

# 药物性肝损伤的药物治疗研究进展

胡琴<sup>1</sup>, 刘维<sup>2</sup>, 邵宏<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 北京大学药学院药事管理与临床药理学系, 北京 100191; <sup>2</sup> 北京大学第三医院药剂科, 北京 100191

**摘要** 药物性肝损伤(DILI)是药物不良反应的主要类型之一,同时保肝药在临床上广泛用于肝脏损害的预防和治疗。保肝药对DILI的治疗作用有多种不同的途径和机制,治疗效果也不尽相同。本文根据近年来国内外的相关研究,详细介绍了保肝药治疗DILI的进展。

**关键词** 药物性肝损伤; 保肝药; 药物治疗

中图分类号: R575

文献标志码: A

文章编号: 1009-2501(2016)02-0231-06

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)亦称药物性肝病,是应用治疗剂量的药物时,肝脏受药物毒性损伤或发生过敏反应所引起的疾病,通常在用药后5~90 d内发生(特异质反应在5 d内)。严重的DILI可能导致患者出现继发性肾、脑功能损伤、急性肝衰竭,甚至死亡。在美国,超过50%的急性肝功能衰竭是由药物引起的<sup>[1]</sup>。我国DILI构成比低于国外,但DILI仍是一种常见的药物不良反应,占所有药物不良反应的10%~15%<sup>[2]</sup>。针对DILI的治疗,因缺乏临床研究,国内外尚无指南提供明确参考。激素广泛应用于DILI导致的急性肝衰竭,但目前尚无足够的证据支持。国内市场保肝药物种类繁多,除极少数药物开展了一些针对DILI的相对严谨的研究外,大

多未在DILI领域建立真正的证据,临床有效性和安全性也不得而知<sup>[3]</sup>。N-乙酰半胱氨酸(NAC)是目前唯一被美国FDA批准用于治疗对乙酰氨基酚(APAP)过量引起DILI的保肝药物。2014年在增加急性DILI适应证的注册试验中,结果表明异甘草酸镁具有较好的获益,同年9月该药获国家食品药品监督管理总局(CFDA)批准,增加了用于急性DILI治疗的适应证。

## 1 DILI的诊断

药物性肝损伤是排除性诊断,发现肝功异常后,排除其他病因(胆流异常、病毒性肝炎、自身免疫性疾病、酒精性肝病、代谢和遗传性肝病、血流动力学异常),结合用药史、停药后肝功能的恢复状况以及对再用药的反应,同时横纵向比较实验室检查结果,综合判断给予诊断。对于单一用药病例诊断相对容易,但对多重用药的病例诊断颇为困难。目前国际上采用的RUCAM(Roussel Uclaf causality assessment method)或CDS(clinical diagnostic scale)评分系统均存在不足,仍需进一步完善以提高诊断正确率。RUCAM在临床应用更普遍,该评分系统通过提供一种诊断框架,帮助临床医师整理采集的病史和实施检测,但由于其重复测试的可靠性不够理想,且缺乏清晰度和准确性的证据,不可作为唯一的诊断工具单独使用。但基于此诊断框架,医师可以对患者发生DILI的可能性进行评估。最近,诊断DILI需要的最基本数据已经公布<sup>[4]</sup>。

## 2 DILI的危险因素

DILI危险因素包括遗传因素<sup>[5]</sup>和非遗传因素,遗传因素暂无法评价;非遗传因素包括患者因

2015-07-30 收稿 2015-08-26 修回

胡琴,女,硕士研究生,研究方向:临床药学研究。

Tel: 18813149791 E-mail: huqin199107@163.com

邵宏,男,通信作者,副教授,硕士研究生导师,研究方向:临床药理学教学体系、药物遗传学研究。

Tel: 010-82805020 E-mail: h\_shao@163.com

素(年龄、性别、妊娠期、营养不良、肥胖、糖尿病、基础疾病)、环境因素(吸烟史、酗酒、感染史、传染病史)、药物因素(日剂量、作用机制、药物相互作用、多重用药、药物类效应、交叉敏感性)等等。由于药物的固有毒性(intrinsic)而发生的DILI有剂量依赖性,在用药和发生肝损害之间有相对固定的潜伏期,由患者的特异体质(idiosyncratic)导致的DILI通常无法预测。

### 3 DILI的分型

药物性肝损伤的诊断可以根据肝酶指标值分为三个类型。肝细胞损伤型:谷丙转氨酶ALT $\geq$ 2倍ULN或R $\geq$ 5;胆汁淤积型:ALP $\geq$ 2倍ULN或R $\leq$ 2;混合型:ALT( $\geq$ 2倍ULN)和ALP均升高,2 $\leq$ R $\leq$ 5,ULN为正常值上限,R为ALT/ULN与ALP/ULN的比值<sup>[6]</sup>。

### 4 常见致DILI的药物及损伤特点

我国1995~2006引起DILI的药物比例:中药37.74%,合成抗菌药17.22%,心血管系统药物6.26%,抗结核药5.74%,抗生素5.04%,免疫抑制剂0.87%<sup>[7]</sup>。西方国家DILI排名前三的药物类型:抗生素、中草药、膳食补充剂<sup>[8]</sup>。已经上市的应用化学性或生物性药物的药品中,有1100种以上具有潜在的肝毒性<sup>[9]</sup>。

肝毒性药物导致DILI时可表现不同类型,依肝损伤分型对药物分类<sup>[7]</sup>(表1),有的药物可出现多种类型的肝损伤。不同药物诱发的DILI可出现不同的临床特点,有些与病毒性肝炎或自身免疫性肝炎的临床表现类似:如异烟肼诱发的

DILI有类似急性病毒性肝炎的表现;米诺环素、呋喃妥因、干扰素 $\alpha$ 、抗肿瘤坏死因子可表现自身免疫性肝炎。有些药物导致的DILI也并发其他免疫反应或继发肝脏病变,如磺胺类抗生素、别嘌醇、吸入麻醉药、柳氮磺胺吡啶、苯妥英钠、卡马西平和拉莫三嗪可引发免疫过敏反应,出现发热、皮疹、嗜酸性粒细胞增多,卡马西平和拉莫三嗪还可能导致抗惊厥超敏反应。其他药物可导致的肝损伤表现:硫唑嘌呤导致的DILI可出现门静脉高压,生物碱导致的DILI可出现静脉闭塞症;雄激素导致的DILI可并发结节再生;口服甲氨蝶呤、口服胺碘酮可并发脂肪肝和肝纤维化;磺胺类抗生素、雄激素、类黄酮、中草药和膳食补充剂导致的DILI甚至可进展为肝细胞癌。

DILI通常有一定的潜伏期。氟喹诺酮类、大环内酯类诱发的DILI的潜伏期不超过30d;阿莫西林克拉维酸、绿茶提取物(儿茶酸)、生物碱诱发的DILI潜伏期为3~90d,阿莫西林克拉维酸停用药物后仍可以检测到损伤;异烟肼、硫唑嘌呤、类固醇激素诱发的DILI潜伏期30d以上;呋喃妥因导致的DILI潜伏期一般30d以上,可达几个月甚至几年;免疫调节药干扰素和抗肿瘤坏死因子造成的肝损伤潜伏期可达30~90d,甚至90d以上<sup>[1]</sup>。

强烈不推荐再次使用怀疑有可能引起DILI的药物,特别是如果原来的肝损伤与转氨酶升高有关(例如:转氨酶大于5倍正常值;Hy's定律,即ALT $\geq$ 3ULN且BILI $\geq$ 2时;出现黄疸)。除非危及生命情况下,且没有合适的替代治疗药物才再次使用(强建议,低水平证据)<sup>[1]</sup>。

表1 常见机制明确的肝毒性药物及肝损伤分型

肝损伤类型	药品名称
胆汁淤积型肝	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、磺胺甲恶唑-甲氧苄啶、氟喹诺酮类、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、他汀类、四环素类、硫唑嘌呤、苯妥英钠、卡马西平、合成代谢类固醇、雄激素、柳氮磺胺吡啶
肝细胞损伤型	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、氟喹诺酮类、呋喃妥因、干扰素 $\alpha$ 、干扰素 $\beta$ 、抗肿瘤坏死因子、米诺环素、苯妥英钠、卡马西平、拉莫三嗪、丙戊酸、非甾体抗炎药、绿茶提取物(儿茶酸)、别嘌醇、胺碘酮、吸入麻醉药、柳氮磺胺吡啶、质子泵抑制剂
混合型	阿莫西林克拉维酸钾、磺胺甲恶唑-甲氧苄啶、红霉素、阿米替林、卡托普利、卡马西平、克林霉素、赛庚啶、依那普利、苯巴比妥、苯妥英钠、磺胺类、曲唑酮、维拉帕米、氟喹诺酮类、类黄酮、别嘌醇、胺碘酮、柳氮磺胺吡啶

5 保肝药物分类及特点

《2009 年国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》中肝病辅助治疗药物中保肝药的品种 ,包括多烯磷脂酰胆碱、葡醛内酯等在内的 20 种保肝药品种的 16 种注射剂型和 14 种口服剂型。临床上 ,指导保肝药物选择和使用的指南很少 ,常基于药物作用机理和临床经验选用。各类保肝药物作用机制不明确 ,但显示一定的临床疗效 ,有的药物兼有多种保肝作用。

本文现按其说明书中主要作用分类 ,总结出各类保肝药物有 7 大类(表 2)。

保肝药物在酒精性肝损伤的治疗中有肯定的价值<sup>[10]</sup>。腺苷蛋氨酸可以改善酒精性肝病 (ALD) 患者的临床症状和生物化学指标(Ⅰ类证据);多烯磷脂酰胆碱对 ALD 患者有防止组织学恶化的趋势(Ⅰ类证据);甘草酸制剂、水飞蓟素

类、多烯磷脂酰胆碱和还原性谷胱甘肽等药物有不同程度的抗氧化、抗炎、保护肝细胞膜作用 ,临床应用可改善 ALD 患者肝生化指标(Ⅱ类证据)。双环醇治疗也可改善酒精性肝损伤(Ⅱ类证据)。但不宜同时应用多种抗炎保肝药物 ,以免加重肝脏负担 ,以及因药物间相互作用而引起不良反应(Ⅲ类证据)。保肝药物在非酒精性肝病 (NAFLD) 防治中的作用仍存有争论 ,目前并无足够证据推荐 NAFLD 患者常规使用保肝药物。对合并 ALT 增高、代谢综合征、2 型糖尿病的 NAFLD 患者 ,保肝药物可作为辅助治疗。对合并嗜肝病毒现症感染者合理选用多烯磷脂酰胆碱、水飞蓟素、甘草酸制剂、双环醇、熊去氧胆酸、S-腺苷蛋氨酸和还原型谷胱甘肽等 1~2 种<sup>[11]</sup>。现比较国内外最新研究 ,将保肝药物治疗 DILI 的有效性和安全性作如下总结 ,为临床合理用药提供参考。

表 2 常见保肝药物及其药理作用

药理作用		药物名称
促肝细胞再生类	促肝细胞的 DNA 合成	促肝细胞生长素
	修复肝细胞膜、抑制肝细胞凋亡	多烯磷脂酰胆碱
保肝解毒类	激活 SH 酶、抗氧化、调节细胞膜代谢	还原型谷胱甘肽
	结合酚基、羟基、羧基和氨基 ,减少脂肪在肝内沉积	葡醛内酯、
	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	硫普罗宁
	络合铜、铁、汞、铅、砷等重金属、保护肝细胞青	霉胺
保肝降酶类	对转氨酶升高有降低作用 ,不直接抑制肝酶活性	联苯双酯、双环醇
利胆类	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	熊去氧胆酸
	促使胆汁酸经硫酸化途径转化、抗氧化自由基防胆汁淤积	腺苷蛋氨酸
	保护肝细胞膜、调节免疫、抗炎、解毒、抗氧化	水飞蓟素 ,异甘草酸镁、复方甘草酸苷、甘草酸二铵
促进肝细胞能量代谢	促进细胞除极化和细胞代谢	门冬氨酸钾镁
	自由基的清除 ,促进糖、脂肪和蛋白质的代谢	辅酶
其他中草药及其提取物		甘草甜素、苦参素、五味子等

5.1 肝细胞作用为主 肝细胞生长素和多烯磷脂酰胆碱以促肝细胞生成和修复为主。多烯磷脂酰胆碱联用 S-腺苷蛋氨酸治疗在白血病抗肿瘤

药物肝损伤保肝治疗方面效果显著 ,ALT、AST 水平显著低于治疗前<sup>[12]</sup> (证据等级Ⅱ类);多烯磷脂酰胆碱在异烟肼导致的肝损伤实验病理学上 ,

对血中细胞因子含量和肝脏脂质过氧化作用有保护作用。其能调节能量代谢,增加 ATP 合成氧化反应的耦合作用,与丁二酸联用可以提高肝线粒体动力学特性<sup>[13]</sup>(证据等级 I 类)。

**5.2 解毒作用为主** 乙酰半胱氨酸、硫普罗宁、谷胱甘肽、葡醛内酯因含巯基可结合毒性产物以对肝脏的解毒作用为主。康振等<sup>[14]</sup>进行的系统评价共纳入 31 个对照试验,5 459 例患者,Meta 分析结果显示:对给药之前有肝损害、给药之前无肝损害及给药前无肝损害但合并乙肝病毒感染三种情况,与对照组相比,硫普罗宁均能降低肝损害的发生率,显著降低丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBIL)水平,在抗结核药治疗过程中具有保护肝功能作用(证据级别 I 类)。一项包含 10 项 RCT 的 Meta 分析<sup>[15]</sup>结果也表明硫普罗宁对于抗结核药所致肝损伤有较好的治疗效果(证据级别 I 类);刘一等<sup>[16]</sup>的研究纳入 13 篇随机对照试验,比较对照组,还原型谷胱甘肽治疗抗结核药致肝损害的临床疗效较好。

**5.3 利胆作用为主** 腺苷蛋氨酸和熊去氧胆酸通过抗胆汁淤积和改变胆汁成分以利胆作用为主。赵攀等<sup>[17]</sup>纳入 4 篇随机对照试验共 260 名患者的系统评价,结果是腺苷蛋氨酸可显著降低药物性肝损伤患者的血清总胆红素和 ALT,但对  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶的影响不显著。一项 S-腺苷蛋氨酸对化疗药物性肝损伤防治疗效的观察<sup>[12]</sup>结果表明 S-腺苷蛋氨酸在白血病抗肿瘤药物肝损伤保肝治疗方面效果优于复方甘草酸苷,ALT、AST 水平显著低于治疗前(证据级别 II)。国外一项动物研究结果表明肝细胞的腺苷蛋氨酸浓度会影响组织氧化应激、线粒体功能、肝细胞凋亡和恶性转化等病理生理过程<sup>[18]</sup>。而在此之前有强大的临床前证据表明腺苷蛋氨酸不论在健康人群和肝脏疾病患者群体都具有重要的生理作用。同时文章还指出有数据表明慢性病毒性肝炎可以通过腺苷蛋氨酸调节干扰素治疗敏感度(证据等级 I 类)。

**5.4 降酶作用为主** 联苯双酯和双环醇作为五味子衍生物以降酶作用为主。肾移植术后肝功能异常的患者服用联苯双酯 1 周后他克莫司(FK506)血浓度显著降低。因此,对服用 FK506

的患者护肝治疗时,应避免使用联苯双酯和其他可诱导肝细胞色素 P450 酶的药物,从而避免可能产生的排斥(证据等级 I 类)。

**5.5 抗炎抗氧化作用为主** 抗炎抗氧化类保肝药包括水飞蓟素和甘草酸类。国内一项纳入 17 个对照试验的 Meta 分析<sup>[19]</sup>结果显示水飞蓟素能降低 AST、TBIL 的水平,减少出现肝损害的例数,但在 ALT 方面与对照组相比差异无统计学意义,可用于抗结核治疗过程中的保肝治疗,但尚需高质量研究来证实。甘草酸二铵、甘草酸镁、甘草酸二钠、甘草酸类制剂具有类似非特异性抗炎作用而无抑制免疫功能的不良反应,可改善肝功能<sup>[20]</sup>(证据等级 I 类)。目前甘草酸类制剂发展到了第四代,代表药物为异甘草酸镁注射液、甘草酸二铵肠溶胶囊。药理实验证明,该类药品可针对炎症通路,广泛抑制各种病因介导的相关炎症反应,减轻肝脏的病理损害,改善受损的肝细胞功能<sup>[20-22]</sup>。李全志等<sup>[23]</sup>共纳入 18 篇已发表的关于甘草酸二铵治疗 DILI 的临床 RCT 的文献,共计 1 644 例 DILI 患者入选,甘草酸二铵比其它保肝药能够更有效地治疗药物导致的肝功能损害。甘草酸二铵组有效率高于对照组,两组比较差异有统计学意义;在降低丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、总胆红素等生化指标及药物不良反应等方面,甘草酸二铵组与对照组比较的差异无统计学意义(证据等级 I 类)。其他中药成分保肝药包括苦参、甘草甜素、五味子等,作用机制尚不明确。

促进肝细胞能量代谢的药物也有一定的保肝作用,如促进细胞除极化和细胞代谢的门冬氨酸钾镁以及清除自由基,促进糖、脂肪和蛋白质的代谢的辅酶等。其他中草药及其提取物,如甘草甜素、苦参素、五味子等,有研究显示具有一定的保肝作用,但作用机制并不明确。

## 6 药物治疗 DILI 的局限性

DILI 病因较明确,但发病机制研究较局限,仅在免疫性损伤方面有一些进展(日本学者发现免疫介导的肝细胞损伤可能在抗甲状腺药物致 DILI 中起重要作用<sup>[24]</sup>),因而 DILI 治疗的药物选择并不能靶向对因。对于可预测性肝损伤,需立即清除体内肝毒性药物,通过催吐、洗胃、导泻等

方法,迅速解毒,必要时进行血液透析或灌注、血浆置换,保肝药物不能立竿见影,解除毒性。对药物性肝损伤重症患者,如发生肝细胞性药物性肝损害和黄疸患者出现肝性脑病和凝血功能障碍,应考虑肝细胞移植或肝移植<sup>[25]</sup>。总之,DILI治疗棘手,病死率高,因此重在预防。

## 7 临床药师在防治 DILI 中可做的工作

为保障药物治疗的有效性和安全性,临床药师应及时对患者的治疗进行评估和分析,以促进临床合理用药,具体可从以下方面开展工作:(1)通过详细采集病人用药史、不良反应史,对患者是否存在 DILI 及诱发 DILI 的风险进行评估;(2)为评估后的高风险患者制订个体化药学监护计划<sup>[26]</sup>;(3)协助医师完成 DILI 筛查和鉴别;(4)确诊 DILI 后及时准确上报不良反应;(5)熟悉可能导致 DILI 的常见药物及损伤特点,与医护和患者及时沟通并进行宣传教育,尽量减少合并用药;(6)为肝功能不全患者调整给药方案。在整个药学服务的过程中,把握保肝药物的选用/联用原则:疗效确切,简化用药,评估效果,优化方案。

## 参 考 文 献

- [1] CG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury [S].
- [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):357-362.
- [3] 茅益民.解读ACG临床指南“特异质型药物性肝损伤的诊断和管理”[J].胃肠病学,2015,20(4):193-198.
- [4] Agarwal VK,McHutchison JG,Hoofnagle JH,Agarwal. Important elements for the diagnosis of drug-induced liver injury [J]. Clin Gastroenterol Hepatol,2010,8(5):463-470.
- [5] Bonkovsky HL,Jones DP,Russo MW. Drug-Induced Liver Injury [M]. Philadelphia: Saunders,2011:417-461.
- [6] 血液病患者药物性肝损伤的预防和规范化治疗专家共识[J].中华血液学杂志,2012,33(3):252-256.
- [7] 李治.国内外药物性肝损害状况分析[J].东南国防医药,2007,9(6):476-480.
- [8] Navarro VJ,Senior JR. Drug-related hepatotoxicity [J]. N Engl J Med,2006,354(7):731-739.
- [9] 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.
- [10] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组.酒精性肝病诊疗指南[J].中国肝脏病杂志(电子版),2010,4(4):49-53.
- [11] 范建高.中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J].中国医学前沿杂志,2012,4(7):4-10.
- [12] 田亚敏,窦丽萍,姚盛.S-腺苷蛋氨酸对化疗药物性肝损伤防治疗效的观察[J].中国实验血液学杂志,2013,5(21):1305-1308.
- [13] Udut VV,Vengerovskii AI,Burkova VN,et al. The effect of phospholipid hepatoprotectors on lipid peroxidation in liver and content of cytokines in the blood in experimental pathology caused by isoniazid [J]. Eksp Klin Gastroenterol,2012,6(6):47-52.
- [14] 康振,岳红梅,杨文静,等.硫普罗宁防治抗结核药物肝损害的Meta分析[J].第二届国际中西医结合肝病学术会议,中国上海,2010.
- [15] 马俊,冯端浩.硫普罗宁治疗抗结核药致肝损害疗效的Meta分析与系统性评价[J].中国医院用药评价与分析,2011,11(5):390-393.
- [16] 刘一,高迪,刘恩溢,等.还原型谷胱甘肽治疗抗结核药致肝损害疗效的Meta分析[J].中国执业药师,2013,10(1):10-16.
- [17] 赵攀,段光锋,杜丽,等.腺苷蛋氨酸治疗药物性肝损伤效果的系统评价[J].胃肠病学和肝病学杂志,2011,20(4):341-344.
- [18] Anstee QM,Day CP. S-adenosylmethionine (S-AMe) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility [J]. J Hepatol,2012,57(5):1097-1109.
- [19] 康振,吕德林,杨文静,等.水飞蓟素防治抗结核药物性肝损害的Meta分析[J].甘肃科技,2010,26(24):151-153.
- [20] 缪晓辉.抗结核化疗诱导药物性肝损伤的护肝治疗[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(7):729-731.
- [21] Schröfelbauer B,Raffetseder J,Hauner M,et al. Glycyrrhizin, the main active compound in liquorice, attenuates pro-inflammatory responses by interfering with membrane-dependent receptor signaling [J]. Biochem J,2009,421(4):473-482.
- [22] Wang CY,Kao TC,Lo WH,et al. Glycyrrhizic acid and 18β-glycyrrhetinic acid modulate lipopolysaccharide-induced inflammatory response by suppression of NF-κB through PI3K p110δ and p110γ inhibitions [J]. J Agric Food Chem,2011,59(14):7726-7733.
- [23] 李全志,段京莉.甘草酸二铵治疗药物性肝损害的系统评价[J].中国药房,2010,21(12):1100-1105.
- [24] 三桥知明,于会经.抗甲状腺药与药物性肝损害