

中图分类号: R969; R978.3

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2025)07-0129-03

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.07.029



利福平在肝病治疗中的应用进展*

左 新, 杨天文, 徐 芸[△]

(重庆市第六人民医院, 重庆 400060)

摘要:目的 为利福平在肝病治疗中的临床应用提供参考。方法 采用计算机检索 Web of Science, PubMed, Medline, Embase, The Cochrane Library 等数据库中 2000 年 1 月至 2024 年 10 月利福平治疗肝病的相关文献, 分析利福平在不同肝病治疗中的作用机制, 总结其临床应用的安全性及有效性。结果与结论 利福平长期使用具有肝毒性, 但其能通过尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1、细胞色素 P450(CYP450)酶、CYP3A4 等多种介质诱导胆汁酸排泄, 改善慢性肝病的瘙痒、黄疸等问题, 短时间用于慢性肝病是安全且有效的。

关键词: 利福平; 肝病; 胆汁酸; 临床应用

Application Progress on Rifampicin in the Treatment of Liver Disease

ZUO Xin, YANG Tianwen, XU Yun

(The Sixth People's Hospital of Chongqing, Chongqing, China 400060)

Abstract: Objective To provide a reference for the clinical application of rifampicin in the treatment of liver disease. **Methods** Relevant literature in databases such as Web of Science, PubMed, Medline, Embase, The Cochrane Library were searched from January 2000 to October 2024. The mechanism of rifampicin in the treatment of different liver diseases was analyzed, and the safety and efficacy of its clinical application were summarized. **Results and Conclusion** Long-term use of rifampicin has hepatotoxicity, but it can induce bile acid excretion through various mediators such as uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1, cytochrome P450 (CYP450) enzyme, CYP3A4, etc., and it can improve itching, jaundice and other problems in chronic liver disease. Short-term use of rifampicin in chronic liver disease is safe and effective.

Key words: rifampicin; liver diseases; bile acid; clinical application

利福平是利福霉素类抗菌药物, 通过抑制细菌 DNA 依赖的 RNA 聚合酶而对多种细菌有活性^[1-2]。目前, 利福平仍是治疗结核病和非典型分枝杆菌感染的常用药物。由于利福平在抗结核治疗中会出现一定程度的肝功能损害, 故在其他疾病中的应用有限。但有研究发现, 利福平作为 Pregnane X(PXR)激动剂, 可促进葡萄糖醛酸化而改善胆汁酸代谢^[3], 故近年来在慢性肝病中的应用逐渐增多。本研究中采用计算机检索了 Web of Science, PubMed, Medline, Embase, The Cochrane Library 等数据库中 2000 年 1 月至 2024 年 10 月利福平治疗肝病的相关文献, 分析了利福平在治疗不同肝病中的作用机制, 并总结其临床应用的安全性及有效性。

现报道如下。

1 原发性胆汁性胆管炎(PBC)

PBC 是一种自身免疫性胆汁淤积性肝病, 其特征为显著的胆管损害、慢性胆汁淤积, 最终发展为肝硬化甚至肝功能衰竭^[4-5]。其中 60%~70% 的患者有瘙痒不适, 可导致疲劳、睡眠障碍甚至抑郁及自杀倾向, 严重影响其生活质量^[6]。在胆汁淤积环境中, 胆汁酸可作为致痒原, 通过肠肝循环导致瘙痒。溶血磷脂酸(LPA)与瘙痒有关, 大部分溶血磷脂酸由自分泌运动因子(ATX)形成, 血清 ATX 活性与胆汁淤积患者的瘙痒强度相关。利福平被推荐作为胆汁淤积性肝病继发性瘙痒症的二线治疗方案, 其减轻瘙痒的作用被认为是通过诱导生

*基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目面上项目[2022MSXM130]; 重庆市教育委员会科学技术研究项目[KJQN202402819]。

第一作者: 左新, 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向为自身免疫性肝病的诊治, (电子信箱)377364578@qq.com。

[△]通信作者: 徐芸, 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为自身免疫性肝病的诊治, (电子信箱)291399389@qq.com。

matitis, 2020, 82(4): 250-252.
[12] LEE HY, CHOU D, PANG SM, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: analysis of cases managed in a tertiary hospital in Singapore[J]. Int J Dermatol, 2010, 49(5): 507-512.
[13] 中国医师协会皮肤科医师分会自身免疫性疾病亚专业委员会. 糖皮质激素治疗免疫相关性皮肤病专家共识[J]. 中国临床免疫和变态反应杂志, 2018, 12(1): 1-7.

[14] 唐 彪, 柯国林, 吴 辰, 等. 急性泛发性发疹性脓疱病 60 例临床分析[J]. 湘南学院学报(医学版), 2021, 23(1): 52-54.
[15] VALLEJO-YAGÜE E, MARTINEZ-DE LA TORRE A, Mo-hamad OS, et al. Drug Triggers and Clinic of Acute Generalized Exanthematous Pustulosis (AGEP): A Literature Case Series of 297 Patients[J]. J Clin Med, 2022, 11(2): 397.
(收稿日期: 2024-01-29; 修回日期: 2024-09-16)

物转化来介导肝脏和肠道中的酶和转运蛋白,在转录水平上下调人肝源性细胞系中ATX的表达,改变潜在瘙痒原的代谢和排泄^[7]。此外,作为一种抗菌药物,肠道的微生物组也可能被利福平改变,从而改变胆汁盐和瘙痒原的代谢、吸收。

2 持续性肝细胞分泌衰竭(PHSF)

PHSF是由于药物、毒素、感染或一过性胆道梗阻后引起的严重肝细胞胆汁淤积,是一种罕见但危及生命的并发症^[8]。VAN DIJK等^[8]的研究中纳入13例PHSF患者,均接受利福平1~10周(每日300 mg)治疗,结果发现10例患者的胆红素水平基本降至正常;另外,采用逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)法检测人肝细胞和肠细胞在10 μmol/L利福平作用下生物转化和分泌相关基因的表达水平,证明了利福平在人类肝脏和肠道细胞系中以PXR依赖的方式诱导有机溶质转运蛋白α/β(OSTα/β),OSTα/β的上调将影响异质二聚体的运输活性,并有助于从肝细胞中清除胆汁淤积毒素。利福平还能下调胆固醇-7α-羟化酶1(CYP7A1)的表达,从而减少胆盐的重新合成,提示在严重情况下,利福平可能是PHSF的有效治疗选择。SHI等^[9]亦发现利福平可改善多数PHSF患者的高胆红素血症。OZTURK等^[10]也提出,在与严重高胆红素血症相关的疾病中,利福平治疗比血浆置换和类固醇治疗更有效。但在胆汁淤积情况下,延长利福平治疗4~12周与肝毒性相关,而对于慢性胆汁淤积患者,治疗时间短于2周可能是安全的^[11]。提示在以PHSF为代表的胆汁淤积性肝病中,短时间使用利福平可有效降低胆红素,缩短病程。但需要注意的是,若氨基转移酶明显升高时,应权衡利福平的肝毒性,避免使用或及时停用。

3 遗传代谢性肝病

3.1 Gilbert综合征

Gilbert综合征是以非结合胆红素升高为主的良性遗传性疾病,起病机制为尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶1A1(*UGT1A1*)基因突变所致酶活性下降,使胆红素葡萄糖醛酸化过程发生障碍,从而导致非结合胆红素水平升高^[12]。多数患者无症状,但部分可表现为无痛、非瘙痒性黄疸或在体检中偶然发现胆红素升高而氨基转移酶正常,劳累、睡眠不足、酒精等可加重黄疸发作^[13]。治疗上,目前认为口服苯巴比妥可提高肝细胞内UGT活性,使血中非结合胆红素减少。

利福平可诱导细胞色素P450(CYP450)酶同工酶,并在细胞水平上竞争肝脏的排泄途径。MURTHY等^[14]通过对Gilbert综合征患者及正常健康人群进行“利福平测试”(即在基线和给予900 mg利福平后2,4,6 h时测量胆红素)发现,Gilbert综合征患者在空腹及进食后

服用利福平可升高总胆红素水平,提示利福平试验可能是一种相对快速和简单确认Gilbert综合征存在的替代方法。另外,利福平在肝细胞培养和体内均诱导*UGT1A1*,显著升高*UGT1A1*和CYP3A4 mRNA水平,通过上调多药耐药相关蛋白2(MRP2)而更有效地排泄胆汁酸。ELLIS等^[15]报告了2例罕见的Gilbert综合征合并严重的非结合高胆红素血症患者,通过长期服用利福平,其胆红素水平从200 μmol/L降至60~90 μmol/L,提示利福平在治疗Gilbert综合征中可能获益。

3.2 进行性家族性肝内胆汁淤积症1型(PFIC-1)和良性复发性肝内胆汁淤积症1型(BRIC-1)

PFIC-1和BRIC-1是罕见的常染色体隐性遗传病,其特征为血清γ-谷氨酰转移酶(GGT)不高,但可出现黄疸和瘙痒,这两类疾病均由*ATP8B1*基因突变引起^[16]。研究显示,利福平是治疗BRIC-1和PFIC-1患者胆汁淤积的有效方法,口服利福平[10 mg/(kg·d)或300 mg/d]1~7周发现患者的胆红素水平显著下降,其治疗机制为利福平激活PXR受体调控的CYP3A4转录,增强MRP2表达及激活*UGT1A1*和CYP3A4,从而降低胆汁酸水平,减轻黄疸、瘙痒等症状^[17-18]。因此,利福平可作为PFIC-1和BRIC-1的其中1种临床治疗方法。

4 妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)

ICP是一种可能导致不良胎儿结局的妊娠特异性肝病,包括早产、羊水胎粪污染和死胎^[19],其特点为孕妇瘙痒与氨基转移酶及血清胆汁酸水平升高。熊去氧胆酸(UDCA)是治疗ICP的主要药物,能取代疏水性有毒胆汁酸,增强其排泄,并减少肝脏损伤,已被证明可改善瘙痒和血清生物化学^[20],但临床发现部分ICP患者对UDCA的应答欠佳。而利福平作为CYP450诱导剂,能增强胆汁酸的解毒能力和胆汁酸的流出,并改善瘙痒,其协同UDCA可改善ICP患者的胆汁淤积状态。GEENES等^[21]首次报道了UDCA联合利福平治疗ICP的效果,加用利福平300~1 200 mg/d后,54%的女性患者的血清胆汁酸有所改善,38%的女性患者的血清胆汁酸降幅大于50%,且未见明显不良反应,提示UDCA和利福平在难治性ICP中具有互补作用,这一观点在近年来发表的回顾性研究及病例报道中均得到了证实^[22-24]。安全性方面,利福平曾被用于孕妇结核病的治疗,且在目前研究中未观察到利福平致畸、流产、早产等不良反应。

5 结语

近年来对利福平作用机制的深入研究发现,其能通过*UGT1A1*,CYP450,CYP3A4等多种介质诱导胆汁酸排泄,改善慢性肝病的瘙痒、黄疸等问题。由于利福

平在抗结核治疗中易出现肝毒性,故大部分医师在非结核性疾病中使用利福平较谨慎。经研究发现,在慢性肝病中短时间使用利福平是安全的。希望未来能通过检测患者相关药物代谢酶基因多态性等精准预测利福平在慢性肝病患者体内的代谢特点,进而制订更个体化的用药剂量和给药间隔,提高药物疗效的同时,最大限度地降低不良反应的发生风险。利福平在肝病中的应用指征仍待高质量的临床研究进一步探索。

参考文献

- [1] GANDHARE NV, PATHAN NB, ANSARI NH, et al. Investigation of mechanistic interactions between Rifampicin and bovine serum albumin in the presence of different surfactants[J]. *Journal of Dispersion Science and Technology*, 2023, 44(6): 1075 – 1084.
- [2] AMOROS J, FATTAR N, BUYASSE M, et al. Reassessment of the genetic basis of natural rifampin resistance in the genus *Rickettsia*[J]. *Microbiology Open*, 2024, 13(4): e1431.
- [3] KRIEGERMEIER A, GREEN R. Pediatric Cholestatic Liver Disease: Review of Bile Acid Metabolism and Discussion of Current and Emerging Therapies[J]. *Frontiers in Medicine*, 2020, 7: 149.
- [4] XU H, YANNY B. Primary Biliary Cholangitis: A Review[J]. *Gene Expression The Journal of Liver Research*, 2022, 21(2): 45 – 50.
- [5] SMITH A, GILES B, ASPINALL RJ. Primary biliary cholangitis: advances in understanding and management [J]. *British Journal of Hospital Medicine*, 2022, 83(3): 1 – 9.
- [6] TRIVEDI HD, LIZAOLA B, TAPPER EB, et al. Management of Pruritus in Primary Biliary Cholangitis: A Narrative Review[J]. *American Journal of Medicine*, 2017, 130(6): 744. e1 – 744. e7.
- [7] TRIVELLA J, LEVY C. Safety considerations for the management of cholestatic itch [J]. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2021, 20(8): 915 – 924.
- [8] VAN DIJK R, KREMER AE, SMIT W, et al. Characterization and treatment of persistent hepatocellular secretory failure[J]. *Liver International*, 2015, 35(4): 1478 – 1488.
- [9] SHI MX, SHENG L, LIAN M, et al. Efficacy and safety of rifampicin in patients with persistent hepatocellular secretory failure[J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2021, 36(11): 3233 – 3238.
- [10] OZTURK K, DEMIRCI H, SAKIN YS, et al. Efficiency of rifampicin in emergency treatment of severe hyperbilirubinemia: report of two cases and review of literature [J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2015, 78(2): 256 – 258.
- [11] KHURANA S, SINGH P. Rifampin is safe for treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta – analysis of prospective randomized – controlled trials [J]. *Liver International*, 2006, 26(8): 943 – 948.
- [12] SOOD V, LAL BB, SHARMA S, et al. Gilbert's Syndrome in Children with Unconjugated Hyperbilirubinemia: An Analysis of 170 Cases [J]. *The Indian Journal of Pediatrics*, 2021, 88(2): 154 – 157.
- [13] KING D, ARMSTRONG MJ. Overview of Gilbert's syndrome[J]. *Drug and Therapeutics Bulletin*, 2019, 57(2): 27 – 31.
- [14] MURTHY GD, BYRON D, SHOEMAKER D, et al. The utility of rifampin in diagnosing Gilbert's syndrome [J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2001, 96(4): 1150 – 1154.
- [15] ELLIS E, WAGNER M, LAMMERT F, et al. Successful treatment of severe unconjugated hyperbilirubinemia via induction of UGT1A1 by rifampicin [J]. *Journal of Hepatology*, 2006, 44(1): 243 – 245.
- [16] STAPELBROEK JM, VON ERPECUM KJ, KLOMP LWJ, et al. Liver disease associated with canalicular transport defects: current and future therapies[J]. *Journal of Hepatology*, 2010, 52(2): 258 – 271.
- [17] HUANG Y, LUO EP, LI M, et al. Two novel ATP8B1 mutations involved in progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 that is ameliorated by rifampicin: A case report [J]. *Journal of Digestive Diseases*, 2022, 23(2): 124 – 129.
- [18] MIZUOCHI T, KIMURA A, TANAKA A, et al. Characterization of urinary bile acids in a pediatric BRIC – 1 patient: effect of rifampicin treatment[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2012, 413(15 / 16): 1301 – 1304.
- [19] AYDIN GA, OZGEN G, GORUKMEZ O. The role of genetic mutations in intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2020, 59(5): 706 – 710.
- [20] SAAD A, PACHECO L, CHAPPELL L, et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Toward Improving Perinatal Outcome[J]. *Reproductive Sciences*, 2022, 29(11): 3100 – 3105.
- [21] GEENES V, CHAMBERS J, KHURANA R, et al. Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2015, 189: 59 – 63.
- [22] LIU J, MURRAY AM, MANKUS EB, et al. Adjuvant Use of Rifampin for Refractory Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy[J]. *Obstetrics and Gynecology*, 2018, 132(3): 678 – 681.
- [23] KULSHRESTHA V, NARANG S, SHALIMAR, et al. Rifampicin as an Adjunct to Ursodeoxycholic Acid for Treating Severe Refractory Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in a Patient with Elevated Bilirubin [J]. *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 2021, 71(2): 188 – 190.
- [24] KUMARI A, KUMAR A, KUMAR M, et al. Feto – Maternal Effects of Adding Rifampicin to Ursodeoxycholic Acid in the Treatment of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy[J]. *Cureus*, 2022, 14(12): e32509.

(收稿日期: 2024 – 11 – 21; 修回日期: 2025 – 01 – 11)