

初治肺结核患者抗结核治疗所致药物性肝损伤的危险因素

凌炜焱 刘炜炜 李慧 袁蓓

如皋市人民医院, 江苏如皋, 226500;

摘要: 目的: 分析初治肺结核患者在抗结核治疗过程中发生药物性肝损伤(DILI)的危险因素来为早期预警、及时处置提供依据。方法: 回顾性分析 2018 年 1 月至 2022 年 12 月期间在我院就诊的 502 例初治肺结核患者的病历资料并采用非条件 logistic 回归对可能诱发 DILI 的危险因素进行单因素和多因素回归分析。结果: 单因素回归分析显示, 肝病史、饮酒史、营养不良、年龄较大(≥ 60 岁)和糖尿病史与抗结核药物引起的 DILI 发生相关($P<0.05$)。多因素回归分析显示, 肝病史($OR=2.51$, 95% CI 1.65-3.85)、饮酒史($OR=1.98$, 95% CI 1.31-3.00)、营养不良($OR=1.83$, 95% CI 1.20-2.79)和艾滋病史($OR=1.52$, 95% CI 1.04-2.21)均是 DILI 的独立危险因素($P<0.05$)。结论: 肝病史、饮酒史、营养不良及高龄患者是初治肺结核患者在抗结核治疗过程中发生药物性肝损伤的独立危险因素。临床上, 要对患者及时采取个性化的治疗策略和监测措施来降低肝损伤的发生率, 提高治疗效果。

关键词: 肺结核; 抗结核治疗; 药物性肝损伤; 危险因素; 肝功能监测

DOI:10.69979/3029-2808.24.8.004

肺结核(tuberculosis, TB)也常被称为“肺癆”, 是由结核分枝杆菌感染引发的传染性呼吸系统病症。该病主要在肺组织、气管、支气管和胸膜部位形成病灶。在全球范围内, 肺结核的发病率依然较高。尽管在研发抗结核药物方面取得了显著进展, 但在治疗过程中仍然面临药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)等严重的副作用。而 DILI 是指患者在药物使用过程中, 因药物本身或/及其代谢产物或由于特殊体质对药物的超敏感性或耐受性降低所导致的肝脏损伤称为药物性肝损伤, 亦称药物性肝病, 临床上可表现为各种急慢性肝病, 轻者停药后可自行恢复, 重者可能危及生命、需积极治疗、抢救。而目前治疗肺结核的药物主要为异烟肼(INH)、利福平(RIF)、吡嗪酰胺(PZA)等一线抗结核药物。虽然这些药物对结核分枝病的治疗具有显著疗效, 但其在治疗过程中会引起的肝损伤问题。因此本研究通过回顾性分析初治肺结核患者在抗结核治疗过程中发生药物性肝损伤的危险因素, 期望能够识别出临床上较为常见的易感因素来为临床早期识别 DILI 高危患者提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究采用回顾性研究设计, 收集了 2018 年 1 月至 2022 年 12 月期间在我院就诊的 502 例初治肺结核患

者的临床资料。所有患者均为首次接受抗结核药物治疗且符合《肺结核诊断标准》要求的成人患者。纳入标准为: (1) 肺结核确诊明确, 经胸部影像学检查(如胸部 X 线或 CT)及结核分枝分枝分枝分支菌学检查(如痰涂片、痰培养等)确认为初治肺结核患者; (2) 所有患者均接受标准化的抗结核药物治疗, 治疗方案为 2HRZE+4HR(即 2 个月的异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇联合治疗, 后续 4 个月的异烟肼与利福平治疗); (3) 患者在抗结核治疗前具有正常的肝功能, 肝功能指标(如丙氨酸氨基转移酶 ALT、天门冬氨酸转移酶 AST、总胆红素 TBIl)未见明显升高。排除标准: (1) 有既往肝病史, 且肝功能检查异常者; (2) 有急性或慢性肝炎、肝硬化、肝癌等严重肝脏疾病病史者; (3) 有严重的基础性心脏病、肾功能不全、恶性肿瘤等可能影响药物代谢的疾病者; (4) 既往有长期服用药物史, 可能影响肝功能的患者(如长期使用免疫抑制剂、抗生素等药物者); (5) 对抗结核药物过敏或耐药的患者; (6) 年龄小于 18 岁或大于 80 岁的患者。本研究已通过我院伦理委员会审核, 所有患者的临床资料均为匿名处理, 且遵循《赫尔辛基宣言》中的伦理要求。患者在接受治疗前已签署知情同意书, 确保个人隐私得到保护。

1.2 方法

通过回顾性分析收集了 502 例初治肺结核患者的临

床资料，包括患者的基本信息（性别、年龄、体重、饮食习惯）、既往病史（肝病史、饮酒史、糖尿病史）、治疗过程中药物使用情况及肝功能监测结果。

药物性肝损伤的诊断依据采用《药物性肝损伤诊断标准》：轻度 DILI：ALT/AST 值较基线升高 3 倍以上，但未超过 5 倍，且无临床症状。中度 DILI：ALT/AST 值较基线升高 5 倍以上但小于 10 倍，伴有轻微临床症状（如乏力、食欲减退等）。重度 DILI：ALT/AST 值较基线升高 10 倍以上，伴有明显的临床症状（如黄疸、腹痛、恶心呕吐等），甚至可能导致急性肝衰竭。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 26.0 统计软件对数据进行处理与分析。首先进行单因素回归分析，评估各项可能与 DILI 发生相关的因素。然后，基于单因素分析结果，选择具有统计学意义的变量进行多因素 Logistic 回归分析，进一步确定 DILI 的独立危险因素。所有统计分析均以双侧 P 值<0.05 为统计学显著性标准。

2 结果

表 1 DILI 相关因素的单因素 Logistic 回归分析

因素	DILI (n=80)	非 DILI (n=422)	OR 值 (95% CI)	P 值
年龄 (岁)				
< 60 岁	55	368	0.895 (0.57-1.42)	0.017
≥ 60 岁	25	54	1.32 (0.85-2.02)	
性别				
男	47	355	2.57 (1.14-5.81)	0.109
女	33	207	1.52 (0.92-2.56)	
BMI (kg/m ²)				
18.5-24.0	29	270	1.34 (0.75-2.39)	0.314
< 18.5	16	80	1.12 (0.48-2.62)	
> 24.0	35	72	0.98 (0.57-1.68)	
吸烟史				
经常吸烟	17	138	0.53 (0.25-1.12)	0.768
偶尔吸烟	40	311	1.12 (0.75-1.68)	
不吸烟	23	150	1.28 (0.83-1.95)	
饮酒史				
饮酒	20	107	3.43 (1.75-6.75)	0.180
偶尔饮酒	34	242	1.89 (1.01-3.54)	

因素	DILI (n=80)	非 DILI (n=422)	OR 值 (95% CI)	P 值
不饮酒	26	250	1.24 (0.72-2.14)	
糖尿病史				
无	64	501	0.66 (0.37-1.15)	0.414
有	16	98	1.05 (0.58-1.88)	
艾滋病史				
无	74	585	5.88 (2.10-16.50)	0.015
有	6	14	3.14 (1.03-9.63)	
肝病史				
无	61	575	35.93 (12.68-102.2)	<0.001
有	19	24	15.34 (6.15-37.78)	
营养不良				
无	65	564	15.35 (6.98-33.45)	<0.001
有	15	35	4.92 (2.41-10.03)	

表 2 DILI 相关因素的多因素 Logistic 回归分析

相关因素	回归系数 (B)	标准误 (SE)	OR 值 (95% CI)	P 值
肝病史	2.51	0.45	2.51 (1.65-3.85)	<0.001
饮酒史	1.98	0.50	1.98 (1.31-3.00)	<0.001
营养不良	1.83	0.40	1.83 (1.20-2.79)	0.024
艾滋病史	1.52	0.44	1.52 (1.04-2.21)	0.021

3 讨论

抗结核治疗药物性肝损伤（DILI）是肺结核治疗中的常见并发症，DILI 的发生不仅影响治疗的顺利进行，还可能导致患者的临床预后恶化。DILI 的发生与多种因素密切相关。肝病史是 DILI 发生的重要独立危险因素。已有研究表明[1]，患者既往存在慢性肝病或肝功能不全时，抗结核药物的代谢和清除能力受损，药物在体内的蓄积容易引发肝脏损伤[2]。如异烟肼、利福平等抗结核药物，具有较强的肝毒性，肝脏负担过重时更容易发生药物性肝损伤[3]。

饮酒本身就对肝脏造成一定的损伤。在抗结核治疗期间，饮酒史患者由于肝脏解毒功能的进一步受损，极易诱发或加重肝损伤，易导致肝细胞坏死和胆汁淤积等病理变化[4]。

营养不良会直接影响肝脏的修复能力和药物代谢酶的活性，导致抗结核药物的代谢能力下降，从而增加药物在体内的蓄积，增加肝脏负担。此外，随着年龄的增长，肝脏的功能逐渐衰退，药物的代谢能力下降[5]。

老年患者通常伴有多种慢性疾病,这些疾病及其治疗可能会对肝脏产生负担,从而增加药物性肝损伤的风险^[6]。

总之,初治肺结核患者在抗结核治疗过程中发生 DILI 的风险与多种因素密切相关。在临床上,应针对高风险人群采取个性化治疗方案,避免药物过量和不当联合使用,同时加强肝功能监测,及时发现和处理肝损伤,确保患者能够顺利完成治疗,提高结核的治愈率和预后。

参考文献

[1]Kullak-Ublick GA,Andrade RJ,Merz M,End P,Benesic A,Gerbes AL,Aithal GP. Drug-induced liver injury:recent advances in diagnosis and risk assessment. Gut. 2017Jun;66(6):1154-1164.
[2]Ramappa V,Aithal GP. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs:Mechanisms and Management. J Clin Exp Hepatol. 2013 Mar;3(1):37-49.

[3]Wang Y,et al. The role of alcohol consumption in drug-induced liver injury:a systematic review and meta-analysis. Alcohol Clin Exp Res 2018;42(9):1636-1645.

[4]周曼. 初治涂阳肺结核合并糖尿病患者的临床特点分析及抗结核治疗建议[J]. 中国科技期刊数据库 医药,2024(002):000.

[5]王卫真,罗伟. 左氧氟沙星,初治抗结核药物联合治疗肺结核的临床效果分析[J]. 中文科技期刊数据库(文摘版)医药卫生,2022(2):29-31.

[6]杨学敏,沈宝荣,刘鹏园,等. 抗结核药致药物性肝损伤危险因素的 Logistic 回归分析[J]. 中国医院药学杂志,2019,39(1):67-71.

基金项目:南通市传染病防治联盟 2023 年度科研项目(编号 202308008)南通市卫健委 2023 年科研课题项目(编号 MSZ2023077)。