



# 药品性肝损伤

# 定义

- ❖ 在药品使用过程中，因药品本身或/及其代谢产物或因为特殊体质对药品超敏感性或耐受性降低所造成肝脏损伤称为药品性肝损伤，亦称药品性肝病，临床上可表现为各种急慢性肝病，轻者停药后可自行恢复，重者可能危及生命、需主动治疗、抢救。

❖ **DILI**（药品性肝损伤）能够发生在以往没有肝病史健康者或原来就有严重疾病患者身上；可发生在用药超量时，也可发生在正惯用量情况下。当前我们日常生活中接触药品及保健品已超出**30000**种，明确能够引发**DILI**药品超出**1000**种，所以，**DILI**已成为一个不容忽略严重公共卫生问题

# 流行病学

- ❖ 由药品引发肝病占非病毒性肝病中20%—50%，暴发性肝衰竭15%—30%。据法国一项调查研究显示，3年内DILI发病率约14人/10万居民/年，其中12%患者住院，6%患者死亡。可见住院患者中DILI只占全部DILI人群中一小部分。



# 流行病学

- ❖ 在我国肝病中，DILI发生率仅次于病毒性肝炎及脂肪性肝病（包含酒精性及非酒精性），发生率较高，但因为临床表现不特异或较隐匿，经常不能被发觉或不能被确诊。

# 发病机制及病理生理

- ❖ 要了解药品致肝损伤机制，首先需了解药品在肝脏中代谢特点。通常经消化道吸收药品，经过门静脉进入肝脏。肝脏是药品聚集、转化、代谢主要器官，大多数药品在肝内代谢过程包含转化与结合两个时相即 I 相代谢及 II 相代谢。

# 发病机制及病理生理

- ❖ I 相代谢反应主要包含氧化、还原和水解反应，药品经过此相反应后极性增高，即水溶性增大，易于排出体外，参加 I 相代谢酶主要是细胞色素P450(CYP);

# 发病机制及病理生理

- ❖ II相代谢反应主要为结合反应，经过此相反应后，药品可与葡萄糖醛酸、甲基、硫基、甘氨酸等基团结合，形成极性更强物质，经过胆汁或尿液排出体外。



# 发病机制及病理生理

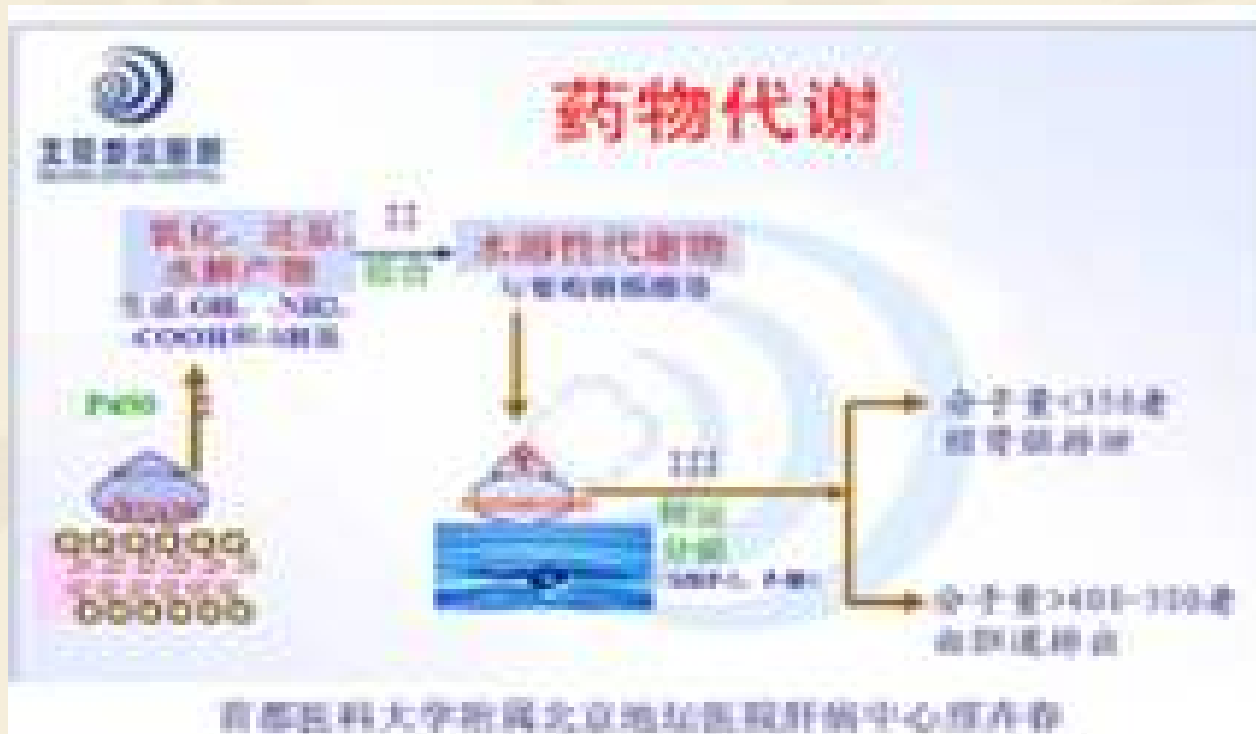
- ❖ 有些药品仅需 I 相代谢，有些药品则需要 I 相及 II 相代谢才能完成。肝脏中 I 相及 II 相代谢酶基因在人群中含有为多变性，所以，不一样个体对药品耐受性及敏感性也有很大差异。

# 发病机制及病理生理

- ❖ 在有些个体，有些药品在此代谢过程中会产生有毒或致癌物质，深入造成肝损伤，或原本不具抗原性药品，在肝内转化后形成含有抗原性代谢产物，引发免疫性肝损伤。

# 发病机制及病理生理

❖ 药品主要经过两种机制来造成肝损伤：



# 发病机制及病理生理

- ❖ ① 药品及其中间代谢产物对肝脏直接毒性作用
- ❖ ② 机体对药品特异质反应



# 药品及其中间代谢产物对肝脏直接毒性作用

- ❖ 药品经CYP代谢产生亲电子基、自由基等活性代谢产物，通常与谷胱甘肽(GSH)结合而解毒。并不产生肝损伤。但过量服药或遗传性药品代谢异常时，亲电子基、自由基等活性代谢产物大量生成，耗竭了肝内GSH，而且经过与细胞膜磷脂质不饱和脂肪酸结合发生脂质过氧化反应。

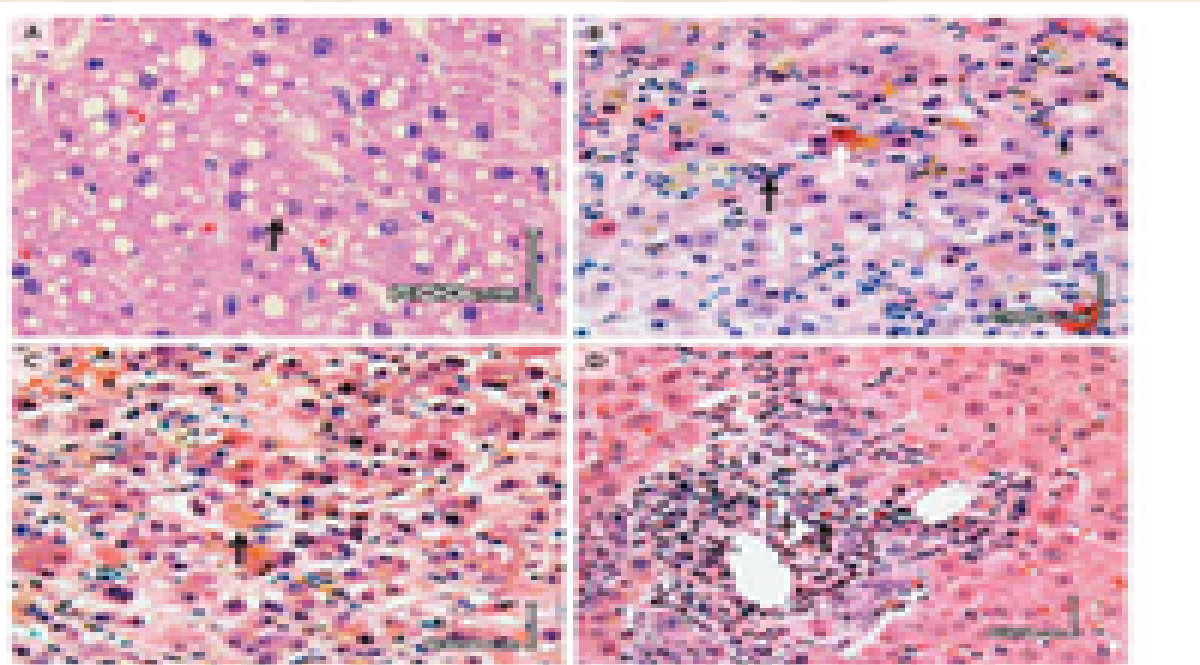
# 药品及其中间代谢产物对肝脏直接毒性作用

- ❖ 造成膜损害、钙—ATP自稳性受到破坏，使线粒体损伤、肝细胞坏死；亲电子基团还可经过与肝细胞蛋白半胱氨酸残基巯基、赖氨酸残基氨基等亲核基团共价结合，致肌动蛋白凝聚而细胞骨架破坏，使细胞膜失去其化学及生理特征而产生细胞坏死。

# 药品及其中间代谢产物对肝脏直接毒性作用

- ❖ 药品及其代谢产物亦可干扰细胞代谢某个步骤，影响蛋白合成或胆汁酸正常分泌，使肝细胞损伤或/和胆汁淤积。这类药品性肝损伤是剂量依赖性、能够预测，并在动物身上能够复制出来。

# 药品及其中间代谢产物对肝脏直接毒性作用



Victor J. Naranjo, NEJM 2004;351:131-139

- A: 四环素所致胆汁淤积
- B: 异烟肼所致急性肝炎，细胞肿胀、空泡化、坏死、嗜酸性小体形成
- C: 氯丙嗪所致胆汁淤积，细胞肿胀、坏死
- D: 苯丙胺所致急性肝坏死



# 机体对药品特异质反应

- ❖ (1) 过敏性(免疫特异质)
- ❖ (2) 代谢性(代谢特异质)。

# 机体对药品特异质反应

- ❖ 过敏性：主要是因为药品或其活性代谢产物作为半抗原，与内源性蛋白质结合形成含有免疫原本身抗体，可诱导肝细胞死亡或被破坏；这种免疫原还能够被CD4+细胞识别，诱导产生一些细胞因子，深入激活CD8+T细胞，引发Fas或穿孔素介导肝细胞凋亡、细胞损伤。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/416052221225010152>