

保肝药预防急性髓性白血病初次化疗致肝损伤的效果分析

尹雨桐^{1,2}, 米秀芳^{1,2}, 顾健^{1*}

(1. 北京大学人民医院 药剂科 北京 100044; 2. 北京大学药学院 药事管理与临床药理学系, 北京 100191)

【摘要】目的:探讨保肝药在急性髓性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 化疗致肝损伤中的预防效果。**方法:**收集北京大学人民医院血液科2012年1月至2017年12月期间初治使用阿糖胞苷联合伊达比星 (AI) 方案化疗的初诊患者。记录患者基本信息和化疗前后肝功能生化指标, 根据使用保肝药的数量, 分为4组 (对照组, 1组, 2组, 3组), 比较各组肝损伤发生率。根据使用保肝药的品种, 将每组分为若干个亚组, 比较各亚组肝损伤发生率。**结果:**对照组、1组、2组、3组比较, 肝损伤发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。性别、年龄以及用药种类与肝损伤的发生无明显的相关性。**结论:**预防性使用保肝药物并未减少接受AI方案化疗的初治AML患者肝损伤的发生。

【关键词】肝损伤; 保肝药; 预防作用; 化疗; 急性髓性白血病

【中图分类号】R975.5; R969.3

【文献标志码】A

【文章编号】1672-3384(2019)08-0053-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.08.013

Effect of hepatoprotective agents on preventing liver injury caused by initial chemotherapy in acute myeloid leukemia

YIN Yu-tong^{1,2}, MI Xiu-fang^{1,2}, GU Jian^{1*}

(1. Department of Pharmacy, People's Hospital of Peking University, Beijing 100044, China; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the effect of hepatoprotective agents on preventing patients with liver injury caused by acute myeloid leukemia (AML). **Methods:** The newly diagnosed patients who had received cytarabine arabinoside combined with idarubicin (AI) regimen from January 2012 to December 2017 in People's Hospital of Peking University were selected. The patients' basic information and biochemical indexes of liver function before and after the treatment were recorded. According to the number of hepatoprotective agents, the patients were divided into four groups (control group, 1 group, 2 group, 3 group). The incidence of liver injury in each group was compared for statistical analysis. According to the types of hepatoprotective agents, the patients of each group were divided into several subgroups, and the incidence of liver injury in each subgroup was compared for statistical analysis. **Results:** There was no significant difference in liver injury rate among the control group, the 1 group, the 2 group, and the 3 groups ($P > 0.05$). There was no significant correlation between gender, age, type of medication and the incidence of liver injury. **Conclusion:** Prophylactic use of hepatoprotective agents does not reduce the incidence of liver injury among AML patients who have received AI regimen as the initial treatment.

【Key words】 liver injury; hepatoprotective agent; preventive effect; chemotherapy; acute myeloid leukemia

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是临床上最常见的药物不良反应之一, 也是当前急性肝损伤最常见的病因之一。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、天然药等所诱发的肝损伤^[1]。肝损伤主要的临床表现为转氨酶轻度升高, 胆红素和碱性磷酸酶的升高, 严

[收稿日期] 2019-02-08

[作者简介] 尹雨桐, 女, 硕士, 药师; 研究方向: 临床药学; Tel: 18601292116; E-mail: 1611210150@pku.edu.cn

[通信作者] *顾健, 女, 主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)82816999 转 2010; E-mail: gujian201302@sina.cn

重者可导致急性肝衰竭甚至死亡。许多化疗药物可直接损伤肝脏小血管内膜,导致肝脏小静脉阻塞性改变,特别是大剂量联合化疗或肝动脉灌注化疗时更容易发生。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)统计, DILI 已经上升为全球肝病死亡原因的第5位^[2]。

据最新报道,我国大陆地区的肝损伤发生率至少为每10万人23.80人。其中引起DILI的药物中,抗肿瘤药物位列第3^[3]。保肝药是指具有肝脏保护功能的药物,具有促进肝细胞再生,增强肝脏解毒功能,提高机体免疫力等功效。我国发表的《血液病患者药物性肝损伤的预防和规范化治疗专家共识》建议大剂量联合化疗的高危人群可以考虑用保肝药物预防肝损伤^[4]。然而预防肝损伤有效性的相关文献鲜有报道,缺乏较大样本的临床证据。临床常用保肝药用于预防肝损伤缺乏明确的用药指征,且使用量大,并合并多种药物,另外,在医保报销中,其报销的适应证也仅限治疗肝损伤,预防用药不在其列。

血液肿瘤患者在治疗中常使用的抗肿瘤药物是导致DILI的主要原因。本文采用回顾性分析方法,比较预防性使用保肝药物和未使用保肝药物初治AML患者在使用阿糖胞苷联合伊达比星方案(AI)化疗后DILI的发生情况,以期临床合理用药和降低药费用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

收集2012年1月1日至2017年12月31日期间,在北京大学人民医院血液科经临床确诊仅为急性髓性白血病,并且初次使用阿糖胞苷联合伊达比星方案进行化疗的病例数据。包括:患者的基本信息,肝病史,化疗用药,合并用药,化疗前后的肝功能指标,肝损伤发生时间等。纳入标准:纳入年龄在18~65岁之间,化疗前肝功能生化指标均在正常值范围内的患者。排除标准:①化疗期间参加药物临床试验的患者;②自身肝病史或乙肝两对半检验异常的患者;③因严重感染而终止化疗、暂停或改变化疗方案的患者;④有其他基础疾病的患者。

1.2 方法

1.2.1 治疗与分组方法

所有患者均采用阿糖胞

苷联合伊达比星的化疗方案,即:静脉滴注盐酸伊达比星,剂量为 $10\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 连续3d;静脉滴注阿糖胞苷,剂量为 $100\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 连续7d。然后根据有无合并使用保肝药物分成对照组(未使用保肝药)和试验组,其中使用1种保肝药的患者分入1组;使用2种保肝药的患者分入2组;使用3种保肝药的患者分入3组。

1.2.2 指标监测 记录患者病历号,性别,年龄,是否使用保肝药,使用保肝药的类别和剂量,是否发生肝损伤。记录肝功能生化指标,时间点:化疗前、化疗开始之后、化疗结束当日、化疗结束后1周,化疗结束后2周,记录出现肝损伤的时间。肝损伤的判断标准按1990年国际医学科学组织委员会指定的标准,即Danan方案^[5]。DILI定义:肝损伤是在缺乏组织学检查依据的情况下,谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)或结合胆红素(direct bilirubin, DBIL)升高 ≥ 2 倍正常值上限(upper limit normal, ULN),或天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和总胆红素(total bilirubin, TBIL)均升高,且其中之一升高 ≥ 2 ULN。

1.3 统计分析

采用SPSS 20.0软件统计。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,计数资料采用 χ^2 检验,影响因素分析采用logistic回归分析。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 总体情况

本研究共入组373例,其中男性189例,女性174例,年龄分布在18~65岁。对照组(77例),1组(134例),2组(83例),3组(79例)。4组患者在性别年龄治疗前肝功能生化指标等基线特征方面的差异无统计学意义,见表1。

2.2 预防用药效果

未使用保肝药物的77例患者中,出现了DILI 7例(9.1%);使用1种保肝药的患者出现DILI 16例(11.1%);使用2种保肝药的患者出现DILI 19例(22.1%);使用3种保肝药的患者出现DILI 13例(16.1%);使用不同种类数量的保肝药肝损伤发生率差异无统计学意义($\chi^2=7.362, P>0.05$)。

表 1 4 组患者基本资料的基线值

基本资料	对照组(<i>n</i> = 77)	1 组(<i>n</i> = 134)	2 组(<i>n</i> = 83)	3 组(<i>n</i> = 79)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	39.23 ± 10.42	38.37 ± 11.21	40.99 ± 11.40	37.87 ± 12.28	0.289
性别(男/女)	40/37	66/68	49/34	37/42	0.415
谷丙转氨酶(U · L ⁻¹)	20.49 ± 10.81	22.68 ± 21.55	21.43 ± 13.20	20.15 ± 12.61	0.676
天冬氨酸转氨酶(U · L ⁻¹)	21.62 ± 10.36	23.40 ± 23.60	21.96 ± 10.04	20.37 ± 8.15	0.606
碱性磷酸酶(U)	58.37 ± 26.74	54.66 ± 21.24	63.69 ± 26.32	56.58 ± 21.83	0.059
总胆红素(μmol · L ⁻¹)	11.89 ± 4.87	11.32 ± 5.48	12.44 ± 7.73	11.92 ± 8.24	0.672
结合胆红素(μmol · L ⁻¹)	3.65 ± 1.63	3.29 ± 1.75	3.94 ± 2.81	0.88 ± 4.17	0.263

2.3 不同作用机制保肝药物预防效果比较

2.3.1 不同类型保肝药预防药物性肝损伤效果比较

1 组患者使用古拉定发生 DILI 的有 5 例(12.1%), 使用复方甘草酸苷发生 DILI 的有 3 例(23.1%)、天晴甘美 4 例(14.3%)、复合辅酶 2 例(25.0%)、葡醛酸钠 2 例(5.4%)。多烯磷脂酰胆碱使用者 6 例、百赛诺 1 例, 此 2 药 DILI 发生率均为 0.0%。多不同的保肝药物之间预防药物性肝损伤效果差异无统计学意义($\chi^2 = 5.432$, $P > 0.05$)。

2.3.2 使用 2 种不同组合保肝药预防药物性肝损伤效果比较 2 组患者中共发生 DILI 19 例, 发生率 22.9%, 其中古拉定 + 葡醛酸钠 2 例(33.3%)、复方甘草酸苷 + 复合辅酶 1 例(50.0%)、复方甘草酸苷 + 葡醛酸钠 1 例(33.3%)、天晴甘美 + 复合辅酶 1 例(25.0%)、天晴甘美 + 葡醛酸钠 1 例(100%)、葡醛酸钠 + 百赛诺 3 例(27.3%)、古拉定 + 复方甘草酸苷 2 例(22.2%)、古拉定 + 天晴甘美 8 例(30.8%)。古拉定 + 复合辅酶使用者 13 例, 古拉定 + 多烯磷脂酰胆碱 1 例, 古拉定 + 百赛诺 1 例、天晴甘美 + 百赛诺 1 例, DILI 发生率均为 0.0%。

2.3.3 使用 3 种保肝药不同组合预防药物性肝损伤效果比较 3 组患者中共发生 DILI 13 例, 发生率 16.5%, 其中古拉定 + 复方甘草酸苷 + 复合辅酶 4 例(21.1%)、古拉定 + 复方甘草酸苷 + 多烯磷脂酰胆碱 1 例(100%)、古拉定 + 天晴甘美 + 复合辅酶 8 例(14.5%)。古拉定 + 复方甘草酸苷 + 天晴甘美、古拉定 + 复方甘草酸苷 + 葡醛酸钠、古拉定 + 复合辅酶 + 葡醛酸钠和古拉定 + 复合辅酶 + 多烯磷脂酰胆碱使用者各 1 例, 均未发生 DILI。不同的保肝药物组合之间预防效果差异无统计学意义($\chi^2 = 6.303$, $P > 0.05$)。

2.4 发生药物性肝损伤的影响因素 logistic 回归分析

纳入该研究的 373 例患者在性别年龄治疗前肝

功能生化指标等基线特征方面的差异无统计学意义。以年龄, 性别, 是否用药以及用药种类对肝损伤结果进行 logistic 回归分析, 发现年龄, 性别, 是否用药以及用药种类等因素, 均与发生 DILI 无明显的相关性, 见表 2。

表 2 发生药物性肝损伤的影响因素 logistic 回归分析

因素	β	<i>P</i> 值
常数	-1.889	0.003
年龄	-0.006	0.634
性别	-0.360	0.225
是否用药	0.272	0.626
用药种类	0.207	0.270

3 讨论

蒽环类抗生素联合阿糖胞苷是初治 AML 的经典诱导方案, 也是 2017 年《成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017 年版)》推荐的常规诱导方案。目前在 60 岁以下的患者的完全缓解达 70% ~ 80%, 5 年生存率 40% ~ 50%^[6]。方案中去甲氧柔红霉素和阿糖胞苷两者在 P450 酶下发生 I 相反应, 再结合葡萄糖醛酸, 谷胱甘肽等排出体外。药物的代谢产物多含亲电子基或自由基, 直接损伤肝细胞; 另外在代谢过程中产生具有免疫原性中间产物引发免疫反应导致肝损伤。联合化疗大大提高临床缓解率的同时更容易发生肝损伤。据报道 37% ~ 85% 白血病患者应用阿糖胞苷时会出现肝损伤, 尤其是中高剂量治疗时更易发生, 甚至发展为肝功能衰竭导致死亡。目前的研究表明, 当发生 DILI 时, 停用化疗药物是唯一有效的治疗措施。肝损伤一定程度上限制了化疗药物的应用, 可能影响治疗效果导致患者中位生存期变短^[4]。因此探讨保肝药物的预防效果具有实际的临床意义。

本研究是真实世界的研究,研究的数据来自于保证患者正常治疗实际的诊疗过程,反映了患者的正常治疗情况,而不是存在诸多严格限制的理想环境。对于在治疗过程中的一些因素是否引起明显的偏倚,研究组进行了统计学分析。在化疗过程中,骨髓抑制是常见的不良反应,骨髓抑制期间出现三系(即白细胞、中性粒细胞和血小板)降低,常见中性粒细胞缺乏(中性粒细胞绝对计数 $<0.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 或48 h后 $<0.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$)^[7]。骨髓抑制越明显,中性粒细胞越少,越容易发生感染^[8]。感染的情况下,临床上通常是按照《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南》经验性应用抗生素^[9]。本研究中,预防感染常使用青霉素类抗菌药物,主要使用的药物是哌拉西林钠/舒巴坦钠。当病人持续发热时疑似感染,立刻换用碳青霉烯类、第4代头孢菌素等抗菌谱广的药物。在病情得到控制后降阶梯使用第3代头孢菌素或者青霉素类药物。在中性粒细胞缺乏期感染症状得不到控制时,会加入抗真菌的药物如伏立康唑。半数以上病人在治疗期间得不到明确的感染灶和药敏结果,因此抗生素的使用多为经验性用药。本研究统计分析了患者在初次化疗到第2次化疗之前的抗生素使用情况。结果表明,4组患者中主要使用的抗菌药物除了头孢哌酮钠/舒巴坦钠使用情况有差异以外,其他抗生素使用频率基本一致。在DILI的病例中,无病例明确显示由抗生素导致。仅有1例病人,被明确指出为化疗药物导致的迟发型肝损伤。在近期发表在《胃肠病学》中对中国大陆DILI患者的研究表明:其因抗感染而导致的DILI病例的比例也是很低的,即使中国的抗生素使用频率高于任何其他国家^[3]。

从所入组的病例数来看,不使用保肝药物的患者远远少于使用保肝药的患者,反映了临床上更倾向于使用保肝药物的预防肝损伤。临床上医生根据病人的情况,通常会用1种或者多种(类)保肝药。保肝药品种数量也因医生的不同而不同。按照使用保肝药的品种数量分组比较统计学上无显著性差异,提示多种保肝药物合用较单用的保肝药物,并不能减少肝损伤的发生。将每组按照使用不同的品种保肝药分类进行比较无统计学差异,表明不同种类的保肝药或者不同组合的保肝药对于预防DILI没有明显的区别。这些统计分析

表明,使用AI方案化疗的初治AML患者,预防性使用保肝药物并没有明显获益。此结果与Bordbar等^[10]对小儿急性淋巴性白血病患者,在使用甲氨蝶呤维持治疗阶段预防性应用维生素E和熊去氧胆酸的结果相同。

值得指出的是,保肝药大多经过肝脏代谢,代谢途径与化疗药物相似,保肝药的使用也可能增加肝脏负担,对肝脏造成损害^[11]。我们的研究结果尽管使用不同种数量保肝药组间肝损伤发生率差异无统计学意义,但使用2种以上药物的发生率还是高于未使用的和仅使用1种者,且发现许多患者虽没有达到肝损伤的标准,但多有1项或多项肝生化指标升高的情况。所以期待以后更大样本量、前瞻性、更严格标准的临床研究。

【参考文献】

- [1] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝病杂志, 2015, 23(11): 810-820.
- [2] Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, et al. Acute liver failure[J]. Lancet, 2010, 376(9736): 190-201.
- [3] 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.
- [4] 中国临床肿瘤学会, 中华医学会血液学分会, 中国抗淋巴瘤联盟. 血液病患者药物性肝损伤的预防和规范化治疗专家共识(2016年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(6): 441-452.
- [5] 曾玲玲, 周桂琴. 药物性肝损害诊断标准及其临床应用[J]. 药物不良反应杂志, 2011, 13(1): 17-20.
- [6] Mandelli F, Vignetti M, Suci S, et al. Daunorubicin versus mitoxantrone versus idarubicin as induction and consolidation chemotherapy for adults with acute myeloid leukemia: the EORTC and GIMEMA Groups Study AML-10[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(32): 5397-5403.
- [7] Dinan M A, Hirsch B R, Lyman G H. Management of chemotherapy-induced neutropenia: measuring quality, cost, and value[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(1): e1-e7.
- [8] Morrison V A. Infections in patients with leukemia and lymphoma[J]. Cancer Treat Res, 2014, 161: 319-349.
- [9] 《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2016年版)》发布[J]. 中华医学信息导报, 2016, 31(11): 9.
- [10] Bordbar M, Shakibazad N, Fattahi M, et al. Effect of ursodeoxycholic acid and vitamin E in the prevention of liver injury from methotrexate in pediatric leukemia[J]. Turk J Gastroenterol, 2018, 29(2): 203-209.
- [11] 巫贵成. 保肝药不宜多多益善[J]. 肝博士, 2006(2): 36-37.

(本文编辑:杨昕)