

抗结核药物导致肝损害 2015—2020 年文献分析

黄家辉, 叶旻泓, 周 欣*

中国人民解放军联勤保障部队第 900 医院, 福建 福州 350025

摘要:目的 探讨抗结核药物导致肝损害的机制、危险因素、治疗及预防方法, 为临床合理用药提供参考。方法 以抗结核药物、肝损害、肝损伤等词为检索词, 检索中国知网、万方医学和维普医学数据库, 收集 2015—2020 年抗结核药物导致药物性肝损害的文献进行统计分析。**结果** 共收集到抗结核药物导致肝损害患者 1 267 例, 男性患者 799 例 (63.06%), 女性患者 468 例 (36.94%), 患者年龄 14~90 岁。原发疾病均为结核病, 发病时间为用药后 7~90 d。临床表现以消化系统症状、乏力、皮疹、发热为主, 有症状者 694 例 (54.78%), 无明显症状者 573 例 (45.22%)。其中轻度肝损害患者 839 例 (66.22%), 中度肝损害患者 346 例 (27.31%), 重度肝损害患者 82 例 (6.47%)。停药并给予保肝及对症治疗后, 治愈 1 142 例 (90.13%), 好转 122 例 (9.63%), 死亡 3 例 (0.24%)。**结论** 抗结核药物导致肝损害的发生率为 11.03%, 轻中度肝损害大多愈后良好, 但要警惕重度肝损害及肝衰竭的发生。进行抗结核治疗时, 须定期复查肝功能, 以便早发现、早干预, 有利于患者肝功能恢复, 从而完成全程抗结核治疗, 降低结核发病率。

关键词: 抗结核药物; 肝损害; 药物不良反应; 文献分析

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)04-0823-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.04.039

Analysis of literature on liver damage caused by antituberculosis drugs from 2015 to 2020

HUANG Jia-hui, YE Min-hong, ZHOU Xin

The 900th Hospital of PLA Joint Logistic Support Force, Fuzhou 350025, China

Abstract: **Objective** To explore the mechanism, risk factors, treatment and prevention of liver damage caused by antituberculosis drugs, and to provide references for rational clinical use of drugs. **Methods** Antituberculosis drugs, liver damage, liver damage and other words were used as search terms to search CNKI, Wanfang Medical and Weipu medical databases, and the literature of drug-induced liver damage caused by antituberculosis drugs from 2015 to 2020 were collected for statistical analysis. **Results** A total of 1 267 patients with liver damage caused by antituberculosis drugs were collected, including 799 male patients (63.06%) and 468 female patients (36.94%), aged 14—90 years. The primary diseases were all tuberculosis, and the onset time was 7—90 d after medication. The clinical manifestations were mainly digestive symptoms, fatigue, rash and fever, with symptoms 694 cases (54.78%) and 573 cases (45.22%) with no obvious symptoms. Among them, 839 patients (66.22%) had mild liver injury, 346 patients (27.31%) with moderate liver injury, 82 patients (6.47%) with severe liver injury. After drug withdrawal, liver protection and symptomatic treatment, 1 142 patients (90.13%) were cured, 122 patients were improved (9.63%), 3 patients deaths (0.24%). **Conclusion** The incidence of liver injury caused by antituberculosis drugs was 11.03%, and mild and moderate liver injury mostly recovered well, but the occurrence of severe liver damage and liver failure should be warned. During antituberculosis treatment, regular reexamination of liver function is required. The goal is early detection and early treatment. It is beneficial to the recovery of patients' liver function, so as to complete the whole anti-tuberculosis treatment and reduce the incidence of tuberculosis.

Key words: antituberculosis drugs; liver injury; adverse drug reaction; literature analysis

近年来,我国结核病的发病率呈逐年上升趋势^[1]。量居世界第 3 位^[2],是结核病高负担的国家之一^[3]。根据 WHO 的调查显示,中国结核病患者的数 由于抗结核治疗时间长、药物剂量大、需多

收稿日期: 2020-09-10

作者简介: 黄家辉 (1992—),男,福建福州人,药师,学士,从事药品调剂工作。E-mail: 1007109163@qq.com

*通信作者: 周 欣,副主任药师,硕士,研究方向为药物分析。E-mail: zibaihuamao@yahoo.com.cn

种药物联合应用，故在治疗过程中，很容易出现各种不良反应，其中最为常见的不良反应即药物性肝损害，严重者可出现肝衰竭甚至导致死亡^[4]。既往曾有文献报道，抗结核药物居导致肝衰竭发生的第 2 位^[5]。上述原因常造成抗结核药物治疗被迫中断，直接影响结核病治疗的预后。随着全球范围内结核疫情的反弹，抗结核药物引起的药物性肝损害占比也呈升高趋势，如何减轻抗结核治疗过程中的药物性肝损害，使治疗过程得以顺利完成，是现阶段抗结核治疗过程中的关键所在。本研究通过检索中国知网、万方医学和维普医学数据库，收集抗结核药物导致肝损害的文献进行统计分析，为临床医生安全及合理应用抗结核药物提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源与检索策略

检索中国知网 (<https://www.cnki.net/>)、万方医学 (<http://med.wanfangdata.com.cn/>) 和维普医学 (<http://www.cqvip.com/>) 数据库。检索时间为 2015 年 1 月—2020 年 5 月。以抗结核药物、肝损害、肝损伤等词为检索词，进行文献检索并下载原文。

1.2 文献纳入和排除标准

纳入标准：(1) 患者原发病均为结核病；(2) 符合肝损害的诊断标准；(3) 患者资料完整。

排除标准：(1) 原发病不是结核病；(2) 不符合药物性肝损害诊断标准；(3) 患者资料不完整；(4) 重复性病例及综述性文献。

1.3 肝损害诊断标准

根据国家药品不良反应监测中心 2010 年发布的《常见严重药物不良反应技术规范及评价标准》^[6]，患者在服用常规剂量药物治疗过程中，出现下列情况之一可判断为药物性肝损害：连续 2 次检测血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT) > 1 ULN (正常值上限，40 U/L)，和/或总胆红素 (TBIL) > 1 ULN (20.5 μmol/L)；或单次检测血清 ALT > 2 ULN 或 TBIL > 2 ULN。

1.4 肝损害程度^[7]

轻度：ALT ≤ 3 ULN，或 TBIL ≤ 2 ULN；中度：ALT 3~10 ULN，或 TBIL 2~5 ULN；重度：ALT > 10 ULN，或 TBIL > 5 ULN。

1.5 预后判定标准^[8]

治愈：患者肝损害的临床症状明显好转或完全消失，各项肝生化指标均正常；好转：临床症状体征有一定好转，肝功能指标较治疗前下降 50%；未

愈：临床症状体征无明显改善，肝功能指标改善不明显或病情加重；死亡。

1.6 研究方法

记录肝损害患者的性别、年龄、发病时间、临床表现与肝损害程度、治疗与转归，分析抗结核药物导致肝损害的危险因素和临床特点。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件处理收集的数据，采用 χ^2 检验统计分析计数资料组间差异， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 筛选结果

经关键词进行检索后，共获得相关文献 22 篇，剔除 12 篇不符合入选标准的文献，最终获得符合入选标准的文献 10 篇^[9-18]，共有服用抗结核药物的患者 11 483 例，其中发生肝损害的患者 1 267 例 (11.03%)。

2.2 患者性别和年龄

11 483 例服用抗结核药物患者中，抗结核药物所致肝损害的发生率为 11.03%。男性与女性患者肝损害的发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 1。年龄 < 60 岁的肝损害患者有 909 例 (9.85%)，年龄 ≥ 60 岁的肝损害患者有 358 例 (15.90%)。老年患者肝损害的发生率明显比非老年患者高，差异有统计学意义 ($P < 0.01$)，见表 2。

2.3 发病时间

肝损害发生时间为服用抗结核药物后 7~90 d，以 14~30 d 多见，平均 (36.55 ± 11.23) d。

表 1 1 267 例肝损害患者的性别分布
Table 1 Gender distribution of 1 267 patients with liver damage

性别	服药例数	肝损害例数	肝损害发生率/%
男	7 195	799	11.10
女	4 288	468	10.91
合计	11 483	1 267	11.03

表 2 1 267 例肝损害患者的年龄分布
Table 2 Age distribution of 1 267 patients with liver damage

年龄	服药例数	肝损害例数	肝损害发生率/%
< 60 岁	9 231	909	9.85
≥ 60 岁	2 252	358	15.90**
合计	11 483	1 267	11.03

与 < 60 岁组比较：** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs under 60 years old group

2.4 原发疾病和治疗方案

1 267 例肝损害患者中,原发疾病均为结核病(包括原发型肺结核、血行播散型肺结核、浸润性肺结核、空洞性肺结核、结核球、干酪性肺炎、纤维空洞性肺结核、结核性胸膜炎以及肾结核、骨关节结核等肺外结核)。除 1 篇文献(59 例)采用异烟肼、利福平、链霉素、吡嗪酰胺联合治疗外,其余均采用一线四联药物(异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺)疗法进行治疗,治疗方案与药物所用剂量,均按国家规定的标准制订及执行。

2.5 临床表现

抗结核药物导致肝损害的临床表现以消化系统症状、乏力、皮疹、发热为主。1 267 例肝损害患者中,有上述症状的 694 例(54.78%),无明显症状通过常规检测肝功能发现异常的 573 例(45.22%)。

2.6 实验室检查和肝损害程度分级

实验室检查以肝功能指标异常为主,根据肝损害程度分级标准,具体的肝损害程度分级为轻度 839 例(66.22%);中度 346 (27.31%);重度 82 例(6.47%)。

2.7 治疗和转归

1 267 例服用抗结核药物导致肝损害的患者中,治愈 1 142 例(90.13%),多为轻、中度肝损害患者;好转 122 例(9.63%),多为重度肝损害患者;死亡 3 例(病死率 0.24%),均为重度肝损伤患者。肝功能恢复时间为 7~90 d,平均(36.85±3.21) d。

3 讨论

3.1 抗结核药物导致药物性肝损害的发病机制

3.1.1 抗结核药物对肝脏的直接毒性作用 抗结核药物进入体内,在肝脏内经细胞色素 P450 酶系等多种药物代谢酶进行代谢,部分代谢产物(如亲电子基、自由基、氧自由基等)具有肝毒性,干扰细胞代谢,破坏细胞膜的完整性,当代代谢产物累积超出肝脏的解毒能力时,往往会出现肝损害。此外,抗结核药物及其代谢产物还可以活化多种炎症因子,促进肝细胞的凋亡和坏死^[19]。异烟肼可直接导致肝损害,对肝脏的直接损伤往往与用药剂量相关;同时也可能通过药物本身或其代谢产物干扰肝细胞的正常代谢,造成肝损害^[20]。利福平本身没有肝毒性,但其对多种代谢酶有诱导作用。与其他药物联合使用时,可增强配伍药物的毒性,如联合应用利福平及异烟肼治疗时,异烟肼的肝毒性会有所增加。此外,利福平还影响胆红素的排泄,可以引起胆汁

淤积,导致肝细胞损害。吡嗪酰胺可产生自由基,进而诱导氧化应激,造成肝损害,用药后肝损害发生率较高,与利福平联合使用时肝毒性明显增加。吡嗪酰胺结构与异烟肼相似,可直接损伤肝脏^[21]。

3.1.2 诱发变态反应 抗结核药物及其代谢产物,能够与白细胞抗原结合,形成免疫复合物,引起变态反应,造成肝损害,常见临床表现为发热、皮疹、嗜酸性粒细胞增多等,重者可出现剥脱性皮炎、甚至过敏性休克^[19]。一般与用药剂量无关,主要受机体的致敏状态、个体遗传差异等影响。目前,尚不能通过检测遗传易感基因提前发现容易出现肝损害的人群,主要是因为缺乏大数据的人类相关的临床研究。

3.2 肝损害的危险因素分析

本研究总结相关文献,统计分析抗结核药物引起肝损害的发生率为 11.03%,与国内既往文献报道基本一致^[20]。通过研究发现有 45.22% 的患者没有明显临床症状,肝功能异常是通过定期检查发现的,而了解危险因素可以帮助医生更早发现药物性肝损害。结果提示年龄 60 岁及以上是服用抗结核药物出现肝损害的危险因素之一。老年人的肝脏功能呈生理性退行性改变,肝细胞的代谢及解毒功能显著下降、肝脏血流量减少、肝药酶活性下降以及与药物结合的能力降低,均导致药物在体内的清除减慢,造成药物的耐受性差,肝损害的风险增加。此外,既往研究发现,高龄、男性、酗酒、合并慢性病毒性肝炎及营养不良等会增加抗结核药物导致肝损害的风险^[22]。对于接受抗结核药物治疗的患者,应常规筛查是否合并病毒性肝炎。既往文献报道,乙肝表面抗原阳性者,抗结核化疗肝损害发生率约为 50%,远期随访肝硬化的发生率有所增高;肺结核合并乙型肝炎感染者,对抗结核药物承受力差,大部分无症状,需加强肝功能监测^[23]。

3.3 治疗方法

3.3.1 不同程度肝损害的处理措施 对于轻度肝损害的患者,可在应用保肝药治疗的基础上继续进行抗结核药物治疗。在大多数情况下,经过适当治疗肝功能均能恢复正常,继而完成抗结核药物治疗的全过程。但需要注意的是,轻度肝损伤有可能发展成重度肝损伤甚至肝衰竭,转氨酶升高的程度与肝损害严重性之间并不是平行关系。所以对于轻度肝损害患者仍不能掉以轻心,定期复查肝功能是关键,必要时调整抗结核药物治疗方案。对于中度肝损害的患者,停药可能增加结核分枝杆菌的耐药性。故

若无明显临床症状,可不停用抗结核药物或是停用利福平、吡嗪酰胺等肝毒性大的药物。若应用保肝药、调整抗结核治疗方案后,患者肝功能仍不能恢复,建议停用抗结核药物。对于重度肝损害及肝衰竭患者,需立即停用抗结核药物,在保肝治疗的基础上,加强对症支持治疗的同时,可行人工肝替代治疗,条件允许时可行肝移植。

3.3.2 出现药物性肝损害后停用抗结核药物的标准目前,抗结核药物的停药标准可以参考美国在 2013 年制定的药物临床试验中出现药物性肝损害的停药原则。机体对抗结核药物有一定的耐受性,仅有转氨酶升高但无明显临床症状时,可暂不停用抗结核药物。但如果出现胆红素升高或凝血指标异常时,继续用药有导致肝损害加重甚至发生肝衰竭的风险,此时建议停药。但是在停药前要充分评估患者的结核病情是否得到控制,抗结核疗程是否充足。充分权衡利弊后,再考虑是否停药。结合目前文献,建议血清 ALT>5 ULN,或 ALT>3 ULN,同时伴有恶心呕吐、黄疸、腹痛、肝肿大等明显临床表现时,考虑立即停用抗结核药物^[24]。经保肝治疗肝功能好转后,可选择对肝脏损害较轻的药物(如喹诺酮类、氨基糖苷类)进行替代治疗。

3.3.3 针对肝损害的治疗 抗结核药物导致肝损害目前尚无统一的治疗方案,主要以保肝、对症支持治疗为主。常用的保肝药物有异甘草酸镁、还原型谷胱甘肽、硫普罗宁、多烯磷脂酰胆碱等。凝血功能异常时补充维生素 K。出现胆红素升高,考虑存在胆汁淤积时,可给予熊去氧胆酸或腺苷蛋氨酸。出现变态反应且病情重者,可考虑短期内应用肾上腺皮质激素。对于重度肝损害及肝衰竭患者,可行人工肝替代治疗,条件允许时可行肝移植。

3.4 预防

进行抗结核药物治疗前,应常规化验肝功能、肝炎病毒、凝血功能等,为后期监测提供基线值。对于存在危险因素(高龄、男性、酗酒、合并慢性病毒性肝炎及营养不良等)的患者,建议 1~2 周复查 1 次肝功能。对存在上述危险因素的高危人群,为了降低药物性肝损害的发生率,在抗结核治疗的同时,可联合应用保肝药物(如异甘草酸镁、还原型谷胱甘肽等)。另外,戒酒、适当的休息及积极的营养支持均能改善患者的预后。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 贾忠,吴晶,马建军,等. 一线抗结核药物肝损害的研究现状 [J]. 中国防痨杂志, 2013, 35(6): 468-471.
- [2] 初乃惠,高薇薇. 结核病合并相关疾病 [M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2017: 1-2.
- [3] WHO. Global Tuberculosis Report 2017 [R/OL]. [2018-02-18]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259366>.
- [4] 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 [J]. 中国防痨杂志, 2013, 35(11): 858-864.
- [5] 陈天江. 药物性肝衰竭的临床特点及预后有关因素分析 [J]. 西北药学杂志, 2013, 28(5): 518-520.
- [6] 国家药品不良反应监测中心. 常见严重药品不良反应技术规范及评价标准 [R]. 监测与评价综[2010]26 号.
- [7] 邓雪莉,全凤琼,陈杰,等. 南充地区抗结核药物导致肝损害的调查分析 [J]. 热带医学杂志, 2014, 14(3): 351-352.
- [8] 肖东楼,马巧,朱莉贞. 抗结核药品不良反应诊疗手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 14-62.
- [9] 丁显峰. 抗结核药物致药物性肝损伤 96 例分析 [J]. 中国实用医药, 2018, 13(6): 131-132.
- [10] 侍羽,赵丽. 抗结核药致肝损伤 85 例 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(12): 1712-1714.
- [11] 李凌未,马凌飞,李胜前. 412 例抗结核药物导致肝损害的临床评价分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2016, 25(12): 773-776.
- [12] 马小云,白满灵. 113 例抗结核药物致患者药物性肝损伤临床观察 [J]. 药学研究, 2020, 49(2): 82-84.
- [13] 龙则灵. 抗结核药物致药物性肝损伤 60 例临床分析 [J]. 临床合理用药, 2019, 12(5A): 108-109.
- [14] 曹仕鹏,杨励,高利臣,等. 初治肺结核患者抗结核药致肝损伤 182 例临床分析 [J]. 中南医药, 2015, 13(9): 1003-1006.
- [15] 于建洋,张瑾钰,赵书丽. 抗结核药物性肝损伤联合治疗 37 例 [J]. 河南医学高等专科学校学报, 2018, 30(4): 346-348.
- [16] 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.
- [17] 马璐. 抗结核药物致药源性肝损伤临床分析 [J]. 中国实用医药, 2018, 13(4): 112-113.
- [18] 李启华,马玉兰,韩秀玉. 抗结核药物致肝损伤 59 例临床分析 [J]. 青海医药杂志, 2016, 46(4): 14-16.
- [19] 赵红,范颖. 抗结核药物所致肝损伤临床研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2018, 34(13): 1953-1955.
- [20] 吴玉华,武谦. 抗结核药致肝损伤 1949 例文献分析 [J]. 西北药学杂志, 2015, 30(6): 750-753.
- [21] Yazici C, Mutlu E, Bonkovsky H L, et al. Risk factors for

- severe or fatal drug-induced liver injury from amoxicillin-clavulanic acid [J]. *Hepatol Res*, 2015, 45(6): 676-682.
- [22] Gu J, Tang S J, Tan S Y, *et al*. An open-label, randomized and multicenterclinical trial to evaluate the efficacy of Silibinin in preventing druginduced liver injury [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(3): 4320-4327.
- [23] 陈尊杰, 杨 仪. 497 例住院患者乙型肝炎与抗结核药物肝损害关系观察 [J]. *临床荟萃*, 2000, 15(1): 15-19.
- [24] Marra F, Marra C A, Moadebi S, *et al*. Levofloxacin treatment of active tuberculosis and the risk of adverse events [J]. *Chest*, 2010, 128(3): 1406-1413.

[责任编辑 刘东博]