

· 短篇论著 ·

初治结核病患者抗结核治疗致肝损伤 169 例临床分析

刘建锋 雷建平 邓群 徐小花 徐华

结核病治疗疗程长,且多种药物联合应用,容易出现药物性肝损伤。药物性肝损伤是抗结核药物所致的常见不良反应之一,常迫使患者停用抗结核药并开始护肝治疗,导致不规则抗结核治疗,影响抗结核治疗效果。笔者分析初治肺结核患者治疗过程中出现药物性肝损伤的临床特点及发病规律,对初治结核病患者开始治疗前的前瞻性分析提供参考。

资料和方法

一、临床资料

我院 2011 年 4 月至 2012 年 12 月住院治疗的 1776 例初治结核病患者,对出现抗结核药物所致药物性肝损伤患者 169 例(发生率 9.52%)的临床资料进行统计分析。

二、研究方法

采用回顾性调查分析的方法,查阅住院病历,记录患者一般情况、病史、临床表现、临床检验结果等。

三、诊断标准^[1]

(1)患者有口服肝损伤药物病史,用药前肝功能正常,用药 1~8 周后出现消化道症状、体征或黄疸及过敏表现,检查肝功能异常。血清生化检测显示:血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)>2 倍正常上限(upper limits of normal, ULN)或结合胆红素(DBIL)>2 倍 ULN;血清天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)和总胆红素(TBIL)同时升高,且至少一项>2 倍 ULN^[2]。(2)有肝病或乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性者,用药前无症状,肝功能正常。(3)停药后症状好转,部分患者服用同一药物后再次出现肝脏损伤。(4)排除脂肪肝、酒精性肝炎。

四、统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件,计量数据用“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,比较用 t 检验,计数资料比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、药物性肝损伤发生率与患者性别、年龄的关系

1776 例初治结核病患者中,男 1033 例,发生药物性肝损伤者 98 例,发生率 9.49%;女 743 例,发生药物性肝损伤者 71 例,发生率 9.56%,两者比较差异无统计学意义($\chi^2 =$

0.0003, $P > 0.05$)。药物性肝损伤发生率与患者的年龄相关,65~岁组患者药物性肝损伤发生率与其他两组比较差异有统计学意义(χ^2 值分别为 8.21 和 7.71, P 值均 < 0.05) (表 1)。

表 1 药物性肝损伤发生率与年龄的关系

年龄组(岁)	例数	药物性肝损伤例数	发生率(%)
<18	397	25	6.30
18~	856	61	7.13
65~	523	83	15.87

注 <18 岁与 18~岁组的肝损伤发生率比较, $\chi^2 = 0.0002$, $P > 0.05$; ≤18 岁组与 65~岁组的肝损伤发生率比较, $\chi^2 = 8.21$, $P < 0.05$; 18~岁组与 65~岁组的肝损伤发生率比较, $\chi^2 = 7.71$, $P < 0.05$

二、药物性肝损伤发生率与患者是否合并乙型肝炎病毒感染、是否酗酒及血清白蛋白水平的关系

367 例 HBsAg 阳性患者,117 例有酗酒史患者、385 例血清白蛋白<28 g/L 的患者与 HbsAg 阴性患者、无酗酒史、血清白蛋白≥28 g/L 患者药物性肝损伤发生率比较差异有统计学意义(χ^2 值分别为 110.11、90.13、122.17, P 值均 < 0.05) (表 2)。

三、药物性肝损伤发生率与就诊时间、发热、服药时间及过敏反应之间的关系

患者发病后 1 个月以上开始治疗较发病 1 个月内即开始治疗的患者药物性肝损伤发生率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 12.17$, $P < 0.05$);患者发病后出现发热者与未出现发热者的药物性肝损伤比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 9.27$, $P < 0.05$);患者服药后出现过敏反应者与未出现过敏反应者药物性肝损伤发生率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 92.17$, $P < 0.05$) (表 3)。

四、不同服药时间发生药物性肝损伤的比较

患者服药 2~8 周发生肝损伤的患者最多,其构成为 52.07%,其次为服药≤2 周内的患者,服药≥8 周才发生药物性肝损伤者只占 14.79%,三者间比较差异有统计学意义(P 值均 < 0.05) (表 4)。

五、不同结核病类型发生药物性肝损伤比较

经不同类型结核病患者药物性肝损伤发生率的两两比较,结核性脑膜炎和血行播散性肺结核患者药物性肝损伤发生率(分别为 36.84% 和 34.78%)高于其他类型结核病患者;除结核性脑膜炎和血行播散性肺结核患者外,其余类型患者药物性肝损伤发生率间差异无统计学意义(表 5)。

表 2 药物性肝损伤发生率与 HbsAg、酗酒、血清白蛋白水平的关系

项目	例数	药物性肝损伤例数	发生率(%)	χ^2 值	P 值
HbsAg				110.11	<0.05
阳性	367	112	30.52		
阴性	1409	57	4.05		
酗酒史				90.13	<0.05
有	117	51	43.59		
无	1659	118	7.11		
血清白蛋白(g/L)				122.17	<0.05
<28	385	123	31.95		
≥28	1391	46	3.31		

表 3 药物性肝损伤发生率与就诊时间、发热及过敏反应之间的关系

项目	例数	药物性肝损伤例数	发生率(%)	χ^2 值	P 值
发病后开始治疗时间				12.17	<0.05
1 个月内	786	38	4.83		
>1 个月	990	131	13.23		
发热				9.27	<0.05
有	983	57	5.80		
无	793	112	14.12		
过敏反应				92.17	<0.05
有	182	53	29.12		
无	1594	116	7.28		

表 4 169 例患者不同服药时间发生药物性肝损伤比较

服药时间	药物性肝损伤例数	构成比(%)	χ^2 值	P 值
≤2 周	56	33.14	37.16 ^a	<0.05
2~周	88	52.07	81.71 ^b	<0.05
≥8 周	25	14.79	61.01 ^c	<0.05

注 ^a:服药≤2 周与服药 2~周比较;^b:服药 2~周与服药≥8 周比较;^c:服药≤2 周与服药≥8 周比较

表 5 169 例药物性肝损伤发生率与结核病类型的关系

类型	例数	药物性肝损伤例数	发生率(%)
结核性脑膜炎	38	14	36.84
血行播散性肺结核	23	8	34.78
原发性肺结核	11	2	18.18
腹腔结核	372	61	16.40
单纯淋巴结结核	68	5	7.35
结核性胸膜炎	408	28	6.86
继发性肺结核	856	51	5.96

注 原发性肺结核与继发性肺结核间比较: $\chi^2=2.828, P>0.05$;原发性肺结核与血行播散性肺结核间比较: $\chi^2=0.988, P>0.05$;原发性肺结核与结核性脑膜炎间比较: $\chi^2=1.351, P>0.05$;腹腔结核与血行播散性肺结核间比较: $\chi^2=5.078, P<0.05$

六、169 例药物性肝损伤患者合并其他疾病的情况
脑血管病(高血压病、陈旧性脑梗塞、房颤等)25 例,糖

尿病 22 例,精神分裂症 2 例,癫痫病 3 例,恶性肿瘤 3 例,甲状腺疾病(亢进或低下)5 例,类风湿关节炎 12 例,慢性阻塞性肺疾病 33 例。

七、治疗与转归

出现药物性肝损伤后立即停用抗结核药物或停用部分肝损伤较大的药物。要求患者卧床休息,进食清淡的饮食,补充维生素。根据患者病情,酌情选用还原性谷胱甘肽、异甘草酸镁、复方甘草酸苷制剂或糖皮质激素及利胆药物等对症治疗。经积极治疗,169 例发生药物性肝损伤的初治结核病患者中 116 例保肝治疗 1 个月内,肝功能即恢复到允许再次开始抗结核药治疗(血清生化检测显示:ALT<2 倍 ULN 及 DBIL<2 倍 ULN),38 例保肝治疗 1 个月以上肝功能恢复到允许再次开始抗结核治疗,继续抗结核治疗,取得满意疗效;反复迁延,多次出现肝功能异常而停止抗结核治疗者 5 例;出现重症药物性肝损伤患者 10 例,其中 2 例转外院进行血液净化-人工肝支持治疗系统治疗。

讨 论

抗结核药物性肝损伤是指在抗结核药物使用过程中,由于药物或其代谢产物引起的肝细胞毒性损伤或肝脏对药物及其代谢产物的超敏反应所致的病理过程^[2]。抗结核药物性肝损伤危险因素非常复杂^[3],有学者将药物性肝损伤分为中毒性肝损伤和变态反应性肝损伤^[3-4],但抗结核药物导致肝损伤的机制到现在还是无法很准确、清晰地加以解释^[5]。有文献报道多药联合高效抗结核治疗至药物性肝损伤的发生率高达 17.2%~25.0%^[6],本回顾性研究分析发现初治

结核病患者抗结核治疗,药物性肝损伤发生率为 9.52%,低于文献报道,考虑与患者及医生在开始抗结核治疗都比较重视,治疗较为规范,检查及时等相关,但发生率仍较高,高于李润泽^[7]报道的 8.13% 的发生率。医生及患者均应高度重视,治疗过程中互相配合,积极沟通,降低药物性肝损伤的发生率。

本组对 1776 例初治结核病患者抗结核治疗后,出现药物性肝损伤的 169 例患者进行回顾性分析。发现抗结核药所致药物性肝损伤的发生与患者性别无明显相关性;HbsAg 阳性者抗结核治疗后出现药物性肝损伤的发生率较阴性者明显升高;药物性肝损伤患者的年龄分析发现 18 岁以下及 65 岁以上者出现药物性肝损伤的概率高于中间年龄段的患者。有文献报道抗结核药物所致药物性肝损伤最常发生在服用抗结核药物 3 个月内,分别在 1~2 周和 2 个月左右出现高峰^[8]。本研究发现患者多在服药 2~8 周内出现药物性肝损伤,可能与此期间患者口服药物较多,且药物在患者体内蓄积达到一定程度,容易产生中毒反应有关;服药 2 周内出现药物性肝损伤患者例数次之,可能此期处于接触新药物后超敏反应期;而 8 周以后出现药物性肝损伤的患者最少,可能与患者此时期服药已明显减少,且接触药物时间已足够长,患者已逐渐耐受药物有关。本研究发现各种常见类型结核病出现药物性肝损伤患者中,以血行播散性肺结核及腹腔结核出现药物性肝损伤的发生率最高,可能与血行播散性肺结核引起多器官结核病,尤其侵犯肝脏后,肺结核本身引起肝细胞坏死变性,同时也与血行播散性肺结核使用药物剂量较大、种类较多相关;腹腔结核本身亦可能合并肝脏结核,且腹腔结核使用抗结核药亦种类多、剂量偏大,因此更易出现药物性肝损伤;原发性肺结核患者出现药物性肝损伤比例亦较高,但差异并无统计学意义,可能与本组患者例数较少有关。患者抗结核治疗前血白蛋白低于 28 g/L 者出现药物性肝损伤的明显增加,可能因为患者白蛋白降低后与药物及其代谢产物结合减少至使血中游离的药物及其代谢产物增多,造成药物性肝损伤发生率增加。患者治疗前出现过发热者出现药物性肝损伤的概率较未发热者高,考虑可能是患者出现发热后消耗增加,加之患者本身发热后进食减少均导致机体营养状态、体质恶化。患者发病 1 个月后开始治疗较发病 1 个月内即开始治疗的患者更易发生药物性肝损伤,可能与患者治疗不及时导致病情逐渐加重相关,因此临床上应主张早发现、早治疗。患者开始抗结核治疗后出现药物过敏反应后出现药物性肝损伤的概率明显增加,考虑与药物过敏本身就可

以合并肝脏损伤相关。有酗酒史者药物性肝炎发生率较无酗酒史者明显增高。

综上所述,药物性肝损伤的发生与患者有无 HbsAg 阳性、有无酗酒史、有无过敏反应、有无发热、有无低蛋白血症均密切相关;药物性肝损伤的发生与患者服药时间、发病至诊治时间及患者自己的年龄均相关。

出现药物性肝损伤后,经停用抗结核药物及对肝功能损伤较大的药物,注意营养休息,加用相关治疗后,大部分能恢复正常,但其中仍有 0.40%~1.50% 的患者因为严重肝损伤而死亡^[9];且出现药物性肝损伤后往往造成患者不规则治疗,影响疗效,因此对抗结核治疗过程中药物性肝炎的预防尤为重要^[3],对具有上述容易导致药物性肝损伤出现的相关因素的患者,如年老体弱、合并 HbsAg 阳性、病程长、病情重、有酗酒史、有营养不良等患者,开始抗结核治疗前应加强对症支持治疗,抗结核治疗应尽量选用对肝脏损伤小的药物;治疗 8 周内勤查肝功能,及时了解肝功能变化,随时调整治疗,可以考虑预防性护肝治疗,做到早预防、早发现,降低药物性肝炎的发生率,保证患者规则治疗,完成疗程,提高结核病的治愈率。

参 考 文 献

- [1] FriedenberG F, JensenG, Gujral N, et al. Serumalbumin is predictive of 30 day survival after pepectaneous endoscopic gastrostomy. JPEN, 1997, 21(1): 72-74.
- [2] 肖和平, 顾瑾. 抗结核药物性肝损伤的临床特点. 中国防痨杂志, 2013, 35(7): 485-487.
- [3] 雷建平, 吴雪琼, 张文宏. 抗结核药物所致肝损伤相关危险因素及临床处置对策. 中国防痨杂志, 2013, 35(11): 858-864.
- [4] 汪云, 朱丽影. 药物性肝炎的发病机制. 黑龙江医药, 2008, 32(5): 341-343.
- [5] Chang KC, Leung CC. The best approach to reintroducing tuberculosis treatment after hepatotoxicity is still open to debate. Clin Infect Dis, 2010, 51(3): 366-368.
- [6] 杨洪芹, 安永茂, 李树旺, 等. 抗结核药物至肝功能异常 54 例分析. 中国防痨杂志, 1994, 16(3): 136-138.
- [7] 李润泽. 药物性肝损害的防治. 中国实用内科杂志, 1989, 9(2): 64-66.
- [8] 肖东楼, 马巧, 朱莉贞. 抗结核药品不良反应诊疗手册. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 14-62.
- [9] 夏愔愔, 詹思延. 国内抗结核药物不良反应发生率的综合分析. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(6): 419-423.

(收稿日期: 2013-09-04)

(本文编辑: 范永德)

《中国防痨杂志》协办单位名单

(名单顺序按照协议签署时间排列)

1. 北京金之路医药科技有限公司
2. 北京结核病控制研究所
3. 山东省胸科医院
4. 武汉市结核病防治所

5. 沈阳双鼎制药有限公司
6. 西安市结核病胸部肿瘤医院

(本刊编辑部)