

## 药物性肝病的发病类型及保肝药物的作用机制

汤静, 朱玲, 胡珊珊, 刘皋林

### 背景资料

肝脏在药物的生物转化和清除中起主导作用, 易受药物诱发而导致损害。药物性肝病是临床常见的药物不良反应之一, 急性肝损伤是最常见的发病形式。

汤静, 刘皋林, 上海交通大学附属第一人民医院临床药学科上海市 200080

朱玲, 泸州医学院 四川省泸州市 646000

胡珊珊, 上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科 上海市 200025

汤静, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事临床药学研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81100289, 81470852

上海市科委生物医药领域科技支撑基金资助项目,

No. 13431900503

上海市卫生系统优秀青年人才培养基金资助项目,

No. XYQ2013091

上海交通大学医工交叉面上基金资助项目,

No. YG2012MS02

作者贡献分布: 本文综述由汤静完成; 朱玲与胡珊珊参与修改; 刘皋林审校。

通讯作者: 刘皋林, 教授, 主任药师, 博士生导师, 200080, 上海市虹口区海宁路100号, 上海交通大学附属第一人民医院临床药学科, [gaolinliu@aliyun.com](mailto:gaolinliu@aliyun.com)

电话: 021-37798317

收稿日期: 2014-07-23 修回日期: 2014-09-04

接受日期: 2014-10-29 在线出版日期: 2015-07-08

Pharmacist, Department of Clinical Pharmacy, the First People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, 100 Haining Road, Hongkou District, Shanghai 200080, China. [gaolinliu@aliyun.com](mailto:gaolinliu@aliyun.com)

Received: 2014-07-23 Revised: 2014-09-04

Accepted: 2014-10-29 Published online: 2015-07-08

### Abstract

Drug-induced liver disease is one of the adverse reactions of clinical drugs. Acute liver injury is the most common form of drug-induced liver disease and even could cause life-threatening liver failure. It is not easy to diagnose, and the diagnosis can be established only after other diagnoses excluded. In most cases, patients usually are prescribed several drugs together, which makes it even harder to distinguish and give standardized treatment. This review summarizes the pathological category of Drug-induced liver disease and the mechanisms of action of liver-protecting drugs.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Drug-induced liver disease; Liver-protecting drugs; Mechanism of action

### Drug-induced liver disease: Types and mechanisms of action of liver-protecting drugs

Jing Tang, Ling Zhu, Shan-Shan Hu, Gao-Lin Liu

Jing Tang, Gao-Lin Liu, Department of Clinical Pharmacy, the First People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China

Ling Zhu, Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Shan-Shan Hu, Department of Pharmacy, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81100289 and 81470852; the Science and Technology Commission of Shanghai Science and Technology Support Project, No. 13431900503; Young Talent Plan of Shanghai Health System, No. XYQ2013091; and the Medical and Technology Across Project of Shanghai Jiaotong University, No. YG2012MS02

Correspondence to: Gao-Lin Liu, Professor, Chief

### 同行评议者

朱传武, 主任医师, 第五人民医院传染科; 刘正稳, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院

Tang J, Zhu L, Hu SS, Liu GL. Drug-induced liver disease: Types and mechanisms of action of liver-protecting drugs. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(19): 3046-3052 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3046.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i19.3046>

### 摘要

药物性肝病是临床常见的药物不良反应之一, 急性肝损伤是药物性肝病最常见的发病形式, 少数可发生威胁生命的肝衰竭。药

物性肝病的确诊, 需要排除其他原因, 而患者常常合并使用多种药物, 不易判断是何种药物所导致的肝病, 且出现临床症状之后, 缺乏规范化的治疗。本文将药物性肝病的病理类别与常见保肝药物的作用机制作一综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 药物性肝病; 保肝药物; 作用机制

**核心提示:** 本文归纳药物性肝病的病理类别与常见保肝药物的作用机制: 药物性肝病主要有内源性肝毒性和特异性反应两类发病机制, 可造成肝细胞损害、胆汁淤积、脂肪肝等肝脏损害; 临床上常用的保肝药物有基础代谢类药物、肝细胞膜保护剂、解毒保肝药物、利胆护肝药物、抗炎护肝药物和中药制剂等, 临床药师建议从发病机制入手, 选择作用机制相对应的保肝药物。

汤静, 朱玲, 胡珊珊, 刘皋林. 药物性肝病的发病类型及保肝药物的作用机制. 世界华人消化杂志 2015; 23(19): 3046-3052  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3046.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i19.3046>

## 0 引言

肝脏是人体重要的代谢器官、能量供给及免疫调节的场所<sup>[1,2]</sup>, 大多数药物需在肝脏内进行氧化、还原、水解等化学反应, 肝脏在药物的生物转化和清除中起主导作用<sup>[3]</sup>, 易受药物诱发而导致损害。药物本身很少引起肝脏损害, 但经肝脏药物代谢酶的生物转化而形成的药物代谢产物通常是引起肝脏结构及功能损害的更直接原因。急性药物性肝病病程一般在3 mo内(胆汁淤积型病程较长, 可超过1年), 肝病定义为谷丙转氨酶或直接胆红素升高两倍以上, 或谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)、碱性磷酸酶和总胆红素同时升高, 且其中至少1项升高>2倍正常值<sup>[4]</sup>。药物性肝病与药物剂量不一定相关, 但停药以后大多恢复, 最初数天甚至数周还可继续加重。抗微生物制剂和中枢神经系统药物造成的药物性肝病最为常见<sup>[5]</sup>。对疑似病例一般采用国际共识意见的罗素优克福因果关系评估方法(Roussel Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM)进行量化评估<sup>[6]</sup>。

## 1 药物性肝病的发病机制

造成药物性肝病的原因可分为内源性肝毒性(可预测性肝毒剂)和特异质反应(非预测性肝毒剂)两类<sup>[7]</sup>。尽管一般人群的药物性肝病的发生率较低, 但出现不明原因的急性或慢性肝损伤, 或者服用某些药物(如抗肿瘤药物、免疫抑制剂等)时, 仍需警惕药物性肝病。临床上的药物性肝病绝大多数是可预测性肝毒药物引起, 但仍有极少数属于非预测性, 表现为没有明显的量效关系, 在实验动物中常不易复制, 这类药物性肝病又进一步分为代谢异常和过敏反应两型。近年来研究发现, 药物对肝脏的损害可能是几个机制共同作用或某个机制为主所致。

**1.1 毒性代谢产物的作用** 药物性肝病是一个多步骤的过程, 涉及直接药物损伤及炎症通路的后续激活, 而初始的损伤常由肝毒性代谢产物引起, 即I期药物代谢和细胞色素氧化酶P450(cytochrome P450, CYP450)家族的共同作用结果<sup>[8]</sup>。CYP450是存在于内质网上的一组超基因家族编码的同工酶, 某些药物在CYP450的作用下代谢转化为活性毒性代谢产物, 如亲电子基、自由基和氧基, 与蛋白质、核酸、脂质等大分子物质共价结合, 造成脂质过氧化, 最终导致肝细胞坏死<sup>[9,10]</sup>。

**1.2 药源性胆汁淤积的原理** 药源性肝内胆汁淤积分为肝细胞毛细胆管型胆汁淤积型和毛细胆管型胆汁淤积型。胆汁的主要成分为胆汁酸盐(即胆盐)和胆红素。如果某种药物的代谢产物干扰了胆汁合成或分泌中的任何一个步骤, 都可引起胆汁淤积<sup>[11,12]</sup>。在细胞分子水平上, 药物对胆汁分泌的主要影响包括细胞运载胆盐的受体、细胞膜的流动性、Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶的活性、离子交换、细胞骨架和细胞脂质膜完整性的改变等方面。

**1.3 药物性肝病的免疫机制** 药物在肝脏内代谢, 大量存在于肝细胞内可与药物结合的细胞成分(如干细胞的部分膜成分、干细胞的微粒体成分或含有肝特异性抗原的可溶性成分)作为载体蛋白与药物或其代谢产物结合, 引起机体对半抗原载体或载体的特异性免疫应答, 这就决定了在药物变态反应中, 肝脏作为靶器官而遭受到损害的特异性<sup>[4,13,14]</sup>。

某些药物分子量小, 须与大分子物质结合

## ■ 研究前沿

药物性肝损伤的确诊, 需要排除其他原因, 而患者常常合并使用多种药物, 不易判断是何种药物所导致的肝病, 且出现临床症状之后, 缺乏规范化的治疗。

# 同行评价

本文综述了药物性肝病的发病机制及保肝药物的合理利用, 立意较好。

后才能获得抗原性, 故称为药物半抗原。药物或其代谢物与肝特异蛋白质结合成为抗原, 经巨噬细胞加工后, 被免疫活性细胞识别, 导致过敏变态反应, 造成肝损害<sup>[15-19]</sup>。此机制即包括体液免疫, 也涉及细胞免疫。

1.4 药物性肝病的临床病理分类 化学性肝损伤的程度不同可造成肝脏结构和功能轻微的非特异性变化或急性肝衰竭、肝硬化甚至肝癌<sup>[20]</sup>。药物性肝病的临床表现复杂多样, 一般可分为急性和慢性两大类。急性药源性肝病又可分为急性肝细胞损害型(急性肝炎型、急性脂肪肝型)、肝内胆汁淤积型和混合型等, 临床上以肝病表现为主<sup>[21]</sup>, 或伴有较多的肝外表现。慢性药物性肝病的种类较多, 可有慢性肝炎、肝硬化、慢性肝内胆汁淤积、脂肪肝、肝磷脂蓄积症等。药源性肝病如能早期识别, 及时停药, 病变常可逆转。

## 2 引起药源性肝病的各类药物

引起肝脏不同程度损害的药物有多种, 几乎涉及各类药物。一般而言, 某一种药物在正常剂量下不会引起肝病, 但两个或两个以上药物合用时, 常可能引起肝脏病变, 甚至可产生严重后果。另外, 近年的报道<sup>[22-24]</sup>表明, 中草药及膳食引起的肝病已屡见不鲜, 甚至可造成死亡, 故应该加强这方面的重视。

抗菌药物常引起多种类型的肝损伤, 比如抗菌药物类的青霉素G和羧苄青霉素会导致谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)增高, 四环素能造成脂肪肝, 氨基青霉素引起肝细胞型肝损伤, 羟氨基青霉素与克拉维酸联用会造成胆汁淤积型和肉芽肿型肝损伤, 苯唑青霉素和邻氯青霉素等会引起胆汁淤积型肝损伤, 氯霉素、林可霉素、红霉素、竹桃霉素和头孢菌素等易引起肝细胞损伤和混合型肝损伤; 人工合成抗菌药物, 如磺胺类易引起肝细胞损害、混合型肝损伤和慢性药物性肝病, 磺胺甲恶唑加甲氧苄啶易引起肝细胞型损伤和胆汁淤积型损伤(合并磷脂沉着), 硝基呋喃妥英类药物易引起肝细胞损害、混合型肝损伤和慢性药物性肝病; 抗真菌类药物中的两性霉素和酮康唑等易导致肝细胞损伤, 而灰黄霉素和5-氟胞嘧啶等易引起胆汁淤积型肝损伤; 抗结核药物引起的肝损伤常见, 多为肝细胞受损; 抗病毒药物引起的肝损伤主

要为胆汁淤积型。

麻醉药物如氟烷、异氟烷、恩氟烷和甲氧氟烷等引起的肝损伤多为肝细胞受损, 镇痛退热药物醋氨酚引起的药物性肝损害同样为肝细胞型。

非甾体抗炎药物如阿司匹林导致的肝损害为肝细胞型和慢性药物性肝病; 抗炎药物消炎痛、布洛芬等易引起肝细胞型肝损害, 而萘普生和苯唑布洛芬导致的肝损伤多为胆汁淤积型和混合型, 保泰松导致的肝细胞损害主要为肝细胞损害、混合型肝损伤和慢性药物性肝病, 别嘌呤醇和金制剂导致的肝损伤为混合型。

抗癫痫药物引起的肝损害有单一方式或多种混合, 比如苯妥英钠和丙戊酸引起的肝损害主要为肝细胞损伤, 而卡马西平则为胆汁淤积和混合型肝损害。抗精神病类药物导致的肝损害方式多样, 比如: 吩噻嗪类(代表药物氯丙嗪)所致的肝损害为胆汁淤积型和混合型; 三环类抗抑郁药物所致肝损害主要为肝细胞型以及少数发生的胆汁淤积型; 单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)抑制剂所致的肝损害主要为肝细胞型; 硫杂恩类主要为胆汁淤积和混合型; 苯二氮卓类主要为混合型。

心血管药物中的抗心律失常药物, 如胺碘酮所致肝损害主要为肝细胞型和肝磷脂蓄积。普鲁卡因酰胺导致的肝损害为肝细胞型和混合型。丙吡安所致的肝损害为混合型。钙拮抗剂如硝苯地平、地尔硫卓和维卡帕米等所致的肝损害为肝细胞型和胆汁淤积型。 $\beta$ 受体拮抗剂如普萘洛尔和阿替洛尔, 以及胍苯达嗪所致肝损害为肝细胞型。甲基多巴所致肝损害为肝细胞型和慢性肝病。巯甲丙脯酸所致肝损害为胆汁淤积型、混合型和肝细胞型。抗心绞痛药物, 如马来酸哌克昔林所致肝损害主要为肝细胞型和肝磷脂蓄积。

常用的抗凝药物, 如华法林、苯茛二酮等所致肝损害主要为胆汁淤积型和混合型, 噻氯匹定导致的肝损害为混合型。降脂药物氯贝丁脂和非诺贝特等造成的肝损害主要为胆汁淤积型和混合型, 烟酸为肝细胞型。口服降糖药物甲磺丁脲、优降糖、格列甲嗪等所造成的肝损伤多为胆汁淤积型和混合型。抗甲状腺药硫氧嘧啶和他巴唑所致损害主要为肝细胞型和混合型。抗溃疡要如西咪替丁和



雷尼替丁等所致肝损害为肝细胞型和胆汁淤积型。抗肿瘤药物的不良反应多、毒性大, 肝脏损害较为常见。抗肿瘤药物多为肝细胞的损伤, 如天冬酰胺酶、顺铂、甲基苄肼、阿霉素、光神霉素、甲氨蝶呤、6-巯嘌呤等; 马利兰和氟脱氧尿苷等所致的肝损害多为胆汁淤积型。免疫抑制剂环孢霉素A和6-巯嘌呤等所致药物性肝损害多为混合型。雄激素类和雄性同化激素类等类固醇激素所致肝损害主要有胆汁淤积型和肝紫斑病。中草药所致药物性肝损害较为常见, 如雷公藤、黄药子、苍耳子等中草药, 其所致肝损害主要有肝细胞型和混合型两种类型。

### 3 保肝降酶药物的分类与作用特点

**3.1 基础代谢类药物** 维生素及辅酶类主要包括各种水溶性维生素, 如维生素C、复合维生素B(含维生素B<sub>1</sub>、维生素B<sub>2</sub>、维生素B<sub>6</sub>、烟酰胺、泛酸钙)、维生素E。维生素C具有可逆的还原性, 在体内形成单独的还原系统, 起到递氢作用, 参与氧化还原反应, 减轻肝细胞的脂肪变性、促进肝细胞再生及肝糖原合成。复合维生素B是糖代谢、组织呼吸、脂质代谢、蛋白质代谢所需辅酶的重要组成部分。维生素E有促进肝细胞再生作用。酶和辅酶类药物是生物的催化剂, 纠正人体的功能失调, 恢复机体的正常代谢。辅酶A(coenzyme A, CoA)、为体内乙酰化反应的辅酶, 对糖、脂肪、蛋白代谢有重要的作用。三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)是含有高能磷酸键的物质, 是体内器官活动的信使或递质, 能供给机体生理生化反应所需要的能量。肌苷进入细胞后转变为肌苷酸, 进而变为ATP参与细胞代谢。在肝细胞受到损伤时, 不论是在维持自身功能还是在其自身修复方面都需要维生素和辅酶类的参与<sup>[25]</sup>。

**3.2 肝细胞膜保护剂** 多烯磷脂酰胆碱磷脂是细胞膜的重要组成部分, 肝细胞在受到致病因子攻击时, 膜的稳定性受到破坏, 最终导致肝细胞破裂坏死。多烯磷脂酰胆碱在化学结构上与重要的内源性磷脂一致<sup>[26]</sup>, 他们主要进入肝细胞, 并以完整的分子与肝细胞膜及细胞器膜相结合, 补充外源性磷脂成分, 增加细胞膜的流动性和稳定性, 使受损肝功能和酶活力恢复正常<sup>[27]</sup>。对肝细胞的再生和重构具有非常重要

的作用。因为含有苯甲醇, 故新生儿和妊娠前3mo孕妇禁用, 大剂量口服可导致腹泻, 极少数有过过敏反应。

**3.3 解毒保肝药物** 葡萄糖醛酸内酯、还原型谷胱甘肽、硫普罗宁等此类护肝药物可以为肝脏提供巯基或葡萄糖醛酸, 增强肝脏的氧化、还原、水解、合成等一系列化学反应, 将有毒物质转变成易溶于水的化合物, 并通过尿和胆汁排泄出体外, 从而减轻有害因素对肝脏的持续损害。

葡萄糖醛酸内酯进入体内在酶的催化下变成葡萄糖醛酸, 与肝内或肠内含有羟基、羧基和氨基的有毒物质及药物结合而排出, 又能降低肝淀粉酶的活性, 阻止糖原分解, 使肝糖原增加。还原型谷胱甘肽由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸组成, 结构中含有活性的-HS基团, 在体内γ-谷氨酰循环中提供谷氨酰基以维持细胞的正常代谢和膜的完整性, 肝细胞受损时为谷胱甘肽过氧化酶提供还原剂, 从而抑制或减少自由基的产生, 保护肝细胞免受损害<sup>[28]</sup>。本药不得与维生素B<sub>12</sub>、甲萘醌、泛酸钙、乳清酸、抗组胺制剂、磺胺药及四环素等混合使用。硫普罗宁结构中的游离巯基具有还原性<sup>[29]</sup>, 有对抗脂质过氧化和清除自由基的作用, 参与三羧循环中糖代谢和脂肪酸氧化, 促进乙醇和乙醛的排泄和降解, 抑制甘油三脂在肝脏的蓄积, 治疗酒精性脂肪肝有明显效果<sup>[30]</sup>。

**3.4 抗炎护肝药物** 甘草甜素制剂, 该药在化学结构上与醛固酮的类固醇环相似, 可阻碍可的松与醛固酮的灭活, 有激素样作用, 但无皮质激素的不良反应, 可以减轻肝脏的非特异性炎症。其护肝的作用机制包括肾上腺皮质激素样作用、抑制肥大细胞释放组胺、抑制细胞膜磷酸酶A2和前列腺素E2的产生、促进胆色素的代谢、减少ALT和AST的释放、抑制自由基和过氧化脂质的产生和形成。

复方甘草酸二铵因有类固醇样作用, 可以引起水钠潴留, 所以有严重低钾血症、高钠血症、高血压、心衰、肾功能衰竭患者禁用。治疗过程中应定期检测血压、血清钾、钠浓度, 如出现高血压、血钠潴留、低血钾等情况应停药或适当减量。

异甘草酸镁注射液是一种肝细胞保护剂, 通过抗炎、抗氧化、稳定细胞膜、抗肝纤维

化、调节免疫、防止细胞凋亡以及增加内源性类固醇产生等多重作用机制<sup>[31-35]</sup>, 甘草酸制剂发挥强效的保护肝细胞作用. 临床上, 异甘草酸镁降ALT速度快, 安全性好, 未发现以往甘草酸制剂常见的水钠潴留等不良反应<sup>[36]</sup>, 对治疗慢性病毒性肝炎, 改善肝功能异常有很好的效果, 常用于慢性病毒性肝炎, 改善肝功能异常.

**3.5 利胆护肝药物** 腺甘蛋氨酸、熊去氧胆酸腺甘蛋氨酸作为甲基供体和生理性巯基化合物的前体参与体内重要的生化反应, 通过使细胞膜磷脂甲基化功能的增强, 活化了细胞膜磷脂的生物转移反应, 恢复了胞质膜动力学特征和胞质膜的流动性, 使 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶泵功能的恢复, 对于肝细胞摄入和分泌胆盐起着重要作用. 有引起患者外周血管硬化的不良反应, 用冷、热敷等相应的处理可以减轻.

熊去氧胆酸是正常胆汁成分的异构体, 他可以增加胆汁的分泌, 抑制肝脏胆固醇的合成<sup>[37]</sup>, 减少脂肪肝的形成, 松弛Oddi括约肌, 促进胆汁排出. 熊去氧胆酸还可激活糖皮质激素受体并将这些受体由胞质转运到细胞核内, 调控不同靶基因的表达<sup>[38]</sup>, 从而调控免疫, 抑制肝内自身免疫反应<sup>[39,40]</sup>. 严重肝功能不全和完全性胆道阻塞时禁用, 孕妇及哺乳期妇女慎用, 避孕药可增加胆汁饱和度, 用本药治疗时应尽量采取其他节育措施以免影响疗效.

**3.6 生物制剂** 促肝细胞生长素是从新鲜乳猪肝脏中提取纯化制备而成的小分子多肽类活性物质, 具备以下生物效应: 能明显刺激新生肝细胞的DNA合成, 促进损伤的肝细胞线粒体、粗面内质网恢复, 促进肝细胞再生, 改善肝脏枯否细胞的吞噬功能, 防止来自肠道的毒素对肝细胞的损害, 抑制肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)活性和 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性抑制因子活性, 促进肝坏死后的修复, 对四氯化碳诱导的肝细胞损伤有较好的保护作用, 对D-氨基半乳糖诱致的肝衰竭有明显的提高存活活力的作用<sup>[41,42]</sup>.

**3.7 降酶药物** 五味子是合成五味子丙素时的中间体, 对CYP450活性有明显诱导作用<sup>[43]</sup>, 对四氯化碳所致的肝脏微粒体脂质过氧化有抑制作用, 并降低四氯化碳代谢过程中还原型辅酶II及氧的消耗, 从而保护肝细胞生物膜的结构和功能. 本药可降低泼尼松诱导所致的肝脏

ALT升高, 能促进部分肝切除小鼠的肝脏再生. 因对细胞色素P450酶活性有明显诱导作用, 从而加强对四氯化碳及某些致癌物的解毒能力, 对部分肝炎患者有改善蛋白代谢作用, 使白蛋白升高、球蛋白降低. 治疗后肝功能恢复正常时应逐渐减量停药, 合用肌苷可减少本药的降酶反跳现象.

**3.8 中药制剂** 水飞蓟素是从菊科植物水飞蓟果实中提取的一种总黄酮, 由3种不同的同分异构体水飞蓟宾、水飞蓟宁、水飞蓟丁组成, 是目前公认的具有保肝作用的天然活性成分, 其主要的作用机制是清除氧自由基, 抗脂质过氧化, 对中毒性肝炎、酒精性肝病、代谢性脂肪肝有治疗效果. 齐墩果酸是从青叶胆、女贞子中提取, 具有保肝降酶纠正蛋白异常代谢作用. 复方益肝灵的主要成分为水飞蓟素及五仁醇, 前者的主要活性成分为水飞蓟宾, 后者具有降低ALT的作用. 复方益肝灵对化学毒物引起肝损伤有保护作用, 可促进肝脏合成代谢, 增强肝脏的解毒能力、保护肝细胞. 已有临床研究<sup>[44]</sup>显示, 水飞蓟宾胶囊能有效治疗抗结核药物所致的肝损伤, 有效减轻酒精性肝损伤患者的症状和体征, 缩短肝功能恢复正常所需的时间, 治疗效果确切, 是治疗酒精性肝损伤的一种有效药物. 另外关于非酒精性脂肪肝患者的临床研究<sup>[27,45]</sup>表明, 水飞蓟宾胶囊能降低血脂并阻止肝纤维化.

**3.9 其他** 有研究<sup>[46]</sup>表明, 静脉输注N-乙酰半胱氨酸与安慰剂对比治疗非对乙酰氨基酚引起的急性肝损伤, 前者具有明显优势, 对于早期非移植性急性肝衰竭的患者有较好疗效.

## 4 结论

药物性肝病目前没有特异的临床症状, 以中老年人多, 联合用药者更甚, 中药制剂、抗结核药物以及联合用药常为药物性肝病的主要原因<sup>[47]</sup>. 药物性肝病预后一般较好, 但根据不同年龄、性别和不同分型其预后有差异<sup>[48]</sup>, 近年来常有中药及中药制剂致肝损伤的报道, 若临床使用含有何首乌或黄药子中药时, 须注意患者转氨酶的变化<sup>[49]</sup>. 药物基因组学和遗传药理学研究的应用, 为有效鉴别药物性肝病的风险提供依据, 为临床合理用药提供参考, 降低严重肝损伤的发生风险<sup>[50,51]</sup>. 发生药物性肝病或可疑病例时, 须停止服用对肝脏有损伤或疑

似有损伤的药物, 及早停药有利于控制肝病的发展。

## 5 参考文献

- Nemeth E, Baird AW, O'Farrelly C. Microanatomy of the liver immune system. *Semin Immunopathol* 2009; 31: 333-343 [PMID: 19639317 DOI: 10.1007/s00281-009-0173-4]
- Dienes HP, Drebbler U. Pathology of immune-mediated liver injury. *Dig Dis* 2010; 28: 57-62 [PMID: 20460891 DOI: 10.1159/000282065]
- Grattagliano I, Bonfrate L, Diogo CV, Wang HH, Wang DQ, Portincasa P. Biochemical mechanisms in drug-induced liver injury: certainties and doubts. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 4865-4876 [PMID: 19842215]
- 厉有名. 药物性肝损伤的临床类型及诊断策略. *中华肝脏病杂志* 2004; 7: 66-67
- Robles-Diaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Stephens C, Medina-Cáliz I, González-Jimenez A, Ulzurrun E, Gonzalez AF, Fernandez MC, Romero-Gómez M, Jimenez-Perez M, Bruguera M, Prieto M, Bessone F, Hernandez N, Arrese M, Andrade RJ. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2014; 147: 109-118.e5 [PMID: 24704526 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.050]
- Lucena MI, García-Cortés M, Cueto R, Lopez-Duran J, Andrade RJ. Assessment of drug-induced liver injury in clinical practice. *Fundam Clin Pharmacol* 2008; 22:141-58 [PMID: 18353109 DOI: 10.1111/j.1472-8206.2008.00566.x]
- Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 950-966; quiz 967 [PMID: 24935270 DOI: 10.1038/ajg.2014.131]
- Au JS, Navarro VJ, Rossi S. Review article: Drug-induced liver injury--its pathophysiology and evolving diagnostic tools. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 11-20 [PMID: 21539586 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04674]
- 温韬, 赵金垣. 中毒性肝损伤发病机制的研究动态. *中国工业医学杂志* 2009; 6: 434-438
- Corsini A, Bortolini M. Drug-induced liver injury: the role of drug metabolism and transport. *J Clin Pharmacol* 2013; 53: 463-474 [PMID: 23436293 DOI: 10.1002/jcph.23]
- Bhamidimarri KR, Schiff E. Drug-induced cholestasis. *Clin Liver Dis* 2013; 17: 519-531, vii [PMID: 24099015 DOI: 10.1016/j.cld.2013.07.015]
- Levine C, Trivedi A, Thung SN, Perumalswami PV. Severe ductopenia and cholestasis from levofloxacin drug-induced liver injury: a case report and review. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 246-251 [PMID: 24879988 DOI: 10.1055/s-0034-1375964]
- Stephens C, Andrade RJ, Lucena MI. Mechanisms of drug-induced liver injury. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14: 286-292 [PMID: 24915546 DOI: 10.1097/ACI.0000000000000070]
- Robin MA, Le Roy M, Descatoire V, Pessayre D. Plasma membrane cytochromes P450 as neoantigens and autoimmune targets in drug-induced hepatitis. *J Hepatol* 1997; 26 Suppl 1: 23-30 [PMID: 9138125]
- Han D, Hanawa N, Saberi B, Kaplowitz N. Mechanisms of liver injury. III. Role of glutathione redox status in liver injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G1-G7 [PMID: 16500922]
- Kaplowitz N. Biochemical and cellular mechanisms of toxic liver injury. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 137-144 [PMID: 12016545]
- Holt MP, Ju C. Mechanisms of drug-induced liver injury. *AAPS J* 2006; 8: E48-E54 [PMID: 16584133]
- Ju C, Uetrecht JP. Mechanism of idiosyncratic drug reactions: reactive metabolite formation, protein binding and the regulation of the immune system. *Curr Drug Metab* 2002; 3: 367-377 [PMID: 12093356]
- Adams DH, Ju C, Ramaiah SK, Uetrecht J, Jaeschke H. Mechanisms of immune-mediated liver injury. *Toxicol Sci* 2010; 115: 307-321 [PMID: 20071422]
- Gu X, Manautou JE. Molecular mechanisms underlying chemical liver injury. *Expert Rev Mol Med* 2012; 14: e4 [PMID: 22306029 DOI: 10.1017/S1462399411002110]
- Gunawan B, Kaplowitz N. Clinical perspectives on xenobiotic-induced hepatotoxicity. *Drug Metab Rev* 2004; 36: 301-312 [PMID: 15237856]
- 刘平. 重视中药肝损伤的问题. 第五届全国肝脏疾病临床暨中华肝脏病杂志成立十周年学术会议论文汇编, 2006: 100-102
- 许建明, 任晓非. 全国多中心急性重症药物性肝损伤住院病例调查分析. 中华医学会第七次全国消化病学术会议论文汇编(下册), 2007: 1
- Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, Yang H, Rochon J. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008; 135: 1924-1934, 1934.e1-e4 [PMID: 18955056 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.09.011]
- Knight TR, Fariss MW, Farhood A, Jaeschke H. Role of lipid peroxidation as a mechanism of liver injury after acetaminophen overdose in mice. *Toxicol Sci* 2003; 76: 229-236 [PMID: 12944590]
- 安鼎伟, 李静, 金丽君, 孙媛, 曹蕾, 司希俭, 李迎杰. 还原型谷胱甘肽联合多烯磷脂酰胆碱治疗急性药物性肝损伤的疗效观察. *中国药房* 2011; 28: 2642-2643
- 闻勤生, 王旭霞, 徐辉, 常青, 张兵华. 水飞蓟宾在非酒精性脂肪性肝炎进展过程中对肝纤维化的影响. *胃肠病学和肝病学杂志* 2007; 1: 57-59
- Yuan L, Kaplowitz N. Glutathione in liver diseases and hepatotoxicity. *Mol Aspects Med* 2009; 30: 29-41 [PMID: 18786561]
- 宋玮. 异甘草酸镁与硫普罗宁在乳腺癌化疗中预防肝损伤作用的比较. *实用临床医药杂志* 2011; 15: 73-75
- 彭翠萍, 孙绍武. 复方丹参注射液联合凯西莱治疗肝炎肝硬化和早期肝硬化疗效分析. *兰州医学院学报* 2001; 27: 29-31
- Beskina OA, Abramov AI, Gabdulkhakova AG, Miller AV, Safronova VG, Zamaraeva MV. [Possible mechanisms of antioxidant activity of glycyrrhizic acid]. *Biomed Khim* 2006; 52: 60-68



- [PMID: 16739922]
- 32 Wu YT, Shen C, Yin J, Yu JP, Meng Q. Azathioprine hepatotoxicity and the protective effect of liquorice and glycyrrhizic acid. *Phytother Res* 2006; 20: 640-645 [PMID: 16718735]
- 33 Gumprecht E, Dahl R, Devereaux MW, Sokol RJ. Licorice compounds glycyrrhizin and 18beta-glycyrrhetic acid are potent modulators of bile acid-induced cytotoxicity in rat hepatocytes. *J Biol Chem* 2005; 280: 10556-10563 [PMID: 15642733]
- 34 Abe M, Akbar F, Hasebe A, Horiike N, Onji M. Glycyrrhizin enhances interleukin-10 production by liver dendritic cells in mice with hepatitis. *J Gastroenterol* 2003; 38: 962-967 [PMID: 14614603]
- 35 郭晖, 黄爱龙, 姚云清, 唐霓, 张定凤. 甘草酸二铵抗内毒素体外致肝细胞凋亡的影响. *中华肝脏病杂志* 2004; 12: 159-162
- 36 茅益民, 陆伦根, 蔡雄, 巫善明, 陈成伟, 傅青春, 曹爱平, 陈红专, 曾民德. 探索异甘草酸镁治疗ALT升高慢性肝炎安全、有效剂量的多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照临床研究. *肝脏* 2009; 14: 442-445
- 37 刘炜炜, 姚建华, 徐玉敏, 谢青. 熊去氧胆酸治疗药物性肝损伤58例临床分析. *肝脏* 2013; 18: 829-830
- 38 李光明, 谢青, 周霞秋. 熊去氧胆酸在慢性肝病中的应用及机制. *肝脏* 2002; 7: 61-63
- 39 Paumgartner G, Beuers U. Mechanisms of action and therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 67-81, vi [PMID: 15062194]
- 40 Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 318-328 [PMID: 16741551]
- 41 涂强, 吴祖泽. 人胎肝中肝细胞生长因子的纯化及某些生物学特性的研究. *中国病理生理学杂志* 1991; 7: 537
- 42 朱雪荣. 促肝细胞生长素研究进展与临床应用. *中国医院用药评价与分析* 2007; 7: 415-417
- 43 张锦楠, 李亚伟, 徐艳霞, 闫淑莲. 甘草和五味子对大鼠肝微粒体CYP450诱导作用的研究. *中国药理学杂志* 2002; 32: 424-426
- 44 张雷, 林艳. 水飞蓟宾胶囊治疗抗结核药物肝损害疗效观察. *中国误诊学杂志* 2011; 36: 8878
- 45 王斌, 曹燕平, 张红旭, 王晓丽. 水飞蓟宾治疗非酒精性脂肪性肝炎临床疗效观察. *中国肝脏病杂志(电子版)* 2011; 2: 18-21
- 46 Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, Davern TJ, Murray NG, McCashland T, Reisch JS, Robuck PR. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009; 137: 856-864, 864.e1 [PMID: 19524577 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.06.006]
- 47 许雪飞, 王菲, 刘芬, 张心瞳, 彭文兴. 药物性肝损伤临床调查及影响因素分析. *中国临床药理学杂志* 2014; 3: 216-218
- 48 常越, 李建生. 药物性肝损伤临床特点与预后相关性分析. *中国医学创新* 2010; 7: 51-52
- 49 沈洪, 倪菲菲, 戴路明, 陈静. 中药导致药物性肝损伤的研究进展. *中华中医药学会脾胃病分会. 中华中医药学会脾胃病分会第二十四次全国脾胃病学术交流会论文汇编*, 2012: 6
- 50 赖荣陶, 谢青. 药物性肝损伤的药物基因学. *肝脏* 2011; 16: 63-65
- 51 Urban TJ, Daly AK, Aithal GP. Genetic basis of drug-induced liver injury: present and future. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 123-133 [PMID: 24879978 DOI: 10.1055/s-0034-1375954]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

