊肿影像学表现。我们采用B超引导下无水乙醇硬化治疗,迅速解除患者症状,且无明显并发症,近期疗效显著,不失为一种较好的姑息治疗方法。此方法的缺点是远期疗效不确定,存在复发的可能性,有待于大样本长期随访观察。

(收稿日期:2007-07-01)

(本文作者:杨学文)

作者：[中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组](#)，[Collaborative Group of Hepatobiliary Disease of Digestive Disease Branch of Chinese Medical Association](#)

作者单位：

刊名：[中华消化杂志](#) 

英文刊名：[CHINESE JOURNAL OF DIGESTION](#)

年，卷(期)：2007，27(11)

引用次数：7次

参考文献(16条)

1. [Larrey D](#) [Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver](#) 2002
2. [Amacher DE](#) [Serum transaminase elevations as indicators of hepatic injury following the administration of drugs](#) 1998
3. [Andrade RJ](#). [Lucena MI](#). [Pachkoria K](#) [Chronic liver damage after an episode of idiosyncratic drug induced liver injury\(DILI\)](#) 2006(z2)
4. [Nathwani RA](#). [Kaplowitz N](#) [Drug hepatotoxicity](#) 2006
5. [Benichou C](#) [Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting](#) 1990
6. [Abboud G](#). [Kaplowitz N](#) [Drug-induced liver injury](#) 2007
7. [Temple R](#) [Hy's law: predicting serious hepatotoxicity](#) 2006
8. [Polson J](#). [Lee WM](#) [AASLD position paper: the management of acute liver failure](#) 2005
9. [Navarro VJ](#). [Senior JR](#) [Drug-related hepatotoxicity](#) 2006
10. [Aithal GP](#). [Rawlins MD](#). [Day CP](#) [Clinical diagnostic scale: a useful tool in the evaluation of suspected hepatotoxic adverse drug reactions](#) 2000
11. [Benichou C](#). [Danan G](#). [Flahault A](#) [Causality assessment of adverse reactions to drugs- II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge](#) 1993
12. [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](#) 1993
13. [Sierra F](#). [Torres D](#) [A concise and structured review of drug-induced toxic hepatic disease](#) 2004
14. [Russo MW](#). [Watkins PB](#) [Are patients with elevated liver tests at increased risk of drug-induced liver injury?](#) 2004
15. [Saukkonen JJ](#). [Cohn DL](#). [Jasmer RM](#) [An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy](#) 2006
16. [FDA Working Group](#) [查看详情](#) 2006

引证文献(7条)

1. [李忠明](#). [林兰](#) [急性药物性肝病用药探讨](#) [期刊论文] - [社区医学杂志](#) 2009(10)
2. [陈成伟](#) [药物性肝损害诊断标准的评价](#) [期刊论文] - [诊断学理论与实践](#) 2009(2)
3. [陈熙](#). [许建明](#). [任晓非](#). [曹云海](#). [徐娟](#) [111例抗结核药致肝损伤住院病例调研分析](#) [期刊论文] - [胃肠病学和肝病学杂志](#)

志 2009(4)

4. 刘思纯, 马博 两种急性药物性肝病诊断标准的评价及临床应用比较——附202例报告 [期刊论文] - 新医学 2009(1)
5. 舒敏, 王媛媛, 王富强 老年人急性药物性肝损伤的调查分析 [期刊论文] - 中华全科医学 2008(12)
6. 周桂琴, 王融冰, 孙静媛, 王玉光 40例药物性肝炎临床及病理分析 [期刊论文] - 临床荟萃 2008(15)
7. 任晓非, 许建明 急性药物性肝损伤诊断及评价 [期刊论文] - 安徽医药 2008(05)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhzhzz200711016.aspx

下载时间: 2010年1月27日