

· 临床论著 ·

药物性肝炎 34 例临床特点及相关因素分析

汪云 朱丽影

【摘要】 目的 通过分析 34 例药物性肝炎的临床特点和相关因素为临床安全用药、规避药物造成肝损害的不良反应提供依据。**方法** 对 2004 ~ 2007 年收治的已经确诊为药物性肝炎的 34 例患者的临床和组织学资料进行回顾性总结分析。**结果** 34 例患者均有肝功能损害,多数有不同程度的乏力、纳差、恶心、黄疸,部分病例有嗜酸细胞增高、单核细胞数增多;中药致肝损伤占 47.1%;女性、年龄大者、药物过敏者发病率较高;皮肤病用药、保健药、中药造成的肝损害有上升趋势。**结论** 药物性肝炎与病毒性肝炎临床表现相似,淤胆型多见,重型肝炎发病率较低。性别、年龄、特异性体质等与药物性肝炎发生有关,中药所致肝损伤应引起重视。

【关键词】 药物性肝炎;临床特点;相关因素

Analysis of clinical features and correlative factors of 34 patients with drug-induced hepatitis WANG Yun, ZHU Li-ying. *The Fourth Hospital Affiliated to Haerbin Medical University, Haerbin 150001, China*

Corresponding author: ZHU Li-ying, Email: zlyhmu@163.com

【Abstract】 Objective To offer the basis for avoiding adverse drug reaction and safe drug use by analyzing the clinical features and correlative factors of 34 cases with drug-induced hepatitis. **Methods** The clinical and histologic data of 34 cases with drug-induced hepatitis hospitalized in our hospital from 2004 to 2007 were reviewed. **Results** Thirty-four cases with drug-induced hepatitis all had liver function lesion. Most patients had lack of power, nausea, bad appetite, jaundice, parts of them had blood eosinophils cell and monocytes rising. The percentage of drug-induced hepatitis induced by Chinese traditional medicine were 47.1%. Patients who were female, aged, drug sensitivity were at a higher risk of drug hepatitis. The percentage of drug hepatitis induced by traditional Chinese drug and Western medicine used to dermatoses, health care are on the rise. **Conclusions** The clinical features of drug-induced hepatitis were similar to virus hepatitis. The percentage of cases with cholestasis account the most, while cases with severe hepatitis account the few. Gender, age, drug sensitivity were correlative with drug-induced hepatitis. Drug hepatitis induced by Chinese traditional medicine should be taken into account.

作者单位:150001 哈尔滨市,哈尔滨医科大学附属第四医院

通讯作者:朱丽影 Email: zlyhmu@163.com

【Key words】 Drug-induced hepatitis; Clinical Features; Correlative factors

近年来,随着药物种类不断增加,药物性肝损害的发生率也相应增加。据统计,美国药物性肝炎约占住院肝病患者的2%~5%,占成人肝病患者的10%,25%的暴发性肝衰竭是由药物引起的。药物性肝损害占整个药物不良反应的10%~15%。我国药物性肝炎所占的比例约占急性肝炎住院患者的10%^[1]。其中,中草药引起的肝脏损害占相当大的构成比,30.2%~74.4%不等^[2],且呈逐年上升趋势。现将我院2004~2007年确诊的34例药物性肝炎病例分析如下。

资料与方法

一、一般资料

34例患者中,男性12例,女性22例,为我院2004年1月~2007年9月住院患者,年龄最小17岁,最大85岁,平均年龄54.9岁。

二、诊断标准

所有药物性肝炎患者诊断均依据:(1)用药后1周~3个月出现肝损害表现;(2)初发症状有疲乏、纳差、恶心、呕吐,发热,皮疹,瘙痒,黄疸等;(3)末梢血中嗜酸粒细胞百分比>0.06;(4)有肝内淤胆或肝实质细胞损害病理或临床征象;(5)各型(甲~庚型)肝炎病毒标志物、EB病毒及巨细胞病毒均阴性,并排除酒精性、自身免疫性、遗传性肝病及肝占位性病变;(6)再次用药后又发生肝损害。上述标准(1)加上(2)~(6)中任何2项^[3]。

三、方法

采用回顾性分析法。

结 果

一、用药至发病时间

7例(79.4%)发病于用药4周内,最长3个月,最短5天。

二、临床特点

34例患者中乏力30例、纳差28例、厌油腻26例、尿黄23例,黄疸19例、皮肤瘙痒12例、发热3例、皮疹1例、嗜酸细胞增高3例。

三、临床分型

急性无黄疸型肝炎11例,急性黄疸型肝炎9例,瘀胆型肝炎13例,重型肝炎1例。肝细胞型损伤12例,胆管细胞型15例,混合型7例。

四、病理表现

1例藏红花引起肝损伤的病理诊断:肝细胞索排列紊乱,肝细胞肿大,颗粒变性。胞核空泡变,星形细胞肥大,汇管区纤维组织增生并侵入小叶内,小叶结构不清。大量淋巴细胞浸润,局部较多嗜酸细胞浸润,未见浆细胞及巨噬细胞浸润(图1)。

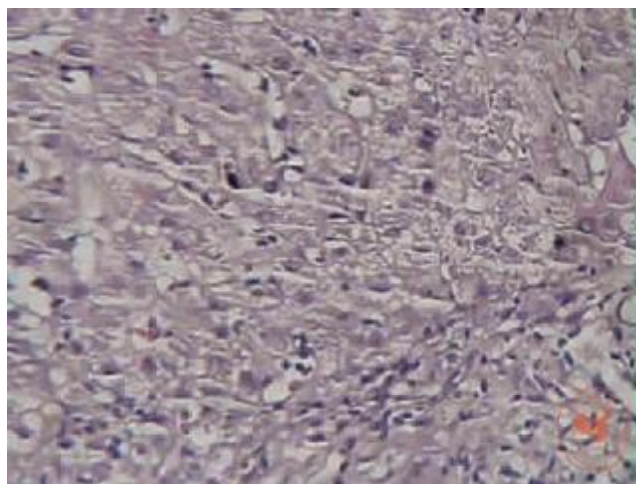


图1 藏红花引起肝损伤的肝组织镜下所见肝组织长2 cm,直径0.2 cm

五、导致肝损害的药物

中西药导致药物性肝炎15例,占44.1%,其中抗结核药物4例(11.8%),包括异烟肼、利福平、吡嗪酰胺;抗生素4例(11.8%),包括头孢曲松钠、头孢氨苄、氧氟沙星、灰黄霉素等;抗肿瘤药2例(5.9%);扑热息痛1例(2.94%);激素类2例(5.9%);他巴唑1例(2.94%);优降糖1例(2.94%)。中草药导致的药物性肝炎16例,占47.1%,包括强筋健骨丸、癯必舒、消银丸、斑蝥胶囊、藏红花、小柴胡及治疗风湿、心脏病、骨折、糖尿病的中草药。保健品3例,占8.8%,分别为蜂胶、螺旋藻、鱼油。

六、转归

33例患者均于21~45 d内治愈,1例重型肝炎死于肝昏迷。

七、相关因素

1. 性别:女性22例,占64.7%;男性12例,35.3%,两组比较具有显著差异。
2. 年龄:平均年龄54.9岁,60岁以上19例,占55.9%。
3. 药物过敏:有一种以上药物过敏史者9例,占26.5%。

讨 论

药物性肝炎的临床表现和病毒性肝炎相似,表现为不同程度的消化道症状、乏力和黄疸,部分患者有发热、皮疹和淤胆表现。性别、年龄、原发病、药物过敏史等与药物性肝炎有关。

肝脏是药物代谢的主要器官,大多数药物均要经过肝内氧化、还原、水解、羧化、脱巯基或脱羧基化学反应和排出体外过程。药物损伤肝脏的机制包括:药物对肝脏的毒性损害、机体对药物的特异质性反应和药物干扰肝脏的血流三方面。根据发病机制不同,临床上把药物性肝损害分为中毒性肝损害和变态反应性肝损害^[1]。

中毒性肝损害包括直接损害和间接损害。直接损害的药物多属于原浆毒性,对肝细胞及细胞器无选择性。药物本身含有的及其通过 CYP450 代谢产生的毒性产物,如亲电子基、氧自由基等有害活性物质,通常可经过谷胱甘肽结合、环氧化物水解及苯醌降解而失活。当反应代谢物不是这些酶的底物时,则逃脱失活过程,或当数量巨大失活过程不能代偿,都对细胞产生损伤。毒性代谢产物具有改变各种细胞大分子功能的潜力,可导致组织坏死、细胞凋亡、化学致癌性、超敏性、复制受损及异质性毒性^[4]。间接损害:有些药物作用于胆小管上的转运蛋白,引起胆管阻塞、胆汁淤积,但可能很少发生肝细胞损害^[5],常称为毛细胆管型,典型药物如口服避孕药;而少数情况下,患者可合并有细胞内病变,考虑是由胆酸的毒性作用逐渐积累而引发细胞损伤(肝细胞毛细胆管型)。

机体对药物的特异质反应:一些药物在常规剂量及正常用法时对大多数人是安全的,其对肝脏的损伤作用仅发生在个别或少数用者身上,这种反应不能用动物实验复制,一般认为此类药物肝损伤与个体遗传或特异质有关。目前认为药物的异质性反应不是单一原因的,Albert 指出遗传学、环境影响、化学物质及药物暴露等可交叉导致肝损伤,这种由于个体差异(而非用药不当)造成的药物反应过程是由一连串的偶然事件组成的,即“多点攻击(multihit)”,这种假设可解释异质性反应的低发生率^[6]。由于遗传基因差异可使得某些个体肝脏药酶系统与众不同,呈现药物代谢的个体差异,其中以 CYP450 的酶基因变异最为重要。如 CYP2D6 缺陷为异喹啉肝毒性的主要决定因子,实际上,超过 75% 的异喹啉肝毒性患者为 CYP2D6 缺陷,这种酶缺乏为常染色体隐性遗传。CYP2C19 缺陷与 Atrium 肝毒性有关,近期的一项既往有 Atrium 肝毒性的小量患者研究表明所有患者均有部分或完全的 CYP2C19 缺陷,而在对照组中只有 3% ~ 5% 存在缺陷,结论尚需大样本试验证实^[7]。乙酰化功能缺陷与 2 型 N2 乙酰基转移酶(NAT2)失活有关,NAT2 缺陷可致磺胺及胍苯酚嗪肝毒性;另在 N2 乙酰转移酶 2 个基因位点发生的突变者,人群中存在着乙酰化快型和慢型两种类型。在乙酰化慢型者,异烟肼性肝损伤发病的危险性较高^[8]。巯氧化缺陷可能与氯丙嗪肝炎有关;谷胱甘肽合成缺陷对扑热息痛肝毒性更敏感。免疫系统的遗传变异可能与药物肝毒性有关,一些 HLA 单倍型与一些药物代谢有关,在 HLA A11 者,氟烷、三环类抗抑郁剂、双氯芬酸导致的肝损伤发生率高,在 HLA DR6 者,氯丙嗪导致的肝损伤发生率高,尤其是阿莫西林-克拉维酸肝毒性与 HLA DRB 11501 关系更密切。

34 例患者中肝细胞型损伤 12 例,胆管细胞型 15 例,混合型 7 例,胆管细胞型损伤中 13 例由中药引起,临床表现为淤胆型肝炎,患者皮肤瘙痒、大便颜色变浅、直接胆红素升高为主,1 例服用消银丸治疗银屑病因重型肝炎死亡。西药引起的肝损伤以肝细胞型损伤多见。

抗结核药仍是药物性肝炎主要因素之一,抗肿瘤药、甲状腺、降血糖、抗感染、激素类药物等均可引起肝损害。中草药引起的肝损害占 47.1%,以治疗心脏病、关节炎、风湿等活血化瘀方剂引起的病例多见,并且临床上多表现为淤胆型肝炎。

我们收治两例藏红花引起的药物性肝炎,均表现为乏力、消化道症状、皮肤瘙痒、黄疸,其中一例在再次服药后又引起肝损伤,并且经肝组织病理检查证实(图1),国内外未见相关报道。保健品引起的药物性肝炎占8.8%,保健品滥用将会造成某种物质含量在体内过量或多种物质在代谢过程中形成新的肝毒性物质而引起肝脏病变,应引起重视。

Friedenberg 等^[3]研究发现性别和年龄影响药物性肝损害的发生,药物性肝损害较多见于女性;老年人易发生药物性肝损害,其原因可能与微粒体酶系统活性降低,肝肾功能减退,以及随着年龄的增长疾病增多,用药的机会增多有关。本组病例亦显示女性、老年人发病率较高,过敏体质或有药物过敏史者,药物性肝炎发病率较高。特别需要引起重视的是保健药品引起的肝损伤有增多趋势,基本理论尚未完全明了,值得进一步关注。对于藏红花导致肝脏损害是否与剂量有依赖性、是否与特异质高度相关,我们将拟进行动物学的毒理学研究及 CYP450 多态性分析以进一步探讨其发病机制。

参 考 文 献

- 1 厉有名. 药物性肝损害的临床类型及诊断策略. 中华肝脏病杂志,2004,12:445-446.
- 2 华碧春, 卢榜华. 中草药的药物性肝损害. 福建中医学院学报,2000,10:30-32.
- 3 Friedenberg F, Jensen G, Gujral N, et al. Serum albumin is predictive of 30-day survival after percutaneous endoscopic gastrostomy. JPEN J Parenter Enteral Nutr,1997,21:72-74.
- 4 Park K, Williams DP, Naisbitt DJ, et al. Investigation of toxic metabolites during drug development. Toxicol Appl Pharmacol, 2005,207:425-434.
- 5 Zollner G, Trauner M. Molecular mechanisms of cholestasis. Wien Med Wochenschr,2006,156:380-385.
- 6 Li AP. A review of the common properties of drugs with idiosyncratic hepatotoxicity and the "multiple determinant hypothesis" for the manifestation of idiosyncratic drug toxicity. Chem Biol Interact,2002,142:7-23.
- 7 Hussain Z, Kar P, Husain SA. Antituberculosis drug-induced hepatitis: risk factors, prevention and management. Indian J Exp Biol,2003,41:1226-1232.
- 8 陈曦, 梁冰. 药物性肝炎 52 例临床分析. 肝脏,2005,10:131.

(收稿日期:2008-02-20)

(本文编辑:王丹静)

汪云,朱丽影. 药物性肝炎 34 例临床特点及相关因素分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2008,2(4):304-308.