

新疆结核病患者化疗过程中肝酶异常的影响因素[△]

秦丽岩*,李 瑞,杨建东,马晨晨,祖丽娅·沙塔尔,蒋博峰,向 阳[#](新疆医科大学公共卫生学院,乌鲁木齐830011)

中图分类号 R52;R181.3;R978.3

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2016)02-0216-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.02.22

摘要 目的:评价新疆结核病患者化疗过程中肝酶异常的影响因素。方法:选择2010年2月—2012年8月新疆阿克苏、伊犁地区和乌鲁木齐市天山区接受化疗的初治结核病患者1 746例,收集患者年龄、性别、是否购买医疗保险及是否预防性服用保肝药物等临床资料并随访至强化期末,进行肝功能检测,采集患者血样进行甲、乙、丙型病毒性肝炎血清表面标志物及药物代谢酶细胞色素P₄₅₀(CYP)2E1基因RsaI位点多态性的检测。结果:共233例患者肝酶异常,肝酶异常的发生率为13.34%[95%CI(11.75%~14.93%)]。非条件Logistic回归分析显示,预防性服用保肝药物是肝酶异常的危险因素[OR=1.947,95%CI(1.464~2.589)];女性[OR=0.699,95%CI(0.522~0.936)]和购买医疗保险[OR=0.551,95%CI(0.413~0.734)]是肝酶异常的保护因素;不同CYP2E1基因RsaI位点的患者间肝酶异常的发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:结核病患者肝酶异常发生率较高,治疗过程中应加强肝功能检查,尽早预防可能发生的肝损害,以保证结核病防治策略的顺利实施。

关键词 新疆;结核病;肝酶异常;影响因素

Influential Factors for Effects of Chemotherapy on Abnormal Plasma Liver Enzymes of Tuberculosis Patients in Xinjiang during Chemotherapy

QIN Liyan, LI Rui, YANG Jiandong, MA Chenchen, Zuliya·Shater, JIANG Bofeng, XIANG Yang (College of Public Health, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effects of chemotherapy on abnormal plasma liver enzymes of tuberculosis patients in Xinjiang. METHODS: 1 746 tuberculosis patients receiving chemotherapy were collected from Xinjiang Aksu and Yili area and Urumqi Tianshan District during Feb. 2010-Aug. 2012. Clinical information of patients ages, gender, whether the purchase of insurance and the use of hepatoprotective drugs were collected and followed up, and liver function was detected at the end of enhancement period. Blood sample of patients were collected to detect virus hepatitis A, B and C blood serum marker and RsaI site polymorphism of P450CYP2E1. RESULTS: There were 233 patients with abnormal plasma liver enzymes, and the incidences of abnormal plasma liver enzymes were 13.34% [95% CI (11.75% - 14.93%)]. Unconditioned Logistic regression analysis showed that prophylactic liver-protective medicine was risk factor to abnormal plasma liver enzymes [OR=1.947, 95% CI (1.464-2.589)]; the positive factor of abnormal plasma liver enzymes was associated with female [OR=0.699, 95% CI (0.522-0.936)] and health insurance payment [OR=0.551, 95% CI (0.413-0.734)]. CYP2E1 gene RsaI site polymorphism couldn't increase the risk of abnormal plasma liver enzymes, without statistical significance ($P>0.05$). CONCLUSIONS: There is a high incidence of abnormal plasma liver enzymes in TB patients, and liver function examination should be strengthened in the treatment, as soon as possible to prevent the occurrence of hepatotoxicity, to ensure the smooth implementation of tuberculosis control strategy.

KEYWORDS Xinjiang; Tuberculosis; Abnormal plasma liver enzymes; Influential factors

结核病(TB)是由结核分枝杆菌感染引起的慢性传染病^[1]。全球2013年新发结核病患者约900万,有150万人因结核病而死亡,我国占总死亡病例数的11%,给人们健康水平的提高和社会的发展带来沉重的负担^[2]。我国采用直接督导短程化疗(DOTS)策略进行防控,而长时间化疗过程中出现的不良事件,会延长甚至中断治疗^[3-4],给患者的身心带来巨大的痛苦。其中,发生率高、危害严重的是肝损害^[5],耐多药结核治疗过程中肝损害发生率为5.5%~10.8%^[6]。对于肝损害的诊断主要依靠患者的临床症状和实验室指标检查,尽早识别肝酶异常对防范肝损害的发生至关重要^[7]。本研究旨在了解新疆地区

结核病患者规范化疗肝酶异常的发生情况和可能的危险因素,为患者顺利完成抗结核治疗提供建议。

1 资料与方法

1.1 资料来源

资料来源于2010年2月—2012年8月新疆阿克苏、伊犁地区和乌鲁木齐市天山区初治结核病患者1 746例。其中,南疆1 285例,北疆461例;男性977例,女性769例;农民1 375例,民工187例,工人42例,学生63例,教师12例,医务人员20例,干部23例,离退人员24例;肝酶异常患者平均年龄(41.79±18.63)岁,正常患者平均年龄(44.84±18.13)岁;肝酶正常组细胞色素P₄₅₀(CYP)2E1RsaI位点基因型频率符合Hardy-Weinberg平衡。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者知情同意,并签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合肺结核诊断和治疗指南者^[8];(2)在疾

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 30960328);新疆医科大学大学生创新项目(No. CX2015065)

* 硕士研究生。研究方向:药物流行病学。电话:0991-4362453。E-mail: 1320132140@qq.com

[#] 通信作者:教授,博士。研究方向:传染病流行病学。电话:0991-4362453。E-mail: 893664450@qq.com

病预防控制中心接受免费规范化疗者；(3)治疗前肝功能检查正常者。排除标准：合并有其他肺部疾病、糖尿病、肾脏疾病、免疫性疾病和恶性肿瘤者。

1.3 研究方法

以疾控中心统一的结核病案资料内容为基础,进行吸烟史、是否重症、饮酒史、是否购买医疗保险和预防性服用保肝药物等的调查。同时,于强化期结束时,取患者静脉血 10 ml 进行肝功能检查、病毒性肝炎血清标志物及药物代谢酶 RsaI 位点(rs2031920)的基因型检测,治疗药物包括固定剂量复合制剂(FDC)和板式组合药。年龄段参照国家统计局标准划分;吸烟超过 100 支定义为吸烟;过去 12 个月内,饮酒次数 ≥ 1 次定义为饮酒^[9]。检测患者 CYP2E1 基因多态性、病毒性肝炎表面抗原和抗体^[10-11];超重或肥胖诊断标准依据为中国成人超重和肥胖症预防控制指南^[12];肝酶异常诊断标准^[13]为天冬氨酸转氨酶(ALT) > 40 U/L 或丙氨酸转氨酶(AST) > 40 U/L。

1.4 统计学分析

采用 Epidata 3.1 软件实行双录入建立数据库,采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料采用 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用 χ^2 检验,以 % 表示。多因素分析采用非条件 Logistic 回归模型进行,用比值比(OR)和 95% 置信区间(CI)表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝酶异常相关因素比较

强化期末肝酶异常患者共 233 例(13.34%)。年龄、性别、超重或肥胖、是否重症、购买医疗保险及预防性服用保肝药物的患者间肝酶异常发生率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。地区、职业、治疗药物、痰涂片结果、结核空洞、粟粒、肝炎病毒感染、饮酒史、吸烟史及 CYP2E1 基因 RsaI 位点不同基因型的患者间肝酶异常发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。肝酶异常相关因素比较见表 1。

2.2 肝酶异常相关因素分析

非条件 Logistic 回归分析显示:预防性服用保肝药物[OR=1.947, 95% CI(1.464~2.589)]是肝酶异常的危险因素;女性[OR=0.699, 95% CI(0.522~0.936)]和购买医疗保险[OR=0.551, 95% CI(0.413~0.734)]是肝酶异常的保护因素。不同 CYP2E1 基因 RsaI 位点的患者间肝酶异常发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。肝酶异常相关因素的多因素分析见表 2。

3 讨论

本研究中强化期末肝酶异常的发生率为 13.34%,和周林等^[14]的结果接近,高于李海玲等^[15]报道的 10.01%,原因可能与人群的遗传易感性、用药时间、药物种类等的不同有关。一项关于新疆患者 2010—2011 年的流行病学调查显示,维吾尔族结核的标化患病率为 1 964.26/10⁵^[16],说明结核病患者基数较大。因此,在规范化疗过程中应加强肝功能的检测,避免造成肝损害,影响患者的依从性和化疗效果。

购买医疗保险是肝酶异常发生的保护因素,原因可能与其经济基础较高和保健意识较强有关。本研究显示,服用 FDC 和板式组合药物肝酶异常的发生率没有差异,与国内研究结果一致^[17-18],说明 FDC 制剂的安全性较高,为这一剂型在新疆维吾尔族群众中的推广和提高群众的接受性提供科学依据。

表 1 肝酶异常相关因素比较(例)

Tab 1 Single factor analysis of abnormal liver enzymes related factors(case)

指标	类型	肝酶异常	肝酶正常	χ^2	P
年龄,岁	≤ 14	4	15	10.67	0.014
	$> 15 \sim 36$	107	543		
	$> 36 \sim 61$	67	557		
	> 61	55	398		
性别	男性	146	831	4.90	0.027
	女性	87	682		
地区	南疆	166	1 119	0.77	0.382
	北疆	67	394		
职业	农民	187	1 188	0.36	0.546
	非农民	46	325		
超重或肥胖	是	14	183	7.47	0.006
	否	219	1 330		
痰涂片结果	涂阴	128	789	0.63	0.428
	涂阳	105	724		
是否重症	是	16	52	6.35	0.012
	否	217	1 461		
结核空洞	是	11	99	1.14	0.287
	否	222	1 414		
粟粒	是	1	16	0.83	0.716
	否	232	1 497		
治疗药物	FDC	87	612	0.81	0.37
	非 FDC	146	901		
甲肝	是	8	78	1.28	0.329
	否	225	1 435		
乙肝	是	51	352	0.22	0.677
	否	182	1 161		
丙肝	是	2	22	0.53	0.761
	否	231	1 491		
饮酒史	是	80	437	2.88	0.090
	否	153	1 076		
吸烟史	是	80	473	0.88	0.348
	否	153	1 040		
是否购买医疗保险	有	124	1 063	26.93	0.000
	无	109	450		
是否预防性服用保肝药物	是	134	599	26.62	0.000
	否	99	914		
CYP2E1(rs2031920)	c_1/c_1	188	1 196	1.17	0.559
	c_1/c_2	43	290		
	c_2/c_2	2	27		

表 2 肝酶异常相关因素的 Logistic 回归分析

Tab 2 Logistic Analysis of abnormal liver enzymes related factors

指标类型	β	S.E.	Wald	P	OR	95% CI	
						低值	高值
年龄 ≤ 14 岁			5.829	0.120			
$> 15 \sim 36$ 岁	-0.196	0.588	0.111	0.738	0.822	0.259	2.603
$> 36 \sim 61$ 岁	-0.568	0.594	0.917	0.338	0.566	0.177	1.813
≥ 61	-0.490	0.598	0.673	0.412	0.612	0.190	1.975
性别	-0.358	0.149	5.777	0.016	0.699	0.522	0.936
超重或肥胖	-0.496	0.293	2.860	0.091	0.609	0.343	1.082
重症	0.531	0.305	3.038	0.081	1.701	0.936	3.090
购买医疗保险	-0.597	0.147	16.350	0.000	0.551	0.413	0.734
预防性服用保肝药物	0.666	0.145	20.975	0.000	1.947	1.464	2.589
CYP2E1			1.977	0.372			
(rs2031920)							
c_1/c_2	-0.104	0.187	0.311	0.577	0.901	0.625	1.300
c_2/c_2	-0.988	0.752	1.729	0.189	0.372	0.085	1.624

但并未发现药物代谢酶CYP2E1基因RsaI位点的多态性与肝酶异常有关,而Sheng YJ^[19]等报道CYP2E1基因RsaI位点c/c₁野生基因型是肝损害发生的独立危险因素[OR=1.14,95% CI(1.10~1.82)]。

研究发现,预防性服用保肝药物是肝酶异常的危险因素,与夏愔愔^[20]的研究结果一致,原因可能是常规化疗基础上加服保肝药物使肝脏代谢的负担增加。这一结果与国内大多抗结核药物治疗过程中预防性服用保肝药物可降低肝损害发生的研究结果相悖,而由于市场上保肝药物种类繁多、药物生产商的关系等导致其结果的可信度不高,任晓蕾等^[21]的Meta分析和赵良义等^[22]的系统综述对文献的质量评价也证实了这一点。另外,WHO也没有推荐预防性服用保肝药来防控结核病。

综上所述,结核病患者肝酶异常发生率较高,治疗过程中应加强肝功能检查,尽早预防可能发生的肝损害,以保证结核病防治策略的顺利实施。由于本研究对于预防性保肝药物的种类、用量、用药时间、依从性等没有进行详细的资料收集,今后仍需进一步探讨分析。

参考文献

[1] Slight SR, Rangel-Moreno J, Gopal R, et al. CXCR5⁺ T helper cells mediate protective immunity against tuberculosis [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(2):712.

[2] World Health Organization. Global tuberculosis report: 2014 [R]. Geneva: World Health Organization, 2014.

[3] 尚晓凤,尹慧婷,李虹,等.抗结核药物致不良反应226例分析[J].*中国药物与临床*, 2014, 14(8):1127.

[4] Przybylski G, Dabrowska A, Trzcinska H. Alcoholism and other socio-demographic risk factors for adverse TB-drug reactions and unsuccessful tuberculosis treatment—data from ten years' observation at the Regional Centre of Pulmonology, Bydgoszcz, Poland [J]. *Med Sci Monit*, 2014, 19(20):444.

[5] Fernandes DC, Santos NP, Moraes MR, et al. Association of the CYP2B6 gene with anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in a Brazilian Amazon population [J]. *Int J Infect Dis*, 2015, 33:28.

[6] 武珊珊,张越伦,王巍巍,等.耐多药结核病治疗过程中肝损害发生率的Meta分析[J].*北京大学学报:医学版*, 2014, 46(3):417.

[7] Golemba AS, Ferreyra FG, Martearena RE, et al. Drug-induced hepatotoxicity and tuberculosis in a hospital from the Argentinian northeast: cross-sectional study [J]. *Medwave*, 2015, 15(4):6135.

[8] 中华医学会结核病学分会.肺结核诊断和治疗指南[J].*中国实用乡村医生杂志*, 2013, 20(2):7.

[9] Kann L, Kinchen S, Shanklin SL, et al. Youth risk behav-

ior surveillance: United States: 2013 [J]. *MMWR Surveill Summ*, 2014, 63(26):576.

[10] 毛英,顾佳怡,杜守洪,等.新疆部分地区肺结核患者乙肝分布特征及与肝损的关系[J].*现代预防医学*, 2014, 41(20):3778.

[11] Xiang Y, Ma L, Wu W, et al. The incidence of liver injury in uygur patients treated for TB in Xinjiang uygur autonomous region, China, and its association with hepatic enzyme polymorphisms NAT2, CYP2E1, GSTM1 and GSTT1 [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):85905.

[12] 郑明霞,郑连斌,杨茜,等.用瘦体质量、身高标准体重法评价江淮汉族肥胖标准的研究[J].*南京师大学报:自然科学版*, 2014, 37(2):101.

[13] Hsieh MH, Lin WY, Chien HH, et al. Waist circumference, body mass index, serum uric acid, blood sugar, and triglyceride levels are important risk factors for abnormal liver function tests in the Taiwanese population [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2012, 28(9):470.

[14] 周林,王倪,刘二勇,等.5981例肺结核患者服用抗结核固定剂量复合制剂所致肝损伤分析[J].*中国防痨杂志*, 2014, 36(4):256.

[15] 李海玲,杜建,刘长海,等.肺结核患者抗结核治疗不良反应临床分析[J].*中国病原生物学杂志*, 2014, 9(9):1121.

[16] 杨津明,杰恩斯·斯马胡勒,邵新蓉,等.新疆维吾尔自治区2010—2011年结核病流行病学抽样调查结果分析[J].*中国防痨杂志*, 2013, 35(12):960.

[17] 付兰娥,张进国,张保宗,等.抗结核FDC与板式组合药间歇疗法临床对比观察[J].*职业与健康*, 2014, 30(10):1435.

[18] 陈慧娟,马可,杨婕,等.贵州省固定剂量复合剂治疗新涂阳肺结核患者的可行性研究[J].*现代预防医学*, 2014, 41(5):930.

[19] Sheng YJ, Wu G, He HY, et al. The association between CYP2E1 polymorphisms and hepatotoxicity due to anti-tuberculosis drugs: a meta-analysis [J]. *Infect Genet Evol*, 2014, 24:34.

[20] 夏愔愔.中国结核病防治规划抗结核药品致肝损害发生率及其相关因素研究[D].北京:北京大学,2010.

[21] 任晓蕾,李婷婷,黄琳,等.保肝药对结核初治患者肝损伤预防作用的Meta分析[J].*中国药房*, 2012, 23(34):3223.

[22] 赵良义,邵艳新,董书梅,等.保肝药在预防与治疗抗结核药所致肝损伤中的利用分析[J].*中国药房*, 2011, 22(10):877.

(收稿日期:2015-06-10 修回日期:2015-08-28)

(编辑:黄欢)

《中国药房》杂志——RCCSE 中国核心学术期刊, 欢迎投稿、订阅