

105 例药物性胆汁淤积型肝损伤患者临床特征分析

陈茜楠, 徐 琰, 刘晓昌, 梅 俏, 张卫平, 许建明

摘要 目的 探讨药物性胆汁淤积型肝损伤患者基本信息、临床特征、影像学表现及转归。方法 回顾性分析近 5 年来的住院患者中诊断为药物性胆汁淤积型肝损伤的病例资料, 记录其临床数据, 至少随访 6 个月。结果 共有 105 例药物性胆汁淤积型肝损伤患者, 中位年龄 55 岁, 男性占比 54.3%, 多无特异性临床症状。所涉及的药物近 80 余种, 前 3 位依次为中药 (34.3%)、抗肿瘤药 (22.9%)、抗生素 (10.5%)。49 例行磁共振胰胆管成像患者中, 有 7 例 (14.3%) 患者存在硬化性胆管炎样改变。105 例患者中治愈 53 例 (50.5%), 好转 41 例 (39.0%), 未愈 7 例 (6.7%), 死亡 4 例 (3.8%), 总有效率为 89.5%。结论 药物性胆汁淤积型肝损伤主要发生于老年患者, 涉及药物种类较多, 以中药最为多见。药物还可引起类似于硬化性胆管炎样改变, 因此应将药物性胆汁淤积型肝损伤作为胆汁淤积和胆管造影异常患者的鉴别诊断之一。基础肝病对患者预后无影响。二元 Logistic 逐步回归分析示: Roussel Uclaf 因果关系评价法 (RUCAM) 评分低、血红蛋白水平低、住院时间短以及白细胞计数高是药物性胆汁淤积型肝损伤患者转归的独立危险因素。

关键词 药物性胆汁淤积型肝损伤; RUCAM 评分; 硬化性胆管炎; 危险因素

中图分类号 R 575.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2023)06-1036-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.06.027

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是在药物应用过程中由药物或其代谢物引起的肝脏疾病。一项关于中国 DILI 的多中心研究^[1]显示, 中国发病率高于西方国家。法国一项针对社会中 DILI 发病率的研究^[2]显示, 47% 的病例为胆汁淤积型或混合型, 并且胆汁淤积型在老年人中比肝细胞型更为常见。大多数药物性胆汁淤积型肝损伤病例是轻微的, 肝损害会随着致病药物的停止而逆转, 但约 10% 的药物性胆汁淤积型肝损伤黄疸患者会出现肝功能衰竭, 并且在少数情况下, 可进展为胆管消失综合征和硬化性胆管炎^[3]。由于缺乏特异性生物标志物, 诊断较困难, 该研究收集住院患者中诊断为药物性胆汁淤积型肝损伤的病例, 记录其临床数据, 总结其临床特征、常见致病药物及预后相关因素, 为药物性胆汁淤积型肝损伤的防治提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料 采用双向性队列研究收集 2017 年 4 月—2022 年 6 月于安徽医科大学第一附属医院就诊的诊断 DILI, 且碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) ≥ 2 倍正常值上限 (upper limit of normal,)

2023-04-06 接收

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 81700521、81500403)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院消化内科, 合肥 230022

作者简介: 陈茜楠, 女, 硕士研究生;

刘晓昌, 男, 副主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail:

liuchenziaochang@163.com

laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. Multinomial Logistic regression adjusted for covariates was used to analyze the association between the RABL6 methylation and LC. Mann-Whitney *U* test was applied for the comparisons of RABL6 methylation levels between clinical characteristics subgroups of LC. **Results** Compared to the healthy controls, the methylation of RABL6_CpG_17 was inversely associated with LC in females (per -10% methylation: $OR = 2.47$, 95% $CI = 1.19 - 5.13$, $P = 0.016$) but positively associated with LC in males (per -10% methylation: $OR = 0.52$, 95% $CI = 0.29 - 0.94$, $P = 0.030$). In addition, hypermethylation of RABL6_CpG_2 and RABL6_CpG_5 was significantly associated with LC in the subjects older than 55 years (for RABL6_CpG_2: per -10% methylation: $OR = 0.77$, 95% $CI = 0.60 - 0.99$, $P = 0.038$; for RABL6_CpG_5: $OR = 0.58$, 95% $CI = 0.34 - 0.97$, $P = 0.038$). **Conclusion** The study reveals an association between peripheral blood-based RABL6 methylation levels and early LC, providing a new clue for developing peripheral blood-based DNA methylation as a potential marker for the evaluation of LC risk.

Key words lung cancer; DNA methylation; RABL6; peripheral blood; biomarker

ULN) , $R \leq 2$ 以及 Roussel Uclaf 因果关系评估模型 (Roussel Uclaf assessment method ,RUCAM) 评分 ≥ 6 分的患者 ,排除对乙酰氨基酚或职业性接触毒素致病患者 , $R = [\text{丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase ,ALT) /ULN}] / (\text{ALP/ULN})$ 。该研究获得了安徽医科大学第一附属医院伦理委员会的批准 (批准号: PJ2022 - 10-25) 。

1.2 研究内容 收集患者的临床数据 ,包括: 年龄、性别、体质量指数 (body mass index ,BMI) 、住院时间、吸烟史、饮酒史、过敏史、基础疾病、用药史、临床症状、血常规、凝血酶原活动度、肝功能指标初始值及高峰期、病毒标志物、自身抗体、磁共振胰胆管成像 (magnetic resonance cholangiopancreatography ,MRCP) 结果、治疗药物、转归。病理分型依据 Wang et al^[4] 提出的关于胆汁淤积型 DILI 的最新病理分型标准 ,分为单纯性淤胆、淤胆型肝炎、混合型肝炎。

1.3 严重程度分级 参照 2015 年《药物性肝损伤诊治指南》^[5] 标准行临床病情程度分级: 1 级 (轻度肝损伤) : 血清 ALT 和 (或) ALP 可恢复性升高 ,总胆红素 (total bilirubin ,TBIL) < 2.5 ULN (2.5 mg/dl 或 42.8 $\mu\text{mol/L}$) ,且国际标准化比值 (international normalized ratio ,INR) < 1.5 ,可有或无乏力、虚弱、恶心、厌食、右上腹痛、黄疸、瘙痒、皮疹或体质量减轻等症状。2 级 (中度肝损伤) : 血清 ALT 和 (或) ALP 升高 ,TBIL ≥ 2.5 ULN ,或虽无 TBIL 升高但 INR ≥ 1.5 ,上述症状可有加重。3 级 (重度肝损伤) : 血清 ALT 和 (或) ALP 升高 ,TBIL ≥ 5 ULN (5.0 mg/dl 或 85.5 $\mu\text{mol/L}$) ,伴或不伴 INR ≥ 1.5 ,患者症状进一步加重 ,需要住院治疗 ,或住院时间延长。4 级 (急性肝衰竭) : 血清 ALT 和 (或) ALP 水平升高 ,TBIL ≥ 10 ULN (10.0 mg/dl 或 171.0 $\mu\text{mol/L}$) 或每日上升 ≥ 1.0 mg/dl (17.1 $\mu\text{mol/L}$) ,INR ≥ 2.0 ,可同时出现腹水、肝性脑病或与 DILI 相关的其他器官功能衰竭。5 级 (致命) : 因 DILI 死亡 ,或需接受肝移植才能生存。

1.4 转归 随访 6 个月左右 ,根据患者临床症状、体征及肝生化指标恢复情况 ,患者转归分为以下 4 类: ① 治愈: 患者临床症状、体征均消失或有明显的改善 ,且 ALT、AST、ALP、TBIL、 γ -谷氨酰转肽酶 (gamma-glutamyl transpeptidase ,GGT) 等肝脏生化指标下降到正常范围; ② 好转: 患者临床症状好转 ,各异常生化指标较峰值下降 50% 以上; ③ 未愈: 临床表现无好转 ,肝脏生化指标下降不明显 ,或者病情加重 (进展为肝衰竭或接受肝移植) ; ④ 死亡: 治疗

期间内死亡。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 25.0 对数据进行统计分析。计量资料根据数据分布情况表示为 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 。计数资料使用率 $n(\%)$ 或构成比表示。若两组间数据符合正态分布 ,采用 t 检验 ,否则采用非参数秩和检验。计数资料组间比较使用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。二分类 Logistic 回归分析用于研究影响药物性胆汁淤积型肝损伤预后的因素。 $P < 0.05$ 示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共纳入 105 例药物性胆汁淤积型肝损伤患者 ,其中男性 57 例 (54.3%) ,女性 48 例 (45.7%) ; 年龄 5 ~ 85 岁 ,中位年龄 55.0 (48.0 , 68.0) 岁。比例最高的是 ≥ 60 岁的患者 ,共 47 例 (44.8%) 。有饮酒史者 20 例 (19.0%) 、吸烟史者 20 例 (19.0%) 、过敏史者 5 例 (4.8%) 。用药时间为 1 ~ 150 d ,中位时间为 10.0 (3.0 ,30.0) d ; 潜伏期为 2 ~ 180 d ,中位时间为 21.0 (10.0 ,30.0) d ; 住院时间为 1 ~ 60 d ,中位时间为 18.0 (10.0 ,28.0) d 。

2.2 临床症状 药物性肝损伤无特异性症状。本研究 13 例 (12.4%) 患者仅有肝功能异常而无自觉症状。其余 92 例患者存在一种或多种临床症状 ,包括黄疸、纳差、乏力、腹痛腹胀、瘙痒、发热、恶心呕吐、皮疹等。

2.3 基础疾病 在 105 例药物性胆汁淤积型肝损伤患者中 ,合并基础疾病者为 99 例 (94.3%) ,多数病例合并 2 种以上基础疾病 ,包括高血压、糖尿病、恶性肿瘤、慢性气管炎或肺气肿、慢性胃炎、高脂血症、脑血管病、甲状腺功能亢进症、肾功能不全、风湿系统疾病、心功能不全等。其中有 12 例 (11.4%) 患者原先存在基础肝病 ,包括 1 例同时合并非酒精性脂肪性肝病及慢性戊型肝炎、6 例非酒精性脂肪性肝病、4 例慢性乙型病毒性肝炎、1 例慢性戊型肝炎 ,均处于非活动期 ,单因素差异性分析结果提示两组不同预后之间潜在基础肝病差异无统计学意义 ($P = 0.808$) 。

2.4 引起 DILI 的药物种类 本组病例所涉及的肝损伤药物分为 14 大类 ,包括近 80 余种药物 ,其中 30 例患者存在 1 种以上的伴随药物。主要致病药物包括中药、抗肿瘤药、抗生素、抗结核药、解热镇痛药、抗溃疡药、抗甲状腺素药、免疫抑制剂、抗精神病药、抗癫痫药、降脂药、激素、降糖药等。排名前 3 位

的分别为: 中药 36 例(34.3%)、抗肿瘤药物 24 例(22.9%)、抗生素 11 例(10.5%)。中药包括中成药及中草药,其中 26 例患者为不正规服药:包括自行服用含有土三七及何首乌等成分的中药,或自行购买成分不明的偏方,其用药目的多为活血化瘀、治疗腰背疼痛、脱发、皮疹等。除抗肿瘤药物外,大多数药物以口服给药为主。其中 RUCAM 评分 6~8 分者 88 例(88.6%),评分>8 分者 12 例(11.4%)。

2.5 影像学检查结果 105 例药物性胆汁淤积型肝损伤患者中有 49 例行 MRCP 者,其余患者均行 B 型超声或腹部 CT 检查。其中 7 例(14.3%)患者影像学上存在硬化性胆管炎样改变。其中 4 例患者为肝外狭窄,2 例患者肝内外胆管均有狭窄,1 例患者为肝门部胆管狭窄。研究结果表明,药物可以导致在影像学上可见的胆管改变。因此在诊断硬化性胆管炎的患者中,需加以鉴别药物性胆管损伤所致。

2.6 病理结果 105 例药物性胆汁淤积型肝损伤患者中有 16 例行肝穿刺病理检查,其中 12 例(75%)为淤胆型肝炎,2 例(12.5%)为混合型肝炎,2 例(12.5%)呈单纯性淤胆。其中 7 例(43.75%)存在小叶间胆管损伤,其小叶间胆管损伤表现呈现类似于原发性胆汁性胆管炎 1 期的病理改变,结合用药史、病史、自免肝抗体检查结果等加以鉴别。

2.7 严重程度分级情况 在 105 例药物性胆汁淤积型肝损伤患者中,肝损伤程度为 1 级者有 27 例(25.7%);2 级者有 17 例(16.2%);3 级者 25 例(23.8%);32 例(30.5%)严重程度为 4 级者发生肝衰竭,其中 10 例(31.3%)患者治愈、20 例(62.5%)患者好转、2 例(6.3%)患者未愈;严重程度为 5 级者有 4 例(3.8%),其中包括 1 例使用抗结核药患者,1 例因皮肤病使用雷公藤治疗的患者,1 例因肺恶性肿瘤使用阿美替尼患者以及 1 例因胃部不适使用中药的患者。

2.8 转归 105 例患者中治愈 53 例(50.5%),好转 41 例(39.0%),未愈 7 例(6.7%),死亡 4 例(3.8%),总有效率为 89.5%。对有可能影响预后的相关因素行差异性分析结果显示:RUCAM 评分、R 值、血红蛋白计数、嗜酸粒细胞计数、初始 ALT 以及住院时间差异均有统计学意义($P < 0.05$ (表 1))。纳入 $P < 0.2$ 的相关变量行二元 Logistic 逐步回归分析示:RUCAM 评分低、血红蛋白水平低、住院时间短以及白细胞计数高是药物性胆汁淤积型肝损伤患者转归的独立危险因素(表 2)。

3 讨论

由于鉴别诊断较多,临床表现变异大以及缺乏特异性血清学生物标志物,药物性胆汁淤积型肝损伤的诊断极具挑战。其包含一系列临床表现如:轻度胆汁淤积、胆汁淤积性肝炎、胆管消失综合征及继发性硬化性胆管炎^[6-7],临床症状缺乏特异性。目前研究^[8]表明高龄(年龄>60 岁)、遗传决定因素和相关药物特性是药物性胆汁淤积型肝损伤发病的危险因素,该研究患者年龄比例最高的是≥60 岁的患者,与既往研究一致。药物性胆汁淤积型肝损伤的病死率可高达 10%,因此应及时识别和治疗^[9]。国内研究^[10-11]表明,中药和抗结核药物是中国导致 DILI 的主要药物类别,其次是抗肿瘤药物及免疫调节剂,该研究位居前 3 位的依次为:中药、抗肿瘤药物及抗生素。

药物还可能对主要胆管造成损伤,引起硬化性胆管炎样改变。Gudnason et al^[12]第一次对 DILI 患者的 MRCP 检查研究表明多达 10% 的 DILI 病例可能出现胆总管扩张和短节段狭窄等硬化性胆管炎样改变,且这些患者更有可能出现黄疸,肝损伤恢复时间更长。Ahmad et al^[13]复制了这项研究,从 DILIN 前瞻性队列研究中也表明 7% 行 MRCP 的 DILI 患者出现了继发性硬化样改变。该研究表明 14.3% 行 MRCP 患者存在硬化性胆管炎样改变。因此,将 DILI 作为胆管成像异常患者的鉴别诊断很有必要性,药物性胆汁淤积型肝损伤的患者应考虑行 MRCP。

药物性胆汁淤积的治疗主要是迅速停药和避免再次用药,对于发生严重急性肝损伤导致暴发性肝衰竭的患者,以及发生继发性胆汁性肝硬化和失代偿的患者,肝移植是唯一有效的治疗方法^[14]。研究表明^[3,15]药物性胆汁淤积型肝损伤的病死率约为 5.0%~14.3%,且其肝功能检测需要更长的时间才能正常化。该研究结果表明 105 例药物性胆汁淤积型肝损伤患者的病死率为 3.8%,总有效率为 89.5%,二元 Logistic 回归分析示:RUCAM 评分低、血红蛋白水平低、住院时间短以及白细胞计数高是药物性胆汁淤积型肝损伤患者转归的独立危险因素。分析原因可能为 RUCAM 评分低者,住院时间短者患者诊断不明确,治疗不充分,因此预后更差。而很少有研究报道血红蛋白及白细胞计数与肝脏疾病预后之间的关联。韩国的一项关于 DILI 患者短期预后的预测指标的研究^[16]表明血红蛋白水平是

表1 胆汁淤积型药物性肝病相关预后影响因素差异性分析 [$n(\%)$, $M(P_{25} P_{75})$, $\bar{x} \pm s$]

变量	有效组($n=94$)	无效组($n=11$)	统计值	P 值
性别			1.684	0.194
男	49(86.0)	8(14.0)		
女	45(93.8)	3(6.3)		
年龄(岁)	55.0(48.0 67.0)	63.0(48.0 68.0)	0.597	0.551
BMI(kg/m^2)	21.0(18.7 23.3)	21.3(20.0 23.9)	0.277	0.782
饮酒史	18(90.0)	2(10.0)	0	1
高血压	29(82.9)	6(17.1)	1.536	0.215
糖尿病	34(94.4)	2(5.6)	0.729	0.393
基础肝病	10(83.3)	2(16.7)	0.059	0.808
服药时间(d)	10.0(3.0 30.0)	10.0(4.0 30.0)	0.121	0.904
潜伏期(d)	23.0(10.0 30.0)	19.0(10.0 30.0)	0.577	0.564
RUCAM 评分(分)	7.0(7.0 8.0)	6.0(6.0 7.0)	2.708	0.007
R 值	1.0(0.6 1.5)	0.3(0.2 0.7)	2.930	0.003
血常规				
白细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	5.0(3.9 7.9)	7.6(5.0 8.6)	1.460	0.144
血红蛋白(g/L)	117.8 $\pm$ 2.1	102.5 $\pm$ 6.1	2.399	0.018
血小板计数($\times 10^9/\text{L}$)	228.0 $\pm$ 9.3	168.6 $\pm$ 37.6	1.976	0.051
淋巴细胞百分比(%)	23.4(15.5 32.0)	15.9(7.0 32.8)	1.151	0.250
嗜酸粒细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	0.2(0.1 0.3)	0.0(0.0 0.1)	2.806	0.005
凝血酶原活动度(%)	102.5 $\pm$ 2.4	93.5 $\pm$ 10.0	1.157	0.113
肝功能				
初始 ALP 值(U/L)	466.5(301.5 637.3)	509.0(380.0 931.0)	1.025	0.305
初始 GGT 值(U/L)	412.1(253.0 412.1)	525.0(341.0 697.0)	0.549	0.583
初始 ALT 值(U/L)	154.5(95.0 271.3)	97.0(46.0 138.0)	2.192	0.028
初始 AST 值(U/L)	120.2(70.0 223.8)	84.0(48.0 291.0)	0.513	0.608
初始 TBIL 值($\mu\text{mol}/\text{L}$)	137.9(46.3 239.0)	150.3(21.0 265.1)	0.157	0.875
ALP 峰值(U/L)	541.5(310.3 727.0)	620.0(496.0 986.0)	1.324	0.186
GGT 峰值(U/L)	510.0(275.5 888.3)	584.0(341.0 785.0)	0.361	0.718
ALT 峰值(U/L)	200.0(108.8 319.5)	97.0(61.0 679.0)	1.350	0.177
AST 峰值(U/L)	160.0(89.5 260.3)	99.0(48.0 432.0)	0.345	0.730
TBIL 峰值($\mu\text{mol}/\text{L}$)	165.4(65.4 249.4)	162.4(21.0 265.1)	0.439	0.660
TBA 峰值($\mu\text{mol}/\text{L}$)	93.4(27.6 168.0)	50.0(22.7 126.0)	1.020	0.308
白蛋白(g/L)	36.6(33.7 40.4)	30.7(26.0 41.3)	1.643	0.100
住院时间(d)	19.0(12.0 28.0)	6.0(2.0 12.0)	3.052	0.002
硬化性胆管炎样改变	7(100.0)	0(0.0)	0.089	0.766

表2 胆汁淤积型药物性肝病预后的多因素回归分析

变量	B	B 值标准误	OR 及 95% CI	$Wald/\chi^2$ 值	P 值
RUCAM 评分	-2.073	0.690	0.126(0.033 0.486)	9.032	0.003
白细胞计数	0.374	0.144	1.453(1.095 1.927)	6.718	0.010
血红蛋白	-0.068	0.025	0.934(0.889 0.981)	7.570	0.004
住院治疗时间	-0.120	0.043	0.887(0.815 0.966)	7.610	0.005

患者短期预后的独立预测指标,且单因素回归分析表明白细胞计数与短期预后有关。另有研究^[17]表明网织红细胞计数增加和血红蛋白浓度降低与肝移植候选者死亡风险增加有关,并且表明网织红细胞计数和血红蛋白与器官功能、肝脏炎症和造血功能的各种标志物相关。推测可能因贫血患者可造成肝脏组织处于低氧状态,不利于肝功能恢复。而白细胞水平高者体内炎症介质较高,可造成肝损伤加重。因此对于具有上述高危不良预后的患者应积极治疗

及加强监测。

综上所述,大多数药物性胆汁淤积型肝损伤患者在停药后不久即可消退,总体预后较好,但部分病例可进展为慢性胆汁淤积、硬化性胆管炎及肝硬化。该研究发现药物可引起硬化性胆管炎,临床中较易忽略此点,应作为鉴别诊断的一部分。同时,该研究表明血红蛋白水平低,白细胞计数高是药物性胆汁淤积型肝损伤患者转归的独立危险因素。因此临床工作中对于贫血严重,白细胞计数较高的药物性胆汁淤积型甘肃省应加强监测及管理。

参考文献

- [1] Shen T, Liu Y X, Shang J, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China [J]. Gastroenterology 2019, 156(8): 2230-41.

- [2] Chatterjee S ,Annaert P. Drug-induced cholestasis: mechanisms , models and markers[J]. *Curr Drug Metab* 2018 ,19(10) : 808 – 18.
- [3] Bjornsson E S ,Andrade R J. Long-term sequelae of drug-induced liver injury[J]. *J Hepatol* 2022 ,76(2) : 435 – 45.
- [4] Wang T ,Zhao X ,Shao C ,et al. A proposed pathologic sub-classification of drug-induced liver injury[J]. *Hepatol Int* 2019 ,13(3) : 339 – 51.
- [5] 于乐成 ,茅益民 ,陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. *中华肝脏病杂志* ,2015 23(11) : 810 – 20.
- [6] Sundaram V ,Bjornsson E S. Drug-induced cholestasis[J]. *Hepatol Commun* 2017 ,1(8) : 726 – 35.
- [7] Xing M D ,Zhai L ,Li J ,et al. Assessment of cholestasis in drug-induced liver injury by different methods [J]. *Medicine* ,2019 ,98(6) : e14399.
- [8] Lucena M I ,Sanabria J ,Garcia-Cortes M ,et al. Drug-induced liver injury in older people [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol* ,2020 ,5(9) : 862 – 74.
- [9] 章 越 ,聂 源 ,朱 莹. 生物标志物在药物性肝损伤的应用进展[J]. *安徽医科大学学报* 2021 56(4) : 663 – 6.
- [10] Garcia-Cortes M ,Robles-Diaz M ,Stephens C ,et al. Drug induced liver injury: an update [J]. *Arch Toxicol* ,2020 ,94(10) : 3381 – 407.
- [11] Hoofnagle J H ,Bjornsson E S. Drug-induced liver injury – types and phenotypes[J]. *N Engl J Med* 2019 ,381(3) : 264 – 73.
- [12] Gudnason H O ,Bjornsson H K ,Gardarsdottir M ,et al. Secondary sclerosing cholangitis in patients with drug-induced liver injury [J]. *Dig Liver Dis* 2015 ,47(6) : 502 – 7.
- [13] Ahmad J ,Rossi S ,Rodgers S K ,et al. Sclerosing cholangitis-like changes on magnetic resonance cholangiography in patients with drug induced liver injury [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019 ,17(4) : 789 – 90.
- [14] Grewal P ,Ahmad J. Bile duct injury due to drug induced liver injury [J]. *Curr Hepatol Rep* 2019 ,18(3) : 269 – 73.
- [15] 蔡 涛 ,孙兰珍 ,蓝晓红. 药物性肝损伤患者长期预后的影响因素分析[J]. *肝脏* 2021 26(6) : 674 – 6.
- [16] Jeong R ,Lee Y-S ,Sohn C ,et al. Model for end-stage liver disease score as a predictor of short-term outcome in patients with drug-induced liver injury [J]. *Scand J Gastroenterol* 2015 ,50(4) : 439 – 46.
- [17] Gijbels E ,Vilas-Boas V ,Deferm N ,et al. Mechanisms and *in vitro* models of drug-induced cholestasis [J]. *Arch Toxicol* ,2019 ,93(5) : 1169 – 86.

Analysis of clinical characteristics of 105 cases of cholestatic drug-induced liver injury

Chen Qiannan ,Xu Yan ,Liu Xiaochang ,Mei Qiao ,Zhang Weiping ,Xu Jianming

(*Dept of Gastroenterology ,The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University ,Hefei 230022*)

Abstract Objective To explore the general information ,clinical features ,imaging findings and outcome of patients with drug-induced cholestatic. **Methods** The clinical data of patients diagnosed as cholestatic drug-induced liver injury in recent 5 years were analyzed retrospectively and followed up for at least 6 months. **Results** There were 105 patients with drug-induced cholestatic liver injury in the hospital ,the median age was 55 years old (54. 3% male) ,most of them had no specific clinical symptoms; there were nearly 80 kinds of drugs involved ,the top three were traditional Chinese medicine (34. 3%) ,antineoplastic drugs (22. 9%) and antibiotics (10. 5%) . Among the 49 patients with magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) ,7 (14. 3%) had sclerosing cholangitis-like changes; most of the patients were combined with multiple liver-protecting and enzyme-lowering drugs; there were 53 cured (50. 5%) ,41 improved (39. 0%) ,7 uncured (6. 7%) ,and 4 died (3. 8%) among 105 patients and the total effective rate was 89. 5% . **Conclusion** Drug-induced cholestatic liver injury mainly occurs in elderly patients ,involving many kinds of drugs ,mainly traditional Chinese medicine. Drugs can also cause changes similar to sclerosing cholangitis ,so drug-induced liver injury (DILI) should be used as one of the differential diagnosis of cholestasis and abnormal cholangiography. Liver disease and the number of drugs have no effect on the prognosis of the patients ,while low Roussel Uclaf causality assessment method (RUCAM) score and hemoglobin count ,short hospitalization time and high white blood cell count are poor prognostic factors.

Key words drug-induced cholestatic; RUCAM score; sclerosing cholangitis; risk factors