

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180904

免疫介导的药物性肝损伤 1 例报告

林妹妹¹, 石虹^{1,2*}, 纪元³, 沈锡中²

1. 复旦大学附属中山医院厦门医院消化科, 厦门 361000

2. 复旦大学附属中山医院消化科, 上海 200032

3. 复旦大学附属中山医院病理科, 上海 200032

[关键词] 药物性肝损伤; 自身免疫性肝炎; 免疫介导的药物性肝损伤; 药物诱导的自身免疫性肝炎

[中图分类号] R 575 [文献标志码] B

Immune-mediated drug-induced liver injury: a case report and literature review

LIN Mei-mei¹, SHI Hong^{1,2*}, JI Yuan³, SHEN Xi-zhong²

1. Department of Gastroenterology and Hepatology, Xiamen Branch of Zhongshan Hospital, Fudan University, Xiamen 361000, Fujian, China

2. Department of Gastroenterology and Hepatology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

3. Department of Pathology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Key Words] drug-induced liver injury; autoimmune hepatitis; immune-mediated drug-induced liver injury; drug-induced autoimmune hepatitis

免疫介导的药物性肝损伤 (immune-mediated drug-induced liver injury, IM-DILI) 是药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 的一种特殊类型, 临床较少见且易与其他疾病混淆。本文报告我院 1 例经临床生化检查、肝穿刺活检和随访后诊断的 IM-DILI, 并进行相关文献复习, 以帮助临床对 IM-DILI 进行诊断和鉴别诊断, 避免不必要的长期激素治疗。

1 病例资料

1.1 外院诊治经过 患者女性, 43 岁, 因“上腹部不适伴恶心 5 个月, 发现肝功能异常 1 个月余”于 2014 年 4 月 28 日入院。患者 5 个月前出现上腹部饱胀伴恶心、食欲下降, 无腹痛、腹泻, 无皮肤黄染, 无发热、皮疹等, 胃镜检查示慢性胃炎、幽门螺杆菌 (*H. pylori*, HP) 阳性, 予以雷贝拉唑、莫沙必利口服治疗 4 个月, 腹胀无明显缓解。入院 6 周前, 肝功能检查结果示: 总胆红素 (total bilirubin, TBIL) $26.6 \mu\text{mol/L}$ (正常范围: $3.4 \sim 20.4 \mu\text{mol/L}$)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 1242 U/L (正常上限 40 U/L)、天冬氨酸氨基转移

酶 (aspartate aminotransferase, AST) 1098 U/L (正常上限 35 U/L)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 208 U/L (正常上限 100 U/L)、 γ -谷氨酰转移酶 (γ -glutamyltransferase, γ -GT) 97 U/L (正常上限 45 U/L)。抗核抗体 (antinuclear antibody, ANA): 颗粒型 $1:100$; 铜蓝蛋白 0.35 g/L ; 甲、乙、丙、戊肝病毒标志物呈阴性。上腹部磁共振胰胆管造影 (magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP) 示慢性肝病可能。停用雷贝拉唑及莫沙必利, 4 月 26 日复查肝功能, 示: TBIL $15.2 \mu\text{mol/L}$ 、ALT 269 U/L 、AST 196 U/L 、ALP 102 U/L 、 γ -GT 102 U/L , 为进一步诊治入住我院。

1.2 本院诊治经过

1.2.1 体格和辅助检查 入院后体格检查未见皮肤巩膜黄染、肝掌、蜘蛛痣、皮疹, 肝颈静脉反流征阴性, 心、肺、腹部及神经系统检查无异常。患者否认饮酒史, 既往史及家族史无特殊。入院查肝功能, 示: TBIL $13.1 \mu\text{mol/L}$ 、直接胆红素 (direct bilirubin, DBIL) $9.9 \mu\text{mol/L}$ 、白蛋白 (albumin, A) 35 g/L (正常范围: $40 \sim 55 \text{ g/L}$)、球蛋白 (globulin,

[收稿日期] 2018-08-19

[接受日期] 2018-09-26

[作者简介] 林妹妹, 硕士生. Email: lin.meimei@zsxmhospital.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 0592-3501990-699676; E-mail: shi.hong@zs-hospital.sh.cn

G) 23 g/L (正常范围: 20~40 g/L)、ALT 274 U/L、AST 191 U/L、ALP 142 U/L、 γ -GT 110 U/L、前白蛋白 (prealbumin, PA) < 0.08 g/L (正常范围: 0.25~0.4 g/L)。艾滋病、梅毒、弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV)、单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSV)、EB 病毒 (epstein-barr virus, EBV) 血清学检测结果呈阴性。自身抗体包括 ANA、抗平滑肌抗体 (antismooth muscle antibody, ASMA)、抗线粒体抗体 (anti-mitochondrial antibody, AMA)、AMA M2 亚型、抗着丝点抗体 (anti-centromere antibody, ACA)、抗组蛋白抗体 (anti-histone antibody, AHA)、抗 JO-1 抗体、抗核小体抗体 (anti-nucleosome antibody, ANuA)、抗核糖体 P 蛋白抗体 (anti-ribosomal P protein antibody, ARPA)、抗增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 抗体、抗 PM-Scl 抗体、抗核糖核蛋白 (ribonucleoprotein, RNP) 抗体、抗 SCL-70 抗体、抗 Sm 抗体、抗干燥综合征抗原 A (Sjogren's syndrome antigen A, SSA) 抗体、抗干燥综合征抗原 B (Sjogren's syndrome antigen B, SSB) 抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA)、抗双链 DNA (double-stranded DNA, ds-DNA) 抗体、抗肾小球基底膜 (anti-glomerular basement membrane, AGBM) 抗体、抗肝肾微粒体抗体 I (liver-kidney microsomal antibody I, LKM I)、抗溶性肝抗原/肝胰抗原抗体 (anti-soluble liver antigen / liver pancreas antigen antibody, SLA/LP) 均为阴性。免

疫球蛋白 (包括 IgG、IgG4、IgA、IgM、IgE)、铜蓝蛋白、肿瘤标志物均正常。

1.2.2 治疗 予以异甘草酸镁、还原型谷胱甘肽保肝治疗, 7 d 后复查肝功能, 示: TBIL 17.8 μ mol/L、DBIL 13.0 μ mol/L、A 41 g/L、G 26 g/L、ALT 663 U/L、AST 552 U/L、ALP 163 U/L、 γ -GT 124 U/L。因肝功能异常进一步加重, 且 Roussel Uclaf 因果关系评估法 (Roussel Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM) 评分^[1]为 8 分 (药物性肝损伤很可能), 遂行肝穿刺活检。病理结果 (图 1) 示: 穿刺肝组织镜下见 10 余个肝小叶范围, 汇管区多量淋巴细胞及少量浆细胞、嗜酸性粒细胞浸润, 组织细胞增生, 伴有界面性肝炎, 可见肝细胞点灶坏死, 玫瑰花结形成 (9 个)。免疫组化结果显示: 乙肝表面抗原 (hepatitis B surface antigen, HBsAg)、乙肝核心抗原 (hepatitis B core antigen, HBcAg)、丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 均为阴性, CD34 (血管+), CK19 (胆管+), Ki67 (5% 阳性), Vs38c (+), CD68 (++)。网染结果显示网状纤维略增加, Masson 染色结果显示胶原未见明显增加。根据自身免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis, AIH) 诊断评分系统^[2], 治疗前 AIH 评分 10 分, 诊断为“自身免疫性肝炎 (G3S1) 可能”。予以泼尼松龙片首次剂量 60 mg (每日 1 次) 口服, 1 个月内肝功能恢复正常, 激素逐渐减量并停药。随访 4 年至今, 肝功能、自身抗体均正常。由于对激素治疗的反应良好, 且在停用激素后持续缓解, 确诊为 IM-DILI。

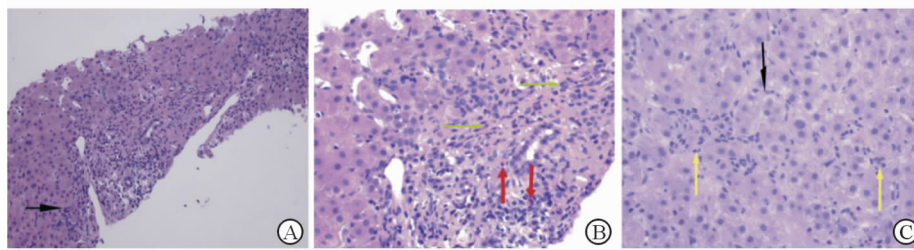


图1 患者的肝组织活检病理表现 (H-E 染色)

A: 界面性肝炎, 大量的淋巴细胞浸润 (黑箭头); B: 汇管区少量浆细胞 (绿箭头)、嗜酸性粒细胞 (红箭头); C: 碎屑样或点灶状坏死 (黄箭头), 玫瑰花结形成 (黑箭头)。Original magnifications: $\times 100$ (A), $\times 200$ (B, C)

2 讨论

2.1 肝功能异常病因及本例 DILI 诊断 肝脏功能异常的常见原因包括病毒性肝炎、酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD)、非酒精脂肪肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、原发性胆汁

性肝硬化 (primary biliary cirrhosis, PBC) 和原发性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis, PSC)、DILI、AIH、肝脏血液循环障碍引起的充血性心力衰竭 (congestive heart failure, CHF)、Budd-Chiari 综合征、遗传和代谢疾病、血吸虫病、肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 或不明原因

引起的肝炎。根据本例患者的既往史(否认病毒性肝炎、血吸虫或饮酒)、体格检查(无颈静脉怒张、肝脾肿大或下肢水肿)、实验室检查(病毒性肝炎血清标志物阴性、甲胎蛋白及血铜蓝蛋白未见异常)和影像学表现,可以排除病毒性肝炎、ALD、NAFLD、PBC、PSC、血吸虫病、HCC、缺血性疾病、遗传和代谢病因。因患者病程中服用4个月雷贝拉唑及莫沙必利,首先考虑DILI。

DILI是指在药物的应用过程中由药物或其代谢产物导致的肝脏疾病。DILI的发病机制尚未阐明,主要与药物代谢异常、免疫损伤、线粒体损伤以及遗传因素等有关。由于缺乏确诊的特异性指标,DILI的鉴别诊断在临床中仍是一个严峻挑战。RUCAM评分法诊断DILI的灵敏度为86%、特异性89%,阳性和阴性预测值分别为93%和78%^[3]。该患者RUCAM评分为8分,提示雷贝拉唑和莫沙必利很可能引起DILI,但不能排除AIH可能。AIH和DILI的临床和病理特征均存在多样性,两者的鉴别诊断较为困难。当血清学检查和影像学检查无法确诊时,肝活检有助于明确诊断^[4-5]。该患者治疗前AIH评分为10分,提示AIH可能。

Weiler-Normann 和 Schramm^[6]将DILI和

AIH的关系分为3类:(1)合并DILI的AIH,即AIH患者使用肝毒性药物后加重肝损伤,肝组织学检查常有纤维化表现;(2)药物诱导的自身免疫性肝炎(drug-induced autoimmune hepatitis, DIAIH),即患者既往未发现AIH或AIH遗传易感性,AIH由DILI诱发或激发,对激素应答良好,激素停药后复发,需要长期免疫抑制治疗;(3)IM-DILI,即临床、生化和组织学表现与AIH相似,可伴有嗜酸性粒细胞增多症和皮疹,常无明显肝纤维化,对激素应答良好,停用激素后症状持续缓解。

2.2 IM-DILI和DIAIH鉴别诊断 由于IM-DILI和DIAIH临床表现相似、自身抗体特异性差等原因,临床上对两者间的鉴别诊断目前仍较困难。本文通过复习文献,将IM-DILI与DIAIH的异同归纳如下(表1)。IM-DILI的临床、生化和组织学特征与AIH相似,但对激素治疗反应良好,激素治疗成功后停药可持续缓解^[6];而DIAIH在停用激素后易复发,须持续激素治疗。因此,密切随访有助于IM-DILI和DIAIH的鉴别。本例患者对激素治疗的反应良好,并且在停用激素后持续缓解,因此诊断为IM-DILI。

表1 IM-DILI与DIAIH的异同

临床病理特点	IM-DILI	DIAIH
临床特点	多见于女性 ^[7] 。有相关用药史,与剂量无关,多无法预测,潜伏期1~8周,甚至长达12个月;表现为发热、皮疹等;再次用药激发时潜伏期缩短 ^[8]	与IM-DILI表现相似 ^[6] 。多发生于女性,且女性肝功能损害程度较男性重 ^[7] 。
实验室检查	外周血嗜酸粒细胞增多 ^[6] ,产生非特异性自身抗体 ^[9]	血清自身抗体(ANA、ASMA)阳性、高丙种球蛋白血症 ^[7]
病理组织学特征	嗜酸性粒细胞增多更倾向IM-DILI,而小叶中央区坏死不能区分两者 ^[6]	与AIH相似,但高级别纤维化如明显的桥接纤维化仅见于AIH,不见于DIAIH ^[4]
治疗及预后	立即停用可疑药物。激素治疗反应好,停用激素后复发率低,不致肝纤维化 ^[6]	立即停用可疑药物。对激素治疗依赖,多数表现为慢性病程 ^[6]

2.3 IM-DILI发病机制 氟烷、替尼酸、双胍屈嗪、抗惊厥药(卡马西平、苯妥英、苯巴比妥)、氯丙嗪、二甲胺四环素、红霉素、阿莫西林克拉维酸、磺胺类、舒林酸、别嘌呤醇、石蚕属植物、呋喃妥英、甲基多巴、丙硫氧嘧啶、乙酰胆碱酯酶抑制剂和三环抗抑郁药等可致IM-DILI^[8],近年来陆续有米诺环素^[10]、阿那曲唑^[11]、伊班膦酸钠^[12]致IM-DILI的报道。IM-DILI的发病机制尚未完全阐明。药物代谢的不稳定代谢物可能与细胞蛋白质或大分子结合,对肝细胞产生直接的毒性作用。肝细胞在药物代谢中形成的蛋白质复合物可被免疫系统识别为新

抗原;免疫细胞活化产生的自身抗体和细胞介导的免疫应答,反过来进一步加重肝细胞损害。细胞色素450是药物代谢中的主要氧化催化剂,其可以与药物代谢物共价结合而形成新抗原,而产生的自身抗体可选择性地作用于针对代谢母体药物的特定细胞色素同工酶。半抗原假说认为:药物代谢物可以作为半抗原,通过与蛋白质共价结合来改变个体的自身抗原。危险假说提出:免疫系统仅对与危险信号相关(如细胞应激或细胞死亡)的外来抗原有所应答^[7]。淋巴细胞、巨噬细胞和中性粒细胞在肝损伤和再生机制中起重要作用。这些炎症细胞、黏附

分子及各种炎症介质在肝内被活化,并在肝血管中募集后,可触发先天性免疫反应及适应性免疫反应,进而通过线粒体、内质网应激以及代谢活化导致肝损伤。

目前有待建立监测肝内中性粒细胞、淋巴细胞和巨噬细胞功能的血液生物标志物,如危险相关分子模式(danger-associated molecular patterns, DAMPs)、高流动性组蛋白-1(high-mobility group box-1 protein, HMGB-1)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、自身抗体、T 辅助细胞 17(T helper 17, Th17)、巨噬细胞 M1 及巨噬细胞 M2 表型等,以便早期识别 IM-DILI^[13]。

综上所述,IM-DILI 和 DIAIH 鉴别较困难,其治疗方法及预后不同。临床医师需密切随访 IM-DILI 患者,依据临床病理特点与 DIAIH 相鉴别,避免给予 IM-DILI 患者不必要的长期激素治疗。

参考文献

[1] DANAN G, BENICHOUC. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries[J]. J Clin Epidemiol, 1993,46(11):1323-1330.

[2] ALVAREZ F, BERG P A, BIANCHI F B, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis[J]. J Hepatol, 1999,31(5):929-938.

[3] BENICHOUC, DANAN G, FLAHAULT A. Causality assessment of adverse reactions to drugs-II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge[J]. J Clin Epidemiol, 1993,46(11):1331-1336.

[4] SUZUKI A, BRUNT E M, KLEINER D E, et al. The use

of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury[J]. Hepatology, 2011, 54(3):931-939.

[5] EFE C, OZASLAN E, PURNAK T, et al. Liver biopsy is a superior diagnostic method in some patients showing the typical laboratory features of autoimmune hepatitis[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2012, 36(2):185-188.

[6] WEILER-NORMANN C, SCHRAMM C. Drug induced liver injury and its relationship to autoimmune hepatitis[J]. J Hepatol, 2011, 55(4):747-749.

[7] CASTIELLA A, ZAPATA E, LUCENA M I, et al. Drug-induced autoimmune liver disease: A diagnostic dilemma of an increasingly reported disease [J]. World J Hepatol, 2014, 6(4): 160-168.

[8] LIU Z X, KAPLOWITZ N. Immune-mediated drug-induced liver disease[J]. Clin Liver Dis, 2002, 6(3):755-774.

[9] SEBODE M, SCHULZ L, LOHSE A W. “Autoimmune(-like)” drug and herb induced liver injury: new insights into molecular pathogenesis [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(9). pii: E1954.

[10] BJÖRNSSON E, TALWALKAR J, TREEPRASERTSUK S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis[J]. Hepatology, 2010, 51(6): 2040-2048.

[11] INNO A, BASSO M, VECCHIO F M, et al. Anastrozole-related acute hepatitis with autoimmune features: a case report[J]. BMC Gastroenterol, 2011, 11:32.

[12] GOOSSENS N, SPAHR L, RUBBIA-BRANDT L. Severe immune-mediated drug-induced liver injury linked to ibandronate: A case report[J]. J Hepatol, 2013, 59(5): 1139-1142.

[13] ADAMS D H, JU C, RAMAIAH S K, et al. Mechanisms of immune mediated liver injury[J]. Toxicol Sci, 2010, 115(2): 307-321.

[本文编辑] 翟铨铨, 贾泽军