肿瘤坏死因子α抑制剂致药物诱导自身免疫性肝炎的文献分析Δ

梅　玲[1*]，王玥媛[2]，周后凤[1]，杜　姗[2#]（1.成都市第五人民医院药剂科，成都　611130；2.四川省医学科学院·四川省人民医院/电子科技大学附属医院药学部个体化药物治疗四川省重点实验室，成都　610072）

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）24-3030-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.24.13

摘　要　目的　分析肿瘤坏死因子α抑制剂（TNFi）致药物诱导的自身免疫性肝炎（DIAIH）的特点，为临床安全用药提供参考。**方法**　检索PubMed、Embase、中国学术期刊全文数据库、维普网、万方数据，收集TNFi致DIAIH的病例报道，并进行描述性分析。**结果**　共纳入文献33篇，共涉及患者44例，其中女性31例、男性13例，平均年龄（41.14±2.20）岁，以30～60岁为主（77.27%），原患疾病主要为克罗恩病（CD）、溃疡性结肠炎（UC）和类风湿关节炎（RA）（68.18%）。44例患者中，35例使用英夫利西单抗（IFX），7例使用阿达木单抗，2例使用依那西普；37例患者的用药剂量均在说明书范围内，31例患者合并使用了其他药物；DIAIH的发生时间以用药后≤24周为主（68.18%）；21例患者（47.73%）无临床表现；所有患者的丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶水平均异常升高；38例患者的抗核抗体为阳性。除3例患者需进行肝移植术外，其余患者经停药和或给予糖皮质激素等对症治疗后均好转。**结论**　TNFi致DIAIH以女性患者居多，使用常规剂量即可发生，且发生时间差异较大，但不同TNFi致DIAIH后的干预措施基本一致。临床使用TNFi（尤其是IFX）时，应密切关注患者的临床表现、肝功能、自身抗体水平，详细评估以尽早发现DIAIH；若患者的肝功能持续无好转，需尽快停药并进行对症治疗，以避免进展为急重症DIAIH或肝功能衰竭。

关键词　肿瘤坏死因子α抑制剂；英夫利昔单抗；阿达木单抗；依那西普；药物诱导的自身免疫性肝炎

Literature analysis of drug-induced autoimmune hepatitis induced by tumor necrosis factor-α inhibitor

MEI Ling[1], WANG Yueyuan[2], ZHOU Houfeng[1], DU Shan[2] (1. Dept. of Pharmacy, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu 611130, China; 2. Sichuan Provincial Key Laboratory of Individualized Drug Therapy, Dept. of Pharmacy, Sichuan Academy of Medical Sciences·Sichuan Provincial People's Hospital/the Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610072, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To analyze the characteristics of drug-induced autoimmune hepatitis (DIAIH) induced by tumor necrosis factor-α inhibitor (TNFi), and to provide reference for clinical drug treatment. **METHODS** Retrieved from PubMed, Embase, China Academic Journal full-text Database, VIP and Wanfang database, the case reports of TNFi-induced DIAIH were collected to conduct descriptive analysis. **RESULTS** A total of 33 case reports involving 44 patients were collected, including 31 females and 13 males, with an average age of (41.14±2.20) years old, mostly aged 30 to 60 years (77.27%). The primary diseases were Crohn disease (CD), ulcerative colitis (UC) and rheumatoid arthritis (RA) (68.18%). Of the 44 patients, 35 were treated with infliximab (IFX), 7 with adalimumab, and 2 with etanercept. The dosage of 37 patients was within the scope of the instructions, and 31 received other drugs additionally; DIAIH mainly occurred ≤24 weeks after medication (68.18%); 21 patients (47.73%) had no clinical manifestations; alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase were abnormally elevated in all patients; anti-nuclear antibodies were positive in 38 patients. Except for 3 patients who required liver transplantation, all the other patients improved after drug withdrawal and/or symptomatic treatment such as glucocorticoid therapy. **CONCLUSIONS** TNFi-induced DIAIH is more common in female patients and can occur with conventional doses, with significant differences in occurrence time. However, the intervention measures are basically the same for DIAIH induced by different types of TNFi. Clinical use of TNFi, especially the use of IFX, requires close attention to the clinical manifestations, liver function and autoantibody level, and a detailed evaluation should be conducted to detect DIAIH as soon as possible. If liver function continues to not improve, it is necessary to stop taking medicine as soon as possible and receive symptomatic treatment to avoid developing acute or severe DIAIH or liver failure.

KEYWORDS　tumor necrosis factor-α inhibitor; infliximab; adalimumab; etanercept; drug-induced autoimmune hepatitis

Δ**基金项目** 国家重点研发计划项目（No.2020YFC2005506）；个体化药物治疗四川省重点实验室开放和自拟课题（No.2021YB04）；四川省医学科学院·四川省人民医院科研基金（No.2022QN22）

* **第一作者** 主管药师，硕士。研究方向：临床药学。E-mail：314048194@qq.com

\# **通信作者** 主管药师，硕士。研究方向：临床药学。E-mail：constantship@163.com

肿瘤坏死因子α抑制剂（tumor necrosis factor-α inhibitor，TNFi）可竞争性地与TNF-α结合，从而抑制TNF-α，减轻炎症反应[1]。1998年，首批TNFi——英夫利昔单抗（infliximab，IFX）和依那西普（etanercept，ETN）在美国获批上市，分别用于治疗克罗恩病（Crohn disease，CD）和类风湿关节炎（rheumatoid arthritis，RA）[2]。截至2023年，已有IFX、ETN、阿达木单抗（adalimumab，ADA）、戈利木单抗（golimumab，GM）和赛妥珠单抗（certolizumab pegol，CZP）共5种TNFi在美国获批上市，被广泛用于炎症性疾病和自身免疫性疾病的治疗，如强直性脊柱炎（ankylosing spondylitis，AS）、银屑病（psoriasis，Ps）、银屑病关节炎（psoriatic arthritis，PsA）和溃疡性结肠炎（ulcerative colitis，UC）等。

药物诱导的自身免疫性肝炎（drug-induced autoimmune hepatitis，DIAIH）是药物或其代谢物触发肝脏蛋白免疫反应而引起的自身免疫性肝炎[3]。DIAIH一旦发生，可能导致患者出现治疗延迟和用药安全风险，从而影响最终疗效。在既往TNFi致DIAIH的研究报道中，相关药物以IFX较为多见[4]。本文拟对TNFi致DIAIH的病例报道进行汇总、分析，探讨该不良反应的临床特点，旨在为TNFi的临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

本研究的纳入标准为：（1）确诊TNFi致DIAIH的个案报道和多个相关案例报道；（2）语种不限。本研究的排除标准为：（1）综述文献；（2）重复报道的文献；（3）患者信息不完整的文献。

1.2 资料来源

以“英夫利昔单抗”“阿达木单抗”“依那西普”“戈利木单抗”“赛妥珠单抗”“药物诱导的自身免疫性肝炎”“infliximab”“adalimumab”“etanercept”“golimumab”“certolizumab pegol”“drug-induced autoimmune hepatitis”为中英文关键词，检索PubMed、Embase、中国学术期刊全文数据库、维普网、万方数据，检索时限为建库起至2023年2月。采用自由词与主题词相结合的方式检索。

1.3 文献检索与资料提取

由两位研究者独立筛选文献、提取数据并交叉核对结果，如遇分歧则由第三位研究者进行裁决，缺乏数据的文献尽量与作者联系进行补充。提取信息包括：研究国家/地区、患者性别、年龄、原患疾病、治疗方案和DIAIH发生时间、临床表现、处理、转归等。

1.4 数据处理

采用描述性分析对纳入文献信息进行汇总、统计。

2 结果

2.1 文献检索结果

共纳入文献33篇[5—37]，涉及14个国家/地区共44例患者，其中葡萄牙10例，美国9例，加拿大5例，澳大利亚4例，日本3例，德国、法国、荷兰、西班牙各2例，英国、意大利、哥伦比亚、以色列、斯洛伐克各1例。

2.2 患者的性别与年龄分布

44例患者中，女性31例（70.45%），男性13例（29.55%）；平均年龄（41.14±2.20）岁，以30～60岁为主（34例，77.27%）。结果见表1。

表1 患者的临床特征

序号	第一作者及发表年份	国家/地区	性别	年龄/岁	原患疾病	治疗方案	合并用药	DIAIH发生时间	临床表现	肝功能（ALT、AST）	显阳性的自身免疫性指标	处理措施	是否好转	好转时间
1	Saleem 2001[5]	美国	女	36	RA	IFX 3 mg/kg	泼尼松、羟考酮、阿替洛尔、辛伐他汀、阿司匹林	6周	有	448、1 100 U/mL	ANA	停用IFX，给予甲泼尼松	是	3周
2	Marques 2008[6]	葡萄牙	女	34	UC	IFX 5 mg/kg	无	14周	有	412、281 U/mL	ANA、dsDNA	停用IFX，给予泼尼松	是	40周
3	Rodrigues 2015[7]	葡萄牙	女	36	UC	IFX 5 mg/kg	美沙拉嗪	22周	有	14倍ULN、9倍ULN	ANA、dsDNA、IgG	停用IFX，给予美沙拉嗪、泼尼松	是	8周
4	Rodrigues 2015[7]	葡萄牙	女	45	RA	ADA 40 mg	甲氨蝶呤、非甾体类抗炎药	20周	无	4.5倍ULN、3倍ULN	ANA、IgG	停用ADA，给予硫唑嘌呤、泼尼松，更换为ETN	是	8周
5	Rodrigues 2015[7]	葡萄牙	女	34	UC	IFX 5 mg/kg	美沙拉嗪	46周	有	4.5倍ULN、3倍ULN	ANA、IgG	停用IFX，给予泼尼松、美沙拉嗪	是	8周
6	Rodrigues 2015[7]	葡萄牙	男	35	UC	IFX 5 mg/kg	美沙拉嗪	46周	无	13倍ULN、7倍ULN	ANA、IgG	停用IFX，给予泼尼松、美沙拉嗪、硫唑嘌呤	维持激素治疗	8周
7	Rodrigues 2015[7]	葡萄牙	男	43	AS	IFX 5 mg/kg	无	22周	无	25倍ULN、15ULN	IgG	停用IFX，给予硫唑嘌呤、泼尼龙	维持激素治疗	8周
8	Rodrigues 2015[7]	葡萄牙	女	66	CD	IFX 5 mg/kg	美沙拉嗪、硫唑嘌呤	86周	无	2倍ULN、5倍ULN	ANA	停用IFX，给予泼尼松、硫唑嘌呤；3个月后重新启用IFX	是	8周
9	Rodrigues 2015[7]	葡萄牙	男	37	CD	IFX 5 mg/kg	美沙拉嗪	78周	无	4倍ULN、2倍ULN	ANA、IgG	停用IFX，给予泼尼松、美沙拉嗪	是	8周
10	Rodrigues 2015[7]	葡萄牙	女	69	CD	IFX 5 mg/kg	美沙拉嗪	14周	无	10倍ULN、5倍ULN	ANA	停用IFX，给予泼尼松、美沙拉嗪	是	8周
11	Ozorio 2007[8]	澳大利亚	女	56	AS	IFX 5 mg/kg	无	12周	有	621、821 U/mL	ANA、ASMA	停用IFX，给予泼尼松	是	12周
12	Fairhurst 2009[9]	英国	女	22	Ps	IFX 5 mg/kg	无	6周	无	1 663 U/mL、未描述	ANA	停用IFX，给予泼尼松、硫唑嘌呤	是	未描述
13	Jenkins 2021[10]	德国	男	31	UC	IFX，未描述用量	无	9周	有	440、168 U/mL	无	停用IFX，给予布地奈德、硫唑嘌呤，更换为维得利珠	是	8周

ALT：丙氨酸转氨酶（alanine aminotransferase）；AST：天冬氨酸转氨酶（aspartate aminotransferase）；ULN：正常值上限（upper limits of normal）；ANA：抗核抗体（antinuclear antibody）；ASMA：抗平滑肌抗体（anti-smooth muscle antibody）；dsDNA：双链DNA（double-stranded DNA）；IgG：免疫球蛋白G（immunoglobulin G）；AMA：抗线粒体抗体（anti-mitochondrial antibody）。

续表1

序号	第一作者及发表年份	国家/地区	性别	年龄/岁	原患疾病	治疗方案	合并用药	DIAIH发生时间	临床表现	肝功能(ALT、AST)	显阳性的自身免疫性指标	处理措施	是否好转	好转时间
14	Doyle 2011[11]	澳大利亚	男	60	CD,有乙肝病史	IFX 5 mg/kg	无	14周	无	1 307、718 U/mL	无	停用IFX,给予泼尼松	是	4周
15	Mustafa 2021[12]	美国	男	25	CD	IFX 400 mg	甲氨蝶呤	未描述	有	499、2 776 U/mL	ANA、ASMA	停用IFX,给予甲泼尼龙;肝功能衰竭后进行肝移植术	是	未描述
16	Borman 2014[13]	加拿大	女	60	RA	ADA,未描述用量	泼尼松、甲氨蝶呤	16周	有	923、1 146 U/mL	ANA、dsDNA、IgG	停用ADA,仍进展为肝功能衰竭,给予泼尼松、硫唑嘌呤	是	8周
17	Borman 2014[13]	加拿大	女	48	RA	IFX 5 mg/kg	无	48周	有	505、1 614 U/mL	ANA、IgG	出现肝功能衰竭后停用IFX,给予泼尼松、硫唑嘌呤,更换为托珠单抗	是	8周
18	Germano 2005[14]	意大利	女	53	PsA	IFX 3 mg/kg	甲氨蝶呤	26周	有	300、250 U/mL	ANA、ASMA	停用IFX,给予氯可龙	是	几个月内
19	Tobon 2007[15]	哥伦比亚	女	54	RA	IFX 3 mg/kg	甲氨蝶呤	68周	有	291、197 U/mL	无	停用IFX,给予泼尼松、硫唑嘌呤	是	4周
20	Goujon 2010[16]	法国	男	37	Ps	IFX 5 mg/kg,未做肝穿活检	奥美拉唑	12周	有	1 126、424 U/mL	ANA、ASMA、dsDNA	停用IFX,给予泼尼松	是	8周
21	Goujon 2010[16]	法国	男	51	Ps	IFX 5 mg/kg	环孢素、甲氨蝶呤	10周	有	768、584 U/mL	ANA、AMA、dsDNA	停用IFX,给予硫唑嘌呤、泼尼松、熊去氧胆酸	是	未描述
22	Cravo 2010[17]	葡萄牙	女	38	CD	IFX 10 mg/kg	泼尼松	未描述	无	191、158 U/mL	ANA、dsDNA	停用IFX,给予硫唑嘌呤、泼尼松,更换为ADA	是	12周
23	Satapathy 2010[18]	美国	男	25	成人斯蒂尔病	IFX 5 mg/kg	甲氨蝶呤	156周	有	4 773、3 316 U/mL	ANA、ASMA、dsDNA	停用IFX,给予泼尼松治疗;肝移植术后,给予泼尼松、吗替麦考酚酯、他克莫司	是	24周
24	Goldfeld 2011[19]	美国	女	58	CD	IFX 10 mg/kg	美沙拉嗪、硫唑嘌呤、布地奈德	未描述	无	6倍ULN、8倍ULN	ANA、IgG	停用IFX,给予布地奈德、美沙拉嗪	是	16周
25	Subramaniam 2011[20]	澳大利亚	男	33	CD	IFX,未描述用量	无	20周	有	1 227、276 U/mL	ANA、dsDNA	停用IFX,给予布地奈德、吗替麦考酚酯	是	4周
26	Van Casteren-messidoro 2012[21]	荷兰	女	46	CD	IFX 5 mg/kg	无	8周	无	25倍ULN、25倍ULN	ANA、ASMA、IgG	停用IFX,给予泼尼松、硫唑嘌呤	是	20周
27	Van Casteren-messidoro 2012[21]	荷兰	女	30	UC	IFX 10 mg/kg	无	104周	无	10倍ULN、10倍ULN	ANA、dsDNA、IgG	停用IFX,给予泼尼松	是	6周
28	Dang 2014[22]	澳大利亚	女	47	Ps	IFX 400 mg	甲氨蝶呤	8周	无	808、699 U/mL	ANA、ASMA	停用IFX,给予泼尼松,更换为乌司奴单抗	是	4周
29	Mostamand 2016[23]	美国	男	12	UC	IFX 5 mg/kg	泼尼松、巴沙拉嗪	20周	无	234、184 U/mL	无	停用IFX,给予巴沙拉嗪	是	12周
30	Mostamand 2016[23]	美国	女	15	UC	IFX 10 mg/kg	熊去氧胆酸、布地奈德、巴沙拉嗪	20周	无	260、423 U/mL	dsDNA	停用IFX	是	4周
31	Arai 2013[24]	日本	女	50	白塞病	IFX 5 mg/kg	柳氮磺胺吡啶	14周	无	394、311 U/mL	ANA、IgG	停用IFX,给予熊去氧胆酸、泼尼松	是	14周
32	Colina 2013[25]	西班牙	女	52	UC	IFX 5 mg/kg	类固醇	14周	无	683、417 U/mL	ANA	停用IFX,给予泼尼松	是	48周
33	Karanfilian 2022[26]	加拿大	男	37	CD合并Ps	IFX,未描述用量	硫唑嘌呤	8周	有	2 931、2 153 U/mL	ANA、ASMA	停用IFX,给予泼尼松,更换为维得利珠	是	20周
34	Wong 2019[27]	加拿大	女	69	CD	IFX 5 mg/kg	氨氯地平、雷贝拉唑、维生素D、呋塞米	12周	有	647、1 115 U/mL	ANA、ASMA、AMA、IgG	停用IFX,给予泼尼松,肝移植术	是	12周
35	Yilmaz 2014[28]	美国	女	39	AS	IFX 5 mg/kg	甲氨蝶呤、沙拉唑比林、羟氯喹	14周	无	500~600、500~600 U/mL	ANA、IgG	停IFX,给予泼尼松、硫唑嘌呤	是	2周
36	Ricciuto 2018[29]	加拿大	女	17	CD	IFX 5 mg/kg	聚乙二醇3350、兰索拉唑、复合维生素、多不饱和脂肪酸、姜黄素、生物素	23周	有	401、307 U/mL	ANA、IgG	停用IFX,更换为乌司奴单抗	是	14周
37	Becker 2008[30]	德国	女	41	RA	IFX 3 mg/kg	甲氨蝶呤、叶酸、泼尼松	156周	无	1 061、2 019 U/mL	ANA、ASMA	停用IFX,给予泼尼松,更换为ETN	是	4周
38	Adar 2010[31]	以色列	女	36	CD合并PsA	ADA 40 mg,两周1次	无	10周	有	1 265、821 U/mL	ANA、dsDNA、IgG	停用ADA,给予泼尼松、硫唑嘌呤	是	8周
39	Grasland 2012[32]	美国	女	35	RA	ADA,未描述用量	甲氨蝶呤、泼尼松、非甾体类抗炎药、培哚普利	8周	无	266、555 U/mL	ANA、ASMA	停用ADA,给予泼尼松,更换为阿巴西普	是	6周
40	Miranda-bautista 2019[33]	西班牙	男	54	CD	ADA 160 mg(第0天),80 mg(第14天),40 mg,每14天1次	异烟肼、硫唑嘌呤	24周	无	70、102 U/mL	ANA	停用ADA	是	4周
41	Petríková 2015[34]	斯洛伐克	女	33	RA	ADA,未描述用量	泼尼松	6周	有	888.62、922.16 U/mL	ANA、ASMA、AMA、IgG	停用ADA,给予泼尼松,更换为阿那白滞素	是	4周
42	Nakayama 2013[35]	日本	女	52	Ps	ADA,未描述用量	无	8周	有	224、240 U/mL	ANA、IgG	停用ADA,给予泼尼松	是	8周
43	Harada 2008[36]	日本	女	50	RA	ETN 25 mg,每周2次	无	2周	有	300、237 U/mL	ANA、IgG	停用ETN,给予泼尼松	是	6周
44	Fathalla 2008[37]	美国	女	9	幼年炎症性关节炎	ETN 0.4 mg/kg,每周2次;2月后,50 mg,每周1次	羟氯喹、泼尼松、萘普生	40周	有	354、486 U/mL	ANA、ASMA	停用ETN,给予硫唑嘌呤、泼尼松	是	32周

2.3 患者的原患疾病分布

44例患者中，CD、UC、RA、Ps、AS分别有12、9、9、5、3例，白塞病、幼年炎症性关节炎、PsA、成人斯蒂尔病、CD合并Ps、CD合并PsA各1例。除1例CD患者既往有乙肝病史，在使用TNFi时乙肝表面抗原为阴性、乙肝表面抗体为阳性、乙肝核心抗体为阳性，且未检测到乙肝病毒DNA外[11]，其余患者均未提及合并肝病相关基础疾病。

2.4 患者的治疗方案

2.4.1 用药种类

44例患者中，35例（79.55%）使用IFX，7例（15.91%）使用ADA，2例（4.54%）使用ETN。结果见表1。

2.4.2 用药剂量

35例使用IFX的患者中，3例未描述用量，32例使用IFX的剂量为3～10 mg/kg，均在药品说明书范围内；7例使用ADA的患者中，4例未描述用量，其余3例的用量均在药品说明书范围内；2例使用ETN的患者的用量均在药品说明书范围内。结果见表1。

2.4.3 合并用药

44例患者中，31例（70.45%）合并使用了其他药物。使用IFX的患者中，22例（62.86%）合并使用≥1种免疫抑制剂和/或美沙拉嗪；使用ADA的患者中，5例（71.43%）合并使用了免疫抑制剂；使用ETN的患者中，1例（50.00%）合并使用了免疫抑制剂。结果见表1。

2.5 TNFi致DIAIH发生时间

44例患者中，DIAIH的发生时间以用药后≤24周为主（30例，68.18%）。使用IFX的患者中，DIAIH发生时间主要为用药后≤24周（22例，62.86%），平均（34.88±40.41）周，中位时间为17（12～46）周；7例使用ADA的患者发生DIAIH均在用药后≤24周，平均（13.14±6.91）周，中位时间为10（8～18）周；2例使用的ETN患者中，1例为用药后2周，1例为用药后40周。结果见表1。

2.6 TNFi致DIAIH的临床表现

44例患者中，23例（52.27%）有临床症状，21例（47.73%）无临床表现。17例（48.57%）使用IFX的患者主要临床表现为恶心、呕吐、腹痛、疲乏无力、嗜睡、厌食、关节疼痛等，其中1例患者伴有重度头痛、鼻漏和眼睛灼热等流感样症状[5]，1例患者伴发热[6]；4例（57.14%）使用ADA的患者主要临床表现为恶心、右上腹痛；2例使用ETN的患者均出现腹痛，其中1例伴有厌食、疲乏、黄疸和呕吐症状。

2.7 患者肝功能指标

44例患者的肝功能指标均异常升高。35例使用IFX的患者中，33例（94.28%）患者的ALT、AST均超过3倍ULN；7例使用ADA的患者中，6例（85.71%）患者的ALT、AST均超过3倍ULN；2例使用ETN的患者ALT、AST均超过5倍ULN。结果见表1。

2.8 患者自身免疫性检查指标

44例患者中，38例（86.36%）为ANA阳性，包括29例使用IFX的患者，7例使用ADA的患者、2例使用ETN的患者。13例（29.55%）为ASMA阳性，19例（43.18%）为IgG阳性。结果见表1。

43例患者进行了肝组织检查，表现为界面性肝炎、淋巴-浆细胞浸润和小叶中央坏死。34例使用IFX的患者中，25例（73.53%）为界面性肝炎，24例（70.59%）为淋巴-浆细胞浸润，8例（23.53%）为小叶中央坏死；7例使用ADA的患者中，6例（85.71%）为界面性肝炎，5例（71.43%）为淋巴-浆细胞浸润，4例（57.14%）为小叶中央坏死；2例使用ETN的患者均为界面性肝炎、淋巴-浆细胞浸润。

2.9 干预措施

所有患者均进行了停药处理。3例患者仅停药无其他干预措施，1例患者为停药进展为肝功能衰竭后给予泼尼松等药物治疗[13]，其余患者均为停药后给予糖皮质激素单药或联合免疫抑制剂治疗。35例使用IFX患者中，1例患者在停药3个月后重新启用IFX治疗，患者未复发肝功能损伤[7]。结果见表1。

2.10 患者转归情况

44例患者中，2例使用IFX患者需激素维持治疗，3例使用IFX患者需进行肝移植术，其余患者均好转。31例（70.45%）患者的恢复时间为≤12周，6例（13.64%）为＞12～24周，3例（6.82%）为＞24～48周，4例（9.09%）未描述具体恢复时间。结果见表1。

3 讨论

3.1 TNFi致DIAIH的特点

3.1.1 患者因素

44例患者中，女性患者有31例（70.45%），该结果与相关研究报道的结果基本相似[38]。有研究显示，女性体内雌激素、*HLA*基因单倍型、*ranseti*性染色体相关基因、肠道菌群等可能是导致女性患者发生DIAIH的关键因素[39]。一项DIAIH小鼠模型实验也表明，雌性BALB/c小鼠比雄性小鼠更易发生DIAIH[40]。本研究中，患者原患疾病以CD和UC为主，其原因可能与TNFi在炎症性肠病患者中使用较多有关。

3.1.2 用药因素

有研究认为，TNFi致DIAIH以IFX最为常见[38]。本研究纳入的44例患者中，35例使用IFX，7例使用ADA，2例使用ETN。37例患者的用药剂量均在说明书范围内，提示常规剂量TNFi可导致DIAIH的发生，因此临床在使用该类药物时应注意监测患者乏力、皮肤黄染、肝

功能及自身免疫性肝病抗体谱异常等症状和指标。

3.1.3 TNFi致DIAIH的临床特点

本研究中，IFX、ADA致DIAIH的中位发生时间分别为17、10周。有研究发现，IFX、ADA致DIAIH的中位发生时间分别为4.55、3.90个月[38]，该结果与本研究结果存在差别，这可能与纳入的样本量、随访时间等因素相关。

本研究中，21例患者无明显临床症状，因此临床在使用TNFi时应定期监测患者的肝功能。44例患者中，有2例出现肝功能衰竭，经药物治疗后好转[13]，有3例患者进行了肝移植术。这3例患者的血清转氨酶水平均超过10倍ULN，胆红素水平超过5倍ULN，且均有肝性脑病并发症，提示对于危重症患者应密切关注其病情变化，若出现血清转氨酶、肌酐、胆红素等指标异常，应及时进行终末期肝病模型评分并停药，以避免或减少因DIAIH所导致的患者病情急剧加重。

3.2 TNFi致DIAIH的干预措施及患者转归

本研究中，除3例患者进行肝移植术外，其余患者均经停药和或对症治疗（糖皮质激素和或免疫抑制剂）后好转。发生DIAIH后，有10例患者改用其他类TNFi治疗原发疾病，提示TNFi致DIAIH后仍可尝试换用其他TNFi，这可能与不同TNFi导致DIAIH的机制不同有关。

4 结语

TNFi致DIAIH以女性患者居多，使用常规剂量即可发生，且发生时间差异较大，但不同TNFi致DIAIH后的干预措施基本一致：停用致DIAIH相关药物和或对症处理（糖皮质激素和或免疫抑制剂）等。临床使用TNFi（尤其是IFX）时，应密切关注患者的临床表现、肝功能、自身抗体水平，详细评估以尽早发现DIAIH；若患者的肝功能持续无好转，需尽快停药并进行对症治疗，以避免进展为急重症DIAIH或肝功能衰竭。

参考文献

[1] AGGARWAL B B, GUPTA S C, KIM J H. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey[J]. Blood, 2012, 119(3): 651-665.

[2] TARGAN S R, HANAUER S B, VAN DEVENTER S J, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody CA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease CA2 Study Group[J]. N Engl J Med, 1997, 337(15): 1029-1035.

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

[4] FRENCH J B, BONACINI M, GHABRIL M, et al. Hepatotoxicity associated with the use of anti-TNF-α agents[J]. Drug Saf, 2016, 39(3): 199-208.

[5] SALEEM G, LI S C, MACPHERSON B R, et al. Hepatitis with interface inflammation and IgG, IgM, and IgA anti-double-stranded DNA antibodies following infliximab therapy: comment on the article by Charles et al[J]. Arthritis Rheum, 2001, 44(8): 1966-1968.

[6] MARQUES M, MAGRO F, CARDOSO H, et al. Infliximab-induced lupus-like syndrome associated with autoimmune hepatitis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2008, 14(5): 723-725.

[7] RODRIGUES S, LOPES S, MAGRO F, et al. Autoimmune hepatitis and anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a single center report of 8 cases[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(24): 7584-7588.

[8] OZORIO G, MCGARITY B, BAK H, et al. Autoimmune hepatitis following infliximab therapy for ankylosing spondylitis[J]. Med J Aust, 2007, 187(9): 524-526.

[9] FAIRHURST D A, SHEEHAN-DARE R. Autoimmune hepatitis associated with infliximab in a patient with palmoplantar pustular psoriaisis[J]. Clin Exp Dermatol, 2009, 34(3): 421-422.

[10] JENKINS A, AUSTIN A, HUGHES K, et al. Infliximab-induced autoimmune hepatitis[J]. BMJ Case Rep, 2021, 14(5): e239944.

[11] DOYLE A, FORBES G, KONTORINIS N. Autoimmune hepatitis during infliximab therapy for Crohn's disease: a case report[J]. J Crohns Colitis, 2011, 5(3): 253-255.

[12] MUSTAFA ALIKHAN M, MANSOOR E, SATYAVADA S, et al. Infliximab-induced acute liver failure in a patient with Crohn's disease requiring orthotopic liver transplantation[J]. ACG Case Rep J, 2021, 8(5): e00586.

[13] BORMAN M A, URBANSKI S, SWAIN M G. Anti-TNF-induced autoimmune hepatitis[J]. J Hepatol, 2014, 61(1): 169-170.

[14] GERMANO V, PICCHIANTI DIAMANTI A, BACCANO G, et al. Autoimmune hepatitis associated with infliximab in a patient with psoriatic arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2005, 64(10): 1519-1520.

[15] TOBON G J, CAÑAS C, JALLER J J, et al. Serious liver disease induced by infliximab[J]. Clin Rheumatol, 2007, 26(4): 578-581.

[16] GOUJON C, DAHEL K, BÉRARD F, et al. Autoimmune hepatitis in two psoriasis patients treated with inflixmab [J]. J Am Acad Dermatol, 2010, 63(2): e43-e44.

[17] CRAVO M, SILVA R, SERRANO M. Autoimmune hepatitis induced by infliximab in a patient with Crohn's disease with no relapse after switching to adalimumab[J]. BioDrugs,

2010,24(Suppl 1):25-27.
[18] SATAPATHY S K,ISABEL FIEL M,DEL RIO MARTIN J,et al. Hemophagocytic syndrome occurring in an adult liver transplant recipient having Still's disease[J]. Hepatol Int,2010,5(1):597-602.
[19] GOLDFELD D A,VERNA E C,LEFKOWITCH J,et al. Infliximab-induced autoimmune hepatitis with successful switch to adalimumab in a patient with Crohn's disease:the index case[J]. Dig Dis Sci,2011,56(11):3386-3388.
[20] SUBRAMANIAM K,CHITTURI S,BROWN M,et al. Infliximab-induced autoimmune hepatitis in Crohn's disease treated with budesonide and mycophenolate[J]. Inflamm Bowel Dis,2011,17(11):E149-E150.
[21] VAN CASTEREN-MESSIDORO C,PRINS G,VAN TILBURG A,et al. Autoimmune hepatitis following treatment with infliximab for inflammatory bowel disease[J]. J Crohns Colitis,2012,6(5):630-631.
[22] DANG L J,LUBEL J S,GUNATHEESAN S,et al. Drug-induced lupus and autoimmune hepatitis secondary to infliximab for psoriasis[J]. Australas J Dermatol,2014,55(1):75-79.
[23] MOSTAMAND S,SCHROEDER S,SCHENKEIN J,et al. Infliximab-associated immunomediated hepatitis in children with inflammatory bowel disease[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr,2016,63(1):94-97.
[24] ARAI O,OMOTO K,NOTOHARA K,et al. A case of infliximab-related liver damage-case report and literature review[J]. Jpn J Gastro Enterol,2013,110(1):104-111.
[25] COLINA F,MOLERO A,CASÍS B,et al. Infliximab-related hepatitis:a case study and literature review[J]. Dig Dis Sci,2013,58(11):3362-3367.
[26] KARANFILIAN B,MAHPOUR N,SARKAR A. Infliximab drug-induced autoimmune hepatitis in a patient with Crohn's ileocolitis[J]. Am J Ther,2022,29(6):e741-e743.
[27] WONG F,IBRAHIM B A,WALSH J,et al. Infliximab-induced autoimmune hepatitis requiring liver transplantation[J]. Clin Case Rep,2019,7(11):2135-2139.
[28] YILMAZ B,ROACH E C,KOKLU S. Infliximab leading to autoimmune hepatitis:an increasingly recognized side effect[J]. Dig Dis Sci,2014,59(10):2602-2603.
[29] RICCIUTO A,KAMATH B M,WALTERS T D,et al. New onset autoimmune hepatitis during anti-tumor necrosis factor-alpha treatment in children[J]. J Pediatr,2018,194:128-135.e1.
[30] BECKER H,WILLEKE P,DOMSCHKE W,et al. Etanercept tolerance in a patient with previous infliximab-induced hepatitis[J]. Clin Rheumatol,2008,27(12):1597-1598.
[31] ADAR T,MIZRAHI M,PAPPO O,et al. Adalimumab-induced autoimmune hepatitis[J]. J Clin Gastroenterol,2010,44(1):e20-e22.
[32] GRASLAND A,STERPU R,BOUSSOUKAYA S,et al. Autoimmune hepatitis induced by adalimumab with successful switch to abatacept[J]. Eur J Clin Pharmacol,2012,68(5):895-898.
[33] MIRANDA-BAUTISTA J,MENCHÉN L. Adalimumab-induced autoimmune hepatitis in a patient with Crohn's disease[J]. Gastroenterol Hepatol,2019,42(5):306-307.
[34] PETRÍKOVÁ J,JARČUŠKA P,SVAJDLER M,et al. Autoimmune hepatitis triggered by adalimumab and allergic reactions after various anti-TNFα therapy agents in a patient with rheumatoid arthritis[J]. Isr Med Assoc J,2015,17(4):256-258.
[35] NAKAYAMA S. Autoimmune hepatitis triggered by anti-TNF-α therapy[J]. Case Rep Med,2013,2013:561748.
[36] HARADA K,AKAI Y,KOYAMA S,et al. A case of autoimmune hepatitis exacerbated by the administration of etanercept in the patient with rheumatoid arthritis[J]. Clin Rheumatol,2008,27(8):1063-1066.
[37] FATHALLA B M,GOLDSMITH D P,PASCASIO J M,et al. Development of autoimmune hepatitis in a child with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis during therapy with etanercept[J]. J Clin Rheumatol,2008,14(5):297-298.
[38] VOLLMER O,FELTEN R,MERTZ P,et al. Characterization of auto-immune hepatitis associated with the use of anti-TNFα agents:an analysis of 389 cases in VigiBase[J]. Autoimmun Rev,2020,19(3):102460.
[39] SCHWINGE D,SCHRAMM C. Sex-related factors in autoimmune liver diseases[J]. Semin Immunopathol,2019,41(2):165-175.
[40] THOMAS D,WU T Y,COTTAGIRI M,et al. Induction of drug-induced,autoimmune hepatitis in BALB/c mice for the study of its pathogenic mechanisms[J]. J Vis Exp,2020:159.

(收稿日期:2023-06-26　修回日期:2023-11-18)
(编辑:陈　宏)