

# 解读 ACG 临床指南： “特异质型药物性肝损伤的诊断和管理”\*

茅益民

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( 200001 )

**摘要** 2014 年 6 月美国胃肠病学会( ACG )发布了全球首个关于药物性肝损伤( DILI )的临床指南:“特异质型药物性肝损伤的诊断和管理”,其内容涵盖了特异质型 DILI( IDILI )的危险因素、诊断、鉴别诊断和治疗等各方面,同时对草药和膳食补充剂( HDS )引起的 DILI 和慢性肝病患者的 DILI 问题进行了专门的讨论。指南对规范 DILI 的临床诊断和治疗具有重要价值,为 IDILI 患者提供了最佳管理建议。但目前 DILI 领域研究的证据质量较弱,临床医师应在指南框架指导下,充分考虑患者可能的个体化差异,作出最佳临床决策。

**关键词** 药物性肝损伤; 特异质型药物性肝损伤; 诊断; 管理; 指南

## Understanding of ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-induced Liver Injury

MAO Yimin. Shanghai Institute of Digestive Disease, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai ( 200001 )

**Abstract** The American College of Gastroenterology ( ACG ) released the first clinical guideline for drug-induced liver injury ( DILI ) in June, 2014: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury ( IDILI ), which includes all aspects of IDILI, such as risk factors, diagnosis, differential diagnosis and treatment. The guideline discusses especially the issues on herbal and dietary supplements ( HDS ) induced liver injury and DILI in patients with chronic liver disease. The guideline is of great value for standardizing the clinical diagnosis and treatment, providing the best recommendations for management of the patients with DILI. Since the evidence of research in the field of DILI is relatively weak at this moment, the clinicians should consider the possible individual difference of the patients under the frame of guideline for making the best clinical decision.

**Key words** Drug-Induced Liver Injury; Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury; Diagnosis; Management; Guideline

来自美国 LiverTox 网站( [www.livertox.nih.gov](http://www.livertox.nih.gov) )和中国 HepaTox 网站( [www.hepatox.org](http://www.hepatox.org) )的数据显示,目前已知可引起肝损伤的药物涉及各类处方药、非处方药、草药和膳食补充剂( HDS )<sup>[1-2]</sup>。药物性肝损伤( drug-induced liver injury, DILI )可引起几乎目前已知所有的急性、亚急性和慢性肝损伤类型,即使是同一种药物在不同人群中应用,所致肝损伤的特点有时也不尽相同。因此,在目前缺乏特异性诊断方法的背景下,复杂的药物种类、可能导致的不同肝损伤类型和人群的异质性,给 DILI 诊断和治疗的临床实践带来了严峻的挑战<sup>[3]</sup>。

2014 年 6 月,美国胃肠病学会( American College of Gastroenterology, ACG )发布了全球首个关于 DILI 的临床指南:“特异质型药物性肝损伤( idiosyncratic DILI, IDILI )的诊断和管理”<sup>[4]</sup>( 以下简称“指南” ),这对规范 DILI 的临床诊断和治疗具有重要指导意义。

### 一、关于指南的适用范围

按发病机制, DILI 传统上常分为固有型和特异质型。然而,近年这两种 DILI 的区分正在逐渐模糊。前者通常被认为是由药物或其代谢产物对肝脏的直接毒性所致,最典型、最常见的药物就是对乙酰氨基酚( APAP ),发生肝损伤的风险、频率和严重程度往往与可疑药物的剂量呈正相关,动物模型可以复制,具有可预测性的特点。因此,固有型

DILI 的发生常与患者所服用的可直接引起肝毒性的药物有关。然而,临床上有时能遇见以下情况,大部分服用某特定药物的患者并无肝损伤发生,但小部分易感患者服用后出现肝损伤,这是 IDILI 的特点,肝损伤的发生往往与这些易感者的代谢或过敏特异质相关,对所服药物的剂量无明确依赖性,动物模型无法复制,临床上也无法预测。

由于 APAP 所致 DILI 的临床表现易于鉴别,因此,本指南主要适用于由其他处方药、非处方药和 HDS 引起的 IDILI,这类 IDILI 的临床特点包括潜伏期、病程、损伤严重程度等差异性较大,临床上也更难诊断和治疗。

## 二、关于指南推荐的强度和相关证据的质量

指南依据循证医学证据共提出 13 条推荐意见。采用改良 GRADE 系统将证据的推荐强度分为强烈推荐和有条件推荐。证据质量分为高、中、低和非常低四个等级。遗憾的是,纵观指南中提出的 13 条推荐意见,无论是强烈推荐(大部分)还是有条件推荐,所引用证据的质量无一例外均为“低水平证据”或“非常低水平证据”,因此,对指南的正确解读需持谨慎、客观的态度。目前证据质量的现状,一方面说明基于 IDILI 的临床研究尚不充分,另一方面也提示我们需开展更多高质量的临床研究,为 IDILI 患者的临床诊治提供最佳管理建议。

## 三、关于 IDILI 发生的危险因素

IDILI 发生的危险因素涉及遗传因素,如人类白细胞抗原(HLA)、药物代谢酶的基因多态性以及非遗传因素,如宿主、环境、特定药物因素等。

指南并未针对遗传危险因素作详细阐述,但近年从遗传背景层面预测特定个体对某种药物肝毒性易感性的研究正在广泛开展,并取得了一定的进展,如 HLA 基因多态性与特定人群对一些药物引起肝毒性的易感性增加相关<sup>[5]</sup>,使用氟氯西林的患者 HLA-B\*5701 位点发生突变,则其发生 DILI 的风险可增加 80 倍<sup>[6]</sup>。但这些生物标记物能否用于临床,尚需大样本、设计良好的临床研究验证。

对于非遗传危险因素,指南中进行了一定程度的讨论。年龄因素,如儿童个体常见中枢神经药物、抗菌药物引发的 DILI;女性患者较易出现米诺环素、甲基多巴、双氯芬酸、呋喃妥因、奈韦拉平等引起的 DILI;糖尿病是否增加 DILI 的风险,基础和临床研究的结论并不一致;酗酒可增加个体对

APAP、甲氨蝶呤、抗结核药等药物引发的 DILI 的易感性。

关于 IDILI 发生的危险因素,目前并无证据证明某一个因素是所有类型 DILI 的主要危险因素。因此,指南未提出任何推荐意见。但我们应注意到,有证据提示年龄、性别、酗酒等可能与某些特定药物的肝毒性风险增加有关。

## 四、关于 DILI 的诊断和鉴别诊断

由于缺乏特异性的诊断学生物标记物,DILI 的诊断是一个极具挑战性的问题。逻辑上,建立 DILI 诊断的必要条件首先是确认肝损伤的存在;其次,经因果关系判定肝损伤归因于可疑药物的应用而非其他病因<sup>[7]</sup>。

尽管肝脏特异性不强,且界定是否存在肝损伤的丙氨酸氨基转移酶(ALT)正常值应如何确定目前仍有争议,但在多数情况下,ALT 水平升高仍被认为是可以反映肝细胞损伤的一个敏感生物标记物。因此,根据肝细胞受损情况,可将 DILI 分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型和混合型,并可通过计算 R 值来大致判断。 $R = (ALT/ULN) / (ALP/ULN)$ ,ULN 为正常上限值,ALP 为碱性磷酸酶。当临床上出现的肝损伤以 ALT 升高为主要表现, $ALT \geq 3 ULN$ ,且  $R \geq 5$  时,可界定为肝细胞损伤型;当肝损伤以 ALP 升高为主要表现,ALT 可正常或升高不明显, $ALP \geq 2 ULN$ ,且  $R \leq 2$  时,可界定为胆汁淤积型;而当出现的肝损伤既有肝细胞损伤的表现,同时存在胆汁淤积的表现, $2 \leq R \leq 5$  时,为混合型。需注意的是,不同药物可引起相同类型的肝损伤,同种药物在不同个体中也可能引起不同类型的肝损伤。

因果关系评估是建立 DILI 诊断的重要环节,直接决定了肝损伤是由药物还是非药物因素所引起。迄今,罗素优克福因果关系评估方法(Roussel-Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM)量表和美国药物性肝损伤协作网络提出的结构性专家诊断程序(structured expert opinion process, SEOP)是评估 DILI 因果关系最主要的两种方法,但各有其局限性和适用性,哪种方法更为理想,目前尚有争议<sup>[8]</sup>。SEOP 尽管被认为是疑似患者确诊 DILI 的“金标准”,但因其复杂的操作程序而无法在临床实践中推广,因此,即使是本指南也明确不推荐其用于临床实践。RUCAM 量表尽管在所有量表中认可度最高,但存在再激发的权重过重、对乙醇等参数的界

定不明确、灵活性和重复性差等缺陷<sup>[9]</sup>。目前对于 RUCAM 量表在评估因果关系中的价值,虽然普遍认为其不宜作为 DILI 的惟一诊断工具,但仍可提供一种诊断框架指导疑似患者的评估,且适合非肝病专业的医师应用。

由于 DILI 可引起几乎目前已知的所有急性、亚急性和慢性肝损伤类型,如急性肝功能衰竭( ALF )、自身免疫性肝炎样表现、急性病毒性肝炎样表现、胆汁淤积性肝炎、肝细胞脂肪变、慢性肝炎、肝硬化、胆管消失综合征甚至肝脏血管病变和肝脏良性或恶性肿瘤等,因此,临床上 DILI 需与各种急慢性肝脏疾病进行鉴别诊断。基于详细病史、血液生化学检查、影像学检查、肝组织学检查等的排除性诊断,是目前 DILI 诊断的基本策略。然而,对任何一例疑似 DILI 的患者,进行所有肝脏疾病病因的排查,不仅耗时,费用也很高,且在临床实践中也不切实际。基于目前的诊疗现状,指南中提出的根据 R 值进行分类排查,有助于更高效率地系统排查导致肝损伤的可能病因,进行鉴别诊断。指南中的推荐意见 1 和 2,为临床实践中针对不同肝损伤类型如何进行相关病因的排查、鉴别,提供了指导性策略:

**推荐意见 1 对疑似肝细胞损伤型或混合型 DILI 患者:**

(1)应采用标准的血清学和 HCV RNA 检测,以排除急性病毒性肝炎(甲型、乙型和丙型)和自身免疫性肝炎(强烈推荐,非常低水平证据)。

(2)由于目前可用的商业试剂不稳定,因此不推荐常规进行抗戊型肝炎病毒 IgM 抗体检测。但近期有流行区旅游史等高度可疑的临床病史时,应考虑检测(条件性推荐,非常低水平证据)。

(3)如典型的病毒性肝炎已被排除或临床表现为非典型性的淋巴细胞增多和淋巴结病,提示病毒感染为潜在病因时,建议进行急性巨细胞病毒,急性 Epstein-Barr 病毒或急性单纯性疱疹病毒感染的检测(强烈推荐,非常低水平证据)。

(4)有相关临床表现时,应考虑排除 Wilson's 病合并 Budd-Chiari 综合征的可能性(强烈推荐,低水平证据)。

**推荐意见 2 对疑似胆汁淤积型 DILI 患者:**

(1)应常规进行超声或 CT 扫描等腹部影像学检查,以排除胆道病变(强烈推荐,低水平证据)。

(2)腹部影像学检查未发现明确胆道疾病证据

的患者,应作原发性胆汁性肝硬化的血清学检测(强烈推荐,低水平证据)。

(3)内镜逆行胆管造影应仅限于常规影像学检查无法排除嵌顿型胆总管结石、原发性硬化性胆管炎或胆管恶性肿瘤的患者(强烈推荐,非常低水平证据)。

尽管已有研究探讨了 DILI 常见的组织学特征,但目前尚未发现某种组织学特征是 DILI 特异性的<sup>[10]</sup>,因此,单纯依靠肝脏活组织检查,尚无法作出 DILI 的诊断。对临床疑似 DILI 的患者,开展肝脏活组织检查主要是用以证实其他诊断或排除其他可能的原因,以最终确认临床疑似的 DILI。当然,通过肝脏活组织检查也可提供病变严重程度的重要信息,对预后判断有重要价值。指南中对何时进行肝脏活组织检查也作了明确的推荐意见:

**推荐意见 3 何时进行肝脏活组织检查:**

(1)当自身免疫性肝炎仍为可能病因,且考虑使用免疫抑制剂治疗时,应行肝脏活组织检查(强烈推荐,低水平证据)。

(2)以下几种情况时可考虑肝脏活组织检查:

①尽管停用可疑药物,但肝脏生化指标仍继续上升或出现肝功能恶化征象时(强烈推荐,非常低水平证据);

②尽管停用可疑药物,但肝细胞损伤型 DILI 在起病后 30~60 d ALT 水平降低幅度未超过峰值的 50% 以上,胆汁淤积型 DILI 在起病后 180 d ALP 水平降低幅度未超过峰值的 50% 以上(条件性推荐,非常低水平证据);

③DILI 存在继续使用或再次暴露于可疑药物的情况(强烈推荐,非常低水平证据);

④如肝脏生化指标异常持续超过 180 d,则应行肝脏活组织检查以评估是否存在慢性肝病或慢性 DILI(条件性推荐,非常低水平证据)。

**五、关于再激发**

对某些(并非全部)药物而言,初次接触药物时肝损伤可能较轻,但再激发时损伤可能发生更快,程度也更重,甚至可能致命<sup>[11]</sup>。因此,对于曾经导致 DILI 的可疑药物,原则上应避免再接触。由于事先未认识到药物的毒性反应等因素,临床上再激发有可能发生。因此,一旦诊断为 DILI 并明确了可疑药物,作为临床医师应告知患者再激发可能带来的风险。从因果关系评估的角度考虑,尽管再激发有

助于 DILI 的诊断和危险因素的认识,但除非患者无其他可用的替代药物进行治疗,否则不提倡进行再激发。指南中对此问题,有专门的推荐意见:

**推荐意见 4** 除非原发疾病威胁患者生命且无其他合适的替代药物,应禁止或避免肝损伤药物再暴露,尤其是初始肝损伤时氨基转移酶显著升高者(如  $>5$  ULN,符合 Hy's 法则或伴黄疸)(强烈推荐,低水平证据)。

#### 六、关于治疗

发生 DILI 后,最主要的治疗措施是停用相关可疑药物。但早期停药是否可阻止肝损伤向 ALF 进展,目前尚无证据支持。在临床实践中,是否停用可疑药物,需权衡药物治疗原发疾病的获益和引起严重肝损伤的风险。尽管指南中未提出明确的停用可疑药物的标准,但美国食品药品监督管理局(FDA)新近建议在药物临床试验过程中的停药标准可作为参考,此标准有助于避免因机体对药物的适应而停药,并可避免因不适当的停药而影响原发疾病的治疗。肝损伤达到下列任何一项指标,临床上应考虑立即停用可疑药物:

(1)血清 ALT 或天冬氨酸氨基转移酶(AST)  $>8$  ULN;

(2)ALT 或 AST  $>5$  ULN,持续 2 周;

(3)ALT 或 AST  $>3$  ULN,且总胆红素  $>2$  ULN 或国际标准化比率(INR)  $>1.5$ ;

(4)ALT 或 AST  $>3$  ULN,伴逐渐加重的疲劳、恶心、呕吐,右上腹痛或压痛,发热,皮疹和(或)嗜酸性粒细胞  $>5\%$ 。

指南中关于停药的推荐意见为:

**推荐意见 5** 疑似 DILI 患者,特别是当肝脏生化指标迅速升高或有肝损伤证据时,应立即停用可疑药物(强烈推荐,低水平证据)。

在针对 DILI 的药物治疗中,N-乙酰半胱氨酸(NAC)是目前被美国 FDA 批准用于治疗 APAP 过量引起固有型 DILI 的惟一解毒药物。在一项包括 DILI 亚组的 NAC 治疗非 APAP 所致 ALF 的随机安慰剂对照试验中,尽管未达到主要终点(提高总生存期),但早期肝性脑病(I-II 期)患者有显著改善:NAC 组不接受移植者存活率为 52%,显著高于安慰剂组的 30%;病因为 DILI 的亚组( $n=42$ )中,NAC 组和安慰剂组生存率分别为 58% 和 27%<sup>[12]</sup>。尽管美国 FDA 至今尚未批准 NAC 用于治疗非 APAP

引起的 DILI,但美国肝病研究学会(AASLD)“急性肝功能衰竭诊疗指南(2012 版)”推荐 NAC 用于毒蕈和 DILI 所致 ALF 的治疗。由于已证实儿童非 APAP 所致 ALF 中使用 NAC 生存率较低<sup>[13]</sup>,指南明确不推荐 NAC 用于儿童患者。

激素是否应用于 DILI 导致的 ALF,目前尚缺乏随机对照试验,因此,无足够的证据支持。指南中关于药物治疗的推荐意见为:

**推荐意见 6** 对 IDILI,无论是否伴有 ALF,尚无确定的治疗药物。但对伴有早期 ALF 的成人患者,可考虑应用 NAC,其安全性良好,一些证据显示对伴有早期肝性脑病的患者有效(条件性推荐,低水平证据)。

**推荐意见 7** 对严重 DILI 导致 ALF 的儿童患者,不推荐使用 NAC(强烈推荐,低水平证据)。

反观国内,保肝降酶药种类繁多,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。异甘草酸镁在其增加急性 DILI 适应证的注册试验中显示出较好的获益,2014 年 9 月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。因此,开展针对 DILI 的设计良好、有足够样本量的随机对照干预性临床研究,建立高质量的证据,是今后发展的重要方向。

#### 七、关于 HDS 引起的肝损伤

近年,HDS 引起的肝损伤越来越受到关注。来自美国药物性肝损伤临床协作网络(DILIN)的数据显示,HDS 导致肝损伤的比例显著增加,至 2012 年已增至 20%,成为引起 DILI 的第二大原因,尤其是健美塑身保健品(常含促蛋白合成类固醇成分)和减肥保健品(可能含西布曲明、酚酞等成分)<sup>[14]</sup>。在美国,HDS 的监管和药品有着很大的差别。HDS 无需通过临床前毒理学的安全性试验,也无需像药物一样进行严格、规范的安全性或有效性的临床试验,因此,其上市不需要得到 FDA 批准,且上市后也无需医师处方,患者可随处自行购得,增加了滥用 HDS 引起 DILI 的风险。

与一般化学结构明确的药物不同,HDS 往往成分复杂,通常很难鉴别出导致 DILI 的成分。而且,草药中的固有成分、污染物、微生物以及重金属等均可能成为引起肝损伤的原因。尽管如此,诊断和治疗 HDS 所致肝损伤的总体思路,还是应参照普通

药物。

由于目前 HDS 引起 DILI 的问题日益突出,因此,指南中将其作为专门的章节列出阐述,并有 3 条推荐意见与此相关:

**推荐意见 8** 应鼓励患者告知医师 HDS 的应用史,同时提醒患者膳食补充剂并非如处方药那样经过严格的安全性和有效性试验(强烈推荐,低水平证据)。

**推荐意见 9** 对疑似 HDS 引起的肝损伤,可采用与 DILI 相同的方法进行诊断,即必须通过详细的病史采集以及适当的实验室检查和肝胆影像学检查除外其他原因引起的肝损伤。如排除其他病因,且近期有应用 HDS 史,则有助于作出 HDS 引起肝损伤的诊断(强烈推荐,低水平证据)。

**推荐意见 10** 疑似 HDS 肝损伤时,应停用所有 HDS,并监测肝损伤恢复情况(强烈推荐,低水平证据)。

与国外 HDS 一词相对应的国内术语,应至少包括中药、天然药和保健品。尽管国内尚缺乏中药、天然药和保健品导致 DILI 的系统性流行病学数据,但也应引起我们的关注和重视。目前,已证实有明确肝毒性的中药包括吡咯双烷生物碱、土三七、何首乌等数十种,而且,除导致急性肝损伤外,不乏导致包括肝窦阻塞综合征、肝硬化等在内的慢性 DILI 的报道。加强我国对中药、天然药和保健品所致 DILI 的监管、研究,应摆上议事日程。

## 八、关于慢性肝病( CLD )患者的 DILI 问题

在临床实践中,排除其他原因导致的 CLD 是 DILI 诊断的基本策略。反之,在因果关系评估的 RUCAM 量表中一旦合并 CLD,将导致评分降低而遗漏 DILI 的诊断,而事实上,CLD 患者本身具有发生 DILI 的风险。因此,在处理有 CLD 背景的患者时,如何鉴别肝损伤真正的病因、如何建立 DILI 的诊断和进行有效的鉴别诊断,给临床医师带来了很大的挑战。由于有些药物可引起慢性 DILI,其临床表现、实验室检查结果等与其他 CLD 相比无特征性,因此,对具体案例仔细分析药物暴露史、潜伏期、临床生化、影像学和组织学特点、停药后肝损伤的转归等情况,将有助于 CLD 患者 DILI 的诊断和鉴别诊断。

CLD 是否会影响药物的吸收、代谢、分布、排泄,在原 CLD 病因上叠加药物因素后,是否会影响

肝损伤和内在保护机制等,目前尚需更多证据,但理论上不排除这种可能性,至少对某些特定药物而言,可能引起 CLD 患者 DILI 易感性增加或肝损伤加重,导致不良临床结局。因此,对 CLD 患者,最大程度规避 DILI 风险的策略是,应谨慎用药,尤其是已知报道过的可引起肝损伤的药物,用药前需全面评估治疗获益和潜在风险,且治疗后应定期评估 DILI 的风险,并严密监测和随访。

在 CLD 患者中如何对 DILI 进行诊断和治疗是一个极为复杂的问题,指南中同样将其作为专门的章节列出阐述,并有 3 条推荐意见与此相关:

**推荐意见 11** 在 CLD 患者中建立 DILI 的诊断需持高度可疑态度,并应排除其他更常见的引起急性肝损伤的病因,包括基础肝脏疾病发作(强烈推荐,低水平证据)。

**推荐意见 12** CLD 患者使用潜在肝毒性药物时,应根据具体案例对推荐治疗方法进行全面的风险/获益权衡(强烈推荐,低水平证据)。

**推荐意见 13** CLD 患者接受具有潜在肝损伤风险的药物时,尚无特别肝脏生化实验监测方案可推荐。应建议患者及时报告任何新发症状,如巩膜黄染、腹部不适/腹痛、恶心/呕吐、瘙痒以及尿黄等。此外,应每 4~6 周监测一次肝脏生化指标,特别是在应用潜在肝损伤药物的最初 6 个月内(强烈推荐,非常低水平证据)。

总之,目前 ACG 颁布的指南,对规范 DILI 的临床诊断和治疗具有重要价值,为 IDILI 患者提供了最佳管理建议。但我们应清楚地认识到,目前 DILI 领域研究的证据质量较弱,在临床实践中,对指南的运用不应盲目、机械地照搬。临床医师应在指南框架指导下充分了解、考虑患者可能的个体化差异,作出最佳临床决策。尽快开展更多高质量的涉及 DILI 自然史、诊断和干预性的临床和转化研究,是今后重点努力的方向,只有这样,才能将 DILI 的临床诊治和管理推向一个新的高度。

## 参考文献

- 1 Hoofnagle JH, Serrano J, Knoben JE, et al. LiverTox: a website on drug-induced liver injury [ J ]. Hepatology, 2013, 57 ( 3 ): 873-874.
- 2 茅益民. HepaTox: 促进中国药物性肝损伤临床和转化