

抗肿瘤药物的肝脏毒性及防治策略

<http://wenku.baidu.com/view/7afbc1303968011ca30091c8.html>

特邀嘉宾 北京协和医院肿瘤内科 白春梅 赵 林

药物性肝损害是肿瘤治疗过程中常见的不良反应，特别是在肝炎发病率较高的中国，对于抗肿瘤药物的肝脏毒性及具有肝脏基础病的肿瘤患者的治疗策略更值得关注。

1. 肝功能的评价

临床上常用的检测肝脏功能的指标包括转氨酶、碱性磷酸酶、胆红素、血清白蛋白和凝血时间。这些指标从不同方面客观反映了肝脏的活性。

- 转氨酶：敏感反映肝细胞的破坏情况。临床上最常检测的是丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）。血清 ALT、AST 的正常浓度通常小于 30~40 IU/L。ALT 在肝脏中浓度最高，AST 的浓度由高至低依次为肝脏、心肌、骨骼肌等。对肝脏疾病而言，ALT 特异性更高。血清转氨酶在某些情况下会出现假性升高或降低，部分药物会使转氨酶假性升高，肾功能衰竭会造成 AST（而不是 ALT）的假性降低。大多数肝脏病变可导致转氨酶浓度升高，但转氨酶的测量值与肝细胞坏死的程度并不成正比。
- 碱性磷酸酶（ALP）：是催化有机磷酸酯水解的一组酶。分布于多个脏器，血清 ALP 主要来源于肝脏、骨骼和肠道。肝胆疾病引起 ALP 升高的原因可能是肝细胞破坏致其释放入血，或胆道淤积使各脏器产生的 ALP 无法分泌排泄。ALP 升高主要用于淤胆的诊断。约 75%胆汁淤积的患者 ALP 升高至正常上限（ULN）的 4 倍以上；各种肝脏疾病均可能导致 ALP 升高至 3 倍水平，这种水平的升高缺乏特异性，有时也见于无肝脏受累的其他疾病；单纯 ALP 升高或与转氨酶升高不匹配，见于胆结石或肿瘤引起的部分胆道梗阻、淤胆型肝炎的早期及肝外疾病。
- 胆红素（BIL）：反映肝脏从血循环中清除内源和外源物质的能力。由于肝脏清除胆红素的储备能力强，使这项指标敏感性差，有时甚至在中至重度肝实质损伤及部分或一过性胆道梗阻时仍无升高。
- 白蛋白及凝血时间：反映肝脏的合成能力。

2. 抗肿瘤药物与肝损害

抗肿瘤药物大多经肝肾代谢，因此肝脏毒性较为常见。**抗肿瘤药物可能通过以下三种途径引起肝脏损害：直接损伤肝细胞；使肝脏基础病加重**，特别是病毒性肝炎；由于潜在的肝脏疾病**改变抗肿瘤药物的代谢和分泌**，使药物在体内作用的时间延长，增加化疗毒性。

直接损伤肝细胞

大多是特异性的，与剂量无关，无法预期。临床表现多样，可从无症状生化指标异常至急性黄疸。病理学上可表现为慢性炎症改变、内皮损伤或血栓症[如静脉闭塞性疾病（VOD）]。抗肿瘤药物引起的肝损害的预后差别较大，有些药物肝脏毒性可逆，有些即使停药仍可造成纤维化或肝硬化。如果存在肝脏基础病如肝胆系统肿瘤、病毒性肝炎、营养不良等，会增加抗肿瘤药物引起肝损害的可能。

加重肝脏基础病

存在肝脏基础病的肿瘤患者，化疗可能使肝病加重，同时也增加化疗药物肝损害的风险。为了减轻化疗的不良反应，建议对肝脏基础病同时予以治疗。对于严重肝病的患者，有些化疗药物要避免使用或减量应用。常见的肝脏基础病是乙肝和丙肝感染。化疗可以激活乙肝病毒复制，因此建议乙肝患者预防性使用抗病毒药物，以降低病毒的激活；目前化疗药物能否激活丙肝病毒的复制尚不明确，丙肝患者接受大剂量化疗或干细胞移植时，VOD 发生率似乎有所增加。

改变药物代谢

肝功能不全可影响某些化疗药物的代谢，使药物浓度增加或作用时间延长，从而增加药物的毒性。对肿瘤肝转移的患者，一般建议首次化疗适当减量，若肝转移灶对化疗有反应，之后的化疗可再提高剂量。

3. 抗肿瘤药物肝损害的诊断

1989 年欧洲和美国专家在巴黎国际共识会议上对药物性肝损害达成共识（巴黎共识），将**肝损害**定义为：**血清 ALT 或结合胆红素水平升高至正常值上限的 2 倍以上，或 AST、ALP 和总胆红素水平同时升高，且其中 1 项指标高于正常值上限的 2 倍以上**。此次会议还指出，其他生化检查指标对肝损害的诊断是非特异性的；而上述指标增高在正常值上限 2 倍以内时称为“**肝功能检查异常**”，而不宜称之为“肝损害”。

抗肿瘤药物肝损害的诊断比较困难，一般符合以下条件时，认为药物性肝损害的可能性较大：化疗前无肝脏基础病，化疗后出现临床症状或血生化异常，停药后肝损害改善，再次用药后肝损害出现更加迅速和严重。鉴别诊断包括肿瘤进展、并存肝脏基础病和其他药物引起的肝损害等。

4. 抗肿瘤药物的剂量调整

• 烷化剂

除环磷酰胺及异环磷酰胺外，其他烷化剂的肝毒性罕见，有肝脏基础病时一般也无需减量。

环磷酰胺：在肝脏代谢为活性产物。环磷酰胺引起的肝毒性并不常见，偶有肝功能异常的报道，可能的机制是特质性反应，而非对肝细胞的直接损害。虽然肝功能异常时，肝脏毒性并未增加，但通常建议血清 BIL 介于 3.1~5 mg/dl 之间或 AST ≥ 180 IU/L 时，环磷酰胺减量 25%；BIL ≥ 5 mg/dl 时停用。

异环磷酰胺：肝功能异常的发生率约为 3%。一般情况下，肝功能异常时无需减量。肝功能明显异常，如 AST > 300 IU/L 或 BIL > 3 mg/dl 时，建议减量 25%。

• 亚硝脲类药物

亚硝脲类抗肿瘤药可减少肝脏谷胱甘肽的储备，增加肝脏的氧化损伤风险。出现严重肝损害时需调整亚硝脲类药物的剂量，但尚无规范可供参考。

卡莫司汀：20%~25%使用卡莫司汀的患者会出现 BIL、ALP 和 AST 的升高，肝功能损害有可能延迟至治疗后 4 个月出现。应用常规剂量时，肝功能异常通常是轻度的，并且在短时间内即可恢复正常。

链佐星：使用链佐星的患者出现肝损害的比例为 15%~67%，通常表现为肝细胞损伤，可在治疗后数日至数周出现，肝损害通常无症状，可迅速完全地恢复。

• 抗肿瘤抗生素

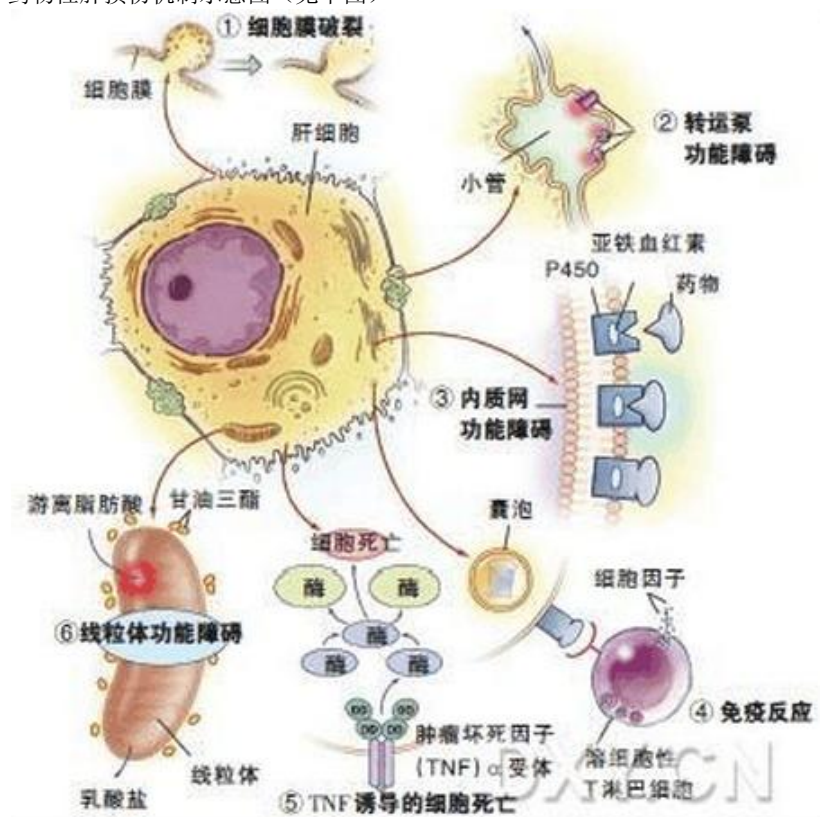
蒽环类抗生素：代表药物阿霉素，在肝脏代谢，80%经胆汁排泄。胆汁淤积可延迟阿霉素及其代谢产物的清除，使毒性增加（如骨髓抑制、口炎）。肝硬化或单纯转氨酶升高不影响药物代谢，也不增加肝脏毒性。肝功能异常时，按如下标准减量：BIL 1.2~3 mg/dl 或 AST 2~4 倍 ULN，减量 50%；BIL > 3 mg/dl 或 AST > 4 倍 ULN，减量 75%。

米托蒽醌：在肝功能改变特别是高胆红素血症时米托蒽醌的清除减少，可引起转氨酶一过性升高。轻度肝功能异常时（BIL 1.5~3mg/dl）建议减量 50%，严重肝功能损害时（BIL > 3 mg/dl）减量 75%。

博来霉素：50%经尿排泄，其余在多种组织内灭活，较少引起肝功能异常。 丝裂霉素：主要在肝脏代谢，虽然肝毒性少见，但有大剂量丝裂霉素引起 VOD 和转氨酶升高的报道。BIL > 1.5~3 mg/dl 减量 50%，BIL > 3.1 mg/dl 减量 75%。

达卡巴嗪：在肝微粒体代谢，肝功能异常会增加肝毒性风险。该药有肝脏血管毒性，可累及中小血管，表现为急性血管闭塞，与典型 VOD 有所不同。

药物性肝损伤机制示意图（见下图）



• 抗代谢类药物

这类药物主要在肝脏代谢，所致肝损害的表现复杂多样，肝功能出现异常时通常须减量。

阿糖胞苷：大部分经肝脏代谢，严重肝功能不全时须减量，以避免治疗相关中枢神经系统毒性。37%~85%的白血病患者使用该药时出现肝功能损害，但往往由多因素混杂（如同时存在溶血、脓肿等）引起。该药较少引起胆汁淤滞。

氟尿嘧啶和卡培他滨：氟尿嘧啶主要在肝脏经二氢嘧啶脱氢酶（DPD）代谢，因此在肝功能衰竭时[血清胆红素（BIL）>5 mg/dl]应避免静脉用药。其导致的肝损害罕有报道，肝功能异常多出现在与其他。

药物（如奥沙利铂等）合用时。卡培他滨主要经小肠吸收，在肿瘤组织内转化为氟尿嘧啶，因此肝功能不良并未影响其代谢，应用中无须减量，亦不引起肝损害。

脱氧氟尿苷：多用于肝动脉灌注化疗，其肝毒性较静脉氟尿嘧啶有所增加，可引起肝细胞损伤和胆系狭窄。所致肝毒性呈时间和剂量依赖性，大多可于停药后减轻，若出现继发性硬化性胆管炎，则病情不可逆转。

吉西他滨：通常引起一过性转氨酶升高，一般无须减量。BIL 升高时肝毒性风险增加，建议减量。

甲氨蝶呤：应用标准剂量时，大多以原形从尿中排泄；大剂量应用时部分经肝脏代谢。该药通常引起转氨酶和（或）乳酸脱氢酶（LDH）一过性升高，每日连续给药所致的肝损害比间隔给药重，但停药一个月内均可恢复。大剂量应用可引起 60%~80% 的患者转氨酶急剧升高[为正常上限（ULN）的 2~10 倍]，但通常于 1~2 周内自行恢复。长期小剂量使用可引起肝硬化和纤维化，偶有在肝纤维化基础上引起肝癌的报道。肝功能不良时不一定减量，出现大量胸腹水时应先行引流，否则须减量。

- 作用于微管的抗肿瘤药

在肝功能异常时，该类药物须减量。

长春碱类及依托泊甙：主要在肝脏代谢，通过胆汁排泄。肝功能不全时须按下述标准调整剂量：BIL 1.2~3 mg/dl 或天冬氨酸氨基转移酶（AST）60~180 IU/L，减量 50%；BIL 3~5 mg/dl，减量 75%；BIL>5 mg/dl 或 AST > 180 IU/L，停药。长春碱类可引起一过性转氨酶升高。依托泊甙在标准剂量时通常无肝毒性；大剂量时可引起 BIL、转氨酶、碱性磷酸酶（ALP）升高，约在用药 3 周后出现，一般于 12 周后缓解，无永久损害。

紫杉类：通过肝细胞色素 P450 代谢，胆汁排泄。转氨酶、ALP 轻度升高可降低紫杉醇清除，增加药物毒性。减量原则：BIL≤1.5 mg/dl、AST>2 倍 ULN，总剂量<135 mg/m²；BIL 1.6~3.0 mg/dl，总剂量≤75 mg/m²；BIL≥3.1 mg/dl，总剂量≤50 mg/m²。胆红素和（或）转氨酶的升高可减少多西他赛的清除，有时胆红素的轻度升高甚至导致致死性毒性。BIL 高于 1 倍 ULN 或 AST/丙氨酸氨基转移酶（ALT）>1.5 倍 ULN，同时 ALP>2.5 倍 ULN 时，禁用多西他赛。该类药物的肝毒性非剂量相关，且无蓄积。

- 铂剂

铂剂主要经肾脏排泄。严重肝功能异常时，奥沙利铂无须减量。标准剂量顺铂可引起转氨酶轻度升高，偶引起脂肪变性和胆汁淤积。

- 伊立替康

该药在肝脏代谢，主要以原型从肝脏清除。BIL 异常时须调整剂量：BIL 1.0~1.5 mg/dl，须减量；BIL 1.5~3.0 ULN，剂量应减至 200 mg/m²，以减轻不良反应（腹泻、中性粒细胞减少）。转氨酶升高不增加该药肝毒性。

- 门冬酰胺酶

该药的清除不依赖于肝肾功能，因此肝功能异常时一般不须调整剂量。42%~87% 的患者出现肝脂肪变性，该药还可引起转氨酶、BIL、ALP 中度可逆性升高。

- 靶向药物

伊马替尼：通过细胞色素 P450 代谢，1%~5% 的患者出现 ALT/AST 升高，多见于治疗第 1 年。有严重肝毒性的报道。中重度肝功能异常时无须减量，最大推荐剂量仍为 500 mg/d。

拉帕替尼：严重肝损害时须由 1250 mg/d 减至 750 mg/d。

索拉非尼：BIL 1.5~3.0 ULN，减至 200 mg，每日 2 次；BIL>3.0 ULN 时，不建议使用。

厄洛替尼：主要在肝脏代谢，肝毒性罕见。肝功能异常时建议由 150 mg/d 减至 75 mg/d。

5. 抗肿瘤药物引起肝损害的治疗

对于抗肿瘤药物导致肝损害者，出现黄疸时预后较差；出现急性肝衰竭、未接受移植者，死亡率高达 80%以上。因此在临床应用抗肿瘤药物时，应警惕药物性肝损害的可能，其判断的总体原则为，具备下述条件者应于 1 周后复查：ALT>2~3 倍 ULN 或 ALP>1.25 倍 ULN 或总胆红素（TBil）>1.5 倍 ULN；出现下述情况时停药：ALT>3~5 倍 ULN 或 ALP>1.5 倍 ULN 或 TBil>2 倍 ULN。

一旦出现抗肿瘤药物引起的肝损害，应停药或减量，并根据肝损害的程度决定下一步的治疗策略。大多数患者的肝功能在停药后可恢复正常。对抗肿瘤药物引起的肝损害目前尚缺乏特异性药物，可考虑应用保肝类药物。目前保肝药物种类繁多，根据其作用机制可分为抗炎保肝类、细胞修复类、解毒保肝类、利胆保肝类、中草药类、维生素及辅酶类等。N-乙酰半胱氨酸具有抗氧化的作用，在对乙酰氨基酚引起肝损害的临床试验中，被证实对药物性肝损害有效。此外皮质激素在治疗超敏反应引起的肝损害中具有一定的作用，但在其他肝损害中尚缺乏足够的疗效证据。