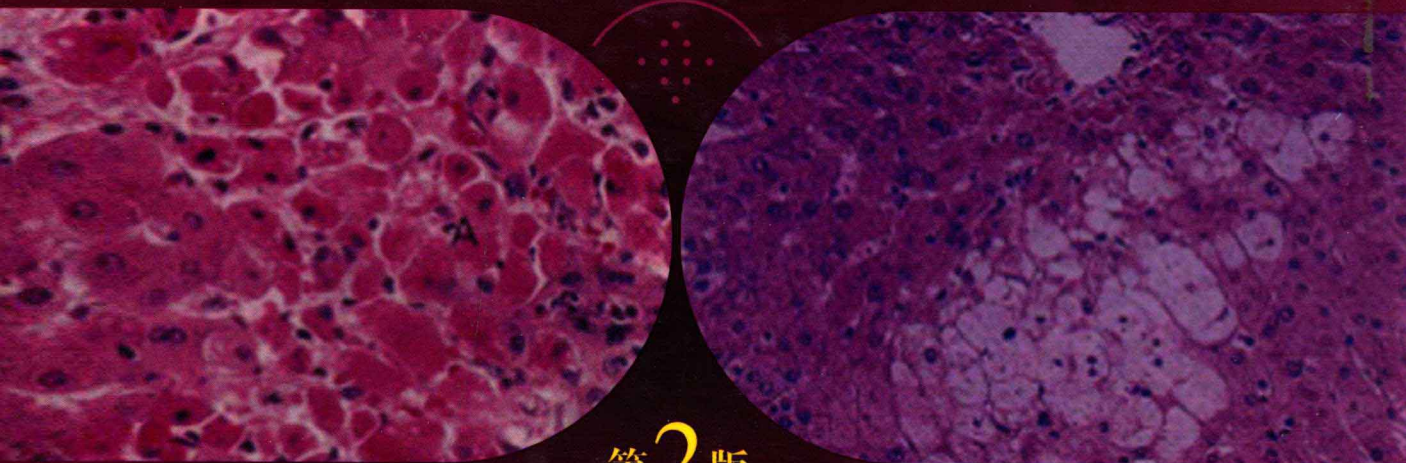


主编  
陈成伟

副主编  
马洪年 傅青春 茅益民 谢青 于乐成



第2版

# 药物与中毒性肝病

DRUG-INDUCED  
AND TOXIC LIVER  
DISEASE

上海科学技术出版社

# 药物与中毒性肝病

---

(第2版)

主 编

陈成伟

副主编

马洪年 傅青春 魏洪波 谢青 于乐成

学术秘书

钱 燕 赖蒙陶 石永亮

上海科学技术出版社

**图书在版编目(CIP)数据**

药物与中毒性肝病/陈成伟主编, --2版. --上海:

上海科学技术出版社, 2013.1

ISBN 978-7-5478-1360-7

I. ①药... ①陈... III. ①中毒性肝炎-基本知识. ①R575.1

中国版本图书馆CIP数据核字 (2012) 第139424号

上海世纪出版股份有限公司

上海科学技术出版社

(上海钦州南路71号 邮政编码200235)

苏州望电印刷有限公司印刷 新华书店上海发行所经销

开本 787×1092 1/16 印张 51.5 字数 1200千 插页 10

2002年11月第1版 2013年1月第2版 2013年1月第2次印刷

ISBN 978-7-5478-1360-7/R·441

定价:198.00元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,  
请向工厂联系调换



## 陈成伟 主编

中华医学会肝脏病学分会副主任委员

上海医学会肝脏病学分会名誉主任委员

《中华肝脏杂志》副总编

《肝脏》杂志主编

《医学参考报肝脏学频道》执行主编

中华肝脏学会网站 ([www.heporg.com](http://www.heporg.com)) 主任

上海市重点专科南京军区肝病中心主任

## 副主编 简介



### 马洪年 副主编

研究员，主任医师。1967年毕业于第二军医大学。曾任上海市化工职业病防治研究所研究室主任、副所长，上海交通大学海洋水下工程科学研究院副总工程师，《化工劳动卫生通讯》杂志主编，全国安全生产委员会专家组成员，化工部健康监护技术指导组副组长、工业卫生标准化技术

委员会委员，上海市化学事故应急救援专家委员会副主任、民防协会核化救援学术委员会委员，中国海洋学会海洋调查专业委员会常务委员，中华医学会肝病学会药物性肝病学组成员等。

长期从事化工安全卫生和特殊环境医学研究和管理的工作。多次参加重大化学事故救援；氟塑料热解物肺损害、丙烯腈肝病和丁二烯神经损害及氯甲醚肺癌调查均系国内首次报道。参与制定潜水呼吸气体国家标准，负责全国化工尘毒危害调查和化工健康监护的技术标准制定。发表论文50余篇。



## 傅青春 副主编



主任医师、教授。1986年毕业于第二军医大学，消化专业硕士。现任上海南京军区临床肝病研究中心主任，亚太地区肝病学会会员，上海医学会肝病学会副主任委员，中华医学会肝病学会药物性肝病学组副组长，《肝脏》杂志副主编等。

长期从事慢性肝病的临床、科研和教学工作，作为访问学者在澳大利亚悉尼大学的肝病中心专攻肝移植内科处理一年。在终末期肝病的评价与处理、药物性肝病、自身免疫性肝病、遗传代谢性肝病等方面有较深入的研究和造诣。曾获全军科技进步三等奖2项，上海市科技进步一等奖1项。副主编专著1部，发表论文40余篇。

## 茅益民 副主编



上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科主任医师，教授。仁济医院国家药物临床研究机构副主任、上海市脂肪性肝病诊治研究中心副主任。国家科技部“十一五”和“十二五”重大专项课题“病毒感染性疾病新药临床评价研究技术平台建设”与肝脏疾病临床研究和转化医学技术平台

建设”的首席专家，发表论文80余篇，相应成果获2011年度国家科技进步二等奖和2010年度上海市科技进步一等奖。

美国肝病学会（AASLD）国际委员、中华医学会肝脏病学分会药物性肝病学组委员兼秘书、中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组委员兼秘书、海峡两岸肝病学会委员兼秘书长、上海市医学会肝病学会委员兼秘书、国家食品药品监督管理局药品审评专家、国家基本医疗保险药品目录（西药）遴选专家、国家基本药物核心目录遴选专家、国际药物信息协会委员、中国药物信息协会咨询顾问、国家科技部“‘十二五’重大新药创制”重大专项课题评审专家。



## 谢青 副主编

主任医师、教授、博士生导师。上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科主任、传染病与流行病学教研室主任、上海感染病与呼吸病研究所副所长、巴斯德研究所客座教授、中华医学会感染病分会常委兼学术秘书、中国医师协会感染科分会常委、上海医学会感染病分会候任主任委员、卫

生部国家医学继续教育委员会委员、国家食品药品监督管理局新药评审中心评审专家。

先后承担了卫生部、教育部、国家自然科学基金、上海市科委及教委重点基金、国家科技部“十一五”、“十二五”重大专项等25项各类课题。作为主要研究者参与60余项国际和国内多中心临床药物研究。在 *Hepatology*、*J Hepatology*、*J Clinical Virology* 等以及国内核心刊物发表论文150余篇，参加编写专著共10部。获国家科技进步二等奖、教育部二等奖、上海市科技进步一等奖等奖项。



## 于乐成 副主编

医学博士后，解放军八一医院全军肝病中心副主任医师。国家自然科学基金委同行评议专家。

获多项中国博士后科学基金和国家自然科学基金资助项目，以副主编、学术秘书或编委身份参加编写专著10余部。以第一作者或通信作者在核心期刊和统计源期刊上发表专业论文近70篇。中华医学会肝病学会药物性肝病学组和肝衰竭学组成员。卫生部主办《医学参考报·肝脏学频道》编委，《肝脏》杂志编委，《临床肝胆病杂志》特约审稿专家。

# 内容提要

本书论述了外源性化学物质引起的中毒性肝损伤的种类、发病机制、病理变化及临床表现；介绍了实验性中毒性肝病和环境相关中毒现状；着重阐述了药物性肝损伤的研究现状，特别是发病机制、药物基因学方面的最新进展、诊断思维及方法学的方向，对临床各类药物引起的肝损伤及其分类详尽介绍，期望进一步引起临床医生的重视，并对他们的临床工作提供有益帮助。

本书读者对象为临床肝病或肝病相关学科的医生和科研人员，化工职业防护、环境保护及卫生防疫部门的工作人员也可参考、借鉴。



## 编委会名单

主 编 陈成伟

副 主 编 马洪年 傅青春 茅益民 谢 青 于乐成

学术秘书 钱 燕 赖荣陶 石永党

编 委 (按姓氏笔画排序)

- |     |                      |           |
|-----|----------------------|-----------|
| 丁晓东 | 上海交通大学医学院附属新华医院消化内科  | 主治医师      |
| 于乐成 | 南京八一医院感染科            | 副主任医师     |
| 万谟彬 | 第二军医大学附属长海医院感染科      | 教授        |
| 马洪年 | 原上海化工职业病防治研究所 上海交通大学 | 研究员       |
| 王晓今 | 上海南京军区临床肝病中心         | 主任医师、教授   |
| 王福生 | 北京 302 医院生物治疗研究中心    | 主任、教授     |
| 宁 光 | 上海交通大学医学院附属瑞金医院      | 副院长、主任、教授 |
| 宁 琴 | 武汉同济医院感染科            | 主任、教授     |
| 纪 元 | 复旦大学附属中山医院病理科        | 主任        |
| 李成忠 | 第二军医大学附属长海医院感染科      | 主任、副主任医师  |
| 杨广顺 | 第二军医大学附属东方肝胆外科医院     | 教授        |
| 何 奔 | 上海交通大学医学院附属仁济医院心内科   | 主任、教授     |
| 何长伦 | 南京八一医院感染科            | 主任医师      |
| 邹和建 | 复旦大学附属华山医院           | 副院长、主任、教授 |

- |     |                     |         |
|-----|---------------------|---------|
| 沈稚舟 | 复旦大学附属华山医院          | 教授      |
| 张欣欣 | 上海交通大学医学院附属瑞金医院     | 教授      |
| 陆伦根 | 上海交通大学附属第一人民医院消化内科  | 主任、教授   |
| 陈成伟 | 上海南京军区临床肝病中心        | 主任医师、教授 |
| 邵福源 | 第二军医大学附属长征医院神经内科    | 主任、教授   |
| 范建高 | 上海交通大学医学院附属新华医院消化内科 | 主任、教授   |
| 茅益民 | 上海交通大学医学院附属仁济医院     | 主任医师、教授 |
| 胡锡琪 | 复旦大学基础医学院病理系        | 主任、教授   |
| 倪鑿达 | 上海南京军区临床肝病中心        | 主任医师、教授 |
| 徐玉敏 | 上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科  | 主治医师    |
| 翁心华 | 复旦大学附属华山医院          | 教授      |
| 傅青春 | 上海南京军区临床肝病中心        | 主任、教授   |
| 谢青  | 上海交通大学医学院附属瑞金医院感染科  | 主任、教授   |
| 赖荣陶 | 上海交通大学医学院附属瑞金医院     | 博士      |
| 缪晓辉 | 第二军医大学附属长征医院        | 副院长、教授  |

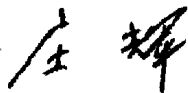
## 再版序一

《药物与中毒性肝病》第一版于2002年由上海科学技术出版社出版,至今已有10年。近10年来,在中毒和药物性肝病的防治和研究方面取得了很大进展,包括外源性化学物质引起的中毒性肝损伤种类、病理变化及临床表现,药物性肝病的新概念,药物性肝损伤的发病机制及药物基因组学,以及药物性肝损伤的研究网络等。因此,作者及时对本书进行了修订和更新,这对指导我国药物和中毒性肝病的防治和科研工作具有重要意义。

本书由陈成伟教授主编。参加本书编写的作者大多数是从事肝病基础研究、临床治疗、实验室检测及预防控制的第一线专家,具有深厚的理论基础和丰富的实践经验。统观全书,各章主题突出,内容新颖,文字流畅,可读性强。因此,本书具有较高的学术水平和实用价值,不仅对肝病科、感染科、消化内科和职业病科的专业医师,而且对化工职业防护、环境保护和疾病控制部门的工作人员,以及高等院校的本科生和研究生也是一本很好的参考书。

我衷心祝贺《药物与中毒性肝病》第二版及时面世。我相信,本书的出版将极大地推动我国药物和中毒性肝病的防治和研究工作。

中国工程院院士  
北京大学医学部教授  
中华预防医学会副会长



2012年6月

## 再版序二

《药物与中毒性肝病》第二版问世,是我国肝病学在科学研究领域与时俱进与发展所收获的一个可喜成果。在此,我衷心祝贺本书的成功再版。

第二版格局和内容的系统性、高新性和实用性等方面均较第一版有了较大提高,编者和众多作者在各自的领域内均有很深的造诣,这使本书非常具有时效性。

药物性肝损伤(DILI)的研究是一个庞大的系统性工程,我国在此领域的研究相对滞后。2002年本书第一版的出版为我国DILI的研究与发展起到了助推作用。2008年中华医学会肝脏病学分会成立DILI学组,本书主编陈成伟教授出任组长,第二版的出版在一定程度上反映了DILI学组从事此领域的同道共同努力的成果。

Chyka等在20多年前就提出,约50%的药源性肝损伤是完全可以避免的,现实情况表明,对DILI的研究和防治势在必行。第二版的出版对DILI的基础和临床研究、培养和扩大DILI研究的相关队伍、尽早出台我国DILI诊治共识、普及宣教的纲领及策略、做好加入国际药物性肝损伤网(DILIN)的规范化准备等众多方面,无疑将作出积极的贡献。我热忱推荐此高水平的著作,以裨益广大读者。

上海医学会肝病学会名誉主任委员  
上海交通大学医学院附属仁济医院内科学教授,药物研究机构主任

曹民德

2012年8月于上海


## 再版序三

近年来,我国肝脏疾病的病因构成正在发生变化,其中脂肪性肝病、酒精性肝病、药物性肝病以及自身免疫性肝病等非传染性肝病所占比重明显增加。

药物性肝损伤是最常见的非传染性肝病之一,但其发生机制尚未完全阐明,诊断缺乏特异性标准,在治疗方面也存在诸多尚未取得共识的问题。有鉴于此,陈成伟教授主编的《药物与中毒性肝病》第二版分上、下两篇论述了中毒性肝损伤及药物性肝损伤的基础和临床研究进展,既系统详尽又条理清晰,是学者们辛勤工作的结晶和宝贵经验的总结。

我相信,本书的出版将会进一步推动我国中毒性和药物性肝病的临床与基础研究,为提高我国肝脏病学临床和科研水平作出贡献。

中华医学会肝病学会主任委员  
首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心主任



2012年8月

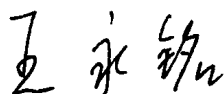
## 再版序四

陈成伟教授主编的《药物与中毒性肝病》第一版于 2002 年出版至今已有 10 年,该书的出版极大地推动了我国对外源性化学物质引起的中毒性肝损伤的基础研究和临床诊治工作。10 年来,该领域受到了基础医学研究者、临床医师、制药业、药监部门和公众的广泛重视。随着后基因时代的到来及生物科技的快速发展,药物性肝病的基础与临床研究也有了长足的进展。但在国内药物性肝病领域中,真正能够集当今研究之大成、学术上卓有影响的宏篇巨著仍然鲜见。在这样的背景下,陈成伟教授再次组织国内本领域的一批著名学者与专家再版本书,是十分及时和非常必要的。

20 世纪 80 年代初以来,我致力于药物不良反应的上市后监测和发生机制研究,深知药物性肝病是造成新药研发失败的最重要原因之一,上市后药品因药物性肝损伤而被警示甚至退市的案例不胜枚举,临床上药物性肝损伤的发生率也位居各种药物不良事件的前列。由于药物性肝病临床表现缺乏特异性,其损伤的发生、发展在个体间、药物间显示出巨大的差异性,造成了对其预测、诊断与防治上的困难。

全基因组关联研究(GWAS)使药物基因学研究方兴未艾,显示出对特异质性药物性肝损伤预防的积极意义。发病过程中肝细胞初始损伤的“上游”事件和线粒体细胞损伤的细胞保护和平衡破坏的非特异性“下游”事件学说已被更多的学者接受,基因风险因素和环境因素相互作用也受到了广泛重视。我有充分的理由相信,本书的再版,必将为我国 DILI 的流行病学、发病机制研究、临床治疗和预防作出积极的贡献。因此,我非常高兴地为本书作序,并郑重地推荐给广大读者。

复旦大学药学院原院长  
中国药理学会副理事长  
上海市药理学会理事长



2012 年 8 月



# 前 言

《药物与中毒性肝病》一书出版 10 年来,这一领域受到了广泛的重视,并取得了长足的进展。

疾病检测手段的创新,使“排除法”诊断出更多嫌疑或确诊的药物性肝损伤(DILI)患者。新药临床试验中 DILI 的警示,药品上市后的监测和评估,不规范用药甚至药物滥用使 DILI 发病率明显升高。因 DILI 及 FDA 在药品说明书上加上黑框警示,以及偶发的 DILI 群体性事件,使政府、药企、临床学家、一线医生和公众更重视这一全科均能遇到的疾病。

DILI 的机制研究方面,全基因组关联研究(GWAS)使药物基因学研究方兴未艾,显示出对特异质性 DILI 预防的积极意义。发病过程中肝细胞初始损伤的“上游”事件和线粒体细胞损伤的细胞保护和平衡破坏的非特异性“下游”事件学说被更多的学者接受,基因风险因素和环境因素相互作用也受到了广泛重视。

临床方面,最近美国国家卫生院(NIH)召开的专题讨论会,建议将药物与肝损伤因果相关性评估分为 6 个可信度,将 DILI 的严重程度分为 5 个级别,并进一步提出了 RUCAM 量表操作手册,提示其可操作性,使对 DILI 的诊断更趋向成熟。药物性肝损伤网(DILIIN)的建立和 DILIIN 的前瞻性研究启动,必将为 DILI 流行病学、发病机制研究、临床治疗和预防作出积极的贡献。我国复旦大学著名病理学专家胡锡琪教授近 10 年潜心研究,提出 DILI 病理半定量评分系统,无疑能对 DILI 的诊断提供更有希望的重要参数。

上述种种进展使作者深感有必要对本书进行补充和再版,以更广泛地引起世人和业界对药物与中毒性肝损伤的重视,并期望能对肝脏病学的发展作出一些微薄的贡献。

陈成伟

2012 年 10 月

# 目 录

## 上篇 中毒性肝损伤

<b>第一章</b>	<b>概论</b> .....	3
	第一节 关于药物与中毒性肝病 .....	3
	第二节 中毒与药物性肝损伤的研究历史 .....	5
	第三节 肝脏解剖生理概述及肝腺泡概念 .....	6
<b>第二章</b>	<b>外源性毒物对肝脏的损伤及易感性</b> .....	9
	第一节 肝脏对毒物损伤的易感性 .....	9
	第二节 减轻肝毒性物质易感性的因素 .....	17
<b>第三章</b>	<b>肝脏的毒性物质</b> .....	28
	第一节 肝脏的毒性物质分类 .....	28
	第二节 肝脏的直接毒性物 .....	29
	第三节 肝脏的间接毒性物 .....	37
<b>第四章</b>	<b>实验性中毒性肝病</b> .....	57
	第一节 实验性中毒性肝病的范畴及意义 .....	57
	第二节 整体动物实验 .....	60
	第三节 体外模型 .....	66
	第四节 实验性肝毒素 .....	67
<b>第五章</b>	<b>中毒性胆汁淤积</b> .....	77
	第一节 胆汁形成和分泌的分子机制 .....	77
	第二节 胆汁淤积的病理生理 .....	80

	第三节 中毒性胆汁淤积的发病机制·····	82
	第四节 胆汁淤积的类型·····	83
	第五节 引起胆汁淤积的化合物和药物·····	84
<b>第六章</b>	<b>环境相关肝脏中毒综合征·····</b>	<b>98</b>
	第一节 损肝毒物及其肝损伤特征·····	98
	第二节 急性肝损伤·····	100
	第三节 与坏死和脂肪变性相关的急性肝肾功能衰竭综合征·····	104
	第四节 急性肝细胞损伤的其他原因·····	122
	第五节 与微泡性脂肪变性相关的急性肝损伤综合征·····	123
	第六节 伴有严重全身中毒的急性肝损伤·····	125
	第七节 急性胆汁淤积型肝损伤·····	125
	第八节 亚急性肝损伤·····	128
	第九节 静脉闭塞性疾病·····	131
	第十节 慢性肝损伤·····	133
	第十一节 非酒精性脂肪性肝病·····	134
<b>第七章</b>	<b>职业相关肝脏中毒·····</b>	<b>138</b>
	第一节 数据库·····	138
	第二节 接触的类型·····	142
	第三节 肝损伤的类型·····	144
	第四节 职业中毒性肝病的临床表现·····	148
	第五节 接触肝毒性化学物的职业和化学物分类·····	151
	第六节 无机元素及其化合物的肝毒性·····	152
	第七节 非卤代有机化合物·····	157
	第八节 卤代脂肪烃类·····	160
	第九节 卤代芳香族化合物·····	169
	第十节 有机氯杀虫剂和除草剂·····	174
	第十一节 硝基脂肪烃化合物·····	177
	第十二节 硝基和氨基芳香化合物·····	178
	第十三节 卤代硝基烷烃·····	180
	第十四节 其他化合物·····	181