·临床研究·

老年人药物性肝损伤的临床特点分析

陈杰,范作鹏,梁姗,仇丽霞,聂巍,杨海霞,林伟,张晶*,胡中杰*
(首都医科大学附属北京佑安医院丙肝与中毒肝病科,北京 100069)

【摘 要】 **目的** 分析老年性药物性肝损伤(DILI)患者的临床特征。**方法** 回顾性分析2011年1月至2013年12月期间在我院住院治疗的DILI患者528例的临床资料。按年龄分为两组:老年组(>60岁,$n=132$)和非老年组(≤60岁,$n=396$)。比较两组患者间的临床特征、生化学指标和治疗效果。采用SPSS 16.0软件进行数据处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用t检验。计数资料以百分率表示,组间比较采用χ^2检验。**结果** 老年组中女性患者比例显著低于非老年组(58.3% *vs* 73.4%,$P<0.05$)。导致DILI的药物中,中草药(含中成药)占首位,化学药物以非甾体类抗炎药、抗生素和降压药多见。老年组患者治疗前的血清总蛋白[(62.8±7.6) *vs* (64.6±8.5)g/L]和白蛋白水平[(35.9±4.6) *vs* (38.0±5.2)g/L]显著低于非老年组($P<0.05$)。老年组患者的治疗总有效率显著低于非老年组(91.7% *vs* 97.0%,$P<0.05$)。**结论** 中草药(含中成药)是致老年患者DILI的主要药物,老年与中青年DILI患者的临床表现类似。中青年DILI患者的临床疗效优于老年患者。

【关键词】 老年人;肝炎,慢性,药物性;疾病特征;临床特点
【中图分类号】 R575; R592 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.08.134

Clinical characteristics of drug-induced liver injury in elderly patients

CHEN Jie, FAN Zuo-Peng, LIANG Shan, QIU Li-Xia, NIE Wei, YANG Hai-Xia, LIN Wei, ZHANG Jing*, HU Zhong-Jie*
(Department of Hepatitis C & Toxic Liver Diseases, Beijing You'an Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

【**Abstract**】 **Objective** To analyze the clinical characteristics of the elderly patients with drug-induced liver injury (DILI). **Methods** Clinical data of the 528 DILI patients in our hospital from January 2011 to December 2013 were collected and retrospectively analyzed. The patients were divided into aged group (>60 years old, $n=132$) and non-aged group (≤60 years old, $n=396$). Clinical features, biochemical indices and treatment outcomes were compared between the 2 groups. SPSS statistics 16.0 was used to analyze the data. The measurement data were expressed as mean±standard deviation ($\bar{x}\pm s$), and Student's t test was employed for the comparison between groups. Enumeration data were expressed as percentage, and inter-group comparison was carried out with Chi-square test. **Results** The proportion of females was significantly lower in the aged group than the non-aged group (58.3% *vs* 73.4%, $P<0.05$). Chinese herbal medicine (including Chinese patent medicine) ranked first in the drugs causing DILI. And for the chemical agents, non-steroid anti-inflammatory drugs, antibiotics and hypotensors were the most common. Before the treatment, the serum levels of total protein (TP) and albumin (ALB) of aged group were significantly lower than those of non-aged group [(62.8±7.6) *vs* (64.6±8.5)g/L, (35.9±4.6) *vs* (38.0±5.2)g/L, both $P<0.05$]. The total effective rate was obviously lower in the aged group than in the non-aged group (91.7% *vs* 97.0%, $P<0.05$). **Conclusion** Chinese herbal medicines (including Chinese patent medicine) are the main drugs causing DILI in the elderly patients. Though the clinical manifestations are similar between the aged and young- and middle-aged patients, the clinical outcomes are better in the latter.

【**Key words**】 aged; hepatitis, chronic, drug-induced; genius morbi; clinical characteristics
This work was supported by the Tianqing Liver Diseases Research Fund of Chinese Foundation for Hepatitis Prevention and Control (TQGB20140052), *the Special Project of Capital Clinical Characteristic Application Research* (Z121107001012086), *and the You'an Liver Diseases and AIDS Research Fund* (YNKT20160016).
Corresponding author: *ZHANG Jing*, *E-mail*: *drzhangjing@126.com*; *HU Zhong-Jie*, *E-mail*: *yfcyt@139.com*

收稿日期:2017-04-23;**修回日期**:2017-05-25
基金项目:中国肝炎防治基金会天晴肝病研究基金(TQGB20140052);首都临床特色应用研究专项(Z121107001012086);佑安肝病艾滋病基金(YNKT20160016)
通信作者:张晶,E-mail:drzhangjing@126.com;胡中杰,E-mail:yfcyt@139.com

随着年龄的增长,老年人肝脏功能逐渐退化,肝脏的酶活性也随之降低,而心、脑血管等慢性疾病的患病率增高,需要长年服用各类药物[1]。老年人对膳食添加剂及中草药制剂的使用量也较多,更易发生药物性肝损伤(drug-induced fiver injury, DILI)[2,3]。我们分析了首都医科大学附属北京佑安医院老年 DILI 患者的临床资料,对致肝损害药物的种类、临床特点及疗效作一总结。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2011 年 1 月至 2013 年 12 月期间在我院住院治疗的 DILI 患者 528 例的临床资料。DILI 诊断采用 2015 年中华医学会肝病学分会《DILI 诊治指南》的诊断标准[4,5],采用 Roussel Uclaf 因果关系评价法(Roussel Uclaf causality assessment method, RUCAM)量表进行因果关系评分,评分≥6 分的患者纳入本研究。排除标准:(1)甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、巨细胞病毒、EB 病毒、或艾滋病病毒等感染;(2)自身免疫性、遗传代谢性、脂肪性或酒精性肝病;(3)恶性肿瘤;(4)吸毒。按年龄分为两组:老年组(>60 岁,$n=132$)和非老年组(≤60 岁,$n=396$)。

1.2 方法

搜集患者人口学特征、基础疾病、用药种类、主要症状和体征、实验室检查、并发症、转归等信息。依据国际医学科学组织理事会(Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS)建立的判断标准[5]和病程分别对 DILI 进行分型。慢性 DILI 定义为:DILI 发生 6 个月后,血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)及总胆红素(total bilirubin, TBIL)仍持续异常,或存在门静脉高压或慢性肝损伤的影像学和组织学证据。

疗效判断标准:(1)治愈:临床症状、体征完全消失或明显改善,胆红素、丙氨酸氨基转移酶、γ-谷氨酰转移酶、碱性磷酸酶等肝功能指标降至正常范围;(2)好转:临床症状好转,肝功能指标较前下降,并低于正常上限的 2 倍以下;(3)未愈:症状体征无改善,肝功能指标改善不明显或病情加重,其中自动出院病例判断为无效;(4)死亡:住院期间死亡[6]。总有效率=(治愈例数+好转例数)/总例数。

1.3 统计学处理

应用 Epidata 软件建立数据库[7],采用 SPSS 16.0 软件进行数据处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况

老年组中女性患者比例显著低于非老年组(58.3% *vs* 73.4%),差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组患者其他指标差异无统计学意义,详见表 1。

2.2 两组患者致 DILI 药物情况比较

老年组和非老年组中,由中草药(含中成药)引起 DILI 者分别为 61 例(46.2%)和 194 例(49.0%),由化学药物引起 DILI 者分别为 48 例(36.4%)和 131 例(33.1%),由中草药(含中成药)和化学药物同时使用引起 DILI 者分别为 11 例(8.3%)和 36 例(9.1%),两组比较,引起 DILI 的用药情况间差异无统计学意义($P>0.05$)。化学药物具体应用情况如表 2 所示。

2.3 临床症状和体征

老年组患者恶心的发生率显著低于非老年组(30.3% *vs* 41.9%),差异具有统计学意义($P<0.05$;表 3)。

表 1 两组患者一般情况比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

Item	Aged group ($n=132$)	Non-aged group ($n=396$)	P value
Gender(male/female, n/n)	55/77	120/276	0.016
Classification according to CIOMS[n(%)]			0.128
Hepatocellular	46(34.8)	176(44.4)	
Cholestatic	47(35.6)	112(28.3)	
Mixed	39(29.5)	108(27.3)	
Classification according to course of disease[n(%)]			0.054
Acute	118(89.4)	326(82.3)	
Chronic	14(10.6)	70(17.7)	

CIOMS: Council for International Organizations of Medical Sciences

表2 两组患者致DILI的化学药物情况比较

Table 2 Comparison of chemical drugs that caused DILI between two groups [n(%)]

Chemical drug	Aged group (n=132)	Non-aged group (n=396)
Non-steroid anti-inflammatory drug	11(8.3)	32(8.1)
Amidepyrini or its compound	3(2.3)	6(1.5)
Acetaminophen or its compound	2(1.5)	14(3.5)
Ibuprofen	1(0.8)	4(1.0)
Loxoprofen	1(0.8)	1(0.3)
Ibuprofen and codeine	1(0.8)	0(0.0)
Celecoxib	1(0.8)	0(0.0)
Aspirin	1(0.8)	0(0.0)
Nimesulide	1(0.8)	5(1.3)
Others	0(0.0)	2(0.5)
Antibiotic	11(8.3)	28(7.1)
2nd or 3rd generation cephalosporin	4(3.0)	5(1.3)
Penicillin/semisynthetic penicillin	2(1.5)	4(1.0)
Levofloxacin	2(1.5)	3(0.8)
Moxalactam	1(0.8)	0(0.0)
Ornidazole	1(0.8)	0(0.0)
Clarithromycin	1(0.8)	1(0.3)
Others	0(0.0)	15(3.8)
Hypotensor	7(5.3)	13(3.3)
Amlodipine	4(3.0)	3(0.8)
Fosinopril	1(0.8)	0(0.0)
Telmisartan	1(0.8)	1(0.3)
Metoprolol	1(0.8)	0(0.0)
Others	0(0.0)	9(2.3)

2.4 两组患者治疗前生化指标比较

老年组患者的总蛋白(total protein,TP)和白蛋白(albumin,ALB)显著低于中青年组,差异均具有统计学意义($P<0.05$;表4)。

2.5 两组患者临床转归比较

老年组和非老年组中,治愈者分别为17例(12.9%)和40例(10.1%),好转者分别为104例(78.8%)和344例(86.9%),未愈者分别为5例(3.8%)和10例(2.5%),死亡者分别为6例(4.5%)和2例(0.5%)。老年组患者的治疗总有效率显著低于非老年组(91.7% *vs* 97.0%),差异具有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨 论

DILI的易感性随年龄增长而增加。有相关研究证实老年人在应用异烟肼、利福平、阿莫西林、克拉维酸钾等药物时,发生DILI的风险远高于中青年人,因此在DILI的防治中尤其要重视老年DILI[8,9]。既往研究认为,DILI的女性发病率高于男性,本研究病例中的老年女性患者也多于男性(女/男:77/55),但与非老年组患者比较(女/男:276/120),老年组女性患者所占比例显著降低($P<0.05$),提示随着年龄的增加,男性发生DILI的风险可能增加。

在本次调查的病例中,由于中草药(含中成药)引起的急性DILI占46.2%,是导致老年人DILI的最重要原因,与国内文献报道基本相符[10]。这与传统上对中草药(含中成药)的错误认识有关,既往认为中草药(含中成药)安全性较好、毒副作用少,这种认识增加了引起DILI的风险,我们认为在使用中草药时,应重视对肝功能的监测与定期随访[11]。本研究显示,在化学药物中,由非甾体类抗炎药的应用导致DILI者最多,国外相关研究也认为非甾体抗炎药是导致急性DILI的最常见药物[12,13]。因此建议老年人应严格按医嘱用药,切勿凭自身经验滥用非甾体类抗炎药。

表3 两组患者临床症状和体征比较

Table 3 Comparison of the clinical symptoms and signs between two groups [n(%)]

Item	Aged group (n=132)	Non-aged group (n=396)	χ^2	P value
Fatigue	92(69.7)	284(71.7)	0.197	0.657
Aversion to greasy meal	28(21.2)	79(19.9)	0.098	0.755
Anorexia	92(69.7)	259(65.4)	0.819	0.366
Nausea	40(30.3)	166(41.9)	5.614	0.018
Vomit	16(12.1)	61(15.4)	0.857	0.355
Arthralgia	1(0.8)	6(1.5)	0.686	0.443
Pain of liver region	3(2.3)	12(3.0)	0.771	0.458
Dark urine	97(74.0)	287(72.5)	0.123	0.726
Light Coloration of Stool	8(6.1)	23(5.8)	0.009	0.925
Cutaneous or sclera icterus	106(80.3)	290(73.2)	2.640	0.104
Erythra	3(2.3)	21(5.3)	2.095	0.148
Skin pruritus	14(10.6)	45(11.4)	0.057	0.811
Hepatosplenomegaly	4(3.0)	4(1.0)	2.708	0.112

表 4 两组患者治疗前生化指标比较

Table 4 Comparison of biochemical parameters before treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Aged group (n = 132)	Non-aged group (n = 396)	t	P value
ALT(U/L)	661.8 ± 640.8	783.7 ± 727.1	−1.717	0.087
AST(U/L)	583.6 ± 992.9	538.3 ± 550.3	0.656	0.512
TBIL(μmol/L)	159.9 ± 152.3	157.3 ± 157.3	0.746	0.864
DBIL(μmol/L)	76.8 ± 71.4	77.5 ± 75.6	−0.094	0.925
GGT(U/L)	279.4 ± 196.6	241.1 ± 253.1	1.584	0.114
ALP(U/L)	182.6 ± 120.8	186.1 ± 165.9	−0.222	0.825
CHOL(mmol/L)	5.2 ± 4.8	5.1 ± 5.0	0.169	0.866
CHE(U/L)	5755.1 ± 5130.8	6111.9 ± 6983.9	−0.538	0.591
TP(g/L)	62.8 ± 7.6	64.6 ± 8.5	−2.082	0.038
ALB(g/L)	35.9 ± 4.6	38.0 ± 5.2	−3.950	0.000
PT(s)	14.0 ± 7.5	13.2 ± 5.1	1.346	0.179

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; TBIL: total bilirubin; DBIL: direct bilirubin; GGT: gamma-glutamyl transpeptidase; ALP: alkaline phosphatase; CHOL: cholesterol; CHE: cholinesterase; TP: total protein; ALB: albumin; PT: prothrombin time

老年人 DILI 往往起病隐匿,临床表现缺乏特异性。本组研究结果显示,老年人 DILI 的常见临床表现依次为:皮肤巩膜黄染(80.3%)、尿黄(74.0%)、乏力(69.7%)和食欲减退(69.7%),与非老年组患者的各表现差异无统计学意义(P > 0.05)。本研究结果表明,老年患者入院时的 TP 和 ALB 更低,这可能与老年人身体机能下降、肝脏合成功能减退有关。

两组患者绝大部分预后良好,但老年组患者的治疗总有效率显著低于非老年组(91.7% *vs* 97.0%),差异具有统计学意义(P < 0.05)。老年人肝脏多存在退行性改变,肝实质细胞数量减少、体积缩小,从而使老年人肝脏合成蛋白的能力下降。加之老年患者往往合并多种慢性疾病,发生肝损伤后恢复困难,故而临床治疗效果较中青年患者差[14,15]。

总之,临床医师在用药前应严格掌握用药指征,结合患者的年龄和基础疾病,慎重选择药物,避免滥用。在老年人药物治疗期间还应密切监控肝功能,及时调整治疗方案和处理不良反应,避免 DILI 发生。

【参考文献】

[1] 张颖, 张赣生, 保志军, 等. 中国老年人急性药物性肝损伤 879 例临床荟萃分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2013, 12(6): 434 – 437. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2013.00108.
Zhang Y, Zhang GS, Bao ZJ, *et al*. Acute drug-induced liver injury in 879 elderly Chinese: a meta-analysis[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2013, 12(6): 434 – 437. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2013.00108.

[2] 马婷婷, 范鹰, 张一娜, 等. 他汀类降脂药致肝损害的诊断研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(9): 717 – 720. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.09.171.
Ma TT, Fan Y, Zhang YN, *et al*. Advances in diagnosis of statin-induced liver injury[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(9): 717 – 720. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.09.171.

[3] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases[J]. J Hepatol, 2009, 51(2): 237 – 267. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.

[4] Danan G, Beniehou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs — Ⅰ. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries[J]. J Clin Epidemiol, 1993, 46(11): 1323 – 1330. DOI: 10.1016/0895-4356(93)90101-6.

[5] 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(11): 810 – 820. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.11.004.
Group of Drug-induced Liver Diseases, Chines Society of Hepatology, CMA. Diagnosis and treatment guideline on drug-induced liver injury[J]. Chin J Hepatol, 2015, 23(11): 810 – 820. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.11.004.

[6] 任张青, 王进海, 李浩, 等. 药物性肝损伤临床特征及预后多学科专家共识[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(8): 1257 – 1263. DOI: 10.11569/wcjd.v24.i8.1257.
Ren ZQ, Wang JH, Li H, *et al*. Multidisciplinary expert consensus on clinical features and prognosis of drug-induced liver injury[J]. World Chin J Digestol, 2016, 24(8): 1257 – 1263. DOI: 10.11569/wcjd.v24.i8.1257.

[7] 范作鹏, 聂巍, 梁珊, 等. 北京地区药物性肝衰竭临床特点分析[J]. 北京医学, 2015, 37(9): 846 – 849. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2015.9.009.
Fan ZF, Nie W, Liang S, *et al*. Clinical characteristics of patients with drug-induced liver failure in Beijing[J]. Beijing Med J, 2015, 37(9): 846 – 849. DOI: 10.15932/j.0253-9713.2015.9.009.

[8] Fountain FF, Tolley E, Chrisman CR, *et al*. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic[J]. Chest, 2005, 128(1): 116 – 123. DOI: 10.1378/chest.128.1.116.

[9] Lucena MI, Andrade Pd, Kaplowitz N, *et al*. Determinants of the

clinical expression of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity: a prospective series from Spain[J]. Hepatology, 2006, 44(4): 850-856. DOI: 10.1002/hep.21324.

[10] 范振平, 张义敏, 刘毅, 等. 老年药物性肝损伤139例临床分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2012, 11(9): 678-681. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2012.00172.
Fan ZP, Zhang YM, Liu Y, *et al*. Drug-induced liver injury: clinical analysis of 139 elderly cases[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2012, 11(9): 678-681. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2012.00172.

[11] 明雅南, 刘晓琳, 茅益民. 药物性肝损伤发病机制研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2014, 17(6): 657-660. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2014.06.027.
Ming YN, Liu XL, Mao YM. The pathogenesis of drug-induced liver injury (DILI)[J]. J Pract Hepatol, 2014, 17(6): 657-660. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2014.06.027.

[12] Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, *et al*. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: long-term follow-up in a hepatotoxicity registry[J]. Hepatology, 2006, 44(6): 1581-1588. DOI: 10.1002/hep.21424.

[13] Bjornsson ES, Bergmann OM, Hjornsson HK, *et al*. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland[J]. Gastroenterology, 2013, 144(7): 1419-1425. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.006.

[14] Katarey D, Verma S. Drug-induced liver injury[J]. Clin Med (Lond), 2016, 16(Suppl 6): s104-s109. DOI: 10.7861/clinmedicine.16-6-s104.

[15] 陈杰, 梁珊, 范作鹏, 等. 慢性药物性胆汁淤积性肝病34例临床特点分析[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(4): 400-402, 406. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2017.04.020.
Chen J, Liang S, Fan ZP, *et al*. The clinical characteristics of patients with chronic drug induced cholesteric liver disease[J]. Chin J Diffic Compl Cas, 2017, 16(4): 400-402, 406. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2017.04.020.

(编辑: 吕青远)

·消 息·

《中华老年多器官疾病杂志》"临床病理讨论"栏目征稿

临床病理讨论(Clinicopathological Conference,CPC)是临床实践中的一个重要环节,是多个学科合作对患者进行个体化诊治的一种形式,尤其对于一些疑难和罕见病例更为重要。综合患者的临床表现、实验室检查、影像学检查和病理检查等各项结果,一方面可以明确疾病的诊断并制定治疗方案,使患者受益,另一方面亦有利于为临床医师提供更好的经验和更开阔的思路,提高医师的诊疗能力。一篇好的临床病理讨论,往往是教科书上找不到的活教材,也是其他文体难以取代的好形式。

"临床病理讨论"一直以来都是本刊的一个特色栏目,深受广大读者喜爱。所刊登的一般多为回顾性的病例讨论与总结,旨在总结经验、吸纳教训和传播知识。在工作实践中,我们根据广大读者和作者的建议,对临床病理讨论文章的格式进行了调整。(1)作者在文题下署名(而非仅在文末注明由何人整理),**作者拥有本文的著作权**。(2)文章正文为中文,正文前有言简意赅的中英文摘要。**论文性质等同于本刊"论著"**。(3)所选病例可以是疑难、罕见病例,也可以是诊断明确、但病情危重或有诸多并发症、治疗上甚为棘手的病例,亦可为其他对临床实践有指导或提示意义的病例。

本刊热忱欢迎广大专家学者为本刊撰写或推荐相关稿件。

具体格式请参考本刊近期发表的"临床病理讨论"文章。

地址: 100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部
电话: 010-66936756
网址: www.mode301.cn
E-mail: zhlndqg@mode301.cn