

药物诱导的肝损伤研究现状

Research progress of drug induced liver injury

寇晓彤¹, 李琦², 陈畅¹

(1. 哈尔滨医科大学 药学院 药理学教研室, 黑龙江 哈尔滨 150086; 2. 哈尔滨医科大学 附属肿瘤医院 生物治疗中心, 黑龙江 哈尔滨 150086)

KOU Xiao-tong¹, LI Qi²,
CHEN Chang¹

(1. College of Pharmacy, Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China; 2. The Biotherapy Center, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China)

收稿日期: 2021-07-08

定稿日期: 2021-09-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目
(81800242)

作者简介: 寇晓彤(1996)女, 硕士研究生, 主要从事心血管药理学方面研究

通信作者: 陈畅, 副教授, 硕士研究生导师
MP: 18246179980

E-mail: chen213chang@163.com

摘要: 药物性肝损伤(DILI)是药物在使用过程中,由药物自身或其代谢产物等原因所导致的急性肝损伤。近年来,随着药物应用种类和数量的不断增加,以及药物及营养保健品等的滥用,DILI的发生率逐年增高。DILI发病机制复杂,单一药物或者药物联合使用均可以诱发DILI。DILI时常伴有脂肪肝等其他肝病并发症,明显加重患者DILI,给患者治疗带来巨大困难。目前因为DILI临床表现不典型,实验室检验无特异性,用药后出现症状的时间差异性较大等原因,导致目前对于DILI的有效治疗药物极为稀少。因此,DILI是目前临床用药所面临的重要难题之一。本文通过对DILI的一般病理生理学特点,可能诱发机制,常见引起DILI的药物进行了综述。从而了解不合理用药所产生的DILI特征,探讨目前治疗DILI的药物和方法。

关键词: 药物性肝损伤; 药物; *N*-乙酰半胱氨酸; 安全用药; 肝毒性**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.21.028**中图分类号:** R971.1 **文献标志码:** A**文章编号:** 1001-6821(2021)21-2981-04

Abstract: Drug induced liver injury (DILI) is an acute liver injury caused by drug itself or its metabolites during the use of drugs. Recently, with the increasing variety and quantity of drug use, as well as the abuse of drugs and nutrition and health care products, the incidence of DILI is increasing year by year. The pathogenesis of DILI was complex, such as single drug or drug combination could induce DILI. DILI was often accompanied by fatty liver and other liver complications, which significantly aggravated DILI and brought great difficulties to the treatment of patients. At present, the clinical manifestations of DILI are not typical, the laboratory test is not specific, and the time of symptoms after medication varies greatly, which leads to the scarcity of effective drugs for DILI. Therefore, DILI is one of the important problems in clinical. In this paper, the general pathophysiological characteristics of DILI, the possible inducing mechanism and the common drugs causing DILI were reviewed. So as to understand the characteristics of DILI caused by irrational drug use. Objective to explore the current drugs and methods for the treatment of DILI.

Key words: drug-induced liver injury; drug; *N*-acetyl-*L*-cysteine; medicine safety; liver toxicity

药物性肝损伤(drug induced liver injury, DILI)是由药物本身或其代谢产物所引起的急性肝损伤。近年来我国DILI的发生率逐年提高^[1],严重威胁患者的健康状况和生存质量,已被越来越多的临床

工作者和普通人群重视。

1 DILI 分类

DILI 按发病机制可分为固有肝损伤和特异质肝损伤 2 大类。固有肝损伤是指药物或其代谢产物直接引起的肝损伤,具有潜伏期短,损伤呈剂量依赖性 & 可预测性等特点。特异质肝损伤主要表现为机体对药物或其代谢产物产生过敏或代谢特异质反应,具有不可预测性。由 DILI 引起的特异质肝损伤可分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型和混合型^[2]。此外,按药物是否引起免疫反应分类,特异质肝损伤还可分为免疫介导的肝损伤和非免疫介导的肝损伤^[3]。

2 DILI 诊断及症状

2011 年国际严重不良反应协会将 DILI 生化学判断标准调整为出现以下任一情况:(1) 谷丙转氨酶 ≥ 5 倍正常值上限(upper limit of normal, ULN); (2) 谷丙转氨酶 $\geq 3 \times \text{ULN}$, 且总胆红素 $\geq 2 \times \text{ULN}$; (3) 碱性磷酸酶 $\geq 2 \times \text{ULN}$ 。除了肝功能检测指标的异常之外, DILI 常见的临床指征还包括有乏力、虚弱、恶心、厌食、右上腹痛、黄疸、瘙痒、皮疹或体重减轻等,少数严重还会出现腹水、肝性脑病和器官衰竭^[4]。

3 DILI 病理学表现

由 DILI 引起的急性肝损伤主要表现为:肝细胞气球样变,肝细胞呈双核或多核。中央静脉闭塞,静脉血栓形成,常见中央出血和坏死^[5]。门静脉周围及肝小叶中心肝细胞呈点灶状坏死、融合性坏死、桥接性坏死或多小叶坏死^[6]。门静脉周围肝细胞积聚大量胆汁酸盐,细胞质苍白色,呈空泡状,称为胆汁淤滞、假黄瘤性改变或羽毛状变性。此外,门静脉周围肝细胞内偶见有铜累积。肝库普弗细胞增生,含胆色素。肝窦纤维化,伴或不伴轻度小叶炎症。小叶内及汇管区常见单核细胞及嗜酸性粒细胞^[7]。小叶间胆管上皮细胞肿胀,细胞质空泡形成,胆管增生并伴有胆汁淤积^[8]。

4 DILI 发生机制

DILI 发生机制复杂,涉及方面众多,主要包括有以下几点。

4.1 代谢产物

肝中的细胞色素酶 P450(cytochrome P450 enzyme system, CYP450) 是机体代谢药物的主要酶系。但某些药物经 CYP450 酶代谢后产生有毒代谢产物,进而引起急性肝损伤。对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP) 在常规用量时对机体无任何毒副作用。但短时间大剂量摄入时常导致急性肝细胞坏死。且 APAP 在机体内的代谢产物 *N*-乙酰-对氨基苯酚(*N*-

acetyl-p-aminophenol, NAPQI) 极易与肝细胞线粒体内的谷胱甘肽(glutathione, GSH) 结合,使 GSH 大量耗竭,进而造成线粒体膜电位消失、膜流动性降低等,诱发肝细胞供能不足,最终导致肝细胞线粒体功能障碍及脱氧核糖核酸损伤等不可逆的损伤。

4.2 氧化应激

肝细胞内线粒体是三磷酸腺苷合成的重要场所,是为肝细胞提供能量的直接来源。部分药物或其代谢产物,如 APAP、胺碘酮、洛伐他汀、异烟肼等,可促使线粒体内产生大量活性氧,从而导致线粒体膜通透性改变,脂肪酸 β -氧化受损及线粒体呼吸链受损等,进而损伤肝细胞功能^[9]。

4.3 免疫活化

DILI 患者也经常伴有由免疫活化所介导的各种症状,如发热、皮疹、瘙痒及嗜酸性粒细胞增多等。肝内存在固有免疫细胞,如枯否细胞、树突细胞和自然杀伤 T 细胞等。DILI 患者肝组织病理检测显示,肝细胞存在明显凋亡或坏死现象。而且于凋亡或坏死肝细胞周围发现巨噬细胞及中性粒细胞浸润。中性粒细胞通过产生活性氧导致肝组织损伤。研究发现,在 DILI 诱发急性肝损伤时,自然杀伤细胞也会引起细胞毒性作用^[10]。

5 常见诱发 DILI 药物

5.1 解热镇痛药

APAP 大剂量应用常易引起急性肝损伤。APAP 肝毒性的主要特征是肝小叶中心性坏死,此外还伴有肝淤血、散在的淋巴细胞和中性粒细胞浸润^[11]。除引起急性肝损伤外,APAP 还可导致肾小管坏死。

APAP 经肝代谢生成中间代谢产物 NAPQI 于肝内累积后会大量消耗肝内 GSH。NAPQI 大量累积通过干扰线粒体呼吸链电子传递,形成大量过氧化自由基,从而导致线粒体氧化应激功能障碍,并最终使肝细胞坏死。而且由 NAPQI 诱导生成的过氧化自由基还可以与内源性 NO 反应形成过氧亚硝基,进而产生细胞毒作用^[12]。

由 APAP 代谢产物 NAPQI 诱导的氧化应激和线粒体功能障碍发生机制十分复杂,具体机制尚未完全阐明。目前认为可能的机制包括有氧化应激、内质网应激、自噬和微循环功能障碍等。

5.2 抗结核药

抗结核药物不良反应中,最严重的就是肝损伤,发生率在 2% ~ 28%^[13]。抗结核药诱发急性肝损伤常见的有暴发性肝功能衰竭和亚急性肝衰竭等。

异烟肼引起的肝损伤组织学特征包括肝细胞损

伤伴多小叶坏死和单核细胞浸润。以往认为异烟肼所引起的肝损伤主要是由其代谢中间体乙酰肼所介导。但有研究认为异烟肼自身便可作为具有生物活性的代谢物,进而诱发机体免疫反应和急性肝损伤^[14]。

5.3 他汀类

多数患者在应用他汀类药物治疗时会出现转氨酶轻微升高,但转氨酶升高通常会自行消失。他汀类药物所引起的肝损伤常见门静脉淋巴细胞浸润,伴或不伴胆汁淤积。

5.4 中药

与化学药物相比,中药的成分更加复杂,毒副作用较低。但是由中药引起的 DILI 仍不容忽视。目前引起 DILI 的中药种类繁多,包括有何首乌、雷公藤、黄药子、苍耳子、大黄、补骨脂、三七、小柴胡、栀子、番泻叶和泽泻等^[15]。由中药导致的急性肝损伤的原因主要有:长期用药造成体内药物蓄积,中药滥用、炮制煎煮不当,假冒伪劣药品以及中西药不合理的联合使用等。

中药主要引起急性肝细胞损伤,混合型肝损伤最少见,且由中药引起的肝损伤极少出现慢性化。中药引起的肝损伤与化学药物导致的肝损伤相比,更易出现融合性坏死和汇管区淋巴细胞/浆细胞浸润。例如何首乌中所含有的没食子酸可通过引起肝细胞内质网应激和干扰胆汁酸功能,进而导致肝损伤(胆汁淤积性肝损伤)^[16]。黄药子中含有薯蓣皂苷和薯蓣毒皂苷,通过破坏肝细胞内氧化还原系统功能,造成氧自由基生成增多,进而损伤线粒体功能,最终引起细胞凋亡^[17]。

5.5 药物相互作用

某些药物在单独使用时不会对肝功能造成影响。但是,在与其它药物联合使用时,由于药物间的相互作用,作用靶点或药代动力学发生改变,从而产生 DILI。

除药物与肝药酶诱导剂间的不当联合使用外,不同药物间的联合使用同样会引起 DILI。利福平和异烟肼联合用药,会导致异烟肼毒性代谢产物增加,增强肝毒性。异烟肼与乙胺丁醇联合使用,可造成胆汁淤积型肝损伤^[14]。他汀类药物与胺碘酮、抗结核药,某些抗生素和钙通道阻滞剂联合使用,诱发加重肝毒性。且中西药联合使用同样会引起肝功能损伤。如桃仁、白果和杏仁等不能与镇静催眠药联合使用;含水杨酸成分的中药与 APAP 合用后,肝毒性显著增强^[18]。

6 DILI 治疗

发生 DILI 后,应立即停用有关药物。且绝大多数 DILI 患者在药物停止使用后,肝功能会随着停药而逐渐恢复。目前,临床治疗 DILI 的首选药物是 *N*-乙酰半胱氨酸(*N*-acetyl-*L*-cysteine, NAC)^[19]。NAC 是谷胱甘肽的前体物质,通过补充体内缺失的谷胱甘肽,从而发挥解毒作用。除 NAC 外,其他药物同样具有治疗 DILI 的作用。

熊去氧胆酸和腺苷蛋氨酸可治疗胆汁淤积型 DILI。双环醇可用于治疗轻至中度肝细胞型 DILI 或混合性肝损伤。糖皮质激素多应用于胆汁淤积型和混合型 DILI,多适用于经一般治疗措施后仍有进行性肝损伤的患者。但因糖皮质激素长期使用可导致多种严重并发症。因此在使用时需密切观察患者临床指征。一旦肝功能恢复正常,应立即停止使用糖皮质激素^[20]。

除药物治疗外,通过合理用药有效预防 DILI 也同样重要:①应严格遵照医嘱;②避免同时使用 2 种或 2 种以上具有肝毒性的药物;③合并基础疾病患者在联合用药时应改换服用替代药物;④使用药物治疗疾病时应充分考虑到患者机体代谢能力的差异;⑤营养不良或饮酒状态下避免服用药物。

参考文献:

- [1] 沈强,黄昕,王誉雅,等.我国药物性肝损伤流行病学研究现状[J].临床肝胆病杂志,2018,34(6):1152-1155.
- [2] KATAREY D, VERMA S. Drug-induced liver injury [J]. *Clin Med*, 2016, 16(6): 104-109.
- [3] KUNA L, BOZIC I, KIZIVAT T, et al. Models of drug induced liver injury (DILI) - current issues and future perspectives [J]. *Curr Drug Metab*, 2018, 19(10): 830-838.
- [4] HAQUE T, SASATOMI E, HAYASHI P H. Drug-induced liver injury: Pattern recognition and future directions [J]. *Gut Liver*, 2016, 10(1): 27-36.
- [5] KLEINER D E. Drug-induced liver injury: The hepatic pathologist's approach [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2017, 46(2): 273-296.
- [6] GOODMAN Z D. Phenotypes and pathology of drug-induced liver disease [J]. *Clin Liver Dis*, 2017, 21(1): 89-101.
- [7] KLEINER D E. Recent advances in the histopathology of drug-induced liver injury [J]. *Surg Pathol Clin*, 2018, 11(2): 297-311.
- [8] VISENTIN M, LENGGENHAGER D, GAI Z, et al. Drug-induced bile duct injury [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(4): 1498-1506.
- [9] RAMACHANDRAN A, VISSCHERS RGJ, DUAN L, et al. Mitochondrial dysfunction as a mechanism of drug-induced hepatotoxicity: Current understanding and future perspectives [J]. *J Clin Transl Res*, 2018, 4(1): 75-100.