



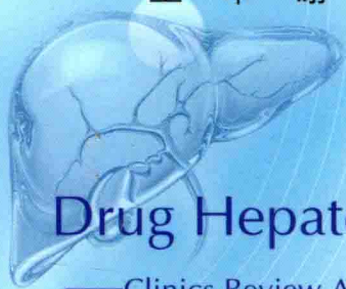
药物性肝损伤

——肝病临床最新研究进展

著 者 Nikolaos T.Pyrsopoulos

主 译 闫 杰

主 审 谢 雯



Drug Hepatotoxicity

——Clinics Review Articles: Clinics in Liver Disease



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

YAOWUXING GANSUNSHANG

—GANBING LINCHUANG ZUIXIN YANJIU JINZHAN

药物性肝损伤

——肝病临床最新研究进展

著 者 Nikolaos T. Pyrsopoulos

主 译 闫 杰

主 审 谢 雯

副主译 赵 红 曾庆磊 裴 彬 尧 颖



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

药物性肝损伤:肝病临床最新研究进展/(美)皮尔索帕罗斯
(Pyrasopoulos, N. T.)著;闫杰主译. —北京:人民军医出版社, 2015. 7
ISBN 978-7-5091-8535-3

I. ①药… II. ①皮…②闫… 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 156083 号

策划编辑:肖 芳 马凤娟 文字编辑:王惠珠 责任审读:赵 民

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300—8025

网址:[www. pmmp. com. cn](http://www.pmmp.com.cn)

印、装:三河市潮河印业有限公司

开本:850mm×1168mm 1/32

印张:8.625 彩页 7 面 字数:216 千字

版、印次:2015 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001—2300

定价:45.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

Drug Hepatotoxicity, An Issue of Clinics in Liver Disease, 1/E

Nicholaos Pyrsopoulos

ISBN-13: 978-0-3232-6106-7

ISBN-10: 0-3232-6106-X

Copyright © 2013 Elsevier Inc. All rights reserved.

Authorized Simplified Chinese translation from English language edition published by Elsevier Inc.

Copyright © 2014 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd. All rights reserved.

Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

3 Killiney Road

08-01 Winsland House I

Singapore 239519

Tel: (65) 6349-0200

Fax: (65) 6733-1817

First Published 2015

2015 年初版

Printed in China by People's Military Medical Press under special arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd. This edition is authorized for sale in China only, excluding Hong Kong SAR, Macao SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the Copyright Act. Violation of this Law is subject to Civil and Criminal Penalties.

本书简体中文版由人民军医出版社与 Elsevier (Singapore) Pte Ltd. 在中国境内(不包括香港及澳门特别行政区和台湾)合作出版。本版仅限在中国境内(不包括香港及澳门特别行政区和台湾)出版及标价销售。未经许可之出口,视为违反著作权法,将受法律之制裁。

著作权合同登记号:图字 军-2015-119 号

译者名单

(以姓氏笔画为序)

- | | |
|-----|-------------------|
| 王 辉 | 昆明医科大学附属延安医院 |
| 王玉洁 | 北京大学国际医院 |
| 付艳玲 | 郑州大学第一附属医院 |
| 尧 颖 | 昆明医科大学附属延安医院 |
| 吕 君 | 郑州大学第一附属医院 |
| 刘艳民 | 郑州大学第一附属医院 |
| 闫 杰 | 首都医科大学附属北京地坛医院 |
| 汪 菁 | 复旦大学附属华山医院 |
| 张思敏 | 上海交通大学医学院附属第三人民医院 |
| 郑 盛 | 云南省第三人民医院 |
| 孟一星 | 首都医科大学附属北京地坛医院 |
| 赵 红 | 首都医科大学附属北京地坛医院 |
| 洪 珊 | 首都医科大学附属北京地坛医院 |
| 袁惠琴 | 中国药科大学 |
| 徐智媛 | 昆明医科大学第二附属医院 |
| 龚智翔 | 中国人民解放军第 532 医院 |
| 曾庆磊 | 郑州大学第一附属医院 |
| 裴 彬 | 上海国际医学中心 |

原著者名单

主审

NORMAN GITLIN, MD, FRCP (LONDON), FRCPE (EDINBURGH), FACP, FACP

Formerly, Professor of Medicine, Chief of Hepatology, Emory University;
Currently, Consultant, Atlanta Gastroenterology Associates, Atlanta, Georgia

主编

NIKOLAOS T. PYRSOPOULOS, MD, PhD, MBA, FACP, AGAF

Associate Professor of Medicine, Director of Gastroenterology and Hepatology, Medical

Director Liver Transplantation, Rutgers New Jersey Medical School, University Hospital, Newark, New Jersey

编者名单

RITU AGARWAL, MD

Assistant Professor of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York

NICHOLAS AGRESTI, MD

Department of Medicine, Memorial Health, University Medical Center, Savannah, Georgia

KAWTAR ALKHALLOUFI, MD

Howard University College of Medicine, Washington, DC

JENNIFER S. AU, MD

Division of Gastroenterology/Hepatology, Scripps Clinic, Scripps Translational Science Institute, La Jolla, California

KALYAN RAM BHAMIDIMARRI, MD, MPH

Assistant Professor, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida

CHALERMNAT BUNCHORNTAVAKUL, MD

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Hospital of the University of Pennsylvania, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania; Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Assistant Professor of Medicine, Rajavithi Hospital, College of Medicine, Rangsit University, Ratchathewi, Bangkok, Thailand

MICHAEL DEMYEN, MD

Assistant Professor, Department of Medicine, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, New Jersey

DOUGLAS T. DIETERICH, MD

Professor of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York Drug Hepatotoxicity

CHRISTIN M. GIORDANO, MPAS, PA-C

University of Central Florida College of Medicine, Orlando, Florida

HYOSUN HAN, MD

Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York

NEIL KAPLOWITZ, MD

USC Research Center for Liver Disease, Department of Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA

WILLIAM M. LEE, MD

Professor of Internal Medicine, Division of Digestive and Liver Diseases, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas, Texas

JOSH LEVITSKY, MD, MS

Associate Professor, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois

JAMES H. LEWIS, MD

Professor of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Georgetown University Medical Center, Washington, DC

VALERIE MARTEL-LAFERRIERE, MD

Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York

VICTOR J. NAVARRO, MD

Chief, Division of Hepatology, Einstein Healthcare Network, Philadelphia, Pennsylvania

CHRISTOPHER B. O'BRIEN, MD, AGAF, FRCMI

Professor of Clinical Medicine, Division of Liver and GI Transplantation, University of Miami School of Medicine, Miami, Florida

JIE OUYANG, MD, PhD

Department of Pathology, Florida Hospital Medical Center and University of Central Florida, Orlando, Florida

NEEHAR D. PARIKH, MD, MS

Transplant Hepatology Fellow, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois

VAISHALI PATEL, MBBS, MD

Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Virginia Commonwealth University Medical Center, Virginia Commonwealth University, Rich-

mond, Virginia

PAUL J. POCKROS, MD

Division of Gastroenterology/Hepatology, Director, Liver Disease Center, Scripps Clinic, Clinical Director of Research, Scripps Translational Science Institute, La Jolla, California

NIKOLAOS T. PYRSOPOULOS, MD, PhD, MBA, FACP, AGAF

Associate Professor of Medicine, Director of Gastroenterology and Hepatology, Medical Director Liver Transplantation, Rutgers New Jersey Medical School, University Hospital, Newark, New Jersey Contributors iv

K. RAJENDER REDDY, MD

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Professor of Medicine, Hospital of the University of Pennsylvania, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

ARIE REGEV, MD

Head, Safety Advisory Hub, Chairman, Liver and GI Safety Committee, Global Patient Safety, Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center; Adjunct Associate Professor of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana

ARUN J. SANYAL, MBBS, MD

Chair, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Virginia Commonwealth University Medical Center, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia

EUGENE SCHIFF, MD

Chair, Division of Hepatology and the University of Miami Center for Liver Diseases, University of Miami, Miami, Florida

LEONARD B. SEEFF, MD

Consultant in Hepatology, Formerly The Hill Group and the U. S. Food and Drug Administration, Bethesda, Maryland

JONATHAN G. STINE, MD

Clinical Instructor of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Georgetown University Medical Center, Washington, DC

AMEET V. THATISHETTY, MD

Department of Medicine, Memorial Health, University Medical Center, Savannah, Georgia

SWAN N. THUNG, MD

Department of Pathology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York

ALBERTO UNZUETA, MD

Instructor in Medicine, Division of Hospital Internal Medicine, College of Medicine, Mayo Clinic, Phoenix, Arizona

HUGO E. VARGAS, MD

Professor of Medicine, Chair, Division of Hepatology, College of Medicine, Mayo Clinic, Phoenix, Arizona

LIYUN YUAN, MD, PhD

USC Research Center for Liver Disease, Department of Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, CA

XARALAMBOS B. ZERVOS, DO

Medical Director Liver Transplant, Staff Physician, Department of Gastroenterology, Digestive Disease Center, Cleveland Clinic Florida, Weston, Florida

XUCHEN ZHANG, MD, PhD

Department of Pathology, VA Connecticut Health System and Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut

译者前言

药物是人类对抗疾病的有力武器,同时也带来了诸多不良反应。因大多数药物完全或部分经肝代谢和排泄,故肝易受累。由药物和(或)其代谢产物引起的肝损伤即药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI),是目前世界各国的常见肝病之一。另外,正如本书主编所言,由于“天然即无毒”这一误解的广泛存在,草药、膳食补充剂和替代疗法所致的肝毒性已成为全球性问题。而中草药所致药物性肝损伤在我国更是不容乐观。因为与现代药物相比,人们对华人广泛使用的中草药的肝毒性往往并无深入的毒理研究,而且开具中草药处方的医师也并不知道悉它们的肝损伤风险。

另外,以往国内肝病医师面对的主要患者群是慢性病毒性肝炎(包括乙型肝炎和丙型肝炎)及其合并症患者。近年来随着经济状况的改善和医药(包括保健品)市场的繁荣,药物性肝损伤患者逐渐增多,这也引起了肝病学界的重视。翻译出版一本涵盖药物性肝损伤基础研究与临床诊疗最新进展的临床医师用书,有助于在国内普及药物性肝损伤的基础知识,使肝病医师迅速掌握药物性肝损伤的诊疗常规,同时也有助于对药物肝毒性有兴趣的病理医师、临床药师、研究人员获取相关最新进展。

本书是 Elsevier 连续出版物《肝病临床最新研究进展(*Clinics Review Articles; Clinics in Liver Disease*)》中的一个分册,由美国知名医院的临床肝病专家撰写而成,文章内容新颖,引用文献大多发表在 2010 年之后,涵盖了药物性肝损伤领域的最新进展。原

书的主要读者群是从事肝病诊疗的临床医师或正在接受肝病学临床培训的住院医师,因此内容贴近临床诊疗实践,行文适合临床医师的阅读习惯。

本书译者均为工作在肝病临床一线的青年医师,具有极大的工作热情和丰富的创造力;他们都在国内知名三级甲等医院的肝病科、感染科或消化科从事肝病的临床诊疗工作,对肝病领域的相关专业知识具有深刻理解,同时对本专业临床医师的需求也有着深入了解;此前他们都曾主持或参与多部医学书籍的编译,成绩斐然,受到广大医学读者的好评。这样一个译者团队保证了本书翻译的准确性。

最后,作为本书的主译,我感谢人民军医出版社的大力支持与帮助。同时,也感谢广大肝病医师以及其他读者对本书的认可,并恳请各位读者对书中的谬误和不足给予批评指正。

首都医科大学附属北京地坛医院 闫 杰

原著前言



Nikolaos T. Pyrsopoulos,
MD, PhD, MBA, FACP, AGAF
(主编)

医学随着科技的进步而不断发展,大量新药涌现。在这些新型治疗药物获准上市之前,的确应该进行严格的科学试验,以保证其良好的安全性、耐受性和有效性。即便如此,也会有些药物迟早会被发现具有肝毒性。因此,药物、草药以及替代疗法诱导的肝毒性已成为全球的主要公共卫生问题之一。肝毒性也是上述药物(甚至是在治疗剂量时)导致疾病和死亡的一个重要原因。这也使得很多药物在获准上市前,甚至已经上市后被召回,或被标注“黑框警告”。而更令人忧虑的是,药物性肝损伤的症状谱非常宽泛,从无症状的肝酶升高到需要肝移植的暴发性肝衰竭均可发生。

在这本关于药物性肝损伤的临床专著中,该领域的知名科学

家和临床专家分享了他们的科研成果和临床经验,并就药物肝毒性的重要话题和最新进展进行了全面介绍。其中的基础研究章节讨论了药物代谢、药物诱导的胆汁淤积以及药物性肝损伤的病理表现,而应用性章节着重介绍临床、流行病学和治疗干预方面的知识。由于“天然即无毒”这一误解的广泛存在,草药、膳食补充剂和替代疗法所致的肝毒性已成为全球性问题,第 14 章专门就此展开讨论。

衷心感谢全体作者,他们为本书的撰写花费了大量时间和精力,不仅查阅总结了已有文献,而且也同读者分享了自己的经验。同时也要感谢 Dr. Norman Gitlin 和 Ms. Kerry Holland,是他们给了我主编这本重要书籍的机会。

Nikolaos T. Pyrsopoulos, MD, PhD, MBA, FACP, AGAF

Rutgers New Jersey Medical School

University Hospital

MSB H level Rm-536

185 S. Orange Avenue Rm H-536

Newark, NJ 07101-1709, USA

E-mail:pyrsopni@njms. rutgers. edu

目 录

第 1 章 药物性肝损伤的发病机制 1

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)可表现为广泛的肝的病变,但以药物摄入后所致的肝细胞死亡最为常见。以对乙酰氨基酚所致肝毒性为代表的 DILI 可被预测,且具有剂量依赖性。而特异质性 DILI 却以不可预测的方式发生,且发生率较低,这意味着环境和遗传因素改变了个体对药物打击的易感性。

第 2 章 药物性胆汁淤积 13

药物性胆汁淤积表现为急性自限性损伤或慢性长期损伤,慢性损伤将最终导致胆管消失和肝硬化。由于新药的不断研发和获准上市,引起药物性胆汁淤积的药物数量也在逐年增加。除此以外,草药、营养补充品以及补充性替代性药物也可引起胆汁淤积性肝损伤。最近文献中关于分子转运蛋白参与胆汁运输的报道,提高了我们对药物性肝损伤的方式及胆汁淤积机制的理解。本章总结了引起药物性胆汁淤积的可疑药物及其诊断和管理。

第 3 章 药物性脂肪性肝炎 28

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是目前美国慢性肝病的最常见病因。为描述诸多无

明确病因的肝脂肪变性和脂肪性肝炎,Ludwig 于 1980 年首次使用 NAFLD 这一术语。此后,对 NAFLD 发病机制的认识逐渐增加。现在已知 NAFLD 与代谢综合征和轻微慢性肝的炎症密切相关。本章总结了药物导致肝脂肪变性、脂肪性肝炎及其致病机制的最新证据。

第 4 章 药物性肝毒性的组织病理学表现 42

迄今人们对药物性肝毒性的认识尚待提高,但亦逐渐发现其可导致多种急慢性肝病。众多处方药、非处方药、食物和(或)营养补充品以及草药制剂均具有肝毒性。药物性肝损伤的表现常与其他原发性急慢性肝病相类似,所以在已患肝胆疾病的患者中也应考虑药物性肝损伤的可能。某些药物可以引起特定的组织病理学表现,这有利于发现可疑药物。药物性肝毒性的诊断富有挑战性,需要考虑其他病因的排除、详细的用药史、药物暴露与症状(或肝检查的异常结果)出现之间的潜伏期以及肝组织病理学特征。

第 5 章 药物性肝毒性的临床表现和治疗 55

随着处方药物以及草药制剂的使用,药物性肝损伤已经成为一个越来越重要的问题。药物性肝损伤早期可以治愈,所以及早诊断、及时治疗尤其重要。然而不幸的是,由于临床表现各异、因果关系评估的困难、诊断“金标准”的缺失,使得药物性肝损伤的及早发现相当困难。本章主要介绍药物性肝损伤的常见术语、常见的临床表现、目前的诊断标准以及治疗指南。

第 6 章 药物诱导的急性肝衰竭 65

尽管药物性肝损伤患者进展为急性肝衰竭的比例很小,但是这些患者需要较高的医疗条件,且预后较差。特异质性

药物性肝损伤所致急性肝衰竭的病死率或肝移植率高于对乙酰氨基酚相关的急性肝衰竭,但是两者接受肝移植的患者人数几乎相同。改善预后依赖于寻找更为有效的治疗方案,以及采取更好的诊断策略来识别预后不佳的患者。

第7章 对乙酰氨基酚相关的肝毒性 80

对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)是全球范围内引起药物过量和急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)的主要原因。单次服药过量和治疗意外可能会造成肝毒性。众多因素可影响 APAP 肝毒性的易感性和严重程度,如合并饮酒、乙醇滥用、合并用药、遗传因素,以及营养状况。APAP 肝毒性的早期临床表现是非特异性的,需要医生尽早识别。反复药物过量患者的肝损伤可能较晚出现。N-乙酰半胱氨酸于暴露后 8h 内服用可有效解毒,当出现肝毒性或 ALF 表现后亦推荐应用此药。APAP 诱导的 ALF 的预后优于其他原因所致的 ALF。对于预计存活困难者应给予肝移植。

第8章 抗生素的肝毒性 101

总体而言,抗生素类药物是引起药物性肝损伤的首要原因。然而,抗生素疗程一般较短,且有其他因素的混杂,使与抗生素相关的肝损伤很难被发现。除抗菌药物的肝毒性外,感染疾病本身也可引起肝功能异常及黄疸。本章总结各种类型抗微生物药物引起的肝损伤,尤其关注可引起肝损伤的新药物,以及传统药物在肝的安全性方面的最新研究进展。

第9章 非甾体消炎药相关的肝毒性 132

非甾体消炎药是全球广泛使用的处方药物之一。与此类药物相关的特异质性肝损伤发生率仅次于抗生素及抗惊厥药物。非甾体消炎药极少引发严重的肝毒性。有研究报道双氯