

肺结核病患者抗结核药物肝损害92例临床分析

杨莹

汕头市第三人民医院药剂科,广东 汕头 515000

摘要: **目的** 分析抗结核药物性肝损害的危险因素及临床特点。**方法** 2010年1月~2012年12月期间汕头市第三人民医院收集958例确诊的痰涂片阳性肺结核患者,包括初治患者726例,复治患者232例,对其中的92例抗肺结核药物治疗所致肝损害的临床资料进行分析。**结果** 92例药物性肝损害患者中,女性抗结核药物性肝损害的发生率为13.10%(54/412)高于男性为6.95%(38/546),差异具有统计学意义($\chi^2=10.22, P=0.001$);92例中61例(66.30%)为肝炎型肝损害;15例(16.30%)为肝内胆汁淤滞型肝损害;16例(17.40%)为混合型肝损害;其中2例(2.16%)亦判定为过敏性药物性肝损害。异烟肼和利福平所致肝损害多出现于用药8周内;吡嗪酰胺所致肝损害多出现于用药8~12周内。乙胺丁醇一般与其他一线抗结核药物联合用药,所致肝损害多出现于用药12周后。**结论** 女性中抗结核药物性肝损害的发生率高,认识抗结核药物性肝损害的常见临床类型和致病因素,可减少和避免抗结核药物性肝损害的发生。

关键词: 抗结核药物;肝损害;临床分析

中图分类号: R521 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-9727(2014)7-862-04

Clinical analysis of 92 tuberculosis patients with hepatic lesion due to use of anti-tuberculosis drugs

YANG Ying

Department of Pharmacy, Shantou Municipal Third People's Hospital 515073, Guangdong, P. R. China

Abstract: **Objective** To analyze the risk factors associated with hepatic lesions due to use of anti-TB drug and clinical features of liver injury. **Methods** The clinical features and risk factors associated with hepatic lesions 92 liver injury patients due to use of antituberculosis drugs out of the 726 initially treated and repeatedly treated tuberculosis cases in Shantou Municipal Third People's Hospital from January 2010 to December 2012 were consecutively enrolled. **Results** The hepatic lesion incidence in female liver injury cases was 13.10% (54/412) was significantly higher than that of 6.95% of male patients (38/546) ($\chi^2=10.22, P=0.001$). Among the 92 hepatic lesion cases 61 cases (66.30%) were hepatitis cases, 15 cases (16.30%) were intrahepatic cholestasis type, 16 case (17.40%) mixed type of hepatic lesions, 2 cases (2.16%) were due to allergic hepatic lesions. Isoniazid and rifampicin-induced hepatic lesions occurred eight weeks after medication, pyrazinamide-induced hepatic lesions occurred 8~12 weeks after treatment, while the hepatic lesions due to use of ethambutol in combination with other first-line anti-TB drugs might appear 12 weeks after treatment. **Conclusion** Anti-tuberculosis-induced hepatic lesions might easily occur to female tuberculosis patients. Early recognize hepatic lesions due to use of anti-tuberculosis drugs and the clinical features can reduce or is helpful to understanding the common clinical types and causes of liver injury may reduce and/or avoid the occurrence of hepatic lesions due to use of anti-tuberculosis drugs.

Key words: Anti-TB drugs; Liver damage; Clinical analysis

近年来结核病的发病率呈上升趋势,由于抗结核化学药物治疗疗程长、剂量大,导致在抗结核过程中易出现多种类型、程度不同的药物性肝损害(Drug-induced liver injury)。现对汕头市第三人民医院2010年1月~2012年12月期间抗结核药物治疗所致肝损害的92例患者进行临床资料总结,分析其肝损害出现的时间、程度及临床表现,致肝损害的药物种类和高危因素,以提高药物性肝损害的防治水平。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2010年1月~2012年12月汕头市第三人民医院确诊收治的痰涂片阳性肺结核患者958例,其中初治患者726例,复治患者232例,平

均年龄(50.2±21.7)岁,年龄<60岁612例,年龄≥60岁346例;男546例,女412例;HBsAg阳性、脂肪肝等肝病患者134例,无肝病史824例。初治患者定义为未使用过抗结核药物或使用抗结核药物≤1个月者;复治患者定义为曾经接受过抗结核药物治疗至少1个月以上者,包括复发、初治失败的患者^[1]。所有入选患者抗结核治疗前检查肝功能全部正常。

1.2 抗结核治疗 1)初治方案:采用2HRZE+4HR治疗方案。强化期:利福平450 mg,异烟肼300 mg,乙胺丁醇750 mg,比嗪酰胺1250 mg,1次/d;治疗2个月。继续期:利福平450 mg,异烟肼300 mg,1次/d;治疗4个月;2)复治方案:采用2HRZES+6HRE治疗方

案。强化期:利福平 450 mg,异烟肼 300 mg,比嗪酰胺 1 250 mg,乙胺丁醇 750 mg,链霉素 750 mg(肌肉注射),1次/d;治疗2个月。继续期:利福平 450 mg,异烟肼 300 mg,乙胺丁醇 750 mg,1次/d;治疗6个月。

1.3 药物性肝损害的诊断标准及类型判断 肝损害定义为:血清丙氨酸转氨酶(ALT, 5~40U/L)或结合胆红素水平(DBIL, 0~7 μ mol/L)升高至上限值(Upper limits of normal, ULN)的2倍以上,或天冬氨酸转氨酶(AST, 0~40U/L)、碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase, ALP, 40~150U/L)和总胆红素(DBIL, 3.4~20.5 μ mol/L)同时升高,且其中1项指标高于2 \times ULN。上述指标增高在2 \times ULN以内的,称之为“肝功能检查异常”^[2]。

药物性肝损害分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型和混合型。3型诊断标准如下:(1)肝细胞损伤型:[ALT/ULN]/[ALP/ULN] \geq 5;(2)胆汁淤积型:[ALT/ULN]/[ALP/ULN] \leq 2;(3)混合型:2<[ALT/ULN]/[ALP/ULN]<5。若ALT水平>2 \times ULN,而ALP水平正常,提示损伤模式为肝细胞型,或ALP水平>2 \times ULN而ALT水平正常,提示损伤模式为胆汁淤积型,均无需计算上述比值^[3]。

1.4 引起肝损害的抗结核药物种类的判断 所有病例抗结核治疗过程中均有明确记录的相关用药记录,相应的临床表现及异常实验室检查结果。出现药物不良反应后,再次使用同种药物又出现同样症状者,

视为“肯定”;停用后症状消失,未再使用者视为“很可能”,以此2项判定药物不良反应。

在抗结核治疗过程中详细观察并记录患者不良反应情况、出现时间及表现形式,至少随访8个月以上。出现并发症时应及时给予相应的保肝、抗过敏等对症治疗。并根据实际情况减少抗结核药物剂量,必要时停止使用所有抗结核药物。

1.5 统计学方法 所有数据输入数据库,采用SPSS软件进行统计学分析,采用 χ^2 检验计算年龄、性别及肝病史与抗结核药物肝损害的关系。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 抗结核药物所致肝损害与年龄、性别及肝病史的关系 在958例确诊肺结核患者中出现药物性肝损害92例,其中男38例,占6.96%(38/546),年龄13~75岁(43.25 \pm 25.7);女54例,占13.11%(54/412),年龄16~84岁(49.7 \pm 26.8);HBsAg阳性或脂肪肝等肝病史阳性者14例,占10.45%(14/134),肝病史阴性者78例,占9.47%(78/824)。女性患者与男性患者的肝损率差异具有统计学意义($P<0.01$);<60岁患者与 \geq 60岁患者的肝损率差异无统计学意义($P>0.05$);有肝病史患者与无肝病史患者的肝损率差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 抗结核药物所致肝损害的临床症状及肝功能检

表1 年龄、性别及肝病史与抗结核药物所致肝损害的关系

Table 1 Correlation of factors with hepatic lesions due to use of anti-tuberculosis drugs

因素 Factor	总例数 Total cases	肝损害例数 No. hepatic lesions	肝损害发生率(%) Rate of hepatic lesions	χ^2 值 χ^2 value	P值 P value
年龄 Age(Y)(岁)					
<60岁	612	60	9.80	0.79	0.82
\geq 60岁	346	32	9.25		
性别 Sex					
男 Male	546	38	6.96	10.22	0.001
女 Female	412	54	13.11		
肝病史 liver disease					
有 Yes	134	14	10.45	0.12	0.75
无 No	824	78	9.47		

查结果 92例抗结核肝损害患者临床症状以纳差、乏力、恶心、呕吐为主,共61例,占66.30%;其次为肝肿大、右上腹痛及黄疸伴皮肤瘙痒,分别为18例、6例,占19.56%、6.52%;2例分别于抗结核治疗后14d和21d出现发热、关节痛,占2.17%,根据病史判定为过敏性药物性肝损害;无症状患者20例,占21.73%。

实验室检查以ALT、AST异常升高为主,分别占88.04%、70.65%;其次为“DBIL、ALT、AST、ALP”或“DBIL、ALT、AST”多项指标同时异常升高,分别为15

例、13例,占16.30%、14.13%。其中61例患者ALT升高,且[ALT/ULN]/[ALP/ULN] \geq 5,判定为肝细胞型肝损害;其中15例“DBIL、ALT、AST、ALP”同时异常升高,且[ALT/ULN]/[ALP/ULN] \leq 2,判定为胆汁淤积型肝损害;余16例2<[ALT/ULN]/[ALP/ULN]<5,判定为混合型肝损害,见表2。

2.3 抗结核药物所致肝损害发生的时间段及致肝损害的药物类别 92例抗结核药物所致肝损害患者中,出现肝损害患者最多的时间段为用药后9~12周,占

44.57%,致肝损害的药物为吡嗪酰胺;其次为用药后<4周和5~8周,合计占34.78%,致肝损害的药物为异烟肼和利福平、吡嗪酰胺;其余为用药后>12周,占20.56%,致肝损害的药物为异烟肼、利福平和乙胺丁醇,见表3。

表 2 临床症状及肝功能异常在92例抗结核药物所致肝损害患者中的分布

临床症状及肝功能异常 Symptom/sign	例数 No.case	率 Rate(%)
纳差、乏力、恶心、呕吐 Poor appetite, feeble, nausea, vomiting	61	66.30
伴皮肤瘙痒 Jaundice and skin pruritus	6	6.52
肝肿大、右上腹痛 Hepatomegaly, right upper abdomen pain	18	19.56
发热、关节痛 Fever, arthralgia	2	2.17
无症状 Symptomless	20	21.73
ALT升高 ALT rised	81	88.04
AST升高 AST rised	65	70.65
DBIL、ALT、AST同时升高 DBIL,ALT,AST all rised simultaneously	13	14.13
DBIL、ALT、AST、ALP同时升高 DBIL,ALT,ST,ALP rise simultaneously	15	16.30

表 3 92例患者肝损害发生的时间及致肝损害的药物类别

Table 3 Time of liver injury occurred to 92 cases and drugs leading to hepatic lesions

肝损害出现时间(周) Week of liver injury	例数 No.case	构成比 Proportion (%)	致肝损害的药物 Drugs leading liver injury
< 4	13	14.13	异烟肼、利福平 Isoniazide, rifampicin
5 ~ 8	19	20.65	异烟肼、利福平 Isoniazide, rifampicin
9 ~ 12	41	44.57	吡嗪酰胺 Pyrazinamide
> 12	19	20.65	异烟肼、利福平、乙胺丁醇 Isoniazide,rifampicin, ethambutol

3 讨论

3.1 抗结核药物致肝损害的发生概况 肝损害是抗结核药物中最常见的副作用,本组研究发现肝损害的发生率为9.34%(92/985),与发展中国家的数据近似(8%~30%),但远高于发达国家的发生率(2%~3%)^[4]。国外已有文献报道,女性、HBsAg阳性及老年(≥60岁)是抗结核药物性肝损害的高发因素^[5,6]。

3.2 性别因素对抗结核药物致肝损害的影响 本研

究发现女性患者药物性肝损害的发生率高于男性患者,其出现原因可能为女性对服用药物的依从性较好及女性对药物的遗传易感性增高有关,Hunt等^[7]的研究认为,较高的肝损害发生率可能与女性细胞色素P4503A(CYP3A)酶的活性高有关;但也有报道认为药物性肝损害与性别无关^[8]。因此抗结核药肝损害与性别的关系存有争议。

3.3 肝病病史及年龄对抗结核药物肝损害发生的影响及原因分析 在我国由于人群中的HBsAg阳性率较高,临床上结核病合并慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染较为多见。郭虹等^[9]报道,HBsAg阳性组肝损害率(35.6%)高于阴性组(17.02%),抗结核药物对HBsAg阳性患者肝功能损害较大。殷素素等^[10]发现,HBsAg阳性患者(32.1%,18/56)和60岁以上老年患者(22.9%,8/35)的抗结核药物肝损害发生率高于HBsAg阴性(7.08%,98/1384)及中青年(7.68%,108/1405)患者,两者比较差异有统计学意义。上述报道均认为年龄及合并肝病是抗结核药物性肝损害的高危因素。老年人由于年龄的增长,肝脏血流量减少,肝脏细胞的活性下降,肝微粒体酶量及活性下降,导致药物在体内代谢减慢。合并HBsAg阳性等肝病患者无论肝功能在抗结核治疗前正常与否,其肝细胞均存在一定程度的病理损害^[11],肝细胞修补和再生减慢,恢复时间延长;因此,合并肝病患者由于肝脏的基础病变,肝损害发生率高。

而本研究未发现老年及HBsAg阳性等肝病史患者有更高的肝损害发生率,可能与以下因素有关:1)针对上述患者,临床治疗已选择合适的化疗方案;2)抗结核药物治疗时进行预防性护肝治疗,及时监测肝功能指标;3)抗结核药物肝损害发生机制的复杂性,本研究纳入患者样本量偏少。因此,我们仍需对抗结核药物肝损害高发人群采取积极的预防措施,避免和减少肝损害的发生,保证抗结核化疗的顺利进行。

3.4 药物性肝损害的发生机制与类型 药物性肝损害分为中毒性和过敏性。中毒性肝损害的发生与药物剂量有关,被认为与肝细胞微粒体药物代谢系统有先天性缺陷、活性低下或被药物抑制有关,药物或药物代谢产物对肝细胞毒性增加。异烟肼、利福平、吡嗪酰胺主要为药物本身或其代谢物毒性作用的直接损害和间接损害。中毒性肝损害可分为肝炎型、肝内胆汁淤滞型和混合型。过敏性肝损害与药物剂量无关,是一种药物作为半抗原通过免疫介导的过敏反应,肝活检时可见汇管区和小叶内有嗜酸性粒细胞浸润和肉芽肿生成及胆汁淤积现象^[12],促胆汁淤滞因子参与了免疫性肝损伤。抗结核过程中,如有发热、关

节痛、淋巴结肿大或小剂量致敏诱发症状反复出现,可确定为过敏性肝损害。本组患者中有61例(66.30%)有消化道症状伴ALT明显升高,确诊为肝炎型肝损害;15例(16.30%)碱性磷酸酶升高,伴轻度转氨酶升高,判定为肝内胆汁淤滞型肝损害;16例(17.40%)出现实验室检查异常,并呈现肝细胞损害和肝内胆汁淤滞的混合改变,为混合型肝损害;2例(2.16%)分别于抗结核治疗后14 d和21 d出现发热、关节痛和转氨酶升高,判定为过敏性药物性肝损害。

3.5 肝损害发生时间与抗结核药物种类的关系 抗结核药物异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇作为治疗肺结核的一线用药,是药物性肝损害的最常见病因。其中异烟肼和利福平是致肝损害最多见的抗结核药物。本组患者用药4周内和5~8周出现肝损害均为异烟肼和利福平所致。有报道约10%~20%的抗结核药物治疗的患者在单独使用异烟肼治疗后,2个月内血清转氨酶即升高,但绝大多数停药后能自然恢复^[13]。异烟肼所致肝损害,临床表现多样,可有急性、亚急性肝坏死、慢性活动性肝炎等。异烟肼致肝细胞坏死主要发生在小叶中心区域,可能与此区细胞色素P450活性高和具有保护作用的谷胱甘肽水平较低有关。单独使用利福平出现的肝损害主要为肝细胞和胆汁淤积的混合型肝炎^[14],转氨酶和胆红素均升高。此外利福平可引起多型超敏反应,多在用药8周内出现症状。有研究发现,随着吡嗪酰胺用药剂量的增加,肝损害逐渐加重,多在用药后3个月内出现肝损害^[15],这与本研究结果一致。吡嗪酰胺所致肝损害症状因用药剂量、给药方法及个体差异而相差悬殊。每日用药者肝损害大于每周2~3次间歇用药的患者,严重的肝损害可引起肝功能衰竭。临床上乙胺丁醇一般不单独使用,本研究发现12周后肝损害多由利福平、异烟肼及乙胺丁醇联合使用引起。乙胺丁醇的不良反应主要为关节肿痛和视力障碍,引起转氨酶升高者较少见。目前尚未见单独使用乙胺丁醇致肝损害及其机制的报道。

综上所述,在抗结核治疗过程中,要充分认识到

肝损害发生的常见类型和致病因素。在制定用药方案时,既要考虑抗结核的疗效,又要尽可能地降低药物性肝损害的发生,保证抗结核治疗的顺利进行。

参考文献

- [1] 王前, 时金艳, 孟尔旺, 等. 江苏省连云港市肺结核患者耐药状况分析[J]. 中国防痨杂志, 2013, 35(12): 969-972.
- [2] 雷建平, 吴雪琼, 张文宏. 抗结核药物所致肝损伤相关危险因素及临床处置对策[J]. 中国防痨杂志, 2013, 35(11): 858-864.
- [3] 赖荣陶, 王晖, 桂红莲, 等. 138例药物性肝损伤患者的临床特征及肝脏组织学改变[J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20(3): 185-189.
- [4] Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers WK, et al. Single-center experience with drug-induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality[J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(11): 2396-404. (PMID:20648003)
- [5] Shakyia R, Rao BS, Shrestha B. Incidence of hepatotoxicity due to anti-tubercular medicines and assessment of risk factors[J]. Ann Pharmacother, 2004, 38(6): 1074-9. (PMID:15122004)
- [6] Wong WM, Wu PC, Yuen MF, et al. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection[J]. Hepatology, 2000, 31(1): 201-6. (PMID:10613746)
- [7] Hunt CM, Westerkam WR, Stave GM. Effect of age and gender on the activity of human hepatic CYP3A[J]. Biochem Pharmacol, 1992, 44(2): 275-83. (PMID: 1642641)
- [8] 俞计明, 吴立萍, 韩卫华. 抗结核药物所致肝损害78例防治分析[J]. 实用医学杂志, 2003, 19(6): 659-661.
- [9] 郭虹, 李环, 李淑芬, 等. 抗结核药物治疗对肝功能的影响[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2005, 6(5): 425-427.
- [10] 殷素素, 何钟宓. 抗结核药物致肝损害116例临床分析[J]. 华西医学, 2008, 23(05): 1065-1067.
- [11] 涂钟玲. 抗结核药物致乙肝标志物阴性和阳性患者肝损害的比较[J]. 数理医药学杂志, 2002, 15(05): 443.
- [12] 谭永康. 药物性肝病[J]. 中国防痨杂志, 2002, 24(01): 41-43.
- [13] 杨慧媛, 宋育林, 许建明. 抗结核药物肝毒性研究现状及其存在的问题[J]. 安徽医药, 2008, 12(04): 289-292.
- [14] 赵凤芹. 抗结核药物诱导肝损伤的评价[J]. 国外医学(呼吸系统分册), 2003, (06): 322-324.
- [15] Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(8): 935-52. (PMID: 17021358)

收稿日期: 2014-06-27

编辑: 崔宜庆