847 例住院精神病患者肝功能异常的调查研究

何磊英，施小平，陈卫红，高丹青，钱英杰，江珉娅
（上海市金山区精神卫生中心精神科，上海 201515）

摘要：目的 研究基层医院住院精神病患者的肝功能异常发生及转归情况。**方法** 以本院 2015 年 1 月至 2016 年 12 月期间住院的 847 例精神病患者为对象，回顾性分析患者肝功能异常的发生率、病因、相应致肝损伤药物及其转归。**结果** 住院精神病患者的肝功能异常发生率为 42.50%，其中抗精神病药物所致肝损伤的发生率为 26.33%。相关致肝损伤药物排序分别为氯丙嗪＞丙戊酸＞氯氮平＞奥氮平＞奋乃静＞利培酮＞喹硫平＞阿立哌唑。经及时保肝药物对症治疗或调整相应精神科药物治疗方案后，84.75% 的患者其肝功能指标在 3 个月内恢复至正常范围。**结论** 住院精神病患者肝功能异常尤其是药物性肝损伤的发生率较高，及时对症治疗或调整相应致肝损伤药物治疗方案后预后相对较好。

关键词：精神病；肝功能异常；药物性肝损伤；抗精神病药物
中图分类号：R749；R971^{+}.4 **文献标志码**：A **文章编号**：1672-9188 (2018) 12-0836-03
DOI：10.13683/j.wph.2018.12.009

Investigation of abnormal liver function in 847 inpatients with psychiatric disorder

HE Lei-ying, SHI Xiao-ping, CHEN Wei-hong, GAO Dan-qing, QIAN Ying-jie, JIANG Min-ya
(*Department of Psychiatry, Mental Health Center of Shanghai Jinshan District, Shanghai 201515, China*)

Abstract: ***Objective*** To study the occurrence and prognosis of abnormal liver function in the inpatients with psychiatric disorder. ***Methods*** A total of 847 psychiatric inpatients treated in Mental Health Center of Shanghai Jinshan District from January 2015 to December 2016 were included in this study. A retrospective study was conducted to analyze the incidence of abnormal liver function, etiology, liver damage caused by antipsychotic drugs and their prognosis. ***Results*** The incidence of abnormal liver function was 42.50% in psychiatric inpatients. The incidence of liver damage caused by antipsychotic drugs was 26.33%. The ranking of related liver damage drug was chlorpromazine＞valproic acid＞clozapine＞olanzapine＞perphenazine＞risperidone＞quetiapine＞aripiprazole. After timely symptomatic treatment or adjusting the corresponding antipsychotic drugs treatment regimen, 84.75% of the patients were recovered to normal range within 3 months. ***Conclusion*** The incidence of abnormal liver function, especially drug-induced liver damage, is higher in psychiatric inpatients. Timely symptomatic treatment or the adjustment of corresponding liver damage drugs treatment has a relatively good prognosis.

Key words: psychiatric disorder; abnormal liver function; drug-induced liver damage; antipsychotic drug

精神科药物进入体内经消化道、门静脉后主要通过肝脏代谢，肝脏是药物在体内进行生物转化或代谢的最主要场所。很多药物在肝脏进行氧化、还原、水解、结合反应等一系列代谢过程中，能生成有毒性的自由基，直接抑制肝细胞酶的活性，破坏肝细胞的稳定性及解毒酶，从而导致转氨酶的升高形成肝损伤[1]。区级精神疾病专科医院作为精神科基层医疗机构在用药方面受限较多，故目前治疗仍以经典抗精神病药物为主。经典抗精神病药物对肝功能的影响仍是区级精神医院关注的重点。本文对 847 例住院精神病患者的肝功能异常情况进行调查研究，现将结果报道如下。

收稿日期：2018-08-15；**修回日期**：2018-10-20
作者简介：何磊英，主治医师，研究方向：精神分裂症及心境障碍的基础与临床。
基金项目：上海市金山区卫生和计划生育委员会课题(JSKJ-KTMS-2015-07)。

1　资料与方法

1.1　病例选择

收集上海市金山区精神卫生中心 2015 年 1 月至 2016 年 12 月期间住院的 847 例精神病患者的相关临床资料。

1.2　研究方法

采用日立 7100 全自动生化仪及光试剂速率法对患者的肝功能指标进行检测，并借助院内的医技报告查询系统对上述住院患者的肝功能指标进行数据统计，主要包括谷丙转氨酶（ALT）、碱性磷酸酶（ALP）及谷氨酰转肽酶（GGT）等，以上述肝功能指标中任意一项大于正常范围高值（分别为 ALT 50 U/L、ALP 125 U/L、GGT 60 U/L）标记为异常。根据中华医学会肝脏病学分会药物性肝病学组 2015 版的《药物性肝损伤诊治指南》[2] 的推荐，采用 Roussel Uclaf 因果关系评估量表（RUCAM）对肝功能异常患者进行评估：＞ 8 分为极可能，6 ～ 8 分为很可能，3 ～ 5 分为可能，1 ～ 2 分为不太可能，≤ 0 分为可排除。再结合患者既往病史（有无其他躯体疾病、肝炎史、饮酒史）、其他辅助检查结果、肝功能复查结果及临床表现、用药情况，进一步明确肝功能异常的病因。如果肝功能指标较正常范围高值增加≤ 20%、在未经任何处理或对症治疗时经复查（2 周内）相关指标已自行恢复至正常范围，则考虑为一过性肝损伤。

对于确认为药物性肝损伤的患者观察其随后 3 个月随访中肝功能指标的恢复情况，并计算预后好转率。预后好转率＝肝功能恢复至正常范围例数 / 药物性肝损例数 ×100%。

对于联合两种或以上不同类型的抗精神病药物患者，根据其肝损伤出现时间与相关药物使用的因果关系予以判断可能的致肝损伤药物。如果对同一患者同时考虑两种及以上不同的致肝损伤药物时，则由临床经治医生予以相应的权重区分（例如患者同时使用 A 和 B 两种药物，如果考虑肝损伤由 A 药物引起，则 A 所致药物性肝损伤病例数记为 1；如果考虑其肝损伤与两种药物同时相关且权重相同，则 A 和 B 所致药物性肝损伤病例数各记为 0.5）。

1.3　统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，计数资料用百分比表示。

2　结果

2.1　一般资料

共纳入 847 例患者，其中男性 517 例，女性 330 例。年龄 14 ～ 93 岁，平均年龄为（47.72±15.16）岁；病程 1 天～ 49 年，平均病程为（16.02±14.79）年；住院时间 1 天～ 21.83 年，平均住院时间（1.54±2.75）年；近期持续服用抗精神病药物时间 1 天～ 22 年，平均服药时间（1.25±4.58）年。所有患者中诊断为精神分裂症 326 例，双相情感障碍 159 例，抑郁障碍 65 例，妄想性障碍 2 例，人格障碍 7 例，精神活性物质所致精神障碍 33 例，精神发育迟滞 104 例，老年性痴呆 68 例，未特定的非器质性精神障碍 57 例，躯体疾病所致精神障碍 26 例。

2.2　肝损伤病因分析

847 例住院患者中共有 360 例患者发生肝功能异常，住院精神病患者的肝功能异常发生率为 42.50%。经过 RUCAM 量表评估及自制调查表统计患者的一般情况、既往病史、辅助检查结果及临床表现、用药情况，符合药物性肝损伤的患者为 223 例，药物性肝损伤的发生率为 26.33%，详见表 1。

表 1　肝损伤病因分析

Table 1　Etiological analysis of liver damage

项目	患者人数/例	发生率/%
药物性肝损伤	223	26.33
病毒性肝炎	19	2.24
酒精性肝病	25	2.95
其他躯体疾病所致肝损伤	73	8.62
一过性肝损伤	20	2.36
合计	360	42.50

2.3　导致肝损伤的药物分析

统计结果显示，相关致肝损伤药物排序分别为

氯丙嗪＞丙戊酸＞氯氮平＞奥氮平＞奋乃静＞利培酮＞喹硫平＞阿立哌唑，详见表 2。

表 2 抗精神病药物所致药物性肝损伤分析

Table 2 Analysis of drug-induced liver damage caused by antipsychotic drugs

抗精神病药物	使用人次/例	药物性肝损伤人数/例※	药物性肝损伤发生率/%
氯丙嗪	238	73	30.67
丙戊酸	264	51	19.32
氯氮平	295	36.5	12.37
奥氮平	188	18.5	9.84
奋乃静	72	3.5	4.86
利培酮	351	17	4.84
喹硫平	316	15	4.75
阿立哌唑	190	8.5	4.47

※由临床经治医生根据患者所用药物予以相应权重区分后的病例数之和

2.4 药物性肝损伤的预后及转归

223 例药物性肝损伤患者，在经过及时的保肝药物对症治疗、减量或停用相应抗精神病药物治疗后，189 例患者在后续为期 3 个月的随访中，其肝功能指标恢复至正常范围，显示预后好转率为 84.75%。

3 讨论

药物性肝损伤是指在治疗过程中由于药物的毒性损害或过敏反应所致的肝脏疾病，而服用精神科药物的患者由于药物剂量大、使用周期长、联合用药多见，有的甚至需要终身服药，因此更容易对肝脏产生不同程度的毒性作用而导致药物性肝损伤 [3]。本研究调查结果显示，住院精神病患者抗精神病药物所致药物性肝损伤的发生率为 26.33%，这与张盛等 [4] 及吕成荣等 [5] 研究结果类似，提示精神科医生应在临床工作中加大对住院患者，尤其是使用较易导致肝损伤的药物如氯丙嗪、丙戊酸、氯氮平等的患者其肝功能的随访频率 [6]。

既往研究结果显示，抗精神病药物所致肝损伤多发生于用药 3 个月内 [7-10]。本研究调查结果显示，在经过及时保肝药物对症治疗或调整相应精神科药物治疗方案后，84.75% 的患者其肝功能指标在 3 个月内恢复至正常范围，提示早期随访并及时予以对症治疗后抗精神病药物所致药物性肝损伤的预后相对较好，这与上述研究结果类似。

但由于作为一家区级精神专科医院，部分精神病患者受到家庭经济水平低下、药价昂贵等条件制约，使用的抗精神病药物种类相对有限，尚未使用如齐拉西酮、氨磺必利、帕利哌酮等新型抗精神病药物 [11]，故缺少对于此类药物的调查数据。且作为一项横断面研究，本调查仅随访了后续 3 个月的肝功能变化情况，无法获知长期使用抗精神病药物所致的慢性肝损伤的转归情况 [12]，有待后续进一步深入研究。

4 结论

抗精神病药物是引起药物性肝损伤的一类常见药物。住院精神病患者肝功能异常，尤其是药物性肝损伤的发生率较高，应引起临床医生的注意。对于使用了较易引起药物性肝损伤药物（如氯丙嗪、丙戊酸、氯氮平等）的患者更应及早进行肝功能的复查。一旦出现药物性肝损伤，经及时保肝药物对症治疗或调整相应致肝损伤药物治疗方案后，临床预后相对较好。

参考文献：

[1] 黄成兵, 陈桂兵, 谢世平. 抗精神病药致肝损害的研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2012, 39(2): 119-122.

[2] 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]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(11): 1752-1769.

[3] Preskorn SH. Clinically important differences in the pharmacokinetics of the ten newer "atypical" antipsychotics: Part 3. Effects of renal and hepatic impairment[J]. J Psychiatr Pract, 2012, 18(6): 430-437.

[4] 张盛, 熊枝繁, 胡亚荣. 抗精神病药物对精神分裂症患者肝功能损害的临床观察[J]. 中国民康医学, 2012, 24(23): 2830-2832.

[5] 吕成荣, 余亚文, 陶旭东, 等. 抗精神病药物对精神分裂症患者肝肾功能的影响[J]. 中国药物与临床, 2011, 11(1): 31-33.

[6] 沈丽华, 杨辉. 抗精神病药物对肝功能的影响[J]. 新疆医学, 2015, 45(6): 841-842.

（下转第 855 页）

Neurology, 2007, 68(20): 1701-1709.

[38] Chung WH, Hung SI, Hong HS, *et al*. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome[J]. Nature, 2004, 428: 486-486.

[39] Pan RY, Dao RL, Hung SI, *et al*. Pharmacogenomic advances in the prediction and prevention of cutaneous idiosyncratic drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 102(1): 86-97.

[40] Tangamornsuksan W, Chaiyakunapruk N, Somkrua R, *et al*. Relationship between the HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis[J]. J Am Med Assoc Dermatol, 2013, 149(9): 1025-1032.

[41] Shorvon S. Oxcarbazepine: a review[J]. Seizure, 2000, 9(2): 75-79.

[42] Wang XQ, Lang SY, Shi XB, *et al*. Antiepileptic drug-induced skin reactions: a retrospective study and analysis in 3 793 Chinese patients with epilepsy[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2012, 114(7): 862-865.

[43] Chen YC, Chu CY, Hsiao CH. Oxcarbazepine-induced Stevens-Johnson syndrome in a patient with HLA-B*1502 genotype[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2009, 23(6): 702-703.

[44] Hung SI, Chung WH, Liu ZS, *et al*. Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese[J]. Pharmacogenomics, 2010, 11(3): 349-356.

[45] Hu FY, Wu XT, An DM, *et al*. Pilot association study of oxcarbazepine-induced mild cutaneous adverse reactions with HLA-B*1502 allele in Chinese Han population[J]. Seizure, 2011, 20(2): 160-162.

[46] He N, Min FL, Shi YW, *et al*. Cutaneous reactions induced by oxcarbazepine in Southern Han Chinese: incidence, features, risk factors and relation to HLA-B alleles[J]. Seizure, 2012, 21(8): 614-618.

[47] Lv YD, Min FL, Liao WP, *et al*. The association between oxcarbazepine-induced maculopapular eruption and HLA-B alleles in a Northern Han Chinese population[J]. Bio Med Cent Neurol, 2013, 13: 75-75.

[48] Chen CB, Hsiao YH, Wu T, *et al*. Risk and association of HLA with oxcarbazepine-induced cutaneous adverse reactions in Asians[J]. Neurology, 2017, 88(1): 78-86.

[49] Liu Y, Yu Y, Nie X, *et al*. Association between HLA-B*15:02 and oxcarbazepine-induced cutaneous adverse reaction: a meta-analysis[J]. Pharmacogenomics, 2018, 19(6): 547-552.

[50] Moon J, Kim TJ, Lim JA, *et al*. HLA-B*40:02 and DRB1*04:03 are risk factors for oxcarbazepine-induced maculopapular eruption[J]. Epilepsia, 2016, 57(11): 1879-1886.

[51] Berghuis B, van der Palen J, de Haan GJ, *et al*. Carbamazepine and oxcarbazepine-induced hyponatremia in people with epilepsy[J]. Epilepsia, 2017, 58(7): 1227-1233.

[52] Berghuis B, de Haan GJ, van den Broek MP, *et al*. Epidemiology, pathophysiology and putative genetic basis of carbamazepine and oxcarbazepine-induced hyponatremia[J]. Eur J Neurol, 2016, 23(9): 1393-1399.

[53] Juul KV, Bichet DG, Nielsen S, *et al*. The physiological and pathophysiological functions of renal and extrarenal vasopressin V2 receptors[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 306(9): F931-F940.

[54] Lin CH, Lu CH, Wang FJ, *et al*. Risk factors of oxcarbazepine-induced hyponatremia in patients with epilepsy[J]. Clin Neuropharmacol, 2010, 33(6): 293-296.

（责任编辑：王　佳）

（上接第 838 页）

[7] 王家芳, 肖承文. 抗精神病药药物相关性肝损害的临床分析[J]. 中国实用医药, 2012, 7(30): 136-137.

[8] 陆福山, 邓书禄, 邓晶. 抗精神病药致药物性肝炎的调查分析[J]. 临床合理用药杂志, 2010, 3(18): 88-88.

[9] 彭颂兴, 黎玉容, 付雪琼, 等. 药物性肝损伤的病因与临床分析[J]. 临床医药实践, 2012, 21(8): 586-587.

[10] Marwick KF, Taylor M, Walker SW. Antipsychotics and abnormal liver function tests: systematic review[J]. Clin Neuropharmacol, 2012, 35(5): 244-253.

[11] Slim M, Medina-Caliz I, Gonzalez-Jimenez A, *et al*. Hepatic safety of atypical antipsychotics: current evidence and future directions[J]. Drug Saf, 2016, 39(10): 925-943.

[12] 古丽·阿不都克然木, 王艳. 探讨长期服用抗精神病药的精神分裂症患者肝脏超声检查结果[J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(31): 45-46.

（责任编辑：王　佳）