

中华医学会肝脏病学分会
药物性肝病学组

INTERPRETATION OF
CSH CLINICAL GUIDELINE:
THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF
DRUG-INDUCED LIVER INJURY

药物性肝损伤 诊治指南

解读



上海科学技术出版社

中华医学会肝脏病学分会药物性肝病学组

药物性肝损伤 诊治指南

解读



上海科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

药物性肝损伤诊治指南解读 / 中华医学会肝脏病学分会
药物性肝病学组组编. —上海: 上海科学技术出版社,
2015.10

ISBN 978-7-5478-2824-3

I. ①药… II. ①中… III. ①药物性肝炎—诊疗

IV. ①R575.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 229895 号

药物性肝损伤诊治指南解读

中华医学会肝脏病学分会药物性肝病学组

上海世纪出版股份有限公司 出版
上海科学技术出版社

(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235)

上海世纪出版股份有限公司发行中心发行

200001 上海福建中路 193 号 www.ewen.co

上海中华商务联合印刷有限公司印刷

开本 889×1194 1/32 印张 3.5

字数: 100 千字

2015 年 10 月第 1 版 2015 年 10 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5478-2824-3/R·1003

定价: 25.00 元

本书如有缺页、错装或损坏等严重质量问题,
请向承印厂联系调换

撰写人员



总执笔

于乐成 茅益民 陈成伟

撰写专家

(以姓氏汉语拼音为序)

陈成伟	陈金军	陈 军	丛文铭	丁 洋	段钟平
傅青春	郭晓燕	胡锡琪	胡 鹏	贾继东	赖荣陶
李东良	李 海	刘映霞	陆伦根	马 雄	马世武
茅益民	南月敏	任 红	沈 弢	王泰龄	王吉耀
王 豪	王晓今	魏 来	谢 雯	谢 青	杨长青
杨东亮	于乐成	于岩岩	曾民德	张 力	庄 辉
赵新颜					

特别鸣谢

由衷感谢 89 岁高龄的王泰龄教授夜以继日的辛勤工作，
完成了本稿病理部分的写作，
并提供了全部珍贵的病理图片。

前言

1

药物性肝损伤 (DILI) 是最常见和最严重的药物不良反应之一, 重者可致急性肝功能衰竭甚至死亡。迄今仍缺乏简便、客观、特异的诊断指标和特效治疗手段。

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, 且应用传统中草药、天然药、保健品和膳食补充剂等较为随意甚至滥用, 医务人员和公众对药物安全性和 DILI 的认知尚不充分, 这些均成为当前 DILI 发病率呈逐年升高趋势的重要原因。因此, DILI 越来越引起医药界、制药业、食品和药品管理部门及公众的重视。

美国于 2003 年创立了 DILI 协作网络 (Drug-induced Liver Injury Network, DILIN), 并启动了多中心合作的 DILI 前瞻性研究, 2012 年 10 月建立并发布了 LiverTox 网站 (<http://www.livertox.nih.gov>), 2014 年 6 月美国胃肠病学会 (ACG) 出台了全球首个特异质型 DILI 临床指南。2012 年 11 月 9 日, 中华医学会肝脏病学分会药物性肝病学组与美国 DILIN 签署了“US-DILIN 和 CH-DILIN 合作协议”。在国家“十二五”重大科技专项 (课题编号: 2012ZX09303-001) 的组织和努力下, 中国药物性肝病专业性网站 HepaTox (<http://www.hepatox.org>) 已于 2014 年 6 月 14 日正式运行。LiverTox 和 HepaTox 网站分别记录了近 700 种和 400 余种常见药物的肝损伤信息, 这些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。

近年来国内有多个临床专业发布了各自领域的 DILI 相关专家共识,但其相应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,避免诊疗实践中的困惑,中华医学会肝脏病学分会组织国内有关专家在认真系统总结国内外研究进展的基础上,力求公正和独立地起草了《药物性肝损伤诊治指南》(以下称《指南》)。

鉴于《指南》篇幅所限,在中华医学会肝脏病学分会组织下,在国家“十二五”重大专项课题支持下,特编写《药物性肝损伤诊治指南解读》,以期对当前所认识的 DILI 流行病学、发病机制、病理改变、临床类型和表现、诊断和鉴别诊断、治疗原则、预防和管理进行全面描述,并对 DILI 的未来研究方向进行相关展望。希望《药物性肝损伤诊治指南解读》能对《指南》有一个良好的补充,对肝病相关临床和基础工作者了解 DILI 的诊治现状和进展有所裨益。

衷心感谢所有参与撰写者的高度负责精神和辛勤劳动!

中华医学会肝脏病学分会药物性肝病学组

2015 年 10 月 1 日

目 录

1

一、背景 / 1

二、流行病学 / 3

(一) 发病率和流行趋势 / 3

(二) 引起 DILI 的药物 / 4

(三) 危险因素 / 6

1. 宿主因素 / 6

2. 药物因素 / 8

3. 环境因素 / 8

三、肝脏对药物毒性的耐受性、适应性与易感性 / 9

四、发病机制 / 10

(一) 药物及其代谢产物的直接肝毒性 / 11

(二) 特异质性肝毒性 / 11

1. 药物基因组学相关的遗传多态性 / 11

2. 氧化应激与线粒体损伤 / 12
3. 炎症的作用 / 13
4. 内质网应激 / 14
5. 适应性免疫攻击 / 15
6. 药物与细胞死亡机制 / 16
7. 恢复性肝组织修复对 DILI 转归的影响 / 17

五、DILI 的病理分类 / 19

(一) 肝细胞损伤型 / 20

1. 急性小叶性肝炎 / 21
2. 慢性小叶性肝炎 (简称慢性肝炎) / 22
3. 其他少见类型 / 22

(二) 胆管损伤型 (胆汁淤积型及混合型) / 23

1. 急性胆汁淤积 / 24
2. 慢性胆汁淤积 / 24

(三) 血管损伤型 / 25

1. IPH / 25
2. SOS/VOD / 26
3. 肝静脉血栓形成 / 26

(四) 药物相关肝脏肿瘤 / 26

六、DILI 的临床分型和表现 / 27

(一) DILI 的临床分型 / 27

1. 固有型 DILI 和 IDILI / 27
2. 急性 DILI 和慢性 DILI / 28

3. 肝细胞损伤型、胆汁淤积型、混合型和肝血管损伤型 DILI / 29

4. 其他类型 DILI / 30

(二) DILI 的临床表现 / 30

七、实验室、影像和病理检查 / 32

(一) 实验室检查 / 32

(二) 影像检查 / 33

(三) DILI 新的生物标志物 / 33

(四) 病理组织学检查 / 34

八、诊断和鉴别诊断 / 35

(一) 诊断要点 / 35

1. 其他肝损伤病因的排除 / 35

2. 有基础肝病时 DILI 的判断 / 36

3. 多种病因并存时 DILI 的判断 / 36

4. iSAEC 的 DILI 生化学判断标准 / 36

5. 肝活检的时机 / 36

(二) 因果关系评估方案 / 37

(三) DILI 的诊断流程 / 38

(四) DILI 严重程度分级 / 40

(五) DILI 的规范诊断格式 / 41

(六) 鉴别诊断 / 41

1. 鉴别诊断要点 / 41

2. 与经典 AIH 等的鉴别 / 42

九、DILI 的治疗 / 44

- (一) 停药 / 44
- (二) 药物治疗 / 45
- (三) 肝移植 / 47

十、DILI 的预后 / 48

十一、DILI 的预防、管理与展望 / 49

- (一) 预防和管理 / 49
- (二) 展望 / 50

- 参考文献 / 52
- 附录一 药物性肝损伤 (DILI) 病理改变图谱 / 67
 - (一) 药物性肝损伤病理分类附图 / 67
 - (二) 附图所用染色方法 / 68
- 附录二 不同类型病理改变对应的药物信息 / 84
- 附录三 药物性肝损伤病理组织学改变严重程度评估指导 / 86
- 附录四 RUCAM 因果关系评估量表 / 88
- 附录五 可引起生化异常的部分非药物性肝损伤因素 / 90
- 附录六 血液生化异常非 DILI 相关因素的鉴别 / 92
- 附录七 结构性专家观点程序 (SEOP) 评估 DILI 因果关系的操作流程 / 93
- 附录八 缩略语中英文对照表 / 94

一、背景

药物诱导性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 简称“药物性肝损伤”，是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药 (traditional Chinese medicine, TCM)、天然药 (natural medicine, NM)、保健品 (health products, HP)、膳食补充剂 (dietary supplements, DS) 及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝损伤^[1-6]。其中，TCM 是指在我国中医等传统医药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，其成分的复杂程度总体上低于 TCM。

DILI 是最常见^[1]和最严重^[7]的药物不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 之一，重者可导致急性肝衰竭 (acute liver failure, ALF) 甚至死亡。随着对 DILI 认识的不断提高和 ADR 报告系统的日臻完善，临床报道的 DILI 病例也不断增加^[2]。国际上有关 DILI 的研究取得了一些成果^[3-5]，但由于涉及药物种类繁多，发生机制复杂，人群易感性差异大，临床类型多样，迄今，国内外仍缺乏简便、客观、特异的诊断指标和特效治疗手段。

为深入推进 DILI 研究，欧美发达国家先后建立了 DILI 注册系统和科研协作网络。如美国于 2003 年创立了 DILI 协作网络 (DILI network, DILIN)，2004 年启动了 DILIN 前瞻性研究 (DILIN Prospective Study, DILIN-PS)^[8]。2012 年 10 月，美国 LiverTox 网站 (<http://www.livertox.nih.gov>) 建立^[9]。2014 年 6 月，美国胃肠病学

会 (American College of Gastroenterology, ACG) 发布了全球首个针对特异质型 DILI (idiosyncratic DILI, IDILI) 的临床指南^[10]。我国肝病学者的 DILI 研究工作也得到国际学术界的关注和认可, 并于 2014 年 6 月建立了中国 HepaTox 网站 (<http://www.hepatox.org>)^[11]。LiverTox 和 HepaTox 网站分别记录了近 700 种和 400 余种常见药物的肝损伤信息, 且 HepaTox 网站对 TCM-NM-HP-DS 相关肝毒性的记录更为全面。这些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, 避免诊疗实践中的困惑, 中华医学会肝脏病学分会组织国内有关专家认真、系统总结国内外研究进展, 力求公正和独立地起草了本指南, 对当前所认识的 DILI 流行病学、发病机制、病理改变、临床类型和表现、诊断和鉴别诊断、治疗原则、预防和管理进行了全面描述, 并对 DILI 的未来研究方向进行了相关展望。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。本指南适用于固有型 DILI (intrinsic DILI, InDILI) 和 IDILI 的防治。随着 DILI 资料库的不断积累和 DILI 研究新证据的确认, 本指南将适时更新。

本指南采用“推荐意见分级的评估、制定和评价 (grading of recommendation assessment, development and evaluation, 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, 但仍存在两者不相同的可能性, 进一步研究有可能改变该估计效应值的可信度
低质量 (C)	对估计的效应值的的确信程度有限: 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

二、流行病学

(一) 发病率和流行趋势

DILI 在一般人群中的发病率很难估算。在发达国家, 估计多数发病率介于 1/10 万 ~ 20/10 万或更低^[1, 12]。2002 年法国报道 DILI

年发病率约为 13.9/10 万, 2013 年冰岛报道 DILI 年发病率约为 19.1/10 万^[1, 13]。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, 缺乏面向普通人群的大规模 DILI 流行病学数据, 因此尚不清楚 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问题和 DILI 的认知不够, 而 ADR 监测系统逐年完善, 故报道的 DILI 发病率有逐年升高的趋势。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^[12], 使得 DILI 的种类和发病率也可能存在地区差异。

(二) 引起 DILI 的药物

已知全球有 1 100 多种上市药物具有潜在肝毒性, 常见的包括非甾体类消炎药(non-steroidal antiinflammatory drugs, 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^[10, 13]。不同药物可导致相同类型肝损伤, 同一种药物也可在不同人群中导致不同类型的肝损伤, 详细信息参见 LiverTox (<http://www.livertox.nih.gov>) 和 HepaTox (<http://www.hepatox.org>) 网站, 肝细胞损伤型 DILI 约占 50%。有数百种药物能导致胆汁淤积型 DILI^[14], 最常见的是红霉素酯、三乙酰竹桃霉素、19-去甲-17 α -乙基睾酮和环孢素, 发病率大于 2%; 其次为氯丙嗪、合成代谢类固醇、避孕药和氯磺丙脲, 发病率 $\leq$ 1%; 三环类抗抑郁药、酚噻嗪类、口服降血糖药、抗风湿病药和抗甲状腺功能亢进药物等也可引起胆汁淤积, 但更少见。引起慢性 DILI 最多见的药物有胺碘酮、氯丙嗪、苯他西泮、阿托伐他汀、卡托普利、阿

莫西林－克拉维酸、呋喃妥因、米诺环素及 TCM-NM-HP-DS 等^[15]。

在美国及西欧等发达国家，NSAIDs、抗感染药物、草药和膳食补充剂（herbs and dietary supplements, HDS）是导致 DILI 的常见原因。其中，对乙酰氨基酚（acetaminophen, APAP）是引起急性肝衰竭（acute liver failure, ALF）最主要的原因^[16, 17]。美国 ALF 研究小组前瞻性收集 1998－2010 年的 1 198 例 ALF 患者中，有 133 例（11%）为药物引起，涉及可疑药物 60 余种，比例最高的是抗感染药物（占 46%），其中又以异烟肼等抗结核药物最为多见^[18]。HDS 中可引起 DILI 的主要有绿茶提取物（含儿茶酚）、蛋白同化甾类物质（anabolic steroids）、吡咯双烷类生物碱（pyrrolizidine alkaloids）、骨关节炎药用食品 Flavocoxid 或称 Limbrel（含两种黄酮类化合物、黄芩苷和儿茶酚）等^[10]。2013 年，冰岛报道的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。

国内有报道急性 DILI 约占急性肝损伤住院比例的 20%，并呈逐年上升趋势；相关药物涉及 TCM（23%）、抗感染药（18%）、抗肿瘤药（15%）、激素（14%）、心血管药物（10%）、NSAIDs（9%）、免疫抑制剂（5%）、镇静和神经精神药物（3%）等^[2]。46 家综合性医院 2012－2014 年 5 316 例 DILI 住院患者中，1 631 例可疑药物为 TCM-NM，约占 31%（国内待发表资料）。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。

TCM-NM-HP-DS 或 HDS 作为 DILI 的病因在全球越来越受到重视。其所致肝损伤至少面临两大问题^[10]：第一，即使能确定某种 TCM-NM-HP-DS 与肝损伤有关，但由于组分复杂，很难确定究竟是哪些成分引起肝损伤；第二，在我国，只有市售的中成药被要求按照《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《中华人民共和国药典》规定，中药饮片均按照处方药进行管理，虽然中成药和中药饮片均需按照《药品生产管理规范》（Good Manufacturing Practice, GMP）和《药品经营质量管理规范》（Good Supply Practice, GSP）进行生产和销售；而更大量的中药汤药和膏方作为处方药，并不受药品注册和生产法规管理，医生可以开出不同组合的 TCM-NM，而无需验证和批准。此外，很多属于非处方药的 TCM-NM 和民间 TCM 验方的应用十分普遍，而 HP-DS 更是易于购得。在美国，HDS 并非按照药品标准进行研发注册，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品管理局（Food and Drugs Administration, FDA）批准即可上市^[9]。以上因素均增加了滥用 TCM-NM-HP-DS 或 HDS 引起 DILI 的风险。因此，欧盟已要求自 2011 年 5 月 1 日起 HDS 应严格按照《欧盟传统草药产品指令》注册后方可上市。

（三）危险因素

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药物代谢酶及药物转运蛋白等及人类白细胞抗原（human leukocyte antigens, HLA）系统的基因多态性，可能与某些患者对特定药物的肝毒性较为易感相关^[10]。不同种族的患者对不同药物引起 DILI 的易感性可能存在差异^[19]，其根本原因可能也与遗传因素相关。

非遗传学风险因素主要包括以下几方面。

（1）年龄：高龄可能是 DILI 的重要易感因素^[20]，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^[21]。儿童 DILI 的常见病因主要是抗生素、阿司匹林和中枢神经系统药物^[22]。随年龄增长，异烟肼、阿莫西林-克拉维酸、呋喃妥因、氟烷、红霉素、氯氟西林和苯噻洛芬等引起 DILI