

抗结核药物性肝损伤的研究进展*

刘奉凤 综述,陈耀凯[△] 审校

(重庆市公共卫生医疗救治中心感染科 400036)

关键词:抗结核药物;肝损伤;研究进展

中图分类号:R575.1

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)19-2512-03

抗结核药物性肝损伤(anti-tuberculosis drug induced liver injury, ATLI)是抗结核药物最为严重的不良反应,其发生率约占抗结核药物不良反应的 7%,常导致停药并进而引起治疗失败、病情复发和耐药发生^[1-3]。及时、恰当地处置 ATLI 可减少其对结核病治疗的不良影响,也能最大限度地减少对患者的伤害。作者就 ATLI 相关研究进展作一综述。

1 抗结核药物及其肝毒性

1.1 异烟肼 该药物本身并不具有肝毒性,但其在肝内的代谢产物联氨具有肝毒性。异烟肼在肝内通过两种途径代谢^[3-4]:一是通过 N-乙酰转移酶 2(N-acetyltransferase 2, NAT2)途径代谢为非毒性产物乙酰肼;二是通过酰胺酶途径代谢为毒性产物联氨或直接通过水解酶水解为联氨。通过 NAT2 代谢的过程称为乙酰化,根据乙酰化速率可将乙酰化酶分为慢性型和快速型。乙酰化酶为慢性型者更易发生异烟肼导致的肝损伤,原因是由于乙酰化速度慢,会有更多的异烟肼被直接水解为联氨或通过酰胺酶途径代谢为联氨^[3-4]。利福平等酶诱导剂可诱导产生水解酶及酰胺酶等,从而增加联氨产生,增加异烟肼肝毒性^[5]。

异烟肼导致的肝损伤多为急性肝细胞损伤,病理上表现为肝细胞脂肪变性和坏死(包括桥接样坏死和多小叶性坏死),偶见胆汁郁积性病变^[4]。肝损害多于给药 6 周后开始出现,也可晚至用药后 1 年才出现。与利福平合用可使肝损伤发生率更高,且发生时间更早,甚至发生于给药 10 d 之内。

异烟肼所致 ATLI 具有以下临床特征^[4,6-7]:(1)与年龄有密切关系,20 岁以下的年轻人罕见发生,20~34 岁者发生率约 0.3%,>34~49 岁者发生率为 1.2%,而 50 岁以上者发生率为 2.3%;(2)ATLI 缓解后再次给药并不必然再次引起肝损伤;(3)具有剂量依赖性(尤其是儿童患者),与 20 mg/kg 剂量相比,异烟肼剂量为 12 mg/kg 时药物性肝炎发生率降低一半。

1.2 利福平 该药物在肝脏内通过两个途径代谢:一是经去乙酰化过程生成去乙酰利福平,二是水解生成 3-甲酰利福平。尚无证据证明其中任何一种代谢产物具有肝毒性,利福平本身也无肝毒性,因此该药导致肝损伤的机制至今尚不明确^[3]。利福平是一种强力的肝脏细胞色素 P450 诱导剂,因此可影响多种化学药物的肝内代谢过程,与异烟肼合用可明显增加其肝毒性。利福平可干扰胆红素分泌,导致胆汁淤积,表现为暂时性高胆红素血症和 γ 谷氨酰转肽酶(GGT)增高,也可导致肝细胞变性、坏死,多表现为无症状性转氨酶水平增高。利福平肝

毒性也具有剂量依赖性,但其肝毒性远低于吡嗪酰胺和异烟肼,单独应用导致严重肝损伤者罕见。利福平所致的一过性肝酶水平增高发生率可达 14%,但多于继续治疗后恢复正常^[8]。

1.3 吡嗪酰胺 该药物是一种烟酸衍生物,在肝脏内脱酰胺成为活性成分吡嗪酸,后者干扰结核菌细胞膜转运功能^[6]。肝损伤是吡嗪酰胺最严重的不良反应,但其导致肝损伤的机制迄今尚不明确。因吡嗪酰胺与异烟肼具有相似的化学结构,目前认为其肝损伤机制可能与异烟肼有相似之处。该药的肝毒性与剂量和疗程密切相关,当给药剂量为 40~50 mg/kg 时,约 15% 的患者出现肝炎临床表现,其中 2%~3% 的患者出现黄疸^[5]。目前采用的推荐剂量为 20~30 mg/kg,与大剂量给药相比,该剂量肝损伤发生率明显减少。

1.4 其他 对氨基水杨酸亦具有明显肝毒性,一项研究结果显示用药后黄疸发生率约 23%,多发生于给药后 2~6 周,且再次给药可再次导致肝损伤。服用丙硫异烟胺或乙硫异烟胺者约 10% 出现血清转氨酶增高,常发生于用药后 8~12 周。

2 发生 ATLI 的危险因素

ATLI 的发生率及严重程度与年龄、性别、营养状况、是否存在基础肝病、是否合并 HIV 感染、肺部病变程度、结核病严重程度、药物剂量与疗程、乙醇摄入量及遗传因素等均有密切关系^[9-11]。60 岁以上老年人群对于通过细胞色素 P450 酶代谢的药物清除能力下降,加之肝脏体积及血流改变、肝内药物分布发生改变,因而更易发生 ATLI。女性 ATLI 发生率高于男性,具体机制尚不清楚,可能与肝脏内 P450 酶活性不同于男性有关。HIV 感染可增加抗结核治疗过程中发生 ATLI 的风险,其机制亦不十分清楚,推测可能与 HIV/AIDS 患者体内氧化路径发生变化有关。另外,多数抗逆转录病毒药物和抗真菌药物具有肝毒性,该类药物与抗结核药物联合治疗势必会增加发生 ATLI 的风险。慢性肝病会降低患者对于抗结核药物肝毒性的耐受性,因而更易发生 ATLI 或肝损伤更严重。此外,营养不良或低体质量指数、肺部存在广泛结核病变、患有严重结核病(如结核性脑膜炎及肺外结核等)、饮酒等均可增加 ATLI 的发生风险。不恰当的提高抗结核药物给药剂量也是发生 ATLI 的风险因素之一。

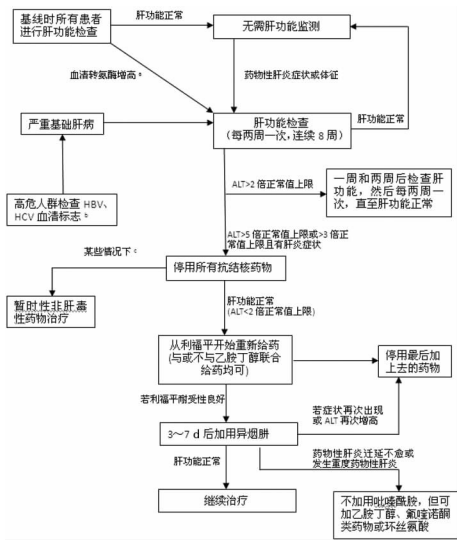
3 ATLI 的处理

关于 ATLI 的定义并无统一标准,其诊断亦属于排除性诊断,但除外病毒性肝炎或其他原因引起的肝损伤有时会相当困难。对于 ATLI 原因的判断主要依据药物与临床表现的时间顺序、停药后重新给药的反应、肝功能检查结果、基础疾病及既

往病史进行综合判断,肝组织学检查对 ATLI 诊断有积极意义。较为常用的 ATLI 定义是接受抗结核治疗后出现血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)增高幅度超过 5 倍正常值上限但无肝炎临床症状或血清 ALT 增高幅度超过 3 倍正常值上限且具有肝炎临床症状。WHO 根据 ALT 水平将药物性肝损伤严重程度分为 4 级:1 级(轻度), <2.5 倍正常值上限;2 级(轻度), $2.5\sim5$ 倍正常值上限;3 级(中度), $>5\sim10$ 倍正常值上限;4 级(重度), >10 倍正常值上限。

ATLI 临床表现无特异性,可表现为厌食、恶心、呕吐及黄疸,约 20% 患者仅表现为无症状性血清转氨酶增高,其中包括发生重度肝损伤者^[12]。ATLI 通常发生于抗结核治疗开始后的前 2 个月内,但也可发生于治疗过程中的任何阶段。在我国进行的一项前瞻性研究显示,采用直接监督下短程化疗策略(directly observed treatment strategy,DOTS)的 4 304 例结核病患者中,106 例(2.55%)发生 ATLI,无症状性转氨酶增高发生率达 33%(35/106),其中包括 8 例重度肝损伤者^[13]。可见,定期观察或询问异常临床表现和检测肝功能都是及早识别 ATLI 的重要方法。

预防和及时妥善处置 ATLI 关系到抗结核治疗的成败和患者预后,美国胸科学会、英国胸科学会、欧洲呼吸学会特别小组、WHO 和国际抗结核和肺病联盟等机构先后制订了相关指南^[14-16]。虽然不同指南之间存在不同之处,但基本原则大同小异。ATS 指南中关于肝功能监测及 ATLI 及处置流程图见图 1。



a: ALT 基线水平超过正常值上限 3 倍者,推荐不含吡嗪酰胺方案,必要时可加用氟喹诺酮类药物或环丝氨酸;b:病毒性肝炎高危人群包括静脉吸毒者,来自亚洲、非洲、东欧、太平洋岛国及亚马逊流域等高发地区者,与感染者有性接触或家庭接触者,HIV 感染者;c:若患者结核病情严重或痰菌阳性时,应给予非肝毒性抗结核药物治疗,直到肝功能正常。

图 1 肝功能监测及 ATLI 及处置流程图

有研究认为,间歇性给药可减少抗结核药物的肝毒性。印度新德里结核病中心的一项研究显示:DOTS 下采用间歇给药的 1 195 例患者中仅 1% 发生肝损伤,另一项在香港进行的研究发现间歇性给药时药物性肝炎发生率为 2%,明显低于每日给药者^[17]。

发生 ATLI 之后,除了及时调整抗结核治疗方案或停药

外,护肝药物似对肝功能的恢复有促进作用。另外,护肝药物与抗结核药物联合应用可减少 ATLI 的发生^[18]。水飞蓟素和 N-乙酰半胱氨酸等对于实验性药物性肝损伤具有保护作用^[19-20]。

4 展 望

综上所述,ATLI 是影响抗结核治疗成败的重要因素,正确认识与及时处理 ATLI 具有现实意义。然而,该领域内诸多问题至今尚未澄清,预计今后研究重点将着重于以下几点^[21-24]:(1)抗结核药物在肝内通过各种酶类进行代谢,研究相关代谢酶及其多态性将有助于理解 ATLI 发生机制,并有助于相应护肝药物的研发;(2)研究现有抗结核药物的合理配伍也是降低不良反应的途径之一;(3)采用个体化给药方式将会有效减少 ATLI 发生,例如根据 NAT2 基因型将患者分为异烟肼低剂量组和异烟肼高剂量组;(4)疗程长是发生 ATLI 的因素之一,研发更高效、更短疗程的药物或方案有助于减少肝损害发生率;(5)目前认为血药浓度监测有助于减少 ATLI 发生,但药物血药浓度与其肝毒性反应的关系仍需更多研究来阐明。

参考文献:

- [1] Kaona FA, Tuba M, Siziya S, et al. An assessment of factors contributing to treatment adherence and knowledge of TB transmission among patients on TB treatment[J]. BMC Public Health, 2004, 4: 68.
- [2] Wares DF, Singh S, Acharya AK, et al. Non-adherence to tuberculosis treatment in the eastern Tarai of Nepal[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2003, 7(4): 327-335.
- [3] Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23(2): 192-202.
- [4] Dhiman RK, Saraswatya VA, Rajekar H, et al. A Guide to the management of tuberculosis in patients with chronic liver disease[J]. J Clin Experimental Hepatol, 2012, 2(3): 260-270.
- [5] Senousy BE, Belal SI, Draganov PV. Hepatotoxic effects of therapies for tuberculosis [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010, 7(10): 543-556.
- [6] Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23(2): 192-202.
- [7] Thompson NP, Caplin ME, Hamilton MI, et al. Anti-tuberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management[J]. Eur Respir J, 1995, 8(14): 1384-1388.
- [8] Bedi RS. Management of tuberculosis in special situations [J]. Lung India, 2005, 22(2): 138-141.
- [9] Wong WM, Wu PC, Yuen MF, et al. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection [J]. Hepatology, 2000, 31(2): 201-206.
- [10] Nunez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management[J]. J Hepatol, 2006, 44(Suppl 1): S132-S139.
- [11] Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, et al. Treatment of tuber-

culosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy[J]. AIDS, 2002, 16(1): 75-83.

- [12] Sharifzadeh M, Rasoulinejad M, Valipour F, et al. Evaluation of patient-related factors associated with causality, preventability, predictability and severity of hepatotoxicity during antituberculosis treatment[J]. Pharmacol Res, 2005, 51(4): 353-358.
 - [13] Shang P, Xia Y, Liu F, et al. Incidence, clinical features and impact on anti-tuberculosis treatment of anti-tuberculosis drug induced liver injury(ATLI) in China[J]. PLoS One, 2011, 6: e21836.
 - [14] Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American thoracic society/centers for disease control and prevention/Infectious diseases society of America; treatment of tuberculosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 167(4): 603-662.
 - [15] Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom; recommendations 1998[J]. Thorax, 1998, 53(7): 536-548.
 - [16] Migliori GB, Raviglione MC, Schaberg T, et al. Tuberculosis management in Europe. Task Force of the European Respiratory Society (ERS), the World Health Organization(WHO) and the International Union against Tuberculosis and Lung Disease(IUATLD) Europe Region[J]. Eur Respir J, 1999, 14(4): 978-992.
 - [17] Dhingra VK, Rajpal S, Aggarwal N, et al. Adverse drug
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.19.046

reactions observed during DOTS[J]. J Commun Dis, 2004, 36(3): 251-259.

- [18] 赵丽. 护肝药在结核病治疗中的应用价值[J]. 中国医院用药评价与分析, 2008, 8(8): 782-783.
- [19] Tasduq SA, Peerzada K, Koul S, et al. Biochemical manifestations of anti-tuberculosis drugs induced hepatotoxicity and the effect of silymarin[J]. Hepatol Res, 2005, 31(2): 132-135.
- [20] Attri S, Rana SV, Vaiphei K, et al. Isoniazid- and rifampicin-induced oxidative hepatic injury - protection by N-acetylcysteine[J]. Hum Exp Toxicol, 2000, 19(9): 517-522.
- [21] Kinzig-Schippers M, Tomalik-Scharte D, Jetter A, et al. Should we use N-acetyltransferase type 2 genotyping to personalize isoniazid doses[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(5): 1733-1738.
- [22] Spigelman M, Gillespie S. Tuberculosis drug development pipeline: progress and hope[J]. Lancet, 2006, 367(9514): 945-947.
- [23] Johnson JL, Hadad DJ, Boom WH. Early and extended early bactericidal activity of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2006, 10(7): 605-612.
- [24] Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis[J]. Drugs, 2002, 62(24): 2169-2183.

(收稿日期: 2014-02-24 修回日期: 2014-03-25)

心肌梗死中微小 RNA 的研究进展及临床应用前景*

余华东 综述, 余 强[△]审校

(重庆医科大学附属第二医院心内科 400010)

关键词: 微小 RNA; 心肌梗死; 心律失常; 心肌纤维化

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)19-2514-04

心肌梗死是工业化国家人口死亡的最主要的原因之一, 虽然目前针对心肌梗死有一系列有效的治疗方法, 但心肌梗死患者仍存在较高的死亡率和并发症, 如心律失常、心力衰竭, 因此探索出新的心肌梗死治疗方法是极其重要的。心肌梗死导致心肌缺血, 从而引起心肌细胞缺氧及一系列细胞事件的发生, 如再灌注活性氧自由基的增加, 内皮细胞的激活, 大量炎症趋化因子和细胞因子的产生, 最后造成中性粒细胞和其他炎症细胞在梗死区域聚集, 最终造成急性的心肌损害。虽然早期的再灌注治疗能减少心肌细胞的损害, 但存活心肌在重塑过程中必然存在一些心肌功能的丧失。心脏重塑早期是维持心脏功能的适应过程, 但是后期却导致了心肌纤维化、左心室扩张及心

力衰竭。近年来, 虽然在分子水平上对心肌梗死的理解有一些进展, 但在心肌梗死发展过程中, 心肌细胞、细胞外基质及血管组织之间的潜在信号机制却仍不清楚。

微小 RNA(miRNA)不断被证实在心血管疾病的发生、发展过程中起着一定的作用。miRNA 是一类内源性的、含约 22 个核苷酸的非编码单链小分子 RNA, 其序列高度保守, 可在转录后水平特异性识别靶基因的 3'UTR 上的靶位点, 通过抑制或降解特定的靶基因而发挥调节蛋白质合成的作用。其种类繁多, 表达具有一定的组织特异性。据研究表明人类基因组约 60% 受 miRNA 调节, miRNA 参加细胞信号调节在病理情况及生理情况下均有大量报道。近年来随着冠心病等心血管疾

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(NSFC81270211, NSFC81100088); 高等学校博士学科点专项科研基金资助项目(20125503110009); 重庆教委科学技术研究项目(KJ130324)。 作者简介: 余华东(1981-), 主治医师, 在读硕士, 主要从事冠心病心肌梗死致室性心律失常机制的研究。 [△] 通讯作者, E-mail: huadong8110@163.com。