

· 临床研究 ·

中国老年人急性药物性肝损伤879例临床荟萃分析

张 颖, 张赣生, 保志军, 于晓峰, 郑松柏*

(复旦大学附属华东医院消化科, 上海 200040)

【摘要】目的 探讨分析我国老年人急性药物性肝损伤的发病特点及诊治策略。**方法** 以“药物性肝损”或“药物性肝病”和“老年”为检索词, 检索中文数据库, 提取符合标准的临床资料进行总结和分析。**结果** 符合纳入标准的文献14篇, 共879例老年急性药物性肝损伤患者, 男583例, 女296例。主要临床表现依次为消化道症状(45.41%)、黄疸(34.58%)、乏力(25.48%)、纳差(21.84%)等, 无症状者占35.04%。临床分型以肝细胞型最为多见(57.40%)。有827例患者提供了用药信息, 其中以抗生素(18.98%)、中草药(18.26%)、心血管类药物(17.90%)和抗肿瘤药物(11.61%)多见。774例患者提供了预后信息, 临床治愈和好转率为89.41%。**结论** 正确认识和处理老年人急性药物性肝损伤, 对改善患者预后, 降低病死率具有重要而深远的意义。

【关键词】 老年人; 药物性肝损伤; 药物副反应

【中图分类号】 R592; R575

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00108

Acute drug-induced liver injury in 879 elderly Chinese: a meta-analysis

ZHANG Ying, ZHANG Gan-Sheng, BAO Zhi-Jun, YU Xiao-Feng, ZHENG Song-Bai*

(Department of Gastroenterology, Huadong Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical features and treatment strategy of acute drug-induced liver injury (DILI) in elderly Chinese patients. **Methods** Databases of CBM, VIP, Wanfang and CNKI were searched by retrieving from construction to 2011 with the key words “drug-induced liver injury or drug-induced liver disease, and elderly”. Data from retrieved literatures were summarized and analyzed by SPSS 14.0 software. **Results** There were 14 studies meeting the inclusion criteria, which included 879 elderly patients with acute DILI (583 males and 296 females). The main clinical manifestations were digestive symptoms (45.41%), jaundice (34.58%), fatigue (25.48%), and anorexia (21.84%), and so on. While, 308 patients (35.04%) were asymptomatic. Clinical classification indicated that hepatocellular type accounted for the largest proportion of acute DILI in the elderly (57.40%). The most common drugs causing acute DILI were antimicrobial agents (18.98%), Chinese traditional medicine (18.26%), cardiovascular drugs (17.90%) and antineoplastics (11.61%) in order. As for the prognosis, 692 of 774 cases (89.41%) were recorded being clinically cured or improved. **Conclusion** It is of great significance to diagnose and treat acute DILI early and properly, especially for the elderly patients so as to improve the prognosis and decrease mortality.

【Key words】 elderly; drug-induced liver injury; adverse drug reaction

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是指药物本身或其代谢产物通过直接毒性作用或免疫机制引起的肝损伤。近年来随着医患双方对疾病认知能力的增强以及多种新药的不断研用与开发, DILI的发病率逐年增加, 占有黄疸住院患者的2%~5%, 占临床肝炎患者的10%^[1], 而欧美国家约30%~40%的急性肝功能衰竭是由药物所引起的。据统计, 人群中DILI的发生率为1%~8%^[2], 老年人由于器官功能减退, 肝对药物毒性的耐受性减弱, 更容易发生DILI, 有报道, 超过60岁的老年人因为药

物治疗而发生不良反应的危险性是一般成人的2.5倍^[3]。目前国内对急性DILI的研究较少, 对老年人的发病情况更是缺乏大样本的病例统计, 基于上述观点, 本研究荟萃分析了国内学术期刊已发表或报道的老年人急性DILI病例, 探讨分析我国老年人的发病特点及其诊治策略。

1 资料与方法

1.1 文献检索

以“药物性肝损”或“药物性肝病”和“老

年”为检索词,分别检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国科技期刊数据库(维普)、万方数据库和中国知网(CNKI),检索时间均从建库至2011年12月。同时对文献采用追溯和手工检索等方法收集国内关于老年人DILI的研究文献。逐篇研读检索到的文献,剔除数据库中重复收录的文献。

1.2 文献纳入与排除标准

(1)明确标明研究对象符合中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组提出的“急性药物性肝损伤诊断标准”^[4]。临床分型采用医学科学国际组织委员会(CIOMS)推荐的DILI分型标准^[5]。(2)研究对象 ≥ 60 岁。(3)回顾性研究,详细记录患者的年龄、性别、引起急性DILI的药物种类、临床表现、临床分型、治疗及预后。(4)剔除特殊职业人群的研究,专门讲述抗结核药物致老年人DILI的研究,以及重复报告,信息少,或者原始数据不完整的文献资料。

1.3 疗效判定标准

(1)治愈:临床症状、体征完全消失或明显改善,胆红素、转氨酶、碱性磷酸酶等肝功能指标降至正常范围;(2)好转:临床症状或体征好转,上述肝功能指标较治疗前下降50%以上;(3)未愈:症状体征无改善,肝功能指标改善不明显或病情加重;(4)死亡^[6]。

1.4 统计学处理

采用SPSS14.0软件对数据进行统计学分析,计数资料用率或构成比表示。

2 结果

2.1 文献检索情况

共检索到中文文献234篇,重复67篇,剔除153篇不符合纳入标准的文献,最后纳入研究的文献共14篇^[7-20]。研究时间为2000年至2011年。

2.2 临床症状与体征

共纳入老年急性DILI患者879例,男583例,女296例,男女比例1.97:1,年龄60~94岁。其中,400例(45.41%)患者先后出现腹痛腹胀、恶心呕吐等消化道症状,其他依次为黄疸304例(34.58%),乏力224例(25.48%),纳差192例(21.84%),瘙痒127例(14.45%),肝脏肿大45例(5.12%),发热44例(5.01%),皮疹10例(1.14%),有308例患者(35.04%)未出现任何症状与体征。

2.3 临床分型

11篇文献^[7-10,12-17,19]共568例患者记录了急性DILI的临床分型,包括肝细胞型326例(57.40%),胆汁淤积型131例(23.06%),混合型98例(17.25%),另有13例未分型(2.29%)。

2.4 诱发急性药物性肝损伤的药物种类

13篇文献^[7-15,17-20]共827例患者提供了详细的用药信息。将抗菌素、抗真菌药、抗病毒药等归为抗生素类药物,中草药分类和应用在机制上完全不同于西药,故单列一组,其他按西药药理学分类统计。结果发现导致老年人急性DILI的药物依次为抗生素157例(18.98%),中草药151例(18.26%),心血管类药物148例(17.90%),抗肿瘤药物96例(11.61%),解热镇痛药51例(6.17%),降血糖药51例(6.17%),抗结核药物47例(5.68%),神经精神类药物27例(3.26%),抗甲状腺类药物20例(2.42%),抗过敏药物7例(0.85%),消化系统类药物5例(0.60%),免疫抑制剂4例(0.48%),碘油造影剂3例(0.36%),其他60例(7.26%;图1)。

2.5 治疗及转归

立即停用有关药物和可疑药物,给予还原型谷胱甘肽、甘草酸铵、多烯磷脂酰胆碱、水飞蓟素等保肝降酶药,胆汁淤积型加用熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸等利胆治疗,保证休息,加强支持疗法。有12篇文献^[7,9-15,17-20]共774例患者记录了急性DILI的转归结局,治疗3个月内,治愈和好转病例共692例(89.41%),恶化40例(5.17%),死亡21例(2.71%),失访21例(2.71%)。

3 讨论

肝是药物在体内代谢的主要场所,药物在此进行氧化、还原、羟化以及去甲基化等一系列生物转化过程,从而发挥效应。老年人由于自身老龄化的特点,决定了其DILI的易感性和常见性。据统计,老年人群中DILI的发生率占老年肝病患者的20%或以上,老年人因急性肝病入院的患者中约40%为急性DILI^[1,21]。老年人DILI往往起病隐匿,临床表现缺乏特异性。本组研究结果显示,纳入研究的14篇文献^[7-20]共计879例老年急性DILI患者,男583例(66.33%),女296例(33.67%),男女比例1.97:1。其中308例患者(35.04%)无任何临床症状与体征,其他较为常见的临床表现依次为:消化道症状(如腹痛腹胀、恶心呕吐等)、黄疸、乏力、纳差、皮肤瘙痒、肝肿大、发热、皮疹(分别为45.41%, 34.58%, 25.48%,

21.84%, 14.45%, 5.12%, 5.01%, 1.14%)。鉴于老年人发生DILI的隐匿性和临床表现的不典型性,建议老年患者用药期间应严密监测肝功能变化以防DILI的发生。若存在药物引起的无症状的转氨酶升高而未被及时发现,可能会严重影响老年患者的治疗效果及预后。

本组研究的11篇文献^[7-10,12-17,19]共568例患者进行了临床分型,其中肝细胞型326例(57.40%),胆汁淤积型131例(23.06%),混合型98例(17.25%),与国内外文献报道结果相符^[2,15]。老年人DILI以急性肝细胞损伤为主,可能有以下几方面原因^[3,15,21-22]。(1)老年人胃肠道血流量减低,蠕动减慢,药物在体内滞留时间延长;(2)老年人的肝脏功能呈增龄性退化,肝脏重量、血流量、肝细胞数量和肝药酶活性均随龄减低,肝解毒能力下降;(3)老年人肾血流量减少,肾小球滤过率下降,肌酐清除力减退,影响了药物的排泄;(4)老年患者机体水分减少,脂肪含量相对增加,致使水溶性药物分布容积减少,分布容积的改变也将在一定程度上影响了药物的疗效和不良反应的发生;(5)老年人随着年龄的增加,机体免疫力下降,慢性病发病率增加,多病共存,往往需要联合用药,长期治疗,加上药物种类以及保健品的不断开发应用,使得老年人成为药品市场的最大消费人群。据统计,老年人消费的处方药品占23%~40%,非处方药品占40%~50%,40%~50%的老年人每日用药可达3~5种,药物间相互作用的机会增加,竞争或抑制药物代谢酶的作用位点,影响了药物的代谢进程,增加了药物的肝毒性。美国的研究资料显示,老年人(指65岁以上)约占美国总人口的10%,而用于老年人的医药费却占全美医药费用的23%,约12%的老年人同时用5种以上药物,药物不良反应发生率高,且不良反应发生率与用药种类成正比。有报告说^[3],运用综合分析方法从理论上推断,同时服用5种药物时,药物相互作用发生的可能性大于50%,而同时服用7种药物时,该可能性接近100%。

迄今已报道的可引起肝脏损害的药物高达1000多种,各类药物引起肝损伤的比例报道不尽一致,国外有以抗肿瘤药和抗结核药物为主的报道^[2],而国内则有以中草药为主的报道^[1,15]。本研究纳入的文献中有13篇^[7-15,17-20]共827例老年患者提供了详细的用药信息,结果发现导致我国老年人急性DILI的最常见药物依次为抗生素类药物(18.98%)、中草药(18.26%)、心血管类药物(17.90%)和抗肿瘤药

物(11.61%),其他还有解热镇痛药、降血糖药物、抗结核药物、神经精神类药物、抗甲状腺药物、过敏反应药物、消化系统药物、免疫抑制剂和碘油造影剂等(6.17%, 6.17%, 5.68%, 3.26%, 2.42%, 0.85%, 0.60%, 0.48%, 0.36%)。这可能与我国老年人发生各种感染性疾病、心血管疾病以及肿瘤的危险性和发病率较高有关,因此针对性用药的概率也相应有所增加。另一方面,我国老年人对中草药的盲目认同与滥用,也是导致老年群体急性DILI高发的原因之一。

一旦发生了急性DILI,应立即停用有关药物和可疑药物,给予保肝、降酶、利胆等对症治疗,大多数患者预后良好。本组研究结果证实,给予积极及时的治疗后,老年急性DILI患者的治愈和好转率高达89.41%(692/774)。有报道^[15]认为,药物性肝损伤的转归与患者的一般状况以及是否合并有其他肝疾病有关,但本研究纳入的14篇文献均未明确提供临床分型和预后之间的相关性资料。

在社会人口日益老龄化的今天,重视和加强老年群体DILI的发生尤为重要。各级临床医师在老年人药物的选择及剂量上应慎重考虑,严格掌握临床用药指南,熟悉所用药物的药理作用和毒副反应,用药前对患者的肝脏储备情况进行充分估计,用药期间密切监测血药浓度和肝功能指标。同时加强对老年群体的健康宣教,指导老年人合理用药,避免长期、多用、滥用和大量用药,及时调整治疗方案和处理不良反应。由于本研究结果来自于对不同研究者发表的病例资料的合并,可能存在偏倚,导致相关资料的准确性和可靠性有一定程度的下降,建议上级管理部门加强对老年人药物应用的管理和监测报告制度,统一规范,统一评估,建立健全我国老年人群DILI的报道制度和数据库管理,推动和提高我国老年人DILI的研究和临床诊疗水平。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] Liss G, Lewis JH. Drug-induced liver injury: what was new in 2008[J]? Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2009, 5(8): 843-860.
- [3] 周艳成. 重视老年人合理用药问题[J]. 医学信息(下旬刊), 2009, 22(6): 97.
- [4] 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.
- [5] Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders.Report

- of an international consensus meeting[J]. J Hepatol, 1990, 11(2): 272-276.
- [6] 朱 斌, 章福彬, 刘 卫, 等. 药物性肝损害88例临床分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2008, 11(6): 396-397.
- [7] 祝 玲, 王健儿. 86例老年人药物性肝损害的病因和临床特点[J]. 国际医药卫生导报, 2011, 17(21): 2708-2710.
- [8] 邵 颖, 李均嬗, 谭漫红, 等. 老年人急性药物性肝损伤临床特点分析[J]. 中华老年医学杂志, 2011, 30(5): 410-412.
- [9] 马 琳, 刘 波. 85例老年药物性肝炎患者临床分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2011, 14(1): 45-46.
- [10] 王兆福. 老年人急性药物性肝损伤临床分析[J]. 医药论坛杂志, 2010, 31(6): 95-96.
- [11] 张赣生, 保志军, 邹 健, 等. 老年药物性肝损伤的临床特点[J]. 老年医学与保健, 2010, 16(3): 163-165.
- [12] 卢 璐, 石 虹, 张顺财. 30例老年药物性肝病的临床分析[J]. 老年医学与保健, 2010, 16(2): 88-90.
- [13] 林 星. 老年人药物性肝损害43例临床分析[J]. 海峡药学, 2008, 20(11): 138-140.
- [14] 舒 敏, 王媛媛, 王富强. 老年人急性药物性肝损伤的调查分析[J]. 中华全科医学, 2008, 6(12): 1291-1292.
- [15] 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.
- [16] 周 丹, 孟祥伟, 徐长研, 等. 老年急性药物性肝损伤264例临床研究[J]. 中国老年学杂志, 2006, 26(10): 1327-1329.
- [17] 孙 琦, 代小松, 韩盛玺. 老年药物性肝损害60例临床分析[J]. 中国老年保健医学, 2004, 2(2): 46-47.
- [18] 葛伟芳, 贾桂雯. 老年药物性肝病63例临床分析[J]. 浙江预防医学, 2005, 17(12): 70.
- [19] 王志峰, 张晓阳. 老年患者药物性肝病的临床分析[J]. 新疆医学, 2005, 35(3): 23-26.
- [20] 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.
- [21] 刘玉兰, 王晶桐. 老年人药物性肝损害的诊治[J]. 中华老年医学杂志, 2009, 28(4): 274-275.
- [22] 张 颖, 马桂芬, 庄 艳, 等. 大鼠肝脏增龄性变化和热休克蛋白70表达差异[J]. 中华老年医学杂志, 2012, 31(5): 430-433.
- (编辑: 周宇红)

· 消 息 ·

论文优先发表快速通道

为加快重大医学研究成果的交流推广, 促进医学事业的发展, 《中华老年多器官疾病杂志》对符合下列条件的论文开设快速通道, 优先发表: (1) 国家、军队、省部级基金资助项目; (2) 其他具有国内领先水平的创新性科研成果论文; (3) 相关领域各类最新指南解读。凡要求以“快速通道”发表的论文, 作者应提供关于论文科学性和创新性的说明。本刊对符合标准的稿件, 可快速审核及刊用。

地址: 100853 北京市复兴路28号, 解放军总医院老年心血管病研究所
电话: 010-66936756
网址: <http://www.mode301.cn/ch/author/login.aspx>
E-mail: zhldnqg@mode301.cn