

血清 DBIL, TBIL, DBIL/TBIL 检测 在药物性肝损伤诊断中的应用*

刘 波^a, 张惠琴^b, 邹荣莉^a (陕西省人民医院 a. 超声科; b. 药剂科, 西安 710068)

摘要:目的 分析血清直接胆红素(DBIL), 总胆红素(TBIL), DBIL/TBIL 检测在药物性肝损伤(DILI)诊断中的作用。方法 选择陕西省人民医院2014年1月~2016年12月期间住院药物性肝炎患者作为目标人群, 回顾性分析临床资料及实验室结果, 提取与转归有关指标进行单因素及多因素分析。结果 共有162例入组该研究, 中药及中成药所致比例最高, 约88例(54.3%), 162例中肝细胞损伤型124例(76.5%), 胆汁淤积型30例(18.5%), 混合型8例(4.9%)。有效共120例(74.1%), 未愈共41例(25.3%), 死亡1例(0.6%)。黄疸, TBIL, DBIL, DBIL/TBIL 作为未愈组独立预测因素。结论 DILI的最常见病因是中药, 以肝细胞型最多见, 患者是否进展为慢性DILI, 与黄疸、TBIL、DBIL 水平相关。

关键词: 药物性肝炎; 临床特点; 预测因素

中图分类号: R575; R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2017)06-151-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.06.044

Application of Serum DBIL, TBIL, DBIL/TBI Detection in the Diagnosis of Drug-induced Liver Injury

LIU Bo^a, ZHANG Hui-qin^b, ZOU Rong-li^a (a. Department of Ultrasound; b. Department of Pharmacy, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract: **Objective** To analyze the functions of total bilirubin (TBIL) and direct bilirubin (DBIL), DBIL/TBIL detection in the diagnosis of drug-induced liver injury (DILI). **Methods** The clinical data and laboratory examination results of the patients with drug-induced liver disease in Shaanxi Provincial People's Hospital were collected from January 2014 to December 2016. The factors were assessed by uni-variate and multivariate logistic regression analysis. **Results** In all, 162 cases identified as DILI were included in the study. The main causative group of drugs was Chinese herb (about 88 cases, 54.3%). Among these 162 cases, 124 cases (76.5%) were hepatocellular damage type, 30 cases (18.5%) cholestatic damage type and 8 cases (4.9%) mixed type damage. It showed that the complete recovery occurred in 120 patients (74.1%) and the non-recovery occurred in 41 (25.3%), of which one death (0.6%). The binary logistic regression analysis identified the jaundice, DBIL, TBIL and DBIL/TBIL as independent factors of the non-recovery of DILI. **Conclusion** The main causative group of drugs was Chinese herb and the hepatocellular damage type was the commonest one. What's more, whether the case progress into non-recovery one, was related to jaundice, TBIL, DBIL and DBIL/TBIL.

Keywords: drug-induced liver disease; clinical feature; prognostic factor

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是较为常见的肝脏功能性损伤。国内人口基数较大, 药物种类繁多, 中药使用率较高, 是临床不明原因肝功能损伤的主要原因。在美国约占急性肝脏衰竭病因的 50%^[1]。本病病理变化复杂, 临床表现差异大, 漏诊、误诊率高, 明显影响患者的预后及转归。目前, 肝脏毒性及心脏毒性是 I~III 期市场撤回及终止药物发展的主要原因^[2]。DILI 早期诊断仅依赖于实验室检查, 深入研究血清学指标的变化对本病有很强的临床价值。本研究回顾性分析 162 例 DILI 患者的临床资料, 进一步探讨血清学指标变化对于 DILI 诊断、监测及预后评估的意义。

1 材料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2014 年 1 月~2016 年 12 月期间住院患者的临床资料。入选标准: 年龄 > 14 岁; 病前 1~8 周内明确用药史, 再次给药后又发生肝损害; 早期症状有发热、皮疹、瘙痒等; 血液嗜酸性粒细胞高于 5%, 无急性肝炎疾病, 无酒精中毒, 排除自身免疫性肝炎、代谢性肝病等。出院诊断提示可能为药物引起的各种类型的肝损伤患者纳入本研究, 经测丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 或天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) > 正常上限 3 倍者, 详细记录患者基本资料、临床表现、发病时间、肝功能指标、血清肝炎病毒标志物及停药后效果等临床资料。本研究连续收集符合入选标准的患者 162 例, 其中男性 80 例, 女性 82 例, 年龄 15~89 岁, 中位年龄 52 岁, 50 岁以上者占总数

* 作者简介: 刘 波 (1982-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 介入超声, E-mail: 38170444@qq.com。

通讯作者: 张惠琴 (1964-), 女, 大专, 主管药师, 研究方向: 医院药学, E-mail: zhq1589173@163.com。

59%。

1.2 试剂和仪器 全自动生化分析仪检测血清 DBIL, TBIL, ALT, AST 和碱性磷酸酶(ALP)水平,上述生化指标正常参考范围为血清 TBIL 1.7~22.2 $\mu\text{mol/L}$, DBIL 0~7.0 $\mu\text{mol/L}$, ALT 5~40 U/L, AST 5~40 U/L, ALP 40~150 U/L, 以上项目检测均按试剂盒说明书严格进行操作,同时做好室内质控。

1.3 临床分型标准 依据受损靶细胞的分类,将 DILI 分为三型,包括肝细胞损伤型 $R \geq 5$;胆汁淤积型 $R \leq 2$;混合型 $2 < R < 5$ 。 $R = \text{ALT}_{\text{实际值}} / \text{ALT}_{\text{参考值上限}} / \text{ALP}_{\text{实际值}} / \text{ALP}_{\text{参考值上限}}$ 。

1.4 预后判断标准 有效:肝细胞型3个月内,胆汁淤积型及混合型6个月内异常实验室指标完全恢复正常;未愈:若实验室指标于上述时间内未完全恢复或疾病进展为肝脏衰竭或死亡则为未愈。

1.5 统计学分析 运用 SPSS19.0 统计学软件进

行统计学分析,偏态分布的计量资料采用非参数检验进行比较,样本率的比较采用 χ^2 检验。将年龄、性别、肝损伤类型、消化道症状、黄疸及肝功能各项指标作为自变量,进行单因素 Logistic 回归分析;对有统计学意义的变量进一步行多因素 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床症状 无自觉症状及体征者 34 例(21%),有症状者 128 例(79%),其中乏力、纳差、恶心、上腹不适等肝功能损害症状为主者 82 例(51%),皮肤巩膜黄疸、尿黄等黄疸症状为主者 46 例(28%)。

2.2 诱发药物 中药及中成药 88 例,占 54.3%,其余均为西药,占 45.7%,见表 1。

2.3 临床分型 162 例中肝细胞损伤型 124 例(76.5%),胆汁淤积型 30 例(18.5%),混合型 8 例(4.9%),见表 2。

表 1 DILI 的药物种类及构成比($n=162$)

用药种类	<i>n</i>	代表药物	构成比(%)
中药及中成药	88	何首乌、双白丸等	54.3
抗结核药	16	异烟肼、利福平、乙胺丁醇	9.9
降血脂降血糖药	16	阿托伐他汀、非诺贝特、阿卡波糖、二甲双胍等	9.9
抗生素类	10	内酰胺类及大环内酯类	6.2
免疫抑制剂	10	环孢素、他克莫司等	6.2
解热镇痛药	8	对乙酰氨基酚、布洛芬等	4.9
抗甲状腺功能亢进药	6	甲硫氧嘧啶、甲硫咪唑、丙硫氧嘧啶	3.7
前列腺增生类药物	6	非那雄胺片、米非司酮片、那妥等药	3.7
抗精神及中枢神经药	2	利培酮、舍曲林、帕利哌酮	1.2

表 2 DILI 的分型比例

项 目	肝细胞损伤型(124)	胆汁淤积型(30)	混合型(8)	检验值	<i>P</i>
ALT(U/L)	687.42±720.90	263.54±323.50	372.54±213.40	5.727	0.003
AST(U/L)	534.24±521.22	211.51±198.90	301.51±238.70	4.916	0.264
ALP(U/L)	105.53±111.47	234.23±82.66	125.53±132.44	7.823	0.027
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	77.31±78.74	86.19±85.80	66.34±58.65	6.276	0.003
DBIL($\mu\text{mol/L}$)	48.69±44.48	54.01±42.05	35.46±64.36	2.543	0.001

2.4 随访 本组全部患者进行随访,有效组 120 例(74.1%),未愈组 41 例(25.3%),死亡 1 例(0.6%)。对 162 例进行逐步逻辑回归分析,将年龄、性别、临床症状及肝功能各项指标作为自变量,经单因素分析表明,黄疸, TBIL, DBIL, ALP, DBIL/TBIL 是转归的影响因素,差异有统计学意

义(均 $P < 0.05$)。进一步行多因素逻辑回归分析,见表 3。黄疸($OR=2.667$, $P=0.042$), DBIL($OR=1.023$, $P=0.039$)及 TBIL($OR=1.026$, $P=0.045$)水平, DBIL/TBIL($OR=2.75$, $P=0.047$)为影响疾病转归、预测慢性化趋势的关键因素。

表 3 Logistic 回归的参数估计

项 目	B	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	Exp(B)	95%CI for Exp(B)
黄疸	1.352	0.734	3.286	0.042	3.85	(0.97, 12.34)
TBIL	4.653	7.564	4.523	0.045	3.52	(1.38, 10.24)
DBIL	4.534	8.674	3.965	0.027	4.31	(1.54, 13.22)
DBIL/TBIL	1.252	0.735	4.443	0.047	2.15	(1.76, 9.34)

3 讨论 药物性肝损伤或肝炎是指应用药物正常剂量治疗或预防疾病时机体产生的一种与治疗目的无关的反应,导致肝脏生化指标异常。临床上,特异性DILI可有多种临床表现,从无症状自限性疾病或暂时性的肝脏生化指标增高到严重的影响生命的急性肝功能衰竭和慢性肝脏疾病。

DILI的发病机制分两类:药物的固有毒性与用药者的异质性,前者引发DILI常具有剂量依赖性,潜伏期较稳定,后者则与遗传因素相关的免疫及代谢密切相关,目前有研究提出硫嘌呤类药物代谢酶的遗传多态性可解释不同药物治疗的个体化差异^[3]。

药物性肝损害是临床不明原因肝功能损伤的主要原因,国内大多医院诊断标准的制定仅依据医师个人水平及经验,存在误诊与漏诊的可能^[4];文献报道该病女性发病率较高^[5],但本研究发现性别之间无明显统计学差异,可能与样本量较小有关;本研究还观察到,50岁以上者DILI发生率略高,可能与老年患者慢性病多发,需长期用药相关。

本组研究中中药引起的肝损害占首位,与国内报道的大致相似^[6]。传统观念中存在中药无毒副作用的误区,造成患者忽略其潜在毒副作用,可能是中药成为DILI的重要致病因子的主要原因。由于中药种类繁多,研究认为其发病机制多由于中药中的生物碱、毒性植物蛋白等作用于细胞色素同功酶CYP2E1,引起脂质过氧化消耗谷胱甘肽,损伤线粒体或与组织酶和蛋白质结合引起细胞坏死和凋亡。另外中药生产加工及炮制等环节尚未标准化,容易导致有害因素进入机体造成肝损伤。本组研究对象多患有西药无法治愈的慢性病,迷信偏方和听信所谓祖传秘方后使用中药,造成中药所致肝损害比例增加。据中国营养及健康协会统计,我国成人肥胖率已从1991年(11.7%)~2009年(29.2%)间升高了近3倍^[7],中药作为一种安全有效的减肥手段已经被多数人使用,其中部分人则会出现肝损伤。

虽既往报道抗生素引起的肝损伤发病率较高,但本组病例中仅10例与抗生素使用有关,这可能与目前抗生素规范化应用有关;同时,本组病例中抗肿瘤药物的使用并未引起明显的DILI例数增加,这可能与临床多学科协作,尽可能选用对肝损害小的药物或同时服用保肝药物等措施有关。

本组DILI中肝细胞损伤型最为多见,与大量国内外文献报告相符合^[1,8]。由于肝细胞型并不固定而是可变的,因此定型仅考虑初始指标,肝酶升高的程度与疾病严重程度呈弱相关,然而,肝脏疾病的分型与近期及远期的预后有关。分析发现肝

细胞型的ALT升高更明显,混合型的ALP水平高于肝细胞型,胆汁淤积型的ALT, TBIL水平低于其他型。药物性肝炎研究的先驱者Hyman提出转氨酶明显增高且并发黄疸时,患者预后较差,根据药物的不同,死亡率在10%~50%之间(赫氏现象)^[9];文献报道胆红素增高则是药物性肝炎死亡及肝衰竭的最佳预测指标^[10];胆汁淤积型病死率最低,很少造成肝硬化,但该型具有延长病情的风险,可导致肝酶短时间内无法恢复正常。因此,胆汁淤积型及混合型具有一定比例的患者发展为慢性。肝功能损害的类型往往与造成DILI的药物种类有关,应用抗生素、抗肿瘤及解热镇痛类药物后容易引起肝细胞损害型,而胆汁淤积型多与应用抗糖尿病、激素类及抗精神病药物关系密切。

综上所述,在临床工作中,对于出现黄疸症状的患者应当适当延长随访时间,以便监测患者疾病的发展;同时, DBIL, TBIL水平是监测患者病情变化的良好指标。本文的不足在于本研究为回顾性研究,可能存在选择性偏倚,此外,研究样本较小,可能对研究结果有影响,希望日后通过增加样本及前瞻性研究来继续加以验证。

参考文献:

- [1] Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(6): 1924-1934, e4.
- [2] Devarbhavi H. An update on drug-induced liver injury[J]. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 2012, 2(3): 247-259.
- [3] 刘跃平, 徐含青, 李明, 等. TPMT遗传多态性在硫嘌呤类药物个体化治疗中的意义[J]. *现代检验医学杂志*, 2017, 32(3): 1-5, 10.
Liu YP, Xu HQ, Li M, et al. Role of TPMT genetic polymorphism in the individualized treatment of thiopurine drug[J]. *J Mod Lab Med*, 2017, 32(3): 1-5, 10.
- [4] Chen SS, Yu KK, Huang C, et al. The characteristics and clinical outcome of drug-induced liver injury in a Chinese hospital: A retrospective cohort study[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2016, 95(3): e4683.
- [5] Onji M, Fujioka S, Takeuchi Y, et al. Clinical characteristics of drug-induced liver injury in the elderly[J]. *Hepatol Res*, 2009, 39(6): 546-552.
- [6] 滕光菊, 孙颖, 常彬霞, 等. 418例药物性肝损害临床特征及预后分析[J]. *肝脏*, 2013, 18(1): 11-14.
Teng GJ, Sun Y, Chang BX, et al. The clinical features and prognosis analysis of 418 patients with drug-induced liver injury[J]. *Chinese* (下转 159 页)

(上接 153 页)Hepatology,2013,18(1):11-14.

- [7] Yan S,Li J,Li S,et al. The expanding burden of cardiometabolic risk in China;the China health and nutrition survey[J]. Obes Rev,2012,13(9):810-821.
- [8] Zhu Y,Li YG,Wang JB,et al. Causes, features, and outcomes of drug-induced liver injury in 69 children from China[J]. Gut and Liver,2015,9(4):525-533.
- [9] Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al.

ACG clinical guideline:the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Am J Gastroenterol,2014,109(7):950-966.

- [10] Bjornsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease[J]. Hepatology,2005,42(2):481-489.

收稿日期:2017-02-23

修回日期:2017-10-11