

论 著

# 药物性肝损伤患者的临床特点及CT影像学表现分析

1. 解放军第一五二中心医院感染科  
(河南 平顶山 467000)

2. 郑州大学第五附属医院体检科  
(河南 郑州 450000)

赵向前<sup>1</sup> 董菁<sup>2</sup>

**【摘要】目的** 分析85例药物性肝损伤(DILI)患者的临床特点及CT影像学表现, 以期为临床预防、诊治提供参考。**方法** 全部病例资料来源于2010年1月至2018年7月我院确诊的DILI患者, 共计85例, 对所有患者性别、年龄、病史、用药史、临床特征、临床分型及肝功能生化指标、CT检查结果等进行回顾性分析。**结果** 本组患者男女比例为1:1.18, 以41~60岁年龄段居多, 占73.75%; 临床表现以纳差、乏力、上腹部不适、食欲下降最为常见。DILI患者中, 三种以上联合用药占比最高, 其次为中药、抗生素类药、抗病毒药、非甾体抗炎药。DILI临床分型以肝细胞型为主, 其次为胆汁淤积型, 混合型最少。肝细胞型DILI混合型丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平明显高于胆汁淤积型( $P < 0.05$ ), 三种分型谷氨酰转氨酶(GGT)无明显差异( $P > 0.05$ )。CT显示DILI类型以弥漫性肝损伤、局灶性肝损伤为主, 分别占52.94%、43.53%, 多灶性肝损伤较少见, 仅占3.53%; 三者CT值依次为31~42Hu、41~49Hu、45~51Hu, CT依次显示为肝实质密度降低、多发小片状低密度病灶、多灶性低密度斑片影。**结论** ①DILI可发生于各年龄段人群, 临床表现无特异性, 引起DILI的药物种类繁多, 故临床使用药物治疗疾病时应注重用药安全; ②DILI临床分型多为肝细胞损伤型, CT影像表现具有一定特征, 对临床诊断有一定参考价值。

**【关键词】** 药物性肝损伤; 临床特点; CT; 影像学表现

**【中图分类号】** R57; R73

**【文献标识码】** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1672-5131.2019.03.026

通讯作者: 赵向前

# Clinical Features and CT Imaging Findings of Drug-induced Liver Injury

ZHAO Xiang-qian, DONG Jing. Department of Infectious Disease, The First 52 Central Hospital of PLA, Pingdingshan 467000, Henan Province, China

**[Abstract] Objective** To analyze the clinical features and CT imaging findings of 85 patients with drug-induced liver injury (DILI) to provide references for clinical prevention, diagnosis and treatment. **Methods** A total of 85 patients with DILI diagnosed in the hospital from January 2010 to July 2018 were included in the study. Gender, age, medical history, medication history, clinical features, clinical classification, biochemical indicators of liver function and CT findings were analyzed retrospectively. **Results** The ratio of male to female in this study was 1:1.18, and most patients were between 41 and 60 years old, accounting for 73.75%. The most common clinical manifestations included poor appetite, fatigue, upper abdominal discomfort and loss of appetite. Among the patients with DILI, the proportion of three or more combined medication was the highest, followed by traditional Chinese medicines, antibiotics, antiviral drugs and non-steroidal anti-inflammatory drugs. The main clinical type of DILI was hepatocyte type, followed by cholestasis type and the mixed type. The levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in hepatocyte type and mixed type were significantly higher than those in cholestasis type ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference in the level of glutamyl transferase (GGT) among the three types ( $P > 0.05$ ). CT showed that main types of DILI were diffuse liver injury and focal liver injury, accounting for 52.94% and 43.53%, respectively. Multifocal liver injury was rare, accounting for only 3.53%. The CT number of the them were 31~42Hu, 41~49Hu and 45~51Hu, respectively. CT showed decreased liver parenchyma density, multiple small patchy low-density lesions and multifocal low-density patchy shadow. **Conclusion** DILI occur in all ages, and the clinical manifestations are not specific. The drugs causing DILI are various. Therefore, clinical use of drugs should focus on medication safety when treating diseases. The main clinical type of DILI is hepatocyte injury, and the CT image is characteristic, which is of certain reference value for clinical diagnosis.

**[Key words]** Drug-induced Liver Injury; Clinical Features; CT; Imaging Findings

世界范围内, 药物性肝损伤(Drug-induced liver injury, DILI)是药物研发被迫中断与上市药物撤市的重要原因<sup>[1]</sup>。药物性肝损伤作为临床常见的最严重的药物不良反应之一, 近年来, 国内DILI的发病率随着制药技术的不断提升、新药的不断问世及人们健康观念的变化, 所报道的发病率逐年上升<sup>[2]</sup>。既往报道<sup>[3-4]</sup>显示, DILI占有所有药物不良反应的10%~15%, 其中有10%的急性DILI患者可进展为严重肝病或暴发性肝衰竭, 甚至可危及生命。由于DILI的临床表现与病理特征均缺乏特异性, 与急、慢性肝病具有相似性, 加之尚无简便、客观、敏感的诊断指标, 亦缺乏特效治疗方法, 总结与分析DILI的发病特点、致病原因及影像学表现对早期发现、早期诊断及早期治疗DILI具有重要的临床意义。本研究回顾性分析我院2010年1月至2018年7月确诊的85例DILI患者的各项资料, 分析其临床特点及CT影像学表现, 以期为临床预防、诊治提供借鉴。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 收集2010年1月至2018年7月我院确诊的85例

DILI患者的各项资料,其中男39例,女46例,年龄23~77岁,平均(46.92±11.07)岁,发病至CT检查间隔时间4~15d,平均(7.45±1.33)d。病例纳入标准:①年龄≥20岁;②经病理检查确诊肝损伤,具有肝损伤的症状、体征和临床表现,发病前均有明确的服药史,药物性肝损伤Maria评分≥14分;③实验室检查及CT等辅助检查结果详细完整。排除标准:①确诊的病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、脂肪性肝炎及酒精性肝炎;②因自身免疫性肝病、胆道梗阻、代谢性肝病及肝癌等导致的肝损伤;③有饮酒习惯或爱好者,即乙醇摄入量≥140g/周(男性)或70g/周(女性);④合并有严重感染、肿瘤、心脑血管并发症及酮症酸中毒未纠正期等急或慢性疾病;⑤合并精神疾病或认知功能障碍;⑥临床各项临床资料、检查资料不完善。

### 1.2 分析方法

对所有患者性别、年龄、病史、用药史、临床特征、临床分型及肝功能生化指标、CT检查结果等进行回顾性分析。

#### 1.2.1 肝功能生化指标检测及临床分型:

采集患者空腹12h后晨肘静脉血5mL,室温下3000min离心5min,取上层血清标本。以全自动生化分析仪检测相关肝功能生化指标水平,包括丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷氨酰转移酶( $\gamma$ -Glutamyl Transferase, GGT)。结合肝功能生化指标水平,参考国际医学科学组织委员会(Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS)标准确立的DILI临床分型<sup>[5]</sup>,将患

者分为3型,即肝细胞型、胆汁淤积型及混合型。

1.2.2 CT检查:嘱患者于平静状态屏气行CT上腹部扫描,仪器为飞利浦Brilliance 64排螺旋CT机,部分患者平扫胸部可见肝实质密度异常;均行CT增强扫描,参数设置为120kv管电压,300mA管电流,5mm层厚与层距,并静脉注射造影剂碘海醇80~100mL(注速2~3mL/s),动脉期在注药后第20~25s,注药后50~70s、90~120s分别为门静脉期、延迟期。由放射科2名医师共同分析所获取的CT图像。

### 1.3 统计学方法

选用统计学软件SPSS19.0分析和处理,其中计数资料采取率(%)表示;计量资料采取( $\bar{x} \pm s$ )表示,不同临床分型患者肝功能生化指标水平对比进行独立t值检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者的一般情况及临床表现

85例DILI患者中男39例,

女46例,男女比例为1:1.18;年龄23~77岁,以41~50岁、51~60岁年龄段居多,共占73.75%;见表1。85例DILI患者中均有明显体征、症状,以纳差、乏力、上腹部不适、食欲下降最为常见。见表2。

### 2.2 引起DILI的药物分类及名称分布

85例DILI患者中,三种以上联合用药占比最高,达24.71%,其次为中药、抗生素类药、抗病毒药、非甾体抗炎药,分别占20.00%、15.29%、14.12%、9.41%。见表3。

### 2.3 肝功能生化指标水平及临床分型

85例DILI患者以肝细胞型为主,占63.53%;其次为胆汁淤积型,占29.41%;混合型最少,仅占7.06%。肝细胞型、混合型ALT、AST水平明显高于胆汁淤积型(P<0.05),三种分型GGT比较无明显差异(P>0.05)。见表4。

### 2.4 DILI患者的CT表现

85例患者CT显示DILI类型以弥漫性肝损伤、局灶性肝损伤为主,分别占52.94%、43.53%,多灶性肝

表1 85例DILI患者的性别、年龄分布[n(%)]

年龄(岁)	男	女	合计
≤30	1(1.18)	3(3.53)	4(4.71)
31-40	3(3.53)	4(4.71)	7(8.24)
41-50	12(14.12)	15(17.65)	27(31.76)
51-60	16(18.82)	16(18.82)	32(37.65)
61-70	4(4.71)	6(7.06)	10(11.76)
>70	3(3.53)	2(2.35)	5(5.88)
合计	39(45.88)	46(54.12)	85(100.00)

表2 85例DILI患者的临床表现[n(%)]

临床体征、症状	例数	百分比
纳差	37	43.53
乏力	32	37.65
上腹部不适	29	34.12
食欲下降	26	30.59
恶心	13	15.29
腹泻	13	15.29
发热	9	10.59
皮疹	4	4.71
双下肢水肿	2	2.35
尿黄	2	2.35

表3 引起DILI的药物分类及名称分布[n (%)]

药物分类	例数	百分比	常见药品名称
联合用药	21	24.71	三种以上药物联用
中药	17	20.00	百乐眠胶囊、雷公藤、复方甘草酸苷、藏红花、金蝉止痒颗粒、乌灵胶囊等
抗生素类药	13	15.29	头孢拉定、头孢地嗪、克拉霉素缓释片、左氧氟沙星、替硝唑等
抗病毒药	12	14.12	拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦、替诺福韦酯、替比夫定、阿昔洛韦等
非甾体抗炎药	8	9.41	芬必得、氨加黄敏胶囊、阿司匹林、美洛昔康、酚麻美敏、氟比洛芬酯等
抗结核药	5	5.88	异烟肼、利福平、吡嗪酰胺
内分泌及代谢类用药	4	4.71	多烯磷脂酰胆碱、熊去氧胆酸、生长抑素、促肝细胞生长素
免疫抑制及激素类用药	2	2.35	盐酸西替利嗪、甲泼尼龙
抗肿瘤药	2	2.35	顺铂、吉西他滨
保健品	1	1.18	鱼油胶囊
合计	85	100.00	-

表4 肝功能生化指标水平及临床分型[n (%),  $\bar{x} \pm s$ ]

组别	例数	ALT (U/L)	AST (U/L)	GGT (U/L)
肝细胞型	54 (63.53)	646.28 ± 117.13	507.70 ± 108.84	194.23 ± 48.60
胆汁淤积型	25 (29.41)	93.69 ± 20.11 ▲	296.68 ± 56.20 ▲	206.18 ± 50.32
混合型	6 (7.06)	634.50 ± 103.70	485.25 ± 99.47	202.29 ± 51.72

注:与胆汁淤积型相比, ▲P &lt; 0.05

表5 DILI患者的CT表现[n (%)]

DILI类型	例数	CT值 (Hu)	CT表现
弥漫性肝损伤	45 (52.94)	31-42	肝脏形态肿胀、肝实质密度降低, 血管正常, 无血管影走行, 伴有腹水, 动脉期轻微斑片影强化
局灶性肝损伤	37 (43.53)	41-49	局灶不规则小片影降低, 肝实质密度不均, 可见小片状或略低密度病灶, 动脉期轻微强化, 静脉期密度略高
多灶性肝损伤	3 (3.53)	45-51	可见多灶性低密度斑片影, 动脉期轻微异常不均匀强化, 静脉期低密度, 延迟期强化不均匀
合计	85 (100.00)	-	-



图1为弥漫性肝损伤示例, CT平扫可见肝实质密度降低; 图2为局灶性肝损伤示例, CT平扫显示肝右叶多发小片状低密度病灶; 图3为多灶性肝损伤示例, CT平扫可见多灶性低密度斑片影。

损伤较少见, 仅占3.53%。见表5, 图1-3。

### 3 讨论

本研究分析结果显示, 85例DILI患者中男39例, 女46例, 男女比例为1:1.18; 年龄23~77岁, 以41~50岁、51~60岁年龄段居多, 共占73.75%。反映出DILI患者以女性偏多, 推测其与女性性激素水平有关。Soldin<sup>[6]</sup>

等认为雌激素与孕激素均可一定程度增加肝酶活性, 继而可增加药物积累风险或减少药物清除。同时, 发病年龄以中年人居多, 可能与中年罹患疾病概率大、用药机会较多有关。李俊<sup>[7]</sup>等的研究显示DILI发病更倾向于中老年人群, 认为体内药物代谢的酶系总活性随着年龄的增长而降低, 肝脏血流量也随之减少, 药物代谢功能明显减退。与本文结果有所差异, 可能为本研究入选样本

量有限, 或受患者个体用药差异的影响, DILI患者中>60岁人群占比并不高。虽然本组入院患者均有明显的症状、体征, 以纳差、乏力、上腹部不适、食欲下降最为常见, 但其临床表现与其它肝脏疾病如病毒性肝炎引起的症状、体征即为类似, 尤其是慢性乙型肝炎发作时的常见症状包括纳差、乏力、上腹部不适等<sup>[8]</sup>。即使是本研究统计较为少见发热、皮疹、双下肢水肿等症状, 也明显缺乏特异性, 甚至最初就诊时有数例患者中误诊为消化道症状发病。因此, DILI若仅仅依赖于患者的临床表现误诊率高。

就引起DILI的药物而言, 本研究85例DILI患者中, 三种以上联合用药占比最高, 达24.71%,

其次为中药、抗生素类药、抗病毒药、非甾体抗炎药,分别占20.00%、15.29%、14.12%、9.41%。目前,临床已有众多报道<sup>[9-10]</sup>指出,联合用药不仅可能引起DILI,而且可导致DILI加重,一方面与单药的药理毒性有关,另一方面与多种药物间的相互作用有关。对于中药治疗引起的DILI虽然机制尚未完全阐明,但其原因已明确包括:中药及中成药成分复杂,临床药物毒理试验不足;且各种中药炮制和制剂技术参差不齐,中药服用周期长;国人对中药的认识不足,如何首乌、藏红花通常被认为无毒,部分患者随意服用易引发肝损伤等<sup>[11]</sup>。除了上述类别的药物以外,本研究还涉及抗结核药、内分泌及代谢类用药、免疫抑制及激素类用药、抗肿瘤药、保健品等,可见引起DILI的药物种类繁多,临床使用药物治疗疾病时应注重用药安全,患者应定期复查肝功能相关生化指标,且应避免长期、大量、重复给药,对中老年患者尤其应慎重选择用药类别。本研究还显示DILI临床分型以肝细胞型为主,占63.53%;其次为胆汁淤积型,占29.41%;混合型最少,仅占7.06%。肝细胞型、混合型ALT、AST水平明显高于胆汁淤积型,三种分型GGT比较无明显差异。提示DILI患者的肝功能损伤普遍较为明显,与Ahmad<sup>[12]</sup>等、徐曾丽<sup>[13]</sup>等的报道一致,但值得关注的是,目前DILI临床分型标准仅与ALT和ALP有关,而与临床症状、GGT是否异常等无关,显示DILI临床分型反映肝功能损伤及病理损伤程度存在一定局限性。

影像学方面,本研究85例患者均接受CT平扫与增强扫描,结果发现DILI的影像学类型以弥漫性肝损伤、局灶性肝损伤为主,分别

占52.94%、43.53%,多灶性肝损伤较少见,仅占3.53%;与宋文艳<sup>[14]</sup>等的早期研究结果类似。弥漫性肝损伤、局灶性肝损伤、多灶性肝损伤CT值依次增高,平扫依次显示肝实质密度降低、多发小片状低密度病灶、多灶性低密度斑片影,动脉期、门静脉期、延迟期分别呈现不同的特点。牛敬莲<sup>[15]</sup>等的研究显示DILI患者CT征象如增强动脉期轻度强化、延迟期肝实质强化不均匀可能与肝细胞坏死、周围肝小静脉受到侵犯、肝实质灌注异常等有关。因此我们认为CT影像表现具有一定的特征性,对临床DILI的诊断有一定参考价值,然而,由于不同患者应用的药物种类、发病时间及机体免疫力差异等不同,加之肝损伤组织病理学的多样性,DILI的CT影像表现特异性不突出,故有学者建议考虑结合MRI检查结果进一步诊断。总之,DILI的影像学表现仍有待进一步分析。

综上所述,DILI可发生于各年龄段人群,临床表现无特异性,引起DILI的药物种类繁多,故临床使用药物治疗疾病时应注重用药安全;DILI临床分型多为肝细胞损伤型,CT影像表现具有一定特征,对临床诊断有一定参考价值。

### 参考文献

[1] Bergamo C, Germani G, Bizzaro D, et al. Presentation and outcome in patients with drug induced liver injury: A three-year experience[J]. *Digestive & Liver Disease*, 2016, 48(1): e53.

[2] 于歆, 李晓冰, 何晓静, 等. 药物性肝损伤的机制[J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(10): 895-899.

[3] Licata A. Adverse drug reactions and organ damage: The liver. [J]. *European Journal of Internal Medicine*, 2016, 28(1): 9-16.

[4] Tanvir H, Eizaburo S, Hayashi P. H. Drug-Induced Liver Injury: Pattern Recognition and Future Directions [J]. *Gut & Liver*, 2016, 10(1): 27-36.

[5] Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting [J]. *Journal of Hepatology*, 1990, 11(2): 272-276.

[6] Soldin O P, Chung S H, Mattison D R. Sex differences in drug disposition [J]. *Biomed Research International*, 2011, 2011(5): 187103.

[7] 李俊, 黄绍萍, 陆基华, 等. 药物性肝损伤临床特点及致病药物回顾性分析 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2016, 25(2): 164-167.

[8] 鲍丽彦, 黄建新, 陈丹, 等. 血液科住院患者慢性乙型肝炎感染状况研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(11): 2495-2497.

[9] 黄春洋, 刘燕敏, 黄云丽, 等. 药物性肝损伤患者伴自身免疫现象的临床特点分析 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(8): 1303-1306.

[10] 王书杰, 王沛, 李晓天, 等. 药物性肝损伤的代谢、遗传学机制 [J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(7): 898-902.

[11] 闫蓉, 宋政军. 95例药物性肝损伤的临床特点与预后 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(6): 1242-1247.

[12] 徐曾丽, 高敏, 郭春霞, 等. 药物性肝损伤临床分型特点及其与肝组织学改变的关系 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(5): 924-927.

[13] Ahmad J, Bach N, Bansal M, et al. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(7): 1340-1352.

[14] 宋文艳, 赵大伟, 陈煜, 等. 药物性肝损伤的多层螺旋CT影像表现 [J]. *中华放射学杂志*, 2010, 44(11): 1171-1175.

[15] 牛敬莲, 邢卫红, 崔书彦, 等. 药物性肝损伤患者CT表现及病理基础 [J]. *河北医药*, 2014, 36(22): 3440-3442.

(本文编辑: 谢婷婷)

【收稿日期】2018-09-06