

中华医学会肝病学会
药物性肝病学组

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

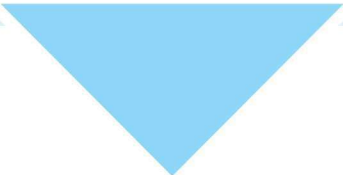
药物性肝损伤 诊治指南



上海科学技术出版社

中华医学会肝病学分会药物性肝病学组

药物性肝损伤 诊治指南



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 / 中华医学会肝病学会药物性肝病学组组编. —上海: 上海科学技术出版社, 2016.1

ISBN 978-7-5478-2950-9

I. ①药… II. ①中… III. ①药物性肝炎—诊疗—指南

IV. ①R575.1-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 310065 号

药物性肝损伤诊治指南

中华医学会肝病学会药物性肝病学组

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

上海中华商务联合有限公司印刷

开本 889×1194 1/32 印张 2

字数: 50 千字

2016 年 1 月第 1 版 2016 年 1 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5478-2950-9/R·1063

定价: 10.00 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	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

前 言

祝贺我国 《药物性肝损伤诊治指南》问世

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。

我国人口众多，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，但其相应描述不尽一致，且证据选择和评估缺乏统一标准。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，中华医学会肝病学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，历时 1 年 2 个月，经数百次交换意见和 5 次大讨论，最终力求公正和独立地形成了《药物性肝损伤诊治指南》（以下称《指南》）。

《指南》采用 GRADE 系统对推荐意见的级别和循证医学证据的质量逐一进行评估，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。

发病机制强调了适应性免疫攻击。基于受损靶细胞类型，DILI 的临床分型除传统的肝细胞损伤型、胆汁淤积型、混合型外，增加了目前并不少见的肝血管损伤型。该型靶细胞可为肝窦、肝小静脉和肝静脉主干及门静脉等的内皮细胞，临床类型包括肝窦阻塞综合征 / 肝小静脉闭塞病（SOS/VOD）、紫癜性肝病（PH）、巴德 - 基亚里综合征（BCS），可引起特发性门静脉高压症（IPH）的肝汇管区硬化、门静脉栓塞和肝脏结节性再生性增生（NRH）等。

因果关系评估方案中，以充分理由推荐了 RUCAM 量表，并根据我国情况，略作修订。对国际上急性 DILI 的严重程度分级，结合我国肝衰竭指南，对分级也略作修正。为便于临床诊断，提出了 DILI 诊断流程图，并推荐了 DILI 的规范诊断格式。

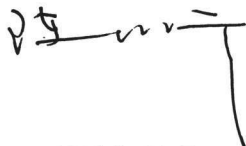
关于治疗，针对目前临床有过度用药的情况，提醒了 DILI 时肝脏对药物毒性的耐受、适应与易感性；指出目前无证据显示 2 种或以上抗炎保肝药物对 DILI 有更好的疗效，因此尚不推荐 2 种或以上抗炎保肝药物联用。即使在抗结核等 DILI 发生风险相对高的治疗中，目前也无确切证据表

明预防性应用抗炎保肝药物可减少 DILI 的发生，但应在用药期间，特别是用药的前 3 个月加强生化检测，及时发现肝损伤并给予合理的治疗。

《指南》建议推动 DILI 大数据库的构建、完善和合理应用，建立高灵敏度的预测预警系统。

鉴于《指南》篇幅所限，写作组还编写了 10 万余字的《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，该书于 2015 年 10 月由上海科学技术出版社出版。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。

祝贺我国《药物性肝损伤诊治指南》问世，衷心感谢所有参与撰写者的高度负责精神、智慧的奉献和辛勤的劳动！



2015 年 11 月

目 录

药物性肝损伤诊治指南

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 / 5

三、肝脏对药物毒性的耐受、适应与易感性 / 6

四、发病机制 / 7

五、DILI 的病理 / 8

六、DILI 的临床分型和表现 / 9

- (一) DILI 的临床分型 / 9
- (二) DILI 的临床表现 / 11

七、实验室、影像和病理检查 / 11

- (一) 实验室检查 / 11
- (二) 影像检查 / 12
- (三) DILI 新的生物标志物 / 12
- (四) 病理组织学检查 / 13

八、诊断和鉴别诊断 / 13

- (一) 诊断要点 / 14
- (二) 因果关系评估方案 / 15
- (三) 诊断流程 / 16
- (四) DILI 严重程度分级 / 16
- (五) DILI 的规范诊断格式 / 18
- (六) 鉴别诊断 / 18

九、DILI 的治疗 / 20

- (一) 停药 / 21
- (二) 药物治疗 / 22
- (三) 肝移植 / 23

十、DILI 的预后 / 24

十一、DILI 的预防、管理与展望 / 25

(一) 预防和管理 / 25

(二) 展望 / 26

- 参考文献 / 28

- 附表 1 DILI 的病理组织学类型 / 40

- 附表 2 药物性肝损伤组织学改变严重程度评估指导 / 43

- 附表 3 RUCAM 因果关系评估量表 / 45

■ 缩略词中英文对照表 / 47

药物性肝损伤诊治指南

中华医学会肝病学会分会药物性肝病学组
(2015 年 10 月)

一、背景

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药 (TCM)、天然药 (NM)、保健品 (HP)、膳食补充剂 (DS) 及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝损伤^[1-4]。TCM 是指在我国中医等传统民族医药学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。DILI 是最常见和最严重的药物不良反应 (ADR) 之一^[1, 5], 重者可致急性肝衰竭 (ALF) 甚至死亡^[6]。迄今仍缺乏简便、客观、特异的诊断指标和特效治疗手段。

美国于 2003 年创立了 DILI 协作网络 (DILIN), 2004 年启动了 DILIN 前瞻性研究 (DILIN-PS)^[2], 2012 年建立了 LiverTox 网站 (<http://www.livertox.nih.gov>)^[7]。2014 年美国胃肠病学会 (ACG) 基于有限证据出台了全球首个针对特异质型 DILI (IDILI) 的临床指南^[3]。我国于 2014 年发布了中国 HepaTox 网站 (<http://www.hepatox.org>)^[8]。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, 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，中华医学会肝病学分会组织国内有关专家系统总结了国内外研究进展，力求公正和客观地起草了本指南。本指南适用于固有型 DILI (intrinsic DILI, InDILI) 和 IDILI 的防治。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。随着 DILI 研究新证据的确认，指南将适时更新。

本指南采用 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

(续表)

证据级别	定 义
低质量 (C)	对估计的效应值的确信程度有限：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

在发达国家, DILI 发病率估计介于 1/10 万~ 20/10 万或更低^[1, 9]。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, 10]。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^[6, 11, 12], 其中急性 DILI 约占急性肝损伤住院比例的 20%^[6]。由于缺乏面向普通人群的大规模 DILI 流行病学数据, 故尚不清楚 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 的认知尚不够, 因此 DILI 发病率有逐年升高的趋势^[6]。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^[9], 使得 DILI 的种类和发病率也可能存在地区差异^[6, 11, 12]。

（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抗炎药（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^[3, 10]。不同药物可导致相同类型肝损伤，同一种药物也可导致不同类型的肝损伤，详细信息参见 LiverTox 和 HepaTox 网站。

在欧美发达国家，NSAIDs、抗感染药物、草药和膳食补充剂（HDS）是导致 DILI 的常见原因。其中，对乙酰氨基酚（APAP）是引起 ALF 最主要的原因^[13, 14]。TCM-NM-HP-DS 或 HDS 作为 DILI 的病因在全球越来越受到重视。2013 年冰岛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。国内有报道相关药物涉及 TCM（23%）、抗感染药（17.6%）、抗肿瘤药（15%）、激素类药（14%）、心血管药物（10%）、NSAIDs（8.7%）、免疫抑制剂（4.7%）、镇静和神经精神药物（2.6%）等^[6]。

国内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。但由于组分复杂，很难确定究竟是哪些成分引起肝损伤^[3]。我国中成药被要求按照《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。《药典》规定，除药食两用的饮片外，中药饮片均按照处方药进行管理。虽然中成药、中药饮片均须按照《药品生产管理规范》（GMP）和《药品经营质量管理规范》（GSP）进行生产和销售，但中药汤剂和膏方作为处方药，医生可以开出不同组合的 TCM-NM 而无需批准。此外，很多属于非处方药的 TCM-NM 和民间 TCM

验方应用十分普遍，且 HP-DS 更是易于购得。在美国，绝大多数 HDS 未按照药品标准研发，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（FDA）批准即可上市^[7]。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 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、药物转运蛋白和人类白细胞抗原系统（HLA）等的基因多态性与 DILI 相关^[3]。不同种族的患者对 DILI 的易感性可能存在差异^[15]。

非遗传学风险因素众多（如下），但尚未发现其中任何一种是所有 DILI 的主要风险因素。

（1）年龄：高龄可能是 DILI 的重要易感因素^[16]。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^[17]。

（2）性别：女性可能对某些药物，如米诺环素、甲基多巴等表现出更高的易感性，且易于呈现慢性自身免疫性肝炎（AIH）的特点^[18]。TCM-NM-HP-DS^[19]引起的肝损伤在女性中也更多见。

（3）妊娠：妊娠期 DILI 常见可疑药物有甲基多巴、肼苯达嗪、抗生素、丙基硫氧嘧啶（PTU）及抗逆转录病毒治疗（ART）等。PTU 可致孕妇暴发性肝炎，病死率高^[20]，FDA 已给予黑框警示。

（4）基础疾病：有慢性肝病基础的患者更易发生 DILI 的证据有限。但一旦发生，出现肝功能衰竭甚至死亡的风险更高^[21]。有研究提示，乙型肝炎病毒（HBV）或丙型肝炎病毒（HCV）感染可增加 ART 或抗结核药发生 DILI 的风险。人类免疫缺陷病毒（HIV）感

染是某些 DILI 的易感因素，也是影响 HIV 感染者 DILI 发病率和病死率的重要因素^[22, 23]。

自身免疫性肝病也可能增加患者对 DILI 的易感性，特别是使慢性 DILI 的发生风险增加^[24]。尚不清楚非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 和肥胖是否增加 DILI 的风险^[25]。糖尿病是某些药物引起 DILI 的易感因素，有研究提示糖尿病与 DILI 严重程度独立相关。肿瘤及心脏病也是慢性 DILI 的可能危险因素^[15]。

2. 药物因素 药物的化学性质、剂量、疗程，以及药物相互作用常可影响 DILI 的潜伏期、临床表型、病程和结局。一种药物可改变其他药物的吸收、分布、代谢、排泄和药理作用。药物相互作用是临床上 DILI 风险增加不容忽视的因素，如当抗结核药物与唑类抗真菌药、甲氨蝶呤、抗痉挛药、氟烷或 APAP 等药物同时使用时，DILI 的发生率将增加^[26, 27]。中药材种植和炮制等过程中的污染也是增加 DILI 发生风险的重要因素。

3. 环境因素 过量饮酒可能增加度洛西汀、APAP、甲氨蝶呤及异烟肼等引起 DILI 的风险^[3]。吸烟对 DILI 易感性的影响尚不清楚。

三、肝脏对药物毒性的耐受、适应与易感性

耐受性：是指药物治疗期间未出现肝损伤的生化学证据。

适应性：是指药物治疗期间出现肝损伤的生化学证据，但继续用药生化学指标恢复正常。

易感性：是指在药物治疗过程中甚至停药后出现 DILI，且不能呈现适应性缓解。

肝脏对药物毒性的耐受、适应与易感性是不同个体对同一药物肝毒性的不同反应。例如，1968—1971 年美国弗吉尼亚州威廉斯堡某医院肺结核爆发^[28]，201 例结核菌素试验阳性者预防性服用异烟

肝，定期监测显示绝大多数患者在疗程中并未出现血清生化试验异常，即为耐受；有3例在疗程中曾出现血清ALT升高达15~30 ULN，伴TBil > 3 mg/dl，但未经停药至1年时检测发现均自行恢复至基线水平，即为适应。在他克林和其他一些药物的临床研究中^[29-31]，也发现存在这种不同反应。

四、发病机制

DILI发病机制复杂，往往是多种机制先后或共同作用的结果，迄今尚未充分阐明。通常可概括为药物的直接肝毒性和特异质性肝毒性作用，其过程包括药物及其代谢产物导致的“上游”事件以及肝脏靶细胞损伤通路和保护通路失衡构成的“下游”事件。

药物的直接肝毒性是指摄入体内的药物和（或）其代谢产物对肝脏产生的直接损伤，往往呈剂量依赖性，通常可预测，也称固有型DILI^[32, 33]。药物的直接肝毒性可进一步引起免疫和炎症应答等其他肝损伤机制。

特异质性肝毒性的发生机制是近年的研究热点。药物代谢酶系（细胞色素P450等Ⅰ相代谢酶系和多种Ⅱ相代谢酶系）、跨膜转运蛋白（ATP结合盒B11等）及溶质转运蛋白（阴离子转运多肽1B1等）的基因多态性可导致这些酶或转运蛋白功能异常^[34-37]，而HLA的基因多态性可导致对某些药物较易产生适应性免疫应答^[38]，这些基因多态性及其表观遗传特点可增加宿主对DILI的易感性。药物及其活性代谢产物诱导的肝细胞线粒体受损和氧化应激可通过多种分子机制引起肝细胞损伤和死亡^[39-47]。持久和过强的内质网应激反应（ERSR）将打破非折叠蛋白反应（UPR）对应激的缓解效应，促进DILI进展^[48-52]。药物及其代谢产物可活化多种死亡信号通路，促进细胞凋亡、坏死和自噬性死亡的发生^[53-56]。适应性免疫攻击可能