

· 临床研究 ·

老年药物性肝损伤 139 例临床分析

范振平¹, 张义敏², 刘毅³, 张文瑾^{1*}, 蔡少平¹, 高峰¹, 史雪敏¹

(¹ 解放军第 302 医院, 老年及军人肝病诊疗中心, 北京 100039; ² 威海市传染病院, 威海 264200; ³ 乐山市中医院, 乐山 614000)

【摘要】目的 回顾性分析解放军 302 医院 2003 年~2010 年间老年药物性肝损伤的临床特点。方法 将患者分为老年组 (139 例) 和中青年组 (105 例), 比较二者之间的临床特征和生化学指标。结果 导致药物性肝损伤的药物有 14 种, 老年组药物性肝损伤前 5 位的药物分别是中药 (31.7%)、抗生素 (13.7%)、解热镇痛药 (12.2%)、心血管药 (11.5%) 和抗结核药 (6.5%); 而中青年组则是中药 (43.8%)、解热镇痛药 (18.1%)、抗生素 (13.3%)、抗结核药 (6.7%) 和治疗甲状腺功能亢进药 (4.8%), 两组之间存在统计学差异。老年组 γ -谷氨酰转肽酶及治愈患者平均住院时间均较中青年组为高。老年组黄疸发生率为 77.1%, 肝衰竭发生率为 2.9%; 中青年组黄疸发生率 82.0%, 肝衰竭发生率为 4.8%, 二者之间无统计学差异。老年组肝损伤类型分别为胆汁淤积型 (45.9%)、肝细胞型 (28.6%) 和混合型 (25.5%), 中青年组上述 3 种损伤类型分别为 39.3%、34.8% 和 25.8%, 两组间无统计学差异。结论 导致药物性肝损伤的药物以中药占首位, 老年与中青年患者药物性肝损伤均以胆汁淤积型为主, 有少数患者可发展为肝衰竭, 老年患者临床治愈时间长; 建议对中药、抗生素、解热镇痛药等易导致肝损伤的药物慎重选用; 预防措施之一是用药后要定期检测肝功能的变化。

【关键词】老年人; 药物性肝损伤; 肝衰竭; 临床研究

【中图分类号】 R575.5

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00172

Drug-induced liver injury: clinical analysis of 139 elderly cases

FAN Zhenping¹, ZHANG Yimin², LIU Yi³, ZHANG Wenjin^{1*}, CAI Shaoping¹, GAO Feng¹, SHI Xuemin¹

(¹Department of Liver Disease Center for Military Staff, Chinese PLA 302nd Hospital, Beijing 100039, China; ²Weihai Infectious Disease Hospital, Weihai 264200, China; ³Leshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Leshan 614000, China)

【Abstract】 Objective To retrospectively investigate the clinical characteristics of drug-induced liver injury(DILI) in the elderly patients admitted to Chinese PLA 302nd hospital during 2003–2010. **Methods** DILI patients were divided into aged group (age > 60 years, $n=139$) and non-aged group(age < 60 years, $n=105$). Clinical features and biochemical indexes were compared between the two groups. **Results** Among 14 species causative agents which can induce DILI, the frequency ranging top five in aged group were Chinese herbal drugs(31.7%), antibiotics(13.7%), analgesics/antipyretics(12.2%), cardiovascular drugs(11.5%) and antitubercular drugs(6.5%), which were significantly different from non-aged group (Chinese herbal drugs: 43.8%, analgesics/antipyretics: 18.1%, antibiotics: 13.3%, antitubercular drugs: 6.7%, hyperthyroidism drugs: 4.8%). There were no statistical differences in incidence of jaundice and liver failure between aged and non-aged groups(77.1% vs 82.0% and 2.9% vs 4.8%). However, the level of glutamyl transpeptidase and hospitalization time were higher and longer in aged group than in non-aged group. Liver injury types in aged group were cholestatic(45.9%), hepatocellular(28.6%) and mixed(25.5%) DILD. In non-aged group, the percentage of above types was 39.3%, 34.8% and 25.8% respectively, with no significant difference with aged group. **Conclusion** Due to highly cholestatic icteric occurrence and sporadic liver failure of DILI in the elderly, it is necessary to prevent drug hepatotoxicity. We recommend to increase vigilance during pre-clinical drug option, especially for Chinese herbs, antibiotics and analgesics/antipyretics. Regular monitoring liver functions during administration is one of the effective preventive measures.

【Key words】 aged; drug-induced liver injury; liver failure; clinical study

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是指药物本身或其代谢产物引起的肝损伤。老年人一方面因肝脏血流下降和体积减少, 肝脏清除功能

下降; 另一方面常常同时服用多种药物, 所以更易出现 DILI。本文对解放军 302 医院近 8 年来收治的 139 例老年 DILI 患者的临床特点做一回顾性分析。

1 对象与方法

1.1 对象

2003 年~2010 年共 8 年间解放军 302 医院住院的老年(年龄 ≥ 60 岁)DILI 患者 139 例(经肝穿证实者 21 例),男性 65 例,女性 74 例,平均年龄(66.2 ± 5.1)岁;对照组选取同期住院的中青年 DILI 患者 105 例(经肝穿证实者 18 例),男性 45 例,女性 60 例,平均年龄(38.8 ± 11.5)岁。DILI 的诊断标准^[1]为:(1)发病后 1 年内有明确的用药史;(2)初发症状包括乏力、纳差、恶心、呕吐、发热、皮疹、瘙痒和黄疸等;(2)外周血中嗜酸粒细胞大于 6%;(3)有肝内胆汁淤积或肝实质细胞损伤的病理或临床征象;(4)巨噬细胞或者淋巴细胞转化实验阳性;(5)各型肝炎病毒标志,巨细胞病毒,EB 病毒均阴性,并且排除酒精性肝病、脂肪肝、遗传代谢肝病、自身免疫性肝病和其他不明原因的肝病伤;(6)偶然再次用药后又发生肝损伤。上述标准中 1 加上 2~6 中任何两项即可考虑 DILI。

1.2 临床分型

参照国际共识意见分类标准^[2,3],将 DILI 分为 3 种类型:(1)肝细胞型:其临床生化的诊断标准为血清丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)升高超过正常上限的两倍,而血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)正常,或者 ALT/ALP ≥ 5 。(2)胆汁淤积型:其临床生化特点为血清 ALP 超过正常值上限的 2 倍,血清 ALT 正常,或者同期 ALT/ALP ≤ 2 。(3)混合性肝损伤:血清 ALT 和 ALP 活性同时升高,其中 ALT 水平必须超过正常值的 2 倍,ALT/ALP 在 2~5 之间。

1.3 方法

回顾性查阅住院病历,根据病史记录患者用药时间及停药后的临床表现、体征、肝功能实验、血常规、嗜酸粒细胞计数、病原体检查作为本研究的统计学依据。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 13.0 进行统计学分析,计数资料用率或者构成比表示,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用秩和检验比较各组药物性肝损伤的肝功能指标。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 引起 DILI 的药物种类

在我院可引起 DILI 的药物主要有 14 种,占前 5 位的分别是中药、解热镇痛药、抗生素、心血管药物和抗结核药物。老年组前 5 位分别是中药、抗生素、解热镇痛药、心血管药和抗结核药物;而中青年组是中药、解热镇痛药、抗生素、抗结核药和甲状腺功能亢进药,引起 DILI 的药物在两组之间有明显的不同($P = 0.010$)。在两组之间中草药所致的 DILI 中,老年人主要为治疗风湿、类风湿性关节炎、骨关节痛、银屑病、糖尿病的等中草药为主,而中青年组以减肥、美容或降脂中药为主(表 1)。

2.2 各组之间的临床特征

与中青年组相比,老年 DILI 患者在性别比例、ALT 水平、总胆红素(total bilirubin, TBIL)水平、黄疸发生率、嗜酸细胞阳性率和肝衰竭发生率上均无统计学差异;而 γ -谷氨酰胺转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)治愈者平均住院时间,老年组较中青年组均有明显升高,差异有统计学意义(表 2)。

表 1 引起药物性肝损伤的药物种类
Table 1 Drug species inducing liver injuries

(%)

排序	所有患者	老年组	中青年组
1	中药(36.9)	中药(31.7)	中药(43.8)
2	解热镇痛药(14.8)	抗生素(13.7)	解热镇痛药(18.1)
3	抗生素(13.5)	解热镇痛药(12.2)	抗生素(13.3)
4	心血管药物(7.8)	心血管药物(11.5)	抗结核药(6.7)
5	抗结核药(6.6)	抗结核药(6.5)	甲状腺功能亢进药(4.8)
6	甲状腺功能亢进药(3.7)	降脂药(5.0)	心血管药物(2.9)
7	降糖药(3.3)	降糖药(4.3)	保健食品(1.9)
8	降脂药(2.9)	保健食品(2.9)	化疗药(1.9)
9	保健食品(2.5)	化疗药(2.9)	减肥药(1.9)
10	化疗药(2.5)	甲状腺功能亢进药(2.9)	降糖药(1.9)
11	神经系统药物(2.0)	抗过敏药物(2.2)	神经系统药物(1.9)
12	抗过敏药物(1.6)	前列腺药(2.2)	抗过敏药物(1.0)
13	前列腺药(1.2)	神经系统药物(2.2)	降脂药(0.0)
14	减肥药(0.8)	减肥药(0.0)	前列腺药(0.0)

表 2 两组之间的临床特征
Table 2 Clinical features of two groups

项目	老年组 (n=139)	中青年组 (n=105)
男/女	65/74	45/60
实验室检查		
ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$)	588.4 $\pm$ 465.8	656.4 $\pm$ 562.5
TBIL(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	183.4 $\pm$ 154.4	201.5 $\pm$ 155.9
ALP(U/L, $\bar{x} \pm s$)	194.5 $\pm$ 133.3	167.4 $\pm$ 112.7
GGT(U/L, $\bar{x} \pm s$)	176.3 $\pm$ 269.5	202.9 $\pm$ 236.5*
黄疸发生率(%)	82.0	77.1
嗜酸细胞阳性率(%)	18.4	16.2
肝衰竭发生率(%)	2.9	4.8
治愈者平均住院时间(d)	32.5 $\pm$ 23.2	23.9 $\pm$ 11.6*

注: ALT: 丙氨酸氨基转移酶; TBIL: 总胆红素; ALP: 碱性磷酸酶; GGT: γ -谷氨酰胺转氨酶。与老年组比较, * $P < 0.05$

2.3 各组 DILI 的分型

老年 DILI 的分型依次为胆汁淤积型 (45.9%)、肝细胞型 (28.6%) 和混合型 (25.5%), 中青老年组分别为 39.3%、34.8% 和 25.8%, 二者差异无统计学意义 ($P=0.590$)。

2.4 DILI 从用药到发病时间

如表 3 所示, 通过比较两组从用药到发病时间发现, 老年肝病组用药到发病时间不清楚者占 18.0%, 而中青年组为 1.9%; 超过 31 d 或者以上发病者, 老年人为 40.3%, 中青年组为 36.2%, 二者有统计学差异 ($P=0.000$)。

表 3 药物性损伤从用药到发病的时间比较
Table 3 Onset of drug-induced injury after medicine administration in two groups (%)

发病时间	老年组(n=139)	中青年组(n=105)
不清楚	18.0	1.9
7d 内发病	18.7	20.0
14d 内发病	10.8	15.2
30d 内发病	12.2	26.7
31d 或者以上	40.3	36.2

3 讨论

本研究发现, 老年人的 DILI 有以下特征: (1) 女性多见; (2) 从用药到发病时间不明的病例多见; (3) 发病前常有长期的用药史; (4) 胆汁淤积型常见; (5) GGT 明显升高; (6) 发病后恢复慢, 住院时间长; (7) 有一定的肝衰竭发生率。这与文献研究一致^[4,5]。

引起 DILI 的药物可以分为 3 大类。(1) 中药居首。国内报道中药引起的急性肝损伤约占老年 DILI 的 30%~32%^[6], 本文的发病率为 31.7%, 是老年 DILI 的首要病因。由于老年人普遍认为中草药效果好, 不良反应小, 另一方面某些媒体常常夸大中药

的疗效, 因此, 老年人中药导致 DILI 的发生几率增大。导致老年人 DILI 的中药主要为治疗风湿、类风湿性关节炎、骨关节痛、银屑病、糖尿病等中草药, 而中青年组常常是减肥、美容或降脂中药, 与陈穗等^[7]的研究一致。(2) 第二位是抗生素, 主要见于大环内酯类、喹诺酮类以及抗真菌类药物尤其是慢性感染、长期用药的病例^[7]。(3) 第三位是解热镇痛药。随着人们生活水平的提高, 镇痛药引起老年 DILI 可能会呈逐渐上升的趋势^[7], 应该引起广大医务人员的注意。非甾体类消炎类药物在老年人中广泛应用, 如肠溶阿司匹林, 但引起 DILI 少见, 可能与该类药物长期使用, 代谢所产生的致毒性代谢产物在体内蓄积甚少有关^[3]。西方国家引起的 DILI 依次是对乙酰氨基酚、抗生素、非甾体类消炎药、他汀类药物、异烟肼和中药, 与国内有所差异, 可能与文化背景及生活水平不同有关^[3]。

目前引起 DILI 的机理尚不清楚, 一般分为免疫介导和非免疫介导的机制 (亦可以称为过敏性或者非过敏性 DILI)^[3]。免疫介导的 DILI, 潜伏期较短, 常常是 1~6 周, 临床上会表现为发热、皮疹、嗜酸粒细胞增多、自身抗体或平滑肌抗体阳性, 严重者发生 Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮松解、粒细胞和血小板减少或者溶血性贫血; 再用药会出现肝损伤。非免疫介导的药物性肝损伤的潜伏期长, 一般为 1~12 个月, 再用药可能不出现不良反应。认识发病机制的不同有利于明确导致 DILI 的药物。

我们报道的老年 DILI 以淤胆型为主, 而国内有研究报道以肝细胞型为主^[6,8]。造成这些差异的原因主要是: (1) 医院的收治病种不同造成用药的差异, 从而导致 DILI 的临床类型不同。我院系肝病专科医院, 病种与综合医院明显不同。(2) 所分析的病例范围不同。本研究统计的病例以住院患者为主, 未统计门诊较轻患者。住院患者多出现尿黄, 眼黄等胆红素明显升高的较严重情况时才会住院, 因此可能会导致淤胆型 DILI 比例增加。

老年 DILI 与中青年 DILI 的不同点有: (1) 老年 DILI 住院时间偏长, 这是老年人肝脏血流下降和体积减少等生理特点所决定。(2) 老年 DILI 从用药到发病的时间不清楚者所占比例较高, 主要与老年人合并用药数量多、用药时间长、部分老年人就诊次数偏少有关。

由于 DILI 患者会发生肝衰竭, 导致死亡, 因肝衰竭导致肝脏移植的病例无论国内还是国外均不在少数, 所以 DILI 患者应该及时进行治疗, 主要的治疗包括: (1) 停用可疑药物; (2) 保肝、降酶、降

黄治疗: 给予甘草酸制剂、谷胱甘肽和熊去氧胆酸; (3)严重的患者有时候需要强化治疗, 如给予激素, 新鲜冷冻血浆或者血浆置换等。

总之, 导致 DILI 的药物中药占首位; 老年与中青年患者 DILI 均以胆汁淤积型为主, 有少数患者可发展为肝衰竭; 老年患者临床治愈时间长; 建议对中药、抗生素、解热镇痛药等易导致肝损伤的药物慎重选用; 预防措施之一是用药后要定期检测肝功能的变化。

【参考文献】

- [1] 许建明. 急性药物性肝损伤诊治建议(草案)[J]. 中华消化杂志, 2007, (11): 765-767.
- [2] Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting[J]. J Hepatol, 1990, 11(2): 272-276.
- [3] Verma S, Kaplowitz N. Diagnosis, management and prevention of drug-induced liver injury[J]. Gut, 2009, 58(11): 1555-1564.
- [4] Onji M, Fujioka S, Takeuchi Y, *et al.* Clinical characteristics of drug-induced liver injury in the elderly[J]. Hepatol Res, 2009, 39(6): 546-552.
- [5] Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity[J]. N Engl J Med, 2006, 354(7): 731-739.
- [6] 周 丹, 孟祥伟, 徐长研, 等. 老年急性药物性肝损伤 264 例临床研究[J]. 中国老年学杂志, 2006, 26(10): 1327-1329.
- [7] 陈 穗, 罗学胜, 陈开明. 老年人药物性肝炎 92 例临床分析[J]. 中国综合临床, 2008, 24(z1): 17-18.
- [8] 邵 颖, 李均嬗, 谭漫红, 等. 老年人急性药物性肝损伤临床特点分析[J]. 中华老年医学杂志, 2011, 30(5): 410-412.

(编辑: 任开环)

· 启 事 ·

《实用老年医学》征订、征稿启事

《实用老年医学》是以实用为主、面向基层、指导临床、理论联系实际、普及与提高相结合的综合性老年医学杂志, 由江苏省老年医学研究所主办。主要内容有老年医学的基础理论、临床医疗、预防保健及流行病学等方面的论著、基础与临床、讲座综述、经验交流、病例报告等。每期辟有专题论坛, 聘请国内有关专家学者撰稿, 较集中地反映老年医学在各个领域的新理论、新技术、新进展, 适合从事老年医学及医疗保健工作的医务人员阅读, 深受广大读者欢迎。多次获得江苏省、华东地区、全国优秀科技期刊奖, 并被中国科技部评为中国科技论文统计源期刊, 中国科技核心期刊, 中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊, 为波兰哥白尼索引(IC)收录期刊, 美国化学文摘(CA)收录期刊、美国乌利希期刊指南(UPD)收录期刊以及俄罗斯全俄科学技术信息研究所(VINTI)数据库收录期刊。

《实用老年医学》为双月刊, 大 16 开本, 88 页, 每期定价 8.00 元, 全年 48.00 元。中国标准连续出版物号: ISSN1003-9198, CN32-1338/R。欢迎各单位及个人到当地邮局订阅, 邮发代号 28-207。

编辑部地址: 南京市珞珈路 30 号

邮编: 210024

电话: 025-86632917

邮箱: sylnyx@126.com

投稿网址: www.sylnyx.com