

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.16.022

一线抗结核药物致肺结核患者药物性肝损伤发生情况分析*

陶磊, 陈庆, 祝建峰

(河北省胸科医院, 河北 石家庄 050041)

摘要:目的 探讨一线抗结核药物所致肺结核伴乙型肝炎(简称乙肝)患者药物性肝损伤的发生情况。方法 选取医院2015年1月至2017年11月收治的肺结核患者142例,将44例乙肝病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA) $\geq 10^3$ copies/mL的乙肝肝炎表面抗原(HBsAg)阳性患者作为A组,56例HBV-DNA $< 10^3$ copies/mL的HBsAg阳性患者作为B组,42例HBsAg阴性患者作为C组。3组患者均执行2HRZS(E)/4HR结核治疗方案,观察用药期间药物性肝损伤发生情况。结果 A组和B组患者治疗后肝损伤发生率分别为45.45%和33.93%,明显高于C组的9.52% ($P < 0.05$),A组和B组相当 ($P > 0.05$);治疗后,各组的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBil)、结合胆红素(DBil)水平均明显高于治疗前,且A组和B组均明显高于C组 ($P < 0.05$),而A组ALT水平明显高于B组 ($P < 0.05$)。结论 肺结核合并HBV-DNA阳性患者临床发生药物性肝损伤的概率较高,临床需密切监测其肝功能,及时调整治疗方案,合理使用保肝药物。

关键词: 一线抗结核药物; 药物性肝损伤; 乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸; 肝功能监测; 药学服务

中图分类号: R969.4; R978.7

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)16-0070-03

Incidence of Drug-Induced Liver Injury in Patients with Pulmonary Tuberculosis Caused by First-Line Anti-Tuberculosis Drugs

TAO Lei, CHEN Qing, ZHU Jianfeng

(Hebei Chest Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 050041)

Abstract: Objective To explore the incidence of drug-induced liver injury in patients with tuberculosis and hepatitis B caused by first-line anti-tuberculosis drugs. **Methods** A total of 142 cases of tuberculosis patients treated in the hospital from January 2015 to

*基金项目: 河北省医学科学研究重点课题[20160490]。

第一作者: 陶磊,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为肺结核药物治疗学,(电子信箱)walgh_lei@163.com。

的发生率显著低于中期规范干预,进一步证明,越早对高危型梅毒孕妇进行筛查,妊娠期越早接受规范化驱梅治疗,其不良妊娠结局及先天性梅毒患儿的发生率越低^[16]。两组不良反应发生率相当且均较低,这是因为苄星青霉素毒性较低,仅会出现少量过敏反应。

综上所述,对梅毒孕妇妊娠早期应用苄星青霉素能明显改善孕妇的妊娠结局及新生儿的出生及预后情况。

参考文献:

- [1] 袁军,田丽闪,谭艳,等. 476例疑似先天性梅毒新生儿血清学转归及影响因素分析[J]. 中国药业,2017,26(13):44-46.
- [2] 刘维韦,姜海琴,付路. 梅毒孕妇妊娠不良结局的相关因素 Logistic 分析[J]. 中国妇幼保健研究,2017,28(8):921-923.
- [3] 徐美凤,魏青,何婷,等. 梅毒孕妇抗梅毒治疗时机对新生儿梅毒感染的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(6):1387-1390.
- [4] 高红,刘春艳,陈明. 梅毒孕妇不同治疗时期梅毒螺旋体DNA检测结果[J]. 中国预防医学杂志,2018,19(1):18-20.
- [5] 傅雨晴,崔乐乐,王树玉,等. 梅毒感染不孕患者IVF-ET治疗结局研究[J]. 中国优生与遗传杂志,2018,26(11):130-131.
- [6] 戴红艳,王昊珏,徐燕. 不同滴度的妊娠梅毒患者的治疗结局分析[J]. 中国性科学,2017,26(11):100-102.
- [7] 刘斌,杨森. 不同孕期治疗妊娠梅毒对妊娠结局的影响[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2017,33(2):92-93.
- [8] 纪翠华. 妊娠梅毒危害性认知行为调查与药物治疗[J].

中国药业,2013,22(1):244.

- [9] 李频,郑铁洪,邱莉霞,等. 188例孕早期妊娠梅毒不同疗程治疗后妊娠结局的前瞻性研究[J]. 实用预防医学,2018,25(9):75-77.
- [10] 叶兴东,伍军平,张金陶,等. 驱梅干预对孕妇梅毒妊娠不良结局的影响及危险因素探讨[J]. 热带医学杂志,2017,17(11):1478-1482.
- [11] 李素文,杨淑岭,孙丽娟,等. 妊娠期梅毒治疗药物对妊娠结局和新生儿预后的影响研究[J]. 河北医药,2017,39(14):2124-2127.
- [12] 窦丽霞,王爱玲,王潇滢,等. 妊娠合并梅毒孕妇的治疗及其不良妊娠结局的影响因素分析[J]. 中华妇产科杂志,2016,51(7):538-541.
- [13] 徐美凤,魏青,何婷,等. 梅毒孕妇抗梅毒治疗时机对新生儿梅毒感染的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(6):1387-1390.
- [14] 俞晓燕,徐海耿,周晓峰,等. 梅毒螺旋体感染孕产妇所生新生儿127例随访分析[J]. 中华传染病杂志,2017,35(4):237-240.
- [15] 张光,徐春云,钱荣华,等. 妊娠期梅毒母亲分娩新生儿血清学及婴儿生长发育情况研究[J]. 山西医药杂志,2016,45(24):2877-2880.
- [16] 张欢欢,付衡,陈清冉,等. 抗梅毒治疗时机和梅毒TRUST滴度对梅毒孕妇妊娠结局的影响研究[J]. 中国性科学,2016,25(8):122-124.

(收稿日期:2019-08-02;修回日期:2019-12-03)

November 2017 were selected. According to the hepatitis B surface antigen, 44 cases were included in group A (hepatitis B virus DNA $\geq 10^3$ cps/mL), 56 cases were included in group B (hepatitis B virus DNA $< 10^3$ cps/mL), and 42 hepatitis B surface antigen (HBsAg) negative patients were included as group C. All patients were treated with 2HRZS(E)/4HR for tuberculosis, and the incidence of drug-induced liver injury in the three groups was observed. **Results** The incidence of liver injury in groups A and B after treatment were 45.45% and 33.93%, which were significantly higher than 9.52% in group C ($P < 0.05$), and the incidence in group A and group B were similar ($P > 0.05$). After treatment, the levels of alanine aminotransferase (ALT), total bilirubin (TBil), and conjugated bilirubin (DBil) in each group were significantly higher than those before treatment, and the levels in groups A and B were significantly higher than those of group C ($P < 0.05$), while the ALT level of group A was significantly higher than that of group B ($P < 0.05$). **Conclusion** Patients with pulmonary tuberculosis and HBV-DNA positive are more likely to develop drug-induced liver injury in the clinical practice. We should conduct close clinical monitoring of their liver function, timely adjust the treatment plans, and rationally use the liver protection drugs.

Key words: first-line anti-tuberculosis drugs; drug-induced liver injury; hepatitis B virus DNA; liver function monitoring; pharmaceutical service

目前,我国主要采用抗结核药物联用及全程化学治疗(简称化疗)来控制肺结核病情发展^[1]。结核病的治疗由于需长期用药,会导致系列不良反应,尤以肝、肾功能损伤(如药物性肝损伤)常见,严重者甚至会出现肝、肾功能衰竭,分析患者接受一线抗结核治疗期间抗结核药物对肝肾功能的影响,有助于提高临床用药的安全性。本研究中分析了不同乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-DNA)水平肺结核患者药物性肝损伤发生情况。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

抗结核药物性肝损伤的诊断标准:1)给予常规剂量抗结核药后于1周至3个月内出现肝损害表现;2)周围血液内嗜酸性粒细胞超过6%;3)巨噬细胞或淋巴母细胞转化试验阳性;4)有肝内胆淤积或肝实质细胞损害的病理和临床征象;5)初发症状可能为发热、皮疹、瘙痒等过敏表现;6)停药后症状多能改善;7)再次给药又发生肝损害。须具备1)和2)至7)中2条。

纳入标准:符合中华医学会结核病学分会《肺结核诊断和治疗指南》诊断标准^[2];抗结核治疗前肝功能检测结果正常;出现肝损伤前均未间断使用抗结核药物;无心、肾、精神疾病及糖尿病,无肺外结核;无酗酒史;未使用过其他对肝功能有损伤的药物及免疫抑制剂。

排除标准:脂肪肝或肝硬化;血糖水平偏高;其他急性感染性疾病。

病例选择与分组:选取医院2015年1月至2017年11月收治的肺结核伴肝损伤患者142例,将44例HBV-DNA $\geq 10^3$ copies/mL的HBsAg阳性患者作为A组,56例HBV-DNA $< 10^3$ copies/mL的HBsAg阳性患者作为B组,42例乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阴性患者作为C组。3组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 3组患者一般资料比较

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	肺结核类型(A型/B型,例)
A组(n=44)	23/21	42.55 $\pm$ 5.76	34/10
B组(n=56)	33/23	43.19 $\pm$ 4.37	43/13
C组(n=42)	24/18	44.09 $\pm$ 3.88	34/8

注:A型指继发性肺结核,B型指结核性胸膜炎。

1.2 治疗方案及观察指标

患者治疗前进行血常规、肝功能、尿常规、胸部透视、痰镜检结核杆菌、抗酸杆菌及HBV-DNA定量,除肝功能每半月复查1次外,其余项目每月检测1次。执行2HRZS(E)/4HR结核治疗方案,即异烟肼(H)每次300 mg,利福平(R)每次450~600 mg,吡嗪酰胺(Z)每次1500 mg,链霉素(S)每次750 mg,盐酸乙胺丁醇(E)每次750 mg,均每日1次。用药后抽取患者空腹静脉血,检测丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBil)、结合胆红素(DBil)。记录治疗后ALT > 40 U/L, TBil $> 20.4 \mu\text{mol/L}$, DBil $> 7.0 \mu\text{mol/L}$ 所需时间。对于40 U/L $< \text{ALT} < 120$ U/L, 20.4 $\mu\text{mol/L} < \text{TBil} < 40 \mu\text{mol/L}$ 者,予保肝治疗并继续原方案抗结核治疗,肝功能监测频率调整为每周1次;对于ALT > 180 U/L, TBil $> 60 \mu\text{mol/L}$ 者,调整抗结核方案。采用酶联免疫吸附法检测HBsAg,以荧光定量聚合酶链反应(PCR)法检测HBV-DNA水平。

1.3 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用t检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2和表3。

3 讨论

药物代谢的主要器官为肝脏,因此多数抗结核药物

表2 3组患者化疗后肝损伤发生时间分布[例(%)]

组别	<0.5个月	0.5~1个月	>1个月	合计
A组(n=44)	10(22.73)	7(15.91)	3(6.82)	20(45.45)*
B组(n=56)	9(16.07)	6(10.71)	4(7.14)	19(33.93)*
C组(n=42)	0(0)	2(4.76)	2(4.76)	4(9.52)

注:与C组比较,* $P<0.05$ 。

表3 3组患者治疗后肝功能指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	ALT(U/L)		TBil(μ mol/L)		DBil(μ mol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组(n=44)	17.65 $\pm$ 3.52	55.91 $\pm$ 14.64 [△]	8.52 $\pm$ 2.38	18.35 $\pm$ 4.87 [△]	2.85 $\pm$ 0.98	7.82 $\pm$ 2.81 [△]
B组(n=56)	17.11 $\pm$ 3.71	45.63 $\pm$ 15.32 [△]	8.22 $\pm$ 1.92	17.91 $\pm$ 3.49 [△]	3.17 $\pm$ 0.95	7.54 $\pm$ 2.16 [△]
C组(n=42)	17.03 $\pm$ 3.15	34.52 $\pm$ 10.52 [*]	7.95 $\pm$ 1.71	14.11 $\pm$ 3.62 [*]	2.87 $\pm$ 0.83	5.50 $\pm$ 1.87 [*]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与C组比较,^{*} $P<0.05$;与B组比较,[△] $P<0.05$ 。

会对肝功能造成直接损伤。药物性肝损伤为一线抗结核药物的常见不良反应,可影响抗结核治疗,严重的可致急性肝坏死,预后欠佳。治疗过程中严格监测肝肾功能并及时调整用药剂量,给予保肝护肝治疗,对于抗结核疗效及预后均有积极意义^[3]。

临床研究显示,慢性乙型肝炎(简称乙肝)患者易合并结核病,需进行抗结核治疗^[4]。而一线抗结核治疗对肝功能造成的损害多见于乙肝携带者。本研究中,HBsAg阳性患者的肝损伤发生率显著高于阴性患者,损伤程度也明显升高。这是因为前者抗结核治疗期间机体免疫功能降低,受损病变组织的修复速度相应减缓,肝肾功能衰退,导致药物半衰期延长,加之药物清除率的相应降低,会引起药物在体内的蓄积,毒性增加,加重肝脏损伤,导致乙肝患者经抗结核治疗后肝损伤发生率和严重程度增加。药物性肝损伤的发生与机体的免疫状态和细胞介导的免疫反应有关。肺结核合并乙肝患者由于乙肝病毒的再激活,或是通过某种机制打破了患者对乙肝病毒的免疫耐受,更易出现肝功能损害。

如何减缓肺结核治疗中的药物性肝损伤是该病治疗过程中的关键问题。目前临床常用的一线抗结核药物均较易导致肝损伤,机制较复杂,且联用后肝损伤问题更突出^[5]。多数抗结核药物呈剂量依赖性,易引起超敏反应。但为了迅速、有效控制病情,仍会同时使用多种抗结核药物治疗^[6]。链霉素属氨基苷类碱性化合物,能干扰细菌的核糖体蛋白,以抑制细菌蛋白质合成,并通过破坏细菌细胞膜的完整性杀灭细菌,肌肉注射时疼痛反应相对较弱,剂量适中,可用于长期注射治疗;异烟肼所致肝损伤临床表现不一,其代谢形成的单乙酰衍生物与肝损伤有关,部分患者会在治疗后前2个月发生血清转氨酶升高。利福平所致肝损伤者主要为肝细胞和胆汁淤积的混合型肝炎,患者血清胆红素和转氨酶均升高,多

发生于基础肝病者^[7]。吡嗪酰胺导致血清转氨酶水平上升及症状性肝炎的可能性较大。乙胺丁醇的不良应多为视力障碍和关节肿痛,联合用药时有引发严重肝损伤的风险^[8]。

田涛等^[9]的研究指出,HBV-DNA阳性携带者,其病毒正处于复制活跃期,由乙肝病毒介导的免疫损伤更严重,也更易诱发抗结核药物带来的肝损伤。这与本研究结果一致。同时发现,HBV-DNA阳性肺结核患者发生肝损伤的时间更早,提示治疗期间的肝损伤程度可能与HBV-DNA水平有关,提示应用抗结核药物行抗结核治疗时应严格监测肝肾功能,并及时调整剂量,对于出现肝功能损伤的患者,应立即给予保肝护肝治疗,在肝功能恢复后再继续开展抗结核治疗。抗结核药物引起的肝功能损伤大都发生在治疗开始的2个月内,本研究因时间关系,未对应用一线抗结核药物治疗1个月后的肝损伤出现时间进行统计,应在今后的临床研究中进一步观察和分析。

综上所述,肺结核合并HBV-DNA阳性患者临床发生药物性肝损伤的概率较高,临床应更加注意化疗方案的选择,给予预防性护肝治疗,监测肝功能指标,及时调整治疗方案,并合理使用保肝药物,以减少药物性肝损伤的发生,改善预后。

参考文献:

- [1] 王建云,周莹莹,贾忠,等. 不同药物预防抗结核药物致肝损害的疗效比较[J]. 西部中医药,2017,30(6):66-68.
- [2] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志,2001,24(2):70-74.
- [3] 薛志伟. 肺结核患者抗结核药物所致肝功能损害的临床分析[J]. 基层医学论坛,2017,21(11):1327-1329.
- [4] 郑波. 抗结核药对乙型肝炎合并肺结核患者肝功能损害的临床处理策略[J]. 包头医学院学报,2017,33(4):26-28.
- [5] 张威. 肺结核患者抗结核药物所致肝功能损害的临床研究[J]. 中国医药指南,2017,15(25):88-89.
- [6] 叶艳菊,俞建平,陈红娟,等. 肺结核合并乙型肝炎病毒感染患者抗病毒与护肝治疗的疗效分析[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(1):90-91.
- [7] 曹焕焕. 抗结核药物对获得性免疫缺陷综合征合并结核病患者的影响[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版),2017,11(3):260-264.
- [8] NANASHIMA K, MAWATARI T, TAHARA N, et al. Genetic variants in antioxidant pathway: risk factors for hepatotoxicity in tuberculosis patients[J]. Tuberculosis(Edinb), 2012, 92(3): 253-259.
- [9] 田涛,谢红东,李爽,等. 抗结核药物所致肝损伤再次给药方案探讨[J]. 肝脏,2016,21(3):194-196.

(收稿日期:2019-08-05;修回日期:2019-11-17)