

防治指南

药物性肝损伤诊治指南

中华医学会肝病学分会药物性肝病学组

2015 年 10 月

关键词: 肝炎; 中毒性; 诊断; 治疗; 指南

中图分类号: R575.1

文献标志码: B

文章编号: 1001-5256(2015)11-1752-18

Guidelines for the management of drug-induced liver injury

Drug-induced Liver Disease Study Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association

Key words: hepatitis, toxic; diagnosis; therapy; guideline

1 背景

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药(TCM)、天然药(NM)、保健品(HP)、膳食补充剂(DS)及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝损伤^[1-4]。TCM是指在我国中医等传统民族医药学理论指导下生产和使用的各种草药和非草药类的中药材、饮片和中成药。NM是指应用现代医药理论和技术制备的天然药用物质及其制剂。DILI是最常见和最严重的药物不良反应(ADR)之一^[1,5]。重者可致急性肝衰竭(ALF)甚至死亡^[6]。迄今仍缺乏简便、客观、特异的诊断指标和特效治疗手段。

美国于2003年创立了DILI协作网络(DILIN),2004年启动了DILIN前瞻性研究(DILIN-PS)^[2]。2012年发布了LiverTox网站(<http://www.livertox.nih.gov>)^[7]。2014年美国胃肠病学会(ACG)基于有限证据出台了全球首个针对特异质型DILI(IDILI)的临床指南^[3]。我国于2014年发布了中国HepatoTox网站(<http://www.hepattox.org>)^[8]。LiverTox和HepatoTox网站分别记录了近700种和400余种常见药物的肝损伤信息,为临床医生慎重处方具有潜在肝毒性的药物及评估其风险和收益提供了重要依据。

近年来国内有多个非肝病专业学会发布了各自领域的DILI相关专家共识,但相应的证据选择和评估标准欠规范。为提高我国临床医生对DILI的认知并开展相关科研工作,解决诊疗实践中的困惑,中华医学会肝病学分会组织国内有关专家系统总结了国内外的研究进展,力求公正和客观起草了本指南。本指南适用于固有型DILI(intrinsic DILI, InDILI)和IDILI的防治。根据循证医学原则,对涉及DILI临床诊治的部分提出了相关建议。随着DILI研究新证据的确认,指南将适时更新。

doi: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.11.002

收稿日期: 2015-09-24; 修回日期: 2015-09-24。

基金项目: 国家“十二五”重大专项课题(2012ZX09303-001)

本指南采用GRADE系统对推荐意见的级别(表1)和循证医学证据的质量(表2)进行评估。

在形成推荐意见时,不仅考虑到证据的质量,还要权衡干预的利弊与负担、患者偏好和价值观的可变性,以及资源的合理利用、推荐措施的公平性与可实施性等。

表1 GRADE系统推荐强度等级

推荐强度	具体描述
强推荐(1级)	明确显示干预措施利大于弊或者弊大于利
弱推荐(2级)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

表2 GRADE系统证据质量及其定义

证据级别	定义
高质量(A)	非常确信估计的效应值接近真实的效应值,进一步研究也不可能改变该估计效应值的可信度
中等质量(B)	对估计的效应值确信程度中等,估计值有可能接近真实值,但仍存在二者不相同的可能性,进一步研究有可能改变该估计效应值的可信度
低质量(C)	对估计的效应值的可信程度有限,估计值与真实值可能大不相同。进一步研究极有可能改变该估计效应值的可信度
极低质量(D)	对估计的效应值几乎没有信心,估计值与真实值很可能完全不同。对效应值的任何估计都很不确定

2 流行病学

2.1 发病率和流行趋势 在发达国家,DILI发病率估计在1/100 000~20/100 000或更低^[1,9]。2002年法国报道DILI年发病率约为13.9/100 000,2013年冰岛报道DILI年发病率约为19.1/100 000^[1,10]。我国目前报道的DILI发病率主要来自相关

医疗机构的住院或门诊患者^[6, 11-12] 其中急性 DILI 约占急性肝损伤住院比例的 20%^[6]; 由于缺乏面向普通人群的大规模 DILI 流行病学数据, 故尚不清楚 DILI 在人群中的确切发病率。

我国人口基数庞大, 临床药物种类繁多, 人群不规范用药较为普遍, 应用 TCM - NM - HP - DS 等较为随意, 医务人员和公众对药物安全性和 DILI 的认知尚不够, 因此 DILI 发病率有逐年升高趋势^[6]。又由于各地药物种类、用药习惯(剂量和疗程)、ADR 报告制度执行力的差异, 以及不同地区、不同种族及不同人群药物代谢酶的基因多态性等^[9], 使得 DILI 的种类和发病率也可能存在地区差异^[6, 11-12]。

2.2 引起 DILI 的药物 已知全球有 1100 多种上市药物具有潜在肝毒性, 常见的包括非甾体类抗炎药(NSAIDs)、抗感染药物(含抗结核药物)、抗肿瘤药物、中枢神经系统用药、心血管系统用药、代谢性疾病用药、激素类药物、某些生物制剂和 TCM - NM - HP - DS 等^[3, 10]。不同药物可导致相同类型肝损伤, 同一种药物也可导致不同类型的肝损伤, 详细信息参见 LiverTox 和 HepaTox 网站。

在欧美发达国家, NSAIDs、抗感染药物、草药和膳食补充剂(HDS) 是导致 DILI 的常见原因。其中, 对乙酰氨基酚(APAP) 是引起 ALF 最主要的原因^[13-14]。TCM - NM - HP - DS 或 HDS 作为 DILI 的病因在全球越来越受到重视。2013 年冰岛一项前瞻性研究表明该国 HDS 占 DILI 病因的 16%^[1], 美国 DILIN 数据显示 HDS 占 DILI 病因的 20% 以上。国内有报道相关药物涉及 TCM(23%)、抗感染药(17.6%)、抗肿瘤药(15%)、激素类药(14%)、心血管药物(10%)、NSAIDs(8.7%)、免疫抑制剂(4.7%)、镇静和神经精神药物(2.6%) 等^[6]。

国内报道较多的与肝损伤相关的 TCM - NM - HP - DS 有何首乌、土三七, 以及治疗骨质疏松、关节炎、白癜风、银屑病、湿疹、痤疮等疾病的某些复方制剂等。但由于组分复杂, 很难确定究竟是哪些成分引起肝损伤^[3]。我国中成药被要求按照《药品注册管理办法》完成药学、药理、毒理和临床研究, 经严格评审合格后方可批准上市。《药典》规定, 除药食两用的饮片外, 中药饮片均按照处方药进行管理。虽然中成药、中药饮片均须按照《药品生产管理规范》(GMP) 和《药品经营质量管理规范》(GSP) 进行生产和销售, 但中药汤剂和膏方作为处方药, 医生可以开出不同组合的 TCM - NM 而无需批准。此外, 很多属于非处方药的 TCM - NM 和民间 TCM 验方应用十分普遍, 且 HP - DS 更是易于购得。在美国, 绝大多数 HDS 未按照药品标准研发, 无需临床前和临床安全性及有效性验证, 也无需通过食品和药物管理局(FDA) 批准即可上市^[7]。以上因素均增加了滥用 TCM - NM - HP - DS 或 HDS 引起 DILI 的风险。因此, 欧盟已要求 HDS 应严格按照《欧盟传统草药产品指令》注册后方可上市。

2.3 危险因素

2.3.1 宿主因素 包括遗传学因素和非遗传学因素。

遗传学因素主要是指与 DILI 相关药物代谢酶、药物转运蛋白和人类白细胞抗原系统(HLA) 等的基因多态性^[3]。不同种族的患者对 DILI 的易感性可能存在差异^[15]。

非遗传学风险因素众多(如下), 但尚未发现其中任何一种是所有 DILI 的主要风险因素。

(1) 年龄: 高龄可能是 DILI 的重要易感因素^[16]。但冰岛前瞻性研究提示, 高龄患者的处方量增加可能是其 DILI 发生率相对较高的一个因素^[17]。

(2) 性别: 女性可能对某些药物, 如米诺环素、甲基多巴等表现出更高的易感性, 且易于呈现慢性自身免疫性肝炎(AIH) 的特点^[18]。TCM - NM - HP - DS^[19] 引起的肝损伤在女性中也更多见。

(3) 妊娠: 妊娠期 DILI 常见可疑药物有甲基多巴、胍苯达嗪、抗生素、丙基硫氧嘧啶(PTU) 及抗逆转录病毒药物(ART) 等。PTU 可导致孕妇暴发性肝炎, 病死率高^[20], FDA 已给予黑框警示。

(4) 基础疾病: 有慢性肝病基础的患者更易发生 DILI 的证据有限。但一旦发生, 出现肝功能衰竭甚至死亡的风险更高^[21]。有研究提示, HBV 或 HCV 感染可增加 ART 或抗结核药发生 DILI 的风险。人类免疫缺陷病毒(HIV) 感染是某些 DILI 的易感因素, 也是影响 HIV 感染者 DILI 发病率和病死率的重要因素^[22-23]。

自身免疫性肝病也可能增加患者对 DILI 的易感性, 特别是使慢性 DILI 的发生风险增加^[24]。尚不清楚非酒精性脂肪性肝病(NAFLD) 和肥胖是否增加 DILI 的风险^[25]。糖尿病是某些药物引起 DILI 的易感因素, 有研究提示糖尿病与 DILI 严重程度独立相关。肿瘤及心脏病也是慢性 DILI 的可能危险因素^[15]。

2.3.2 药物因素 药物的化学性质、剂量、疗程, 以及药物相互作用常可影响 DILI 的潜伏期、临床表型、病程和结局。一种药物可改变其他药物的吸收、分布、代谢、排泄和药理作用。药物相互作用是临床上 DILI 风险增加不容忽视的因素, 如当抗结核药物与唑类抗真菌药、甲氨蝶呤、抗痉挛药、氟烷或 APAP 等药物同时使用时, DILI 的发生率将增加^[26-27]。中药材种植和炮制等过程中的污染也是增加 DILI 发生风险的重要因素。

2.3.3 环境因素 过量饮酒可能增加度洛西汀、APAP、甲氨蝶呤及异烟肼等引起 DILI 的风险^[3]。吸烟对 DILI 易感性的影响尚不清楚。

3 肝脏对药物毒性的耐受、适应与易感性

耐受性: 是指药物治疗期间未出现肝损伤的生化学证据。

适应性: 是指药物治疗期间出现肝损伤的生化学证据, 但继续用药生化学指标恢复正常。

易感性: 是指在药物治疗过程中甚至停药后出现 DILI, 且不能呈现适应性缓解。

肝脏对药物毒性的耐受、适应与易感性是不同个体对同一药物肝毒性的不同反应。例如, 1968 - 1971 年美国弗吉尼亚州威廉斯堡某医院肺结核爆发^[28], 201 例结核菌素试验阳性者预防性服用异烟肼, 定期监测显示绝大多数患者在疗程中并未出

现血清生化试验异常,即为耐受;有3例在疗程中曾出现血清ALT升高达正常值上限(ULN)的15~30倍,伴TBil>3 mg/dl,但未经停药至1年时检测发现均自行恢复至基线水平,即为适应。在他克林和其他一些药物的临床研究中^[29-31],也发现存在这种不同反应。

4 发病机制

DILI发病机制复杂,往往是多种机制先后或共同作用的结果,迄今尚未充分阐明。通常可概括为药物的直接肝毒性和特异质性肝毒性作用,其过程包括药物及其代谢产物导致的“上游”事件以及肝脏靶细胞损伤通路和保护通路失衡构成的“下游”事件。

药物的直接肝毒性是指摄入体内的药物和(或)其代谢产物对肝脏产生的直接损伤,往往呈剂量依赖性,通常可预测,也称InDILI^[32-33]。药物的直接肝毒性可进一步引起免疫和炎症应答等其他肝损伤机制。

特异质性肝毒性的发生机制是近年的研究热点。药物代谢酶系(细胞色素P450等I相代谢酶系和多种II相代谢酶系)、跨膜转运蛋白(ATP结合盒B11等)及溶质转运蛋白(阴离子转运多肽1B1等)的基因多态性可导致这些酶或转运蛋白功能异常^[34-37],而HLA的基因多态性可导致对某些药物较易产生适应性免疫应答^[38],这些基因多态性及其表观遗传特点可增加宿主对DILI的易感性。药物及其活性代谢产物诱导的肝细胞线粒体受损和氧化应激可通过多种分子机制引起肝细胞损伤和死亡^[39-47]。持久和过强的内质网应激反应(ERSR)将打破非折叠蛋白反应(UPR)对应激的缓解效应,促进DILI进展^[48-52]。药物及其代谢产物可活化多种死亡信号通路,促进细胞凋亡、坏死和自噬性死亡的发生^[53-56]。适应性免疫攻击可能是DILI的最后共同事件。首先,细胞损伤和死亡所产生的危险信号可活化抗原递呈细胞而诱导适应性免疫攻击。其次,许多药物代谢产物可能作为半抗原与宿主蛋白结合形成新抗原。若适应性免疫应答针对新抗原中的宿主蛋白,将导致自身免疫应答;若识别新抗原中药物代谢产物,将导致抗药物免疫应答^[57-63]。此外,适应性免疫应答不仅可以介导IDILI,还可能引起肝外免疫损伤,产生发热和皮疹等全身性表现。炎症应答主要是与免疫激活及一系列相关细胞和分子事件的组合,炎症和药物暴露的相互作用是DILI发病机制的重要假说之一。外源性炎症既是DILI的独立易感因素,也是促使DILI进展的因素^[64];而药物或其代谢产物也可激发肝内炎症应答,促使DILI进展^[64-68]。最后需要指出,药物在启动肝损伤的同时也将激发恢复性组织修复(RTR)^[69-70]。肝损伤启动后,若RTR缺乏则损伤迅速进展,若RTR及时而充分则能限制和逆转肝损伤。因此,RTR是肝损伤进展或消退的内在决定性因素^[70]。

5 DILI的病理

DILI损伤的靶细胞主要是肝细胞、胆管上皮细胞及肝窦

和肝内静脉系统的血管内皮细胞,损伤模式复杂多样,与基础肝病的组织学改变也会有相当多的重叠,故其病理变化几乎涵盖了肝脏病理改变的全部范畴。在某些DILI病例,所用药物与肝损伤类型相对固定;而在大多数DILI病例,仅有某种药物所致肝损伤的个案报告和有限的肝穿刺活组织检查资料。病理学检查应结合患者临床表现和用药史对组织学改变进行评估,同时描述肝损伤的类型和程度,这对于明确诊断至关重要。

DILI病理组织学类型见附表1^[71]。损伤类型有助于判定鉴别诊断方向,因为大多数药物都与一组有限的肝损伤类型存在一定的相关性^[72-74]。损伤类型也可提示病理生理学机制,例如肝细胞弥漫性微泡性脂肪变提示线粒体损伤^[75],肝细胞带状坏死提示有毒性代谢产物或血管损伤^[76]。由于DILI病理学表现的多样性,目前尚无统一的严重程度分级系统可用。附表2^[71]对评估和描述不同肝组织学改变的严重程度提出了一些指导性建议,可供病理诊断时参考。

6 DILI的临床分型和表现

6.1 DILI的临床分型

6.1.1 固有型和特异质型 是基于发病机制的分型。InDILI具有可预测性,与药物剂量密切相关,潜伏期短,个体差异不显著。InDILI已相对少见,除非收益明显大于风险的药物,才能批准上市。IDILI具有不可预测性,现临床上较为常见,个体差异显著,与药物剂量常无相关性,动物实验难以复制,临床表现多样化^[32]。多种药物可引起IDILI^[3,77]。

IDILI又可分为免疫IDILI和遗传IDILI。免疫IDILI有两种表现,一是超敏性,通常起病较快(用药后1~6周),临床表现为发热、皮疹、嗜酸性粒细胞增多等,再次用药可快速导致肝损伤;另一种是药物诱发的自身免疫性损伤,发生缓慢,体内可能出现多种自身抗体,可表现为AIH或类似原发性胆汁性肝硬化(PBC)和原发性硬化性胆管炎(PSC)等自身免疫性肝病,多无发热、皮疹、嗜酸性粒细胞增多等表现。遗传特异质性DILI通常无免疫反应特征,起病缓慢(最晚可达1年左右),再次用药未必快速导致肝损伤^[3,77]。

6.1.2 急性DILI和慢性DILI 是基于病程的分型。本指南采用的慢性DILI定义为:DILI发生6个月后,血清ALT、AST、ALP及TBil仍持续异常,或存在门静脉高压或慢性肝损伤的影像学和组织学证据^[2-3,78]。在临床上,急性DILI占绝大多数,其中6%~20%可发展为慢性^[15,79-81]。有研究显示,急性DILI发病3个月后约42%的患者仍存在肝脏生化指标异常,随访1年约17%的患者仍存在肝生化指标异常^[82]。胆汁淤积型DILI相对易于进展为慢性^[24]。

6.1.3 肝细胞损伤型、胆汁淤积型、混合型和肝血管损伤型

是基于受损靶细胞类型的分类。由国际医学组织理事会(CIOMS)初步建立、后经修订的前三种DILI的判断标准为^[3,77,83]:(1)肝细胞损伤型:ALT≥3×ULN,且R≥5;(2)胆汁淤积型:ALP≥2×ULN,且R≤2;(3)混合型:ALT≥3×

ULN, $ALP \geq 2 \times ULN$ 且 $2 < R < 5$ 。若 ALT 和 ALP 达不到上述标准, 则称为“肝脏生化学检查异常”。 $R = (ALT \text{ 实测值} / ALT \text{ ULN}) / (ALP \text{ 实测值} / ALP \text{ ULN})$ 。在病程中的不同时机计算 R 值, 有助于更准确地判断 DILI 的临床类型及其演变。新近有研究提出“新 R 值 (new R, NR)”, 与 R 的不同是取 ALT 或 AST 两者中的高值进行计算^[84]。胆汁淤积型 DILI 约占 DILI 总数的 30%, 有认为此估算可能偏低^[69]。

肝血管损伤型 DILI 相对少见, 发病机制尚不清楚, 靶细胞可为肝窦、肝小静脉和肝静脉主干及门静脉等的内皮细胞, 临床类型包括肝窦阻塞综合征/肝小静脉闭塞病 (SOS/VOD)^[85-86]、紫癜性肝病 (PH)^[87-88]、布加综合征 (BCS)、可引起特发性门静脉高压症 (IPH) 的肝汇管区硬化和门静脉栓塞、肝脏结节性再生性增生 (NRH) 等^[71]。致病药物包括含吡咯双烷生物碱的草药、某些化疗药、同化激素、避孕药、免疫抑制剂及 ART 等, 其靶向的血管内皮细胞各有不同或存在交叉。例如, SOS/VOD 与肝窦和肝脏终末小静脉内皮的损伤有关, 临床上主要由大剂量放疗^[86]以及含吡咯双烷生物碱的植物如土三七等引起^[85]。土三七等引起的 SOS/VOD 近 10 年来我国已报道 100 余例。应注意感染、免疫紊乱、各种能导致血液高凝、高黏或促血栓形成的因素、微量元素异常及肿瘤等也可引起肝血管损伤, 这些因素可单独或共同起作用。

6.1.4 DILI 相关肝脏良性和恶性肿瘤

6.2 DILI 的临床表现 急性 DILI 的临床表现通常无特异性。潜伏期差异很大, 可短至 1 至数日、长达数月。多数患者可无明显症状, 仅有血清 ALT、AST 及 ALP、GGT 等肝脏生化指标不同程度的升高。部分患者可有乏力、食欲减退、厌油、肝区胀痛及上腹不适等消化道症状^[3, 6]。淤胆明显者可有全身皮肤黄染、大便颜色变浅和瘙痒等。少数患者可有发热、皮疹、嗜酸性粒细胞增多甚至关节酸痛等过敏表现, 还可能伴有其他肝外器官损伤的表现。病情严重者可出现 ALF 或亚急性肝衰竭 (SALF)。

慢性 DILI 在临床上可表现为慢性肝炎、肝纤维化、代偿性和失代偿性肝硬化、AIH 样 DILI、慢性肝内胆汁淤积和胆管消失综合征 (VBDS) 等。少数患者还可出现 SOS/VOD 及肝脏肿瘤等^[77]。SOS/VOD 可呈急性, 并有腹水、黄疸、肝肿大等表现^[77]。

7 实验室、影像和病理检查

7.1 实验室检查 多数 DILI 患者的血常规较基线并无明显改变。过敏体质患者可能会出现嗜酸性粒细胞增高 ($> 5\%$)。需注意基础疾病对患者血常规的影响。

血清 ALT、ALP、GGT 和 TBil 等改变是目前判断是否有肝损伤和诊断 DILI 的主要实验室指标。血清 ALT 的上升较 AST 对诊断 DILI 意义可能更大^[89], 其敏感性较高, 而特异性相对较低, 一些急性 DILI 患者 ALT 可高达 $100 \times ULN$ 以上, 但也应注意某些 DILI 未必出现血清 ALT 显著上升, 如 50% 服用他克林的患者可表现为 ALT 轻度升高, 通常不进展为更严重的肝损伤。

对于 ALP 升高, 应除外生长发育期儿童和骨病患者的非肝源性 ALP 升高。血清 GGT 对胆汁淤积型/混合型 DILI 的诊断灵敏性和特异性可能不低于 ALP。

血清 TBil 升高、白蛋白水平降低和凝血功能下降均提示肝损伤较重。其中, 血清白蛋白水平下降需除外肾病和营养不良等病因, 凝血功能下降需除外血液系统疾病等病因。通常以凝血酶原时间国际标准化比值 (INR) ≥ 1.5 判断为凝血功能下降, 也可参考凝血酶原活动度 (PTA) 等指标加以判断。

7.2 影像检查 急性 DILI 患者, 肝脏超声多无明显改变或仅有轻度肿大。药物性 ALF 患者可出现肝脏体积缩小。少数慢性 DILI 患者可有肝硬化、脾脏肿大和门静脉内径扩大等影像学表现, 肝内外胆道通常无明显扩张。影像学对 SOS/VOD 的诊断有较大价值, CT 平扫见肝肿大, 增强的门静脉期可见地图状改变 (肝脏密度不均匀, 呈斑片状)、肝静脉显示不清、腹水等^[85]。超声、CT 或 MRI 等常规影像学检查和必要的逆行胰胆管造影对鉴别胆汁淤积型 DILI 与胆道病变或胰胆管恶性肿瘤等有重要价值。

7.3 DILI 新的生物标志物 理想的 DILI 生物标志物应有助于判断亚临床 DILI, 提高临床 DILI 的诊断率, 区分 DILI 的严重程度, 鉴别适应性和进展性 DILI, 帮助判断 DILI 的预后等。目前临床常用指标为血清 ALT、ALP、TBil 以及 INR, 尽管可帮助判断 DILI 严重程度及预后, 但对 DILI 诊断缺乏特异性^[3, 84, 90]。

近年报道多种新的与 DILI 相关的血清学、生化学和组织学生物标志物, 如与细胞凋亡相关的细胞角蛋白 18 片段 (CK-18Fr)^[91], 可溶性 Fas 和 FasL (sFas/sFasL), 可溶性 TNF α 和 TNF 受体 (sTNF α /sTNFR), 以及可溶性 TNF 相关性凋亡诱导性配体 (sTRAIL)^[91]; 与细胞坏死相关的如全长 CK-18 (CK-18FL), 高迁移率族 B1 蛋白 (HMGB1)^[91], miR-122 等微小 RNA^[92-97]; 线粒体特异性生物标志物^[91, 97]; 针对 CYPs 等药物代谢酶的循环自身抗体^[84, 96]; 反映胆汁淤积的生物标志物^[98]; 反映对 DILI 易感性的遗传学生物标志物, 如 HLA、药物代谢酶和药物转运蛋白等的基因多态性^[92-93]。但上述标志物对 DILI 诊断均缺乏特异性, 临床应用价值尚需广泛验证。目前发现吡咯-蛋白加合物是诊断土三七引起 SOS/VOD 的重要生物标志物^[85, 99], APAP 有毒代谢产物 N-乙酰基-对-苯醌亚胺 (NAPQI)^[3, 96] 和 APAP-蛋白加合物是诊断 APAP-DILI 的特异性生物标志物^[93, 100]。

7.4 病理组织学检查 经临床和实验室检查仍不能确诊 DILI 或需进行鉴别诊断时, 行肝活组织病理检查有助于进一步明确诊断和评估病变程度。

8 诊断和鉴别诊断

当前, DILI 的诊断仍属排他性诊断。首先要确认存在肝损伤, 其次排除其他肝病, 再通过因果关系评估来确定肝损伤与可疑药物的相关程度。

8.1 诊断要点

8.1.1 DILI发病时间差异很大,与用药的关联常较隐蔽,缺乏特异性诊断标志物。因此全面细致地追溯可疑药物应用史和除外其他肝损伤病因,对于建立DILI诊断至关重要。

8.1.2 当有基础肝病或多种肝损伤病因存在时,叠加的DILI易被误认为原有肝病的发作或加重,或其他原因引起的肝损伤。DILI患者中既往有肝病者超过6%^[80];而既往有肝病史的患者约1%可出现DILI^[101]。如HBV或HCV感染者合并炎症性肠病(IBD)应用免疫抑制剂治疗易发生肝损伤^[102],往往很难鉴定是由免疫抑制治疗导致病毒激活,还是IBD合并的自身免疫性肝损伤,或由于免疫抑制药物导致的DILI,甚或这三种情况同时发生。因此,当存在多种可能病因时,仔细甄别肝损伤的最可能原因非常重要。有研究认为发生在已有肝病基础上的DILI发病率和严重程度均可能被低估。

8.1.3 鉴于部分患者表现为药物性自限性轻度肝损伤(适应)^[103],此后可自行完全恢复。为避免不必要的停药,国际严重不良反应协会(ISAEC)于2011年将DILI的生化学诊断标准建议调整为出现以下任一情况^[104]:(1) ALT $\geq 5 \times$ ULN;(2) ALP $\geq 2 \times$ ULN,特别是伴有5'-核苷酸酶或GGT升高且排除骨病引起的ALP升高;(3) ALT $\geq 3 \times$ ULN且TBil $\geq 2 \times$ ULN。需要指出,此非DILI的临床诊断标准,而主要是对治疗决策更具参考意义。

8.1.4 下列情况应考虑肝活组织检查:(1)经临床和实验室检查仍不能确诊DILI,尤其是AIH仍不能排除时;(2)停用可疑药物后,肝脏生化指标仍持续上升或出现肝功能恶化的其他迹象;(3)停用可疑药物1~3个月,肝脏生化指标未降至峰值的50%或更低;(4)怀疑慢性DILI或伴有其他慢性肝病时;(5)长期使用某些可能导致肝纤维化的药物,如甲氨蝶呤等。

8.2 因果关系评估方案 DILI的诊断评估方案主要有Rous-sel Uclaf因果关系评估法(RUCAM)^[105]。RUCAM由CIOMS在1989年首次推出,1993年修改完善(称为Danan方案)^[105]。曾有过多种评估法^[106],实践证明,RUCAM仍是当前设计最合理、要素最全面、操作最方便、诊断准确率相对较高的DILI诊断工具^[3,107]。其特点是:(1)不受年龄、性别和种族影响,可重复性相对较好;(2)主次参数全面且相对合理客观;半定量诊断分析构架较为完整,也适合非肝病专业医生应用;(3)对不同类型DILI的评分标准进行了区分。其缺点是:有些评分标准的界定较含糊,需要改进参数和权重,填表指导应更清楚完整^[105,108]。

有评估认为Maria & Victorino评估法^[106,109]和Naranjo计分系统^[110]均逊于RUCAM。2004年日本学者提出在改良RUCAM基础上增加药物淋巴细胞刺激试验(DLST)或称LTT^[111],但由于缺乏标准化和可重复性不够,一直未获美国FDA批准。中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组于2007年推出一简要方案^[112],其主要不足是将肝细胞损伤型和胆汁淤积型及混合型DILI混淆计分,并对R值作了不恰当的简化。最近美国提出的结构性专家观点

程序(SEOP)^[113],因程序繁琐而不适合临床广泛应用,但可作为DILI临床研究及疑似病例进一步评估的工具。RUCAM和SEOP之间的评估一致率存在差异^[113]。

本指南推荐采用RUCAM量表(附表3)对药物与肝损伤的因果关系进行综合评估:(1)用药史,特别是从用药或停药至起病的时间;(2)病程长短和生化异常的动态特点;(3)危险因素;(4)合并应用的其他药物;(5)肝损伤非药物性因素的排除或权重,以及血液生化异常非肝损伤相关因素的排除。对于需要排除的其他肝损伤病因,除了RUCAM量表已列出的AIH、PBC、PSC、慢性乙型肝炎(CHB)和慢性丙型肝炎(CHC)等疾病外,在我国还需排除急性戊型肝炎和发病率相对较低的IgG4胆管炎等疾病。(6)药物以往的肝毒性信息;(7)药物再激发反应。对难以确诊DILI的病例,必要时可行肝活组织检查。

RUCAM量表根据评分结果将药物与肝损伤的因果相关性分为5级^[105]。极可能(highly probable): > 8 分;很可能(probable): $6 \sim 8$ 分;可能(possible): $3 \sim 5$ 分;不太可能(unlikely): $1 \sim 2$ 分;可排除(excluded): ≤ 0 分。

SEOP评估结果分为6级。明确(definite):量化可能性 $> 95\%$,排除任何合理的怀疑;极可能(highly likely):量化可能性 $75\% \sim 95\%$,证据清楚或令人信服,但并不确定;很可能(probable):量化可能性 $50\% \sim 74\%$,证据优势支持存在因果关系;可能(possible):量化可能性 $25\% \sim 49\%$,证据优势不支持因果关系,但不能排除可能性;不太可能(unlikely):量化可能性 $< 25\%$,根据现有证据高度提示不太可能;信息不足(insufficient information):因缺乏关键证据而无法进行有意义的评分。

8.3 诊断流程 DILI的诊断流程参见图1。

8.4 DILI严重程度分级 目前国际上通常将急性DILI的严重程度分为1~5级^[92]。美国DILIN前瞻性研究^[2,82]对其进一步数据化。结合我国肝衰竭指南,对分级略作修正:

- 0级(无肝损伤):患者对暴露药物可耐受,无肝毒性反应。
- 1级(轻度肝损伤):血清ALT和/或ALP呈可恢复性升高, TBil $< 2.5 \times$ ULN(2.5 mg/dl 或 $42.75 \mu\text{mol/L}$),且INR < 1.5 。多数患者可适应。可有或无乏力、虚弱、恶心、厌食、右上腹痛、黄疸、瘙痒、皮疹或体质量减轻等症状^[3,114]。
- 2级(中度肝损伤):血清ALT和(或)ALP升高, TBil $\geq 2.5 \times$ ULN,或虽无TBil升高但INR ≥ 1.5 。上述症状可有加重。
- 3级(重度肝损伤):血清ALT和(或)ALP升高, TBil $\geq 5 \times$ ULN(5 mg/dl 或 $85.5 \mu\text{mol/L}$),伴或不伴INR ≥ 1.5 。患者症状进一步加重,需要住院治疗,或住院时间延长。
- 4级(ALF):血清ALT和(或)ALP水平升高, TBil $\geq 10 \times$ ULN(10 mg/dl 或 $171 \mu\text{mol/L}$)或每天上升 $\geq 1.0 \text{ mg/dl}$ ($17.1 \mu\text{mol/L}$)^[115], INR ≥ 2.0 或PTA $< 40\%$,可同时出现(1)腹水或肝性脑病;或(2)与DILI相关的其他器官功能衰竭。
- 5级(致命):因DILI死亡,或需接受肝移植才能存活。

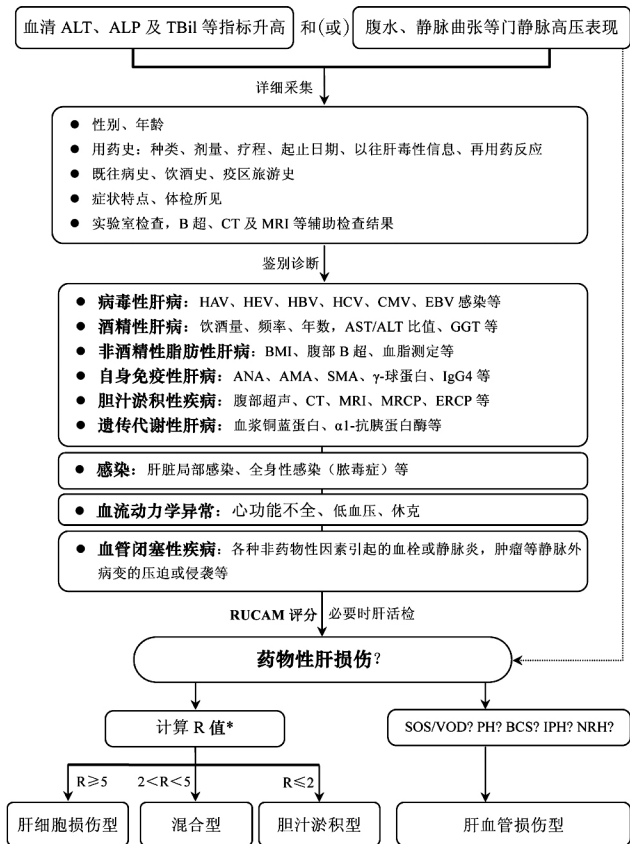


图1 DILI 诊断流程图 HAV: 甲型肝炎病毒; HEV: 戊型肝炎病毒; CMV: 巨细胞病毒; EBV: EB 病毒; BMI: 体质量指数; ANA: 抗核抗体; AMA: 抗线粒体抗体; SMA: 抗平滑肌抗体; MRCP: 磁共振胰胆管造影; ERCP: 内镜下逆行胰胆管造影

8.5 DILI 的规范诊断格式 完整的 DILI 诊断应包括诊断命名、临床类型、病程、RUCAM 评分结果、严重程度分级。诊断举例:

- 药物性肝损伤, 肝细胞损伤型, 急性, RUCAM 9 分(极可能), 严重程度 3 级。
- 药物性肝损伤, 胆汁淤积型, 慢性, RUCAM 7 分(很可能), 严重程度 2 级。

8.6 鉴别诊断

8.6.1 鉴别诊断要点 DILI 临床表型复杂, 几乎涵盖目前已知的所有急性、亚急性、慢性肝损伤表型。排除其他肝病对 DILI 诊断有重要意义。为此, 需通过细致的病史询问、症状、体征和病程特点、病原学检查、生化学异常模式、影像学乃至病理组织学检查等, 与各型病毒性肝炎(特别是散发性戊型肝炎)、NAFLD、酒精性肝病、AIH、PBC、肝豆状核变性、 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺乏症、血色病等各类肝胆疾病相鉴别。

对于应用化疗药物或免疫抑制药物且合并 HBV 或 HCV 标志物阳性的患者, 若出现肝功能异常或肝损伤加重, 应注意鉴别是 HBV 或 HCV 再激活, 还是化疗或免疫抑制药物所致的肝损伤, 抑或两者兼而有之^[116]。对正在接受 ART 的获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者, 若合并 HBV 或 HCV 标志物阳性且出现肝损伤, 也

应注意 ART 所致肝损伤与肝炎病毒复制再激活所致肝损伤之间的鉴别。

此外还应排除感染、中毒、心力衰竭、低血压或休克、血管闭塞以及肺功能不全等引起的全身组织器官缺氧性损伤。需注意 SOS/VOD 可以腹水为首发临床表现。

8.6.2 与 AIH 等的鉴别 少数 DILI 患者因临床表现与经典 AIH 相似, 可出现相关自身抗体阳性, 临床较难与经典 AIH 鉴别。下列三种情况需特别注意: (1) 在 AIH 基础上出现 DILI; (2) 药物诱导的 AIH(DIAIH); (3) 自身免疫性肝炎样的 DILI(AL-DILI)。AL-DILI 最多见, 是指肝损伤同时伴有血清免疫球蛋白显著升高, ANA、SMA、抗肝肾微粒体抗体-1(LKM-1)阳性, 偶见 AMA 阳性; 往往呈慢性病程, 表现为 AIH 样症状, 但急性发作也可致肝功能衰竭, 对糖皮质激素应答良好且停药后不易复发, 支持 AL-DILI 的诊断。肝组织学同样也为鉴别 AL-DILI 和经典 AIH 的主要手段之一^[117-118], AIH 特征性组织学表现包括浆细胞浸润、肝细胞呈“玫瑰花环”样改变, 以及淋巴细胞穿入(emperipolesis)现象; 而汇管区中性粒细胞和嗜酸性粒细胞浸润及肝细胞胆汁淤积等更多见于 AL-DILI^[117-118]。

对初次发病、用药史明确、自身免疫特征明显而不能确诊者, 在停用可疑药物后, 可考虑糖皮质激素治疗, 病情缓解后逐渐减量直至停药; 随访过程中如无复发迹象则支持 DILI 诊断, 若未再次用药而病情复发则多可诊断为 AIH^[119]。

推荐意见:

- (1) DILI 临床诊断目前仍为排他性诊断, 应结合用药史、临床特征和肝脏生化学指标动态改变的特点、药物再刺激反应、其他肝损伤病因的排除等进行综合分析。肝活组织检查有助于诊断和鉴别诊断。(1B)
- (2) 推荐 RUCAM 因果关系评分量表作为临床实践中 DILI 临床诊断的应用量表。>8 分为极可能(highly probable), 6~8 分为很可能(probable), 3~5 分为可能(possible), 1~2 分为不太可能(unlikely), ≤0 分为可排除(excluded)。(1B)
- (3) 完整的 DILI 临床诊断应包括诊断命名、临床类型、病程、RUCAM 评分结果、严重程度分级。(1B)
- (4) 在 AIH 基础上发生的 DILI、药物诱导的 AIH 和伴有自身免疫特征的 AIH 样 DILI(AL-DILI) 常难以鉴别。应详细采集用药史和分析自身免疫指标, 动态观察临床治疗应答及免疫抑制剂停药后的反应, 必要时行肝组织学检查加以鉴别。(2C)
- (5) 有基础肝病背景或存在多种肝损伤病因的患者, 应用具有潜在肝毒性的药物时应注意更密切的监测。诊断 DILI 时应十分慎重, 需排除原有肝病的发作和加重, 仔细甄别肝损伤的最可能原因, 以便正确治疗。(1B)

9 DILI 的治疗

DILI 的基本治疗原则是^[120]: (1) 及时停用可疑肝损伤药物, 尽量避免再次使用可疑或同类药物; (2) 应充分权衡停药

引起原发病进展和继续用药导致肝损伤加重的风险; (3) 根据 DILI 的临床类型选用适当的药物治疗; (4) ALF/SALF 等重症患者必要时可考虑紧急肝移植。

目前无证据显示 2 种或以上抗炎保肝药物对 DILI 有更好的疗效, 因此尚不推荐 2 种或以上抗炎保肝药物联用。在抗结核治疗等 DILI 发生风险相对高的治疗中, 目前也无确切证据表明预防性应用抗炎保肝药物可减少 DILI 的发生^[121], 但应在用药期间, 特别是用药的前 3 个月加强生化检测, 及时发现肝损伤并给予合理的治疗。

9.1 停药 及时停用可疑的肝损伤药物是最为重要的治疗措施。怀疑 DILI 诊断后立即停药, 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 ALF/SALF。有报道, 肝细胞损伤型恢复时间约(3.3 ± 3.1) 周, 胆汁淤积型约(6.6 ± 4.2) 周^[6]。

由于机体对药物肝毒性的适应性在人群中比较普遍, ALT 和 AST 的暂时性波动很常见, 真正进展为严重 DILI 和 ALF 的情况相对少见, 所以多数情况下血清 ALT 或 AST 升高 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 而无症状者并非立即停药的指征; 但出现 TBil 和(或) INR 升高等肝脏明显受损的情况时, 若继续用药则有诱发 ALF/SALF 的危险。

美国 FDA 于 2013 年制订了药物临床试验中出现 DILI 的停药原则^[122-123]。出现下列情况之一应考虑停用肝损伤药物: (1) 血清 ALT 或 AST $> 8 \times \text{ULN}$; (2) ALT 或 AST $> 5 \times \text{ULN}$, 持续 2 周; (3) ALT 或 AST $> 3 \times \text{ULN}$, 且 TBil $> 2 \times \text{ULN}$ 或 INR > 1.5 ; (4) ALT 或 AST $> 3 \times \text{ULN}$, 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)嗜酸性粒细胞增多($> 5\%$)。上述原则适用对象为药物临床试验受试者, 且有待前瞻性系统评估, 因此在临床实践中仅供参考。

对 InDILI, 在原发疾病必须治疗而无其他替代治疗手段时可酌情减少剂量。

9.2 药物治疗 重型患者可选用 N-乙酰半胱氨酸(NAC)。NAC 可清除多种自由基^[124-127], 临床越早应用效果越好。成人一般用法: $50 \sim 150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 总疗程不低于 3 d。治疗过程中应严格控制给药速度, 以防不良反应。NAC 是 2004 年被美国 FDA 批准用来治疗 APAP 引起的 InDILI 的唯一解毒药物。美国 ALF 研究小组 8 年 24 个中心 173 例非 APAP 所致 ALF 患者的前瞻性对照研究显示, NAC 可提高早期无肝移植患者的生存率^[128-131]。2011 年美国肝病学会(AASLD) ALF 指南推荐 NAC 用于药物及毒蕈引起的 ALF 的治疗^[132]。2014 年 ACG 的 IDILI 临床诊治指南推荐应用 NAC 治疗早期 ALF 患者^[3]。因在儿童非 APAP 引起的 ALF 随机对照治疗研究中结果不一致, 故不建议 NAC 用于儿童非 APAP 所致药物性 ALF 的治疗, 尤其是 0~2 岁的患儿^[3]。

糖皮质激素对 DILI 的疗效尚缺乏随机对照研究, 应严格掌握治疗适应证, 宜用于超敏或自身免疫征象明显、且停用肝损伤药物后生化指标改善不明显或继续恶化的患者, 并应充

分权衡治疗收益和可能的不良反应。

由于在注册的随机对照研究中异甘草酸镁可较好地降低 DILI 患者的 ALT 水平, 我国食品药品监督管理总局(CFDA)最近批准增加急性 DILI 为异甘草酸镁的治疗适应证, 可用于治疗 ALT 明显升高的急性肝细胞型或混合型 DILI^[133]。

有经验表明, 轻-中度肝细胞损伤型和混合型 DILI, 炎症较重者可试用双环醇^[134-135]和甘草酸制剂^[136-137]; 炎症较轻者可试用水飞蓟素^[138]。胆汁淤积型 DILI 可选用熊去氧胆酸(UDCA)^[139-140]。有报道腺苷蛋氨酸(SAMe)^[141-143]治疗胆汁淤积型 DILI 有效。上述药物的确切疗效有待严格的前瞻性随机对照研究加以证实。

对 SOS/VOD 早期应用低分子肝素等抗凝治疗有一定效果^[86]。妊娠期 DILI 的治疗, 除了停用肝损伤药物外, 还应关注妊娠结局的改善, 注意预防早产, 加强胎儿监护以把握终止妊娠时机。

9.3 肝移植 对出现肝性脑病和严重凝血功能障碍的 ALF/SALF, 以及失代偿性肝硬化, 可考虑肝移植^[128]。

推荐意见:

(6) DILI 的首要治疗措施是及时停用导致肝损伤的可疑药物, 对固有型 DILI 可停药或减少剂量。(1A)

(7) 为避免贸然停药可能导致原发疾病加重的风险, FDA 药物临床试验中的停药标准可供参考(出现下列情况之一): (1) 血清 ALT 或 AST $> 8 \times \text{ULN}$; (2) ALT 或 AST $> 5 \times \text{ULN}$, 持续 2 周; (3) ALT 或 AST $> 3 \times \text{ULN}$, 且 TBil $> 2 \times \text{ULN}$ 或 INR > 1.5 ; (4) ALT 或 AST $> 3 \times \text{ULN}$, 伴疲劳及消化道症状等逐渐加重, 和(或)嗜酸性粒细胞增多($> 5\%$)。(1B)

(8) 对成人药物性 ALF 和 SALF 早期, 建议尽早选用 NAC。视病情可按 $50 \sim 150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 给药, 疗程至少 3 d。(1A) 对于儿童药物性 ALF/SALF, 暂不推荐应用 NAC。(2B)

(9) 糖皮质激素应用于 DILI 的治疗应十分谨慎, 需严格掌握适应证, 充分权衡治疗获益和可能的风险。宜用于治疗免疫机制介导的 DILI。AL-DILI 多对糖皮质激素治疗应答良好, 且在停用糖皮质激素后不易复发。(1B)

(10) 异甘草酸镁可用于治疗 ALT 明显升高的急性肝细胞型或混合型 DILI。(1A)

(11) 轻-中度肝细胞损伤型和混合型 DILI, 炎症较重者可试用双环醇和甘草酸制剂(甘草酸二铵肠溶胶囊或复方甘草酸苷等); 炎症较轻者, 可试用水飞蓟素; 胆汁淤积型 DILI 可选用 UDCA 或 SAMe, 但均有待高级别的循证医学证据支持。(2B) 不推荐 2 种以上保肝抗炎药物联合应用, 也不推荐预防性用药来减少 DILI 的发生。(2B)

(12) 对药物性 ALF/SALF 和失代偿期肝硬化等重症患者, 可考虑肝移植治疗。(1B)

10 DILI 的预后

急性 DILI 患者大多预后良好。慢性 DILI 的预后总体上

好于组织学类型相似的非药物性慢性肝损伤。胆汁淤积型 DILI 一般在停药 3 个月~3 年恢复^[78];少数患者病情迁延,最终可出现严重的胆管消失及胆汁淤积性肝硬化,预后不良。韩国一项回顾性研究^[144]提示 213 例 DILI 患者其 30 d 短期预后不良的比例高达 13.1%。终末期肝病模型评分(MELD)和血红蛋白水平是患者短期预后的独立预测指标,而入院时肝损伤的临床类型(肝细胞损伤型、混合型或胆汁淤积型)与 30 d 短期预后的关系不大。

药物性 ALF/SALF 病死率高。美国 DILIN 多中心、前瞻性、大型队列研究初步结果显示^[79],660 例药物相关性肝损伤成年患者,发病 6 个月内有 30 例患者接受了肝移植,32 例患者死亡,死亡病例中约 53% 与严重肝损伤直接相关。美国 ALF 研究小组收集的 133 例药物性 ALF 患者中,3 周内未行肝移植者生存率仅为 23%,接受肝移植者生存率为 42%^[128]。

Hy's 法则对判断 DILI 预后具有重要参考价值。其核心内容是^[3]:若一种药物在临床 III 期试验中有患者出现血清 ALT 或 AST $> 3 \times \text{ULN}$ 和 TBil $> 2 \times \text{ULN}$ 的肝细胞性黄疸,则约 10% 可发展为 ALF。在临床试验数据库中发现 1 例 Hy's 法则案例是令人担心的,如出现 2 例就强烈提示该药在扩大人群的应用中可能引起严重的 DILI 问题^[145]。地来洛尔临床试验中,1000 个受试者中出现了 2 例符合 Hy's 法则的案例,因此未获美国 FDA 批准;后该药在葡萄牙上市,发现存在致命性肝损伤。他索沙坦临床试验中,因出现 1 例 Hy's 案例而被要求上市前提供更多安全性数据,最终被放弃。新近欧美一项多中心、大样本研究显示^[84],R 或 NR > 5 对预测 DILI 的临床分型和重型 DILI 均有较大帮助。

推荐意见:

(13) Hy's 法则对判断 DILI 预后具有重要参考价值。若在临床试验数据库中发现符合 Hy's 法则的案例,应高度重视相关药物的肝毒性问题。(1B)

11 DILI 的预防、管理与展望

11.1 预防和管理 我国人口众多,临床不规范用药较为普遍,医护人员和公众对 DILI 的认知和警惕性相当欠缺。另一方面,人群中普遍存在 TCM - NM - HP - DS 无害及自然植物无毒的观念。因此,DILI 防治形势较为严峻,需要采用系统方法减少整体风险和增加获益。目前已有多种方法用于 DILI 的风险管理,主要包括:

- (1) 对药物肝毒性在说明书中给予黑框警示、警告和预防措施。
- (2) 上市后严密监测药物不良反应,在监测和评价过程中充分引入药物警戒理念^[146]。我国现已建成包含 34 个省级药品不良反应监测中心、20 万基层用户和超过 660 万份个案报告的国家 ADR 监测系统,ADR 个案报告可通过基层单位自发上报,为其及时发现和快速应对提供了良好的技术和制度保障^[147]。
- (3) 遵循临床指南合理用药^[148-150]。控制药物处方量,避免滥用药物。

(4) 用药期间定期进行肝脏生化学检测。

(5) 加强用药知情同意管理,促使患者对 DILI 保持警觉。

(6) 加强安全用药的公众健康教育,特别是要消除 TCM - NM - HP - DS 无肝毒性的错误认识。

如能开发出可靠的预测 DILI 的易感和损伤加重的新生物标志物并经验证和转化应用,将会对 DILI 的风险管理有很大帮助。

11.2 展望 LiverTox 和 HepaTox 等网络互动平台的建立和应用是近年来 DILI 研究领域的重大进展之一^[7-8]。其提供的药物肝毒性信息、专业术语、诊断量表、最新资讯以及病例报告-管理-随访互动系统等,不仅大大方便了医护人员和公众及时了解关于 DILI 的科学知识,充分警觉和规避 DILI 风险,同时也将对未来 DILI 的临床和基础研究产生重大影响和推动。重点包括:

(1) DILI 大数据库的构建、完善和合理应用。建立高灵敏的预测预警系统。

(2) 开展更多术语定义明确、诊断标准统一、设计规范、具有良好可比性的大规模、多中心、前瞻性、随机对照和合理干预的临床研究,推进对 DILI 病因、自然史、临床表型、治疗及预后的深入理解。

(3) 应用基因组学、转录组学、蛋白质组学及代谢组学等“组学(-omics)”技术评估 DILI 发病前后及个体之间相关遗传学、免疫学、分子生物学及生物化学事件的变化,对海量信息进行科学的统计处理,探讨 DILI 信号转导及调控模式的特异性上游事件和非特异性下游事件的发生条件及其内在关联,推动对 DILI 发病机制的深入研究,并从中筛选具有良好敏感性和特异性的“DILI 易感性生物标志物(BM)”和“DILI 特异性 BM”,以便早期识别对特定药物的潜在易感者、适应者和耐受者,提高 DILI 预测、预警、预防和诊断、评估及预后判断的准确性。

(4) 不同病因所致肝损伤的共性和个性问题。

(5) 基于新的诊断标志物研发新的 DILI 诊断量表或评估系统,突破目前方法的局限性。

(6) 研发更适合中国人群的 DILI 生化学诊断标准,优化发生 DILI 后的停药标准。

(7) 研发更为有效的 DILI 治疗药物和治疗模式。

推荐意见:

(14) 据 DILI 风险管理的不同目标,采取不同的策略和方法,包括识别高风险患者、停药、减少剂量、监测基线和后续肝脏生化指标的改变,以及权衡整体获益和风险。(1B)

(15) 临床医师应严格按照病情需要和药品说明书处方用药,充分注意药物配伍原则和配伍禁忌。加强针对公众的健康教育和风险管理,警惕 TCM - NM - HP - DS 的潜在不良反应,促使改变其安全无毒的错误观念,警惕民间偏方、验方及有毒植物等的肝毒性。(1B)

(16) HepaTox 网站和 LiverTox 网站等网络互动平台的建立、发展、完善和应用有助于医药专业人员和公众对 DILI 的认知,在临床实践和科研中可加以充分运用。(1B)

附表 1 DILI 的病理组织学类型¹⁾

类型	病理改变	鉴别诊断
坏死性肝炎		
急性肝炎	以肝实质炎症为主,小叶结构紊乱,伴或不伴融合性或桥接坏死,无胆汁淤积	急性病毒性肝炎或自身免疫性肝炎
带状凝固性坏死	3 带或 1 带凝固性坏死,通常无明显炎症	缺血缺氧性损伤(3 带);移植肝保存性损伤
慢性(汇管区)肝炎	汇管区炎症为主,界面性肝炎,伴或不伴汇管区纤维化;无胆汁淤积	慢性病毒性或自身免疫性肝病;早期 PBC/PSC
单核细胞增多症样肝炎	肝窦淋巴细胞串珠样排列,轻微或无纤维化	EBV 相关性肝炎
肉芽肿性肝炎	肉芽肿为主的炎症(通常无坏死),位于汇管区或小叶内	结节病,PBC,真菌或分支杆菌感染,不典型细菌感染
胆汁淤积		
急性(轻度、肝内)胆汁淤积	3 带肝细胞和(或)毛细胆管胆汁淤积,可见胆管损伤,但炎症轻微	败血症,急性大胆管阻塞
慢性胆汁淤积(胆管消失综合征)	胆管硬化或缺失,汇管区周围胆盐淤积,汇管区纤维化,铜沉积	PSC,肝移植慢性排斥反应
慢性胆汁淤积(PBC 样胆管损伤)	胆管损伤,伴或不伴胆管缺失,汇管区周围胆盐沉积,铜沉积,汇管区纤维化	PBC,自身免疫性胆管炎,慢性大胆管阻塞
胆汁淤积性肝炎	肝炎伴 3 带胆汁淤积,炎症可能十分严重,伴融合性坏死	急性病毒性肝炎
脂肪变		
微泡性脂肪变	微泡性脂肪变为主,炎症程度不一	酒精性脂肪肝,妊娠期脂肪肝
大泡性脂肪变	大泡性脂肪变为主,无明显汇管区或小叶炎症,无胆汁淤积	在一般人群中常见,与酒精、肥胖和糖尿病有关
脂肪性肝炎	3 带气球样损伤,肝窦纤维化,Mallory 小体,不同程度的炎症和脂肪变	在一般人群中常见,与酒精、肥胖和糖尿病有关
血管		
SOS/VOD	肝窦内皮损伤,中央静脉闭塞或消失,血栓形成,伴或不伴小叶中央出血坏死 主要为较大的肝静脉受累	— 其他原因引起的肝静脉血栓形成或狭窄
肝紫斑病(紫癜性肝病)	肝窦有扩张等改变,伴或不伴轻度小叶炎,肝窦纤维化	人工假象,急性充血,杆菌性血管瘤病,肿块旁继发性改变
肝汇管区硬化(IPH)	汇管区静脉消失等	肝动脉发育不良
NRH	弥漫性结节形成,伴或不伴轻度炎症或肝窦纤维化	胶原-血管病变,淋巴组织增生性疾病
肿瘤		
肝细胞腺瘤		散发性腺瘤
肝细胞癌		散发性肝细胞癌
胆管癌		散发性胆管癌
血管肉瘤		散发性血管肉瘤

注:1) 修改自参考文献[71]

附表2 药物性肝损伤组织学改变严重程度评估指导¹⁾

病理改变种类	建议评估的指标
汇管区周围炎症 ²⁾	有界面肝炎的汇管区比例: 无; 少量或超过半数 受累范围: 无; 少于半周; 超过半周; 环绕汇管区
小叶炎症 ²⁾	每视野内炎症灶的平均数目: 注明光镜放大倍数
汇管区炎症 ²⁾	汇管区或纤维间隔内平均的炎症程度: 无; 散在; 致密 有致密炎症的汇管区比例
浆细胞、嗜酸性粒细胞和嗜中性粒细胞	数目: 无; 少量(中倍镜下不易找到); 显著(易见) 炎症部位: 汇管区; 肝实质
肉芽肿	类型: 微肉芽肿; 上皮样肉芽肿 数量和部位
肝细胞凋亡	数目: 40倍高倍镜下的平均个数
桥接或多腺泡炎症	性质: 无; 有
融合性或凝固性坏死	程度: 受累肝实质的百分比 部位: 带状区域部位
纤维化	部位: 汇管区; 窦旁; 中央静脉周围 总体分期: 无; 纤维架桥前; 纤维架桥; 肝硬化
胆汁淤积	部位: 肝细胞; 小胆管 程度: 无; 仅在高倍镜下可见; 低倍镜下易见
胆管损伤	受累胆管数目: 无; 少量; 大多数 受累特点: 反应性改变; PBC样胆汁性胆管病变
胆管缺失	程度: 有小动脉但无伴行胆管的汇管区比例
慢性胆汁淤积	胆盐淤积改变: 无、轻微或明显 铜染色: 无; 偶见阳性细胞; 大多数汇管区见到一些阳性细胞
脂肪变性	特征: 微泡性; 大泡性 范围: 受累肝细胞的比例
血管损伤	静脉阻塞的程度: 管腔狭窄; 完全闭塞 受累静脉的范围: 汇管区静脉或中央静脉受累的比例

注: 1) 修改自参考文献[71]。2) Ishak 慢性肝炎分级系统可用作评分依据: Ishak K, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol, 1995, 22(6): 696-699

附表3 RUCAM 因果关系评估量表

RUCAM 因果关系评估量表 ¹⁾					
药物: _____		初始 ALT: _____		初始 ALP: _____	
R 值 = [ALT/ULN] ÷ [ALP/ULN] = _____					
肝损伤类型: 肝细胞型(R≥5.0) ,胆汁淤积型(R≤2.0) ,混合型(2.0 < R < 5.0)					
肝细胞损伤型			胆汁淤积型或混合型		评价
1. 用药至发病的时间					
	初次用药	再次用药	初次用药	再次用药	计分
○ 从用药开始					
● 提示	5 ~ 90 d	1 ~ 15 d	5 ~ 90 d	1 ~ 90 d	+ 2
● 可疑	< 5 d 或 > 90 d	> 15 d	< 5 d 或 > 90 d	> 90 d	+ 1
○ 从停药开始					
● 可疑	≤ 15 d	≤ 15 d	≤ 30 d	≤ 30 d	+ 1
注: 若肝损伤反应出现在开始服药前 或停药后 > 15 d(肝细胞损伤型) 或 > 30 d(胆汁淤积型) 则应考虑肝损伤与药物无关 不应继续进行 RUCAM 评分					

2. 病程	ALT 在峰值和 ULN 之间的变化	ALP(或 TBil) 在峰值与 ULN 之间的变化	
○ 停药后			
● 高度提示	8 d 内下降 $\geq 50\%$	不适用	+3
● 提示	30 d 内下降 $\geq 50\%$	180 d 内下降 $\geq 50\%$	+2
● 可疑	不适用	180 d 内下降 $< 50\%$	+1
● 无结论	无资料或 30 d 后下降 $\geq 50\%$	不变、上升或无资料	0
● 与药物作用相反	30 d 后下降 $< 50\%$ 或再次升高	不适用	-2
○ 若继续用药			
● 无结论	所有情况	所有情况	0
3. 危险因素	乙醇	乙醇或妊娠(任意 1 种)	
○ 饮酒或妊娠	有	有	+1
	无	无	0
○ 年龄	≥ 55 岁	≥ 55 岁	+1
	< 55 岁	< 55 岁	0
4. 伴随用药			
○ 无伴随用药 ,或无资料 ,或伴随用药至发病时间不相合			0
○ 伴随用药至发病时间相符合			-1
○ 伴随用药已知有肝毒性 ,且至发病时间提示或相合			-2
○ 伴随用药的肝损伤证据明确(再刺激反应呈阳性 ,或与肝损伤明确相关并有典型的警示标志)			-3
5. 除外其他肝损伤原因			
第 I 组(6 种病因) ²⁾			
○ 急性甲型肝炎(抗 - HAV - IgM +) 或 HBV 感染 [HBsAg 和(或) 抗 - HBe - IgM +] 或 HCV 感染 [抗 - HCV 和(或) HCV RNA + ,伴有相应的临床病史]		● 排除组 I 和组 II 中的所有病因	+2
○ 胆道梗阻(影像检查证实)		● 排除组 I 中的所有病因	+1
○ 酒精中毒(有过量饮酒史且 AST/ALT ≥ 2)			
○ 近期有低血压、休克或肝脏缺血史(发作 2 周以内)		● 排除组 I 中的 5 或 4 种病因	0
第 II 组(2 类病因) ³⁾			
○ 合并 AIH、脓毒症、慢性乙型或丙型肝炎、PBC ⁴⁾ 或 PSC 等基础疾病 , 或临床特征及血清学和病毒学检测提示急性 CMV、EBV 或单纯疱疹 病毒感染		● 排除组 I 中的少于 4 种病因	-2
		● 非药物性因素高度可能	-3
6. 药物既往肝损伤信息			
○ 肝损伤反应已在产品介绍中标明			+2
○ 肝损伤反应未在产品介绍中标明 ,但曾有报道			+1
○ 肝损伤反应未知			0
7. 再用药反应			
○ 阳性	再次单用该药后 ALT 升高 2 倍	再次单用该药后 ALP(或 TBil) 升高 2 倍	+3
○ 可疑	再次联用该药和曾同时应用的其他药物 后 ALT 升高 2 倍	再次联用该药和曾同时应用的其他药物 后 ALP(或 TBil) 升高 2 倍	+1
○ 阴性	再次单用该药后 ALT 升高 ,但低于 ULN	再次单用该药后 ALP(或 TBil) 升高 ,但低 于 ULN	-2
○ 未做或无法判断	其他情况	其他情况	0

注: 1) 修改自参考文献 [105] 和 [108]。总分意义判定: > 8 : 极可能; $6 \sim 8$: 很可能; $3 \sim 5$: 可能; $1 \sim 2$: 不太可能; ≤ 0 : 可排除。2) 在我国也应特别注意排除急性戊型肝炎 ,因此本项计分标准尚待今后完善。3) 也应注意排除 IgG4 胆管炎

缩略词中英文对照表

缩略语	英文全称	中文全称
ACG	American College of Gastroenterology	美国胃肠病学会
ADR	adverse drug reaction	药物不良反应
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome	获得性免疫缺陷综合征
AIH	autoimmune hepatitis	自身免疫性肝炎
AL – DILI	AIH – like DILI	自身免疫性肝炎样 DILI(伴有自身免疫特征的 DILI)
ALF	acute hepatic failure	急性肝衰竭
ALP	alkaline phosphatase	碱性磷酸酶
ALT	alanine aminotransferase	丙氨酸氨基转移酶
AMA	anti – mitochondrial antibody	抗线粒体抗体
ANA	anti – nuclear antibody	抗核抗体
APAP	acetaminophen	对乙酰氨基酚
ART	antiretroviral therapy	抗逆转录病毒治疗
AST	aspartate aminotransferase	天冬氨酸氨基转移酶
ATP	adenosine triphosphate	三磷酸腺苷
BCS	Budd – Chiari syndrome	巴德 – 基亚里综合征
BMI	body mass index	体质指数
CHB	chronic hepatitis B	慢性乙型肝炎
CHC	chronic hepatitis C	慢性丙型肝炎
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences	国际医学组织理事会
CK – 18	cytokeratin 18	细胞角蛋白 18
CK – 18FL	full length of CK – 18	全长 CK – 18
CK – 18Fr	cytokeratin 18 fragment	CK – 18 片段
CMV	cytomegalovirus	巨细胞病毒
CT	computed tomography	计算机断层扫描
CYP	cytochrome P450	细胞色素 P450 酶系统
DILI	drug – induced liver injury	药物诱导性肝损伤(简称药物性肝损伤)
DILIN	DILI network	DILI 网络(美国 2003 年创立)
DILIN – PS	DILIN prospective study	DILIN 前瞻性研究
DLST	drug induced lymphocyte stimulation test	药物淋巴细胞刺激试验
DS	dietary supplements	膳食补充剂
EBV	Epstein Barr Virus	EB 病毒
ERCP	endoscopic retrograde cholangiopancreatography	内镜下逆行胰胆管造影术
ERSR	ER stress response	内质网应激反应
Fas	factor – associated suicide(factor – related apoptosis)	自杀相关因子(凋亡相关因子)
sFas	soluble Fas	可溶性 Fas
FasL	Fas ligand	Fas 配体
sFasL	soluble FasL	可溶性 Fas 配体
FDA	food and drug administration	美国食品药品监督管理局
GGT	gamma – glutamyl transpeptidase	γ 谷氨酰转肽酶
GMP	good manufacturing practice	药品生产质量管理规范
GRADE	Grading of Recommendation Assessment , Development and Evaluation	推荐意见分级的评估、制定和评价系统
GSP	good supply practice	药品经营质量管理规范

HAV	hepatitis A virus	甲型肝炎病毒
HBV	hepatitis B virus	乙型肝炎病毒
HCV	hepatitis C virus	丙型肝炎病毒
HDS	herbs and dietary supplements	草药和膳食补充剂
HEV	hepatitis E virus	戊型肝炎病毒
HIV	human immunodeficiency virus	人类免疫缺陷病毒
HLA	human leukocyte antigen	人类白细胞抗原系统
HMGB1	high mobility group box B1	高迁移率族 B1 蛋白
HP	health products	保健品
IBD	inflammatory bowel disease	炎症性肠病
IDILI	idiosyncratic DILI	特异质型 DILI
IgG	immunoglobulin G	免疫球蛋白 G
InDILI	intrinsic DILI	固有型 DILI
INR	international normalized ratio	国际标准化比率
IPH	idiopathic portal hypertension	特发性门静脉高压症
iSAEC	international Serious Adverse Event Consortium	国际严重不良反应协会
LKM - 1	liver and kidney microsomal antibody - 1	抗肝肾微粒体抗体 - 1
LTT	lymphocyte transformation test	淋巴细胞转化试验
MELD	model for end stage liver disease	终末期肝病模型
miRNA	MicroRNA	微小 RNA
MRCP	magnetic resonance cholangiopancreatography	磁共振胰胆管造影
MRI	magnetic resonance imaging	核磁共振成像
NAC	N - acetylcysteine	N - 乙酰半胱氨酸
NAFLD	non - alcoholic fatty liver disease	非酒精性脂肪性肝病
NAPQI	N - acetyl - to - benzene quinone imine	N - 乙酰基 - 对 - 苯醌亚胺
NM	natural medicine	天然药
NR	new R	新 R 值
NRH	nodular regenerative hyperplasia	结节性再生性增生
NSAIDs	non - steroidal antiinflammatory drugs	非甾体类消炎药
PBC	primary biliary cirrhosis	原发性胆汁性胆管炎(原称原发性胆汁性肝硬化)
PH	purpuric hepatis	紫癜性肝病
PSC	primary sclerosing cholangitis	原发性硬化性胆管炎
PTA	prothrombin activity	凝血酶原活动度
PTU	propylthiouracil	丙基硫氧嘧啶
RNA	ribonucleic acid	核糖核酸
RTR	restorative tissue repair	恢复性组织修复
RUCAM	the Roussel Uclaf causality assessment method	Roussel Uclaf 因果关系评估法
SALF	subacute liver failure	亚急性肝衰竭
SEOP	structured expert opinion process	结构性专家观点程序
SMA	anti - smooth muscle antibody	抗平滑肌抗体
SOS	sinusoidal obstruction syndrome	肝窦阻塞综合征
TBil	total bilirubin	总胆红素
TCM	traditional Chinese medicine	传统中药
TCM - NM - DS		传统中药、天然药和膳食补充剂
TNF	tumor necrosis factors	肿瘤坏死因子
sTNF	soluble TNF	可溶性 TNF
TNFR	tumor necrosis factor receptors	肿瘤坏死因子受体