

我国2007—2016年儿童药物性肝损伤文献分析

郑新^{1*}, 卢雄才², 秦小莲², 李冠林¹, 王缉义¹, 刘福¹(1.玉林市妇幼保健院药剂科, 广西玉林 537000; 2.玉林市妇幼保健院医务科, 广西玉林 537000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)32-4507-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.32.11

摘要 目的:了解目前我国儿童药物性肝损伤(DILI)的流行病学特点,为减少药品不良反应提供参考。方法:以“肝损伤”“肝损害”“肝毒性”“肝炎”“肝病”“药物性”“儿童”为关键词,检索2007—2016年中国知网、万方数据库的国内相关文献,详细记录文献中DILI患儿的临床资料并进行分析。结果:共检索到文献363篇,最终纳入有效文献13篇,涉及665例患儿。其中,男性424例(63.76%),女性241例(36.24%),男女比例为1.76:1;患儿年龄最小1月,最大14岁,平均7.87岁,其中7岁以上337例,占50.68%。患儿基础疾病前3位为呼吸道感染40例(31.50%)、血液病29例(22.83%)和肿瘤14例(11.02%)。导致儿童DILI的药物种类前3位为抗菌药物(245例,34.41%)、中药(143例,20.08%)和解热镇痛药(113例,15.87%)。DILI发生时间以用药4周内多见(332例,82.18%);临床分型以肝细胞型为主(382例,65.30%);肝损害严重程度主要为轻中度(505例,86.32%),重症以上的80例(13.68%),其中包括31例(5.30%)肝衰竭。临床症状主要表现为纳差、黄疸、恶心呕吐、乏力和腹部不适;经停药及治疗后,96.54%的患儿明显好转或治愈,死亡4例(0.60%)。结论:在合理用药的前提下,有必要对造成儿童DILI较多的抗菌药物、中药和解热镇痛药进行用药宣教及监护,重视患儿过敏史及评估肝外症状进展,在发生ADR时应及时停药干预以改善预后。

关键词 药物性肝损害;儿童;不良反应;文献分析

Literature Analysis of Pediatric Drug-induced Liver Injury in China from 2007 to 2016

ZHENG Xin¹, LU Xiongcai², QIN Xiaolian², LI Guanlin¹, WANG Jiyi¹, LIU Fu¹(1. Dept. of Pharmacy, Yulin Maternal and Children Health Hospital, Guangxi Yulin 537000, China; 2. Dept. of Medical Service, Yulin Maternal and Children Health Hospital, Guangxi Yulin 537000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the characteristics of pediatric drug-induced liver injury (DILI) in China, and to provide reference for reducing ADR. **METHODS:** Using “liver injury” “liver damage” “hepatotoxicity” “hepatitis” “liver disease” “drug induced” “children” as keywords, related domestic literatures were retrieved from CNKI and Wanfang database during 2007-2016, clinical information of DILI children in literatures were recorded in detail and analyzed comprehensively. **RESULTS:** A total of 363 literatures were retrieved, including 13 effective literatures and 665 children in total. There were 424 boys (63.76%) and 241 girls (36.24%), with ratio of 1.76:1. The youngest child was 1 month old, the oldest child was 14 years old; the average age was 7.87 years, 337 children aged more than 7 years old, accounting for 50.68%. Top 3 primary diseases were respiratory tract infection (40 cases, 31.50%), hematologic diseases (29 cases, 22.83%) and tumor (14 cases, 11.02%). Top 3 pediatric DILI-inducing drug types were antibiotics (245 cases, 34.41%), TCM (143 cases, 20.08%) and antipyretic analgesics (113 cases, 15.87%). DILI usually happened within 4 weeks (332 cases, 82.18%). The most common clinical classification was hepatocellular type (382 cases, 65.30%). The severity of liver injury was mainly mild and moderate (505 cases, 86.32%), and 80 cases were severe (13.68%), including 31 cases of hepatic failure (5.30%). Clinical symptoms mainly manifested as anorexia, jaundice, nausea, vomiting, hypodynamia and abdominal discomfort. After drug withdrawal and treatment, 96.54% of the patients were recovered or cured, and 4 cases died (0.60%). **CONCLUSIONS:** Under the premise of rational use of drugs, it is necessary to carry out medication education and supervision for antibiotics, TCM and antipyretic analgesics which mainly induce pediatric DILI, pay attention to allergic history and evaluate the progress of extrahepatic symptoms. When ADR occurred, the timely and drug withdrawal intervention are conducted to improve good prognosis.

KEYWORDS Drug-induced liver injury; Children; ADR; Literature analysis

肝脏是药物在体内代谢的主要场所,同时也可能由药物引起损害,造成药物性肝损伤(DILI),目前已知全球有1 100多种上市药物具有潜在肝毒性^[1]。儿童肝脏

发育尚未成熟,会降低药物肝毒性的耐受力;加上近年儿科用药种类和联合用药相对较多,更易发生肝毒性。然而,相对于成人DILI的大量研究,目前儿童DILI的研究还很缺乏^[2],在国内受关注度较低。为此,笔者整理归纳了近10年以来我国有关儿童DILI的文献,旨在引起

*副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0775-2306215。
E-mail:ylsfyzh@163.com

医务人员的重视,为减少儿童药品不良反应提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用文献分析方法,以“肝损伤”“肝损害”“肝毒性”“肝炎”“肝病”“药物性”“儿童”为关键词,检索中国知网、万方数据库2007年1月1日—2016年12月31日的相关文献,并详细记录纳入文献中肝损害患儿的基本信息、药物种类、DILI发生时间、临床分型、严重程度、临床症状、实验室检查及预后转归等临床资料,查对后进行分析。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)肝损害回顾性研究或不良反应报道;(2)报道中的肝损害为药物性;(3)报道为儿童或小儿人群;(4)国内报道;(5)DILI由专业医师诊断。

排除标准:(1)综述、个案、文献分析或会议纪要;(2)报道病例数少于20例的;(3)同一单位或研究机构同一时间段的报道去除重复;(4)无诊断标准的;(5)未提及患儿基本信息的;(6)仅为特殊单病种(如结核病、白血病等)的。

1.3 肝损害判断标准

肝损害临床分型按照国际医学组织理事会的标准,基于受损靶细胞类型分为肝细胞型、胆汁淤积型和混合型^[3]。疾病严重程度和预后转归标准参照《药物性肝损伤诊治指南(2015年版)》^[4]进行评价。

2 结果

2.1 患儿总体情况

共检索到363篇文献,去除重复后为249篇。严格按照纳入和排除标准进行文献筛选,共纳入有效儿童DILI文献报道13篇,涉及665例患儿;其中,男性424例(63.76%),女性241例(36.24%),男女比例为1.76:1;患儿年龄最小为1月,最大14岁,平均年龄7.87岁,其中7岁以上患儿337例,占50.68%。

2.2 患儿基础疾病

665例患儿发生DILI前均没有肝功能异常和肝脏疾病史。3篇文献共127例患儿记录了17种基础疾病,其中呼吸道感染40例(31.50%)、血液病29例(22.83%)、肿瘤14例(11.02%)、结核病13例(10.24%)、癫痫7例(5.51%)、其他12种疾病(如发热查因、腹泻、川崎病、甲亢、皮肤病等)共24例(18.90%)。仅有2篇文献明确12例患儿存在过敏史。

2.3 致儿童DILI的药物类别

导致儿童DILI的药物涉及14大类,其中抗菌药物、中药(中成药、中草药)和解热镇痛药占前3位,详见表1(由于存在联合用药,故合计例数大于患儿例数)。

2.4 DILI发生时间

11篇文献的583例患儿记录了用药后发生DILI的时间,其中4篇文献的179例在12周内发生,具体不详;7篇文献的404例有具体发生时间段,4周内发生的比例

最高(82.17%),详见表2。

表1 致儿童DILI的药物类别

Tab 1 Drug category that induce pediatric DILI

药物类别	例数	构成比,%
抗菌药物	245	34.41
中药(中成药、中草药)	143	20.08
解热镇痛药	113	15.87
抗肿瘤药	76	10.67
抗结核药	50	7.02
抗癫痫药	22	3.09
抗病毒药	20	2.81
糖皮质激素	13	1.83
抗寄生虫药	9	1.26
免疫抑制剂	7	0.98
抗精神病药	5	0.70
止血药	4	0.56
抗甲亢药	2	0.28
抗心律失常药	1	0.14
其他类	2	0.28
合计	712	100

表2 儿童DILI的发生时间

Tab 2 Occurrence time of pediatric DILI

时间	例数	构成比,%
<2周	140	34.65
2~4周	192	47.52
>4~8周	37	9.16
>8周	35	8.66
合计	404	100

2.5 DILI临床分型及严重程度

11篇文献共585例患儿按照国际标准进行DILI临床分型,其中肝细胞型382例(65.30%)最多,胆汁淤积型和混合型分别为92例(15.73%)、111例(18.97%)。另外,585例患儿中,轻中度肝损害的有505例(86.32%);重症以上的有80例(13.68%),其中包括31例(5.30%)肝衰竭。

2.6 临床症状

11篇文献的558例患儿报道了DILI的临床症状,主要表现为纳差、黄疸、恶心呕吐、乏力和腹部不适等;极少患儿出现其他罕见临床症状,如水肿、皮下血肿、牙齿出血、多器官功能障碍和淋巴结肿大;也有部分患儿无任何临床症状,仅发现肝功能异常,详见表3。

表3 儿童DILI常见临床症状

Tab 3 Common clinical symptoms of pediatric DILI

临床症状	例数	构成比,%
纳差	300	27.32
黄疸	208	18.94
恶心呕吐	143	13.02
乏力	122	11.11
腹部不适	83	7.56
发热	64	5.83
皮疹	55	5.01
肝脾肿大	50	4.55
皮肤瘙痒	20	1.82
其他	20	1.82
肝功能异常	33	3.01
合计	1 098	100

2.7 实验室相关数据

10篇文献的509例患儿记录了DILI的实验室检查结果:丙氨酸转氨酶(ALT)最高3 044 U/L,天冬氨酸转氨酶(AST)最高2 046 U/L,总胆红素(TB)最高640 $\mu\text{mol/L}$ 。其中,366例患儿记录了详细实验室数据分布,平均ALT为464.29 U/L,平均AST为304.85 U/L,平均TB为103.16 $\mu\text{mol/L}$ 。

2.8 预后和转归

13篇文献的665例患儿均在确诊DILI后停用可疑药物,及时给予解毒、护肝、利胆、退黄等治疗2周至2个月不等,除了1例未完成治疗直接出院无法评估外,其余明显好转或治愈641例(96.54%)、无效18例(2.71%)、肝移植1例(0.15%)、死亡4例(0.60%)。

3 讨论

DILI约占所有药物所致不良反应的10%~15%^[4],约20%的儿童急性肝衰竭由药物引起^[5]。国内儿童药品不良反应大多数累及皮肤及其附件^[6],临床表现较为明显,而DILI起病隐匿,以肝外症状为主,容易造成漏诊和误诊。医务人员有必要引起足够的重视。

3.1 发生儿童DILI的患儿自身因素

在所有人群DILI的性别因素中,国内综合分析研究报道^[7]男女比例基本一致,国外则报道女性更容易发生^[8]。本文研究显示,国内儿童人群DILI的男女比例为1.76:1,并且纳入研究的13篇文献中的12篇,男性患儿患病数均比女性患儿多(1.25~3.30倍),与上述结论不同。笔者认为,青春期以前儿童在生理因素方面不存在明显的差异,儿童DILI的性别差异可能是研究例数相对偏少导致的随机事件,也可能存在染色体方面的因素。国外报道有类似结论^[9],虽然机制尚不明确,确实存在女性接触某些药物(如双氯芬酸钠、咪喃妥因等),男性对于另外一些药物(如阿莫西林克拉维酸钾、硫唑嘌呤等)更容易发生DILI的情况,而儿童更容易受引起线粒体损伤的药物影响。因此,需要更进一步的针对性研究。

本研究表明,儿童DILI较多见的基础疾病中,呼吸道感染是儿童各季节常见病,容易反复,临床上往往抗菌、抗病毒、抗炎、中成药联合使用,儿童肝脏功能不完善,容易发生DILI;而血液病、肿瘤、结核病导致机体抵抗力减弱,肝细胞代谢功能受限,出现不良反应明显增强。具有药物或食物过敏史的儿童,发生DILI与其体内肝脏代谢异常或过敏体质有关。因此,对于上述基础疾病,在合理用药情况下,应定期监测肝功能,及时进行干预。

3.2 发生儿童DILI的药物因素

导致儿童DILI的药物涉及多个种类,前3种药物是抗菌药物、中药及解热镇痛药,共占70.36%,与儿科临床常见疾病及常用药品相符。

青霉素类、头孢菌素类、大环内酯类、四环素类和磺胺类是儿童DILI报道最多的几类抗菌药物。青霉素类(常由合成类)、头孢菌素类引起DILI一般认为是免疫特

异性肝损害^[10],大多较轻微,由药物的部分活性代谢产物作为半抗原或模拟分子触发多种炎症机制造成。儿童临床常用的阿莫西林克拉维酸钾、氟氯西林和头孢唑林等研究及警示较多^[11-13]。儿童免疫系统相对不成熟,对于以往认为相对较安全的 β -内酰胺类也需要提高用药监护意识。大环内酯类、四环素类及磺胺类均主要在肝胆分布及排泄,更容易造成DILI。四环素类引起的肝损害类型个体差异较大,剂量、时间与DILI严重程度有关。磺胺类引起DILI的机制是对氨基苯磺酰胺结构或乙酰化特异质代谢缓慢导致肝细胞损伤^[14]。

近年来,中药制剂(包括中成药和中草药)在儿童中广泛应用,引起儿童DILI也较多,占20.08%(如表1所示),不容忽视。许多患者或其家属对中药制剂盲目崇拜,对不良反应存在认识误区,事实上,目前报道有90多个科属、210多种中药可致DILI^[15],甚至中药较化学药引起的DILI程度更为严重^[16]。中药制剂成分复杂,且没有明确统一的标准,尤其是儿童的用药剂量,如2012年版国家基本药物目录中,儿童用中成药203种,仅有22种注明了“儿童用法用量”信息^[17]。用药随意性大、大多数情况下仅根据体质量按照成人剂量进行折算,西医师超范围执业、多药联合都是中药引起儿童DILI的主要原因,亟待建立规范并加强行政管理。

解热镇痛药引起儿童DILI排在第3位,占15.87%,临床上主要用于退热及抗感冒,包括复方制剂。对乙酰氨基酚是目前欧美国家导致急性肝功能衰竭的主要原因,是典型的剂量依赖型肝毒性药物,过量使用会导致肝损害,原因是巨噬细胞与 $\gamma\delta$ T细胞之间的相互作用在对乙酰氨基酚诱导的肝炎中发挥重要作用,促成了中性白细胞浸润和肝损害^[18]。

除此之外,本研究抗肿瘤、抗结核药导致儿童DILI分别占10.67%和7.02%。由于这两类药物多联用药普遍、治疗疗程长,患儿肝脏负担较重;机体抵抗力低又导致代偿性功能障碍或耐受性下降,故容易发生DILI。

3.3 发生儿童DILI的临床特点

儿童DILI分型比例不尽相同。本文研究总体以肝细胞型为主,其次是混合型和胆汁淤积型最低。临床症状以不同程度的纳差、黄疸、恶心呕吐、乏力、腹部不适等肝外症状为主。本研究显示,82.18%的儿童DILI发生在用药后4周内,符合一般初次用药后DILI 5~90 d发生、潜伏期可有2周的一般规律。儿童DILI经过停用可疑药物并治疗后,好转或治愈率较高,但本文研究也存在部分治疗无效或肝衰竭的严重病例,并有死亡的报道。因此,临床上应对使用高风险药物的儿童进行提前、用药期间全程定期重点监测肝功能,对一般儿童做好临床症状评估,不能因早期无肝功能损害而放松警惕,及早发现治疗,尽量避免因DILI进展造成的危重症。

4 结语

国内儿童DILI报道较少,但医务人员应引起足够的

我院35例低分子右旋糖酐氨基酸注射液致ADR分析

饶芸*, 骆群, 徐萍, 王智(第三军医大学第一附属医院普通外科/微创胃肠外科中心, 重庆 400038)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)32-4510-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.32.12

摘要 目的:了解低分子右旋糖酐氨基酸注射液致不良反应(ADR)发生的特点和规律,为临床安全用药提供参考。方法:收集我院2010年1月—2017年1月上报的35例低分子右旋糖酐氨基酸注射液致ADR报告,对患者性别、年龄、ADR报告类型和发生时间、原患疾病及既往药物过敏史、ADR累及器官/系统及临床表现、转归等进行回顾性统计分析。结果:35例低分子右旋糖酐氨基酸注射液致ADR报告中,男性18例(51.43%),女性17例(48.57%);患者年龄最小11岁,最大80岁,平均年龄48.2岁。严重的ADR 4例(11.43%),一般的ADR 31例(88.57%);ADR在用药后10 min~1 h发生率高(71.43%);ADR所涉及的原患疾病以骨折(14例,40.00%)和膝关节炎(8例,22.86%)为主;ADR主要累及消化系统(34.29%)、循环系统(22.86%)和皮肤及其附件(20.00%)等;所有患者在停药及对症处理后均好转或治愈。结论:低分子右旋糖酐氨基酸注射液致ADR的发生率不高,但可致严重的ADR,护理人员可对其加强监护,以减少并发症的发生,避免医患矛盾。

关键词 低分子右旋糖酐氨基酸;不良反应;合理用药;护理

Analysis of 35 Cases of ADR Induced by Low-molecular Dextran and Amino Acid Injection in Our Hospital
RAO Yun, LUO Qun, XU Ping, WANG Zhi (Dept. of General Surgery/Center of Minimal Invasive Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics and the regularity of ADR induced by Low-molecular dextran and

重视。虽然儿童DILI尚无特异性诊断指标或标志物,但从自身因素、药物因素及临床特点,通过有目的地动态监控,重视过敏史及评估肝外症状进展,及时停药干预,大多预后良好。此外,在合理用药的前提下,尤其有必要对造成儿童DILI最常用的3类药物——抗菌药物、中药和解热镇痛药进行用药宣教及监护。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 肝脏, 2015, 20(10): 750-762.
- [2] 杜水仙, 卢琳琳, 苗英霞, 等. 儿童药物性肝损伤34例分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(5): 607-609.
- [3] 曾玲玲, 周桂琴. 药物性肝损害诊断标准及其临床应用[J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(1): 17-20.
- [4] 厉有名. 药物性肝损害的临床类型和诊断策略[J]. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(7): 445-446.
- [5] 朱欣欣, 万朝敏. 药物性肝损害研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 26(11): 865-867.
- [6] 李学娟, 陈泽彬, 邱宝明, 等. 388例儿童药品不良反应回顾性分析[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(8): 662-666.
- [7] 任张青, 王进海, 郭晓燕, 等. 2005—2014年我国药物性肝损伤临床综合分析[J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25(5): 284-288.
- [8] Hernandez N, Bessone F, Sanchez A, et al. Profile of idiosyncratic drug induced liver injury in Latin America: an analysis of published reports[J]. *Ann Hepatol*, 2014, 13(2): 231-239.
- [9] Schiff ER, Maddrey WC, Sorrell MF. 希夫肝病学[M]. 11版. 北京: 北京大学医学出版社, 2015: 650.
- [10] 李彩华, 金剑. 抗菌药物引起肝损伤的发病机制及临床特点[J]. 医药导报, 2016, 35(S1): 76-78.
- [11] Delemon AS, Ghabril M, Rockey DC, et al. Amoxicillin-Clavulanate-induced liver injury[J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(8): 2406-2416.
- [12] Andrews E, Daly AK. Flucloxacillin-induced liver injury[J]. *Toxicology*, 2008, 254(3): 158-163.
- [13] Alqahtani SA, Kleiner DE, Ghabril M, et al. Identification and characterization of Cefazolin-induced liver injury[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(7): 1328-1336.
- [14] 周鹏, 马葵芬, 姜赛平. 抗菌药物引起肝损伤的发病机制与临床特点[J]. 中华临床感染病杂志, 2013, 6(3): 189-191.
- [15] 段永红. 基于文献的致肝损害中药品种分析[J]. 中医药临床杂志, 2014, 26(9): 950-952.
- [16] 陈智娟, 秦刚. 107例中药与化学药致药物性肝损伤的回顾性分析[J]. 中国药房, 2016, 27(23): 3204-3206.
- [17] 郑新, 严建聪, 刘福, 等. 266例儿童药品不良反应报告分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(1): 84-86.
- [18] Wang XF, Sun R, Wei HM, et al. High-mobility group box 1 (HMGB1)-toll-like receptor (TLR) 4-interleukin (IL)-23-IL-17A axis in drug-induced damage-associated lethal hepatitis: interaction of $\gamma\delta$ T cells with macrophages[J]. *Hepatology*, 2013, 57(1): 373-384.

*副主任护师。研究方向: 护理管理、患者安全管理。电话: 023-68754162。E-mail: maggie_ry@aliyun.com

(收稿日期: 2017-03-17 修回日期: 2017-04-24)
(编辑: 晏妮)