

· 临床论著 ·

药物性亚急性肝衰竭临床特点及预后

段英 邢卉春 王笑梅 欧蔚妮 魏丽荣 成军

【摘要】 目的 分析单纯药物所导致的亚急性肝衰竭病例的临床特点及预后,以期引起临床医生的重视,并指导安全用药。**方法** 回顾性分析本院 23 例药物性亚急性肝衰竭病例的用药种类、基础疾病、用药时间、临床特点、并发症及预后。**结果** 引起亚急性肝衰竭的药物中居前 3 位者分别为中草药(55.0%)、抗结核药物(21.8%)和非甾体类抗炎药物(17.4%),基础疾病常见皮肤病、结核病等,临床表现与病毒性肝炎所致肝衰竭类似,肝外表现发热、皮疹发生率高,主要并发症为腹水(73.9%)、肝性脑病(60.9%)、继发肺部感染(43.5%)和腹腔感染(39.1%)。本组患者中死亡 12 例(55%)。死亡组的凝血酶原活动度(PTA)水平显著低于好转出院组,其并发症中肝性脑病、上消化道出血、肝肾综合征及继发感染发生率显著高于好转出院组,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 中草药是引起药物性亚急性肝衰竭主要原因之一,应予以重视。肝性脑病,继发感染等并发症的发生及 PTA 持续小于 20% 与死亡和预后相关。

【关键词】 肝功能衰竭,亚急性;药物性肝损伤;中草药;预后

Clinical characteristics and prognosis of drug-induced subacute liver failure DUAN Ying, XING Hui-chun, WANG Xiao-mei, OU Wei-ni, WEI Li-rong, CHENG Jun. Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: XING Hui-chun, Email: hchxing@sohu.com

【Abstract】 Objective To analyze the clinical characteristics and prognosis of drug-induced subacute liver failure in order to cause the clinician's attention and guide safe medication. **Methods** Clinical characteristics of 23 patients with drug-induced subacute liver failure in our hospital were analyzed, retrospectively, including drugs category, basic diseases, clinical characteristics, complication and prognosis. **Results** Among the 23 cases, the three kinds of predominant drugs induced subacute liver failure were the traditional Chinese medicine (55.0%), antituberculous (21.8%) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (17.4%). The common basic diseases were skin diseases and tuberculous. The clinical manifestations of drug-induced subacute liver failure were not special. The incidence rate of fever, skin rash were significantly higher than that of the group of hepatic virus induced subacute liver failure. The predominant complications were hepatic encephalopathy (60.9%), ascites (73.9%) and pneumonia (43.5%). There were 12 (52.2%) among the 23 patient were death. The incidence rate of hepatic encephalopathy, gastrointestinal bleeding, hepatorenal syndrome and secondary infection in death group were significantly higher than that in improved group ($P < 0.01$). **Conclusions** Liver failure induced by traditional Chinese medicine should be paid more attention to. Hepatic encephalopathy, secondary infection and continuing PTA $< 20\%$ were relevant to the mortality and prognosis of the diseases.

【Key words】 Liver failure, subacute; Drug-induced liver injury; Traditional Chinese medicine; Prognosis

随着新药的不断问世,临床用药日益增多,药物性肝损害病例也随之增加,部分人群甚至出现严重肝损害,表现为亚急性肝衰竭,严重危及生命,极大地危害人类健康。本文分析了本院近年来因使用不同药物导致药物性亚急性肝衰竭病例,分析其特点及预后,报道如下。

资料与方法

一、研究对象

选取 2006 ~ 2010 年于本院住院确诊为药物性肝炎患者共 361 例,其中单纯因药物引起且表现为亚急性肝衰竭患者 23 例,排除合并病毒性肝炎、酒精性肝病、自身免疫性肝病等其他肝病所导致肝衰竭,其中男性 7 例,女性 16 例,平均年龄 48.2 岁(18 ~ 73 岁)。以同期住院诊断为病毒性肝炎亚急性肝衰竭患者 66 例作为对照组。

二、诊断标准

1. 药物性肝炎的诊断依据 2004 年日本肝病学会药物性肝炎诊断评分判断,即 >8 :非常可能; $6 \sim 8$:很可能; $3 \sim 5$:可能; $1 \sim 2$:不像; ≤ 0 :无关^[1]。

2. 亚急性肝衰竭诊断依据 2006 年中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学分会重型肝炎与人工肝学组制定的《肝衰竭诊疗指南》的诊断标准^[6]。

三、统计学处理

应用 SPSS 11.0 进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、引起亚急性肝衰竭的基础疾病、常见药物和用药时间

1. 入组患者的基础疾病:皮肤病 6 例(包括白癜风 2 例,银屑病 2 例,湿疹 1 例,皮肤痤疮 1 例),免疫代谢性疾病 3 例(包括甲状腺功能亢进 1 例,成人 still 氏病 2 例),结核病 4 例,颈腰痛 2 例,发热皮疹待查 2 例,骨质疏松 1 例,膀胱癌 1 例,贫血 1 例,3 例患者无基础病,为保健用药,见表 1。

2. 治疗药物:中草药 13 例(55.0%),其中汤剂 9 例(6 例皮肤病患者均使用中药汤剂)、中成药 4 例。抗结核药物 5 例(21.8%),非甾体类抗炎药物 4 例(17.4%),抗菌药物 2 例(8.7%),抗肿瘤化疗药物 1 例(4.3%),抗甲状腺疾病药物 1 例(4.3%)。其中 5 例患者联合使用多种药物如中药、解热镇痛药、抗菌药物。

3. 引起肝损害的用药时间:23 例患者用药时间波动于 7 ~ 120 d,1 例甲状腺功能亢进患者连续服药近 2 年,见表 1。

二、临床特点

入组患者临床表现及实验室指标特点:23 例药物性亚急性肝衰竭患者(药物组)与同期确诊的病毒性肝炎亚急性肝衰竭 66 例患者(病毒组)对比发现,两组患者均有乏力、纳差,皮肤巩膜黄染、尿黄等症状,差异无统计学意义($P > 0.05$),药物组患者以女性为主,病毒组以男性多见,差异具有统计学意义($P < 0.05$),年龄比较无差异,两组之间有可比性。药物组发热,出现皮疹者比例高,两组实验室指标无显著性差异,见表 2 ~ 3。

表 1 引起 23 例患者药物性亚急性肝衰竭的相关药物及基础疾病

类别	药名	基础疾病	例数	用药时间(d)	预后
中药汤剂	成分不详,内含白鲜皮	白癜风	3	60 ~ 100	好转
	成分不详	银屑病	2	90 ~ 120	好转
	成分不详	湿疹	1	45	死亡
	成分不详	皮肤痤疮,便秘	1	7	好转
	八珍汤	贫血	1	90	死亡
	成分不详	发热,皮疹	1	50	死亡
中成药	减肥降脂胶囊	肥胖,高血脂	1	10	好转
	保肝保肾胶囊	保健	1	20	死亡
	雷公藤多甙	湿疹	1	45	死亡
	生食水田七	保健	1	10	死亡
抗结核药物	异烟肼,利福平	结核性腹膜炎	2	7 ~ 30	死亡
	异烟肼,吡嗪酰胺, 丁胺卡那,水杨酸钠	浸润性肺结核	1	30	死亡
	异烟肼,乙胺丁醇, 利福平,吡嗪酰胺	结核性胸膜炎	1	60	好转
	异烟肼	发热待查	1		死亡
	安痛定	发热皮疹待查	1	50	死亡
解热镇痛药及非甾体类抗炎药	扑热息痛	成人 still 氏病	1	120	死亡
	布洛芬等多种解热镇痛药	腰腿痛	2	90	好转
抗菌药物	头孢类抗菌药物,阿奇霉素	成人 still 氏病	1	120	死亡
		发热待查	1	50	死亡
抗甲状腺药物	他巴唑,丙基硫氧嘧啶	甲状腺功能亢进症	1	720	死亡
抗肿瘤药物	吡柔比星	膀胱癌	1	45	死亡

表 2 药物性及病毒性亚急性肝衰竭患者的基础资料与临床症状比较

组别	n	男/女	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	恶心[例(%)]	腹胀[例(%)]	发热[例(%)]	皮肤瘙痒[例(%)]	皮疹[例(%)]
药物组	23	7/16	48.2 \pm 17.3	5(21.7)	17(73.9)	12(52.2)	2(8.7)	7(30.4)
病毒组	66	55/11	47.4 \pm 15.9	15(22.7)	45(68.2)	13(19.7)	5(7.6)	2(3.0)

表 3 药物性及病毒性亚急性肝衰竭患者实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBil(μ mol/L)	DBil(μ mol/L)	ALB(g/L)	CHE(U/L)	PTA(%)
药物组	23	1094.4 \pm 950.8	1177.4 \pm 772.7	491.6 \pm 177.8	263.2 \pm 87.4	29.1 \pm 3.8	2928.0 \pm 1268.2	20.8 \pm 11.9
病毒组	66	1165.0 \pm 1020.8	1186.4 \pm 902.8	486.3 \pm 168.4	256.8 \pm 96.3	28.9 \pm 4.2	2654.0 \pm 1365.3	24.3 \pm 12.8

注: ALT:丙氨酸氨基转移酶, AST:天门冬氨酸氨基转移酶, TBil:总胆红素, DBil:直接胆红素, ALB:白蛋白, CHE:胆碱酯酶, PTA:凝血酶原活动度

三、预后

23 例患者中死亡 12 例(52.2%)、好转出院 11 例(47.8%)。对比分析两组患者实验室指标及并发症的发生率,结果如下。

1. 部分实验室指标与预后的关系:两组之间 ALT、AST、TBil、ALB、CHE 等指标无显著性差异,死亡组 PTA 显著低于好转出院组,差异有统计学意义($P < 0.05$),12 例死亡患者中有 11 例 PTA 持续 $< 20\%$,见表 4。

2. 并发症与预后的关系:23 例患者中伴腹水者 17 例(73.9%),腹腔感染 9 例(39.1%),肝性脑病者 11 例(60.9%),上消化道出血者 5 例(21.7%),肝肾综合征者 3 例(13.0%),胸腔积液者 7 例(30.4%),继发肺部感染者 10 例(43.5%),泌尿系感染者 2 例(8.7%),应激性溃疡者 2 例(8.7%),甲状腺危象者 1 例(4.3%),感染中毒性休克者 1 例(4.3%),呼吸衰竭者 1 例(4.3%),单纯红细胞再生障碍性贫血者 1 例(4.3%),噬血综合征 1 例(4.3%)。其中 5 例患者出现多部位感染(腹腔、肺部、泌尿系感染)。好转组与死亡组相比,死亡组发生肝性脑病、上消化道出血、肝肾综合征及继发感染发生率显著高于好转组,差异具有统计学意义($P < 0.01$),见表 5。

四、治疗

入组的 23 例患者均采用内科综合治疗,其中 16 例联合使用非生物型人工肝血液净化治疗,包括血浆置换、持续血液滤过、白蛋白置换等;12 例死亡患者中 11 例使用人工肝治疗。1 例患者在肝衰竭早期即行肝移植治疗后存活。

讨 论

药物性肝炎是指在药物使用过程中,因药物本身或其代谢产物所导致的肝脏损伤。据美国统计每年发生肝衰竭约 2000 例,50% 以上是药物性肝损

害,其中 36% 为非甾体类抗炎药,16% 为特异质所致的肝损害,实际肝损数常为报道的 16 倍^[2-3]。我国药物性肝损害发病率仅次于病毒性肝炎和脂肪性肝病,大约占住院患者的 1% ~ 5%,占急性肝炎患者的 10%,暴发性肝炎中约 12.2% 与药物有关。本研究中引起亚急性肝衰竭药物中占首位的为中草药,尤以治疗白癜风、银屑病、湿疹、座疮等慢性皮肤病的中草药汤剂为主,药物成分复杂,发生严重肝损伤多在用药后 1 ~ 2 个月,病情进展迅速。据统计,近年来报道的中草药所引起的肝损害占有所有药物性肝损害的 20% ~ 30%,并呈逐年上升趋势,在与急性肝损害有关的药物中,中草药被列为第二大病因。王秀娟等^[4]总结发现常见的具有肝毒性单味药有黄药子、苍耳子、雷公藤、麻黄、苦楝子和番泻叶等;常见的肝毒性复方制剂有壮骨关节丸、疳积散、复方青黛丸、克银丸和小柴胡汤等,临床医师应引起重视。同时也要关注滥用预防保健类中药及中药偏方引起的肝损害,本研究中 4 例患者无基础疾病,均为听信夸大的广告宣传,服用保健、减肥类中成药及成分不详的偏方,未充分了解药物的不良反应而导致肝衰竭,国外也有报道服用减肥中草药导致肝衰竭的病例^[5]。本研究中 1 例患者为使用中药用法不当,生食水田七导致肝衰竭。其次为抗结核药物及非甾体类抗炎药物,抗结核药物中异烟肼、利福平、吡嗪酰胺等有明确肝损害效应,联合治疗增加肝毒性,尤其利福平与吡嗪酰胺联用更易产生肝毒性,抗结核药物引起肝损害原因主要为药物的直接肝毒性作用和药物的过敏反应,临床常见因使用抗结核药引起严重肝损伤所致肝衰竭的报道。本组资料抗结核药物治疗均为联合用药,发生严重肝衰竭多在用药 1 ~ 2 个月内,正是结核早期强化治疗阶段,对此阶段治疗病例更应严密监测患者的肝功能,或治疗同时加用保肝药物。非甾体类抗炎药为非处方药物,患者常因颈肩痛、腰腿痛、感冒发热等常见疾病自行到药店

表4 好转组与死亡组患者部分实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBil(μ mol/L)	ALB(g/L)	CHE(U/L)	PTA(%)
好转组	11	1214.4 \pm 869.5	1205.2 \pm 691.2	465.6 \pm 184.7	30.4 \pm 4.9	2736.0 \pm 1124.0	29.8 \pm 9.3
死亡组	12	847.7 \pm 358.8	1075.5 \pm 635	509.0 \pm 179.1	28.2 \pm 2.9	3056.6 \pm 1338.8	13.8 \pm 8.6

表5 好转组与死亡组患者的并发症比较[例(%)]

组别	n	肝性脑病	腹水	腹腔感染	上消化道出血	肝肾综合征	胸腔积液	肺部感染
好转组	11	2(18.2)	9(81.8)	3(27.3)	1(9.1)	0(0)	4(36.4)	3(27.3)
死亡组	12	9(75.0)	8(66.7)	5(41.7)	4(33.3)	3(25.0)	3(25.0)	8(66.7)

购买,导致这一类药物滥用情况严重,在欧美国家,过量服用乙酰氨基酚导致的肝毒性作用是急性肝衰竭的首要病因^[2]。本组资料中使用解热镇痛药病例多为反复长期使用多种此类药物,用药时间为50~120 d,分析其引起严重肝损伤原因与上述治疗慢性病中草药及抗结核药物一样属于药物毒性代谢产物所致。

本研究中23例亚急性肝衰竭患者临床表现与病毒性肝炎所致亚急性肝衰竭临床表现类似,均表现为全身乏力、纳差、黄疸、腹胀等消化道症状,药物性亚急性肝衰竭的肝外表现发热、皮疹比例高,分析其原因考虑与药物组基础疾病有关,本组资料中2例患者基础病为发热、皮疹待查,2例考虑因成人still氏病而长期发热,而且疾病过程中继发感染比例较高,5例患者有多种药物过敏史,住院期间均出现药物过敏性皮疹,提示有药物过敏史者可能更易出现严重药物性肝损害。本组资料常见的并发症依次为腹水、肝性脑病、继发肺部感染、腹腔感染、上消化道出血及肝肾综合征,统计学分析提示发生肝性脑病、上消化道出血、肝肾综合征、继发感染与患者死亡预后相关,实验室指标与预后的关系分析发现PTA持续<20%者与死亡相关。从肝衰竭分期来看^[6],出现Ⅲ度以上肝性脑病,合并多种并发症如肝肾综合征、上消化道出血、严重感染等及PTA<20%属于肝衰竭晚期,预后极差。故肝衰竭早期应积极预防肝性脑病、肝肾综合征、上消化道出血及继发感染的发生,早期积极有效治疗以上并发症是肝衰竭治疗中应始终重视的环节。

本研究中16例患者行人工肝治疗,1例早期行肝移植而存活。多项研究发现非生物型人工肝治疗通过清除血液中的毒性代谢产物,可以改善肝衰竭患者的临床症状、减轻病情,可以为肝细胞再生及肝

功能恢复创造有利条件,延长肝衰竭患者的生存期,但并不能改善其预后^[7-9]。人工肝治疗主要用于肝衰竭早中期患者治疗,肝衰竭晚期同种异体原位肝移植是最有效的方法^[10]。对药物性肝衰竭患者在综合内科治疗辅以人工肝的基础上,有条件者早期行肝移植应能有效改善预后,提高患者的存活率。

参 考 文 献

- 1 Iwasa M, Zeniya M, Kumagi T, et al. Modified diagnostic criteria of drug-induced liver injury proposed by the international consensus meeting. *Hepatogastroenterology*, 2005, 63(52): 869-874.
- 2 Ostapowicz G, Fontana R, Schiodt F, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*, 2002, 137(12): 947-954.
- 3 Lee WM. Acute liver failure in the United States. *Semin Liver Dis*, 2003, 23(3): 217-226.
- 4 王秀娟, 许利平, 王敏, 等. 常用中药及复方制剂的肝毒性. 首都医科大学学报, 2007, 28(2): 220-224.
- 5 Gary C Chen, Vivek S Ramanathan, David Law, et al. Acute liver injury induced by weight-loss herbal supplements. *World J Hepatol*, 2010, 2(11): 410-415.
- 6 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组、中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊疗指南. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(9): 643-646.
- 7 余卫业, 袁静, 戴炜, 等. 激素及人工肝支持系统治疗药物性肝衰竭60例. 中山大学学报(医学科学版), 2006, 27(2): 165-166.
- 8 张勇, 曾维政, 蒋明德, 等. 人工肝治疗药物性肝衰竭疗效观察. 西南军医, 2008, 10(5): 5-6.
- 9 徐文达, 喻贵, 赵琳, 等. 血浆置换联合持续血液滤过治疗28例急性药物性肝衰竭疗效观察. 实用肝脏病杂志, 2010, 13(1): 55-56.
- 10 沈中阳, 朱志军, 郑虹, 等. 原位肝移植治疗急性肝功能衰竭21例临床分析. 中国实用外科杂志, 2007, 27(1): 75-77.

(收稿日期: 2011-12-28)

(本文编辑: 孙荣华)