

## 抗感染药致药源性肝损伤572例分析

朱曼<sup>1,2\*</sup>, 郭代红<sup>2</sup>, 史录文<sup>1#</sup>, 韩晟<sup>1</sup>, 任昭<sup>2</sup>, 蔡乐<sup>2</sup>, 凡超<sup>2</sup>, 陈超<sup>2</sup>, 马亮<sup>2</sup>, 徐元杰<sup>2</sup>(1.北京大学药学院药事管理与临床药理学系, 北京 100191; 2.解放军总医院药品保障中心, 北京 100853)

中图分类号 R978.1; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)26-3663-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.26.19

**摘要** 目的:了解抗感染药相关的药源性肝损伤(DILI)发生的情况及特点,为防治抗感染药相关的DILI提供参考。方法:采用回顾性分析方法,调取2009—2013年解放军药品不良反应(ADR)监测中心数据库中抗感染药致DILI报告572例,对涉及患者的年龄、性别、主要诊断等基本信息,引发DILI的药物类别与品种、剂型、给药途径、发生时间、实验室指标、DILI分型及临床表现,保肝药物的应用以及转归等情况进行描述性统计、分析。结果:572例DILI中,男性患者412例(72.03%),女性患者160例(27.97%),平均年龄(44.54±23.75)岁;涉及抗感染药六大类57个品种,引发ADR频次较高的药物为利福平、异烟肼、莫西沙星、氟康唑、阿奇霉素、头孢呋辛、头孢哌酮/舒巴坦、左氧氟沙星、头孢西丁和伏立康唑等;静脉滴注是引发ADR的主要给药途径,占74.48%。ADR的发生时间相对集中,多在用药后2周以内(86.19%)。对可进行肝损伤分型的360例ADR评价,以肝细胞损伤型为主,占93.33%。大部分病例在停药和对症治疗后治愈和好转(82.17%)。结论:头孢菌素类、氟喹诺酮类、抗结核药以及抗真菌药物可能是引发抗感染药致DILI的主要药物,临床分型以肝细胞损伤型最为常见,患者大多预后良好。临床医务人员应该提高对抗感染药致DILI的认识,并加强防范。

**关键词** 药源性肝损伤;抗感染药;药品不良反应;药品不良事件

### Analysis of 572 Cases of Drug-induced Liver Injury Induced by Anti-infective Agents

ZHU Man<sup>1,2</sup>, GUO Dai-hong<sup>2</sup>, SHI Lu-wen<sup>1</sup>, HAN Sheng<sup>1</sup>, REN Zhao<sup>2</sup>, CAI Le<sup>2</sup>, FAN Chao<sup>2</sup>, CHEN Chao<sup>2</sup>, MA Liang<sup>2</sup>, XU Yuan-jie<sup>2</sup>(1.Dept. of Pharmaceutical Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China; 2. Drug Supply Center, PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the condition and characteristics of drug-induced liver injury (DILI) of anti-infective agents and provide reference for the prevention and treatment of anti-infective agents related DILI. METHODS: Based on retrospective analysis, a total of 572 DILI reports of anti-infective agents were collected from PLA ADR monitoring center during 2009 to 2013, and then analyzed statistically in terms of patient's age and gender, main diagnosis, categories of DILI-inducing drugs, type, route of administration, occurrence time, lab indicator, DILI types and clinical manifestations, the application of liver protective drugs, outcomes, etc. RESULTS: Among 572 DILI cases, there were 412 cases (72.03%) of male patients and 160 cases (27.97%) of female patients, and average age of the patients was (44.54±23.75) years old. ADRs were related to 57 kinds of anti-infective agents in 6 categories. Rifampin was the most frequent in suspected drugs, followed by isoniazid, moxifloxacin, fluconazole, azithromycin, cefuroxime, cefoperazone/sulbactam, levofloxacin, cefoxitin and voriconazole. Intravenous infusion was the main administration route (74.48%). The occurrence time of ADRs was mainly within two weeks (86.19%). Hepatocellular damage (93.33%) was the main type in 360 cases of ADR for evaluation of liver injury types. The majority of cases (82.17%) were cured or improved after drug withdrawal and symptomatic treatment. CONCLUSIONS: Cephalosporin, fluoroquinolones, antituberculosis and antifungal drugs might be the common agents which caused liver injury. Hepatocellular damage is the most frequent type. Most of patients have a favourable prognosis. Clinical medical staffs should strengthen the awareness of DILI caused by anti-infective agents and enhance the prevention of it.

**KEYWORDS** Drug-induced liver injury; Anti-infective agents; ADR; ADE

药源性肝损伤(Drug induced liver injury, DILI)是一类较为严重的药品不良反应(ADR),据世界卫生组织(WHO)调查显示,药物引发的肝损伤的比率呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。国外文献显示,DILI占有ADR的10%~15%<sup>[2]</sup>,占有急性肝损伤的50%以上<sup>[3]</sup>。据报道,有1 000种以上的药物可能引发肝损伤<sup>[4]</sup>,

其中抗感染药为引发DILI的常见药物类别之一。笔者拟通过描述性分析方法,探讨抗感染药所致DILI报告的基本概况、药物类别及品种分布情况、发生时间、实验室指标变化、临床表现以及保肝药物应用等,为防治抗感染药相关的DILI提供参考。

### 1 资料与方法

#### 1.1 数据来源与筛选

基于军队ADR监测管理系统,调取2009—2013年解放军ADR监测中心数据库中药物类别为抗感染药的有效ADR/药品不良事件(ADE)报告22 605例。ADR名称按照《WHO药品

\*副主任药师,博士研究生。研究方向:临床药理学。电话:010-66937242。E-mail:zhucindy301@189.cn

#通信作者:教授,博士生导师。研究方向:临床药理学、药物政策。电话:010-82805019。E-mail:shilu@bjmu.edu.cn

不良反应术语集<sup>[5]</sup>进行整理,并对其累及器官/系统进行分类,由ADR评价人员逐条核查,其中涉及DILI的ADR/ADE报告572例。

对涉及抗感染药DILI患者的年龄、性别、主要诊断等基本信息,引发DILI的抗感染药物类别/品种、剂型、给药途径、ADR/ADE类型、关联性评价、严重程度、转归以及DILI的发生时间、实验室指标变化情况、DILI分型及临床表现、保肝药物的应用等运用Excel软件进行数据整理分析。

根据《新编药理学》(17版)对抗感染药的类别进行分类<sup>[6]</sup>;参照1989年国际医学科学组织委员会(CIOMS)的DILI分型标准<sup>[7]</sup>分型:(1)肝细胞损伤型:丙氨酸转氨酶(ALT) $>2\times$ 正常值上限(ULN)或 $R\geq 5$ [R为ALT/ULN与碱性磷酸酶(ALP)/ULN的比值];(2)胆汁淤积型:ALP $>2\times$ ULN,或 $R\leq 2$ ;(3)混合型:ALT $>2\times$ ULN,ALP $>2\times$ ULN, $2<R<5$ 。

## 1.2 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行数据处理和分析。计量资料描述采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料描述采用频数(构成比)表示。两组计量资料比较采用独立样本 $t$ 检验,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 DILI的ADR/ADE关联性评价、类型及报告人职业分布

572例DILI报告中,按照ADR/ADE的关联性评价标准,评价为肯定的4例,很可能和可能分别为241例和327例。其中,一般的ADR为389例(68.01%),新的一般的ADR为4例(0.70%),严重的ADR为178例(31.12%),新的严重的ADR为1例(0.17%)。从报告人的职业分布看,医师和药师分别报告339例(59.27%)和221例(38.64%),护士及其他医务人员上报的仅12例(2.10%)。

### 2.2 DILI患者的性别和年龄分布

572例DILI报告涉及的患者平均年龄为(44.54 $\pm$ 23.75)岁,年龄最小者为4d,年龄最大者为100岁。男性患者412例(72.03%),平均年龄为(45.26 $\pm$ 24.76)岁;女性患者160例(27.97%),平均年龄为(42.68 $\pm$ 20.89)岁。男女患者年龄构成比差异具有统计学意义( $\chi^2=28.004$ , $P<0.01$ )。DILI患者的年龄与性别分布见表1。

表1 DILI患者的年龄与性别分布

Tab 1 Age and gender distribution of DILI patients

年龄,岁	男性		女性		合计	
	例数	构成比, %	例数	构成比, %	例数	构成比, %
0~9	28	6.80	13	8.13	41	7.17
10~19	23	5.58	10	6.25	33	5.77
20~29	88	21.36	18	11.25	106	18.53
30~39	45	10.92	26	16.25	71	12.41
40~49	50	12.14	34	21.25	84	14.69
50~59	51	12.38	27	16.88	78	13.64
60~69	42	10.19	13	8.13	55	9.62
70~79	39	9.47	15	9.38	54	9.44
$\geq 80$	46	11.17	4	2.50	50	8.74
合计	412	100	160	100	572	100

### 2.3 DILI患者原患疾病

572例DILI患者的原患疾病中,含呼吸系统疾病270例(47.20%)、外伤及外科手术81例(14.16%)、泌尿系统疾病43例(7.52%)、消化系统疾病37例(6.47%)、神经系统疾病36例(6.29%),这5类疾病共467例,占总例数的81.64%。

### 2.4 引发DILI的给药途径及药品剂型

572例DILI涉及的给药途径中,静脉滴注426例(74.48%),口服133例(23.25%),静脉注射和肌肉注射分别为12例和1例,仅占总例数的2.10%和0.17%。从涉及的药品剂型看,注射液、注射用无菌粉末和片剂位居前3位,分别为336例(58.74%)、104例(18.18%)和84例(14.69%);而胶囊剂、颗粒剂及丸剂,合计仅占总例数的8.39%。

### 2.5 引发DILI的抗感染药类别与品种

572例抗感染药物所致DILI共涉及抗感染药六大类57个品种,引发ADR频次最高的前3类药物分别为抗生素、抗结核药物和化学合成类抗菌药物,占全部ADR的85.84%。在药物品种方面,引发ADR频次排序前10位的抗感染药分别为:利福平(35例)、异烟肼(27例)、莫西沙星(26例)、氟康唑(26例)、阿奇霉素(26例)、头孢呋辛(24例)、头孢哌酮/舒巴坦(22例)、左氧氟沙星(21例)、头孢西丁(20例)和伏立康唑(18例)。引发DILI的药物类别及品种分布见表2。

表2 引发DILI的药物类别及品种分布

Tab 2 The category and distribution of DILI-inducing drugs

药物类别	品种数	例数	构成比, %	排序前5位的药品(例次)
抗生素	57	316	55.24	
头孢菌素类	18	92	16.08	头孢曲松(11)、头孢唑肟(6)、头孢孟多(16)、头孢呋辛(24)、头孢替安(7)
$\beta$ -内酰胺酶抑制剂及其复方制剂	12	58	10.14	头孢哌酮/舒巴坦(22)、哌拉西林钠/舒巴坦(10)、哌拉西林/他唑巴坦(7)、头孢哌酮/他唑巴坦(5)、美洛西林/舒巴坦(5)
大环内酯类	3	32	5.59	阿奇霉素(26)、罗红霉素(4)、克拉霉素(2)
头霉素类	3	31	5.42	头孢西丁(20)、头孢米诺(6)、头孢美唑(5)
碳青霉烯类	4	25	4.37	美罗培南(13)、亚胺培南西司他丁(8)、比阿培南(3)、帕尼培南/倍他米隆(1)
糖肽类	3	21	3.67	万古霉素(14)、替考拉宁(5)、去甲万古霉素(2)
林可霉素类	2	15	2.62	林可霉素(2)、克林霉素(13)
青霉素类	5	12	2.10	青霉素(4)、磺苄西林(4)、阿莫西林(2)、美洛西林(1)、阿洛西林(1)
其他 $\beta$ -内酰胺类	1	11	1.92	氨曲南(11)
氨基糖苷类	2	8	1.40	依替米星(7)、阿米卡星(1)
四环素类	2	6	1.05	米诺环素(3)、多西环素(3)
酰胺醇类	1	2	0.35	氯霉素(2)
其他	1	3	0.52	夫西地酸(3)
化学合成类抗菌药物	13	81	14.16	
喹诺酮类	6	63	11.01	莫西沙星(26)、左氧氟沙星(21)、环丙沙星(6)、洛美沙星(5)、加替沙星(4)
硝基咪唑类	3	10	1.75	甲硝唑(4)、替硝唑(1)
噁唑酮类	1	4	0.70	利奈唑胺(4)
磺胺类	2	3	0.52	柳氮磺吡啶(2)
硝基呋喃类	1	1	0.17	呋喃唑酮(1)
抗结核药	9	94	16.43	利福平(35)、异烟肼(27)、吡嗪酰胺(12)、利福霉素(9)、利福平胶囊吡嗪酰胺片盐酸乙胺丁醇片异烟肼片组合包装(6)
抗真菌药	6	66	11.54	氟康唑(26)、伏立康唑(18)、伊曲康唑(6)、两性霉素B(8)、米卡芬净(5)
抗病毒药	5	14	2.45	利巴韦林(5)、阿昔洛韦(5)、更昔洛韦(2)、泛昔洛韦(1)、恩替卡韦(1)
抗麻风病药	1	1	0.17	氨苯砞(1)
合计	91	572	100	

### 2.6 DILI的发生时间

572例DILI患者用药后的发生时间不等,最短的 $<1$ d,最

长的为1年;发生时间相对集中,用药后2周以内共493例,占总例数的86.19%;发生时间居前3位的为:≥7~<14 d、≥1~<3 d和≥5~<7 d,分别占总例数的32.87%、19.93%和15.38%,详见表3。

表3 DILI的发生时间分布

Tab 3 The occurrence time of DILI

用药时间	例数	构成比, %
<1 d	19	3.32
≥1~<3 d	114	19.93
≥3~<5 d	84	14.69
≥5~<7 d	88	15.38
≥7~<14 d	188	32.87
≥14 d~<1个月	42	7.34
≥1~<3个月	28	4.90
≥3~<6个月	5	0.87
≥6个月	4	0.70
合计	572	100

## 2.7 DILI的分型及临床表现

按照CIOMS的DILI分型标准<sup>[7]</sup>,572例DILI报告中,除212例因信息不足或指标缺失无法评价,其余360例DILI中肝细胞损伤型为336例(93.33%),胆汁淤积型为24例(6.67%),混合型为0例。

572例DILI报告信息中提及实验室指标变化异常的为546例(95.45%,1234频次)。546例实验室指标变化异常中,肝酶升高的538例,胆红素升高的78例,同时提及肝酶变化和胆红素变化的为70例,详见表4。572例DILI中提示实验室指标变化外临床表现的为69例,仅占12.06%,主要表现为纳差、乏力、皮疹、恶心、呕吐等,其中同时提及实验室指标变化及临床表现的为54例,占9.44%。

## 2.8 DILI的治疗及转归

572例DILI中采取停药措施的共439例,给予保肝治疗的共442例,其中明确提及保肝药物品种的310例。使用频次排序前5位的保肝药物分别为还原性谷胱甘肽129例、多烯磷脂酰胆碱和葡醛内酯均为56例、甘草酸二铵49例、甘草酸单铵48例。310例提及具体保肝药物品种的病例中,单用保肝药物的为141例(45.48%),联合应用2种保肝药物的为122例(39.35%),联合应用3种及以上保肝药物的为47例(15.16%)。572例DILI的转归及保肝药物应用情况见表5。将治愈和好转归为一组,持续、有后遗症和死亡归为一组,结果显示两组转归间的保肝药物应用差异有统计学意义( $\chi^2=4.153, P=0.042$ )。

## 3 讨论

### 3.1 DILI报告患者基本情况

在DILI易感因素的研究中,女性和高龄是否为DILI的高危因素尚存在争议<sup>[8-9]</sup>。本调查结果显示,抗感染药相关的DILI中男性患者多于女性,男女比例为2.58:1。在患者年龄构成方面,各年龄段患者分布存在差异,发生DILI最高的3个年龄段分别为20~29岁、40~49岁和50~59岁。进一步分析发现,男女患者年龄构成比差异具有统计学意义,其中男性患者中20~29岁的比例最高,占男性患者的21.36%;而女性患者中以40~49岁患者比例最高,占女性患者的21.25%。本研究中男性青年患者ADR比例较高,可能与本研究数据来源于军队医疗机构的自发报告系统,与就诊人群的特殊性有关,但同样提示医护人员不能忽视青年人群的用药安全性。

### 3.2 DILI涉及的抗感染药类别及品种

表4 实验室指标变化异常的药品排序前10位统计

Tab 4 Top 10 drugs which induced the abnormal change of DILI laboratory indexes

变化异常的实验室指标	例/次	构成比, %	排名前10位的药品(例/次)
ALT	514	41.65	利福平(33)、莫西沙星(24)、阿奇霉素(24)、氟康唑(22)、异烟肼(21)、头孢哌酮/舒巴坦(20)、头孢呋辛(20)、左氧氟沙星(19)、头孢西丁(19)、头孢孟多(15)
天冬氨酸转氨酶(AST)	400	32.41	利福平(29)、莫西沙星(21)、左氧氟沙星(17)、异烟肼(17)、氟康唑(17)、头孢哌酮/舒巴坦(16)、伏立康唑(14)、阿奇霉素(14)、万古霉素(13)、克林霉素(13)
谷氨酰转氨酶(GGT)	103	8.35	莫西沙星(11)、阿奇霉素(9)、利福平(6)、左氧氟沙星(5)、异烟肼(5)、万古霉素(4)、两性霉素B(4)、伏立康唑(4)、氨曲南(4)、头孢唑肟(3)
ALP	43	3.48	莫西沙星(5)、异烟肼(4)、伏立康唑(3)、头孢哌酮/舒巴坦(2)、万古霉素(2)、头孢米诺(2)、利福平(2)、阿奇霉素(2)、伊曲康唑(1)、头孢他啶(1)
总胆红素	70	5.67	利福平(7)、克林霉素(7)、吡嗪酰胺(5)、莫西沙星(4)、利福平胶囊吡嗪酰胺片盐酸乙胺丁醇片异烟肼片组合包装(4)、氟康唑(4)、异烟肼(3)、伊曲康唑(3)、头孢呋辛钠(3)、伏立康唑(3)
直接胆红素	60	4.86	利福平(7)、克林霉素(6)、异烟肼(4)、氟康唑(4)、莫西沙星(3)、利福平胶囊吡嗪酰胺片盐酸乙胺丁醇片异烟肼片组合包装(3)、伏立康唑(3)、阿奇霉素(3)、左氧氟沙星(2)、依替米星(2)
间接胆红素	10	0.81	克林霉素(1)、左氧氟沙星(1)、依替米星(1)、头孢米诺(1)、氟康唑(1)、吡嗪酰胺(1)、头孢呋辛(1)、替卡西林/克拉维酸(1)、夫西地酸(1)、美罗培南(1)
血浆凝血酶原时间(PT)	2	0.16	利福平(1)、异烟肼-利福平(1)
白蛋白	32	2.59	莫西沙星(4)、利福平(3)、头孢米诺(2)、克林霉素(2)、伏立康唑(2)、吡嗪酰胺(2)、异烟肼-利福平(1)、依替米星(1)、亚胺培南西司他丁(1)、头孢他啶(1)
合计	1234	100	

表5 DILI的转归与保肝药物应用情况

Tab 5 The prognosis of DILI and the application of hepatoprotectant

转归	例数	构成比, %	应用保肝药,例数	未应用保肝药,例数
治愈	174	30.42	132	42
好转	296	51.75	239	57
持续	100	17.48	69	31
有后遗症	1	0.17	1	0
死亡	1	0.17	1	0
合计	572	100	442	130

本调查结果显示,DILI发生频次最高的前3类药物分别为抗生素、抗结核药和化学合成类抗菌药物。抗生素所致的DILI的发生频次高于抗结核药可能与抗生素的种类多、在临床应用广泛、用量基数大有关。其中,头孢菌素和β-内酰胺酶抑制剂及其复方制剂引发的DILI共150例,占全部抗生素相关DILI病例的47.47%,提示这类药物引发的肝脏损伤不容忽视。国外有报道,阿莫西林/克拉维酸是引发DILI常见药物<sup>[10]</sup>,但本研究未发现阿莫西林/克拉维酸引发DILI的报告,提示这可能与用药习惯和种族差异等因素相关。

在DILI发生频次排名前10位的药品中,包括已知肝脏不良反应较多的抗结核药利福平和异烟肼、抗真菌药氟康唑和伏立康唑等,其中异烟肼和利福平为引发DILI频次最高的前2位药物。异烟肼和利福平作为一线抗结核药,均具有潜在的肝脏毒性,这与抗结核药本身或其代谢产物对肝细胞的直接毒性或间接引发的肝细胞损伤有关<sup>[11]</sup>。鉴于我国是结核病

的高发国家,因此应关注抗结核药治疗中可能引发的DILI。

氟喹诺酮类药物临床应用广泛,随着上市后安全性资料的积累,该类药物导致肝胆系统损害的ADR报告也日渐增多。欧洲药品机构、加拿大卫生组织以及我国都曾发布了关于莫西沙星导致肝损伤风险增加的警告。一项病例对照研究对66岁以上既往无肝病史而在服用莫西沙星、左氧氟沙星、环丙沙星、头孢吡辛酯和克拉霉素后30 d内因肝损伤入院的患者进行分析,结果发现与克拉霉素相比,莫西沙星和左氧氟沙星有增加急性肝损伤的风险<sup>[12]</sup>。因此,医师在开具莫西沙星和左氧氟沙星处方时,有必要询问患者的肝脏疾患史,评估患者的肝功能状况,权衡用药利弊。

### 3.3 DILI涉及抗感染药的给药途径

与文献[13]报道相似,本研究发现在所涉及的DILI的抗感染药中,注射液和注射用无菌粉末为使用最多的剂型,而给药途径也以静脉滴注的构成比最高。在133例口服药出现的DILI中,有76例为使用抗结核药所致,若除外抗结核药,在其他抗感染药中由静脉滴注所致的DILI比例将更高。这可能与军队医疗机构静脉用药比例以及住院患者ADR报告比例高等因素相关,同时也提示除抗结核药外其他抗感染药静脉用药引发的DILI的风险可能高于口服药。因此,临床用药中应充分评估患者病情,尽可能少采用静脉给药途径,以降低用药安全风险。

### 3.4 DILI报告的实验室指标变化及临床表现

本调查研究按照CIOMS的DILI分型标准,排除因信息不足或指标缺失的病例后,360例DILI报告中,肝细胞损伤型为336例(93.3%),胆汁淤积型为24例(6.7%),混合型为0例。其中,肝细胞损伤型的比例高于国内对DILI文献<sup>[14]</sup>分析中的报道,这可能与本研究的样本量偏小、所研究的药物集中于抗感染药等因素有关。

由表3可见,572例DILI报告对患者实验室指标变化的记录中,以报告ALT升高最为多见,其次是AST、GGT、ALP以及总胆红素升高。DILI报告中描述实验室指标变化外临床表现的病例比例不高,这可能与患者DILI起病隐匿仅在实验室检查时发现异常有关,同时也提示ADR自发报告时信息描述可能不完整。

### 3.5 DILI的预后及保肝药物应用

目前,对DILI的治疗主要包括及时停用肝毒性药物和支持治疗<sup>[14,15]</sup>。本调查结果显示,572例DILI中采取停药措施的共439例,表明仍有23.25%的患者出现肝损伤未及时治疗,这可能与治疗过程中监测不及时而未能早期发现肝损伤或者与患者感染病情重需要继续抗感染治疗等因素相关。本调查结果发现,抗感染药相关性DILI多发生在用药2周内,其中以 $\geq 7 \sim < 14$  d、 $\geq 1 \sim < 3$  d和 $\geq 5 \sim < 7$  d的构成比最高。提示在使用具有肝损伤潜在风险的抗感染药时,可在上述时间段内加强监测,及时评价肝功能情况,以期及早发现DILI。

572例DILI患者大部分预后良好,其中治愈和好转患者共470例(82.17%),但仍有101例患者肝损伤持续或有后遗症,1例患者死亡。目前,对于DILI尚无确定的治疗方法。本调查发现,治愈或好转的患者中使用保肝药患者的比例高于肝损伤持续、有后遗症以及死亡的患者( $P=0.042$ ),提示保肝药物可能有助于患者肝损伤的恢复。但进一步对明确提及保肝药物品种的310例病例进行统计发现,患者使用的保肝药品种繁多,共涉及药品37种,使用频次前5位的药物为还原性谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱、葡醛内酯、甘草酸二铵和甘草酸单铵。

本研究病例中无患者使用美国胃肠病学会(ACG)指南中推荐的N-乙酰半胱氨酸。另外,310例患者中联合应用保肝药物的比例较高,应用2种及以上保肝药物的为169例。提示对于如何在DILI中合理使用保肝药物,尚需大样本量设计严谨的随机对照试验(RCT)做进一步验证。

本文的不足之处在于回顾性分析的样本量偏小,且因部分自发性报告病例的肝功能相关指标缺失,无法对全部病例按照CIOMS的DILI分型标准进行分型,以及由于自发性报告的描述详略程度存在差异,部分病例保肝药物的使用情况不够全面、系统,限制了对保肝药物使用的进一步评价。上述不足希望在后续的研究中予以完善和拓展。

### 参考文献

- [1] Bjornsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database[J]. *Dig Liver Dis*, 2006, 38(1):33.
- [2] Stickele F, Patsenker E, Schuppan D. Herbal hepatotoxicity [J]. *J Hepatol*, 2005, 43(5):901.
- [3] Ostapowicz G, Fontana RJ, Schidt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States[J]. *Ann Intern Med*, 2002, 137(12):947.
- [4] Grant LMI, Rockey DC. Drug-induced liver injury[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2012, 28(3):19.
- [5] 国家药品不良反应监测中心. WHO药品不良反应术语集[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2003:103-172.
- [6] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 17版. 北京:人民卫生出版社, 2011:34-122.
- [7] Fontana RJ, Watkins PB, Bonkovsky HL, et al. Drug-induced Liver Injury Network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct[J]. *Drug Saf*, 2009, 32(1):55.
- [8] 郭代红, 张晓东, 刘皈阳. 医疗机构药物安全性监测[M]. 1版. 北京:人民军医出版社, 2010:86-88.
- [9] Stirnimann G, Kessebohm K, Lauterburg B. Liver injury caused by drugs: an update[J]. *Swiss Med Wkly*, 2010, 140:w13 080.
- [10] Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury[J]. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89(1):95.
- [11] 岳晓红, 黄荆南, 杜书章. 3 246例药物性肝损害回顾分析及经济学评价[J]. *中国现代药物应用*, 2012, 6(11):80.
- [12] Paterson JM, Mamdani MM, Manno M, et al. Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic acute liver injury: a population-based study[J]. *CMAJ*, 2012, 184(14):1 565.
- [13] 郭代红, 陈超, 马亮, 等. 2009-2013年军队医院67 826例药品不良反应报告分析[J]. *中国药物应用与监测*, 2014, 11(5):300.
- [14] Zhou Y, Yang L, Liao Z, et al. Epidemiology of drug-induced liver injury in China: a systematic analysis of the Chinese literature including 21 789 patients[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 25(7):825.
- [15] Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7):950.

(收稿日期:2015-04-14 修回日期:2015-06-09)

(编辑:李 劲)