



药物性肝损伤

要点

- 多种不同的药物可导致肝损伤。美国国立卫生研究院（NIH）建立了一个可导致药物性肝损伤的相关药物数据库
- 全面了解病史并排除其他肝损伤的原因十分重要
- 停用致病药物是患者首选也是最佳的处理方式
- 需密切监测肝酶指标

基本信息

临床定义

- 药物性肝损伤（drug-induced liver injury, DILI）指药物（如处方药、非处方药或中草药、膳食补充剂）引起的肝损伤。可表现为无症状的肝功能指标升高或急性肝衰竭

流行病学

- 发病率：据报道，年发病率为每1万～10万人中有10～15人发病
- 发病高峰：未报道
- 患病率：未报道
- 年龄和性别：发病率随年龄增长而增加，多见于女性
- 遗传学：遗传多态性可导致肝细胞色素p450酶表达的改变。表46-1总结了影响药物性肝病的危险因素

表 46-1 影响药物性肝病风险的因素

因素	药物举例	影响
遗传因素	氟烷、苯妥英、磺胺类	家族中多个病例
	阿莫西林-克拉维酸、氟氯西林、阿巴卡韦	与HLA强相关
	丙戊酸	家族病例；与线粒体酶缺乏相关
年龄	异烟肼、呋喃妥因、氟烷、曲格列酮	年龄>60岁；频率增加，严重程度增加
	丙戊酸、水杨酸类	多见于儿童
性别	氟烷、米诺环素、呋喃妥因	多见于女性，尤其是慢性肝炎患者
	阿莫西林-克拉维酸、硫唑嘌呤	多见于男性
剂量	对乙酰氨基酚、阿司匹林、一些草药	血药浓度水平与肝毒性风险直接相关
	四环素、他克林、氧青霉素	特异质反应，与剂量有部分关系
	甲氨蝶呤、维生素A	总剂量、给药频率和暴露时间与肝纤维化风险相关
其他药物	对乙酰氨基酚	异烟肼、齐多夫定和苯妥英钠降低剂量阈值，增加肝毒性的严重程度
	丙戊酸	其他抗癫痫药物会增加肝毒性的风险
	抗癌药	相互作用的血管毒性
其他药物反应史	异氟烷、氟烷、恩氟烷	交叉敏感的例子在每类药物中均有报道，但极少见
	红霉素	
	双氯芬酸、布洛芬、噻洛芬酸	
	磺胺类、COX-2抑制剂	
过量饮酒	对乙酰氨基酚	降低剂量阈值，预后较差
	异烟肼、甲氨蝶呤	肝损伤、肝纤维化的风险增加
营养状况：		
肥胖	氟烷、曲格列酮、他莫昔芬、甲氨蝶呤	肝损伤、肝纤维化的风险增加
空腹	对乙酰氨基酚	肝毒性风险增加
既往肝病	海萵酮、匹莫林	肝损伤风险增加
	抗结核药物、布洛芬	慢性乙型和丙型肝炎肝损伤风险增加
其他疾病/情况：		
糖尿病	甲氨蝶呤	肝纤维化风险增加
HIV/AIDS	磺胺类	肝超敏反应风险增加
肾衰竭	四环素、甲氨蝶呤	肝损伤、肝纤维化的风险增加
器官移植	硫唑嘌呤、硫鸟嘌呤、白消安	血管毒性风险增加

AIDS，获得性免疫缺陷综合征；COX-2，环氧化酶-2；HIV，人类免疫缺陷病毒；HLA，人类白细胞抗原
 (From Feldman M et al (eds): Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease, ed 10, Philadelphia, 2016, Elsevier.)

病因和危险因素

- 病因
 - 药物性肝损伤可能由非处方药、处方药、麻醉药（表 46-3）或中草药及补充剂（表 46-4）的毒性所致。化学性肝毒素的临床病理谱见框 46-1
- 危险因素
 - 易感因素：女性、种族和老年人
 - 获得性危险因素：慢性酒精摄入、肝外疾病（如甲状腺功能亢进、HIV 等）
 - 患者的营养状况可能影响其代谢药物的能力

表 46-3 术后急性肝损伤原因的特征比较

特征	卤代烷类麻醉药毒性	缺血性肝炎	术后胆汁淤积
发病率	罕见	不少见	常见
潜伏期	2 ~ 15 天	24 h 内	数天
发热、皮疹、嗜酸性粒细胞增多	存在	不存在	不存在
血清 ALT/AST (×ULN)	25 ~ 200×	超过 200× (AST L ALT)	最低或正常
黄疸	常见	罕见	常见 (高直接胆红素血症)
组织学	肝小叶3区坏死	凝固性坏死, 肝窦充血	胆栓、胆汁淤积
死亡率	高	因诊断而异	并非来自肝病
恢复时间	多达 12 周	支持性治疗10 ~ 12 天	时间不定, 可能延长
危险因素			
年龄	成人, 年龄>40 岁	任何年龄	任何年龄
性别	女>男 (2:1)	男=女	男=女
体重	肥胖	任何体重	任何体重
低血压	可能存在或不存在	50%	不存在

ALT, 谷丙转氨酶; AST, 谷草转氨酶; ULN, 正常上限

[From Feldman M et al (eds): Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease, ed 10, Philadelphia, 2016, Elsevier.]

表 46-4 具有肝毒性的草药、膳食补充剂和减肥产品

药品	功效	来源	肝毒性成分	肝损伤类型
阿育吠陀草药	多种	多种	不确定（可能含有重金属污染物）	肝炎
巴拉科（Barakol）	抗焦虑药	铁刀木	不确定	可逆性肝炎或胆汁淤积症
黑升麻	更年期症状	总状升麻	不确定	肝炎（因果关系不确定）
“灌木”茶	发热	千里光属，天芥菜属，猪屎豆属	吡咯里西啶生物碱	SOS
药鼠李皮	通便	波希鼠李皮	蒽醌苷	胆汁淤积性肝炎
矮桦树叶（油脂木、石炭酸灌木）	保肝，烧伤膏，减肥	蒺藜科	去甲二氢愈创木酸	急性和慢性肝炎、FHF
恰索 / 昂希多（Chaso/onshido）	减肥	—	N-硝基芬氟拉明	急性肝炎、FHF
中药				
金不换	睡眠辅助、镇痛	千层塔	左旋延胡索乙素	急性或慢性肝炎或胆汁淤积、脂肪变性
麻黄	减肥	麻黄属	麻黄碱	重型肝炎、FHF
首乌片	抗衰老，神经保护，泻药	何首乌	蒽醌	急性肝炎或胆汁淤积
小柴胡汤（Shosaikoto）	多种	黄芩	二萜类	肝细胞坏死、胆汁淤积、脂肪变性、肉芽肿
西门肺草	凉茶	聚合草属	吡咯里西啶生物碱	急性 SOS、肝硬化
石蚕	减肥，发热	石蚕属	二萜类、环氧化物	急性和慢性肝炎、FHF、自身免疫性损伤
白屈菜	胆结石，IBS	白屈菜	异喹啉生物碱	胆汁淤积性肝炎、纤维化
绿茶提取物	多种	山茶	儿茶素	肝炎（因果关系不确定）
康宝莱（Herbalife）	营养补充，减肥	—	多种；麻黄	重型肝炎、FHF
燃脂丸（Hydroxycut）	减肥	山茶等成分	不确定	急性肝炎、FHF
Impila	多种	<i>Callilepis laureola</i>	苍术酸钾	肝坏死
卡瓦根	抗焦虑	卡瓦胡椒	卡瓦内酯、胡椒碱	急性肝炎、胆汁淤积、FHF
康普茶（Kombucha）	减肥	地衣生物碱	松萝酸	急性肝炎
Limbrel（黄酮类制剂）	骨关节炎	植物生物类黄酮	黄芩苷、表儿茶素	急性混合性肝细胞-胆汁淤积性损伤
LipoKinetix	减肥	地衣生物碱	松萝酸	急性肝炎、黄疸、FHF
榭寄生	哮喘、不孕	<i>Viscus album</i>	不确定	肝炎（与黄芩合用）
丁香油	牙痛	各种食物，油	丁香酚	带状坏死
薄荷油	堕胎药	穗花薄荷，除蚤薄荷	长叶薄荷酮，单萜	严重肝细胞坏死
前列腺素胶囊	前列腺病	多种	不确定	慢性胆汁淤积
檫木	凉茶	檫木属	黄樟脑	肝细胞癌（动物）
番泻叶	泻药	番泻属植物	番泻苷生物碱，蒽酮	急性肝炎
黄芩	抗焦虑药	黄芩属	二萜类	肝炎
缬草	镇静剂	欧缬草	不确定	肝酶升高

FHF，暴发性肝衰竭；IBS，肠易激综合征；SOS，肝窦阻塞综合征

[From Feldman M et al (eds): Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease, ed 10, Philadelphia, 2016, Elsevier.]

框 46-1 化学性肝毒素的临床病理谱

急性损伤

坏死

四氯化碳和其他卤代烷
可卡因、摇头丸、苯环己哌啶
卤代芳烃、硝基芳烃、硝基脂
肪族 含氯氟烃
磷、铁、铜盐、无机砷

微泡性脂肪变性

硼酸
十氯酮
可卡因
二甲基甲酰胺
胍屈嗪
降糖氨酸
铊
甲苯、二甲苯

胆汁淤积

α -萘基异氰酸酯
苯胺菜籽油
二硝基苯酚
亚甲基二苯胺
百草枯

亚急性损伤

坏死

三硝基甲苯

肝窦阻塞综合征

吡咯里西啶生物碱、砷、二氧化钍

中毒性肝硬化

六氯苯、多氯联苯
四氯乙烷

紫癜性肝病

二噁英

慢性损伤

肝硬化

氯代脂族化合物、三硝基甲苯、砷、吡咯里西啶生物碱

肝门脉硬化

砷、氯乙烯

肿瘤形成

肝细胞癌

砷、黄曲霉毒素、二氧化钍

血管肉瘤

氯乙烯、二氧化钍、砷

血管内皮瘤

砷

[From Feldman M et al (eds): Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease, ed 10, Philadelphia, 2016, Elsevier.]



诊断

临床表现

- 体格检查结果和临床表现取决于药物性肝损伤的类型
- 通常分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型或混合型；表 46-2 为药物性肝病的临床病理分类
- 一些无症状患者，仅通过异常的实验室指标检测出药物性肝损伤
- 有症状的患者出现发热、恶心、呕吐、不适、厌食、右上腹痛、黄疸、灰白色大便、深色尿
- 患者在体格检查时也可能出现瘙痒和肝大
- 患者可出现肌痛、僵硬、无力等肌肉症状和肌酸激酶水平升高

表 46-2 药物性肝病的临床病理分类

类型	临床病理表现	相关药物：举例
肝适应	无症状；血清 GGTP 和 AP 上升（偶有 ALT 升高） 高胆红素血症	苯妥英钠、华法林、肝素 利福平、HIV 蛋白酶抑制剂
剂量依赖的肝毒性	肝炎症状；带状、桥样和大块坏死；血清 ALT 水平 > 正常上限 5 倍，通常 > 2000 U/L	对乙酰氨基酚、烟酸、阿莫地喹、海恩酮
其他细胞病变毒性，急性脂肪变性	微泡性脂肪变性，弥漫性或区域性；部分剂量依赖，严重肝损伤，线粒体毒性表现（乳酸酸中毒）	丙戊酸、去羟肌酐、HAART 药物、非阿尿苷、左旋门冬氨酸、一些草药
急性肝炎	肝炎症状，局灶、桥样和大块坏死；血清 ALT 水平 > 正常上限 5 倍；部分病例出现药物过敏的肝外特征	异烟肼、丹曲林、呋喃妥因、氟烷、磺胺类、苯妥英钠、双硫仑、醋丁洛尔、阿维 A 酯、酮康唑、特比萘芬、曲格列酮
慢性肝炎	病程 > 3 个月；界面性肝炎、桥样坏死、纤维化、肝硬化；慢性肝病的临床和实验室特征；某些病例出现自身抗体	呋喃妥因、阿维 A 酯、双氯芬酸、米诺环素、奈法唑酮
肉芽肿性肝炎	肝脏肉芽肿伴不同程度的肝炎和胆汁淤积；血清 ALT、AP、GGTP 水平升高	别嘌呤醇、卡马西平、肼屈嗪、奎尼丁、奎宁
胆汁淤积不伴肝炎	胆汁淤积，无炎症；血清 AP > 正常上限 2 倍	口服避孕药、雄激素
胆汁淤积性肝炎	胆汁淤积伴炎症；肝炎症状；血清 ALT 和 AP 水平升高	氯丙嗪、三环类抗抑郁药、红霉素、阿莫西林-克拉维酸、醋酸环丙孕酮
胆汁淤积伴胆管损伤	胆管损伤和胆汁淤积性肝炎，胆管炎的临床特征	氯丙嗪、氟氯西林、右氧氟沙星
慢性胆汁淤积	病程 > 3 个月	
胆管消失综合征（VBDS）	小胆管缺乏；类似 PBC 但 AMA 阴性	氯丙嗪、氟氯西林、甲氧苄啶 / 磺胺甲噁唑
硬化性胆管炎	大胆管狭窄	动脉内注射氟脲苷，病变内注射杀虫剂
脂肪肝炎	脂肪变性、局灶性坏死、Mallory 透明样变、细胞周围纤维化、肝硬化；慢性肝病、门静脉高压	哌克昔林、胺碘酮、他莫昔芬
肝纤维化和肝硬化	纤维化、结节性再生 [其他特征（如界面性肝炎、脂肪性肝炎、胆管缺乏、胆汁淤积）取决于病因]	甲氨蝶呤、醋酸环丙孕酮；另见 VBDS、慢性肝炎、脂肪肝炎
血管病变	肝窦阻塞综合征、结节再生性增生等	多种药物
肿瘤	肝细胞癌、腺瘤、血管肉瘤等	多种药物

ALT，谷丙转氨酶；AMA，抗线粒体抗体；AP，碱性磷酸酶；GGTP， γ -谷氨酰转肽酶；HAART，高效抗逆转录病毒治疗；HIV，人类免疫缺陷病毒；PBC，原发性胆汁性肝硬化

（From Feldman M et al (eds) : Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease, ed 10, Philadelphia, 2016, Elsevier.）

主要诊断依据

- 完整的病史和实验室检查以评估其他可能引起肝损伤的原因有助于做出诊断
- 肝功能检查
- 甲型、乙型和丙型肝炎血清学检查、抗核抗体、抗平滑肌抗体、抗肝肾微粒体抗体、 α 1抗胰蛋白酶、铜蓝蛋白、空腹血糖、甘油三酯和血红蛋白 A1c

实验室检查

- 肝细胞损伤型DILI检查所见：
 - 与碱性磷酸酶（ALP）相比，血清转氨酶异常升高
 - 谷丙转氨酶（ALT）/ALP >5
- 胆汁淤积型DILI检查所见：
 - 与血清转氨酶相比，碱性磷酸酶异常升高
 - ALP >2 倍正常值上限和（或）ALT/ALP <2
- 混合型DILI检查所见：
 - ALT/ALP为2 ~ 5
- 在这些类型的药物性肝损伤中，血清胆红素可能升高，也可能不升高

影像学检查

- 如果有胆汁淤积的证据，可能需进行影像学检查，如右上腹超声或磁共振胰胆管造影（magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP）以排除胆道梗阻
- 除非无法确定诊断，通常无需行肝活检

鉴别诊断

- 肝炎（表46-5和表46-6）：病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、自身免疫性肝炎和Wilson 病
- 胆汁淤积：胆道梗阻、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、妊娠期肝内胆汁淤积症
- 脂肪变性：非酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎和妊娠期急性脂肪肝
- 肉芽肿性肝炎（表46-7）：结节病、感染和原发性胆汁性肝硬化
- 紫癜性肝炎：感染、血液系统疾病和器官移植

表 46-5 药物诱导的慢性肝炎：病因、危险因素、临床病理特征和预后

病因 *	危险因素	临床病理特征	预后
呋喃妥因	年龄 > 40 岁；90% 的病例为女性；发病后继续服用	临床特征为慢性肝炎、肝衰竭；部分病例有胆汁淤积的特征；20% 有肺炎；通常有高球蛋白血症，ANA、SMA 阳性	死亡率 10%
甲基多巴	年龄 > 50 岁；80% 病例为女性；重复服用，敏感患者持续服用	黄疸、腹泻、肝衰竭；高球蛋白血症，ANA、SMA 阳性；病程迁延	死亡率高
双氯芬酸	年龄 > 65 岁；多数病例为女性	慢性肝炎、肝衰竭的临床特征；高球蛋白血症，ANA、SMA 阳性	糖皮质激素对少数病例有效
米诺环素	年轻女性；长期使用药物	常为药物诱发的系统性红斑狼疮综合征的一部分（关节炎、皮疹，少数有肾炎）；高球蛋白血症、ANA 阳性	病情严重，可能出现致命后果或需要行肝移植；可能需要糖皮质激素治疗
异烟肼	年龄 > 50 岁；发病后继续服用药物；治疗疗程	严重的致命病例，伴有肝硬化；无免疫现象	死亡率高或需要行肝移植
丹曲林	年龄 > 30 岁；剂量、治疗疗程	黄疸、肝衰竭；无免疫现象	死亡率高
阿维 A 酯	年龄 > 50 岁；2/3 为女性	黄疸、体重减轻、肝衰竭；停药后病情恶化	两个病例报告报道糖皮质激素有效
对乙酰氨基酚	长期服用，剂量适中（2 ~ 6 g/d）；饮酒、空腹、其他药物	无慢性肝病的特征，也无自身免疫现象，这些为慢性中毒的表现	停药后肝生化检验水平迅速恢复正常

* 曾报道，其他几种药物，包括磺胺类药物、阿司匹林、氟烷、西咪替丁、甲氨蝶呤、曲唑酮、氟西汀、非诺贝特和石蚕属植物（Germander）等，与慢性肝炎有关，但因果关系的证据并不充分。以前还报道过酚丁和替尼酸，目前已不再使用。

ANA，抗核抗体；SMA，平滑肌抗体

[From Feldman M et al (eds): Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease, ed 10, Philadelphia, 2016, Elsevier.]

表 46-6 药物诱导的急性肝炎：免疫过敏反应与代谢特异体质

特征	免疫过敏反应	代谢特异体质
发生率	每 1 万例药物暴露者中 < 1 例	每 1 万例药物暴露者中有 1 ~ 50 例
性别倾向	女性，常 $\geq 2:1$	不固定，在女性中略为常见
肝炎发病的潜伏期	相当稳定，2 ~ 10 周	不固定，2 ~ 24 周，偶尔 > 1 年
与剂量的关系	无	通常无关，但药物剂量 > 50 mg/d 在 DILI 病例中占比较高
与其他药物的相互作用	无	酒精；偶尔其他药物（如异烟肼与利福平）
停药后的病程	迅速改善 [极少数例外（如米诺环素）]	不稳定；偶尔缓慢改善或恶化（如曲格列酮）
尝试继续用药	常见，通常在 3 天内出现发热	通常（2/3 的病例），2 ~ 21 天内肝生化检验水平异常
发热	常见；常是初始症状，是前驱症状的一部分	不常见，不太显著
肝外特征（皮疹、淋巴结肿大）	常见	罕见
嗜酸性粒细胞增多症		
血液	33% ~ 67% 的病例	< 10% 的病例
组织	通常显著	常见但轻微
自身抗体	经常出现	极少出现
举例	呋喃妥因、苯妥英、甲基多巴、磺胺类药物、阿维 A 酯、米诺环素	异烟肼、吡嗪酰胺、酮康唑、丹曲林、曲格列酮

DILI，药物性肝损伤

[From Feldman M et al (eds): Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease, ed 10, Philadelphia, 2016, Elsevier.]

表 46-7 药物诱发的肉芽肿性肝炎：主要病因、发生率、危险因素、临床病理特征及预后

病因 *	发生率	危险因素	临床病理特征	预后
卡马西平	每年 16/10 万	年龄 > 40 岁，无性别差异	2/3 的病例表现为肉芽肿性肝炎；其余表现为急性肝炎、胆管炎；无药物过敏特征	无死亡报告，快速恢复
保泰松	1/5000	无年龄或性别差异	严重急性肝炎、胆汁淤积症，胆管损伤也有报道；药物过敏的特征常见；偶有血管炎	死亡率 25%，特别是有肝细胞坏死的病例
别嘌呤醇	罕见 (< 40 例)	老年男性、黑种人、肾衰竭、使用噻嗪类药物	急性肝炎、胆汁淤积性肝炎、胆管损伤也常见；通常有皮疹（剥脱性皮炎）、肾炎、血管炎	死亡率 15%，尤其是血管炎
胍屈嗪	罕见	老年患者，可能的慢乙酰化者	其他类型的反应也常见：急性肝炎、胆汁淤积性肝炎、胆管炎；药物过敏的特征不常见；无血管炎表现	反应严重，但无死亡报告
奎宁	罕见	无明确的危险因素	2/3 的病例发生急性肝炎；皮疹、间质性肺炎、Coombs 试验阳性、血小板减少	预后较好

* 据可靠报道，可引起肉芽肿性肝炎的其他药物包括奎尼丁、苯妥英（通常伴有血管炎）、磺胺类药物（通常伴有血管炎）、呋喃妥因、阿司匹林、罂粟碱、普鲁卡因胺、柳氮磺吡啶、美沙拉秦和格列本脲。单一病例的报告还涉及许多其他药物，文中已简要提及

[From Feldman M et al (eds) : Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease, ed 10, Philadelphia, 2016, Elsevier.]

治疗

转诊

- 如果患者出现急性肝衰竭或慢性肝病的症状，可能需转诊至肝病专科医生

急性期治疗

- 主要治疗方法为避免使用肝毒性药物
- N-乙酰半胱氨酸用于对乙酰氨基酚中毒
- L-肉碱用于丙戊酸中毒
- 尚无明确的证据证明糖皮质激素的有效性，但可用于有肝超敏反应的患者，如有进行性胆汁淤积或经活检发现类似自身免疫性肝炎的患者
- 对于胆汁淤积性肝病而出现瘙痒的患者，可使用胆汁酸螯合剂

慢性期治疗

- 目前尚无足够证据支持使用任何药物、维生素或营养补充剂来长期治疗药物性肝损伤

补充和替代治疗

- 有一些关于补充和替代药物的研究，有助于预防某些药物引起的肝病
- 如果未经过充分的试验研究，在一般人群中使用草药补充剂等替代药物，可能对肝产生不良影响。表 46-4 总结了有肝毒性的草药、膳食补充剂和减肥产品

非药物治疗

- 有潜在肝病的患者避免服用肝毒性药物和草药补充剂尤为重要

预后

- Hy定律，指伴有转氨酶升高及黄疸的药物性肝损伤患者，各种药物的死亡率为 10% ~ 50%
- 肝细胞损伤的死亡率取决于致病药物

预防

- 进行健康教育，使患者了解潜在的肝毒性药物和可能的药物间相互作用，可预防药物性肝损伤