

药源性肝病

鱼爱和, 戴 芸(中国人民解放军第 261 医院, 北京 100094)

摘要 目的:介绍药源性肝病的一般情况、发病机制、诊断和预防。**方法:**检索有关资料,进行汇总与综述。**结果:**药源性肝病面临的重大问题是临床用药安全;其发病机制分为药物本身引起的肝损害与机体对药物的变态或特异质反应引起的肝损害;临床诊断上需与其他原因引起的肝病区别开来;预防要严格掌握用药指征,密切观察。**结论:**重视“药物警戒”将可能会减少药源性疾病的发生。

关键词 药源性肝病;发病机制;诊断;预防

中图分类号:R969.3

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2003)02-0071-03

肝脏是药物在体内生物转化和代谢最主要的场所,大多数药物在肝脏内经生物转化排出体外。药源性肝病(drug induced liver disease,简称药肝)是指药物直接引起的肝损害,或由药物因其他因素间接引起的肝损害。近年来随着药物品种的增加,药源性肝病的发生率也随之增加。据统计药源性肝病的发生率仅次于皮肤、黏膜损害和药物热;药源性肝病可占所有住院黄疸患者的2%~5%,急性肝炎住院患者的10%。在美国,药源性肝病是急性肝功能衰竭的最主要原因,总计占其1/3~1/2的病例^[1]。

药源性肝病的临床和病理表现变化较多,易被忽视和误诊,值得我们认真学习和探讨。本文就药源性肝病的一般情况,发病机制,诊断及预防问题予以综述,以对其有更深入的了解。

1 药源性肝病的概述

1.1 药源性肝病的种类

药源性肝病涵盖了所有类型的急性和慢性肝胆疾病(见表1)。一种药物引起的肝损害可能不止一个种类的表现;有时会出现肝炎、胆汁淤积等重叠现象。肝毒性是大多数新药退出市场的主要原因。

表1 药源性肝病的范畴及有关药物

疾 病	药 物
急性肝炎	异烟肼,对乙酰氨基酚
慢性肝炎	咪喃妥因,甲基多巴,双氯芬酸,米诺环素
急性淤胆	阿莫西林-克拉维酸,琥乙红霉素,舒林酸,氯丙嗪
混合型肝炎/淤胆或非典型肝炎	苯妥英,磺胺类
慢性淤胆	氯丙嗪
纤维变性/肝硬化	甲氨蝶呤
肝囊肿	丙戊酸,反式核苷转录酶抑制剂
门静脉栓塞性疾病	白消安,环磷酰胺

1.2 引起肝损害的常见药物

在所有药物中,抗生素占药源性肝损害的首位,可达15%~34%。大环内酯类抗生素引起胆汁淤积型肝炎的黄疸最常见。由于这类药物系红霉素衍生物,具有相同的特定化学结构,可能具有类似的致敏性;新一代大环内酯有关肝毒性的报道也屡见不鲜^[2]。对乙酰氨基酚为替代乙酰水杨酸的解热镇痛药,常制成各种制剂以非处方药出售,是家庭常备药品之一。由于均为商品名,有时为增强疗效而联合用药,无意中导致患者过量服用对乙酰氨基酚,对乙酰氨基酚的常用剂量为每天4g,6g可致严重肝损害,10g可致死亡。服药4h后,如血浆中对乙酰氨基酚浓度大于200 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,60%有严重肝损害;

此浓度持续8h或以上会发生重症肝中毒,甚至死亡^[3]。新近研究发现^[4],在美国、澳大利亚和欧洲,对乙酰氨基酚用量过大,是发生肝脏毒性的最常见原因。在美国,每年因服用对乙酰氨基酚过量而看急诊的病人约为5.6万,住院病人约为2.6万,死亡约为450人;另外饮酒过量也可增加对乙酰氨基酚的肝脏毒性。美国FDA最近(2002年10月)要求生产厂家修改药品说明书,明确标明过量应用对乙酰氨基酚可导致肝脏毒性反应;哪些药品内含有对乙酰氨基酚,以避免同时服用。另外应减少其最大用量,因为相当一部分肝脏中毒病人,所用剂量似乎在安全范围内。20世纪80年代中期,酮康唑被认为是安全有效的抗真菌类药物,随着临床应用增多,

不良反应率增加,程度也较严重。据国外报道,口服酮康唑约有5%~10%的患者肝功能发生异常,一般发生在开始服药的2~26周间,女性患者发生率高出2倍于男性;我国已有发生严重肝坏死及死亡病例的报道^[5]。尼美舒利是选择性抑制环氧酶-2(COX-Ⅱ)的非甾体抗炎药,由于独特的药理作用机制,该药曾被认为安全性好,有发展前途。但在临床应用的几年中发现,尼美舒利可致严重的肝毒性反应,表现为潜伏期短,过敏性淤胆型损伤及迟发型特异性急性肝炎样反应。导致这种损害发生的作用机制似乎与服药剂量无关,因此这种危险较难预测,致使2002年欧洲有3个国家(芬兰、西班牙、土耳其)停止了销售^[6]。

中药曾被人们认为安全无毒而忽视了它的合理应用,近年来中药不良反应的报道日渐增多,引起了人们的高度警惕,北京地坛传染病院的邓氏对本院5年间收治的116例药源性肝损害进行了总结分析,资料显示引发肝损害的药物共57种,中药23种86例,占患者总数的74.14%,且死亡2例。其中治疗骨关节疾患的壮骨关节丸引发肝损害42例,约占中药总数的50%,临床诊断胆汁淤积型肝炎较多见。壮骨关节丸方剂中现今至少已发现有2味药(独活、淫羊藿)可致试验动物(大鼠和豚鼠)肝损害^[7]。

1.3 药源性肝病的一般表现

在临床药物引起的肝病中,占主导地位的是急性黄疸型肝炎和淤胆型肝炎。在药源性急性黄疸型肝炎患者中有大约10%的死亡率,临床一般表现为黄疸、血清转氨酶水平的显著增高。在严重的病例中有出血倾向、肝性脑病,此为急性肝坏死的征兆。淤胆型肝炎一般不威胁生命,临床表现为黄疸、血清碱性磷酸酶(ALP)明显升高、瘙痒等。淤胆型肝炎预后恢复得很慢,一般肝炎恢复期为数周,而淤胆型需数月,且彻底解决胆道疾病及胆汁性肝硬变的可能性很小。药源性肝炎的潜伏期不一,过敏性药肝的潜伏期较短(1月之内),一般药肝为1~2月,长者可为用药后0.5~2年,如双醋酚丁;有些甚至在用药3年后发现,如甲氨蝶呤。

2 药源性肝病的发病机制

药源性肝病根据其发病机制不同,分为药物本身所引起的中毒性肝损害和机体对药物的变态或特异质反应引起的肝损害。中毒性肝损害是药物或其代谢产物直接损害肝脏,药物损害肝脏程度与剂量有关;变态反应性肝损害为药物半抗原与肝细胞中

的大分子物质结合形成半抗原-载体复合物而获抗原性,引起药物变态反应,产生免疫性损害,变态反应及特异质的代谢异常即使在正常安全剂量范围内,也会引起强烈反应,此反应与药物剂量无关。某些药物发生的药源性肝病与两种发病机制均有关。

药物被人体吸收后进入肝脏,一般要经过两个阶段的代谢过程,第一步为氧化还原水解过程,第二步为结合过程。多数药物第一步反应在肝细胞微粒体的光面内质网处进行,此系由混合功能氧化酶系统催化各种类型的氧化反应,其中最主要的是细胞色素P450,经过反应,药物成为水溶性高、活性低的代谢产物。再通过结合反应分别与葡萄糖醛酸、硫酸、甲基、乙酰基、巯基、谷胱甘肽、甘氨酸、谷酰胺等基团结合,增加水溶性,有利于通过胆汁或尿液排出体外。药物结合反应的能力与药物本身和要结合的基团有关。由于机体遗传学上的变异,人类药酶系统的功能呈多态性分布,不同个体药物代谢存在差异,如细胞色素P450复合物同工酶缺陷,可使 β -受体阻滞剂,三环类抗抑郁剂与钙离子拮抗剂作用增强和时间延长,易发生不良反应。

某些药物在肝内经过细胞色素P450的作用,代谢转化为一些毒性产物,如亲电子基、自由基和氧基等。它们与蛋白质、核酸与脂质等高分子结合,干扰细胞代谢,破坏膜的完整性和膜的 Ca^{2+} -ATP酶系,使细胞内外环境钙的稳态破坏,最终造成肝细胞坏死。诸如对乙酰氨基酚、氟烷、呋喃妥因、阿霉素、异烟肼均为此类反应。异烟肼的肝毒性与基因、环境因素在过去已有许多研究。它是典型的人体特异质差异引起肝毒性的例子。异烟肼通过药酶乙酰化后产生异烟酸与乙酰肼,后者对肝脏直接产生毒性,而乙酰化的速率是由基因决定的。一项3000例患者的研究表明,慢乙酰化者肝损伤比率为1.4%,而快乙酰化者为0.5%,血中肼的浓度也是慢乙酰化者高。在环境因素中,利福平对异烟肼的代谢影响最大。利福平是一种作用很强的酶诱导剂,它通过刺激微粒体形成肼的速率而使血中肼含量增高^[8]。现将常见药物所致肝损害的机制列表如下(表2)。

3 药源性肝病的诊断与预防^[8]

药源性肝病有以下诊断指征。患者初发症状有发烧、皮疹、瘙痒等过敏现象;用药后1~4周内出现ALT(血清谷丙转氨酶)升高;胆红素升高;病例提示有肝内淤胆和肝实质细胞损害;再次应用相同药物时,又发生肝损害。在鉴别诊断中应当排除病毒性

肝炎,胆道梗阻,巨细胞病毒、EB 病毒的感染除外。不全引起的肝脏缺血相区别。也要与酒精性肝病、近期高血压病史合并心脏功能

表 2 药物致肝损害的机制

分类	药物
中毒性肝损害	四氯化碳,氟烷,四环素类,甲基睾丸酮,氯丙嗪,异烟肼,对乙酰氨基酚,呋喃妥因,阿霉素,甲基多巴,水杨酸类,双氯芬酸,布洛芬,萘普生
变态及特异质反应所致肝损害	异烟肼,氯丙嗪,氟烷,PAS,利福平,磺胺类,苯妥因,苯巴比妥,卡马西平,酮康唑,H ₂ 受体拮抗剂,钙离子拮抗剂,三环类抗抑郁剂,β受体阻滞剂,乙酰螺旋霉素,尼美舒利

对于药源性肝病的预防要严格掌握用药指征,禁止滥用或长期用药。有过敏史者更应谨慎用药。对原有肝脏疾病者,在用药前后检查肝功能的各项指标,注意观察并定期复查。

通过对药源性肝病的回顾与综述,使我们认识到,上市后药品的监测是安全用药最重要的环节。实际在临床中,我们常能看到患者服药后,出现单项谷丙转氨酶(ALT)增高,由于症状不明显不予处理,而忽视了可能产生的药源性肝病,这一数据可能远比报道的多得多。2000 年 WHO 国际药物监测中心提出了“药物警戒”的概念(pharmacovigilance),药物警戒是上市药品安全保障体系,其宗旨是对药物不良反应进行监测、评价和预防。药物警戒不同于传统的 ADR 监测,“警戒”就是要使医务工作者对严重不良反应更敏感,从而更迅速地采取预防及治疗的有效措施^[10,11],这正是我们的奋斗目标。

参考文献:

[1] Kaplowitz N. Regulatory implications of drug-induced liver disorders[J]. Drug safety. 2001,24(7): 483.

[2] 刘丽萍,贺承山,谢进. 大环内酯抗生素致肝损害 3 例及国内文献分析[J]. 药物流行病学杂志,1997, 6(1):20.
 [3] 孙定人,张小明,王士凡,等. 药物不良反应[M]. 北京:人民卫生出版社,1996,242.
 [4] 蒋鸿鑫. 美国 FDA 要求修改止痛药说明书[N]. 中国医学论坛报,2002,28(42):第 6 版.
 [5] 孙定人,张小明,王士凡等. 药物不良反应[M]. 北京:人民卫生出版社,1996,149.
 [6] 编辑部. 尼美舒利在 3 个欧洲国家停止销售[M]. 药物不良反应杂志,2002,4(4):230.
 [7] 邓培媛,傅琪. 116 例药源性肝损害分析[M]. 药物流行病学杂志,1998,7(3):142.
 [8] 陈季强,唐法娣. 药源性疾病[M]. 北京:人民卫生出版社,1997:198.
 [9] 高东宸,张丽雅. 药物不良反应监察指南[M]. 北京:中国医药科技出版社,1996,87.
 [10] 编辑部. pharmacovigilance 的定义是什么?[J]. 药物不良反应杂志,2001,3(3):211.
 [11] 杨宣斌,熊方武. “药警戒”的含义和具体行动[J]. 药物流行病学杂志,2002,11(2):98.

收稿日期:2002-10-02

双氯芬酸治疗腰源性腹痛 140 例

吕爱琴, 张德玉, 刘洋, 王栓保(中国人民解放军第 406 医院, 辽宁 旅顺 116041)

关键词 腰源性腹痛;双氯芬酸

中图分类号:R971+.1

文献标识码:A

文章编号:1006-0111(2003)02-0073-02

我院自 1997 年以来,应用口服双氯芬酸治疗腰源性腹痛 140 例,取得了满意的治疗效果,报告如下:

1 临床资料

本组 140 例,男性 22 例,女性 118 例,年龄 21~54 岁,病程最短 1 周,最长 5 年,腹痛部位多为脐

周及两侧中下腹部,大多表现为持续性疼痛阵发性加重(96 例),少数为持续性隐痛(28 例)或阵发性疼痛(16 例)。其中,有明显的腰部外伤或劳损病史的 55 例。体检无腹膜刺激症状,在脐周或两侧中下腹部均有明显的深压痛,77 例行腹部 B 超检查,35 例行胃肠钡餐透视检查,23 例行腹部 CT 检查,18 例行纤维结肠镜检查,均无异常发现。结合腰源

作者简介:吕爱琴(1954~),女,副主任药师。