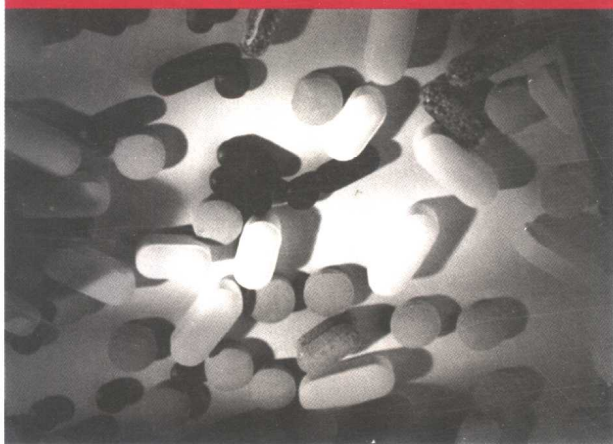


日常安全用药丛书

肝病患者 安全用药手册

毛高平 主编



Chemical Industry Press



化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

日常安全用药丛书

肝病患者安全用药手册

毛高平 主编



化学工业出版社
现代生物技术与医药科技出版中心

· 北 京 ·

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

肝病患者安全用药手册/毛高平主编. —北京: 化学工业出版社, 2004. 4

(日常安全用药丛书)

ISBN 7-5025-5455-6

I. 肝… II. 毛… III. 肝疾病-药物-手册 IV. R975-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 029430 号

日常安全用药丛书
肝病患者安全用药手册

毛高平 主编

责任编辑: 郑叶琳 李建斌 郑宇印

文字编辑: 丁建华

责任校对: 李 林

封面设计: 于 兵

*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行
现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京市彩桥印刷厂印刷

北京市彩桥印刷厂装订

开本 850 毫米×1168 毫米 1/32 印张 7 $\frac{1}{4}$ 字数 199 千字

2004 年 5 月第 1 版 2004 年 5 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-5455-6/R · 215

定 价: 16.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

序

尽管人类在与疾病作斗争的过程中已经发明了许多许多的方法，如手术疗法、物理疗法及近年来发展起来的各种各样的介入疗法等，但药物作为最古老、最普遍、最方便的手段之一却越来越受到人们的重视。不仅如此，随着科学技术的快速发展，药品的种类及数量在急剧增长。并且，随着人们保健意识的增强、健康知识的增加、处方药及非处方药的区分等，人们对药品的需求也在急剧增加。与之相对应的是药品生产及销售市场的空前繁荣与发展，药品零售店像雨后春笋般出现在城市、乡村的大街小巷。据统计，世界上约有 60% 的人在服用药物，而其中 40% 的人为自我药疗。

然而，在大量用药的同时，许多人对药物的安全知识了解甚少，对药物的毒、副作用认识不足，加上某些药品广告的夸大宣传与误导，在一定程度上造成了药物的乱用、滥用及错用，给人们的身心健康带来了巨大的危害。药害悲剧时有发生，而其中最容易受到损害的是老人、孕妇、婴幼儿及肝肾功能损害者。这些特殊的人群对药品最敏感，同时也是药害的最大牺牲者。为此，提高人们的安全用药意识已成为人们身体健康的当务之急。

不仅一般患者需要加强安全用药的意识，一些年轻或经验不足的医生，也同样需要对此给予重视。在医疗单位中，药源性疾病屡见不鲜。从这个意义上讲，安全用药乃是人人都需重视的大事。《日常安全用药丛书》针对时弊，突出了用药的“安全”性，尤其是药物的毒、副作用及用药注意事项。本丛书共分《老年人安全用药手册》、《孕妇和乳妇安全用药手册》、《小儿安全用药手册》、《肝病安全用药手册》及《肾病安全用药手册》5 个分册。解放军总医院、解放军空军总医院、北京朝阳医院、北京宣武医院、

中日友好医院等权威医疗单位的有关专家参加了编辑审定。全书内容深入浅出，通俗易懂，丰富实用，针对性强，可供广大患者日常用药及各级医药工作者参考、借鉴。

《日常安全用药丛书》编委会

2004 年 2 月

前 言

肝脏是药物生物转化和代谢的最重要器官之一。许多药物需要在肝内代谢后被清除。当罹患各种肝脏疾病时，药物的吸收、转化和排泄等过程均受到不同程度的影响，进而影响药物的疗效及毒副反应。肝功能不全时，肝脏的解毒功能减退，药物更易对肝脏产生直接或间接的毒性损害作用。因此，对肝病或肝功能减退的患者适当调整用药剂量和选择合适的治疗药物是十分重要和必要的。虽然对肝病患者的用药需要适当调整这一观点已经得到临床医生和患者的认同，但如何调整？如何在种类繁多的“保肝”药物中选择安全有效的治疗药物？如何对不同的肝脏疾病制定合理的用药方案？如何判断药物的肝脏损伤作用？如何处理药物造成的肝功能损害？仍然是临床医生和患者常常感到困难的问题。

为此，我们结合国内外的相关临床资料以及在长期临床实践中的一些实际经验，总结和介绍临床医师和广大患者共同关心的如下问题：1. 肝脏药物代谢的作用；2. 临床常用的且对肝脏功能有损伤的药物；3. 目前临床常用的有较好疗效的肝脏疾病用药；4. 肝功能不全患者安全用药的基本原则以及如何进行药物调整；5. 肝病患者常见的用药误区；6. 不同肝脏疾病的安全用药；7. 如何判定药物的肝脏损害作用以及如何进行预防和治疗。通过对这些内容的介绍，以期给临床医生和患者在用药实际中提供一些参考。

本书力求理论结合实践，突出临床实用。在编撰中努力做到通俗易懂、深入浅出，既便于医护人员在选择用药、指导患者用药时查询和参考，也便于患者在进行自我药疗时了解相关知识。

本书疏漏之处尚祈读者批评指正。

编者

2004年3月11日

内 容 提 要

本书是针对肝病患者和肝功能减退患者的安全用药问题而撰写的。本书的作者均是长期在大型综合性医院工作的临床一线人员，具有扎实的业务理论知识和丰富的实际经验，在全书的编撰中注重将长期的临床实践经验与国内外的相关临床资料相结合，对广大医患人员共同关心的主要问题进行较为翔实而全面的论述。其主要内容有：1. 肝功能不全患者安全用药的基本原则以及如何进行药物调整；2. 目前临床常用的有较好疗效的肝脏疾病用药；3. 肝病患者常见的用药误区；4. 临床常用的且对肝脏功能有损伤的药物；5. 不同肝脏疾病的安全用药等。

全书以突出临床实用为原则，内容深入浅出，通俗易懂，既便于医护人员在选择用药，指导患者用药时查询和参考，也便于患者在进行自我医疗时参考。

目 录

第一章	肝脏生理及药物代谢	1
第一节	肝脏解剖与生理功能概述	1
第二节	肝脏的解毒功能与药物代谢	9
第三节	药物对肝脏功能的影响	15
第二章	肝功能损害患者的药物代谢和药效学变化	23
第一节	肝功能损害患者的药物代谢动力学改变	23
第二节	肝功能损害患者的药物效应动力学	26
第三章	肝功能损害患者安全用药基本原则	30
第一节	肝功能不全患者的药物性肝损害	32
第二节	常用的保肝药物	38
第三节	药物性肝损害及其防治原则	39
第四节	肝功能损害时用药选择	44
第五节	根据病情变化及时调整治疗方案	50
第四章	肝病患者用药误区	54
第一节	避免非理性的肝病治疗	54
第二节	避免盲目相信“特效药”、“保肝药”	56
第五章	肝功能不全药物治疗的选择	70
第一节	肝功能不全的定义	70
第二节	肝性肾功能不全	76
第三节	药物对肝脏的影响及对策	81
第四节	肝病对药物代谢的影响	83
第五节	肝功能不全病人药物的选择	85
第六节	血药物浓度检测是减少肝功能损害的重要手段	88

第六章	常见肝脏疾病的安全用药	92
第一节	肝脏疾病常用药物介绍	92
第二节	肝脏疾病安全用药原则	117
第三节	常见肝脏疾病的安全用药	120
第七章	常用药物的肝脏损害	142
第一节	抗微生物及寄生虫类的药物	142
第二节	其他常用的影响肝功能药物	184
第八章	药物性肝损害的治疗	207
第一节	药物性肝损害的治疗原则	207
第二节	治疗药物性肝损害的常用药物	208
第三节	各型药物性肝损害的治疗	213
第四节	药物性肝损害的预防	227
参考文献		229

第一章 肝脏生理及药物代谢

第一节 肝脏解剖与生理功能概述

一、肝脏的解剖

(一) 肝脏的大体解剖

肝脏是人体最大的腺体，外形呈楔形，大致可分为左、右两叶，右叶厚而钝圆，左叶扁薄，肝脏大部分位于右上腹和右季肋部，小部分位于剑突下和左季肋部（图 1-1）。成人男性肝脏质量约 1400~1800g，女性 1200~1400g。

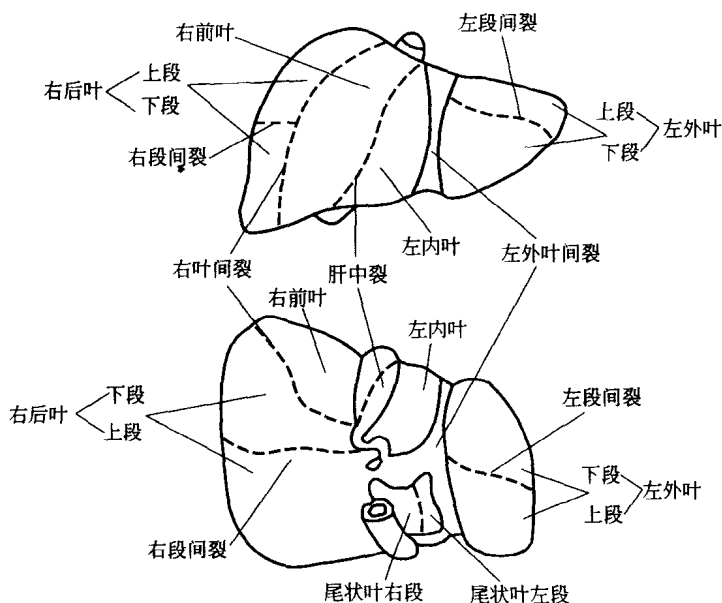


图 1-1 肝脏的分叶和分段

肝脏含有丰富的血管，外观呈红褐色，质地柔软而充实。肝脏有双重血管供应，门静脉和肝静脉的左、右分支分别进入左、右肝叶，门静脉主要收纳来自胃肠道、脾、胰的静脉血，内含丰富的营养物质，供应肝脏血液总量的70%~80%。门静脉是肝脏的功能性血管。肝动脉由腹腔动脉发出，供应肝血液总量的20%~30%。肝脏供氧的80%来自肝动脉。肝动脉是肝脏的营养性血管。

门静脉和肝动脉进入肝脏后，在肝内和肝小叶间反复分支，血液经由门静脉和肝动脉分支进入肝血窦，在此与肝实质细胞接触，进行各种物质代谢过程，随后经肝小叶内的中央静脉、小叶下静脉汇合入肝静脉回流到下腔静脉。

与肝脏门静脉、肝动脉伴行的管道系统有胆道系统。肝脏合成的胆汁经毛细胆管、小胆管汇合成左、右肝管，再合并成肝总管。后者下行与胆囊管汇合形成胆总管，开口于十二指肠乳头，肝脏借此管道系统将胆汁引流到十二指肠。

（二）肝脏的组织学

传统上的肝脏基本结构单位是肝小叶，主要由肝细胞和肝血窦构成，因此一般把肝小叶看做为肝脏的基本功能单位。

显微镜下观察，肝小叶呈多棱柱形，大小不一致。在相邻肝小叶之间形成三角形或圆形区域，该区域称为汇管区，其主要组成是结缔组织及其包围的脉管，如小叶间动、静脉的小叶间胆管。肝小叶的长轴中心有小静脉穿过，称为中央静脉。肝细胞即以中央静脉为中心呈放射状排列。单排肝细胞排列成为板状结构，称为肝板。肝板之间的间隙构成血窦，为肝板的间隙相互连续形成的网状管道。肝脏血窦的形态不规则，呈囊状或管状，直径约9~12 μm ，窦壁衬有含窗孔的内皮细胞。小叶间动脉、静脉的血液流经肝血窦后进入中央静脉。血窦内可见具有吞噬功能的枯否细胞。在血窦内皮细胞与肝细胞之间还有一狭小间隙称为狄氏间隙或窦周隙，其中主要有血窦滤出的血浆物质，散在的星状细胞和少量网状纤维。

毛细胆管或胆小管是由相邻的肝细胞胆管面凹陷形成的微细管道。以盲端起自中央静脉旁，沿肝板以放射状方式向肝小叶周边分布，并在肝板间形成网络状细小管腔。肝细胞产生的胆汁由此排入胆道系统，最后引流到十二指肠。

这是对于肝脏结构单位的传统概念，称为经典肝小叶。随着对肝脏血液循环和胆汁排出途径的进一步研究，从肝脏生理功能的角度，又提出了汇管小叶和肝腺泡两个概念。经典肝小叶、汇管小叶和肝腺泡示意如图 1-2 所示。

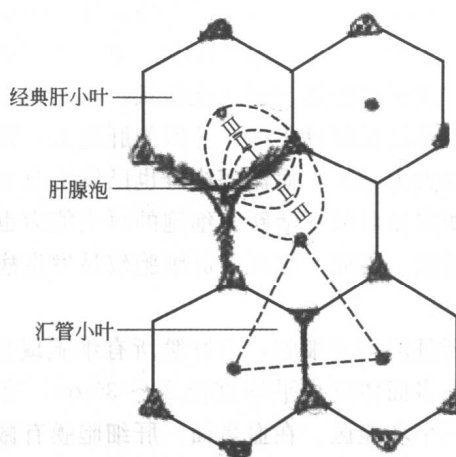


图 1-2 经典肝小叶、汇管小叶和肝腺泡示意

所谓汇管小叶，在组织学上是指以汇管区为中轴而划分的肝小叶结构，结构上的依据是血管和胆管都是从汇管区发出分支进入肝实质。汇管小叶以汇管区胆管及伴行血管为中心，以 3~4 个中央静脉为边界。从功能单位的角度来看，汇管小叶的概念强调了肝脏的外分泌功能，即肝细胞生成胆汁后，由汇管小叶的周边向中央汇集，最后导入胆管引流。

所谓肝腺泡是指以肝内血管终末分支为中心而划分的结构单位(图 1-2)。通过血管灌注肝标本的研究方法，发现传统概念肝小叶的血供来自于周围的几条终末血管。而一个肝小叶分泌的胆汁也是

分别汇入周围的几条小胆管，这样，肝脏的最小结构单位应该是以血管终末支（包括门静脉、肝动脉、胆管）为中心的一个实质团块，称为单腺泡。由3~4个单腺泡组成一簇较大的实质团块，称为集合腺泡。3~4个集合腺泡再组成一大簇实质团块，称为腺泡团块。肝脏就是由这样无数个腺泡团块组成的实质内脏器官。

肝腺泡概念的提出，使人们更加深入地认识了肝脏微循环和肝细胞功能改变的机制。同时也促进了对肝细胞损害机制的研究。单腺泡血流是从中轴单向流向两侧的中央静脉。按照血流走向及肝细胞获取血供先后的差异，可把腺泡以中轴血管为中心向外周划分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ三个功能区。Ⅰ区的肝细胞最先接受含氧丰富和营养成分充足的血供，该区的细胞代谢功能活跃，再生能力较强。Ⅲ区的肝细胞接受的血供已经经过Ⅰ区、Ⅱ区的肝细胞，其血中的氧含量和营养成分已经大为减少，血流的成分也已发生改变。因此，该区肝细胞的代谢功能相对较不活跃，细胞的再生能力也较弱，对有害物质的敏感性增强。因此，该区的肝细胞较易发生病理性损害。

（三）肝细胞

肝细胞是肝脏的实质细胞，占肝脏所有细胞成分的80%左右。肝细胞的形态为多面体形，平均直径20~30 μm ，有血窦面，胆小管面和连接面三个功能区。在血窦面，肝细胞膜有微绒毛伸入窦周隙内，使细胞膜表面积增大，以利于窦周隙内营养物质的摄取以及细胞内物质的排泄。胆小管面是肝细胞膜局部的凹陷面，由相邻肝细胞膜对应凹陷连接部形成毛细胆管。胆小管面细胞膜也有微绒毛伸入管腔内，以调节胆汁的排泄。连接面则是相邻肝细胞的连接部分，有紧密连接、桥粒、缝隙连接等连接结构。

肝内的非实质细胞主要有血窦内皮细胞、枯否细胞、星状细胞、隐窝细胞等，分别执行不同的功能。

肝细胞质内含有多种细胞器，执行肝细胞的各种不同的功能。主要有线粒体、内质网、高尔基复合体、溶酶体、过氧化物酶体等。

1. 线粒体

肝细胞内的线粒体含量丰富，散在分布于细胞质内，镜下呈圆形或椭圆形。线粒体有双层脂膜结构。外膜光滑，内膜则折叠成嵴状。线粒体的基本功能是通过三羧酸循环和脂肪 β 氧化过程，对糖、脂肪、蛋白质进行氧化，产生ATP（腺苷三磷酸），提供肝脏代谢和机体所需的能量。此外，线粒体中还进行转氨基和合成尿素的功能。

2. 内质网

内质网是肝细胞内双层膜状的囊泡和细管状结构，呈网状排列，故称内质网，有粗面内质网和滑面内质网之分，前者在囊泡表面附有核糖体颗粒，后者的囊泡表面则光滑无颗粒。两种内质网的功能各不相同。粗面内质网主要与蛋白质的合成相关，是细胞内蛋白质合成的场所。滑面内质网的主要功能是肝细胞的糖原分解、脂质运输以及解毒作用。在滑面内质网，含有氧化、还原、水解等作用的酶，如细胞色素 P_{450} 酶、NADPH（还原烟酰胺腺嘌呤磷酸二核苷）还原酶等酶系。因此，滑面内质网是肝细胞对药物和毒物进行生物转化和解毒的主要场所。

3. 高尔基复合体

高尔基复合体也是一膜状囊性结构，末端扩大或大小不等的囊泡，大多位于核周围或细胞内血窦面。主要成分为脂类、蛋白质、RNA和酶类。主要功能为参与细胞内代谢物质的收集、加工、转运和分泌等，同时也与胆红素和胆汁的分泌有关。

4. 溶酶体

溶酶体是肝细胞内由单层膜包裹的卵圆形小体，含有多种水解酶类。主要功能为消化及水解异物、病菌等外源性物质，吸收衰老破坏的细胞器和内涵物等。

5. 过氧化物酶体

过氧化物酶体是肝细胞质内的圆形或卵圆形小体，由单层膜包裹，膜内有细颗粒状物质附着。含有过氧化氢酶、D-氨基酸氧化酶、 α -羟基酸氧化酶等多种酶类。过氧化物酶体一般分布在滑面内质网周围，主要功能是参与过氧化氢的分解、长链脂肪酸代谢以及某些糖类的氧化等功能。

在肝细胞内还可见其他细胞内容物，如细胞骨架、糖原颗粒、胞质小泡等结构，分别发挥不同的功能。

二、肝脏的代谢功能

肝脏是人体最大的腺体，具有多种多样的功能，不仅是糖类、脂肪、蛋白质、维生素和激素等物质代谢的主要器官，而且还有分泌、排泄和生物转化等重要功能。

1. 糖类代谢

糖类是指糖及其衍生物，是机体能量供应的主要来源，同时，以糖复合物形式作为机体组织细胞的重要组成部分，如糖蛋白、蛋白聚糖、糖脂等。

进食后，糖类物质经胃肠道消化吸收后，主要以单糖形式转运至肝脏，在肝细胞内合成肝糖原作为糖的储存形式。空腹或饥饿时，肝细胞分解肝糖原，将葡萄糖释放入血，以保持血糖水平的相对稳定，及时为机体组织器官提供能源物质（图 1-3）。肝细胞通过糖原异生作用，经肝糖原途径合成脂肪和氨基酸参与脂质和氨基酸代谢。或相反由脂肪合成糖、氨基酸，合成肝糖原以储存能源（图 1-4）。由此可见，肝脏在调节血糖来源和去路以及维持血糖浓度相对稳定等方面均发挥主要作用。

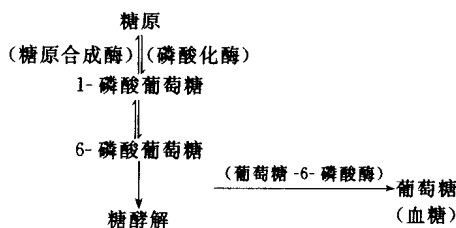


图 1-3 肝糖原的合成与分解

2. 蛋白质代谢

肝脏是人体蛋白质代谢的主要器官，不仅合成自身的结构蛋白，而且人体血浆中的大多数蛋白质如白蛋白、凝血因子、 α -胰蛋白酶、转铁蛋白等也均在肝脏合成。肝脏可分解氨基酸以提供能量

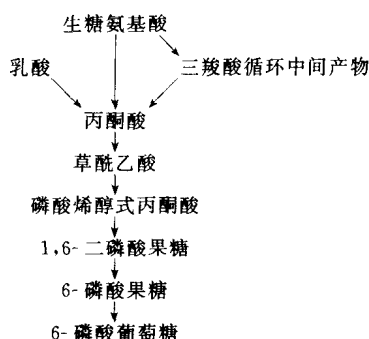


图 1-4 糖原异生作用的代谢途径

或作为糖原异生的原料，合成人体所需的非必需氨基酸及其衍生物。通过鸟氨酸循环合成尿素，对氨基酸代谢产生的氨进行解毒。修饰氨基酸生成诸如 S-腺苷蛋氨酸等参与机体的主要生物学功能。

3. 脂类代谢

肝脏合成分泌胆汁、促进脂类的消化吸收。经过糖异生途径，肝脏利用糖合成甘油三酯以储存能源。磷脂、胆固醇等脂类主要在肝脏合成。肝脏利用甘油三酯、磷脂、胆固醇和载脂蛋白合成极低密度脂蛋白和高密度脂蛋白，有利于甘油三酯和胆固醇的运输。肝脏分解甘油三酯和脂肪酸产生酮体（图 1-5），供肝外组织氧化供能，是肝脏向机体其他器官提供能源的形式之一。

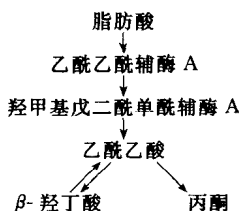


图 1-5 酮体生成

4. 胆红素代谢

胆红素是血红蛋白在单核巨噬细胞系统中分解代谢的终末产物。胆红素形成后，与白蛋白结合运送到肝脏，经过肝细胞的摄取

转运，进入肝细胞。在细胞内与葡萄糖醛酸结合形成水溶性的结合胆红素，经毛细胆管随胆汁排泄到肠道，最终直接由肠道或经肠肝循环由肾脏排出，使血中胆红素水平保持在生理范围内，避免胆红素对机体的损害作用（图 1-6）。

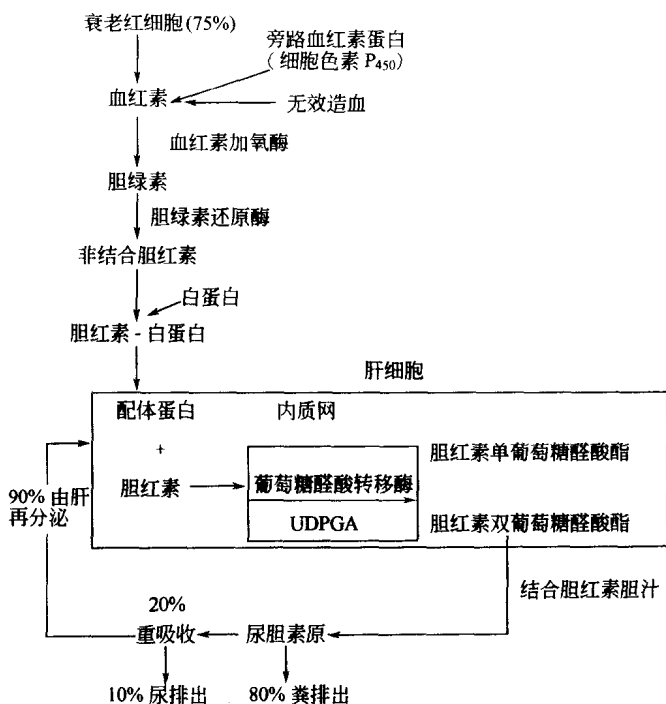


图 1-6 胆红素代谢

UDPGA—二磷酸尿嘧啶葡萄糖醛酸

肝脏还以胆固醇为前体物质合成胆汁酸，形成胆汁。胆汁酸作为一两性极性物质，可促进胆汁分泌，也有利于随胆汁排泄的药物、毒物、染料及重金属盐等物质的排出。此外，通过胆汁酸的合成，也可防止胆固醇的过多积聚，维持体内胆固醇水平的相对稳定。

5. 维生素和激素代谢