

• 专家论坛 •

药物性肝损伤的流行病学

李晓芸, 唐洁婷

上海交通大学医学院附属仁济医院, 上海市消化疾病研究所,
上海市脂肪性肝病诊治研究中心, 上海 200001

摘要: 药物性肝损伤(DILI)的发病率逐年上升,目前已成为临床常见的肝病之一,受到全世界范围的广泛关注。已知多种药物,包括中草药和膳食补充剂均可导致各种类型的急慢性肝损伤,重者可出现急性肝衰竭,导致死亡或接受肝移植。就 DILI 的全球流行情况及常见可疑药物的分布进行了阐述。

关键词: 化学性与药物性肝损伤; 流行病学研究; 回顾性研究; 前瞻性研究

基金项目: 上海交通大学医学院附属仁济医院临床科研创新培育基金(PYI20-05)

中图分类号: R575

文献标志码: A

文章编号: 1001-5256(2021)11-2510-05

Epidemiology of drug-induced liver injury

LI Xiaoyun, TANG Jietao. (Shanghai Research Center for Diagnosis and Treatment of Fatty Liver Disease, Shanghai Institute of Digestive Disease, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200001, China)

Abstract: The incidence rate of drug-induced liver injury (DILI) is increasing year by year, and DILI has become one of the common liver diseases in clinical practice and has attracted the attention of the whole world. It is known that a variety of drugs, including Chinese herbal medicine and dietary supplements, can cause various types of acute or chronic liver injury, and acute liver failure may occur in severe cases, leading to death or liver transplantation. This article elaborates on the global prevalence of DILI and the distribution of common suspected drugs.

Key words: Chemical and Drug-Induced Liver Injury; Epidemiologic Studies; Retrospective Studies; Prospective Studies

Research funding: Clinical Research Innovation Cultivation Fund of Renji hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (PYI20-05)

药物性肝损伤(DILI)是人体暴露于特定药物后由药物本身或其代谢产物对肝脏的直接或间接作用而引起的肝损伤^[1]。DILI是最常见且最严重的药品不良反应之一,是新药终止临床试验或撤市的主要原因。临床上,DILI可表现为目前已知的各种急性、亚急性或慢性肝损伤类型,严重程度可从无症状的肝酶升高到暴发性肝衰竭甚至死亡^[2]。目前已知 1100 多种药物具有潜在肝毒性,主要包括化学药物、生物制剂、中草药、保健品、膳食补充剂(herbals and dietary supplements, HDS)等^[3]。本文主要介绍 DILI 的全球流行病学研究及发生现状。

1 流行病学

DILI 的流行病学研究最早始于 20 世纪 90 年代初,英国综合医疗数据库(GPRD)的回顾性研究首次报道了 DILI 的发生率。随后,法国和冰岛等基于人群的前瞻性研究显示,DILI 在普通人群中的发生率为 13.9/10 万~19/10 万,比先前预计的高出 6~8 倍^[4-5]。

尽管从已报道的流行病学研究中可以大致了解 DILI 的全球发生概况(具体见表 1),然而,值得注意的是,受研究类型、人口分布、药物种类、诊断标准、报告机制等诸多因素的影响,DILI 的真实发生率通常很难确定,实际的发生率可能高于目前的报道。

1.1 流行病学研究

1.1.1 基于 GPRD 的回顾性研究 GPRD 的回顾性研究是 DILI 领域最早的流行病学相关的经典研究。1985 年—1993 年,多项病例对照研究^[6-13]基于 GPRD 的回顾性资料报道了不同可疑药物导致 DILI 的发生率。这些研究^[11-13]基于数据库的数据分别分析了不同可疑药物导致 DILI 的风险,如非甾体抗炎药、抗生素和抑酸药等。结果显示,异烟肼和氯丙嗪导致的 DILI 发生率最高,分别为 434/10 万和 133/10 万,西咪替丁(22.7/10 万)和阿莫西林-克拉维酸(22.5/10 万)导致 DILI 的风险也较高,而雷尼替丁、氟氯西林和非甾体抗炎药诱发 DILI 的风险则相对较低(小于 10/10 万)。2004 年,De Abajo 等^[14]基于 GPRD 再次进行了病例对照研究,报道 DILI 在人群中的发生风险。但不同于 20 世纪的研究方法,该研究并非以诱发 DILI 的不同可疑药物来分析,而是采用

DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.11.002

收稿日期:2021-08-31;修回日期:2021-08-31

通信作者:唐洁婷, start_tjt@msn.com

表1 全球 DILI 流行病学现状

研究	研究类型	持续年份	年发病率	DILI 总数 (例)	女性 (%)	主要年龄分布(岁)	慢性患者 (%)	肝细胞型/胆汁淤积型/混合型 (%)	病死率 (%)	主要诱发 DILI 药物 (%)
冰岛	前瞻性	2010 年—2011 年	19.1/10 万	96	56.25	40~59	7	42/32/26	1.04	抗 菌 药 物 (37.0)、HDS (16.0)、非甾体抗炎药(6.0)
法国	前瞻性	1997 年—2000 年	13.9/10 万	34	64.7	≥50		47.1/20.6/26.5	5.88	抗感染药物(25.0)、精神药物 (22.5)、降血脂药物(12.5) 和 非甾体抗炎药(10.0)
美国	前瞻性	2004 年—2013 年	2.7/10 万 成年人, 特拉华州	899	59		18	54/23/23	6	抗菌药物(45.4)、HDS(16.1)、心血管系统药物(9.8)、中枢神经系统药物(9.1)
西班牙	前瞻性	1994 年—2004 年	3.42/10 万	461	48.65	≥60	10.31	57.8/20.0/22.2	5.38	阿莫西林-克拉维酸(13.23)、结核病药物(6.95)、依溴替丁 (4.93)
瑞典	回顾性	1970 年—2004 年	2.4/10 万	784	57.7			52.2/26.3/21.5	9.18	抗生素(27.04)、非甾体抗炎药 (4.85)、麻醉药(1.91)
印度	回顾性	1997 年—2008 年		313	42		0.32		17.3	结核病药物(57.8)、苯妥英钠 (6.7)、奥氮平(5.4)、氨苯砜 (5.4)
日本	回顾性	1997 年—2006 年		1676	57	50~69		59/20/21	0.4	抗生素(14.3)、精神药物和神 经 系 统 药 物 (10.1)、HDS (10.0)
中国	回顾性	2012 年—2014 年	23.80/10 万	25 927	49.17	40~59	13	51.39/20.31/28.30	0.39	传统中药或 HDS(26.81)、抗结 核药物(21.99)、抗肿瘤药物或 免疫调节剂(8.34)、抗感染药 物(6.08)

计算机搜集特发性肝病患者的病史信息,并随机抽取了 5000 例非肝病患者作为对照。研究显示,1994 年—1999 年英国普通人群中急性 DILI 的年发生率约为 2.4/10 万,其中服用氯丙嗪、硫唑嘌呤、柳氮磺胺吡啶患者的 DILI 发生率最高(约 1/1000 服药者),服用抗癫痫药卡马西平、丙戊酸的患者中每 5000 人约有 1 人存在 DILI 风险,服用氟氯西林和阿莫西林-克拉维酸的 DILI 患病风险分别为 1/39 000 服药者和接近 1/10 000 服药者,且联合使用两种或两种以上的肝毒性药物会使 DILI 风险增加 6 倍。

由于其回顾性特征,加之数据库缺乏非处方药和草药及 HDS 的规范化登记,病例数量有限及缺乏死亡患者的医疗记录等局限性,这些研究很难反映 DILI 的真实发生情况。

1.1.2 基于人群的前瞻性研究

鉴于基于 GPRD 回顾性研究的局限性,随后,基于人群的前瞻性研究在全球的不同国家开展,以了解 DILI 的发生情况。通常,基于人群的前瞻性研究比回顾性研究报道的 DILI 发生率更高、更接近真实水平。

1.1.2.1 法国 2002 年,法国报道一项持续 3 年、调查 8.1 万人的前瞻性研究^[5],旨在评估 DILI 在普通人群中的发病率和严重程度。结果显示,DILI 在法国普通人群

的年发生率为 13.9/10 万,这至少是自发报告推算的 16 倍。进一步亚组分析显示非甾体抗炎药、抗感染药物、精神药物和降血脂药物是导致 DILI 的最常见药物,其中 12% 的 DILI 患者需要住院治疗,6% 的患者死亡。

1.1.2.2 冰岛 2013 年,冰岛一项基于人群的前瞻性研究^[4],以 ALT>3×正常值上限(ULN)或 ALP>2×ULN 作为 DILI 的生化诊断标准,结果显示,DILI 在普通人群中的年发生率为 19.1/10 万。冰岛的研究包括了整个国家全部居民可靠的处方记录和 DILI 病史。其中,导致 DILI 最常见的原因是阿莫西林-克拉维酸,肝毒性风险最高的药物分别为硫唑嘌呤(1/133)和英夫利昔单抗(1/488),且住院患者 DILI 的患病率明显高于门诊患者。

1.1.2.3 美国 Vega 等^[15]在特拉华州开展了美国第一项基于人群的前瞻性研究。研究显示,美国普通人群中 DILI 的年发生率为 2.7/10 万,其中抗生素(36%)和 HDS(43%)是导致 DILI 的主要药物。不难发现,美国报道的 DILI 发生率低于其他地区和国家报道的数据,其原因可能为此研究仅限于亚专科医生监测,且 DILI 的肝脏生化诊断标准更为严格,要求 ALT>5×ULN,这比法国(ALT>2×ULN)和冰岛(ALT>3×ULN)研究中的 ALT 诊断阈值更高。

1.1.3 基于住院患者的 DILI 流行病学研究

除了基于人群的研究,针对住院患者的前瞻或回顾性 DILI 流行病学相关研究也在全球范围内开展。

1.1.3.1 前瞻性研究 日本一项收集来自 27 个医院、包括 307 例 DILI 患者的前瞻性研究显示,诱发 DILI 最常见的药物分别为抗炎药(11%)、抗菌药(11%)、抗癌药(10%)、HDS(9%)、胃肠系统药物(9%)、精神病药物和神经系统药物(8%)和中草药(6%)。其中 64% 为肝细胞损伤型,20% 为混合型,16% 为胆汁淤积型。53% DILI 患者的潜伏期小于 30 天^[16]。

来自图卢兹大学中心实验室(法国)的一项前瞻性研究^[17]显示,1997 年住院患者中 DILI 的发生率为每周 6.6/1000。

瑞士有研究^[18]显示,入院时 DILI 的患病率为 0.7%,住院期间 DILI 的总发生率为 1.4%,其中抗肿瘤药物和抗结核药物是住院患者中 DILI 最常见的两种药物。

最近,哥伦比亚一项单中心前瞻性研究^[19]表明,6% 肝酶升高的住院患者患有 DILI,且抗感染药物(如异烟肼、利福平、呋喃妥因)和抗惊厥药物(苯妥英、丙戊酸)是最常见的致病因素。

2005 年—2007 年 Suk 等^[20]在韩国 17 家大学附属医院开展了亚洲第一项对于 DILI 的前瞻性研究。这项研究报道 DILI 相关住院率为 12/10 万,其中 HDS 是导致肝损伤的主要原因(>72%)。

1.1.3.2 回顾性研究 最近,我国一项大规模、多中心、回顾性研究^[21]共纳入了 2012 年—2014 年来自 308 家医院总计 25 927 例 DILI 患者。研究报道我国综合性医院和专科医院住院患者 DILI 诊断率,并以此为依据估算了我国普通人群 DILI 的发生率。结果显示,我国普通人群中 DILI 的年发生率至少为 23.80/10 万,高于西方国家报道的数据。进一步分析流行病学特征显示,确诊 DILI 患者中,50.83% 为男性,49.17% 为女性,男女比例约为 1.03:1;其中 51.39% 的 DILI 为肝细胞型,20.31% 为胆汁淤积型,28.30% 为混合型,总病死率为 0.39%;关于引起 DILI 的药物,传统中药或 HDS(26.81%)、抗结核药物(21.99%)、抗肿瘤药物或免疫调节剂(8.34%)是我国 DILI 最主要的原因。此外,研究还发现,13% 的患者为慢性 DILI,23.38% 的患者在发生 DILI 时合并有病毒性肝炎、脂肪肝等基础肝病,且这些患者的肝损伤更为严重,发生肝衰竭和死亡的风险更大。

1.1.4 基于肝病患者的 DILI 流行病学研究 据瑞典一家肝病专科门诊统计,1995 年—2005 年在就诊的 1164 例肝病患者中,至少 6.6% 的患者可能患有 DILI,以此估计 DILI 年发生率为 2.3/10 万,且抗生素为引起 DILI 的最首位原因^[22]。

黄疸患者中因药物引起急性肝损伤的发生率为 2%~10%。Björnsson 等^[23]调查显示 2.3% 的严重黄疸患者患有 DILI。美国新发黄疸患者中 DILI 发生率约为 4%,其中多数病例是由于服用对乙酰氨基酚而引起,其他药物引起的特异质型 DILI 仅占 0.7%^[24]。

此外,许多研究也关注急性肝衰竭(ALF)患者中 DILI 的患病率。在瑞典,DILI 是导致 ALF 的重要原因,由对乙酰氨基酚引起的 DILI 约占 42%,其他药物约占 15%^[25]。Ostapowicz 等^[26]统计美国 39% 的 ALF 由对乙酰氨基酚引起。随后,Reuben 等^[27]在北美开展的一项多中心、前瞻性研究也报道了类似的患病率,在 1198 例 ALF 患者中,有 133 例(11%) ALF 患者伴有特异质型 DILI,涉及 60 多种药物,其中抗菌药是最常见的致病因素(46%)。相比未进行肝移植术的 ALF 患者较低的生存率(27.1%)而言,成功接受肝移植手术的 ALF 患者的生存率显著提高(42.1%),且与胆红素基线水平、凝血酶原时间/国际标准化比值和终末期肝病模型评分呈相关性。Goldberg 等^[28]的回顾性队列研究同样显示,DILI 是导致 ALF 最常见的原因,对乙酰氨基酚是最常见的药源性 ALF 诱因(56%),其次为草药和抗菌药。

1.2 引起 DILI 的药物 上世纪流行病学研究^[29]发现,氯丙嗪、异烟肼、阿莫西林和西咪替丁是导致 DILI 的前 4 位药物。目前,抗菌药仍然是全球引起特异质型 DILI 的主要原因,例如西方国家常用的阿莫西林-克拉维酸和亚洲国家抗结核药物的使用^[30-31]。在英国和美国,对乙酰氨基酚是引起 DILI 的最主要药物,此外,新型药物如英夫利昔单抗、免疫检查点抑制剂以及 HDS 的使用具有明显的“时代效应”^[4]。在印度,抗结核药物引起的 DILI 是 ALF 的主要原因,很大一部分是由于印度拥有全世界 22.7% 的结核患者,四种一线抗结核药物中的三种药物(异烟肼、利福平和吡嗪酰胺)都具有潜在的肝毒性。

HDS 的潜在肝毒性越来越受到重视。亚洲各国由 HDS 引起的 DILI 比例差别较大,日本为 15%,中国约为 27%,新加坡为 71%。韩国最近一项研究^[20]报道,HDS 导致的 DILI 年发生率约为 12/10 万。美国药物性肝损伤协作网络(DILIN)估计 HDS 导致的 DILI 从 2004 年—2005 年的 7% 上升为 2013 年—2014 年的 20%,在 DILIN 中已排名第二,仅次于抗菌药物^[32]。在冰岛的前瞻性研究中,HDS 引起的 DILI 也占到 16%^[4]。在我国,由 HDS 引起的 DILI 占比达 26.81%^[21]。迄今,已有超过 100 种中草药制剂被证实存在肝毒性^[33]。其中肝毒性证据水平最高的草药是吡咯生物碱、石蚕属植物等^[34]。吡咯生物碱对肝脏的损害主要表现为肝脏静脉闭塞性疾病,即肝窦阻塞综合征(sinusoidal obstruction syndrome,SOS)。吡咯生物碱在世界范围内已引起

8000 多例 SOS 病例,是 SOS 的主要病因之一,亟需寻找生物标志物以便及早确诊^[35]。

2 宿主相关风险因素

DILI 的宿主相关风险因素主要包括年龄、性别、种族、酒精、妊娠、营养不良等,其他如药物、环境因素、基础疾病等也是重要的影响因素。

2.1 年龄 一般而言,DILI 的发生率随年龄增长而升高,尤其对于某些药物(如阿莫西林-克拉维酸、呋喃妥因、氟氯西林)而言,高龄可能会增加 DILI 的发生风险^[36]。这可能和高龄人群的药代动力学发生改变相关。除了易感性的增加,年轻患者更常发生肝细胞损伤型 DILI,老年患者更易发生胆汁淤积型 DILI,且与 DILI 持续/慢性肝脏生化异常的风险增加相关^[37]。与成年人相比,儿童对 DILI 似乎没有明显的易感性,儿童所占 DILI 病例大多不到 10%,中枢神经系统药物(如抗癫痫药和精神药物)是引起儿童 DILI 的常见诱因^[38]。

2.2 性别 现普遍认为,与男性相比,女性患 DILI 的风险更高^[20,22,39],尤其对于特定的药物如米诺环素和呋喃妥因而言^[14,40],女性易感性增加,且有证据认为女性 DILI 患者进展为 ALF 的风险更高^[41]。但也有多项研究显示^[5,37],男女性患 DILI 的风险无差异,性别并非引起 DILI 的风险因素,但仍需要更多前瞻性研究的证据。

2.3 遗传易感性 越来越多研究^[42]表明,遗传易感性可能是 DILI 的重要决定因素。人类白细胞抗原(HLA)基因型和药物代谢酶的基因多态性与 DILI 的患病风险显著相关。例如,N-乙酰转移酶、UDP 葡萄糖醛酸转移酶和谷胱甘肽 S-转移酶等药物代谢酶的异常活性明显增加亚洲人群因抗结核药物导致 DILI 的风险,但在白种人群中未见相关性^[43]。HLA 的多态性可能是不同群体对特定药物诱发 DILI 易感性存在差异的原因。

2.4 酒精和妊娠 酒精摄入是特定药物如异烟肼、甲氨蝶呤和氟烷导致 DILI 的风险因素^[43]。尽管 Roussel Uclaf 因果关系评估量表(RUCAM)将妊娠作为胆汁淤积/混合型 DILI 的风险因素,但仅有限证据支持孕妇更易患 DILI 这一观点,妊娠是否为 DILI 的独立风险因素仍有待进一步探究^[35]。

3 总结和展望

鉴于 DILI 在普通人群中的发生率较低,且临床表型复杂,诊断具有挑战性,开展多中心、大样本量的前瞻性研究,建立大型 DILI 数据库和样本库,对于了解 DILI 流行病学的真实现状,促进 DILI 的发病机制探索、早期发现、预防和管理具有重要的意义。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:李晓芸负责撰写论文;唐洁婷负责拟定写

作思路,指导撰写文章并最后定稿。

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 [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7): 950-966; quiz 967. DOI: 10.1038/ajg.2014.131.
- [2] ANDRADE RJ, CHALASANI N, BJÖRNSSON ES, et al. Drug-induced liver injury [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 58. DOI: 10.1038/s41572-019-0105-0.
- [3] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.11.002.
中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(11): 1752-1769. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.11.002.
- [4] BJÖRNSSON ES, BERGMANN OM, BJÖRNSSON HK, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(7): 1419-1425. e1-3; quiz e19-20. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.006.
- [5] SGRO C, CLINARD F, OUAZIR K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: A French population-based study [J]. *Hepatology*, 2002, 36(2): 451-455. DOI: 10.1053/jhep.2002.34857.
- [6] JICK H, DERBY LE, GARCÍA RODRÍGUEZ LA, et al. Liver disease associated with diclofenac, naproxen, and piroxicam [J]. *Pharmacotherapy*, 1992, 12(3): 207-212.
- [7] DERBY LE, JICK H, HENRY DA, et al. Cholestatic hepatitis associated with flucloxacillin [J]. *Med J Aust*, 1993, 158(9): 596-600. DOI: 10.5694/j.1326-5377.1993.tb137624.x.
- [8] DERBY LE, JICK H, HENRY DA, et al. Erythromycin-associated cholestatic hepatitis [J]. *Med J Aust*, 1993, 158(9): 600-602. DOI: 10.5694/j.1326-5377.1993.tb137625.x.
- [9] GARCÍA RODRÍGUEZ LA, STRICKER BH, ZIMMERMAN HJ. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid [J]. *Arch Intern Med*, 1996, 156(12): 1327-1332. DOI: 10.1001/archinte.1996.00440110099013.
- [10] GARCÍA RODRÍGUEZ LA, WALLANDER MA, STRICKER BH. The risk of acute liver injury associated with cimetidine and other acid-suppressing anti-ulcer drugs [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1997, 43(2): 183-188. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1997.05268.x.
- [11] JICK H, DERBY LE. A large population-based follow-up study of trimethoprim-sulfamethoxazole, trimethoprim, and cephalexin for uncommon serious drug toxicity [J]. *Pharmacotherapy*, 1995, 15(4): 428-432.
- [12] DERBY LE, GUTTHANN SP, JICK H, et al. Liver disorders in patients receiving chlorpromazine or isoniazid [J]. *Pharmacotherapy*, 1993, 13(4): 353-358.
- [13] GARCÍA RODRÍGUEZ LA, WILLIAMS R, DERBY LE, et al. Acute liver injury associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the role of risk factors [J]. *Arch Intern Med*, 1994, 154(3): 311-316. DOI: 10.1001/archinte.1994.00420030117012.
- [14] de ABAJO FJ, MONTERO D, MADURGA M, et al. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: A population based case-control study [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2004, 58(1): 71-80. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2004.02133.x.
- [15] VEGA M, VERMA M, BESWICK D, et al. The incidence of drug-and herbal and dietary supplement-induced liver injury: Preliminary findings from gastroenterologist-based surveillance in the population of the state of Delaware [J]. *Drug Saf*, 2017, 40(9):