

# 恶性血液病患者药物性肝损伤的 预防和规范化治疗中国专家共识(2021年版)

中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟、中国临床肿瘤学会抗白血病联盟、中华医学会血液学分会、中国医师协会血液科医师分会

通信作者:马军,哈尔滨血液病肿瘤研究所 150010,Email:majun0322@126.com;茅益民,上海交通大学医学院附属仁济医院 200127,Email:maoyim11968@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.03.002

## Consensus of Chinese experts on prevention and standardized treatment of drug-induced liver injury in patients with blood diseases (2021)

Chinese Society of Clinical Oncology, Union for China Lymphoma Investigators; Chinese Society of Clinical Oncology, Union for China Leukemia Investigators; Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association; Chinese Medical Doctor Association, Hematology Branch

Corresponding author: Ma Jun, Harbin Institute of Hematology & Oncology, Harbin 150010, China. Email:majun0322@126.com; Mao Yimin, Renji Hospital of Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China. Email:maoyim11968@163.com

药物性肝损伤(DILI)是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药、天然药等所诱发的肝损伤<sup>[1]</sup>,为全球肝病死亡原因的第5位<sup>[2]</sup>。DILI一旦发生,通常会严重影响原发病的治疗,严重者可导致急性肝衰竭(ALF),危及生命。在血液系统疾病尤其是恶性血液肿瘤的治疗中,DILI是最为常见的药源性疾病,而且随着抗血液肿瘤药物的研发进展,DILI的临床管理面临新的挑战。为了进一步规范血液系统疾病治疗中DILI的临床管理,我们根据最新循证医学证据,对《血液病患者药物性肝损伤的预防和规范化治疗专家共识(2016年版)》<sup>[3]</sup>进行了修订,供医务人员参考。

### 一、DILI概述

#### (一)DILI的流行病学

DILI在普通人群中的真实发生率很难确认。根据最新的流行病学数据估算,我国普通人群DILI年发生率至少为23.80/10万,除传统中药/草药和膳食补充剂,抗结核药、抗肿瘤药、免疫调节剂和抗生素等是我国引起肝损伤更常见的药物<sup>[4]</sup>。

目前尚无专门的流行病学研究阐明血液病患者治疗中的DILI整体发生率。在血液系统不同疾

病的治疗中,涉及各类不同的治疗药物,根据现有报道,不同治疗药物导致肝损伤的发生率不尽相同。

#### (二)临床分型

1. 基于发病机制的临床分型:传统上,DILI可分为固有型和特异质型,具体定义见中华医学会药物性肝病学组制定的《药物性肝损伤诊治指南》<sup>[1]</sup>。近年来,随着新药研发的进展,临床上出现了一些无法用传统DILI分型解释的新型肝损伤类型,因此,国际上提出了“间接型”的新分型。这种类型肝损伤的发生是因为药物会加剧先前存在的肝脏疾病(如慢性乙型肝炎),或改变免疫系统状态激发免疫介导的肝损伤。例如血液系统疾病治疗中,大剂量激素、免疫抑制剂或某些单克隆抗体导致的病毒性肝炎再激活,免疫检查点抑制剂(ICI)导致的肝损伤等<sup>[5]</sup>。

2. 基于肝损伤生化异常模式的临床分型和R值:R值可大致反映肝损伤时的生化异常模式。根据R值,急性DILI可分为:①肝细胞损伤型:ALT $\geq$ 3 $\times$ ULN(正常值上限)且R $\geq$ 5;②胆汁淤积型:ALP $\geq$ 2 $\times$ ULN且R $\leq$ 2;③混合型:ALT $\geq$ 3 $\times$ ULN、ALP $\geq$ 2 $\times$

ULN且 $2 < R < 5$ <sup>[6]</sup>。 $R = (ALT_{\text{实测值}}/ALT_{\text{ULN}})/(ALP_{\text{实测值}}/ALP_{\text{ULN}})$ 。通常,R值计算是基于首次可获得的异常肝脏生化检查。ALT缺失时,可用AST取代进行计算;但碱性磷酸酶(ALP)缺失时, $\gamma$ 谷氨酰转肽酶(GGT)无法很好替代<sup>[7]</sup>。

3. 基于病程的临床分型:基于病程,DILI可分为急性和慢性。一次急性肝损伤事件后,肝损伤在较长时间的随访中持续存在时,病程多长可以界定为慢性DILI,目前国际上尚无统一标准。美国和中国的指南认为,急性肝损伤发生6个月后,血清ALT、AST、ALP及总胆红素(TBIL)仍持续异常,或存在门静脉高压或慢性肝损伤的影像学和组织学证据,可界定为慢性DILI。而欧洲指南和最近发布的国际医学组织理事会(CIOMS)DILI国际共识则认为急性肝损伤发生后的1年才是界定慢性DILI的最佳时间节点<sup>[7]</sup>。事实上,慢性肝损伤还包括一些特殊的DILI临床表型,有的表型在临床上可能并无血清ALT、AST、ALP显著升高提示急性肝损伤病程,如药物引起的脂肪性肝病、肝纤维化等。

### (三)临床表型

DILI的临床表型涵盖了目前已知的几乎所有的肝损伤类型,轻者仅表现为轻中度肝酶升高,重者可进展为ALF。对多数患者而言,用药后出现肝酶显著升高,类似“急性肝炎”发作,是DILI最为常见的临床表型。但是,某些药物可导致一些特殊的表型<sup>[7]</sup>,例如药物诱导的自身免疫性肝炎、肿瘤免疫治疗相关肝损伤、继发性硬化性胆管炎、肉芽肿性肝炎、急性脂肪肝、药物相关脂肪性肝病、结节性再生性增生、肝窦阻塞综合征和肝脏肿瘤等。根据现有的报道,不同药物可导致同样的损伤类型,同一种药物用于不同敏感个体可导致不同的损伤类型。

## 二、血液病治疗药物与DILI

### (一)血液病治疗药物发生DILI的风险因素

血液病治疗药物发生DILI的风险因素与其他药物类似,包括药物相关因素、宿主相关因素和环境相关因素,具体参见《药物性肝损伤诊治指南》<sup>[1]</sup>。

在血液病领域,药物相关因素中应尤其关注可能导致病毒性肝炎再激活的潜在风险。目前已知的可导致病毒性肝炎再激活的药物中,风险非常高的药物包括抗CD20单抗(利妥昔单抗等);风险高的药物包括大剂量糖皮质激素、其他细胞因子抑制剂和抗CD52单抗(阿伦单抗)等;风险中等的药物包括细胞毒药物(联合应用)、抗肿瘤坏死因子和移植后的抗排斥治疗用药等。

甲氨蝶呤是血液病治疗中的常用药物,长期应用后可出现药物相关脂肪性肝病、肝纤维化甚至肝硬化。在宿主相关因素中,目前的证据提示,患者合并代谢综合征是甲氨蝶呤所致药物相关性脂肪性肝病的风险因素,并与严重程度相关<sup>[7]</sup>。

### (二)导致DILI的常见血液病治疗药物

血液系统疾病的治疗涉及传统化疗药物、小分子及大分子抗肿瘤靶向药物、ICI、抗感染药物、非甾体类抗炎药(NSAID)等,这些药物都是目前报道导致DILI发生频率较高的药物。尽管临床上多数药物引起的DILI以肝酶升高为主要表现,但有的血液病治疗药物可引起特殊表型的DILI,血液病医师应有足够的认知。导致血液病患者药物性肝损伤的常见药物如下。

#### 1. 作用于DNA分子结构的药物

##### (1)烷化剂:

①环磷酰胺:偶有引起肝功能异常的报道,常见于骨髓移植的患者,表现为肝静脉闭塞病(VOD),现在称为静脉窦闭塞综合征(SOS);

②异环磷酰胺:引起肝功能异常不常见,发生率仅为3%;

③卡莫司汀:可在26%的患者中表现出肝毒性,表现为AST、ALP、胆红素升高;

④白消安:可在高剂量或移植下引发VOD,少数可见淤胆型肝炎。

(2)铂类: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。

##### (3)蒽环类药物及蒽醌环类药物:

①多柔比星(阿霉素):肝毒性反应少见,表现为特异性反应,转氨酶及胆红素升高;

②米托蒽醌:主要合并高胆红素血症,药物清除减少,可引起一过性转氨酶升高;

③柔红霉素和伊达比星(去甲氧柔红霉素):常见一过性天门冬转氨酶及血清胆红素升高;

④多柔比星(阿霉素)/表柔比星(表阿霉素):有较高HBV再激活风险(>10%)<sup>[8]</sup>。

#### 2. 影响核酸合成的药物

(1)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脂肪性肝病、肝纤维化和肝硬化,偶有在肝硬化基础上引起肝癌的报道。

(2)阿糖胞苷:阿糖胞苷的肝毒性常见,37%~85%的白血病患者应用时出现肝功能损害,表现为

ALT和AST升高,尤其是高中剂量阿糖胞苷治疗易出现DILI。

(3)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。

(4)地西他滨:长期应用可引起肝脏生化异常,主要是ALT和AST明显增高。

(5)巯嘌呤/硫唑嘌呤:肝损伤比例可达38.3%,可出现黄疸。

### 3. 干扰有丝分裂的药物

(1)长春碱类:在5%~8%的患者中可引起一过性转氨酶升高。

(2)干扰微管蛋白合成的药物: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率,增加药物不良反应。

### 4. 分子靶向药物与免疫检测点抑制剂

#### (1)酪氨酸激酶抑制剂(TKI):

①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,有严重肝脏不良反应报道;

②达沙替尼:在一项186例慢性髓性白血病(CML)患者的II期临床试验中,持续给予8个月的达沙替尼后,52%和60%的患者分别检测出血清中ALT和AST明显增高<sup>[9]</sup>。

③尼洛替尼:尼洛替尼引起的胆红素升高相对多见,但有研究显示尼洛替尼可降低尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(广泛分布于机体各种组织,以肝脏中活性最高)的活性,从而导致高胆红素血症的发生,其治疗时引起的胆红素水平升高并不是由于肝损伤所致<sup>[10]</sup>。

④博舒替尼(Bosutinib,2012年在美国获批,目前尚未在国内获批):BFORE研究发现,博舒替尼导致的ALT/AST升高较伊马替尼更常见,而且是最常见导致停药的不良不良反应(AE)<sup>[11]</sup>。

⑤普纳替尼(Ponatinib,治疗T315I突变的CML,2012年在美国获批,目前尚未在国内获批):PACE研究中发现普纳替尼有较高的心脑血管事件风险,并出现过肝损、肝衰竭乃至死亡的事件。NCCN指南(CML.2020ver3)建议发现肝损伤时停药<sup>[11]</sup>。

#### (2)单克隆抗体:

①利妥昔单抗:通过特异性与B细胞上的CD20抗原结合,启动介导B细胞溶解的免疫反应,可消耗B细胞,抑制B细胞功能,在使用利妥昔单抗治疗的恶性淋巴瘤患者中,易发生包括暴发性肝炎在内的

乙型肝炎病毒(HBV)再激活相关的肝功能衰竭和死亡<sup>[12]</sup>。

②达雷妥尤单抗(Daratumumab,治疗多发性骨髓瘤,2019年在国内上市):存在HBV再激活风险<sup>[13]</sup>。

(3)蛋白酶体抑制剂(PI):硼替佐米主要通过细胞色素P450酶系的3A4、2C19和1A2酶氧化代谢,少量经过2D6和2C9代谢,主要代谢途径是去硼酸化。在FDA批文中的安全性说明中指出,在接受多种联合药物治疗或患者存在严重的基础疾病中有ALF的病例报告。以及有使用硼替佐米是出现转氨酶升高和高胆红素血症的报道。

(4)ICI:抗CTLA4和抗PD1/PD-L1药物导致的免疫相关不良反应(包括肝损伤)报道逐渐增多,因此越来越受到重视。相关证据提示,CTLA4抑制剂(ipilimumab)单药较抗PD-1药物纳武单抗(nivolumab)单药发生DILI的风险更大,而且,两种ICI的联合治疗较单药的DILI风险更大<sup>[7]</sup>。

### 5. 其他抗肿瘤药物

(1)亚砷酸:治疗急性早幼粒细胞白血病时可通过氧化应激过程导致肝脏损伤,主要表现为肝酶水平升高,发生率为10%~32%<sup>[14]</sup>。

(2)拓扑异构酶抑制药物:依托泊苷在大剂量使用时可引起VOD,严重时危及生命。

(3)左旋门冬酰胺酶及PEG-培门冬酶:也可引起肝功能损伤,罕见引起急性肝坏死。

(4)达卡巴嗪:引起肝功能异常的报道少见,但可引起危及生命的暴发性肝功能衰竭(急性血管闭塞)。

(5)来那度胺:最常见的肝损伤为肝酶异常,表现为肝细胞损伤和(或)胆汁淤积。早期发现肝酶升高通常较轻,可自愈,且进展至严重的肝毒性反应。来那度胺诱发的严重肝损伤病例相对较少,通常为特异质型。来那度胺严重肝损伤的诱发因素包括肝酶基线升高、病毒性肝炎病史、合并使用肝毒性药物及高龄。

### 6. 激素和免疫抑制剂

(1)激素:大剂量系统性使用糖皮质激素(泼尼松 $>10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , $>4$ 周),可能导致HBV再激活。

(2)巯嘌呤/硫唑嘌呤:肝损伤比例可达38.3%,可出现黄疸。

(3)mTOR抑制剂:环孢素A致肝损伤的发生率为10%~50%,肝毒性最常见的表现为高胆红素血症。

(4)抗胸腺/淋巴细胞球蛋白:恶性血液肿瘤患者接受异基因造血干细胞移植时应用抗胸腺/淋巴细胞球蛋白,易加重肝功能的损伤程度。

(5)雄激素类药物:具有肝毒性,有报道可引起胆汁淤积型黄疸,也报道可引起肝紫癜、肝局灶性结节增生、肝脏肿瘤。

(6)生物制剂:强效TNF- $\alpha$ 抑制剂,包括:英夫利昔单抗(infliximab)、阿达木单抗(adalimumab)、赛托珠单抗(certolizumab)、戈利木单抗(golimumab)等,上述药物导致HBV再激活发生率 $>10\%$ <sup>[8]</sup>。

### 7. 抗生素

(1)碳青霉烯类:包括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 $1.6\% \sim 4.3\%$ 。美罗培南肝损伤发生率略高于亚胺培南。

(2)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。

(3)四环素类:四环素引发的肝损伤主要发生在大剂量静脉给药的患者。米诺环素可导致肝损伤发生,有重症、甚至死亡病例的相关报道,而且,有研究显示此药可能与药物诱导的自身免疫性肝炎(AIH)相关。替加环素可导致肝功能异常,一项多中心双盲随机对照研究中,药物相关AST升高发生率为 $1.3\%$ 、ALT升高为 $1.3\%$ <sup>[15]</sup>。

(4)氨基糖苷类:阿米卡星或庆大霉素可引起肝酶升高,妥布霉素可引起胆汁淤积,卡那霉素可引起肝损伤。

(5)抗真菌药物:肝胆系统的损害是唑类抗真菌药物最常见的药品不良事件报道。伏立康唑引起肝功能检查异常常见( $>10\%$ ),有研究显示,伏立康唑在急性白血病患者预防侵袭性真菌病中,胆红素升高发生率为 $9.4\%$ ,ALT升高发生率为 $7.5\%$ ,两者均升高为 $11.3\%$ (共 $28.2\%$ )<sup>[16]</sup>。卡泊芬净引起肝功能检查异常常见,一项Ⅲ期随机对照研究显示,AST升高发生率 $7.0\%$ ,ALT升高发生率 $8.7\%$ ,血清TIBL升高发生率 $3.0\%$ ;此外该研究中作为对照组的两性霉素B的AST升高发生率 $7.6\%$ 、ALT升高发生率 $8.9\%$ 、血清TIBL升高发生率 $5.2\%$ <sup>[17]</sup>。泊沙康唑引起的肝功能异常常见,在一项Ⅲ期随机对照研究中,ALT升高发生率为 $8\%$ 、AST升高发生率为 $6\%$ 、GGT升高发生率为 $2\%$ 、血清胆红素升高发生率为 $3\%$ <sup>[18]</sup>。伊曲康唑存在严重肝毒性,包括肝衰竭和死亡;在一项国内多中心随机对照研究中,肝功能异常发生率达 $4.8\%$ ,转氨酶升高达 $6.1\%$ <sup>[19]</sup>。

8. 非甾体类抗炎药:为欧美国家导致肝损伤的

主要药物,如对乙酰氨基酚、阿司匹林等药物。儿童中由药物导致的急性肝衰竭中,其中约 $15\%$ 由对乙酰氨基酚所引起<sup>[20]</sup>。对乙酰氨基酚造成肝损伤的机制多数为与剂量相关的固有型肝损伤,少数为特异质型。

### 三、DILI诊断的实验室检查

#### (一)标准的肝脏生化检查及诊断阈值

标准的肝脏生化检查是临床上诊断、监测DILI的重要实验室检查,包括:ALT、AST、ALP、GGT、TBIL、白蛋白、国际标准化比值(INR)等。血清ALT、AST、ALP和TBIL是目前可反映肝损伤的生物标志物,结合反映肝脏功能受损的指标如白蛋白、INR,有助于判断肝损伤严重程度。

由于药物引起的轻度可逆性肝酶升高多为适应性反应,多数患者继续用药并不会导致严重肝损伤的发生,肝酶可自行恢复正常。而且,为排除发病率日益增高的非酒精性脂肪性肝病常导致的轻微肝酶增高对DILI诊断的影响。因此,国际上普遍的认识认为,除了慢性和一些特殊表型的DILI,诊断急性DILI时肝脏生化阈值需达到下述标准之一:①ALT $\geq 5 \times$ ULN;②ALP $\geq 2 \times$ ULN(尤其是伴随GGT升高且排除骨骼疾病引起的ALP水平升高);③ALT $\geq 3 \times$ ULN同时TBIL $\geq 2 \times$ ULN<sup>[7]</sup>。

#### (二)其他实验室检查

与DILI诊断相关的其他实验室检查包括:排除肝损伤其他常见病因的血清学实验室检查、影像学检查和肝脏组织学检查等。具体可参见《药物性肝损伤诊治指南》<sup>[1]</sup>。

### 四、DILI的诊断和评估

#### (一)疑似DILI的发现

在常规监测中,用药前或基线时肝脏生化学指标正常的个体患者,用药后ALT和/或AST超过 $3 \times$ ULN(肝细胞型损伤)或ALP $> 1.5 \times$ ULN;用药前或基线时肝脏生化学指标已异常的个体患者,用药后超过基线值一倍,均应怀疑DILI的可能性,可被视为个体患者的DILI信号。实践中一旦患者出现DILI信号,应启动DILI的诊断和鉴别诊断流程,以明确肝损伤的病因。

#### (二)建立诊断必要的数据采集

详细、完整的数据采集,对疑似DILI患者肝损伤的确认及因果关系判断,并最终建立DILI的临床诊断至关重要。不完整的信息,可能导致误诊或漏诊。因此,临床医师应对所有出现风险信号的疑似DILI患者采集完整的数据,以利于准确评估。这些

数据至少应包括:本次肝损伤首次发现的时间,可疑药物开始使用日期和停药日期以及剂量,患者是否曾暴露于同样的可疑药物及暴露后肝损伤的情况(明确是否存在再激发),除可疑药物以外的其他合并用药情况,既往的肝损伤或慢性肝病史及转归,用药前或基线的肝脏生化检查,肝损伤随访中进行的系列肝脏生化检查,排除肝损伤其他原因的相关检查如病毒血清学、自身抗体、必要的影像学和组织学,停用可疑药物后本次肝损伤的演变及转归等。

### (三)诊断和鉴别诊断

由于缺乏特异性诊断标志物,DILI的诊断目前仍是基于详细病史采集、临床症状和体征、血清生化学、病因学检查、影像学和组织学等的排他性策略,具体的诊断和鉴别诊断流程、策略可参照《药物性肝损伤诊治指南》<sup>[1]</sup>。

因果关系评估是界定肝损伤是否由药物引起,建立DILI诊断的关键。尽管已报道有多种方法用于包括DILI在内的不良反应因果关系评估,但非肝脏特异性的评估方法对DILI的诊断价值有限<sup>[21-22]</sup>。目前,推荐 Roussel Uclaf 因果关系评估量表(Roussel- Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM)<sup>[23]</sup>作为临床实践中建立DILI诊断的因果关系评估方法,尽管尚有一定缺陷,但RUCAM量表可对疑似DILI患者提供系统性、框架性的评估指导意见。RUCAM量表包含7个部分的计分:①用药至发病的时间;②肝损伤病程;③风险因素;④伴随用药;⑤除外其他肝损伤原因;⑥药物既往肝损伤信息;⑦再用药反应。具体计分标准参见电子版附件。

建立DILI的最终诊断很大程度上依赖于:①药物暴露或停药与肝脏生化学的改变有明确的时效关系;②排除肝损伤的其他病因;③肝损伤的临床和或病理表现(型)与可疑药物报道的肝毒性一致;④与可疑药物的DILI发生率相关。实践中,对于诊断和鉴别诊断疑难的患者,尤其是特殊表型的DILI患者,应及时转诊至消化科或肝病科协助诊断。

对血液系统疾病患者DILI的鉴别诊断中,临床医师应意识到一些疾病尤其是恶性血液肿瘤因肝脏浸润而造成肝损伤的可能性,如白血病、淋巴瘤等。ALL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。白血病患者白血病细胞肝内浸润发生率高达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。国外早期研究显示,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功能衰竭均有发生。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。

### (四)严重程度评估

对疑似患者一旦建立DILI诊断,应对其肝损伤的严重程度进行评估,评估标准可参考《药物性肝损伤诊治指南》<sup>[1]</sup>。对于伴有黄疸和或凝血功能障碍的严重肝损伤患者、经停用可疑药物和常规肝损伤治疗药物治疗后疗效不佳者、特殊表型DILI者,应及时转诊至消化科或肝病科协助治疗。

### 五、监测和预防

#### (一)监测

标准的肝脏生化检查是评估、监测肝损伤的主要方法。因此,临床实践中,药物治疗前应对所有患者进行标准的肝脏生化检查,以评估基线是否存在肝损伤。药物治疗中和治疗后,应定期监测肝脏生化,监测的频率视药物引起肝损伤的可能风险、严重程度和患者的具体情况而定。主动的监测有利于预防严重肝损伤的发生。

值得注意的是,在血液病治疗中,如果是需要使用目前已知的可导致病毒性肝炎再激活的风险药物,除了标准的肝脏生化检查,必须对所有患者在治疗前进行病毒性肝炎标志物的检查。根据病毒性肝炎标志物的检查结果和药物可能导致病毒性肝炎再激活的不同风险,做出是否进行预防性抗病毒治疗的决策。对于病毒性肝炎标志物阳性的患者,无论是否接受预防性抗病毒治疗,治疗中和治疗后应定期监测病毒性肝炎标志物。

#### (二)预防

实践中,尽可能预防DILI的发生,尤其是严重DILI的发生是非常重要的。除了定期监测,早期发现DILI信号并采取合适的措施,下列措施有助于最大程度预防DILI的发生:①尽可能避免有肝毒性的药物联合应用;②详细询问病史,对有肝脏基础疾病或其他潜在高风险人群慎重选用有潜在肝毒性药物,并注意药物剂量;③科学宣教,提高患者对定期DILI监测的依从性,并避免患者不恰当或自行服用其他有潜在肝毒性、有潜在药物相互作用可能增

加毒性的任何药物、草药和保健品。

肝损伤治疗药物的预防性使用是否可降低血液病患者DILI的发生,目前整体证据有限。因此,原则上不鼓励对所有血液病患者预防性使用肝损伤治疗药物。然而,对于高风险人群、超大剂量使用抗肿瘤药等特殊临床场景中可考虑预防性使用肝损伤治疗药物。血液肿瘤患者,在首(前)次抗肿瘤治疗中发生了DILI,尤其是比较严重的肝损伤,在后续的抗肿瘤治疗中又无法调整其治疗方案,患者需要再次暴露于同一抗肿瘤治疗方案(再激发),考虑到可能发生的更严重的肝损伤风险,此时,预防性使用肝损伤治疗药物是可接受的。在众多的肝损伤治疗药物中,仅少数药物开展了预防DILI的相关研究。异甘草酸镁在预防和治疗大剂量化疗急性白血病患者肝损伤的研究中,提示可有效防治血液系统肿瘤化疗不良反应的发生,起到减毒增效的功能。最新的Meta分析显示,异甘草酸镁相较于其他同类药物可更显著地降低DILI患者ALT水平,而且安全性较好<sup>[24]</sup>。双环醇的预防性研究表明,对于合并基础肝病(CHB、NAFLD)、高龄(>60岁)、既往化疗出现过肝损伤以及恶性血液病应用大剂量阿糖胞苷化疗的患者,预防性应用双环醇能够显著降低DILI的发生率及严重程度,保证化疗顺利进行,且安全性好<sup>[25-28]</sup>。

## 六、治疗

DILI的基本治疗原则<sup>[1,29]</sup>:①及时停用可疑肝损伤药物,尽量避免再次使用可疑或同类药物;②应充分权衡停药引起原发病进展和继续用药导致肝损伤加重的风险;③根据DILI的临床类型选用适当的保肝治疗;④急性/亚急性性肝衰竭(ALF/SALF)等重症患者必要时可考虑紧急肝移植。

### (一)停药

及时停用可疑药物是DILI最重要的治疗措施。停药后多数急性DILI患者的肝酶可自行恢复至正常或基线时水平,少数患者肝损伤持续存在,需更长时间恢复或发展为慢性DILI。美国FDA制定的药物临床试验中的停药原则<sup>[30-31]</sup>:①血清ALT或AST>8 ULN;②ALT或AST>5 ULN,持续2周;③ALT或AST>3 ULN,且TBIL>2 ULN或INR>1.5;④ALT或AST>3 ULN,伴逐渐加重的疲劳、恶心、呕吐、右上腹疼痛或压痛、发热、皮疹和(或)嗜酸粒细胞增多(>5%)。上述原则适用对象为药物临床试验受试者,临床实践中仅供参考。

### (二)药物治疗

DILI的药物治疗应针对药物引起的不同肝损伤类型、表型和严重程度,结合目前的循证医学证据,合理选择应用。作用机制相同或类似的多药联合应用目前无循证医学证据支持,因此临床实践中应避免。

1. 药物引起的ALF/SALF:建议立即转诊。肝移植是ALF/SALF的主要治疗手段。由于证据显示N-乙酰半胱氨酸(NAC)可提高早期无肝移植患者的生存率<sup>[32-35]</sup>,成人患者应尽早使用NAC,一般用法为50~150 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,总疗程不低于3 d。

2. 药物导致的病毒性肝炎再激活:强效、高耐药屏障及安全性良好的核苷(酸)类一线抗病毒药物,如恩替卡韦(ETV)、替诺福韦酯(TDF)和替诺福韦艾拉酚胺(TAF)是主要的治疗手段<sup>[36]</sup>。

3. 免疫检查点抑制剂导致的肝损伤:激素和免疫抑制剂是主要的治疗手段,可参照ESMO、NCCN以及CSCO等指南进行相应管理。

4. 药物引起的其他特殊表型DILI:建议转诊至消化科或肝病科协助治疗。

5. 肝细胞损伤型DILI:目前临床应用的多数肝损伤治疗药物均以降低ALT/AST为主,但在DILI领域的整体证据不充分,仅少数药物开展了RCT研究。由于在RCT研究中证实,异甘草酸镁可有效、安全地治疗急性DILI,治疗4周后低剂量和高剂量组的ALT复常率达到85%和86%,显著高于阳性对照药的61%<sup>[37]</sup>,异甘草酸镁用于治疗急性DILI的适应证已获得CFDA批准,临床上可用于治疗ALT明显升高的急性肝细胞型或混合型DILI。双环醇治疗急性DILI的适应证已获CFDA同意开展临床试验,目前已完成II期临床试验,初步的研究结果提示该药治疗急性DILI具有较好的疗效和安全性,支持其进一步开展III期确证性临床试验。目前,注射用多烯磷脂酰胆碱也在开展针对DILI的RCT研究。以降低ALT/AST为主的其他甘草酸制剂、水飞蓟素类药物、护肝片等常用药物目前在开展真实世界研究。

6. 胆汁淤积型DILI:熊去氧胆酸(UDCA)、腺苷蛋氨酸是治疗其他病因导致胆汁淤积的常用药物,但在DILI领域的整体证据不充分。

(执笔:马军、茅益民)

参与共识讨论的专家:哈尔滨血液病肿瘤研究所(马军、赵东陆、贡铁军);上海交通大学医学院附属瑞金医院(沈志祥、赵维莅);苏州大学附属第一医院、江苏省血液研究所(吴德沛);北京大学人民医院、北京大学血液病研究所(黄晓军、江滨、张晓辉);中国医学

科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)(王建祥、秘营昌、邱录贵);浙江大学医学院附属第一医院(金洁);山东大学齐鲁医院(侯明);北京大学肿瘤医院(朱军、宋玉琴);中山大学附属肿瘤医院(黄慧强、蔡清清);华中科技大学同济医学院附属协和医院(胡豫);华中科技大学同济医学院附属同济医院(周剑峰);中国医学科学院北京协和医院(庄俊玲);上海交通大学医学院附属仁济医院(茅益民、唐洁婷、侯健);福建医科大学附属协和医院(胡建达);广东省人民医院(杜欣);吉林大学第一附属医院(白鸥);山东省肿瘤医院(李增军)

### 参考文献

- [1] Yu YC, Mao YM, Chen CW, et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury[J]. *Hepato Int*, 2017, 11(3):221-241. DOI: 10.1007/s12072-017-9793-2.
- [2] Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, et al. Acute liver failure[J]. *Lancet*, 2010, 376(9736):190-201. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60274-7.
- [3] 中国临床肿瘤学会, 中华医学会血液学分会, 中国抗淋巴瘤联盟. 血液病患者药物性肝损伤的预防和规范化治疗专家共识(2016年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(6):441-452. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.06.001.
- [4] 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.e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.02.002.
- [5] Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-Induced Liver Injury - Types and Phenotypes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(3):264-273. DOI: 10.1056/NEJMra1816149.
- [6] Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7):950-966; quiz 967. DOI: 10.1038/ajg.2014.131.
- [7] European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, Clinical Practice Guideline Panel: Chair, Panel members, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(6):1222-1261. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.
- [8] Pawłowska M, Flisiak R, Gil L, et al. Prophylaxis of hepatitis B virus (HBV) infection reactivation - recommendations of the Working Group for prevention of HBV reactivation[J]. *Clin Exp Hepatol*, 2019, 5(3):195- 202. DOI: 10.5114/ceh.2019.87631.
- [9] Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy[J]. *Blood*, 2007, 109(6):2303- 2309. DOI: 10.1182/blood-2006-09-047266.
- [10] Singer JB, Shou Y, Giles F, et al. UGT1A1 promoter polymorphism increases risk of nilotinib-induced hyperbilirubinemia[J]. *Leukemia*, 2007, 21(11):2311- 2315. DOI: 10.1038/sj.leu.2404827.
- [11] Kumar SK, Callander NS, Adekola K, et al. Multiple Myeloma, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(12):1685-1717. DOI: 10.6004/jnccn.2020.0057.
- [12] Westhoff TH, Jochimsen F, Schmittl A, et al. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy[J]. *Blood*, 2003, 102(5):1930. DOI: 10.1182/blood-2003-05-1403.
- [13] 英国警示: 达雷妥尤单抗的乙型肝炎病毒再激活风险[J]. *中国处方药*, 2019, 17(11):3.
- [14] Shen ZX, Chen GQ, Ni JH, et al. Use of arsenic trioxide (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients[J]. *Blood*, 1997, 89(9):3354-3360.
- [15] Chen Y, Zhu D, Zhang Y, et al. A multicenter, double-blind, randomized, comparison study of the efficacy and safety of tigecycline to imipenem/cilastatin to treat complicated intra-abdominal infections in hospitalized subjects in China[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2018, 14:2327- 2339. DOI: 10.2147/TCRM.S171821.
- [16] 吕海容, 邓琦, 李玉明, 等. 急性白血病患者应用抗真菌药物预防侵袭性真菌病的疗效与安全性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(7):1533-1535. DOI: 10.11816/cn.ni.2016-152082.
- [17] Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(14):1391-1402. DOI: 10.1056/NEJMoa040446.
- [18] Maertens JA, Rahav G, Lee DG, et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10273):499-509. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00219-1.
- [19] Huang X, Chen H, Han M, et al. Multicenter, randomized, open-label study comparing the efficacy and safety of micafungin versus itraconazole for prophylaxis of invasive fungal infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplant[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18(10):1509-1516. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.03.014.
- [20] 滕光菊, 孙颖, 常彬霞, 等. 418例药物性肝损害临床特征及预后分析[J]. *肝脏*, 2013, 18(1):11-14. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2013.01.002.
- [21] García-Cortés M, Lucena MI, Pachkoria K, et al. Evaluation of naranjo adverse drug reactions probability scale in causality assessment of drug-induced liver injury[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27(9): 780- 789. DOI: 10.1111/j.1365- 2036.2008.03655.x.
- [22] Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, et al. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity[J]. *Hepatology*, 2001, 33(1): 123- 130. DOI: 10.1053/jhep.2001.20645.
- [23] 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.

[24] 张泽伟, 谢晓纯, 陈佳佳, 等. 异甘草酸镁注射液治疗药物性肝损伤有效性与安全性的 Meta 分析[J]. 今日药学, 2019, 29(7): 453-460. DOI: 10.12048/j.issn.1674-229X.2019.07.004.

[25] Chu NH, Li L, Zhang X, et al. Role of bicyclol in preventing drug-induced liver injury in tuberculosis patients with liver disease[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2015, 19(4):475-480. DOI: 10.5588/ijtld.14.0579.

[26] Li X, Zhou J, Chen S, et al. Role of bicyclol in preventing chemotherapeutic agent-induced liver injury in patients over 60 years of age with cancer[J]. J Int Med Res, 2014, 42(4):906-914. DOI: 10.1177/0300060514527058.

[27] 涂赟, 万以叶. 双环醇片对肺癌患者药物性肝损伤的防治研究[J]. 医学研究杂志, 2012, 41(7):156-158. DOI: 10.3969/j.issn.1673-548X.2012.07.050.

[28] 杨栋林, 何祎, 翟卫华, 等. 双环醇预防恶性血液病患者化疗后急性药物性肝损伤的前瞻性随机对照研究[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2013, 22(5):461-465. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2013.05.023.

[29] Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity[J]. N Engl J Med, 2006, 354(7):731-739. DOI: 10.1056/NEJMra052270.

[30] Ford R, Schwartz L, Dancey J, et al. Lessons learned from independent central review[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2):268-274. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.031.

[31] 茅益民, 刘晓琳, 陈成伟. 2013 年美国 FDA 药物性肝损伤指南介绍——医药研发企业上市前的临床评估[J]. 肝脏, 2013, 18(5):325-330. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2013.05.014.

[32] Reuben A, Koch DG, Lee WM, et al. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study [J]. Hepatology, 2010, 52(6):2065-2076. DOI: 10.1002/hep.23937.

[33] Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure [J]. Gastroenterology, 2009, 137(3):856-864, 864.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.06.006.

[34] Bateman DN, Dear JW, Thanacoody HK, et al. Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2014, 383(9918):697-704. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62062-0.

[35] Singh S, Hynan LS, Lee WM, et al. Improvements in hepatic serological biomarkers are associated with clinical benefit of intravenous N-acetylcysteine in early stage non-acetaminophen acute liver failure [J]. Dig Dis Sci, 2013, 58(5):1397-1402. DOI: 10.1007/s10620-012-2512-x.

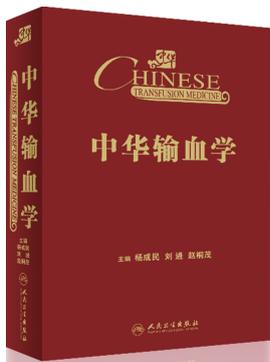
[36] Guo L, Wang D, Ouyang X, et al. Recent Advances in HBV Reactivation Research [J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 2931402. DOI: 10.1155/2018/2931402.

[37] Wang Y, Wang Z, Gao M, et al. Efficacy and safety of magnesium isoglycyrrhizinate injection in patients with acute drug-induced liver injury: A phase II trial [J]. Liver Int, 2019, 39(11): 2102-2111. DOI: 10.1111/liv.14204.

(收稿日期:2021-01-27)  
(本文编辑:刘爽)

• 消息 •

《中华输血学》第二版发布会暨输血医学前沿论坛通知



《中华输血学》第二版发布会暨输血医学前沿论坛——向建党 100 周年献礼大会将于近期隆重举行。

我国“中华”系列医学学术专著中的《中华输血学》第二版,由杨成民、刘进、赵桐茂三位教授主编和 140 余位业界知名学者,已完成书稿编著,将于 2021 年 6 月出版,并决定在建党圣地浙江省嘉兴市召开新书发布会暨输血医学前沿论坛——向建党 100 周年献礼大会。会议由人民卫生出版社、中国医学科学院输血研究所、《中华输血学》编委会和浙江省血液中心共同主办,浙江大学医学院附属第一医院承办,上海市、江苏省和安徽省血液中心与人民医院和上海华山医院协办;中国生物医学工程学会血液疗法与工程学会主办的国家继续教育项目亦同时举行。会议已邀请全国输血系统与相关组织和企业界 1000 多个单位参加此次盛会。会上除介绍《中华输血学》的定位和使命外,还特别邀请领域内 20 余位权威专家,作输血医学五大方向的前沿引领性及我国业界最关切的学术报告。同时举办企业参与与相关卫星报告。会议组委会热忱欢迎全国同道们和企业界朋友们参会,大家共享学术交流之乐,并共同缅怀先烈们的丰功伟绩,歌颂中华民族在中国共产党坚强正确的领导下,翻身站起来、富起来到强起来的伟大幸福历程! 本会议网站已开通(<http://sx3.cd7v.com>),从中可全面了解会议的信息与安排。

会议秘书处  
2021 年 3 月