

异烟肼与利福平合用致肝毒性增加机制的研究概况

薛洪源 侯艳宁 刘会臣(石家庄 050082 白求恩国际和平医院)

摘要 目的: 综述抗结核药异烟肼与利福平合用时肝毒性增加机制的研究概况。方法: 查询近年来国内外相关报道, 综述和分析异烟肼代谢的机制, 以及两药合用肝毒性与快慢乙酰化、肝药酶及其他因素的关系。结果: 临床研究及动物实验表明异烟肼与利福平二者合用时肝毒性增加有多种论述。结论: 利福平可诱导肝药酶加速异烟肼代谢产生肝毒性物质。

关键词 异烟肼; 利福平; 联合用药; 肝毒性; 细胞色素 P450 酶; 肝药酶

The general investigation of the increased hepatotoxicity caused by isoniazid in combination with rifampin

Xue Hongyuan, Hou Yanning, Liu Huichen(Bethune International Peace Hospital, Shijiazhuang 050082)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To summarize the investigations of the increased hepatotoxicity caused by the combined action of isoniazid (INH) and rifampicin (RFP). **METHOD:** To consult recent years' papers, summarize the mechanisms of the metabolism of INH, and analyse the increased hepatotoxicity related to the acetylator phenotype, the hepatic enzymes and other factors. **RESULTS:** Clinical investigations and animal studies have shown many different mechanisms of higher hepatotoxicity caused by the administered of INH and RFP. **CONCLUSION:** RFP can induce the activity of liver enzymes, which stimulate the hepatotoxic production of INH.

KEY WORDS isoniazid, rifampicin, drug interactions, hepatic enzymes, microsomal cytochrome P450, hepatotoxicity

在世界卫生组织推荐的标准抗结核化疗方案中, 异烟肼(isoniazid, INH)和利福平(rifampin, RFP)仍是不可替代的一线抗结核药, 二者对于繁殖期和静止状态的细菌均有较强作用, 联合应用对杀灭细胞内外结核杆菌有协同效果, 但可明显增加肝毒性。据统计, 两药合用有 35% 的人可出现转氨酶升高, 而单用 INH 仅为 10%; 治疗方案中有 INH 没有 RFP 肝毒性发生率为 1.6%, 有 RFP 没有 INH 肝毒性发生率为 1.1%; 两药合用时, 成人肝毒性为 2.7%, 儿童为

6.9%^[1]。本文通过查询有关 INH 和 RFP 致肝毒性的文献报道, 分析综述了两药合用肝损害增加的机制, 以期药理研究和临床治疗提供参考。

1 异烟肼与利福平联合用药肝毒性增加的机制

INH 代谢的机制有多种论述: 一是 INH 在 N-乙酰基转移酶的催化下生成乙酰异烟肼, 并进一步水解为乙酰肼和异烟酸, 乙酰肼一部分乙酰化成二乙酰肼(解毒途径), 同时一部分在细胞色素 P450 酶的催化下被氧化为活性中间体(乙

酰偶氮或其分解产物乙酰正离子和乙酰游离基)可与肝细胞内的大分子(蛋白质、核酸)共价结合,或与谷胱甘肽(GSH)共价结合,破坏肝细胞^[2],还有另一部分继续水解为胍^[3];二是INH酰胺键可直接水解为异烟酸和具有肝毒性的代谢物胍,胍一部分乙酰化为乙酰胍,另一部分直接与肝细胞发生过氧化反应引起肝损伤^[4,5]。RFP与INH合用,RFP在肝中去乙酰化,为INH乙酰化提供乙酰基,加速INH的代谢,同时,RFP诱导肝药酶的活性,使INH代谢加快,乙酰胍代谢的活性中间体以及胍的量相继增加,与肝细胞过氧化反应增强,从而肝脏的损害加重。

2 两药合用肝毒性增加与快慢乙酰化类型的关系

Mitchell等^[2,6]提出:RFP可诱导P450酶系统加速乙酰胍成为二乙酰胍和肝毒性物质,快乙酰化者的乙酰化速度快,形成较多的乙酰胍,所以快乙酰化者的肝毒性要大于慢乙酰化者。也有报道,乙酰胍形成越快,它变为二乙酰胍消除的速度也越快,如果认为肝毒性物质是乙酰胍的代谢物引起的,快、慢乙酰化者消除几乎同样多的乙酰胍,即表现出相似的肝毒性^[5,7];RFP不能明显改变快、慢乙酰化者乙酰异烟胍的代谢,也不能增加通过非乙酰化途径代谢成乙酰胍的量^[8];所以肝毒性不是因为乙酰胍引起,而是因INH直接水解成的胍引起^[9]。对于慢乙酰化者,约有2.9%的INH直接水解,合用RFP后为6.2%;对于快乙酰化者,仅有0.3%经此途径代谢,合用RFP后为2.5%^[5],所以推测RFP可诱导INH酰胺水解酶,使慢乙酰化者体内H₂的量超过了中毒剂量,发生肝毒性的几率提高^[10,11];并且在两药合用时,慢乙酰化者肝毒性和谷丙转氨酶水平都比快乙酰化型及中间型明显增高^[12]。然而,也有实验证明,在两药合用时,RFP对INH肝毒性没有很大影响^[13],快、慢乙酰化类型与肝毒性无明显关系^[14]。

3 两药合用肝毒性增加与肝药酶的关系

两药合用可使肝药酶活性增加,近些年研究主要集中在细胞色素P450酶及其亚型2E1以及酰胺水解酶和NADPH细胞色素还原酶上。Zhang等^[15]通过观察两药合用组大鼠的乙酰胍血药浓度明显低于单用INH组,RFP可明显缩短乙酰胍的半衰期,来推断RFP诱导P450酶加速乙酰胍的氧化代谢,生成肝毒性物质而导致肝坏死的发生;王建刚等^[16]研究,RFP诱导P450酶,INH代谢加快,乙酰胍的浓度增加,继而大量肝毒性物质与生物膜发生脂质过氧化,损害线粒体膜上的Ca²⁺-ATP酶,使细胞内及线粒体内Ca²⁺过多,影响ATP的代谢,导致肝细胞变性坏死。Zhu等^[17]报道,乙酰胍可抑制大鼠肝微粒体P450总活性但诱导2E1亚型,这与INH能够诱导P4502E1的理论相符合^[18];P4502E1主要催化小分子毒前物质和癌前物质,与肿瘤和肝毒性有密切关系,RFP促进INH生成乙酰胍,乙酰胍进而诱导P4502E1活性,从而加速肝毒性物质与细胞膜的脂质过氧化作用;Noda等^[9,19]证明,RFP对INH代谢物中乙酰异烟胍、乙酰胍、二乙酰胍的血药浓度没有很大影响,但可诱导细胞色素P450酶参与胍的脂质过氧化肝损害过程;Sodhi等^[20]的实验证

明:两药合用肝毒性增加与氧化作用增强有关,表现在血清及肝组织中过氧化产物增多、GSH含量减少、抗氧化酶减少等方面;Runge等^[3]观察到胍、苯乙胍、胍苯酰胺对大鼠肝脏、肾脏的毒性与P4502E1介导氧化反应产生的自由基有关;戴宁等^[21]通过非酒精性脂肪肝大鼠模型证明P4502E1的表达与肝匀浆中脂质过氧化产物丙二醛的含量有非常显著的正相关性,与SOD、GSH、VitE有负相关性。Sendo等^[10]研究苯巴比妥、RFP等不仅诱导肝微粒体混合功能氧化酶而且也诱导INH酰胺水解酶,对-2硝基苯和乙酰异烟胍可抑制酰胺酶;Sarich等^[22,23]报道,给予INH酰胺水解酶抑制剂抑制,可明显抑制胍的产生、甘油三酯的累积以及高甘油酯血症,并且提出P4501A1/2和2E1亚型与胍的肝毒性有关,证明了H₂不是由NADPH细胞色素还原酶代谢。

4 两药合用肝毒性与其他因素的关系

流行病学统计结果表明:INH和RFP合用肝毒性增加与种族、年龄、性别、乙酰化代谢类型、合用药物、其他疾病、营养饮食、饮酒等多种因素有关,如儿童及伴有其它疾病的老年人在两药合用时肝毒性发生率比其他人要高;在印度两药合用肝毒性发病率较高,这与营养状况、饮酒、药物滥用等有密切关系。在使用抗结核药物过程中,为了减少肝毒性的发生,需要综合考察以上各种因素,监视血清转氨酶水平的变化^[1]。

5 异烟胍与利福平联合用药存在的问题及对策

目前在RFP作用于INH的代谢环节、对肝药酶的诱导、INH致肝毒性代谢物等方面还未得到公认和肯定。在两药合用所致肝毒性增加的治疗对策上,有使用白头翁、山莨菪碱、银杏叶醇提取物对RFP和INH致过氧化肝损害起保护作用^[24-26]。我们经初步实验也证明,二者作用肝毒性增加与肝细胞脂质过氧化及P4502E1活性的增加有密切关系;在中草药有效成分中黄芩苷、甘草次酸可诱导P450总活性但对2E1亚型有抑制作用^[27,28];波耳定生物碱可抑制人肝微粒体过氧化反应并调节P4502E1活性^[29]。针对以上讨论,在中草药中筛选出既能对抗INH和RFP的肝毒性又不影响二者抗结核活性、还可做为RFP诱导INH毒性代谢酶的特异性阻断剂的药物等方面,值得进一步研究。

参考文献

- 1 Steele MA, Burk RF, Desprez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. Chest, 1991, 99: 465.
- 2 Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak KG, et al. Isoniazid liver injury: clinical spectrum, pathology and probable pathogenesis. Ann Intern Med, 1976, 84: 181.
- 3 Runge Morris M, Feng Y, Zangar RC, et al. Effects of hydrazine, phenelzine, and hydralazine treatment on rat hepatic and renal drug-metabolizing enzyme expression. Drug Metab Dispos, 1996, 24(7): 734.
- 4 Ellard GA. A slow-release preparation of isoniazid: pharmacological aspects. Bull Int Union Tuberc, 1976, 51: 143.
- 5 Sarm a GR, Immanuel C, Kailasam S, et al. Rifampin-induced

- release of hydrazine from isoniazid. A possible cause of hepatitis during treatment of tuberculosis with regimens containing isoniazid and rifampin. *Am Rev Respir Dis*, 1986, 133: 1072.
- 6 Mitchell JR, Thorgeirsson UP, Black M, *et al*. Increased incidence of isoniazid hepatitis in rapid acetylators: possible relation to hydrazine metabolites. *Clin Pharmacol Ther*, 1975, 18: 70.
- 7 Ellard GA, Mitchison DA, Girling DJ, *et al*. The hepatic toxicity of isoniazid among rapid and slow acetylators of the drug. *Am Rev Respir Dis*, 1978, 118: 628.
- 8 Jenner PJ, Ellard GA. Isoniazid related hepatotoxicity: a study of the effect of rifampicin administration on the metabolism of acetylisoniazid in man. *Tubercle*, 1989, 70(2): 93.
- 9 Noda A, Hsu KY, Noda H, *et al*. Is isoniazid hepatotoxicity induced by the metabolite, hydrazine? *Sangyo Ika Daigaku Zasshi*, 1983, 5(2): 183.
- 10 Sendo T, Noda A, Noda H, *et al*. Metabolic hydrolysis of isoniazid by subcellular fractions of rat liver. *J UOEH*, 1984, 6(3): 249.
- 11 Askgaard DS, Wilcke T, Dossing M. Hepatotoxicity caused by the combined action of isoniazid and rifampicin. *Thorax*, 1995, 50: 213.
- 12 Ohno M, Yamaguchi I, Yamamoto I, *et al*. Slow N-acetyltransferase 2 genotype affects the incidence of isoniazid and rifampicin-induced hepatotoxicity. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2000, 4(3): 256.
- 13 Timbrell JA, Park BK, Harland SJ. A study of the effects of rifampicin on isoniazid metabolism in human volunteer subjects. *Hum Toxicol*, 1985, 4(3): 279.
- 14 Singh J, Garg PK, Thakur VS, *et al*. Anti tubercular treatment induced hepatotoxicity: dose acetylator status matter? *Indian J Physiol Pharmacol*, 1995, 39(1): 43.
- 15 Zhang RL, Wang ZY, Li D, *et al*. Effect of rifampicin on pharmacokinetics of isoniazid and its metabolite acetylhydrazine in rats. *Acta Pharmacologica Sinica*, 1992, 13(6): 494.
- 16 王建刚, 王淑英, 赵建龙, 等. 利福平增加异烟肼肝毒性的机制探讨. *洛阳医专学报*, 1999, 17(1): 11.
- 17 Zhu DL, Meng XQ, Li YL, *et al*. Effect of acetylhydrazine on the hepatic microsomal cytochrome P450 and its isozyme in rats. *Harbin Med Univ*, 1994, 28(5): 399.
- 18 伍忠奎, 谢红光, 周宏灏. 细胞色素 P4502E1 的研究进展. *中国临床药理学杂志*, 1997, 13(1): 57.
- 19 Noda A, Sendo T, Ohno K, *et al*. Effect of rifampicin and Phenobarbital on the fate of isoniazid and hydrazine in vivo in rats. *Toxicol Lett*, 1985, 25(3): 313.
- 20 Sodhi CP, Rana SV, Mehta SK, *et al*. Study of oxidative-stress in isoniazid-rifampicin induced hepatic injury in young rats. *Drug Chem Toxicol*, 1997, 20(3): 255.
- 21 戴宁, 曾民德, 李继强, 等. 非酒精性脂肪肝病肝细胞色素 P4502E1 的表达与氧化抗氧化的关系. *中华肝脏病杂志*, 1999, 7(2): 104.
- 22 Sarich T C, Adams S P, Wright J M. The role of L-thyroxine and hepatic reductase activity in isoniazid-induced hepatotoxicity in rabbits. *Pharmacol Res*, 1998, 38(3): 199.
- 23 Sarich T C, Adams S P, Petricea G, *et al*. Inhibition of isoniazid-induced hepatotoxicity in rabbits by pretreatment with an amidase inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 289(2): 695.
- 24 路西明, 王建刚, 侯湘波, 等. 白头翁对利福平异烟肼肝毒性研究. *中国中医药信息杂志*, 1998, 5(8): 21.
- 25 王建刚, 王淑英, 吴银萍, 等. 山莨菪碱对异烟肼和利福平肝毒性的保护作用. *中国药理学通报*, 1999, 15(4): 382.
- 26 王建刚, 周海梅, 侯湘波, 等. 银杏叶醇提取物对异烟肼和利福平肝毒性保护作用的实验研究. *中国现代应用药学杂志*, 2000, 17(3): 178.
- 27 侯艳宁, 朱秀媛, 程桂芳. 黄芩苷对小鼠肝细胞色素 P450 及其亚家族的诱导. *解放军药学报*, 2000, 16(4): 58.
- 28 Hu WY, Li YW, Hou YN, *et al*. The introduction of liver microsomal cytochrome P450 by glycyrrhiza uralensis and glycyrrhetic acid in mice. *Biomedical and Environmental Science*, 1999, 12: 10.
- 29 Kringstein P, Cederbaum AI. Boldine prevents human liver microsomal lipid peroxidation and inactivation of cytochrome P4502E1. *Free Radic Biol Med*, 1995, 18(3): 559.