

利福平对结核病患者肝损伤的临床分析

于小玲¹, 岳胜岩², 杜军花¹ (1. 河北省滦南县疾病预防控制中心 063500; 2. 河北省滦南县倭城镇中心卫生院 063500)

【摘要】目的 探讨利福平治疗结核病中造成肝损伤的临床分析。**方法** 采用随机数字表法将 114 例患者分为两组, 对照组采用异烟肼进行治疗, 观察组在对照组的基础上加用利福平, 比较治疗前后两组患者的肝功能, 并根据肝损伤情况将观察组患者分为损害组和非损害组, 比较两组患者的年龄、性别、乙型肝炎病毒(HBV)感染情况和嗜酒情况。**结果** 两组患者经过治疗后肝功能均受到损害, 且观察组患者肝功能损害情况比对照组严重, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 而年龄、感染 HBV 以及嗜酒等均为患者发生肝损伤的危险因素, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 利福平在治疗结核病中具有一定的肝损伤作用, 临床使用时应根据患者的实际情况制订相应的治疗方案。

【关键词】 利福平; 结核病; 肝损伤; 临床分析

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.08.041 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)08-1094-02

结核病是一种常见的呼吸系统慢性传染性疾病, 在传染性疾病中其病死率仅次于获得性免疫缺陷综合征(AIDS)。结核病在全球广泛流行, 而我国的结核病患病人数位居世界第二, 所以结核病已经成为我国严峻的公共卫生问题^[1]。目前, 对于结核病的治疗首选方案为直接观察下的短程督导化疗方案, 而异烟肼、利福平、吡嗪酰胺等均为抗结核病的一线药物, 在临床上得到广泛应用。但是有报道显示, 这些抗结核药物均对肝脏具有一定的损害作用, 严重的甚至导致患者死亡, 从而在一些治疗过程中不得不中断治疗, 影响疗效的同时也提高了结核杆菌耐药的风险^[2]。所以, 对于抗结核药物造成肝损害的机制值得深入研究。作者通过分析 114 例患者的临床资料, 旨在探讨利福平治疗结核病中造成肝损伤的临床分析, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 3 月至 2012 年 8 月滦南县疾病预防控制中心传染科收治的 114 例结核病患者, 采用随机数字表法将所有患者分为两组, 对照组 57 例, 其中男 41 例, 女 16 例, 年龄 22~63 岁, 平均(42.73±10.63)岁; 观察组 57 例, 其中男 39 例, 女 18 例, 年龄 23~64 岁, 平均(43.28±11.35)岁。所有患者均为初治、涂阴且无并发症, 经过滦南县疾病预防控制中心专科医师检查确诊为结核病, 并签署相关知情同意书, 自愿加入本研究。两组患者的年龄、性别、病情等一般情况组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 研究方法 对照组单用异烟肼进行治疗, 患者于每日早晨空腹服用 1 次异烟肼(批准文号: 国药准字 H23020798, 2010-04-21; 生产单位: 多多药业有限公司)0.3 g, 每日早晚各空腹服用 1 次左氧氟沙星 0.2 g, 每日早中晚各空腹服用 1 次

葡萄糖醛酸内酯 0.1 g; 观察组采用异烟肼联合利福平进行治疗, 患者于每日早晨空腹服用 1 次异烟肼 0.3 g 和利福平(批准文号: 国药准字 H31020545, 2010-02-03; 生产单位: 上海禾丰制药有限公司)0.45 g, 每日早晚各空腹服用 1 次左氧氟沙星 0.2 g, 每日早中晚各空腹服用 1 次葡萄糖醛酸内酯 0.1 g。所有患者于治疗前后分别采血进行肝功能检测, 比较两组患者肝功能各项指标。并根据肝功能损害情况将观察组患者分为损害组与非损害组。

1.3 疗效评价标准 比较对照组与观察组患者肝功能指标包括: 丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆红素(TBIL)、结合胆红素(DBIL)、谷氨酰转移酶(GGT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST); 比较观察组患者中肝损害组与非损害组患者的年龄、性别、乙型肝炎感染情况以及嗜酒情况^[3-4]。

1.4 统计学处理 应用 SPSS15.0 软件分析, 计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料采用百分比表示, 数据对比采取 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后肝功能比较结果 两组患者经过治疗后 ALT、ALP、TBIL、DBIL、GGT、AST 相比治疗前均显著升高, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 但是观察组患者治疗后 ALT、ALP、TBIL、DBIL、GGT、AST 等各项肝功能指标均高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 观察组患者年龄、性别、乙型肝炎病毒感染情况以及嗜酒情况比较 损害组患者的年龄大于非损害组, 且损害组患者中乙型肝炎病毒感染者和嗜酒者比例高于非损害组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 而两组患者的性别组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后肝功能比较结果($\bar{x} \pm s$)

组别	ALT(U/L)	ALP(U/L)	TBIL($\mu\text{mol/L}$)	DBIL($\mu\text{mol/L}$)	GGT(U/L)	AST(U/L)
对照组治疗前	39.12±11.37	147.31±20.79	18.11±7.82	6.73±3.24	49.71±15.44	39.86±11.57
治疗后	313.14±110.13 ^a	216.87±45.77 ^a	98.79±16.73 ^a	78.49±15.67 ^a	199.84±22.36	372.91±40.14
<i>t</i>	18.685 8	10.446 8	32.983 5	33.857 9	41.712 9	60.192 0
<i>P</i>	0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.000 0
观察组治疗前	39.73±10.49	148.47±23.81	18.75±7.97	6.14±3.11	48.89±15.27	39.70±11.14
治疗后	501.57±121.48	391.82±65.78	152.63±21.79	123.49±19.61	287.33±29.87	497.18±52.39
<i>t</i>	28.596 4	26.262 7	43.564 3	44.622	53.661 8	64.485 0
<i>P</i>	0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.000 0

注: 与观察组治疗后比较, ^a*t* 值分别为 8.676 1、16.482 4、14.796 4、13.538 8、17.703 0、14.215 5, 均 $P = 0.0000$ 。

表 2 肝损害组与非损害组患者年龄、性别、乙型肝炎病毒感染情况以及嗜酒情况比较结果

组别	n	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	性别[n(%)]		乙型肝炎病毒感染者[n(%)]	嗜酒者[n(%)]
			男性	女性		
损害组	16	46.39±12.95	8(50.00)	8(50.00)	13(81.25)	14(87.50)
非损害组	41	38.92±8.37	21(51.22)	20(48.78)	12(29.27)	15(36.59)
t/ χ^2	2.139 5	0.045 0	0.045 0	10.606 7	9.987 1	
P	0.032 4	0.832 1	0.832 1	0.001 1	0.001 6	

3 讨 论

结核病是一种非常严重的慢性传染性疾病,有报道显示我国每年结核病患者高达 150 万左右,位居世界第二位,所以抗结核病成为我国公共卫生事业的重点。对于结核病的治疗,目前首选的方法还是采用异烟肼、利福平等一线抗结核药物进行短程化疗,疗效较为确切,但是这些抗结核药物均表现出不同程度的肝毒性,给临床结核病的治疗带来了一定的困难^[5]。

本文主要探究利福平治疗结核病时对肝脏的损伤情况,由于研究具有一定的特殊性,为保证组间的可比性,要求一组患者只单用异烟肼进行治疗,另一组患者采用异烟肼联合利福平进行治疗^[6]。而抗结核的治疗是需要根据患者的病情制订相应的化疗方案,基本原则是:早期、规律、全程、适量、联合,所以为保障患者的自身利益,避免患者由于不能联合用药而延误治疗,本研究选择的研究对象均为初治、涂阴且无并发症的结核病患者^[7]。

对于抗结核药物对肝脏造成损害的机制尚未能阐释清楚,研究显示药物在机体内经过血液循环后,基本都要在肝脏中进行代谢,而药物代谢过程中需要多种酶的参与,如细胞色素 C、细胞色素 P450、单胺氧化酶等,其中细胞色素 P450 与肝脏的毒性作用具有密切关系。一方面,细胞色素 P450 是参与药物代谢的主要酶类,若肝脏内蓄积过量未代谢的药物则会影响细胞色素 P450 酶的活性,从而使药物在肝脏中蓄积产生肝毒性;另一方面,很多药物在细胞色素 P450 的作用下产生具有肝毒性的代谢中间产物而对肝脏造成损害。而利福平与其他一线抗结核药物相比,肝毒性较低,但是利福平可使患者血清转氨酶发生一过性增高,但通常无需特殊处理,可自行恢复。同时利福平通过胆汁排泄的过程可与胆红素竞争蛋白结合部位,使其与葡萄糖醛酸的结合受到干扰,引起血液中总胆红素增高,出现黄疸等症状。另外利福平是一种肝药酶诱导剂,可使细胞色素 P450 的活性增高,在与异烟肼等其他抗结核药物联合使用时,可使其产生的具有肝毒性的中间代谢产物增加,从而增加了肝毒性^[8-9]。

本文通过分析 114 例患者的临床资料,得出两组患者经过

治疗后肝功能均受到损害,且观察组患者肝功能损害情况比对照组严重,差异有统计学意义($P < 0.05$),而患者的年龄、感染乙型肝炎病毒以及嗜酒等均为患者发生肝损害的危险因素。

综上所述,利福平在治疗结核病时可导致肝损伤,尤其是在与其他抗结核药物联合使用时,肝毒性往往有所增加,所以临床使用时应根据患者的实际情况制订相应的治疗方案,对于有相关危险因素的患者应给予高度重视,以免患者出现严重的肝损害情况。

参考文献

- [1] 董志坤. 结核病化疗督导管理的实施和体会[J]. 江苏预防医学, 2009, 20(4): 36-37.
- [2] 张美殷, 魏蓉蓉, 彭亮, 等. 乙型肝炎伴早期肝硬化 microRNA 表达谱及其诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2013, 20(16): 2069-2071.
- [3] 罗北海, 谢冬萍. 抗结核药所致药物性肝炎 140 例分析[J]. 现代医药卫生, 2009, 25(10): 1539.
- [4] 李雪峰. 抗结核药物致肝损害的临床分析[J]. 河北医学, 2011, 17(12): 1700-1701.
- [5] 杨淑艳, 钟秀宏, 沈楠, 等. 抗痨药所致肝损伤的发生机制和防治研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2010, 31(3): 159-161.
- [6] 王吉超, 谈惠丽. 抗结核药物致老年人药物性肝炎 42 例临床分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2008, 11(5): 336.
- [7] 杨慧媛, 宋育林, 许建明. 抗结核药物肝毒性研究现状及其存在的问题[J]. 安徽医药, 2008, 12(4): 289-292.
- [8] 陈荣. 一线抗结核药致肝损害分析[J]. 现代医药卫生, 2012, 28(12): 1859-1861.
- [9] 邹士辉. 恩替卡韦与阿德福韦酯对初治慢性乙型肝炎患者疗效观察[J]. 现代仪器与医疗, 2013, 19(4): 80-82.

(收稿日期: 2013-08-31 修回日期: 2013-12-29)

(上接第 1093 页)

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J]. 中国结核和呼吸杂志, 2006, 29(10): 651-656.
- [2] Mcuruna P, Nedelnikova K, Gurlich R, et al. Physiology and genetics of procalcitonin[J]. Physiol Res, 2000, 49(S1): 57-65.
- [3] Casado FJ, Blanco QA. Procalcitonin, a new marker for bacterial infection[J]. An Esp Pediatr, 2001, 54(1): 69-73.
- [4] Guibourdenche J, Bedu A, Petzold L, et al. Biochemical markers neonatal sepsis; value of procalcitonin in the emergency setting[J]. Nephrol, 2002, 39(2): 130-135.

- [5] Karzai W, Oberhoffer M, Meier HA, et al. PCT-a new indicator of the systemic response to severe infection[J]. Infection, 1997, 25(6): 329-334.
- [6] Oberhofer M, Vogelsang H, Russwurm S, et al. Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis[J]. Clin Chem Lab Med, 1999, 37(3): 363-368.
- [7] 杨钧, 奚晶晶. 前白蛋白、D2 二聚体及血小板动态变化评估重症脓毒症患者病情严重度的临床分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2009, 8(3): 292-293.
- [8] 李立和, 田刚. 血清前白蛋白的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(3): 247-248.

(收稿日期: 2013-09-15 修回日期: 2013-12-16)