

• 论著 •

抗结核药物致超敏反应 32 例临床分析

邓国防 雷建平 邓群 吴于青

【摘要】 目的 探讨抗结核药物引起药物超敏反应的临床特点和处理策略。**方法** 回顾性分析 2006 年 1 月至 2012 年 12 月江西省胸科医院收治的 32 例抗结核药物引起超敏反应患者(简称“超敏组”)的临床表现、实验室检查和预后,并与同期发生过敏反应但非超敏反应(简称“非超敏组”)的 32 例患者进行比较。使用 SPSS 13.0 软件进行统计学处理;以 t 检验对计量资料进行统计分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。**结果** 超敏组患者主要表现为发热、全身皮疹、肝肾功能损害,血小板减少等(简称“临床症状”)。超敏组临床症状出现 $[(18.36 \pm 7.54) \text{d}]$ 早于非超敏组 $[(25.73 \pm 5.68) \text{d}]$,差异有统计学意义($t = 4.41, P < 0.01$)。住院时间 $[(34.23 \pm 9.37) \text{d}]$ 长于非超敏组 $[(16.71 \pm 5.25) \text{d}]$,差异有统计学意义($t = 9.23, P < 0.01$)。超敏组患者肝肾功能[总胆红素(TBIL)($122.36 \pm 75.74 \mu\text{mol/L}$),直接胆红素(DBIL)($57.43 \pm 11.29 \mu\text{mol/L}$),丙氨酸转氨酶(ALT)($389.55 \pm 68.46 \text{U/L}$),天冬氨酸转氨酶(AST)($294.81 \pm 53.72 \text{U/L}$),血肌酐(Scr)($155.27 \pm 86.43 \mu\text{mol/L}$),血尿素氮(BUN)($9.39 \pm 6.72 \text{mmol/L}$)]损害严重于非超敏组[TBIL($18.35 \pm 7.16 \mu\text{mol/L}$),DBIL($8.78 \pm 3.42 \mu\text{mol/L}$),ALT($40.21 \pm 22.57 \text{U/L}$),AST($38.77 \pm 14.86 \text{U/L}$),Scr($89.12 \pm 29.37 \mu\text{mol/L}$),BUN($5.28 \pm 1.75 \text{mmol/L}$)],差异均有统计学意义(t 值分别为:7.73,23.40,27.39,25.99,4.09,3.34, P 值均 < 0.01)。超敏组血小板(PLT) $[(31.35 \pm 12.82) \times 10^9/\text{L}]$ 低于非超敏组 $[(153.48 \pm 64.11) \times 10^9/\text{L}]$,差异有统计学意义($t = 10.56, P < 0.01$)。**结论** 超敏反应患者起病急,过敏反应严重,多表现为多脏器功能损伤,有一定的死亡率,应引起从事结核病医务人员的高度重视。

【关键词】 抗结核药; 药物过敏; 预后

Clinical analysis of 32 cases with anti-tuberculosis drug induced hypersensitivity DENG Guo-fang*, LEI Jian-ping, DENG Qun, WU Yu-qing. * The Affiliated Shenzhen Third Hospital, Guangdong Medical College, Shenzhen 518112, China

Corresponding author: LEI Jian-ping, Email: lei-jianping@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical characteristics and treatment strategies of anti-tuberculosis drug induced hypersensitivity. **Methods** Thirty-two cases with anti-tuberculosis drug induced hypersensitivity admitted to Jiangxi chest hospital from Jun. 2006 to Dec. 2012 were retrospectively analyzed, according to the clinical manifestation, laboratory test and prognosis (hypersensitivity group), and compared with those other 32 patients with allergic reaction but not hypersensitivity at the same period (non-hypersensitivity group). The categorical data were analyzed using t test by the SPSS 13.0 software. P value < 0.05 was considered statistically significant. **Results** The symptoms of hypersensitivity group were fever, skin rash, abnormal liver and kidney function, thrombocytopenia (clinic manifestation), which were present earlier than in the comparison group ($(18.36 \pm 7.54) \text{d}$ vs $(25.73 \pm 5.68) \text{d}$), and significant differences were found between the two groups ($t = 4.41, P < 0.01$). Hospitalization time of hypersensitivity group was longer than the non-hypersensitive group ($(34.23 \pm 9.37) \text{d}$ vs $(16.71 \pm 5.25) \text{d}$), the difference was statistically significant ($t = 9.23, P < 0.01$). Liver and kidney injury of hypersensitivity group were more serious than non-hypersensitive group (TBIL ($122.36 \pm 75.74 \mu\text{mol/L}$) vs ($18.35 \pm 7.16 \mu\text{mol/L}$), DBIL ($57.43 \pm 11.29 \mu\text{mol/L}$) vs ($8.78 \pm 3.42 \mu\text{mol/L}$), ALT ($389.55 \pm 68.46 \text{U/L}$) vs ($40.21 \pm 22.57 \text{U/L}$), AST ($294.81 \pm 53.72 \text{U/L}$) vs ($38.77 \pm 14.86 \text{U/L}$), CRE ($155.27 \pm 86.43 \mu\text{mol/L}$) vs ($89.12 \pm 29.37 \mu\text{mol/L}$), BUN ($9.39 \pm 6.72 \text{mmol/L}$) vs ($5.28 \pm 1.75 \text{mmol/L}$), significant differences were revealed between the two groups ($t = 7.73, 23.40, 27.39, 25.99, 4.09, 3.34$ respectively, $P < 0.01$). Platelet count were lower in hypersensitivity group ($(31.35 \pm 12.82) \times 10^9/\text{L}$ vs $(153.48 \pm 64.11) \times 10^9/\text{L}$), the difference between two groups was also significant ($t = 10.56, P < 0.01$). **Conclusion** The anti-tuberculosis drug induced hypersensitivity is characterised by rapid onset, severe allergic reactions, multi-organ dysfunction and risk of mortality. Therefore, more attention should be paid to the hypersensitivity by TB medical staffs.

【Key words】 Antitubercular agents; Drug hypersensitivity; Prognosis

[illegible]

表 3 两组患者过敏药物、预后比较

组别	例数	过敏药物				预后	
		INH	RFP	PZA	EMB	治愈	死亡
超敏组	32	13	18	7	5	30	2
非超敏组	32	11	14	3	4	32	0

二、预后

32 例超敏组患者在江西省胸科医院经治疗后有 28 例治愈,另外 4 例转外院行血液持续滤过治疗,2 例治愈,2 例经积极救治后死亡。死亡患者均为重症肝炎、急性肾衰竭合并有弥散性血管内凝血(DIC),最后死于多脏器功能衰竭。32 例非超敏组患者均在江西省胸科医院得到临床治愈。

讨 论

一、抗结核药物超敏反应发生机制

据文献报道,药物超敏综合征(drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS)是以发热、皮疹、伴有脏器功能衰竭,多以服药后 1~8 周内出现为特征的一系列严重反应,是以巨噬细胞、T 淋巴细胞激活和细胞因子释放免疫的介导反应,包括皮肤、造血系统和肝脏、肾脏都易受到损害^[4]。抗结核治疗过程中易出现药物不良反应,可致药物性肝损害、皮疹及胃肠道反应、血液系统异常、肾功能衰竭等超敏反应,严重时危及患者生命。其发病机制尚不明确,但病毒再活化、药物解毒功能缺陷及免疫机制是研究热点。

二、抗结核药物超敏反应临床特征

本研究两组患者年龄差异无统计学意义($P>0.05$),提示患者发生超敏反应和非超敏反应与年龄无明显相关性。但多数发生在中青年段,可能与人体免疫状态有关。

超敏组患者肝肾功能损害及血小板下降程度较非超敏组明显严重,两者之间比较有统计学意义($P<0.01$)。提示重要脏器功能严重受损是 DIHS 患者的危险信号,临床医生应引起高度重视和防范,尽可能防止病情进一步恶化,以免危及患者生命。超敏组患者服药后出现一系列过敏反应,肝肾功能受损尤其严重,虽经积极对症治疗,仍难以短期内控制因变态反应所致的病情进展,出现 4 例急性重型肝炎和急性肾功能衰竭,2 例患者死于多脏器功能衰竭。

从研究可以看出,发生过敏反应最多的是 INH、RFP,其次是 PZA、EMB,这对临床医生在试药脱敏治疗顺序中具有一定的参考意义,对于尽量

避免试药再次出现严重的超敏反应提供了有益的临床依据。

三、抗结核药物超敏反应处理策略

患者一旦出现超敏反应,病情进展迅速,需要尽早诊治,应立即停用所有抗结核药物,使用抗过敏药物治疗,尤其是早期应使用糖皮质激素,首选甲泼尼龙琥珀酸钠,由于此药起效迅速、代谢快、副作用相对偏少、抗过敏反应强,可短时间内发挥作用,阻止病情进一步恶化。

笔者体会,治疗 DIHS 患者不宜使用多种护肝及护肾药物,尤其是生物免疫制剂,在机体高敏状态下更容易激起强烈的过敏反应,应尽量避免使用。待过敏反应完全消退后再逐一小剂量试用抗结核药物,通常顺序为:EMB→PZA→INH,避免再次试用 RFP,可酌情试用 Lfx 或 Rft 等。文献报道 RFP 引起药物超敏反应的程度和频率居首位,有多例 RFP 引起的过敏性休克、剥脱性皮炎、肾衰竭等致患者死亡的报告^[5],故笔者认为 RFP 的试用应十分慎重。至于具体如何试药、试药顺序及流程均无统一模式,国内外亦无规范可循,应根据患者病情实施个体化试药治疗原则,这也是临床医生时常遇到的困惑和难题。

由于抗结核药物的过敏反应具有不可预测性、仅发生在某些人或人群(特异体质)、与用药剂量和疗程无明显相关、在实验动物模型上常无法复制、具有免疫异常的指征^[2],是当前研究相对滞后的主要因素。但近年来,国内外学者已经研究证实人体人类白细胞抗原(HLA)基因多态性可能与药物过敏反应的发生有重要关系^[6-8],但是否抗结核药物亦是如此?目前不清楚,期待今后会有更多的循证医学证据,以便指导临床实践。

参 考 文 献

[1] 谢莉,高微微,卜建玲,等. 702 例抗结核药物所致不良反应分析. 中国防痨杂志,2008,30(4): 275-278.
[2] Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. J Clin Epidemiol,1993,46(11): 1323-1330.
[3] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版). 中华传染病杂志,2011,29(2): 65-76.

- [4] Ben m'rad M, Leclerc-Mercier S, Blanche P, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical and biologic disease patterns in 24 patients. *Medicine (Baltimore)*, 2009, 88(3): 131-40.
- [5] 张南生, 陈瑞杰, 张秀华. 利福平不良反应的文献分析. *中国临床药理学杂志*, 2005, 14(5): 312-315.
- [6] Bernstein DI, Wang N, Campo P, et al. Diisocyanate asthma and gene-environment interactions with IL4RA, CD-14, and IL-13 genes. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2006, 97(6): 800-806.
- [7] Gao J, Lin Y, Qiu C, et al. Association between HLA-DQA1, -DQB1 gene polymorphisms and susceptibility to asthma in northern Chinese subjects. *Chin Med J (Engl)*, 2003, 116(7): 1078-1082.
- [8] 刘桦, 张佳丽. 药物过敏反应的免疫学机制研究进展. *中国现代应用药理学*, 2006, 23(4): 284-286.

(收稿日期: 2013-10-08)

(本文编辑: 薛爱华)

《结核病与肺部健康杂志》第一届编辑委员会委员名单

主 编 王撷秀

常务副主编 薛爱华

副 主 编 (按姓氏汉语拼音排序)

洪 峰 江国虹 刘志敏 梅 建 孙永昌 谭守勇 王国治 王黎霞
伍建林 杨永弘 赵雁林 支修益

编 辑 委 员 (按姓氏汉语拼音排序)

陈根旺 陈海婴 陈明亭 陈晓红 陈效友 崔文玉 崔振玲 党丽云
邓群益 杜建伟 范梦柏 范永德 付秀华 傅衍勇 高剑波 高 谦
郭述良 洪 峰 侯代伦 胡 华 胡忠义 纪滨英 江国虹 金发光
梁 艳 李 芳 刘国华 刘文恩 刘志敏 陆 林 陆 伟 路 丽
路希伟 梅 建 欧陕兴 齐曼古力·吾守尔 申阿东 时国朝 宋言峥
孙江平 孙永昌 谭守勇 谭耀驹 田 明 王 羲 王国治 王黎霞
王培军 王 维 王卫华 王撷秀 吴妹英 吴卫东 伍建林 夏国光
徐广保 徐 苗 徐永健 徐作军 许 琳 薛爱华 杨枢敏 杨廷忠
杨永弘 岳 冀 张 娟 张树才 张天托 张文宏 张 侠 张湘燕
张志勇 赵雁林 郑桂兰 支修益 周 琳 朱凤才

通信编辑委员 (按姓氏汉语拼音排序)

陈 岗 陈 坤 陈胜利 陈 曦 陈心春 成官迅 丁卫忠 范月玲
冯永红 高 斌 戈宝学 何 晶 黄文杰 蒋根娣 蒋军广 李 波
李发滨 李国华 林 辉 林明贵 柳 澄 卢水华 陆兰英 裴新亚
沙 巍 施军卫 施裕新 史景云 覃 杰 谭理连 谭卫国 王传庆
王 峰 王仕昌 姚开虎 张彦舫 张运剑