

• 论著 •

5981 例肺结核患者服用抗结核固定剂量复合制剂所致肝损伤分析

周林 王倪 刘二勇 赖钰基 陈明亭 何金戈 耿红 张联英 袁艳丽 杨枢敏

【摘要】 目的 分析肺结核患者服用抗结核固定剂量复合制剂(FDC)致肝损伤的发生情况,为抗结核 FDC 在全国推广使用提供政策依据。**方法** 2011—2012 年,选择甘肃、河北、吉林、四川、山东五省,每省选 1 个地市作为研究现场。各研究现场 2011 年 7 月 1 日至 2011 年 12 月 31 日新登记的初治活动性肺结核患者接受抗结核 FDC 治疗。共纳入患者 5981 例,用医学数据管理软件 EpiData3.1 录入患者个案信息,用 SPSS 16.0 软件进行数据统计学分析。分析患者肝损伤不良反应发生时间及程度、肝损伤不良反应临床症状与实验室检查异常一致性、肝损伤患者治疗方案调整方法等,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。**结果** 肝功能异常者占 14.4%(862/5981),其中丙氨酸转氨酶异常者占 2.4%(145/5981),总胆红素异常者占 4.0%(241/5981),直接胆红素异常者占 11.9%(714/5981)。中、重度肝损伤者占 56.1%(484/862)。中、重度肝损伤发生在服药 1 个月内者占 57.2%(277/484)。有消化系统不良反应临床症状者占 10.3%(619/5981),将有消化系统不良反应临床症状者与肝功能异常者的率进行比较,消化系统不良反应率(10.3%)与直接胆红素异常发生率(11.9%)两者差异无统计学意义($\chi^2 = 1.1382$, $P > 0.05$),但与总胆红素异常($\chi^2 = 14.3116$, $P < 0.05$)和丙氨酸转氨酶异常($\chi^2 = 19.4849$, $P < 0.0001$)间差异有统计学意义。中、重度肝损伤患者中 23.1%(112/484 例)改用散装抗结核药品替换 FDC 治疗。**结论** 应用抗结核 FDC 治疗肺结核患者致肝损伤情况不可忽视,中、重度肝损伤患者应该改用散装抗结核药物进行治疗。

【关键词】 抗结核药; 复方制剂; 肝炎,中毒性; 结核,肺/药物疗法

Analysis of liver injury in 5981 pulmonary tuberculosis patients treated with FDC ZHOU Lin, WANG Ni, LIU Er-yong, LAI Yu-ji, CHEN Ming-ting, HE Jin-ge, GENG Hong, ZHANG Lian-ying, YUAN Yan-li, YANG Shu-min. National Center for TB Control and Prevention, China CDC, Beijing 102206, China
Corresponding author: CHEN Ming-ting, Email: chenmt@chinatb.org; ZHOU Lin, Email: zhoulin@chinatb.org

【Abstract】 Objective In order to provide evidence for developing policy on expansion of fixed-dose combination (FDC) anti-TB drugs in China, FDC-associated liver injuries were evaluated. **Methods** In 2011 and 2012, five provinces, including Gansu, Hebei, Jilin, Sichuan and Shandong, were involved in the evaluation. In each province, one prefecture was selected as the study site. All new pulmonary tuberculosis (PTB) patients notified from 1 July to 31 December 2011 were recruited in the study and FDC was used for treatment. EpiData 3.1 software was used for data entry and validation, and SPSS 16.0 was used for statistical analysis. The following data or information were collected and analyzed: time of getting liver damage and extent of liver damage, correlations between clinical symptoms and laboratory abnormalities, methods for dealing with liver damage (such as adjustment of treatment regimen and its influence to treatment outcomes). The value of $P < 0.05$ was regarded as statistically significant difference. **Results** A total of 5981 PTB patients were enrolled in this study and 14.4% (862/5981) of them got abnormal liver function during treatment with FDC, including 2.4% (145/5981) of enrolled patients had abnormal alanine aminotransferase, 4.0% (241/5981) of enrolled patients had abnormal total bilirubin and 11.9% (714/5981) of enrolled patients had abnormal direct bilirubin. Among the patients who got abnormal liver function, 56.1% (484/862) of them had moderate or severe liver damage and it occurred within 1 month of treatment in 57.2% (277/484) of patients. Ten point three percent (619/5981) of enrolled patients showed clinical symptoms of adverse reaction in digestive system. Data from the patients who had digestive reactions and abnormal liver function

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2014.04.007

基金项目:十二五重大新药创制科技重大专项“结核病治疗新剂型研究”(2010ZX09102-301)

作者单位:102206 北京,中国疾病预防控制中心结核病预防控制中心患者关怀部(周林、王倪、刘二勇、赖钰基)、主任办公室(陈明亭);四川省疾病预防控制中心结核病防治所(何金戈);山东省胸科医院结核病防治科(耿红);河北省疾病预防控制中心结核病防治所(张联英);吉林省疾病预防控制中心结核病防治所(袁艳丽);甘肃省疾病预防控制中心结核病防治所(杨枢敏)

通信作者:陈明亭,Email:chenmt@chinatb.org;周林,Email:zhoulin@chinatb.org

were compared and the results showed that: there was no significant difference between digestive reactions and abnormal DBIL ($\chi^2=1.1382, P>0.05$); however, there were significant difference between digestive reactions and TBIL ($\chi^2=14.3116, P<0.05$), digestive reactions and ALT ($\chi^2=19.4849, P<0.0001$). The treatment was adjusted in 23.1% (112/484) of patients who had moderate or severe liver damage, namely FDC was replaced by loose drugs. **Conclusion** During treatment with FDC, the attention should be paid to liver injury. Patients who got moderate or severe liver injury, FDC should be replaced by loose drugs.

【Key words】 Antitubercular agents; Drug combinations; Hepatitis, toxic; Tuberculosis, pulmonary/drug therapy

按照《全国结核病防治规划(2011—2015年)》^[1]要求,到2015年全国以县为单位抗结核固定剂量复合制剂(fixed-dose combination, FDC)覆盖率要达到100%,为筛选出适合中国结核病防治规划推广的抗结核FDC剂型及规格,促进全国结核病防治规划目标的实现,2011—2012年,中国CDC结核病预防控制中心组织在山东、四川、甘肃、吉林、河北五省实施了“重大新药创制科技重大专项结核病治疗新剂型研究”课题。笔者对此项目中纳入患者的肝损伤发生情况进行总结和分析。

资料和方法

一、研究对象

1. 研究对象的选择:根据我国东、南、西、北、中地域和人群体质量分布特点,采取典型调查的方法,选择山东、四川、甘肃、吉林、河北共五省作为项目实施省,按项目设计每省需纳入1200例患者进入研究队列,每省选1个在研究时间段能完成样本纳入量的地市作为研究现场。各研究现场2011年7月1日至2011年12月31日新登记的初治活动性肺结核患者(包括:2004例初治涂阳和3977例初治涂阴肺结核患者),全部纳入为研究对象。共纳入患者5981例,男4167例(69.7%),女1814例(30.3%);平均年龄为(47±17)岁,12~岁2634例(44.0%),45~岁1612例(27.0%),60~92岁年龄组1735例(29.0%)。

2. 患者的诊断标准:患者诊断标准及治疗方案遵循《中国结核病防治规划实施工作指南(2008年版)》^[2]的规定。将药品不良反应分为轻、中、重度^[3-4]:(1)轻度指轻微的反应或疾病,症状不发展,一般无须治疗;(2)中度指症状明显,重要器官或系统有中度损害;(3)严重药品不良反应,是指因使用药品导致死亡、危及生命,以及致癌、致畸、致出生缺陷;导致显著的或者永久的人体伤残或者器官功能的损伤;导致住院或者住院时间延长;导致其他重要医学事件,如不进行治疗可能出现上述所列情况的。参照《抗结核药品不良反应诊疗手册》^[5],间隔2周以上、连续2次检测血丙氨酸转氨酶(ALT)>40 U/L

(正常值上限)或血总胆红素(TBIL)>19 μmol/L(正常值上限)为肝功能异常。肝功能分级标准为:(1)肝功能异常:40 U/L<ALT≤80 U/L,患者无相关症状和体征;(2)轻度肝损伤:80 U/L<ALT≤120 U/L,或38 μmol/L<TBIL≤57 μmol/L,患者无症状或仅有轻微症状;(3)中度肝损伤:120 U/L<ALT≤200 U/L,或57 μmol/L<TBIL≤95 μmol/L;或80 U/L<ALT≤120 U/L和TBIL>38 μmol/L(或伴有肝损伤症状和体征);(4)重度肝损伤:ALT明显升高,或(和)TBIL>95 μmol/L(正常值上限5倍),患者出现明显肝损伤症状和体征。

二、方法

1. 治疗方法:纳入课题研究患者接受抗结核FDC治疗,2个月强化期接受异烟肼+利福平+吡嗪酰胺+乙胺丁醇(HRZE)4联组合FDC治疗,4个月继续期接受异烟肼+利福平(HR)2联组合FDC治疗。收集患者的个人基本情况,纳入的所有患者在治疗前、治疗1个月末、治疗2个月末和治疗结束,分别进行1次血、尿常规及肝、肾功能等实验室常规检查(检查异常患者按临床要求进行复查),同时记录患者治疗期间药品不良反应相关的消化系统、神经系统、泌尿系统、骨关节、超敏反应等临床症状。

2. 研究过程及质量控制方法:组织专家进行讨论和修改,制定详细的实施方案,通过预调查考察实施方案的可行性。由国家级课题实施单位直接对现场实施单位进行培训,各现场实施单位采用统一的表格收集相关数据。课题实施期间,课题组分别于患者纳入、随访和数据收集阶段进行现场督导。建立国家、省、县三级质控系统,县级对本级全部资料及时复核,省级定期对项目县的资料进行复核,国家级抽取各省10%的资料核查,确保调查资料的真实和准确。所有纳入的患者需知情同意,治疗期间发生不良反应者,参照《抗结核药品不良反应诊疗手册》^[5]的要求进行处理。纳入患者的治疗管理遵循《中国结核病防治规划实施工作指南(2008年版)》^[2]的规定进行。

3. 研究指标及其分析方法:用医学数据管理软

表 1 5981 例患者服药后肝功能实验检查项目不同时段异常情况

肝功能实验室检查项目	用药 1 个月肝功能		用药 2 个月肝功能		用药 6 或 7 个月肝功能		F 值	P 值
	异常例数	异常率(%)	异常例数	异常率(%)	异常例数	异常率(%)		
ALT	76	1.3	75	1.3	18	0.3	39.51	<0.001
TBIL	226	3.8	225	3.8	221	3.7	0.07	>0.05
DBIL	548	9.2	519	8.7	523	8.7	1.02	>0.05

件 EpiData 3.1 录入患者所有个案信息,用 SPSS 16.0 软件进行数据统计学分析,不良反应发生率或构成比采用卡方检验,肝功能实验室检测结果比较采用方差检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、不良反应发生概况

血常规异常者占 11.4%(681/5981),肝功能异常者占 14.4%(862/5981),肾功能异常者占 2.0%(122/5981)。有消化系统不良反应临床症状者占 10.3%(619/5981),有神经系统不良反应临床症状者占 6.0%(359/5981),有超敏反应者占 4.0%(238/5981)。

二、肝损伤不良反应发生时间及程度

肝功能检查异常患者,ALT 异常者占 2.4%(145/5981),TBIL 异常 4.0%(241/5981),直接胆红素(DBIL)异常 11.9%(714/5981)。在服药 1、2、6 或 7 个月内分别有 10.7%(639/5981)、10.2%(609/5981)和 9.3%(559/5981)的患者出现肝功能异常(ALT、TBIL、DBIL 其中 1 项或 1 项以上异常)。随着用药时间的增加,肝功能异常患者的比例呈下降趋势。对实验室检查做单因素重复测量方差分析,结果表明 3 次不同时间(用药 1 个月、用药 2 个月、用药 6 或 7 个月)总胆红素的实验室检查结果差异无统计学意义(表 1)。56.1%(484/862)为中、重度肝损伤,在服药 1、2、6 或 7 个月内发生中、重度肝损伤分别为:57.2%(277/484)、21.5%(104/484)、21.3%(103/484)。

三、肝损伤不良反应临床症状与实验室检查异常一致性比较

肝损伤临床主要表现为恶心、呕吐、厌油等消化系统症状,将有消化系统临床症状患者与肝功能检查异常结果患者进行比较分析,结果显示消化系统不良反应与 DBIL 异常间差异无统计学意义,而与 ALT 异常和 TBIL 异常间的差异有统计学意义(表 2)。

四、发生中重度不良反应后的处理情况

484 例发生中、重度肝损害不良反应患者中,23.1%

表 2 5981 例患者出现肝损伤消化系统症状与肝功能检查异常之间率的比较

比较项目	例数	率(%)	χ^2 值	P 值
消化系统症状	619	10.3		
ALT 异常	145	2.4	19.4849	<0.0001
TBIL 异常	241	4.0	14.3116	0.0002
DBIL 异常	714	11.9	1.1382	0.2860

(112/484)停止服用抗结核 FDC 制剂,改用散装抗结核药物替换 FDC 进行治疗,76.9%(372/484)继续服用抗结核 FDC。

讨 论

一、抗结核 FDC 制剂安全性及疗效

抗结核药品不良反应是影响患者治愈率主要因素之一^[6],肝损伤是抗结核治疗最常见的不良反应,夏愷愷等^[7]分析 1996—2005 年文献报道的 83 636 例结核病患者抗结核治疗不良反应发生率,总发生率为 12.6%,肝损伤发生率为 11.9%。多项研究发现,抗结核 FDC 与散装或板式组合抗结核药品有相同疗效和相似不良反应^[8-13]。本研究通过 5981 例较大样本的系统观察,发现肝功能异常者占 14.4%,与上述文献中使用其他种类抗结核药物治疗发生的肝功能异常率相似,再次印证抗结核 FDC 剂型与其他抗结核剂型有相似安全性及疗效,符合在全国结核病防治规划中推广使用条件。

二、肝损伤不良反应监测

抗结核药物引起的肝损伤,多发生在用药 6~49 d 时;临床表现为恶心、呕吐、厌油等消化道症状,部分患者可出现肝脏肿大、黄疸^[14]。患者抗结核治疗期间通过临床症状观察、肝功能检测,可早期发现轻、中度肝损伤,降低严重肝损伤发生,有效提高患者治疗依从性^[15-17]。有关肝功能检测的频度、检测内容,检测的重点对象有许多不同观点。文献报道肝损伤多发生在抗结核治疗强化期^[9]。本研究发现 57.2%的中、重度肝损伤发生在服药 1 个月内,胆红素升高患者比例远高于 ALT 升高的患者,与文献报道的抗结核药品发生肝损伤以胆红素指标异常更常见相符^[18]。结合本研究结果,笔者建议抗结核治

疗期间除密切症状观察外,应定期做肝功能检测,尤其是在抗结核治疗强化期;老年人、肝脏病史者、嗜酒、营养不良等肝损伤药物不良反应高危人群是检测的重点对象^[5]。

三、不良反应的处理

对发生肝损伤不良反应患者应及时正确处理,是避免患者受到进一步损伤,提高肺结核治愈率的重要保障。处理的内涵除积极纠正肝损伤不良反应外,还包括抗结核治疗方案的正确调整。从本研究结果可以看出,发生中、重度肝损伤不良反应后及时用散装抗结核药品替换抗结核 FDC 制剂治疗的患者仅占 23.1%。

抗结核 FDC 是把几种药品按一定剂量组合在一起的复合制剂,服用该制剂可以避免患者服用单药,降低耐药结核病发生,同时由于患者服药片数减少,也增加了患者治疗的依从性。但该剂型也存在自身缺陷:一方面,发生不良反应后很难判断是那种药物成分引起的;另一方面,任何一种药物成分引起中度以上不良反应就需用其他剂型暂时替换 FDC。既往研究发现,使用抗结核 FDC 治疗肺结核,散药替换比例约占 3%~5%^[10]。建议在抗结核 FDC 推广过程中,除常规采购抗结核 FDC 制剂外,还应采购 3%~5%的散装抗结核药物,以备患者发生中度以上不良反应时能及时用散装抗结核药物调整治疗方案^[19]。

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国国务院办公厅. 国办发[2011]53 号 全国结核病防治规划(2011—2015 年). 北京:中华人民共和国国务院办公厅,2012.
- [2] 中华人民共和国卫生部疾病预防控制局,中华人民共和国卫生部医政司,中国疾病预防控制中心. 中国结核病防治规划实施工作指南(2008 年版). 北京:中国协和医科大学出版社,2009.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 卫生部令第 81 号 药品不良反应报告和监测管理办法. 北京:中华人民共和国卫生部,2011.
- [4] Marra F, Marra CA, Bruchet N, et al. Adverse drug reactions associated with first-line anti-tuberculosis drug regimens. Int J Tuberc Lung Dis, 2007, 11(8): 868-875.
- [5] 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, 2009: 11-12.
- [6] 周林, 陈磊, 赖钰基, 等. TB/HIV 双重感染患者抗结核治疗药物不良反应分析. 中国防痨杂志, 2011, 33(2): 77-81.
- [7] 夏惜惜, 詹思延. 国内抗结核药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.
- [8] 钟球, 高翠南, 方兰君, 等. 四联抗结核固定剂量复合剂的临床疗效研究. 中国防痨杂志, 2010, 32(3): 162-166.
- [9] 周宏宇, 李孝东, 李志伟, 等. 两种剂型抗结核药的疗效与不良反应比较. 临床肺科杂志, 2012, 17(11): 2095-2096.
- [10] 王倪, 周林, 池俊英, 等. 不同服药方式抗结核固定剂量复合剂的疗效与不良反应分析. 现代预防医学, 2012, 39(23): 6275-6277.
- [11] 张斯钰, 白丽琼, 谭红专, 等. 初治涂阳肺结核患者服用固定剂量复合剂与板式组合药的疗效比较. 中国防痨杂志, 2011, 33(10): 655-658.
- [12] 余晓玲, 蒋燕峰. 固定复合剂和散装抗结核药对肝功能影响的临床观察. 全科医学临床与教育, 2012, 10(1): 85-86.
- [13] 何铁牛, 韩永兴, 陈彬. 抗结核固定复合剂药物不良反应观察. 中国防痨杂志, 2010, 32(12): 828-830.
- [14] 孙定人, 齐平, 靳颖华. 药物不良反应. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2003.
- [15] 周林, 薛晓, 王芳, 等. 结核病管理模式的实施方法研究. 中国防痨杂志, 2013, 35(2): 120-123.
- [16] 徐登淑. 肺结核患者中断治疗的原因分析及对策. 检验医学与临床, 2013, 10(4): 491-492.
- [17] 周泽文, 胡代玉, 李勤, 等. 老年肺结核患者治疗效果影响因素的 Logistic 回归分析. 中国老年学杂志, 2013, 33(4): 894-896.
- [18] 袁飞, 郭亮. 药物治疗前后结核患者血浆生理指标检测的临床意义. 临床检验, 2013, 15(2): 336-339.
- [19] 王黎霞, 陈明亭. 抗结核药品管理手册. 北京:人民军医出版社, 2011.

(收稿日期:2013-09-13)

(本文编辑:王然 张晓进)

《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)