

# 中草药致药物性肝损害的临床特点与病理分析

郑俊福 刘晖 丁惠国

**【摘要】** 目的 以西药为对照,分析中草药致药物性肝炎的临床与病理特点。方法 回顾性分析临床诊断药物性肝损害 66 例,男 29 例,女 37 例,年龄 8~65 岁。全部患者经肝脏穿刺活检病理学诊断,肝组织细胞角蛋白(CK)、HBsAg 免疫组织化学染色,记录用药史及肝脏生化指标。结果 药物性肝损害中草药(包括中成药)所致 32 例,占 48.5%;中西药合用所致 7 例,药物种类以治疗月经失调、骨关节病及皮肤病为主,占 43.8%;西药所致 27 例,占 40.9%,以解热镇痛药、抗精神病药、抗生素为主,占 74%。致药物性肝损害以肝细胞型为主,中草药占 56.3%,西药占 51.9%。中、西药引起的肝损害临床类型及临床表现差异无统计学意义。免疫组化显示,CK 阳性 21 例(31.8%),全部病例肝组织 HBsAg 为阴性。结论 中草药是近年来导致药物性肝损害的重要原因,临床特点及肝脏病理与西药相似,要高度重视中草药的安全性。

**【关键词】** 肝炎,慢性,药物性; 中草药; 病理学,临床

**Analysis of clinical and pathological characteristics in Chinese herbal drug-induced hepatitis patients** ZHENG Jun-fu, LIU Hui, DING Hui-guo. Department of Hepatology and Gastroenterology, and Pathology, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: DING Hui-guo, Email: dinghuiguo@medmail.com.cn

**【Abstract】** **Objective** To analyse the clinical and pathological characteristics in Chinese herbal drug-induced hepatitis patients. **Methods** Sixty-six drug-induced hepatic patients were retrospectively analysed. Male/female was 29/37, the average age was 41.27 years old. All patients were received liver biopsy for pathological diagnosis, immunohistochemistry staining for CK and HBsAg. The detailed clinical data, including drug history, liver biochemical data were recorded. **Results** Chinese herbal medicine (including proprietary)-induced hepatic patients was 32, accounting for 48.5%. 7 cases had combination of Chinese and Western medicines. Major drugs were for treatment menstrual disorders, bone and joint diseases and skin diseases, accounting for 43.8%. Western drug-induced hepatic patients was 27, accounting for 40.9%. Major were anti-inflammatory, anti-psychotics drugs, antibiotics, accounting for 74%. The type of liver cell injury was more common in Chinese herbal drug-induced hepatitis, accounting for 56%, similarity with western drug-induced hepatitis (51.8%). Immunohistochemistry staining showed CK-positive in 21 cases (31.8%), all cases of liver tissue HBsAg was negative. **Conclusions** Chinese herbal drug-induced hepatitis is the main cause of drug-induced liver disease. No difference in clinical and pathological characteristics between Chinese herbal and western drug-induced liver injury are observed. safety of Chinese herbal drug should be cautious in clinical setting.

**【Key words】** Hepatitis, chronic, drug-induced; Drugs, chinese herba; Pathology, clinical

肝脏是体内药物代谢的主要器官,由于人群的遗传背景和体质性差异,加上不合理及滥用药物,药物性肝损害的风险不可避免,而且也很难预测<sup>[1-2]</sup>。为了解中草药致药物性肝损害的临床特点,本研究回顾性分析了 2003 年 4 月至 2009 年 4 月北京佑安医院临床诊断的药物性肝损害 66 例临床及肝脏病理特点。

## 资料与方法

1. 一般资料:本组 66 例,其中男 29 例,女 37 例,年龄 8~65 岁,平均(41.27±12.70)岁,详细记录用药史及肝脏生化指标。药物性肝损害临床诊断标准<sup>[3-4]</sup>:(1)有明确的用药史,用药后 1~4 周内出现肝损害表

现;(2)初发症状可有发热、皮疹、瘙痒等过敏征象;(3)末梢血细胞分类嗜酸粒细胞超过6%;(4)具有肝内胆汁淤积或肝实质细胞损害的病理特点;(5)各种病毒性肝炎的血清学标记物均阴性(甲、乙、丙、戊型肝炎病毒,巨细胞病毒,EB病毒);(6)有药物性肝损害,再次给予相同药物后可诱发;(7)不符合自身免疫性肝炎的诊断标准。具有上述(1),再加上(2)~(7)中的任何2条,即诊断为药物性肝损害。

2. 药物性肝损害的临床分型<sup>[3,5]</sup>:(1)肝细胞型:丙氨酸氨基转移酶(ALT)  $> 2 \times$  正常值上限(ULN) 或 ALT/碱性磷酸酶(ALP)  $\geq 5$ ;(2)胆汁淤积型:ALP  $> 2 \times$  ULN 或 ALT/ALP  $\leq 2$ ;(3)混合型:ALT  $> 2 \times$  ULN 且 ALP  $> 2 \times$  ULN 或 ALT/ALP 介于 2~5。

3. 药物性肝损害的病理类型<sup>[3,5]</sup>:全部患者经肝脏穿刺活检,肝组织4%多聚甲醛固定,石蜡包埋,常规HE染色。肝脏病理学诊断由2名病理专科医师确定。(1)肝炎型:病理改变为肝实质细胞呈灶性或块状坏死,网状支架塌陷,汇管区和小叶内炎症细胞(淋巴细胞、中性粒细胞和嗜酸粒细胞)浸润,肝细胞内有大量脂肪沉积,以小叶中心最显著,伴有坏死、炎症和淤胆;(2)肝内淤胆型:病理改变为肝小叶中心区胆汁淤积、毛细胆管内有胆栓,肝细胞和星状细胞内胆色素沉积,无炎症细胞浸润;(3)混合型:病理改变为毛细胆管、肝细胞、星状细胞淤胆,肝实质细胞呈灶性坏死伴气球样变。

4. 主要检测指标:血清ALT、ALP、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)及白蛋白等肝脏生化指标采用Olympus-AU640全自动生化分析仪常规测定。电化学发光法(E170, Roche)测定HBV-M。ELISA方法测定甲型(Abbot试剂盒)、丙型、戊型肝炎病毒抗体IgG/M及巨细胞病毒、EB病毒抗体IgG/M(均为国产试剂盒),卫生部临床医学中心负责质量控制。病理中心常规免疫组织化学染色检测肝组织CK、HBsAg。

5. 统计学分析:统计学分析用SPSS 11.5软件,率的比较用 $\chi^2$ 检验,计量资料采用方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 药物种类及分布:中草药(包括中成药)32例,占48.5%,药物种类以治疗月经失调、骨关节病及皮肤病为主,占中药引起肝损害的43.8%。见表1。

2. 临床特点及类型:乏力及胃肠道症状55例(83.3%),黄疸48例(72.7%),发热12例(18.2%),皮疹7例(10.6%),皮肤瘙痒及灰白便6例(9.1%)。治愈好转65例,自动出院1例。中草药致药物性肝损害以肝细胞型为主占56.3%,见表2。肝细胞型是药物性肝损害主要的临床类型,中、西药引起的肝损害临床类型及临床表现无明显差异。各临床类型患者肝脏生化指标比较见表3。

3. 病理表现与类型:肝脏病理表现急性肝炎占86.4%(57/66),慢性肝炎占13.6%(9/66);急性药物性肝损害肝脏病理类型见表4,图1。急性药物性肝损害肝脏病理表现肝细胞肿胀、变性;嗜酸粒细胞浸润42

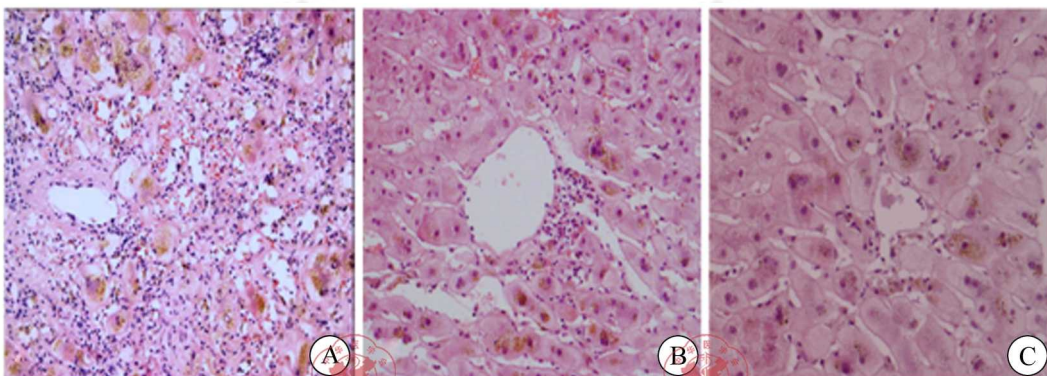


图1 中草药致急性药物性肝损害肝脏病理类型。A: 肝炎型,肝细胞呈灶性或块状坏死,网状支架塌陷,汇管区和小叶内炎症细胞(淋巴细胞、嗜中性粒细胞和嗜酸粒细胞)浸润; B: 混合型,毛细胆管、肝细胞、星状细胞淤胆,肝实质细胞呈灶性坏死伴气球样变; C: 淤胆型,肝小叶中心区胆汁淤积、毛细胆管内有胆栓,肝细胞和星状细胞内胆色素沉积,无明显炎症细胞浸润(HE  $\times 40$ )

表1 66例药物性肝损害患者用药名称、时间及途径

序号	性别	药物名称	服药时间	给药途径	临床损害类型
1	男	解热镇痛药	4周	口服	混合型
2	女	治疗腹泻中药(具体不详)	1周	口服	胆汁淤积型
3	男	服用藏药及罗布麻治疗关节炎(具体不详)	4周	口服	肝细胞型
4	女	治疗荨麻疹样皮炎的中药(具体不详)	4周	口服	混合型
5	女	调节月经中药(具体不详)	24周	口服	肝细胞型
6	女	调节月经中药(具体不详)	28周	口服	混合型
7	女	治疗宫颈糜烂中药(具体不详)	4周	口服	胆汁淤积型
8	女	对乙酰氨基酚	10周	口服	胆汁淤积型
9	女	调节月经中药(具体不详)	10周	口服	肝细胞型
10	女	逐瘀颗粒	4周	口服	肝细胞型
11	男	治疗脱发中药(具体不详)	2周	口服	肝细胞型
12	女	减肥中药(具体不详)	24周	口服	胆汁淤积型
13	女	治疗疼痛中药(具体不详)	4周	口服	肝细胞型
14	女	服用何首乌	2周	口服	肝细胞型
15	女	外用中药类染发剂(具体不详)	2次	外用	肝细胞型
16	男	治疗疼痛中药(具体不详)	1周	口服	肝细胞型
17	女	活血中药(具体不详)	10周	口服	肝细胞型
18	女	调节月经中药(具体不详)	4周	口服	肝细胞型
19	男	排石中药(具体不详)	6周	口服	混合型
20	男	克银丸	3周	口服	肝细胞型
21	男	治疗脱发中药(具体不详)	12周	口服	肝细胞型
22	女	抗抑郁药(具体不详)	28周	口服	肝细胞型
23	男	活血中药(具体不详)	1周	口服	肝细胞型
24	女	神经皮炎的中药(具体不详)	2周	口服	混合型
25	女	肾结石的中药(具体不详)	4周	口服	胆汁淤积型
26	女	服用滑石粉及牛黄	2周	口服	胆汁淤积型
27	女	服用三七	3周	口服	肝细胞型
28	男	银翘解毒片	6周	口服	胆汁淤积型
29	男	治疗白癜风的中药(具体不详)	12周	口服	肝细胞型
30	女	牛黄解毒片	24周	口服	胆汁淤积型
31	女	治疗脱发的中药(具体不详)	2周	口服	胆汁淤积型
32	男	治疗关节炎中药(具体不详)	6周	口服	肝细胞型
33	男	治疗湿疹中药(具体不详)	4周	口服	肝细胞型
34	女	治疗胆结石中药(具体不详)	3周	口服	胆汁淤积型
35	女	解热镇痛药(具体不详)	3周	口服	混合型
36	男	调节月经的中药(具体不详)	3周	口服	胆汁淤积型
37	女	解热镇痛药(具体不详)	3周	口服	混合型
38	男	治疗肾结石中药及抗结核药物(具体不详)	中药3周,结核药物1年	口服	肝细胞型
39	男	和络舒肝,大黄蛰虫和二甲双胍	中药3周,二甲双胍8周	口服	肝细胞型
40	女	中药(具体不详)及对乙酰氨基酚	中药6周,对乙酰氨基酚3次	口服	胆汁淤积型

## 续表

序号	性别	药物名称	服药时间	给药途径	临床损害类型
41	女	治疗脑梗死中药, 抗真菌药物(具体不详)	中药4周, 真菌间断外用	中药口服, 真菌药外用	胆汁淤积型
42	女	服用中药治疗胃病(具体不详), 甲硝唑	1周	中药口服, 甲硝唑静脉滴注	肝细胞型
43	男	六味地黄丸, 感冒通片	1周	口服	肝细胞型
44	男	工作中接触苯, 治疗胃痛中药(具体不详)	苯接触史, 中药1周	中药口服	肝细胞型
45	男	氯丙嗪及苯海索	2周	口服	肝细胞型
46	女	苯扎贝特	4周	口服	胆汁淤积型
47	男	左氧氟沙星, 对乙酰氨基酚	1周	左氧氟沙星静脉滴注, 对乙酰氨基酚口服	肝细胞型
48	女	氟哌噻吨美利曲辛	12周	口服	混合型
49	男	甲巯咪唑	2周	口服	肝细胞型
50	男	布洛芬缓释胶囊	1周	口服	肝细胞型
51	男	解热镇痛药	1周	口服	肝细胞型
52	男	对乙酰氨基酚	1周	口服	肝细胞型
53	男	阿司匹林, 阿托伐他汀	2周	口服	肝细胞型
54	女	盐酸氟西汀	6周	口服	混合型
55	女	解热镇痛药(具体不详)	2周	口服	混合型
56	女	复方新诺明及甲硝唑	1周	口服	肝细胞型
57	男	贝特类降脂药	2周	口服	肝细胞型
58	女	甲巯咪唑	4周	口服	混合型
59	男	西替利嗪	4周	口服	肝细胞型
60	女	降脂药	8周	口服	混合型
61	女	阿莫西林, 左氧氟沙星	2周	静脉滴注	混合型
62	男	降压零号, 他汀类降脂药	12周	口服	肝细胞型
63	男	西咪替丁	28周	口服	肝细胞型
64	女	解热镇痛药	2周	口服	肝细胞型
65	女	对乙酰氨基酚	2周	口服	胆汁淤积型
66	男	对乙酰氨基酚	2周	口服	混合型

表2 66例药物性肝损害临床类型[例, (%) ]

药物种类	例数	肝细胞型	胆汁淤积型	混合型
中(成)药	32	18(56.3)	10(31.3)	4(12.4)
中西药合用	7	5(71.4)	2(28.6)	0
西药	27	14(51.9)	3(11.1)	10(37.0)

表3 药物性肝损害肝脏生化指标与临床分型关系( $\bar{x} \pm s$ )

临床分型	例数	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALT/AST	TBil ( $\mu\text{mol/L}$ )	GGT (U/L)	ALP (U/L)	CHE (U/L)	ALT/GGT	TBA ( $\mu\text{mol/L}$ )
肝细胞型	37	744.3 ± 792.6 <sup>a</sup>	408.9 ± 634.3	2.1 ± 1.1	70.4 ± 83.5 <sup>a</sup>	149.7 ± 119.6 <sup>a</sup>	161.7 ± 117.3	6658.3 ± 2143.2	6.7 ± 7.6 <sup>a</sup>	79.0 ± 94.9 <sup>a</sup>
胆汁淤积型	15	341.1 ± 254.2	259.7 ± 197.1	1.4 ± 1.0	266.3 ± 187.7	473.3 ± 406.6	430.4 ± 448.8	6012.1 ± 2146.8	1.1 ± 1.0	160.4 ± 84.1
混合型	14	695.3 ± 490.1	498.8 ± 274.2	1.5 ± 0.5	169.6 ± 102.5	150.1 ± 86.1	240.0 ± 103.6	4768.7 ± 2802.2	5.7 ± 4.1	137.5 ± 73.6

注:GGT:谷氨酰转氨酶;CHE:胆碱酯酶;TBA:总胆汁酸。与胆汁淤积型及混合型组患者比较,肝细胞型ALT及ALT/GGT明显增高,TBil、GGT及TBA降低,<sup>a</sup> $P < 0.05$

表4 57例急性药物性肝损害肝脏病理类型[例,(%)]

药物种类	例数	肝炎型	肝内淤胆型	混合型
中(成)药	26	22(84.6)	1(3.8)	3(11.5)
中西药合用	7	5(71.4)	0	2(28.6)
西药	24	19(79.2)	2(8.3)	3(12.4)

例(63.6%);炎性细胞浸润56例(84.8%);点灶状坏死46例(69.6%);肝细胞淤胆10例(15.1%);肝细胞脂肪变13例(19.6%);凋亡小体39例(59.1%);中央静脉周围坏死46例(69.6%);肝细胞嗜酸性变9例(13.6%);毛细胆管胆栓形成11例(16.7%);肝窦内单核及Kupffer细胞增加8例(12.1%);中央静脉损伤2例(3.0%)。9例慢性药物性肝损害肝脏病理表现汇管区明显纤维增生,界面炎。肝组织免疫组化CK阳性21例(31.8%),全部病例免疫组化显示HBsAg阴性。

## 讨 论

药物性肝损害是指由于药物和(或)及其代谢产物引起的肝脏损害,可以发生在既往没有肝病史的健康者或原来就有严重肝脏疾病的患者,在使用某种药物后发生程度不同的肝脏损害<sup>[1,6-7]</sup>。近年来,由于对不合理用药及药物不良反应认识的提高,药物性肝损害日益受到医师及患者的重视。目前,药物性肝损害发生率仍不清楚,都是以个案报道为主,缺乏系统性文献复习和总结,有文献报道药物性肝损害发病率大约为(11~15)/10万人<sup>[1,6]</sup>。在西方,药物是引起急性肝功能衰竭的主要原因<sup>[2,6]</sup>。传统观点认为,中药不良反应的发生率及严重程度均低于西药,临床医师及患者忽略了中药的不良反应。近年来,随着对药物不良反应的重视,中草药所致肝损害呈逐年上升趋势,占有药物性肝损害的20%~30%<sup>[1,8-10]</sup>。本组资料也发现,引起药物性肝损害的药物中,中草药占48.5%,主要为治疗月经失调、排结石、脱发、银屑病、白癜风、类风湿关节炎、风湿性关节炎等疾病的药物,包括内服汤剂、成药及外用洗剂,值得临床高度重视。回顾分析发现,引起药物性肝损害的单味中药有滑石粉、何首乌等,复方中药中多含有牛黄、大黄等,中成药有克银丸、银翘解毒片等。中药直接毒性作用,炮制不当,过敏反应,服药时间过长、剂量偏大、偏方等均是中草药引起肝损害的原因。中药制剂引起肝损害日益增多,并有致死的报道<sup>[10-11]</sup>。因此,中药的安全性规范和管理监控等方面工作亟待加强。在西药中,解热镇痛类药物导致肝脏损害占18.1%,其次为抗精神病药(占6.0%)、抗生素、降脂药等其他药物。因此,对于服用这类药物的患者,密切监测肝功能十分必要。

药物性肝损害肝脏病理研究较少,急性肝炎是最常见病理类型,停药后绝大多数能恢复,极少部分药物引起急性肝功能衰竭、慢性肝炎、肝硬化,甚至类似自身免疫性肝炎<sup>[12-15]</sup>。本组资料发现,临床诊断药物性肝损害中,86.4%(57/66)药物性肝损害表现为急性肝损害,其特征为肝脏组织嗜酸粒细胞浸润(63.6%),中央静脉周围肝细胞点灶状坏死(69.6%),肝细胞凋亡小体(59%)。这些病理特点与病毒性肝炎、酒精性肝病和自身免疫性肝病有一定差异<sup>[11-12]</sup>。本组资料9例(13.6%)肝脏病理表现为慢性肝炎,中药占77.8%(7/9),其病理表现为汇管区明显纤维增生,界面炎,与其他原因难区别。但是,肝组织明显嗜酸粒细胞浸润及中央静脉周围肝细胞点灶状坏死可能是药物性肝损害的病理特征,可作为药物性肝损害病理鉴别的重要依据。因此,肝组织活检病理诊断对进一步明确药物性肝损害具有特别重要的意义。本研究还发现,中药

与西药导致肝损害,其病理特点无显著差异。

分析本组药物性肝损害患者的临床特点:(1)女性多见,与其他报道一致<sup>[1]</sup>;(2)ALT显著升高在药物性肝损害中并不少见,ALT > 10 × ULN 占 48.8%;(3)肝细胞型药物性肝损害患者其临床分型与病理分型基本一致,而淤胆型及混合型临床与病理不一致,值得临床医师重视;(4)服用药物导致肝损伤出现的时间差异较大,本组病例分析显示,药物引起肝损伤最短见于1周后,最长可于服药6个月后发现。长期服用中药仍有发生药物性肝损害的可能,在本组病例中有7例长期服用药物,其肝脏病理表现为慢性肝炎。因此,长期服用中药或西药导致慢性肝损害问题,临床医师应予以重视。药物引起慢性肝损害的机制仍不清楚。我们曾发现,急性与慢性药物性肝损害患者血清ALT、AST、TBil及白蛋白无明显差异,但是,慢性药物性肝损害患者血清自身抗体阳性率占71.6%,明显高于急性药物性肝损害<sup>[16]</sup>,少部分患者即使停药,其肝脏损害仍存在。因此,推测药物诱导机体自身免疫反应可能是慢性药物性肝损害的机制之一。

综上所述,中草药导致肝损害不容忽视,急性肝损害是其最常见临床类型,以肝细胞型最多见;淤胆型及混合型药物性肝损害患者临床与病理不一致,药物引起慢性肝损害,值得临床医师重视。对肝功能损害原因不明者,均应进行肝脏组织学检查,特别是对长期服用药物者,肝脏组织学检查对进一步明确药物性肝损害有重要意义。

#### 参 考 文 献

- [1] 刘莹,贾继东. 药物性肝损害的发生机制及诊断发展. 临床肝胆病杂志,2006,22(2):150-151.
- [2] Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*, 2008, 135(6):1924-1934.
- [3] Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol*, 1990, 11(2):272-276.
- [4] 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). 中华消化杂志, 2007, 27(11):765-767.
- [5] 厉有名. 药物性肝损害的临床类型及诊断策略. 中华肝脏病杂志, 2004, 12(7):445-446.
- [6] Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(44):6774-6785.
- [7] Gupta NK, Lewis JH. Review article: The use of potentially hepatotoxic drugs in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28(9):1021-1041.
- [8] 周光德,赵景民,张玲霞,等. 药物性肝损伤100例临床病理分析. 中华肝脏病杂志, 2007, 15(3):212-215.
- [9] Seeff LB. Herbal hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*, 2007, 11(3):577-596.
- [10] Lee CH, Wang JD, Chen PC. Case-crossover study of hospitalization for acute hepatitis in Chinese herb users. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(10):1549-1555.
- [11] 姚海,马军伟,李冰,等. 药物性肝病与急性乙型肝炎临床特征及预后对比分析. 贵阳医学院学报, 2008, 33(2):169-172.
- [12] Kleiner DE. The pathology of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*, 2009, 29(4):364-372.
- [13] Ramachandran R, Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease. *J Clin Pathol*, 2009, 62(6):481-492.
- [14] Björnsson E. The natural history of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*, 2009, 29(4):357-363.
- [15] Björnsson E, Davidsdottir L. The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice. *J Hepatol*, 2009, 50(3):511-517.
- [16] 刘燕敏,闫惠平,韩莹,等. 急性及慢性药物性肝损害患者肝功能及自身抗体检测的临床意义. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(1):37-40.

(收稿日期:2010-11-02)

(本文编辑:巨娟梅)

郑俊福,刘晖,丁惠国. 中草药致药物性肝损害的临床特点与病理分析[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版, 2011, 5(3):720-725.