

# 抗结核药物性肝损伤的临床特点

肖和平 顾瑾

抗结核药物最常见的不良反应为药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI), 国内外均有文献报道, 抗肿瘤药物与抗结核药物为 DILI 的最常见因素<sup>[1-2]</sup>。不同国家报告的抗结核药物性肝损伤发生率从 2.0%~30.0% 不等。西方国家较低, 美国 <1%, 英国 4%, 巴塞罗那 3.3%, 土耳其为 0.8%~18%<sup>[3-5]</sup>。在我国, 抗结核药物性肝损伤发生率较高, 为 8%~30%, 这种差异可能与种族、社会经济状况、地理位置及研究者对 DILI 的诊断标准、病毒性肝炎的流行等因素相关。抗结核药物所致 DILI 的临床表现多样, 对于医师来说, 如何正确地判断 DILI 的发生和发展, 及时治疗 DILI 是非常关键的。

## 一、抗结核药物性肝损伤的定义和高危因素

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害或肝脏对药物及其代谢产物的超敏反应所致的病理过程。血清生化检测显示: 血清丙氨酸转氨酶 (ALT) > 2 倍正常值上限 (ULN) 或结合胆红素 (CB) > 2 ULN; 或血清天冬氨酸转氨酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP) 和总胆红素 (TB) 同时升高, 且至少 1 项 > 2 ULN。有研究表明, 年老、儿童、消瘦、低蛋白血症、肺部病灶严重、血行播散性肺结核、合并肝炎病毒感染是发生抗结核药物性肝损伤的高危因素<sup>[6-10]</sup>, 有肝脏基础疾病者尤为独立危险因素之一, HIV 感染是否为高危因素尚存在争议。

## 二、抗结核药物导致肝损伤的概况

WHO 推荐的第 1~5 组抗结核药物引起 DILI 的频率不同。DILI 发生率高的药物有异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸等, DILI 发生率低的药物有乙胺丁醇和氟喹诺酮类等。氨基糖苷类药物、卷曲霉素、环丝氨酸、利奈唑胺等罕有导致 DILI 的文献报道。异烟肼常单独用于结核分枝杆菌感染的预防性治疗, 其中 0.5% 的患者血清转氨酶会显著升高<sup>[11]</sup>; 单用利福平的患者中, 1.2%

出现 DILI<sup>[12]</sup>。多种抗结核药物合用的 DILI 发生率明显高于单药应用。一项纳入 3007 例肺结核患者的研究发现, 利福平+异烟肼治疗的患者 DILI 的发生率为 0.8%, 加用吡嗪酰胺后该比例增至 2.8%, 提示利福平+异烟肼+吡嗪酰胺三联用药可增加 DILI 的发生风险<sup>[13]</sup>。第 5 组药物所致 DILI 也不容忽视。阿莫西林/克拉维酸钾可导致 DILI<sup>[14]</sup>, 并且因为其症状隐匿, 早期诊断十分困难, 有的患者最终发展为严重不良反应而需要住院治疗。新大环内酯类药物, 如克拉霉素、阿奇霉素等, 也会引发 DILI, 通常发生在使用 2 周后, 但各家报道不一, 总体来说发生率低, 导致严重不良反应的可能性甚小。

## 三、抗结核药物性肝损伤的临床分型和临床表现

抗结核药物所致 DILI 可以表现为目前所知任何类型急性或慢性肝脏疾病, 其中急性肝损伤约占报告患者例数的 90% 以上, 少数患者可发生威胁生命的暴发性或重症肝功能衰竭<sup>[15]</sup>。急性肝损伤包括: (1) 肝细胞损伤型: 血清 ALT  $\geq$  2 ULN, 且 ALT/ALP  $\geq$  5, 临床表现可不典型, 黄疸不明显, 可伴超敏症状, ALT 升高为其主要特征。(2) 淤胆型: 血清 ALP  $\geq$  2 ULN, 或 ALT/ALP  $\leq$  2。年龄较大的患者易发生此类肝损伤。(3) 混合型: 临床及生化指标介于肝细胞损伤型与淤胆型之间, 患者同样也可有超敏反应, ALT/ALP 在 2~5。患者一旦表现为混合型肝损伤, 则应高度怀疑药物所致, 其他如病毒性肝炎很少有此特征。慢性肝损伤包括: 慢性肝炎型、肝内淤胆型、脂肪肝型、肝血管病变型, 慢性肝损伤发展到终末期均可形成肝硬化。

抗结核药物性肝损伤的临床表现各异且无特异性, 可以为无症状性肝酶升高至肝炎样表现甚至肝衰竭<sup>[16-17]</sup>。最常发生在服用抗结核药物 3 个月内, 分别在 1~2 周和 2 个月左右出现高峰期<sup>[18]</sup>。尤其是超敏反应导致的肝损伤易在 5~35 d 出现, 超过 90 d 则提示非免疫机制起主要作用。中国曾进行了一项以人群为基础的前瞻性研究, 调查 4304 例接受 DOTS 治疗的结核病患者, 在发生抗结核药物性肝损伤患者中, 恶心、呕吐、厌食为肝损伤最常见的三

大症状,但 1/3 的肝损伤患者可无任何症状,甚至有些为严重肝损伤患者。从抗结核治疗开始至肝损伤出现的平均时间为 52.5 d<sup>[19]</sup>。土耳其有学者调查了 2004—2007 年在二家医院住院的抗结核药物性肝损伤患者,从抗结核治疗开始至肝损伤出现的平均时间为 20 d,持续时间为 14 d<sup>[20]</sup>。抗结核药物导致 DILI 常见的临床表现有以下几种。

1. 肝适应性反应表现:其机制为抗结核药物触发了肝脏的适应性应答,一些抗氧化、抗炎、抗凋亡的调控基因或细胞通路被激活,肝细胞增殖并出现保护性适应反应,此时出现一过性转氨酶升高。在 20 世纪 70 年代,一项双盲、前瞻性临床研究结果显示,在 173 例接受长达 1 年的异烟肼预防治疗住院患者中,高达 13.3% 的受试者发生 ALT 升高,但继续用药通常会恢复正常。一般认为,DILI 适应患者多见于血清酶升高的无症状患者,罕见伴黄疸升高的状况。在临床上推荐的做法是:患者 ALT 升高在 2 ULN 以内,无临床症状,考虑可能有肝脏适应反应,可暂时不停用抗结核药物,密切随访肝功能。

2. 肝细胞损伤表现:类似急性病毒性肝炎的临床表现,轻者表现为上腹部不适、恶心和厌食等消化道症状,重者还有全身症状如高热、乏力等,如伴有胆红素升高,则合并有皮肤、巩膜黄染,尿色加深等。体格检查可发现肝区压痛,肝脏增大等体征。血清 ALT $\geq$ 2 ULN,可合并胆红素升高。

3. 急性胆汁淤积型表现:类似急性黄疸性肝炎或胆道栓塞的表现,轻者主要有腹胀、纳差、恶心,重者可有发热、黄疸、上腹部疼痛、皮肤瘙痒、尿色深黄、脂肪泻等,还可能有超敏反应。体检发现右上腹压痛及肝脾肿大。血清转氨酶轻度升高,结合胆红素明显升高。

4. 超敏反应性表现:一些抗结核药物可以引发机体的超敏反应,继而出现肝损伤。此时除了肝损伤的临床表现以外,患者还可以出现过敏样症状,包括发热、乏力、肌肉疼痛、皮疹、浅表淋巴结肿大、肝脾肿大、关节炎和心肌炎等,严重者合并有溶血性贫血、剥脱性皮炎和急性肾功能衰竭,实验室检查通常可发现嗜酸粒细胞增多,并可检测到抗药物抗体。

5. 急性、亚急性肝功能衰竭:病情进展迅速,与抗结核药物的数量和剂量相关性不大,是以凝血机制障碍和黄疸、肝性脑病、腹腔积液等为主要表现的一组临床症候群。由于肝功能衰竭的内科治疗尚缺乏特效药物和手段,死亡率较高。临床需要注意的是,如果患者用药后血清转氨酶 $>$ 3 ULN,血清胆红素随之增升 $>$ 2 ULN,而血清 ALP 正常,提示为肝

细胞性黄疸,称为 Hy's 定律。符合这种肝脏生物化学征象的患者容易发展为急性肝衰竭,需要立即停药,密切监测病情变化。另外,在此之前已有 DILI 或者过敏者的患者再次试药时易出现肝功能衰竭,特别需要提高警惕。

6. 慢性肝损害:根据临床类型不同,可以有慢性活动性肝炎或脂肪性肝病、胆汁淤积型肝病等表现,如血管病变主要表现为门脉高压的症状:腹腔积液、肝脏肿大、腹部膨隆及黄疸等。虽然此类肝损害的发生率较低,但其症状是长期的,即使患者停用抗结核药物,病变依然难以恢复。

#### 四、抗结核药物性肝损伤的预后

一般来说,抗结核药物导致的急性药物性肝损伤如能及时诊断、及时停药,预后多数良好。但其中仍有 0.40%~1.50% 的患者因为严重肝损伤而死亡<sup>[21]</sup>;慢性药物性肝损伤,临床表现隐匿,常常不能及时诊断和停药而预后不好。慢性肝内胆汁淤积,轻者预后较好,重者黄疸迁延而发展到胆汁淤积型肝硬化后,预后较差。DILI 亦是影响结核病预后的重要因素之一,然而也有研究认为其并不影响耐多药结核病的预后<sup>[22]</sup>。

总而言之,临床医师要关注和重视抗结核药物导致的 DILI,掌握其易感人群、发病特点、处理原则,同时正确判断停用抗结核药物的时机,既防止过早停用抗结核药物影响疗效,又避免肝脏损伤加重。由于抗结核药物导致 DILI 的确切机制尚不十分明确,加强药物性肝病基础和临床研究的需求也十分迫切。

#### 参 考 文 献

- [1] Meier Y, Cavallaro M, Roos M, et al. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005, 61(2):135-143.
- [2] 刘旭东,王炳元. 我国药物性肝损害 2003—2008 年文献调查分析. 临床误诊误治, 2010, 23(5):487-488.
- [3] Baghaei P, Tabarsi P, Chitsaz E, et al. Incidence, clinical and epidemiological risk factors, and outcome of drug-induced hepatitis due to antituberculous agents in new tuberculosis cases. *Am J Ther*, 2010, 17(1):17-22.
- [4] Xia YY, Hu DY, Liu FY, et al. Design of the anti-tuberculosis drugs induced adverse reactions in China National Tuberculosis Prevention and Control Scheme Study (ADACS). *BMC Public Health*, 2010, 10:267.
- [5] Stirnimann G, Kessebohm K, Lauterburg B. Liver injury caused by drugs: an update. *Swiss Med Wkly*, 2010, 140: w13080.
- [6] Singla R, Sharma SK, Mohan A, et al. Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity. *Indian J Med Res*, 2010, 132:81-86.
- [7] Chang KC, Leung CC. The best approach to reintroducing tuberculosis treatment after hepatotoxicity is still open to debate. *Clin Infect Dis*, 2010, 51(3):366-367.

[8] Warmelink I, ten Hacken NH, van der Werf TS, et al. Weight loss during tuberculosis treatment is an important risk factor for drug-induced hepatotoxicity. Br J Nutr, 2010, 105(3): 1-9.

[9] Kunst H, Khan KS. Age-related risk of hepatotoxicity in the treatment of latent tuberculosis infection; a systematic review. Int J Tuberc Lung Dis, 2010, 14(11): 1374-1381.

[10] Makhlof HA, Helmy A, Fawzy E, et al. A prospective study of antituberculous drug-induced hepatotoxicity in an area endemic for liver diseases. Hepatol Int, 2008, 2(3): 353-360.

[11] Fountain FF, Tolley E, Chrisman CR, et al. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection; a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. Chest, 2005, 128(1): 116-123.

[12] Villarino ME, Ridzon R, Weismuller PC, et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection; experience with 157 adolescents. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 155 (5): 1735-1738.

[13] Chang KC, Leung CC, Yew WW, et al. Hepatotoxicity of pyrazinamide; cohort and case-control analyses. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177(12): 1391-1396.

[14] Andrade RJ, Tulkens PM. Hepatic safety of antibiotics used in primary care. J Antimicrob Chemother, 2011, 66 (7): 1431-1446.

[15] Harshad Devarbhavi. An update on drug induced liver injury. J Clin Experim Hepato, 2012, 2(3): 247-259.

[16] Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS statement; hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(8): 935-952.

[17] Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers WK, et al. Single-center experience with drug-induced liver injury from India; causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality. Am J Gastroenterol, 2010, 105(11): 2396-2404.

[18] 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.

[19] Shang P, Xia Y, Liu F, et al. Incidence, clinical features and impact on anti-tuberculosis treatment of anti-tuberculosis drug induced liver injury (ATLI) in China. PLoS One, 2011, 6(7): e21836.

[20] Babalik A, Arda H, Bakirci N, et al. Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment. Tuberk Toraks, 2012, 60(2): 136-144.

[21] 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.

[22] Keshavjee S, Gelmanova IY, Shin SS, et al. Hepatotoxicity during treatment for multidrug-resistant tuberculosis; occurrence, management and outcome. Int J Tuberc Lung Dis, 2012, 16(5): 596-603.

(收稿日期: 2013-04-20)  
(本文编辑: 张晓进)

• 通知 •

中国防痨协会 80 周年庆典暨 2013 年全国学术大会征文通知

2013 年中国防痨协会成立 80 周年, 我会将于 2013 年 10 月中旬在成都市举办“中国防痨协会 80 周年庆典暨 2013 年全国学术大会”。届时将有结核界领导、国内外著名专家学者以及国际组织驻华机构代表参加大会和讲学。现在开始征集学术论文, 大会将编辑出版“论文汇编”, 经专家评审推荐, 论文作者可参加学术大会, 可分别在全体大会、专题研讨会上发言或进行其他形式的交流, 并择优在《中国防痨杂志》或《结核病与肺部健康杂志》发表。征文具体要求如下:

一、征文内容

本次学术会议交流内容包括结核病流行病学、防控、临床、实验室、基础研究; 耐药结核病的预防、治疗和管理; 结核病新诊断工具、新疫苗、新药的研究和使用; 呼吸系统疾病和肺部健康等其他相关疾病的研究。

二、征文要求

1. 每篇征文要附单位推荐信, 注明未公开发表、作者署

名无争议、内容真实可靠、无一稿多投等内容。

2. 通过 Email 发送论文全文, 征文书写格式登录 <http://www.zgflzz.cn>, 参见《中国防痨杂志稿约》和《投稿须知》。发送征文时注明作者姓名、工作单位、通讯地址、邮政编码、联系电话(手机)及邮箱。在邮件主题中注明“2013 年学术大会征文”。征文收稿邮箱: [zgflxhzw@163.com](mailto:zgflxhzw@163.com)。电话: (010)62257587。联系人: 张晓进。

3. 每篇征文付审稿费 200 元(含第一作者论文证书费及“汇编”一本)。请汇款至如下地址: 北京市西城区东光胡同 5 号《中国防痨杂志》编辑部(邮政编码: 100035)。

4. 拟在《中国防痨杂志》或《结核病与肺部健康杂志》上发表的论文, 按照《中国防痨杂志》或《结核病与肺部健康杂志》编辑部的要求办理, 需另付版面费。

5. 征文截止日期: 2013 年 7 月 30 日。

(中国防痨协会秘书处)