

血液病患者药物性肝损伤的预防和规范化治疗专家共识

抗肿瘤药和抗生素是导致血液病患者药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 的主要原因, DILI 常常将临床医师带入治疗的两难境地。为规范血液病患者 DILI 的预防和诊治工作, 由《中华血液学杂志》杂志社组织国内血液学领域专家, 对近年来国内外有关血液病患者肝损伤及 DILI 临床诊断、治疗和预防相关的最新文献进行整理分析, 反复讨论后形成本共识, 仅供临床医务人员参考。

一、DILI 的诊断

(一) 概况

DILI 是指应用治疗剂量的药物时, 肝脏受药物毒性损伤或发生过敏反应所引起的疾病, 通常在药物应用后 5~90 d 内发生的一种常见肝脏疾病。疾病的临床表现各有不同, 有暂时性的肝酶轻度升高, 也有导致死亡的暴发性肝功能衰竭。DILI 可因药物的固有毒性引起, 也可由患者的特异体质导致。前者有剂量依赖性, 在用药和发生肝损害之间有相对固定的潜伏期; 后者则与遗传素质密切相关。血液病患者常用的抗肿瘤药和抗生素是导致其发生 DILI 的主要原因, 因此, 血液病患者治疗过程中需密切关注 DILI。

(二) DILI 的分类

DILI 由于其发病机制、患者自身病理生理条件不同, 其临床、病理表现和严重程度各有差异。DILI 按其临床特征可分为急性和慢性两型: 肝功能异常持续时间 < 3 个月为急性肝损伤; 肝功能异常持续时间 ≥ 3 个月为慢性肝损伤; 而我国临床上一般以第 1 次发病、肝功能异常持续半年以内的肝损伤为急性, 2 次以上发病或肝功能异常持续半年以上者为慢性。其中, 急性肝损伤是 DILI 最常见的发病形式, 约占 90% 以上, 少数患者可发生威胁生命的暴发性或重症肝功能衰竭, 是药物肝脏毒性临床监测和防治的重点。DILI 病理表现多样化, 肝内所有细胞均会受到药物的影响, 而所有类型的肝损伤均可由药物引起。急性肝损伤分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型和混合型; 慢性肝损伤又分为慢性肝炎型、胆汁淤积型、脂肪肝型、肝血管病变型, 甚至成为肝脏肿瘤。

(三) 诊断标准和流程

根据 1989 年国际医学科学组织理事会 (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) 确立的标准, DILI 分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型和混合型。该标准现在仍在沿用, 三型诊断标准如下: ①肝细胞损伤型: $ALT \geq 2 \times$ 正常值上限 (ULN) 或 $R \geq 5$ (R 为 ALT/ULN 与 ALP/ULN 的比值); ②胆汁淤积型: $ALP \geq 2$ ULN 或 $R \leq 2$; ③混合型: $ALT (\geq 2$ ULN) 和 ALP 均升高, $2 < R < 5$ 。

1993 年国际共识会议通过改良 Danan 方案, 1997 年, Maria 提出改良方案。与 Maria 标准相比, Danan 标准辨别能力更强。2003 年日本提出新的诊断标准即 DDWJ (Digestive Disease Week-Japan, 日本消化疾病周) 标准 B-D, DDWJ-C 标准 (表 1) 较 Danan 标准更好。确定或否定 DILI 仍以有经验医师的主观评判作为“金标准”。

由于 DILI 发病机制复杂多样, 临床表现差异也很大, 所以诊断量表只能作为参考。当前在无特异性诊断标志的情况下, 诊断还多依靠临床医师正确的逻辑思维和推理, 诊断 DILI 仍以排除法为主, 同时, 应注意可引起患者血液生化异常的非药物因素和非肝脏因素。诊断

流程图见图 1。

二、血液病患者常见 DILI

(一) 血液病发生 DILI 的高危因素

1. 发生 DILI 的高危人群：高危人群包括①饮酒者、怀孕、老年和伴随使用其他药物的患者；②病毒性肝炎患者；③先前有特定药物发生不良反应病史的患者；④有基础疾病的患者（如艾滋病、糖尿病等）；⑤有遗传因素的患者。HIV、乙肝病毒和丙肝病毒感染患者的 DILI 发生率增加可能是细胞因子不平衡造成的。遗传因子包括控制药物代谢、解毒和转运的基因，以及影响细胞受损和修复的基因。有研究显示糖尿病和饮酒是发生严重 DILI 的独立危险因素。此外，溶血、移植和输血也是发生肝损伤的高危险因素。

2. 血液病本身造成的肝损伤：一些血液病本身常会造成肝损伤，如白血病、淋巴瘤等。急性淋巴细胞白血病和晚期恶性淋巴瘤肝浸润近年引起重视，临床表现多样化，包括肝脏肿大、肝脏占位病变及肝功能异常伴或不伴肝脏肿大。白血病细胞肝内浸润高达 86.5%，急性白血病患者大多数存在肝内浸润，白血病细胞肝内浸润是肝功能受损的重要原因。国外早期研究发现，新诊断的淋巴瘤患者中肝活检显示 40% 的患者肝脏有损伤。非霍奇金淋巴瘤比霍奇金淋巴瘤更易导致肝脏损伤。原发性肝脏非霍奇金淋巴瘤表现各异，从无症状患者偶然发现的肝功能异常到表现出肝病脑昏迷和致死性的暴发性肝衰竭均有发生。淋巴瘤肝损伤大多属继发性，且为疾病晚期。肝损伤是淋巴瘤预后不良的指标。

3. 引起血液病患者 DILI 的常见药物：

(1) 抗肿瘤药物：抗肿瘤药物引起肝损伤占 DILI 的 1/5~1/4，抗肿瘤药物可能通过以下 3 种途径引起肝脏损害：直接损伤肝细胞；使肝脏基础病加重，特别是病毒性肝炎；由于潜在的肝脏疾病改变抗肿瘤药物的代谢和分泌，使药物在体内作用时间延长，增加化疗毒性。

①烷化剂：环磷酰胺偶有引起肝功能异常的报道，异环磷酰胺的肝不良反应不常见，肝功能异常的发生率约为 3%。

②亚硝脲类：该类药物可减少肝脏谷胱甘肽储备，增加肝脏的氧化损伤风险。应用卡氮芥的患者有 20%~25% 出现胆红素 (BIL)、ALP 和 AST 升高，应用链脲霉素的患者有 15%~67% 出现肝损害，通常表现为肝细胞损伤，可在治疗后数日至数周出现。③抗代谢类：该类药物主要在肝脏代谢，肝损害表现复杂多样化。

a) 37%~85% 的白血病患者应用阿糖胞苷时出现肝功能损害；

b) 氟尿嘧啶主要在肝脏经双氢嘧啶脱氢酶 (DPD) 代谢，肝功能异常多出现在与其他药物合用时（如奥沙利铂等）；

c) 脱氧氟尿苷与静脉氟尿嘧啶相比，肝脏不良反应增加，可引起肝细胞损伤和胆系狭窄，肝脏不良反应是时间和剂量依赖的，大多停药后可减轻，若出现继发性硬化性胆管炎，病情不可逆；

d) 吉西他滨通常引起一过性转氨酶升高，胆红素升高时引起肝毒性的风险增加；

e) 甲氨蝶呤大剂量使用时可引起 60%~80% 的患者转氨酶急剧升高 (ULN 的 2~10 倍)，但通常 1~2 周内自行恢复，长期小剂量使用可引起肝硬化和纤维化，偶有在肝纤维化基础上引起肝癌的报道。

④抗肿瘤抗生素：

a) 蒽环类抗生素：代表药物为阿霉素，在肝脏代谢，80% 经胆汁排泄。胆汁淤积会延迟

阿霉素及其代谢产物清除，使不良反应增加。

b) 米托蒽醌：肝功能改变特别是高胆红素血症时米托蒽醌清除减少。可引起转氨酶一过性升高。

c) 丝裂霉素：大剂量可能引起肝静脉闭塞病 (VOD) 和转氨酶升高。

d) 氮烯咪胺：对肝脏血管有毒副作用，累及中小血管，表现为急性血管闭塞。

⑤ 作用于微管的抗肿瘤药：长春碱类可引起一过性转氨酶升高。依托泊甙在大剂量使用时可引起 BIL、转氨酶、ALP 升高。紫杉类通过肝细胞色素 P450 代谢、胆汁排泄。转氨酶、ALP 的轻度升高会降低紫杉醇的清除，增加药物不良反应。

⑥ 铂剂：标准剂量顺铂可引起转氨酶轻度升高，偶引起脂肪变性和胆汁淤积。

⑦ 靶向药物：伊马替尼通过细胞色素 P450 代谢，1%~5% 的患者出现 ALT/AST 升高，通常在治疗第 1 年出现，有严重肝不良反应的报道。

表 1 药物性肝损伤诊断 DDWJ-C 标准

因素	分数
肝细胞型	
初始治疗用药时间 5~90 d, 或后续治疗用药时间 1~15 d	+2
初始治疗用药时间 <5 d 或 >90 d, 或后续治疗用药时间 >15 d	+1
初始治疗停药时间 ≤15 d, 或后续治疗停药时间 ≤15 d	+1
初始治疗停药时间 >15 d, 或后续治疗停药时间 >15 d	0
胆汁淤积型或混合型	
初始治疗用药时间 5~90 d, 或后续治疗用药时间 1~90 d	+2
初始治疗用药时间 <5 d 或 >90 d, 或后续治疗用药时间 >90 d	+1
初始治疗停药时间 ≤30 d, 或后续治疗停药时间 ≤30 d	+1
初始治疗停药时间 >30 d, 或后续治疗停药时间 >30 d	0
肝细胞型 ALT 的变化	
停药后 8 d 内下降超过 50%	+3
30 d 内下降超过 50%	+2
在 30 d 后不适用	+1
无有效信息或 30 d 后下降 ≥50%	0
30 d 后下降 <50% 或再次升高	-2
任何情况下继续使用药物	0
胆汁淤积型或混合型 ALP 和总胆红素 (TBIL) 的变化	
无可用数据	+3
180 d 内下降 ≥50%	+2
180 d 内下降 <50%	+1
持续不退或无有效信息, 不属于上述任何情况	0
不适用	-2
任何情况下继续使用药物	0
危险因素	
存在酒精或妊娠因素, 或年龄 ≥55 岁	+1
不存在酒精或妊娠因素, 或年龄 <55 岁	0
伴随使用药物	
无或伴随药物与发病时间不符	0
伴随药物使用时间与发病相符合	-1
已知伴随药物有肝毒性并伴随药物使用时间与发病相符合	-2
有证据表明伴随药物在该患者肝损伤中发挥作用 (再次使用加重肝损伤或其他证明实验)	-3
寻找非药物因素*	
所有因素即第 1 组和第 2 组都被合理剔除	+2
第 1 组 6 个因素剔除	+1
第 1 组 5 或 4 个因素剔除	0
第 1 组 <4 个因素被剔除	-2
高度怀疑非药物因素	-3
药物诱导的淋巴细胞刺激试验/嗜酸粒细胞	
药物诱导的淋巴细胞刺激试验阳性	+2
药物诱导的淋巴细胞刺激试验阴性或未做该项试验, 或无嗜酸粒细胞血症	0
嗜酸粒细胞血症 (嗜酸粒细胞 ≥0.06)	+1
该药物之前的肝毒性报告	
产品说明中有肝毒性报告	+2
有文献报道但产品说明中无相关信息	+1
尚无肝毒性报道	0
对再次使用该药的反应	
肝细胞型单用该药物就使 ALT 达 2 倍 ULN, 或单用该药物就使 ALP 或 TBIL 升高达 2 倍 ULN	+3
肝细胞型再用同药导致 ALT 达 2 倍 ULN, 或再用同药 ALP 或 TBIL 升高达 2 倍 ULN	+1
肝细胞型再用同药 ALT 增加但低于正常上限, 或再用同药 ALP/TBIL 增加但低于正常上限	-2
其他情况	0

注：°第1组：近期感染过甲型肝炎病毒（抗 HAV-IgM）或乙型肝炎病毒（抗 HBV-IgM）或丙型肝炎病毒或其他非甲非乙型肝炎感染的证据；AST/ALT≥2；近期急性循环障碍史；第2组：其他潜在疾病的并发症；临床和（或）生物学证据证明 CMV/EBV 感染。分数计算：≤0 分：排除诊断；1~2 分：不太可能；3~5 分：有可能；6~8 分：很有可能；>8 分：非常可能

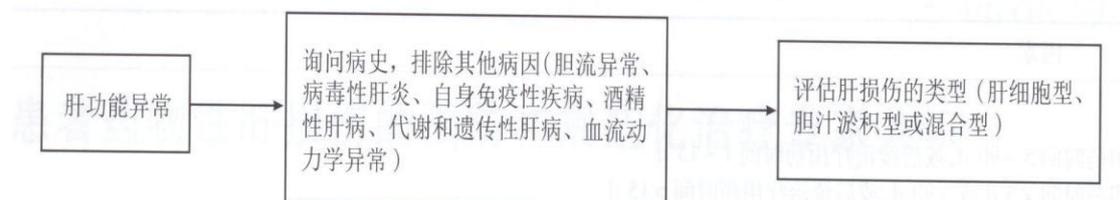


图 1 药物性肝损伤的诊断流程

(2) 抗生素和抗真菌药物：抗生素和抗真菌药物引起肝损伤占 DILI 约 13%。

①碳青霉烯类：纳入 5026 例患者的系统研究显示使用美罗培南致肝酶升高比例为 1.6%~4.3%。美罗培南肝损害发生率略高于亚胺培南。2007 年的纳入样本量为 6154 例患者的系统评价结果与之相似。

②青霉素类：天然青霉素很少直接引起肝脏损伤，与天然青霉素相比，合成青霉素更容易引起直接肝损伤。肝损伤的类型主要为肝细胞损伤型或混合型，也有胆汁淤积型的报道。

③头孢类：在头孢菌烷类抗菌药物使用过程中，需要注意的是，头孢唑啉、头孢克洛、头孢替安、头孢美唑等药物可能引起需要住院治疗的肝损伤。

④喹诺酮类：该类药物中曲伐沙星因频发重症肝损伤而被终止销售。

⑤四环素类：四环素引发的肝损伤主要出现在采用大剂量静脉给药的患者，呈类似于 Reye 综合征的微小囊状脂肪肝的症状，有时病情严重。米诺环素所致肝损伤的发生率较高，有很多重症、甚至死亡病例的相关报道。

⑥大环内酯类：红霉素丙酸酯十二烷基硫酸盐可引起肝损伤，而其他红霉素类药物也可引起肝损伤，只是发生率相对较低。

⑦氨基糖甙类：阿米卡星或庆大霉素可引起肝胆系统酶的升高，妥布霉素可引起胆汁淤积，卡那霉素可引起肝损伤。

⑧抗真菌药物：氟康唑导致转氨酶水平升高的发生率约为 25%。在经验治疗的血液病患者中，肝酶升高的比例卡泊芬净为 12.5%，两性霉素为 14.3%；总胆红素(TBIL)升高的比例卡泊芬净为 9.4%，两性霉素为 10.7%。

(3) 免疫抑制剂：对硫唑嘌呤不良反应的回顾性研究发现其引发的肝功能损害比例达 38.3%，主要类型为黄疸，或合并胆汁淤积的混合型黄疸。环孢素致肝损害的发生率为 10%—50%，肝毒性最常见的表现为高胆红素血症。

(4) 雄激素：该类药物具有肝毒性，有研究报道会引起胆汁淤积型黄疸，且与肝脏的病理改变具有相关性，如肝紫癜、肝局灶性结节增生、分化良好的肝细胞瘤、肝细胞癌。

(二) 血液病患者发生 DILI 的危害

DILI 可造成患者严重的肝功能损害，可以发展为肝功能衰竭甚至导致死亡。药物诱发的肝细胞性黄疸预后较差，发生急性肝衰竭的患者死亡的比例为 37%。由于肝功能损害，迫

使化疗强度减轻,从而影响化疗的疗效,发生肝损伤的恶性血液病如淋巴瘤患者中位生存期缩短。因此,积极防治 DILI 对血液病患者具有重要意义。

三、DILI 的规范化治疗

(一) DILI 的治疗原则

1. 停药:最重要的措施是停用和避免重新给予引起肝损伤及同一生化家族的药物。在使用可能造成严重肝损伤的药物后任一时刻监测到肝酶上升(AST 或 ALT 高于 3 倍 ULN 或 ALP 高于 1.5 倍 ULN),同时伴 BIL 升高(高于 3 倍 ULN),该药物需停用。伴有黄疸肝细胞型肝损伤即使在停药后,有时也是致死性的。若 ALT 任一时刻高于 8 倍 ULN,ALT 高于 5 倍 ULN 持续 2 周;ALT 高于 3 倍 ULN 同时血清 BIL 高于 2 倍 ULN,PT-INR 高于 1.5,或其他预示严重肝损伤的症状,需停用该药。除非出现如黄疸或血清 BIL 高于 3 倍 ULN 或 PT-INR 延长,胆汁淤积型 DILI 可在观察下继续用药。

2. 选用保肝药物。

3. 其他对症处理:采取补液、利尿等措施加速药物排泄,必要时进行血液透析、血浆置换甚至肝移植。对于出现皮疹、瘙痒、嗜酸粒细胞增多的严重过敏者可适当给予糖皮质激素治疗等。

(二) 保肝药物的分类

保肝药是指具有改善肝脏功能、促进肝细胞再生、增强肝脏解毒功能等作用的药物。

1. 保肝降酶药:联苯双酯是合成五味子丙素的一种中间体,降酶迅速,停药后易反跳。双环醇与联苯双酯结构相似,降酶效果也相似。

2. 缓解胆汁淤积的药物:腺苷蛋氨酸可通过转甲基作用,增加膜磷脂的生物合成,增加膜流动性,并增加 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性,加快胆酸的转运;同时通过转硫基作用,增加生成细胞内主要解毒剂谷胱甘肽和半胱氨酸,增加肝细胞的解毒作用和对自由基的保护作用,生成的牛磺酸可与胆酸结合,增加其可溶性。此外,它能调控肝细胞的生长,还调控肝细胞的凋亡应答,并能抗炎和抗纤维化。值得一提的是,癌症患者普遍存在情感障碍,其中抑郁和焦虑最常见,发病率分别高达 45%和 48%。在众多保肝药物中,腺苷蛋氨酸是唯一具有情绪调节作用的药物,可影响多巴胺、去甲肾上腺素及 5-羟色胺(5-HT)的代谢,增加神经递质的合成。熊去氧胆酸(UDCA)有稳定细胞膜、免疫调节及线粒体保护作用,能促进胆酸在细胞内和小胆管的运输,增加小管膜上结合输出泵 MRP2 的密度而促进结合 BIL 的分泌。

3. 保肝解毒药:还原型谷胱甘肽可对抗氧化剂对巯基的破坏,保护细胞中含巯基的蛋白和酶,对维持细胞生物功能具有重要作用。硫普罗宁是一种含游离巯基的甘氨酸衍生物,在体内被酰胺酶水解成 α 2 巯基丙酸和甘氨酸,参与机体重要的生化代谢。青霉胺可络合重金属,形成稳定的水溶性物并由尿排出,用于重金属中毒和肝豆状核变性(Wilson 病)导致的铜沉积。

4. 促肝细胞生长素:从乳猪肝中提取的生物活性多肽类制剂。

5. 多烯磷脂酰胆碱:从大豆油中提取的一种磷脂酰胆碱,其中大部分为人体自身不能合成的必需磷脂 1, 2-二亚油酰磷脂酰胆碱。

6. 植物药:甘草酸是甘草的主要有效成分之一;水飞蓟素为菊科植物水飞蓟提取物;苦参素是由中药苦豆子或苦参中提取的有效成分,含 98%以上氧化苦参碱和少量氧化槐果碱。

7. 维生素 E:维生素 E 是一种脂溶性的抗氧化剂。

(三) 保肝药物的选择原则

1. 简化用药：临床医师为尽快降低转氨酶和 BIL，往往同时使用多种保肝药。一方面选择的药物作用机制可能雷同，联用会造成不必要的浪费；另一方面过多的药物进入体内，需要在肝脏进行代谢，反而加重肝脏负担。在药物选择上强调简化用药，最好选择 1 种具有多重作用机制的药物（如腺苷蛋氨酸），既能从多条途径保护肝细胞，又具备抗胆汁淤积作用，是较理想的选择。

2. 疗效确切：尽管种类繁多，但并非所有保肝药物的临床疗效都非常肯定，如对囊性纤维化病模型小鼠补充外源性谷胱甘肽并不能提高其血清中谷胱甘肽的含量。肝切除小鼠肝细胞再生情况的研究表明，谷胱甘肽本身对肝细胞再生具有抑制作用，并且能够增强丁基亚磺酰亚胺（BSO）对肝细胞再生的抑制作用。因此使用外源性谷胱甘肽治疗肝病的疗效仍值得商榷。所以最好选择临床疗效经循证医学证实的药物。

证据等级 I 为 Meta 分析，随机对照研究；证据等级 II 为非随机对照研究；证据等级 III 为病例报道、病例随访或非完善设计的临床研究；证据等级 IV 为描述性研究或专家组的推荐意见。

(1) 化疗药物引起的 DILI 的治疗：

①腺苷蛋氨酸：血液病患者化疗后发生 DILI，应用腺苷蛋氨酸显著降低 ALT、AST、 γ -GT、TBIL（证据等级 I 类）。化疗药物导致的肝损伤患者，在化疗间期口服腺苷蛋氨酸，治疗 2 周 AST、ALT 和 LDH 显著降低，在化疗期，肝酶水平持续保持稳定，确保了化疗强度和疗程，甚至不受肝浸润的影响（证据等级 II 类）。

②还原型谷胱甘肽：对于恶性肿瘤患者在接受化疗时并发的 DILI，该药可显著降低 ALT 及 AST 值（证据等级 I 类）。

③硫普罗宁：对于急性早幼粒细胞白血病三氧化二砷治疗导致的 DILI 患者，葡醛内酯基础上加用硫普罗宁优于葡醛内酯加甘草酸二铵（证据等级 III 类）。硫普罗宁使恶性血液肿瘤患者 DILI 治疗后容易恢复正常（证据等级 I 类）。在血液病患者 DILI 中的治疗作用尚未见报道。

④甘草类：对由化疗所致肝损害的肺癌患者，采用甘草酸二铵注射液治疗 3 周后，ALT、AST、TBIL 下降幅度显著，肝功能明显改善（证据等级 I 类）。

值得注意的是，人胃癌裸鼠模型中多烯磷脂酰胆碱对奥沙利铂化疗疗效有拮抗作用，且呈剂量依赖性（证据等级 I 类）。

(2) 免疫抑制剂引起的 DILI 治疗：

腺苷蛋氨酸与环孢素联用可拮抗环孢素的大多数肝毒性（证据等级 I 类）。使用环孢素治疗后出现肝毒性的患者，在不减少环孢素剂量或少量减少环孢素剂量条件下，使用腺苷蛋氨酸，肝功能指标于治疗后 3 个月皆恢复正常（证据等级 III 类）。

值得注意的是，肾移植术后肝功能异常的患者服用联苯双酯 1 周后他克莫司（FK506）血浓度显著降低，因此，对服用 FK506 的患者护肝治疗时，应避免使用联苯双酯和其他可诱导肝细胞色素 P450 酶的药物，从而避免可能产生的排斥（证据等级 I 类）。免疫抑制剂环孢素、FK506 和雷帕霉素均由肝脏中的细胞色素 P450 代谢。

(3) 激素引起 DILI 的治疗：

对达那唑引起的胆汁淤积，静脉滴注腺苷蛋氨酸 3 周，随后再改为口服 6 周，可改善黄疸且耐受良好（证据等级 III 类）。

(4) 抗生素引起 DILI 的治疗：

单纯非抗结核类抗生素引起的 DILI 的临床研究很少，往往包含于各种类型的 DILI 的研究，未单独加以统计。

(5) 各种原因导致的 DILI（包括抗生素、抗结核药、化疗药物等各种原因，或未详述原因）的治疗：

①腺苷蛋氨酸:Meta 分析显示可显著降低 DILI 患者的血清 TBI 和 ALT(证据等级 I 类)。在治疗药物性淤胆型肝炎上有较好疗效,能较早促进损伤的肝细胞修复、再生以缓解症状、体征及肝功能恢复,是目前较理想的治疗药物性淤胆型肝炎的药物(证据等级 I 类)。

②多烯磷脂酰胆碱:治疗 DILI TBI、ALT、AST、谷氨酰转氨酶显著降低(证据等级 III 类)。与异甘草酸镁注射液联合治疗 DILI 明显改善患者乏力、纳差、腹胀、恶心等症状,在血清 BIL、转氨酶恢复正常时间和下降幅度等方面具有良好的效果(证据等级 I 类)。与还原型谷胱甘肽联合治疗 DILI 显著优于单用还原型谷胱甘肽(证据等级 II 类)。

③熊去氧胆酸:可有效治疗 DILI,尤其是对那些胆汁淤积型和混合型患者更为合适(证据等级 II 类)。

④硫普罗宁:短期临床研究资料提示硫普罗宁治疗 DILI 可明显改善肝脏功能(证据等级 I 类)。

⑤联苯双酯:动物实验证实联苯双酯能逆转 CC1。对肝脏重量、血脂、总胆固醇和甘油三酯的增加,能逆转总蛋白的降低(证据等级 II 类)。小鼠的动物模型证实联苯双酯能直接保护肝细胞 DNA 免受氧化损伤,抑制肝组织的 TNF- α mRNA 表达(证据等级 II 类)。

⑥甘草类:甘草酸类药物对多种 DILI 有效,如抗生素、抗肿瘤药、中草药所致等。对肝细胞型、胆汁淤积型、混合型肝损害都有较好的作用,在 DILI 应用中可与水飞蓟宾、谷胱甘肽等药物联用(证据等级 IV 类)。

对于血液病患者,常存在情感障碍,腺苷蛋氨酸还具有独特的抗抑郁作用,Meta 分析显示,腺苷蛋氨酸治疗抑郁的疗效与传统三环类抗抑郁药相当。在预防治疗 DILI 的同时,还可改善患者情绪,有益于血液疾病的总体治疗。

3. 安全性:药物的安全性是影响其临床应用的重要因素。对于已经出现 DILI 的患者,选择上更需谨慎。相比其他保肝药物,腺苷蛋氨酸对孕妇和胎儿具有良好的安全性。是唯一被国家食品药品监督管理局(SFDA)批准用于妊娠期肝内胆汁淤积的保肝药物。同时该药与其他药物的相互作用少,无心血管、抗胆碱能以及体位性方面的不良反应。硫普罗宁有明显过敏反应,严重者可导致过敏性休克,且禁用于儿童患者。少数患者服联苯双酯后肝病加重,主要表现为 AST 和(或)ALT 升高,偶可引起黄疸、血压升高。甘草酸类注射液常有肾上腺皮质激素样不良反应和过敏反应,以前者为主,但不同药物的不良反应发生率不同。苦参素的不良反应为胃部不适、恶心、注射部位发红或疼痛、头晕、手脚麻木、胸闷和心悸。

4. 合理制定血液病患者 DILI 治疗方案:用药方案包括用药剂量、给药途径、投药时间、疗程长短以及是否联合用药。用药过程中随时观察患者临床症状、体征变化,定期复查,以判断药物的疗效和不良反应,并及时修订、完善或更换用药方案。对于停药后可能出现反跳的药物,应在肝功能恢复正常后逐渐减量维持治疗。

四、预防性用药的选择

预防 DILI 需注意以下几点:①详细询问病史,对高危人群用药应慎重,并注意药物剂量;②在药物治疗期间,特别是个体使用新药或多种药物联合应用时,要注意监测不良反应,定期检测肝功能、尿常规和血常规,对特定药物尤需检测 ALT 水平。

对肝细胞具有多重保护机制的保肝药物可用来预防 DILI。如腺苷蛋氨酸,能解毒、抗氧自由基、抗炎症介质,增加膜流动性,保护由毒性物质引起的肝损伤,还可促进肝细胞摄取胆汁酸和分泌胆汁,两方面协同作用共同阻止肝细胞损伤、坏死,还能促进肝细胞的再生

和增殖。此外预防性保肝药物可选择多烯磷脂酰胆碱、硫普罗宁及维生素 C 等具有保护细胞膜作用的解毒药物。目前,很多有效的预防 DILI 的方法正在研究中,包括使用药物抑制 TNF- α 和细胞凋亡,使用白细胞介素和其他细胞因子降低炎症,能增加谷胱甘肽含量的药物。

五、总结

DILI 是血液病患者不可回避的问题,常直接影响到患者的治疗和预后,本共识经相关领域专家结合预防和治疗的实践经验和临床研究认真讨论,修改成文,供临床医师参考使用。

参加共识讨论的专家:上海交通大学附属瑞金医院(沈志祥、陈瑜);天津医科大学总医院(邵宗鸿);第三军医大学西南医院(陈洁平);中山大学附属第一医院(李娟);苏州大学附属第一医院(吴德沛);浙江大学医学院附属第一医院(金洁);中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院(林冬);山东大学齐鲁医院(侯明);中国医科大学附属第一医院(李艳);复旦大学附属华山医院感染科(施光峰)

主审专家:沈志祥