

# 药物性肝损害的病因及临床特点研究\*

韩宏伟, 田建荣(河北省唐山市迁西县人民医院内三科 064300)

**【摘要】** 目的 探讨药物性肝损害的诱发原因、临床特点等, 为指导临床合理用药、减少用药不良反应提供依据。**方法** 回顾性分析 2012 年 1 月至 2013 年 12 月的 120 例药物性肝病患者的观察其用药类型和临床表现。**结果** 120 例药物性肝损害患者中, 肝细胞损伤型占 60.0%(72/120), 明显高于胆汁淤积型的 25.0%(30/120) 及混合型的 15.0%(18/120), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。引发肝损害的主要用药类型前 3 位的分别是中草药(26.7%)、抗结核药物(20.0%)和抗菌药(18.3%)。其临床表现主要以乏力(71.7%)和食欲缺乏(68.3%)为主, 其次是黄疸、上腹部不适、恶心呕吐等。**结论** 药物性肝损害的致病因素较多、临床特点复杂, 应加强各类用药不良反应及损伤机制的研究, 尽可能避免使用对肝脏有损害的药物。

**【关键词】** 药物性肝损害; 病因分析; 临床特点; 合理用药

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.19.037 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)19-2730-02

药物性肝损害在临床用药过程中较为常见, 主要指因药物或其代谢物所引起的肝脏损伤<sup>[1-2]</sup>。药物性肝损害被认为是临床非代谢性、非结构异常性和非感染性肝病的主要致病因素, 多由免疫介导而产生变态反应, 临床主要表现为胆汁淤积、肝炎及混合性病变等<sup>[3]</sup>。目前临床药物性肝损害在肝炎发病原因中占 40%, 在爆发性肝衰竭发病原因中占 25%<sup>[4]</sup>。随着药理学研究, 临床用药种类增多, 各类不良反应的发生也与日俱增, 对患者肝脏功能产生严重威胁<sup>[5]</sup>。药物不良反应的相关研究表明, 因用药不良反应住院患者占住院各类原因的 5%, 而在住院患者临床用药过程中, 发现有用药不良反应的患者达 10%~20%<sup>[6-7]</sup>。由此可见, 探讨药物性肝损害的诱发原因、临床特点等对指导临床合理用药、减少用药不良反应意义重大。回归性分析本院 2012 年 1 月至 2013 年 12 月诊断为药物性肝病的 120 例患者, 以探讨药物性肝损害的诱发原因、临床特点, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回归性分析本院 2012 年 1 月至 2013 年 12 月诊断为药物性肝病的 120 例患者, 其中男 56 例, 女 64 例, 年龄 18~63 岁, 平均年龄(45.2±12.3)岁, 自服药至诊断出药物性肝损害的间隔时间最短 3 d, 最长 1 年, 平均(22.8±13.2)d。

**1.2 纳入标准** (1) 药物性肝损害诊断标准参照 Maria 的相关诊断评分方法, 对临床患者进行综合评价, 结果大于或等于 14 分者纳入本研究<sup>[7]</sup>; (2) 经临床症状和病理证实患者存在肝实质细胞损害或肝内胆汁淤滞; (3) 细胞学检测淋巴细胞和巨噬细胞转化阴性; (4) 血清学检验病毒性肝炎标志物为阴性; (5) 周围血象检测嗜酸性粒细胞水平大于 6%; (6) 再次给药后, 患者又检测出肝损害; (7) 排除遗传性肝病、自身免疫性肝病、阻塞性黄疸等所致肝损害患者。

**1.3 方法** 回顾性分析药物性肝病患者的记录引起肝损害的用药类型和药物性肝损害的临床表现, 并进行分析总结。

**1.4 统计学处理** 数据均以 SAS12.0 软件处理, 计数资料采用百分率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 以  $\alpha = 0.05$  为检验水准,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 药物性肝损害类型** 120 例药物性肝损害患者中, 肝细

胞损伤型占 60.0%(72/120), 明显高于胆汁淤积型的 25.0%(30/120) 及混合型的 15.0%(18/120), 差异有统计学意义( $\chi^2 = 30.076, 51.840, P < 0.05$ )。

**2.2 引发药物性肝损害的用药类型** 引发肝损害的主要用药类型前 3 位的分别是中草药(26.7%)、抗结核药物(20.0%)和抗菌药(18.3%), 其他药物还包含解热镇痛类用药、神经类用药、抗甲状腺类用药、血糖控制用药及心血管疾病用药等。见表 1。

表 1 引发药物性肝损害的用药类型[n(%)]

药物类型	所占比例	药物类型	所占比例
中草药	32(26.7)	精神类用药	8(6.7)
抗结核药	24(20.0)	抗甲状腺药	6(5.0)
抗菌药	22(18.3)	血糖控制用药	4(3.3)
抗肿瘤药	12(10.0)	心血管疾病用药	2(1.7)
解热镇痛类用药	10(8.3)	合计	120(100.0)

**2.3 药物性肝损害的临床表现** 药物性肝损害患者的临床表现主要以乏力(71.7%)和食欲缺乏(68.3%)为主, 其次是黄疸、上腹部不适、恶心呕吐等。见表 2。

表 2 药物性肝损害的临床表现[n(%)]

临床表现	所占比例	临床表现	所占比例
乏力	86(71.7)	发热	32(26.5)
食欲缺乏	82(68.3)	皮肤瘙痒	28(23.3)
黄疸	62(51.7)	肝肿大	18(15.0)
上腹部不适	50(41.7)	关节疼痛	4(3.3)
恶心呕吐	42(35.0)	合计	120(100.0)

## 3 讨论

药物性肝损害是由药物毒性对肝脏组织产生物理或化学改变而引发<sup>[8]</sup>。王斌和曹燕平<sup>[9]</sup>认为其机制是药物毒性抑制细胞膜上的钠、钾、三磷酸腺苷酶活性, 从而对肝脏细胞的正

\* 基金项目: 河北省中医药管理局基金项目(2007168)。

常摄取过程产生影响,对细胞结构和功能产生破坏,从而在胆汁中生成不可溶性复合物,进而致肝脏损害。Aithal 等<sup>[10]</sup>则认为药物的生物毒性选择性破坏肝脏细胞组织,从而间断引发肝脏细胞变性、坏死,致肝损害及肝内胆汁淤积。本研究结果显示,以肝细胞损伤型病例比例最高,故笔者认为因药物毒性致细胞结构及功能破坏而致肝损害的机制更为突出。

随着医疗水平的发展以及药理学研究的不断深入,越来越多的新药在临床使用。但很多新药的临床验证时间不长,药效及不良反应尚无明确定论,由此也增加了药物性肝损害的发生率<sup>[11-12]</sup>。中医药是我国传承下来的经验与方法,经过现代科技的改良与创新,各类中草药、中成药被广泛应用于临床。但广大医师及患者普遍存在一种误区,即认为中草药或中成药无不良反应,安全放心<sup>[13]</sup>。但本研究结果显示,中草药引发药物性肝损害的发生率为 26.7%,说明中草药同样存在一定的不良反应,用药过度或用药不当可以造成肝脏损伤。可致肝损害的中草药很多,包括千里光、雷公藤、一叶萩、苍耳子、蓖麻籽、相思子、油桐子、合欢皮、野百合、艾叶、鱼藤等,值得注意的是,中草药毒性作用的发挥可能与其自身有关,也可能与用药后在机体内产生的代谢产物有关<sup>[14]</sup>。

各科室用药均可能造成肝脏损害,因而对药物性肝损害的防治应从各个科室入手,不应片面地认为仅在某几种疾病类型的用药上<sup>[15]</sup>。更加应该关注的是,抗菌药在各科室均有应用,尤其在手术类、感染类疾病中应用量较大<sup>[16-17]</sup>。本研究结果也显示,抗菌药物引发的药物性肝损害的比例为 18.3%,说明在现阶段的研究中不应仅局限于抗菌药物的滥用和药敏性方面,对肝脏功能的影响也应列入药理学研究的重点课题。

药物性肝损害的临床表现以乏力、食欲缺乏、黄疸、上腹部不适、恶心呕吐等为主,这与乙型肝炎、病毒性肝炎的临床表现相似,易造成误诊和漏诊<sup>[18]</sup>。因而临床诊断应充分结合患者病史、临床表现、实验室指标等谨慎判断。

综上所述,药物性肝损害的致病因素较多、临床特点复杂,应加强各类用药不良反应及损伤机制的研究,尽可能避免使用对肝脏有损害的药物。同时,在患者用药过程中应密切监视肝功能变化,发现问题及时给予停药和清除体内残余药物,以减少对肝脏的损伤。

## 参考文献

[1] 郑俊福,刘晖,丁惠国. 中草药致药物性肝损害的临床特点与病理分析[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2011,5(3):720-725.  
[2] Reuben A, Koch DG, Lee WM, et al. Drug-induced acute liver failure: results of a U. S. multicenter, prospective study[J]. Hepatology, 2010, 52(6): 2065-2076.

[3] 安慧茹. 抗结核药物性肝损害的临床特点及其与药物代谢酶基因多态性关系的研究[D]. 北京:北京市结核病胸部肿瘤研究所,2010:32-42.  
[4] 常越. 药物性肝损伤临床特点与预后相关性分析[D]. 郑州:郑州大学,2010:26-34.  
[5] 陈昶铭. 药物性肝损害临床特点的研究[D]. 沈阳:中国医科大学,2009:12-18.  
[6] 张小睿. 79 例药物性肝损害患者的临床特点及治疗预后分析[D]. 济南:山东大学,2012:43-48.  
[7] 刘翠平,邹衍泰,白岚. 670 例药物性肝损害分析[J]. 现代消化及介入诊疗,2010,15(6):338-340.  
[8] 姚碧艳. 120 例药物性肝损害的临床特点分析[J]. 中国现代医生,2010,48(29):128-129.  
[9] 王斌,曹燕平. 药物性肝损害的病因与临床特点分析[J]. 中国现代医药杂志,2011,13(6):87-88.  
[10] Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury [J]. Clin Pharmacol Ther, 2011, 89(6): 806-815.  
[11] 许海莲,方贞花. 多希磷脂酰胆碱联合硫普罗宁治疗药物性肝炎的疗效观察[J]. 中国医药指南,2010,33(33):276-278.  
[12] 蔡怀芝. 药源性肝损害的研究进展[J]. 中国现代医生, 2008,46(29):41-42.  
[13] Schumaker AL, Okulicz JF. Meropenem-induced vanishing bile duct syndrome [J]. Pharmacotherapy, 2010, 30(9):953.  
[14] 刘燕敏,闫惠平,韩莹,等. 急性及慢性药物性肝损害患者肝功能及自身抗体检测的临床意义[J]. 中华肝脏病杂志,2010,18(1):37-40.  
[15] 伍百贺,詹俊. 药物性肝病的诊断与治疗进展[J]. 国际消化病杂志,2008,28(5):413-415.  
[16] 王天宝,庞晓丹. 还原型谷胱甘肽联合丹参治疗胆汁淤积型药物性肝炎 33 例的疗效观察[J]. 中国民康医学, 2011,23(1):22-23.  
[17] Tai WP, Yue H, Zhai HZ. Zhixue capsule caused seven cases of drug induced hepatitis [J]. Hepatogastroenterology, 2010, 57(99/100):571-572.  
[18] Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop [J]. Hepatology, 2010, 52(2): 730-742.

(收稿日期:2014-01-06 修回日期:2014-06-12)

## 误 差

误差指测量值与真值之差,也指样本指标与总体指标之差。包括系统误差、随机测量误差和抽样误差。系统误差指数据收集和测量过程中由于仪器不准确、标准不规范等原因,造成观察(检测)结果呈倾向性的偏大或偏小,是可避免或可通过研究设计解决的。随机测量误差指由于一些非人为的偶然因素使观察(检测)结果或大或小,是不可避免的。抽样误差指由于抽样原因造成样本指标与总体指标的差异,是不可避免但可减少的。