综 述

肺结核合并乙肝病毒感染患者肝损害观察及合理治疗

陈雪莉 刘佩芝

（石河子大学医学院第一附属医院感染病科，新疆石河子，832000）

摘要 通过观察抗结核药物对乙肝病毒标记物阳性肺结核患者肝功能的影响，合理选择药物以制定最佳治疗方案，避免肝功能损害的发生。我们对国内近年来肺结核合并乙肝病毒感染患者出现的肝损害情况，及其合理选取药物进行临床治疗的研究进展加以综述。

关键词 肺结核；乙肝病毒标记物；肝损害

Observation on and Rational Medication for Pulmonary Tuberculosis Complicated with HBV Infection

Chen Xueli, Liu Peizhi

(*Department of commun. dis.*, *First Affiliated Hospital*, *Medical College of Shihezi University*, *Shihezi City*, *Xinjiang Province*, *Post code*: 832000)

Abstract In order to design the best medication program for pulmonary tuberculosis (TB) patients with positive HBV marker and avoid liver injury, the impact of anti-tuberculosis drugs on the patient's liver function was observed. The article reviews recent domestic reports on liver injury in TB patients with HBV complication, and research progress on rational medication for the above diseases.

Key Words pulmonary tuberculosis; Hepatitis B virus marker; liver injury

在临床上，肺结核患者合并HBV感染现象较为常见。目前国内外对初治菌阳肺结核推荐2HRS(E)Z/4HR短程化疗方案，除链霉素外，方案中其他药物几乎都有不同程度的肝毒性作用，尤其是在强化治疗期开始2~3个月，用药较多，3~4种抗结核药物同时联合应用，更易发生肝脏损害[1]。有报道乙肝表面抗原(HBsAg)阳性肺结核患者化疗中肝损害发生率为50%[2]。因此，了解这部分患者抗结核治疗中出现的肝损害情况对肺结核的治疗具有非常重要的意义。

1 肝损害的观察与分析

近年我国普遍推行对肺结核病患者应用的短程化疗方案，与我国传统的结核病长疗程治疗方案相比，药物的种类多而且剂量大，对肝脏的毒性也可能将随之增大。有文献报道[3]对于肝功能正常乙肝病毒携带的肺结核患者采用短程化疗方案，总疗程6个月。其中前2个月采用四联抗结核药物，包括链霉素(SM) 0.75g/d肌注、异烟肼(INH) 0.3g/d、利福平(RFP) 0.45~0.60g/d、吡嗪酰胺(PZA) 1.5g/d；后4个月采用三联抗结核药物，包括INH、RFP、乙胺丁醇(EMB) 0.75g/d。均为每天给药1次。结果显示原先肝功能正常的乙肝病毒携带患者81.8%在治疗过程中均能保持肝功能正常，而18.2%的患者出现肝功能异常。对于肺结核合并HBsAg、e-抗原(HBeAg)、核心抗体(HBc-Ab)阳性或HBsAg、e-抗体(HBeAb)、HBc-Ab阳性患者，使用抗结核化疗为6~9个月HRSZ或HREZ后所发生的肝损害率分别为41.82%和36.95%，统计学无明显差异性；但较乙肝病毒标志物(HBV-M)阴性患者肝损害率为3%~9%有显著差异[4]。HBcAb-IgM阳性是乙肝病毒近期感染的指标，在HBcAb-IgM阳性与阴性的患者中使用2spnzLv/4spnzL3(spnz-对氨基水杨酸钠异烟肼，L-利福喷丁，V-左氧氟沙星)组成的化疗方案，肝损害存在显著性差异，HBcAb-IgM阳性肝损害明显高于HBcAb-IgM阴性患者[5]。

组合药是卫生部结核病控制项目，组合药中H、R、Z等对肝功能均有一定影响，且剂量相对偏大。陈斯沧、陈红旗报道[6]使用组合药在HBV-M阳性组中，“HBsAg、HBeAg、HBc-Ab阳性，余阴性”与“HBsAg、HBeAb、HBc-Ab阳性，余阴性”二者之间肝损率差异不明显；而HBV-M阳性在二者之间差异显著，可能与前者患者肝脏病理损害更为严重有关。同时HBV-M阳性组患者肝损害发生快，ALT、TB、DB增高显著，肝功能损害严重。提示对HBV-M阳性肺结核患者应慎用组合药，尽可能选用无肝损或肝损较轻的抗结核药物，以免诱发急性肝坏死。

多种药物联合使用和持续时间长是结核病化疗的特点，而HBV-M阳性者，无论肝功能正常与否，其肝脏均存在不同程度的病理损害[7]。肝脏病变时，肝血

万方数据

流灌注障碍,肝血流量减少,使药物清除率下降;肝药酶活性下降,肝固有清除率减少,也损害了药物的清除;肝炎患者血浆白蛋白含量下降,使其结合部位性质发生改变,降低了药物与血浆蛋白的结合。这些改变均导致多种药物清除变慢,生物半衰期延长,游离药物浓度增高,从而增加了药效和毒性;抗结核药物只是在原有基础上加重肝脏的损害。

2 药物的合理选择

肺结核合并乙型肝炎病毒感染者对抗结核化疗药物耐受性差,同时与肝脏病理损害严重程度不一致又有很大关系。但乙肝合并初发活动性肺结核又必须给予有效的抗结核治疗,这就需要临床医生权衡利弊选择抗结核药物。在抗结核药物中,除 SM、EMB、卡那霉素(KM)外均有肝毒性,由 INH、RFP 类、PZA 引起的肝脏损害发生率分别为 10% ~20%、1% 及 2% ~3%,而联合用药后毒性反应发生率更高,尤其当 INH、RFP 联合应用时,使肝毒性反应发生时间提早,且毒性反应发生率高达 50% ~60%。RFP 类对肝损害一般在用药后 2 周内发生,引起黄疸的机会较其他抗结核药高,RFP 所致的肝损害属胆汁瘀积型肝炎。INH 与 RFP 合用,严重时可致暴发性肝炎。在肺结核化疗中,RFP 是最强的杀菌剂之一,是短期化疗方案中的首选药,虽在应用中常见肝功能异常,但一般比较轻微,用药期定期检测肝功,适当给予保肝药物常可恢复正常,仅少数可引起严重后果。应用 RFP 时可按以下几种情况处理:1)化疗之前,患者应重新做乙肝病毒标志物和肝功能检查,如仅有 HBsAg(+),肝功能正常,可以应用含 RFP 的化疗方案,但宜并用保肝药物,每月需检测肝功能。2)如 HBsAg、HBeAg、抗 - HBc 3 项阳性或用 PCR 检查 HBV - DNA 阳性者,肝功正常也应慎用含 RFP 方案,亦同时加用保肝药物如水飞蓟宾、还原性谷胱甘肽,每两周复查肝功能 1 次。3)如肝功能检查仅有转氨酶单项轻度升高,即 ALT > 40 赖氏单位,可在加用保肝药的同时试用 RFP,第 1 个月每 1 - 2 周复查肝功能 1 次,如 ALT 继续升高停用 RFP。4)如 ALT > 40 赖氏单位,伴有明显消化道症状或 ALT > 80 赖氏单位或胆红素超过正常值均不应使用含 RFP 方案[8]。

利福喷丁是一种半合成的长效利福霉素类抗生素,半衰期较长,顿服后血药浓度可持续 3 ~6 日左右,可间歇给药,每周 2 次,对生长期的结核菌作用强,能聚集于巨噬细胞内,在细胞内浓度为细胞外的 5 倍。对肝脏的毒性较小,是一种高效、长效、低毒的抗结核药物。有资料显示[9],由利福喷丁代替利福平所组成的抗痨方案(包括 INH、EMB、SM、氧氟沙星),抗痨治疗有效率达 91.1% ~95.2%,肝功能损害发生率为 17.5% ~20%,与乙肝病毒标志物阴性的肺结核患者抗痨所出现的肝功能损害发生率相似。氧氟沙星是一种广谱抗生素,对结核杆菌具有很强的杀灭作用,口服吸收好,半衰期较长,对肝脏毒性低,与其他药物没有交叉耐药性。对多种耐药菌比较敏感,是一种低毒、高效的抗结核药物。

SM 和 EMB 是 60 年代开始用于临床治疗结核病的药物,临床应用证明,二者对肝脏几乎没有毒性,所以特别适用于肺结核合并肝病的患者。在选用抗结核药物时尽量不用 INH 加 RFP,可选用含 SM、INH、EMB、KM 方案。

由于几乎所有的药物均经过肝脏解毒和代谢,所以当肝脏发生病变时,患者的肝脏解毒能力下降,肝损害的发生率升高。特别是抗结核药物的长期联合应用,更容易出现肝损害。当然,抗结核药引发的肝功能损害并非都需要停药,因为停药可能增加分支杆菌的耐药性,故轻微的转氨酶升高一般不停药。另外,HBsAg 阳性患者,一旦出现药物性肝损害,病情恢复通常相对较慢。随访观察表明,在停止抗结核治疗后,受肝毒性药物诱发的肝炎活动仍可能持续一段时间。因此,对于伴有 HBV 慢性感染的结核病患者,为保证结核病患者顺利完成化疗,应在化疗前详细询问有无肝炎病史及其他易影响肝功能的因素,如饮酒史、营养条件、妊娠等,常规检测肝功能和 HBV - M,并定期复查。遇见结核病合并乙肝病毒感染者,用药必须谨慎,应选用对肝脏毒性小的药物,且需经常动态观察肝脏及肝功能的动态变化。在抗结核治疗终止后,仍有必要对肝功能实施监测和适当给予护肝治疗。尤对于 HBV - DNA 阳性者,应慎用或免用肝损害明显的药物;发生药物性肝损害或存在肝脏疾患时,在化疗的同时,应加强护肝治疗,必要时可配合抗病毒治疗。如有代偿性肝硬化应谨慎应用,失代偿期性肝硬化则应禁用。

3 发生肝损害的处理措施

3.1 停用致病药物 一旦发生严重肝损害时,应停用有关药物,并加强护肝治疗;肝功能恢复正常后,仍应避免重复使用。但是如果某些患者的药物是不能停用的,甚至不能改用其他药物,这时往往需要权衡基础疾病和肝损害对患者的影响,通过减少药物剂量或改变药物的用法等达到目的。

3.2 一般治疗 卧床休息,给予高蛋白(无肝性脑病先兆时)、高糖、丰富维生素及低脂肪饮食,补充维生素、氨基酸、白蛋白、血浆或全血,有出血倾向时可用维生素 K1。

万方数据

3.3 提高肝脏解毒功能 结合、氧化、还原解毒是肝脏的3种主要解毒方式。有研究发现服用抗结核药物(利福平、异烟肼、吡嗪酰胺)引起肝损害,除丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)和胆红素升高外,脂质过氧化反应和细胞色素P450 2E1活性增强,谷胱甘肽含量、谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化氢酶活性下降。水飞蓟宾(水林佳)可以使这些指标得到恢复。由此可见,水飞蓟素的抗氧化作用在保护肝脏方面起了重要作用。另外,含巯基类药物也可用于肝脏解毒。

3.4 护肝退黄治疗 可酌情给予保肝利胆类药物治疗。

3.5 暴发性肝衰竭或经一般治疗病情继续恶化者须积极抢救,可用人工肝治疗,必要时进行肝移植[10-11]。

参考文献

[1]Kaplowitz N. Drug-induced liver disease:implications for drug development and regulation. Drug Safety,2001,24:483-490.

[2]郑素华.结核病的发病与流行.中国临床医生杂志,2004,32(5):263.

[3]胡长征,司徒国源.抗结核药物对慢性HBV感染者肝功能的影响.广东医学,1999,20(9):705-706.

[4]刘艳,蔡雄茂,邬明,等.抗结核药物对肝功能影响及其对策.临床肺科杂志,2001,6(6):42-43.

[5]段火生,岳华山,赵毅.抗结核药对186例乙型肝炎病毒感染者肝功能的影响.重庆医学,2005,34(11):1697-1698.

[6]陈斯沧,陈红旗.抗结核组合药对HBVM阳性肺结核病人肝功能影响的观察.中国防痨杂志,2001,23(1):30-32.

[7]刑同京,陈加保.利福平与异烟肼合用致肝损害的临床与病理分析.中华结核和呼吸杂志,1997,20:33-35.

[8]姜乐山,常曦莲.儿种特殊情况抗结核药物的合理应用.中国实用内科杂志,1995,15(4):246.

[9]徐瑞兰.肺结核合并肝病的治疗.青岛医药卫生,2002,34(4):266-267.

[10]Zhou XM,Miao JY,Yang Y. Clinical experience with molecular adsorbent recirculating system(MARS) in patients with drug-induced liver failure. Artif Organs,2004,28:483-486.

[11]Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, et al. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced injury in the United States. Liver Transplant,2004,10:1018-1023.

(2009-07-06收稿)

郁病临证治验举隅

潘 建 科

(广州中医药大学第二临床医学院2006级中医学,广州市机场路12号大院,510405)

关键词 郁病/中医药疗法

1 梅核气、感冒

某,女,46岁,2008年8月20日初诊。患者平素体虚,易感冒,于2008年4月开始发病。初见咽中如有异物,咯之不出,吞之不下,梗阻不适,但不碍饮食,后来逐渐加重,喉咙如塞,伴有胸闷,喘息。曾多次就诊西医,均诊断为慢性咽炎,转延余诊治。患者就诊时情绪郁闷,喜太息,心烦,时有呃逆,咳吐少量白色粘痰,小便淋漓不尽,大便不爽,口黏,咽红、舌红苔薄腻,脉浮数而滑;同时见有恶风,发热,无汗,头项拘紧不适,转动俯仰不利,全身酸软疼痛等外感风寒的症状。证属情志所伤,气滞阻滞,风寒束表。治宜:辛温发汗,行气散结,降逆化痰。处方以半夏厚朴汤加减:法半夏20g,厚朴15g,茯苓15g,生姜10g,苏叶6g,麻黄6g,桂枝15g,杏仁10g,香附10g,延胡索5g,栀子5g,大枣4个,甘草6g,4剂。服前方4剂后,诸症均有改善,舌红苔白腻,脉弦浮。证属痰气阻滞兼太阳病经气不舒。治宜:行气散结,降逆化痰,解肌舒筋。前方去麻黄,加葛根20g,芍药15g,黄芪10g,3剂。服前方3剂后,喉中梗阻感有明显改善,头项拘紧不适与全身肌肉酸痛感亦减轻,唯肢体还有少许酸痛伸展不利。效不更方,继续服用前方4剂后,嘱其早晚各服用越鞠丸半个月,告愈。

2 右下腹疼痛

某,男,22岁,2008年8月11日就诊。患者平素性格较急躁易怒,反复发作性右下腹疼痛3年,几乎每个月都会发作1~2次,情绪不畅则发作,疼痛部位不定,有时在胆囊周围,有时在阑尾周围,发作时疼痛剧烈,坐卧不安,同时有胸胁闷痛,伴有肠鸣、矢气、嗳气,得矢气或嗳气则感觉疼痛稍舒。2006年有一次发作曾在某医院被诊断为急性胆囊炎,服用消炎利胆片后痊愈。就诊时见:患者向前弯腰,呈强迫体位,右下腹胆囊周围疼痛,略有发热和恶寒,纳差,无呕吐、无腹泻、无尿急尿痛,大便溏,小便正常,舌尖红有齿痕、苔薄黄,脉弦。体格检查:墨菲征阴性,肾脏压痛点阴性。辨证:肝失疏泄,气滞血瘀,肝胃不和。治宜:疏肝解郁,行气止痛。处方以柴胡疏肝散加减:柴胡12g,枳壳10g,白芍15g,香附12g,川芎12g,郁金12g,延胡索15g,陈皮15g,茵陈30g,白花蛇舌草30g,白术12g,茯苓15g,甘草6g,3剂。另服逍遥丸,早晚各1次。3天后再诊,患者诸症消失,嘱其继续服用逍遥丸、补脾益肠丸(早晚各1次)半个月,并要求其多参加文娱活动以舒畅情志。

(2009-04-01收稿)

万方数据