

过敏原检测在抗结核药物引起的肝损害患者中的临床意义

平贯芳^a, 韩娜^b, 邓智建^{a*}

(河南省新乡医学院第一附属医院 a. 药学部, b. 中心实验室, 河南新乡 453100)

【摘要】目的:探讨过敏原检测在抗结核治疗发生药物性肝损伤(DILI)的患者中的临床意义。**方法:**483例发生肝损伤的结核患者进行血清过敏原检测,同时检测450例未发生肝损伤的结核患者血清过敏原作为对照。**结果:**483例肝损患者血清过敏原检测阳性率为62.5%(302/483),而未发生肝损组为21.3%(96/450),差异有统计学意义($P<0.01$)。分别比较吸入性及食入性过敏原阳性率,肝损组均明显高于未发生肝损组($P<0.01$)。**结论:**抗结核治疗发生DILI的患者具有较高的血清过敏原检测阳性率,过敏原检测可以了解结核患者的过敏体质状况,是否为肝损发生的易感人群,从而对结核患者的临床用药有一定的指导意义。

【关键词】抗结核药物性肝损害;血清过敏原;临床意义

【中图分类号】R969.3

【文献标志码】A

【文章编号】1672-3384(2016)06-0061-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.06.014

Clinical significance of allergy testing in patients with Anti-tuberculosis Drug-induced liver injury

PING Guan-fang^a, HAN Na^b, DENG Zhi-jian^{a*}

(a. Department of Pharmacy, b. Department of Central laboratory, The First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Henan Xinxiang 453100, China)

【Abstract】 Objective: To discuss the clinical significance of allergy testing in patients with anti-tuberculosis drug-induced Liver Injury. **Methods:** 483 cases with anti-tuberculosis DILI were given test serum allergens, and 450 cases without anti-tuberculosis DILI were compared as control. **Results:** The positive rate of serum allergens in 483 DILI cases was 62.5% (302/483), And serum specific allergen positive rate of control group was only 21.3%(96/450), there was statistically significant difference between the two groups ($P<0.01$) There was also statistically significant difference between the two groups both in positive rates of inhaled allergens and food allergens ($P<0.01$). **Conclusion:** Patients with anti-tuberculosis DILI had higher allergens tested positive rate, it can help know about allergen situation and risk population for liver injury caused by anti-tuberculosis through serum allergens detection, which have a guiding role in terms of clinical medicine for tuberculosis patients.

【Key words】 anti-tuberculosis drug-induced liver injury; serum allergens detection; clinical significance

结核病在我国为高发类疾病^[1],近几年结核病发病率不断上升,因此,抗结核治疗也逐渐被广泛应用。肝损伤是抗结核治疗中最常见的不良反应,有文献[2]报道其发生率为16%~30%,药物性肝损伤(drug induced liver injury, DILI)常导致部分患者中途停药,更严重的可致死亡。预防DILI的关键在于及早发现,早期治疗^[3]。

目前对于抗结核药物所致肝损害患者中过敏原检测的研究较少,本研究选择新乡医学院第一附属医院2014年10月至2015年10月4068例结核患者中治疗1个月出现药物性肝损伤的483例患者进行血清过敏原检测,同时检测同期450例未见DILI的结核患者血清过敏原作为对照,本研究已通过伦理委员会审批及入选患者的知情同意。现报告如下。

[收稿日期] 2016-03-30

[作者简介] 平贯芳,女,硕士,主管药师;研究方向:临床药学研究;E-mail: pgfa@163.com。

[通讯作者]* 邓智建,男,硕士,主任药师;研究方向:临床药学;Tel:0373-4404491;E-mail: 342505190@qq.com

1 资料与方法

1.1 一般资料

2014年10月至2015年10月新乡医学院第一附属医院共收治4 068例结核患者,其中有483例患者在抗结核药物治疗1个月内出现不同程度的DILI,临床诊断符合美国胃肠病学会(ACG)药物性肝损伤诊治指南的诊断标准^[4],将以上483例患者纳入研究;同时随机抽选同期治疗1个月未见肝损伤的结核患者450例作为对照。

1.2 DILI轻重分级

轻度肝损伤:血清ALT和(或)ALP呈可恢复性升高, TBil < 2.5 ULN (2.5 mg/dL 或 42.75 μ mol/L), 且 INR < 1.5。多数患者可适应。可有或无乏力、虚弱、恶心、厌食、右上腹痛、黄疸、瘙痒、皮疹或体质量减轻等症状。中度肝损伤:血清ALT和(或)ALP升高, TBil \geq 2.5 ULN, 或虽无TBil升高但INR \geq 1.5。上述症状可有加重。重度肝损伤:血清ALT和(或)ALP升高, TBil \geq 5 ULN (5 mg/dL 或 85.5 μ mol/L), 伴或不伴INR \geq 1.5。患者症状进一步加重,需要住院治疗或住院时间延长^[5]。

1.3 试剂

选用美国ARLINGTON公司出品的血清过敏反应体外检测试剂盒,包括吸入性及食入性过敏原检测。所有患者血液标本采集前2周内未服用糖皮质激素,1周内未服用抗组胺药物。常规采血2~4 mL后离心或自然析出血清,血清标本置于2~8℃保存不超过7 d,检测前将标本置于20~22℃环境中复温。

1.4 统计学方法

各组间的阳性率差异采用 χ^2 检验进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

483例抗结核药物所致DILI患者中,男278例,女205例,年龄17~79岁,平均年龄 39.2 ± 20.1 岁;52例有确切过敏史,其中15例对青霉素/头孢菌素类过敏,11例对磺胺过敏,2例对氧氟沙星过敏,1例对中药双黄连过敏,3例对玉米粉过敏,6例对螨虫及粉尘过敏,3例对冷空气过敏,2例对动物皮毛过敏,5例对海鲜/牛奶

过敏,1例对花粉过敏,2例患者诉遇冷空气易鼻痒、流涕、打喷嚏对冷空气过敏,1例对食入鸡蛋过敏。

450例对照组来源于治疗1个月未见肝损的结核患者,其中男242例,女208例,年龄16~77岁,平均年龄(42.8 ± 26.5)岁;19例有确切过敏史,其中8例对青霉素/头孢菌素类过敏,6例对磺胺过敏,2例对花粉过敏,2例对冷空气过敏,1例对海鲜/牛奶过敏。两组年龄、性别、过敏史等方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 过敏原总阳性率

483例DILI患者对过敏原总阳性率高达62.5%(302/483),而450例未发生DILI患者对过敏原总阳性率为21.3%(96/450),两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表1。

2.3 吸入性过敏原检测结果

483例抗结核药物所致DILI患者及450例对照组的吸入性过敏原检测结果提示,发生DILI组阳性率明显高于正常组,分别为192例(39.8%)及61例(13.6%),差异有统计学意义($P < 0.01$),见表2。

2.4 食入性过敏原检测结果

483例DILI患者及对照组的食入性过敏原检测结果提示,DILI组阳性率明显高于正常组,分别为110例(22.8%)及35例(7.8%),差异有统计学意义($P < 0.01$),见表3。

2.5 DILI轻重程度与过敏原检测阳性率的相关性

为判断患者DILI严重程度是否与过敏原检测阳性发生率有关,按DILI的严重程度进行分组,行 χ^2 检验,结果显示不同程度的DILI与过敏原检测阳性率差异无统计学意义(表4)。

表1 两组患者过敏原检测阳性率比较

过敏原/种	抗结核药物致DILI	对照组	χ^2 值	P值
1	49	35	13.00	<0.01
2	55	26	9.25	<0.01
3	67	18	27.42	<0.01
4	43	11	17.82	<0.01
5	36	5	22.30	<0.01
6	10	1	6.83	<0.01
7	17	0	15.90	<0.01
8	14	0	13.24	<0.01
9	6	0	5.63	<0.05
10种及以上	5	0	4.68	<0.05
合计	302	96	218.26	<0.01

表2 两组患者吸入性过敏原检测结果比较

吸入性过敏原	抗结核药物致 DILI 组	对照组	χ^2 值	P 值
屋尘	20	8	4.47	<0.05
尘螨 / 粉螨	53	14	21.60	<0.01
猫 / 狗毛发皮屑	37	17	6.44	<0.05
点青霉 / 交链孢霉 / 黑根霉	24	7	8.45	<0.01
蟑螂 / 蚊子	15	3	7.32	<0.01
普通豚草 / 蒿属植物	40	11	13.96	<0.01
白桦 / 梧桐 / 榆树 / 桉树 / 桑树	3	1	0.87	>0.05
合计	192	61	80.88	<0.01

表3 两组患者食入性过敏原检测结果比较

食入性过敏原	抗结核药物致 DILI 组	正常组	χ^2 值	P 值
大麦 / 燕麦 / 玉米	9	1	5.92	<0.05
牛奶	34	9	13.46	<0.01
大蒜 / 洋葱 / 青辣椒	11	5	1.88	>0.05
蟹 / 虾 / 龙虾	26	11	5.28	<0.05
花生 / 榛子	9	1	5.92	<0.05
鳕鱼 / 蚌 / 金枪鱼	7	5	0.22	>0.05
牛肉 / 羊肉	14	3	6.49	<0.05
合计	110	35	39.91	<0.01

表4 不同程度 DILI 的过敏原检测结果

DILI 分组	吸入性过敏原	食入性过敏原	阳性率 (%)
轻	149	84	62.63
中	27	16	61.43
重	16	10	63.41

3 讨论

在我国,抗结核药物性肝损伤发生率较高,抗结核药物所致 DILI 的临床表现多样,对于医师来说,掌握其易感人群、发病特点、处理原则,及时预防 DILI,既防止过早停用抗结核药物影响疗效,又避免肝脏损伤加重,对于安全、有效治疗结核病非常关键^[6]。关于抗结核药物性肝损伤危险因素的研究,目前有文献关注到乙肝表面抗原携带者、嗜酒史、原有除乙肝外的肝病、呼吸衰竭、心功能不全、低蛋白血症和贫血是抗结核药物性肝损伤的危险因素^[7]。也有文献指出,DILI 患者多为过敏体质^[8]。但针对抗结核药物性肝损伤与患者的过敏体质有无相关性目前尚缺乏相应的研究,同时有研究^[9]显示抗结核治疗出现肝损伤多发生在 11~30 d 内。

过敏原分为吸入性过敏原和食入性过敏原,在过

敏性疾病的诊断过程中具有重要的意义,其可大致反映患者是否为过敏体质。抗结核药物所致肝损伤的学说一般认为主要有免疫机制或机体对药物的过敏反应和非免疫机制^[10,11]。免疫机制认为抗结核药可使体内组胺蓄积引发 I 型变态反应,也可作为半抗原形成免疫复合物引发 II、III、IV 型变态反应而致肝损伤。这类肝损害的发生与用药剂量无密切关系^[12]。

本研究通过对 483 例发生肝损及 450 例未发生肝损的结核患者进行血清过敏原检测,发现肝损患者过敏原总阳性率高达 62.5% (302/483),而未发生肝损患者的阳性率为 21.3%,差异具有显著性。分别对吸入性和食入性过敏原分析发现,发生肝损患者的阳性率明显高于未发生肝损的患者,表明两组患者过敏原检测阳性率差异显著。该结果与相关文献报道一致,有文献报道小剂量异烟肼、利福平(引起 IV 型超敏反应致肝损伤)、吡嗪酰胺多引起免疫性肝损伤,可使含有微丝的胆汁排泄结构发生障碍,对氨基水杨酸钠还可引起细胞免疫反应损伤。肝损伤常在高热、皮疹后出现^[13]。同时,本研究显示抗结核药物引起的 DILI 严重程度与过敏原检测阳性率之间无明显的相关性,考虑 DILI 发生可能与机体的免疫机制密切相关,其严重程度个体差异大,影响因素较为复杂。因此,加大样本量的进一步研究,抗结核药物引起的 DILI 与过敏原检测高阳性率的发生机制探讨都是下一步研究亟待解决的重点问题。

抗结核药物性肝损伤的临床表现各异且无特异性,可以为无症状性肝酶升高至肝炎样表现甚至肝衰竭。DILI 是抗结核治疗中断或失败的常见原因,后果也最为严重。早发现、早治疗可减轻抗结核治疗中肝损伤的程度,避免肝功能衰竭的发生,尤其是对于易感人群。鉴于发生肝损伤患者的过敏原检测阳性率高,临床可考虑通过对结核患者进行过敏原进行检测,了解患者是否为过敏体质,是否为易感人群。对于易感人群,密切监测血生化指标积极预防肝损伤,指导其今后合理用药,保证结核患者安全、有效的抗结核治疗。

【参考文献】

- [1] 马珂,卜建玲.肺结核的化学治疗[J].临床药物治疗杂志,2005,3(5):35-39.

- [2] Lafaine M G, Don C R. Drug-induced liver injury [J]. *Liver*, 2012, 28(3):198-202.
- [3] Stine J G, Lewis J H. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(25):1-20.
- [4] Naga P C, Paul H H, Herbert L B, et al. The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7):1-17.
- [5] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南 [J]. *肝脏*, 2015, 20(10): 750-767.
- [6] 肖和平, 顾瑾. 抗结核药物性肝损伤的临床特点 [J]. *中国防痨杂志*, 2013, 35(7): 485-487.
- [7] 卫安娜, 方怡, 梁国添, 等. 抗结核药物性肝损伤临床危险因素分析 [J]. *临床肺科杂志*, 2015, 20(9):1556-1559.
- [8] 杨仁国, 徐开菊, 杨兴祥, 等. 过敏原检测在药物性肝损害患者中的临床意义 [J]. *四川医学*, 2014, 35(12):1516-1518.
- [9] 郑晓丹, 洪丽如, 陈瑞烈. 抗结核药所致药物性肝损伤 80 例 [J]. *临床分析热带医学杂志*, 2015, 15(4):536-538.
- [10] Fernandez-Villar A, Sopena B, Fernandez-Villar J, et al. The influence of risk factors on the severity of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity[J]. *Int J Tubercul Dis*, 2004, 8(12):1499-1505.
- [11] Holt M P, Ju C. Mechanisms of drug-induced Liver Injury [J]. *AAPS J*, 2006, 8(1):48-54.
- [12] 李卫钟, 洪兰, 温秀珍, 等. 抗结核药物致肝损伤的发病机制及预防和治疗药物研究进展 [J]. *现代医院*, 2015, 15(9):9-13.
- [13] 郭粤霞, 钟洪兰, 李卫. 结核病人护肝用药分析 [J]. *现代医院*, 2006, 6(9):8-9.

[收稿日期] 2016-05-20

[作者简介] 杨茂勇, 男, 本科, 主治医师; 研究方向: 急救医学; Tel: (0635)2342611; E-mail: zlg0120@sina.com