

抗结核药物治疗所致肝损伤患者的危险因素及其治疗转归观察

李新刚

(佳木斯市结核病防治院结核二内科,黑龙江 佳木斯 154002)

摘要:目的 探讨抗结核药物治疗所致肝损伤患者的危险因素及其治疗转归。方法 回顾性分析我院自 2013 年 1 月~2017 年 1 月收治的 1033 例抗结核治疗患者的临床资料,其中 158 例患者发生抗结核药物所致肝损伤(DILD),统计分析所有患者性别、年龄、肝病史、酗酒、营养不良、痰菌情况。采用 Logistics 多因素回归分析法分析患者发生 DILD 的危险因素及治疗转归情况。结果 1033 例抗结核治疗患者中,出现 DILD 为 158 例,发生率 15.30%,年龄、肝病史、酗酒、营养不良、痰菌阳性是 DILD 的危险因素($P<0.05$);158 例 DILD 患者经治疗后,治疗成功 150 例(94.94%),治疗失败 8 例(5.06%)。结论 年龄、肝病史、酗酒、营养不良、痰菌阳性是 DILD 的危险因素,临床上应重点监测危险人群用药情况,及时调整治疗方案,降低 DILD 发生率,促使患者顺利完成化疗。

关键词:抗结核药物;肺结核;肝损伤;危险因素;治疗转归;痰菌阳性

中图分类号:R97;R52

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.03.051

文章编号:1006-1959(2019)03-0155-03

Risk Factors and Treatment Outcomes of Patients with Liver Injury Caused by Anti-tuberculosis Drugs

LI Xin-gang

(Department of Tuberculosis No. 2, Jiamusi Tuberculosis Control Institute, Jiamusi 154002, Heilongjiang, China)

Abstract: Objective To investigate the risk factors and treatment outcomes of patients with liver injury caused by anti-tuberculosis drugs. Methods The clinical data of 1033 anti-tuberculosis patients admitted to our hospital from January 2013 to January 2017 were retrospectively analyzed. Among them, 158 patients developed liver damage caused by anti-tuberculosis drugs (DILD), and all patients were statistically analyzed. Age, history of liver disease, alcoholism, malnutrition, and sputum. Logistics multivariate regression analysis was used to analyze the risk factors and treatment outcomes of patients with DILD. Results Among 1033 anti-tuberculosis patients, 158 cases had DILD, the incidence rate was 15.30%. Age, liver disease history, alcoholism, malnutrition, and sputum positive were risk factors for DILD ($P<0.05$). After treatment of 158 patients with DILD, 150 patients (94.94%) were successfully treated and 8 patients (5.06%) were treated with failure. Conclusion Age, liver disease history, alcoholism, malnutrition, and sputum positive are risk factors for DILD. Clinically, it is necessary to monitor the drug use of dangerous people, adjust the treatment plan in time, reduce the incidence of DILD, and prompt patients to successfully complete chemotherapy.

Key words: Anti-tuberculosis drugs; Tuberculosis; Liver injury; Risk factors; Treatment outcome; Sputum positive

抗结核药物治疗所致肝损伤(drug-induced liver disease, DILD)是肺结核患者化疗期间常见并发症,其发生率大约为 8%~30%,DILD 是造成结核病中止治疗的重要原因^[1]。DILD 一旦发生而不及处理,将会威胁患者的生命安全。抗结核药物治疗中,掌握患者发生 DILD 的危险因素,有助于临床医师判断药物性肝损伤的发生及发展,加强监测危险人群,及时调整化疗方案,降低 DILD 发生率,提高患者抗结核治疗依从性。本研究对我院 2015 年 1 月~2017 年 1 月发生 DILD 的患者 158 例的临床资料进行回顾性分析其危险因素及治疗转归,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析佳木斯市结核病防治院自 2013 年 1 月~2017 年 1 月收治的 1033 例抗结核治疗患者的临床资料,男 832 例,女 201 例,年龄 18~88 岁,平均年龄(43.92 ± 3.47)岁。其中 158 例患者发生 DILD。

1.2 方法 统计分析所有患者性别、年龄、肝病史、酗酒、营养不良、痰菌情况。①酗酒:男性乙醇量 40 g/d

以上,女性 20 g/d 以上。②营养不良:血浆白蛋白 35 g/L 以下,体质指数在 18.5 kg/m² 以下。③治疗方法:给予水飞蓟宾(江苏天士力帝益药业有限公司,国药准字 H20040336)100 mg/次,3 次/d 口服;黄疽茵陈颗粒(福建省泉州罗裳山制药厂,国药准字 Z19983016)1 包/次,3 次/d,冲服;甘草酸二胺胶囊(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字 H10940191)150 mg/次,3 次/d,口服。合并乙肝患者给予恩替卡韦(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字 H20052237)0.5 mg,1 次/d,口服。连续治疗 4 周后评价治疗情况。

1.3 观察指标 观察患者性别、年龄、肝病史、酗酒、营养不良、痰菌阳性情况。治疗成功:转氨酶恢复正常;治疗失败:转氨酶虽有改善但未恢复正常、转氨酶持续升高、肝功能其他各项指标异常视为治疗失败。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学软件分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验,计数资料以(%)表示,行 χ^2 检验,采多因素分析中,单因素分析存在统计学意义的因素作为自变量,患者治疗转归作为因变量,采用 Logistics 回归分析 DILD 危险因素,检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

作者简介:李新刚(1982.8-),男,黑龙江齐齐哈尔人,本科,主治医师,主要从事肺结核及肺外结核的临床诊疗

2 结果

2.1 统计结果分析 在 033 例抗结核治疗患者中,出现 DILD 为 158 例,发生率 15.30%。DILD 患者中男 124 例,女 34 例,年龄 22~79 岁,平均年龄(68.35 ± 5.84)岁。

2.2 DILD 危险因素单因素分析 单因素分析显示年龄、肝病史、酗酒、营养不良、痰菌阳性是 DILD 的影响因素($P < 0.05$),见表 1。

2.3 DILD 危险因素多因素分析 将年龄、肝病史、酗酒、营养不良、痰菌阳性作为自变量,DILD 作为因变量,采用 Logistics 回归分析显示,年龄、肝病史、酗酒、营养不良、痰菌阳性是 DILD 的危险因素($P < 0.05$),见表 2。

2.4 DILD 治疗转归情况 158 例 DILD 患者经治疗后,治疗成功 150 例(94.94%),治疗失败 8 例(5.06%)。

表 1 DILD 危险因素单因素 Logistics 回归分析[n(%)]

特征	项目	n	DILD(n=158)	无 DILD(n=875)	χ^2	P
性别	男	832	124(14.90)	708(85.10)	0.506	0.477
	女	201	34(16.92)	167(83.08)		
年龄	<60 岁	691	56(8.10)	635(91.90)	83.306	0.000
	≥60 岁	342	102(29.82)	240(70.18)		
肝病史	有	171	57(33.33)	114(66.67)	51.464	0.000
	无	862	101(11.72)	761(88.28)		
酗酒	有	69	27(39.13)	42(60.87)	32.422	0.000
	无	964	131(13.59)	833(86.41)		
营养不良	有	468	97(20.73)	371(79.27)	19.482	0.000
	无	565	61(10.80)	504(89.20)		
痰菌	阳性	386	75(19.43)	311(80.57)	8.133	0.004
	阴性	647	83(12.83)	564(87.17)		

表 2 DILD 危险因素多因素 Logistics 回归分析

变量	β	Wald	P	95%CI	
				上限	下限
年龄	2.086	8.247	0.000	1.122	1.293
肝病史	1.837	7.762	0.000	1.172	1.467
酗酒	1.802	7.399	0.000	1.188	1.992
营养不良	1.565	5.286	0.007	1.032	1.735
痰菌	1.133	5.071	0.008	1.089	1.858

3 讨论

临床治疗结核病多采用一线、二线抗结核药物联合治疗方案,抗结核药物对肝产生不同程度的毒性,加上抗结核治疗时间长,增加 DILD 的发生几率。DILD 有急慢性之分,其中急性多见,损伤程度也有不同,轻度主要表现为转氨酶升高,重度可出现肝功能衰竭^[3]。药物在肝脏中蓄积过多,便可引起肝损伤,多数 DILD 患者在化疗后肝功能可恢复正常^[4]。因此,一旦出现 DILD 后,无明显症状患者需密切观察病情,必要时调整化疗方案,若病情严重,则需停止化疗^[5]。因此,DILD 通常是导致结核病患者中止化疗的原因。对 DILD 危险因素进行分析,有助于在结核病患者治疗中筛选出高危人群加以监测,以便及时调整化疗方案。

本研究显示,年龄、肝病史、酗酒、营养不良、痰菌阳性是 DILD 的危险因素,提示年龄大者、酗酒

者、肝病史者、营养不良者、痰菌阳性者是 DILD 的高危人群。相关研究^[6]显示性别也是抗结核治疗患者发生 DILI 的危险因素,但本研究中 DILD 危险因素中性别并不包括在内,原因可能与样本量、筛选病例存在偏倚等有关。分析原因如下:①年龄因素:年龄大的患者机体功能减退,对药物代谢能力降低,容易导致药物蓄积肝脏,引起肝损伤;②酗酒因素:乙醇进入肝脏后,通过氧化形成乙醛,对肝细胞产生毒副作用,进而引起肝细胞变性、坏死、纤维化,使肝功能降低;药物进入肝脏后,由于肝储备降低、代谢能力差,解毒能力下降,导致药物蓄积肝内,进而造成肝损伤;③肝病史因素:乙肝病毒感染首先会造成肝脏受累,机体免疫系统在清除乙肝病毒时,可引起肝损伤,造成肝功能异常,对抗结核药物代谢、解毒能力下降,致使肝内药物蓄积而产生毒性,引起肝损伤;④营养不良因素:营养不良患者血浆蛋白合成减

少,影响血浆蛋白和抗结核药物结合,降低肝脏的药物清除率,增加机体中游离的药物浓度,同时也造成肝脏药物蓄积,对肝细胞产生毒性,引起肝损伤;⑤痰菌阳性因素:部分痰菌阳性患者结核分支杆菌产生耐药,反复、长期应用抗结核药物治疗可增加 DILD 发生风险。除此以外,本研究结果显示,DILD 患者中治疗成功率为 94.94%,治疗失败率 5.06%,相关研究显示抗结核药致肝损伤患者通过调整药物后 89.8%的患者转氨酶恢复正常,本研究结果与之相似^[7]。提示 DILD 患者通过有效干预后,多数患者肝功能可正常,但仍有部分患者治疗失败,其原因仍需作进一步研究。

综上所述,年龄、肝病史、酗酒、营养不良、痰菌阳性是 DILD 的危险因素,临床上应重点监测危险人群用药情况,及时调整治疗方案,降低 DILD 发生率,促使患者顺利完成化疗。

参考文献:

- [1] 聂思瑶,田文广,万克强,等.耐药肺结核患者抗结核治疗肝损伤的临床治疗[J].西部医学,2017,29(9):1285-1287.
- [2] 戈启,杜亚东,聂文娟.55 例抗结核药物所致重度肝损伤患者的临床分析[J].中国防痨杂志,2016,38(6):504-506.
- [3] 陈静,李亚利,梁欣,等.96 例药物性肝损伤临床特点分析及危险因素探讨[J].临床药物治疗杂志,2017,15(2):19-23.
- [4] 李凌未,马凌飞,李胜前.412 例抗结核药物导致肝损害的临床评价分析[J].药物流行病学杂志,2016,25(12):773-776.
- [5] 毛佳斌,孙培英,徐金田.初治肺结核患者药物性肝损伤的危险因素分析及对策[J].中华全科医学,2016,14(11):1867-1869.
- [6] 何涛,汪峰,唐武.抗结核药致药物性肝损伤危险因素的 Logistic 回归分析[J].中国药房,2016,27(12):1626-1628.
- [7] 陈诗娴,周玲,陈永忠,等.住院抗结核治疗患者药物性肝炎发生及转归研究[J].中华流行病学杂志,2016,37(7):930-934.

收稿日期:2018-12-14;修回日期:2018-12-24

编辑/杨倩