

YAO WUXING  
GAN BING

主编 王 青 司君利 周蓉蓉 何 涛

# 药物性 肝病



军事医学科学出版社

# 药 物 性 肝 病

主 审 池肇春 许 慧

主 编 王 青 司君利 周蓉蓉 何 涛

军事医学科学出版社

· 北 京 ·

## 内容提要

药物性肝病临床上常见,引起的药物种类繁多,尤其是中草药所致药物性肝病逐渐被认识与研究。全书分总论和各论上、下两篇,总论介绍药物不良反应的定义和基本概念、发病机制、影响因素、分类、监测方法、药物不良反应的防治等;各论全面介绍肝脏与药物代谢、药物性肝病的病因学、发病机制、病理学、诊断与鉴别诊断、治疗和预防。本书内容新颖实用,适合消化内科、普通外科、感染科、病理科、影像科、中医科及相关科室医师和研究人员使用。

---

### 图书在版编目(CIP)数据

药物性肝病/王青等主编. - 北京:军事医学科学出版社,2010.5  
ISBN 978-7-80245-480-4

I. ①药… II. ①王… III. ①中毒性肝炎-防治 IV. ①R575.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 071491 号

---

出 版:军事医学科学出版社

地 址:北京市海淀区太平路 27 号

邮 编:100850

联系电话:发行部:(010)66931051,66931049,63827166

编辑部:(010)66931127,66931039,66931038

传 真:(010)63801284

网 址:<http://www.mmsp.cn>

印 装:北京朝阳印刷厂有限责任公司

发 行:新华书店

---

开 本:787mm×1092mm 1/16

印 张:23.75

字 数:590 千字

版 次:2010 年 7 月第 1 版

印 次:2010 年 7 月第 1 次

定 价:80.00 元

---

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

## 《药物性肝病》编委会

主 审 池肇春 许 慧

主 编 王 青 司君利 周蓉蓉 何 涛

副主编 陈乃玲 李瀚旻 董丽丽 张 萍

单春艳 陈 华 杨 南

编 委 (按出现先后,不分次序)

池肇春 阮联国 朱清静 杨 玲 霍丽娟

田玲琳 李方儒 陈乃玲 李瀚旻 陈 桦

李 霞 杨 南 姚宗歌 张在人 赵绍林

赵歌德 李 蕾 王吉耀 孙方利 吴 军

董丽丽 张 燕 袁孟彪 何 涛 戴红艳

许 慧 司君利 赵 燕 亓玉琴 纪莉莎

张 楠 单春艳 常宝成 周蓉蓉 戴红艳

龚作炯 王 青 张 萍 张裕民 顾晓萌

菅向东 邵凤珍 崔丽安 杨桂生

# 前 言

药物性肝病比较常见。随着用药种类的增多,人们又常常缺乏正规的用药方法,因此由药物引起的不良反应的发生率不断升高。我国药物不良反应发生率占住院患者的10%~30%。目前人类正暴露于6万种以上化学物质的威胁下,药物性肝病(DILI)占黄疸住院患者的2%~5%,占所谓“急性肝炎”住院患者的10%,占老年肝病的20%。尽管临床上药物性肝病屡见不鲜,但尚未引起人们和临床医师足够和广泛的重视。在欧美国家DILI占急性肝功能衰竭病因的30%~40%,而在美国36%的DILI为非类固醇类抗炎药引起。据统计,药物引起的消化道不良反应占全部药物不良反应的20%~40%,药物性肝病的发生率仅次于皮肤、黏膜损害和药物热。

2007年年底中华医学会中华肝脏病学分会成立了药物性肝病学组,这为我国药物性肝病的防治提供了组织和技术保证。

药物性肝病如此常见,究其原因除药物质量低劣有关外,不合理用药是主要原因,包括药物的滥用、误用、患者及其家属的医药素质知识水平低等。此外还有缺乏科学管理、医德医风等社会问题。因此加强药物管理,提高用药的安全性,减少不良反应的发生率势在必行。鉴于上述原因有必要对近几年药物性肝病的近况和进展、药物性肝病的防治作一全面介绍和阐述,为我国做好药物性肝病的防治搭建一个学习平台。

《药物性肝病》是以药物引起各种肝病的诊断与治疗为中心,重点介绍诊断与防治措施。为了保证书稿的质量,且能反映现代药物性肝病的防治水平,我们邀请了全国13个医科大学(医学院)、肝病研究所从事肝病方面的知名专家和教授参编,因此本书具有较高的权威性。

在编写过程中得到各位同道的又一次通力合作,他们(她们)参考了大量国内外最新资料,精益求精,一丝不苟,逐字推敲,认真编著。本书的出版又一次得到

此为试读,需要完整PDF请访问: [www.ertongbook.com](http://www.ertongbook.com)

了军事医学科学出版社的大力支持。在这里允许我向参加编著的各位专家、教授和同仁道一声谢谢,向军事医学科学出版社的领导、责任编辑和其他相关工作人员致以诚挚的敬意。

**池肇春**

**2010年4月于青岛**

# 目 录

## 上篇 总 论

|                                     |      |
|-------------------------------------|------|
| 第一章 药物性肝病诊治现状 .....                 | (3)  |
| 第二章 药物不良反应的定义与基本概念 .....            | (16) |
| 第一节 药物不良反应的定义 .....                 | (16) |
| 第二节 药物不良反应的类型 .....                 | (16) |
| 第三节 药物不良反应基本概念 .....                | (17) |
| 第三章 影响药物不良反应产生的因素 .....             | (22) |
| 第一节 药物因素 .....                      | (22) |
| 第二节 机体方面因素 .....                    | (24) |
| 第三节 社会因素 .....                      | (27) |
| 第四章 药物不良反应的分类 .....                 | (30) |
| 第五章 药物不良反应监测与监察报告制度 .....           | (35) |
| 第一节 药物不良反应监察机构的建立 .....             | (35) |
| 第二节 药物不良反应的监测方法 .....               | (39) |
| 第三节 药物不良反应监察报告的规定和要求 .....          | (43) |
| 第四节 药物不良反应的评价 .....                 | (45) |
| 第五节 正确处理好药物不良反应监察工作与医疗单位工作的关系 ..... | (48) |
| 第六章 药物相互作用 .....                    | (50) |
| 第一节 概 述 .....                       | (50) |
| 第二节 药物相互作用的机制 .....                 | (51) |
| 第三节 不同药物联用时出现的相互作用 .....            | (55) |
| 第七章 药物不良反应的诊断与治疗 .....              | (89) |
| 第八章 药物不良反应的预防 .....                 | (97) |

## 下篇 各 论

|                     |       |
|---------------------|-------|
| 第九章 肝脏与药物代谢 .....   | (109) |
| 第一节 肝脏与药物生物转化 ..... | (109) |
| 第二节 肝脏与药物的排泄 .....  | (115) |
| 第三节 影响药物代谢的因素 ..... | (116) |

|                               |       |
|-------------------------------|-------|
| <b>第十章 药物性肝病发病机制</b>          | (124) |
| 第一节 药物对肝脏的毒性损害                | (124) |
| 第二节 机体的特异质反应                  | (128) |
| <b>第十一章 药物性肝病病理学</b>          | (132) |
| 第一节 急性药物性肝病                   | (132) |
| 第二节 慢性药物性肝病                   | (134) |
| <b>第十二章 药物性肝病与免疫</b>          | (150) |
| <b>第十三章 药物性肝病诊断标准</b>         | (153) |
| 第一节 药物性肝病的临床分型                | (153) |
| 第二节 诊断及诊断标准                   | (154) |
| <b>第十四章 药物性肝病的诊断</b>          | (159) |
| 第一节 急性药物性肝病                   | (159) |
| 第二节 慢性药物性肝病                   | (166) |
| 第三节 药物性肝病影像学诊断                | (175) |
| 第四节 药物性肝病的实验室诊断               | (186) |
| <b>第十五章 药物性肝病的鉴别诊断</b>        | (195) |
| <b>第十六章 药物性肝病的治疗</b>          | (204) |
| <b>第十七章 抗生素引起药物性肝病</b>        | (215) |
| <b>第十八章 抗结核药引起药物性肝病</b>       | (220) |
| <b>第十九章 消化系统用药引起药物性肝病</b>     | (225) |
| <b>第二十章 心血管药引起药物性肝病</b>       | (230) |
| 第一节 抗心律失常药                    | (230) |
| 第二节 降压药                       | (233) |
| 第三节 其他心血管药物                   | (236) |
| <b>第二十一章 麻醉药引起药物性肝病</b>       | (238) |
| 第一节 概 述                       | (238) |
| 第二节 全身麻醉                      | (238) |
| 第三节 局部麻醉                      | (241) |
| <b>第二十二章 镇静安眠药引起药物性肝病</b>     | (242) |
| <b>第二十三章 非甾体类消炎镇痛药引起药物性肝病</b> | (246) |
| <b>第二十四章 抗精神失常药引起药物性肝病</b>    | (252) |
| 第一节 抗精神病药                     | (252) |
| 第二节 抗抑郁药                      | (254) |
| 第三节 抗焦虑、镇静催眠药                 | (254) |
| <b>第二十五章 激素引起药物性肝病</b>        | (256) |
| 第一节 甲状腺素                      | (256) |
| 第二节 雄性激素                      | (258) |
| 第三节 雌性激素                      | (260) |
| 第四节 肾上腺皮质激素                   | (262) |

|                            |       |
|----------------------------|-------|
| <b>第二十六章 抗凝血药引起药物性肝病</b>   | (265) |
| 第一节 可引起药物性肝病的抗凝药           | (265) |
| 第二节 引起的药物性肝病的临床表现和治疗       | (266) |
| <b>第二十七章 抗糖尿病药引起药物性肝病</b>  | (268) |
| 第一节 磺脲类                    | (268) |
| 第二节 双胍类                    | (270) |
| 第三节 胰岛素                    | (271) |
| 第四节 其他                     | (271) |
| <b>第二十八章 调血脂药引起药物性肝病</b>   | (274) |
| 第一节 他汀类药物                  | (274) |
| 第二节 贝特类药物                  | (277) |
| 第三节 烟酸类药物                  | (277) |
| 第四节 胆酸螯合树脂类药物              | (278) |
| 第五节 其他                     | (278) |
| <b>第二十九章 抗肿瘤药引起药物性肝病</b>   | (279) |
| 第一节 可引起肝损害的常用抗肿瘤药物         | (279) |
| 第二节 导致药物性肝病的发病机理           | (284) |
| 第三节 导致药物性肝病的临床表现与诊断        | (285) |
| 第四节 治疗                     | (288) |
| <b>第三十章 抗血吸虫病药引起药物性肝病</b>  | (290) |
| <b>第三十一章 维生素类引起药物性肝病</b>   | (296) |
| <b>第三十二章 全胃肠外营养引起肝毒性</b>   | (299) |
| <b>第三十三章 妇产科用药引起药物性肝病</b>  | (304) |
| 第一节 抗真菌感染用药引起药物性肝病         | (304) |
| 第二节 滴虫感染用药引起药物性肝病          | (305) |
| 第三节 内分泌用药引起药物性肝病           | (306) |
| 第四节 避孕药                    | (308) |
| <b>第三十四章 免疫抑制剂引起药物性肝病</b>  | (310) |
| 第一节 常用免疫抑制剂的药理             | (310) |
| 第二节 免疫抑制剂导致肝病的发病机理         | (310) |
| 第三节 免疫抑制剂导致肝病的临床表现与诊断      | (311) |
| 第四节 免疫抑制剂导致肝病的治疗           | (312) |
| <b>第三十五章 工业化学物质引起药物性肝病</b> | (314) |
| 第一节 职业性中毒性肝病概述             | (314) |
| 第二节 职业性急性四氯化碳中毒            | (318) |
| 第三节 职业性急性二甲基甲酰胺中毒          | (319) |
| 第四节 职业性慢性三硝基甲苯中毒           | (320) |
| 第五节 职业性氯丁二烯中毒              | (322) |
| 第六节 职业性磷中毒                 | (324) |

第七节 职业性三氯乙烯药疹样皮炎 ..... (325)

**第三十六章 中药引起药物性肝病** ..... (329)

第一节 中药的主要药理作用及用法 ..... (329)

第二节 中药导致肝病的发病机理 ..... (331)

第三节 导致肝病的临床表现与诊断 ..... (333)

第四节 中药致药物性肝病的治疗 ..... (334)

第五节 对肝脏有毒副作用的中药 ..... (336)

**第三十七章 肝病患者用药注意事项与策略** ..... (356)

上 篇

总 论



## 第一章 药物性肝病诊治现状

药物性肝病比较常见。随着用药种类的逐渐增多,人们又常常缺乏正规的用药方法,因此由药物引起的不良反应的发生率不断升高。我国药物不良反应发生率占住院患者的 10%~30%。目前人类正暴露于 6 万种以上化学物质的威胁下,特异质性药物肝损伤(DILI)占黄疸住院患者的 2%~5%,占所谓“急性肝炎”住院患者的 10%,占老年肝病的 20%。尽管临床上药物性肝病屡见不鲜,但尚未引起人们和临床医师足够和广泛的重视。在欧美国家,DILI 占急性肝功能衰竭病因的 30%~40%,而在美国 36% 的 DILI 为非类固醇类抗炎药引起。据统计,药物引起消化道的不良反应占全部药物不良反应的 20%~40%,药物性肝病的发生率仅次于皮肤、黏膜损害和药物热。值得注意的是药物引起肝损伤后药物可再次激发性。Papay 等(2009)报道 36 795 例肝不良事件中有 770 例怀疑为药物再次激发性,平均年龄 44 岁,男性占 56%,多数患者显示肝症状或黄疸,12 例患者(14%)显示严重肝细胞损伤而临床恶化,2 例死亡,死亡率 2.3%。在老年人药物性肝损伤随年龄增长而增加,不明持续药物摄取的比例比年轻人高,而 75 岁以上患者药物损伤也明显增加。

2007 年年底中华医学会中华肝脏病学分会成立了药物性肝病学组,这为我国药物性肝病的防治提供了组织和技术保证。

我国对药物性肝病的研究与发达国家相比,起步较晚。检索近 20 年来药物性肝病论文共 600 余篇,但因报道不够规范,而且诊断标准不一,故难以反映我国药物性肝病的诊治现状。随着药物种类的增加,用药的日益增多,引起药物性肝病的发生率和病死率也在不断增加。因此,加强药物性肝病的防治是一个亟需解决的临床问题。

### 一、我国药物性肝病的流行率

在众多的药物中,引起中毒的药物主要是抗结核药和中药。值得提出的是一向被认为毒性反应小的中药,近年报道中毒性病例在不断增加,如土三七、昆布、山海棠等引起肝中毒,已引起临床工作者的重视。据报道用抗结核药物时 15%~30% 患者发生转氨酶升高,80% 发生于用药 1~7 周,免疫抑制剂环孢素的肝毒性发生率为 20%~40%。据统计目前可造成肝脏损伤的药物达 2 000 种之多,其中以抗结核药、抗真菌药、降血脂药、抗肿瘤药对肝脏毒性较大。药物性肝病分急性和慢性 2 种,其中急性占大多数,占 90% 左右。急性药物性肝损害又以肝内胆汁淤积和药物性肝炎为最常见。

#### (一) 急性药物性肝损伤全国多中心回顾性病例调查

2005 年 1 月,中华医学会消化病学分会肝胆协作组讨论通过了我国急性药物性肝损伤住院诊治情况协作调查方案,按照制订的统一急性药物性肝损伤住院病案调查表,收集统计全国 13 个地区 16 家大型医院 2000~2005 年期间成年住院病例。结合调查针对药物性肝损伤病史和住院诊治经过,采用急性药物性肝损伤国际共识意见的量化评分系统,按照 5 级分类标准,

评价药物与肝损伤的相关程度,列出可能导致急性药物性肝损伤的主要药物。抗结核药和中药制剂可能是我国急性药物性肝损伤最常见的药物和临床监测的重点。

结果发现,5年间住院病例有逐年增加趋势。共收治1376例。男女发病相似,平均年龄 $45 \pm 16$ 岁,重症药物性肝损伤80例(5.81%),死亡17例。病死率1.24%,比国外重症急性药物性肝病的病死率明显低,其实际原因尚不清楚。急性药物性肝损伤与药物之间的关联性程度按5级分类标准:极有可能(评分 $>8$ 分)占14.3%,很可能有关(评分 $6 \sim 8$ 分)占39.6%,可能有关( $3 \sim 5$ 分)占40.9%,可能无关( $1 \sim 2$ 分)占3.8%,无关( $\leq 0$ 分)占1.3%。在众多药物中以抗结核药物(21.9%)和中药制剂(20.6%)最为多见。

### (二) 急性重症药物性肝损伤病例全国多中心调查

中华医学会消化病学分会肝胆协作组收集全国16个地区41家医院从2000~2006年急性重症药物性肝病332例,按年度统计,我国急性重症药物性肝损伤的发病有逐年增加的趋势。在可供实际分析病例206例中,平均年龄 $44 \pm 18$ 岁,男女发病相近。以肝细胞型肝损伤占比例最高(84.9%)。住院期间死亡76例,死亡率36.9%,病情恶化而自动出院36例(17.5%);病情无好转者40例(19.4%);治愈14例(6.8%);病情好转40例,治愈好转率26.7%。行人工肝治疗52例,治愈7例,好转7例,治愈好转率26.9%,与仅用保肝药物治疗组的疗效比较差异无显著性( $P=0.216$ )。6例行肝移植手术,移植率2.9%,其中4例治愈,1例死于并发真菌感染,另1例死于并发肾功能衰竭。引起急性重症药物性肝损伤的药物众多,除4例为用药过量外,其余均为常规用药下引起肝损伤。其中以中药制剂(28.2%)、抗结核药物(26.7%)和抗生素(12.1%)为多见。

### (三) 其他一些医院的报道

1. 任晓非、许建明报道193例,男女发病无差异,平均年龄 $46.6 \pm 15.6$ 岁,其中重症药物性肝损伤16例(8.3%),死亡1例,病死率0.52%。导致急性药物性肝损伤的药物前5位依次为:抗结核药、化疗药物、抗甲状腺药、中药、抗生素。

2. 刘少峰、韩真报道62例急性药物性肝病以抗结核药为最多见(45.2%),其次为各类中药,占24.2%。肝损伤临床类型以肝细胞型最多见,占66.1%。相关科室同期病例以消化科最多,占58.1%。

3. 王业涛、王巧民报道药物性肝病38例,引起药物性肝病的药物依次为:抗生素占22.19%、抗结核药占17.11%、中药占17.11%、心血管药占11.13%、磺胺类占16%、神经精神药占8.16%、抗肿瘤药占7.71%、其他药物占6.43%。其中肝细胞型28例(73.7%)、胆汁淤积型8例(21.0%)、混合型2例(5.3%)。

4. 刘国焰等报道药物性肝炎患者108例,中药致肝损伤38例(35.2%),西药致肝损伤70例(64.8%)。西药由以下药物引起:抗结核药占38.9%、抗甲状腺药占16.6%、降血糖药占10.1%、抗生素占8.3%、抗精神病药占6.4%、解热镇痛药占5.6%、其他药占14.2%。作者指出,HBsAg阳性者比HBsAg阴性者肝损伤严重,易发生重症肝炎。

以上只是初步、部分地区的研究报告,但从以上结果足以说明,我国药物性肝病的发病率和死亡率并不低,形势也很严峻,有必要组织全国药物性肝病研究组对药物性肝病的流行病学、诊断与治疗等问题展开调研。

## 二、药物性肝病病理生理进展

引起肝细胞损伤的病理生理机制了解很少,胆汁淤积是因药物或其中间代谢产物引起,关键作用是取决于肝对药物的暴露和清除。任何药物凡能引起胆汁形成和分泌障碍者均可引起胆汁淤积性肝损伤。

药物对肝组织的损害是多方面的,损害的严重度与不同药物、机体的易感性、用药的剂量和时间有关。从病理组织学上呈现如下病理改变:

(1)肝细胞坏死。包括:①区带性坏死:即选择性地损伤肝小叶某区带肝细胞。②非特异性肝炎:出现少数分散的肝细胞坏死发生,常伴有单核细胞浸润和不同程度汇管区炎症反应。③慢性肝炎:汇管区周围肝细胞灶性坏死,汇管区炎症和纤维化,且向周围肝实质延伸。药物引起肝组织炎症坏死的机制与免疫反应引起损伤有关。药物具有抗原决定簇,在有高能反应参与的生物学转化过程中,药物可能与某些酶共价结合,形成加合物(adduct)。如果加合物足够大,就可能诱发免疫反应,导致抗体形成,从而介导细胞毒性反应,或诱发T细胞介导的细胞溶解作用,引发炎症反应和肝脏中毒。药物或其代谢产物与肝细胞或(和)胆管细胞的部分膜成分、微粒体成分或含有肝特异性抗原的可溶性成分结合,形成具有免疫性的新抗原,产生特异性免疫应答反应,引起肝细胞或胆管的炎症与坏死发生。

(2)淤胆。包括:①淤胆性肝炎:有胆汁淤积、汇管区炎症明显、肝小叶病变轻,可有不同程度的肝细胞坏死,炎症以单核细胞浸润为主。②单纯淤胆性药物反应:胆汁淤积在肝小叶中央的肝细胞和胆小管,炎症和坏死性改变很轻微,甚至缺如。③慢性淤胆:主要病变是胆管受侵阻塞而致淤胆,按受侵胆管大小分为两型:一型为胆小管和(或)肝小叶间的胆管受损而出现类似于原发性胆汁性肝硬化的临床像;另一型为肝内或肝外大胆管受侵,类似于硬化性胆管炎临床像。胆汁淤积的发生机制可能与毛细胆管微绒毛原发损伤有关,或继发于肝细胞本身胆汁分泌功能不良,致使分泌的胆汁有明显的生化改变,结果沉淀于毛细胆管中。当毛细胆管周围的微丝受药物损伤时毛细胆管突起作用麻痹而引起胆汁淤积。或药物损伤肝细胞,损及肝细胞制造、分泌和排泄胆汁功能引起胆汁淤积。人末梢淋巴细胞产生胆汁淤积因子(CF)可抑制毛细胆管胆汁的排泄或引起微丝功能丧失或微丝损害造成胆汁淤积。

(3)血管病变:一方面可因慢性肝病导致肝硬化和门脉高压,另一方面可因一些药物对血管产生病变,进而发生门脉高压。包括肝静脉阻塞性病变、肝静脉主干阻塞、特发性非肝硬化性门静脉高压、窦状间隙扩张、窦周纤维化和紫癜肝等。

(4)脂肪肝:在肝细胞中有三酰甘油堆积,呈小球状充满肝细胞,临床上较常见,如由酒精或肾上腺皮质激素引起的脂肪肝;另一类型是脂肪以小滴状分散在整个细胞浆中,如四环素引起。

(5)肉芽肿性肝炎:见于别嘌醇、奎尼丁、磺胺类药等引起,肝组织呈肉芽肿病变可伴有肝坏死和淤胆。值得注意的是药物可致多种类型的肝脏肿瘤,包括肝细胞腺瘤、局灶性结节性增生、肝细胞癌、胆管细胞癌、血管间质瘤等,一旦诱发则预后极差,死亡率也高。

## 三、药物性肝病的诊断标准与诊断

我国尚无自己的诊断标准,目前采用1993年Danan等提出的国际共识诊断标准进行量化评分。在这个评分系统中,从服药至发病时间、病程、危险因素、伴随用药、排除其他病因、药物肝毒性的已知情况和再用药反应7个方面进行量化评分,按照累计分数大小,将药物性肝损伤

的关联性评价分为极有可能相关(>8分)、很可能有关(6~8分)、可能有关(3~5分)、可能无关(1~2分)、和无关( $\leq 0$ 分)5个等级。这是目前广泛认同和应用的国际标准,有必要在我国推广应用。

2003年美国成立国际性药物性肝损伤网络(Drug-Induced Liver Injury Network, DILIN)专门研究药物肝毒性问题。DILIN促进我们了解DILI的病因学,危险因子和结局。DILIN目前正在开展回顾性和前瞻性药物肝毒性的两项重大临床研究。

回顾性研究目的是:①围绕异烟肼、苯妥因、克拉维酸/阿莫西林和丙戊酸药物肝毒性问题,筛选具有典型临床特征的重症特异质性药物性肝病患者及其对照者,在知情同意接受随访和研究的情况下纳入临床数据库;②探索和改进诊断药物性肝损伤的临床方法;③获得药物性肝病患者及其对照者志愿提供的血清、尿、外周血单个核细胞以及DNA等生物样本,以供未来应用先进的生物化学、分子免疫和遗传技术,对药物肝毒性遗传学及其发病机制进行深入研究。

前瞻性研究目的是:①前瞻性随访评价药物、毒素、辅助和替代药物(CAM)肝毒性病例的急性或慢性自然病程;②通过设计很好的临床流行病学对照研究及其生物学样本分析,识别导致特异质性药物性肝病的临床、免疫、遗传和环境危险因素;③建立诊断药物性肝病更为敏感、特异和重复性好的因果关系评价工具。

药物性肝病可分急、慢性2种,其中以急性肝损伤最多见,占90%以上,少数患者可发生威胁生命的重症肝损伤或急性肝衰竭。慢性药物性肝病时临床表现复杂,以主要病变为依据可有慢性药物性肝炎、慢性淤胆、肝硬化、脂肪肝、血管性肝病等。这些表现一般在炎症和淤胆开始,进一步纤维化、肝硬化并发门脉高压症,少数患者进展为肝肿瘤。诱发肝细胞癌的主要药物有二氧化钍、雄性激素和口服避孕药。发病与用药时间有关,平均用药72个月后发现肝癌。慢性药物性肝炎是指黄疸持续几周或数月,临床及生化异常持续不恢复或甚至恶化者。慢性淤胆是指在停用致病药后黄疸持续6周以上,或用药物诱发急性肝炎而维持生化异常达1年以上。由于药物性肝病无特异的临床征象或标志,与其他原因所致的肝病不易区分,有些患者病变轻微,临床呈隐匿性经过,不易早期发现,而且药物性肝病的临床表现常为原发病症状所掩盖,造成诊断上的困难,因此,应仔细了解病史,熟悉用药毒性,全面分析临床表现,方可作出诊断。肝活检只能判断肝损伤的性质,生化检测可反映肝脏是否受到药物性损害。1990年发表的国际共识意见,将急性肝损伤定义为ALT或结合胆红素升高至正常值上限2倍以上。在药物诱发的肝细胞性黄疸患者中,如果同时出现凝血酶原时间显著延长,以及发生肝性脑病,则提示重症肝细胞损伤;如果患者既往无肝硬化,病程在26周以内,则定为急性肝衰竭。

特异反应性药物引起肝损伤在美国是急性肝衰竭最常见的原因之一。Chalasani等报道300例DILI,45.54%由抗生素和15%为中枢神经系统药引起者为最常见。药物性急性肝衰竭(ALF)中儿童占ALF的20%,而成人占的比例还高。在美国和英国的儿童中药物引起ALF最常见原因为乙酰氨基酚占15%,而其他药物如抗结核药和抗癫痫占5%。

抗生素是导致DILI的最大元凶。在美国DILI是引起急性肝衰竭的最常见原因。美国Chalasani等对可疑DILI患者进行了一项有关病因、疾病临床特征和预后的前瞻性研究,并建立了一个生物标本库。经过对首选入组的300例患者的初步研究发现,许多药品、草药和膳食补品均可导致DILI。抗生素是导致DILI的最大一类单药制剂。对入组可疑DILI患者最少随访6个月的调查,结果显示与DILI相关的制剂超过100种,抗生素和中枢神经系统药最为常

见,分别为45.5%和15%。单种处方药、饮食补品和多种药物联用所致的比例分别为73%、9%和18%。肯定病因者32%,高度可疑41%,很可能14%,可疑10%,不像3%。不像的9例中有4例诊断为HCV感染。随访6个月14例患者持续有实验室异常,死亡率8%,但大多数死亡与肝无关,与肝相关者占44%。作者指出,对可疑病例测定HCV RNA可排除HCV感染。

非类固醇类抗炎药引起药物相关性肝损伤也较多见。美国莱恩等前瞻性双盲研究显示,在服用双氯芬酸的类风湿关节炎(RA)和骨关节炎(OA)患者中,氨基转移酶升高者较为常见,但未发生肝衰竭、肝移植和死亡等事件。严重肝脏不良事件标准:氨基转移酶水平 $>3 \times \text{ULN}$ ,胆红素水平 $>2 \times \text{ULN}$ 。结果显示,共17 289例患者接受平均为期18个月的双氯芬酸治疗,氨基转移酶水平 $>3 \times \text{ULN}$ 者527例(3.1%),氨基转移酶水平 $>10 \times \text{ULN}$ 者86例(0.5%),严重肝脏不良事件者2例(0.012%)。氨基转移酶升高主要发生在开始治疗后4~6个月内,但值得注意的是氨基转移酶升高并不与临床肝损伤事件的发生相一致。

#### 四、药物性脂肪肝与非酒精性脂肪性肝病

药物性脂肪性肝病是药物性损害的重要组成部分。目前人类正暴露于6万种以上化学物质的威胁下,其中包括3万种以上药品和保健品,另3万余种食品添加剂和环境污染物质。这些外因性化学物质多在肝脏各种酶的作用下转变为水溶性强的物质由肾脏排出,通常他们生物转化的1相代谢由肝细胞的细胞色素 $\text{P}_{450}$ (CYP)进行,将非极性药物通过氧化还原和水解反应生成极性基团。2相反应为上述生成物与内因性高极性化学物质结合,生成水溶性高的物质以利排泄。第3相反应系通过肝细胞毛细胆管膜的转运体将药物代谢产物排泄到胆汁,肝脏是药物损伤的主要靶器官。

几乎所有的药物性肝中毒均有可能出现以三酰甘油为主的脂肪堆积在肝细胞中最终引起脂肪肝。脂肪肝在组织学上可见2种类型:①大泡性脂肪肝:三酰甘油沉积较大的小球状,充满肝细胞,使胞核和其他细胞成分移向周边,肝细胞的外观同脂肪细胞样;②微泡性脂肪肝:此型脂肪以小滴状分散在整个细胞浆中,胞核仍位于细胞中央,细胞本身仍保持肝细胞形态,见于四环素、阿米庚酸、丙戊酸和苯基丙酸等所致的肝中毒。也见于一些先天性代谢缺陷病、妊娠脂肪肝、NAFLD等。单纯的大泡性脂肪肝,若无其他肝脏病变,则无多大临床重要性,停药后可完全恢复。有些药物如异烟肼除诱致脂肪肝外,也可引起肝细胞坏死;而皮质激素仅致脂肪肝而无肝细胞坏死。微泡性脂肪肝时有些药物除诱致脂肪肝外,也可引起肝细胞坏死。如四环素虽不引起肝细胞坏死,但本型脂肪肝仅重度的广泛性脂肪肝本身即可引起严重的临床表现,如转氨酶、胆红素中度增高,凝血酶原时间延长,出血倾向甚至发生低血压、低血糖,以至引起休克、昏迷,故应引起足够的重视。

如有服药史,应从患者所服药物中筛选出最可能的致病药,除外其他可能引起脂肪肝的病因,如酗酒、病毒性肝炎、充血性心力衰竭等。一旦诊断确立,应立即停用致病药,停药后绝大多数患者可很快或逐渐恢复,停药后肝病继续发展者很少。

此外,促进有害药物的代谢和消除。对已明确引起脂肪肝的药物,当此药的血药浓度很高时,可采用血液透析、腹膜透析、血浆置换、血浆灌流等方法,使有害药物快速排出。同时应用一些解毒剂,如非特异性解毒剂还原型谷胱甘肽(GSH)、N-乙酰半胱氨酸、硫代硫酸钠、甾体类激素、熊去氧胆酸(UDCA)、S-腺苷蛋氨酸、多烯磷脂酰胆碱等,特异性解毒剂如二巯基丙醇、青霉胺、硫丁二酸、巯乙胺、喷替酸钙钠、依地酸钙钠等,均有一定的治疗作用。一些研究提示,