

江苏地区药物性肝损伤回顾性分析

王若飞¹, 郝坤艳², 于乐成^{2*}

¹武警江苏省总队医院感染病科, 江苏 扬州 225003; ²南京中医药大学附属八一医院全军肝病中心, 江苏 南京 210002

[摘要] 目的:考察我国药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)文献数据的质量和存在问题,为规范DILI的诊治和改进DILI临床研究提供依据。方法:以2008—2017年间江苏省DILI文献为切入点,在万方、中国知网(CNKI)和PubMed数据库中使用“药物性肝损伤”和“drug-induced liver injury”及相关诊断名词检索和筛查江苏省发表的DILI文献,对文献类型、诊断方法和标准的异同、可疑伤肝药物等进行评估分析,考察数据质量,分析存在的问题。结果:共纳入符合分析条件的文献89篇,涉及5 289例患者。19篇文章采用R值进行临床分型,仅4篇使用了正确的R值计算方法。肝损伤药物涉及抗结核药物、中药、抗肿瘤药物、抗感染药物、精神类药物、解热镇痛药和心血管系统药物等,但多缺乏药物与肝损伤之间相关性的精准分析。结论:江苏省引起DILI的药物种类复杂,DILI文献循证医学级别总体较低,诊断方法和标准存在较大差异,亟需在规范统一的方法和标准下进行DILI临床研究。

[关键词] 药物性肝损伤;回顾性分析;文献质量;诊断标准;江苏省

[中图分类号] R575.5

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2018)11-1554-04

doi:10.7655/NYDXBNS20181115

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是临床上最常见的药物不良反应(adverse drug reactions, ADR)之一,据报告约占所有ADR的10%~15%,且发生率呈逐渐增高趋势,是导致新药研发中断、给予黑框警告、上市后遭遇撤市最常见的原因^[1]。为深入了解江苏地区DILI临床研究的现状和存在问题,推进DILI临床诊治研究的规范化,本研究对2008—2017年间涉及江苏地区DILI发病情况的文献数据进行系统分析。

1 资料和方法

1.1 资料

由于本研究的主要目的之一是考察现有DILI文献研究的总体质量,而非分析某种干预因素对诊疗的影响,因此并未对相关文献实行差别录入,故未采用Prisma 2009版标准(PRISMA 2009 Flow Diagram)流程图对文献进行筛选。研究资料为2008—2017年涉及江苏地区DILI发病情况的文献数据。

1.2 方法

1.2.1 中文数据库的检索

在万方数据库和中国知网(CNKI)数据库中使用

检索词“药物性肝损伤、药物性肝损害、药物性肝炎、药物性肝病、药物性肝衰竭、药物性胆汁淤积、肝小静脉闭塞症、肝窦阻塞综合征”等进行1级检索,查找2008—2017年中文数据库与DILI相关的文献。再与“江苏”合并进行2级检索,筛查有关江苏地区DILI的文献数据。

1.2.2 英文数据库的检索

在PubMed数据库中以“drug-induced liver injury、drug-induced liver disease、drug-induced hepatitis、drug-induced acute liver failure、drug-induced cholestasis、hepatic sinus obstruction syndrome、hepatic veno-occlusive disease”以及“(liver injury) AND drug”进行1级检索。再分别与“China”和“Chinese”等词组合,进行2级检索。进而与“cases OR patients”组合进行3级检索,查找2008—2017年江苏地区医疗机构DILI临床病例报告或分析的英文文献数据。

1.2.3 目的数据的筛选和重复数据的排除

逐篇查阅筛选出来的与江苏地区DILI相关的文献数据,分析其发表年份、报告单位、作者、可疑伤肝药物种类,统计造成DILI的药物种类。核查从不同数据库中检出的文献,对属于中文和英文重复报告的文献只取其一进行分析;对于同一单位或作者报告的文献,分析其报告年限,判断是否属于滚

[基金项目] 2016年度八一医院院长基金

*通信作者(Corresponding author), E-mail: gslsycy@163.com

动报告,从而剔除重复报告的病例。

1.2.4 文献类型分析

参照英国牛津大学循证医学(evidence-based medicine, EBM)中心关于文献类型的新五级分类标准对文献类型进行分析:1a,随机对照的系统评价;1b,随机对照;1c,全或无病案研究;2a,队列研究的系统评价;2b,队列研究或较差随机对照研究;2c,“结果”研究;3a,病例对照研究的系统评价;3b,病例对照研究;4,病例系列研究;5,未经明确讨论或基于生理学、实验室研究或“第一原则”的专家意见。

1.3 统计学方法

本研究采用描述性统计学方法对数据进行分析,不计算P值。采用Excel表统计DILI例数、相关肝损伤药物种类、诊断标准种类、R值的使用频次和误用频次、不同类型文献篇数。采用构成比描述不同药物在DILI病因构成中的权重。

2 结果

2.1 文献数据筛选情况

在CNKI数据库中,通过1级检索获得相关文献共5 900篇,进一步通过2级检索获得相关文献103篇。在万方数据库中,通过1级检索获得相关文献共2 032篇,进一步通过2级检索获得相关文献280篇。对2个数据库中通过2级检索获得的383篇文献逐篇筛查,剔除本研究所需统计要素不全(药物种类及具体名称均不详细的文献也已纳入,并未完全排除)、完全重复或数据部分重复的文献以及DILI诊断不明确的文章,最终筛选出89篇与江苏地区DILI发病情况相关的文献数据。

在PubMed数据中,通过1级检索获得相关文献22 193篇,通过2级检索获得相关文献5 012篇,通过3级检索获得相关文献295篇。逐篇筛查,剔除与中文文献数据库相同的数据后,未发现其他涉及江苏地区DILI的英文数据。

2.2 文献类型分析

最终纳入统计分析的文献共89篇,均符合牛津大学EBM中心新五级分类标准中的第4类,即病例系列研究,其中个案报告10篇,系列病例分析79篇。

2.3 诊断方法和标准分析

纳入文献采用的DILI诊断标准不一(表1)。多数文献未对DILI的临床生化类型进行基于R值的分类。15篇应用了错误的R值算法,即丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)/碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)活性比值,其在1993—

2003年是RUCAM量表(早年也称CIOMS量表)采用的算法并曾被广泛引用。仅4篇文献应用了正确的R值算法,即 $R=(ALT \text{ 实测值}/ALT \text{ ULN})/(ALP \text{ 实测值}/ALP \text{ ULN})$,其中ULN为正常上限值。

表1 纳入文献所采用的DILI诊断标准分析

诊断标准	篇数
1978年日本诊断标准	3
1993版RUCAM量表+错误R值算法(2003年之前) ^a	9(9 [*])
1993版RUCAM量表+正确R值算法(2004年开始) ^b	4
1997年Maria诊断标准	9(4 [*])
1998年中华结核和呼吸杂志编委会抗结核药物所致药物性肝炎诊断标准	6
2004版《实用内科学》药物性肝损伤诊断标准	18(1 [*])
2006版中华医学会肝病学会《肝衰竭诊治指南》简易判断法 ^c	2
肝小静脉闭塞症的Baltimore标准	30(1 [*])
肝小静脉闭塞症的Seattle标准或Baltimore标准	4
肝小静脉闭塞症的Seattle标准和病理诊断	1
肝小静脉闭塞症病理诊断	1
肝小静脉闭塞症病理诊断	2
合计	89(15 [*])

*:括号内为采用错误R值的篇数。a:1993年国际医学科学理事会的(CIOMS)标准、2007年中华医学会消化病学分会肝胆协作组《急性药物性肝损伤诊治建议》标准和2013年《抗结核药物所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议》标准实际上即为1993版RUCAM量表+错误R值算法,故三者归类计算。b:基于正确R值计算的RUCAM量表是我国2015版《药物性肝损伤诊治指南》推荐的DILI诊断方法。c:简易判断法是指根据基线肝脏生化指标正常者在接受药物治疗后出现肝脏生化指标升高即判定为DILI,但对其他疾病的排除不够充分。

2.4 R值应用情况

①肝细胞型:R值 ≥ 5 ;②胆汁淤积型:R值 ≤ 2 ;③混合型:R值介于2~5之间。因肝小静脉闭塞症的诊断无需采用R值,故剔除肝小静脉闭塞症相关文献8篇,共纳入81篇文献分析R值使用情况(表2)。

表2 R值应用分析

R值应用情况	篇数	构成比(%)
未使用R值	62	75.3
使用错误R值	15	18.5
使用正确R值	4	6.2

2.5 与DILI相关的具体药物

近10年文献报告的江苏地区与DILI相关的药物详见表3。

2.6 按功能归类的肝损伤药物品种分布情况

统计显示引起DILI的前8位药物依次为抗结核药物、中药、抗肿瘤药物、抗感染药物、神经精神类

表3 江苏地区2008—2017年报道的DILI相关具体药物名称

引起DILI的药物	报告例数	构成比(%)
抗结核药物(未说明具体方案)	1 014	19.2
HRZE(337),HRZ(36),HR(3),RS(1),H(4),E(2),Z(1),R(3),利福喷汀(1)	329	6.2
土三七*	265	5.0
组方不详中药*	319	6.0
何首乌*	125	2.4
对乙酰氨基酚(扑热息痛)	74	1.4
舒必利	56	1.1
氯氮平	51	1.0
氯丙嗪	45	0.9
利培酮	44	0.8
两性霉素B	40	0.8
黄药子*	34	0.6
奋乃静	33	0.6
雷公藤*	30	0.6
黑骨藤*	18	0.3
氟哌啶醇	18	0.3
奥氮平	14	0.3
环磷酰胺	11	0.2
富马酸喹硫平(启维)、头孢菌素类、红霉素、他巴唑	各7	—
辛伐他汀、喹硫平、丙硫氧嘧啶	各6	—
白癜风胶囊*、阿力哌唑、氟康唑、疏嘌呤	各5	—
齐拉西酮、喹诺酮类、CHOP方案、CAP方案、DA方案、环孢菌素、甲硫咪唑、非洛贝特、胺碘酮	各4	—
痔血胶囊*、药酒*、克银丸*、仙灵骨葆*、蒲参胶囊*、酮康唑、克林霉素、阿奇霉素、青霉素类、阿莫西林、三苯氧胺、CMF方案、MF方案、ME方案、优降糖、氟伐他汀	各3	—
牛黄解毒丸*、银屑敌*、小金丸*、一清胶囊*、卡马西平、克拉霉素、甲硝唑、万古霉素、大环内酯、磺胺类、罗红霉素、甲地孕酮、甲基睾酮、尼美舒利、氟他胺、门冬酰胺酶、二甲双胍、格列喹酮、利血平、保泰松、加替沙星、氟尿嘧啶、格列吡嗪、伊曲康唑	各2	—
砒霜*、排毒养颜丸*、九君排毒丸*、养血生发胶囊*、增生平*、白蚀丸*、藏药*、益肾蠲痹丸*、六味地黄丸*、跌打尘骨颗粒*、骨康胶囊*、痛风定胶囊*、百贝益肺胶囊*、得生胶囊*、蒲地兰*、清亢平*、血脂康*、蜂胶*、氟哌啶醇+奥氮平+氟西汀+氟伏沙明、紫杉醇+阿霉素+环磷酰胺、盐酸吡柔比星+氟尿嘧啶、丝裂霉素、疏唑嘌呤、甲氨蝶呤、酮康唑、斯皮仁诺、环丙沙星、左氧氟沙星、阿那曲唑、炔诺酮、甲睾孕酮、黄体酮、氯芬黄敏片、双氯芬酸钠、康泰克、甲苯磺丁脲+二甲双胍、碘131、氯雷他定、阿司匹林、立普妥、来适可、依巴斯汀、扑尔敏、泻痢停、痢特灵、熊去氧胆酸、硫普罗宁、藻酸双酯钠、泼尼松、甲泼尼龙、常药降压片、尼莫地平、别嘌醇、美多巴、安定、帕罗西汀(赛乐特)、鲁米那	各1	—
名称不详药物 [△]	2 514	47.5
合计	5 289	100.0

HRZE:H,异烟肼;R,利福平;Z,吡嗪酰胺;E,乙胺丁醇。△:有明确用药史,但患者不能提供具体药物名称;或应用某种方案治疗DILI,但未提及导致DILI的具体药物;*:中药。—:病例数低于10例的未计算构成比。

药物、解热镇痛药、内分泌与代谢药及心血管系统药(表4)。

剔除无法归类的药物(药物名称不详且难以归入具体系统的药物)991例,其余各种肝损伤药物所致肝损伤病例的构成比见图1(病例数量较少的药物及表4中的“其他系统用药”均归为“其他”)。

3 讨论

DILI是临床上越来越重视的问题,但当前临床广大医师对DILI的诊断和评估方法认识不一甚至错误,导致DILI相关临床研究存在诊断标准不一、病例质量不一等诸多问题,严重影响了DILI临床研究的科学性、客观性、规范性和指导性。

表4 江苏地区2008—2017年报道的按功能归类的DILI相关药物种类及例数

品种	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	总计
抗结核药	214	100	125	235	201	208	0	94	0	166	1 343
中药	9	102	13	109	183	50	134	211	29	474	1 314
抗肿瘤药	31	58	99	89	200	21	0	76	0	14	588
抗感染药	7	44	1	41	88	22	7	69	0	13	292
神经精神药	2	1	162	16	64	0	0	18	0	36	299
解热镇痛药	2	0	0	74	38	11	14	25	0	26	190
心血管系统	3	0	0	5	19	0	0	45	0	2	74
内分泌代谢药	2	2	1	17	17	0	0	24	1	5	69
免疫抑制剂	1	0	0	7	2	0	0	3	0	4	17
抗风湿药	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14
性激素类	0	0	0	3	4	0	0	0	0	0	7
减肥药	0	0	0	0	0	0	0	6	0	0	6
其他系统用药 [▲]	3	1	0	8	22	10	33	6	1	1	85
名称不详且难以归类的药物	102	0	435	19	73	58	138	11	23	132	991
合计	390	308	836	623	911	380	326	588	54	873	5 289

▲:涉及消化系统用药、皮肤用药、呼吸系统用药、骨骼系统用药、抗过敏药、保健品、染发剂等。

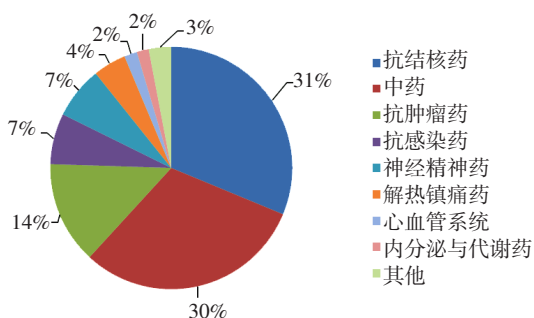


图1 江苏地区2008—2017年不同药物所致DILI构成比

为深入评估江苏地区DILI临床研究质量和现状,本研究对近10年来文献报道的江苏地区DILI发病情况进行了系统回顾分析。结果显示,大多数文献DILI诊断标准不一,应用RUCAM量表进行诊断的研究甚少,R值误用比例较高。此外,许多研究中患者往往有明确用药史及其与肝损伤的时序相关性,但无法提供具体药物名称。这至少说明公众对药物引起肝损伤的警惕性不够,不注意记录用药经过和反应。

虽然既往DILI临床研究文献存在上述诸多问题,但从文献数据的系统分析中,仍可在很大程度上了解近10年来江苏地区DILI的发病情况。其中,抗结核药物引起的DILI例数居首位,这可能与我国结核病发病率高、抗结核药物与肝损伤的关系比较明确、临床医师比较重视等因素有关。乙型肝炎等慢性肝病患者在抗结核治疗时出现DILI的风险远高于无慢性基础肝病患者^[2]。因此,在抗结核治疗过程中应密切监测肝功能变化,尤其是合并慢性基

础肝病的患者。

本研究显示,中药相关DILI占有DILI例数的构成比仅次于抗结核药物,其在真实临床中所致DILI的病例可能更多^[3-5]。中医药是我国的医学瑰宝,但不能错误认为草药来自纯天然植物而无毒。实际上,中药导致的DILI有逐年增多的趋势。中草药自身的理化特性、种植环境、炮制方法、污染、制备工艺、剂量、配伍等多种因素均与中药制剂的肝毒性相关。在中药所致DILI中有一特殊类型就是吡咯双烷类植物(菊三七、千里光等)所致肝小静脉闭塞症(又称肝窦阻塞综合征),是独立于肝细胞和胆管细胞损伤之外的肝脏微小血管损伤性疾病,其诊断无需依赖R值和RUCAM量表^[6]。由于既往对中药所致DILI认识不足,临床误诊率及漏诊率均较高,对此需提高警惕^[7-10]。

抗肿瘤药物在DILI病因中也占据较大比例。抗肿瘤药物的肝毒性多已在说明书中给予提示,在肿瘤化疗过程应密切监测肝功能变化,并充分权衡肝毒性与化疗收益之间的利弊。抗感染药物所致的DILI也不容忽视,涉及抗真菌药物、莫西沙星等,甚至包括相对安全的青霉素类和头孢菌素类,提示在临床工作中也需重视抗感染药物肝毒性的监测。质子泵抑制剂、保健品、减肥品的肝毒性亦应给予应有的重视。此外,某些所谓保肝利胆药物如熊去氧胆酸等亦被发现可能导致DILI^[11]。

总之,本研究显示当前有关DILI的临床研究存

(下转第1566页)

- tential for radiation dose reduction using a novel iterative image reconstruction technique-comparison with traditional filtered back projection[J]. *Eur Radiol*, 2011, 21(10): 2130-2138
- [5] Entrikin DW, Leipsic JA, Carr JJ. Optimization of radiation dose reduction in cardiac computed tomographic angiography[J]. *Cardiol Rev*, 2011, 19(4): 163-176
- [6] Ryu YJ, Choi YH, Cheon JE, et al. Knowledge-based iterative model reconstruction: comparative image quality and radiation dose with a pediatric computed tomography phantom[J]. *Pediatr Radiol*, 2016, 46(3): 303-315
- [7] Mehta D, Thompson R, Morton T, et al. Iterative model reconstruction: simultaneously lowered computed tomography radiation dose and improved image quality [J]. *Med Phys Int J*, 2013, 2: 147-155
- [8] 蒋孟茜, 王鹤, 王霄英, 等. 80 kV 条件下碘克沙醇 (270 mg I/mL) 应用于冠状动脉 CTA 检查的可行性研究[J]. *放射学实践*, 2014, 29(3): 249-253
- [9] 李萌太, 高剑波. 进一步重视螺旋 CT 对胃肠道肿瘤的诊断价值[J]. *中华放射学杂志*, 2001, 35(4): 245-246
- [10] 刘玉金, 陈克敏. 低张水灌肠多层螺旋 CT 对大肠癌的诊断价值[J]. *临床放射学杂志*, 2006, 25(1): 55-57
- [11] 吴阶平, 裘法祖. *黄家驷外科学* [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 1134-1135
- [12] Iannaccone R, Laghi A, Catalano C, et al. Detection of colorectal lesions: lower-dose multidetector row helical CT colonography compared with conventional colonoscopy [J]. *Radiology*, 2003, 229: 775-781

[收稿日期] 2018-05-03

(上接第 1557 页)

在诸多问题。以往指南/共识的制定过程和质量多有不符合规则和指南研究与评价工具 (Appraisal of Guidelines Research and Evaluation in Europe, AGREE) II 标准^[12]和(或)王吉耀等^[13]提出的 AGREE-China 标准之处, 存在诸多局限性, 导致很多 DILI 相关研究未能遵循规范统一的标准, 这是今后必须加以充分重视和改进的问题。有必要进一步对全国 DILI 文献数据的质量和所含信息进行分析, 以便更全面地评估我国当前 DILI 临床研究的现状和存在问题, 为推进 DILI 临床研究的规范化提供重要依据。

[参考文献]

- [1] Yu YC, Mao YM, Chen CW, et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury [J]. *Hepatol Int*, 2017, 11(3): 221-241
- [2] 许俊, 倪正义, 龚凤云. 肺结核合并慢性肝病抗结核药物性肝损伤的临床观察[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2016, 26(6): 349-350
- [3] 郝坤艳, 于乐成, 何长伦, 等. 基于 Roussel uclaf 因果关系评估量表的药物性肝损伤 140 例诊治分析[J]. *中华肝脏病杂志*, 2014, 22(12): 938-941
- [4] 郑宜翔, 马淑娟, 谭德明, 等. 乙型肝炎患者抗结核治疗时肝损伤的 Meta 分析[J]. *中华肝脏病杂志*, 2014, 22(8): 585-589
- [5] 雷建平. 我国结核病化疗药物不良反应的防治现状与进展[J]. *中国防痨杂志*, 2014, 36(9): 774-782
- [6] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 吡咯生物碱相关肝窦阻塞综合征诊断和治疗专家共识意见[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(9): 1627-1637
- [7] 徐静, 郑文凯, 李平, 等. 土三七导致肝窦阻塞综合征 20 例[J]. *肝脏*, 2016, 21(11): 905-907
- [8] 王轶, 诸葛宇征, 张峰, 等. 土三七致肝小静脉闭塞病治疗的单中心回顾性研究[J]. *中华消化杂志*, 2016, 36(12): 811-815
- [9] 施婷婷, 何健, 史炯. 土三七致肝小静脉闭塞症的 CT 影响分析[J]. *实用放射学杂志*, 2016, 32(6): 875-878
- [10] 朱成凯, 张峰, 诸葛宇征. 菊三七相关肝窦阻塞综合征 115 例的特征分析[J]. 2017, 37(7): 448-452
- [11] 薛倩, 彭涛, 王晶桐. 熊去氧胆酸胶囊致药物性肝损伤 1 例[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(9): 714-715
- [12] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care [J]. *CMAJ*, 2010, 182(18): E839-E842
- [13] 王吉耀, 王强, 王小钦, 等. 中国临床实践指南评价系统的制定与初步验证[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(27): 1544-1548

[收稿日期] 2018-05-10