

· 论著 ·

抗结核药物相关急性肝衰竭患儿三例并文献复习

梁丽 邹莉萍 谢芳晖 陈晴 吴桂辉

【摘要】 目的：分析儿童结核病患者发生抗结核药物相关急性肝衰竭的临床特征、治疗措施及预后。**方法：**对 3 例发生抗结核药物相关急性肝衰竭结核患儿的临床表现、检查结果、治疗措施及预后进行报道，并回顾分析国内外文献。以“急性肝衰竭、结核病、儿童”为检索词检索万方、维普及中国知网数据库，以“acute liver failure, tuberculosis, child/children”为检索词检索 PubMed 数据库，检索时间为 1980 年 1 月至 2021 年 12 月。收集包括患儿的年龄、抗结核药物治疗方案、服用抗结核药物时间、服用其他可以引起肝损伤的药物、治疗结局等信息，剔除因预防性抗结核治疗而导致肝衰竭的病例。**结果：**本院收治了 3 例患儿，男性 1 例，女性 2 例。3 例患儿结核病灶累及胸腔、腹腔，2 例患儿结核病灶累及中枢神经系统。3 例患儿均有低蛋白血症。经治疗后 2 例死亡，1 例存活。通过文献复习获得 6 例患儿信息，加上本研究报道的 3 例患儿，共计 9 例。9 例患儿年龄范围为 0.25~12.80 岁，年龄中位数(四分位数)为 10.70(5.02, 12.70)岁。4 例患儿使用 H-R-E-Z(H:异烟肼, R:利福平, E:乙胺丁醇, Z:吡嗪酰胺)抗结核治疗方案，余 5 例使用 H-R(2 例)、H-R-Z(2 例)、H-R-E-S(S:链霉素)(1 例)。本研究中 4 例患儿存活，5 例死亡。3 例患者年龄<10 岁，2 例患者死亡，1 例接受肝移植的患者存活。**结论：**结核病患者发生抗结核药物相关急性肝衰竭大多在使用抗结核药物治疗 1 个月内，且年龄越小预后越差。

【关键词】 儿童； 抗结核药； 药物毒性； 肝功能衰竭； 病例报告

【中图分类号】 R529.9； R978.3

Three cases of anti-tuberculosis therapy-associated acute liver failure in tuberculosis children and literature review
LIANG Li, ZOU Li-ping, XIE Fang-hui, CHEN Qing, WU Gui-hui. Department of Tuberculosis, Chengdu Public Health Clinical Medical Center, Chengdu 610061, China
Corresponding author: WU Gui-hui, Email: Wghwhg2584@sina.com

【Abstract】 Objective: To analyze the clinical features, therapeutic measures and prognosis of anti-tuberculosis therapy-associated acute liver failure in children with tuberculosis. **Methods:** The clinical manifestations, examination results, therapeutic measures and prognosis of three children with anti-tuberculosis therapy-associated acute liver failure were reported. Literatures were reviewed on the published reports between January 1980 and December 2021 by searching with the key words of “acute liver failure, tuberculosis, child/children” in Wanfang, WPCS, CNKI and PubMed. Information was collected, including the patient’s age, anti-tuberculosis treatment plan, duration of taking anti-tuberculosis drug, usage of other drugs that can cause liver injury, and treatment outcome, etc. Cases of liver failure caused by tuberculosis preventive treatment were excluded. **Results:** Three patients were admitted to our hospital, including 1 boy and 2 girls. Tuberculosis was involved in thoracic, abdominal cavity in 3 children and involved in central nervous system in 2 children. All the three cases had hypoproteinemia. After treatment, 2 died and 1 survived. Through literature review, the data of 6 cases were obtained. The total number of subjects was 9 cases, including three cases reported above. The age of 9 cases ranged from 0.25 to 12.80 years, and the median age (quartile) was 10.70 (5.02, 12.70) years. Four cases were treated with H-R-E-Z (H: isoniazid, R: rifampin, E: ethambutol, Z: pyrazinamide) regimen, and the other five were treated with H-R (2 cases), H-R-Z (2 cases), and H-R-E-S (S: streptomycin; 1 case). In this study, four cases survived and five died. Of the three cases aged <10 years old, two died and one who received liver transplantation survived. **Conclusion:** Anti-tuberculosis therapy-associated acute liver failure in children mainly occurred within 1 months after taking anti-tuberculous drugs. The younger the case, the worse the prognosis of liver failure.

【Key words】 Child; Antitubercular agents; Drug toxicity; Liver failure; Case reports

【Fund program】 Sichuan Medical Scientific Research Project Plan (S18027)



开放科学(资源服务)标识码(OSID)的开放科学计划以二维码为入口,提供丰富的线上扩展功能,包括作者对论文背景的语音介绍、该研究的附加说明、与读者的交互问答、拓展学术圈等。读者“扫一扫”此二维码即可获得上述增值服务。

doi:10.19982/j.issn.1000-6621.20210639

基金项目:四川省医学科研课题计划(S18027)

作者单位:成都市公共卫生临床医疗中心结核科,成都 610061

通信作者:吴桂辉,Email:Wghwhg2584@sina.com

药物治疗是结核病最主要的治疗方法,由于抗结核药物使用时间长,且需要多药联合使用,多数药物需通过肝脏代谢,药物本身及药物代谢产物可直接或间接造成患者肝损伤。严重的药物性肝损伤可发展为肝衰竭。儿童结核病患者抗结核药物相关性急性肝衰竭报道较少。笔者现报告成都市公共卫生临床医疗中心收治的 3 例儿童结核病患者抗结核药物相关性肝衰竭病例资料,并复习相关文献,了解和探讨儿童结核病患者抗结核药物相关性急性肝衰竭的临床特征、治疗措施及预后,以期提高临床医生对本病的认识、早期诊断及治疗策略。

临床资料

病例 1 患儿,女,12 岁 8 个月,汉族,因“发热 3 个月,皮疹 3 d”入院。患儿 3 个月前无诱因出现发热,体温最高 39℃,于当地医院就诊。胸部 CT 扫描显示双肺可见斑片、斑点影,右肺上叶支气管稍狭窄,双侧少量胸腔积液,心包少量积液;纤维支气管镜检查为支气管结核。肺泡灌洗液 GeneXpert MTB/RIF(简称“Xpert”)检测为结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)核酸阳性;肠系膜淋巴结彩色多普勒超声检查见肠系膜淋巴结增大、大网膜增厚;粪便 Xpert 检测为 MTB 核酸阳性。诊断为肺结核、支气管结核、结核性心包炎、结核性胸膜炎、肠结核、腹腔结核?于 2019 年 6 月 22 日予异烟肼(0.25 g,1 次/d)、利福平(0.375 g,1 次/d)、乙胺丁醇(0.5 g,1 次/d)、吡嗪酰胺(0.85 g,2 次/d)抗结核治疗。治疗后患儿未再发热。2019 年 7 月 31 日,患儿无明显诱因出现全身皮疹,压之褪色,伴全身瘙痒、发热,体温最高 38℃。8 月 3 日于四川大学华西医院就诊。实验室检查:丙氨酸氨基转移酶(ALT):267 U/L,天门冬氨酸氨基转移酶(AST):955 U/L,总胆红素(TBIL):82.8 μmol/L,凝血酶原时间(PT):18.5 s。于 2019 年 8 月 3 日转至我院就诊。

既往史:患儿出生 1 个月后在外院诊断为“唐氏综合征”,5 年前于四川大学华西医院诊断为“先天性心脏病”,行介入封堵手术治疗。体格检查:体温:

37.7℃,脉搏:134 次/min,呼吸频率:24 次/min,血压:95/65 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),血氧饱和度(SpO₂):97%[氧浓度分数(FiO₂):21%],体重:24 kg,特殊面容(眼距宽、眼裂小、眼外角上斜、鼻梁低平),扁桃体 II°肿大,可见脓点。查体不合作,左上臂见卡痕。全身可见弥漫分布红色斑丘疹,压之褪色,疹间可见正常皮肤,部分融合成片,无水泡、破溃。皮肤黏膜黄染。心脏可闻及杂音,腹部触诊呈揉面感,无压痛、反跳痛。双下肢无水肿。

2019 年 8 月 4 日复查肝功能和凝血指标:ALT 和 TBIL 较前升高(表 1),PT 延长至 20.7 s,凝血酶原活动度(PTA)为 53.0%,CD4 细胞:250 个/L;乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)、抗-甲型肝炎病毒(HAV) IgM、抗-丙型肝炎病毒(HCV) IgM、抗-丁型肝炎病毒(HDV) IgM 及抗-戊型肝炎病毒(HEV) IgM:阴性;血气分析(未吸氧):氧分压为 53.2 mm Hg,余未见异常;胃液分枝杆菌 DNA 检测:MTB-DNA 阳性。腹部彩色多普勒超声检查(8 月 4 日)见肝脏实质回声稍密细、稍增强,脾脏增大,余未见异常;浅表淋巴结彩色多普勒超声检查见双侧颈部大血管旁见少许弱回声结节,边界尚清,形态尚规则,皮髓质分界欠清晰,左侧最大约 1.8 cm×0.6 cm,右侧最大约 2.1 cm×0.7 cm;心脏彩色多普勒超声检查见房间隔缺损及室间隔缺损封堵术后 5 年,房室水平未见残余分流,三尖瓣反流(轻度),肺动脉高压(轻度)。

入院后予以复方甘草酸苷、多烯磷脂酰胆碱保肝治疗,地塞米松抗炎,左西替利嗪抗过敏,法莫替丁护胃,克林霉素抗感染等对症治疗。经治疗后患者皮疹较前消退。8 月 6 日复查肝功能和凝血检测指标,较前稍有好转;患儿精神仍差,双下肢踝关节以下呈凹陷性水肿。8 月 7 日复查血气分析:二氧化碳分压:38.10 mm Hg,氧分压:53.2 mm Hg,氧合指数:253。8 月 9 日患儿出现嗜睡,呼之能应,血浆氨为 228 μmol/L。复查肝功能和凝血指标,提示 TBIL、ALT、AST 较前升高,PT 较前延长和 PTA 下降(表 1)。患儿家属拒绝抢救治疗,拒绝行人工肝治疗。8 月 10 日腹部彩色多普勒超声检查见肝

表 1 病例 1 病程中肝功能和凝血指标检测结果

检测时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μmol/L)	ALB(g/L)	PT(s)	PTA(%)
2019 年 8 月 3 日	267	955	82.8	—	18.5	64.5
2019 年 8 月 4 日	304	610	124.1	30.0	20.7	53.0
2019 年 8 月 6 日	248	315	105.4	22.2	18.3	62.0
2019 年 8 月 9 日	350	410	251.7	23.3	39.2	23.4

注 ALT:丙氨酸氨基转移酶;AST:天门冬氨酸氨基转移酶;TBIL:总胆红素;PT:凝血酶原时间;PTA:凝血酶原活动度;“—”表示未收集到相关数据

脏形态大小正常,肝缘稍钝,表面光滑,肝实质回声稍强,欠均匀,脾脏增大;双肾轻度积液,腹腔积液。8月11日患儿因多器官功能障碍综合征死亡。

病例 2 患儿,男,3月龄,藏族,因“咳嗽、发热 10 余天、皮肤黄染 3 d”入院。患儿 10 余天前出现咳嗽,干咳为主,喉间闻及痰鸣音,伴精神萎靡,吃奶差,体温 39℃,于当地医院就诊。行胸部 CT 扫描后诊断为肺结核。于 2019 年 4 月 12 日予异烟肼(0.1 g,1 次/d)、利福平(0.1 g,1 次/d)治疗。4 月 17 日行腰椎穿刺术,脑脊液检查:有核细胞计数:2.4×10⁶/L,蛋白:430 mg/L,葡萄糖:3.1 mmol/L;氯化物:102.8 mmol/L;诊断为结核性脑膜炎。4 月 18 日加用吡嗪酰胺(0.125 g,1 次/d)加强抗结核治疗。4 月 20 日患儿出现全身皮肤黄染,立即停用抗结核药物,并加强保肝治疗。为进一步治疗,于 4 月 23 日入我院就诊。

家族史:母亲于 1 个多月前在当地医院诊断为肺结核,已予抗结核治疗。个人史及既往史无特殊。体格检查:体温:37℃,脉搏:143 次/min,呼吸频率:51 次/min,血压:110/70 mm Hg, SpO₂:97%(FiO₂:21%),体质量:4 kg,消瘦貌,精神差,反应差,对疼痛刺激有哭闹,巩膜轻度黄染,双侧瞳孔等大形圆,光反射灵敏,颈抵抗阳性,双肺闻及少许湿啰音。腹部膨隆,触之柔软,病理反射未引出。入院查肝功能:ALT:366 U/L,AST:126 U/L,白蛋白(ALB):23.2 g/L,TBIL:109.2 μmol/L;血常规:血红蛋白:62 g/L,PT:53.7 s,PTA:13.0%;HBsAg、抗-HAV IgM、抗-HCV IgM、抗-HDV IgM 及抗-HEV IgM:阴性;HIV 筛查:阴性。CT 扫描显示脑沟部分变浅,左侧侧脑室扩大;双肺弥漫粟粒影,右肺中叶斑片影;腹膜炎征象,腹腔积液,腹部肠管积气、扩张。腹部彩色多普勒超声检查见肝脏增大,右肝最大斜径约 8.4 cm,包膜不厚,表面光滑,肝边缘角稍钝,实质回声稍强,脾脏稍大。胃液标本 Xpert 检测:MTB 核酸阳性(少量),利福平突变基因:阴性。

入院后予以美洛西林舒巴坦钠抗感染,多烯磷脂酰胆碱、复方二氯醋酸二异丙胺、复方甘草酸苷降酶护肝,盐酸氨溴索祛痰,西咪替丁护胃,熊去氧胆酸片退黄染,双歧杆菌乳杆菌三联活菌片调节肠道正常菌群,多酶片助消化治疗。患儿体质量仅为

4 kg,未满足 5 kg,因人工肝治疗风险极大,未行。患儿系肝衰竭晚期,建议其至综合医院行肝移植,家属拒绝。4 月 24 日患儿全身皮肤可见瘀点,予以输注新鲜冰冻血浆 50 ml 改善凝血。4 月 25 日复查肝功能,显示 ALT、AST 较前稍下降,但 TBIL 较前无变化(表 2)。血常规:血红蛋白:58 g/L;4 月 26 日复查,TBIL 较前升高,PT 延长至 58.5 s。患儿精神及反应差,对疼痛刺激有哭闹,偶有咳嗽,输注悬浮红细胞 0.253 U 纠正贫血。4 月 27 日患儿家属要求出院。后电话随访得知患儿于 4 月 28 日死亡。

病例 3 患儿,女,10 岁 8 个月,藏族,因“咳嗽、发热 1 月余,皮肤黄染、纳差、意识障碍 15 d”入院。患儿 1 个多月前无诱因出现咳嗽,非刺激性,咳黄白色痰,量约 5 ml/d,发热,体温未测,午后及夜间为主,伴盗汗。到当地医院就诊,行胸部 CT 扫描显示双肺弥漫结节影、斑片影,右上肺空洞影,诊断:肺结核?遂予异烟肼(0.3 g,1 次/d)、利福平(0.45 g,1 次/d)、乙胺丁醇(0.75 g,1 次/d)、链霉素(0.75 g,肌肉注射,1 次/d)治疗。发热缓解,但仍有咳嗽、咳痰。治疗 2 周后出现皮肤黄染、乏力、纳差、腹痛、腹胀、恶心、谵妄等症状,遂停用抗结核药物,于 2020 年 4 月 10 日转入我院就诊。

体格检查:体温:36.2℃,脉搏:60 次/min,呼吸频率:19 次/min,血压:91/60 mm Hg, SpO₂:98%(FiO₂:21%),体质量:30 kg,慢性消瘦面容,精神差,表情淡漠,反应迟钝,能正确回答问题。皮肤、巩膜重度黄染,双肺未闻及干湿性啰音。腹部揉面感,右腹部轻压痛,无反跳痛,肝区叩痛阳性,肠鸣音减弱。肝功能检查:ALT:882 U/L,AST:267 U/L,ALB:32.6 g/L,TBIL:131.5 μmol/L;凝血指标检查:PT:48.3 s,PTA:12.3%;肝炎标志物、自身免疫性抗体:阴性;HIV 筛查:阴性。CT 扫描显示双肺见弥漫粟粒状影,大小、分布、密度欠均匀,部分融合,右上、中、下肺野可见密度不均匀、边界欠清晰的斑片、结节、条索影,右上肺可见空洞形成,心包少量积液;腹膜炎改变,肠系膜根部可见多发小淋巴结影。头颅 MRI 显示左侧小脑半球异常强化结节。痰涂片查抗酸杆菌阴性;γ-干扰素释放试验:阳性。

入院后予哌拉西林舒巴坦抗感染,乙酰半胱氨

表 2 病例 2 病程中肝功能和凝血指标检测结果

检测时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μmol/L)	ALB(g/L)	PT(s)	PTA(%)
2019 年 4 月 23 日	366	126	109.2	23.2	53.7	13.0
2019 年 4 月 25 日	209	105	110.1	20.9	28.3	27.6
2019 年 4 月 26 日	249	106	125.8	24.6	58.5	14.0

注 ALT:丙氨酸氨基转移酶;AST:天门冬氨酸氨基转移酶;TBIL:总胆红素;PT:凝血酶原时间;PTA:凝血酶原活动度

表 3 病例 3 病程中肝功能和凝血指标检测结果

检测时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μ mol/L)	ALB(g/L)	PT(s)	PTA(%)
2020 年 4 月 10 日	882	267	131.5	32.6	48.3	12.3
2020 年 4 月 19 日	127	40	10.5	35.7	11.7	88.5
2020 年 5 月 6 日	22	20	7.0	41.3	—	—

注 ALT:丙氨酸氨基转移酶;AST:天门冬氨酸氨基转移酶;TBIL:总胆红素;PT:凝血酶原时间;PTA:凝血酶原活动度;“—”表示未检测

酸及多烯磷脂胆碱保肝治疗。4 月 11 日及 4 月 13 日各行一次血浆置换,住院期间多次输注新鲜冰冻血浆和纤维蛋白原,并补充维生素 K1 积极纠正凝血功能障碍。4 月 19 日复查肝功能和凝血指标检测,各项指标见好转(表 3)。予阿米卡星(0.3 g,肌肉注射,1 次/d)、利奈唑胺(0.2 g,每隔 8 h 用药 1 次)、左氧氟沙星(0.3 g,1 次/d)抗结核治疗。4 月 24 日复查肝功能:ALT:39 U/L。加用异烟肼(0.3 g,1 次/d)、环丝氨酸(0.3 g,1 次/d),加强抗结核治疗。5 月 6 日复查肝功能,各项指标进一步好转。5 月 7 日患儿病情好转出院。

文献复习

一、文献检索

以“急性肝衰竭、结核病、儿童”为检索词检索万方、维普及中国知网数据库,检索时间为 1990 年 1 月至 2021 年 12 月。以“acute liver failure、tuberculosis、child/children”为检索词检索 PubMed 数据库,检索时间为 1990 年 1 月至 2021 年 12 月。收集包括患儿的年龄、抗结核药物治疗方案、服用抗结核药物时间、服用其他可以引起肝损伤的药物、治疗结局等信息,剔除因预防性抗结核治疗而导致肝衰竭的病例。通过筛选获得文献 2 篇,1 篇(病例 9)为病案报道^[1],1 篇是分析美国多家肝移植中心收治的 20 例儿童抗结核药物所致的肝衰竭病例临床转归的文献^[2],筛选 5 例(病例 4、病例 5、病例 6、病例 7、病例 8)儿童结核病患者因抗结核药物导致肝衰竭的病例,加上笔者报告的 3 例病例,共 9 例。

二、临床资料

纳入的 9 例患儿,年龄范围为 0.25~12.80 岁,年龄中位数(四分位数)为 10.70(5.02,12.70)岁。6 例(2/3)患儿肝衰竭发生在服用抗结核药物 1 个月内,服用抗结核药物后发生肝衰竭的时间最长为 6 个月,最短为 0.2 个月。本研究中有 3 例患儿服用抗结核药物的同时服用了其他可引起肝损伤的药物,2 例服用对乙酰氨基酚(病例 4 适量服用数日;病例 8 适量服用 2 周)和 1 例服用卡马西平(250 mg,2 次/d,服用 5 个月)。

4 例(病例 1、病例 4、病例 5、病例 9)使用 H-R-E-Z 方案(H:异烟肼,R:利福平,E:乙胺丁醇,Z:吡嗪酰胺)者中病例 9 抗结核药物服用时间(0.2 个月)最短,经药物治疗后该例患儿存活,其余年龄相近的 3 例患儿均死亡。2 例(病例 2 和病例 8)患儿使用 H-R-Z 方案,患儿年龄分别为 0.25 岁和 12.8 岁。经治疗后年龄较大者(病例 8)存活,年龄较小者(病例 2)死亡。2 例(病例 6 和病例 7)患儿使用 H-R 方案,服用抗结核药物的时间分别为 6 个月和 3 个月。病例 7 因行肝移植术后存活,病例 6 死亡。1 例(病例 3)使用 H-R-E-S 方案(S:链霉素)的患者经血浆置换等治疗后肝衰竭纠正,最终存活。

本研究中仅有病例 7 接受肝移植治疗;共 4 例患儿经治疗后存活,5 例死亡。3 例患儿年龄<10 岁,除 1 例接受肝移植后存活,余 2 例均死亡;6 例年龄 ≥ 10 岁者经治疗后 3 例存活。除外接受肝移植患儿,本研究中患儿发生抗结核药物相关性急性肝衰竭的病死率为 5/8,见表 4。

表 4 九例发生抗结核药物相关性急性肝衰竭患儿的临床特征

患儿	年龄(岁)	抗结核治疗方案	服药时间(月)	服用其他药物	预后
病例 1	12.70	H(10.4 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)-R-E-Z	1.3	否	死亡
病例 2	0.25	H(25 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)-R-Z	0.2	否	死亡
病例 3	10.70	H(9.8 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)-R-E-S	0.5	否	存活
病例 4	12.80	H(8.6 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)-R-E-Z	0.5	对乙酰氨基酚(适量,数日)	死亡
病例 5	12.70	H(6.5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)-R-E-Z	0.9	否	死亡
病例 6	8.80	H(6.6~10.0 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)-R	6.0	否	死亡
病例 7	1.25	H(9.3 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)-R	3.0	否	存活(肝移植)
病例 8	12.80	H(6.8 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)-R-Z	0.8	对乙酰氨基酚(适量,2 周)	存活
病例 9	10.00	H(7.1 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)-R-E-Z	0.2	卡马西平(500 mg,1 次/d,5 个月)	存活

注 H:异烟肼,R:利福平,E:乙胺丁醇,Z:吡嗪酰胺,S:链霉素

讨 论

儿童由于免疫力较弱,感染 MTB 后易发展为活动性结核病。一线抗结核药物中异烟肼、利福平、吡嗪酰胺发生药物性肝损伤的频率均较高,乙胺丁醇发生药物性肝损伤的频率较低^[3]。患者出现肝功能损伤后可导致抗结核治疗延缓或被迫中断,不仅影响病情控制甚至可危及患者生命。

本研究收集到 4 例(病例 1、病例 2、病例 3、病例 9)患儿的病史及诊疗经过信息,余 5 例仅收集到重要的临床资料。从患儿结核病病情和全身营养状况来看,本院收治的 3 例患儿有以下特点:(1)患儿结核病灶呈多部位、多系统分布,结核病情呈重症化趋势。3 例患儿结核病灶均累及胸腔和腹腔,2 例累及中枢神经系统。(2)患儿住院期间营养状况较差,均存在低蛋白血症。目前,儿童结核病患者发生抗结核药物相关性肝衰竭的病例报道较少,尚无相关高危因素研究。但多项抗结核药物性肝损伤的研究表明,重症结核病和营养不良是发生抗结核药物性肝损伤的高危因素^[3]。对于营养不良,且结核病灶广泛的重症结核病患者,其发生严重肝损伤时应警惕发展为肝衰竭。

病例 9 是一例结核病合并癫痫的患儿,抗结核治疗前已有 5 个月卡马西平的用药史。卡马西平主要用于其他药物无法控制的癫痫大发作及复杂的部分性发作,其主要不良反应为肝毒性。卡马西平造成肝细胞损伤多发生在用药初期,其引起的肝脏毒性的机制包括:(1)卡马西平在肝药酶的分解下转化为 10,11-环氧卡马西平等有毒的活性产物,造成肝细胞损伤。(2)卡马西平是细胞色素 P450 的诱导剂,其代谢异常可造成药物性肝损伤。(3)淋巴细胞浸润破坏小叶胆管及其分支,破坏肝内外大胆管造成胆管细胞型胆汁淤积^[4]。患儿予以 H-R-E-Z 治疗 6 d 后突然出现昏迷,氨基转移酶升高,凝血功能异常,诊断肝衰竭。该病例服用卡马西平期间未出现肝功能异常,考虑患儿肝衰竭的原因系抗结核药物及联合应用卡马西平所致。对于需抗结核治疗期间联合抗癫痫药物的患儿应密切监测肝功能,除了关注肝酶谱的变化外,还需要关注血清前白蛋白、凝血酶原等肝脏合成功能的变化。当患儿出现无法解释的恶心、呕吐、嗜睡、黄疸和癫痫发作加重的表现时应及时完善相关检查,警惕肝衰竭发生。病例 4 和病例 8 抗结核治疗期间同时服用了对乙酰氨基酚。对乙酰氨基酚的代谢产物可直接作用于线粒体靶蛋白,造成线粒体靶蛋白活性减弱甚至消失,从而引起线粒体功能下降,引发氧化磷酸化过程中三磷

腺苷(ATP)的产生减少。ATP 的缺乏造成钙离子通道紊乱;钙离子释放增加,进一步造成线粒体细胞膜的破坏,造成更为严重的线粒体功能损伤导致肝损伤^[5]。病例 4 和病例 8 年龄相同,分别采用 H-R-E-Z 和 H-R-Z 方案抗结核治疗,病例 8 服用乙酰氨基酚和抗结核药物的时间均超过病例 4,但经治疗后病例 4 死亡,病例 8 存活。因此,抗结核药物的方案可能也是影响患儿预后的一个因素。对乙酰氨基酚有导致肝损伤的风险,对于儿童患者应尽量避免其与抗结核药物联用。

一线抗结核药物包括异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇。对于儿童患者,异烟肼为引起肝损伤的主要药物^[6]。Wu 等^[2]回顾性分析了美国 15 例儿童结核分枝杆菌潜伏感染者予以单药异烟肼治疗后出现肝衰竭的情况,其中 9 例行肝移植,但死亡率仍高达 33.3%。异烟肼的代谢产物、氧化应激反应失衡及免疫反应紊乱是异烟肼致肝损伤产生的重要原因^[7]。N-乙酰转移酶 2(NAT2)是参与异烟肼生物转化失活、生物活化和解毒 3 个步骤的关键代谢酶。根据 NAT2 基因 7 个单核苷酸多态性(SNP)位点进行 NAT2 乙酰化表型的划分,分为快、中间、慢 3 种乙酰化表型,分别携带 0、1 及 2 个慢乙酰化单倍体。NAT2 慢乙酰化表型严重影响异烟肼的代谢,使得肝毒性物质产生明显增多^[7]。Zhang 等^[8]开展了有关 37 项研究的 Meta 分析,明确了慢乙酰化表型与多种族结核病患者肝损伤明显相关,为肝损伤危险因素。刘芳等^[9]研究显示我国汉族儿童中以 NAT2 快乙酰化表型为主(61.3%),其次为中间/慢代谢型(34.1%)、超快代谢型(4.6%)。利福平主要代谢途径为经去乙酰化反应变为去乙酰基利福平。利福平为细胞色素 P450 的诱导剂,可增加自身和其他药物的代谢,利福平可以诱导微粒体中酶的产生,理论上可以增加毒性代谢产物的生成^[3]。本研究中病例 6 和病例 7 分别使用 H-R 方案 6 个月和 3 个月。在本研究中该 2 例患者使用抗结核药物时间最长;经治疗后病例 6 死亡,病例 7 行肝移植术后存活,提示长时间使用抗结核药物可能是导致患儿不良预后的一个因素。肝移植是目前唯一能够显著改善预后、提高肝衰竭患者存活率的挽救措施(存活率可达 80%)^[10]。

吡嗪酰胺通过微粒体脱氨酶和黄嘌呤氧化酶途径代谢导致肝毒性。吡嗪酸是吡嗪酰胺主要代谢产物。吡嗪酸和 5-羟基吡嗪酸可以对体外正常人肝细胞产生不同程度的肝损伤^[11]。本研究中有 2 例(病例 2 和病例 8)患儿使用 H-R-Z 抗结核方案,病例 2 和病例 8 年龄分别为 0.25 岁和 12.80 岁。与

病例 2 比较, 病例 8 使用抗结核药物的时间更长, 并且在抗结核治疗期间服用对乙酰氨基酚, 但病例 8 存活, 病例 2 死亡, 造成 2 例患儿预后不同的原因可能是抗结核药物的剂量和患儿年龄的差异。根据《肺结核基层诊疗指南(2018 年)》, 儿童患者抗结核药物的剂量为: 异烟肼: $5 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 利福平: $10 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ [12]。病例 2 异烟肼和利福平使用剂量超过上述指南推荐剂量, 儿童年龄越小, 肝脏发育越不成熟, 解毒的能力越低, 超剂量使用抗结核药物将增加肝脏负担诱发肝损伤。对于儿童患者应严格参照抗结核药物说明书的用法用量, 切勿超剂量用药。乙胺丁醇的主要不良反应是视神经损伤和外周神经炎等, 很少引起肝损伤[13]。遗传变异决定了药物代谢酶在不同个体中含量和活性的差异, 从而导致了不同个体对药物反应的不同[7]。本研究中有 4 例(病例 1、病例 4、病例 5、病例 9)患儿使用 H-R-E-Z 方案抗结核治疗。病例 1、病例 4、病例 5 等 3 例年龄相近的患儿均死亡, 年龄偏小和用药时间较短的病例 9 存活。可见, 除了年龄和用药时间外, 遗传背景也是影响患儿预后的重要因素。

本研究中 2/3 的患儿肝衰竭发生在服用抗结核药物 1 个月内; 3 例患儿年龄 < 10 岁, 除外行肝移植的 1 例患儿, 余 2 例均死亡。O'Grady 等[14]亦指出儿童急性肝衰竭患者中, 10 岁以下患儿预后更差。德国单中心研究表明, 低年龄段儿童肝衰竭患者存活率较低[15]。苗敏和钱素云[16]研究发现, 儿童急性肝衰竭病情进展快, 病亡率可高达 $50\% \sim 70\%$ 。除接受肝移植患儿, 本研究中患儿的病亡率达 $62.5\% (5/8)$, 与上述研究结果较为一致。可见, 儿童患者年龄越小, 各系统发育越不完全, 对急性肝衰竭造成的疾病状态代偿不全, 因此, 救治难度大, 预后差。

综上所述, 大部分儿童结核病患者抗结核药物相关急性肝衰竭发生在使用抗结核药物 1 个月内, 病死率高, 年龄越小预后越差。鉴于目前研究现状, 笔者建议需加强儿童抗结核药物相关肝衰竭研究: (1) 加强儿童结核病患者血药浓度、患者基因型与肝损伤发生程度相关性研究; 在临床诊疗中, 对携带易诱发肝损伤的高危基因型的结核病患者可避免使用某些抗结核药物, 减少肝损伤的发生风险。(2) 寻找早期能够预测患儿发生肝损伤的特异性生物标志物, 以期早期预测并规避抗结核药物引发的肝损伤。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Berkowitz FE, Henderson SL, Fajman N, et al. Acute liver failure caused by isoniazid in a child receiving carbamazepine. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1998, 2(7): 603-606.
- [2] Wu SS, Chao CS, Vargas JH, et al. Isoniazid-related hepatic failure in children: a survey of liver transplantation centers. *Transplantation*, 2007, 84(2): 173-179. doi:10.1097/01.tp.0000269104.22502.d2.
- [3] 中华医学会结核病学分会. 抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019 年版). *中华结核和呼吸杂志*, 2019, 42(5): 343-356. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.05.007.
- [4] 程韵霁, 关巍. 抗癫痫药物卡马西平和奥卡西平肝毒性的比较. *中国当代医药*, 2020, 27(28): 171-174. doi:10.3969/j.issn.1674-4721.2020.28.050.
- [5] 陈建彤, 卢露, 金之怡, 等. 对乙酰氨基酚所致急性肝损伤防治的研究进展. *温州医科大学学报*, 2021, 51(7): 593-599. doi:10.3969/j.issn.2095-9400.2021.07.015.
- [6] Chen R, Wang J, Zhang Y, et al. Key factors of susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Arch Toxicol*, 2015, 89(6): 883-897. doi:10.1007/s00204-015-1473-1.
- [7] 慕辉, 申晨, 李颖佳, 等. 异烟肼致肝损伤的宿主易感基因多态性研究进展. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(10): 762-766. doi:10.3760/cma.j.cn101070-20200220-00200.
- [8] Zhang M, Wang S, Wilffert B, et al. The association between the NAT2 genetic polymorphisms and risk of DILI during anti-TB treatment: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(12): 2747-2760. doi:10.1111/bcp.13722.
- [9] 刘芳, 苗青, 焦伟伟, 等. NAT2 和 CYP2E1 基因多态性及其代谢表型在中国汉族儿童中的分布. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(5): 353-358.
- [10] 霍震宇, 郭述良, 彭丽. 抗结核药物相关性急性肝衰竭研究进展. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(12): 921-924. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2015.12.012.
- [11] 张蕾, 陆宇. 一线抗结核药物致药物性肝损伤机制研究进展. *临床药物治疗杂志*, 2020, 18(7): 21-25. doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2020.07.006.
- [12] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 肺结核基层诊疗指南(2018 年). *中华全科医师杂志*, 2019, 18(8): 709-717. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.08.002.
- [13] 马玉炯, 张倩, 兀威. 抗结核药物不良反应研究进展. *山东医药*, 2019, 59(32): 111-113. doi:10.3969/j.issn.1002-266X.2019.32.031.
- [14] O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*, 1989, 97(2): 439-445. doi:10.1016/0016-5085(89)90081-4.
- [15] Kathemann S, Bechmann LP, Sowa JP, et al. Etiology, outcome and prognostic factors of childhood acute liver failure in a German Single Center. *Ann Hepatol*, 2015, 14(5): 722-728.
- [16] 苗敏, 钱素云. 儿童急性肝衰竭流行病学研究进展及预后因素分析. *中华急诊医学杂志*, 2018, 27(11): 1302-1307. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.11.027.

(收稿日期: 2021-11-04)

(本文编辑: 李敬文)