

· 论著 · 一次研究 ·

不同类别药物致肝损伤的临床特征及预后因素 Logistic回归分析



张亚飞, 操 艺, 王志豪, 王媛媛

安徽医科大学第二附属医院药学部 (合肥 230601)

【摘要】目的 分析不同类别药物致药物性肝损伤 (DILI) 的临床特征, 探究影响 DILI 预后的相关因素。**方法** 回顾性收集我院 2019 年 1 月 1 日—2023 年 12 月 31 日确诊 DILI 患者的病历信息, 分析不同类别药物致 DILI 的临床特征, 采用多因素 Logistic 回归模型分析 DILI 的预后影响因素。**结果** 共纳入 347 例 DILI 患者。DILI 分型以肝细胞损伤型为主 (67.15%), 其次是胆汁淤积型 (20.46%) 和混合型 (12.39%)。致 DILI 的药物类别排名前 3 位分别为中药 (25.34%)、抗肿瘤药物 (24.15%) 及抗感染药物 (21.26%)。预后方面, 治愈 7 例 (2.02%), 好转 269 例 (77.52%), 未愈 71 例 (20.46%)。不同预后组患者的年龄、性别、丙氨酸转氨酶水平、天冬氨酸转氨酶水平、碱性磷酸酶水平、DILI 分型、联合使用保肝药品种数以及致 DILI 的药物类别等差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示, 胆汁淤积型 [OR=0.237, 95%CI (0.083, 0.673), $P=0.007$]、联合使用 2 种以上保肝药 [OR=0.551, 95%CI (0.295, 0.998), $P=0.018$] 是 DILI 预后的独立危险因素。**结论** 联合使用保肝药种数和 DILI 分型可作为评估 DILI 预后的潜在指标。临床应关注中药、抗肿瘤药物、抗感染药物的潜在肝毒性, 合理选择治疗用药, 提高 DILI 防治水平。

【关键词】 药物性肝损伤; 临床特征; 用药史; 预后分析; 影响因素

【中图分类号】 R 595.3 **【文献标识码】** A

Clinical characteristics of liver injury induced by different types of drugs and Logistic analysis of the influencing factors on the prognosis

ZHANG Yafei, CAO Yi, WANG Zhihao, WANG Yuanyuan

Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China

Corresponding author: WANG Yuanyuan, Email: elementf@sina.com

【Abstract】Objective To analyze the clinical characteristics of drug-induced liver injury (DILI) caused by different drug categories, and to investigate factors influencing DILI prognosis. **Methods** Medical records of DILI patients diagnosed in our hospital from January 1, 2019 to December 31, 2023 were retrospectively collected. Clinical characteristics of DILI induced by different drug categories were analyzed. Multivariate Logistic regression was employed to identify prognostic factors of DILI. **Results** A total of 347 DILI patients were included. The predominant DILI pattern was hepatocellular injury (67.15%), followed by cholestatic (20.46%) and mixed types (12.39%). The top three causative drug categories were traditional Chinese

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202411059

基金项目: 安徽省高校自然科学研究重点项目 (2022AH050773); 安徽医科大学校科研基金立项资助项目 (2022xkj043)
通信作者: 王媛媛, 博士, 主任药师, 副教授, 硕士研究生导师, Email: elementf@sina.com

medicine (25.34%), antineoplastic drugs (24.15%) and anti-infective agents (21.26%). Regarding prognosis outcomes, 7 cases (2.02%) achieved complete recovery, 269 cases (77.52%) showed improvement, and 71 cases (20.46%) demonstrated no improvement. Significant differences were observed among prognosis groups in age, gender, alanine aminotransferase level, aspartate transaminase level, alkaline phosphatase levels, DILI patterns, number of combined hepatoprotective drugs used, and causative drug categories ($P<0.05$). Multivariate analysis revealed that cholestatic type [OR=0.237, 95%CI (0.083, 0.673), $P=0.007$] and combination therapy with >2 hepatoprotective drugs [OR=0.551, 95%CI (0.295, 0.998), $P=0.018$] were independent risk factors for prognosis. **Conclusion** The number of hepatoprotective drugs used in combination and DILI patterns may serve as potential indicators for prognosis evaluation. Particular attention should be paid to the hepatotoxicity of traditional Chinese medicine, antineoplastic agents, and anti-infective drugs. Rational drug selection is essential for improving DILI prevention and treatment.

【Keywords】 Drug-induced liver injury; Clinical characteristics; Medication history; Prognosis analysis; Influencing factors

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是由于药物及其代谢产物等诱发的肝脏损伤, 已成为全球关注度最高的药源性疾病之一。DILI 的病理机制十分复杂, 涉及药物因素、环境因素及个体因素如遗传多态性、肝修复能力差异等^[1]。研究^[2]表明化学药品、生物制品、中成药以及中药材、保健品、膳食补充剂等产品, 或其代谢产物等均可引起 DILI。其临床表现差异较大, 轻者无任何症状, 仅表现为肝功能异常, 严重者可在短时间进展为急性肝衰竭甚至死亡, 因此, 探究不同类别药物所致 DILI 的临床特征对于疾病早期发现及患者预后改善具有重要意义。

近年来 DILI 的发病率逐年升高, 一项中国的大型回顾性研究^[3]显示其年发病率估计为 23.80/10 万人, 且近年来发病率呈明显上升趋势^[4-6]。虽然大多数 DILI 患者在停用可疑药物后肝功能可恢复, 但仍有 8%~25% 进展为慢性 DILI, 病情反复发作可能导致肝硬化甚至肝衰竭^[7]。目前, DILI 的预后转归机制尚不明确。现有研究^[8]揭示, 年龄、基础肝病、肝损伤分型、血清总胆红素水平等是 DILI 延迟恢复的危险因素, 但各研究结果并不一致。因此, 进一步明确 DILI 预后的影响因素, 对不同预后风险的患者实施个体化精准化管理, 从而提高治疗有效率意义重大。基于此, 本研究对确诊的 DILI 住院患者进行回顾性分析, 总结不同类别药物致 DILI 的临床特征, 探究预后相关影响因素, 以期对 DILI 的防治与合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性收集安徽医科大学第二附属医院 (以下简称“我院”) 2019 年 1 月 1 日—2023 年 12 月 31 日诊断为“药物性肝损伤”“药物性肝损害”“药物性肝炎”“药物性肝衰竭”的住院患者病历资料。纳入标准: (1) 存在致 DILI 的可疑药物用药史, 纳入发病前 3 个月内使用的所有药物信息; (2) 符合《中国药物性肝损伤诊治指南 (2023 年版)》^[9] 中的 DILI 临床诊断标准, 需达到下列 3 个标准之一: ①丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) ≥ 5 倍正常值上限 (upper limit of normal, ULN); ②碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) ≥ 2 ULN, 尤其是伴随 γ -谷氨酰转移酶 (gamma-glutamyl transferase, GGT) 升高且排除骨骼疾病引起的 ALP 水平升高; ③ ALT ≥ 3 ULN 且总胆红素 (total bilirubin, TBIL) ≥ 2 ULN; (3) 采用 Roussel Uclaf 因果关系评估法 (Roussel Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM) 量表^[10] 对肝损伤病例与可疑药物的因果关系进行评估, 纳入 RUCAM 评分 ≥ 3 分的病例。排除标准: ①合并有肝癌、病毒性肝炎、酒精性或非酒精性脂肪肝、自身免疫性肝病、遗传代谢性肝病等肝病患者或胆道梗阻患者; ②半年内 2 次及以上出院诊断为 DILI 的住院患者, 仅记录首次住院病例资料; ③出院时明确肝胆系统疾病等诊断, 排除 DILI; ④临床资料不完整, 无法进行 RUCAM 评分的患者。本研究已通过安徽

医科大学第二附属医院伦理委员会批准（编号：YX2024-175），并豁免患者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 可疑药物分类方法

根据分析目的不同，采用两种药物分类方法：

①在描述致 DILI 药物的总体分布时，为反映临床常见药物类别特征，采用传统分类法；②在比较不同类别药物致 DILI 的临床特征及预后分析时，为提高统计分析可比性，采用世界卫生组织（World Health Organization, WHO）解剖-治疗-化学（anatomical therapeutic chemical, ATC）分类系统^[11]的一级分类标准对可疑药物进行分类。

1.2.2 DILI临床分型和严重程度分级标准

参照《中国药物性肝损伤诊治指南（2023年版）》^[9]，将 DILI 分为 3 种类型：①肝细胞损伤型：ALT ≥ 3 ULN，且 R ≥ 5 ；②胆汁淤积型：ALP ≥ 2 ULN，且 R ≤ 2 ；③混合型：ALT ≥ 3 ULN，ALP ≥ 2 ULN，且 $2 < R < 5$ 。R = (ALT 实测值 / ALT ULN) / (ALP 实测值 / ALP ULN)。

DILI 严重程度分级：1 级（轻度肝损伤）；2 级（中度肝损伤）；3 级（重度肝损伤）；4 级（致命）。

1.2.3 DILI预后判断标准

根据美国胃肠病学学会的相关标准^[12]，预后分为治愈、好转和未愈。治愈：临床症状消失，肝脏生化指标降至正常范围；好转：临床症状好转，肝功能指标较治疗前下降，但未降至正常范围；未愈：临床症状无改善，肝脏生化指标改善不明显或病情加重。出院时未复查肝功能指标视为未愈。治愈和好转视为有效，未愈视为无效。

1.2.4 资料收集

通过我院电子病历系统回顾性收集患者的病历资料，包括性别、年龄、入院诊断、出院诊断、基础疾病、临床表现、肝脏生化指标、临床分型、DILI 严重程度、致 DILI 的药物种类、治疗药物、预后情况等，逐一进行评估、筛选和录入。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，2 组比较采用 *t* 检验，多组比较采用单因素方差分析。偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，多组比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验；计数资料以例或百

分率（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验，等级资料比较采用秩和检验。预后影响因素采用多因素 Logistic 回归分析， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

通过医院电子病历系统初步纳入 425 例 DILI 患者，排除关键临床数据缺失（包括用药时间节点不明确、肝损伤生化指标检测不全等导致无法完成 RUCAM 量表评估者）40 例，合并肝癌及其他肝病诊断者 21 例，重复住院记录者 17 例。对于存在人口学特征、合并用药等非关键参数缺失的病例，经完整性评估确认其缺失量不涉及数据分析，最终纳入 347 例患者。其中男性 158 例（45.53%），女性 189 例（54.47%）。患者年龄范围为 14~91 岁，平均年龄（52.62 $\pm$ 14.94）岁，其中 41~60 岁 DILI 患者的构成比最高（49.86%）。

2.2 致DILI的药物种类

致 DILI 的可疑药物中，中药所占比例最高（149 例次，25.34%），其次为抗肿瘤药物（142 例次，24.15%）和抗感染药物（125 例次，21.26%），见表 1。

2.3 不同类别药物致DILI患者的临床特征比较

将 347 例 DILI 患者根据可疑药物分为 6 组，即中药组（109 例）、抗肿瘤药物或免疫机能调节药物组（69 例）、全身抗感染药物组（47 例）、代谢及内分泌系统药物组（13 例）、多种类别药物联用组（57 例）以及其他类别药物组（52 例）。不同组别患者的临床特征比较见表 2。

2.4 影响DILI预后的单因素分析

按照 DILI 患者预后进行分组，其中有效 276 例（79.54%），包括治愈 7 例，好转 269 例；无效 71 例（20.46%）。单因素分析结果显示，有效组和无效组患者的性别、年龄、ALT、AST、ALP、DILI 分型、联合使用保肝药品品种数和致 DILI 的药物类别差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表 3。

2.5 影响DILI预后的多因素Logistic分析

以 DILI 预后为因变量（1=有效，0=无效），将单因素分析中有统计学意义的变量纳入多因素 Logistic 回归分析。结果显示，胆汁淤积型

表1 致DILI的药物分布情况
Table 1. Distribution of drugs causing DILI

药物品种	代表药物（例次） ^a	例次	构成比（%）
中药			
中成药/中药制剂	蒲地蓝、清开灵、复方枣仁胶囊、黄连上清片、安神补脑液	121	20.58
中草药	何首乌、三七、首乌藤、草乌、川乌	28	4.76
抗感染药物			
抗结核药物	利福平、异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、乙胺吡嗪利福异烟	52	8.84
其他抗感染药物	伏立康唑、头孢哌酮舒巴坦钠、阿莫西林、美罗培南、哌拉西林他唑巴坦	73	12.41
抗肿瘤药物	紫杉醇、贝伐珠单抗、卡铂、吉西他滨、顺铂	142	24.15
心血管系统药物	阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、美托洛尔、替格瑞洛、氟伐他汀	36	6.12
解热镇痛药	复方氨酚烷胺、阿司匹林、布洛芬、对乙酰氨基酚、萘普生	27	4.59
神经系统药物	卡马西平、氯硝西泮、奥氮平、丙戊酸钠、加巴喷丁	25	4.25
内分泌系统药物	非布司他、秋水仙碱、丙硫氧嘧啶、二甲双胍、甲巯咪唑	16	2.72
免疫系统药物	硫唑嘌呤、来氟米特、白芍总苷、吡非尼酮、环孢素	15	2.55
保健品	阿胶浆、肝纯片、西洋参	13	2.21
肾上腺皮质激素	地塞米松、甲泼尼龙、泼尼松	11	1.87
生殖系统药物	亮丙瑞林、司坦唑醇、达那唑、米非司酮、去氧孕烯炔雌醇	7	1.19
消化系统药物	阿尔维林、奥美拉唑、枸橼酸铋钾、雷贝拉唑	5	0.85
其他	酮替芬、非那雄胺、坦索罗辛、枸地氯雷他定、帕米磷酸二钠	17	2.89
合计	-	588 ^b	100.00

注：^a因怀疑药物种类较多，本表只列出发生例次前5位的药物；^b同一患者可能涉及多种致DILI药物，故合计例次数大于患者总数。

表2 不同类别药物致DILI患者的临床特征比较[n（%）， $\bar{x} \pm s$ ， $M(P_{25}, P_{75})$]
Table 2. Comparison of clinical characteristics of patients with DILI induced by different types of drugs
[n(%), $\bar{x} \pm s$, $M(P_{25}, P_{75})$]

变量	中药 (n=109)	抗肿瘤药物或 免疫机能调节 药物 (n=69)	全身抗感染 药物 (n=47)	代谢及内分泌系统药物 (n=13)	其他类别 药物 ^a (n=52)	多种类别 药物联用 (n=57)	$\chi^2/F/H$	P
女性	73 (66.97)	29 (42.03)	20 (42.55)	6 (46.15)	29 (55.77)	32 (47.76)	14.330	0.014
年龄 (岁)	50.23 ± 12.69	57.38 ± 11.35	52.11 ± 17.82	50.77 ± 19.04	53.44 ± 16.58	51.54 ± 16.85	3.144	0.012
伴随基础疾病 ^b	95 (87.16)	65 (94.20)	40 (85.11)	11 (84.62)	47 (90.38)	55 (96.49)	5.389	0.370
出现临床体征 ^c	93 (85.32)	43 (62.32)	34 (50.75)	11 (84.62)	37 (71.15)	43 (75.44)	13.414	0.020
肝脏生化指标								
ALT (U · L ⁻¹)	662.0 (339.5, 1 053.5)	243.0 (111.0, 481.0)	354.0 (208.0, 650.0)	453.0 (258.5, 561.0)	386.0 (270.3, 692.8)	395.0 (277.5, 760.0)	42.931	<0.001
AST (U · L ⁻¹)	337.0 (174.5, 644.0)	145.0 (81.5, 346.5)	231.0 (144.0, 527.0)	167.0 (126.5, 381.0)	224.0 (159.0, 369.3)	220.0 (163.5, 539.5)	24.475	<0.001
ALP (U · L ⁻¹)	162.0 (119.0, 249.5)	299.0 (134.3, 495.5)	147.0 (115.0, 276.0)	125.0 (96.0, 394.5)	162.5 (119.5, 270.8)	162.0 (131.0, 231.5)	24.652	<0.001
GGT (U · L ⁻¹)	179.0 (109.5, 325.0)	308.0 (153.0, 564.0)	173.0 (94.0, 346.0)	175.0 (133.0, 413.0)	221.5 (131.5, 443.3)	222.0 (125.5, 315.5)	12.892	0.024
TBIL (μmol · L ⁻¹)	60.4 (25.4, 161.3)	18.1 (10.8, 41.9)	26.6 (11.6, 49.5)	18.4 (9.4, 100.8)	31.7 (17.6, 98.9)	24.2 (12.3, 72.6)	44.895	<0.001
DILI分型							59.973	<0.001
肝细胞损伤型	90 (82.57)	27 (39.13)	30 (63.83)	10 (76.32)	36 (69.23)	40 (70.18)		
胆汁淤积型	6 (5.50)	34 (49.28)	14 (29.79)	2 (15.38)	7 (13.46)	8 (14.04)		
混合型	13 (11.93)	8 (11.59)	3 (6.38)	1 (7.69)	9 (17.31)	9 (15.79)		
DILI严重程度							42.868	<0.001
轻度	41 (37.61)	54 (78.26)	31 (65.96)	10 (76.32)	34 (65.38)	37 (64.91)		
中度	66 (60.55)	12 (17.39)	15 (31.91)	3 (23.08)	15 (28.85)	19 (33.33)		
重度	2 (1.83)	3 (4.35)	1 (2.13)	0 (0)	3 (5.77)	1 (1.75)		

续表2

变量	中药 (n=109)	抗肿瘤药物或 免疫机能调节 药物 (n=69)	全身抗感染 药物 (n=47)	代谢及内分泌系统药物 (n=13)	其他类别 药物 ^a (n=52)	多种类别 药物联用 (n=57)	$\chi^2/IF/H$	P
预后情况							24.500	0.006
治愈	1 (0.92)	0 (0)	1 (2.13)	0 (0)	1 (1.92)	4 (7.02)		
好转	94 (86.24)	44 (63.77)	36 (76.60)	11 (84.62)	40 (76.92)	44 (77.19)		
未愈	14 (12.84)	25 (36.23)	10 (21.28)	2 (15.38)	11 (21.15)	9 (15.79)		

注：AST. 天冬氨酸转氨酶（aspartate transaminase）；^a其他类别药物包括包括心血管系统药物、解热镇痛药、神经系统药物、消化系统药物、保健品以及其他未进行分类的药物；^b基础疾病包括心脑血管疾病、内分泌系统疾病、血液系统疾病、消化系统疾病、癌症、皮肤疾病以及感染性疾病等；^c临床体征包括乏力、纳差、黄疸、腹胀、瘙痒、恶心或呕吐等。

表3 影响DILI预后严重程度的单因素分析结果[$\bar{x} \pm s, n(\%)$]					
Table 3. Results of single factor analysis affecting prognosis severity of DILI [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]					
变量	有效 (n=276)	无效 (n=71)	$\chi^2/IF/H$	P	
年龄 (岁)	51.19 ± 14.85	58.20 ± 14.10	3.582	<0.001	
性别			5.369	0.021	
男	117 (42.39)	41 (57.75)			
女	159 (57.61)	30 (42.25)			
饮酒史	18 (6.52)	5 (7.04)	0.025	0.874	
吸烟史	6 (2.17)	3 (4.23)	0.941	0.332	
伴随基础疾病 ^a	248 (89.86)	65 (94.20)	0.183	0.669	
肝脏生化指标					
ALT			25.879	<0.001	
≤2 ULN	10 (3.62)	15 (21.13)			
>2 ULN	266 (96.38)	56 (78.87)			
AST			20.483	<0.001	
≤5 ULN	97 (35.14)	46 (64.79)			
>5 ULN	179 (64.86)	25 (35.21)			
ALP			34.346	<0.001	
≤2 ULN	209 (75.72)	28 (39.44)			
>2 ULN	67 (24.28)	43 (60.56)			
GGT			0.877	0.349	
≤2.5 ULN	102 (36.96)	22 (30.99)			
>2.5 ULN	174 (63.04)	49 (69.01)			
TBIL			0.301	0.583	
≤2 ULN	173 (62.68)	47 (66.20)			
>2 ULN	103 (37.32)	24 (33.80)			
DILI分型			67.893	<0.001	
肝细胞损伤型	210 (76.09)	23 (32.39)			
胆汁淤积型	32 (11.59)	39 (54.93)			
混合型	34 (12.32)	9 (12.68)			
DILI严重程度					
轻度	158 (57.25)	49 (69.01)	3.465	0.177	
中度	109 (39.49)	21 (29.58)			
重度	9 (3.26)	1 (1.41)			
联合使用保肝药品种数			7.652	0.006	
≤2	64 (23.19)	28 (39.44)			
>2	212 (76.81)	43 (60.56)			
致DILI的药物类别			15.436	0.009	
中药	95 (34.42)	14 (19.72)			
抗肿瘤药物或免疫机能调节药物	44 (15.94)	25 (35.21)			
全身抗感染药物	37 (13.41)	10 (14.08)			
代谢及内分泌系统药物	11 (3.99)	2 (2.82)			
其他类别药物	41 (14.86)	11 (15.49)			
多种类别药物联用	48 (17.39)	9 (12.68)			

注：^a基础疾病包括心脑血管疾病、内分泌系统疾病、血液系统疾病、消化系统疾病、癌症、皮肤疾病以及感染性疾病等。

[OR=0.237, 95%CI (0.083, 0.673) , $P=0.007$]、(0.295, 0.998) , $P=0.018$] 是 DILI 预后的独立联合使用 2 种以上保肝药[OR=0.551, 95%CI 危险因素。见表 4。

表4 影响DILI预后的多因素Logistic分析结果
Table 4. Logistic analysis results of multiple factors affecting the prognosis of DILI

因素	B	SE	Wald χ^2	OR (95%CI)	P
年龄	-0.020	0.012	2.850	0.981 (0.959, 1.003)	0.091
性别					
男				1.000	
女	0.150	0.321	0.219	1.162 (0.620, 2.180)	0.639
肝损伤生化指标					
ALT					
≤2 ULN				1.000	
>2 ULN	0.048	0.542	0.008	1.049 (0.363, 3.035)	0.930
AST					
≤5 ULN				1.000	
>5 ULN	0.463	0.346	1.785	1.588 (0.806, 3.132)	0.182
ALP					
≤2 ULN				1.000	
>2 ULN	-0.382	0.541	0.498	0.683 (0.236, 1.971)	0.480
GGT					
≤2.5 ULN				1.000	
>2.5 ULN	0.545	0.364	2.245	1.725 (0.845, 3.522)	0.134
TBIL					
≤2 ULN				1.000	
>2 ULN	0.091	0.372	0.060	1.009 (0.328, 3.099)	0.806
DILI分型					
肝细胞损伤型				1.000	
胆汁淤积型	-1.441	0.533	7.300	0.237 (0.083, 0.673)	0.007
混合型	0.872	0.561	2.414	2.392 (0.796, 7.189)	0.120
联合使用保肝药品种数					
≤2				1.000	
>2	-1.040	0.440	5.572	0.551 (0.295, 0.998)	0.018
致DILI的药物类别					
中药				1.000	
抗肿瘤药物或免疫机能调节药物	-0.150	0.538	0.077	0.861 (0.300, 2.474)	0.781
全身抗感染药物	-0.103	0.542	0.036	0.902 (0.312, 2.610)	0.850
代谢及内分泌系统药物	0.271	0.614	0.195	1.311 (0.393, 4.372)	0.659
其他类别药物	0.063	0.963	0.004	1.066 (0.161, 7.033)	0.947
多种类别药物联用	-0.385	0.567	0.462	0.680 (0.224, 2.066)	0.497

3 讨论

DILI 作为常见药品不良反应之一，其临床表现通常无特异性，且缺乏特异性诊断指标及治疗药物，多数未能在早期发现，晚期 DILI 除肝移植外并无有效的治疗方法，了解其发生特点对 DILI 的治疗具有重要意义。本研究中女性 DILI 患者占比高于男性，可能与不同药物在男女间药代动力学差别较大有关^[13]。通常随着年龄增加与生理特

点的变化，DILI 的发生率多呈上升趋势。本研究中各年龄段均有 DILI 的发生，其中 41~60 岁年龄段病例构成比最高，可能与其多伴随基础疾病相关性较大，也可能与此年龄段患者倾向使用中药偏方、保健品或减肥药等有关，徐媛等^[14]报道了 1 例 41 岁女性患者因脱发服用中药汤剂（含制首乌等成分），同时联用感冒药导致中重度肝损伤病例，提示多因素叠加可能加速肝损伤进展。临床医师应根据不同人群的特殊性进行用药调整，

对于伴随基础疾病、合并多种治疗药物或肝功能异常的患者,适当减少易致 DILI 的药物剂量。

我国学者的研究^[15]显示致 DILI 的主要药物品种为中药、膳食补充剂及抗结核药物。本研究中致 DILI 的药物品种同样以中药所占比例最高,且引起的肝损伤多以中度肝损伤为主,但其预后相对较好,与陈智娴等^[16]的研究结果相似。其中引起 DILI 的中草药包括何首乌、草乌、川乌等。何首乌自古以来作为滋补佳品,后发现其可以诱导或抑制肝脏代谢酶的表达,从而导致药物在体内的蓄积,其含有的大黄素和大黄酸,是诱发肝毒性的基础^[17]。致 DILI 的中成药以蒲地蓝、清开灵、黄连上清片等清热解毒类药物为主,提示患者在服用上述常见中成药期间应定期检测肝功能。此外,本研究中多数引起 DILI 的中药名称或成分未知,考虑到中药制剂成分复杂,部分 DILI 患者未能准确传达怀疑的药品名称或成分,或主观认为自身服用的中药或相关制剂安全性良好,提示应加强对公众的科普教育,提高对不同类别药物所致 DILI 的认识,避免药物滥用。

近年来,抗肿瘤药物引起的 DILI 在一定程度上限制了其应用和疗效。研究^[18]表明化疗可能通过多种作用机制和毒性特征加重肝脏基础疾病和 DILI 的进展,提示严重肝病患者应谨慎使用化疗药物。本研究显示紫杉醇、贝伐珠单抗及铂类化合物发生诱发 DILI 的例数较多,王宁等^[19]发现紫杉醇可诱发重度肝损伤,其机制可能与其生理状态和基因多态性有关。本研究中多例发生 DILI 的肿瘤患者肝脏生化指标水平在化疗早期均轻微升高,表明抗肿瘤药物诱发的 DILI 应警觉,提示在化疗早期应密切监测患者肝功能的变化。另外,包括抗结核药物在内的抗感染药物 DILI 发生率较高,预后相对较差,建议临床医师在进行抗感染治疗时对 DILI 风险进行适时评估。

本研究通过单因素分析发现,预后有效组和无效组患者的性别、年龄、ALT、AST、ALP、DILI 分型、联合使用保肝药品种数和致 DILI 的药物类别有差异性,与李飞龙等^[20]的研究结果部分相似。Logistic 回归分析显示联合使用保肝药品种数和 DILI 分型可能是预后的独立影响因素,联合使用 2 种以上保肝药的患者预后相对使用 1~2 种保肝药患者较差。研究^[21]表明,病情较重或肝损伤进展明显的患者往往采用多药联合治疗

策略,多种保肝药物的联合应用不仅反映药物间相互作用的影响,更可能是临床上对病情严重程度的间接反映。目前治疗 DILI 的首要原则是停用可疑药物,国内外多个涉及肝损伤的相关诊疗指南中均提到不推荐 2 种以上保肝药物联合应用,因其在增加患者经济负担的同时,可能增加潜在相互作用的发生^[22]。提示临床医师需严格把握保肝药物用药指征和 DILI 治疗的关键原则,根据不同 DILI 特点合理选择治疗药物,减少医疗资源的浪费。

按照 DILI 分型标准判断,不同类别药物导致的 DILI 均以肝细胞损伤型为主,与我国整体情况一致^[3]。本研究结果显示中药引起的 DILI 以 ALT、AST 水平升高为主,抗肿瘤药物则以 ALP、GGT 水平升高为主,表明不同类别的药物所致 DILI 肝脏生化指标水平变化特点不同。Logistic 回归分析显示 DILI 分型对患者预后具有重要预测意义,胆汁淤积型 DILI 患者的预后较肝细胞损伤型差。既往研究^[23]表明,胆汁淤积型 DILI 常伴随胆汁排泄障碍及胆管上皮细胞损伤,由于胆管上皮细胞再生能力有限,该亚型患者通常需要更长的恢复周期,且部分研究提示其预后相对较差。相比之下,肝细胞损伤型 DILI 以 ALT 或 AST 显著升高为特征,得益于肝细胞强大的再生潜能,多数患者在及时停药干预后肝功能可较快恢复,临床预后通常更为良好。药物性胆汁淤积肝损伤是急性肝衰竭的主要原因,其慢性化或延迟恢复的风险也更高,同时继发胆汁淤积型肝损伤为影响患者生存的独立危险因素,胆汁淤积型肝损伤患者的总生存期明显缩短^[24]。提示治疗过程中应密切观察患者肝脏生化指标水平变化尤其是与胆汁淤积相关性较大的肝脏生化指标如 GGT、ALP 水平变化,提高 DILI 患者的预后识别和防治水平。

综上,本研究显示联合使用保肝药品种数及 DILI 分型可作为评估 DILI 预后的潜在指标,中药、抗肿瘤药物及抗感染药物是导致 DILI 的主要药物类型。在临床实践中,临床医师和药师需重视药物所致的肝毒性,熟悉常见 DILI 的发生机制、特点、致病药物种类及治疗方案。对于使用中药,尤其含何首乌、三七等中药成分,抗肿瘤药物或抗结核药的高危患者,建议在用药前基线评估肝功能,并根据药物肝毒性特征制定监测频率。如

中药相关 DILI 可在用药后 1~2 周启动肝功能筛查, 而免疫检查点抑制剂需每周监测 ALT/AST 以早期识别免疫性肝损伤^[25]; 同时需结合 DILI 分型选择方案。轻中度肝细胞损伤型和混合型 DILI 患者优先选用甘草酸制剂、还原型谷胱甘肽, 多烯磷脂酰胆碱等, 胆汁淤积型推荐使用熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸等, 治疗 72 h 后应答不佳者可谨慎调整方案等^[9]。由于本研究为单中心回顾性研究, 研究数据相对局限, 不同医院间的用药模式均有差异, 需多中心大样本临床研究对 DILI 的风险因素进一步验证。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 于乐成, 陈成伟. 药物性肝损伤的发生机制: 当前认识和未来需求[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(11): 2515–2524. [Yu LC, Chen CW. Pathogenesis of drug-induced liver injury: current understanding and future needs[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2021, 37(11): 2515–2524.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.11.003.
- 2 Ma X, Chen Z, An J, et al. Clinical features and risk factors for drug-induced liver injury: a retrospective study from China[J]. Clin Ther, 2024, 46(8): 597–603. DOI: 10.1016/j.clinthera.2024.04.014.
- 3 Shen T, Liu Y, Shang J, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in Mainland China[J]. Gastroenterology, 2019, 156(8): 2230–2241. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.02.002.
- 4 梁丹丹, 江建宁, 黄锦妮, 等. 219 例药物性肝损伤患者临床特征和预后分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2024, 27(2): 210–213. [Liang DD, Jiang JN, Huang JN, et al. Clinical feature and prognosis of patients with drug-induced liver injury: an analysis of 219 cases[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2024, 27(2): 210–213.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2024.02.013.
- 5 武亭, 王艳, 刘立伟, 等. 基础疾病负担对药物性肝损伤严重程度及预后的影响[J]. 肝脏, 2022, 27(1): 23–27. [Wu T, Wang Y, Liu LW, et al. Influence of comorbidity on severity and prognosis of patients with DILI[J]. Chinese Hepatology, 2022, 27(1): 23–27.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2022.01.008.
- 6 曾潇, 韦鸿雁, 廖金卯, 等. 不同类别药物致急性药物性肝损伤的临床特征比较及严重程度影响因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(3): 313–317. [Zeng X, Wei HY, Liao JM, et al. Comparison of clinical features of acute drug-induced liver injury caused by different categories of drugs and analysis of influencing factors for severity[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2022, 42(3): 313–317.] DOI: 10.13286/j.1001-5213.2022.03.16.
- 7 Huang A, Zhu Y, Liu S, et al. An optimized short-term steroid therapy for chronic drug-induced liver injury: a prospective

- randomized clinical trial[J]. Liver Int, 2024, 44(6): 1435–1447. DOI: 10.1111/liv.15899.
- 8 蔡涛, 孙兰珍, 蓝晓红. 药物性肝损伤患者长期预后的影响因素分析[J]. 肝脏, 2021, 26(6): 674–676. [Cai T, Sun LZ, Lan XH. Analysis of influencing factors for long-term prognosis in patients with drug-induced liver injury[J]. Chinese Hepatology, 2021, 26(6): 674–676.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2021.06.026.
- 9 马世武, 刘成海, 刘晓琰, 等. 中国药物性肝损伤诊治指南(2023 年版)[J]. 胃肠病学, 2023, 28(7): 397–431. [Ma SW, Liu CH, Liu XY, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of drug-induced liver injury in China (2023 edition)[J]. Chinese Journal of Gastroenterology, 2023, 28(7): 397–431.] DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176.
- 10 Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs—I. a novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries[J]. J Clin Epidemiol, 1993, 46(11): 1323–1330. DOI: 10.1016/0895-4356(93)90101-6.
- 11 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2025[DB/OL]. (2024–12–17) [2025–01–31]. https://www.whooc.no/atc_ddd_index/.
- 12 Chalasani NP, Maddur H, Russo MW, et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(5): 878–898. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001259.
- 13 Floreani A, Bizzaro D, Shalaby S, et al. Sex disparity and drug-induced liver injury[J]. Dig Liver Dis, 2023, 55(1): 21–28. DOI: 10.1016/j.dld.2022.06.025.
- 14 徐媛, 方忠宏, 冉姗. 1 例多因素所致药物性肝损伤病例的病因论证与药学监护[J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(3): 350–355. [Xu Y, Fang ZH, Ran S. Etiology demonstration and pharmaceutical care of a case of multi-factor drug-induced liver injury[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2023, 32(3): 350–355.] DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202303013.
- 15 Li X, Tang J, Mao Y. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury[J]. Liver Int, 2022, 42(9): 1999–2014. DOI: 10.1111/liv.15262.
- 16 陈智娴, 秦刚. 107 例中药与化学药致药物性肝损伤的回顾性分析[J]. 中国药房, 2016, 27(23): 3204–3206. [Chen ZX, Qin G. Retrospective analysis of 107 cases of drug-induced liver injury caused by traditional Chinese medicine and chemical drugs[J]. China Pharmacy, 2016, 27(23): 3204–3206.] DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.23.12.
- 17 马宁辉, 陈依, 许陈思涵, 等. 何首乌相关肝损伤研究进展[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(15): 3594–3602. [Ma NH, Chen Y, Xu CSH, et al. Research progress of liver injury induced by Polygoni Multiflori Radix[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2020, 45(15): 3594–3602.] DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20200512.301.
- 18 莫楚君, 马金誉, 缪辉来. 化疗相关药物性肝损伤的研究进展[J]. 中国医学创新, 2023, 20(18): 166–169. [Mo CJ, Ma JY, Miao HL. Research progress of chemotherapy-related drug-

- induced liver injury[J]. Medical Innovation of China, 2023, 20(18): 166–169.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-4985.2023.18.038](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4985.2023.18.038).
- 19 王宁, 吴颖其. 临床药师参与1例白蛋白结合型紫杉醇致重度肝损伤治疗的病例分析[J]. 中南药学, 2020, 18(6): 1064–1067. [Wang N, Wu YQ. Pharmaceutical care for a patient with severe liver injury induced by nab-paclitaxel[J]. Central South Pharmacy, 2020, 18(6): 1064–1067.] DOI: [10.7539/j.issn.1672-2981.2020.06.034](https://doi.org/10.7539/j.issn.1672-2981.2020.06.034).
- 20 李飞龙, 黄赵刚, 葛朝亮, 等. 药物性肝损伤的临床特点及预后因素 Logistic 回归分析[J]. 肝胆外科杂志, 2019, 27(4): 258–262. [Li FL, Huang ZG, Ge ZL, et al. Clinical characteristics and Logistic regression analysis of prognostic factors of 122 patients with drug-induced liver injury[J]. Journal of Hepatobiliary Surgery, 2019, 27(4): 258–262.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-4761.2019.04.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-4761.2019.04.007).
- 21 Li M, Luo Q, Tao Y, et al. Pharmacotherapies for drug-induced liver injury: a current literature review[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 806249. DOI: [10.3389/fphar.2021.806249](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.806249).
- 22 Devarbhavi H, Aithal G, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of Study of Liver consensus guidelines[J]. Hepatol Int, 2021, 15(2): 258–282. DOI: [10.1007/s12072-021-10144-3](https://doi.org/10.1007/s12072-021-10144-3).
- 23 European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury[J]. J Hepatol, 2019, 70(6): 1222–1261. DOI: [10.1016/j.jhep.2019.02.014](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014).
- 24 吴文晓, 王婷, 耿兴超, 等. 药物性胆汁淤积型肝损伤的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(2): 143–151. [Wu WX, Wang T, Geng XC, et al. Research progress on drug-induced cholestatic liver injury[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2020, 29(2): 143–151. DOI: [10.3969/j.issn.1003-3734.2020.02.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-3734.2020.02.005).
- 25 Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(36): 4073–4126. DOI: [10.1200/JCO.21.01440](https://doi.org/10.1200/JCO.21.01440).

收稿日期: 2024 年 11 月 20 日 修回日期: 2025 年 03 月 04 日

本文编辑: 杨 燕 洗静怡