

doi: 10.3969/j.issn.1005-0264.2021.08.026

2021 APASL 药物性肝损伤共识指南解读*

于艳卉¹ 江 锋^{2△} 薛 婧¹ 李文京¹

1. 北京中医药大学第一临床医学院 (北京, 100700) 2. 北京中医药大学东直门医院消化科

摘 要 2021 年 2 月 27 日, 亚太肝病研究学会 (APASL) 在线发表了《药物性肝损伤: APASL 共识指南》, 对药物性肝损伤 (DILI) 的流行病学、诊断、治疗及预防做了简要说明, 包括有关 DILI 的最新循证医学证据。基于亚太地区结核病的高发病率及草药和膳食补充剂的普遍使用, 该指南特别强调了由于抗结核药、传统草药和膳食补充剂的使用而引起的 DILI, 对亚太地区 DILI 的诊断与治疗提供了指导意见。临床实践中, 应在指南指导下, 针对患者的具体病情, 制定最佳临床诊疗方案。

关键词 药物性肝损伤; 诊断; 治疗; 指南解读

中图分类号 R575

文献标志码 C

Interpretation on 2021 APASL Consensus Guidelines: Drug-induced Liver Injury

YU Yan-hui¹, JIANG Feng^{2△}, XUE Jing¹ et al. 1. The First Clinical Medical College, Beijing University of Chinese Medicine; 2. Department of Gastroenterology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine (Beijing, 100700) China.

Abstract On February 27, 2021, the Asia Pacific Society for the Study of Liver Diseases (APASL) published online "Drug-induced liver injury: APASL consensus guidelines", which provides a concise account of the epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention of DILI, including the latest evidence-based evidence on DILI. Based on the high prevalence of tuberculosis and the widespread use of herbal and dietary supplements in the Asia-Pacific region, the guidelines specifically emphasize DILI due to anti-tuberculosis agents and traditional and complementary medicine use in Asia, providing guidance on the diagnosis and treatment of DILI in the Asia-Pacific region. In clinical practice, the best clinical diagnosis and treatment plan should be formulated for the specific condition of the patient under the guidance of the guidelines.

Key Words: drug-induced liver injury; diagnosis; treatment; guidelines interpretation

药物性肝损伤 (DILI) 是指由各类处方或非处方的化学药物、传统中药、天然药、生物制剂、保健品、替代补充剂及其代谢产物乃至辅料等引起的肝损伤, 其可引起各种急、慢性肝病, 导致肝衰竭甚至死亡。目前已可知可引起肝损伤的药物种类繁多, 由于缺乏具体的特异性客观诊断方法, 给 DILI 的预防、临床诊断、治疗与管理造成了严峻的挑战^[1]。2021 年 2 月 27 日, 亚太肝病研究学会 (APASL) 发表了《药物性肝损伤: APASL 共识指南》^[2]。指南对 DILI 的流行病学、危险因素及预后、诊断和因果关系评估、治疗及预防等方面提出了许多建议, 具有很强的指导意义, 本文就该指南的主要内容进行解读。

1 流行病学、危险因素及预后

亚洲地区 DILI 发病率较世界其他地区更高, 这主要与亚洲国家高发病率的结核病治疗药物的肝毒性以及传统草药和膳食补充剂 (HDS) 的普遍使用有关。指南重点强调了治疗结核病的一线药物是引起 DILI 的主要原因^[3], 传统草药和 HDS

同样可能会具有肝毒性, 以提醒临床医生在使用结核病治疗药物、传统草药和 HDS 时提高警惕, 谨慎选择用药。

药物相互作用方面, 指南强调包括抗结核药物和抗逆转录病毒药物在内的一些药物会增加药物相互作用的风险, 进一步增加肝毒性。因此, 临床治疗选择药物时, 要筛查患者是否有肝损伤, 尽可能选择对肝脏更安全的药物, 并定期复查肝功能, 从源头上降低 DILI 风险。

宿主相关风险因素方面, 年龄可能是年长者胆汁淤积型 DILI 发病率较高的危险因素, 而女性、妊娠、种族和长期饮酒被认为是发生 DILI 的危险因素。此外, 代谢综合征、肥胖症等合并症也会增加患病的风险。由于我国慢性肝病患者众多, 结核病的发病率也很高, 这就意味着存在慢性肝病等基础病的同时, 进行抗结核治疗会增加发展为 DILI 的风险, 同时也会增加不良后果和死亡的风险。

DILI 的预后和自然病程也非常多样, 可从无症状到自限

* 基金项目: 国家科技重大专项 (No. 2018ZX10725509-002), 国家中医临床研究基地业务建设第二批科研专项课题 (No. JDZX2015181); △ 通讯作者, E-mail: jiangfengtc@163.com

性疾病到严重肝损伤进而导致急性肝衰竭。研究表明,多达 10% 的 DILI 患者会发展成严重的疾病,导致死亡或进行移植,但也有部分患者可能发展为慢性 DILI,慢性 DILI 已被视为特异质型 DILI 的一个潜在后果^[4],对此临床上应加大关注,积极治疗,进行宣教,可以在应用有肝毒性药物的同时进行保肝治疗,减轻肝损伤程度,改善预后。

2 诊断和因果关系评估

2.1 诊断

由于缺乏病理诊断性的血清学标志物,目前 DILI 的诊断仍属于排他性诊断,需要根据临床病史和表现,合理选择血液检查、肝脏影像学检查和肝活检甚至是基因检测等排除肝损害的其他可能原因,该指南鉴别思路基本与既往指南一致。有些患者随意大量服用保健品、偏方,且就诊时隐瞒病史,给临床诊断与治疗带来一定的阻碍。因此,反复询问病史,以获得完整的药物摄入史尤其重要。与欧洲肝病学会指南一样,该指南同样强调了基因检测的意义和价值,推荐当基因检测有助于患者的准确诊断和管理时,建议使用人类白细胞抗原基因分型。

指南明确了 DILI 诊断的肝脏生化学阈值,推荐用 R 值来进行肝细胞损伤型、胆汁淤积型和混合型的临床分型,特别指出了某些药物具有标志性的损伤模式,例如对乙酰氨基酚、异烟肼引起肝细胞损伤,卡托普利、红霉素造成胆汁淤积型损伤,而依那普利则引起混合型损伤^[5],这为临床分型、诊断及治疗提出了很好的指导建议,但是许多药物可能具有多种损伤,需要进一步结合病史、表现进行鉴别诊断,不可一味照搬指南建议。

2.2 因果关系评估

DILI 的因果关系评估方法主要有 RUCAM 因果关系评估法、临床诊断量表(CDS)、结构性专家意见程序、日本标准等方法。指南比较各个评估方法后,推荐 RUCAM 因果关系评估法作为疑似 DILI 患者的首选因果关系评估方法。

再激发阳性可作为诊断 DILI 的一种辅助手段,但要考虑到重新引入药物所带来的可能风险,若风险收益比低,则不推荐在实践中使用已导致肝损伤的药物故意再激发,目前再激发方式仍待大量试验进行验证。

新的生物标志物研究不断推进,但目前尚未进行验证。因此,建议验证新型生物标志物,以便早期识别、诊断及检测特异质型 DILI。在一项国际合作研究中^[6],对 microRNA-122、总角蛋白 18、巨噬细胞集落刺激因子受体等 14 种 DILI 生物标志物候选物的自然变异性和性能特征进行了对照研究,大多数生物标志物均发生了显著性改变。通过纳入总角蛋白 18 和巨噬细胞集落刺激因子受体水平,可以改善使用终末期肝病模型对 DILI 患者进行肝移植或肝衰竭死亡的预测。

3 抗结核药的 DILI

亚太地区结核病发病率高,一线抗结核药物大多具有肝毒性,使得抗结核药物成为引起急慢性肝衰竭的重要原因。由于种族、社会经济状况、病毒性肝炎的流行情况不同,亚洲国家发病率普遍高于西方国家。

指南强调,抗结核药物再激发通常不会导致严重肝毒性的复发,可重新引入作为诊断的辅助手段,但是临床医生需要定期检测肝功能,避免引起严重的后果。最近的两项研究阐明了白细胞端粒长度和人白细胞抗原(HLA)-B 和 HLA-DQB1 的 5-羟甲基胞嘧啶(5-hmC)作为抗结核药 DILI 诊断生物标志物的作用^[7,8],但是尚缺乏更多临床数据验证。

基于亚太地区肝病患病率高这一事实,指南建议在开始抗结核治疗之前,应对所有患者进行基线乙型肝炎表面抗原、抗丙型肝炎病毒和肝生化检查以及腹部超声检查,提前发现肝功能异常患者,及早进行预防,减少 DILI 的危险因素。由于大多数肝毒性发生在开始治疗的前 2 个月,因此,若有危险因素,指南强调前 2 个月需要加强检测,每 2 周监测一次肝生化检查,此后可以每月进行一次肝脏生化测试,直到治疗结束。这为临床医生抗结核治疗期间检测肝功能的具体选择提供了重要指导。

4 伴有非酒精性脂肪性肝病和慢性肝病的 DILI

某些临床常用药物,如他莫昔芬、阿米诺酮、甲氨蝶呤等,有可能引起脂肪肝和慢性肝病,但许多证据来自动物实验研究,尚需大样本、设计良好的临床研究验证^[9]。

由于慢性肝病发病率不断增加,加之慢性肝病患者发生新的 DILI 的易感性,人群中伴有慢性肝病的 DILI 发病人群也不断增加,这就促使临床医生面对慢性肝病患者需要警惕其是否合并 DILI,定期检测,积极排查危险因素,做到早期诊断与及时预防,延缓慢性肝病的进展。

5 传统草药和 HDS 诱发的肝损伤

近年来,不仅在亚洲地区,西方国家数据同样显示草药和 HDS 所引起的 DILI 发病率在不断增长。因此,指南特别强调了 HDS 的风险。目前报道较多的草药包括何首乌、补骨脂、雷公藤、黄药子、小柴胡汤等。其中,指南对含吡咯利西汀生物碱植物(如土三七)进行了重点介绍,其引起的肝损伤类型是肝窦综合征,我国专家现已发布全球首部针对该疾病管理的专家共识^[10],为该病的诊断和治疗提出了很好的指导意见。

HDS 中的固有成分、杀虫剂、除草剂、微生物以及重金属等均可能成为引起肝损伤的原因,许多国家的药物也未受到监管机构的有效监管,其肝脏毒性往往难以得到论证。临床医生应认识到 HDS 是引起肝损伤的潜在相关致病因素,在诊断 HDS DILI 时,特别关注患者 HDS 的服用史。

RUCAM 可能不是 HDS DILI 因果关系评估的最佳选择。考虑到 HDS 的复杂性,在中国国家食品药品监督管理局起草的因果关系评估指南中提出了“证据链方法”^[11,12],该方法是在 RUCAM 量表的基础上,加强中草药应用史询问,结合药物质量检测,构建客观诊断证据链,提高诊断的可靠性,降低误诊率及漏诊率,但是该方法仍待进一步临床验证。

HDS DILI 也是排他性诊断。一经诊断,应立即停用可疑产品,直到肝损伤恢复之前都需要进行肝功能监测。在中国,异甘草酸镁是中国国家食品药品监督管理局批准的可用于治疗急性肝细胞损伤的药物。

6 传统补充医学: 阿育吠陀、瑜伽、尤纳尼、悉达多和顺势疗法引起的肝损伤

作为世界三大传统医学体系之一,阿育吠陀医学与中医学类似,在治疗上也广泛应用草药,有关联合使用草药(AHM)出现肝毒性的报告也逐渐增多。由于缺乏可靠的循证医学证据,与 AHM 相关的 DILI 的发生率不详。

RUCAM 可用于评估 AHM 相关性肝损伤的因果关系。由于草药的复杂性,及目前尚缺乏有关草药及其相关成分潜在肝毒性的临床研究,因此,临床评估时,应尽可能检索和分析相关的顺势疗法(AYUSH)药物。AHM 相关的 DILI 同样是排除性诊断,必要时可进行肝活检。其治疗同特异质型 DILI 一致。

7 DILI 的治疗

7.1 一般措施 早期诊断 DILI、及时停药和避免重复使用致病药物很重要。DILI 诊断后应立即停药,并对患者进行宣教,约 95% 患者可自行改善甚至痊愈;少数发展为慢性,极少数进展为急性肝衰竭(ALF)^[13]。

7.2 药物治疗 指南推荐使用消胆胺加速消除来氟米特诱导的 DILI;左旋肉碱是丙戊酸诱导的肝毒性和高血氨症的解毒剂;N-乙酰半胱氨酸(NAC)对乙酰氨基酚诱导的 DILI 有效,与泼尼松联合使用可改善氟吡汀诱导的 DILI 的肝脏生化和功能;熊去氧胆酸和类固醇对于 DILI 的效果尚缺乏对照试验验证,应严格掌握其适应证,对不同原因的 DILI 采用不同的药物,进行对症治疗。

7.3 关于药物诱导的 ALF 与美国肝病研究协会和欧洲肝病学会指南的观点一致,本指南肯定了肝移植在药物诱导的 ALF 治疗中的价值。研究表明,对于未进行肝移植手术的 ALF 患者,进行大容量血浆置换术后生存期得到了改善。临床治疗中,当肝移植不可行或无法获得时,大容量血浆置换或许是药物诱导 ALF 的一种治疗选择。此外,NAC 的随机对照试验表明,静脉注射 NAC 可提高 ALF 患者的生存期,指南建议成人患者可静脉注射 NAC。这对于临床确定肝移植的手术指征及无法进行肝移植患者的治疗具有指导意义。

8 DILI 的预防

指南指明了肝功能检测在预防、及早诊断及治疗中的预警作用。怀疑和诊断 DILI 的首要征象即是肝酶升高,若存在 DILI 危险因素或长期使用存在肝毒性药物,建议定期进行肝功能检测,可以及早识别和诊断 DILI,最大限度的降低患病风险,减慢进一步发展的进程。指南同样声明对于发展为 DILI 的患者,了解类别效应和交叉反应,有助于患者选择肝毒性最小的替代治疗方案。

9 结语

该指南基于当前 DILI 领域最新研究进展和最佳证据,根据亚太地区特点,针对特异质型 DILI 提出推荐意见,对规范 DILI 的临床诊断、治疗及预后具有重要指导意义,但其仍具有局限性,需要更多循证医学证据的支持,同时应加强对非处方药的监管、药物生产过程中的质量保证、临床功效和安全性研

究以及上市后药物警戒的监督。临床实践中,应在指南指导下,针对患者不同阶段的病情,制定最佳临床诊疗方案。

参考文献

- [1] 茅益民. 重视对药物性肝损伤的临床研究[J]. 实用肝脏病杂志 2014, 17(6): 561-563.
- [2] Devarbhavi H, Aithal G, Treeprasertsuk S, et al. Asia Pacific Association of Study of Liver. Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of Study of Liver consensus guidelines[J]. Hepatol Int, 2021, 27.
- [3] Björnsson HK, Björnsson ES, Avula B, et al. Ashwagandha-induced liver injury: A case series from Iceland and the US Drug-Induced Liver Injury Network[J]. Liver Int 2020, 40(4): 825-829.
- [4] Hayashi PH, Fontana RJ. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury[J]. Semin Liver Dis, 2014, 34(2): 134-144.
- [5] Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity[J]. N Engl J Med 2006, 354(7): 731-739.
- [6] Church RJ, Kullak-Ublick GA, Aubrecht J, et al. Candidate biomarkers for the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury: An international collaborative effort[J]. Hepatology 2019, 69(2): 760-773.
- [7] Udomsinsprasert W, Chanhom N, Suvichapanich S, et al. Leukocyte telomere length as a diagnostic biomarker for anti-tuberculosis drug-induced liver injury[J]. Sci Rep 2020, 10(1): 5628.
- [8] Li Y, Ren Q, Wu D, et al. Combined 5-hydroxymethylcytosine content of human leucocyte antigen-B and human leucocyte antigen-DQB1 as novel biomarker for anti-tuberculosis drug-induced liver injury[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2020, 127(3): 234-240.
- [9] Bessone F, Dirchwolf M, Rodil MA, et al. Review article: drug-induced liver injury in the context of nonalcoholic fatty liver disease—a physiopathological and clinical integrated view[J]. Aliment Pharmacol Ther 2018, 48(9): 892-913.
- [10] Zhuge Y, Liu Y, Xie W, et al. Chinese Society of Gastroenterology Committee of Hepatobiliary Disease. Expert consensus on the clinical management of pyrrolizidine alkaloid-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome[J]. J Gastroenterol Hepatol 2019, 34(4): 634-642.
- [11] Xiao X, Tang J, Mao Y, et al. Guidance for the clinical evaluation of traditional Chinese medicine-induced liver injury Issued by China Food and Drug Administration[J]. Acta Pharm Sin B 2019, 9(3): 648-658.
- [12] 中华中医药学会肝胆病分会, 中华中医药学会中成药分会. 中草药相关肝损伤临床诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(5): 835-843.
- [13] 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 实用肝脏病杂志 2017, 20(2): 257-274.

引证本文 于艳卉, 江锋, 薛婧, 等. 2021 APASL 药物性肝损伤共识指南解读[J]. 中西医结合肝病杂志 2021, 31(8): 766-768.

(收稿日期: 2021-03-31 编辑: 肖明中)