

抗炎保肝药物治疗药物性肝损伤获证

水飞蓟宾磷脂复合物 专注靶点 平稳降酶

▲ 天津天士力医药商业有限公司 允慧



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、保健品、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝损伤。

我国目前报道的 DILI 发病率主要来自相关医疗机构的住院或门诊患者, 其中急性 DILI 约占急性肝损伤住院比例的 20%, 由于缺乏面向普通人群的大规模 DILI 流行病学数据, 尚不清楚 DILI 在人群中的确切发病率。

我国人口基数庞大, 临床药物种类繁多, 人群不规范用药较为普遍, 医务人员和公众对药物安全性问题和 DILI 的认知尚不够, 因此 DILI 发病率有逐年升高趋势。又由于各地药物种类、用药习惯(剂量和疗程)、药物不良反应报告执行力的差异及不同地区、种族及不同人群药物代谢酶的基因多态性等, 使得 DILI 的种类和发病率也可能存在地区差异。

药物性肝损伤发病机制

DILI 的发病机制复杂,往往是多种机制先后或共同作用的结果,迄今尚未充分阐明,通常可概括为药物的直接肝毒性和特异质性肝毒性作用。

特异质性肝毒性的发病机制是近年的研究热点。药物代谢酶系（细胞色素 P450 等 I 相代谢酶系和多种 II 相代谢酶系）、跨膜转运蛋白及溶质转运蛋白的基因多态性可导致这些酶或转运蛋白功能异常，而人类白细胞抗原的基因多态性可导致对某些药物较易产生适应性免疫应答，这些基因多态性及其表现遗传特点可增加宿主对 DILI 的易感性。

I 相反反应 将药物进行水解、氧化、还原,产生代谢产物,主要的代谢酶是细胞色素 P450(CYP), CYP_{1A2}、CYP_{2A6}、CYP_{2D6} 及 CYP_{3A4} 等都是和 DILI 相关的关键性氧化酶,其中 CYP_{3A4} 不仅参与药物代谢,也是毒物前体成分的催化剂。

II 相反反应 代谢产物与转移酶结合成新的化合物,通过尿液或胆汁排出体外,而当大剂量药物摄入,转移酶数量供给不足,代谢产物的蓄积对肝细胞直接打击,如此形成的肝毒素通常呈剂量和时间依赖性,且易受外界环境因素影响,是可重复的过程。药物代谢酶已成为与 DILI 相关的分子研究

的主要目标。

谷胱甘肽 S 转移酶 (GST) 是重要的代谢酶之一, GST 在肝细胞溶质中具有高浓度, 可以通过催化谷胱甘肽 (GSH) 与肝脏中活性代谢物的结合来降低毒性并促进尿液排泄。当肝脏严重损伤时, GST 和 GSH 将从肝细胞质中释放到血浆中, 导致肝细胞质中 GST 活性降低。因此, GST 的基因调控对 GSH 代谢具有决定性作用, 临床上对肝组织中 GST 活性水平的监测可能是诊断 DILI 的潜在策略。

除此之外,尿核苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(UGT)作为Ⅱ相反应中另外一个重要的转移酶,是一大类能催化葡萄糖醛酸与亲核底物结合的酶家族,主要存在于肝脏,与微粒体膜相结合,催化肝脏生物转化作用Ⅱ相反应中葡萄糖醛酸结合反应,多项研究表示基因UGT_{1A0}、UGT147与DILI发病具有显著相关性。

药物及其代谢产物可活化多种死亡信号通路,促进细胞凋亡、坏死和自噬性死亡的发生,适应性免疫攻击可能是 DILI 的最后共同事件。

炎症应答主要是与免疫激活及一系列相关细胞和分子事件的组合，炎症和药物暴露的相互作用是DILI 发病机制的重要假说之一。

药物性肝损伤临床类型

DILI 损伤的靶细胞
主要是肝细胞、胆管上皮细胞、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。

基于发病机制分为固有型和特异质型 特异质型又分为免疫特异质性和遗传特异质性。免疫特异质性 DILI 有两种表现: (1) 超敏性, 通常起病较快 (用药后 1~6 周), 临床表现为发热、皮疹、嗜酸性粒细胞增多等, 再次用药可快速导致肝损伤; (2) 药物诱发的自身免疫性损伤, 发生缓慢, 体内可能出现多种自身抗体, 可表现为类似原发性胆汁性胆管炎和原发性硬化性胆管炎等自身免疫性肝病, 多无发热、皮疹、嗜酸性粒细胞增多等表现。

遗传特异质性 DILI
通常无免疫反应特征，
起病缓慢（最晚可达 1
年），再次用药未必快
速导致肝损伤。

基于病程分为急性
DILI 和慢性 DILI 慢性
DILI 定义为: DILI 发生
6 个月后, 谷丙转氨酶

(ALT)、谷草转氨酶 (AST)、血清碱性磷酸酶 (ALP) 及总胆红素 (TBIL) 仍持续异常或存在门静脉高压或存在慢性肝损伤的影像学和组织学证据。

临床上,急性DILI占绝大多数,其中6%~20%可发展为慢性。研究显示,急性DILI发病3个月后,约42%的患者仍存在肝脏生化指标异常;随访1年后约17%的患者仍存在生化指标异常。胆汁淤积型DILI更易进展为慢性DILI。

基于受损靶细胞类型分为肝细胞损伤型、胆汁瘀积型、混合型和肝血管损伤型。由国际医学组织理事会初步建立、后经修订的基于受损靶细胞类型分类的前3种DILI的判断标准为：(1)肝细胞损伤型：ALT ≥ 3 正常值上限 (ULN) 且 $R \geq 5$ ；(2)胆汁瘀积型：ALP ≥ 2 ULN 且 $R \leq 2$ ；(3)混合型：ALT ≥ 3 ULN、ALP ≥ 2 ULN 且 $2 \leq R \leq 5$ 。若 ALT 和 ALP 达不到上述标准，则称为“肝脏生化学检查异常”。

药物性肝损伤临床表现

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 日, 长达数月。多数患者可无明显症状, 仅有血清 ALT、AST 及 ALP 等肝脏生化指标不同程度的升高。部分患者可有乏力、食欲减退、厌油等消化道症状。瘀胆明显者可有全身皮肤黄染、大便颜色变浅和瘙痒等。

皮疹、嗜酸性粒细胞增多，甚至关节酸痛等过敏表现，还可伴有其他肝外器官损伤的表现，病情严重者可出现急性肝衰竭或亚急性肝衰竭。

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、慢性肝内胆淤积和胆管消失综合征等,少数患者还可出现肝脏肿瘤等。

药物性肝损伤严重程度分级

目前国际上通常将急性 DILI 的严重程度分为 1~5 级。美国 DILIN

前瞻性研究对其进一步数据化,结合我国肝衰竭指南,对分级略作修正。

0级	无肝损伤 患者对暴露药物可耐受,无肝毒性反应。
1级	轻度肝损伤 血清 ALT 和 (或) ALP 呈可恢复性升高, TBIL < 2.5 ULN (2.5 mg/dl) 且 INR < 1.5。多数患者可适应,可有或无乏力、虚弱、恶心、厌食、右上腹痛、黄疸、瘙痒等症状。
2级	中度肝损伤 血清 ALT 和 (或) ALP 升高, TBIL $\geq$ 2.5 ULN 或虽无 TBIL 升高但 INR $\geq$ 1.5, 上述症状可有加重。
3级	重度肝损伤 血清 ALT 和 (或) ALP 升高, TBIL $\geq$ 5 ULN, 伴或不伴 INR $\geq$ 1.5, 患者症状进一步加重, 需住院治疗或住院时间延长。
4级	急性肝衰竭 血清 ALT 和 (或) ALP 水平升高, TBIL $\geq$ 10 ULN 或每日上升 $\geq$ 1.0 mg/dl, INR $\geq$ 2.0 或凝血酶原活动度 <40%, 可同时出现: (1) 腹水或肝性脑病; 或 (2) 与 DILI 相关的其他器官功能衰竭。
5级	致命 因 DILI 死亡或需接受肝移植才能存活。

水飞蓟宾磷脂复合物是临床常用的抗炎保肝治疗药物,该药物通过与肝细胞膜蛋白结合,能够稳定肝细胞膜,保护肝酶系统;通过捕获肝细胞内游离氧自由基,阻止线粒体被氧化,防止受损蛋白质氧化及抑制中性粒细胞的超氧阴离子释放等途径,起到抗氧化作用;可降低多种前炎症因子水平,达到抗炎效果;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,实现抗纤维化的作用;可降低肝脏内甘油三酯含量和血清甘油三酯、总胆固醇水平,并改善肝脏的脂肪变和气球样变。

水飞蓟宾磷脂复合物为临床中 DILI 患者带来更安全平稳的降酶疗效。

