

107例中药与化学药致药物性肝损伤的回顾性分析[△]

陈智娴^{1*},秦刚^{2#}(1.江苏省南通卫生高等职业技术学校药理学系,江苏南通 226010;2.南通大学附属南通第三医院肝病科,江苏南通 226006)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)23-3204-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.23.12

摘要 目的:为临床合理用药提供参考。方法:将我院肝病科2011年1月—2015年12月临床诊断为药物性肝损伤(DILI)的107例患者按照所使用的药物类型分为中药组与化学药组,对两组患者DILI临床特征、预后、致DILI药物种类等进行对比分析。结果:中药所致的DILI共47例,主要为保健与美容用药(19.1%)、风湿与关节病用药(14.9%)和皮肤科用药(10.6%);化学药所致的DILI共60例,主要为抗肿瘤药(21.7%)、抗微生物药(20.0%)和抗结核病药(11.7%)。中药组与化学药组患者性别、平均年龄、初始用药至发病时间和临床分型比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组患者临床表现大多相似,但中药组乏力更为常见,差异有统计学意义($P<0.05$);中药组患者治疗前肝功能指标丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)和总胆红素(TBIL)水平平均高于化学药组,且ALT、TBIL差异有统计学意义($P<0.05$);中药组患者肝损伤程度重于化学药组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者临床转归和预后肝功能指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:医师和临床药师应加强协作,严格掌握用药指征并开展药品不良反应监测,对DILI高发的药物进行血药浓度监测,尤其应注意中药的肝毒性,以减少DILI的发生,保证临床用药的安全性。

关键词 药物性肝损伤;中药;化学药;临床特征;回顾性分析

Retrospective Analysis of 107 Cases of Liver Injury Induced by TCM or Chemical Medicine

CHEN Zhixian¹, QIN Gang² (1. Dept. of Pharmacy, Nantong Health College of Jiangsu Province, Jiangsu Nantong 226010, China; 2. Dept. of Liver Disease, Nantong Third Hospital of Nantong University, Jiangsu Nantong 226006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for rational drug use. METHODS: 107 patients with drug-induced liver injury (DILI) admitted to liver disease department of our hospital during Jan. 2011 to Dec. 2015 were divided into TCM group and chemical medicine group according to the type of medicine. DILI clinical characteristics, prognosis, medicine types of DILI were compared and analyzed between 2 groups. RESULTS: 47 cases of DILI were induced by TCM, which mainly were health care and body beauty medicines (19.1%), rheumatism and arthritis medicines (14.9%) and dermatological medicines (10.6%). 60 cases of DILI were induced by chemical medicine, which mainly were antineoplastics (21.7%), antimicrobial (20.0%) and antituberculous (11.7%). Gender, average age, the time from primary medication to disease attack and clinical classification were no significant difference between 2 groups ($P>0.05$). The clinical manifestations of the 2 groups were similar, except that fatigue was more common in the TCM group, with statistical significance ($P<0.05$). The liver function indicators of TCM group as ALT, AST, TBIL and ALP were higher than those of chemical medicine group, while ALT and TBIL were significantly different between 2 groups ($P<0.05$). The liver injuries were more serious in the TCM group than in chemical medicine group, with statistical significance ($P<0.05$). After treatment, the prognosis and the prognosis of liver function indicator in 2 groups were not statistically significant ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Doctors and pharmacists should cooperate to master medication indication strictly, develop ADR monitoring and conduct blood concentration monitoring of high-risk DILI medicines, especially the hepatotoxicity of TCM so as to reduce the occurrence of DILI and guarantee the safety of clinical drug use.

KEYWORDS Drug-induced liver injury; TCM; Chemical medicine; Clinical features; Retrospective analysis

[8] 国家卫生计生委. 抗菌药物临床应用指导原则: 2015年版 [S]. 2015-07-24.

[9] 贺淑媛, 李江林. 抗菌药物用量与细菌耐药相关性分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(1): 5.

[△] 基金项目: 江苏省科技项目 (No. BE2015655); 江苏省高校“青蓝工程”资助项目

* 副教授, 硕士。研究方向: 医院药学。电话: 0513-51083102。E-mail: ntchenzhixian@hotmail.com

通信作者: 副主任医师, 硕士生导师, 博士。研究方向: 慢性肝病的临床与机制研究。电话: 0513-85116122。E-mail: tonygqin@ntu.edu.cn

[10] 孙源, 穆殿平, 徐彦贵, 等. 我院2006—2010年抗菌药物应用与细菌耐药相关性分析 [J]. 中国药房, 2012, 23(6): 501.

[11] 高秀清, 刘玉媛, 马春花, 等. 我院2008—2012年抗菌药物使用量与革兰阴性菌耐药性分析 [J]. 中国药房, 2013, 24(30): 2829.

[12] 赵静, 马艳丽, 宁美英, 等. 我院2012—2014年抗菌药物使用量与大肠埃希菌耐药率的相关性分析 [J]. 中国药房, 2016, 27(5): 608.

(收稿日期: 2015-10-27 修回日期: 2016-04-05)

(编辑: 张元媛)

药物性肝损伤(Drug-induced liver injury, DILI)是临床最常见和最严重的药品不良反应(ADR)之一^[1]。流行病学研究表明, DILI年发生率约19/10万,全球每年新发140多万人^[2-3],严重的可以导致肝衰竭甚至死亡。西方国家致DILI的药物主要是抗菌药、抗惊厥药和抗精神病药,而亚洲国家主要是中药和保健品^[4]。汤浩等^[5]以“药物性肝损伤”“药物性肝病”“药物性肝损害”为关键词检索了中国期刊全文数据库2008—2012年82篇文献共计6 903例病例,其中由中药所致的肝损伤1 972例,占28.57%,在致DILI的药物中占首位。为了更加安全有效地用药,减少药源性肝病的发生,现对我院肝病科2011年1月—2015年12月临床诊断为DILI的107例病例进行回顾性分析,将中药与化学药所致的DILI进行比较,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择

纳入标准:(1)符合中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组制定的《急性药物性肝损伤诊治建议(草案)》中临床诊断标准^[6]者;(2)因果关系评价表(RUCAM)^[7]评分 ≥ 3 分。排除标准:病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性脂肪性肝炎及自身免疫性肝病等肝脏疾病的患者。

1.2 分型标准

依据医学科学国际组织委员会(CIOMS)标准^[8],分为:(1)肝细胞损伤型——血清丙氨酸转氨酶(ALT) ≥ 2 倍正常值且 $R \geq 5$ [R 表示ALT超过正常值的倍数/碱性磷酸酶(ALP)超过正常值的倍数];(2)胆汁淤积型——ALP ≥ 2 倍正常值且 $R \leq 2$;(3)混合型——ALT、ALP ≥ 2 倍正常值且 $2 < R < 5$ 。

1.3 DILI程度^[9]

(1)轻度:ALT \leq 正常上限值3倍,或总胆红素(TBIL) \leq 正常上限值2倍;(2)中度:ALT为正常上限值3~10倍,或TBIL为正常上限值2~5倍;(3)重度:ALT $>$ 正常上限值10倍,或TBIL $>$ 正常上限值5倍。

1.4 分析方法

按照引起DILI的药物类型分为中药组和化学药组,采用回顾性分析方法,通过病案室检索,记录病历中患者的一般情况、肝功能指标、服药史、临床表现、实验室检查和治疗转归情况等,对两组患者DILI的临床特征、预后及引起DILI的药物种类等进行比较。

1.5 统计学方法

采用Stata 12.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者情况

共纳入107例DILI患者,其中中药组47例(男性20例,女性27例),平均年龄(49.2 \pm 15.8)岁;化学药组60例(男性24例,女性36例),平均年龄(50.6 \pm 16.4)岁。两组患者性别、平均年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但患者人群中女性稍多,考虑可能与女性肝药酶活性低于男性,对药物的敏感性高有关。

2.2 两组患者临床特征比较

两组患者初始用药至发病的时间、临床分型差异均无统计学意义($P > 0.05$)。临床症状均表现为乏力、纳差、黄疸等,但中药组患者中乏力更为常见,差异有统计学意义($P < 0.05$)。中药组患者肝功能指标——ALT、天冬氨酸转氨酶

(AST)、ALP、TBIL水平均高于化学药组,且ALT、TBIL差异有统计学意义($P < 0.05$)。中药组患者重度损伤41例(87.2%),中度损伤4例(8.5%),轻度损伤2例(4.3%);化学药组患者重度损伤32例(53.3%),中度损伤24例(40.0%),轻度损伤4例(6.7%),中药组患者肝损伤程度要重于化学药组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者DILI临床特征比较见表1。

表1 两组患者DILI临床特征比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of clinical features of DILI between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

临床指标	中药组(n=47)	化学药组(n=60)	P	
初始用药至发病时间,d	74.3 \pm 81.7	67.1 \pm 55.2	0.588	
临床表现,例(%)	乏力	35(74.5)	33(55.0)	0.036
	纳差	27(57.4)	26(43.3)	0.147
	黄疸	29(61.7)	32(53.3)	0.385
	皮肤瘙痒	6(12.8)	10(16.7)	0.572
治疗前肝功能指标	ALT,U/L	857.21 \pm 528.62	567.31 \pm 596.54	0.010
	AST,U/L	550.36 \pm 387.13	366.57 \pm 570.32	0.061
	ALP,U/L	174.31 \pm 211.42	161.50 \pm 132.58	0.702
	TBIL, μ mol/L	118.75 \pm 122.76	70.08 \pm 97.54	0.024
临床分型,例(%)	肝细胞损伤型	43(91.5)	48(80.0)	
	胆汁淤积型	1(2.1)	5(8.3)	0.222
	混合型	3(6.4)	7(11.7)	
肝损伤程度,例(%)	轻度损伤	2(4.3)	4(6.7)	
	中度损伤	4(8.5)	24(40.0)	0.001
	重度损伤	41(87.2)	32(53.3)	

2.3 两组患者预后情况比较

经确诊后停用或减量有关药物,给予护肝治疗。中药组患者中6例治愈,40例好转,1例未愈;化学药组患者中11例治愈,45例好转,4例未愈。两组患者临床转归、转归天数及预后肝功能指标(ALT、AST、ALP、TBIL)水平的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者DILI预后情况比较见表2。

表2 两组患者DILI预后情况比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of prognosis of DILI between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

预后指标	中药组(n=47)	化学药组(n=60)	P	
临床转归,例(%)	治愈	6(12.8)	11(18.3)	
	好转	40(85.1)	45(75.0)	0.365
	未愈	1(2.1)	4(6.7)	
转归时间,d	41.3 \pm 18.1	35.1 \pm 19.8	0.098	
预后肝功能指标	ALT,U/L	62.78 \pm 98.17	56.26 \pm 70.02	0.689
	AST,U/L	54.2 \pm 70.23	44.30 \pm 35.42	0.345
	ALP,U/L	106.28 \pm 51.42	120.45 \pm 94.35	0.356
	TBIL, μ mol/L	53.15 \pm 114.31	48.02 \pm 90.73	0.796

2.4 致DILI药物种类比较

将致DILI药物分为中药与化学药两大类。其中,中药大类按疾病和科别分为保健与美容用药、风湿与关节病用药、皮肤科用药、妇科用药、骨关节疾病用药、心脑血管疾病用药等。化学药大类按药理作用分为抗肿瘤药、抗微生物药、抗结核药、解热镇痛药、抗精神疾病药、心血管系统药等,其中抗菌药、抗真菌药、抗病毒药、抗寄生虫药归为抗微生物药;抗结核药因有较强的专科性且病例数较多,单列一组。

本研究由中药所致DILI 47例,前3类药物依次为保健与美容用药(19.1%)、风湿与关节病用药(14.9%)和皮肤科用药(10.6%)。化学药致DILI 60例,前3类药物依次为抗肿瘤药(21.7%)、抗微生物药(20.0%)和抗结核药(11.7%)。致DILI的药物种类及构成比见表3。

3 讨论

本研究中,中药组患者发病时的肝功能指标较化学药组

表3 致DILI的药物种类及构成比

Tab 3 The types and composition ratio of DILI-inducing medicines

药物种类	药物(例数)	例数(%)
中药类(中成药及中草药)		47(100)
保健与美容	何首乌(3)、大黄(2)、牛黄、养血生发胶囊、牛黄解毒丸、排毒养颜胶囊	9(19.1)
风湿与关节病	雷公藤(2)、黑骨藤(2)、淫羊藿、防己、益肾蠲痹丸	7(14.9)
皮肤科	青黛、白癣风胶囊(2)、白蚀丸、克银丸	5(10.6)
上呼吸道感染	柴胡、麻黄、连花清瘟胶囊、银翘解毒片	4(8.5)
妇科	虎杖、莪术、得生胶囊、乳癖散结胶囊	4(8.5)
骨关节疾病	土三七、仙灵骨葆(2)、跌打生骨颗粒	4(8.5)
肿瘤	砒霜、白花蛇舌草、增生平片	3(6.4)
心脑血管疾病	泽泻、抗栓胶囊、地奥心血康胶囊	3(6.4)
甲亢	黄药子、甲亢宁胶囊	2(4.3)
其他	藏药、安神补脑液、痛风胶囊、六味地黄丸、秋水仙碱、合欢皮	6(12.8)
化学药类		60(100)
抗肿瘤药	环磷酰胺(3)、甲氨蝶呤(2)、阿那曲唑、长春新碱、奥沙利铂、多西他赛、紫杉醇+阿霉素+环磷酰胺、盐酸吡柔比星+氟尿嘧啶、依托泊苷、顺铂	13(21.7)
抗微生物药	伊曲康唑(3)、头孢唑肟(2)、阿奇霉素(2)、左氧氟沙星、克拉霉素、罗红霉素、酮康唑、利巴韦林	12(20.0)
抗结核病药	利福平+异烟肼+乙胺丁醇+吡嗪酰胺(4)、利福平+异烟肼(2)、利福平+链霉素	7(11.7)
解热镇痛药	复方对乙酰氨基酚(2)、氯芬黄敏、双氯芬酸钠、吲哚美辛、阿司匹林	6(10.0)
激素类药物	甲地孕酮(2)、炔诺酮、甲睾酮、泼尼松	5(8.3)
甲亢用药	丙硫氧嘧啶、他巴唑、甲巯咪唑、碘131	4(6.7)
降糖药	甲苯磺丁脲+二甲双胍、阿卡波糖、格列苯脲、格列齐特	4(6.7)
抗精神疾病药	氟哌啶酮+奥氮平+氟西汀+氟伏沙明、奥氮平、卡马西平	3(5.0)
心血管系统药	地巴唑、他汀类	2(3.3)
其他	氯雷他定、药物不详(3)	4(6.7)

注:药物中未标明例数的均为1例

Note: it was 1 case for those not marked

高,表现为ALT、AST、ALP、TBIL均较高,且ALT、TBIL差异有统计学意义($P < 0.05$),这与文献报道的中药致DILI患者中ALT和TBIL水平显著升高的结论一致^[10]。且本研究显示,中药与化学药致肝损伤程度差异有统计学意义($P < 0.05$),中药组重于化学药组。上述两项研究结果表明,中药较化学药引起的DILI更为严重,提示医药工作者尤其是中医药工作者应提高对中药所致DILI的认识,对肝毒性大的中药,需严格掌握其用药指征,在用药过程中需严密监控,定期开展肝功能监测等措施,以减少DILI的发生。经护肝治疗后,两组患者肝功能指标(ALT、AST、ALP、TBIL)水平均较治疗前下降,且临床转归与预后肝功能指标组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

目前已知可致DILI的中草药有100多种,中成药30多种。一般认为,含有生物碱类、苷类、毒蛋白类、萜类及内酯类、蒽醌衍生物类和重金属类中药,其DILI的发生率比较集中^[6]。本研究致DILI的中药主要为治疗脱发白发、白癜风、银屑病、风湿关节病、妇科等疾病的药物。医药工作者要辩证地看待中药的肝毒性,引导公众合理有效地使用中药。通过合理地炮制降低其毒性作用,利用“十八反”“十九畏”等经验总结对复方制剂进行配伍减毒,在医师的指导下通过合理的剂量、用药时间、用药途径来提高中药应用的安全性、有效性。

本研究中,化学药所致DILI的前3类药物分别为抗肿瘤药、抗微生物药和抗结核病药。抗肿瘤药尤其是细胞毒类药物在杀灭肿瘤细胞的同时对正常细胞、器官也有不同程度的损伤。对于存在肝脏基础疾病的肿瘤患者,化疗可能使肝病加重,同时也增加了化疗药物肝损伤的风险^[11]。因此,对严重肝病患者,要避免使用或减量应用某些化疗药物。据文献报道,抗结核病药、咪唑类抗真菌药、大环内酯类抗生素等肝毒性较大^[12]。本研究60例化学药引起的DILI中,由抗结核病药引起7例,抗真菌药和大环内酯类抗菌药物各引起4例。提示医师在使用肝毒性较大的抗菌药物时,应关注用药安全性。

本研究中102例(95.3%)DILI患者达到了治愈和好转的效果,说明DILI是可预可控的。医师和临床药师应加强协作,严格掌握用药指征并开展ADR监测,对临床DILI高发的药物进行血药浓度监测,以减少DILI的发生,建立相关DILI的数据库,特别是针对中药的肝损伤数据,加强DILI的研究,力争降低其发生率。

参考文献

- [1] Miguel A, Azevedo LF, Araujo M, et al. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2012, 21(11): 139.
- [2] Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury[J]. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89(1): 95.
- [3] Björnsson ES. Drug-induced liver injury: an overview over the most critical compounds[J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89(3): 327.
- [4] Suk KT, Kim DJ. Drug-induced liver injury: present and future[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2012, 18(3): 249.
- [5] 汤浩,杨晶露,李磊.6 903例药物性肝损伤文献分析[J]. *华南国防医学杂志*, 2014, 28(2): 172.
- [6] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组.急性药物性肝损伤诊治建议:草案[J]. *中华消化杂志*, 2007, 27(11): 765.
- [7] 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]. *J Clin Epidemiol*, 1993, 46(11): 1323.
- [8] Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders: report of an international consensus meeting[J]. *J Hepatol*, 1990, 11(2): 272.
- [9] 唐玉珍,陈竹,吴蓓,等.169例急性药物性肝损伤的临床特征及易感因素分析[J]. *中国肝脏病杂志:电子版*, 2014, 6(2): 31.
- [10] 白文元,刘娜.药物性肝损伤的防范与思考[J]. *临床肝胆病杂志*, 2011, 27(3): 245.
- [11] 刘峰,刘锐锋,李雪芹,等.医院集中检查药物性肝损害及其危险因素相关性研究[J]. *中国药房*, 2015, 26(14): 1950.
- [12] 许维国.药物性肝损伤临床特点分析[D].天津:天津医科大学,2014.

(收稿日期:2015-12-27 修回日期:2016-04-16)

(编辑:晏妮)