

## 老年药物性肝损伤的临床特点

唐险峰<sup>1</sup>, 孙杰<sup>1</sup>, 路明珠<sup>2</sup> (1. 总后上海干休所, 上海 200437; 2. 第二军医大学附属长征医院药剂科, 上海 200003)

**[摘要]** 药物引起的肝毒性是老年人肝脏疾病的重要原因, 发生率是年轻人的 4 倍多, 且类型几乎包括了所有已知的肝脏疾病。因为大多数的临床试验排除了大于 75 ~ 80 岁年龄组患者, 有关药物副作用的报告在大于 60 岁年龄组中相当罕见。为此, 需要进一步的临床研究, 以探讨老年患者肝脏的药物副作用。本文主要综述了老年药物性肝损伤的主要临床表现和诊断以及近年来常见药物(心血管药物和抗微生物药物)引起肝损伤的临床情况。

**[关键词]** 老年人; 不良反应; 药物性肝损伤

**[中图分类号]** R969.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2013)01-0022-03

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.01.006

## The clinical features of drug-induced liver injury in elderly

TANG Xian-feng<sup>1</sup>, SUN Jie<sup>1</sup>, LU Ming-zhu<sup>2</sup> (1. Shanghai Retired Cadres, General Logistics Department, Shanghai 200437 China; 2. Department of Pharmacy, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

**[Abstract]** Drug-induced hepato-toxicity was an important reason for the liver disease in elderly, which was four times more common than in adults and might include all known liver disorders. Reports related to drug side effects were rare in people >60 years of age group since most clinical trials exclude patients >75 ~ 80 years of age. Further clinical studies should be need to investigate hepatic side effects of drugs in elderly patients. The main clinical manifestations and diagnosis of drug-induced liver injury in elderly as well as common drugs (cardiovascular drugs and anti-microbial agents) cause liver injury in clinical conditions were reviewed in this paper.

**[Key words]** elderly; adverse event; drug-induced liver injury

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI), 是指药物治疗过程中, 由于药物或其代谢产物引起的肝细胞毒性损害, 或肝脏对药物及其代谢产物的过敏反应所致疾病, 据估计, 药物的肝毒性病例占所有成年人肝炎 10%。老年药物性肝损伤占老年肝病的 20% 以上, 大于 50 岁肝病者则占约 40%<sup>[1~3]</sup>。由于老年人的机体免疫功能降低, 脏器功能减退, 基础疾病多, 因此, 老人消耗不成比例的大量药物, 且常常同时使用多种药物, 是老年人药物不良反应事件的主要因素, 尤其易造成肝脏损害<sup>[4]</sup>。与年轻人相比, 药物引起老年人肝脏损伤更为严重, 老年药物性肝损伤越来越受到重视。我们就老年药物性肝损伤的主要临床表现和诊断以及近年来常见药物(心血管药物和抗微生物药物)引起肝损伤的临床情况作一综述。

### 1 临床表现和诊断

药物引起的肝毒性可以表现为直接反应或特异

反应。直接肝毒性通常是剂量依赖性的, 重复性好, 往往有一个可预测的过程<sup>[7]</sup>。大多数药物引起的肝毒性是特质的和不可预知的, 而不是直接肝毒性<sup>[8]</sup>。药物引起的肝损伤大致可归类为肝细胞性, 胆汁淤积性或混合性肝损伤。老年人药物引起的肝脏损伤的表现通常是非特异性的, 常见的是类似急性黄疸性肝炎或胆汁淤积性肝炎的表现, 常有发热、乏力、食欲减退、肝肿大、黄疸。最常见的是轻度血清转氨酶或碱性磷酸酶升高, 偶尔被提及, 一般不引起症状, 轻者停药后症状在短时间内消退; 相反, 重者可能会遇到暴发性肝衰竭需要肝移植或死亡。在日本最近发表的研究显示<sup>[5]</sup>, 由于使用药物肝损伤而住院的老年患者常同时服用多种药物, 更有可能是胆汁淤积性肝损伤, 需要更深入的治疗。此外, 他们肝损伤的发病持续时间比年轻人长, 这可能是由于年老而发生药物处置的变化或诊断的延迟所致。

药物引起的肝损伤的诊断是临床性的, 基于治疗历史的和被怀疑可能引起肝损伤的药物概率及排除其他肝病<sup>[6]</sup>, 如有无肝胆疾病史、心功能不全、过量饮酒等病史。医生应该意识到肝损伤的发病可能与服用特定药物有关, 分辨停药后的表现可提供最

**[作者简介]** 唐险峰(1967-) 男, 主治医师。

**[通讯作者]** 路明珠. Tel: (021) 81886185, E-mail: 630377047@qq.com.

有力的证据支持。

## 2 药物引起的肝损伤

已证明年龄是一些药物引起肝损伤的易感性因素。年龄对药物引起的肝毒性最引人注目的效应是非甾体类消炎药苯噁洛芬(benoxaprofen),因为其潜在的肝毒性(主要在老年女性)而被撤市<sup>[9]</sup>。大量文献报道造成老年人DILI以中药类占的比例较大<sup>[10,11]</sup>,这与患者对中药无毒的错误认识有关,至今发现可致肝损伤的中药有:黄药子、菊三七、何首乌、雷公藤、艾叶、望江南等几十种<sup>[12]</sup>,其次为抗生素、非甾体抗炎药、抗结核药物和血管性药物等。

**2.1 抗微生物药 阿莫西林/克拉维酸:**已有超过150例阿莫西林/克拉维酸组合物引起淤胆性肝炎的报道(每100 000例发生1~2例),急性胆汁淤积性肝损伤的最大绝对风险是正在接受长期治疗的老年患者<sup>[13]</sup>。由于老年人的药物消除较慢,致使胆管细胞与通过胆小管排泄的药物代谢产物长时间接触,这可能会引发抗半抗原(haptenised)胆管细胞蛋白的免疫反应和导管周围的炎症反应<sup>[14]</sup>。肝损伤通常是在12个星期内发生可辨的、轻微的、自限的异常肝酶水平。少见发生致命结果,或导致消失胆管综合征、肝硬化和肝移植的病例。

**酮康唑:**酮康唑治疗期间,有10%~30%的患者都注意到有异常的肝功能检查。症状性肝损伤发生率为每100 000人发生7~9人,通常用酮康唑至少不少于10 d,经常超过4周。老年患者通常受影响,常常是女性<sup>[15]</sup>。血清转氨酶通常自动消退,但如果超过上限的3倍,必须立即停药。酮康唑引起的肝损伤的死亡率可能是3%~7%,低于其他一些原因的药物性肝炎(10%)。

**呋喃妥因:**可能会导致各种肝损伤,包括急性肝细胞坏死、胆汁淤积性肝炎、肉芽肿、慢性肝炎、甚至肝纤维化和各种肝硬化。发生率是每100 000服用者中发生0.3~3.3人。呋喃妥因性肝病的发病率随着年龄的增加而增加,特定年龄的处方行为纠正后,年龄>64岁者发生呋喃妥因引起的肝炎的风险大大增加<sup>[16]</sup>。三分之二的急性肝炎发生在女性。急性胆汁淤积通常发生在6周治疗后,而慢性肝炎发生在使用呋喃妥因至少6个月后。呋喃妥因引起的急性肝炎的死亡率为5~10%,但慢性肝炎似乎有较差的预后,这特别涉及到肝损伤发生后的持续药物摄入。

Raúl J. Andrade等对用于初级保健的抗生素的肝脏安全性进行了综述,其中有些易引起老年人肝损伤<sup>[17]</sup>。①氧青霉素类可引起原发性胆汁淤积性

肝炎(每100 000例发生1.8例),其中氟氧西林肝毒性最大,年龄大于55岁者易发生,既可发生在开始治疗后早期(1~9周),也可停止治疗后延迟发生,停止治疗的12个星期内多达30%的患者有迁延过程。②磺胺与乙胺嘧啶复方可引起肉芽肿性肝炎,大于65岁的老人,女性易发生。③乙胺丁醇单独应用罕见引起胆汁郁积性肝炎,但与其他抗结核药合用发生率增加,与异烟肼合用是6%,与利福平合用是30%,与吡嗪酰胺合用可达到50%;大于60岁的老人,女性,营养不良者易发生;治疗的3~16周内发生,停药后几周内恢复。④10%~20%的患者服用异烟肼后几天内发生肝细胞坏死,持续治疗可以恢复,大于60岁的老人,女性,营养不良者及慢乙酰化者易发生,与利福平合用肝毒性加重。⑤6%~20%的患者服用吡嗪酰胺发生肝小叶中心硬化和胆汁淤积,在用药5周内可以发生,但可能会延迟大于30 d,治疗停止后血清转氨酶水平逐渐下降。大于60岁的老人,女性,营养不良者及病毒性肝炎者易发生。

**2.2 影响血管紧张素药物和他汀类药物** 老人经常服用降压药和/或降脂药物,然而,这些药物对老人的肝毒性风险增加尚未建立。血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂可造成胆汁淤积性肝炎<sup>[18]</sup>,虽可恢复,但碱性磷酸酶异常可保持长达18个月。也有报道血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂的肝毒性的案例,使用这些药物时,应该意识到这种不良事件<sup>[19]</sup>。在服用HMG-CoA还原酶抑制剂(他汀类药物)的患者1%~3%发生无症状的转氨酶水平增加,肝脏检测异常发生在治疗3个月之内。仅少数明确记载他汀类药物引起严重肝损伤的病例,因此,他汀类药物被认为是肝脏相对安全的药品<sup>[20]</sup>。

**2.3 双氯芬酸钠** 双氯芬酸钠是最常用的处方非甾体抗炎药之一。每100 000个服用者中有1~5人发生肝毒性。妇女和65岁以上者的风险增加<sup>[21]</sup>。前驱症状通常发生在开始服用双氯芬酸钠3个月内,接着是黄疸和严重病例的肝功能衰竭。通常肝功能检查和组织学反映急性肝炎,但可能存在胆汁淤积的一些特点。通常停用双氯芬酸,但并非总是如此,随后复原。

**2.4 甲氨蝶呤** 在20世纪60年代使用甲氨蝶呤治疗牛皮癣,多达25%的病例发生肝纤维化和肝硬化。肝毒性的问题通过避免每天服用甲氨蝶呤和每周治疗量减少至5~15 mg已经在很大程度上得到克服,老年患者(>60岁)发生甲氨蝶呤相关性肝纤维化的风险增加<sup>[22]</sup>,有人曾认为肾功能受损和同时

(下转第66页)

采用多种流动相分离盐酸多沙普仑葡萄糖注射液,经反复实验,确定用 0.82 g/L 醋酸钠溶液(用冰醋酸调 pH 值为 4.5) -乙腈 = 70 : 30,在此条件下盐酸多沙普仑色谱峰形较理想,而且空白对照实验无干扰。本实验流动相简单,易于冲洗。

3.2 从线性、回收率、重复性、重现性等实验结果可以看出,用 HPLC 法测定盐酸多沙普仑葡萄糖注射液的含量,准确性高,重现性好,且操作方法简便可行。

(上接第 23 页)

使用其他药物可能会降低甲氨蝶呤消除或取代甲氨蝶呤从血浆蛋白结合位点从而促进组织摄取有关。肝脏生化检查结果是正常或非特异性的。现在很少见到严重的并发症(门脉高压、食管静脉曲张破裂出血、肝癌等)发生。

### 3 小结

随着老龄化社会的到来,老年人药物性肝病越来越得到重视,对发病机制的研究也越来越深入,治疗手段也越来越多,在治疗药物性肝损害方面取得了一定的疗效。同时,从理论上讲,每个药物对肝脏都会有不同程度的损害,有关药物方面尤其是中药,对肝细胞损害的发病机制了解还不够全面,有待于进一步深入研究。积极预防控制老年人的基础疾病,加强药物尤其是中药的质量管理、熟悉中药的药理特性,对老年人的药物性肝损害的预防、治疗有着重要意义。

#### 【参考文献】

- [1] 付静,李志军. 药物性肝病的发病机制及治疗新进展[J]. 天津医药, 2009, 37(4): 333.
- [2] 王文,于红. 61 例药物性肝病临床特点与转归分析[J]. 实用肝病学杂志, 2008, 11(3): 191.
- [3] Chang CY, Schiano TD. Drug hepatotoxicity[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 25: 1135.
- [4] Hayes BD, Klein-Schwartz W, Barrueto Jr F. Polypharmacy and the geriatric patient[J]. Clin Geriatr Med, 2007, 23: 371.
- [5] Onji M, Fujioka S, Takeuchi Y, et al. Clinical characteristics of drug-induced liver injury in the elderly[J]. Hepatol Res, 2009, 39: 546.
- [6] Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury[J]. World J Gastroenterol, 2008, 14: 6774.
- [7] Nathwani RA, Kaplowitz N. Drug hepatotoxicity[J]. Clin Liver Dis, 2006, 10: 207.
- [8] Hussaini SH, Farrington EA. Idiosyncratic drug-induced liver in-

#### 【参考文献】

- [1] 王乐. 应用拮抗药多沙普仑临床观察[J]. 中国医师杂志, 2004, 10(增刊): 257.
- [2] 中国药典 2010 版. 二部[S]. 2010: 629.
- [3] 欧洲药典[S]. 第 7 版. 1893.

[收稿日期]2012-04-06

[修回日期]2012-05-17

- [9] Taggart HM, Alderdice JM. Fatal cholestatic jaundice in elderly patients taking benoxaprofen[J]. BMJ, 1982, 284: 1372.
- [10] 马琳,刘波. 85 例老年药物型肝炎患者临床分析[J]. 实用肝病杂志, 2011, 14(1): 45.
- [11] 王林,张人凤,金鸿,等. 药物性肝损害 90 例临床分析[J]. 临床荟萃, 2011, 26(2): 162.
- [12] 徐列明,林庆勋. 正确认识中药的肝毒性[J]. 中华肝病杂志, 2007, 15(7): 534.
- [13] Lucena MI, Andrade RJ, Fernández MC, et al. Determinants of the clinical expression of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity: a prospective series from Spain[J]. Hepatology, 2006, 44: 850.
- [14] Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity[J]. Nat Rev Drug Discov, 2005, 4: 489.
- [15] Chien RN, Yang LJ, Lin PY, et al. Hepatic injury during ketoconazole therapy in patients with onychomycosis: a controlled cohort study[J]. Hepatology, 1997, 25: 103.
- [16] Stricker BH, Blok AP, Claas FH, et al. Hepatic injury associated with the use of nitrofurans: a clinicopathological study of 52 reported cases[J]. Hepatology, 1988, 8: 59.
- [17] Raúl J Andrade, Paul M, Tulkens J. Hepatic safety of antibiotics used in primary care[J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66: 1431.
- [18] Hagley MT, Hulisz DT, Burns CM. Hepatotoxicity associated with angiotensin-converting enzyme inhibitorset[J]. Ann Pharmacother, 1993, 27: 228.
- [19] Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, et al. Cholestatic hepatitis related to use of irbesartan: a case report and a literature review of angiotensin II antagonist-associated hepatotoxicity[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2002, 14: 887.
- [20] Farmer JA, Torre-Amione G. Comparative tolerability of the HMG-CoA reductase inhibitors[J]. Drug Saf, 2000, 23: 197.
- [21] Laine L, Goldkind L, Curtis SP, et al. How common is diclofenac-associated liver injury? Analysis of 17 289 arthritis patients in a long-term prospective clinical trial[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104: 356.
- [22] Lewis JH, Schiff ER. Methotrexate-induced chronic liver injury: guidelines for detection and prevention[J]. Am J Gastroenterol, 1988, 88: 1337.

[收稿日期]2012-04-25

[修回日期]2012-11-12