

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.01.007

· 论著 ·

56 例抗结核药物致儿童肝损害病例分析

覃四妹, 莫双燕, 马雪青, 班凤柳 [南宁市第四人民医院, 广西艾滋病临床治疗中心(南宁), 南宁 530023]

[摘要]目的:了解抗结核药物致儿童肝损害的发生情况以及相关影响因素,为从事儿童传染病诊疗活动的医务人员制定抗结核方案提供参考。**方法:**回顾性分析 2017-2021 年在南宁市第四人民医院住院,诊断为肺结核或肺外结核,接受抗结核药物治疗的 0~14 岁患儿 227 例,对发生药物性肝损害的情况以及相关因素进行统计分析。**结果:**227 例结核患儿抗结核治疗过程中,发生药物性肝损害 56 例(24.7%)。其中婴儿(≤ 1 岁)13 例,发生肝损害 8 例(61.5%);发生药物性肝损害时间常见于用药后 1 周内(25 例,44.6%),53 例(94.4%)发生在用药后 2 个月内;静脉用药、联合使用多种抗结核药物以及艾滋病合并结核病的儿童发生药物性肝损害的概率较大。儿童结核病引起药物性肝损害的危险因素与性别无关,与年龄、给药途径、联合用药、用药时间、合并艾滋病等因素有关。儿童结核病引起肝损害主要临床表现为无症状肝酶升高(64.3%)及有明显纳差、恶心、呕吐、腹痛、皮疹等临床症状(35.7%)。**结论:**结核病婴儿(≤ 1 岁)在使用抗结核药物时发生药物性肝损害概率较大。肝损害发生时间常在用药后 1 周内,大部分肝损害发生在用药后 2 个月内,且多数肝损害表现为无症状肝酶升高,建议监测肝功能时间为用药后第 1、2 周,后每 2 周 1 次直到 2 个月,2 个月后再每月 1 次至疗程结束。

[关键词] 抗结核药物;肝损害;儿童;影响因素

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2024)01-0024-04

Clinical Analysis of Liver Injury in 56 Children Induced by Anti-Tuberculosis Drugs

Qin Simei, Mo Shaungyan, Ma Xueqing, Ban Fengliu (*The Fourth People's Hospital of Nanning, Guangxi AIDS Clinical Treatment Center (Nanning), Nanning 530023, China*)

[Abstract] Objective: To investigate the incidence of liver injury induced by anti-tuberculosis drugs in children and related influencing factors, so as to provide reference for medical staff engaged in the diagnosis and treatment of children infectious diseases to develop anti-tuberculosis regimens. **Methods:** Retrospective analysis was performed on 227 cases of children from 0 to 14 years diagnosed with pulmonary or extrapulmonary tuberculosis and received anti-tuberculosis drug therapy in the Fourth People's Hospital of Nanning from 2017 to 2021. Occurrences of drug-induced liver injury and related factors were subjected for statistical analysis. **Results:** Among the 227 children with tuberculosis undergoing anti-tuberculosis therapy, 56 cases (24.7%) experienced drug-induced liver injury. Specifically, 13 cases were infants (≤ 1 year) and liver injury occurred in 8 cases (61.5%). The occurrence of drug-induced liver injury was commonly within 1 week after drug administration (25 cases, 44.6%); 53 cases (94.6%) of adverse drug reactions occurred within 2 months after drug administration. Intravenous drug administration, combined use of multiple anti-tuberculosis drugs, and tuberculosis children with concurrent HIV infection had a higher probability of drug-induced liver injury. The risk factors for children with tuberculosis-related drug-induced liver injury were found to be associated with age, administration route, drug combination, duration of treatment, and concurrent HIV infection, while gender showed no significant correlation. The main clinical manifestations of liver injury induced by tuberculosis in children were asymptomatic elevation of liver enzymes (64.3%) and obvious clinical symptoms (35.7%) such as poor appetite, nausea, vomiting, abdominal pain, and rash. **Conclusion:** Infants (≤ 1 year) with tuberculosis have a higher probability of drug-induced liver injury during anti-tuberculosis therapy. Liver injury tends to occur within the first week of administration, the majority of cases manifesting as asymptomatic elevation of liver enzymes within 2 months after administration. It is recommended to monitor liver function in the first and second weeks after initiating treatment, every 2 weeks until 2 months, and then monthly until completion of the course.

[Keywords] anti-tuberculosis drugs; liver injury; children; influencing factors

2020 年起世界各国为结核病提供病例检测和治疗等服务资源减少,使全球新诊断和报告的结核病人数量大幅下降。2021 年全球新发结核病患者 580 万,与预期值 1 000 万相比明显降低,但死亡人数反而升高,人类免疫缺陷病毒(HIV)阴性人群死于结核由 2019 年的 120 万人上升至 2020 年的 130 万人,其他人群由 20.90 万人上

升至 21.40 万人^[1]。我国是结核病高负担国家之一,2020 年我国新发结核病患者人数为 84.20 万,儿童结核病约 9.24 万,占儿童新发患者的 10.97%,儿童死亡人数约 20 万。因此,结核病仍是目前严重威胁人类健康的传染病之一。而根治结核病的主要方法是抗结核治疗,目前报道 500~1 000 种药物可致药物性肝炎,其中

基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹课题,编号 Z-A20221208。

作者简介:覃四妹(1982.10-),女(侗族),大学本科,副主任医师,主要从事儿童传染性疾病预防临床工作,E-mail: 345378172@qq.com。

抗结核药物约占 28%,且临床表现多样^[2]。如从事儿童传染病诊疗活动的医务人员对抗结核药物引起肝损害的相关情况以及影响因素掌握不足,降低了儿童维持用药率,甚至中断抗结核治疗,导致复治率及耐药结核发生率升高,甚至危及生命。本研究对南宁市第四人民医院 2017-2021 年住院诊断为肺结核或者肺外结核,接受抗结核药物治疗、年龄为 0~14 岁的患儿进行系统性回顾分析,总结抗结核药物导致肝损害的发生率、发生时间、抗结核药物及给药途径等情况以及相关影响因素。为从事儿童传染病诊疗活动的医务人员制定抗结核方案时提供参考。

1 资料和方法

1.1 临床资料

收集南宁市第四人民医院 2017-2021 年住院诊断为肺结核或者肺外结核,接受抗结核药物治疗、年龄为 0~14 岁的患儿共 227 例,对在抗结核治疗过程中出现肝损害的 56 例患儿资料进行统计分析。

1.2 纳入标准

使用结核药物前必须满足以下条件:(1)患儿家属自愿接受抗结核药物治疗;(2)用药前肝功能正常或轻微肝损害,用药后短期内肝功能损害急剧加重;(3)用药前须排除其他原因引起肝损害;(4)肝炎标志物异常,用药前无临床表现且肝功能正常^[3]。

1.3 方法

患儿抗结核方案均由结核科医师制定,结核病治疗过程中如无不适主诉者,于用药后第 7 天首次复查肝功能,后分别于第 2、4、6、8 周监测肝肾功能,2 个月后每月监测一次直到完成疗程;如用药过程中突发呕吐、纳差等临床表现,随时复查肝功能,如实验室检查肝酶和(或)胆红素水平高于正常值,认为抗结核药物引起肝损害。

肝损害评估标准:轻度肝损害为天冬氨酸氨基转移酶(AST)和/或丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平增高至正常参考值上限(ULN)的 3~5 倍(121~200 U/L),中度为增高至 ULN 的 5~10 倍(201~440 U/L),重度为增高至 ULN 的 10 倍以上(>400 U/L)^[4]。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 20.0 软件,计数资料以百分比描述,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

1.5 肝损害的处理原则

结核病治疗过程中,如因抗结核药物引起肝损害,按损害的程度处理原则参考以下标准:(1)ALT<3 倍 ULN,无临床症状及黄疸者,加保肝药物,可不停用抗结核药物,但密切监测肝功能转归;(2)ALT \geq 3 倍 ULN,或总胆红素 \geq 2 倍 ULN 时,在保肝药物使用同时应停用可疑抗结核药物;(3)ALT \geq 5 倍 ULN,或 ALT \geq 3 倍 ULN 且伴有明显的临床症状,或总胆红素 \geq 3 倍 ULN 时,在加强保肝治疗同时应立即停用所有抗结核药物^[5]。

2 结果

2.1 抗结核药物发生肝损害的情况

227 例肺结核或肺外结核患儿接受结核药物治疗引起肝损害共 56 例,发生率 24.7%;其中轻度肝损害 32 例(57.1%),中度肝损害 14 例(25.0%),重度肝损害 10 例(17.9%)。

2.2 发生肝损害时间

本研究抗结核药物引起肝损害最快发生于用药后第 3 天,最慢于用药后第 3 个月。用药后 1 周内发生肝损害例数 25 例(44.6%),8~14 d 发生 11 例(19.6%),15~30 d 发生 11 例(19.6%),31~60 d 发生 6 例(10.7%),2 个月以上发生例数为 3 例(5.4%),与抗结核治疗强化期一致。

2.3 发生肝损害的临床表现

儿童抗结核药物引起肝损害临床表现有无症状肝酶升高及有明显临床症状;56 例肝损害病例中表现为无症状肝酶升高 36 例(64.3%);有临床症状 20 例(35.7%),主要表现为纳差(6 例,10.7%),呕吐(5 例,8.9%)、发热(5 例,8.9%),腹痛(2 例,3.6%)、皮疹(2 例,3.6%)等。

2.4 不同抗结核方案导致肝损害的情况

本研究涉及可疑抗结核药物有 7 种。发生肝损害的可疑药物组合中,以异烟肼+利福平+吡嗪酰胺组合最常见,共 19 例(33.9%),其次异烟肼+利福平+吡嗪酰胺+乙胺丁醇(HRZE),为 10 例(17.9%)。见表 1。

表 1 发生肝损害报告中可疑药物使用情况及不良反应发生率

药物联用组合	例数	发生率/%
异烟肼	1	1.8
异烟肼+吡嗪酰胺	1	1.8
异烟肼+利福喷丁	1	1.8
利福平+吡嗪酰胺	1	1.8
异烟肼+利福平+利福喷丁+利奈唑胺+吡嗪酰胺	1	1.8
异烟肼+利福平+吡嗪酰胺+乙胺丁醇	1	1.8
异烟肼+利福平+吡嗪酰胺+利奈唑胺	1	1.8
异烟肼+利福平+利福布汀+吡嗪酰胺	1	1.8
异烟肼+利福平+利福布汀+吡嗪酰胺+乙胺丁醇	1	1.8
异烟肼+利福平+吡嗪酰胺+利奈唑胺+乙胺丁醇	2	3.6
异烟肼+利福平+利福布汀+利奈唑胺+吡嗪酰胺	2	3.6
异烟肼+利福平+利奈唑胺	6	10.7
异烟肼+利福平	8	14.3
异烟肼+利福平+吡嗪酰胺+乙胺丁醇	10	17.9
异烟肼+利福平+吡嗪酰胺	19	33.9

2.5 抗结核药物发生药物性肝损害相关危险因素

2.5.1 性别 227 例结核病患儿,发生药物性肝损害 56 例;其中男童肝损害发生率为 26.1%(37/142),女童肝损害发生率为 22.4%(19/85),性别比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.5.2 不同年龄段儿童抗结核药物致肝损害发生情况

1 岁以下结核病儿童抗结核药物肝损害发生率为

61.5%(8/13),1~3 岁儿童肝损害发生率为 43.3%(13/30),>3~6 岁儿童肝损害发生率为 18.9%(7/37),>6~14 岁儿童肝损害发生率为 19.1%(28/147),药物性肝损害发生年龄比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.5.3 疾病因素致抗结核肝损害情况 艾滋病合并结核儿童肝损害发生率为 42.9%(3/7),单纯结核儿童发生肝损害发生率为 24.1%(53/220),差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.5.4 抗结核药物致肝损害的给药途径 结核药物的给药途径有 3 种:口服给药、静脉给药、口服+静脉给药。其中口服+静脉给药方式共 170 例,发生肝损害 44 例(25.9%);口服给药方式共 48 例,发生肝损害 7 例(14.6%);静脉给药方式共 9 例,发生肝损害 5 例(55.6%)。不同给药途径间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.6 肝损害患儿的治疗以及结果

227 例儿童抗结核治疗过程中,发生肝损害 56 例,其中 29 例(51.8%)不改变抗结核药物方案,予护肝治疗,肝损害能恢复正常,按时完成疗程。16 例(28.6%)短期停用疑似异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇,加强护肝治疗,待肝功能恢复正常,恶心、呕吐等症状好转,继续原方案抗结核治疗,未再出现肝损害。2 例静脉使用异烟肼、利福平出现明显纳差、恶心、呕吐症状,改为口服给药,加强护肝治疗,症状缓解;4 例口服利福平恶心、呕吐症状明显,改为利福布汀或利福喷丁,加强护肝治疗,症状缓解;2 例口服异烟肼、利福平 20 mg/kg,出现严重肝损害以及恶心呕吐等消化道症状,立即停用,加强护肝治疗,待肝功能恢复正常后,原抗结核方案不变,但剂量减半,未再次出现肝损害;1 例患儿反复出现肝损害,2 例由于家属原因放弃或转院治疗而完全中断抗结核药物。

3 讨论

抗结核药物引起肝损害在结核病治疗过程中比较常见,是危害人类健康,也是中断抗结核药物的主要因素,目前已受到广大医务工作者的广泛关注。国内外结核药物引起肝损害研究对象多数为成人,儿童为研究对象比较少。文献报道成人抗结核治疗致肝损害发生率 2.0%~28.0%^[6],儿童抗结核治疗致肝损害发生率 8.0%~33.3%^[2,4,7-8]。本研究中儿童抗结核治疗致肝损害发生率为 24.7%,与文献报道一致。报道肝损害发生率差异较大的可能原因与研究样本量、研究对象、年龄等因素有关。文献^[2,4,9-11]报道肝损害发生率情况,发生率较高的研究,样本量均较小;样本量较大的研究(>800 例),肝损害发生率则较低。国内外文献^[2,12]报道,儿童抗结核药物引起肝损害与发生年龄有关,年龄越小,发生率越高,好发年龄为≤1 岁。本研究中,婴儿(≤1 岁)抗结核治疗中药物性肝损害发生率 61.5%,与文献报道一致。

本研究发生肝损害最常见于用药后 7 天内,共 25 例(44.7%),2 周内 11 例(19.6%)。94.6%的肝损害发生

在用药后 2 个月内,与陈凤妹等^[10](85.0%)、俞计明等^[13](80.0%)报道一致。因此抗结核治疗过程中,建议用药后每 2 周监测肝功能直到 2 个月,2 个月后每月监测直到疗程结束。儿童接受抗结核治疗所致肝损害的主要临床表现为纳差、恶心、呕吐、厌油、腹痛、皮疹等。但需注意的是,本研究中,36 例(64.3%)儿童表现为无症状肝酶水平升高,与 Shang P 等^[14]、朱欣欣等^[15]报道一致,在无症状肝酶水平升高的患者中,甚至有严重肝损害情况。因此在抗结核治疗过程中,如何早期发现并及时处理药物性肝损害,是减少中断抗结核药物及控制结核病,减少耐药结核发生的关键,而监测肝功能是识别无症状肝酶水平升高最有效的方法。

国内外文献报道,成人结核病患者抗结核药物导致肝损害的危险因素主要与患者年龄、性别、有无病毒性肝炎、艾滋病病毒感染、联合用药、营养不良状况、嗜酒、疾病等因素^[16-17]等有关,而儿童结核病患者危险因素的研究资料较少,且报道结果不经相同。国内一项研究^[18]发现,儿童结核药物所致肝损害发生率与年龄呈反比,3 岁以下儿童更易出现肝功能异常,与联合用药、营养不良有关,而与性别、结核病类型无关。孙真真等^[2]研究发现,结核病类型是结核药物所致肝损害的高位因素之一。本研究显示,儿童结核病发生药物性肝损害与患儿性别无关,与年龄、给药途径、给药时间、联合用药、是否合并艾滋病等因素有关,静脉用药、联合使用多种结核药物以及艾滋病合并结核病的儿童发生药物性肝损害概率大。

抗结核药物引起肝损害重在预防,目前预防肝损害常用的方法是加用保肝药物。本研究因研究对象均为处于生长发育期、机体各器官系统尚不成熟的儿童,容易出现药物性肝损害,在结核病治疗开始均使用护肝药物,因此无法评估护肝药物使用时间是否能降低肝损害的发生率,有待于进一步研究论证。

总之,如何早期发现并及时处理抗结核药物导致的药物性肝损害,是降低中断抗结核药物、控制结核病传播、减少耐药结核发生关键。而儿童药物性肝损害多表现为无症状肝酶水平升高,肝损害发现有赖于实验室检查,因此寻找更为严谨、简便、科学的诊断量化标准是今后防治肝损害的研究方向。有研究^[19-20]显示,对于已经出现药物性肝损害的结核病儿童,停用和防止再使用肝损害药物是治愈药物性肝损害最有效的方法,但是对结核病患者,停用抗结核药物将会导致结核治疗失败或者耐药结核发生率升高,因此从事儿童结核病诊疗的医务工作者,在确定抗结核方案时,应尽量避免肝损害危险因素,慎重选择抗结核药物的剂量和种类以及给药途径,建议开始时加用护肝药物,同时增加肝功能监测频率。

参考文献:

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report: 2021 [EB/OL]. <http://www.who.int/tb/publications/global-report/en>.

- [2] 孙真真, 朱朝敏. 抗结核药致儿童肝损害 194 例临床研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(6): 453-457.
- [3] HOOFNAGLE J H. Drug-induced liver injury network (DILIN) [J]. Hepatology, 2004, 40(4): 773.
- [4] 罗如平, 刘静, 于四景, 等. 儿童抗结核药物肝毒性反应的相关因素分析[J]. 医学临床研究, 2007, 24(12): 2139-2141.
- [5] 中华医学会结核病学分会儿童结核病专业委员会, 国家儿童医学中心, 首都医科大学附属北京儿童医院, 等. 儿童结核分枝杆菌潜伏感染筛查和预防性治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(4): 345-349.
- [6] TOSTMANN A, BOEREE M J, AARNOUTSE R E, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23(2): 192-202.
- [7] GAFAR F, ARIFIN H, JURNALIS Y D, et al. Antituberculosis drug-induced liver injury in children: incidence and risk factors during the two-month intensive phase of therapy [J]. Pediatr Infect Dis J, 2019, 38(1): 50-53.
- [8] PETER R D. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in children [J]. Pediatric reports, 2011, 3(2): e51-65.
- [9] 熊玲霞. 儿童抗结核药物肝损害的临床分析[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
- [10] 陈凤妹, 陈龙凤. 抗结核药物肝损害的临床分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(21): 2360-2362.
- [11] 尹洪云, 马俊, 何娅, 等. 小儿抗结核药物治疗 255 例不良反应临床分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(4): 277, 281.
- [12] MANSUKHANI S, SHAH I. Hepatic dysfunction in children with tuberculosis on treatment with anti-tuberculous therapy [J]. Ann Hepatol, 2012, 11(1): 96-99.
- [13] 俞计明, 吴立萍, 韩卫华. 抗结核药物所致肝损害 78 例防治分析[J]. 实用医学杂志, 2003, 19(6): 659-666.
- [14] 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(7): e21836.
- [15] 朱欣欣, 朱渝, 万朝敏. 儿童药物性肝损伤的临床研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(2): 131-133.
- [16] 中华医学会结核病学分会, 《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会. 抗结核药物所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(10): 732-733.
- [17] 冯金辉, 刘凤娥. 抗结核药物导致患者肝损害 88 例临床分析[J]. 中国民康医学, 2016, 28(24): 8-9.
- [18] 王红艳. 儿童应用抗结核药物引起肝毒性反应的相关因素分析[J]. 临床医药文献杂志, 2016, 3(49): 9746.
- [19] LIEBER C S. Alcoholic fatty liver: its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis [J]. Alcohol, 2004, 34(1): 9-19.
- [20] 刘洋, 万朝敏. 儿童抗结核药物不良反应及处理对策[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(10): 770-774.

(编辑: 杨丹)

(收稿日期: 2022-11-25 修回日期: 2023-04-14)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.01.008

· 论著 ·

我国儿童药品研发的政策支持及立项考虑

周平, 金永华, 李超 (江苏开元药业有限公司, 南京 210000)

[摘要] 我国儿童用药现存问题突出, 表现为儿童适宜品种少、适宜剂型和规格缺乏、超说明书用药。近年来, 我国药品监管机构发布了多项儿童药物研发的支持政策和指导原则, 企业研发热情逐渐增加。本文梳理了国内儿童药物研发的相关配套政策, 并尝试从企业的角度提出儿童药物立项的方向, 分析研发立项中需要关注的问题。

[关键词] 儿童; 药品研发; 政策

[中图分类号] R95

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2024)01-0027-06

Policy Support and Project Considerations for Pediatric Drug Development in China

Zhou Ping, Jin Yonghua, Li Chao (Jiangsu Skyrun Pharmacy Co. Ltd., Nanjing 210000, China)

[Abstract] Objective: The current issues in children's medication are prominent in China, characterized by a limited variety of suitable drugs, a lack of appropriate dosage forms and specifications for children, and off-label drug use. In recent years, drug regulatory authorities have issued multiple support policies and guiding principles for pediatric drug development in China, leading to an increasing enthusiasm for research and development among enterprises. This article reviews the relevant supporting policies for domestic pediatric drug development, attempts to propose directions for the initiation of pediatric drug projects from the perspective of enterprises, and analyzes the issues that need attention in research and development initiation.

[Keywords] children; drug development; policy

作者简介: 周平 (1986. 10-), 女, 硕士, 主要从事药品注册工作, E-mail: zpuping@126.com。

通信作者: 李超 (1975. 01-), 男, 博士, 副研究员, 高级工程师, 主要从事药品研发立项与临床研究工作, E-mail: lichao@farmasino.com。