

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.09.016

· 综述 ·

Duchenne 型进行性肌营养不良症药物治疗研究进展

李竹 综述,肖农 审校 (重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

[中图分类号]R729

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2018)09-0049-04

Pharmacological Advances for Treatment in Duchenne Muscular Dystrophy

Li Zhu, Xiao Nong (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

Duchenne 型肌营养不良症 (duchenne muscular dystrophy, DMD) 是一组基因缺陷导致的肌肉疾病,在活产男婴中的发病率为 1/5 000 ~ 1/3 500,是儿童进行性肌营养不良疾病中最常见的一种类型,临床主要表现为运动发育迟缓、腓肠肌假性肥大、关节挛缩、活动受限、进行性肌力减退、步行困难,8 ~ 14 岁失去步行能力,最终多于 30 岁因呼吸循环衰竭而死亡^[1-2]。目前该病尚无根治方法,主要通过康复干预、药物治疗、心肺功能管理等手段延长患者生存期。因此,药物治疗一直是研究热点。

1 DMD 发病机制

DMD 是由于位于 Xp21 染色体上编码抗肌萎缩蛋白的基因突变所致。抗肌萎缩蛋白基因由 79 个外显子组成,是目前所知人类基因中最大的基因。根据“阅读框架学说”,其突变形式可大致分为两类,若缺失后的分子重排产生移码突变,导致整个阅读框发生根本变化,产生新的终止密码,使抗肌萎缩蛋白的翻译过程提前结束,而不能产生具有核心功能的蛋白质,表型则为 DMD,这类突变约占 68%。而分子重排是以整码形式移位,阅读框不发生改变,产生的蛋白质仅是长度变化,而主要功能区域未改变,表型为 Becker 型肌营养不良 (becker muscular dystrophy, BMD),一种临床症状较 DMD 轻的肌营养不良疾病。抗肌萎缩蛋白是抗肌萎缩-糖蛋白复合物 (dystrophin-associated protein complex, DAPC) 所必需的组件,链接细胞骨架和细胞外基质。抗肌萎缩蛋白缺失或功能缺陷导致 DAPC 合成障碍,细胞膜稳定性破坏,引起离子调节障碍、蛋白酶及促炎症细胞因子的激活、线粒体功能障碍,造成肌肉的变性、坏死,脂肪、结缔组织增生^[3]。

2 药物治疗

2.1 糖皮质激素治疗

糖皮质激素是目前唯一被循证医学证实有效的、可延缓 DMD 病程的药物。糖皮质激素作用机制尚不十分明确,可能通过抑制 NF- κ B 通路减轻炎症反应。糖皮质激素可延长 DMD 患者运动能力 2 ~ 5 年,并提高肌肉强度和心肺功能。美国神经病学学会推荐泼尼松每日 0.75 mg/kg 为最佳剂量,在疗程大于 12 个月患者中,每周 10 mg/kg 和每日 0.75 mg/kg,整体疗效及不良反应相当,但仍需要更多长期的随

访观察。泼尼松每日 0.75 mg/kg 比每日 0.30 mg/kg 更有效,但后者不良反应发生率更少,不良反应发生时可作为备选剂量^[4]。泼尼松因其良好的疗效性及低廉的价格,目前仍是国内进行性肌营养不良患者重要的选择,刘晶等^[5]、王莉等^[6]在推荐剂量的研究均显示,泼尼松能有效改善患者肌力,并且耐受性好,提倡早期、规律、长期治疗,但长期口服糖皮质激素所带来的副作用,包括向心性肥胖、多毛、免疫抑制等,限制了其临床广泛应用。新型的糖皮质激素地夫考特 (Deflazacort) 于 2017 年 2 月 9 日被美国 FDA 批准治疗 5 岁以上的 DMD 患者,推荐剂量为每日 0.9 mg/kg。在一项由 196 例患者 (5 ~ 15 岁) 参与的安慰剂对照试验^[7]中,经过 12 周的治疗,治疗组较对照组肌力显著提高,副作用与其他糖皮质激素相似。也有研究显示,地夫考特的体质量增加发生率少于泼尼松^[8]。这一点可能会促使 DMD 患者选择地夫考特作为糖皮质激素治疗的首选药物,但由于其昂贵的价格,大多数患者无法承受,可能影响其临床应用。

2.2 针对原发缺陷治疗

2.2.1 忽略异常终止密码子疗法 10% ~ 15% 的 DMD 患者因抗肌萎缩蛋白基因的无义突变使异常终止密码子在 mRNA 提前出现,导致核糖体合成缩短的、无功能的抗肌萎缩蛋白^[9]。氨基糖苷类抗生素与其他忽略异常终止密码子的药物,通过与 mRNA 分子和核糖体相互作用,使核糖体易通过 mRNA 上提前出现的终止密码子,让细胞继续合成抗肌萎缩蛋白,从而减轻 DMD 患者临床表现。(1) 氨基糖苷类抗生素:一项临床研究显示,患者经过 6 个月庆大霉素治疗,抗肌萎缩蛋白的表达显著增加,并且血清肌酸激酶及肌肉损伤标志物明显降低^[10]。但由于氨基糖苷类药物的肾毒性、耳毒性等不良反应限制了其临床应用,使更多临床数据的收集成为困难。硫酸阿贝卡星与庆大霉素有相似的作用机制,并且具有更低的耳毒性,目前正在进行 II 期临床试验。(2) 阿塔鲁伦:一项对 174 例无义突变 DMD 患者进行的 48 周的随机、双盲、多中心 II b 期临床研究^[11]显示,治疗组 (每日 40 mg/kg) 相较于安慰剂组,步行能力下降率更低,两组间 6 min 行走距离 (6MWD) 相差 31.28 m,基于此结果,欧洲药品管理局人用药品委员会 (CHMP) 认为,阿塔鲁伦可降低无义突变 DMD 患者行走能力的丧失。在 2014 年 8 月有条件地批准在 28 个欧盟国家和欧洲经济区成员国冰岛、

作者简介:李竹 (1991.02-),女,硕士,主要从事儿童康复治疗研究,E-mail: 476231217@qq.com。

卢森堡和挪威上市,用于治疗>5岁无义突变 DMD 可步行患者^[12]。但在随后 48 周的Ⅲ期临床试验中,阿塔鲁伦治疗组与安慰剂组之间 6MWD 比较差异无统计学意义^[13]。因此,该治疗方法的有效性仍需进一步临床研究。

2.2.2 外显子跳跃疗法 外显子跳跃疗法以整码突变和移码突变的原理为基础,通过选择性剪接恢复阅读框,以表达截短的有部分功能的抗肌萎缩蛋白,从而将 DMD 改变为临床症状较轻的 BMD,延缓患者病情进展。(1)依特普森:依特普森即磷酸二胺吗啉代寡核苷酸,是专门为跳过 dystrophin 基因第 51 号外显子的表达而设计的一种反义 RNA,帮助患者合成有一定功能的抗肌萎缩蛋白,延缓病情。在 12 例患者参与的随机、双盲、安慰剂对照、多剂量的临床试验中,Mendell J R 等^[14-15]发现一个鼓舞人心的结果,DMD 患者在依特普森治疗 12 周后(每周 30 mg/kg 或者每周 50 mg/kg),组织学活检即显示有抗肌萎缩蛋白表达的增加,治疗 48 周后,治疗组相较对照组 6MWT 增加 67.3 m。并且后续研究显示,依特普森治疗前后患者自身对照显示,治疗 3 年后相较于治疗 36 个月后 6MWT 更远(151 m),提示该治疗方法有效,具有良好耐受性,可延缓 DMD 病情进展。美国 FDA 于 2016 年 9 月 19 日批准依特普森用于治疗确诊为抗肌萎缩蛋白基因第 51 号外显子突变的患者^[16]。因为该药的Ⅲ期临床试验只涉及 12 例患者,临床样品过小,并且患者给药时间短,其长期安全性还尚未明确,仍需后续临床试验进一步评估其有效性。其局限性在于,对于多个外显子突变的患者,该疗法需多个药物联合治疗,临床应用,需监测其安全性及有效性。(2)Drisapersen: Drisapersen 即 2-O 甲基磷硫酰反义寡核苷酸(PRO051),与依特普森有相同作用机制。在初期一项 12 例患者参与的开放性临床试验显示,Drisapersen 可增加肌肉中抗肌萎缩蛋白表达^[17]。但随后在 186 例男孩 DMD 患者中开展的随机、双盲、安慰剂对照Ⅲ期临床试验中,Drisapersen 组和安慰剂组 6MWD 测试未取得统计学显著差异^[18]。在 2016 年 1 月 14 日 FDA 认为临床试验不能充分证明 Drisapersen 的疗效,拒绝其新药申请后,所有寻求进一步证明这种药物效力的临床试验已终止至今^[19]。

2.2.3 抗肌萎缩蛋白相关蛋白替代治疗 抗肌萎缩蛋白相关蛋白(utrophin)是抗肌萎缩蛋白的同源蛋白,两种蛋白结构高度相似,utrophin 主要在再生肌纤维中表达并维持肌纤维结构的完整性,在成熟肌纤维中几乎全部被抗肌萎缩蛋白替代。Tinsley J 等^[20]在 mdx 小鼠体内的研究表明,utrophin 水平增加 2 倍可以预防肌肉萎缩症状。Ezutromid (SMT C1100)是一种新型的、抗肌萎缩蛋白相关蛋白的一种口服小分子刺激物。一项 DMD 儿童患者参与的 I 期临床试验^[21]显示,ezetromid 100 mg/kg,3 次/天具有良好的耐受性,并且增加了 utrophin 在骨骼肌和心肌中的表达,目前Ⅱ期临床试验正在招募自愿者中。根据 ezutromid 作用机制研究,其可应用于所 DMD 患者,研究前景值得期待。

2.3 针对继发损害治疗

dystrophin 的缺乏引起肌细胞膜稳定性下降,通透性增加,Na⁺/H⁺交换增加,Na⁺过载可能促使钙离子大量内流,Ca²⁺的流入增加了活性氧(ROS)的产生,从而导致氧化应激的升高。ROS 加剧 Ca²⁺失调,诱导线粒体功能障碍,激活

NF-κB 和 TGF-β 通路,促进炎症因子释放,引发炎症^[22]。

2.3.1 抗炎治疗 (1)Rimeporide: Rimeporide 是一种钠/氢交换蛋白抑制剂,已在 mdx 小鼠试验中证实其能显著降低骨骼肌及心肌细胞的纤维化及炎症反应。临床药理学研究显示,Rimeporide 在成人和心力衰竭患者具有良好安全性和耐受性。目前该药 I b 临床试验正在进行中^[23]。(2)辅酶 Q₁₀: 辅酶 Q₁₀ 是人体唯一的内源性脂溶性抗氧化剂,存在于所有细胞膜以及血液内。它在细胞代谢中具有重要作用,在线粒体膜内充当电子载体,还能保护膜和脂蛋白免受氧化和脂质过氧化损伤。作为辅酶 Q₁₀ 的结构类似物,艾地苯醌同样有清除自由基和促代谢作用。已有临床研究证实,糖皮质激素联合辅酶 Q₁₀ 治疗,可显著增强 DMD 患儿的肌力^[24]。一项双盲、安慰剂三期临床研究,64 例 DMD 患者被随机分配为艾地苯醌(900 mg/d)或安慰剂治疗,52 周后结果显示,艾地苯醌组较安慰剂组呼吸功能下降明显降低,提示该治疗方法安全、有效、耐受性好^[25]。一项回顾性分析结果显示,经过艾地苯醌治疗后,未使用糖皮质激素患者较使用糖皮质激素患者呼气流量峰值增加更明显,提示艾地苯醌对未使用糖皮质激素患者可能更有效^[26]。(3)Vamorolone (VBP-15): VBP-15 是一种类固醇,具有类似糖皮质激素相同作用,却没有糖皮质激素常见副作用。Heier C R^[27]在 mdx 小鼠中证实,VBP-15 能减少炎症反应,增加肌力,并且无免疫毒性。目前该药正进行Ⅱ期临床研究。

2.3.2 抗纤维化治疗 纤维化是慢性组织损伤和炎症导致细胞外基质蛋白的过度沉积,实质细胞减少,且转化生长因子-β(TGF-β)在其中起关键作用。氯沙坦可使肌营养不良小鼠模型的 TGF-β 表达水平降低^[28],国内也有研究显示,氯沙坦可改善 DMD 患者步行能力^[29]。其他抗纤维化药物,如卤夫酮(halofuginone),也在 mdx 小鼠试验中显示出抗纤维化及抗炎作用^[30]。2016 年 1 月卤夫酮在进行Ⅱ期临床试验时,在低剂量使用的情况下,患者的肌肉强度显著上升。在经历至少 6 个月的治疗后,无严重不良反应报告。随着用药剂量增加,高剂量组出现死亡事件导致卤夫酮曾一度暂停研究,FDA 于 2017 年 3 月再次恢复该药临床研究,目前一项新的临床试验正在进行。

2.3.3 加速肌肉修复 肌肉生长抑制素是肌肉生长的负向调控因子,而组蛋白脱乙酰酶抑制剂可降低肌肉生长抑制素的水平,从而促进肌肉再生。givinostat 是一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂,可促进 mdx 小鼠模型肌肉再生,并阻止肌肉纤维化。48 例 DMD 患者经过 12 个月 givinostat 治疗后,肌纤维面积分数显著增加,并降低了肌纤维化、坏死和脂肪替代的百分比^[31]。目前该药已进入Ⅲ期临床试验。

2.3.4 改善肌肉缺血 抗肌萎缩蛋白的缺失导致神经型一氧化氮合酶的移位,血管平滑肌细胞合成一氧化氮减少,导致脉管系统扩张障碍,造成肌肉功能性缺血和进一步的肌肉损伤^[32]。他达拉非(tadalafil)是一种磷酸二酯酶-5 抑制剂,可升高环-磷酸尿苷(cGMP)水平而使血管平滑肌细胞松弛,血管扩张,缓解 DMD 小鼠模型肌肉缺血,减轻骨骼肌及心肌损伤。然而在后续的Ⅲ期临床试验中,他达拉非对 DMD 患者运动功能提高无显著效果,故仍需进一步研究证实其有效性^[33]。

3 结语

DMD 目前虽无有效的治愈方法,但随着国内外学者对 DMD 发病机制的不断研究,不同作用机制的药物相继被发现,并且多种药物已进入临床试验阶段,证实其有效性及安全性,结果无疑是令人振奋的。综合经济性、疗效性、安全性,传统糖皮质激素治疗仍是目前 DMD 患者治疗首选,如何减轻其长期用药过程中不良反应及联合其他抗炎治疗值得进一步研究。随着基因检查的不断发展,外显子跳跃疗法及抗肌萎缩蛋白相关蛋白替代治疗给 DMD 患者治疗带来了希望,其长期的有效性及安全性需进一步观察。药物治疗只能暂时延缓患儿病情进展,因此,药物治疗联合基因治疗、细胞移植等治疗值得我们进一步探索。

参考文献:

- [1] EMERY A E. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases—a world survey [J]. *Neuromuscular disorders*, 1991, 1(1): 19-29.
- [2] MAH J K, KORNGUT L, DYKEMAN J, et al. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy [J]. *Neuromuscular disorders*, 2014, 24(6): 482-491.
- [3] EMERY A E. Dystrophin function [J]. *Lancet*, 1990, 335(8700): 1289.
- [4] GLOSS D, MOXLEY R T, ASHWAL S, et al. Practice guideline update summary: corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. *Neurology*, 2016, 86(5): 465-472.
- [5] 刘晶, 黄志. 进行性肌营养不良假性肥大型患儿基因分析及激素治疗临床疗效初探[D]. 重庆医科大学, 2014.
- [6] 王莉, 宋丽芳, 陈晓轶. 强的松治疗儿童进行性肌营养不良临床疗效观察[J]. *医学论坛杂志*, 2016, 37(5): 127-128.
- [7] TRAYNOR K. Deflazacort approved for Duchenne muscular dystrophy [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2017, 74(6): 368.
- [8] GRIGGS R C, MILLER J P, GREENBERG C R, et al. Efficacy and safety of deflazacort vs prednisone and placebo for Duchenne muscular dystrophy [J]. *Neurology*, 2016, 87(20): 2123.
- [9] MAH J K, SELBY K, CAMPBELL C, et al. A population-based study of dystrophin mutations in Canada [J]. *Can J Neurol Sci*, 2011, 38(3): 465-474.
- [10] MALIK V, RODINO-KLAPAC L R, VIOLLET L, et al. Gentamicin-induced readthrough of stop codons in Duchenne muscular dystrophy [J]. *Annals of neurology*, 2010, 67(6): 771-780.
- [11] BUSHBY K, FLANIGAN K M, WONG B, et al. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy [J]. *Muscle nerve*, 2014, 50(4): 477-487.
- [12] HAAS M, VLCEK V, BALABANOV P, et al. European medicines agency review of Ataluren for the treatment of ambulant patients aged 5 years and older with Duchenne muscular dystrophy resulting from a nonsense mutation in the dystrophin gene [J]. *Neuromuscular disorders*, 2015, 25(1): 5-13.
- [13] PRNewswire. PTC announces results from phase 3 ACT DMD clinical trial of Translarna (ataluren) in patients with Duchenne muscular dystrophy [EB/OL]. <http://www.prnews.wire.com/news-releases>. 2017-10-22.
- [14] MENDELL J R, RODINO-KLAPAC L R, SAHENK Z, et al. Eteplirsen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy [J]. *Ann Neurol*, 2013, 74(5): 637-647.
- [15] MENDELL J R, GOEMANS N, LOWES L P, et al. Longitudinal effect of eteplirsen versus historical control on ambulation in Duchenne muscular dystrophy [J]. *Ann Neurol*, 2016, 79(2): 257-271.
- [16] 夏训明. 美国 FDA 批准首种治疗杜氏肌营养不良症药物 [J]. *广东药学院学报*, 2016, 32(5): 646.
- [17] GOEMANS N M, TULINIUS M, VAN DEN AKKER J T, et al. Systemic administration of PRO051 in Duchenne's muscular dystrophy [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(16): 1513-1522.
- [18] GOEMANS N, CAMPBELL C, KRAUS J E, et al. Drisapersen efficacy and safety in Duchenne muscular dystrophy: results of a Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *International congress of the world muscle society*, 2017, 27(10): 1-5.
- [19] Biomarin. FDA issues complete response letter for Kyndrisa for Duchenne muscular dystrophy amenable to exon 51 skipping [EB/OL]. <http://investors.bmrn.com/releasedetail>. 2017-10-22.
- [20] TINSLEY J, DECONINCK N, FISHER R, et al. Expression of full-length utrophin prevents muscular dystrophy in mdx mice [J]. *Nat Med*, 1998, 4(12): 1441-1444.
- [21] RICOTTI V, SPINTY S, ROPER H, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of SMT C1100, a 2-Arylbenzoxazole utrophin modulator, following single-and multiple-dose administration to pediatric patients with Duchenne muscular dystrophy [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0152840.
- [22] ALLEN D G, WHITEHEAD N P, FROEHNER S C. Absence of dystrophin disrupts skeletal muscle signaling: roles of Ca²⁺ reactive oxygen species, and nitric oxide in the development of muscular dystrophy [J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(1): 253-305.
- [23] FLORENCE P. Action Duchenne, translational development of rimeporide for Duchenne muscular dystrophy [R]. London, 2014.
- [24] SPURNEY C F. CINRG pilot trial of coenzyme Q₁₀ in steroid-treated Duchenne muscular dystrophy [J]. *Muscle nerve*, 2011, 44(2): 174-178.
- [25] BUYSE G M. Efficacy of idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy not using glucocorticoids (DELOS): a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2015, 385(9979): 1748-1757.
- [26] BUYSE G M, GOEMANS N, VAN DEN HAUWE M, et al. Effects of glucocorticoids and idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy [J]. *Pediatr Pulmonol*, 2013, 48(9): 912-920.
- [27] HEIER C R. VBPI5, a novel anti-inflammatory and membrane-stabilizer, improves muscular dystrophy without side effects [J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(10): 1569-1585.
- [28] SPURNEY C F, SALI A, GUERRON A D, et al. Losartan decreases cardiac muscle fibrosis and improves cardiac function in dystrophin-deficient mdx mice [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*

Ther, 2011, 16(1): 87-95.

- [29] 容兑熙. 氯沙坦类药物治小儿进行性肌营养不良症 24 例 [J]. 广西医科大学学报, 2010, 27(4): 641.
- [30] TURGEMAN T, HAGAI Y, HUEBNER K, et al. Prevention of muscle fibrosis and improvement in muscle performance in the mdx mouse by halofuginone [J]. *Neuromuscular disorders*, 2008, 18(11): 857-868.
- [31] BETTICA P, PETRINI S, D'ORIA V, et al. Histological effects of givinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy [J]. *Neuromuscular disorders*, 2016, 26(10): 643-649.

- [32] SANDER M, CHAVOSHAN B, HARRIS S A, et al. Functional muscle ischemia in neuronal nitric oxide synthase-deficient skeletal muscle of children with Duchenne muscular dystrophy [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(25): 13818-13823.
- [33] NELSON M D, RADER F, TANG X, et al. PDE5 inhibition alleviates functional muscle ischemia in boys with Duchenne muscular dystrophy [J]. *Neurology*, 2014, 82(23): 2085-2091.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2017-09-26 修回日期:2017-11-14)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.09.017

· 综述 ·

儿童药物性肝损害的诊治进展

熊玲霞 综述, 刘泉波 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[中图分类号] R575

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)09-0052-04

Advances in Diagnosis and Treatment of Drug-Induced Liver Injury in Children

Xiong Lingxia, Liu Quanbo (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China; China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China*)

药物性肝损害(drug induced liver injury, DILI)是最严重的药物不良反应之一,根据发病机制分为固有型及特异型,固有型主要是药物的固有性毒性所致肝功能的损害,与药物剂量有关;特异型与药物剂量无关,与人体基因易感性相关,是药物与人体相互作用产生的反应,根据临床表现分为肝细胞型、胆汁淤积型及混合型。药物所引起的肝损伤较其他原因所致的肝损伤更容易导致急性肝功能衰竭(acute liver failure, ALF)甚至死亡。儿童较成人更容易发生线粒体功能障碍,所以儿童发生严重肝损伤或急性肝功能衰竭风险更高。目前临床上 DILI 尚无诊断的金标准,主要依靠排除性诊断,同时对于 DILI 的治疗也无特效手段。现将儿童药物性肝损害的诊治进展综述如下。

1 流行病学调查

在国外全民调查中发现,普通人群药物性肝损害年发生率为 139/1 000 000 ~ 191/1 000 000,其中 9.3% 发生急性肝衰竭,病死率为 5.6%^[1],儿童严重 DILI 约占所有小儿急性肝衰竭病例的 19%^[2]。在中国,目前还没有普通人群关于 DILI 的流行病学调查数据,儿童 DILI 也无确切发病率,但有研究^[3]显示儿童 DILI 约占同期儿童肝脏疾病的 10%,且有上升趋势。目前较多调查结果表明女性较男性更易发生 DILI,但近期的研究显示女性 DILI 的发生率与男性比较无明显增高,只是女性更易发生急性肝衰竭,在 DILI 引起的

暴发性急性肝衰竭病人中 90% 是女性,女性易于呈现慢性自身免疫性肝炎的特点,所以,就性别因素而言,女性 DILI 发生率无明显增加,只是发生急性肝衰竭的风险增加^[4]。美国一项调查^[5]显示,年龄因素和潜伏期长短对于 DILI 病死率影响无统计学意义。

2 容易导致儿童 DILI 的药物

在西方国家,儿童 DILI 14% 由对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)引起,抗菌药物及精神类药物也是引起儿童 DILI 的主要药物,另外中草药引起的 DILI 也有日益增加趋势^[5]。在中国,有报道显示引起儿童 DILI 的主要药物为中草药、抗生素、APAP^[6]。从国外药物性肝损伤网数据显示,15.5% 肝损伤患者是由中草药和膳食补充剂造成,且传统中药及膳食补充剂导致的儿童 DILI 也在逐年增加,在严重 DILI 病因中中草药占 40%^[7]。国内药物性肝损伤专业网也显示,中草药所致肝损伤占临床药物性肝损伤的 21.0% ~ 51.4%^[8]。一些新型药物,如抗血小板药物、抗生素、抗癫痫药、抗抑郁药、抗精神病药物和抗逆转录病毒药物等较之前研发的同类药物更安全,但是部分药物仍会引起严重肝损害,如曲妥珠单抗、英夫利昔单抗、伊马替尼、达比加群、利伐沙班、非氨酯、拉莫三嗪、左乙拉西坦等^[9]。国内外数据均明确显示中草药所致重症 DILI 风险高,所以,应重视中草药的合理规范应用。