

儿童药物性肝损伤的临床研究

朱欣欣 朱渝 万朝敏

(四川大学华西第二医院儿科,四川 成都 610041)

【摘要】目的 探讨儿童药物性肝损伤(DILI)的临床特点。方法 采用回顾性描述性研究方法收集5年住院患儿DILI的临床资料,对患儿的一般状况、用药史、临床表现、肝脏损害类型以及原发疾病等相关因素进行分析,探讨儿童DILI的临床特点。结果 641例因肝脏疾病住院的患儿中,DILI患儿64例,占10%。肝脏损害的类型以肝细胞型为主,占81%;引起肝脏损害的药物主要为化疗药物、抗生素、抗结核药物;临床常见的症状及体征有皮疹(16%)、消化道症状(15%)、发热(14%)和肝脏肿大(12%),其中11%的DILI患儿无症状及体征。结论 DILI是住院儿童肝脏损害的常见原因之一,部分DILI患儿仅有肝功能生化指标异常而无症状及体征。儿童DILI以肝细胞型为主,肝脏损害较轻。 [中国当代儿科杂志,2012,14(2):131-133]

【关键词】 药物性肝损伤;临床特点;儿童
【中图分类号】 R575.2+9 【文献标识码】 A 【文章编号】 1008-8830(2012)02-0131-03

Clinical features of drug-induced liver injury in children

ZHU Xin-Xin, ZHU Yu, WAN Chao-Min. Department of Pediatrics, West China Second Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China (Wan C-M, Email: wcm0220@sina.com)

Abstract: Objective To study the clinical features of drug-induced liver injury in children. **Methods** The clinical data of the hospitalized children with drug-induced liver injury over 5 years were retrospectively reviewed. **Results** Of 641 cases of hospitalized children with liver injury, there were 64 cases (10%) of drug-induced liver injury. Hepatocellular injury was the most common type of drug-induced liver injury (81%). The major drugs causing drug-induced liver injury included chemotherapy drugs, antibiotics and anti-tuberculosis drugs. Rash (16%), gastrointestinal reaction (15%), fever (14%) and liver intumescence (12%) were common clinical symptoms. A part of patients with drug-induced liver injury (11%) had no symptoms and signs. **Conclusions** Drug-induced liver injury is one of the common causes of liver damage in hospitalized children. Some children with drug-induced liver injury have no symptoms and signs. Hepatocellular injury is a major type of drug-induced liver injury in children, resulting less severe liver damage.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14 (2):131-133]

Key words: Drug-induced liver injury; Clinical feature; Child

肝脏是人体内药物代谢的重要器官。药物性肝损伤(drug-induced liver injury,DILI)指由药物或其代谢产物引起的肝脏功能异常,属于肝脏毒性的一种,不包括非药物成分引起的肝脏损害^[1]。相关资料显示:目前临床上应用的约有11类200余种药物可造成肝脏不同程度的损害,用药越多肝脏负荷和受损机会也越大^[2]。DILI是常见的药物不良反应之一,约占有药物所致不良反应的10%~15%^[3],表现呈多样性,成人多以无力、纳差、尿黄、恶心及右上腹不适为主,部分有黄疸^[4]。加之用药与肝脏损害的关系不明确,缺少特异性的诊断标准,特别是在儿童中,DILI的诊断具有一定难度。目前我

国关于儿童DILI的报道和研究较少。为此,本研究收集了住院患儿DILI病例进行分析总结,以了解儿童DILI的临床特点,并探讨其发生的危险因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

采用回顾性描述性研究方法,收集我院2005年12月至2011年2月间641例因肝脏疾病住院的儿童。在这641例患儿中,DILI 64例,约占同期肝脏疾病患儿的10%,其中男49人,女15人,年龄为3个月至16岁,平均年龄为7.0±4.7岁。其中1个

[收稿日期]2011-09-27;[修回日期]2011-10-11
[作者简介]朱欣欣,硕士研究生。
[通讯作者]万朝敏,教授。

月~1 岁 10 例(16%),~3 岁 7 例(11%),~6 岁 13 例(20%),~12 岁 24 例(38%),>12 岁 10 例(16%)。

1.2 诊断及分型标准

DILI 的诊断标准根据 2007 年中华医学会消化病学分会肝胆疾病协会制定的《急性药物性肝损伤诊治建议(草案)》^[5],纳入对象包括 DILI 的临床诊断病例以及疑似病例。并根据 1990 年 Danan 方案^[6]以肝功能生化指标中丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)超过正常值上限(ULN)的倍数,将其分为肝细胞性肝损害、胆汁瘀积性肝损害以及混合性肝损害三型,ALT≥2 ULN 且 ALT/ALP 比值≥5,即诊断为“肝细胞型肝损害”;ALP≥2 ULN 且 ALT/ALP 比值≤2,即诊断为“胆汁瘀积型肝损害”;ALT≥2 ULN,且 ALT/ALP 比值在>2~<5 之间,即诊断为“混合型肝损害”。

1.3 排除及纳入标准

①排除其他原因所致的肝功能异常或黄疸,包括原有乙型肝炎病毒血清标志物阳性、脂肪肝或血吸虫性肝病患者在服药前检查肝功能正常。②不符合 DILI 的常见潜伏期,即服药前已出现肝脏损害。③患儿患有可能引起肝脏损害的疾病,如传染性单核细胞增多症等。

纳入时病例选择的是用药之前没有肝功能损害,而用药之后 5 d 左右出现肝脏损害的患儿;以及用药之前可能有轻微的肝脏损害,用药之后,短时间内肝功能进行性或者急剧恶化的患儿。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 16.0 软件进行数据统计,对 DILI 的类型、临床表现以及可疑药物导致 DILI 的发生率用百分比表示;根据患儿有、无临床表现采用秩和检验对其年龄、ALT、AST 进行统计学分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

基础疾病包括急性淋巴细胞白血病 18 例,呼吸道感染 13 例,结核病 11 例,癫痫 7 例,川崎病、再生障碍性贫血、甲亢及郎罕细胞增生症各 2 例,其他疾病 12 例(其中包含慢性粒细胞白血病和霍奇金淋巴瘤各 1 例)。64 例患儿中,可以提供用药史者有 53 例,余 11 例无法查阅用药时间。用药后出现肝脏损害的时间为 1~90 d。除 2 例在用药后 1 d 出现肝脏损害外,其余病例出现肝脏损害的时间为

5~90 d。用药后 1 d 即出现肝脏损害的 2 例患儿中,1 例为急性上呼吸道感染的患儿,1 月前使用抗生素曾出现皮疹,此次使用抗生素后 1 d 内出现皮疹及高热不退;另外 1 例患儿系急性淋巴细胞白血病 L1 型,此次为第 2 次化疗,化疗后 1 d 出现肝功能异常。所有患儿均好转或治愈出院,无暴发性肝衰竭病例,无死亡病例。64 例患儿中,诊断为肝细胞型肝损害 52 例(81%);胆汁淤积型 7 例(11%);混合型 5 例(8%)。

2.2 DILI 患儿的临床特点

DILI 患儿在临床上最常见的症状和体征表现为皮疹、消化道症状、发热和肝脏肿大,约 11% 的患儿无临床表现,见表 1。导致肝脏损害的可疑药物多为化疗药物、抗生素以及抗结核药物,占 75%,且大部分患儿存在联合用药史,见表 2。

表 1 DILI 患儿的临床表现

临床表现	例次	百分比(%)
皮疹	26	16.4
消化道症状	24	15.1
发热	22	13.8
肝脏肿大	19	12.0
腹痛、肝区疼痛	13	8.2
黄疸	12	7.6
水肿	9	5.7
纳差	9	5.7
皮肤瘙痒	7	4.4
其他	9	5.7
无症状	18	11.3
合计	159	100

表 2 导致肝损害的可疑药物及 DILI 发生率

使用药物	例次	百分比(%)
化疗药	24	31.6
抗生素	22	28.9
抗结核药	11	14.5
抗癫痫药	7	9.2
中草药	4	5.3
甲亢用药	2	2.6
阿司匹林	2	2.6
抗真菌药	1	1.3
抗病毒药	1	1.3
抗麻风药	1	1.3
不详	1	1.3
合计	76	100

2.3 有无临床表现的患儿肝脏酶学指标等的比较

本研究发现 18 例无临床表现的患儿肝脏损害的类型全部为肝细胞型。将 64 例 DILI 病例按照有、无临床表现进行秩和检验,结果显示:有、无临床表现的患儿在年龄($P=0.84$)及 ALT($P=0.28$)、

AST($P=0.09$)水平方面差异均无统计学意义。

3 讨论

儿童 DILI 没有标准化的诊断方法。需排除其他引起肝脏损害的基础疾病之后,根据所使用的药物与临床表现进行判断。由于缺乏客观的诊断标准,使得儿童的 DILI 诊断困难。一方面,儿童年龄小,多无法表述病情及自觉症状。本研究发现儿童 DILI 的临床表现多为皮疹、发热、肝脏肿大等,还有相当一部分患儿无明显症状及体征,家长无法早期发现。另外,由于 DILI 的临床表现不具有特异性,往往与患儿的基础疾病表现有交叉,早期出现症状也无法判断是否为药物所导致,多是因为发现肝功能生化异常而就诊。

本研究结果提示有、无临床表现的患儿在年龄及 ALT、AST 水平等方面差异无统计学意义。此外,某些疾病本身可以导致肝脏损害,如病毒性肝炎、甲亢、结核等,如果早期未进行肝功能检测,导致缺乏基础肝功能检测对比而无法监测肝功能的变化过程,判断肝脏损害是否由药物所致就更加困难。

本研究发现,儿童 DILI 以肝细胞型多见,与 Ghabril 等^[7]的报道相符。肝细胞型多见于年纪较轻患者,胆汁淤积型多见于年龄大的患者。肝细胞型 DILI 患儿病程较短、病情较轻,停用损害肝脏的药物后患儿体征、肝脏酶学指标恢复较快。胆汁淤积型及混合型患儿病程相对较长、病情较重,恢复时间较肝细胞型长。本研究中 DILI 儿童预后较好,无死亡及暴发性肝功能衰竭病例,这可能与儿童基础疾病简单,导致进一步恶化的因素较成人少有关。另外,对于高危患儿,如白血病化疗患儿、抗结核治疗患儿等应定期检测肝功能,有利于早期发现并及时干预。

抗生素、中枢系统用药、中草药及营养保健品是近年美国导致 DILI 的常见因素^[7]。本研究中引起 DILI 的药物主要为化疗药物、抗生素、抗结核药物和抗癫痫药物,这与儿童的疾病谱以及我院收治患儿的种类相关。此外,关于以上 4 类药物导致肝脏损伤的报道较多,医生在临床治疗过程中应多予以警惕。本研究中多数患儿曾联合用药,药物之间的相互作用需要引起重视。特别需要关注的是中草药及营养保健品引起肝脏损害的情况。中草药制品成

分复杂,常无法确定何种成分可能引起肝脏损害。本研究中,提及中草药用药史的仅 4 例,这与患儿家长及医生对于中草药可能引起肝脏损害的认识不足有关,故在用药史中不将其列为可疑用药。

药物代谢研究常规在实验动物上进行,因此无法有效地预测药物在人体的代谢反应,并且特异质的 DILI 无法建立实验动物模型。基于种属的不同,药物的吸收、分布、代谢也不同,所以可能得出假阳性或者假阴性的结果。有学者提出使用人体的肝脏细胞进行药物代谢的研究,但目前无法找到合适的组织样本及检测指标^[8]。目前儿童 DILI 的诊断与预防仍存在较多困难,是儿科医生面临的一个挑战。本研究为回顾性研究,纳入的研究对象其病历中均有肝功能检测结果,其中约 11% 的 DILI 患儿无症状及体征,因此在实际临床中,如主动检测儿童肝功能,发现 DILI 的比率可能会大于本研究的数据。我们必须意识到,用于儿童的药物应有适于患儿的用药范围和阈值,充分了解药物的副作用,严密观察患儿有关肝脏损害的症状和体征,并定期检测肝功能,早期发现,及时干预,以预防和减少儿童 DILI 的发生。

【参 考 文 献】

[1] Velayudham LS, Farrell GC. Drug-induced cholestasis[J]. Expert Opin Drug Saf, 2003, 2(3):287-304.

[2] 黄春梅,濮琦琳. 药物性肝炎的临床防治[J]. 现代医药卫生, 2009, 25(1):86.

[3] 曾玲玲,周桂琴. 药物性肝损害诊断标准及其临床应用[J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(1):17-20.

[4] 陈晓霞,杨海敏,蒋娜. 110 例药物性肝炎的病因和临床分析[J]. 实用医技杂志, 2008, 15(13):1728-1730.

[5] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 急性药物性肝损伤诊治建议(草案)[J]. 中华消化杂志, 2007, 27(11):765-767.

[6] Standardization of definitions and criteria of causality assessment of adverse drug reactions. Drug-induced liver disorders: report of an international consensus meeting[J]. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol, 1990, 28(8):317-322.

[7] Ghabril M, Chalasani N, Björnsson E. Drug-induced liver injury: a clinical update[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2010, 26(3):222-226.

[8] Tarantino G, Di Minno MN, Capone D. Drug-induced liver injury: is it somehow foreseeable? [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(23):2817-2833.

(本文编辑:王庆红)