

# 药物性肝损伤报告指南

## 中医中药信息简报

人常说“是药三分毒”，凡药物均可能引起副作用。肝脏是药物代谢的主要器官，药物性肝损伤已成为(西)药物撤出市场的最常见原因。<sup>1</sup> 女性，50岁以上人群或同时服用其它药物者罹患药物性肝损伤的风险比一般人高。<sup>2</sup>

一般公认可引起药物性肝损伤的药物包括别嘌呤醇(allopurinol)、抗生素(antibiotics)、抗惊厥药(anticonvulsants)、非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)和他汀类药物(statins)。<sup>2</sup>

### 本地情况

在卫生科学局收到的疑似不良反应报告中，经常涉及药物性肝损伤的药物包括降血脂药、抗癫痫药、复方新诺明(cotrimoxazole)、抗结核药、硫唑嘌呤(azathioprine)，其中由降血脂药物所导致的药物性肝损伤的报道数量最多。<sup>3</sup> 不过，这一类型的肝损伤往往症状轻微，肝脏未发生器质性病变，同时，这种情况通常可自愈，停药后即可恢复。在本地也有因使用辅助医疗保健产品(传统药物、中成药)而出现肝损伤的报道。然而，药物性肝损伤的诊断是排除性的诊断，在多数情况下，要确定疑似药物与肝损伤之间的直接关系很困难。由于辅助医疗保健产品通常由多种成分组成，各组分的配比，用药剂量及服用时间等都不同，因此更难以确定导致肝毒性的成分。

### 可能会引起肝损伤的辅助医疗保健产品

辅助医疗产品，如中成药、传统药或保健品等，与西药一样，也可能引起副作用。因此，医疗保健产品不良反应的监测与通报，对确保民众用药安全非常重要。

有报道指出，蒽醌类成分可能会导致肝损伤。蒽醌是一类存在于植物中的天然成分，例如番泻叶和何首乌等均含有。<sup>4</sup> 服用含有蒽醌类的产品时，应避免长期或过量使用。含有蒽醌类的天然植物有通便的作用，但是如果长期服用有可能导致电解质紊乱。例如番泻叶，若短期按常规计量使用，副作用一般轻微且短暂，并多与其通便的作用有关；番泻叶引起的肝损伤不常见，并且多与长期和较大计量使用有关。<sup>4</sup>

最近，国外的药品不良反应信息通报中发布了有关口服何首乌及其成方制剂引起的肝损伤风险。通报指下列情况可能会增加肝损伤的风险：<sup>5</sup>

1. 超剂量、长期连续服用；
2. 生何首乌比制何首乌可能更易导致肝损伤；
3. 曾有肝损伤个人史的患者；
4. 同时服用其它可导致肝损伤的药品。



制何首乌

红曲里含有少量的洛伐他汀，临床实验未发现有肝损伤或血清转氨酶升高的现象。然而，个别病例报道，病患在服用了红曲后，造成了肝损伤，其中部分病患在服用西药洛伐他汀时，也出现类似的血清转氨酶升高的现象。<sup>4</sup>

一般情况下，药物可能会以两种方式引起肝毒性：（1）直接毒性反应或（2）特异反应。<sup>6</sup> 前者发病时间及病程均短暂，后者患病的过程则难以预测，而且具有不确定性。

## 药物性肝损伤/肝炎的症状

常见的症状有：乏力、恶心、呕吐、食欲不振、右腹部疼痛或压痛，黄疸、尿黄、发热、畏寒、胆红素和转氨酶升高。

药物性肝损伤最常发生的时间是在用药的最初三个月，其发生时间可从用药后几个小时至一年不等。<sup>7</sup> 在某些情况下（例如服用阿莫西林+克拉维酸，红霉素），有报道指出其迟发性反应可发生在停药后3到4周。如果怀疑是药物性肝损伤应立即停止服用可疑药物。多数肝损伤会因停止服用可疑药物后好转，但是，在极少数情况下，有些病患可能会恶化，甚至需要进行肝脏移植。<sup>6</sup> 由于各种可导致肝损伤的药物具有其独特性，可能出现迟发性反应，因此，这类的资讯可以提醒医疗人员，在临床实践中警惕药物性肝损伤的发生，并协助调查可能会导致肝损伤的药物成分。

## 怀疑药物性肝损伤的不同考量因素

以下是医生经常使用的一些实验室检查以协助诊断：

如果患者患病期间发生以下情况，就应该怀疑药物性肝损伤的可能性：

谷丙转氨酶又称丙氨酸转氨酶（alanine aminotransferase, ALT） $\geq 3 \times$  正常值上限或患者的基线值；

或碱性磷酸酶（alkaline phosphatase, ALP） $\geq 2 \times$  正常值上限或患者的基线值；

在停止服用可疑药物后，症状仍毫无改善的病患应推荐给专科医生诊治。

谷丙转氨酶或碱性磷酸酶的升高能帮助诊断药物性肝损伤，同时，患者还需要接受进一步的检查，以确定其肝损伤的类型。最常见的肝损伤分类有：

- 肝细胞受损型
- 综合型
- 胆汁淤积型

$$R = \frac{\text{谷丙转氨酶} / \text{正常值上限}}{\text{碱性磷酸酶} / \text{正常值上限}}$$

- $R \geq 5$       肝细胞受损型
- $2 < R < 5$     综合型
- $R \leq 2$       胆汁淤积型

Hy's 法则表明在以下的情况下，死亡率或肝脏移植率可达10%：

1. 谷丙转氨酶（ALT）或谷草转氨酶（AST） $\geq 3 \times$ 正常值上限
2. 血清总胆红素（TBL） $> 2 \times$ 正常值上限，最初未发现碱性磷酸酶（ALP）升高
3. 兼无其他可解释ALT/AST和TBL升高的理由

## 处理及报告疑似肝损伤事件

药物引起的肝损伤往往只是一个初步诊断，患者也有可能患有其他肝脏疾病而呈现类似的临床病理表现，因此要建立药物与肝脏损伤之间的因果关系是艰难的。以下建议供参考：

- 如怀疑是药物性肝损伤应立即停止服用可疑药物；
- 详细了解患者的健康情况，用药史，包括所有服用的医疗保健产品；
- 在必须使用有潜在肝毒性的药物之前，应先确定患者的肝功能，并应避免同时使用有肝毒性的药物；
- 要求患者做定期的监测以确保无肝损伤的现象；
- 使用最低有效剂量以降低患者发生肝毒性的可能；
- 尽量使用外用药以减少肝毒性的发生；
- 掌握医药的最新进展，积极参加延续教育课程。

详细的不良反应报告有助于准确评估药物及肝损伤之间的因果关系，平衡不同观察员及医疗人员之间的观点，从而加强不良反应的监测。

## 不良反应报告的相关信息

除了不良反应报告的基本信息外，报告疑似肝损伤的不良事件也可包括以下信息：

- 所有服用的药物及其剂量，包括现在或3个月前所有服用的医疗保健产品；
- 所有药物的服用日期；
- 既往病史（包括慢性肝病等）；
- 饮酒史；
- 旅行史；
- 相关的实验室检查结果（如肝功能检查，包括服药之前的肝功能检验及血清学标志物或其他诊断病毒性肝炎或慢性肝病的检测）。

## 不良反应报告可提交给：

卫生科学局医疗保健产品管理司警戒及条例遵循组

**Vigilance & Compliance Branch, Health Products Regulation Group**

**Health Sciences Authority**

电话号码：(65) 6866 1111 传真号码：(65) 6478 9069

电邮：HSA\_productsafety@hsa.gov.sg

不良反应报告的表格可从以下网址下载：

[www.hsa.gov.sg/ae\\_online](http://www.hsa.gov.sg/ae_online)

## 参考文献：

1. Bissell DM, Gores GJ, Laskin DL, et al. Drug-Induced Liver Injury: Mechanisms and Test Systems. *Hepatology*. 2001;33(4):1009-13
2. Maddrey WC. Drug-induced Hepatotoxicity 2005. *J Clin Gastroenterol*, 2005; 39 (Suppl 2): S83-9
3. Health Sciences Authority PRISM Adverse Drug Reaction database 2010 to 2013
4. <http://livertox.nlm.nih.gov/> (Accessed on 23 Oct 2014)
5. 中国国家食品药品监督管理总局在第61期的药品不良反应信息通报
6. Fauci A, Braunwald E, Kasper DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine 17th Edition*. Mc Graw Hill Medical; 2008
7. Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Clin Infect Dis* 2004; 38(Suppl 2) :S44-8



# 填写表格的说明

## ①病人资料:

患者姓名可用英文或中文填写。其年龄、性别和身份证资料必须填写清楚。所有有关患者的资料将严格保密。

## ②药物不良反应的详情:

不良反应/事件过程的描述 (包括患者病历记录的中医诊断, 临床症状或体征, 临床检验报告等等) 及治疗处理情况。

### 不良反应描述:

请用中医或西医的正规术语, 简述患者出现不良反应的经过。

## ③受怀疑的药物:

可直接或间接导致不良反应的药物或产品。请向患者索取样本, 以协助有关部门调查。

## ④其它药物:

患者同时使用的任何药物, 保健产品或健康食品, 包括草药饮片、中成药、西药, 以及任何保健产品。如可, 请注明标签上的产品名称, 及生产厂商的相关资料。

## ⑤其它相关资料:

患者任何已知的家族史或过往过敏史、生理及病理史等等的相关资料。


## ⑥药物不良反应的处理:

不良反应的临床治疗方案及预后处理的详情。

## ⑦报告人资料:

注册中医执业者必须清楚填写联系方式, 以便有关部门跟进调查进展 (如有需要)。报告人的资料将严格保密。

**CONFIDENTIAL**  
 机密



**SUSPECTED ADVERSE DRUG REACTIONS** *ADR Watch*  
**疑似药物不良反应报告**

---

**I-PARTICULARS OF PATIENT 病人资料**

Name: \_\_\_\_\_ NRIC/Passport no./Record no.: [ ]  
 姓名: \_\_\_\_\_ 身份证 / 出生证 / 护照 / 记录号码: \_\_\_\_\_  
 Age (Years): \_\_\_\_\_ Weight (kg): \_\_\_\_\_ Ethnic group:  Chinese 汉族  Indian 印度族  Malay 马来族  Eurasian 欧亚裔  
 年龄 (岁): \_\_\_\_\_ 体重 (公斤): \_\_\_\_\_ 种族: \_\_\_\_\_  
 Sex:  Female 女  Male 男  Others (Please specify) \_\_\_\_\_  
 性别: \_\_\_\_\_ 其他 (请注明) \_\_\_\_\_

---

**II-DETAILS OF ADVERSE DRUG REACTION (ADR) 药物不良反应的详情**

Date of onset: [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] Outcome:  Recovered (Date): \_\_\_\_\_  Not yet recovered 尚未痊愈  
 初起日期: \_\_\_\_\_ (dd / mm / yy 年) 结果:  痊愈 (日期): \_\_\_\_\_  死亡 (Date of Death): \_\_\_\_\_  Unknown 不详  
 Died (Date of Death): \_\_\_\_\_  Unknown 不详  
 Sequelae (any permanent complications or injuries as a result of the ADR) 后遗症 (任何因药物不良反应所引起的永久性并发症或损伤)  
 Yes 有  No 无  Unknown 不详

Description of ADR(s): \_\_\_\_\_  
 不良反应描述: \_\_\_\_\_

---

Suspected drug (s) 受怀疑的药物 (Please specify trade name if known) (如有药物商品名称, 请注明)	Dosage/Frequency/Route 用量 / 用法 / 用药途径	Date started 开始日期	Date stopped 停用日期	Indication(s) for using drug 用药原因
1.				
2.				
3.				

Other drugs (including complementary medicines, consumed at the same time and/or 3 months before)  
 其它药物 (包括辅助药物, 同时和 / 或三个月前服用的药物)

1.				
2.				
3.				
4.				
5.				

Other relevant information (Please also enclose any relevant laboratory results) [e.g. pre-existing medical conditions, allergies, pregnancy, smoking, alcohol use, reappearance of ADRs with same drug(s), treatment given to treat ADR]  
 其它相关资料, 如: 原患疾病、过敏史、妊娠、吸烟、饮酒习惯、使用同样药物再次出现不良反应的情况、不良反应处理情况 (请附上相关化验报告): \_\_\_\_\_

---

**III-MANAGEMENT OF ADVERSE REACTION 药物不良反应的处理**

Hospitalisation (following the ADR)  Yes 是  No 否  Already hospitalized before ADR occurred 在药物不良反应出现前已入院  
 因药物不良反应而入院治疗  
 Do you consider the reaction to be serious?  Yes 是  No 否  
 您认为该药物不良反应严重吗?  
 If yes, please indicate why the reaction is considered to be serious (please tick ✓ all that apply)  
 如果不良反应是严重的, 请从下列选择适当的原因 (可多选):  
 Patient died due to reaction 导致死亡  Involved or prolonged in-patient hospitalization 导致住院或住院时间延长  
 Life threatening 危及生命  Involved persistent or significant disability or incapacity 导致持续或严重的伤残或丧失功能  
 Congenital anomaly 先天异常  Medically significant, please give details 医学上认为严重的情况 (请说明): \_\_\_\_\_

---

**IV-PARTICULARS OF REPORTER 报告人资料**

Name: \_\_\_\_\_ Signature: \_\_\_\_\_ Name & address of place of practice 诊所或机构名称及地址  
 姓名: \_\_\_\_\_ 签名: \_\_\_\_\_  
 Profession: \_\_\_\_\_ Date: \_\_\_\_\_  
 职业: \_\_\_\_\_ 日期: \_\_\_\_\_  
 Contact no: \_\_\_\_\_ Email address: \_\_\_\_\_  
 联络号码: \_\_\_\_\_ 电邮: \_\_\_\_\_

Ref No. (for official use)  
 [ ]

⑧诊所或机构名称及地址:  
 在此处可盖上机构图章, 或直接填写诊所或机构的名称及地址。