

doi:10.3969 / j.issn.1006 - 4931.2022.23.013

222 例抗结核药致药物性肝损伤患者临床特征及预后分析*

刘娟¹, 黄锐^{2△}, 张晶¹, 杨艳玲¹, 王银辉¹

(1. 湖北省恩施土家族苗族自治州中心医院, 湖北 恩施 445000; 2. 湖北省利川市人民医院, 湖北 恩施 445400)

摘要:目的 总结抗结核药致药物性肝损伤(DILI)的临床特点,为防治抗结核药相关 DILI 提供参考。方法 收集湖北省恩施土家族苗族自治州中心医院 2014 年 1 月至 2021 年 5 月收治的 222 例抗结核药相关 DILI 患者的临床资料,统计抗结核药致 DILI 的临床表现、发病时间、严重程度,并分析预后影响因素。结果 222 例患者中,>40~60 岁 102 例,占 45.95%。48 例(21.62%)无临床症状仅表现为生化指标水平异常。DILI 主要伴随症状为食欲减退(110 例次),乏力(86 例次),恶心(72 例次)和厌油(44 例次)等。185 例(83.33%)抗结核药致 DILI 发生于用药后 60 d 内。222 例患者中,严重程度分级为 1 级 139 例(62.61%),2 级 35 例(15.77%),3 级 27 例(12.16%),4 级 20 例(9.01%),5 级 1 例(0.45%),其中好转 201 例(90.54%),未愈 21 例(9.46%)。预后影响因素分析结果显示,抗结核药致急性肝衰竭患者未愈发生率为 57.14%,显著高于轻-中-重度 DILI 者的 38.01%($P<0.001$);肝病史、吸烟史和酗酒史均是抗结核药致 DILI 患者的预后不良因素($P<0.05$);好转患者的白蛋白为 (33.70 ± 5.84) g/L,显著高于未愈患者的 (27.81 ± 6.55) g/L ($P<0.05$);血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血清总胆汁酸(TBA)、总胆红素(TBIL)对预后无显著影响($P>0.05$)。结论 使用抗结核药过程中应定期监测肝功能,警惕有肝病史、吸烟史、酗酒史、低白蛋白水平和接受抗结核治疗后 ALP、TBA、TBIL 水平升高患者预后不良。

关键词: 抗结核药; 药物性肝损伤; 药品不良反应; 临床特征; 预后

中图分类号: R969.4; R978.7 文献标志码: A 文章编号: 1006 - 4931(2022)23 - 0057 - 05

Clinical Characteristics and Prognosis of Drug - Induced Liver Injury Induced by Antituberculosis Drugs in 222 Cases

LIU Juan¹, HUANG Rui², ZHANG Jing¹, YANG Yanling¹, WANG Yinhui¹

(1. The Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Enshi, Hubei, China 445000; 2. Lichuan People's Hospital, Enshi, Hubei, China 445400)

Abstract: Objective To summarize the clinical characteristics of drug - induced liver injury (DILI) induced by antituberculosis

*基金项目: 湖北省中医药科研青年人才项目 [ZY2021Q004]。

第一作者: 刘娟, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药理学, (电子信箱) 728696039@qq.com。

△通信作者: 黄锐, 男, 土家族, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为全科医学, (电子信箱) hr0407960@126.com。

[5] SUNGURLU S, KUPPY J, BALK RA. Role of Antithrombin III and Tissue Factor Pathway in the Pathogenesis of Sepsis [J]. Crit Care Clin, 2020, 36(2): 255 - 265.

[6] POGGI C, DANI C. Sepsis and Oxidative Stress in the Newborn: From Pathogenesis to Novel Therapeutic Targets [J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 9390140.

[7] DRIESSEN RGH, HEIJNEN NFL, HULSEWE RPMG, et al. Early ICU - mortality in sepsis - causes, influencing factors and variability in clinical judgement: a retrospective cohort study [J]. Infect Dis (Lond), 2021, 53(1): 61 - 68.

[8] ZHU HK, WANG XJ, WANG XX, et al. Curcumin attenuates inflammation and cell apoptosis through regulating NF - kappaB and JAK2 / STAT3 signaling pathway against acute kidney injury [J]. Cell Cycle, 2020, 19(15): 1941 - 1951.

[9] LIN JK. Molecular targets of curcumin [J]. Adv Exp Med Biol, 2007, 595: 227 - 243.

[10] LING L, LU HT, WANG HF, et al. MicroRNA - 203 Acts as a Potent Suppressor in Septic Shock by Alleviating Lung Injury via Inhibition of VNN1 [J]. Kidney Blood Press Res, 2019, 44(4): 565 - 582.

[11] ZHU S, ZHANG C, WENG Q, et al. Curcumin protects against acute renal injury by suppressing JAK2 / STAT3 pathway in severe acute pancreatitis in rats [J]. Exp Ther Med, 2017, 14(2): 1669 - 1674.

[12] LI N, LIU TH, YU JZ, et al. Curcumin and Curcuminol Inhibit NF - kappaB and TGF - beta1 / Smads Signaling Pathways in CSE - Treated RAW246. 7 Cells [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 3035125.

[13] FU PF, MURLEY JS, GRDINA DJ, et al. Induction of cellular antioxidant defense by amifostine improves ventilator - induced lung injury [J]. Crit Care Med, 2011, 39(12): 2711 - 2721.

[14] LEUNG WS, YANG ML, LEE SS, et al. Protective effect of zerumbone reduces lipopolysaccharide - induced acute lung injury via antioxidative enzymes and Nrf2 / HO - 1 pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2017, 46: 194 - 200.

[15] MENG QT, CAO C, WU Y, et al. Ischemic post - conditioning attenuates acute lung injury induced by intestinal ischemia - reperfusion in mice: role of Nrf2 [J]. Lab Invest, 2016, 96(10): 1087 - 1104.

[16] HONG GL, CAI QQ, TAN JP, et al. Mifepristone - inducible recombinant adenovirus attenuates paraquat - induced lung injury in rats [J]. Hum Exp Toxicol, 2015, 34(1): 32 - 43.

(收稿日期: 2021 - 10 - 12; 修回日期: 2022 - 06 - 23)

drugs, and to provide a reference for the prevention and treatment of antituberculosis drugs – associated DILI. **Methods** The clinical data of 222 patients with antituberculosis drugs – associated DILI admitted to the Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture from January 2014 to May 2021 were collected, the data of clinical manifestations, onset time and severity of DILI induced by antituberculosis drugs were counted, and its influence factors of prognosis were analyzed. **Results** Among 222 patients, 102 cases (45.95%) aged 60 years old or below but over 40 years old. Forty – eight cases (21.62%) had no clinical symptoms, only with abnormal biochemical index levels. The main concomitant symptoms of DILI were loss of appetite (110 case times), fatigue (86 case times), nausea (72 case times) and oil – aversion (44 case times). A total of 185 cases (83.33%) of DILI induced by antituberculosis drugs occurred within 60 d after the administration. The severity classifications of DILI induced by antituberculosis drugs in 222 patients were Grade 1 (139 cases, 62.61%), Grade 2 (35 cases, 15.77%), Grade 3 (27 cases, 12.16%), Grade 4 (20 cases, 9.01%) and Grade 5 (one case, 0.45%). Among 222 patients, 201 cases (90.54%) were improved, while 21 cases (9.46%) were unrecovered. The results of influence factors of prognosis analysis showed that the unrecovered rate of acute liver failure induced by antituberculosis drugs was 57.14%, which was significantly higher than 38.01% of mild – moderate – severe DILI ($P < 0.001$). The histories of liver disease, smoking and alcohol abuse were all factors of poor prognosis in patients with DILI induced by antituberculosis drugs ($P < 0.05$). The albumin in the improved patients was (33.70 ± 5.84) g/L, which was significantly higher than (27.81 ± 6.55) g/L of the albumin in the unrecovered patients ($P < 0.05$). Serum alanine aminotransferase (ALT), serum total bile acid (TBA) and total bilirubin (TbIL) had significant influence on the prognosis ($P < 0.05$). **Conclusion** The liver function should be monitored regularly during the use of antituberculosis drugs. The poor prognosis of patients with histories of liver disease, smoking, alcohol abuse, low level of albumin and high levels of ALP, TBA and TbIL after the antituberculosis treatment should to be vigilant.

Key words: antituberculosis drug; drug – induced liver injury; adverse drug reactions; clinical characteristics; prognosis

结核病是由结核分枝杆菌引起的慢性传染性疾病。我国仍是全球结核病高负担国家之一^[1]。由于长疗程和联合用药,抗结核过程中可能会出现各种不同类型的药品不良反应(ADR),其是影响依从性的危险因素^[2]。夏悛悛等^[3]的报道显示,抗结核药引起的ADR发生率为12.62%,其中以肝损害的发生率最高。本研究中探讨了抗结核药致药物性肝损伤(DILI)患者的临床表现、发生时间、严重程度,分析了预后的影响因素,以期了解抗结核药致DILI的临床特点,为抗结核药致DILI的防治提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取湖北省恩施土家族苗族自治州中心医院2014年1月至2021年5月收治的抗结核药致DILI患者231例。纳入标准^[4]:使用抗结核药后血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)不低于3倍正常值上限(ULN)120 U/L和(或)总胆红素(TbIL)不低于2倍ULN $34.2 \mu\text{mol/L}$;天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)和TbIL同时升高,且至少1项不低于2倍ULN。

1.2 方法

使用RUCAM评分系统对纳入的抗结核药致DILI患者进行关联性评价,排除评分低于3分者9例,最终纳入222例。按患者性别、年龄、合并症和既往史、原患疾病、用药情况、临床表现、用药时间、肝损伤严重程度分级和转归情况进行统计,并分析抗结核药致DILI预后的影响因素。

严重程度分级^[4]:1级(轻度DILI);2级(中度DILI);3级(重度DILI);4级(急性肝衰竭);5级(致死)。

抗结核药致DILI的关联性(RUCAM评分):极可能, >8 分;很可能, $6\sim8$ 分;可能, $3\sim5$ 分。

临床分型^[5]:肝细胞损伤型, $R \geq 5$ 分;胆汁淤积型, $R \leq 2$ 分;混合型, $2 < R < 5$ 分。其中, $R(\text{分}) = (\text{ALT}_{\text{实测值}} / \text{ALT}_{\text{ULN}}) / (\text{ALP}_{\text{实测值}} / \text{ALP}_{\text{ULN}})$ 。

治疗预后判定标准:好转,临床症状较入院时改善或消失,肝功能异常指标较治疗前下降;未愈,截至出院前,经停药护肝治疗后,症状、体征和肝功能指标无明显改善或加重。

1.3 统计学处理

采用SPSS 23.0统计学软件分析。满足正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,多组间比较采用秩和检验;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

2.1 一般资料

性别与年龄:222例患者中,男128例,女94例;年龄 $8\sim74$ 岁,平均 (50.51 ± 16.43) 岁。 ≤ 20 岁7例(3.15%), $>20\sim40$ 岁50例(22.52%), $>40\sim60$ 岁102例(45.95%), >60 岁63例(28.38%)。

合并症:慢性乙型病毒性肝炎(HBV)15例,急性戊型病毒性肝炎1例,酒精性肝损害6例,药物性肝硬化1例,中药引起肝损伤1例,脂肪肝10例,淤血性肝硬化合并戊型病毒性肝炎1例;艾滋病2例;恶性肿瘤2例;癫痫3例;肺真菌感染5例;类风湿关节炎3例;银屑病2例;克罗恩病1例;皮炎1例;甲亢5例;糖尿病20例;白蛋白水平低于 35 g/L 135例。

表 1 不同临床分型患者生化指标水平比较

Tab. 1 Comparison of biochemical index levels in patients with different clinical types

肝功能指标	肝细胞损伤型	混合型	胆汁淤积型	H / F 值	P 值
ALT[$M(P_{25}, P_{75})$, U / L]	379.00(216.30, 692.80)	130.00(110.00, 168.00)	29.00(16.00, 54.00)	128.735	0.000
AST[$M(P_{25}, P_{75})$, U / L]	284.00(155.50, 579.00)	125.50(85.50, 213.25)	61.00(40.00, 109.00)	74.665	0.000
ALP[$M(P_{25}, P_{75})$, U / L]	102.00(78.00, 147.00)	146.00(121.00, 197.00)	139.00(110.00, 195.00)	28.992	0.000
TbIL[$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{mol} / \text{L}$]	19.00(11.80, 38.50)	44.65(13.60, 105.20)	63.10(46.70, 110.40)	22.764	0.000
GGT[$M(P_{25}, P_{75})$, U / L]	101.00(62.00, 154.50)	113.50(60.50, 188.50)	105.00(68.00, 174.00)	0.998	0.607
TBA[$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{mol} / \text{L}$]	15.44(7.45, 63.77)	27.35(7.07, 163.61)	67.93(11.65, 163.92)	8.708	0.013
白蛋白($\bar{X} \pm s$, g / L)	34.49 $\pm$ 5.84	30.73 $\pm$ 6.20	30.01 $\pm$ 5.52	12.154	0.000

注:GGT 为 γ -谷氨酰转氨酶,TBA 为血清总胆汁酸。

Note:GGT refers to γ -glutamyltransferase,and TBA refers to serum total bile acid.

既往史:黄疸型肝炎史 1 例,肝炎史 1 例,抗结核药肝损伤史 10 例,抗结核药肝损伤史合并酒精性肝炎 1 例,抗结核药肝损伤史合并戊型病毒性肝炎 1 例。吸烟史 80 例,其中戒烟 6 个月以上 13 例;酗酒史 56 例,其中戒酒 6 个月以上 12 例。复治患者 33 例。

原患疾病:肺结核 135 例(60.81%),结核性脑膜炎 9 例(4.05%),结核性胸膜炎 15 例(6.76%),肠结核 3 例(1.35%),淋巴结结核 7 例(3.15%),结核性腹膜炎 3 例(1.35%),泌尿系统结核 3 例(1.35%),骨结核 1 例(0.45%),结核性心包炎 2 例(0.90%),肺结核并发肺外结核 44 例(19.82%)。其中,耐药结核 3 例。

2.2 RUCAM 评分和临床分型

RUCAM 评分 > 8 分极可能 104 例(46.85%),6 ~ 8 分很可能 96 例(43.24%),3 ~ 5 分可能 22 例(9.91%)。肝细胞损伤型 149 例(67.12%),混合型 38 例(17.12%),胆汁淤积型 35 例(15.77%)。不同临床分型患者生化指标水平见表 1。

2.3 用药情况

抗结核方案:HRZE(H 为异烟肼,R 为利福平,Z 为吡嗪酰胺,E 为乙胺丁醇)致 DILI 155 例(69.82%),其中组合抗结核 17 例(7.66%);HR 6 例(2.70%);其他抗结核方案(根据药物敏感性试验结果及既往用药史制订)53 例(23.87%);抗结核方案不明 8 例(3.60%)。

联合用药情况:六联 3 例,五联 4 例,四联 169 例,三联 20 例,二联 16 例,单药 3 例。致 DILI 的抗结核药中,以含异烟肼,利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇等一线用药为主。详见表 2。

2.4 伴发症状

222 例患者中,48 例(21.62%)无临床症状,仅表现为生化指标水平异常;174 例(78.38%)伴随临床症状,最常见乏力、食欲减退、恶心、厌油等。详见表 3。9 例(4.05%)为药物超敏反应综合征表现。

表 2 222 例药物性肝损伤患者抗结核药使用情况

Tab. 2 Use of antituberculosis drugs in 222 patients with DILI

抗结核药	例次	占比(%)	抗结核药	例次	占比(%)
异烟肼	187	84.23	异烟肼对氨基水杨酸盐	5	2.25
利福平	185	83.33	链霉素	4	1.80
吡嗪酰胺	178	80.18	莫西沙星	3	1.35
乙胺丁醇	173	77.93	对氨基水杨酸	3	1.35
利福喷丁	18	8.11	利福布汀	1	0.45
帕司烟肼	16	7.21	环丝氨酸	1	0.45
左氧氟沙星	16	7.21	丁胺卡那	1	0.45
阿米卡星	7	3.15	结核丸	1	0.45
丙硫异烟胺	5	2.25			

表 3 药物性肝损伤伴其他系统 / 器官损伤及其临床表现
($n = 643$)

Tab. 3 DILI - associated other system / organ injuries and their clinical manifestations ($n = 643$)

系统 / 器官	主要临床表现(例次)	例次	占比(%)
	仅生化指标水平异常	48	7.47
消化系统	食欲减退(110),恶心(72),呕吐(27),腹胀(21), 厌油(44),黄疸(26),腹痛(14),腹泻(2)	316	49.14
全身症状	乏力(86),发热(18)	104	16.17
皮肤及其附件	皮疹(19),瘙痒(21)	40	6.22
神经系统	肝性脑病(1)	1	0.16
血液系统	嗜酸性粒细胞占比升高(68),白细胞减少(41), 血小板减少(21),中性粒细胞减少(4)	134	20.84

2.5 用药时间

DILI 出现最短时间为 1 d,最长为 1 年,中位数为 30 d。15 d 内出现 DILI 的患者最多,185 例(83.33%) DILI 发生于 60 d 内。详见表 4。

表 4 222 例患者药物性肝损伤出现时间分布

Tab. 4 Distribution of onset time of DILI in 222 patients

时间	例数	占比(%)	时间	例数	占比(%)
≤ 15 d	83	37.39	61 ~ 120 d	15	6.76
16 ~ 30 d	69	31.08	≥ 121 d	22	9.91
31 ~ 60 d	33	14.86			

2.6 严重程度分级及转归

1 级和 2 级共 174 例,占 78.38%。经停药和(或)护肝治疗后好转 201 例(90.54%)。抗结核药致轻-中-重度 DILI 201 例,经停药或换药和护肝治疗后未愈 8 例(3.98%);急性肝衰竭 20 例,经停药和护肝治疗未愈 12 例(60.00%);致死 1 例。详见表 5。

表 5 222 例不同分级药物性肝损伤患者的预后情况

Tab. 5 Prognosis of 222 patients with different grades of DILI			
分级	好转(例)	未愈(例)	合计[例(%)]
1 级	137	2	139(62.61)
2 级	32	3	35(15.77)
3 级	24	3	27(12.16)
4 级	8	12	20(9.01)
5 级	0	1	1(0.45)
合计	201	21	222(100.00)

2.7 抗结核药致 DILI 预后影响因素分析

抗结核药致急性肝衰竭患者未愈发生率为 57.14%,显著高于轻-中-重度 DILI 的 38.10%($\chi^2 = 69.355, P < 0.001$);肝病史、吸烟史和酗酒史为抗结核药致 DILI 患者预后不良的危险因素($P < 0.05$);好转组与未愈组白蛋白水平有显著差异($P < 0.05$);ALP, TBA, TBil 越高,预后越差。详见表 6。

表 6 222 例药物性肝损伤患者预后影响因素分析

Tab. 6 Influence factors of prognosis in 222 patients with DILI				
影响因素	好转组(n=201)	未愈组(n=21)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
严重程度	轻-中-重度 DILI			
[例(%)]	肝衰竭		48.155	0.000
	死亡			
男性[例(%)]	112(55.72)	16(76.19)	3.263	0.103
年龄>60 岁[例(%)]	56(27.86)	7(33.33)	0.28	0.597
合并症[例(%)]	心血管疾病		1.130	0.341
	糖尿病		0.114	0.667
服药时间>30 d[例(%)]	61(30.35)	9(42.86)	1.378	0.240
既往史[例(%)]	肝病史		8.801	0.006
	吸烟史		6.734	0.009
	酗酒史		11.561	0.001
	复治		0.321	0.527
	白蛋白		4.346	0.000
	($\bar{X} \pm s, g/L$)			
民族[例(%)]	汉族			
	土家族		3.476	0.069
	其他			
ALT[$M(P_{25}, P_{75}), U/L$]	225.00(131.00, 401.50)	547.00(102.5, 869.50)	-1.901	0.057
AST[$M(P_{25}, P_{75}), U/L$]	215.00(104.00, 360.00)	331.00(96.00, 865.00)	-1.528	0.126
ALP[$M(P_{25}, P_{75}), U/L$]	113.00(86.50, 157.5)	159.00(140.50, 204.50)	-3.565	0.000
GGT[$M(P_{25}, P_{75}), U/L$]	106.00(63.00, 161.50)	80.00(57.00, 147.00)	-1.293	0.196
TBA[$M(P_{25}, P_{75}), \mu mol/L$]	15.44(7.06, 73.75)	146.12(95.62, 195.56)	-5.202	0.000
TBil[$M(P_{25}, P_{75}), \mu mol/L$]	21.40(12.10, 51.60)	227.90(84.80, 375.60)	-6.150	0.000

3 讨论

3.1 抗结核药对肝的损害

抗结核治疗往往需要长疗程和多药联用,故 DILI 在抗结核治疗过程中非常普遍。老年人,酗酒,肝炎病毒感染或合并其他慢性肝病,营养不良,结核病复治,心功能不全和糖尿病患者中抗结核药致 DILI 发生率较高^[6]。抗结核药物中,异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸、利福布汀、利福喷丁等致 DILI 的发生率较高^[4]。抗结核药致急性肝衰竭患者未愈发生率为 57.14%,显著高于轻-中-重度 DILI 的 38.10%($\chi^2 = 69.355, P < 0.001$)。SUN 等^[7]报道,抗结核药致严重肝损伤患者痰涂片或培养转阴率显著低于轻-中度肺损伤患者,抗结核药致 DILI 不仅影响抗结核治疗方案和进程,还影响患者的生命安全。

3.2 性别、年龄的影响

本研究中抗结核药致 DILI 男性是女性患者的 1.36 倍(128/94),与李凌未等^[8]的报道结果一致,可能与结核患病率男性(64.39%)高于女性(44.51%)^[9]有关。其中,>40~60 岁患者占比最高(45.95%),其次为>60 岁(28.38%),可能与 45~65 岁人群结核发病数最多有关^[9]。

3.3 发生时间和临床表现

185 例(83.33%)抗结核药致肝损害发生于 60 d 内,与文献^[9]报道一致。可能与治疗开始前 2 个月为治疗强化期联合使用抗结核药品种较多有关。抗结核药致 DILI 临床表现各异且无特异性,可表现为无症状一过性转氨酶升高,也可出现肝衰竭。48 例(21.62%)无临床症状仅表现为生化指标水平异常。WU 等^[10]的研究表明,开始用药 2 个月内定期监测肝功能和出现不可耐受症状及时检测肝功能可有效发现无症状肝损伤,降低住院率,提高抗结核治疗依从性。提示为及时发现抗结核药致无伴随症状肝损伤,抗结核治疗期间特别是用药后 60 d 内需定期监测肝功能。174 例(78.38%)伴随临床症状,最常见乏力、食欲减退、恶心、厌油等。周林等^[11]发现,抗结核药致 DILI 伴随的消化系统症状与 ALT 和 TBil 异常有显著相关性。因此,抗结核治疗过程中需监测抗结核药所致肝损害伴随临床表现,特别是消化系统症状,应及时检查肝功能。抗结核药致 DILI 以肝细胞损伤型多见,混合型和胆汁淤积型次之,与文献^[12]报道一致。

3.4 抗结核药致 DILI 预后相关因素分析

本研究中发现,肝病史、吸烟和酗酒史为抗结核药致 DILI 预后不良的危险因素($P < 0.05$),好转组和未愈组白蛋白水平有显著差异($P < 0.05$)。本研究中慢性 HBV 携带、戊型病毒性肝炎、肝硬化、酒精性肝炎、药物性肝损伤史、脂肪肝等肝病史为发生抗结核药致 DILI 预

后不良的危险因素。陈建等^[13]的研究发现,慢性HBV携带,戊型病毒性肝炎和肝硬化是抗结核药致肝衰竭的相关危险因素。肝脏是多数药物解毒及代谢的主要器官。患者既往存在其他病毒性肝病史、脂肪肝和HBV携带,其肝脏自身存在损伤,导致肝脏血流灌注不足,肝药酶活性下降,会造成药物清除率降低,肝脏药物浓度增加,对肝脏造成毒性,导致抗结核药所致肝损伤预后不良。酒精可诱发肝硬化,导致患者肝功能异常,不利于药物的吸收及毒素的清除等^[14]。酗酒不仅可致酒精性肝损害,也可影响抗结核药的代谢引起的肝损伤及其预后不良。吸烟可致慢性肝脏炎症,造成肝功能异常^[15]。DEVARBHAVI等^[16]发现,血清低白蛋白为抗结核药致肝损伤死亡和肝衰竭的危险因素。血清白蛋白水平降低,药物与白蛋白结合数量降低,导致游离药物增加,药物毒性增加。此外,肝脏可合成白蛋白,一旦出现低蛋白血症表明肝脏合成功能受损,可能预后较差。抗结核药致DILI患者的ALP,TBA,TBIL水平越高,预后越差。与刘丽娜等^[17]报道的血清TBIL,TBA,ALP等为可独立预测DILI预后的指标结果一致。因此,用药前仔细询问患者有无肝病史、酗酒史和吸烟史,定期监测肝功能,以减少抗结核药致DILI不良预后的发生。

3.5 建议

用药前询问患者相关既往史,控制相关合并症。肺结核合并HBV-DNA阳性患者临床发生DILI的概率较高^[18],联合抗病毒药可降低抗结核药对肝功能的影响^[19-20]。在治疗过程中,对无症状者定期监测,有症状者及时检测肝功能,特别是用药后60 d内。有高危因素者应每周或每2周检查1次,无高危因素者每月监测1次^[4]。警惕有肝病史、吸烟史、酗酒史、低白蛋白水平和接受抗结核治疗后ALP,TBA,TBIL水平升高患者预后不良。

参考文献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2018[EB/OL]. [2021-08-01]. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf>.
- [2] 金 韬,吴红辉,王 仪. 患者对抗结核板式组合药物治疗的依从性及其影响因素[J]. 职业与健康,2015,31(2):263-365.
- [3] 夏惜惜,詹思延. 国内抗结核药物不良反应发生率的综合分析[J]. 中华结核和呼吸杂志,2007,30(6):419-423.
- [4] 中华医学会结核病学分会. 抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2019,42(5):343-356.
- [5] CHALASANI NP, HAYASHI PH, BONKOVSKY HL, et al. ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of

- Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury[J]. Am J Gastroenterol, 2014,109(7):950-966.
- [6] 李永红,李红恩,雷世鑫,等. 抗结核药致中国人群药物性肝损伤危险因素的Meta分析[J]. 中国抗生素杂志,2021,46(6):628-632.
- [7] SUN Q, ZHANG Q, GU J, et al. Prevalence, risk factors, management, and treatment outcomes of first-line antituberculous drug-induced liver injury: a prospective cohort study. Pharmacoeconomics and Drug Safety [J]. Pharmacoeconomics and Drug Safety, 2016,25(8):908-917.
- [8] 李凌未,马凌飞,李胜前. 412例抗结核药物导致肝损伤的临床评价分析[J]. 药物流行病学杂志,2016,25(12):773-776.
- [9] 王晓君,李月华,易凤莲,等. 1990-2017年中国结核病流行与控制情况[J]. 中华流行病学杂志,2020,41(6):856-860.
- [10] WU SS, XIA YY, LV XZ, et al. Effect of scheduled monitoring of liver function during anti-Tuberculosis treatment in a retrospective cohort in China [J]. BMC Public Health, 2012, 19(12):454.
- [11] 周 林,王 倪,刘二勇,等. 5 981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):256-259.
- [12] 徐丽红,张 蕾,陈卫刚,等. 急性药物性肝损伤临床特点及预后分析[J]. 实用医学杂志,2013,29(22):3668-3671.
- [13] 陈 建,张春兰,刘新华,等. 抗结核药致肝衰竭的危险因素分析[J]. 中华生物医学工程杂志,2016,22(6):496-501.
- [14] 毛佳斌,孙培英,徐金田. 初治肺结核患者药物性肝损伤的危险因素分析及对策[J]. 中华全科医学,2016,14(11):1867-1869.
- [15] 朱薇珊,张 斌. 抗结核药物治疗所致肝损伤的危险因素及其治疗转归分析[J]. 中国防痨杂志,2015,37(2):167-172.
- [16] DEVARBHAVI H, SINGH R, PATIL M, et al. Outcome and determinants of mortality in 269 patients with combination anti-tuberculosis drug-induced liver injury [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013,28(1):161-167.
- [17] 刘丽娜,赵建学,陆玮婷,等. 138例药物性肝损伤患者影响预后的因素分析[J]. 实用肝脏病杂志,2015,18(2):160-163.
- [18] 陶 磊,陈 庆,祝建峰. 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[J]. 中国药业,2020,29(16):70-72.
- [19] 汪 洁,张秀华,钟 辉,等. 恩替卡韦联合标准抗结核方案治疗初治肺结核合并HBV携带者的临床研究[J]. 肝脏,2019,24(6):697-699.
- [20] 惠石生,陈立章,李战战. 拉米夫定对肺结核合并慢性乙型肝炎患者抗结核治疗肝损伤干预作用的Meta分析[J]. 中南大学学报(医学版),2015,40(8):912-920.

(收稿日期:2021-12-16;修回日期:2022-04-16)