

# 抗结核药物致药物性皮炎并发肝损伤患者抗痨方案重整一例

全明霞<sup>1</sup>, 王慧如<sup>1</sup>, 王昌文<sup>1</sup>, 李花蓉<sup>1</sup>, 陈永刚<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>大理大学药学院, 云南 大理

<sup>2</sup>昆明市第三人民医院药学部, 云南 昆明

收稿日期: 2024年11月24日; 录用日期: 2025年1月2日; 发布日期: 2025年1月13日

## 摘要

文章详细报道了一例在使用抗结核药物后出现药疹并发肝损伤的病例。患者在抗结核治疗期间, 出现类似皮肤过敏反应的症状, 经详细检查和评估, 考虑为抗结核药物导致的药物性皮炎同时并发肝损伤。经对症处理及保肝治疗后, 患者药疹症状缓解, 待肝功能恢复正常, 通过药物激发试验, 给患者逐一试用抗结核药物并重新引入抗痨方案。本病例提示临床医生在使用抗结核药物时, 需密切关注患者的皮肤状况及肝肾功能指标, 以早期发现并处理药物不良反应。且通过对该病例的诊断和治疗过程进行详细地分析和总结, 旨在增强临床工作者对抗结核药使用过程中可能出现的副作用的认识, 并为临床实践提供参考和借鉴。

## 关键词

抗结核药物, 药物性皮炎, 肝损伤, 抗痨方案重整, 特异性生物标志物

# A Case of Anti-Tuberculosis Regimen Reconstruction for a Patient with Drug-Induced Rash and Liver Injury Caused by Anti-Tuberculosis Drugs

Mingxia Quan<sup>1</sup>, Huiru Wang<sup>1</sup>, Changwen Wang<sup>1</sup>, Huarong Li<sup>1</sup>, Yonggang Chen<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Pharmacy, Dali University, Dali Yunnan

<sup>2</sup>Department of Pharmacy, The Third People's Hospital of Kunming, Kunming Yunnan

Received: Nov. 24<sup>th</sup>, 2024; accepted: Jan. 2<sup>nd</sup>, 2025; published: Jan. 13<sup>th</sup>, 2025

\*通讯作者。

文章引用: 全明霞, 王慧如, 王昌文, 李花蓉, 陈永刚. 抗结核药物致药物性皮炎并发肝损伤患者抗痨方案重整一例 [J]. 生物医学, 2025, 15(1): 111-116. DOI: 10.12677/hjbm.2025.151012

## Abstract

A case of drug-induced rash and concomitant liver injury following anti-TB therapy was reported in detail. During treatment, the patient developed symptoms resembling a skin allergic reaction. Comprehensive examination and evaluation confirmed that the rash and liver injury were caused by anti-TB drugs. Symptomatic management and hepatoprotective treatment were provided, resulting in symptom resolution. Once liver function normalized, anti-TB drugs were reintroduced sequentially through drug challenge tests, and the anti-TB regimen was successfully restructured. This case underscored the need for clinicians to closely monitor skin and hepatic function during anti-TB therapy to detect and manage adverse drug reactions early. The detailed analysis of this case aimed to enhance clinical awareness of potential adverse effects associated with anti-TB drugs and provide practical guidance for clinical decision-making.

## Keywords

Anti-TB Drugs, Drug-Induced Rash, Liver Injury, Regimen Reconstruction, Specific Biomarkers

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

肺结核是一种由结核分枝杆菌引起的传染性肺部疾病，它是结核病中最常见的一种表现形式。据《2023年全球结核病报告》显示，尽管全球范围内结核病的新发病例数有所下降，但在我国，结核病的防治形势依然十分严峻。在抗结核药物的治疗过程中，药物性肝损伤和药物性过敏是常见的不良反应，这些不良反应对患者的健康造成严重影响，因此在治疗过程中需要特别注意监测和及时处理。

## 2. 临床资料

患者，16岁，男性，2024年3月25日因“PPD阳性”就诊于我院结核科，灌洗液抗酸杆菌涂片、TBDNA、基因 xpert 等均为阳性，于3月29日给予 HRZE 方案抗痨治疗，住院期间测肝肾功、血常规等，提示尿酸升高，予别嘌醇降尿酸后出院，出院后继续 HRZE 抗痨；自4月20起患者无明显诱因出现全身瘙痒，无皮疹、皮肤麻木等，5月2日患者在当地医院就诊，丙氨酸氨基转移酶(ALT) 103 U/L，门冬氨酸氨基转移酶(AST) 120 U/L， $\gamma$ -谷氨酰基转移酶(GGT) 93.4 U/L，肌酐 69  $\mu\text{mol/L}$ ，尿酸(UA) 636  $\mu\text{mol/L}$ ，血小板  $118 \times 10^9$ ，提示肝损害，高尿酸血症，予保肝、降尿酸等对症处理，继续 HRZE 抗痨治疗，3天后患者皮肤瘙痒加重，伴全身红色皮疹，考虑药物过敏，5月8日复查肝功提示 ALT155U/L，AST100 U/L，保肝效果不理想，5月9日到我院住院治疗。入院检查：T36.5 $^{\circ}\text{C}$ ，P70次/分，R20次/分，SPO295%，BP104/72 mmHg，一般情况欠佳，神志清楚，口腔粘膜正常，全身可见红色皮疹伴瘙痒。急诊血细胞分析：白细胞  $8.28 \times 10^9/\text{L}$ ，单核细胞计数  $0.78 \times 10^9/\text{L}$ ，嗜酸性粒细胞计数  $0.59 \times 10^9/\text{L}$ ，红细胞  $5.47 \times 10^{12}/\text{L}$ ，血红蛋白 165 g/L，血小板  $189 \times 10^9/\text{L}$ ；尿酸 471  $\mu\text{mol/L}$ ；ALT142 U/L，AST60 U/L。入院诊断药物性肝损害、药物性皮炎，停用所有抗结核药物，予多烯磷脂酰胆碱注射液 15 ml，iv.gtt，qd，异甘草酸美注射液 100 mg iv.gtt，qd 保肝，甲泼尼龙琥珀酸钠、依巴斯汀、氯雷他定抗过敏。5月10日转氨酶较外院时稍下降，皮疹较前明显消退，停甲泼尼龙琥珀酸钠。5月11日患者皮疹消退。5月13日

患者自行停用氯雷他定及依巴斯汀, 5月14日患者仍有皮肤瘙痒, 无明显皮疹; 肝肾功: AST108U/L, GGT112.0 U/L, UA307  $\mu\text{mol/L}$ 。肝病科会诊建议予以“异甘草酸镁 + 多烯磷脂酰胆碱”联合双环醇保肝治疗, 同时给予 0.9% NS100 ml + 维生素 C 注射液 10 ml 静滴, 10% 葡萄糖注射液 100 ml + 葡萄糖酸钙注射液 20 ml 续静滴; 复方甘草酸甘片 3 片 po tid, 继续口服氯雷他定片 5 mg po qn、依巴斯汀片 10 mg po qd。5月17日患者无明显皮肤瘙痒, 无恶心、呕吐等不适, 肝功能恢复正常, 调整甲强龙为醋酸泼尼松 20 mg, 逐渐减量。5月21日开始逐一试用抗结核药物, 首先试用异烟肼, 3日后未诉不适。加用乙胺丁醇后也未出现不适, 考虑使用吡嗪酰胺可能会加重肝肾的负担, 导致肝损伤进一步恶化, 不建议使用吡嗪酰胺试药。5月27日加用利福喷丁后, 患者自诉双侧膝关节轻微瘙痒, 5月29日患者出现全身瘙痒, 未见皮疹, 考虑利福霉素类药物过敏, 停用利福喷丁, 口服氯雷他定片及依巴斯汀片抗过敏, 6月2日患者瘙痒症状消失, 加用环丝氨酸后无特殊不适。6月6日患者口服左氧氟沙星, 6月8日患者未出现任何不适, 复查肝肾功, ALT26 U/L, AST24 U/L, UA412  $\mu\text{mol/L}$ , 肝功指标正常, 尿酸未继续升高, 出院后将抗结核治疗方案调整为异烟肼、乙胺丁醇、环丝氨酸、左氧氟沙星, 后续随访, 患者未再出现药物过敏情况, 口服抗结核治疗 3 个月后复查, 肝功能指标稍有升高, 给予加用保肝药物, 继续治疗, 定期随访。

### 3. 讨论

#### 3.1. 抗结核药物引起药物性皮炎

药疹, 又称药物性皮炎, 是药物通过不同途径进入人体后引起的皮肤和黏膜损害为主的过敏反应[1]。抗结核药物引起皮疹为临床常见的不良反应, 一线抗结核药物(HRZES)均可引起药物性皮炎[2]。周书会[3]等人报道发生药物性皮炎单药致敏率频率依次为利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、异烟肼。本病例发生药疹的潜伏期为一个月, 在一篇关于一线抗结核药物致药疹的 Mate 分析中, 作者报道[4]药疹潜伏期从 1 天至 127 天不等, 与本病例出现药疹的时间相符, 同时也可以看出其潜伏期较长, 临床上患者在用药过程中需要密切关注有无药疹的发生。患者发生药物性皮炎后, 怀疑其与使用抗结核药物有关, 立即停用可疑药物并对症治疗。予糖皮质激素和抗组胺药物治疗药物性皮炎。在治疗过程中采用个体化的过敏治疗, 针对患者的药物性皮炎, 给予了甲泼尼龙琥珀酸钠等抗过敏药物, 并在症状改善后逐步减量, 避免了长期使用激素带来的副作用。后面又给予患者静脉滴注维生素 C、葡萄糖酸钙以及口服复方甘草酸甘片, 这些措施有助于改善患者的整体状况, 支持肝功能的恢复。待药疹完全消退后, 又逐步、谨慎地重新尝试原抗结核治疗方案中的药物, 以及考虑其他抗结核药物的可能性。吡嗪酰胺的不良反应主要累及的系统器官为皮肤系统、骨关节、肝脏, 肝脏毒性是吡嗪酰胺最严重的药物不良反应[5]。因患者已经出现了肝损伤, 加之患者尿酸高, 不建议使用吡嗪酰胺试药。由于患者为未成年人, 告知家属左氧氟沙星可引起肌腱炎、软骨损害[6]等, 利奈唑胺可引起骨髓抑制及神经炎性反应[7]等相关药物不良反应后家属选择左氧氟沙星试药。左氧氟沙星适用于 18 岁及以上患者, 对于初治和复治敏感结核病, 在一线抗结核药物不能组成有效治疗方案时, 可考虑使用左氧氟沙星, 对于儿童和青少年敏感结核病治疗需要注意剂量, 5 岁以上儿童及青少年建议左氧氟沙星剂量为  $10\sim 15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , 1 次/d, 口服[8]。环丝氨酸用于治疗对本品敏感的活动性结核病, 但需与其他有效抗结核药物联用。主要通过肾脏排泄, 因其安全性良好, 可用于肝损伤患者, 这也是选择环丝氨酸试药的原因。环丝氨酸可增加其他药品对神经系统的不良反应, 因此在用药期间, 需对患者进行神经系统不良反应评价, 根据不良反应的情况及时调整用药剂量或停药[9]。最后通过药物激发试验确定该过敏是由利福喷丁引起的。药物激发试验不仅是确诊和除外药物过敏的金标准, 也是提供可替代药物安全有效的方法[10]。在进行试药时, 应遵循以下原则: 首先尝试患者未曾使用过的药物, 随后根据药物引起过敏的可能性从小到大逐步进行试验[11]。同时, 建议使

用的试验剂量应低于常规治疗剂量, 以确保试验的安全性。然而, 在测试过程中, 患者面临再次发生过敏反应的风险。鉴于患者已出现药物性肝损伤, 且考虑到利福平最常见的不良反应为肝功能损害, 利福喷丁在引起肝功能损害和胃肠道反应方面的发生率低于利福平[12], 对利福平过敏并不意味着对所有利福霉素类药物都会过敏, 叶龙玲[13]在一篇病例分析中报道患者对利福平过敏, 但对利福喷丁并未出现过过敏反应。为避免在脱敏过程中再次引发过敏, 选择了利福喷丁进行试药。王斌斌[14]研究表明在肺结核患者的治疗中, 与利福平治疗相比, 利福喷丁不仅能够有效降低炎症因子水平, 而且不良反应较少, 安全性更高, 对患者病情的改善作用更为显著。本病例中, 根据以往经验利福喷丁出现过敏的情况相较于利福平要少且轻微, 直接使用利福喷丁, 但是仍然出现过敏症状, 所以针对药物过敏患者进行药物激发试验需保持警惕严谨求实。皮疹作为抗结核药物治疗的常见并发症, 其严重性不容忽视, 医务人员及患者均应重视药疹问题, 在抗结核治疗过程中, 若患者出现过敏性皮炎, 应警惕利福喷丁可能是潜在的致敏因素。

### 3.2. 抗结核药物引起药物性肝损伤

大部分抗结核药物过敏患者会并发肝损伤情况, 抗结核药物性肝损伤(ATB-DILI)是结核病患者抗结核治疗中最常见的不良反应, 轻者表现为一过性转氨酶升高, 重者可致肝衰竭, 甚至危及生命, 部分患者因此不得不中止抗结核治疗, 从而影响结核病的治疗效果, 因此应充分重视 ATB-DILI 的防治[15]。刘娟[16]等人报道抗结核药物出现肝损伤时间的中位时间为 30 d, 与本病例出现肝损伤的时间相符。故提示抗结核治疗期间尤其是用药后 30 d 内需定期监测肝功能。发生 ATB-DILI 的患者应迅速停用可疑药物, 并采取保肝措施, 待肝功能恢复后再考虑重新引入抗结核治疗。本病例患者在出现药物性肝损伤后, 停掉所有一线抗结核药并采取保肝治疗。去除病因、对症处理及保肝治疗是 ATB-DILI 的治疗原则。患者在初始治疗方案中予多烯磷脂酰胆碱 + 异甘草酸美保肝, 后面肝病科会诊后, 调整保肝方案, 予以“异甘草酸镁 + 多烯磷脂酰胆碱”联合双环醇治疗进行保肝。多烯磷脂酰胆碱作为一种肝细胞膜修复保护剂, 可直接影响膜结构, 使受损的肝功能酶活力恢复正常。甘草酸制剂含中药甘草有效成分, 具有类固醇样作用, 有较强的抗炎抗变态反应, 稳定肝细胞膜, 减轻肝细胞损伤[17]。双环醇可通过抑制炎症因子表达和抗氧化作用, 保护细胞膜、改善线粒体和减少细胞凋亡, 促进蛋白质合成, 具有抗炎、抗氧化、保护肝细胞膜及细胞器等作用, 临床上可用于肝细胞损伤型和混合型药物性肝损伤[18]。异甘草酸镁和双环醇被证明可有效降低急性 DILI 患者的 ALT 和 AST 水平, 促进 ALT 和 AST 恢复正常, 以及肝损伤恢复[19][20]。多个研究[21][22]也表明多烯磷脂酰胆碱联合异甘草酸镁治疗药物性肝损伤治疗效果显著。患者入院后转氨酶较高, 这种不同机制药物联合治疗有助于更加全面地保护肝功能, 恢复肝肾功指标, 但要注意, 过多联用保肝药会增加肝脏的负担, 原则上不建议 2 种以上保肝药物同时联用, 用药期间注意定期随访监测, 及时调整治疗方案。ATB-DILI 的诊断面临重重困难, 目前诊断主要基于转氨酶等传统生物标志物, 但这些指标对肝毒性的特异性较低, 存在局限性, 无法解释肝损伤的机制和 ATB-DILI 的早期发病[23]。ATB-DILI 的临床表现与用药的关系常不明确, 确诊困难, 探索特异性生物标志物是未来的趋势。有一些文献已经报道了主要的潜在生物标志物: 细胞角蛋白-18 [24][25]、microRNA-122 [24][26]、高迁移率基团 box-1 (HMGB1) [26]、线粒体 DNA 含量[27]等。特异性生物标志物对于肝损伤的诊断具有重要意义, 尤其是对于药物性肝损伤的诊断。随着研究的深入, 未来可能会有更多准确和特异的生物标志物被发现, 从而提高肝损伤诊断的准确性和效率。

## 4. 结语

综上所述, 抗结核药物性肝损伤(ATB-DILI)和药物性皮炎都是药物不良反应的常见表现。本病例中

患者抗结核药物过敏的同时并发肝损伤,提示医生在临床实践中,应充分了解药物不良反应和临床表现,以便及时识别和处理。治疗期间,医护人员应定期监测患者的病情变化及肝肾功指标,当发生药物不良反应后,及时对症处理并给予保肝治疗,待症状缓解、肝功能恢复后利用药物激发试验排除可疑药物,重新引入抗结核治疗方案,确保抗结核治疗疗程,提高结核病的治愈率。

## 声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

## 参考文献

- [1] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会皮肤性病学分会,等.药疹基层诊疗指南(2022年)[J].中华全科医师杂志,2022,21(9):804-813.
- [2] 龙明立,刘芳群,曾建国,等.6例典型抗结核药物引起的药物性皮炎病例分析[J].中南药学,2014,12(4):377-378.
- [3] 周书会,王惠平.抗结核药物所致药物性皮炎282例临床分析[J].中国皮肤性病学杂志,2021,35(2):156-159.
- [4] 陈鑫.一线抗结核药致药疹的Meta分析[D]:[硕士学位论文].唐山:华北理工大学,2023.
- [5] 李阳,巴雪,菅凌燕.吡嗪酰胺药物不良反应临床使用的分析[J].中国临床药理学杂志,2020,36(4):453-455.
- [6] Shu, Y., Zhang, Q., He, X., Liu, Y., Wu, P. and Chen, L. (2022) Fluoroquinolone-Associated Suspected Tendonitis and Tendon Rupture: A Pharmacovigilance Analysis from 2016 to 2021 Based on the FAERS Database. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 990241. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.990241>
- [7] 张宏,邝浩斌,覃红娟,等.利奈唑胺所致47例耐多药肺结核患者不良反应分析[J].中国防痨杂志,2018,40(1):73-79.
- [8] 中华医学会结核病学分会,抗结核药物超说明书用法专家共识编写组.抗结核药物超说明书用法专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2018,41(6):447-460.
- [9] 环丝氨酸治疗结核病的临床用药指南[J].临床医学研究与实践,2020,5(19):201.
- [10] 孙晨,王华.药物激发试验在药物超敏反应诊断中的应用[J].国际皮肤性病学杂志,2016,42(4):230-232.
- [11] 中华医学会结核病学分会.抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2019,42(5):343-356.
- [12] 翁纳,高天琦,李繁林,等.利福喷丁与利福平治疗肺结核安全性比较的Meta分析[J].中国循证医学杂志,2017,17(11):1291-1297.
- [13] 叶龙玲.1例利福平致迟发性过敏反应[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(25):191.
- [14] 王彬彬.观察比较利福喷丁与利福平治疗肺结核的疗效和不良反应[J].现代医学与健康研究电子杂志,2024,8(7):136-138.
- [15] 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):732-736.
- [16] 刘娟,黄锐,张晶,等.222例抗结核药致药物性肝损伤患者临床特征及预后分析[J].中国药业,2022,31(23):57-61.
- [17] 钟洪兰.抗结核药物致肝损伤的预防与治疗药物选择[J].实用医学杂志,2020,36(24):3307-3311.
- [18] Wang, Y., Lai, R., Zong, P., Xu, Q., Shang, J., Zhang, X., et al. (2021) Bicyclol for the Treatment of Drug-Induced Liver Injury: A Propensity Score Matching Analysis Using a Nationwide Inpatient Database. *Journal of International Medical Research*, **49**. <https://doi.org/10.1177/03000605211005945>
- [19] Wang, Y., Wang, Z., Gao, M., Zhong, H., Chen, C., Yao, Y., et al. (2019) Efficacy and Safety of Magnesium Isoglycyrhizinate Injection in Patients with Acute Drug-Induced Liver Injury: A Phase II Trial. *Liver International*, **39**, 2102-2111. <https://doi.org/10.1111/liv.14204>
- [20] Tang, J., Gu, J., Chu, N., Chen, Y., Wang, Y., Xue, D., et al. (2022) Efficacy and Safety of Bicyclol for Treating Patients with Idiosyncratic Acute Drug-Induced Liver Injury: A Multicenter, Randomized, Phase II Trial. *Liver International*, **42**, 1803-1813. <https://doi.org/10.1111/liv.15290>
- [21] 李嘉勋.多烯磷脂酰胆碱联合异甘草酸镁治疗药物性肝损害疗效观察[J].药品评价,2020,17(3):54-55.

- [22] 赵艳萍, 杨华, 黄艳辉, 等. 药物性肝损伤针对性治疗的回顾性分析[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(23): 2424-2427.
- [23] 王乐乐, 刘松涛, 唐神结, 等. 抗结核药物性肝损伤的新型生物标志物研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2024, 47(5): 469-474.
- [24] Humphries, C. and Dear, J.W. (2023) Novel Biomarkers for Drug-Induced Liver Injury. *Clinical Toxicology*, **61**, 567-572. <https://doi.org/10.1080/15563650.2023.2259089>
- [25] Korver, S., Bowen, J., Pearson, K., Gonzalez, R.J., French, N., Park, K., *et al.* (2021) The Application of Cytokeratin-18 as a Biomarker for Drug-Induced Liver Injury. *Archives of Toxicology*, **95**, 3435-3448. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-03121-0>
- [26] Danjuma, M.I., Sajid, J., Fatima, H. and Elzouki, A. (2019) Novel Biomarkers for Potential Risk Stratification of Drug Induced Liver Injury (DILI): A Narrative Perspective on Current Trends. *Medicine*, **98**, e18322. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000018322>
- [27] Udomsinprasert, W., Jittikoon, J., Chaikledkaew, U., Saengsiwaritt, W., Chanhom, N., Suvichapanich, S., *et al.* (2022) Mitochondrial DNA Content as a Diagnostic Marker for Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury. *International Journal of Infectious Diseases*, **122**, 1034-1040. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.07.071>