plasminogen activator expression[J]. J Invest Dermatol, 1996, 106(2): 238—242.
[2] Choi J H, O'Connor T P, Kang S, *et al*. Activation of ribosomal protein S6 kinase in psoriatic lesions and cultured human keratinocytes by epidermal growth factor receptor ligands[J]. J Invest Dermatol, 1997, 108(1): 98—102.
[3] Te Pas M F, Van Bergen en Henegouwen P M, Boonstra J, *et al*. Regulation of epidermal growth factor receptor expression in normal and transformed keratinocytes[J]. Arch Dermatol Res, 1991, 283(2): 125—130.
[4] Medema J P, Sark M W, Backendof C, *et al*. Calcium inhibits epidermal growth factor-induced activation of p21ras in human primary keratinocytes [J]. Mol Cell Biol, 1994, 14(11): 7 078—7 085.
[5] Ito K, Ryuto M, Ushiro S, *et al*. Expression of tissue-type plasminogen activator and its inhibitor couples with development of capillary network by human microvascular endothelial cells on Matrigel[J]. J Cell Physiol, 1995, 162(2): 213—224.
[6] Custodio N, Carmo-Fonseca M, Geraghty F, *et al*. Inefficient processing impairs release of RNA from the site of transcription[J]. EMBO J, 1999, 18 (10): 2 855—2 866.
[7] Miyauchi A, Momoeda M, Nakabayashi M, *et al*. Regulation of the plasminogen activator/plasmin system by epidermal growth factor in cultured human endometrial cells[J]. Hum Reprod, 1995, 10(12): 3 284—3 288.
[8] Liu Y, Du Q, Zhou H, *et al*. Regulation of tissue-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type-1 in cultured rat Sertoli and Leydig cells[J]. Sci China C Life Sci, 1996, 39(1): 37—44.
[9] Nanny L B, Yates R A, King LE Jr. Modulation of epidermal growth factors in psoriatic lesions during treatment with topical EGF[J]. J Invest Dermatol, 1992, 98(3): 296—301.
[10] Krane J F, Gottlieb A B, Carter D M, *et al*. The insulin-like growth factor I receptor is overexpressed in psoriatic epidermis, but is differentially regulated from the epidermal growth factor receptor[J]. J Exp Med, 1992, 175(4): 1 081—1 090.
[11] Rikimaru K, Moles J P, Watt F M. Correlation between hyperproliferation and suprabasal integrin expression in human epidermis reconstituted in culture[J]. Exp Dermatol, 1997, 6(5): 214—221.

(编辑 郭建秀)

文章编号:1000-5404(2001)09-1097-01

个案与短篇

药物性肝病92例临床分析

Clinical analysis of 92 cases of drug-induced hepatic diseases

赵 丽,房殿春 (第三军医大学附属西南医院全军消化专科中心,重庆 400038)

近年随着临床用药种类的增加,药物性肝病(Drug-induced hepatic disease, DIHD)的发生率也有增加的趋势。迄今为止,国内外报道的大约有1 000余种药物可能导致肝损害[1]。为提高对本病诊治水平,本研究对1990—2000年我院临床诊断的药物性肝病92例患者进行了回顾性总结和分析。

1 资料与方法

观察对象:病例来自我院1990-02—2000-12临床诊断药物性肝病的住院患者,共92例,男42例,女50例。年龄15~68岁,平均40.5岁。

观察内容:从以下几方面进行观察和分析:①临床特点;②相关辅助检查;③病理活检;④治疗和预后。

临床诊断和分型标准:参考《肝脏病学》等有关资料确定药物性肝病的诊断和分型标准。

2 结果

DIHD的年龄分布:92例DIHD各年龄组分布:以31~40岁年龄组病例最多37例(40.22%),41~50岁20例(21.74%),21~30岁15例(16.30%),51~60岁13例(14.13%),61~68岁4例,15~20岁3例。

DIHD的病因:92例DIHD中,由抗结核药引起者42例(45.7%),消核片(治疗乳腺增生)18例(19.7%),中草药8例(8.7%),抗肿瘤药物(阿霉素、环磷酰胺和卡铂等)4例,抗生素、抗精神病药和药名不详各3例,抗甲状腺药物、对乙酰氨基酚和减肥药各2例,其他柳氮黄胺嘧啶、三苯氧胺、丙酸睾丸酮、苯巴比妥和抗风湿药各1例。

致病药物使用时间:DIHD的发病高峰位于2~8周,共54例(58.70%);12~24周31例(33.76%);1周以内和大于1年发病较少分别为4例(4.35%)和3例(3.26%)。

临床症状及体征:多数DIHD患者表现为乏力失眠80例(86.96%)、消化道症状75例(纳差、厌油、恶心、呕吐和返酸等)75例(81.52%)、黄疸62例(67.39%),相对少见的表现,包括肝区疼痛、肝或脾肿大、腹水、过敏症状(皮疹、瘙痒和发热)、意识障碍或昏迷和其他器官损害,个别患者无任何症状和体征。

辅助检查结果:92例DIHD患者均有ALT或AST异常,73例(79.35%)血清胆红素增高,合并病毒性肝炎16例(17.39%),部分患者TP、AIB、A/G、GGT、ALP、TBA和PT等均有异常。

DIHD的临床类型和病理类型:DIHD的主要临床类型为急性DIHD,80例(86.96%);慢性DIHD5例(5.43%);亚临床DIHD7例(7.61%)。有22例行肝穿刺活检,根据病理特点分为以下几种类型:①肝细胞损害型13例,多为急性或亚临床DIHD。②慢性肝炎型5例,多为慢性或亚临床DIHD。③肝硬化型2例,临床上为慢性DIHD。④淤胆型1例,为急性DIHD。⑤脂肪肝型1例,为慢性DIHD。

治疗和预后:92例患者临床诊断一经确立,除10例患者因原发病严重而采取药物减量外,其余均立即停用了相关药物。83例(90.22%)预后良好,临床症状在短期内消失,各种肝功能化验指标也恢复正常。6例患者自动出院未随访。3例(3.26%)病情较重,死于肝功能衰竭。

3 讨论

近年来,随着临床用药种类和非处方用药量的增加,DIHD

(下转1100页)

作者简介:赵 丽(1971—),女,四川省巴中市人,医师。电话:(023)68754000-73055

收稿日期:2001-03-21;修回日期:2001-06-05

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

67× 10^3 蛋白带可能是雌大劣按蚊的 PO 亚基；由于收集血淋巴时造成的机械刺激可能部分激活了雌大劣按蚊 PPO，推测 87× 10^3 可能是 PPO 亚基；而吸血感染后第4、5天感染组大劣按蚊血淋巴中增强的 87× 10^3、67× 10^3 和 63× 10^3 蛋白带有可能分别是 PPO 和 PO 亚基，提示此时大劣按蚊 PPO 可能已开始被激活。然而，吸血感染后第1、3天，3组大劣按蚊血淋巴中均未检测到上述多肽，这可能一方面与 Western blotting 的血淋巴量明显大于 SDS-PAGE 电泳的血淋巴量有关，另一方面可能与大劣按蚊 PPO 在吸血感染后第4天该蛋白的合成明显增强有关。

与正常组相比，约氏疟原虫的入侵后，大劣按蚊某些血淋巴蛋白带表现为增强，而部分蛋白带却表现为减弱，如 58× 10^3、62× 10^3。其可能原因是大劣按蚊血淋巴中的识别/结合蛋白与疟原虫成分相结合有关。但是，与不吸血组相比，吸正常血组的 28× 10^3、34× 10^3、87× 10^3、67× 10^3 和 63× 10^3 蛋白的合成也相对增强，这与吸血可激活 PPO 级联反应有关[9]。

已知大劣按蚊主要通过黑化包被反应抑制约氏疟原虫在其体内发育。黄复生等发现，最早可在吸血感染后第7天时，光镜下观察到约氏疟原虫卵囊黑化；根据感染约氏疟原虫后大劣按蚊 PO 酶活性变化的研究结果，认为 PPO 级联反应可能介导了大劣按蚊黑化包被反应，并可能在第5天或更早期被激活[10]；而抗性株冈比亚按蚊体内疟原虫卵囊黑化，电镜下最早可在吸血感染后 16～24 h 时观察到[11]；因此认为，约氏疟原虫卵囊黑化可能出现在感染后1～5 d，而上述差异蛋白可能是约氏疟原虫卵囊黑化相关多肽。

昆虫 PPO 级联反应的激活伴随识别/结合蛋白的消耗，PPAE 和 PPO 等的合成增强，这在一定程度上可解释大劣按蚊卵囊黑化期间血淋巴部分蛋白合成增强和部分蛋白合成减弱的现象；而烟草天蛾 PPO1 IgG 检测雌大劣按蚊血淋巴中 PPO 结果更证明了 PPO 级联反应成分与这些蛋白的合成有关。

参考文献：

[1] Gorman M J, Cornel A J, Collins F H, *et al*. A shared genetic mechanism for melanotic encapsulation of CM-Sephadex Beads and a malaria parasite, Plasmodium cynomolgi B, in the mosquito, *Anopheles gambiae*[J]. Exp Parasitol, 1996, 84(3): 380－386.

[2] Han Y S, Chun J, Schwartz A, *et al*. Induction of mosquito hemolymph proteins in response to immune challenge and wounding[J]. Dev Comp Immunol 1999, 23(7－8): 553－562.

[3] Dimopoulos G, Richman A, Müller H M, *et al*. Molecular immune responses of the mosquito *Anopheles gambiae* to bacteria and malaria parasites [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94(21): 11 508－11 513.

[4] Dimopulos G, Seeley D, Wolf A, *et al*. Malaria infection of the mosquito *Anopheles gambiae* activates immune-responsive genes during critical transition stages of the parasite life cycle[J]. EMBO, 1998, 17(21): 6 115－6 123.

[5] Satoh D, Horii, A, Ochiai M, *et al*. Prophenoloxidase-activating enzyme of the silkworm, *Bombyx mori*[J]. J Biol Chem, 1999, 274(11): 7 441－7 453.

[6] Jiang H B, Wang Y, Korochkina S E, *et al*. Pro-phenol oxidase activating proteinase from an insect, *Manduca sexta*: A bacteria-inducible protein similar to *Drosophila* easter[J]. Proc Natl Acad Sci, 1998, 95 (21): 12 220－12 225.

[7] Kwon T H, Lee S Y, Lee J H, *et al*. Purification and charaterization of prophenoloxidase from the haemolymph of coleopteran insect. Holotrichia diomphilia larvae[J]. Mol Cells, 1997, 7(1): 90－97.

[8] Jiang H B, Wang Y, Korochkina S E, *et al*. Molecular cloning of cDNAs for two pro-phenol oxidase subunits from the malaria vector, *Anopheles gambiae*[J]. Insect Biochem Mol Biol, 1997, 27(7): 693－699.

[9] Muller H M, Dimopoulos G. A hemocyte-like cell line established from the malaria vector *Anopheles gambiae* express six prophenoloxidase genes[J]. J Biol Chem, 1999, 274(17): 11 727－11 735.

[10] 徐文岳，黄复生，段建华，等. 大劣按蚊酚氧化酶活性与约氏疟原虫卵囊黑化关系的研究[J]. 第三军医大学学报，2001，23(4)：440－442.

[11] Paskewitz S M, Brown M R, Lea A O, *et al*. Untrastructure of the encapsulation of *Plasmodium cynomolgi* (B strain) on the midgut of a refractory strain of *Anopheles gambiae*[J]. J Parasitol, 1988, 74(3): 432－439.

（编辑 汪勤俭）

（上接1097页）

的发生率也有增多的趋势。DIHD 的病因呈多样性，本组患者涉及的药物有20余种，但大部分是一些临床常用的药物。不同的药物可以导致各种类型的肝功能紊乱，肝损害的临床病理类型也多种多样，几乎包括了从肝实质细胞到胆管细胞损害的各种类型[1,2]，我们对22例患者进行肝穿刺病理活检，主要存在5种病理类型，其中肝细胞损害型最常见，这与文献[1]报道一致。诊断 DIHD 并不困难，只要在临床用药过程中注意观察，及时进行相关检查，一般都能作出正确诊断。在各种肝功能相关临床检验指标中，ALT 是最为普遍而且相当重要的一个指标，本组92例均表现为 ALT 异常。因此当临床使用可疑肝损害药物时，普查 ALT 变化不仅有利于发现亚临床 DIHD，而且也有助于对治疗效果的判断[2]。病理活检对 DIHD 的临床诊断、治疗方案的选择和预后判断等方面有时起了决定性作用[3]。

DIHD 的防治措施中，应该强调重在预防的原则。治疗措施包括立即停用有关或可疑药物、卧床休息、饮食疗法、应用保肝药物、使用特殊解毒剂和人工肝装置清除药物等。尽管大部分药物性肝病的预后良好，但仍有一定的死亡率。所以积极防治 DIHD 是临床用药过程中一个不可忽视的问题。

关键词：肝疾病；肝炎，中毒性
中图法分类号：R575 文献标识码：B

参考文献：

[1] Biour M, Jaillon P. Drug-induced hepatic diseases[J]. Pathol Biol Paris, 1999, 47(9): 928－937.

[2] Amacher D E. Serum transaminase elevations as indicators of hepatic injury following the adimistration of drugs[J]. Regul toxicol Pharmacol, 1998, 27 (2): 119－130.

[3] Aithal P G, Day C P. The natural history of histologically proved drug induced liver disease[J]. Gut, 1999, 44(5): 731－735.

（编辑 陈聪连）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net