

药物性肝损伤的研究进展

钟巨贤¹, 常岸芷¹, 陈博¹, 王国赞¹, 缪辉来^{2*}

(1. 广东医科大学, 广东 湛江, 524023; 2. 广东医科大学附属第二医院, 广东 湛江, 524003)

摘要: 药物性肝损伤(DILI)是指继发于药物使用后,由药物和/或药物代谢物引起的肝脏损伤,常由各类处方药和非处方药、草药、膳食添加剂适量或者过量摄入引起。DILI 的发病率逐年升高,也是导致急性肝衰竭的主要原因之一,而一旦进展为急性肝衰竭,只能进行肝移植治疗。本文主要对 DILI 的流行病学、发病机制、常见药物、生物标志物进行综述。

关键词: 药物性肝损伤; 对乙酰氨基酚; 生物标志物; 急性肝衰竭

中图分类号: R473.73

文献标志码: A

文章编号: 2096-1413(2022)24-0195-04

Research progress of drug-induced liver injury

ZHONG Juxian¹, CHANG Anzhi¹, CHEN Bo¹, WANG Guoyun¹, MIAO Huilai^{2*}

(1. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023; 2. the Second Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524003, China)

ABSTRACT: Drug-induced liver injury (DILI) refers to the liver injury caused by drugs and/or drug metabolites secondary to drug use, which is often caused by the appropriate or excessive intake of various prescription and over-the-counter drugs, herbs and dietary additives. The incidence rate of DILI is increasing year by year, which is also one of the main causes of acute liver failure. Once it progresses to acute liver failure, it can only be treated by liver transplantation. This article mainly reviews the epidemiology, pathogenesis, common drugs and biomarkers of DILI.

KEYWORDS: drug-induced liver injury; acetaminophen; biomarker; acute liver failure

1 药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 的流行病学

一项研究显示,我国普通人群每年 DILI 的发生率为 23.80/10 万人^[1],而在美国,DILI 在一般人群中的发病率低于 15~20/10 万人^[2-4],我国的 DILI 发病率明显高于美国或一些其他西方国家^[5]。在我国,中药或草药和膳食补充剂 (26.81%) 以及抗结核药 (21.99%) 是导致 DILI 发生的主要药物^[1]。在美国和一些其他西方国家,除缺血性肝炎以外,DILI 甚至是导致急性肝损伤的最主要原因,约占 15%^[6-7],而在众多病因中,DILI 导致的急性肝损伤的预后是最差的^[8]。目前由于 DILI 早期无症状,且没有一个专用的标志物用于 DILI 的诊断,导致一些 DILI 被漏诊或误诊,使得临床无法准确地评估 DILI 的发生率。有文献报道,年龄、性别、慢性酒精中毒、血脂异常、怀孕等均是 DILI 的高危因素,DILI 在这些因素的影响下发生率会更高^[9]。当年龄>40 岁时,DILI 进展为急性肝衰竭,需要进行肝移植治疗的概率越大^[10]。与男性相比,普通人群中女性的 DILI 发病率更高,这可能是因为雌性激素与药物的相互作用导致的^[8]。研究发现,慢性酒精中毒、血脂异常与重症 DILI 的发生相关^[11]。虽然目前没有证据表明怀孕是 DILI 的危险因素,但是由于在妊娠期间对乙酰氨基酚 (acetaminophen, APAP) 是最常见的过量用药,此时若发生 DILI 会增加胎儿和母体的死亡率^[12]。

2 DILI 的分类及发病机制

DILI 的分类具有很多种,其中最常见的是根据病因可分为固有型药物性肝损伤 (intrinsic drug-induced liver injury, InDILI)^[13]和特异质型药物性肝损伤 (idiosyncratic drug-induced liver injury, IDILI)^[14]。

2.1 InDILI

InDILI 也称作剂量依赖型 DILI,当药物的使用剂量超过最大安全剂量则会引起肝损伤^[15]。InDILI 潜伏期短,发病可以预测,停药后再次使用该药物可以再次导致肝损伤,其致病药物常用于诱导制作 DILI 的动物模型^[16]。目前,唯一确定并且最常引起 DILI 的药物是 APAP^[8]。通常情况下,当 APAP 的血药浓度达到治疗水平时,90% 的 APAP 通过葡萄糖醛酸化途径和硫化途径分解为无毒代谢物,经肾脏排泄^[17],但是在人体摄入过量 APAP 的情况下,除原有的代谢途径以外,大量的 APAP 还会被药物 I 相代谢反应的细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 代谢转化为有毒的 N-乙酰-对苯醌亚胺 (N-acetyl-p-benzoquinone imine, NAPQI)。一般情况下,体内的谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 可将 NAPQI 结合代谢后经肾排泄,但是过量的 APAP 会将体内的 GSH 消耗殆尽,且还会降低 GSH 过氧化物酶活性,使 GSH 生成减少,最终导致有毒的 NAPQI 在体内积聚^[18]。同时,线粒体和细胞质中的 GSH 减少会导致活性氧和过氧

DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202224055

基金项目: 国家自然科学基金 (No. 8207031764)。

作者简介: 钟巨贤 (1996—), 男, 硕士。研究方向: 药物性肝损伤的诊断。

* 通讯作者: 缪辉来, E-mail: 627225370@qq.com。

亚硝酸盐排泄减少,此时细胞氧化应激反应增加,激活了线粒体通透性转换孔的开放,导致膜电位被破坏,三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)生成停止,使得细胞 DNA 和细胞膜被破坏^[19-20],最终导致 DILI。

2.2 IDILI

IDILI 与 InDILI 相反,发病不可预测,发病过程不可重复,只在某些药物易感的患者中发生,潜伏期通常为 7~14 d,且认为与药物的剂量无关^[8,19-20]。引发 IDILI 的药物以抗生素最为常见,占 45.4%,其中以阿莫西林-克拉维酸最常见^[2],此外还有磺胺甲恶唑、环丙沙星、异烟肼等。非甾体抗炎药次之,占 16.1%。还有其他药物,如心血管药物(胺碘酮)、他汀类药物、抗精神类药物(丙戊酸盐、苯妥英钠)、抗肿瘤药物(酪氨酸激酶抑制剂、甲氨蝶呤)等^[21]。目前由于 IDILI 发病率低,其确切发病机制仍不清楚,有研究认为, IDILI 与患者本身、药物、环境因素三者共同作用相关。患者本身因素包括性别、年龄、体重、基因多态性、免疫状态、血脂等;药物因素包括药物的剂量、半衰期、亲脂程度等;环境因素包括饮酒史、饮食、烟草、毒素等^[8,16,22]。

3 生物标志物

3.1 临床上常用的生物标志物

临床上常用的 4 种传统生物标志物包括丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(total bilirubin, TBiL)^[23]。

3.1.1 ALT。ALT 作为评估肝功能的最主要指标,其具有较高的特异度和灵敏度,是目前适用性最高的肝功能评价指标,常用于区分肝损伤的类型。在肝细胞损伤中,与 ALP 相比,转氨酶升高更为显著,通常为正常上限值(upper limits of normal, ULN)的 3 倍或以上^[24]。欧洲肝病协会在 2019 年发布的 DILI 指南中再次将 ALT 作为最主要的评价指标^[25]。虽然 ALT 有很高的特异度和灵敏度,但其作为 DILI 的标志物也有以下缺点:非肝内损伤时,血清 ALT 升高会对 DILI 诊断有所干扰,如肌肉损伤时血清 ALT 水平同样会升高^[26];ALT 升高不能区分 DILI 还是其他肝脏疾病本身因素所引起的肝损伤^[27];某些药物本身会促进或抑制 ALT 释放,如非诺贝特^[28-29];ALT 活性还受机体自身的因素影响,肥胖者的血清 ALT 水平会显著升高^[30]。

3.1.2 AST。AST 作为 ALT 的一个补充的实验室检验指标^[30-31],其灵敏度和特异度低于 ALT,因为 AST 在心脏和肌肉中均有表达,临床上常把 ALT 和 AST 的比值用于排除肝外因素的影响^[32],但是 AST 并不能作为 DILI 的生物标志物。

3.1.3 ALP。ALP 对诊断胆汁淤积性肝损伤和重症 DILI 有指导作用^[33],但是在一些骨骼疾病和妊娠状态下其水平同样升高^[34],需联合 ALT 一起使用。在胆汁淤积性肝损伤中,相较于转氨酶,ALP 水平升高更为显著,通常为 ULN 的 3 倍以上^[34]。

3.1.4 TBiL。TBiL 不能单独作为 DILI 的诊断标志物,但是其更能直接反映肝功能变化情况^[35],但需先排除机体自身红细胞溶解、胆红素结合功能障碍等血液系统疾病或其他

能引起 TBiL 升高的情况^[36],根据相关文献报道,TBiL 升高提示肝脏胆红素清除障碍,患者预后较差^[37]。因此,TBiL 水平变化能反映患者的预后情况。

3.2 其他生物标志物

3.2.1 微小 RNA(microRNA, miRNA)。研究发现一些非编码 RNA,如 miRNA,其在 DILI 中呈高表达,在肝损伤时可发生转录等活动^[38],使其有可能成为 DILI 的诊断标志物。目前研究最多的为 miR-122^[39],其是一种在肝脏中大量表达的 miRNA,主要来源于肝脏单核细胞和 Kupffer 细胞,约占肝脏总 miRNA 的 70%^[40]。miR-122 在肝细胞中大量表达且在其他细胞中呈低表达甚至不表达,说明了其在肝脏中具有特异性,目前 miR-122 是国内外研究的热点^[41-42]。有大量前瞻性研究表明,早期出现 ALT 升高的肝损伤患者,其循环中 miR-122 有 70%~90% 的概率能够预测肝损伤患者的预后^[39,43]。有研究证实,在非 APAP 诱导的 DILI 测试中,尽管存活者组和非存活者组 miR-122 均升高,但在 DILI 存活者组中 miR-122 的值高于非存活者组^[44],提示在 DILI 发病的过程中,miR-122 的值有预测患者预后的作用。在肝损伤早期,循环中的 miR-122 对肝脏疾病的灵敏度和特异度均明显高于 AST 和 ALT,有望成为早期检测肝损伤的生物标志物^[45]。但在健康人群中,机体的 miR-122 的水平存在变异^[46],将 miR-122 转化为临床诊断标志物仍需要进一步研究。

3.2.2 谷氨酸脱氢酶(glutamate dehydrogenase, GLDH)。在 DILI 患者的循环中,检测到有两种线粒体大分子的水平升高,包括 GLDH 和线粒体 DNA(mitochondrion DNA, mtDNA)^[47],两者均定位于线粒体基质,只有当线粒体严重损伤至足以破坏线粒体膜时才会释放^[48-49]。有研究发现,当摄入过量 APAP 后,GLDH 和 mtDNA 升高,表明患者出现了类似于小鼠的线粒体损伤^[48],这提示 DILI 可能是由线粒体膜改变引起的。由于 GLDH 比 ALT 和 AST 更具有肝脏特异性^[50],且 GLDH 水平在不同年龄和性别之间是没有差异的^[51],因此其可以用于区分肝损伤和肌肉损伤。GLDH 在一些缺血性或者充血性肝病、无肝损伤的某些药物(消胆胺)使用的情况下,可能出现一过性的升高^[51],但并不影响 GLDH 作为诊断早期 DILI 的生物标志物。有文献报道,GLDH 在预测肝损伤进展和死亡率方面的灵敏度和预测价值都较差^[37,42],故而认为 GLDH 在预测 DILI 预后方面无明显帮助^[43,48]。

3.2.3 角蛋白 18(keratin 18, K18)。K18 是一种细胞骨架蛋白,其本该存在于细胞中,但在 APAP 导致的 DILI 患者的循环中也检测到 K18 升高^[52],在使用过量的 APAP 或者治疗剂量的抗结核药物治疗后,出现短暂性 ALT 升高的患者循环中,可检测到 K18 有所升高^[53]。因为 K18 在预测 DILI 的受试者工作特征曲线下面积为 0.947^[40],因此在 DILI 的诊断中具有较高的灵敏度和特异度。但是有研究报道,在缺氧性肝炎^[54]、酒精性肝病^[55-56]、非酒精性脂肪性肝炎^[57]患者的血浆中发现 K18 均显著升高。Llewellyn 等^[58]发表了一项包括 GLDH 在内的 7 种有希望成为生物标志物的

研究,发现 GLDH、K18 和 miR-122 的 3 种生物标志物组合用于检测肝损伤,其灵敏度、特异度和 ALT 单独使用时近乎一样,并没有表现出优于 ALT 单独使用的优势。

3.3 肝再生的生物标志物进展

肝脏具有较强的自我修复能力,在肝损伤发生时就存在肝脏自我再生,所以测定肝再生的生物标志物成为国内外的研究焦点,肝再生对急性肝损伤和急性肝衰竭患者的生存期及预后极为重要,提示肝再生的生物标志物有作为预测预后和生存率的作用^[59]。有研究报道,肝衰竭幸存者的肝组织中增殖细胞核抗原染色程度高于非幸存者^[60]。甲胎蛋白在幸存者中比非幸存者或者其他预后较差的患者中更高^[61],但是只有在肝损伤的后期才会出现升高,而在早期应用价值较低。研究发现,甲胎蛋白在急性肝衰竭患者中比单纯的肝损伤患者更高^[46],这在临床上就很难得到解释。其他研究提出来的肝再生标志物如白细胞衍生趋化蛋白 2^[62]、丁酸^[63]和磷脂酸^[64],还需要大量的研究来验证其诊断价值。此外胆红素、凝血酶原时间等能反映再生和恢复的传统临床实验室肝功能指标与死亡率相关^[65],但是由于这些指标只有在完全肝损伤和治疗变得困难之后才出现升高,因而应用意义不大。

4 小结

综上所述,目前较为明确发病机制的只有 APAP 导致的 DILI,尽管研究人员过去发现的生物标志物扩展了学者对 DILI 的机制理解,但是针对 DILI 的诊断依然是一个挑战。随着更多不同新药的上市,就需要不同的生物标志物进行辅助诊断。因此,需要有更多前瞻性研究去发现不同具有灵敏度和特异度高的生物标志物。

参考文献:

- [1] SHEN T,LIU Y,SHANG J,et al.Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China[J].Gastroenterology,2019,156(8):2230-2241.
- [2] CHALASANI N,BONKOVSKY HL,FONTANA R,et al.Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study[J].Gastroenterology,2015,148(7):1340-1352.e7.
- [3] TUJIOS SR,LEE WM.Acute liver failure induced by idiosyncratic reaction to drugs: challenges in diagnosis and therapy[J].Liver Int,2018,38(1):6-14.
- [4] SUK KT,KIM DJ.Drug-induced liver injury: present and future[J].Clin Mol Hepatol,2012,18(3):249-257.
- [5] OU P,CHEN Y,LI B,et al.Causes, clinical features and outcomes of drug-induced liver injury in hospitalized patients in a Chinese tertiary care hospital[J].Springerplus,2015,4:802.
- [6] BREU AC,PATWARDHAN VR,NAYOR J,et al.A multicenter study into causes of severe acute liver injury[J].Clin Gastroenterol Hepatol, 2019,17(6):1201-1203.
- [7] GALVIN Z,MCDONOUGH A,RYAN J,et al.Blood alanine amino-transferase levels >1,000 IU/l-causes and outcomes[J].Clin Med (Lond), 2015,15(3):244-247.
- [8] KATAREY D,VERMA S.Drug-induced liver injury[J].Clin Med (Lond), 2016,16(Suppl 6):s104-s109.
- [9] CHEN S,PAN H,CHEN Y,et al.Association between genetic polymorphisms of NRF2, KEAP1, MAFF, MAFK and anti-tuberculosis

- drug-induced liver injury: a nested case-control study[J].Sci Rep, 2019,9(1):14311.
- [10] MICHNA E,DUH MS,KORVES C,et al.Removal of opioid/acetaminophen combination prescription pain medications: assessing the evidence for hepatotoxicity and consequences of removal of these medications[J].Pain Med,2010,11(3):369-378.
- [11] LI X,WANG L,LI D,et al.Dyslipidemia is a risk factor for the incidence and severity of drug-induced liver injury (DILI): a retrospective population-based study in China[J].Med Sci Monit,2019,25: 3344-3353.
- [12] WILKES JM,CLARK LE,HERRERA JL.Acetaminophen overdose in pregnancy[J].South Med J,2005,98(11):1118-1122.
- [13] MOSEDALE M,WATKINS PB.Drug-induced liver injury: advances in mechanistic understanding that will inform risk management[J].Clin Pharmacol Ther,2017,101(4):469-480.
- [14] HALEGOUA-DE MARZIO D,NAVARRO VJ,et al.Drug-induced hepatotoxicity in humans[J].Curr Opin Drug Discov Devel,2008,11(1): 53-59.
- [15] MCGILL MR,JAESCHKE H.Biomarkers of drug-induced liver injury: progress and utility in research, medicine, and regulation[J].Expert Rev Mol Diagn,2018,18(9):797-807.
- [16] FONTANA RJ.Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspectives[J].Gastroenterology,2014,146(4):914-928.
- [17] HODGMAN MJ,GARRARD AR.A review of acetaminophen poisoning[J].Crit Care Clin,2012,28(4):499-516.
- [18] TIRMENSTEIN MA,NELSON SD.Acetaminophen-induced oxidation of protein thiols. Contribution of impaired thiol-metabolizing enzymes and the breakdown of adenine nucleotides[J].J Biol Chem, 1990,265(6):3059-3065.
- [19] JAESCHKE H,BAJT ML.Intracellular signaling mechanisms of acetaminophen-induced liver cell death[J].Toxicol Sci,2006,89(1):31-41.
- [20] JAESCHKE H,MCGILL MR,RAMACHANDRAN A.Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity [J].Drug Metab Rev,2012,44(1):88-106.
- [21] REAL M,BARNHILL MS,HIGLEY C,et al.Drug-induced liver injury: highlights of the recent literature[J].Drug Saf,2019,42(3):365-387.
- [22] ROBLES-DIAZ M,MEDINA-CALIZ I,STEPHENS C,et al.Biomarkers in DILI: one more step forward[J].Front Pharmacol,2016,7:267.
- [23] BENICHOU C.Criteria of drug-induced liver disorders. report of an international consensus meeting[J].J Hepatol,1990,11(2):272-276.
- [24] FISHER K,VUPPALANCHI R,SAXENA R.Drug-induced liver injury[J].Arch Pathol Lab Med,2015,139(7):876-887.
- [25] European Association for the Study of the Liver.EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury[J].J Hepatol,2019,70(6): 1222-1261.
- [26] SENIOR JR.Alanine aminotransferase: a clinical and regulatory tool for detecting liver injury-past, present, and future[J].Clin Pharmacol Ther,2012,92(3):332-339.
- [27] GHANY MG,FELD JJ,CHANG KM,et al.Serum alanine aminotransferase flares in chronic hepatitis B infection: the good and the bad [J].Lancet Gastroenterol Hepatol,2020,5(4):406-417.
- [28] EDGAR AD,TOMKIEWICZ C,COSTET P,et al.Fenofibrate modifies transaminase gene expression via a peroxisome proliferator activated receptor alpha-dependent pathway[J].Toxicol Lett,1998,98(1-2):13-23.
- [29] THULIN P,RAFTER I,STOCKLING K,et al.PPARalpha regulates the hepatotoxic biomarker alanine aminotransferase (ALT1) gene