药物与中毒性肝病

名誉主编　姚光弼
主　　编　陈成伟
副 主 编　马洪年　傅青春

上海科学技术出版社

需要全本请访问 www.ertongbook.com

内 容 提 要

本书论述了外源性化学物引起的中毒性肝损害的病理变化、发病机制及临床表现，介绍了实验性中毒性肝病和环境相关肝脏中毒的现状，着重阐述了药物性肝损害的研究现状，包括细胞色素 P450 及其遗传多态性在肝损害中的作用，并对各类药物引起的肝损害作分类详尽介绍，以期引起临床医生的重视。

本书读者对象为临床肝脏病或肝脏病相关学科的医生和科研人员，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。

作 者 名 单

名誉主编　姚光弼

主　　编　陈成伟

副 主 编　马洪年　傅青春

顾问与审阅　庄　辉　王宝恩　曾民德

编　　委　（按姓氏笔画排序）

万谟彬	第二军医大学长海医院感染科	主任、教授
马洪年	上海交通大学海洋水下工程学院	研究员
王晓今	上海南京军区临床肝病中心	副主任医师、副教授
刘　平	上海中医药大学	副校长，教授
朱虹光	上海复旦大学基础医学院病理教研室	副主任、教授
李成忠	第二军医大学长海医院传染科	副主任、副主任医师
沈稚舟	复旦大学附属华山医院内分泌科	主任、教授
邹和建	复旦大学附属华山医院风湿病科	主任、教授
陆伦根	上海第二医科大学仁济医院	副主任医生、博士
陆良勇	上海南京军区临床肝病中心病理室	主任
陈成伟	上海南京军区临床肝病中心	主任、教授
邵福源	第二军医大学长征医院神经内科	主任、教授
范建高	上海第一人民医院消化内科	副主任、博士
杨广顺	第二军医大学东方肝胆外科医院	副院长、教授
茹素娟	上海南京军区临床肝病中心	主任医师、教授
施广飞	南京鼓楼医院心血管内科	主任、教授
倪鎏达	上海南京军区临床肝病中心	副主任医师、副教授
徐列明	上海中医药大学肝病研究所	教授、所长
翁心华	上海复旦大学附属华山医院感染病教研室	主任、教授
傅青春	上海南京军区临床肝病中心	副主任医师、副教授
蔡　雄	第二军医大学长征医院感染科	副主任、副教授
缪晓辉	第二军医大学长征医院感染科	主任、副院长、教授

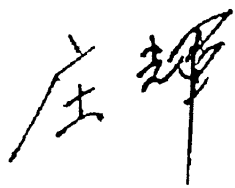
序　一

近年来，肝病学取得了长足发展，其研究领域日益扩大，由原来主要研究病毒性肝炎，逐步扩大到研究肝纤维化、肝癌、酒精性肝病、非酒精性脂肪肝、肝移植及药物和化学中毒性肝病等；从事肝病防治和科研工作的队伍也不断壮大，人才辈出，长江后浪推前浪，形势十分喜人。

随着社会经济和科学技术的迅速发展，工业化进程大大加快，新的药物和化学材料不断涌现，化学性环境污染日趋严重。同时，由于各种新药的面世和人们生活方式的改变，如家庭居室装修、广泛应用新化学涂料及饮酒等，药物和化学中毒性肝病明显上升，并受到人们的极大关注，不仅肝病专科医生，而且其他临床科室、科研单位和广大卫生防疫工作者也迫切需要一部有关药物和化学中毒性肝病的专著，以便用先进的理论和技术武装自己，做好中毒性肝病的防治和研究工作。《药物与中毒性肝病》一书正是在这一时代背景下，由陈成伟教授主编，马洪年研究员和傅青春副教授任副主编，联合 [illegible] 位富有理论和实践经验的专家编著而成。全书共 [illegible] 章约 [illegible] 余万字，内容新颖、丰富，信息量大，逻辑性强，文字深入浅出，通俗易懂。本书在理论性、实用性、创新性和可读性方面具有明显的特色，反映了当今药物和化学中毒性肝病的最新研究进展。

我衷心祝贺本书的及时面世。我相信，本书的出版必将促进药物和化学中毒性肝病的防治和研究工作，为我国“科教兴国”作出贡献。

中国工程院院士
中华肝脏病学会主任委员
[illegible] 年 [illegible] 月 [illegible] 日



序　二

近代工业的发展，使人类处于有害物质的包围之中。这些有害物质包括工业生产和消耗过程中产生的化学物，提供医疗保健的药物和诊断试剂，农业生产和园艺操作中使用的杀虫剂、除草剂、激素和人工肥料，植物和草药中固有的有毒成分，以及在生产、贮存和运输过程中被污染的物质，食品和保健品中含有的添加剂、防腐剂和人工色素，凡此种种，对人体健康均可能造成危害。肝脏作为人体最主要的解毒器官，通过代谢途径，在一定的剂量范围内，可以使人体免受有毒物质的侵袭。但是，如果进入体内的含量超过肝脏解毒的承受能力，或者由于遗传或免疫特异质的因素，就有可能造成亚临床和临床的肝损伤。但是在临床实际工作中，常常忽视药物和毒物导致的肝病。陈成伟、马洪年、傅青春等教授有鉴于此，参考国内外文献并结合自己的经验，编写本书，是十分及时和必要的。该书不仅详述了药物和工业毒物性肝损伤的发病机制、临床和诊治，对当前仍少关注的植物、草药和环境污染导致的肝病亦有涉及，为读者提供了全面的信息。凡有志于从事临床肝脏病和相关医学的读者，宜人手一册，先睹为快。

上海医学会肝脏病专科委员会主任委员

[illegible]年[illegible]月[illegible]日于上海

需要全本请访问 www.ertongbook.com

序　　三

自从 [illegible] 年发现工业毒物具有肝脏毒性以来，又相继发现了大量的化学和生物物质可引起肝损害。遂把凡能引起肝细胞损害的工业化合物及药物称为趋肝毒物。由它们引起的各种各样的肝脏病变称为化学性肝病。[illegible] 年，由 [illegible] 位国际知名的肝脏病学家合力编写了《[illegible]》，将肝脏病原学分为十大类病因，药物和毒物是除病原微生物外的第二大病因。此类疾病涉及到家庭、职业和广泛的医疗领域。因此药物和中毒性肝病不但是医疗问题，而且是一个容易忽视的社会问题。在临床上，药物和中毒性肝病是常见肝病之一，但常被忽视，而误诊为病毒性肝炎或慢性肝炎。

肝脏是药物和毒物代谢和解毒的重要器官，因此又是趋肝毒物的靶器官，所以其重要性不言而喻。然而，国内迄今无有关书籍专门介绍这一领域飞跃发展的新概念，显然此书的问世填补了这一空白。

本书主编陈成伟教授和参与撰写者都是从事肝病医疗实践、临床及基础研究多年的专家，均有丰富的基础和临床经验，且收集整理了大量的国内外最新文献，反映了该领域的新进展和成就。书中还提出了应该加强肝毒性学研究的任务和方向，这些观点都很明确，对卫生行政管理部门亦有很大的意义。

本人有幸在出版前浏览全书，感到本书内容新颖，理论联系实际，读后得益非浅。我乐意为本书作序，并将本书推荐给广大读者。

上海第二医科大学内科学教授
上海消化疾病研究所国家药品临床基地主任

[illegible] 年 [illegible] 月 [illegible] 日

前　言

药物与中毒性肝损害在临床实践中屡见不鲜。

随着世界经济的不断发展和相关生活方式的改变，某些与生活观念、方式密切相关的疾病以惊人的速度增长，因而也带动了新药开发。除了传统药物可预测和不可预测的肝损害外，新药引起的肝损害也不断涌现，甚至刚上市不久就因为可导致肝损害而被撤消的新药也不在少数。另一方面，随着世界经济的发展，全球范围内化学性环境污染已日趋严重，化学中毒性肝病也与日俱增。因此，药物与中毒性肝病并非仅仅是临床肝脏病科医生，而是全体临床医生都必须面对和重视的问题。

尽管当前有不少肝脏病专著和专业会议均已涉及到药物与中毒性肝损害，真菌、藻类毒素和肝脏致癌物对肝毒性作用，中毒性职业病也普遍涉及和重视了肝脏损害，但国内对这一领域始终缺乏系统的描述和总结。迄今为止我国有关药物与中毒性肝病发生率、药物与毒物的品种、疾病的类型和转归等流行病学研究也十分缺乏，尚未见到有关药物性肝病流行病学系统的调查和分析，对实际在临床中发生的药物性肝病也较少有前瞻性和回顾性研究。药物性肝病的数据库远未建立。有关职业中毒性肝病，我国的职业病专家在 [illegible] 世纪 [illegible] 年代曾进行过初步的系统调查和研究，并提出了防治对策。但近年来随着我国经济的发展，职业中毒性疾病（包括累及肝脏损伤）的发病率有不断增高的趋势，能及时获得确诊和治疗的病人则是凤毛麟角。可以说药物与中毒性肝病始终未引起临床医生的足够重视，在实际工作中往往会被忽视或误诊。

作者在长期的肝脏病临床实践中深感非常有必要写一本有关药物与中毒性肝病的系统专著，以引起学术界和临床医生的重视。在恩师姚光弼教授积极倡导、支持和指导下，在中国工程院院士、中华肝脏病学会主任委员庄辉教授及国内外负有盛名的肝脏病专家王宝恩和曾民德教授支持下，作者与师兄马洪年教授（原上海化工局职防所所长，现上海交通大学海洋水下工程学院研究员）有机会谈及此专题，很有同感，一拍即合，潜心组织有关专家编著了这本专著。编写者多为肝脏病领域颇有朝气的学科带头人。特别应指出的是马洪年研究员，他在本书中有关环境污染、化学物与职业相关肝脏中毒等章节的编写中付出了极大的努力；另应感谢与肝脏病专业并不十分相关的复旦大学附属华山医院内分泌学沈稚舟教授、风湿病科主任邹和健教授，第二军医大学长征医院神经内科主任邵福源教授和南京鼓楼医院心血管科主任施广飞教授等撰写了相关章节。姚光弼、庄辉、王宝恩和曾民德教授在百忙中审阅了部分章节，作了修改和润色，使本书增色不少；此外，《肝脏》杂志社的徐金姣小姐为全稿的打印编排作了艰辛的工作，在此一并给予感谢。

科学的发展使学科分工越来越细，但各学科相互合作与渗透不但是科学研究本身的需要，也是研究工作必然的深入和发展方向，并最终有益于各个学科的发展。应该说，本书是一部多学科合作的产物，希望能有益于临床各学科的医生。

由于编写者学术水平有限，又多忙于临床工作，加上时间仓促，书中缺点与错误之处请广大读者多赐指教。

陈成伟

[illegible] 年春节于上海

目　　录

第一章　概论…… 员
　第一节　肝脏解剖生理概述…… 员
　第二节　肝毒性物质的分类…… 圆
　第三节　中毒与药物性肝病的发生机制与途径…… 猿
　第四节　中毒与药物性肝损害的研究历史…… 缘
第二章　外源性化学物的肝脏代谢…… 苑
　第一节　代谢转化的生物学意义…… 苑
　第二节　代谢化学物质的酶…… 苑
　第三节　影响化学物质代谢的因素 …… 员源
第三章　肝脏对毒物损伤的易感性 …… 圆愿
　第一节　肝脏对毒物损伤的易感性 …… 圆愿
　第二节　减轻肝毒性物质易感性的因素 …… 猿员
第四章　肝脏的直接毒性物 …… 源员
　第一节　卤代脂肪族 …… 源员
　第二节　磷 …… 源愿
　第三节　铁 …… 缘园
　第四节　铜 …… 缘园
第五章　肝脏的间接毒性物 …… 缘园
　第一节　乙硫氨酸 …… 缘猿
　第二节　乳清酸 …… 缘缘
　第三节　半乳糖胺 …… 缘远
　第四节　二烷基亚硝胺 …… 缘愿
　第五节　硫代乙酰胺 …… 远园
　第六节　溴苯 …… 远园
　第七节　其他卤代苯 …… 远猿
　第八节　对乙酰氨基酚 …… 远源
　第九节　鞣酸 …… 远缘
　第十节　黄曲霉毒素 …… 远远
　第十一节　吡咯双烷生物碱 …… 远愿
　第十二节　蕈类肝毒性物 …… 苑员
第六章　中毒性肝病的分类和发病机制 …… 苑源
　第一节　肝毒性损伤机制的基础 …… 苑缘
　第二节　肝毒性物质和易感宿主 …… 苑愿

第三节　慢性肝损伤发病机制 …… 愿源
第七章　中毒性肝病的病理 …… 愿愿
第一节　急性肝损害 …… 愿愿
第二节　亚急性肝损害 …… 怨猿
第三节　慢性肝损害 …… 怨源
第八章　实验性中毒性肝病 …… 员园员
第一节　实验性中毒性肝病的范畴及意义 …… 员园员
第二节　整体动物实验 …… 员园猿
第三节　体外模型 …… 员园愿
第四节　实验性肝毒素 …… 员员怨
第九章　中毒性胆汁淤积 …… 员员愿
第一节　胆汁形成和分泌的分子机制 …… 员员愿
第二节　胆汁淤积的病理生理 …… 员猿怨
第三节　中毒性胆汁淤积的发病机制 …… 员源员
第四节　引起胆汁淤积的化学物和药物 …… 员源猿
第十章　环境相关肝脏中毒综合征 …… 员缘员
第一节　损肝毒物及其肝损害特征 …… 员缘员
第二节　急性肝损害 …… 员缘圆
第三节　与坏死和脂肪变性相关联的急性肝、肾功能衰竭综合征 …… 员缘远
第四节　急性肝细胞损害的其他原因 …… 员缘员
第五节　与微泡型脂肪变性相关的急性肝损害综合征 …… 员缘猿
第六节　伴有严重全身中毒的急性肝损害 …… 员缘源
第七节　急性胆汁淤积性肝损害 …… 员缘缘
第八节　亚急性肝损害 …… 员缘苑
第九节　静脉闭塞性疾病 …… 员远员
第十节　慢性肝损害 …… 员远猿
第十一章　职业相关肝脏中毒 …… 员愿缘
第一节　数据库 …… 员愿缘
第二节　接触的类型 …… 员怨怨
第三节　肝损害的类型 …… 员怨员
第四节　职业中毒性肝病的临床表现 …… 员怨源
第五节　接触肝毒性化学物的职业和化学物分类 …… 员怨远
第六节　无机元素及其化合物的肝毒性 …… 员怨苑
第七节　非卤代有机化合物 …… 员愿员
第八节　卤代脂肪烃类 …… 员愿猿
第九节　卤代芳香族化合物 …… 员愿园
第十节　有机氯杀虫剂和除草剂 …… 员愿缘
第十一节　硝基脂肪烃化合物 …… 员愿苑
第十二节　硝基芳香化合物 …… 员愿愿

第十三节　卤代硝基烷烃…… 员怨
第十四节　其他化合物…… 圆园园
第十二章　家庭相关肝脏中毒…… 圆园猿
第一节　肝脏毒性物质…… 圆园猿
第二节　暴露方式…… 圆园怨
第十三章　环境污染所致的肝脏中毒…… 圆员远
第一节　我国环境污染现况…… 圆员苑
第二节　环境毒物的接触…… 圆圆园
第三节　环境污染的危险性…… 圆圆员
第四节　化学污染的来源…… 圆圆猿
第五节　杀虫剂的污染…… 圆圆缘
第六节　除草剂的污染…… 圆圆愿
第七节　卤代脂肪族化合物的污染…… 圆猿园
第八节　卤代芳香族化合物的污染…… 圆猿员
第九节　亚硝胺类的污染…… 圆猿远
第十节　无机环境污染物…… 圆猿苑
第十四章　肝脏相关的化学致癌物…… 圆源员
第一节　肝癌的流行病学…… 圆源员
第二节　天然致肝癌物质…… 圆源圆
第三节　肝脏相关的人工合成致癌物…… 圆源苑
第四节　肝脏相关致癌剂的化学特性…… 圆缘缘
第五节　致癌过程…… 圆缘缘
第六节　肝癌的发生机制…… 圆远园
第七节　体外的致癌性测试…… 圆远员
第八节　致癌的影响因素和预防…… 圆远圆
第十五章　乙醇的肝毒性与酒精性肝病…… 圆远源
第一节　乙醇的肝毒性…… 圆远源
第二节　酒精性肝病…… 圆愿园
第十六章　肝脏的药物代谢及影响因素…… 圆愿远
第一节　肝脏的药物代谢…… 圆愿苑
第二节　影响药物代谢的因素…… 圆怨圆
第三节　药物的相互作用…… 圆怨源
第十七章　药物性肝损害机制…… 猿园园
第一节　药物代谢异常的肝损害机制…… 猿园园
第二节　药物性肝损害的免疫机制…… 猿园猿
第三节　与细胞色素 P450酶系统相关的药物性肝损害机制 …… 猿园源
第十八章　细胞色素 P450酶遗传多态性意义及其基因型与表型的检测 …… 猿园园
第一节　细胞色素 P450酶的遗传多态性 …… 猿园园
第二节　与药物代谢有关的细胞色素 P450酶遗传多态性 …… 猿园源

第三节 细胞色素 P450 酶基因遗传多态性与药物性肝病 …… 猿苑
第四节 胰岛素增敏剂曲格列酮肝损害与细胞色素 P450 酶基因遗传多态性的关系 …… 猿愿
第五节 细胞色素 P450 酶基因型和表型的检测 …… 猿员
第十九章 药物性肝损害的分类 …… 猿愿
第一节 急性药物性肝损害 …… 猿怨
第二节 亚急性药物性肝损害 …… 猿员
第三节 慢性药物性肝损害 …… 猿圆
第二十章 药物性肝损害的病理 …… 猿怨
第二十一章 药物与毒物性脂肪肝 …… 猿愿
第二十二章 药物性胆汁淤积 …… 猿怨
第二十三章 药物诱导的肝血管异常 …… 猿怨
第二十四章 药物性肝损害的诊断 …… 猿源
第二十五章 麻醉药物的肝损害 …… 猿员
第二十六章 抗精神病药物和抗惊厥药物的肝损害 …… 猿缘
第一节 精神安定药 …… 猿远
第二节 抗焦虑药 …… 猿怨
第三节 抗抑郁药 …… 源员
第四节 抗惊厥药 …… 源猿
第二十七章 镇痛药及非甾体类抗炎药的肝损害 …… 源圆
第一节 镇痛药 …… 源圆
第二节 非甾体类抗炎药 …… 源员
第二十八章 抗风湿病药物的肝损害 …… 源远
第二十九章 激素相关药物的肝损害 …… 源圆
第一节 性激素及其衍生物 …… 源猿
第二节 雄激素类药和同化激素类药 …… 源源
第三节 女性激素和避孕药 …… 源愿
第四节 性激素相关药物 …… 源愿
第五节 糖皮质激素 …… 源怨
第六节 口服降糖药及其他治疗糖尿病药物 …… 源怨
第七节 抗甲状腺药物 …… 源员
第三十章 抗感染和抗寄生虫病药物的肝损害 …… 源源
第一节 抗生素 …… 源源
第二节 合成抗菌药物 …… 源怨
第三节 抗真菌药物 …… 源猿
第四节 抗结核药物 …… 源缘
第五节 抗病毒药物 …… 源怨
第六节 抗原虫药物 …… 源圆
第三十一章 心血管药物的肝损害 …… 源圆
第一节 抗血栓药物 …… 源圆

需要全本请访问 www.ertongbook.com

第二节　抗心律失常药物 …… 源猿
第三节　治疗心绞痛和外周血管病的药物 …… 源苑
第四节　抗高血压药物 …… 源怨
第五节　治疗高胆固醇血症和高脂血症的药物 …… 源圆
第六节　利尿剂 …… 源缘
第七节　原发和继发性肝损害时心血管药物剂量调整 …… 源源
第三十二章　抗肿瘤药物的肝损害 …… 源愿
第一节　抗肿瘤药物肝损害的形成和机制 …… 源愿
第二节　各类抗肿瘤药物的肝损害 …… 源苑
第三十三章　免疫抑制剂的肝损害 …… 源猿
第三十四章　中草药及生物碱引起的肝损害 …… 缘园
第三十五章　诊断与其他用药的肝损害 …… 缘远
第三十六章　中毒与药物性肝病的治疗 …… 缘员
第一节　急性中毒与药物性肝病的治疗 …… 缘员
第二节　中毒与药物性肝功能衰竭的治疗 …… 缘源
第三十七章　药物性肝病与老年人用药特点 …… 缘愿
第三十八章　肝毒性学研究的任务和方向 …… 缘怨
附 缩略语 …… 缘怨
索引 …… 缘猿

第一章

概　　论

中毒及药物性肝损伤，即肝脏化学性损伤，无论在日常生活或是临床实践中，均是一种常见现象，人类实际上是处于化学物的严重威胁之中。本书主要介绍引起肝损害的毒物与药物的体内代谢、个体易感性、实验性中毒与药物性肝病、环境相关肝脏中毒与药物性肝损害，以期引起人们对环保、对不断开发的化工产品和排放的化学污染物引起足够的重视。医务工作者应对中毒及药物性肝损害予以高度重视并开展深入研究，努力减少医源性失误，切实做好中毒及药物性肝损害的预防工作。

第一节　肝脏解剖生理概述

肝脏是人体最大的腺体。肝脏基本结构是肝小叶，每个肝小叶大致有 [illegible] 个肝细胞。肝小叶之间有结缔组织包绕的血管分隔区，称为门管区或汇管区（[illegible]）。在肝小叶中，肝细胞以中央静脉为中心呈放射状排列，聚集成板层状，称为肝板。肝板之间有窦状毛细血管，称为肝窦。在门管区周围盘绕的肝细胞把肝小叶与门管区相隔开，称为界板。肝脏血液来源为肝动脉和门静脉。其中肝动脉供血占 [illegible]，但占氧供的 [illegible]，为肝脏营养血管；门静脉供血占 [illegible]，内含丰富的营养物质，为肝脏的功能血管。肝动脉和门静脉在肝门处进入肝脏，在肝内像树枝分叉样分成许多小分支，分布于腺泡内，肝动脉、门静脉与胆管相伴行，在腺泡不同水平形成汇管区。肝动脉最后形成终末小动脉，穿过界板与肝窦状隙相连；门静脉最后分出入口小静脉，亦与窦状隙相连。肝细胞与窦状隙的血液进行物质交换。窦状隙的血液从肝小叶周边流向中央，汇入中央静脉，中央静脉再汇成小叶下静脉，最后汇成肝静脉，注入下腔静脉。

肝窦是不规则扩张的毛细血管，窦的表面仅为一层细胞即内皮细胞和巨噬细胞（即库普弗细胞）。内皮细胞间有间隙存在，细胞上还有许多散在窗孔。库普弗细胞与其他巨噬细胞一样，均来自骨髓，具有变形运动能力和活跃的吞噬能力。肝窦旁尚有隐窝细胞（[illegible]），系活跃的大颗粒自然杀伤淋巴细胞。肝窦周围内皮细胞与肝细胞之间有一间隙，称为窦周间隙，又称迪塞间隙（[illegible]）。其内有一种呈星状的贮脂细胞（[illegible]），现称星状细胞。该细胞在细胞外基质（[illegible]）合成中起重要作用，与肝纤维化相关。

肝细胞表面有许多短小的绒毛直接伸入窦周间隙。窦周间隙通过内皮细胞间隙与窗孔

及肝窦相通,这样肝细胞微绒毛浸润于窦周间隙的血管中,使肝细胞与血浆接触面大为扩大,以充分保证其物质交换。

目前肝腺泡结构的概念已被普遍接受,可用来识别各种肝脏病变的病理发生机制。单腺泡([illegible])指以汇管终末支为轴的一个实质团块,代表肝实质最小结构单位。集合腺泡([illegible])是以汇管终末前支为中轴,由三四个腺泡组成的一簇较大的肝实质团块。腺泡团块([illegible])系较大汇管分支为中轴并由三四个腺泡组成的一大簇肝实质团块。从腺泡的血供来看,肝小叶周边的细胞与门静脉终末支的关系最为密切。门静脉终末支是腺泡的输入血管,位于腺泡中央,而肝中央静脉是输出肝窦的汇合点,位于腺泡的边缘区,即为血供最远处。这就形成了肝代谢分区([illegible])的概念。员区是指最接近门静脉终末支中轴的肝细胞,该区血液氧分压高,约 [illegible] 胰岛素、胰高血糖素浓度也高,线粒体、粗面内质网和高尔基体较多,和细胞呼吸相关的酶浓集,是腺泡中耐受性最高的部分。圆区是中间区。猿区是肝静脉终末支周围区,距门静脉终末支最远,该区氧分压最低,仅 员[illegible] 接受营养成分少,耐受性最低,但糖原贮存与分解、脂类代谢、胆红素代谢与药物转化颇活跃。

第二节 肝毒性物质的分类

可以引起肝损害的化学物多种多样(表 员原员),自然界中存在的肝毒性物质非常普遍,包括植物、真菌产物、细菌代谢物、矿物、化工或制药工业产品及其污染环境的副产品与废物。有的肝毒性物质则是由人体内自身合成的。因此,中毒与药物性肝病所涉及的内容应包括肝毒性物质的特性、损伤特点、肝毒性效应的机制、毒物暴露的环境,以及医疗和社会因素等。

表 员原员 肝毒性物质的分类

分 类	代 表 物
无机物	
金属和非金属(类金属)	锑、砷、铍、铋、硼、镉、铬、钴、铜、铁、铅、锰、汞、金、磷、硒、碲、铊和锌等
肼类衍生物	
碘化物	
有机物	
天然有机物	
植物毒素	合欢催产素、苏铁素、过江藤、穗花木兰氨酸、马缨丹碱、恩盖酮、香料调味品、吡咯双烷、黄樟脑、替尼酸等
真菌毒素	黄曲霉毒素类、安西他滨、乙醇、黄米毒素、赫曲霉毒素类、红色青霉毒素、柄曲菌素、灰黄霉素、甚孢菌素类、四环素和其他抗生素
细菌毒素	
外毒素	白喉棒杆菌、肉毒梭菌、溶血性链球菌(如酿脓链球菌)、氰基细菌(如 [illegible] 蜡状芽胞杆菌和大肠杆菌某些株(如乙硫氨酸)所产生的外毒素
内毒素	
合成有机物	
非医学用化合物	卤化烷烃和卤化烯烃、硝基烷、氯化芳香族化合物、硝基芳香族化合物、有机胺、偶氮化合物、酚及其衍生物和其他有机化合物
药用化合物	超过 [illegible] 种用于治疗和诊断的药品

第三节　中毒与药物性肝病的发生机制与途径

肝毒性物质可引起多种形式肝损害，包括肝坏死、脂肪性肝炎、肝硬化甚至肝癌，或仅影响胆汁分泌引起黄疸而不伴有明显的肝实质损害，少数会引起退行性变或血管病变。

肝损伤的机制包括毒性作用和宿主易感性两方面。大多数肝损害为直接肝毒性所致，这种肝损害有剂量依赖性，超过一定剂量时引起可预测的肝损害。另一类为宿主对一些药物的特异易感性致肝损伤，严格地说，这些药物不应称为肝毒性物，而是药物通过机体免疫或代谢介导的宿主特异质反应，该损害无剂量依赖性，也不能对患者作出预测。以上两种简单的分类法似乎过于公式化，引起肝损害的可能性是综合性的（图 员原员），包括不同物质介导的效应和多种机制。有些化学物的肝毒性可以涉及所有暴露于该物的不同人种和生物，而有些药物的肝损害只发生在特定易感人群，且在动物中不能复制出模型。如白磷等化学物可以损伤脊椎动物和非脊椎动物的肝脏，而青霉素等药物尽管普遍应用于全世界大多数人群，却几乎没有肝脏毒性。有时，化学物的剂量也很重要，如对乙酰氨基酚在常规治疗剂量下通常很安全，但过量时在有些人群中会有肝毒性。各种直接肝毒性物的毒性程度相差很大，如鹅膏菌碱（[illegible]）对小鼠的毒性超过四氯化碳约 苑万倍，而后者本身是强肝毒性物（图 员原圆）。

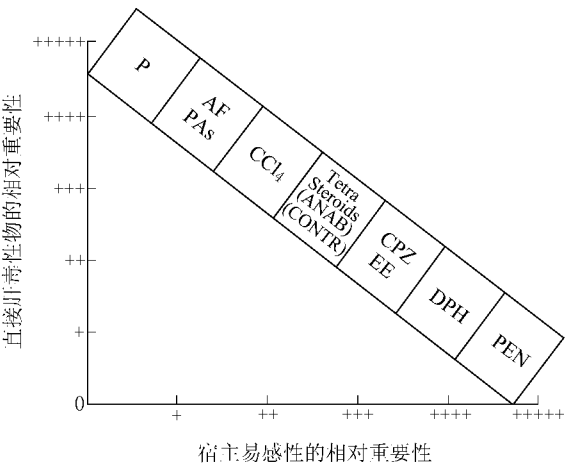


图 员原员　化合物的直接肝毒性和个体易感性对肝损伤产生的相对重要性

孕纯磷；[illegible]黄曲霉毒素；[illegible]吡咯烷类生物碱；[illegible]四氯化碳；[illegible]四环素；[illegible]和[illegible]同化类固醇和甾类激素避孕药；[illegible]氯丙嗪；[illegible]无味红霉素；[illegible]苯妥英；[illegible]青霉素

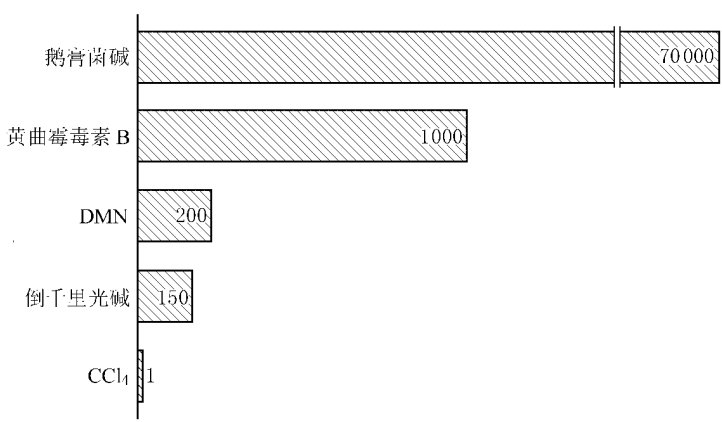


图 员原圆　小鼠中几种肝毒性物质的相对毒性（以[illegible]的毒性为一个单位）

[illegible]二甲基亚硝胺

化学性肝损害的发生途径可多种多样(表 圆原圆),有时常不被人们所重视。如一些天然的毒物如捕蝇蕈属鬼笔鹅膏([illegible]的多肽、吡咯双烷生物碱、苏铁果实中的毒素和其他植物毒素常被不知情者误食或作为民间偏方误用;在一些极适合的气候条件下,真菌常会污染食物产生真菌毒素,而使摄入者致病。在家庭误食含肝毒性物质的食物则常带有一定社会因素。如英国曾流行的黄疸,罪魁祸首是当时大量供应的面粉中含有肝毒性物质二氨基二苯甲烷;又如土耳其曾暴发的中毒性肝病和肝卟啉病,系因食用了添加抑制真菌剂六氯苯([illegible]的小麦引起;此外,还有因污染的烹饪油致暴发性胆汁淤积性肝损害和食用被蜡状芽胞杆菌污染的食物引起的暴发性肝衰竭等事件的报道。

表 圆原圆 化学性肝损害的发生途径

分 类	途 径
中毒性	
职业性	经常接触毒性物
	偶尔接触
家庭性	偶尔接触或自杀服毒
	有毒食物或食用毒素污染的食物
	吸毒
	自体肝毒性(胃肠道合成的亚硝胺、乙硫氨酸、石胆酸)
环境性	食物或水的污染:农药、工业污染
	大气污染(理论上的肝毒性损害)
	天然肝毒性物
药物性	医源性
	自服药物

家庭肝毒性物质包括服用过量的肝毒性药物,如对乙酰氨基酚或硫酸亚铁,偶然的自杀性服用四氯化碳或白磷等。进食毒蕈是欧洲中毒性肝损伤的重要原因,而在美国并不常见。过度饮酒仍是西方国家家庭中肝毒性损害的主要原因。

潜在的肝毒性还常来自于工业副产品、废物以及杀虫剂对环境和食物的污染,家用供水系统中含有的脂肪酸盐化合物,水和食物中含有氯联苯或杀虫剂成分十氯酮(开蓬)。氯乙烯是广泛用于塑料合成的反应物,在实验动物和有关职业工人中可导致肝损害和血管肉瘤。在使用氯乙烯工厂周围,散发肝毒性病例时有发生。二甲基亚硝胺是另一种重要的污染城市环境的肝毒性物质和肝致癌物。

由体内合成的肝毒性物质也称为自体肝毒性物质。很早人们已在动物实验中发现食物中亚硝酸盐经肠道细菌作用后可形成亚硝胺,因此人们担心摄入亚硝酸盐和胺类可能在体内产生二甲基亚硝胺而导致肝损害和诱发肝癌。某些大肠杆菌株是胃肠道的正常寄居菌,但可以产生肝毒性物质乙硫氨酸和石胆酸。肠道产生的氨及硫醇可致肝性脑病已众所周知。

[illegible]世纪初,医源性化学性肝损伤并未受到临床医生的重视。近年来随着临床新药的不断开发,医源性肝损伤已成为十分重要的问题,已几乎涉及约 [illegible]种药物。药物性肝病约占临床肝炎患者的 [illegible],在 [illegible]岁以上患者中的比例可超过 [illegible]。药物诱导肝损害在老年患者中很重要,因为老年人用药机会多且易感性也可能增加。在大块性肝坏死的病因中,药物中毒占特别重要的地位,美国 [illegible]～[illegible]的暴发性肝衰竭是药物不良反应所引起,其病

死率可高达 缘园豫。

兽医学和实验病理学在中毒及药物性肝病研究中也有相当地位。接触植物性毒素和真菌性毒素可导致动物的特征性肝损伤，它们可用来观察和研究临床肝毒性的病因学和相关肝病综合征，并探索其细胞和分子病理学的变化。

第四节　中毒与药物性肝损害的研究历史

很早就有中毒性肝病的记载，如有肝毒性的捕蝇蕈属曾使多位名人丧命，其中包括王族和教皇。吡咯双烷生物碱引起的家畜病曾一直困扰 员怨世纪末的英国农场主，当时对其病因一无所知。化学性肝损伤于 员怨世纪下半叶最早报告，而至 圆园世纪中期肝毒性问题仍未受到足够重视。事实上，员怨园缘年有报道怀疑砷剂与慢性肝病的关系，首次提示化学性肝损伤的存在。员怨世纪中期，人们开始试图了解肝疾病与毒性化学物之间的关系。员怨圆园年认识了氯仿的致命毒性，但经半个世纪才大致了解其肝毒性的基础。员怨缘园年报告一例因磷中毒导致严重脂肪肝，并回顾性分析了 员怨例类似病例。员怨世纪末对氯仿及砷剂引起肝损伤的报道日益增多。

实验性肝毒性研究始于 员怨园元年，[illegible]证实氯仿可引起犬严重肝损害，但 圆园年后临床才迟迟认识到氯仿的毒性包括严重的肝损害。在同时期，[illegible]研究了白磷和无机砷化合物对犬肝脏的毒性；[illegible]则详细研究了磷中毒，这些研究对实验性肝毒性研究做出重要贡献。圆园世纪初，实验性肝毒性研究成为医学和兽医学的研究工具。员怨园一员怨园年加拿大和澳大利亚的系统研究证实千里光和天芥菜属是引起牲畜和绵羊肝病的原因。同时，对一些食物等其他因素的肝毒性作用研究也得已开展，有些成为了经典的实验性肝毒性研究模型。圆园世纪 猿园年代，四氯化碳用作驱虫药时发现其肝毒性，曾导致一些患者死亡，该药现已大量用于制作肝损伤动物模型。肝毒性的实验毒理学和病理生理学研究则是 圆园世纪 缘园年代以后开展起来的。

在药物性肝炎方面，员怨员园年首次正式报道辛可芬引起的肝损害，但用药的大多数人并未发病。到 猿园年代已累计有数百例报道，并认识到与患者特异质反应有关。以后，有零星报道氨苯磺胺、抗甲状腺药和有机砷可引起肝损害。在过去的半个多世纪，不断开发上市的治疗用药使药物诱导的肝损害快速增加。

圆园世纪 缘园年代中期，研究集中于毒物靶向的细胞器和分子，致力阐明肝损伤最终表现与超微结构、生化改变的关系。在过去 圆园年里，重要的进展之一是明确了外源性化学物的毒性代谢产物在介导肝损伤中所起的作用，[illegible]的工作提示化学致癌物通过其代谢物发挥作用，[illegible]实验室明确了一些肝毒性物质的活性代谢中间体是许多肝损伤的原因，这均被以后大量报道所证实；其二是发现某些肝损伤系选择性诱导了细胞的生化代谢异常，如耗竭细胞腺苷三磷酸（[illegible]）和鸟苷三磷酸（[illegible]），药物或其代谢物共价结合组织大分子和细胞膜引起物理化学改变或抗原性改变；其三是明确细胞色素 [illegible]在药物代谢中的作用，分子生物学的发展和细胞因子的分离、提纯及其作用的明确为阐明毒性肝损伤的详尽机制带来希望，但细胞色素 [illegible]与特异质反应性损伤的关系尚需进一步明确。

关于宿主特异质反应引起肝损伤的机制，近半个世纪仍停留在假说阶段而缺乏实验数据支持。尽管近 圆园年关于代谢差异和免疫机制在宿主特异质反应中作用的研究初见端倪，

需要全本请访问 www.ertongbook.com