

吡嗪酰胺肝脏毒性的研究进展

张云¹, 郭宏丽², 张陆勇², 江振洲^{2*}

1. 山东省科学院生物研究所 山东省生物传感器重点实验室, 山东 济南 250014

2. 中国药科大学 江苏省新药筛选中心, 江苏 南京 210009

摘要: 吡嗪酰胺是一线抗结核药, 在肺结核的短程化疗中起重要作用。但在临床应用过程中发现该药有不良反应, 可导致肝脏毒性, 若不及时进行保肝治疗可导致患者死亡。目前对吡嗪酰胺肝脏毒性的作用机制尚不完全明确, 因此对其所致肝脏损害的机制进行深入研究, 以减少其不良反应则尤为重要。本文对国内外关于吡嗪酰胺肝脏毒性的临床报道、实验动物肝脏毒性表现、肝脏毒性的机制研究和研究中存在的主要问题等进行综述。

关键词: 抗结核药; 吡嗪酰胺; 肝脏毒性; 不良反应

中图分类号: R996 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2014)06-0558-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.06.021

Research progress in pyrazinamide-induced hepatotoxicity

ZHANG Yun¹, GUO Hong-li², ZHANG Lu-yong², JIANG Zhen-zhou²

1. Key Laboratory for Biosensors of Shandong Province, Institute of Biology, Shandong Academy of Sciences, Jinan 250014, China

2. Jiangsu Center for Drug Screening, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract: Pyrazinamide is an important first-line drug used to treat tuberculosis that shortens the duration of tuberculosis therapy. However, hepatotoxicity has been reported during the investigation of pyrazinamide in clinical trials. Hepatotoxicity can lead fatal trouble if it is not recognized and prevented in time. However, the cellular effects of pyrazinamide and its mechanism of hepatotoxicity remain poorly understood. It is important to study the mechanism of pyrazinamide-induced hepatotoxicity and to reduce its adverse reaction. In this paper, the clinical reports about pyrazinamide-induced hepatotoxicity, experimental animal liver toxicity, study on the liver toxicity mechanism and the main problems existing in the research at home and abroad are reviewed.

Key words: anti-tuberculous drug; pyrazinamide; hepatotoxicity; adverse reaction

结核病是严重危害人类健康的慢性呼吸道传染疾病, 1945年特效药链霉素的问世使肺结核不再是不治之症。此后, 异烟肼(雷米封)、利福平、乙胺丁醇等药品相继上市, 令肺结核患者人数大幅减少。然而, 耐药菌的出现使结核病在全球各地又死灰复燃^[1]。据世界卫生组织(WHO)报告, 1995年全世界有300万人死于肺结核, 大大超过了肺结核流行的1900年。“制止结核病世界行动组织”公布的数字显示, 目前全球每天仍有5000人死于结核病, 而每年罹患结核病的人数超过800万^[2]。2009年WHO发布的数据表明, 中国的新发结核病人位列印度之后, 位居世界第二^[3]。由此可见, 抗结核治疗形式仍十分严峻。

结核病的治疗方案中, 吡嗪酰胺是WHO推荐的、不可替代的一线用抗结核药, 在肺结核的短程化疗中占极重要的位置。吡嗪酰胺于1936年首次合成, 1956年发现其抗菌活性, 是持续杀菌药物, 对代谢旺盛和静止的结核菌均能杀灭^[4]。但该药在临床上有关节痛、肝功能损害等不良反应(ADR), 尤其是肝脏毒性明显, 若不及时进行保肝治疗可导致病人死亡。目前对吡嗪酰胺肝脏毒性的作用机制尚不完全明确, 因此限制了该药的应用。本文对国内外吡嗪酰胺肝脏毒性的临床报道、实验动物肝脏毒性表现、肝脏毒性的机制研究和研究中存在的主要问题等进行综述, 以减少不良反应的发生, 为临床上更好地发挥该药的作用提供依据。

收稿日期: 2014-07-07

基金项目: 国家自然科学基金(81273604); 山东省科学院青年科学基金项目(2013QN001)

作者简介: 张云(1982—), 女, 博士, 助理研究员, 研究方向为药物筛选和药物分子毒理学。E-mail: xiaohan_0818@163.com

*通信作者 江振洲, 副研究员, 研究方向为分子药理学和毒代动力学。Tel: (025)83271142 E-mail: beaglejiang@cpu.edu.cn

1 肝脏毒性的临床报道

在疗程最初数周内,少数患者可出现血清氨基转移酶升高、肝肿大和黄疸,大多为无症状的血清氨基转移酶一过性升高,在疗程中可自行恢复也可见食欲不佳、异常乏力或软弱、恶心或呕吐(肝毒性的前驱症状)及深色尿、眼或皮肤黄染(肝毒性)等现象。在20世纪50年代,吡嗪酰胺导致血清转氨酶水平升高和症状性肝炎的发病率分别为20%和10%,甚至发生重症肝炎或死亡,故曾一度被临床淘汰。但是由于吡嗪酰胺是持续杀菌药物,可阻止核糖体蛋白 S1 编码结核杆菌的脱氧核糖核酸,进而阻止结核杆菌产生其维系生存的其他蛋白^[5],能将结核病疗程从9~12个月缩短到6个月,所以20世纪70年代初对本药做了新的评价,用于短程化疗,在临床上得到了广泛应用^[6]。

虽然现在吡嗪酰胺多用于短程治疗(一般为2个月),但众多研究发现抗结核药 ADR 出现时间多为开始服药后2个月以内,2个月内发生 ADR 者约占 ADR 总数的80%^[7]。所以在短程治疗过程中吡嗪酰胺仍可能致肝细胞性肝炎,可出现血清转氨酶水平升高,有的病例血清胆红素水平亦升高,重者可引起肝功能衰竭。

2001年美国疾病控制中心发布通告,称利福平和吡嗪酰胺合用可引起部分病人出现重度肝毒性和死亡^[8]。Chang等^[9]对3007例肺结核患者服用吡嗪酰胺发生肝脏 ADR 情况进行统计,结果显示肝功能损害发生率为5%,在9周内发生肝损伤的患者占3.8%,并从430例病人的回顾性研究认为吡嗪酰胺的肝脏毒性大于异烟肼和利福平。Yee等^[10]通过对结核病者服用一线抗结核药物出现 ADR 的调查发现,吡嗪酰胺的肝脏毒性高于异烟肼。

夏愔愔等^[11]分析国内1996—2005年的117篇文献报道的83636例患者,抗结核药引起的 ADR 有10558例,发生率为12.62%,其中以肝损伤发生率最高(11.90%)。汤茂功等^[12]对142例老年肺结核患者使用抗结核药 ADR 检测后发现,老年抗结核治疗易造成药物性肝损伤,其中57例患者在治疗半月后发生肝损伤,85例在治疗1个月后发生肝损伤。石富国等^[13]对一线主要抗结核药 ADR 特点分析发现,吡嗪酰胺在首次用药后 ADR 发生率17.10%。

吡嗪酰胺所致肝毒性特点为:(1)肝毒性发生频率较高,(2)ADR出现时间多为开始服药后2个

月以内,(3)产生肝损伤后立即停药加用保肝药物治疗大多可恢复,(4)实验室指标改变多为丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TB)升高。

2 动物肝脏毒性的表现

除了大量临床病例报道吡嗪酰胺所导致的肝毒性外,也有部分学者研究了吡嗪酰胺对实验动物的肝脏毒性。

研究表明吡嗪酰胺对 Wistar 大鼠有明显的肝脏毒性,剂量相关性地降低血清胆固醇、肝脏谷胱甘肽的量,增加血清总脂质,对细胞色素 P450E1 (CYP2E1) 有诱导作用;并认为 DNA 甲基化程度可作为预测吡嗪酰胺肝脏毒性的参考指标^[14-17]。周艳杰等^[18]探讨吡嗪酰胺给药时间与肝脏毒性的关系,发现吡嗪酰胺给药7d后血清 ALT 活性开始升高,21d后升高最明显;给药7d后血清丙二醛(MDA)的量升高,给药21d后肝组织 MDA 升高;给药2d后肝细胞脂肪变性、点状坏死,以后逐渐加重;提示吡嗪酰胺肝毒性在给药2d后出现,给药21d后毒性明显。查月芳等^[19]报道异烟肼、利福平、吡嗪酰胺均可引起大鼠脂质过氧化指标的改变,多种药物联用比单用改变明显;药物种类的增多,肝脏代谢负担明显加重,肝脏毒性亦随之增加;且吡嗪酰胺组比其他单用药组肝脏毒性大。

3 肝脏毒性机制的研究

Knobel等^[20]认为吡嗪酰胺的肝脏毒性是特异质反应。Zhang等^[21]实验发现吡嗪酰胺对雌性大鼠的肝脏毒性明显强于雄性大鼠,药物代谢通路、过氧化物酶体增生物激活受体(PPAR)信号通路和氧化应激通路相关基因的改变可能是吡嗪酰胺导致大鼠肝脏细胞损伤的主要原因。Shih等^[22]通过体外体内和临床实验发现吡嗪酰胺的代谢物吡嗪酸和5-羟基吡嗪酸的肝脏毒性均强于吡嗪酰胺。而Tostmann等^[23]通过体外实验发现同时给予 HepG2 细胞吡嗪酰胺和无毒剂量的黄嘌呤氧化酶抑制剂别嘌呤醇,吡嗪酰胺的肝脏毒性反而增加,说明吡嗪酰胺的肝脏毒性不只是羟基代谢物引起的。

也有研究认为吡嗪酰胺对肝脏的损害程度呈剂量相关,可能与药物排泄缓慢以致在肝脏蓄积有关。烟酰胺是辅酶 I 和辅酶 II 的组成部分,是许多脱氢酶的辅酶。吡嗪酰胺在化学结构上与烟酰胺相似,通过取代烟酰胺而干扰脱氢酶,阻止脱氢作用,在这一过程中可能产生自由基,通过诱导脂质过氧化

反应引起肝损伤。同时吡嗪酰胺与异烟肼化学结构相似,可能通过与异烟肼相似的机制损伤肝细胞。

吡嗪酰胺的肝脏毒性机制并不完全明确,其肝脏毒性是自身毒性还是代谢物引起的,以及与其代谢物的协同毒性,都有待于进一步研究证实。

4 存在的主要问题

吡嗪酰胺造成肝脏ADR的机制尚不明确,所以在临床上除了血清转氨酶,没有其他可反映该药肝脏毒性的早期敏感指标,不能及时有效地监控服药患者的肝脏损伤情况,不利于医生及时调整用药方案。而且由于损肝机制不明,不能采取有针对性的保护肝脏治疗,甚至出现不规范以至滥用保肝疗法情况,不仅未能缓解肝脏损伤,反而加重了肝脏负担,造成更加严重的后果^[19]。如何减轻抗结核治疗过程中的药物性肝损害,使化疗过程得以顺利进行,是治疗结核病的一个关键问题,也是临床医生在工作中遇到的实际问题。使得吡嗪酰胺肝脏毒性机制的研究和指征毒性的早期生物标志物的寻找迫在眉睫。近期需要在整体动物和体外肝细胞水平上确定吡嗪酰胺的肝脏毒性作用和检测终点,筛选可能的毒性信号通路或节点基因;根据已有的研究结果,寻找可以指征吡嗪酰胺肝脏毒性的生物标志物,与临床相结合,筛查可作为早期检测吡嗪酰胺肝脏损伤的标志物。为临床使用规避和治疗吡嗪酰胺所致肝损伤方案提供科学参考依据,并有助于提高吡嗪酰胺的临床疗效,减轻患者的负担和降低用药的风险。

参考文献

- [1] 舒向荣, 吴剑涓. 耐多药结核病和严重耐多药结核病治疗进展 [J]. 天津药学, 2011, 23(1): 415-419.
- [2] 王 洁. 结核病的治疗及药物进展 [J]. 药学与临床研究, 2010, 18(5): 415-419.
- [3] 白丽琼. 湖南省肺结核病经济负担及其影响因素研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2009.
- [4] 李亚飞, 金立群, 柳志强, 等. 吡嗪酰胺的研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(4): 307-312.
- [5] Shi W L, Zhang X L, Jiang X, *et al.* Pyrazinamide inhibits trans-translation in *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Science*, 2011, 333(6049): 1630-1632.
- [6] 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.
- [7] 罗 丹, 董柏青. 抗结核药品不良反应研究进展 [J]. 实用预防医学, 2009, 16(6): 1988-1991.
- [8] Ijaz K, Jereb J A, Lambert L A, *et al.* 利福平联合吡嗪酰胺治疗潜伏性结核感染会引发危及生命的严重肝损伤 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2007, 7(1): 62.
- [9] Chang K C, Leung C C, Yew W W, *et al.* Hepatotoxicity of pyrazinamide: cohort and case-control analyses [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(12): 1391-1396.
- [10] Yee D, Valiquette C, Pelletier M, *et al.* Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167: 1472-1477.
- [11] 夏愔愔, 詹思延. 国内抗结核药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.
- [12] 汤茂功, 顾建军, 刘东平. 老年抗结核药物性肝损害142例临床观察 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(2): 365-370.
- [13] 石富国, 古 明, 马世平. 一线主要抗结核药不良反应分布特点文献分析 [J]. 中国药物警戒, 2011, 8(7): 434-437.
- [14] Shayakhmetova G M, Bondarenko L B, Sapry-Kina N A, *et al.* Dose depending pyrazinamide effects on peroxidation processes and lipid contents in rats [J]. *Toxicol Lett*, 2006, 164S: S72.
- [15] Bondarenko L B, Saprykina N A, Kovalenko V M. Rat liver and kidney pools of free amino acids in norm and with different doses of pyrazinamide [J]. *Toxicol Lett*, 2006, 164S: S95.
- [16] Seier J, Mdhuli M, Matsabisa M. Pyrazinamide and disulfiram effects on male rat's reproductive function [J]. *Toxicol Lett*, 2006, 164S: S303.
- [17] Kovalenko V M, Bagnyukova T V, Sergienko O V, *et al.* Epigenetic changes in the rat livers induced by pyrazinamide treatment [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2007, 225(3): 293-299.
- [18] 周艳杰, 吕建敏. 吡嗪酰胺大鼠肝毒性的时效性研究 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2005, 5(10): 612-613.
- [19] 查月芳, 张广宇, 李志惠. 抗结核药物的肝损害与脂质过氧化反应的关系 [J]. 河北医药, 2004, 26(9): 689-691.
- [20] Knobel B, Buyanowsky G, Dan M, *et al.* Pyrazinamide-induced granulomatous hepatitis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 1997, 24: 264-266.
- [21] Zhang Y, Jiang Z Zh, Su Y J, *et al.* Gene expression profiling reveals potential key pathways involved in pyrazinamide-mediated hepatotoxicity in Wistar rats [J]. *J Appl Toxicol*, 2013, 33(8): 807-819.
- [22] Shih T Y, Pai C Y, Yang P, *et al.* A Novel mechanism underlies the hepatotoxicity of pyrazinamide [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57(4): 1685-1690.
- [23] Tostmann A, Aarnoutse R E, Peters W H, *et al.* Xanthine oxidase inhibition by allopurinol increases *in vitro* pyrazinamide-induced hepatotoxicity in HepG2 cells [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2010, 33(3): 325-328.