

· 综述 ·

DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.034

# 药物性肝损伤发生机制、危险因素、监测以及再用药的研究进展

刘茹佳, 辛小娟

重庆医科大学附属第一医院感染科, 重庆 400016

通信作者: 辛小娟, 1152592844@qq.com (ORCID: 0000-0002-5463-9702)

**摘要:** 随着大量新药的审批上市, 药物性肝损伤(DILI) 发病率逐年升高, 并可能影响患者原发病治疗。DILI 作为药物不良反应不可能被完全消灭, 临床目标是通过预防和控制将其影响降至最低。本文综述了 DILI 的危险因素和 DILI 监测以及再用药的相关研究进展。研究表明, 某些因素在特定条件下可增加 DILI 的发生风险。通过早期识别 DILI 的危险因素, 合理监测, 注意再用药的时机和方法, 能够减少 DILI 的发生或进展, 改善患者预后。

**关键词:** 化学性与药物性肝损伤; 危险因素; 再治疗

**基金项目:** 重庆市科卫联合医学科研项目(2019ZDXM004)

## Research advances in pathogenesis, risk factors, monitoring, and retreatment of drug-induced liver injury

LIU Rujia, XIN Xiaojuan. (Department of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Corresponding author: XIN Xiaojuan, 1152592844@qq.com (ORCID: 0000-0002-5463-9702)

**Abstract:** With the approval and launch of a large number of new drugs, the incidence rate of drug-induced liver injury (DILI) is increasing year by year, which may affect the treatment of primary diseases. As an adverse drug reaction, DILI cannot be completely eliminated, and the clinical goal is to minimize its influence through prevention and control. This article reviews the research advances in the risk factors for DILI, the monitoring of DILI, and retreatment. Studies have shown that the risk of DILI can be increased by certain factors under some circumstances. Early identification of risk factors, rational monitoring, and focus on the timing and method for retreatment can reduce the development or progression of DILI and thus improve the prognosis of patients.

**Key words:** Chemical and Drug Induced Liver Injury; Risk Factors; Retreatment

**Research funding:** Chongqing Science and Health Joint Medical Research Project (2019ZDXM004)

药物性肝损伤(DILI)是由各类药物、膳食补充剂乃至辅料等所诱发的肝损伤。我国 DILI 患病率达 23.8/100 000<sup>[1]</sup>。在西方国家 DILI 最常引起急性肝衰竭<sup>[2]</sup>。DILI 多为轻中度损伤<sup>[3]</sup>, 通常予以停药和保肝治疗可痊愈。但是合并女性、起病时 AST 水平升高、原患肝脏疾病、伴随严重的皮肤反应等因素时, 使用相同药物可能诱导重度肝损伤或肝衰竭<sup>[3-4]</sup>, 甚至造成慢性肝损伤, 从而需要终身治疗<sup>[5]</sup>。因此 DILI 重

在预防, 包括管理危险因素、监测病情、再用药时机与方法 3 个方面。DILI 暂无全因风险因素<sup>[6]</sup>, 药物、患者和医疗因素在某些特定条件下均可能增加 DILI 的发生风险。本文就 DILI 发生机制、危险因素、监测与再用药的相关研究进展作一综述。

## 1 DILI 的机制

目前认为 DILI 是一个激活细胞死亡信号通路和

免疫反应的主动过程。用药后产生的活性代谢物、线粒体功能障碍和氧化应激启动了 DILI<sup>[7]</sup>。药物代谢或线粒体功能障碍可产生活性氧,引起细胞应激,触发自适应细胞信号通路,激活抗氧化基因表达增加。如果氧化还原反应失衡,将激活细胞死亡信号通路,最终线粒体膜或细胞膜通透性改变,肝细胞死亡。免疫反应的观点基于半抗原理论,即药物的反应代谢物作为半抗原,与肝内蛋白质结合形成新抗原呈现在肝细胞表面,受 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞攻击,引起肝细胞型 DILI;或者反应性代谢物与转运蛋白结合,集中在胆管细胞,引起胆汁淤积型 DILI<sup>[8]</sup>。然而,不支持半抗原理论的学者认为肝脏作为重要代谢器官有较强的天然免疫耐受,通常不会触发免疫反应。免疫反应另一种假说认为活性代谢物与人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)分子或 T 淋巴细胞受体形成非共价相互作用引起免疫反应导致肝细胞受损。

## 2 DILI 的危险因素

### 2.1 药物因素

2.1.1 药物种类 据统计,我国导致 DILI 的药物种类主要有:中药、草药和膳食补充剂类(26.81%),抗结核药物类(21.99%),抗肿瘤药物或免疫调节剂(8.34%),其他抗感染药物(6.08%),精神药品(4.90%)<sup>[3]</sup>。“HepaTox”“LiverTox”等网站可查阅最新致肝损伤药物清单。依据文献报道的病例数,药物性肝损伤网络(DILIN)将药物引起肝损伤可能性分为 5 类(A 类,≥50 例;B 类,12~49 例;C 类,4~11 例;D 类,1~3 例;E 类,无)。该分类对于临床评估因果关系较为重要,可协助锁定致肝损伤的药物并诊断 DILI。但该分类基于已发表文献,更适于长期广泛使用的药物,对新药或少用的药物和草药欠准确。药物种类与年龄方面,Lucena 等<sup>[7]</sup>研究发现抗生素和心血管药物最有可能导致老年人发生肝损伤。机制方面,Li 等<sup>[9]</sup>认为药物的亲脂性,反应代谢产物,中草药和膳食补充剂成分掺假、污染以及加工差异均可能增加 DILI 的发生风险;线粒体与细菌在基因和结构上有许多相似之处,故推测抗生素可能通过损害线粒体引起 DILI。

2.1.2 药物剂量和给药方式 药物过量是 DILI 的危险因素之一。奥英妥珠单抗(Inotuzumab Ozogamicin)是治疗复发性急性淋巴细胞白血病的有效药物,但可能导致黄疸和肝窦阻塞综合征。有研究<sup>[10]</sup>将急性淋

巴细胞白血病患者随机分配至每周肌注给药组(第 1 天、第 8 天、第 15 天剂量分别为 0.8、1.5、1.5 mg/m<sup>2</sup>)和每月给药组(每 3~4 周 1.3~1.8 mg/m<sup>2</sup>),结果显示两组疗效(骨髓应答率)相似,而按周给药组胆红素升高频率低于按月给药组。推测骨髓应答率与肌注奥英妥珠单抗血药浓度-时间曲线下面积相关,而与药物峰值浓度无关。每月给药组胆红素升高频率高可能与奥英妥珠单抗峰值浓度高有关。此外,成人使用对乙酰氨基酚超过 4 g/d 可导致潜在致命急性肝损伤<sup>[11]</sup>,这也是美国最常见的引起急性肝衰竭的病因之一。部分公众认为中药“天然,无毒副作用”,故容易过量使用中药,导致大量中药相关肝损伤。给药方式方面,宋雪艾等<sup>[12]</sup>基于国内药品不良反应数据库研究抗真菌药物导致老年人群肝损伤现状,结果发现注射剂型的抗真菌药物相关肝损伤发生率高于口服剂型(73.2% vs 26.8%, $P<0.05$ )。可见安全的给药剂量和口服给药方式或许利于患者耐受治疗。

2.1.3 酒精与药物相互作用 慢性酒精中毒可通过消耗谷胱甘肽增加 DILI 的发生风险。研究<sup>[13-14]</sup>表明,酒精中毒与抗结核药物导致的肝损伤相关,也与房颤患者口服抗凝药发生肝损伤相关。酒精作为 CYP2E1 诱导剂,可增加对乙酰氨基酚的毒性代谢物 N-乙酰对苯醌亚胺的含量。Louvet 等<sup>[15]</sup>发现过量饮酒(中位剂量 80 g/d)是导致正常剂量的对乙酰氨基酚(≤6 g/d)诱导肝损伤的独立风险因素。此外,Pukenyte 等<sup>[16]</sup>研究发现当抗结核药物与唑类抗真菌药、甲氨蝶呤、抗痉挛药、氟烷或对乙酰氨基酚等药物同时使用时,DILI 的发生率将增加。可能的原因:一是上述药物均有肝损伤的病例报道,合用叠加肝损伤发生风险;二是异烟肼具有肝药酶抑制作用,可以减慢共用药代谢而引起肝损伤。

### 2.2 患者因素

2.2.1 年龄和基础疾病 老年人肝肾廓清速率慢,血药浓度相对较高,容易发生 DILI。另外,Lucena 等<sup>[7]</sup>认为高龄增加 DILI 易感性可能有 3 种原因:一是随着年龄增加,线粒体 DNA 拷贝数减少,发生异质性积累,导致线粒体功能障碍;二是肝再生速率减慢;三是衰老相关的炎症状态易激活免疫反应。现无证据表明年龄是所有 DILI 的危险因素,最终肝病以外的疾病导致老年 DILI 患者病死率高于年轻患者<sup>[10]</sup>。

患者伴随的基础疾病、疾病用药以及药物相互作用

用均可增加特定药物引起 DILI 的风险。例如伴有系统性红斑狼疮的结核病患者可能同时使用糖皮质激素、免疫抑制剂、非甾体抗炎药物、抗结核药物治疗。期间系统性红斑狼疮引起的血管炎、药物代谢负担、利福平或吡嗪酰胺与非甾体抗炎药物合用均可导致肝损伤。Sun 等<sup>[13]</sup>进行前瞻性队列研究发现,HBsAg/HBeAg 阳性 HBV 携带者、并发系统性红斑狼疮、Alb  $\leq 25$  g/L 是抗结核药物导致肝损伤的独立危险因素。Alonso 等<sup>[14]</sup>发现合并肝脏、胆囊和肾脏疾病,癌症,贫血,心力衰竭和酒精中毒是口服抗凝剂的房颤患者发生肝损伤住院的预测因子。韩国 Park 等<sup>[17]</sup>的单中心研究指出,伴有糖尿病和高血压是氟氧头孢相关 DILI 的危险因素。我国 Kong 等<sup>[18]</sup>基于全国药物不良反应数据库进行匹配病例对照研究,结果显示患有高脂血症、心血管疾病、既往肝病和有手术史的患者发生 DILI 的风险更高。另外,肥胖患者发生 DILI 的风险可能高于非肥胖患者<sup>[9]</sup>。

2.2.2 基因 编码 HLA 抗原、药物代谢酶、肝胆转运蛋白的基因的多态性与 DILI 易感性密切相关。人类主要组织相容性复合体 (HLA 基因复合体) 位于第 6 号染色体上,由 200 多个基因组成。全基因组关联研究和候选基因研究已经鉴定出 50 余个与 DILI 易感性有关的 HLA 基因<sup>[19]</sup>。例如 HLA - A\* 33: 01 等位基因与多种结构互不相同的药物诱发的 DILI 强相关,包括非诺贝特、噻氯匹定、特比萘芬等; HLA - B\* 35: 01 与何首乌相关 DILI 显著相关<sup>[20-21]</sup>。药物经肝脏代谢涉及多种反应和多种药物代谢酶,代谢过程中可能产生一些引起肝损伤的活性代谢物。研究<sup>[22]</sup>发现具有 CYP3A4、CYP2C9、CYP2C19 基因多态性的肺结核患者长期服用利福平较其他患者更容易发生肝损伤。肝细胞需经转运体向胆汁输送胆盐和药物代谢产物<sup>[5]</sup>。研究<sup>[23]</sup>显示,胆汁酸盐输出泵和多耐药相关蛋白 3 这两种转运蛋白基因突变的患者口服避孕药、精神类药物、质子泵抑制剂和某些抗生素时,其发生胆汁淤积型 DILI 的风险将增加 3 倍。这些研究揭示了基因检测在 DILI 领域的广阔前景。但已经识别的基因变异的阳性预测值较低,故目前 DILI 相关基因检测在临床中应用仍有限。

2.3 医疗因素 毛璐等<sup>[24]</sup>分析了北京市 2013—2019 年 DILI 相关医疗纠纷案例,医方有责者较多 (63.3%), 涉案药物中药占比多于西药 (66.7% vs

20.0%)。医方有责原因包括用药前查问缺失、治疗期间缺乏监测、违规处方和过失致药物超量。该研究提醒医务人员加强学习 DILI 相关知识和药物相互作用原理,熟悉肝毒性药物,严格管理中成药处方,对患者履行相关告知义务,并在用药期间定期监测肝功能。医生与患者之间专业知识不对等,通过医患沟通可以减少认知差异,增进理解与信任,提高患者随访依从性。

### 3 DILI 的监测

DILI 发生时间通常是用药开始后的 3 个月内,潜伏期数天至数年不等,也可能发生于停药后 15 d 内。在上述时间出现肝炎症状(如黄疸、乏力、厌油)或者体检时发现肝功能异常需怀疑 DILI。目前有一种生物标志物可确诊 DILI<sup>[1]</sup>,国际常以 RUCAM 量表评分协助诊断。2021 年亚太肝病学会共识指南<sup>[4]</sup>要求 DILI 诊断需同时满足以下条件:服用损伤肝脏的药物史明确或 RUCAM 评分  $> 5$ ; 肝功能异常; 排除其他肝病。由于 DILI 患者可无症状或症状出现较晚,依据危险因素预设肝功能监测频率利于早期诊治。中华医学会 2019 年版抗结核药物性肝损伤诊治指南<sup>[25]</sup>建议在抗结核治疗之前完善相关基线检查,治疗开始后,有危险因素的患者前 2 个月每 1~2 周监测肝功能,之后每月 1 次; 无危险因素的患者每月监测 1 次肝功能。Moed 等<sup>[26]</sup>比较了肝功能检测试纸、标准肝酶测定与临床症状 3 种筛查方式对结核和 HIV 共感染者的监测结果,发现 POC (point of care) 肝功能检测试纸敏感度比临床症状高 56%, 仅比标准肝酶测定低 5%, 最具成本效益。DILI 新型生物标志物因能够提高诊断效率备受关注。肝细胞死亡生物标志物 miRNA - 122 和线粒体损伤标志物谷氨酸脱氢酶 (GLDH) 在小样本人群研究<sup>[1,27-28]</sup>中展现出较高的敏感度及特异度。相比于 ALT, GLDH 的优势包括: 在发生 DILI 后更早升高; 可以提示不良预后; 在肌肉组织含量少因而不需要与肌病鉴别。目前上述标志物仍在临床试验阶段。

### 4 DILI 后的再用药

DILI 后再次使用引起肝损伤的药物容易导致不良预后。再挑战 (rechallenge) 是指 3 个月内的可疑用药引起初次肝损伤 ALT  $> 5$  倍正常值上限 (ULN), 恢复至 ALT  $< 2.5 \times$  ULN 后, 再次使用既往造成肝细胞

损伤的药物。再挑战后  $ALT < 3 \times ULN$  为阴性再挑战,否则为阳性。常出现阳性再挑战的药物具有以下特点:日剂量  $> 50 \text{ mg}$ 、临床试验中  $ALT$  升高发生率高、免疫过敏表现和体外实验导致线粒体损伤<sup>[29]</sup>。2009 年 Andrade 等<sup>[30]</sup> 提出在所有药物的前瞻性注册研究中,再挑战与 13% 的死亡率(或肝移植)相关。美国临床肿瘤学会指南<sup>[31]</sup> 建议免疫检查点抑制剂导致 3 级肝炎( $ALT 5 \sim 20 \times ULN$  伴或不伴  $TbIl 3 \sim 10 \times ULN$ ,或肝活检提示纤维化;有症状的肝功能不全;代偿期肝硬化;病毒性肝炎再激活)时,无症状者需考虑停药,有症状者需永久停药。因为再挑战容易导致病情加重或者死亡,一般建议避免药物再挑战<sup>[4,24,29-30]</sup>。然而结核、肿瘤等疾病治疗周期长,可选择药物有限,故亟须探索安全的再用药方式。

肝适应是指用药过程中有自发的肝酶升高,无需停药自行好转的现象。与心肌细胞、神经细胞、骨骼肌细胞不可再生不同,肝细胞在肝脏受损后可转变为快速生长状态,使肝脏再生。Hunt 等<sup>[29]</sup> 认为肝细胞具有较强的适应能力,有大量再挑战为阴性,建议未来探索更多可以安全再挑战的药物。帕唑帕尼(Pazopanib)是治疗转移性肾细胞癌(mRCC)的靶向药物。具有尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1(UGT1A1)基因多态性的 mRCC 患者接受帕唑帕尼治疗时容易发生肝损伤,导致治疗中断或永久终止。当帕唑帕尼造成 2 级肝炎( $ALT > 3 \times ULN$ )停药至肝酶恢复正常后,Henriksen 等<sup>[32]</sup> 根据肝损伤程度和 UGT1A1 分型以较低的剂量再用药,最终延长了患者生存期,证实了 UGT1A1 分型指导给药可以控制帕唑帕尼在 mRCC 患者中的肝毒性。该研究样本偏少,也不符合再挑战的定义,但为癌症治疗发生肝损伤后依据基因型再用药提供了经验。

患者抗结核治疗期间出现药物超敏反应综合征(drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)后再用药是一个难题。Oh 等<sup>[33]</sup> 回顾比较了 3 种重新引入抗结核药物方法的安全性和有效性:使用脱敏方案重新引入,或完全改变方案,或分级挑战重新引入。结果显示,使用脱敏方案重新引入组治疗完成率高于完全改变方案组和分级挑战重新引入组,并且使用脱敏方案重新引入组无 DRESS 复发。该研究提示,使用脱敏方案重新引入抗结核药物的方法有助于曾发生 DRESS 药物反应的患者耐受抗结核治疗。

## 5 DILI 风险预测工具

基于现有 DILI 数据研发的 DILI 风险预测工具在临床和新药开发中展现出较好的前景。美国食品药品监督管理局(FDA)将已经批准上市但因 DILI 撤出的药物整理为 DILIRank 数据库,对 DILI 的严重程度和潜在风险进行分类。MegaTox™是基于 DILIRank 数据库研发的工具,用于预测早期临床试验药物和近期 FDA 批准的药物是否诱导肝损伤。其所包含的贝叶斯机器学习模型<sup>[34]</sup> 在同类比较中表现最佳,受试者工作特征曲线下面积为 0.814,敏感度为 0.741,特异度为 0.755,准确度为 0.746。DILIsym 是一种基于定量系统药理学构建的数学模型,同时纳入了 DILI 传统的和新型的生物标志物,在特定环境下模拟药物的肝毒性发病机制,预测药物的肝毒性。DILIsym 可以鉴别  $ALT$  和  $TbIl$  升高是否可逆,并探索适应性免疫在特发性 DILI 发病机制中的作用<sup>[35]</sup>。

## 6 小结

DILI 作为药物不良反应无法被完全消灭,最终目标是将其影响降至最低。药物因素方面,建议慎用 DILI 高发药物种类,限制用药剂量,口服代替静脉给药,戒酒,注意药物相互作用;患者因素方面,基础疾病、高龄或肥胖患者需加强监测,必要时完善 DILI 基因检测指导用药;医疗因素方面,医务人员需注意用药前查问 DILI 病史,用药期间监测肝损伤,避免违规处方或药物超量。定期检查肝功能、肝功能检测试纸和新型生物标志物有助于优化 DILI 监测。DILI 后再用药需考虑肝损伤分级。依据基因型给药和慢剂量滴定是两种相对安全的再用药方法;不建议再挑战。为进一步了解 DILI 及其关键风险因素,未来需进行更多的前瞻性对照临床试验,扩充大型医疗保健机构数据库中 DILI 相关数据。

**利益冲突声明:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献声明:** 刘茹佳负责收集、分析资料,撰写文章;辛小娟负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

## 参考文献:

- [1] CHURCH RJ, KULLAK - UBLICK GA, AUBRECHT J, et al. Candidate biomarkers for the diagnosis and