

# ACG 特异质性药物性肝损伤 临床诊治指南解读

于乐成 陈成伟

药物诱导性肝损伤(DILI)已成为临床用药及药物研发过程中一个越来越引起重视的问题,是药物不能获准上市、添加黑框警示或撤市的首要原因。目前已发现约 1000 种药物可引起 DILI,其中在美国 LiverTox 网站 (<http://www.livertox.nih.gov/>) 上收录的肝损伤相关药物有近 700 种,在中国 HepaTox 网站(<http://www.hepatox.org/>)上收录的肝损伤相关药物已有 400 余种。在美国,DILI 导致的急性肝功能衰竭(ALF)超过其他病因的总和。目前临床医师对 DILI 的相关概念、诊断策略、治疗原则和治疗手段等的理解及把握均较困惑。今年 6 月,美国胃肠病学会(The American College of Gastroenterology,ACG)在美国胃肠病学杂志(The American Journal of Gastroenterology, 2014)上发布了《ACG 临床指南:特异质性药物诱导性肝损伤(idiosyncratic DILI, IDILI)的诊断和处理》(以下简称《指南》)。该指南基于不同质量的循证证据,并结合相关专家的诊治经验和观点,提出了 13 条诊治建议<sup>[1]</sup>。本文对相关内容作一解读,供读者参考。

## 一、关于指南建议的强度和相关证据的质量

针对 DILI 的诊断策略、因果关系评估及治疗措施,指南共提出 13 条建议。建议的强度分为“强”和“有条件”,证据的质量分为“高”、“中”、“低”和“很低”。大部分建议的强度为“强”,而证据质量均为“低”或“很低”,这正说明关于 DILI 的合理诊治亟需开展更多、更深入、更有说服力的研究。

建议 1、对疑似肝细胞型或混合型 DILI 患者:(1)应采用标准血清学方法,并检测 HCV RNA,排除急性甲型、乙型、丙型病毒性肝炎及自身免疫性肝炎(强/很低);(2)不建议常规检测抗-HEV-IgM,因为目前的商业试剂不够稳定;但近期有流行区旅游史等高

度可疑的临床线索时,应考虑检测(强/很低);(3)已排除典型的病毒性肝炎,有非典型淋巴细胞增多或淋巴结肿大,应除外急性巨细胞病毒、EB 病毒及单纯疱疹病毒感染(强/很低);(4)若有相关临床表现,应排除 Wilson's 病和 Budd-Chiari 综合征(强/低)。

建议 2、对疑似胆汁淤积型 DILI 患者:(1)所有病例均应进行 B 超/CT 等腹部影像检查,以除外胆道疾病(强/低);(2)腹部影像检查未发现明确胆道疾病证据的患者,应作原发性胆汁性肝硬化(PBC)的血清学检测(强/低);(3)内窥镜逆行胰胆管检查应限于常规影像检查不能除外胆道结石、原发性硬化性胆管炎(PSC)或胰胆管恶性肿瘤者(强/很低)。

建议 3、关于肝活检的时机:(1)怀疑自身免疫性肝炎和考虑给予免疫抑制治疗时(强/低),应考虑肝活检;(2)停用可疑肝损伤药物后,肝脏生化指标仍持续升高或有肝功能恶化的征像(强/很低),或肝细胞损伤型 DILI 患者在发病后 30~60 天 ALT 下降仍未超过峰值的 50%、胆汁淤积型 DILI 患者在发病后第 180 天 ALP 下降仍未超过峰值的 50%(强/很低),或可疑肝损伤药物仍需继续使用或再暴露(强/很低),或持续生化异常超过 180 天、需要评估是否存在慢性肝病(chronic liver diseases,CLD)及慢性 DILI 时(条件性/很低),可考虑肝活检。

建议 4、除非原发疾病威胁患者生命且无其他合适替代药物,应禁止避免肝损伤药物再暴露,尤其是初始肝损时氨基转移酶显著升高者(如 $>5$  ULN,符合 Hy's 法则或有黄疸)(强/低)。

建议 5、对疑似 DILI 患者,尤其是肝脏生化指标上升迅速或有肝功能异常的证据时,应立即停用可疑肝损伤药物(强/低)。

建议 6、对 IDILI,无论是否伴急性肝衰竭(acute

liver failure, ALF), 尚无确定的治疗药物。但对伴有早期 ALF 的成人患者, 可考虑应用 *N*-乙酰半胱氨酸 (*N*-Acetyl cysteine, NAC), 其安全性良好, 一些证据显示对伴有早期肝昏迷的患者有效(条件性/低)。

建议 7、不建议 NAC 用于儿童严重 DILI 患者, 有可能导致 ALF(强/低)。

建议 8、应鼓励患者告知医生 HDS 应用史, 同时提醒患者膳食补充剂并不像处方药那样经过严格的安全性和有效性检验(强/低)。

建议 9、对疑似 HDS 引起的肝损伤, 可采用与 DILI 相同的方法进行诊断, 即必须通过详细的病史采集及合适的实验室检查和肝胆影像检查除外其他原因引起的肝损伤。如果排除了其他病因, 且近期有应用 HDS 史, 则有助于做出 HDS 引起肝损伤的诊断(强/低)。

建议 10、疑似 HDS 肝损伤时, 应停用所有 HDS, 并监测肝损恢复情况(强/低)。

建议 11、慢性肝病(CLD)患者 DILI 的诊断, 要高度怀疑并排除常见引起急性肝损伤的病因, 包括基础肝病的发作(强/低)。

建议 12、CLD 患者若需应用具有潜在肝损伤药物, 应对每例患者充分权衡风险和收益(强/低)。

建议 13、CLD 患者接受具有潜在肝损伤药物时, 尚无特别肝脏生化试验监测方案可推荐。应建议患者及时报告任何新发症状, 如巩膜黄染、腹部不适/腹痛、恶心/呕吐、瘙痒及尿黄等。此外, 应每 4~6 周监测肝脏生化检测, 特别是在应用潜在肝损伤药物的最初 6 个月内(强/很低)。

## 二、关于 DILI 的分类

从发病机制的角度看, DILI 通常可分为固有型(intrinsic)和特异质型(idiosyncratic)。固有型是指药物导致的肝损伤具有可预测性和剂量依赖性, 可发生于所有患者, 其所引起的反应通常是相似的, 并能在动物模型进行复制, 一般认为是由药物的直接毒性所致。在欧美发达国家, 引起这类肝损伤最典型、最常见的药物就是对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)。特异质型主要发生于对特定药物易感的患者, 难以预测, 通常无明确的药物剂量依赖性, 与用药疗程及应用途径也无明显相关性, 潜伏期(可为数日至 1 年)、病程及临床表现(包括病情严重程度)的差异性较大。虽然近年的数据有将这两种 DILI 的差别

逐渐模糊化的趋势, 但上述区分仍具有实际意义。由于 APAP 肝损伤的临床表现相对易于识别<sup>[2]</sup>, 且已出台了较成熟的诊治指南, 因此 ACG 的这份最新指南主要是针对更多样、更难诊断和治疗的 IDILI<sup>[1]</sup>。

从肝脏细胞受损的类型看, DILI 可分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型和混合型, 在临床上可通过计算  $R$  值来大致判断。 $R = (ALT/ULN)/(ALP/ULN)$ ,  $ULN$  为正常上限值。 $R \geq 5$  为肝细胞损伤型,  $R \leq 2$  为胆汁淤积型,  $2 \leq R \leq 5$  为混合型。须注意  $R$  值不能以  $ALT/ALP$  绝对值的比值来计算。不同药物可引起相同类型的肝损伤, 而同种药物在不同个体也可能引起不同类型的肝损伤。此外, 还有一种完全不同于上述三种类型的特殊 DILI, 即肝窦阻塞综合征(hepatic sinusoidal obstruction syndrome, HSOS)。

从病程看, 可分为急性 DILI 和慢性 DILI(chronic DILI)。以往多认为 DILI 是急性过程, 对慢性 DILI 广泛认识不足, 因而多有误诊。慢性 DILI 定义为: 在 DILI 发生 6 个月后, 肝酶、胆红素水平和/或进展性肝病的相关症状和体征(腹水、肝性脑病、门脉高压、凝血异常)未能恢复至发生 DILI 之前的水平<sup>[1]</sup>。慢性 DILI 在临床上可表现为: (1)慢性肝炎, 伴或不伴肝硬化; (2)药物诱导的自身免疫性肝病, 包括 AIH, PBC 和 PSC; (3)慢性肝内胆汁淤积; (4)肝血管病变, 如肝紫斑病和 HSOS; (5)肝脏良性或恶性肿瘤等。新近地坛医院谢雯等报道, 在经病理证实的 300 余例 DILI 患者中, 有慢性 DILI 证据者约为 25%。另有资料显示, 急性 DILI 约 15%~20% 可发展为慢性 DILI, 慢性 DILI 约占所有 DILI 的 13.6%。胆汁淤积型 DILI 较肝细胞损伤型 DILI 更易发展为慢性 DILI。

## 三、关于 IDILI 的发病危险因素

IDILI 的发病危险因素牵涉到多个方面。遗传学因素涉及 HLA 和药物代谢酶的基因多态性等, 但目前对这方面的了解尚处于初步阶段。宿主固有因素(年龄、性别、妊娠、营养不良、肥胖、糖尿病、基础肝病)、环境因素(吸烟、饮酒、感染等)及药物因素(种类、用量、代谢特点、交叉致敏作用、药物间相互作用、复方制剂等)均与 IDILI 的发病风险相关。虽然没有证据显示这些变量与所有药物引发 DILI 的风险相关, 但年龄、性别、糖尿病、饮酒等确可增加某些特定药物引发 DILI 的风险。例如, 婴幼儿和儿童较易出现丙戊酸盐、丙硫氧嘧啶及某些抗感染药物引起的

DILI; 女性患者较易出现米诺环素、甲基多巴、双氯芬酸、呋喃妥因及奈韦拉平等引起的 DILI; 糖尿病和酗酒均可增加个体对 APAP、甲氨蝶呤、抗结核药物等的敏感性。

#### 四、关于 DILI 的诊断和因果关系评估

由于缺乏特异性的单个或组合性生物学诊断标志物, 潜伏期(从服药到发病的时间)差异显著, 临床表现与用药关系隐蔽, 因此 DILI 确诊十分困难。目前 DILI 的诊断仍主要依赖排除法, 通过详细采集病史和进行适当的实验室检查、影像检查甚至肝活检, 对可能的 DILI 病因学证据进行可信度半定量评估, 从而通过逻辑推理, 排除其他病因<sup>[3]</sup>。

DILI 因果关系的评估常用的是 RUCAM 量表(Roussel-Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM) 和 M&V 量表(Maria and Victorino method)。RUCAM 量表是一种半定量评分系统, 自 1993 起被广泛用于 DILI 的评估, 包括从服药到起病的时间、从停药至起病的时间、停药后的病程、饮酒/妊娠危险因素、年龄、同时应用的其他药物、其他非药物性肝损伤因素、药物以往的肝毒性信息以及药物再刺激应答情况等 9 类参数, 不考虑性别和种族等的影响。根据评分结果将药物与肝损伤的相关性分为“排除( $\leq 0$ )”、“不可能(1~2)”、“有可能(3~5)”、“较可能(6~8)”和“高度可能( $> 8$ )”等。RUCAM 量表是目前可操作性和认可度最高的 DILI 评分系统, 其不足是对相关参数阈值的界定较为含糊, 可信度的重复性不是非常理想(可信度系数为 0.51), 因此不宜作为 DILI 的唯一诊断工具, 其作用是为临床医师提供一种诊断 DILI 的有益分析构架<sup>[1]</sup>列出需要调查的主要和次要待排因素, 提醒 DILI 评估包含的要素和参数, 还应作检查和采集的病史, 提醒使用者注意胆汁淤积型、混合型及肝细胞损伤型 DILI 之间的评分差异, 以供综合推理。该量表还支持系统数据收集, 使其有实用性, 以半定量的方式确定某种 DILI 的可能性, 也适于非 DILI 专家应用。但要改进参数和权重, 填表指导要清楚完整。

#### 五、关于 DILI 的鉴别诊断

由于目前 DILI 的诊断仍依赖排除法, 因此其鉴别诊断就非常重要。指南前 2 条建议中分别列出了肝细胞损伤型、混合型及胆汁淤积型 DILI 最需要鉴别和排除的相关疾病。其中有几点需要特别加以

注意:

第一, 美国 DILIN-PS 研究的初步数据显示, 急性丙型肝炎在抗-HCV 出现前可被误诊为 DILI, 因此强烈建议, 尽管 DILI 患者抗-HCV 检测为阴性, 也应进行 HCV RNA 检测以除外丙型肝炎<sup>[4]</sup>。

第二, 由于戊型肝炎在我国是高度散发的, 许多急性戊型肝炎患者并无明确 HEV 流行区旅行史, 因此指南建议对未到过 HEV 流行区的疑似急性 DILI 患者不必常规检测抗-HEV-IgM 这一条不太适合我国情况。

第三, 任何一种类型的 DILI 均可拟似自身免疫性肝病, 而米诺环素和呋喃妥因等药物还可引起自身免疫性肝病样 DILI, 这些均需要通过测定自身抗体及肝活检等加以鉴别。

第四, 指南建议与 PBC 有关的血清学检测应限于腹部影像检查未发现明确胆道疾病证据者。这一建议值得商榷, 因为即使影像检查发现肝脏和胆道疾病, 有时也需通过免疫学等检查进一步明确病因。

第五, 在与 Wilson's 病进行鉴别时, 不能单纯依赖血浆铜蓝蛋白水平的降低, 因为血浆铜蓝蛋白是一种急性期蛋白, Wilson's 病患者在急性炎症时可能出现血浆铜蓝蛋白假性正常或略升高。因此, 必要时还需测定血清铜、24 小时尿铜, 检查是否存在 Kayser-Fleischer 环, 甚至进行肝活检及 ABC B7 基因分析等加以鉴别。

#### 六、关于慢性肝病患者的 DILI

慢性肝病(CLD)与慢性 DILI 的鉴别也很重要。CLD 常见有慢性乙型肝炎、慢性丙型肝炎、酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎及自身免疫性肝病等。CLD 患者的 DILI 诊断通常较无 CLD 者更困难, 尤其是 CLD 急性发作与 CLD 伴急性 DILI 的鉴别诊断, 以及 CLD 与慢性 DILI 的鉴别诊断; 在 HIV 感染者, 高效抗逆转录病毒治疗(HAART)获得免疫重建引起的肝损伤与抗病毒药物引起的肝损伤亦较难鉴别。仔细分析药物暴露史、从服药到肝损伤急性加重的时间(潜伏期)、临床特征、生化及组织学特点、停药后肝损伤的恢复情况等将有助于 CLD 患者的 DILI 诊断和鉴别诊断。

CLD 可削弱肝脏对药物的摄取、代谢及排泄, 或损害机体对药物的适应性反应, 从而在理论上可能增加患者对所有药物引起的 DILI 的敏感性, 但目前尚

缺乏这方面的足够证据。不过,不排除 CLD 可能会增加患者对某些药物引起 DILI 的敏感性。

CLD 患者发生 DILI,其后果可能比单纯 DILI 或单纯 CLD 更严重,一些小型研究显示,慢性 HBV 感染者服用异烟肼后发生的肝细胞型损伤重于无 HBV 感染的患者;伴有病毒性肝炎的 AIDS 患者应用 HAART 治疗后出现的肝损伤也重于无病毒性肝炎的 AIDS 患者。但脂肪性肝病并不增加他汀类药物诱发肝损伤的敏感性。总之,对 CLD 伴 DILI 的患者应加强随访和监测。

#### 七、关于 HDS 所致的肝损伤

草药和膳食补充剂(herbal and dietary supplements, HDS)引起的肝损伤近年来越来越得到重视。丹麦一项前瞻性研究显示,16%的 DILI 是由 HDS 引起。2013 年 AASLD 资料表明,在 DILIN 的注册登记中,HDS 导致肝损伤的比例不断增长,2011-2012 年已增至 20%,成为引起 DILI 的第二位原因,尤其是健美保健品(常含有促蛋白合成类固醇成分)和减肥保健品(可能含有西布曲明和酚酞等有毒成分)<sup>[5]</sup>,这些制剂的固有成分、污染物、掺杂物、微生物及重金属等均可能成为引起肝损伤的原因。上海和南京两家三甲医院的资料表明,HDS 占各自肝病病区 DILI 住院患者病因的比例分别为 50%和 62%。因此,2014 ACG 指南对 HDS 引起的肝损伤作了特别强调。

与成分单一的处方药物相比,HDS 引起的肝损伤至少面临两大特别问题:其一,即使能确定某种 HDS 与肝损伤有关,但由于组分复杂,因此很难确定究竟是何种或哪些成分引起的肝损伤。其二,由于 HDS 是非处方药,不象处方药物那样在进入市场前有严格的安全评估,这更增添了滥用 HDS 引起 DILI 的风险。

人群中普遍存在中草药无害及自然植物无毒的观念,这是非常错误和有害的,需要通过加强公众继续教育加以纠正。例如,吡咯双烷生物碱(pyrrolizidine alkaloids)存在于多种药用或食用植物中,目前已分离出 100 余种,在土三七(菊科植物菊叶千里光的全草或根)已发现超过 5 种吡咯烷生物碱。雏菊茶中也富含吡咯烷生物碱。我国中医和藏医常用土三七来治疗跌打损伤、瘀积肿痛等疾患,但其对肝脏具有剂量依赖性直接毒性,已有较多导致肝窦阻

塞综合征(HSOS)的报告,进展可很快,后期可出现肝纤维化或肝硬化。

#### 八、关于 DILI 的预后

一般情况下,DILI 的预后是良好的。但也有少部分患者可发展至 ALF。而一

旦发生 ALF,约 40%的患者需要进行肝移植,约 42%最终死亡。Hy's 法则是由 DILI 研究的先驱 Hyman Zimmerman 于 1978 年总结出来的一个有关 DILI 预后的著名法则,至今仍对药物临床试验和判断 DILI 的预后有重要参考价值。其核心内容是:如果一种药物在临床 3 期试验中有患者出现  $AST > 3 \text{ ULN}$  和总胆红素  $> 2 \text{ ULN}$  的肝细胞性黄疸(注意,不是胆汁淤积性黄疸),则每 10 例患者中约有 1 例可发展为急性肝衰竭(ALF),因此这一规则有时也被称为 10%规则。在临床试验数据库中发现 1 例 Hy's 法则案例是令人担心的,如出现 2 例就强烈提示该药在扩大人群的应用中可能引起严重的 DILI 问题。

#### 九、关于 DILI 的治疗

对 DILI,特别是肝脏生化指标迅速恶化的 DILI,指南提出治疗的首要原则是立即停用导致肝损伤的药物,包括疑似药物。美国 FDA 新近建议在药物临床试验过程中的停药标准为符合下述任意一项:(1)血清 ALT 或  $AST > 8 \text{ ULN}$ ;(2)ALT 或  $AST > 5 \text{ ULN}$ ,持续 2 周;(3)ALT 或  $AST > 3 \text{ ULN}$ ,且总胆红素  $> 2 \text{ ULN}$  或国际标准化比率(INR)  $> 1.5$ ;(4)ALT 或  $AST > 3 \text{ ULN}$ ,伴逐渐加重的疲劳、恶心、呕吐,右上腹痛或压痛,发热,皮疹和/或嗜酸性粒细胞  $> 5\%$ 。此标准有助于避免因机体对药物的适应性反应而停药,以及避免因不适当的停药而影响原发病的治疗。

目前尚无针对 IDILI 的特异性解毒药物。NAC 是 2011 年被 FDA 批准用来治疗 APAP 引起的固有型 DILI 的唯一解毒药物。美国 ALF 研究小组历时 8 年前瞻性对照研究显示,对 173 例 APAP 引起的 ALF,NAC 可提高早期无肝移植生存率,特别是提高 DILI 和 CHB 引起的 I 和 II 期昏迷患者的生存率。虽然美国 FDA 至今尚未批准 NAC 用于治疗非 APAP 引起的 DILI,但近年有研究显示,对于非 APAP 引起的药物性 ALF,及时给予 NAC 治疗亦可显著改善早期昏迷,NAC 治疗组和对照组不需要进行肝移植的比例分别为 52%和 30%<sup>[6]</sup>。另有资料显示,未接受肝移植的药物性 ALF 患者( $n = 42$ ),NAC 治疗组和对照组

的存活率分别为 58% 和 27%。2012 年美国肝病学会 (AASLD) ALF 诊疗指南推荐 NAC 用于毒蕈及 DILI 所致 ALF 的治疗。

NAC 是否适用于儿童 DILI 患者的治疗目前存在较大争议。2013 年 Squires 等报道, 将 184 例非 APAP 引起的 17 岁以内的儿童 ALF 患者随机分为 2 组, 治疗组静脉应用 NAC 150 mg/(kg · d), 疗程 7 天。结果显示, 治疗组和对照组的 1 年生存率分别为 73% 和 82%, 差异无统计学意义 ( $P = 0.19$ )<sup>[7]</sup>。因此, ACG 指南建议 NAC 用于成人早期药物性 ALF 的治疗, 但不建议用于儿童严重 DILI 所致 ALF 的治疗<sup>[1]</sup>。然而, 英国一项回顾性研究显示, 170 例非 APAP 引起的 ALF 儿童患者, 无肝移植康复率在 NAC 治疗组为 43%, 在未接受 NAC 治疗组仅为 22%; NAC 治疗组等待肝移植期间和移植后 10 年的病死率均显著降低。因此, ACG 指南建议不要应用 NAC 治疗儿童 DILI-ALF 患者的观点有待商榷, NAC 对儿童 DILI-ALF 的疗效尚待进一步研究。

我国现有多种保肝药物, 包括甘草甜素类、水飞蓟素类、谷胱甘肽、熊去氧胆酸、多烯磷脂酰胆碱、双环醇等药物和各种中药或中成药制剂, 被广泛用于各种肝病(包括 DILI)的治疗。虽然临床经验和一些设计并不严谨的小型研究显示其中部分药物似对 DILI 有一定疗效, 但尚需有说服力的循证医学证据进一步加以证明。糖皮质激素也常用来治疗有发展为 ALF 趋势的 DILI, 但同样缺乏大型对照试验来证明其疗效。

美国胃肠病学会 (ACG) 特异质性药物性肝损伤

(IDILI) 临床诊治指南给我们临床工作者提供了一个很有价值的参考和借鉴资料, 值得我们结合我国实际情况认真学习。

#### 参 考 文 献

- 1 Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109: 950-966.
- 2 Tujios S, Fontana RJ. Mechanisms of drug-induced liver injury: from bedside to bench. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 8: 202-211.
- 3 Watkins PB. Biomarkers for drug-induced liver injury//Kaplowitz N, Deleve LD. *Drug-induced liver disease*, 3<sup>rd</sup> ed. San Diego: Academic Press, 2013: 275-286.
- 4 Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*, 2008, 135: 1924-1934.
- 5 Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*, 2008, 135: 1924-1934.
- 6 Bechmann LP, Jochum C, Kocabayoglu P, et al. Cytokeratin 18-based modification of the MELD score improves prediction of spontaneous survival after acute liver injury. *J Hepatol*, 2010, 53: 639-647.
- 7 Squires RH, Dhawan A, Alonso E, et al. Intravenous N-acetylcysteine in pediatric patients with nonacetaminophen acute liver failure: a placebo-controlled clinical trial. *Hepatology*, 2013, 57: 1542-1549.

(收稿日期: 2014-06-30)

(本文编辑: 钱燕)