

儿童药物性肝损伤的流行病学及常见药物分布

欧阳文献 李双杰

湖南省儿童医院肝病中心,长沙 410007

通信作者:欧阳文献,Email:3441325922@qq.com

【摘要】 儿童药物性肝损伤(DILI)受到全社会的普遍关注,了解我国儿童 DILI 的流行情况及常见药物的分布,有助于儿童 DILI 的预防、诊断和治疗,降低药物不良反应的发生。现就我国儿童 DILI 的流行病学及药物分布现状作一阐述。

【关键词】 儿童;药物性肝损伤;流行病学;药物分布

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20200314-00069

Epidemiology and drug distribution of drug-induced liver injury in children

Ouyang Wenxian, Li Shuangjie

Central of Hepatology, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China

Corresponding author: Ouyang Wenxian, Email:3441325922@qq.com

【Abstract】 Children's drug-induced liver injury (DILI) has attracted attention from the whole range of society. Understanding the epidemiology of DILI in children and the distribution of common drugs in China is conducive to the prevention, diagnosis and treatment of DILI in children, as well as the reduction of adverse drug reactions. The current situation of epidemiology and drug distribution of DILI in children in China is described.

【Key words】 Child; Drug-induced liver injury; Epidemiology; Drug distribution

DOI:10.3760/cma.j.cn331340-20200314-00069

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、保健品和膳食补充剂等所诱发的肝损伤^[1],是目前肝病发病率仅次于病毒性肝炎和脂肪肝的肝脏疾病,也是最常见和最严重的药物不良反应之一^[2],重者可致急性肝衰竭甚至死亡。儿童由于肝脏发育相对不成熟,对药物潜在肝毒性的耐受性和代谢能力不足,且多数儿科用药缺乏安全性相关的数据,临床中联合用药和超范围用药的现象也相对较多,因此儿童更易发生 DILI。陆怡和俞蕙^[3]认为医学的进展、新生儿和危重症儿童抢救成功率提高、人均药物使用量的增多等,也使潜在 DILI 增加。本文就儿童 DILI 的流行情况和使用药物分布上进行了梳理,以便更好地了解 and 预防儿童 DILI 的发生。

一、儿童 DILI 的流行情况

1. 儿童 DILI 的发病率

虽然多数药物的 DILI 发生率在发达国家为(1~2)/10 万,甚至更低^[4-5],但由于 DILI 流行病学调查一般基于全国或地区人群、门诊或住院患者及不良反应监测系统,这些调查受患者就诊情况或患者诊疗信息不全等因素影响,结果有一定的局限性。当前国内外儿童 DILI 的发病率尚无准确数据,也缺少针对儿童 DILI 的流行病学前瞻性研究。郑新等^[6]总结了 2007—2016 年 DILI 的 249 篇文献中,涉及儿童 DILI 的文献报道仅 13 篇,共计患儿 665 例。潘晨和沈素^[7]报道的 2014 年 1 月至 2018 年 3 月的 90 篇文献中,有年龄分段研究的 16 篇文献共计纳入 2 055 例 DILI 病例,其中 <20 岁 110 例,占 5.35%。最近,

一项来自中国的研究总结了多个中心共 25 927 例 DILI 病例,18 岁以下 DILI 病例数占总数的 4.29%^[8]。朱欣欣等^[9]报道 641 例因肝脏疾病住院的儿童中发生 DILI 有 64 例,约占 10%。在 WHO Vigibase 数据库中,2000—2006 年共报告 DILI 患儿 6 595 例,占儿童全部不良反应人数的 1.1%,约占所有 DILI 的 10%^[10]。朱世殊等^[11]报道 2001—2010 年收治的 703 例非肝炎病毒所致儿童肝病中,有 10.53% 为 DILI;而由甘雨等^[12]统计报道 2011—2017 年收治的 925 例非肝炎病毒所致儿童肝病中 DILI 达到 287 例,占 31.00%。

2. 儿童 DILI 的性别和年龄分布

不同研究显示,儿童 DILI 的性别和年龄分布有一定的区别。WHO VigiBase 数据显示青少年占比相对较高,其收录的 6 595 例 DILI 患儿中,3 岁以下、3~11 岁和 12~17 岁患儿分别占 20.62%、29.75% 和 49.63%^[10],而性别分布无明显差异,与欧洲对所有年龄组的研究结果显示女性是 DILI 高发人群的结果不同^[13]。郑新等^[6]总结报道的 665 例 1 月龄~14 岁 DILI 患儿中,7 岁以上占 50.68%,男女比为 1.76:1,提示男性患儿更常见。在朱欣欣等^[9]报道的 64 例 DILI 患儿中,男 49 例,女 15 例,也是男性患儿多于女性患儿,其中 1 月龄~1 岁占 16%,2~3 岁占 11%,4~6 岁占 20%,7~12 岁占 38%,>12 岁占 16%。甘雨等^[14]报道的 184 例儿童 DILI 中 ≤1 岁、2~3 岁、4~7 岁、8~12 岁和 >12 岁所占比例分别为 2.7%、8.7%、16.8%、27.7% 和 44.0%。

二、引起儿童 DILI 的药物分布

据报道,全球 6 000 余种药物中有超过 1 100 种药物可能引起 DILI^[1]。潘晨和沈素^[7]发现 15 336 例 DILI 患者中,20 岁以下占 5.35%,排名前 6 位的药物分别为中药(34.36%)、抗微生物药(12.06%)、抗结核药(11.50%)、抗肿瘤药(10.06%)、心血管用药(6.11%)和解热镇痛消炎药(4.66%)。甘雨等^[14]报道 184 例儿童 DILI 中使用中药、抗菌药、解热镇痛药、肿瘤化疗用药、抗结核药和其他类分别占 28.3%、24.5%、19.6%、10.3%、6.5% 和 10.8%,其中中药多为一些复方制剂的中成药,抗菌药中以阿奇霉

素、罗红霉素等大环内酯类为主,而解热镇痛药中以尼美舒利和过量使用对乙酰氨基酚或含对乙酰氨基酚的复方制剂常见;肿瘤化疗药中排在前三位的是氨甲喋呤、环磷酰胺和长春新碱;抗结核药主要是异烟肼和利福平,这两种药也是临床最常用的抗结核药物;其他常见引起 DILI 的有激素、镇静药、抗癫痫药等。郑新等^[6]检索了 363 篇 2007—2016 年的文献,发现导致儿童 DILI 的药物涉及 14 大类,抗菌药物、中药(中成药、中草药)、解热镇痛药、抗肿瘤药和抗结核药排前 5 位,分别占 34.41%、20.08%、15.87%、10.67% 和 7.02%。

美国和冰岛均报道草药和膳食补充剂约占 DILI 病因的 16%^[13],呈明显上升趋势。伍玉南等^[15]总结 1990—2015 年 185 篇包括全部年龄组的文献发现导致肝损伤的中成药种类达 105 种,引起肝损伤单味中药有 20 味,排在前 5 位分别是何首乌、土三七、雷公藤、苍耳子和白果。Teo 等^[16]报道在补充和替代疗法所致 DILI 中,61.5% 与中草药有关,31.4% 涉及柴胡。目前证据显示,含吡咯生物碱的草药可引起 DILI,广泛存在于全球 6 000 余种植物中,如天芥菜、土三七、千里光属、聚合草属和猪屎豆属等,其主要引起静脉闭塞性疾病和肝窦阻塞综合征;石蚕属植物的主要致肝毒性物质为新赈桐烷二萜类,其在肝脏中 3A 系列的细胞色素 P450 酶激活后会导致 DILI。

肿瘤化疗药物是引起 DILI 比较常见的药物,且发生率较其他药物高。李白等^[17]统计了 143 例儿童急性淋巴细胞白血病化疗病例,发生化疗 DILI 共 108 例,占 75.52%,其中仅 61.11% 有肝损伤临床症状,还有 38.89% 无临床表现;不同年龄组肝损害程度所占的比例不同,<7 岁者中重度肝损伤常见,≥7 岁者轻度肝损伤常见。朱欣欣等^[9]报道化疗药物引起的 DILI 占有所有 DILI 的 31.6%,但研究认为这与儿童的疾病谱以及医院收治患儿的种类相关。

异烟肼、利福平、乙胺丁醇和乙(丙)硫异烟肼等抗结核药物是引起 DILI 的常见药物^[18]。尹洪云等^[19]发现在 255 例儿童抗结核治疗中发生药物不良反应的有 20.78%,其中肝损伤占 32.89%,以利福平、

吡嗪酰胺、丙硫乙烟胺、异烟肼和对氨基水杨酸肝损伤最明显,联合使用抗结核药种类越多,DILI 发生率越高,且通常在使用抗结核药 1 周之后发生,多为轻中度肝损伤,占 72%,但也有 28% 发生重度肝损伤。但 Aishatu 等^[20]认为抗结核治疗引起的 DILI 在儿童中并不常见,仅 6.5% 的患者用药后 2 个月出现 ALT 升高超过正常值上限 3 倍,但在用药 5 个月后就恢复了正常。因此,并非所有接受抗结核治疗的患者都需要进行肝功能的常规评估。

解热镇痛药是引起 DILI 的重要药物,如对乙酰氨基酚,它一方面被认为是最安全的药物之一,另一方面也是导致儿童 DILI 的最常见药物^[21]。Tong 等^[22]报道每万名 18 岁以下的居民中,对乙酰氨基酚中毒的患病率为 0.8%; 小儿急诊室每万名患者中,年发病率为 1.5%,急性中毒患者中只有 2.2% 出现急性肝衰竭,而慢性中毒患者中有 87.5% 有肝损伤,其中 37.5% 表现急性肝衰竭。Lee 等^[23]发现美国儿童急性肝衰竭病因中,12.2% 是由对乙酰氨基酚中毒所致。在另一篇报道中,417 名 5 岁以下儿童对乙酰氨基酚相关 DILI 发生率为 5.5%,而青少年和成人 29%^[24]。

引起儿童 DILI 的抗菌药物主要有青霉素类、头孢菌素类、大环内酯类、四环素类和磺胺类等。研究显示,阿莫西林/克拉维酸是导致胆汁淤积型药物性肝损伤的主要原因^[25]。DiPaola 等^[26]报道抗菌药和抗癫痫药是美国小儿特异性 DILI 患者中最常见的药物,分别占 51% 和 21%,尽管大多数情况是自限性的,但仍有可能发生严重的疾病,包括急性肝衰竭、慢性肝损伤,甚至死亡。Molleston 等^[27]认为儿童特异性肝损伤最常由抗菌药物或中枢神经系统药物引起,其中抗菌药占 50%,且通常表现为肝细胞损伤。

三、结语及展望

我国儿童 DILI 报道较少,但并不代表儿童 DILI 发病率低,相反,由于儿童肝脏未发育成熟等原因,临床上儿童 DILI 更容易发生,尤其是青少年发生的风险更高。目前对于儿童 DILI 的诊断尚无特异性指标或标志物,确诊的难度很大。因此,对于儿童用药,尤其是抗菌药、中草药及解热镇痛药的使用,在强调合理性和必要性的同时,要对患者进行

严密的观察及监测,同时要开展用药宣教工作,尽量避免儿童 DILI 的发生。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会肝病学会药性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(11):1752-1769. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.11.002.
Drug-induced Liver Disease Study Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for the management of drug-induced liver injury[J]. Clin Hepatol, 2015, 31(11):1752-1769. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256. 2015.11.002.
- [2] 郑艺兰, 金海燕. 药物性肝损伤的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘 (连续型电子期刊), 2015, 15 (21):162-163, 168. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2015.21.133.
Zheng YL, Jin HY. Research progress of drug-induced liver injury [J]. World Latest Medicine Information, 2015, 15(21):162-163, 168. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2015.21.133.
- [3] 陆怡, 俞惠. 浅谈儿童特异性药物性肝损伤[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(8):1215-1217. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.08.008.
Lu Yi, Yu H. Discussion on idiosyncratic drug-induced liver injury in children[J]. Clin Hepatol, 2015, 31(8):1215-1217. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.08.008.
- [4] Björnsson E. Review article: drug-induced liver injury in clinical practice[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 32:3-13. DOI: 10.1111/1751-2980.12697
- [5] Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland[J]. Gastroenterology, 2013, 144(7):1419-1425, 1425. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.006.
- [6] 郑新, 卢雄才, 秦小莲, 等. 我国 2007-2016 年儿童药物性肝损伤文献分析[J]. 中国药房, 2017, 28(32):4507-4510. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.32.11.
Zheng X, Lu XC, Qin XL, et al. Literature analysis of pediatric drug-induced liver injury in China from 2007 to 2016 [J]. Chin Pharm, 2017, 28(32):4507-4510. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408. 2017.32.11.
- [7] 潘晨, 沈素. 15336 例药物性肝损伤的临床特点分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16 (9):43-47. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2018.09.010.
Pan C, Shen S. Clinical features of drug-induced liver injury: a systematic analysis of the Chinese literature including 15336 patients[J]. Clin Med J, 2018, 16(9):43-47. DOI: 10.3969/j.issn. 1672-3384.2018.09.010.
- [8] 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.
- [9] 朱欣欣, 朱渝, 万朝敏. 儿童药物性肝损伤的临床研究[J]. 中国当

- 代儿科杂志, 2012, 14: 131-133.
- Zhu XX, Zhu Y, Wan CM. Clinical features of drug-induced liver injury in children[J]. *Chin J Contemp Pediatr*, 2012, 14(2): 131-133.
- [10] Ferrajolo C, Capuano A, Verhamme KM, et al. Drug-induced hepatic injury in children: a case/non-case study of suspected adverse drug reactions in VigiBase[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 70(5):721-728. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03754.x.
- [11] 朱世殊, 董漪, 徐志强, 等. 2001—2010 年儿童非病毒性肝病谱分析[J]. *传染病信息*, 2011, 24(5):279-281, 285. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2011.05.006.
- Zhu SS, Dong Y, Xu ZQ, et al. Spectrum of pediatric non-viral liver disease during 2001-2010[J]. *Infect Dis Info*, 2011, 24(5):279-281, 285. DOI: 10.3969/j.issn. 1007-8134. 2011.05.006.
- [12] 甘雨, 张敏, 朱世殊, 等. 2011—2017 年单中心儿童非病毒性肝病谱分析[J]. *传染病信息*, 2019, 32(2):109-112, 135. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134.2019.02.003.
- Gan Y, Zhang M, Zhu SS, et al. Analysis of children non-viral liver disease spectrum in single center from 2011 to 2017[J]. *Infect Dis Info*, 2019, 32(2):109-112, 135. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8134. 2019.02.003.
- [13] European Association for the Study of the Liver; Clinical Practice Guideline Panel. EASL clinical practice guidelines: Drug-induced liver injury[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(6):1222-1261. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.
- [14] 甘雨, 董漪, 张鸿飞, 等. 184 例儿童药物性肝损伤的临床特征及转归状况评价[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(8):1244-1247. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.08.015.
- Gan Y, Dong Q, Zhang HF, et al. Clinical characteristics and outcomes of drug-induced liver injury in children: a study of 184 cases[J]. *J Clin Hepatol*, 2015, 31(8):1244-1247. DOI: 10.3969/j.issn. 1001-5256.2015.08.015.
- [15] 伍玉南, 张冬, 张涛, 等. 基于文献回顾性研究中药药物性肝损伤[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2017, 27(1):13-15. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2017.01.005.
- Wu YN, Zhang D, Zhang T, et al. Analysis of drug-induced liver injury based on literature retrospective review[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Diseases*, 2017, 27(1):13-15. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2017.01.005.
- [16] Teo DC, Ng PS, Tan SH, et al. Drug-induced liver injury associated with Complementary and Alternative Medicine: a review of adverse event reports in an Asian community from 2009 to 2014 [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16:192. DOI: 10.1186/s12906-016-1168-z.
- [17] 李白, 刘健, 毛舒婷, 等. 基于 ARCLM 量表的儿童急性淋巴细胞白血病化疗药物性肝损伤分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(3):200-204. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.03.010.
- Li B, Liu J, Mao ST, et al. Analysis of chemotherapy drug-induced liver injury in children with acute lymphoblastic leukemia based on RUCAM scale[J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2019, 34(3):200-204. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.03.010.
- [18] 赵红, 程澄, 谢雯. 抗结核药物致肝损伤的发病机制[J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2015, 7(4): 11-13. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2015.04.005.
- Zhao H, Cheng C, Xie W. Pathogenesis of antituberculosis drugs induced liver injury[J]. *Chinese Journal of Liver Diseases(Electronic Version)*, 2015, 7(4): 11-13. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380. 2015.04.005.
- [19] 尹洪云, 马俊, 何娅, 等. 小儿抗结核药物治疗 255 例不良反应临床分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2014, 29(4): 277-281.
- Yin HY, Ma J, He Y, et al. Clinical analysis of adverse drug reactions in hospitalized children treated with anti-tuberculosis agents[J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2014, 29(4):277-281.
- [20] Aishatu G, Rasheedah I, Wahab J, et al. Hepatotoxicity due to antituberculosis therapy among paediatric patients seen at the University of Ilorin Teaching Hospital, North Central Nigeria[J]. *Ethiop J Health Sci*, 2017, 27(2):115-120. DOI: 10.4314/ejhs.v27i2.3.
- [21] Khandelwal N, James LP, Sanders C, et al. Unrecognized acetaminophen toxicity as a cause of indeterminate acute liver failure[J]. *Hepatology*, 2011, 53(2):567-576. DOI: 10.1002/hep.24060.
- [22] Tong HY, Medrano N, Borobia AM, et al. Hepatotoxicity induced by acute and chronic paracetamol overdose in children: Where do we stand?[J]. *World J Pediatr*, 2017, 13(1):76-83. DOI: 10.1007/s12519-016-0046-6.
- [23] Lee WM, Squires RH, Nyberg SL, et al. Acute liver failure: Summary of a workshop[J]. *Hepatology*, 2008, 47(4):1401-1415. DOI: 10.1002/hep.22177.
- [24] Marzullo L. An update of N-acetylcysteine treatment for acute acetaminophen toxicity in children[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2005, 17(2):239-245. DOI: 10.1097/01.mop.0000152622.05168.9e.
- [25] Sundaram V, Björnsson ES. Drug-induced cholestasis[J]. *Hepatol Commun*, 2017, 1(8):726-735. DOI: 10.1002/hep4.1088.
- [26] DiPaola F, Molleston JP, Gu J, et al. Antimicrobials and antiepileptics are the leading causes of idiosyncratic drug-induced liver injury in American children[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019, 69(2):152-159. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002383.
- [27] Molleston JP, Fontana RJ, Lopez MJ, et al. Characteristics of idiosyncratic drug-induced liver injury in children: results from the DILIN prospective study[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011, 53(2): 182-189. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31821d6cfd.

(收稿日期: 2020-03-14)