

· 临床研究 ·

62 例老年非病毒性肝损伤患者临床特点和病因分析

任卫英¹, 罗 蔓¹, 卢 璐², 张顺财², 胡 予¹

(复旦大学附属中山医院: ¹老年病科, ²消化科, 上海 200032)

【摘要】目的 探讨老年非病毒性肝损伤患者的临床特点和病因, 指导临床诊断和治疗。**方法** 回顾性分析 62 例 2006 年 1 月至 2009 年 6 月期间复旦大学附属中山医院收治的非病毒(已知甲~戊型肝炎病毒、单纯疱疹病毒、巨细胞病毒、EB 病毒和柯萨奇病毒)感染所致的 60 岁及以上肝功能异常患者的临床资料, 并与 98 例同期住院的 60 岁以下成年人非病毒性肝损伤患者进行比较。**结果** 老年非病毒性肝损伤患者临床表现无特异性, 乏力和纳差的发生率明显高于非老年组 ($P < 0.05$); 老年组患者中引起肝功能异常的病因以药物性肝病(DILD)居首位(40.32%), 其它依次为非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)(20.97%)、胆源性疾病(17.74%)、心肺功能不全(9.68%); 丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)在 DILD 患者中增高最为明显, 老年组 DILD 患者 ALT 和 AST 高于非老年组[ALT: (775.83±478.51) vs (526.44±401.54) U/L, AST: (663.61±464.85) vs (457.45±521.78) U/L; $P < 0.01$]。引起老年人肝损伤的药物主要是中药(40%)、非甾体类消炎药(12%)和 HMG-CoA 还原酶抑制剂(12%)。**结论** 老年非病毒性肝损伤患者以 DILD 最为多见, 其次为 NAFLD 和非肝源性疾病导致肝损伤, 临床医师应特别重视老年人药物性肝病的防治。

【关键词】 老年人; 非病毒性肝损伤; 临床特征; 肝疾病, 药物性

【中图分类号】 R575

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00048

Non-viral liver injury in the elderly: clinical analysis of 62 cases

REN Weiyang¹, LUO Man¹, LU Lu², ZHANG Shunca², HU Yu¹

(¹Department of Geriatrics, ²Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】Objective To analyze the clinical features and causes of non-viral liver injury in elderly patients and improve the diagnosis and treatment. **Methods** Sixty-two aged patients (≥60 years) with abnormal liver function due to non-viral causes (instead of HAV~HEV, HSV, CMV, EBV and CSV) who were admitted to our hospital from January 2006 to June 2009 were analyzed retrospectively. The clinical data of these patients were compared with that of 98 non-aged patients (<60 years). **Results** There was no special symptom in aged patients and the incidences of fatigue, nausea, and jaundice in aged patients were significantly higher than those in non-aged patients. In aged patients, 25 cases were diagnosed as drug-induced liver disease (DILD, 40.32%) which ranked first, 13 cases as non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD, 20.97%), 11 cases as gallbladder disease (17.74%), and 6 cases were induced by cardiopulmonary insufficiency (9.68%). The serum levels of ALT and AST were highest in DILD. Compared with non-aged patients, the serum levels of ALT and AST were significantly higher in aged patients [ALT: (775.83±478.51) vs (526.44±401.54) U/L, AST: (663.61±464.85) vs (457.45±521.78) U/L; $P < 0.01$]. The main agents causing DILD in the elderly included herbal medicine (40%), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (12%) and HMG-CoA reductase inhibitors (12%). **Conclusion** DILD is the most common non-viral liver disease in elderly patients, followed by NAFLD and gallbladder disease caused liver injury. Clinicians should pay more attention to DILD in the elderly.

【Key words】 elderly; non-viral liver injury; clinical feature; drug-induced liver disease

随着生活水平的不断提高和疾病谱的变化, 非病毒性肝病如脂肪性肝病、AIH 以及药物性和遗传代谢异常等原因引起的肝病越来越多。老年人由于肝细胞减少、肝血流量减少、肝酶活性降低和肝脏储备功能降低等因素, 肝脏更容易受损, 因而非病毒性肝损伤已成为威胁老年人健康的重要因素之

一。本文对 2006 年 1 月~2009 年 6 月期间复旦大学附属中山医院收治的血清学或肝脏组织学肝炎病毒标志物阴性, 并除外非嗜肝病毒感染的 60 岁及以上肝功能异常患者的病例资料进行了回顾性分析, 探讨了其病因和临床特点, 旨在为临床诊断和治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入 2006 年 1 月~2009 年 6 月期间复旦大学附属中山医院消化科及老年科收治的已知肝炎病毒(甲、乙、丙、丁和戊型肝炎病毒)血清学标志物阴性,年龄 ≥ 60 岁的肝功能异常患者,共计 62 例,其中男性 43 例,女性 19 例,年龄 60~92 岁,平均年龄(78.12 ± 9.60) 岁。所有患者非嗜肝病毒 IgM 抗体(单纯疱疹病毒、巨细胞病毒、EB 病毒和柯萨奇病毒)阴性,血乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)核酸检测阴性,并且除外肝组织学肝炎病毒检测阳性的患者。以相同上述标准收集同期住院的 98 例非老年患者,其中男性 59 例,女性 39 例,年龄 18~59 岁,平均(42.22 ± 11.78) 岁。两组患者的性别构成比差异无统计学意义。

1.2 研究方法

采用回顾性研究方法,查阅住院病史,记录患者年龄、性别、既往史、用药史、症状、体征、基础疾病、血常规、肝功能、自身抗体、B 超、肝脏穿刺病理、临床治疗及转归,分析其特点。

1.3 临床诊断

所有肝功能异常患者,临床诊断均以 2005 年修订的《病毒性肝炎防治方案》标准为依据,排除甲、乙、丙、丁和戊型肝炎病毒感染以及非嗜肝病毒(包括单纯疱疹病毒、巨细胞病毒、EB 病毒和柯萨奇病毒)感染;药物性肝病(drug induced liver disease, DILD)、非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)和自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)等诊断标准参照相关文献^[1,2],其中 DILD 分型标准参照医学科学国际组织委员会推荐的药物性肝损害分型标准;胆源性疾病包括胆囊炎、胆结石、胆管炎等,均以腹部 B 超或 CT 证实;部分 DILD(老年组 2 例、非老年组 7 例)、AIH(老年组 2 例、非老年组 18 例)和临床诊断困难的患者经肝穿刺活检明确诊断。

1.4 统计学处理

应用 SPSS17.0 软件对数据进行分析,计数资料采用百分比表示,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验和 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 导致肝功能损伤的病因

两组患者均以 DILD 最为多见,老年组为

40.32% (25/62), 非老年组为 30.61% (30/98)。老年组患者中,NAFLD 占 20.97% (13/62)、胆源性疾病占 17.74% (11/62)、心功能不全占 9.68% (6/62); 其他包括 AIH 2 例、细菌性肝脓肿 2 例和血吸虫性肝硬化 1 例,原因不明 2 例(图 1A)。非老年组患者中, AIH 占 28.57% (28/98)、NAFLD 占 13.27% (13/98)、胆源性疾病占 12.25% (12/98); 其他包括酒精性肝硬化 4 例、肝豆状核变性 2 例、淀粉样变性 2 例、甲状腺功能亢进相关性肝病 1 例、妊娠急性脂肪肝 1 例、布-查综合征 1 例和成人 Still 病 1 例,原因不明 3 例(图 1B)。

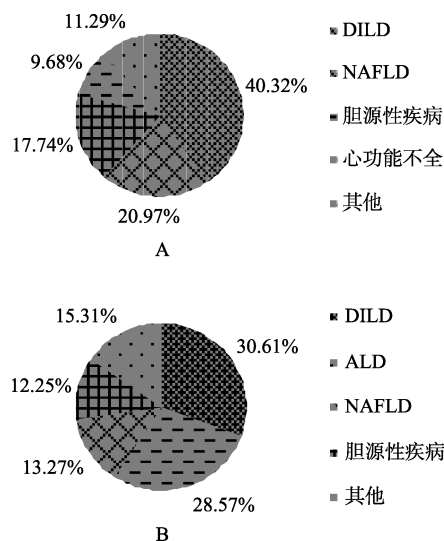


图 1 老年组和非老年组非病毒性肝损伤患者病因分析
Figure 1 Cause analysis of liver injury induced by non-virus in aged and non-aged patients
A: 老年组; B: 非老年组。DILD: 药物性肝病; NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病; AIH: 自身免疫性肝炎

2.2 临床症状和体征

资料显示,老年组患者的临床表现多样,主要包括乏力、纳差、黄疸、恶心/呕吐、发热、皮肤瘙痒、右上腹不适或疼痛、肝脾肿大等。与非老年组比较,老年组乏力和纳差的发生率明显增高($P < 0.05$),其余症状两组间差异无明显统计学差异(表 1)。

表 1 非病毒性肝损伤患者的临床表现
Table 1 Main clinical manifestations of patients with non-viral liver injury [n(%)]

临床表现	老年组 (n=62)	非老年组 (n=98)
乏力	55(88.71)*	40(40.82)
纳差	51(82.26)*	42(42.86)
黄疸	36(58.06)	54(55.10)
恶心/呕吐	32(51.61)	45(45.92)
右上腹不适或疼痛	28(45.16)	39(39.80)
腹水	19(30.65)	22(22.45)
发热	17(27.42)	29(29.59)
肝脾肿大	13(20.97)	27(27.55)
皮肤瘙痒	12(19.35)	38(38.78)
无症状	7(11.29)	13(13.27)

注: 与非老年组比较, * $P < 0.05$

2.3 肝功能检查

血清丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 在 DILD 患者中增高最为明显, 其中老年组 DILD 的 ALT 和 AST 增高程度更重, 均明显高于非老年组 ($P<0.01$), ALT/AST 比值为 $0.59\sim 2.35$, ALT 和 AST 最高分别为 2017 U/L 和 1569 U/L 。除总胆红素 (total bilirubin, TBIL) 水平老年组略低于非老年组外 ($P<0.05$), 结合胆红素 (direct bilirubin, DBIL)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 和 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -glutamyltranspeptidase, γ -GT) 水平两组无明显差异 (表 2)。老年组患者中, 除 DILD 患者转氨酶明显升高外, 其他原因所致的肝损伤患者 ALT 和 AST 均呈轻度至中等程度增高, 为正常上限值的 $2\sim 5$ 倍 (表 3), ALT/AST 为 $0.68\sim 1.5$ 。

2.4 DILD 的临床分型及致肝损药物

25 例老年 DILD 中肝细胞损伤型 10 例、胆汁淤积型 9 例、混合型 6 例。引起肝损的药物包括中药 (何首乌、蛇舌草、泽泻等) 10 例 (40%)、HMG-CoA 还原酶抑制剂 3 例 (12%)、非甾体类消炎药 (对乙酰氨基酚和安乃近) 3 例 (12%)、抗生素 (克林霉素、伊曲康唑) 2 例、降糖药 (格列齐特, 二甲双胍 + 阿卡波糖) 2 例、抗肿瘤药 2 例、抗精神病药物 (帕罗西汀) 1 例, 另 2 例患者具体用药不详。

2.5 预后

所有患者经去除诱因并给予保肝、降酶、退黄等治疗 8 周后, 治愈 51 例 (82.26%), 临床症状、体征完全消失或明显改善, 转移酶等肝功能指标降至正常范围; 好转 9 例 (14.52%), 临床症状好转, 肝功能指标较治疗前下降 50% 以上; 未愈 2 例 (占 3.22%), 症状体征无改善, 肝功能指标改善不明显或病情加重。

表 2 DILD 患者各项肝功能指标分析
Table 2 Serum liver function index in DILD patients

($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	DBIL ($\mu\text{mol/L}$)	ALP (U/L)	γ -GT (U/L)
老年组	25	$775.83 \pm 478.51^{**}$	$663.61 \pm 464.85^{**}$	$113.85 \pm 56.34^{*}$	87.90 ± 43.12	219.58 ± 67.38	286.35 ± 89.56
非老年组	30	526.44 ± 401.54	457.45 ± 521.78	157.17 ± 185.67	86.62 ± 94.65	186.08 ± 167.47	287.22 ± 128.32

注: ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; TBIL: 总胆红素; DBIL: 结合胆红素; ALP: 碱性磷酸酶; γ -GT: γ -谷氨酰转肽酶。与非老年组比较, $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$

表 3 老年非病毒性肝损伤患者肝功能指标分析
Table 3 Serum liver function index in the old non-viral liver injury patients

($\bar{x} \pm s$)

患者	n	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	DBIL ($\mu\text{mol/L}$)	ALP (U/L)	γ -GT (U/L)
DILD	25	775.83 ± 478.51	663.61 ± 464.85	113.85 ± 56.34	87.90 ± 43.12	219.58 ± 67.38	286.35 ± 89.56
NAFLD	13	108.44 ± 36.54	87.45 ± 21.78	22.17 ± 8.67	5.62 ± 2.65	102.08 ± 28.47	86.22 ± 28.32
胆源性疾病	11	190.68 ± 156.30	271.33 ± 105.78	83.61 ± 38.65	48.54 ± 26.55	364.78 ± 289.58	687.45 ± 469.78
心功能不全	6	307.28 ± 125.66	287.64 ± 136.72	25.58 ± 6.17	5.88 ± 3.31	65.53 ± 34.76	58.58 ± 14.08
其他	7	251.82 ± 108.18	285.74 ± 226.56	119.44 ± 198.54	68.48 ± 67.45	212.66 ± 228.26	184.36 ± 48.52

注: ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; TBIL: 总胆红素; DBIL: 结合胆红素; ALP: 碱性磷酸酶; γ -GT: γ -谷氨酰转肽酶; DILD: 药物性肝病; NAFLD: 非酒精性脂肪性肝病。其他疾病包括自身免疫性肝炎 2 例。

3 讨论

非病毒性肝病病因复杂, 涉及代谢、免疫和遗传等多种因素, 临床上常见 DILD、酒精性和非酒精性脂肪性肝病、AIH、遗传代谢性肝病等, 大多数需要特定的检查 (如免疫学检查) 或肝脏穿刺才能明确诊断^[3]。

本组资料显示, 老年非病毒性肝损伤患者中以 DILD 居首位, 其次为 NAFLD, AIH 相对少见。有文献报道, 青少年非病毒性肝病患者中遗传性肝病占绝大多数, 其中以肝豆状核变性最常见, 青壮年非病毒性肝病患者中 NAFLD 居首位, 其次是 DILD、AIH 和酒精性肝病^[4,5]。老年人非病毒性肝病的构成

比与非老年人不同, 可能与不同年龄阶段人群生活方式、饮食习惯和用药情况等有关。随着年龄的增加, 肝脏体积和血流减少、肝、肾功能减退、肝脏药物代谢酶活性减弱和 (或) 经肝肾的药物排泄率下降, 老年人更容易发生 DILD^[6]。此外, 老年人具有一人多病的特点, 多种药物相互作用, 或竞争或抑制药物代谢酶, 更增加了药物的肝毒性。在不同人群中, 引起 DILD 的药物种类不尽相同, 本研究发现, 中药是引起老年人 DILD 的首要原因, 与文献报道相似^[7,8]。因此, 中药的使用安全性应引起更多的关注, 严格掌握用药指征、合理用药, 特别是对老年患者要选用肝、肾毒性小的药物, 并适当减少用药剂量, 有助于减少老年 DILD 的发生。

随着人们生活水平的提高和生活方式的改变,我国脂肪肝患病率已上升至 15%左右,其中 90%以上是肥胖和代谢紊乱密切相关的 NAFLD,成为非病毒原因所致肝损伤的首要原因^[9]。本研究结果显示,在老年组和非老年组患者中,NAFLD 的比例分别为 20.97%和 13.27%,分列第 2 和第 3 位,可能与脂肪肝患者大多因其他疾病住院期间检查被发现有关,因而实际 NAFLD 的比例应该远高于本资料。由于轻中度的脂肪肝患者大多无明显自觉症状,血清转氨酶增高不明显,仅在体检时被发现,导致漏诊率较高,NAFLD 通常需要肝活检来明确诊断。

许多非肝脏源性因素也常导致老年人肝功能受损,这与老年人各脏器功能下降和慢性基础疾病多等原因有关。本组资料中,胆源性疾病所致的肝功能异常占 17.74%,仅次于 DILD 和 NAFLD,与老年人群肝胆疾病患病率较高有关。另有 6 例患者因心肺功能不全导致的肝功能损害,并以肝细胞损害为主,可能与心功能不全时肝脏缺血、缺氧有关。老年人慢性阻塞性肺疾病、肺心病等患病率高,并且病程长,常常合并有右心功能衰竭,引起肝脏淤血肿大,肝静脉压升高,肝细胞缺氧,严重缺氧可造成肝小叶中心肝细胞变性、坏死^[10]。

血清转氨酶 AST/ALT 比值反映肝细胞的损伤情况,是一个非创伤性的用于判断慢性肝病病因、进展和预后的指标^[11]。临床研究发现,肝癌患者 AST/ALT 比值高于肝硬化患者,死亡的肝病患者 AST/ALT 比值明显高于生存患者,并且随着 AST/ALT 比值的升高,死亡率也逐渐增加^[12]。本组资料中,除 DILD 患者 ALT 和 AST 明显升高外,其他原因所致的老年肝损伤患者 ALT 和 AST 仅轻度至中等程度升高(高于正常上限值 2~5 倍),所有患者 AST/ALT 比值均不超过 2.5,可能是本组资料大部分患者预后良好的主要原因。

此外,由于老年人反应比较迟钝,老年肝功能异常患者的临床表现常常不典型,容易造成漏诊和

误诊。本组资料中,患者以乏力、纳差等非特异性症状多见,而黄疸、腹部症状和体征等相对不明显。因此,临床医生对此应提高警惕,及早进行有关实验室和辅助检查,有助于明确诊断和指导治疗。

【参考文献】

- [1] 王吉耀. 现代肝病诊断与治疗[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2007: 176-196.
- [2] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(3): 163-166.
- [3] Bamber M, Murray AK, Weller IV, *et al.* Clinical and histological features of a group of patients with sporadic non-A, non-B hepatitis[J]. J Clin Pathol, 1981, 34(10): 1175-1180.
- [4] 郑琦, 江家骥, 林苏. 41 例青少年非病毒性肝病临床和病理分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2008, 11(5): 320-321.
- [5] 李新民, 马雄, 邱德凯. 非病毒性肝病临床及流行病学分析[J]. 临床消化病杂志, 2007, 19(1): 20-23.
- [6] 刘厚钰, 卢璐. 重视老年人药物性肝病的防治[J]. 老年医学与保健, 2010, 16(2): 65-67.
- [7] 林静, 王亚丽, 王海燕. 老年人急性药物性肝病临床分析 30 例[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(18): 2059-2062.
- [8] 张赣生, 郑松柏, 项丹妮, 等. 老年人药物性肝损害 88 例临床分析[J]. 老年医学与保健, 2003, 9(2): 101-103.
- [9] Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China[J]. J Hepatol, 2009, 50(1): 204-210.
- [10] van Lingen R, Warshow U, Dalton HR, *et al.* Jaundice as a presentation of heart failure[J]. J R Soc Med, 2005, 98(8): 357-359.
- [11] Giannini E, Botta F, Fasoli A, *et al.* Progressive liver functional impairment is associated with an increase in AST/ALT ratio[J]. Dig Dis Sci, 1999, 44(6): 1249-1253.
- [12] 张骏勇, 刘吉勇, 张福奎, 等. AST/ALT 比值在慢性肝病患者的特点和判断预后价值[J]. 肝脏, 2006, 11(4): 238-240.

(编辑: 任开环)