

药物性胆汁淤积的发病机制及诊疗现状

刘 梦, 杨玄子, 于乐成

(解放军东部战区总医院, 南京中医药大学附属八一医院, 南京 210002)

摘要: 药物性胆汁淤积(DRIC)主要包括胆汁淤积型药物性肝损伤和混合型药物性肝损伤,其诊断应参考RUCAM量表判断药物与胆汁淤积之间的因果关系,尤其是充分排除其他病因。肝活组织病理学检查有助于鉴别诊断。发生DRIC后通常应及时停药和避免再刺激,并给予熊去氧胆酸等药物治疗。DRIC发病机制复杂,涉及药物及其代谢产物对肝细胞和胆管树的直接毒性、免疫和炎症反应、药物代谢与外排通路中酶和转运体的受抑及基因多态性、HLA基因多态性等。深入阐明这些机制,必将有助于DRIC的预警、预防及优化治疗。

关键词: 药物性肝损伤; 胆汁淤积; 诊断; 治疗学

中图分类号: R575

文献标志码: A

文章编号: 1001-5256(2019)02-0252-06

Current status of the pathogenesis, diagnosis, and treatment of drug-induced cholestasis

LIU Meng, YANG Xuanzi, YU Yuecheng. (General Hospital of Eastern Theater Command & Bayi Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210002, China)

Abstract: Drug-induced cholestasis (DRIC) mainly includes cholestasis-type and mixed-type drug-induced liver injury (DILI). The Roussel Uclaf Causality Assessment Method scale should be used to determine the causality between drug and cholestasis and other etiologies should be excluded. Liver biopsy may help with differential diagnosis. Drugs should be stopped after the development of DRIC to avoid stimulation, and ursodeoxycholic acid should be administered for treatment. DRIC has a complex pathogenesis, which involves the direct toxicity of drugs and their metabolites on hepatocytes and the biliary tree, immune and inflammatory response, gene polymorphism and inhibition of key enzymes and transporters in the pathways of drug metabolism and efflux, and HLA gene polymorphisms. Clarification of these pathogenesis helps with the early warning, prevention, and optimized treatment of DRIC.

Key words: drug-induced liver injury; cholestasis; diagnosis; therapeutics

药物是引起胆汁淤积性肝病的常见原因之一。药物性胆汁淤积(drug-induced cholestasis, DRIC)是指化学药、生物制剂、传统中药、自然药、保健品、膳食补充剂及其代谢产物等诱发的以肝内胆汁淤积为主要或突出临床、生化和病理组织学特征的药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI),伴或不伴程度不等的肝细胞损伤。可见,DRIC主要包括《药物性肝损伤诊治指南》^[1]中所指的胆汁淤积型DILI和胆汁淤积/肝细胞损伤混合型DILI。需要指出的是,即使是肝细胞损伤型DILI,往往也伴有某种程度胆汁淤积的生化学乃至病理学表现。DRIC多为急性,部分也可进展为慢性,严重时可发生胆管消失综合征、胆汁性肝纤维化甚至胆汁性肝硬化,临床上应加以足够重视。本文介绍了DRIC发病机制、病理类型、诊断和治疗等方面的相关进展。

1 DRIC在DILI中的构成比及致病药物

据估计,约30%的DILI患者伴有血清胆汁淤积性酶

谱升高^[2]。而在美国药物性肝损伤网络(DILIN)数据库有肝活组织检查病理报告的患者中,有胆汁淤积病理组织学证据的患者占48%(含胆汁淤积型肝炎29%,慢性胆汁淤积10%,急性胆汁淤积9%)^[3-4]。在临床中,很多被判断为肝细胞损伤型DILI或血管损伤型DILI的患者也可伴有不同程度的胆汁淤积。

迄今为止,据报告^[5]有1200余种药物可引起DILI,其中数百种药物能导致胆汁淤积型DILI。常见引起DRIC的化学药物详见表1。其中,红霉素酯、三乙酰竹桃霉素、19-去甲-17 α -乙基睾酮和环孢霉素A引起胆汁淤积的概率>2%;氯丙嗪、合成代谢类固醇、避孕药和氯磺丙脲引起胆汁淤积的概率 \leq 1%^[1]。中草药制剂引起的胆汁淤积在临床上亦不少见。

2 DRIC的发病机制和危险因素

部分药物及其代谢产物具有直接的肝毒性,近半数DRIC是由肝细胞排泄到胆汁中的药物或其代谢产物的直接毒性所致。另有部分患者的DRIC则与体质、遗传和免疫等特异质机制相关^[1]。胆道炎症反应也参与部分患者胆汁淤积的形成。此外,对于土三七、骨髓移植放化疗等引起的肝窦阻塞综合征/肝小静脉闭塞症,最突出的病变是肝窦和肝小静脉内皮损伤引起的一系列原发和继发性

doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.02.003

收稿日期: 2018-12-12; 修回日期: 2019-01-07。

作者简介: 刘梦(1993-),女,主要从事各类临床肝病的诊治研究。

通信作者: 于乐成,电子邮箱: gslsycy@163.com。

病变,其中毛细胆管和小胆管等必然会受到机械挤压及缺血、缺氧等影响而合并相应程度的胆汁淤积^[14]。

与其他类型 DILI 发病危险因素相似的是,DRIC 的发病危险因素也可从宿主遗传性和非遗传性因素、药物因素及环境因素三大方面加以考虑(图 1)^[1,15]。相对而言,药物代谢通路中关键的酶、转运载体、受体和相关信号分子是否受抑,以及此类酶或转运载体的基因多态性所致的个体差异,这些因素与 DRIC 的关联最受重视,特别是 ABC 家族跨膜转运蛋白的功能状态和基因多态性。此外,HLA 基因多态性与 DRIC 的相关性也颇受关注。

2.1 药物代谢通路受抑或功能异常 药物经肝脏的代谢过程可分为 4 个阶段,其中以第 4 个阶段(药物或其代谢产物由肝细胞向胆道排泄过程)的异常最易引发 DRIC,因而最受关注。

表 1 文献^[6-13]报告的可导致 DRIC 的化学药物

类型	致病药物
急性胆汁淤积	阿莫西林-克拉维酸,氟氯西林,红霉素,环丙沙星,三乙酰竹桃霉素; 氯丙嗪,吩噻嗪类,安咪奈丁,噻奈普汀,阿米替林,丙咪嗪; 卡培他滨,吡柔比星,伊立替康,氟尿嘧啶,索拉非尼; 普罗帕酮,胍屈嗪,卡托普利,雷米普利,波生坦; 氯磺丙脲、格列苯脲及其他口服降血糖药; 乙炔雌二醇,19-去甲-17 α -乙基睾酮; 抗甲状腺机能亢进药物; 奈韦拉平,依非韦伦; 舒林酸,塞来昔布; 环孢霉素 A
慢性胆汁淤积	氯丙嗪; 多种其他药物偶可引起慢性胆汁淤积
胆汁淤积/肝细胞损伤混合型	厄洛替尼,阿糖胞苷,多西他赛,紫杉醇,奥沙利铂; 苯妥英,安咪奈丁,阿米替林,丙咪嗪,帕罗西汀; 胍屈嗪,地尔硫卓,维拉帕米; 磺胺类药物,利福平

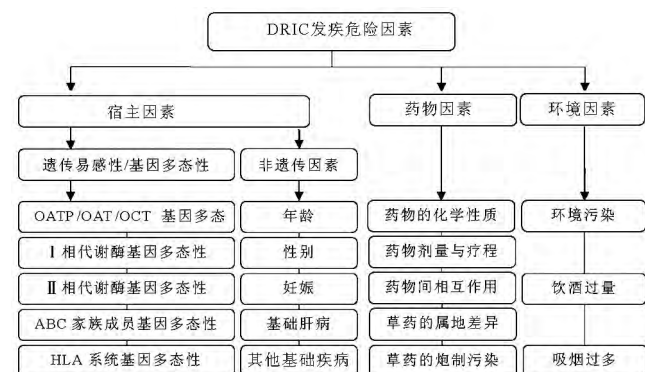


图 1 DILI 的危险因素 OATP: 有机阴离子转运多肽; OAT: 有机阴离子转运蛋白; OCT: 有机阳离子转运蛋白; ABC: ATP 结合盒; HLA: 人类白细胞抗原系统

第 1 个阶段是药物向肝细胞内的转运过程,可称之为“0 相代谢”。离子型药物需借助 OATP、OAT、OCT 或 Na⁺ 依赖性牛磺酸盐协同转运多肽(NTCP)等溶质转运载体(SLC)运送至肝细胞内。此外,NTCP/SLC10A1 和 OATP 等还参与肝脏对结合胆酸的摄取^[16-17]。其功能异常可能会影响胆汁酸的“肠肝循环”。因此,这些分子的异常或功能受抑可能与某些药物引起的胆汁淤积相关。

第 2 个阶段是使非极性(脂溶性)药物极性化(增加水溶性)的过程,通常称为“I 相代谢”。在肝细胞中通过对非极性药物进行氧化、还原或水解反应,暴露药物中的-OH、-COOH、-NH₂ 和-SH 等极性基团,或向药物分子中引入这些极性基团,使药物水溶性增加,以利于 II 相结合反应的进行。I 相药物代谢主要有细胞色素 P450 酶、单胺氧化酶、乙醛脱氢酶等。有研究^[18]提示,细胞色素 P450 酶受抑可能是某些药物引起胆汁淤积的机制之一。

第 3 个阶段是使极性化药物与内源性极性化合物结合并生成水溶性化合物的过程,通常称为“II 相代谢”。此相代谢通常为结合反应,所生成的代谢产物水溶性高、易于排泄。相关的酶主要有尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT)、硫酸转移酶(SULT)、N-乙酰基转移酶、谷胱甘肽-S-转移酶、硫代嘌呤-S-甲基转移酶、环氧化水解酶、超氧化物歧化酶等。UGT 是催化葡萄糖醛酸化的关键酶,对缓解胆汁淤积和减轻胆汁酸对肝脏的损伤十分重要;若药物影响 UGT 活性,则可能导致胆汁淤积^[19]。SULT2A1 基因是治疗胆汁淤积的靶基因之一^[20]。

第 4 个阶段是使水溶性药物代谢产物自肝细胞向胆道外排的过程,可称之为“III 相代谢”。药物代谢产物最终需通过肝细胞膜中的多种跨膜转运蛋白转运至肝细胞外(图 2)。有的排入胆管腔,随胆汁外排;有的自肝细胞转运至血液中,经肾脏排泄;有的同时通过两种途径外排。承担药物代谢产物外排功能的主要是肝细胞表面 ABC 超家族的跨膜转运蛋白,即 MDR 和 MRP。其中,MDR1(ABCB1)、MDR3(ABCB4)、MRP2(ABCC2)和 BSEP(ABCB11)将药物代谢产物由肝细胞向胆管转运^[11,21]。

ABC 超家族药物转运蛋白基因在生物学上是 DILI 易感的可能候选者,尤其是某些 ABC 转运蛋白如 BSEP 等除了能够运输药物,还能运输胆汁酸^[22],这使得药物和胆汁酸在运出肝细胞时可能发生竞争,导致胆汁酸蓄积并引起胆汁淤积。Notenboom 等^[11]采用 NTCP 转导的 HEK293 细胞株和来自 BSEP 过表达的 HEK293 细胞膜囊泡,评估人类 NTCP(SLC10A1)与 BSEP 转运鹅脱氧胆酸、脱氧胆酸、其余非结合胆酸以及这三类胆酸的甘氨酸衍生物和牛磺酸盐衍生物的米氏动力学,结果显示,BSEP 抑制剂、环孢素 A 或格列苯脲可使细胞内的胆汁酸浓度升

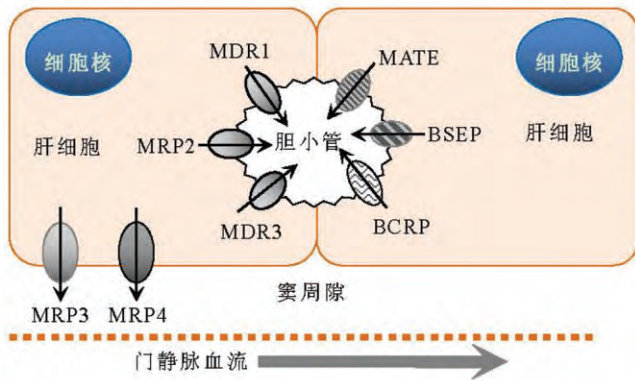


图2 ABC家族转运蛋白成员示意图 BCRP: 乳腺癌抗性蛋白; BSEP: 胆盐输出泵; MATE1: 多药及毒素外排蛋白1; MDR: 多药耐药蛋白; MRP: 多药耐药相关蛋白

高1.7倍以上。BSEP受抑后,可导致肝内有毒胆汁酸浓度升高,引起胆汁淤积,继而还可引起肝细胞损伤^[11]。此外,MRP4受抑也可能与DRIC相关,其机制尚待阐明^[23]。

某些遗传性胆汁淤积已被证明是由于MDR3/ABCB4和BSEP/ABCB11基因的特定突变所致。有部分证据显示胆汁淤积性损伤与ABCB11的13外显子基因多态性之间存在关联,曾有报道指出该基因多态性与妊娠期胆汁淤积相关;但这种多态性相当普遍,可能并非胆汁淤积性疾病的主要危险因素,因此其与个别致病药物之间的相关性需要进一步观察^[24]。MRP2/ABCC2在多种葡萄糖苷酸结合物的胆汁排泄中起主要作用。在关于双氯芬酸DILI的研究中,ABCC2(C-24T)上游的多态性在肝毒性病例中更为常见。韩国一项研究^[25]显示,在一系列药物引起的DILI中,ABCC2基因-1774位点多态性是胆汁淤积型或混合型DILI的危险因素。MDR1/BCB1的某些基因型可能与奈韦拉平所致非洲患者的DILI有一定相关性^[26]。

此外,溶质载体有机阴离子转运蛋白家族成员3A1(OATP3A1,又称OATP-D、SLC3A1、SLC21A11)是一种胆汁外排转运蛋白,其水平在胆汁淤积时可代偿性升高。这与其同系物OATP1B1和OATP1B3具有摄取胆汁酸的功能完全不同。OATP3A1在DRIC发病机制中的作用值得关注^[17]。

2.2 HLA基因多态性与DRIC 全基因组关联研究提示某些DRIC与HLA基因多态性相关。例如HLA-DRB1*1501-DQB1*0602与阿莫西林-克拉维酸和氟烷等药物引起的DRIC强相关^[8,24],而HLA-A*3002和B*1801则常与阿莫西林-克拉维酸引起的肝细胞损伤型DILI密切相关^[7,27]。氟氯西林相关的胆汁淤积性肝炎患者中,HLA-B*5701携带率比普通人群高3倍,而HLA-B*5701可使患者发生氟氯西林肝损伤的风险至少增加80倍^[12]。噻氯匹定诱发的重度胆汁淤积型DILI多发

生于HLA-I型单倍型日本患者,其中包括HLA-A*33:03等位基因^[24]。

3 DRIC的病理类型

药物引起的胆汁流障碍、胆管树损伤和并发或继发的肝细胞损伤及纤维化是DRIC的病理形态学基础。很多药物特别是其代谢产物可伤及毛细胆管、小胆管上皮,甚至可损伤小叶间胆管而呈原发性胆汁性胆管炎样病变,或损伤隔胆管以上大胆管而呈原发性硬化性胆管炎(PSC)样病变^[3-4,28-30]。

急性胆汁淤积可分为5种情况:(1)不伴肝细胞损伤的“单纯性胆汁淤积”,见于某些药物导致的胆汁流受阻。病理上仅见小叶中心带毛细胆管胆汁淤积,形成胆栓,而肝板结构完好,汇管区炎症不明显。(2)伴轻度肝细胞损伤的“淤胆性肝炎”,病理特点为小叶中心带淤胆,中央静脉周围毛细胆管胆栓形成。局部肝细胞肿大,含胆色素颗粒,可因胆盐作用呈羽毛样变性。肝窦Kupffer细胞肿大,含胆色素或脱落于窦内的胆栓。汇管区炎症明显,有的伴小胆管轻至中度损伤,胆管上皮细胞不整、变性、核浓缩或坏死脱落。(3)伴有较重肝细胞损伤的“混合性肝炎”,病理特点是小叶中心带淤胆,肝细胞损伤明显,汇管区炎症明显。可伴小胆管轻至中度损伤,胆管上皮变性、消失或胆管周围纤维增生,呈PSC样改变。(4)细胆管胆汁淤积,较少见,可伴随淤胆性肝炎,表现为小叶周围细胆管腔扩张,腔内充满浓缩胆汁。(5)胆管消失综合征,表现为50%以上的汇管区观察不到与小动脉伴行的小叶间小胆管。

慢性胆汁淤积的关键病变是胆管慢性损伤甚至消失,汇管区单个核细胞、嗜中性及嗜酸性粒细胞浸润,汇管区周围界面炎、细胆管反应性增生,严重时可导致汇管区扩大、胆汁性肝纤维化甚至肝硬化。肝实质内可呈现不同程度慢性淤胆性病变;汇管区周围肝细胞可呈特征性胆盐淤积表现,坏死崩解后导致汇管区进一步扩大。有时在小叶内可见淤胆性菊形团,肝窦及汇管区间质内可见泡沫样细胞聚集。部分药物性小胆管消失综合征可以长期无黄疸,肝内亦无明显慢性淤胆性改变,预后良好。但在隔胆管或较大胆管损伤时,胆汁淤积往往比较明显,汇管区周围细胆管反应增生显著,胆汁性肝纤维化或肝硬化形成更快。

在美国DILIN数据库肝活组织检查病理报告有胆汁淤积的患者中,胆汁淤积性肝炎最多见,而单纯急性和慢性胆汁淤积相对少见^[3-4]。

4 DRIC的临床表现

轻度DRIC可以仅有ALP、GGT和胆汁酸的升高而无胆红素水平的升高,但病情趋重时可出现血清TBil水平升高,以DBil水平升高为主。可有不同程度的皮肤瘙痒。

多数患者无大便色泽的明显改变,但胆汁淤积严重者可出现大便色浅甚至灰白色。部分 DRIC 患者可伴有药物疹、药物热和(或)血清嗜酸性粒细胞比例增高。DRIC 在临床上通常表现为肝内胆汁淤积,极少数可同时有肝内和肝外胆管病变,例如药物诱导的继发性硬化性胆管炎^[31],病情严重者可发展至胆汁淤积性肝硬化^[1]。

5 DRIC 的诊断及鉴别诊断

DRIC 的临床诊断需综合考虑以下因素:(1)服药史与胆汁淤积的时序关系,即出现胆汁淤积前有应用可疑伤肝药物史,特别是用药后 5~90 d 内发生的胆汁淤积。(2)临床症状和体征,如皮肤和黏膜黄染、皮肤瘙痒、大便色浅等,部分患者这些表现可能并不明显。(3)生化特点,详见下文。(4)病原学检查,除外肝炎病毒感染、过度饮酒、典型的自身免疫性肝病、遗传代谢性肝病等。(5)影像检查,除外胆道结石、肿瘤(包括壶腹部肿瘤)、寄生虫、发育异常等引起的肝内外胆道梗阻。(6)病理组织学异常。

我国 2015 版和美国 2014 版药物性肝损伤诊治指南^[1,32]均推荐采用 RUCAM 量表对药物与肝损伤之间的因果关系进行评估。RUCAM 量表自 1993 年发布后,于 2015 年首次进行了更新^[33],最主要的改进是将 DRIC(包括胆汁淤积型 DILI 及混合型 DILI)和肝细胞损伤型 DILI 的评估量表分置。换言之,应当采用针对 DRIC 因果关系评估的 RUCAM 子量表,从用药/停药至发生胆汁淤积的时间、停药后血清 ALP(以及 GGT 和胆红素)的变化趋势、胆汁淤积发病的相关危险因素、伴随用药分析、其他肝损伤病因排查、既往用药是否有引起胆汁淤积的信息、再次意外暴露于该药物后的反应情况[非故意药物再刺激反应(drug-rechallenge test, DRT)] 7 个方面,对药物与胆汁淤积之间的因果关系进行评估^[33-35]。

虽然胆汁淤积相关指南或共识认为血清 ALP > 1.5 倍正常值上限(ULN)且 GGT > 3 × ULN 是诊断胆汁淤积的生化标准^[30,36],但传统上一般将 DRIC 的生化诊断标准定义为在排除肝外疾病所致 ALP 升高的情况下,ALP > 2 × ULN^[1]。应结合 R 值或新 R 值(nR)进一步判断[R = (ALT/ULN)/(ALP/ULN); nR = (AST/ULN)/(ALP/ULN)]适用于当 ALT 值缺失但有 AST 值时,或当 ALT 值明显低于 AST 值时,且应除外骨骼肌和心肌等肝外组织器官病变相关的 AST 升高。当 R 或 nR ≤ 2 时,判断为胆汁淤积型 DILI;当 R > 2 或 nR < 5 时,判断为胆汁淤积/肝细胞损伤混合型 DILI^[1]。

胆汁淤积达到一定程度时可出现血清胆红素水平升高伴 DBil 比例上升,但国内外相关指南或共识并未将其作为胆汁淤积或 DRIC 的生化诊断标准^[30,36]。其主要原因在于胆汁淤积是包括胆红素在内的全部胆汁成分淤积,而胆红素增多并不总是由胆汁淤积引起,两者在很多情况下意

义并不等同。例如,胆汁淤积早期或轻度胆汁淤积时,可仅有 ALP、GGT 和胆汁酸水平升高,未必出现胆红素升高;而 Gilbert 综合征、Dubin-Johnson 综合征和 Rotor 综合征等遗传性高胆红素血症仅有胆红素代谢障碍所致的胆红素水平升高(结合胆红素升高为主),但其他胆汁成分的分泌和排泄正常,ALP、GGT 和胆汁酸水平并不升高。

DRT 阳性是判断药物与胆汁淤积等肝损伤之间存在因果关系的临床金标准。但 DRT 阴性不能作为排除 DRIC 的可靠依据^[37],因为药物剂量、疗程、合并用药的不同、宿主体质和免疫状态的改变等均可能影响 DRT 结果。DRT 通常是非故意或意外发生的,即在不知情的状况下再次应用曾经引起该患者发生胆汁淤积的某种药物。而故意 DRT 除非符合本文在治疗部分提及的“权衡”原则,否则一般是被严格禁止的。

仅就胆汁淤积而言,根据临床表现、生化学特点、影像学特点及肝组织病理学改变,其诊断一般并不困难^[30,36]。但胆汁淤积是否由药物引起,则需依赖排除诊断法,通过必要的鉴别诊断除外其他可引起胆汁淤积的病因^[38]。需要与 DRIC 进行鉴别的疾病包括各种原因所致的肝内外胆道梗阻、HEV 感染、原发性胆汁性胆管炎、PSC、自身免疫性胆管炎、IgG4 相关胆管炎、遗传代谢性胆汁淤积性疾病等,伴有黄疸时尚需与溶血性疾病相鉴别^[30-31,36,38]。

6 DRIC 的治疗

DRIC 的治疗应当遵循 DILI 治疗的基本原则^[1]。

首先是“停药”原则。对胆汁淤积症状明显和(或)生化指标明显升高者应及时停用引起胆汁淤积的药物。关于 DRIC 的“停药”标准,目前并无统一规定。参照美国食品药品监督管理局规定的药物临床试验中肝细胞损伤型 DILI 的停药标准^[39],笔者首次建议在 DRIC 达到如下标准之一时应立即停药:(1)血清 ALP 或 GGT > 5 × ULN;(2)ALP 或 GGT > 3 × ULN 持续 ≥ 2 周;(3)ALP 或 GGT > 2 × ULN 且 TBil > 2 × ULN;(4)ALP 或 GGT > 2 × ULN 伴发热、严重皮疹、明显瘙痒、大便色浅、睡眠不安,特别是当嗜酸性粒细胞增多 > 5%,有发展为药疹伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状综合征的趋势时。

其次是“避免”原则。应当避免对同一患者再次应用以往曾使该患者诱发 DRIC 的同一药物,对同类但非同一种药物的应用也需谨慎。

再次是“权衡”原则。对于治疗原发疾病非常重要但又找不到良好替代治疗药物者,应当充分权衡停药后原发疾病加重和继续用药引起 DRIC 加重之间的风险。如确需应用,应在充分与患者沟通和伦理委员会讨论通过的基础上,从小剂量开始试用,并在试用过程中密切监测生化指标和临床表现的变化^[37]。

最后是“治疗”原则。首选熊去氧胆酸(UDCA) $13 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ [1,30] 必要时可增至 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 一般服用至胆红素、ALP 和 GGT 基本复常后再考虑停药。UDCA 疗效不佳者加用贝特类降脂药物有可能改善对胆汁淤积的疗效 [20]。病情较重者可同时加用腺苷蛋氨酸。瘙痒明显时可酌用考来烯胺, 但需与 UDCA 等药物错峰服用。在无失代偿期肝硬化及无感染、消化道出血等严重并发症的情况下, 早期应用合适剂量及疗程的糖皮质激素对治疗免疫和炎症机制介导的重度 DRIC 可能有一定疗效, 特别是对伴有过敏性药疹的患者。成人患者可供参考的方案是口服甲泼尼龙 $40 \sim 60 \text{ mg/d}$, 连续 $5 \sim 7 \text{ d}$ 或采用其他等效制剂。如果胆红素明显下降, 则在 $5 \sim 7 \text{ d}$ 后逐步减量停药。如果无效, 胆红素下降不明显甚至升高, 应立即停用糖皮质激素。治疗过程中需密切注意防治感染和出血等并发症。若上述药物疗效均不佳, 可谨慎试用利福平 150 mg , $1 \sim 2 \text{ 次/d}$ [30], 但需要严密监测病情, 因为利福平本身也有导致胆汁淤积的风险。如合并肝细胞损伤, 可酌用双环醇、多烯磷脂酰胆碱、甘草酸类及水飞蓟类等抗炎保肝药物。血液净化(人工肝)有助于缓解胆红素持续显著升高患者的病情。胆汁淤积性肝硬化失代偿期最终需要考虑肝移植。

7 总结与展望

DRIC 的诊断应参考 RUCAM 量表判断药物与胆汁淤积之间的因果关系, 充分排除其他原因所致胆汁淤积, 必要时应进行肝活组织病理学检查和相关基因分析。治疗应遵循及时停药、避免再刺激、权衡肝损伤加重和原发病进展之间的风险、适当选用利胆保肝药物等原则。DRIC 发病机制复杂, 不同药物对不同患者引起胆汁淤积的机制可能存在异同。深入阐明这些发病机制, 特别是药物和胆汁酸的代谢及外排通路中重要的酶和转运载体的基因多态性、功能状态与活性调节, 以及 HLA 基因多态性与特定药物所致胆汁淤积的相关性, 必将有助于 DRIC 的预防和优化治疗。胆汁酸外排生物动力学模型有助于对药物的胆汁淤积性肝毒性进行预测 [11], 对新药研发过程中肝毒性的评估具有潜在指导价值。肠道菌群改变对胆汁酸肠肝循环的影响及其与 DRIC(特别是抗菌药物相关 DRIC) 的关系, 也值得关注和研究。

参考文献:

- [1] Drug-induced Liver Disease Study Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for the management of drug-induced liver injury[J]. J Clin Hepatol, 2015, 31(11): 1752-1769. (in Chinese)
中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(11): 1752-1769.
- [2] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of pa-

- tients with primary biliary cholangitis[J]. J Hepatol, 2017, 67(1): 145-172.
- [3] KLEINER DE. Drug-induced liver injury: The hepatic pathologist's approach[J]. Gastroenterol Clin North Am, 2017, 46(2): 273-296.
- [4] KLEINER DE, CHALASANI NP, LEE WM, et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: Systematic evaluation and clinical associations[J]. Hepatology, 2014, 59(2): 661-670.
- [5] PADDA MS, SANCHEZ M, AKHTAR AJ, et al. Drug-induced cholestasis[J]. Hepatology, 2011, 53(4): 1377-1387.
- [6] MENGES U, POHL RT, MITCHELL T. Legalon SIL: The antidote of choice in patients with acute hepatotoxicity from amatoxin poisoning[J]. Curr Pharm Biotechnol, 2012, 13(10): 1964-1970.
- [7] deLEMOs AS, GHABRIL M, ROCKEY DC, et al. Amoxicillin-clavulanate-induced liver injury[J]. Dig Dis Sci, 2016, 61(8): 2406-2416.
- [8] FORNER D, KULAI T, ARNASON T, et al. Ramipril-associated cholestasis in the setting of recurrent drug-induced liver injury[J]. Gastroenterol Hepatol Bed Bench, 2017, 10(2): 143-146.
- [9] XU D, WU M, NISHIMURA S, et al. Chimeric TK-NOG mice: A predictive model for cholestatic human liver toxicity[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2015, 352(2): 274-280.
- [10] LEE SY, SCHNEIER A, SCHIANO T, et al. Delayed diagnosis of cholestatic drug-induced liver injury treated with corticosteroid for adrenal insufficiency secondary to miliary tuberculosis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19(16): 3046-3049.
- [11] NOTENBOOM S, WEIGAND KM, PROOST JH, et al. Development of a mechanistic biokinetic model for hepatic bile acid handling to predict possible cholestatic effects of drugs[J]. Eur J Pharm Sci, 2018, 115: 175-184.
- [12] YE H, NELSON LJ, GÓMEZ DEL MORAL M, et al. Dissecting the molecular pathophysiology of drug-induced liver injury[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(13): 1373-1385.
- [13] NAYUDU SK, BADIPATLA S, NIAZI M, et al. Cholestatic hepatitis with small duct injury associated with celecoxib[J]. Case Rep Med, 2013, 2013: 315479.
- [14] Cooperative Group for Hepatic and Gall Diseases, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of quinazoline alkaloids-related sinusoidal obstruction syndrome (2017, Nanjing) [J]. J Clin Hepatol, 2017, 33(9): 1627-1637. (in Chinese)
中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 吡咯生物碱相关肝窦阻塞综合征诊断和治疗专家共识意见(2017年, 南京) [J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(9): 1627-1637.
- [15] Branch of Hepatobiliary Diseases, China Association of Chinese Medicine; Branch of Chinese Patent Medicine, China Association of Chinese Medicine. Guidelines for the clinical management of herb-induced liver injury[J]. J Clin Hepatol, 2016, 32(5): 835-843. (in Chinese)
中华中医药学会肝胆病分会, 中华中医药学会中成药分会. 中草药相关肝损伤临床诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(5): 835-843.
- [16] SLIJEPCEVIC D, ROSCAM ABBING RLP, KATAFUCHI T, et al. Hepatic uptake of conjugated bile acids is mediated by both sodium taurocholate cotransporting polypeptide and organic anion transporting polypeptides and modulated by intes-