

临床药师在预防和治疗药物性肝损伤中的作用探讨

杨蒙蒙*,任 静,衡 宇,杨 燕,张 琰*(第四军医大学唐都医院药剂科,西安 710038)

中图分类号 R952;R575 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)02-0264-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.02.42

摘要 目的:探讨临床药师在预防和治疗药物性肝损伤中的作用。方法:采用文献复习的方式,全面认识药物性肝损伤,熟悉临床常见导致肝损伤的药品,形成科学的预防药物性肝损伤的临床思路。结果与结论:药物性肝损伤尚无明确和特异性强的治疗方法,重在预防。临床药师应当形成科学的预防药物性肝损伤的临床思维和工作思路,发挥积极有效的干预作用。

关键词 临床药师;药物性肝损伤;预防;文献复习

Role of Clinical Pharmacists in the Prevention and Treatment of Drug-induced Liver Injury

YANG Meng-meng, REN Jing, HENG Yu, YANG Yan, ZHANG Yan (Dept. of Pharmacy, Tangdu Hospital of Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the role of clinical pharmacists in the prevention and treatment of drug-induced liver injury. METHODS: Literature review was used to understand drug-induced liver injury comprehensively, be familiar with the clinical common liver injury-inducing medicine and form a scientific clinical idea of preventing drug-induced liver injury. RESULTS & CONCLUSIONS: There is no clear and specific therapy for drug-induced liver injury, and the prevention is emphasized. Clinical pharmacists should form scientific clinical thinking and working ways to prevent drug-induced liver injury and play an active and effective role in the intervention.

KEYWORDS Clinical pharmacist; Drug-induced liver injury; Prevention; Literature review

药物性肝损害(DILI)是指在药物治疗过程中,由于药物或其代谢产物引起的肝细胞毒性损害或肝脏对药物及代谢产物的变态反应所致的疾病,可以发生在原来没有肝脏疾病的人群或以往有基础肝脏疾病的患者中^[1]。DILI是一种常见的药品不良反应,占药品不良反应的10%~15%^[2]。在美国,超过50%的急性肝功能衰竭是由药物引起的^[3]。我国药物性肝炎约占急性肝炎住院者的10%^[4]。据世界卫生组织(WHO)统计,DILI已上升至全球死亡原因的第5位^[5]。随着临床药学工作的深入开展,临床药师在工作中遇到了较多DILI病例。为此,笔者采用文献复习的方式,全面认识DILI,以期对其发挥积极有效的干预作用。

1 临床药师对DILI应有较全面认识

1.1 DILI的病因和临床诊断

DILI的发病类型可分为剂量依赖性肝毒性和特异质性肝脏药物反应两种。前者主要是药物的直接毒性所致;后者的决定因素是机体对药物的反应,而不是给药剂量的药物及其代谢物的化学结构。

报道的DILI的发病率相差很大,一方面由于DILI临床表现不典型,不具有特异性的检测指标和组织改变;另一方面由于其用药后出现症状的时间差异较大,各种病毒性肝炎可能掩盖了DILI;另外,DILI的诊断较为困难,至今仍然没有完善可靠的诊断标准^[6]。我国的诊断标准主要沿袭1978年的日本标准,主要强调临床表现、外周嗜酸粒细胞比例以及药物敏感性试验,后来又在日本标准的基础上增加了对病毒性肝炎标志

物的筛查,并把有无肝细胞损害或肝内胆汁淤积的病理改变和临床表现纳入其中^[7-9]。2007年中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组起草了《急性药物性肝损伤诊治建议(草案)》中的诊断标准^[9]:①发病的潜伏期与药物性肝损伤的发病规律相一致,即首次用药到出现肝损伤的潜伏期一般在5~90 d以内,存在特异质反应的患者潜伏期可以小于5 d,由慢代谢药物(如胺碘酮)导致的肝损伤潜伏期可以大于90 d,停药后至发生肝细胞损伤的潜伏期小于15 d,胆汁淤积性肝损伤的潜伏期应该小于30 d。②肝功能指标在停止用药后迅速恢复:肝细胞损伤型5 d内血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)峰值下降大于50%高度提示本病,如果30 d内下降大于50%提示本病;胆汁淤积型180 d内血清碱性磷酸酶(ALP)或总胆红素峰值水平下降大于50%提示本病。③排除引起肝损伤的其他原因和疾病。④再次用药反应阳性:再次应用相同药物后肝损伤再次发生,肝功能酶学水平升高至少大于正常值上限的2倍。上述诊断标准符合前3项,或前3项中有2项符合,加上第④项,均可确诊为DILI。该标准在目前国内临床诊断中应用较广,可操作性强,诊断相符率较高,但缺少国外病例的报道,与国际标准接轨的问题有待于进一步探讨。

研究认为,国际共识的药物性肝损伤因果评价表(RUCAM)对于确诊药物性肝损伤表现力最佳^[6],RUCAM量化评分系统见表1。

1.2 DILI的临床表现及分型

据国际医学科学组织理事会(CIOMS)确立的标准,DILI分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型和混合型。肝细胞损伤型:ALT≥3 ULN(最大正常值上限),且ALT活动度/ALP活动度≥5。胆汁淤积型:ALP≥2 ULN,且ALT活动度/ALP活动度≤2。混合型:ALT≥3 ULN,ALP≥2 ULN,且2<ALT活动

* 主管药师,博士。研究方向:临床药学。电话:029-84778580。
E-mail: ymengmeng1980@163.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:029-84777164。E-mail: sunny777164@163.com

度/ALP 活动度 < 5。ALT 活动度 = ALT/ULN; ALP 活动度 = ALP/ULN。

表 1 RUCAM 量化评分系统

Tab 1 RUCAM quantification scale system

指标	评分	指标	评分
1. 服药至发病的时间		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 个主要因素: 甲型、乙型或丙型肝炎	
(2) 初次治疗 < 5 d 或 > 90 d; 后续治疗 15 d	+1	胆道阻塞; 酒精性肝病近期又高血压病或心脏病发作史	
(3) 停药时间 ≤ 15 d	+1	其他因素: 潜在其他疾病或感染	
2. 病程特点		(1) 除外以上所有因素	+2
(1) 停药后 8 d 内 ALT 从峰值下降 ≥ 50%	+3	(2) 可除外 4~5 个因素	+1
(2) 停药后 30 d 内 ALT 从峰值下降 ≥ 50%	+2	(3) 可除外 1~3 个因素	-2
(3) 持续用药 ALT 下降水平不确定	0	(4) 高度可能为非药物因素	-3
3. 危险因素		6. 药物肝毒性的已知情况	
饮酒或妊娠	+1	(1) 在说明书中已注明	+2
无饮酒或妊娠	0	(2) 曾有报道但未在说明书中注明	+1
年龄 ≥ 55 岁	+1	(3) 无相关报告	+1
年龄 < 55 岁	0	7. 再用药反应	0
4. 伴随用药		(1) 阳性(单纯用药后 ALT 升高 > 2 倍正常值)	+2
伴随用药与发病时间符合	-1	(2) 可疑阳性(ALT 升高大于 2 倍正常值, 但同时伴有其他因素)	+1
已知伴随用药的肝毒性 与 发病时间符合	-2	(3) 阴性(ALT 升高 < 2 倍正常值)	-2
有伴随用药导致肝损伤的证据(如再用药反应等)	-3	(4) 未再用药	0

注: > 8 分, 极有可能; 6~8 分, 很可能; 3~5 分, 可能; 1~2, 不太可能; ≤ 0, 可除外

Note: > 8, extremely possible; 6-8 fairly possible; 3-5, possible; 1-2 possible not; ≤ 0, impossible

肝细胞损伤型特点: 大多数药物呈现出该类型的肝损伤。临床表现多为无或中度症状, 症状严重时与急性病毒性肝炎表现相似, 出现乏力、纳减、上腹不适、恶心、呕吐、黄疸、尿色深等前驱症状。实验室检查的特征包括全血细胞计数正常, 偶见白细胞中度升高, 少数发生免疫过敏反应的患者会出现外周嗜酸粒细胞增多的情况。血清氨基酸转移酶水平升高, 表明发生肝细胞凋亡和/或坏死。因为大多数药物导致的 DILI 是非特异性的, 所以血清氨基酸转移酶水平上升的程度比对乙酰氨基酚、四氯化碳或其他卤化烃物质导致的肝毒性轻。ALP 通常是正常值或轻度升高, 低于 2 ULN。总胆红素和直接胆红素的变化则是多样的。肝胆显像显示正常体积肝脏或弥漫性均匀的肝肿大。肝胆显像非常重要, 特别是当患者出现黄疸, 而又缺乏胆管扩张或胆囊炎证据时。

胆汁淤积型特点: 该型的临床表现、体征与实验室表现与肝内胆淤积、肝外胆道梗阻、急性胆管炎相似。临床表现包括黄疸、皮疹和不同程度反映肝实质损伤的症状, 包括厌食、疲倦不适、上腹痛、搔痒、右上腹压痛及肝肿大等症状和体征, 其中搔痒是胆汁淤积的较特异症状, 可发生于 20%~50% 的黄疸患者中。最典型的实验室特点是血清 ALP 升高, 通常高于 2 倍的正常值上限, 同时伴有总胆红素和直接胆红素的升高, 血清氨基酸转移酶通常正常或仅中度升高。肝胆胰腺的影像学显示通常未见胆管扩张和胰腺异常, 肝脏为正常体积大小或几乎正常。与肝细胞损伤型相比, 该型的病程更为持久, 且通常在停药后临床症状和实验室数据仍会持续加重, 有时为 30~60 d, 此后是逐渐恢复的阶段。

混合型损伤特点: 兼有肝细胞损伤和胆汁淤积型的特点。临床表现可见恶心、厌食, 严重时呕吐, 出现黄疸和瘙

痒。典型的实验室检查包括血清氨基酸转移酶的升高, 高于 3 ULN。血清 ALP、总胆红素和直接胆红素高于 2 ULN。药物诱发的肝细胞性黄疸预后较差, 容易发展为急性肝功能衰竭。

1.3 常见导致肝损伤的药物

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, 在已经上市的应用化学性或生物性药物的药品中, 有 1 100 种以上具有潜在的肝毒性^[9-13]。现总结文献报道中具有肝毒性的化学药物, 按照肝损伤分型和未明确肝损伤分型, 见表 2 和表 3; 总结具有肝毒性的中药及中成药, 见表 4。

表 2 依据肝损伤分型明确具有肝毒性的化学药物^[14]

Tab 2 Chemical drugs with hepatotoxicity according to the classification of liver injury type

药物类别	药品名称
导致肝细胞损伤的药物	对乙酰氨基酚、别嘌醇、胺碘酮、阿莫西林克拉维酸钾、巴氯芬、异烟肼、酮康唑、赖诺普利、氯沙坦、氨甲喋呤、奥美拉唑、帕罗西汀、利福平、利培酮、舍曲林、曲唑酮、丙戊酸、NSAIDs 类、他汀类、四环素类
导致胆汁淤积的药物	阿莫西林克拉维酸钾、氯丙嗪、氯吡格雷、红霉素、厄贝沙坦、米氮平、吩噻嗪、特比萘芬、三环类抗抑郁药、口服避孕药、合成代谢类固醇
混合型损伤的药物	阿米替林、硫唑嘌呤、卡托普利、卡马西平、克林霉素、赛庚啶、依那普利、吠喃妥因、苯巴比妥、苯妥英钠、磺胺类、曲唑酮、维拉帕米、磺胺甲恶唑-甲氧苄啶

表 3 明确具有肝毒性但肝损伤类型未明确的化学药物^[15-16]

Tab 3 Chemical drugs with hepatotoxicity but no clarified injury type

药物类型	药品名称
头孢类	头孢曲松、头孢哌酮、头孢噻肟、头孢唑林
唑诺酮类	环丙沙星、诺氟沙星
唑类抗真菌药物	伊曲康唑、氟康唑
降血糖药物	二甲双胍、格列本脲、吡格列酮
甲状腺疾病药物	甲硫咪唑、丙基硫氧嘧啶、甲基硫氧嘧啶
免疫抑制剂	环孢素 A、吗替麦考酚酯、他克莫司
细胞毒药物	紫杉醇、顺铂、吡柔比星、长春瑞滨、氟尿嘧啶、多西他赛
5-羟色胺 4 受体激动剂	莫沙必利
镇静催眠药	地西洋、艾司唑仑、阿普唑仑
抗结核药	异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇
抗病毒药	阿昔洛韦
抗凝药	华法林、双嘧达莫

表 4 明确具有肝毒性的中药及中成药^[15]

Tab 4 TCM and Chinese patent medicine with hepatotoxicity

药物类别	药品名称
中药	雷公藤、何首乌、黄连、金银花、斑蝥、苍耳子、白果、大黄、泽泻、黄药子、千里光
中成药	固肠止泻丸、六味地黄丸、克银丸、银屑丸、白消丸、结核丸、补脾益肠丸、伸筋片、乳癖散结胶囊、慈姑银屑胶囊、龙胆泻肝丸、乌灵胶囊、肾康胶囊

2 临床药师针对 DILI 应当形成科学的临床思路

DILI 的诊断相对于其他疾病而言是困难的, 而且尚无特效的治疗措施, 对于严重肝损伤致肝衰竭者只能进行肝脏移植, 因此 DILI 的预防显得尤为重要。临床药师的自身专业知识和工作内容在 DILI 的预防中有巨大的发挥空间。

2.1 对患者是否存在 DILI 的风险进行评估

首先明确患者是否存在肝脏基础疾病, 如果有则存在一定风险; 是否存在慢性疾病, 是否长期服用治疗该病的药物, 如果有则存在一定风险, 如果是多种药物则风险相对较高; 是否有饮酒史, 如果有则存在一定风险; 是否有药物过敏史, 如果有则存在一定风险, 研究发现, 发生药物过敏的患者更易出现严重 DILI^[17]。明确患者药物治疗方案中是否存在具有明确

肝损伤的药物,如果有则存在风险。

2.2 对于评估后的患者制订个体化药学监护计划

存在较高风险的患者,在治疗过程中具有可预见性的导致肝损伤性药物应当提前告知医师与患者,尽量避免或减少使用具有明确肝损伤的药物,如果是主要治疗药物,可更换为药理作用相同,无或较少肝损伤的药物。药学查房中注意患者的主诉,是否出现腹胀、纳差、恶心等,观察患者是否出现黄疸;定期监测患者肝功能,至少每周1次,结合实验室检查结果判断患者是否出现DILI。如患者实验室检查异常,应当及时与医师沟通,排查可疑药物,必要时停药,启动保肝治疗。下面列举常见保肝药物及其药理作用,见表5。临床应当建议根据患者肝功能受损分型,选择适宜的保肝药物辅助治疗。当出现严重的免疫介导反应时,必要时短期给予大剂量激素治疗。

表5 常见保肝药物及其药理作用

Tab 5 Common liver protective drugs and its pharmacological effects

药品名称	药理作用
异甘草酸镁、复方甘草酸苷、甘草酸二铵	保护肝细胞膜,调节免疫,抗炎、解毒、抗氧化
硫普罗宁	保护肝线粒体结构,升高肝细胞内ATP的含量,改善肝细胞功能、抗氧化
熊去氧胆酸	促进肝脏分泌和排泄胆汁酸盐,保护肝细胞、抑制肝自身免疫反应
还原型谷胱甘肽	激活SH酶,解毒、调节细胞膜代谢
腺苷蛋氨酸	防止肝内胆汁淤积

3 讨论

DILI是临床治疗中较常出现的药品不良反应之一,严重的可以导致肝衰竭甚至死亡。随着临床药学工作的深入开展,临床药师在临床实践中应重点关注DILI的预防和治疗,与医护人员共同面对这个临床诊断相对困难、复杂,而又无特效方法治疗的医学问题。

临床药师除了明确DILI相关概念、诊断、临床分型和表现之外,还应当熟悉常见的导致肝损伤的药物品种,了解DILI的病理生理特点。如,胆汁淤积往往在停药后可持续存在一段时间,可能是因为胆管上皮细胞修复和再生速度慢于肝细胞,而且胆汁分泌功能的恢复可能比其他肝细胞功能的恢复迟缓。自身免疫反应持续存在可能在药物性胆汁淤积长期持续存在中发挥一定作用。急性药物性胆汁淤积在停药后可较快康复,有或无黄疸。而肝实质损伤可能引发非特异性症状,如恶心、全身乏力、食欲不振和疲劳。慢性药物性胆汁淤积可引起黄色瘤、瘙痒和黑皮病,瘙痒可能是患者就医的主要原因。极少数情况下,药物可诱发胆结石或可能类似于大导管硬化性胆管炎,导致肝外梗阻。

临床药师参与药物治疗方案制订过程中,应当确保用药精简合理,尽量减少不必要的合并用药,以降低DILI发生的风险。应掌握DILI机制的相关学说和理论。目前,研究得比较透彻和公认机制包括:钙平衡破坏和细胞膜损伤、胆汁淤积和胆小管损伤、细胞色素P₄₅₀代谢激活、自身免疫反应、细胞凋亡及线粒体损伤等。

在预防DILI方面,临床药师应当发挥积极主动作用。通过明确容易导致DILI的危险因素,实现个体化预防与监护。肝损伤的危险因素可以分为药物性和非药物性,后者包括患者的年龄,性别,基础疾病如HIV、糖尿病,以及基因易感性等。随着研究的深入,越发认识到基因易感性在DILI的发生

过程中起着重要作用,因为药物在体内代谢、解毒以及转运的过程都受到遗传多态性的影响。

临床药师还应当利用各种信息化工具,更好地为临床服务。美国国立卫生研究院在2012年10月推出了基于循证信息的肝损伤相关药物免费数据库LiverTox^[19],目前可以检索到约700种处方药和非处方药,未来还将增加300种药物的信息,内容包括DILI的概述(诊断标准、肝活检的作用、临床分型的描述)、详细的药物报告(背景、案例研究)、产品包装说明书、化学成分和结构、剂量建议和参考文献的链接。此外,用户能够向LiverTox网站报告DILI的案例,并被自动转发到美国FDA的药物监视通报程序。我国也亟需建立相关DILI资料库,特别是针对中成药和中草药的肝损伤数据,临床药师可以与医师通力合作促进我国相关数据库的建立和完善。

参考文献

- [1] 刘思纯,马博.药物性肝损害的诊断和治疗现状[J].新医学,2007,38(9):564.
- [2] 黄精俸,江振洲,王涛,等.药源性肝损伤的研究概述[J].药学进展,2008,32(8):357.
- [3] Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity[J]. *N Engl J Med*, 2003,349(5):474.
- [4] Li L, Wang JY. Advances in the pathogenesis of drug-induced hepatic injury[J]. *J Fudan Univ Med Sci*, 2007,342(2):313.
- [5] 《肝博士》杂志编辑部.药物性肝损害病死率位居全球第五[J].肝博士,2006(5):68.
- [6] 王蕾,王忠,詹思延.我国2005—2012年发表文献中药源性肝损伤诊断标准使用分析[J].中国中药杂志,2013,38(3):435.
- [7] 叶维法.临床肝胆病学[M].天津:天津科学技术出版社,2002.
- [8] 姚光弼.药物性肝病[J].中华消化杂志,1999,19(5):339.
- [9] 许建明.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.
- [10] 刘蕾,张晓岚.药物性肝损伤诊断与防治进展[J].临床肝胆病杂志,2012,28(6):477.
- [11] 陈成伟.药物性肝病[J].肝脏,2012,17(5):297.
- [12] Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity[J]. *N Engl J Med*, 2006,354(7):731.
- [13] 文爱东.肝功能不全患者治疗临床药师指导手册[M].北京:人民卫生出版社,2013:105.
- [14] Almasio PL, Licata A, Randazzo C. *Liver biopsy in modern medicine*[M]. Rejeka: Intech, 2011:117-136.
- [15] 滕光菊,孙颖,常彬霞,等.418例药物性肝损害临床特征及预后分析[J].肝脏,2013,18(1):11.
- [16] 马博.急性药物性肝损伤179例临床分析[D].广州:中山大学,2006:17.
- [17] 段英,邢卉春,王笑梅.药物性亚急性肝衰竭临床特点及预后[J].中华实验和临床感染病杂志,2012,6(3):217.
- [18] 《中华医学图书情报杂志》编辑部.美国国立卫生研究院推出肝损伤相关药物免费数据库LiverTox[J].中华医学图书情报杂志,2012,21(11):15.

(收稿日期:2014-03-16 修回日期:2014-04-18)

(编辑:刘艺)