

117例抗结核药物致肝功能损害的临床分析

杜秀^{1*},路玫^{2#}(1.南宁市第四人民医院药剂科/广西艾滋病临床治疗中心(南宁),南宁 530023;2.广西壮族自治区人民医院临床药学科,南宁 530021)

中图分类号 R978.3;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)14-1290-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.14.16

摘要 目的:探讨抗结核药物致肝功能损害的临床特点,为临床抗结核治疗提供依据。方法:对南宁市第四人民医院2011年9月—2012年4月1395例行抗结核治疗后出现肝功能损害的117例患者进行回顾性分析。结果:117例药物性肝炎患者年龄以19~59岁为主,占58.97%。表面抗原阳性的患者发生抗结核药物性肝功能损害的几率可达15.38%;抗结核治疗前有转氨酶和(或)胆红素升高的患者,抗结核药物所致的肝功能损害可达36.67%、22.73%,明显高于平均发病率8.39%。发生时间多为8~14 d。预后多良好,有69.23%的患者好转或治愈。结论:接受抗结核药物治疗的患者应定期监测肝功能,注意合并有乙肝、入院时转氨酶或胆红素升高等高危因素,减少肝功能损害的发生。

关键词 抗结核药物;药物性肝病;临床分析;肝功能

Clinical Analysis of 117 Cases of Antituberculosis Drug-induced Hepatic Function Injury

DU Xiu¹, LU Mei² (1. Dept. of Pharmacy, Nanning Forth People's Hospital & Guangxi AIDS Clinical Treatment Center (Nanning), Nanning 530023, China; 2. Dept. of Clinical Pharmacy, Guangxi Zhuang Autonomous Region People's Hospital, Nanning 530021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the clinical features of antituberculosis drug-induced hepatic function injury (ADHFI), and to provide evidence for the clinical treatment. METHODS: 117 cases of ADHFI in 1395 patients in Nanning Forth People's Hospital were analyzed retrospectively during Sept. 2011—Apr. 2012. RESULTS: Among 117 patients, most of them were 19-59 years old, accounting for 58.97%. The incidence of ADHFI in patients with positive HBV surface antigen was 15.38%; that of patients whose transaminase and (or) bilirubin increased before treatment reached 36.67% and 22.73%, which were significantly higher than average level (8.39%). The occurrence time was mainly from 8 to 14 days, and 69.23% of patients were recovered or cured. CONCLUSIONS: The liver function of patients receiving antituberculosis treatment should be regularly monitored. Great importance should be attached to high risk factors, such as combing with HBV, transaminase or bilirubin increased on admission, to reduce the occurrence of hepatic injury.

KEYWORDS Antituberculosis drug; Drug-induced hepatitis; Clinical analysis; Hepatic function

- 伍应用检索表[M].北京:中国医药科技出版社,2007:1.
- [5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录VIH.
- [6] 薛继雄,金瓯,张小花.3种头孢菌素在转化糖注射液中的稳定性考察[J].中国药师,2008,11(5):539.
- [7] 何培根,闵新文,郑摇芳.头孢唑啉钠、盐酸头孢甲肟在5%转化糖注射液中的配伍稳定性考察[J].安徽医药,2011,15(5):644.
- [8] 徐帆,冯恩富,李锐,等.氨茶碱与注射用甲泼尼龙琥珀酸钠的配伍稳定性考察[J].中国药师,2009,12(10):1400.
- [9] 徐帆,李仁秋,徐贵丽,等.多索茶碱与甲泼尼龙琥珀酸钠注射剂体外配伍稳定性的考察[J].中国药师,2010,13(8):1209.
- [10] 耿志旺,杨永健,刘蔚,等.反相高效液相色谱法测定甲泼尼龙琥珀酸钠注射液含量和有关物质[J].药物分析杂志,2012,32(6):1093.
- [11] 张峻,姚勤,吴晖.氨茶碱注射液与甲泼尼龙琥珀酸钠注射液的配伍稳定性[J].中国药师,2009,12(12):1834.
- [12] 孙丽莉,苏志华,陈颖,等.静脉输液滴速和时间查询表的制作与应用[J].解放军护士杂志,2007,24(5):100.
- [13] 朱萍,蒋正立,赖海丹.药物静脉滴速的合理控制[J].海峡药学,2011,23(9):174.

(收稿日期:2013-11-25 修回日期:2014-01-25)

* 主管药师。研究方向:临床药学实践和研究。电话:0771-5657438。E-mail:duxunh@163.com

通信作者:主任药师。研究方向:抗菌药物的临床应用与临床药师培养。电话:0771-2186165。E-mail:lumei951219@163.com

本栏目协办

上海交通大学医学院附属新华医院
国药控股凌云生物医药(上海)有限公司

药物性肝病是指在药物治疗过程中肝脏受药物原型及其代谢产物损害或发生变态反应所致的医源性疾病^[1]。可引起药物性肝病的药物达上千种,药物性肝病约占所有药物不良反应的6%^[2]。药物代谢酶主要分布在肝脏,也是大多数药物代谢的场所,药代酶基因多态性研究表明,它对人体药品代谢有很大的影响。但很多药物或其代谢物也可引起肝脏损伤,或影响其代谢酶的功能,主要表现在中毒、过敏和药物对代谢酶的影响三个方面^[3]。其中抗结核药物致肝功能损害较为多见,且常为结核患者化疗过程中不能耐受而中断治疗的主要原因之一。随着我国结核病发病率的增高^[4],抗结核药物致肝功能损害的发生率也相应上升。为此,本文对117例抗结核药物致肝功能损害患者的临床资料进行分析,供临床参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取南宁市第四人民医院2011年9月—2012年4月住院抗结核治疗的患者。入选病例根据临床诊断、X线检查、痰结核菌涂片/痰结核菌培养、结核菌抗体检测等明确诊断为结核病,并按要求接受抗结核药物治疗,共1395例。其中男性985例,女性410例,发生肝功能损害的病例共有117例。

1.2 研究方法

采用查阅病历的方法进行回顾性分析研究,对117例发生肝功能损害的患者根据年龄、肝功能指标、发生肝功能损害的时间、肝损伤的严重程度、基础肝病及预后进行统计分析^[5]。统计分析采用SPSS V13.0软件,数值比较用 χ^2 检验。

1.3 抗结核药物致肝功能损害的诊断标准

(1)明确的抗结核药物治疗史;(2)抗结核化疗后出现消化道症状、体征,检测肝功能异常;(3)有肝病史,但用药前无临床症状且肝功能正常;(4)入院时转氨酶或者胆红素高于正常值,需经护肝治疗后降至正常值后进行抗结核化疗治疗,再次出现肝功能异常;(5)停用抗结核药物后症状好转,但部分患者再次使用同一药物后再次引起肝功能损害;(6)排除其他因素引起的肝功能异常^[2]。

1.4 肝功能损害的判断标准

轻度肝损害:丙氨酸氨基转移酶(ALT)2~<5倍于正常值上限(ULN);中度肝损害:ALT 5~10倍 ULN,或ALT<5倍于ULN,总胆红素(TBIL)2~5倍ULN;重度肝损害:ALT>5倍ULN,TBIL>5倍于ULN;重症肝损害:TBIL>171 $\mu\text{mol/L}$,凝血酶原活动度(PTA) $\leq 40\%$ ^[6-8]。

1.5 肝功能损害恢复的疗效判断标准

治愈:症状消失,肝功能实验室指标恢复正常;有效:症状改善,肝功能实验室指标较恢复前相比>50%;无效或迁延不愈:未达到上述指标,病情恶化、反复或死亡^[5]。

2 结果

2.1 性别、年龄及肝功能损害的发生时间

1395例接受抗结核化疗的结核患者中,女性为410例,男性为985例。发生肝功能损害的共有117例,总发生率为8.39%,其中女性发生肝功能损害人数为36例,发生率为8.78%;男性发生肝功能损害例数为81例,发生率为8.22%,男性和女性肝功能损害的发生率差异无统计学意义($\chi^2=0.117$, $P>0.05$)。肝功能损害发生的年龄段以19~<60岁多见,占肝功能损害总发生数的58.97%,其次为 ≥ 60 岁以上的老人。由于收治的患者中,19~<60岁所占比例较高,因此发生肝功能损害的比例较大;同时由于老年人肝功能减退,免疫功能下

降,药物剂量未作调整而相对偏大易发生肝功能的损害。肝功能损害大多发生在抗结核治疗后的>7~<15 d,占肝功能损害总发生数的37.61%,见表1、表2。

表1 抗结核药物致肝功能损害117例患者的年龄分布

年龄,岁	总例数	发生肝功能损害的例数	占肝功能损害总发生数的比率,%
0~<19	46	4	3.42
19~<60	748	69	58.97
≥ 60	601	44	37.61

表2 抗结核药物致肝功能损害117例患者的时间分布

项目	≤ 7 d	>7~<15 d	15~<30 d	30~<60 d	≥ 60 d
例数	22	44	31	13	7
占肝功能损害总发生数的比率,%	18.80	37.61	26.50	11.11	5.98

2.2 患者基础情况和肝功能损害的关系

某些患者有基础肝病,使得其肝功能损害的发生率升高。特别是乙肝表面抗原(HBsAg)阳性患者是预防肝功能损害发生的不利因素^[9]。根据统计的资料表明,表面抗原阳性的患者发生抗结核药物性肝功能损害的几率可达15.38%,而表面抗原阴性的患者仅为8.04%。某些患者入院时有转氨酶或者胆红素升高,经护肝治疗后降至正常,但使用抗结核药物并同时行护肝治疗的患者依然出现肝功能损害的表现,停用后肝功能得到恢复,此时可考虑肝功能损害是由抗结核药物所致。经统计分析,抗结核治疗前有转氨酶和(或)胆红素升高的患者,抗结核药物所致的肝功能损害可达36.67%、22.73%,明显高于平均发病率8.39%。乙肝表面抗原阳性患者的药物性肝炎发病率及患者肝功能指标变化情况见表3。

表3 肝炎相关指标及发生率

相关指标	总例数	发病例数	发生率,%
表面抗原阳性	65	10	15.38
表面抗原阴性	1330	107	8.05
转氨酶升高	60	22	36.67
胆红素升高	22	5	22.73

2.3 肝功能异常程度

117例抗结核药物致肝功能损害患者中,轻度肝损害有83例,占70.94%;中度肝损害有31例,占26.50%;重度肝损害有2例,占1.71%;重症肝损害有1例,占0.85%。

2.4 治疗及转归

117例患者,在出现肝功能损害时均给予护肝药,如复方甘草酸苷、还原型谷胱甘肽、甘草酸二铵、促肝细胞生长素等药物进行治疗,重度肝损害和重症肝损害则行人工肝治疗。经治疗后,有81例(69.23%)患者好转或治愈;16例(13.68%)患者出现迁延不愈,多次反复发生肝损害;另有20例(17.09%)患者发现肝功能损害后没有进行积极治疗,要求出院,没能观察到最后的结果。

3 讨论

3.1 相关因素

抗结核药物所引起的药物性肝损害与年龄,性别及肝功能的基础状况均有较大的关系。本组病例以18~59岁的患者发生药物性肝损害最多,与某些文献报道的大于60岁以上的老年人更容易发生肝损害^[10]不太一致,可能是由于在此年龄段的患者较多,相对来说发生的人数就多。性别差异,单从百分

比来说是女性更容易发生,与文献报道一致,可能与女性对药物的敏感性高于男性,也可能与男性体内肝微粒体酶的活性相对较高有关^[11],但卡方检验表明抗结核药物导致的肝损害无性别差异。表面抗原阳性(15.38%)的患者较阴性(8.80%)患者的肝损害发生率几乎高1倍,且入院时转氨酶和胆红素升高的患者更容易发生肝功能损害,与文献报道^[10]的一致。

3.2 机制

由于抗结核药物均有不同程度的肝损害,其机制主要为内源性肝毒性和特异质反应,主要表现为肝细胞变性、坏死和肝内淤胆。如异烟肼的肝毒性可能与其代谢产物乙酰肼有关,也有学者认为属于过敏反应;利福平与胆红素会产生竞争性排泄,引起的胆红素升高,因此利福平引起的肝损害多为肝细胞性和胆汁淤留性的混合型^[5,12]。抗结核治疗的强化期(前60天)一般为异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇4种药物合用,诱发肝损害的几率较大。刘黎^[13]的研究表明,抗结核药物致肝功能损害,有79.41%发生在强化期。因此在强化治疗期间,应密切监测患者的肝功,同时辅以保肝药,以减少肝损害的发生。

3.3 预后

抗结核药物致肝功能损害,轻度肝损害占大多数,且大多数是可以痊愈或者好转的。仅有大概13.68%(患者ALT>3倍于ULN)的患者是迁延不愈的,需要中断抗结核治疗,同时进行护肝治疗。待患者肝功能恢复正常后改为对肝功能损害较小的二线抗结核药物,如链霉素、阿米卡星等。一些研究表明,在转氨酶≤3倍于ULN时可继续进行抗结核治疗,不需要立即中断,因结核所带来的死亡风险比抗结核药物致肝功能损害更大。但是超过3倍于ULN时则需要停用有肝损害的抗结核药^[4]。

3.4 预防

抗结核药物所致药物性肝损害多发生在异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺同时服用的强化治疗期间,在积极护肝治疗、或者停药护肝治疗、甚至更改治疗方案后,大多患者可得到显著的改善甚至治愈,但也有少部分患者出现迁延不愈的情况。

目前抗结核药物致肝功能损害报道的病例越来越多,对

其发生的机制和用药方案之间的关系的研究也越来越多,但其发生的机制尚仍不十分明确,迫切需要更多、更深入的研究,以制订出更加优化的化疗方案,研发出肝损害更小的抗结核药物,来应对抗结核治疗过程中出现的肝损伤,而使得抗结核化疗过程顺利进行,减轻患者的痛苦和负担。

参考文献

- [1] 姚光弼,陈成伟,马洪年.药物与中毒性肝炎[M].上海:上海科学技术出版社,2002:328.
- [2] 陈灏珠.实用内科学[M].13版.北京:人民卫生出版社,2009:2 093-2 098.
- [3] 汪复,张婴元.实用抗感染治疗学[M].北京:人民卫生出版社,2005:83、120.
- [4] Koda-Kimble MA. *Applied therapeutics: the clinical use of drugs*[M].8th edition.Lippincott Williams & Wilkins publisher,2009:61-12.
- [5] 吴怡玲,李志伟.抗结核药物致药物性肝炎210例临床分析[J].实用临床医学,2011,12(11):22.
- [6] 厉有名.药物性肝损害的临床类型及诊断策略[J].中华肝脏病杂志,2004,12(7):445.
- [7] 程书权.抗结核药物性肝损害172例临床分析[J].药物流行病学杂志,2004,13(4):195.
- [8] 兰明翠.结核病化疗致药物性肝炎157例临床分析[J].新医学导刊,2009,8(6):1.
- [9] 袁虹,钟菊珍.抗痨药致药物性肝炎103例临床分析[J].中西医结合肝病杂志,2003,13(6):367.
- [10] 黄顺强,陈超.结核病化疗致药物性肝炎79例临床分析[J].实用中西医结合临床,2008,8(3):56.
- [11] 肖建国,刘妮玉,施文杰.药物性肝炎56例临床分析[J].实用肝脏病杂志,2011,14(5):375.
- [12] 孙定人,齐平.药物不良反应[M].3版.北京:人民卫生出版社,2003:205-212.
- [13] 刘黎.102例抗结核药物致肝功能损伤的临床分析[J].抗感染药学,2010,7(2):127.

(收稿日期:2013-10-08 修回日期:2014-01-09)

国家卫生和计划生育委员会副主任陈啸宏率团访问克罗地亚和英国

本刊讯 应克罗地亚和英国卫生部邀请,2014年2月23日至3月1日,国家卫生和计划生育委员会副主任陈啸宏率团访问克罗地亚和英国。

在克罗地亚访问期间,陈啸宏副主任和克罗地亚卫生部副部长蔡萨里克共同出席中克卫生体制研讨会并致辞。陈啸宏说,克罗地亚在医疗卫生领域有许多方面值得中国学习和借鉴,特别是远程医疗服务和电子医疗方面,今后中克将进一步加强在这些领域的合作与交流。蔡萨里克高度评价中克两国自1999年第一次签署卫生合作协定以来所开展的交流与合作,并祝贺中国在医疗卫生体制改革方面取得的成绩。克罗地亚卫生部、医保局和国家公共卫生中心负责人向中方介绍了克公共卫生管理、医院总体规划、医务人员管理、电子医疗、医疗保险、医疗服务支付体系、初级卫生保健和药品政策,双方进行了讨论交流。陈啸宏副主任和蔡萨里克副部长共同签署了《中国国家卫生和计划生育委员会与克罗地亚卫生部2014-2017年度卫生合作执行计划》。在克期间,陈啸宏副主任一行还访问了克罗地亚农业部,与克罗地亚农业部副部长

斯涅扎娜·什帕尼奥等就食品安全体系进行了专题会谈。

在英国访问期间,陈啸宏副主任会见了英国卫生部主管公共卫生的副部长简·艾莉森,双方共同出席中英卫生体制研讨会并致辞。研讨会上,英国卫生部介绍了英国卫生体系的服务提供和筹资模式、初级卫生保健的组织形式及医疗质量方面的政策法规。中国代表团向英方介绍了中国卫生体制及深化医药卫生体制改革的进展。陈啸宏副主任和艾莉森副部长见证了青岛市卫生局与英国有关医疗卫生机构合作协议的签字仪式。会后,陈啸宏副主任还访问了英国临床质量评价研究院、食品标准署及新成立的英格兰公共卫生署,并与上述机构的负责人进行了医疗质量评估、食品标准和公共卫生领域的专题会谈。访英期间,陈啸宏副主任还会见了国际计划生育联合会总干事特沃德斯·梅莱斯,就计划生育领域的交流与合作进行了会谈。

我驻克罗地亚大使邓英等以及驻英国大使馆有关人员分别参加了代表团在上述两国的主要活动。