

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)

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

Expert panel consensus statement on prevention and standardized treatment of drug-induced liver injury in patients with blood diseases (2016)
Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO), Chinese Society of Hematology (CSH), Union for China Lymphoma Investigators (UCLI)
Corresponding author: Ma Jun, Harbin Institute of Hematology & Oncology, Harbin 150010, China.
Email: majun0322@126.com

肝脏是药物代谢的主要场所,因此成为药物损伤的主要器官之一。据WHO统计,药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)已经上升为全球肝病死亡原因的第5位^[1]。DILI的发生率为1.4%~8.1%。对于血液病患者,特别是血液肿瘤患者,治疗中常用的抗肿瘤药物和其他的基础药物是导致血液病患者DILI的主要原因。由于新药的不断出现和对DILI认识的进展,由《中华血液学杂志》杂志社再次组织国内血液学领域专家,反复讨论后形成了2016年版的专家共识,供临床医务人员参考。

一、DILI的定义、发生机制和危害

(一)DILI的定义

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^[2]。急性DILI发生率约占DILI的90%以上,多发生在药物应用后的第5~90天;慢性DILI发生率相对较低,肝功能异常多发生于停药后3个月。急性胆汁淤积型或混合型DILI在停用可疑药物后,生化指标异常可能持续超过3个月甚至1年。DILI可因药物的固有毒性引起,也可由患者的特异体质导致。前者呈剂量依赖性肝毒性,在用药和发生肝损伤之间有相对固定的潜伏期;后者则与遗传因素密切相关,为特异异质性肝脏药物反应。DILI发生率及病死率

与药物本身特点、剂量、患者年龄、性别、对药物的易感性、免疫状态、药物是否联用等诸多因素相关,并非每例患者都有基础性肝病。由于DILI发病多无特异性的临床症状和体征,大多在常规肝功能检测时被发现,因此临床上仍无公认的有效预测和预防DILI的有效方法。

(二)DILI的发生机制

DILI的发生机制尚未完全阐明,目前认为可能主要通过以下三大途径^[3]:①药物及其代谢产物的直接作用;②免疫介导的肝细胞损伤;③其他影响因素,包括氧化应激、线粒体失能和静脉窦内皮损伤导致静脉闭塞等。遗传因素在个体对药物的特异敏感性和DILI中起着重要作用,如CYP450酶、谷胱甘肽转移酶和IL-10^[4]的基因多态性等。近年来,由于分子生物学技术的进步,采用基因组学技术寻找DILI的特异性易感基因或位点正在成为新的研究方向和热点。

(三)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^[5]。药物诱发的肝细胞性黄疸预后较差,发生急性肝功能衰竭(ALF)的患者病死率为37%。恶性血液病患者化疗时,除可因化疗药物的直接细胞毒作用和药物代谢后造成肝细胞超负荷导致肝损伤外,还可因化疗后骨髓抑制期发生的各种感染以及随之应用的各种抗生素导致肝损伤。由于肝功能损害,迫使化疗强度减低,从而影响化疗的疗效,导致患者的中位生存期明显缩短。

二、血液病患者与DILI

(一)血液病患者肝损伤的病理生理表现

DILI损伤的靶细胞主要是肝细胞、胆管上皮细胞及肝窦和肝内静脉系统的血管内皮细胞,损伤模式复杂多样,与基础肝病的组织学改变也会有相当多的重叠,故其病理变化几乎涵盖了肝脏病理改变的全部范畴。在某些血液病患者DILI病例,所用药物与肝损伤类型相对固定,如奥沙利铂导致的蓝肝

和伊立替康导致的黄肝等;而在大多数血液病患者DILI病例,仅有某种药物所致肝损伤的个案报告和有限的肝穿刺活检病理资料。

血液病患者DILI肝活检基本的显微镜下病理改变一般为:肝细胞坏死主要表现为浑浊肿胀、气球样变、巨泡或微泡性脂肪样变,坏死的肝细胞自局灶性至融合状,严重者累及整个肝叶;汇管区有嗜酸粒细胞及粒细胞浸润,少数病例可出现上皮样肉芽肿结构。淤胆型患者出现肝细胞胞质内胆汁颗粒潴留,并伴有毛细胆管扩张及淤胆现象。不少化疗药物直接损伤肝脏小血管内膜,可导致肝脏小静脉阻塞性改变,特别是大剂量联合化疗或肝动脉灌注化疗更容易发生。由于白血病、恶性淋巴瘤化疗后往往骨髓抑制,血小板减少,不宜进行肝活检。

血液病患者DILI缺乏特征性的临床病理学表现,肝脏活检对于确诊DILI帮助不大,如果肝损伤难以用其他已知肝病解释,则需考虑DILI的可能。对于与其他肝病鉴别、DILI分型及预后判断,肝脏活检具有较高的临床价值。

(二)血液病患者发生DILI的高危人群

血液病患者发生DILI的高危人群包括:①饮酒者、孕妇、老年人、儿童等;因急性肝病入院的老年患者中有40%为药物性肝病,儿童急性白血病患者肝损伤发生率达到45%。②伴有其他药物者,如抗细菌、抗真菌药物,如果无法避免使用肝损伤风险较大的抗肿瘤药物则应适当减量,更需要注意的是化疗同时,应尽量避免两种以上CYP450抑制剂合并使用。③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(如获得性免疫缺陷综合征、糖尿病等)。⑤有遗传因素的患者,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。⑥有病毒性肝炎等慢性肝病者,合并乙肝的患者化疗后肝损伤发生率达35%~65%。⑦肝脏移植患者:既往有原发性硬化性胆管炎史。⑧伴有糖尿病或肥胖,尤其是中心性肥胖者。⑨合用免疫抑制剂者:糖皮质激素类(泼尼松、地塞米松)、环孢素A、单克隆抗体等。⑩溶血、移植和输血也是发生肝损伤的高危险因素。

(三)导致血液病患者DILI的常见药物

已知全球有1 100多种上市药物具有潜在性肝毒性,常见的包括非甾体类抗炎药(NSAID)、抗感染药物(含抗结核药物)、抗肿瘤药物、中枢神经系统用药、心血管系统用药、代谢性疾病用药、激素类药物、小分子及大分子抗肿瘤靶向药物、某些生物

制剂和传统中药、天然药等^[2,6]。不同药物可导致相同类型肝损伤,同一种药物也可导致不同类型的肝损伤。在西方国家,DILI大部分是由过量或长期使用扑热息痛引起,约占41%,其次是抗生素。而在亚洲,中草药是常见的引起DILI的原因,并呈上升趋势。国内有调查发现其他相关药物涉及非甾体类抗炎药物(8.7%)、抗生素(17.6%)、抗肿瘤药物(15%)、激素类药物(14%)、免疫抑制剂(4.7%)^[5],详见表1。

1. 抗肿瘤药物:抗肿瘤药物引起肝损伤占DILI的20%~25%,抗肿瘤药物可能通过以下3种途径引起肝损伤:直接损伤肝细胞;使肝脏基础疾病加重,特别是病毒性肝炎;由于潜在的肝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

a. 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(Hepatic veno-occlusive disease, VOD)。

b. 异环磷酰胺引起肝功能异常不常见,发生率仅为3%。

c. 卡氮芥可在26%的患者中表现出肝毒性,表现为AST、ALP、胆红素升高。

d. 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)抗代谢类

a. 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[正常值上限(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肝纤维化,偶有在肝纤维化基础上引起肝癌的报道。

b. 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。

c. 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。

(3)蒽环类药物及类蒽环类药物

a. 阿霉素的肝毒性反应少见,表现为特异性反应,转氨酶及胆红素升高。

b. 米托蒽醌主要是高胆红素血症时,米托蒽醌清除减少,引起一过性转氨酶升高。

c. 氮烯咪胺引起肝功能异常的报道少见,但可引起危及生命的爆发性肝功能衰竭(急性血管闭塞)。

(4) 作用于微血管的抗肿瘤药物

a. 长春碱类在5%~8%的患者中可引起一过性转氨酶升高。

b. 依托泊苷在大剂量使用时可引起VOD, 严重时危及生命。

c. 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。

(5) 铂类药物

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。

(6) 砷剂

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的升高, 发生率为10%~32%^[7]。

(7) 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。

2. 分子靶向药物:

(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, 有严重肝不良反应的报道。在一项186例慢性髓性白血病患者的II期临床试验中, 在持续给予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^[8]。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^[9]。

(2) Ph阳性急性淋巴细胞白血病(ALL)患者化疗同时应用伊马替尼, 可加重肝功能异常。

(3) 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^[10]。

(4) 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, 钟玉萍等^[11]报道1例患者出现ALF, 经停用硼替佐米及保肝治疗后肝功能恢复。

(5) 地西他滨长期应用可引起肝功能异常, 主要是ALT和AST明显增高。

3. 免疫抑制剂:

(1) 回顾性研究显示硫唑嘌呤不良反应中肝功能损害比例达38.3%, 主要类型为黄疸, 或合并胆汁淤积的混合型黄疸。

(2) 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。

(3) 巯嘌呤常见的肝脏不良反应为淤胆型黄疸或肝内胆汁淤积。

(4) 再生障碍性贫血患者进行异基因造血干细胞移植时应用抗胸腺细胞球蛋白和抗淋巴细胞球蛋白, 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。

(6) 来那度胺最常见的肝脏损伤为肝酶异常, 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, 并显示出特异质特征。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。

4. 抗生素: 抗细菌和抗真菌药物引起的肝损伤占DILI约13%。

(1) 碳青霉烯类: 纳入5 026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%。美罗培南肝损伤发生率略高于亚胺培南。2007年的纳入样本量为6 154例患者的系统评价结果与之相似。

(2) 喹诺酮类: 该类物质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。

(4) 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。

(5) 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%。伏立康唑引起肝功能损

表1 导致血液病患者药物性肝损伤的常见药物

药物	肝毒性	发生情况
抗肿瘤药物		
环磷酰胺	VOD(高剂量或移植) 特异质反应的个案报告	常见于骨髓移植(10%~25%的患者),严重和危及生命 少见
甲氨蝶呤	高剂量时,转氨酶升高2~10倍ULN,但通常1~2周内自行恢复 长期低剂量,肝萎缩、坏死、肝硬化、脂肪变性、汇管区网络连接纤维化,偶有在肝纤维化基础上引起肝癌的报道	多见于高剂量,60%~80%的患者转氨酶急剧升高 长期使用(如在类风湿关节炎)或累积剂量>2g
阿糖胞苷	ALT和AST升高;胆汁淤积型黄疸和肝内胆汁淤积症	常见,37%~85%的白血病患者应用时出现肝功能损伤
氟尿嘧啶	肝细胞损伤,ALT、ALP、胆红素升高 胆道狭窄或硬化	常见(50%的患者) 16%的患者(若出现继发性硬化性胆管炎,病情不可逆)
吉西他滨	转氨酶升高 胆汁淤积型肝毒性(一过性转氨酶升高,胆红素升高时引起肝毒性的风险增加)	很常见,高达60%的患者 少见,可能是致命的
氟尿嘧啶	脂肪变性 肝毒性	常见(多出现在与其他药物合用时,如奥沙利铂等) 少见
阿霉素	特异性反应,转氨酶及胆红素升高	少见
丝裂霉素	大剂量可能引起VOD,胆红素升高	少见
氮烯咪胺	暴发性肝功能衰竭(急性血管闭塞)	少见,但危及生命
卡氮芥	AST、ALP、胆红素升高	可达26%的患者
链脲霉素	通常表现为肝细胞损伤	15%~67%的患者
长春碱类	转氨酶、ALP一过性升高	5%~8%的患者
依托泊苷	VOD(高剂量或移植) 严重肝细胞损伤(标准剂量)	骨髓移植常见(10%~25%患者),严重危及生命 少见
紫杉类	胆红素、转氨酶、ALP升高	高剂量常见(37%的患者)
顺铂	转氨酶升高 脂肪变性和胆汁淤积	高剂量常见 少见
白消安	高剂量或移植下发生VOD 淤胆型肝炎	骨髓移植常见(10%~25%的患者) 少见
砷剂	氧化应激所致肝脏损伤,肝酶水平升高	常见
分子靶向药物		
伊马替尼	转氨酶和胆红素升高 肝坏死或肝功能衰竭	常见(10%的患者),2%~6%为4级 少见,有致死的个案报告
达沙替尼	ALT、AST升高	较少见
尼洛替尼	胆红素升高	相对多见
利妥昔单抗	HBV再激活	常见,暴发性肝炎致肝功能衰竭或死亡有个案报告
硼替佐米	急性肝功能衰竭	少见
地西他滨	ALT、AST明显升高	长期使用
免疫抑制剂		
硫唑嘌呤	黄疸,或合并胆汁淤积的混合型黄疸	肝功能损害比例达38.3%
巯嘌呤	淤胆型肝炎或肝内胆汁淤积	常见
环孢素A	肝毒性最常见的表现为高胆红素血症	肝损伤的发生率为10%~50%
雄激素	胆汁淤积型黄疸	少见
来那度胺	肝酶异常,表现为肝细胞损伤和(或)胆汁淤积	常见,严重肝损伤病例相对较少,并显示出特异质特征
抗生素		
碳青霉烯类	肝酶升高	美罗培南发生率为1.6%~4.3%
喹诺酮类	重症肝损伤	曲伐沙星频发
四环素类	类似于Reye综合征的微小囊状脂肪肝的症状	米诺环素所致肝损伤的发生率较高,严重、甚至死亡
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	
抗真菌药物	肝酶升高 总胆红素升高 肝损伤	氟康唑约为25%,卡泊芬净为12.5%,两性霉素为14.3% 卡泊芬净为9.4%,两性霉素为10.7% 伏立康唑约为3%
非甾体类抗炎药	如对乙酰氨基酚、阿司匹林等,大多数为特异质反应,少数为直接或者间接毒性	常见

注:VOD:肝静脉闭塞病;ULN:正常值上限

伤的发生率约为3%。

5. 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肝功能衰竭中,其中约15%由对乙酰氨基酚所引起^[12]。非甾体类抗炎药物造成肝损伤的机制大多数为特异质反应,少数为直接或者间接毒性。

三、血液病患者发生DILI的诊断标准及流程

DILI的诊断系排除性诊断。首先要确认存在肝损伤,其次排除其他肝病,再通过因果关系评估来确定肝损伤与可疑药物的相关程度。患者一旦出现肝功能异常,须明确有无合并其他肝病。事实上肝病患者更易出现DILI。其他可能引起肝损伤的常见病因包括病毒性肝炎、酒精性肝病(ALD)、自身免疫性疾病、胆道疾病、血流动力学异常及代谢和遗传性肝病等。询问病史时要特别关注患者用药的种类、剂量、疗程及药物过敏史等。重视用药与出现肝损伤的时间关系、停药后及再次用药时的反应,这对于明确药物与肝损伤之间的关系至关重要。患者早期可无任何症状或者症状非常轻微。黄疸等肝病征象通常出现较晚。肝脏活组织检查(活检)没有特征性改变,如果肝损伤难以用其他已知肝病解释,则需考虑DILI的可能。

(一)DILI的临床表现

急性DILI的临床表现通常无特异性,潜伏期差异很大,可短至1至数日,或长达数月。多数患者可无明显症状,仅有血清ALT、AST、ALP、GGT等肝脏生化指标不同程度升高。部分患者可有乏力、食欲减退、厌油、肝区胀痛及上腹部不适等消化道症状^[2]。淤胆明显者可有全身皮肤黄染、大便颜色变浅和皮肤瘙痒等。少数患者可有发热、皮疹、嗜酸粒细胞增多甚至关节酸痛等过敏表现,还可能伴有其他肝外器官损伤的表现。病情严重者可出现ALF或亚急性肝功能衰竭(SALF)。

慢性DILI在临床上可表现为慢性肝炎、肝纤维化、代偿性和失代偿性肝硬化、自身免疫性肝炎(AIH)样DILI、慢性肝内胆汁淤积和胆管消失综合征(VBDS)等。少数患者还可出现肝窦阻塞综合征(SOS)/VOD及肝脏肿瘤等^[13]。SOS/VOD可呈急性,并有腹水、黄疸、肝脏肿大等表现。

(二)DILI的实验室检查

多数DILI患者的血常规较基线并无明显改变。过敏特异质患者可能会出现嗜酸粒细胞增高(>5%)。需注意基础疾病对患者血常规的影响。

血清ALT、ALP、GGT和TBIL等改变是目前判断是否有肝损伤和诊断DILI的主要实验室指标。血清ALT的上升较AST对诊断DILI意义可能更大^[14],其敏感性较高,而特异性相对较低,一些急性DILI患者ALT可高达ULN 100倍以上,但也应注意某些DILI未必出现血清ALT显著上升,如50%服用他克林的患者可表现为ALT轻度升高,通常不进展为更严重的肝损伤。

对于ALP升高患者,应除外生长发育期儿童和骨病患者的非肝源性ALP升高。血清GGT对胆汁淤积型/混合型DILI的诊断灵敏性和特异性可能不低于ALP。

血清TBIL升高、白蛋白水平降低和凝血功能下降均提示肝损伤较重。其中,血清白蛋白水平下降需除外肾病和营养不良等病因,凝血功能下降需除外血液系统疾病等病因。通常以凝血酶原时间国际标准化比率(PT-INR)≥1.5判断为凝血功能下降,也可参考凝血酶原活动度(PTA)等指标加以判断。

(三)DILI的影像学检查

DILI患者肝脏超声多无明显改变或仅有轻度肿大。药物性ALF患者可出现肝脏体积缩小。少数慢性DILI患者可有肝硬化、脾脏肿大和门静脉内径扩大等影像学表现,肝内外胆道通常无明显扩张。影像学对SOS/VOD的诊断有较大价值,CT平扫见肝肿大,增强的门静脉期可见地图状改变(肝脏密度不均匀,呈斑片状)、肝静脉显示不清、腹水等^[15]。超声、CT或MRI等常规影像学检查和必要的逆行胰胆管造影对鉴别胆汁淤积型DILI与胆道病变或胰胆管恶性肿瘤等有重要价值。

(四)诊断要点

1. DILI发病时间差异较大,与用药的关联常较隐蔽,缺乏特异性诊断标志物。因此全面细致地追溯可疑药物应用史和除外其他肝损伤病因,对于建立DILI诊断至关重要。

2. 当有基础肝病或多种肝损伤病因存在时,叠加的DILI易被误认为原有肝病的发作或加重,或其他原因引起的肝损伤。DILI患者中既往有肝病病史者超过6%^[16];而既往有肝病病史的患者约1%可出现DILI^[17]。因此,当存在多种可能病因时,仔细甄别肝损伤的最可能原因非常重要。有研究认为发生在已有肝病基础上的DILI发生率和严重程度均可能被低估。

3. 鉴于部分患者表现为药物性自限性轻度肝

损伤^[18],此后可自行完全恢复。为避免不必要的停药,国际严重不良反应协会(iSAEC)于2011年将DILI的生化诊断标准建议调整为出现以下任一情况^[19]:①ALT \geq 5倍ULN;②ALP \geq 2倍ULN,特别是伴有5-核苷酸酶或GGT升高且排除骨病引起的ALP升高;③ALT \geq 3倍ULN且TBIL \geq 2倍ULN。需要指出,此非DILI的临床诊断标准,而主要是对治疗决策更具参考意义。

4. 下列情况应考虑进行肝活检:①经临床和实验室检查仍不能确诊DILI,尤其是AIH仍不能排除时;②停用可疑药物后,肝脏生化指标仍持续上升或出现肝功能恶化的其他迹象;③停用可疑药物1~3个月,肝脏生化指标未降至峰值的50%或更低;④怀疑慢性DILI或伴有其他慢性肝病时;⑤长期使用某些可能导致肝纤维化的药物,如甲氨蝶呤等。

(五)诊断评估方案

DILI的诊断评估方案主要有Roussel Uclaf因果关系评估法(RUCAM)^[20]。RUCAM由国际医学科学组织理事会(Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS)在1989年首次推出,1993年修改完善(称为Danan方案)^[20]。曾有过多项评估法,实践证明,RUCAM仍是当前设计最合理、要素最全面、操作最方便、诊断准确率相对较高的DILI诊断工具^[21],其特点是:①不受年龄、性别和种族影响,可重复性相对较好;②主次参数全面且相对合理客观;半定量诊断分析构架较为完整,也适合非肝病专业医师应用;③对不同类型DILI的评分标准进行了区分。其缺点是:有些评分标准的界定较含糊,需要改进参数和权重,填表指导应更清楚完整^[20]。

有评估认为Maria & Victorino评估法^[22]和Naranjo计分系统^[23]均逊于RUCAM。2004年日本学者提出在改良RUCAM基础上增加药物淋巴细胞刺激试验(DLST)或称LTT^[24],但由于缺乏标准化和可重复性不够,其一直未获美国FDA批准。中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组于2007年推出一简要方案^[25],其主要不足是将肝细胞损伤型、胆汁淤积型及混合型DILI混淆计分,并对R值作了不恰当的简化。最近美国提出的结构性专家观点程序(SEOP)^[26],因程序繁琐而不适合临床广泛应用,但可作为DILI临床研究及疑似病例进一步评估的工具。RUCAM和SEOP之间的评估一致率较低^[26]。

本共识推荐RUCAM作为临床实践中DILI临

床诊断的应用量表。>8分为极可能(Highly probable),6~8分为很可能(Probable),3~5分为可能(Possible),1~2分为不太可能(Unlikely), \leq 0分为可排除(Excluded)(推荐级别为1B)。评估包含以下内容:①用药史,特别是从用药或停药至起病的时间。②病程长短和生化指标异常的动态特点。③危险因素。④合并应用的其他药物。⑤肝损伤非药物性因素的排除或权重,以及血液生化指标异常非肝损伤相关因素的排除。对于需要排除的其他肝损伤病因,除了RUCAM量表已列出的AIH、原发性胆汁性肝硬化(PBC)、原发性硬化性胆管炎(PSC)、慢性乙型肝炎(CHB)和CHC等疾病外,在我国还需排除急性戊型肝炎和发病率相对较低的IgG4胆管炎等疾病。⑥药物以往的肝毒性信息。⑦药物再激发反应。对难以确诊DILI的病例,必要时可行肝活检。

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指标异常的非药物因素和非肝脏因素。

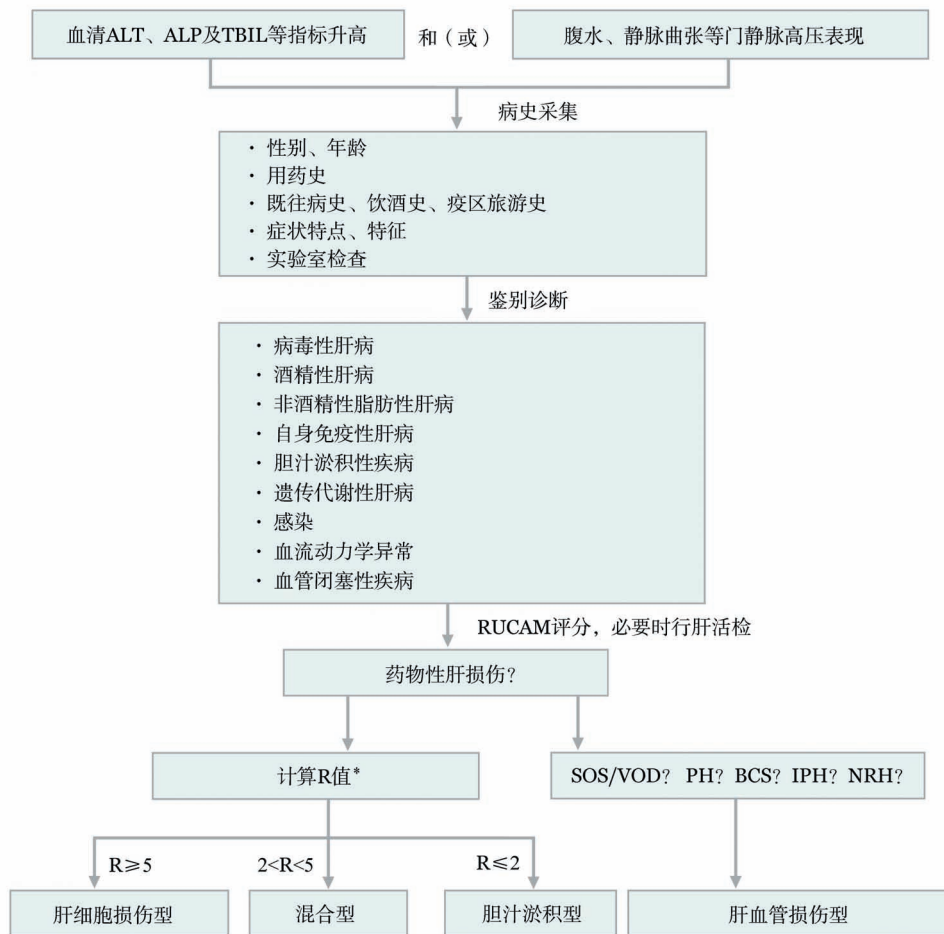
(六)诊断流程

DILI的诊断流程参见图1。

四、血液病患者DILI分型和分级

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 \geq 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发病,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,是药物肝毒性临床监测和防治的重点。按病理类型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。1989年CIOMS提出急性DILI的三型诊断标准,详见表2。

美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)于2008年12月DILI专题讨论会上通过了2008年11月13日修订的DILI严重指数分级^[27-28],详见表3。



TBIL:总胆红素;SOS/VOD:肝窦阻塞综合征/肝静脉闭塞病;PH:紫癜性肝病;BCS:巴德-基亚里综合征;IPH:特发性门静脉高压症;NRH:结节性再生性增生; *R=(ALT 实测值/ULN)/(ALP 实测值/ULN)

图1 药物性肝损伤诊断流程图

表2 急性药物性肝损伤的分型

分型	临床表现	组织学特征	诊断标准
肝细胞损伤型	ALT显著升高	肝细胞坏死伴汇管区嗜酸粒细胞、淋巴细胞浸润	ALT>2倍ULN,或R≥5,常于停药后1~2个月恢复正常
胆汁淤积型	黄疸,ALP升高比ALT升高更早、更明显	毛细胆管、小胆管型胆汁淤积	ALP>2倍ULN,或R≤2
混合型	兼有以上两者表现	兼有以上两者表现	ALT和ALP均>2倍ULN,且2<R<5

注:ULN:正常值上限;R=(ALT实测值/ULN)/(ALP实测值/ULN)

表3 药物性肝损伤(DILI)严重指数分级

分级	诊断标准
轻度	ALT或ALP血清水平升高,但TBIL<25 mg/L,PT-INR<1.5。轻度又可分为有症状(S)和无症状
中度	ALT或ALP升高,TBIL≥25 mg/L或PT-INR≥1.5
重度	ALT或ALP升高,TBIL≥25 mg/L且因DILI需住院或延长住院时间
急性肝功能衰竭	ALT或ALP升高,TBIL≥50 mg/L并出现以下情况之一:①肝功能失代偿:PT-INR≥1.5,腹水或肝性脑病;②与DILI相关的其他器官功能衰竭
严重致死	因DILI死亡或需要肝移植

注:S:由DILI引起的症候群包括疲乏、恶心、右上腹痛、瘙痒、皮疹、黄疸、虚弱、厌食或体重减轻。TBIL:总胆红素;INR:国际标准化比率

五、血液病患者DILI鉴别诊断

一些血液病本身常会造成肝损伤,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。

(一)鉴别诊断要点

DILI临床表型复杂,几乎涵盖目前已知的所有急性、亚急性、慢性肝损伤表型。排除其他肝病对DILI诊断有重要意义。为此,需通过细致的病史询问、症状、体征和病程特点、病原学检查、生化指标异常模式、影像学乃至病理组织学检查等,与各型病毒性肝炎(特别是散发性戊型肝炎)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、ALD、AIH、PBC、肝豆状核变性、 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺乏症、血色病等各类肝胆疾病相鉴别。对于应用化疗药物或免疫抑制药物且合并HBV或HCV标志物阳性的患者,若出现肝功能异常或肝损伤加重,应注意鉴别是HBV或HCV再激活,还是化疗或免疫抑制药物所致的肝损伤,抑或两者兼而有之^[29]。

(二)与AIH等的鉴别

少数DILI患者因临床表现与经典AIH相似,可出现相关自身抗体阳性,临床较难与经典AIH鉴别。下列三种情况需特别注意:①在AIH基础上出现DILI;②药物诱导的AIH(DIAIH);③AIH样的DILI(AL-DILI)。AL-DILI最多见,是指肝损伤同时伴有血清免疫球蛋白显著升高,抗核抗体(ANA)、抗平滑肌抗体(SMA)、抗肝肾微粒体抗体-1(LKM-1)阳性,偶见抗线粒体抗体(AMA)阳性;往往呈慢性病程,表现为AIH样症状,但急性发作也可致肝功能衰竭,对糖皮质激素应答良好且停药后不易复发,支持AL-DILI的诊断。肝组织学同样也为鉴别AL-DILI和经典AIH的主要手段之一^[30-31],AIH特征性组织学表现包括浆细胞浸润、肝细胞呈

“玫瑰花环”样改变,以及淋巴细胞穿入(emperipolesis)现象;而汇管区中性粒细胞和嗜酸粒细胞浸润及肝细胞胆汁淤积等更多见于AL-DILI。

对初次发病、用药史明确、自身免疫特征明显而不能确诊者,在停用可疑药物后,可考虑糖皮质激素治疗,病情缓解后逐渐减量直至停药;随访过程中如无复发迹象则支持DILI诊断,若未再次用药而病情复发则多可诊断为AIH^[32]。

六、预防

对于DILI应遵循“预防为先”的原则。当发现肝功能指标异常时肝细胞往往已受到严重损伤,因此在临床工作中应当注意预防DILI。预防DILI需要医师熟悉所用抗肿瘤药物的用药指征或联合方案的肝毒性,原则上需掌握:①尽可能避免有肝毒性的药物联合应用;②详细询问病史,对有肝脏基础疾病的高危人群慎重选用肝毒性药物,并注意药物剂量;③对于既往治疗后出现肝损伤的患者应根据肝损伤的程度调整所用的药物及剂量;④化疗期间和化疗后密切监测肝功能,一旦出现肝功能异常及时停用相关药物并积极行护肝治疗;⑤重视患者主诉,定期监测肝功能,必要时预防性使用保肝药物。患者在第1个化疗疗程出现肝损伤,在第2个疗程需要预防保肝。

保肝药物均有不同程度的抗炎、抗氧化和保护肝细胞膜和细胞器等作用,可改善肝脏生化指标。在下列情况下可考虑预防性使用保肝药物,如高危人群、大剂量使用化疗药物、器官移植后长期使用免疫抑制剂、多药联合抗结核治疗的患者。对肝细胞具有多重保护机制的保肝药物可用来预防DILI,如有研究表明,异甘草酸镁具有抗氧化、保护肝细胞、抗细胞凋亡和抗纤维化等作用,用于预防和治疗大剂量化疗急性白血病患者肝损伤具有明显效果,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。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。夏震等^[33]研究显示,化疗前肝功能正常患者化疗后仍保持较好的肝功能,而化疗前存在肝损伤(I级和II级)的两组患者化疗后肝功能仍较正常组差。化疗

同时辅以保肝治疗,能显著降低化疗后肝损伤的发生比例(5.52%比22.65%)。因此,化疗前需仔细了解患者既往肝病病史并检查肝功能情况,化疗中有效预防和治疗化疗引起的DILI对于需要长期多次化疗的血液肿瘤患者具有重要的意义。经适当保肝治疗,特别是对于既往有肝病病史的患者进行预防性的保肝治疗,能够显著降低化疗的风险和不良反应,使大部分患者能够顺利完成化疗,以保证每个疗程的按时、顺利进行。

七、血液病患者DILI的规范化治疗

DILI的基本治疗原则^[34]:①及时停用可疑致肝损伤药物,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;④ALF/SALF等重症患者必要时可考虑紧急肝移植。

(一)停药

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TBIL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TBIL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。为避免贸然停药可能导致原发疾病加重的风险,FDA药物临床试验中的停药标准可供参考(出现下列情况之一):①血清ALT或AST>8倍ULN;②ALT或AST>5倍ULN,持续2周;③ALT或AST>3倍ULN,且TBIL>2倍ULN或PT-INR>1.5;④ALT或AST>3倍ULN,伴疲劳及消化道症状等逐渐加重,和(或)嗜酸粒细胞增多(>5%)。

(二)保肝治疗

保肝药是指具有改善肝脏功能、促进肝细胞再生和(或)增强肝脏解毒功能等作用的药物,其分类尚无统一认识。目前临床使用的保肝药种类繁多,主要有如下几类:

1. 甘草酸类抗炎护肝药:经国家食品药品监督管理总局(CFDA)批准的“异甘草酸镁治疗抗肿瘤药物引起的急性DILI的全国多中心Ⅱ、Ⅲ期临床试验”证实,异甘草酸镁治疗急性DILI疗效优于硫普罗宁,且安全性较高,可缩短肝损伤病程^[35]。2014年异甘草酸镁用于急性DILI的适应证获得CFDA

批准,2015年版中华医学会肝病学分会药物性肝病学组指导编撰的《药物性肝损伤诊治指南》推荐异甘草酸镁用于治疗ALT明显升高的急性肝细胞损伤型或混合型DILI,推荐级别为1A。曹俊杰等^[36]研究结果显示异甘草酸镁联合还原型谷胱甘肽能快速降低血液病患者化疗后肝损伤患者的转氨酶,治疗1周后治疗组ALT、AST均明显下降,且治疗1周后总有效率明显高于对照组。多项实验研究已经表明异甘草酸镁对肝细胞增殖具有明显促进作用,对肝损伤具有良好的治疗作用,还能够改善调节性T细胞的免疫调节功能,HBV携带者联合使用异甘草酸镁及拉米夫定有助于抑制化疗导致HBV的再激活,减轻化疗所致肝损伤程度^[37]。

2. 抗氧化类药物:代表药物主要为水飞蓟素类和双环醇。临床可快速降低ALT、AST,尤其是ALT。研究表明,水飞蓟素可以通过抗氧化和直接抑制各种细胞因子对肝星状细胞的激活达到抗纤维化的作用。水飞蓟素具有解毒及抗病毒作用。双环醇可显著抑制四氯化碳的活性产物氯甲基自由基与肝微粒体蛋白质和脂质的共价结合,有效清除自由基;也能改善CHB、NAFLD及ALD患者的肝组织炎症。

3. 缓解胆汁淤积的药物:牛磺熊去氧胆酸是最新的第三代口服胆汁酸,是熊去氧胆酸(UDCA)的生理活性形式,是一种安全高效的、可取代UDCA的治疗药物。与UDCA相比,其特点是具有更高的安全性和生物利用度,分泌和转运更快,水溶性更好、毒性更低,能更有效地保护肝细胞,但临床应用证据不够充分。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Na⁺-K⁺-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。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。对于胆汁代谢障碍及淤胆型肝损伤可选用腺苷蛋氨酸。

4. 保肝解毒药:代表药物为谷胱甘肽、N-乙酰半胱氨酸(NAC)及硫普罗宁等。适时补充外源性谷胱甘肽可以预防、减轻及终止组织细胞的损伤,改变病理生理过程,还发现具有一定的抗病毒疗效。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-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。

5. 肝细胞膜修复保护剂:代表药物为多烯磷脂酰胆碱。可促进肝细胞的再生,并将中性脂肪和胆固醇转化成容易代谢的形式。还具有减少氧应激与脂质过氧化、抑制肝细胞凋亡、降低炎症反应和抑制肝星状细胞活化、防治肝纤维化等功能,从多个方面保护肝细胞免受损害。

在选用保肝药物时,可考虑以下原则:①简化用药。最好选择1种具有多重作用机制的药物,既能从多条途径保护肝细胞,又具备抗胆汁淤积作用,既不增加肝脏代谢负荷,又不带给患者额外的经济负担。②选择疗效确切的药物。对于抗炎保肝药物应按照循证医学的原则选用,以提高疗效,如甘草酸及其衍生物具有肾上腺皮质激素样作用,可轻度抑制免疫,抗炎保肝,在机体炎症、免疫反应较重时可考虑优先使用。③大多数药物以口服途径用药,但部分药物仅有针剂,部分药物则兼而有之,其中部分药物如甘草酸类两种给药途径有一定差异,故肝功能衰竭时多静脉给药为主,对肝炎突发患者常见静脉滴注后改为口服的序贯治疗。④注重药物安全性。用药期间应定期观察患者的症状、体征和肝功能变化,必要时及时调整用药方案。汤丽娜等^[35]曾比较异甘草酸镁与硫普罗宁治疗抗肿瘤化疗药物导致的DILI的疗效,结果显示异甘草酸镁在综合疗效和生化指标复常率方面均优于硫普罗宁,停化疗药2周内综合有效率达90%以上,ALT、AST的复常率达70%以上。⑤部分药物有一定不良反应,如硫普罗宁可致发热、皮疹等,用于肝功能衰竭患者时尤应谨慎并注意鉴别,以免误判误诊。⑥必要时可考虑联合用药。不同药物其作用机制和作用位点不同,合理搭配可望更好地起到保肝作用。如甘草类制剂和抗氧化剂分别作用于炎症因子产生前、后的各阶段,两药配合使用一方面可减少炎症因子的继续产生,避免肝损伤的继续加重;另一方面可中和已产生的炎症因子,减轻已造成的损害。

对成人药物性ALF和SALF早期,建议尽早选用NAC。视病情可按 $50\sim 150\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 给药,疗程至少3 d。

糖皮质激素应用于DILI的治疗应十分谨慎,需严格掌握适应证,充分权衡治疗获益和可能的风险,宜用于治疗免疫机制介导的DILI。AL-DILI多

对糖皮质激素治疗应答良好,且在停用糖皮质激素后不易复发。

异甘草酸镁可用于治疗ALT明显升高的急性肝细胞损伤型或混合型DILI。

轻-中度肝细胞损伤型和混合型DILI,炎症较重者可试用双环醇和甘草酸制剂(甘草酸二铵肠溶胶囊或复方甘草酸苷等);炎症较轻者,可试用水飞蓟素;胆汁淤积型DILI可选用UDCA或腺苷蛋氨酸(SAMe),但均有待高级别的循证医学证据支持。

(三)ALF的治疗

DILI的内科治疗目的是尽早去除引起ALF的病因、保护未受损伤的肝实质细胞及应用药物促进肝细胞再生。治疗包括停用或少用有肝毒性的药物、必要的基础生命支持、维护水电解质平衡及酸碱平衡、保护肝功能及促进肝细胞再生药物的应用、预防应激性溃疡等并发症的发生。一旦患者发生ALF且经内科治疗不能逆转或预后凶险,应及时行人工肝支持或肝移植治疗。

人工肝支持治疗可以部分弥补肝脏解毒功能,降低患者在等待移植过程和移植后危险期的病死率,能为肝细胞再生赢得时间,其包括血液滤过、血液透析、血浆置换等。虽然人工肝支持治疗DILI可改善其临床症状,但是否能缩短该病的自然进程,还需要大样本的临床试验来证实。

资料显示,美国在1990-2002年,因DILI行肝移植患者占同期肝移植患者的15%。而我国在近10年肝移植技术发展迅速,患者经肝移植后10年生存率可达80%,一般来说亲体移植对治疗最为合适且疗效好,重症DILI导致肝功能衰竭、重度胆汁淤积,可考虑做肝移植。

(四)恶性血液病免疫化疗后肝炎病毒再激活的防治

请参考《淋巴瘤免疫化疗乙型肝炎病毒再激活预防和治疗中国专家共识》^[38]。

八、预后

急性DILI患者大多预后良好。慢性DILI的预后总体上好于组织学类型相似的其他原因所致的慢性肝损伤。胆汁淤积型DILI一般在停药3个月~3年恢复^[39];少数患者病情迁延,最终可出现严重的胆管消失及胆汁淤积性肝硬化,预后不良。药物性ALF/SALF病死率高。

我国人口众多,临床不规范用药较为普遍,医护人员和公众对DILI的认知和警惕性相当欠缺。

目前,用于DILI的管理监测包括以下方法:

1. 在药品说明书中对药物肝毒性给予黑框警示、警告并注明预防措施。

2. 上市后严密监测药物不良反应,在监测和评价过程中充分引入药物警戒理念。我国现已建成拥有34个省级药品不良反应监测中心、20万基层用户和超过660万份个案报告的国家药品不良反应(ADR)监测系统,ADR个案报告可通过基层单位自发上报,为其及时发现和快速应对提供了良好的技术和制度保障^[40]。

3. 遵循临床指南合理用药。控制药物处方量,避免滥用药物,充分注意药物配伍原则和配伍禁忌。

4. 用药期间定期进行肝脏生化指标检测。

5. 加强用药知情同意管理,促使患者对DILI保持警觉。

6. 加强安全用药的公众健康教育,特别是要消除传统中药、天然药、保健品和膳食补充剂等无肝毒性的错误认识。

(执笔:马军)

参加共识讨论的专家:哈尔滨血液病肿瘤研究所(马军);上海交通大学附属瑞金医院(沈志祥、李军民、陈瑜);苏州大学附属第一医院、江苏省血液研究所(吴德沛);浙江大学医学院附属第一医院、浙江大学血液病研究所(金洁);山东大学齐鲁医院(侯明);北京大学人民医院、北京大学血液病研究所(黄晓军、江滨);中国医学科学院血液学研究所、血液病医院(王建祥、秘营昌、邱录贵、李增军);《中华血液学杂志》杂志社(董文革);北京大学肿瘤医院(朱军);福建医科大学附属协和医院(胡建达);广东省人民医院(杜欣);上海交通大学附属仁济医院消化科(茅益民)

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 冯晓霞, 梁海林, 聂苑霞, 等. 药物性肝病发病机制研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2011,14(6):477-479. doi: 10.3969/j.issn.1672-5069.2011.06.040.
- [4] Liang X, Zhang J, Zhu Y, et al. Specific genetic polymorphisms of IL10-592 AA and IL10-819 TT genotypes lead to the key role for inducing docetaxel- induced liver injury in breast cancer patients [J]. Clin Transl Oncol, 2013, 15 (4):331-334. doi: 10.1007/s12094-012-0936-6.
- [5] Li L, Jiang W, Wang J. Clinical analysis of 275 cases of acute drug-induced liver disease[J]. Front Med China, 2007, 1(1):58-61. doi: 10.1007/s11684-007-0012-8.
- [6] Björnsson ES. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Semin Liver Dis, 2014, 34(2):115-122. doi: 10.1055/s-0034-1375953.
- [7] Shen ZX, Chen GQ, Ni JH, et al. Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients[J]. Blood, 1997, 89(9):3354-3360.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 钟玉萍, 陈世伦, 李新, 等. 硼替佐米为主的化疗方案治疗60例多发性骨髓瘤患者的临床分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2009, 17(1):214-217.
- [12] 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.
- [13] Hayashi PH, Fontana RJ. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury[J]. Semin Liver Dis, 2014, 34(2):134-144. doi: 10.1055/s-0034-1375955.
- [14] Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests [J]. Gastroenterology, 2002,123(4):1367-1384.
- [15] Gao H, Li N, Wang JY, et al. Definitive diagnosis of hepatic sinusoidal obstruction syndrome induced by pyrrolizidine alkaloids[J]. J Dig Dis, 2012, 13(1):33-39. doi: 10.1111/j.1751-2980.2011.00552.x.
- [16] Fontana RJ, Hayashi PH, Gu J, et al. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset [J]. Gastroenterology, 2014,147(1):96-108.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2014.03.045.
- [17] Vuppalanchi R, Liangpunsakul S, Chalasani N. Etiology of new-onset jaundice: how often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the United States? [J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102(3):558-562; quiz 693. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.01019.x.
- [18] Makar GA, Weiner MG, Kimmel SE, et al. Incidence and prevalence of abnormal liver associated enzymes in patients with atrial fibrillation in a routine clinical care population [J].

- Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2008, 17(1):43-51. doi: 10.1002/pds.1514.
- [19] Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury [J]. Clin Pharmacol Ther, 2011, 89 (6):806- 815. doi: 10.1038/clpt.2011.58.
- [20] 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.
- [21] Hayashi PH. Causality assessment in drug-induced liver injury [J]. Semin Liver Dis, 2009, 29 (4):348- 356. doi: 10.1055/s-0029-1240003.
- [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] 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.
- [24] 滝川一, 恩地森一, 高森頼雪. DDW-J2004 ワークショップ薬物性肝障害診断基準の案 [J]. 肝臓, 2005, 46(2):85-90.
- [25] 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. doi: 10.3760/j.issn:0254-1432.2007.11.016.
- [26] Rockey DC, Seeff LB, Rochon J, et al. Causality assessment in drug- induced liver injury using a structured expert opinion process: comparison to the Roussel-Uclaf causality assessment method [J]. Hepatology, 2010, 51 (6):2117-2126. doi: 10.1002/hep.23577.
- [27] Fontana RJ, Watkins PB, Bonkovsky HL, et al. Drug- Induced Liver Injury Network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct [J]. Drug Saf, 2009, 32(1):55-68.
- [28] Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug- induced liver injury: summary of a clinical research workshop [J]. Hepatology, 2010, 52(2):730-742. doi: 10.1002/hep.23696.
- [29] Palmore TN, Shah NL, Loomba R, et al. Reactivation of hepatitis B with reappearance of hepatitis B surface antigen after chemotherapy and immunosuppression [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2009, 7 (10):1130- 1137. doi: 10.1016/j.cgh.2009.06.027.
- [30] Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE, et al. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury [J]. Hepatology, 2011, 54 (3): 931-939. doi: 10.1002/hep.24481.
- [31] Miao Q, Bian Z, Tang R, et al. Emperipolesis mediated by CD8 T cells is a characteristic histopathologic feature of autoimmune hepatitis [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2015, 48 (2-3):226-235. doi: 10.1007/s12016-014-8432-0.
- [32] Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis [J]. Hepatology, 2010, 51(6):2040-2048. doi: 10.1002/hep.23588.
- [33] 夏震, 陈秋生. 恶性血液肿瘤患者化疗治疗相关肝损伤防治现状 [J]. 内科理论与实践, 2015, 10(5):364-366. doi: 10.16138/j.1673-6087.2015.05.011.
- [34] Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity [J]. N Engl J Med, 2006, 354(7):731-739. doi: 10.1056/NEJMr052270.
- [35] 汤丽娜, 林峰, 沈赞, 等. 异甘草酸镁治疗抗肿瘤药物引起的急性药物性肝损伤的Ⅲ期临床试验 [J]. 肿瘤, 2012, 32(9):738-743. doi: 10.3781/j.issn.1000-7431.2012.09.012.
- [36] 曹俊杰, 裴仁治, 马俊霞, 等. 异甘草酸镁联合还原型谷胱甘肽治疗血液病患者化疗后药物性肝损害临床观察 [J]. 中国药物与临床, 2012, 12(1):105-106.
- [37] 肖蓉. 异甘草酸镁联合拉米夫定防治 HBsAg 阳性的恶性血液病患者化疗后肝功能损伤的临床研究 [J]. 现代预防医学, 2011, 38(24):5147-5148,5153.
- [38] 中国临床肿瘤学会, 中华医学会血液学分会, 中国医师协会肿瘤医师考核委员会, 中国抗淋巴瘤联盟. 淋巴瘤免疫化疗乙型肝炎病毒再激活预防和治疗中国专家共识 [J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(1): 32-38.
- [39] Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, et al. Drug- induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10- year period [J]. Gastroenterology, 2005, 129(2):512-521. doi: 10.1016/j.gastro.2005.05.006.
- [40] Zhang L, Wong LY, He Y, et al. Pharmacovigilance in China: current situation, successes and challenges [J]. Drug Saf, 2014, 37(10):765-770. doi: 10.1007/s40264-014-0222-3.

(收稿日期:2016-04-05)

(本文编辑:王叶青)