

EASL 临床实践指南简介: 药物性肝损伤

雷晓红 李静 摘译 唐洁婷 茅益民 审阅

本指南讨论重点是特异质型药物性肝损伤(DILI)。特异质型 DILI 可影响包括个体患者的健康、药物监管决策和药物开发计划的多个方面。从临床角度, DILI 可导致个体健康问题、住院甚至危及生命的肝衰竭、死亡或需要肝移植治疗。此外, 由于相对较低的发病率、临床表型复杂, 以及特异性生物标志物的缺乏, DILI 的诊断已成为肝病学家面临的最具挑战性的肝病之一。临床实践中, 多种药物的潜在肝毒性可能会进一步影响 DILI 患者的正确评估。新型免疫治疗剂, 特别是治疗进展期肿瘤的免疫检查点抑制剂, 与包括肝损伤在内的免疫介导的药物不良事件相关, 这是 DILI 的新形式, 给医生带来新的挑战。目前的指南旨在为肝病学家、内科医生和其他临床专家提供 DILI 诊断和管理方面的指导, 以提高对此病的认识, 改善受其影响患者的早期检出和治疗。指南使用了牛津循证医学中心推荐的证据水平, 所有推荐意见均获得一致同意。

一、流行病学

(一) 人口统计学和药物

确定 DILI 的真实发病率是困难的。尽管替代以毒性较小的药物, 但药物的肝脏不良反应的绝对频率并无下降, 这与处方药的数量和药物的种类不断增加有关。目前, 多数数据来自药物警戒中心和/或制药公司的数据库的回顾性研究, 显然, 由于研究的回顾性特征, 检测到的数据仅是“冰山一角”。药物是美国、欧洲和日本 ALF 的主要病因。在美国和欧洲, 常规药物引起的特异质反应是 DILI 最普遍的原因, 而传统中药和膳食补充剂则是亚洲主要的 DILI 病因。

(二) 草药和补充剂肝毒性的负担

草药和膳食补充剂(HDS)的潜在肝毒性越来越为人重视。草药可影响肝脏和胆管中所有细胞, 可引起从轻度无症状肝酶升高到急性肝炎、慢性肝炎、肝硬化、肝衰竭、急性和慢性胆管炎、大泡性和小泡性脂肪变性, 以及血管病变等多种表现。美国药物性肝损伤网络(DILIN)估计 HDS 导致的 DILI 占总数的 16%, 这一比例从 2004 至 2005 年的 7% 上升为 2013 至 2014 年的 20%, 与冰岛前瞻性研究中发现的 HDS 相关肝损伤占比相似。

草药的肝脏毒性往往难以得到论证。由于不良事件缺乏特异性, 因此很难判断其与药物摄入之间的联系, 此外, 患者频繁自行服药并默认 HDS 具有安全性等因素, 导致患者没有告知医生 HDS 的服用史, 使得药物与肝损伤之间的因果关系评估难上加难。此外, 草药的致肝毒性还存在特定风险: 植物的

错误鉴别、药用植物的错误部分的选择、加工过程中的掺假以及终产品的错误标记等。另一难题则是草药制剂的确切组分尚未被阐明, 尤其是复方制剂。安全的草药产品也可能因重金属、杀虫剂、除草剂、微生物甚至是传统的药品等有毒化合物污染而具有肝脏毒性。

迄今, 已有超过 100 种药物制剂被报道存在肝脏毒性。肝毒性证据水平最高的草药是吡咯生物碱、石蚕属植物等。吡咯生物碱是草药肝毒性中的突出难题, 其对肝脏的主要损伤是静脉闭塞性疾病, 又称为肝窦阻塞综合征(SOS), 在世界范围内引起约 8000 多例 SOS 病例, 是该综合征的主要病因之一。另一已阐明肝毒性机制的例子是石蚕属植物。最近, 诸多报道强调了膳食补充剂的肝毒性。

推荐意见 1: 临床医生需认识到草药和膳食补充剂是引起肝损伤的潜在相关致病因素。(推荐强度: C 级; 证据: 4 级研究)

(三) 回顾性研究

DILI 重要的药物流行病学数据来自于英国通用实践研究数据库(GPRD)的早期研究, 抗生素如氟氯西林、红霉素、阿莫西林、阿莫西林-克拉维酸和甲氧苄氨嘧啶-磺胺甲恶唑是导致 DILI 的最常见药物。后续研究发现, 氯丙嗪、阿莫西林克拉维酸、氟氯西林、大环内酯、磺胺嘧啶、硫唑嘌呤、双氯芬酸和抗癫痫药物与肝毒性的相关性最强, 氯丙嗪、硫唑嘌呤和磺胺嘧啶的发生率最高(约为千分之一)。英国 GPRD 和瑞典肝病门诊数据库的研究显示, 每年的 DILI 发生率为 2.3~2.4/100 000。回顾性研究中 DILI 的估算发生率远低于前瞻性研究。

(四) 前瞻性研究

迄今, 鲜有前瞻性研究对法国、冰岛和美国的基于人群的研究结果进行验证。西班牙和美国的大型前瞻性研究相关的数据也已公布, 但不基于普通人群。

1. 基于人群研究

法国普通人群的 DILI 前瞻性研究发现, DILI 的发生率为 13.9/10 万, 至少比同期法国自发报告的病例高 16 倍。冰岛的前瞻性研究, 粗略估计的 DILI 发生率略高于法国, 每年每 10 万居民中有 19 例新发患者。来自美国特拉华州的一项研究发现, DILI 发生率较低, 每 10 万居民中仅 2.7 例, 由于监测仅限于亚专科医生, DILI 的实际发生率可能更高。韩国的前瞻性研究显示, 因 DILI 而住院的发生率为 12/10 万, 不同草药是韩国 DILI 的主要原因。

2. DILI 注册网络

1994 年,西班牙建立了一个合作网络,旨在识别合作医院内的 DILI 患者。2004 年,美国 DILIN 成立,由美国国立卫生研究院资助。近日,拉丁美洲药物性肝损伤协作网络(LATINDILIN)启动。

二、预后

多数 DILI 患者预后良好,在临床和生化上完全恢复。然而,许多研究表明,大约 10% 的药物性黄疸患者将死于 ALF 或需要进行肝移植。因此, DILI 伴发黄疸患者的存活率约 90%。一般而言,肝细胞损伤型 DILI 更有可能与预后不良和较高的肝脏相关死亡风险有关。然而,胆汁淤积型肝损伤也可能与显著的死亡风险相关,而混合型肝损伤似乎具有最低的死亡风险。DILI 慢性化的发病率存在差异,部分原因是各研究使用了不同的慢性 DILI 诊断标准。

三、风险因素

(一) 宿主相关风险因素

1. 年龄

据报道,严重药物不良反应(ADRs)的发生率随年龄的增长而上升。高龄人群可能因药物清除障碍,发生的 ADR 大多呈剂量相关。高龄也被认为是 DILI 的一般危险因素。事实上,CIOMS/RUCAM 在其因果关系评估量表对 55 岁以上患者额外加分。但是,大型前瞻 DILI 注册网络的数据并不支持高龄是一般风险因素这一观点。

然而,年龄似乎会影响特定药物诱发 DILI 的风险。多项研究显示,无论是单药使用还是与其他抗结核药物联合使用时,高龄是异烟肼肝毒性的风险因素。相反,幼龄似乎是丙戊酸诱发 DILI 的风险因素,10 岁以下儿童发生 DILI 的风险较高,2 岁以下儿童发生致命结果的风险最高,可能与药物代谢的差异和血浆蛋白结合的降低有关。

除了易感性,年龄似乎对 DILI 的表型也有影响,年轻患者更常发生肝细胞损伤型 DILI,而老年患者更易发生胆汁淤积型 DILI。此外,高龄与 DILI 持续/慢性肝脏生化异常的风险增加相关。

声明:年龄可能是决定 DILI 易感性的一个影响因素,仅次于特定药物,且与 DILI 表型相关。(证据:2 级研究的推断和 4 级研究)

2. 性别

一般而言,女性的 ADR 风险更高。然而,性别因素对 DILI 的影响尚不清楚。虽然性别似乎不是 DILI 的一般危险因素,但对于特定的药物,例如米诺环素和呋喃妥因,女性易感性增加。这可能与这些药物常导致具有自身免疫特征的 DILI 有关,而女性对特发性 AIH 更易感。此外,一些证据认为女性 DILI 患者进展为 ALF 的风险更高。

声明:

1. 女性似乎是特定药物导致 DILI 的危险因素。(证据:4 级)

2. 女性可能更易进展为药物导致的 ALF。(证据:2b 级研

究的推断)

3. 种族

种族对个体的药物反应影响主要归因于单核苷酸多态性(SNP)在不同种族群体中的变异。如在东亚和中东人群中,N-乙酰基转移酶 2(NAT2)慢乙酰化基因型与抗结核药物诱导 DILI 风险增加有关,但在白种人群中未见相关性。

风险等位基因表达频率可能是不同群体对特定药物诱发的 DILI 易感性存在差异的机制。HLA-DRB1 * 15:02 等位基因仅在 0.7% 的高加索人群中出现,而在南亚人群中出现频率为 13%~18%。最新研究发现,在南亚裔人群中,HLA-DRB1 * 15:02-DQB1 * 06:01 是需要肝移植的阿莫西林克拉维酸相关暴发性肝衰竭的潜在危险因素。

声明:种族应被视为 DILI 的风险因素。(证据:1 级研究的推断)

4. 酒精,妊娠

酒精是公认的 CYP2E1 诱导剂,在对乙酰氨基酚肝毒性的反应代谢物 N-乙酰-对-苯并醌亚胺(NAPQI)的形成中起着至关重要的作用。然而,支持酒精是特异质型 DILI 风险因素的数据仅来自于某些药物,如异烟肼、甲氨蝶呤和氟烷。

尽管 CIOMS / RUCAM 因果关系评估量表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。目前,妊娠是否是 DILI 的独立风险因素仍值得商榷。

声明:定期酒精摄入可能是特定药物如异烟肼、甲氨蝶呤和氟烷导致 DILI 的促成因素。(证据:4 级)

5. 基础疾病

(1) 伴随疾病

虽然鲜有研究探讨伴随疾病对急性 DILI 的易感性,但在药物相关的脂肪性肝病(DAFLD)中,伴随疾病的影响已得到评估。一项 5 000 多名女性的多中心试验发现,他莫昔芬治疗 5 年内脂肪肝的发生风险为安慰剂组的 2 倍,这种关联仅限于超重和肥胖女性,且在治疗的前两年内风险增加。甲氨蝶呤相关脂肪肝及其严重程度也与酒精过量、2 型糖尿病和肥胖有关。最近的一项研究表明,肥胖和 2 型糖尿病与甲氨蝶呤诱发的终末期肝病肝移植相关。

(2) 慢性肝病

没有足够的证据证明,药物的代谢和清除在慢性肝病中降低。在 16 项成人获得性免疫缺陷综合征(AIDS)临床试验组织研究涉及的 8 851 例患者中,合并 HCV 感染和基线 ALT 升高与 DILI 的风险增加有关。另一项关于抗逆转录病毒治疗和非核苷类逆转录酶抑制剂研究的综述表明,既往存在的肝病包括慢性乙型或丙型肝炎,以及酒精性肝病和治疗前肝酶升高是 DILI 的风险因素,免疫重建可能是介导肝损伤的机制之一。

定期监测患者的抗结核治疗可研究 DILI 的危险因素。15 项研究的系统回顾证实,慢性乙型肝炎与 DILI 相关(OR 3.4)。另一回顾性研究发现,HCV 独立或合并 HBV 感染,与 DILI 发生率增加有关。HIV 感染也被证实可将抗结核药相关的 DILI

风险增加 4 倍,一旦同时合并 HCV 感染,可使这种风险增加 14 倍。

在一项大型 DILI 队列中,有肝病基础患者中,阿奇霉素导致 DILI 的比例(6.7%)高于无肝病基础的患者(1.5%)。慢性肝病者的死亡率(16%)显著高于无慢性肝病者(5.2%)。

声明:

1. 代谢综合征组分应该被认为是他莫昔芬和甲氨蝶呤治疗患者发生药物相关脂肪性肝病的风险因素,并与严重程度相关。(证据:1b 和 2b 级研究)

2. 慢性乙型和丙型肝炎可被认为是抗 HIV 和抗结核治疗中导致 DILI 的危险因素。(证据:2A 级研究)

(二)药物相关的风险因素

1. 剂量和肝脏药物代谢

在固有型 DILI 中,药物剂量起着至关重要的作用,如对乙酰氨基酚。特异质型 DILI 往往是在推荐的每日安全剂量内的药物诱发,这一现象让人们以为特异质型 DILI 是非剂量依赖的。然而,来自瑞典的研究发现,77% 的 DILI 患者服药剂量 ≥ 50 mg/d,首次证明了药物剂量在 DILI 中扮演的重要角色。这一结果也得到西班牙和冰岛的研究证实。由于临床上多数药物需要 >50 mg/d 的剂量才能达到预期的效果,因此,目前很难认定特异质型 DILI 是呈剂量相关,还是高比例的 DILI 病例是由于多数药物推荐剂量都 > 50 mg/d。

肝脏药物代谢也会影响药物的肝毒性。美国一项对 207 种广泛使用的口服药物的研究分析发现,主要经肝脏代谢($> 50\%$)的药物诱发 ALT 升高和肝衰竭的可能性更高。此外,肝脏代谢为主和每日剂量 > 50 mg 的药物,导致肝损伤的风险显著增加。

2. 亲脂性

亲脂性(通常用辛醇-水分配系数 $\lg P$ 的对数评估)可影响药物相关的各个方面,如药效、药代动力学和毒性。高亲脂性的药物与细胞非靶向结合增加,因此,引起药物不良事件的可能性增加。美国对 164 种已批准药物的分析发现,将亲脂性与日剂量相结合,被称为“rule-of-two”规则,可在一定程度上反映药物的肝毒性潜力,高亲脂性($\lg P > 3$)和日剂量(> 100 mg)与 DILI 风险增加相关。

3. 伴随用药,潜在的相互作用

伴随药物并不总是无辜的“旁观者”,它们可通过药物间相互作用影响个体的 DILI 易感性。伴随药物可通过诱导、抑制或与底物竞争,影响其他药物的代谢,特别是 CYP 反应。利福平是一种强 CYP 诱导物,其与异烟肼联合使用可增加肝损伤发生率。伴随用药可影响肝毒性风险和预后,得到了对乙酰氨基酚、异烟肼、丙戊酸和阿莫西林克拉维酸在联合用药时肝损伤事件报告频率增加的数据支持。

4. 特殊化学成分

(1)活性代谢产物和氧化应激

活性代谢产物是 DILI 的已知风险因素。在体内产生活性代谢产物的肝毒性药物包括双氯芬酸、布洛芬、罗美昔布、曲格

列酮、氯氮平、对乙酰氨基酚、托卡彭、奈法唑酮、扎鲁司特、他莫昔芬、氟他胺、胺碘酮、磺胺甲恶唑、异烟肼、特比萘芬、非尔氨酯、氟烷和卡马西平等。对肝细胞的直接毒素可诱导 ER 和线粒体应激,导致细胞凋亡或坏死。

(2)线粒体损害

线粒体毒性的典例是菲亚鲁里啉,一种核苷类似物,可引起小泡性脂肪肝和急性肝衰竭。菲亚鲁里啉耗尽线粒体 DNA,导致慢性乙型肝炎患者出现体质量减轻、黄疸、胰腺炎和乳酸酸中毒。胺碘酮、丙戊酸盐、四环素和各种抗病毒核苷类似物诱导的 DILI 同样可见小泡性脂肪变性,其特征是线粒体数量减少,患者表现为低血糖、高氨血症和乳酸酸中毒,但 ALT 仅轻度升高。治疗 HIV 感染的多数核苷逆转录酶抑制剂抑制线粒体 DNA γ 聚合酶活性,因此,FDA 对该类药物的潜在线粒体毒性加以黑框警告。

因肝毒性而从市场上撤出并且已知线粒体毒性药物曲格列酮、奈法唑酮和苯溴马隆还被发现可抑制胆汁盐输出泵 BSEP。有研究表明,线粒体和 BSEP 双重抑制剂的药物与严重 DILI 高度相关,并且对药物暴露(C_{max})更为敏感。

5. 肝胆转运抑制

药物或其代谢物对 BSEP 的抑制被认为是 DILI 中胆汁淤积的重要机制,在环孢菌素 A、利福平、波生坦、曲格列酮和各种其他化合物的研究中已有报道。欧洲药物管理局(EMA)和 FDA 均建议在药物研发中检测药物与 BSEP 的相互作用。

声明:任何药物每日剂量 > 100 mg、主要通过细胞色素 P450 酶系在肝脏代谢、在体内可形成活性代谢产物、具有双重抑制线粒体和 BSEP 功能,均是可能导致 DILI 风险的药物特性。建议使用预测算法和专门的临床前检测来识别药物研发中的这些不利因素。(证据:2c 研究的推断)

四、诊断和因果关系评估

(一)临床病理表现

1. 临床表现

多数患者表现为急性肝损伤,肝酶升高伴或不伴非特异性症状,可出现黄疸,或极少数表现为急性肝衰竭伴凝血功能障碍和脑病。然而,部分 DILI 类型无特征性的临床、影像和组织病理学表现,如急性脂肪肝、急性静脉闭塞综合征、继发性硬化性胆管炎或药物诱导的 AIH。药物相关的慢性肝病具有更明显的影像学和组织病理学特征,例如脂肪性肝病、肝纤维化、肉芽肿性肝炎和结节再生性增生。药物是公认的肝肿瘤的危险因素。

此外,嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药疹(DRESS 综合征)已得到充分阐明。药物引起的超敏综合征往往涉及多个器官,60%~100% 患者肝脏会受到累及,部分患者发生致命并发症,其中包括 10% 患者死亡。停用相关药物至关重要。

2. DILI 的分型

急性肝损伤常通过肝脏生化指标来确诊,包括 ALT、ALP、胆红素和白蛋白等。DILI 诊断的生化阈值包括达到以下标准之一:(1) $ALT \geq 5 \times ULN$;(2) $ALP \geq 2 \times ULN$ (伴随

GGT 升高且排除骨骼疾病引起 ALP 水平升高;或(3) ALT \geq 3 \times ULN 同时 TBL \geq 2 \times ULN。对药物治疗前肝脏生化就异常的患者,ULN 以 DILI 发病前获得的平均基线值所替代。当 ALT 单独升高 5 倍或以上时,或 R 值 \geq 5 时,定义为“肝细胞损伤型”。当仅 ALP 升高 2 倍或以上,或 R 值 \leq 2 时,定义为“胆汁淤积型”。当 R 值在 2~5 之间时,则定义为“混合型 DILI”。由于肝酶水平会随疾病进展发生变化,DILI 的分型由与临床事件相关的首次实验室检查决定。

推荐意见 2:DILI 应根据与临床事件有关的首次实验室检查肝酶升高的模式分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型和混合型。(推荐强度:B 级;证据:2 级研究的推断)

3. 特殊类型

(1) 药物诱导的自身免疫性肝炎

许多药物已报道与药物诱导的 AIH 相关,许多特征与特发性 AIH 相同。在诊断为 AIH 的队列中,2%~9%的病例被认为是药物诱导所致。相反,药物诱导的自身免疫性肝炎占全部 DILI 病例的 9%。

简化的国际 AIH 评分系统,已成为公认的诊断特发性 AIH 的工具。然而,在最近的一项大型队列中,符合 1999 年国际 AIH 小组标准的人群中,仅 65%符合简化评分标准。当鉴别诊断包括药物诱导的 AIH 时,除了因果关系评估,以评估药物暴露与临床表现之间的相关性强度外,使用遗传标记物和肝脏活检进行评估也是合理的。携带 HLA 等位基因 DRB1 * 03:01/*04:01 有助于特发性 AIH 的诊断,而携带 DILI 风险等位基因有助于药物诱导的 AIH 的诊断。有趣的是,DILI 风险等位基因之一——HLA DRB1 * 15:01 在特发性 AIH 患者中表达显著低于健康对照组。

在肝脏组织学特征都不能确定 DILI 诊断的情况下,对停药仍未显示恢复的患者进行皮质类固醇激素治疗是合理的,其目的是避免肝损伤的进展。然而,一旦达到缓解,停止免疫抑制治疗后应密切监测,因为药物诱导的 AIH 在随访 3~4 年内通常不会复发,而特发性 AIH 患者 1 年及 5 年复发率分别为 63%和 75%。

推荐意见 3:疑似药物诱导的 AIH 应该详细评估,包括因果关系评估、血清学、基因检测和尽可能的肝脏活组织检查。(推荐强度:B 级;证据:2 级研究的推断研究)

推荐意见 4:对于疑似药物诱导的 AIH 并接受皮质类固醇激素治疗的患者,一旦肝损伤恢复,停止治疗后应密切监测。(推荐强度:B 级;证据:2a 级研究)

(2) 肿瘤免疫治疗相关的肝损伤

免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)改变了肿瘤的治疗模式,但这种治疗与免疫相关不良事件(immune-related adverse events, irAEs)的增加(包括肝毒性)相关。最近发表的一项 Meta 分析发现,与 PD-1 抑制剂相比,CTLA-4 抑制剂具有更高的所有级别和高级别的肝毒性。

肝毒性可表现为从无症状的肝酶升高,到急性肝炎甚至暴发性肝衰竭,通常在用药后的 6~14 周发生,但也可以在用药

后的更长时间甚至偶尔也可发生于停药后。一项单中心研究分析了免疫疗法相关肝损伤的肝组织学信息,并发现抗 CTLA4 和抗 PD-1/PD-L1 药物肝损伤的不同模式。有趣的是,与特发性 AIH 相比,ICIs 相关的肝炎通常是“血清阴性”的,不表现出高滴度的 ANA、ASMA 或其他 AIH 相关的自身抗体,并且在 ICIs 终止后,免疫抑制治疗过程中无复发。

有效管理特定的 ICIs 相关肝毒性的策略仍有待确定,但风险管理措施包括治疗前和治疗期间及停药后的常规肝生化指标监测。ICIs 引起的肝损伤通常对短期免疫抑制治疗有反应,停药后无复发。然而,并非所有发生肝损伤的患者都需要糖皮质激素治疗。

声明:ICIs 可在相当大比例的患者中诱发免疫相关的肝毒性,CTLA-4 抑制剂(ipilimumab)比 PD-L1 抑制剂(nivolumab)更具肝毒性,而且两者联合用药风险更大。(证据:1a 级研究)

推荐意见 5:如果基于临床和组织学评估认为,ICIs 相关免疫介导的肝炎足够严重,建议由包括肝病专家在内的多学科团队做出皮质类固醇激素治疗的决定。(推荐强度:C 级;证据:2 级研究)

(3) 继发性硬化性胆管炎

硬化性胆管炎曾被认为由经动脉输注化疗药物引起,是胆道缺血损伤的结果,而不是化疗药物本身的毒性。然而,近年来,在少数急性胆汁淤积性 DILI 患者中,磁共振胆管造影术(MRCP)或内镜逆行胆管造影术(ERCP)显示伴有弥漫性炎性狭窄的继发性硬化性胆管炎。涉及的药物包括阿莫西林克拉维酸、七氟醚、胺碘酮、英夫利昔单抗、6-巯基嘌呤、加巴喷丁、文拉法辛和阿托伐他汀。鉴别诊断应包括缺血性损伤,尤其是危重患者和移植后患者;适当时还应考虑人类免疫缺陷病毒相关性胆管炎/胆管病。

推荐意见 6:胆汁淤积性 DILI 患者,如果肝生化指标恢复缓慢,且 MRCP 或 ERCP 显示特征性胆道系统改变,可考虑药物诱发的继发性硬化性胆管炎的诊断。(推荐强度:C 级;证据:2 级研究的推断)

(4) 肉芽肿性肝炎

肝肉芽肿在肝脏活检中的报道发生率为 2%~15%,在肉芽肿性肝炎患者中,2.5%被认为与药物有关。肉芽肿通常不发生坏死,可分布于门静脉或小叶。许多传染病(结核、血吸虫、真菌)、炎症(结节病)和免疫疾病(原发性胆汁胆管炎)与肝肉芽肿有关,因此,药物相关肉芽肿性肝炎的诊断取决于药物暴露和出现临床表现之间的时间关系,并排除其他病因。别嘌醇、卡马西平、苯妥英、奎尼丁、甲基多巴和磺胺类药物与这种类型的肝毒性有关。

推荐意见 7:药物相关肉芽肿性肝炎的诊断建议应纳入肝脏组织学的专家评估,并排除特定感染、炎症和免疫因素等引起肝肉芽肿的常见原因。(推荐强度:D 级;证据:5 级)

(5) 急性脂肪肝

这是一种罕见的急性肝毒性,被称为“雷氏综合征”(Reye's syndrome),见于水杨酸盐治疗的儿童,不过,在限制 16 岁以

下儿童服用阿司匹林和使用四环素肠外制剂后,雷氏综合征的发生率已明显降低。肝细胞内小泡性脂肪变性和糖原缺乏是肝脏的典型组织学特征。与小泡性脂肪变性相关的急性肝衰竭表现为低血糖、乳酸酸中毒、高血氨症和脑水肿。器官衰竭的迅速发展先于临床综合征,随后出现肝酶和黄疸的急性升高,因此,诊断一例“无黄疸性肝性脑病”患者是否是药物因素就显得至关重要。这种机制造成 DILI 本身是罕见的。

丙戊酸钠是目前使用的与急性脂肪肝发生有关的药物之一。服用该药的患者发生特异质型肝毒性的比例是 1/37 000,而儿童联合使用多种药物时的风险增加到 1/500。核苷类似物逆转录酶抑制剂是一类通过干扰线粒体功能而引起肝毒性的药物。据报道,严重高乳酸血症合并脂肪肝变的发生率为每年 0.85~3.9/1 000 人,严重病例死亡率为 33%。司他夫定、扎西他滨和地达诺新具有线粒体 DNA 聚合酶- γ 高亲和力,损耗 mtDNA,因此,肝毒性强于阿巴卡韦、齐多夫定、拉米夫定和替诺福韦。

推荐意见 8:在已知可干扰线粒体功能药物的暴露人群中,急性药物诱导的脂肪肝可根据特征性的临床病理学表现来识别。(推荐强度:C 级;证据:2 级研究)

(6) 药物相关脂肪性肝病(DAFLD)

药物是“继发性”NAFLD 病例的一部分原因。在普通人群中,肥胖和 NAFLD 的高患病率意味着个别药物与脂肪肝之间的关联程度取决于特定药物。

① 胺碘酮:胺碘酮的肝脏蓄积可引起磷脂质病。其相关的肝脏不良反应似乎与剂量有关,肝毒性可表现为急性或慢性。使用胺碘酮的患者中 1%~3% 可能出现肝损伤症状,组织学上涵盖了 NASH 的各种表现,包括气球样变、Mallory 小体、纤维化和肝硬化。

② 甲氨蝶呤:长期接受甲氨蝶呤治疗与肝脏脂肪浸润和纤维化相关,并可能发展为肝硬化。由于研究队列的异质性、研究设计、组织学评估的方法不同,甲氨蝶呤导致不同程度肝纤维化和肝硬化的报道不一。亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性(特别是 C677T)与甲氨蝶呤引起的肝毒性有关。长期甲氨蝶呤治疗的风险-效益比的评估取决于药物在个体中对肝纤维化进展速率的影响。由于长期甲氨蝶呤治疗有引起肝纤维化甚至肝硬化的风险,许多指南强烈建议进行监测,包括定期肝脏活组织检查。监测的主要目的是检测到具有临床意义但在停药时可逆的肝纤维化。

③ 他莫昔芬:雌激素受体拮抗剂他莫昔芬与 DAFLD 之间的关联在大型临床试验中得到证实,服用该药患者脂肪肝发病率高 2 倍(风险比:2.0,95%CI:1.1~3.5)。他莫昔芬诱发的脂肪肝仅发生在代谢综合征的超重或肥胖女性中,这表明宿主风险因素影响对 DAFLD 的易感性。最近的一份报告显示,PNPLA3 和/或 TM6SF2 变异等位基因与胰高血糖素受体拮抗剂诱发的肝脂肪变性和 ALT 水平升高相关。

④ 化疗相关脂肪性肝炎:化学疗法可导致脂肪性肝炎,特别是在已存在肝脏脂肪变的患者中,肥胖与相关风险增加有

关。可导致脂肪性肝炎的药物包括 5-氟尿嘧啶和伊立替康。

推荐意见 9:一些特定的药物,如胺碘酮、甲氨蝶呤、他莫昔芬和化疗药物 5-氟尿嘧啶和伊立替康,应被视为脂肪性肝病

的风险因素,停药与否要权衡利弊。(推荐强度:B 级;证据:1 级研究的推断)

(7) 结节性再生性增生和肝窦阻塞综合征

一些药物会损伤窦状隙和门静脉的内皮细胞,广泛的血管变化导致肝实质内弥漫性结节。磁共振成像用于诊断尚未达成共识,但磁共振显示这种特征性模式具有 75%~80% 的灵敏度和特异性。硫唑嘌呤治疗的患者,结节再生性增生的累积发生率估计在 5 年内为 0.5%,10 年内为 1.5%。早期识别和戒断药物已被证明可在 5 年内达到组织学恢复。否则,对患者的管理重点将放在监测和预防门静脉高压上。

与这类肝病相关的药物包括 HAART、6-硫鸟嘌呤、白消安、博来霉素、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、阿糖胞苷、卡莫司汀和阿霉素。奥沙利铂是与其相关的最常见药物,有报道在接受奥沙利铂治疗的患者中,25% 发现结节性再生增生,并且超过 50% 的患者具有肝窦阻塞综合征的特征。肝窦阻塞综合征也与吡咯生物碱有关。

推荐意见 10:药物可能是肝脏结节再生性增生的风险因素,在可能的情况下,建议停用相关药物。(推荐强度:D 级;证据:4 级研究的推断)

(8) 肝脏肿瘤

在常规口服避孕药的人群中,肝腺瘤的年发病率为 3~4/10 万。激素剂量和药物持续时间与腺瘤发生的风险密切相关,并且在口服避孕药超过 24 个月的 30 岁以上的女性中发病率最高。避孕复合制剂具有发生肝腺瘤的风险,而黄体酮单药发生肝腺瘤的风险可能低一些。

由于有数个研究证明停药后腺瘤可以消退,口服避孕药与肝脏肿瘤之间的因果关系已被接受。用药时间越长,腺瘤消退的可能性越低。20%~40% 的肝腺瘤患者可出现自发出血,腹腔内出血和破裂可导致死亡。约 10% 的腺瘤患者会进展为肝细胞癌,一些报告显示即使在停止口服避孕药 3~5 年后,腺瘤仍最终发展为肝细胞癌。因此,是否外科手术切除应根据肝肿瘤的部位、大小和数量以及影像学性质而定。肝腺瘤的超声表现是非特异性的,CT 或 MRI 能够鉴别多数腺瘤与血管瘤、纤维结节性增生和肝细胞癌。

在雄激素治疗的 Fanconi 贫血患者中首次描述了肝肿瘤与雄激素的关联。包括 133 例病例的研究显示,肝细胞癌与甲萘酮和甲睾酮相关,而腺瘤与达那唑相关。肿瘤主要发生于用药 4~6 年间。停止用药后肝脏病变可消退,间接提示了雄激素类固醇和肝脏肿瘤之间的因果关系。但也有报道显示,即使停止治疗数年后仍有肿瘤发生可能。局灶性结节性增生(FNH)是常与肝脏肿瘤相鉴别的肝脏病变,其与口服避孕药的关系尚未明确。

声明:

1. 口服避孕药可能是肝脏腺瘤发生的风险因素。(证据:2

级研究)

2. 雄激素和雄激素类固醇可能是肝脏肿瘤发生的风险因素,尤其是在治疗骨髓衰竭的情况下。(证据:5级研究)

推荐意见 11:撤药后建议尽可能继续监测,直至腺瘤消退或予确定性治疗。(推荐强度:D级;证据:4级研究)

(二)实验室检查

缺乏特异性诊断生物标志物使得对疑似 DILI 病例的诊断强烈依赖于血清生化学、其他常规实验室检查,以及影像学检查,以排除其他肝损伤原因。

1. 转氨酶

血清转氨酶(ALT/AST),ALP 和 TBil 水平仍是 DILI 检测和分类的主要手段。目前广泛的共识认为,药物引起的适应性、可逆性肝酶升高,或原有基础肝脏疾病(如脂肪肝)等导致的肝酶轻微增高不应归类为 DILI。因此,国际专家组推荐了血清转氨酶升高的阈值来建立 DILI 的诊断。理想情况下,应该以首次发病时肝脏生化检查评估是否为 DILI。肝脏生化异常可能并不代表肝细胞损伤的真正发作时间,首次发现时肝细胞损伤可能已经进展、好转或恢复。

升高的血清转氨酶不能反映潜在或非典型性肝损伤的程度,如肝纤维化(甲氨蝶呤)、血管性肝病、肝硬化和继发于线粒体毒性的小泡性脂肪变性。在这种情况下,转氨酶的升高可能无法达到设定的阈值,必须根据组织学/影像学表现来诊断是否是由特定药物或毒物引起的肝损伤。

值得注意的是,血清 ALT 的升高也可以由其他器官损伤引起。然而,血清 ALT 的升高对肝细胞损伤还是高度敏感的,如同时伴随着 TBil 的升高,则成为 DILI 的可靠生物标志物。ALP 升高通常表明胆汁淤积性损伤,如同时伴有 GGT 升高,那说明 ALP 升高是肝源性的。来自西班牙的研究表明,当 ALT 不可获得时,AST 值在计算损伤模式时可以可靠地替代 ALT,但 GGT 并不能可靠替代 ALP。

初始 DILI 评估还应包括血清白蛋白和凝血功能指标。在 DILI 患者中应常规检测肝脏生化学指标,直至完全恢复正常。转氨酶的稳步下降支持 DILI 诊断,而生化指标恢复缓慢或不完全恢复提示需进一步排查其他病因。此外,持续升高的转氨酶表明可能导致慢性化的结局,欧洲队列研究的结果显示,在 DILI 发病的第 2 个月,持续升高的 TBil($> 2.8 \times \text{ULN}$)和 ALP($> 1.1 \times \text{ULN}$)可能预示着慢性 DILI。

推荐意见 12:ALT,ALP 和 TBil 是界定 DILI 中肝损伤或肝功能障碍的标准指标。在识别 DILI 计算肝损伤模式时,当 ALT 缺失时,AST 值可以可靠地替代 ALT,而 GGT 作为 ALP 的替代则可靠性较低。(推荐强度:C级;证据:2b 级研究)

推荐意见 13:DILI 发生后的第 2 个月,TBil 和 ALP 仍持续升高,应作为慢性 DILI 的标志物。(推荐强度:B级;证据:1b 级研究)。

2. 实验室检查排除其他原因

DILI 的诊断很大程度上依赖于排除引起肝损伤的其他原因。损伤类型有助于初步排查肝炎和胆汁淤积的最常见原因。

急性丙型肝炎是一种具有挑战性的诊断,可误诊为 DILI,因为抗-HCV 最初可能是阴性的。在西方国家,戊型肝炎(HEV)最可能误诊为 DILI。在判定为 DILI 的病例中,抗-HEV IgM 血清阳性率在 DILIN 数据库中为 3%,在西班牙 DILI 登记处中为 7%。在评估 DILI 的患者中,至少在与疑似致病因子的药物特征不匹配的情况下,以及在病毒性肝炎范围内具有高转氨酶水平的情况下,应排除 HEV 感染。此外,还应对比 HBsAg 携带者进行 HBV DNA 检查,以排除慢性乙型肝炎病毒再激活。如存在相关的肝外表现如皮疹、淋巴结肿大和异形淋巴细胞,则需检测非嗜肝病毒如巨细胞病毒、EB 病毒或疱疹病毒。

必须筛查自身抗体和血清 IgG。一些特定的药物,包括吡喹酮、米诺环素、抗 TNF- α 和他汀类药物等引起的 DILI 也可以出现典型的 AIH 表型及实验室和病理特征,与特发性 AIH 相鉴别是一个挑战。同样,在胆汁淤积病例中潜在 DILI 的判定需要通过抗线粒体抗体(AMA)检测排除原发性胆汁性胆管炎。排除酒精性肝炎时应结合其特点。

在较年轻的患者(< 40 岁)中,应通过筛查血浆铜蓝蛋白水平来排除 Wilson 病。缺血性肝病在体弱的老年人或患有严重心脏病先前存在合并症者中要尤其注意排查。

推荐意见 14:对疑似 DILI 患者建议进行 HCV RNA 和抗-HEV IgM(或 HEV RNA)检查以排除急性丙型和/或戊型肝炎,尤其是可疑药物诱因不明确和/或高转氨酶水平的患者。(推荐强度:C级;证据:2级研究的推断)

(三)影像学检查

DILI 患者的肝脏影像学表现通常是正常的。所有怀疑 DILI 的患者至少应进行腹部超声检查以排除肝脏局灶性改变和胆道梗阻。其他腹部成像的选择在很大程度上取决于临床具体情况,例如患者的症状和肝损伤的类型。如果患者出现肝细胞性肝损伤的“肝炎样”综合征,则通常不需要做除肝脏超声之外的其他影像学检查。如果腹痛是一个突出的症状和/或肝损伤的类型是胆汁淤积型,则可能需要进行其他影像学检查。因此,有时需要 CT 和磁共振胆管造影来排除胆结石疾病和其他可疑病因。已有报道在 DILI 患者中发现肝实质和胆管系统的形态学变化。肝动脉内灌注 5-氟脱氧尿苷治疗肝转移后,影像学检查显示发生硬化性胆管炎样形态变化。氯胺酮滥用后,胆管病变很明显,包括小胆管改变和胆管造影异常。有研究报道了与其他药物相关的继发性硬化性胆管炎,如甲硫咪唑和多西紫杉醇。最近研究表明,高达 10% 的 DILI 病例可能发生继发性硬化性胆管炎。因此,在排除原发性硬化性胆管炎后,疑似患者存在胆道狭窄并不能排除 DILI 的可能性时,应考虑可能是由药物诱发的继发性硬化性胆管炎。

推荐意见 15:所有疑似 DILI 患者都应进行腹部超声检查。其他影像学检查的使用视具体临床情况而定。(推荐强度:B级;证据:2a 级研究)

(四)肝脏活检

当怀疑 DILI 时,在停止使用可疑药物后,肝损伤可能会立即消退,停药后的转归可以提供诊断信息,这是 DILI 因果关系

评估的一部分。在慢性肝实质性疾病中,肝脏活检一直被用来评估肝脏组织病理学程度。然而,DILI 与其他实质性肝脏疾病具有相同的临床特征,缺乏特异的检查手段,因此,肝脏组织学可以提供补充信息,有助于确保诊断的正确性。

当发生急性肝损伤时,可以使用特定血清学标志物排查急性病毒性肝炎,并且使用各种影像学检查排除胆道梗阻。然而,AIH 的诊断也需要联合血清和遗传标记物以及肝脏活检,因此,鉴别 DILI 和 AIH 时进行肝活检是合理的。

疑似药物诱导的 AIH 患者在急性发病初期使用免疫抑制剂治疗,一旦肝损伤恢复,可以安全撤药,而特发性 AIH 患者在完全停用免疫抑制剂后易复发。

一些组织学特征可以帮助我们了解预后信息。如肝细胞型患者炎症和细胞死亡更严重;而胆汁淤积型患者,胆栓和胆管缺失的频率更高;嗜酸性粒细胞和肉芽肿更常见于较轻的 DILI 患者。同样,急性 DILI 患者(通常表现为胆汁淤积型)胆管消失的证据提示胆管消失综合征,表现为进行性胆汁淤积,进而导致肝衰竭,需要移植或死亡。

推荐意见 16:组织学可提供支持 DILI 诊断或其他变更诊断的信息,对疑似 DILI 的选择性患者的研究中应考虑肝脏活检。(推荐强度:D 级;证据:5 级)

推荐意见 17:当疑似 DILI 患者的血清学检查提示有 AIH 的可能性时,应进行肝活组织检查。(推荐强度:C 级;证据:4 级研究)

推荐意见 18:组织学可提供有助于临床管理的预后信息,疑似 DILI 出现进展或停用可疑药物后恢复不佳患者,应考虑肝脏活检。(推荐强度:C 级;证据:4 级研究)

(五)因果关系评估方法和量表

将肝损伤归因于药物时,系统评价非常重要。“因果关系评估”已成为评估 DILI 可能性的标准方法。已经开发出多种 DILI 特定的因果关系评估方法。

1. 国际医学科学组织理事会(CIOMS)量表

这种因果关系评估方法,也称为 RUCAM 量表,从 7 个不同方面进行评分。尽管有其局限性,CIOMS 量表在一定程度上提供了 DILI 的客观性和系统性评估方法。美国指南推荐此量表评估疑似 DILI。

2. 临床诊断量表(CDS)

这是一个相对简单的评分系统。CIOMS 量表中的危险因素和伴随用药这两项未纳入 CDS,相反,将肝外表现作为一个特定的加权评分项(被认为反映了潜在的免疫机制)。在被认为极有可能或可能的 DILI 病例中,专家一致认为 CIOMS 量表优于 CDS 量表。

3. 结构性专家意见程序

美国 DILIN 提出了结构性专家意见程序。与 CIOMS 相比,结构性专家意见有更高的个体间一致性和可能性评分,但是,目前尚未经过外部验证。

推荐意见 19:CIOMS 可用于评估因果关系,指导对疑似 DILI 患者进行系统和客观的评估。(推荐强度:C 级;证据:2b

级研究的推断)

(六)再激发和 DILI 复发

一旦 DILI 恢复,受试者可能无意间再次暴露于相同的药物,称为再激发,如果再次引起肝脏损伤,则认为药物是主要病因。事实上,再激发试验“阳性”目前是疑似 DILI 事件中因果关系的最有力证据。阳性再激发目前定义为 $ALT > 3 \times ULN$ 。

重要的是,对由药物引起的初始肝损伤的患者进行再激发被认为是一种具有潜在严重后果的危险做法,因为这可能会导致快速、更严重的肝损伤甚至暴发性肝衰竭。因此,DILI 患者故意再接触非必需药物是不合理的。

考虑到治疗对原发疾病的临床获益,在抗结核和抗肿瘤领域可能是例外。在抗结核和抗肿瘤的前瞻性对照临床试验中均有证据表明,首次用药出现肝损伤的患者,在再次接受抗结核和抗肿瘤的治疗后,并未观察到与再激发相关的严重肝损伤。

DILI 复发限于特定个体由于不同药物引起的肝损伤依次发生。西班牙 DILI 登记库中,742 例患者中有 9 例(1.21%)有不同药物引起的两次 DILI 发作的证据。除 1 例患者,所有患者均表现出肝细胞损伤,并且在两次 DILI 事件中损伤的类型都是一致的。

声明:临床实践中非故意再激发引起的肝损伤可能比首次 DILI 发作时具有更高的死亡/肝移植风险。(证据:2b 级研究)

推荐意见 20:由于可能导致更严重的肝毒性,除非临床必需,不推荐实践中使用已导致肝损伤的药物故意再激发。(推荐强度:C 级;证据:4 级研究)

推荐意见 21:由于通常不会导致严重肝毒性的复发,抗肿瘤和抗结核治疗中肝损伤发生后可控制的再激发被认为是合理的。(推荐强度:B 级;证据:1b 级研究)

(七)基因检测

最初的候选基因研究和最近的 GWAS 已经确定了与 DILI 相关的一些遗传因素。目前,已有超过 15 种药物证实,宿主的 HLA 基因型或单倍型增加了 DILI 的易感性,而且部分与相对较高的风险强烈相关。因此,基因检测可用于排除 DILI 诊断或排除特定药物引起的 DILI。

虽然排除其他原因是疑似 DILI 中因果关系评估的重要组成部分,但联合应用 HLA 基因分型可以加强 DILI 的诊断。DILI 和 AIH 之间存在重叠,由于 AIH 的特征都不具有特异性,在临床实践中,临床特征、血清学、组织学以及基因检测的组合被认为是 AIH 的诊断指标。特别是个体的 HLA 类型是国际自身免疫性肝炎小组评分的一个组成部分。考虑到临床决策的重要性,例如决定患者中永久停药和/或开始长期免疫抑制治疗方案,将基因检测纳入诊断方案是合理的,将会提高诊断的准确性和可信度。

推荐意见 22:当基因检测有助于患者的诊断和管理时,应该在特定的临床情况下应用 HLA 基因分型。(推荐强度:B 级;证据:1 级研究的推断)。

推荐意见 23: HLA 基因分型可用于支持由特定药物引起的 DILI 诊断或从 DILI 中鉴别 AIH。在推荐常规实施前, 需要进一步验证。(推荐强度: D 级; 证据: 5 级)

(八) 新的生物标志物

MicroRNA-122(miR-122) 是肝细胞特异性 miRNA, 在对乙酰氨基酚过量的数小时内, 在患者血浆中升高, 且在 ALT 升高之前即可预测肝损伤。在人类对乙酰氨基酚导致的肝损伤中, miR-122、miR-192-5p 和其他 miRNA 升高, 但尚需进一步研究来评估药物诱导的循环 miRNAs 升高是否可以作为诊断性的“液体活检”。在对乙酰氨基酚诱导的急性肝衰竭时, 线粒体基质酶谷氨酸脱氢酶(GLDH), 线粒体 DNA 和核 DNA(nDNA) 片段是与线粒体损伤机制相关的生物标志物。

此外, 高迁移率族蛋白 1(HMGB1)、巨噬细胞集落刺激因子受体 1(MCSFR1)、细胞角蛋白 K18、骨桥蛋白、谷胱甘肽 S-转移酶(GSTs) 等也被认为是 DILI 的生物标志物。但尚需进一步研究以确认作为肝脏安全性生物标志物的证据。

声明: 应该验证新的生物标志物, 以便早期检测和评估特异质型 DILI 的预后。(证据: 2c 级研究)

五、预后和自然史

(一) 严重程度分级

严重程度的评估依赖于临床症状(黄疸、脑病、由凝血功能障碍引起的出血、腹水)。非特异的症状也应被注意, 因为这些症状已被证明与预后差的风险相关。在严重程度的评估中, 同样应考虑包括总胆红素和结合胆红素、凝血功能(INR、因子 V、凝血酶原时间)和低白蛋白血症在内的实验室检查, 尤其是 INR。当转氨酶升高与黄疸同时出现则提示严重后果的风险较高。各种大型 DILI 队列证实了 Hy's 法则, 并证明肝细胞损伤伴随黄疸患者的死亡率/肝移植率超过 10%。

(二) 慢性 DILI

多数 DILI 患者的肝脏生化都会恢复正常。然而, 在长期随访中, 部分会出现慢性肝病且极少数会进展为肝硬化。由于对慢性 DILI 的定义尚未达成一致, 而且各项研究的方法并不一致, 目前慢性 DILI 发生率各地报道不一。慢性 DILI 患者通常有更长时间的可疑药物应用史, 并且胆汁淤积型损伤的患者更可能发生慢性 DILI 或需要更长时间的恢复。

在少数药物诱导的胆汁淤积型患者中, 可发生进行性胆管减少[胆管(小叶间)导管的丧失]。超过 50% 的门静脉区域有严重胆管消失, 胆管消失综合征(VBDS)是 DILI 罕见且严重的并发症, 需要进行肝活检进行鉴别。这些患者的预后通常较差。

据报道, 肝硬化与许多药物有关, 最广泛认可的可能是甲氨蝶呤。有关急性 DILI 发展至肝硬化的证据来源主要包括个别报道或大样本 DILI 队列研究中的少数患者。非胆汁淤积型病例发展为肝硬化的可能性微乎其微, 并且通常在 2~3 年内恢复正常。然而, 也有 DILI 后发生失代偿性肝硬化的报道。

声明: 少数个体进展为慢性肝病应被视为特异质型 DILI 的一个潜在后果。(证据: 2 级研究)

六、治疗

(一) 一般疗法

疑似 DILI 的治疗, 最重要的措施是停止使用可疑药物。绝大多数 DILI 患者可自愈, 无需任何治疗或特别措施。事实上, 停止使用可疑药物后的自愈是因果关系评估的重要标准。DILI 通常在几天到几周内完全或接近完全恢复。然而, 即使停用可疑药物, 肝损伤的恢复也不会立即发生, 病情可能会持续甚至恶化。伴随黄疸的患者应经常接受监测。生化指标或症状提示 ALF 的患者, 如脑病和/或凝血功能障碍, 应住院治疗。

(二) 特殊治疗

1. 消胆胺

来氟米特引起的急性肝损伤通常停药后自愈, 但也有严重和致命的病例被报道。由于肝内循环和来氟米特的半衰期长, 建议使用胆汁酸树脂如消胆胺(每 6 小时 4 g, 连续 2 周)治疗以加速药物清除。据报道, 消胆胺与抗组胺药联合可加速特比萘芬诱导的慢性胆汁淤积恢复。然而, 这些药物在加速恢复或改善肝脏组织学中的作用尚不清楚。

推荐意见 24: 短期给予消胆胺可用于减少由特定药物如来氟米特和特比萘芬诱导的肝毒性过程。(推荐强度: C 级; 证据: 4 级研究)

2. 卡尼丁

卡尼丁似乎是丙戊酸钠肝毒性的特异性解毒剂, 研究表明, 迅速给予卡尼丁(特别是静脉注射时)可提高急性丙戊酸钠肝毒性的存活率。口服卡尼丁于 1992 年批准用于丙戊酸盐解毒, 1996 年批准可以静脉注射。通常建议剂量为 100 mg/kg 静脉注射 30 min(但少于 6 g), 然后每 4 小时注射 15 mg/kg 直至临床改善。

推荐意见 25: 卡尼丁可能可改善丙戊酸钠的肝毒性过程。(推荐强度: C 级; 证据: 4 级研究)

3. N-乙酰半胱氨酸(NAC)

除了用于对乙酰氨基酚中毒, NAC 偶尔也用于治疗其他类型的 DILI。在 21 例因氟吡汀(sFILI)引起的严重特异性损伤患者的回顾性队列中分析了 NAC 联合口服泼尼松龙的疗效。然而, 无对照的研究设计影响了结论的准确性。

推荐意见 26: NAC 用于改善扑热息痛以外药物引起严重肝损伤的疗效尚未得到确证。(推荐强度: D 级; 证据: 4 级研究)

4. 熊去氧胆酸(UDCA)

DILI 发生后的慢性胆汁淤积通常用 UDCA 治疗。然而, UDCA 在 DILI 中的作用尚未得到很好的验证, 并且存在矛盾的结果。尚无 UDCA 和类固醇在 DILI 患者中的对照研究。

推荐意见 27: UDCA 用于改善严重肝损伤的疗效尚未得到确证。(推荐强度: D 级; 证据: 4 级研究)

(三) 药物诱导 ALF 的管理

1. DILI 的非特异性治疗

人工肝(MARS)和生物人工肝系统的治疗未能显示肝衰

竭患者死亡率降低的任何明显益处。干细胞和促进肝再生,特别是粒细胞集落刺激因子(G-CSF)的治疗数据仍然有限。肝移植仍然是 ALF 的主要治疗方法,1 年存活率约为 80%。

2. DILI 特异性治疗

在 ALF 过程中早期使用 NAC 可预防进展为更严重的肝病,并且还可发挥肾保护作用。NAC 在非对乙酰氨基酚所致成人 ALF 的随机对照试验中,对早期脑病(I~II 级)患者,可显著提高自生存率。然而,儿童中的两项类似试验显示无效。

皮质类固醇治疗的早期试验,包括所有形式的 ALF,均表现出有限的益处。一项回顾性研究显示,皮质类固醇并未改善 ALF 患者的总体存活率,并且与严重肝损伤患者的生存率降低相关。

总体而言,除了对重症患者的良好护理外,对药物诱导的 ALF 没有特定或特殊的治疗方法,但鉴于其安全性,NAC 较为常用。

推荐意见 28:药物引起 ALF,肝移植应被考虑视为治疗的选择。(推荐强度:B 级;证据:2 级研究)

推荐意见 29:药物诱导的成人 ALF 患者应该早期(I~II 级肝性脑病)接受 NAC 治疗。(推荐强度:B 级;证据:1b 研究的推断)

推荐意见 30:在特异质型 DILI 中,常规使用皮质类固醇治疗的获益并未得到证实。(研究强度:C 级;证据:4 级研究)

七、DILI 的预防

(一)监测肝脏生化学指标的价值

在大多数情况下,肝损伤的第一个表现是肝酶升高。同时,由于没有针对 DILI 的特殊治疗,减少患者风险以及避免发生进一步损伤的唯一措施是减少剂量,或者在多数情况下停止使用可疑药物。如果有合理的证据表明使用新药可能导致肝毒性风险,则必须尽可能缩短监测间隔时间。确定合适的监测间隔时间,目前无统一的推荐,应考虑药物的 DILI 风险的证据水平。预防抗结核治疗相关的肝毒性可参照美国胸科协会(ATS)建议进行监测。

(二)类别效应和交叉反应

虽然几乎任何药物在理论上都可以因个体的易感性引起特异质型 DILI,但不同类别药物的 DILI 发生率差异很大。某些药物如抗生素、非甾体类抗炎药、他汀类药物、抗惊厥药、抗病毒药、激酶抑制剂、TNF α 拮抗剂和 ICIs 显然比其他药物具有更高的肝毒性风险。这可能与特定药物的类别或化合物家族效应有关。

(三)在临床试验中检测 DILI

1. 信号检测

有证据表明,与胆汁淤积型损伤相比,肝细胞型 DILI 进展为肝衰竭和致命结局的风险更高,因此需要进行严格的监测和随访。一项临床试验中,如果肝脏生化学指标在基线时正常,而试验中出现转氨酶超过 $3 \times \text{ULN}$ (肝细胞型损伤),则应怀疑 DILI。ALT 和/或 AST 升高小于 $3 \times \text{ULN}$ 对 DILI 的特异性

要低得多。

对于基线已经出现肝生化异常者,超过基线值 1 倍可能被视为需要密切观察的阈值。对于具有潜在慢性肝病的患者,已经提出了用于信号检测和指导停药的算法,如果怀疑药物有引起肝损伤的可能,则必须使用更保守的阈值。潜在 DILI 的关键信号是转氨酶尤其是 ALT 在不同组别中的不平衡,如治疗期间相对于对照组显著升高,转氨酶和胆红素同时升高预示着更严重的肝损伤。

(1)Hy's 法则

Hy's 法则是药物可能引起严重肝毒性的敏感和特异性预测因子,包括三个部分:①与(非肝毒性)对照组或安慰剂相比,ALT 或 AST $> 3 \times \text{ULN}$ 的发生率在统计学上显著更高;②受试者显示 ALT 或 AST $> 3 \times \text{ULN}$,同时血清 TBil 升高至 $> 2 \times \text{ULN}$,起病时无 ALP 升高即胆汁淤积;③无任何其他原因可解释 ALT 或 AST 和 TBil 的同时升高,如病毒性甲型、乙型、丙型或戊型肝炎,既往肝病基础或急性肝病,或使用另一种能够引起这种肝损伤的药物。

(2)非 Hy's 法则信号

为了在研发中尽早发现 DILI 风险,不仅要确保正确识别出符合 Hy's 法则的病例,还要在整个过程中系统、频繁地研究肝损伤的类型。ALT 或 AST $> 3 \times \text{ULN}$ 或 ALP $> 1.5 \times \text{ULN}$ 中任何一个指标升高,以及治疗组和对照组之间的不平衡,均需仔细随访观察。

2. 信号随访

如果 ALT、AST 和/或 ALP 升高超过上述阈值,应在 48~72 h 内完成重复检测,包括 ALT、AST、ALP、GGT、TBil、INR、白蛋白、肌酸激酶(CK)和 GLDH。如果 TBil 升高 $> 2 \times \text{ULN}$,则需要检测直接和间接胆红素。如果确认异常,则需根据 FDA 指南进行密切观察和随访。

3. 停药决策

根据 FDA 指南建议的临床试验中的停药阈值执行。

4. 信号评估

使用新的肝脏安全生物标志物:FDA 和 EMA 的监管支持探索药物开发中的几种新标记物,如 HMGB1、骨桥蛋白、角蛋白 18、miR-122、GLDH 和 MCSFR1 等。

推荐意见 31:对于临床研发中已知可能导致 DILI 倾向的药物,需要对肝脏生化指标进行系统监测。上市后,具有相关风险的药物可能会有肝毒性的黑框警告,在这种情况下,需要加强对肝功能的监测。(推荐强度:D 级;证据:2b 级研究)

推荐意见 32:临床试验中,应根据 Hy's 法则来鉴别患者是否有进展为严重 DILI 风险。根据 FDA 的建议,中断或停止研究药物治疗的阈值可作为药物开发研究的指南,并可根据个人风险获益评估进行调整。(推荐强度:B 级;证据:2b 级研究)

(三)上市后 DILI 监测

在药物研发中使用 Hy's 法则预测药物导致严重 DILI 的可能性取决于样本量。因此,即使在药物研发中进行了越来越大规模的试验,也存在一个真正的风险,即新产品肝毒性的第

一个信号可能只能在产品上市后才能检测到。

在监管层面及时检测 DILI 信号,特别是对于新化合物,是最大限度地降低患者风险并确保将肝毒性风险充分转化为产品标签的关键,但先决条件是向监管机构正确报告疑似 DILI 病例。

八、尚未解决的问题和未满足的需求

在 DILI 领域,尚有大量未解决的问题和未满足的需求,涉及流行病学、发病机制、诊断、临床结局、治疗和预测的各个方面。

(收稿日期:2019-04-08)

(本文编辑:钱燕)

EASL 药物性肝损伤临床实践指南解读

茅益民 陈成伟

继 2014 年美国 2015 年中国发布药物性肝损伤(DILI)临床实践指南后,欧洲肝病学会(EASL)于近日也正式批准并发布了 DILI 的临床实践指南。该指南适用于特异质型 DILI,使用了牛津循证医学中心推荐的证据标准。指南基于当前的最佳证据,共形成了 32 条推荐意见和 14 条重要声明,所有推荐意见均获得一致同意。欧洲指南除汇总了对于该领域的普遍认识,特别是系统总结了近年来(尤其是近 4~5 年)在 DILI 领域的最新研究进展。因此,欧洲指南的发布具有重要的指导作用。

一、关于流行病学

整体而言,仅少数研究(来自法国、冰岛和美国特拉华州)为基于普通人群的前瞻性研究,报道较为确切的数据来自于冰岛,估计的 DILI 发生率为每年每 10 万居民中约有 19 例新发患者。也很少有前瞻性研究对法国、冰岛和美国的基于人群的研究结果进行验证。在 DILI 流行病学领域,由于研究的回顾性特征,检测到的数据可能仅是“冰山一角”,真实的 DILI 发生率可能更高。

在致病药物方面,指南重点阐述了草药和膳食补充剂(HDS)的潜在肝毒性。因为不仅在亚洲地区,来自欧美的数据也显示,HDS 引起 DILI 的占比快速上升,美国药物性肝损伤网络(DILIN)估计 HDS 导致的 DILI 占总数的 16%,与冰岛前瞻性研究中发现的 HDS 相关肝损伤占比相似。在临床实践中,患者常自行服药并错误地认为 HDS 安全无毒,导致患者一旦发生 DILI,通常不会主动告知医生 HDS 的服用史;此外,草药成分复杂,其肝毒性还存在一些特定风险,因此,草药的肝脏毒性往往难以得到论证。正是基于上述原因,指南的第一条推荐意见聚焦于 HDS 引起的 DILI,以提醒临床医生需意识并关注到 HDS 的潜在风险。

二、关于风险因素

基于目前证据和认识,指南详细分析了宿主相关风险因素(年龄、性别、种族、酒精、妊娠、基础疾病)和药物相关风险因素(剂量和肝脏药物代谢、亲脂性、伴随用药、特殊化学成分),并

形成了相应的声明。

年龄可能为仅次于特定药物的风险因子。在伴随的基础疾病方面,对指导中国的临床实践具有重要的参考价值。一方面,肥胖、糖尿病、代谢综合征等慢性疾病在中国发病率高,基数人群十分庞大,当这些慢性疾病患者因为伴发其他原发疾病需接受他莫昔芬和甲氨蝶呤治疗时,DILI 的风险增高,主要表现为脂肪肝、NASH、肝纤维化的 DILI 特殊表型。对于其他药物导致的 DILI,目前并不清楚伴随的慢性疾病是否会增加相应风险。另一方面,中国是乙型肝炎大国,结核病的发病率同样也较高,这就意味着有大量慢性乙型肝炎合并结核的患者,在抗结核时伴随的慢性乙型肝炎会增加 DILI 风险,而且,现有证据表明,在慢性肝病基础上发生的 DILI 往往临床上的损伤程度更为严重,而且死亡的风险增高。因此,如何监测、防控在相应基础疾病上的 DILI 发生,降低其风险,是我们面临的很大挑战。

在药物相关的风险因素方面,药物的一些特性可以帮助我们预测哪些药物可能是导致 DILI 风险较高的药物,如药物的高剂量(每日剂量 $>100\text{ mg}$)、高亲脂性、在体内可形成活性代谢产物等。这对于临床实践中选择对肝脏更安全的药物治疗原发疾病,从源头上降低 DILI 风险,具有重要的指导作用。

三、关于诊断和因果关系评估

欧洲指南明确了 DILI 诊断的肝脏生化学阈值,需达到下述标准之一:1) $\text{ALT} \geq 5 \times \text{ULN}$; 2) $\text{ALP} \geq 2 \times \text{ULN}$ (伴随 GGT 升高且排除骨骼疾病引起 ALP 水平升高;或 3) $\text{ALT} \geq 3 \times \text{ULN}$ 同时 $\text{TBil} \geq 2 \times \text{ULN}$ 。对药物治疗前肝脏生化就异常的患者,ULN 以 DILI 发病前获得的平均基线值所替代。之所以提高血清转氨酶升高的阈值来建立 DILI 的诊断,是因为目前广泛的共识认为,药物引起的适应性、可逆性肝酶升高,或原有的基础肝脏疾病(如脂肪肝)等导致的肝酶轻微增高不应归类为 DILI。对于生化学指标未达到上述标准,而因果关系评估又确定归因于药物因素的肝损伤患者,如何去诊断和界定,这是一个潜在的问题。当然,指南中也明确,升高的血清转氨