

# 短程化疗中乙肝病毒标志物阳性对肝功能影响及处理

朱育银<sup>1</sup>, 郑春玉<sup>1</sup>, 叶春娟<sup>1</sup>, 章国语<sup>1</sup>

**摘要:目的** 探讨抗结核治疗中乙肝病毒感染对肝功能的影响及其对策。**方法** 回顾性分析 1746 例肺结核病人及其中 160 例药物性肝损害的相关临床资料。**结果** 176 例乙型肝炎病毒标志物 (HBVM) 阳性结核病人中有 68 例 (38.6%) 出现肝损害, HBVM 阴性患者 1490 例中出现肝损害 70 例 (4.7%), 另有 80 例未测 HBVM 者中 22 例 (27.5%) 出现肝损害。HBVM 阳性与阴性的肝损害发生率差异极显著 ( $P < 0.01$ )。在治疗过程中出现肝损时间多为 15 ~ 90 d。**结论** 短程化疗中乙肝病毒感染对肝功能有一定的影响, 在抗结核治疗前检查 HBVM 及肝功能十分必要, 对 HBVM 阳性者宜选择对肝脏损害较轻的药物, 同时给予适当的护肝治疗, 并密切监测肝功能的变化。

**关键词:** 结核, 肺/治疗; 肝炎, 乙型

## The impact of HBVM positive to hepatic function and relative countermeasure

Zhu Yuyin, Zheng Chunyu, Ye Chunjuan, et al.

Pulmonary Department of Ningbo No.4 Hospital Post 315031

**Abstract: Objective** To explore the influence to hepatic function caused by liver virus infection of tuberculosis cases during chemical anti-tuberculosis treatment and relative countermeasure. **Methods** Retrospective analysis on the clinical data of 1746 pulmonary tuberculosis cases (PTB). There were evidences on liver function damaged of 160 cases. **Results** 68 cases (38.64%) out of 176 PTB suffered with HBVM positive. Were observed to be damaged on their liver function. While 70 (4.7%) out of 1490 suffers with HBVM negative. And among 80 cases without HBVM test, there were 22 cases (27.5%) with liver function damaged evidences. There was a significant difference ( $P < 0.01$ ) of liver function damaged incidence between HBVM positive and negative PTB cases. Most of the liver function damaged were observed from 15 to 90 days after receiving treatment. **Conclusion** The liver virus infection during short-term chemical treatment will influence hepatic function. Testing HBVM and hepatic function is necessary before providing anti-tuberculosis treatment for the PTB cases. It is important to select some drug with minor side effects on liver function for the PTB cases with HBVM positive result. In the meantime, proper liver protection treatment, and closely observation on change of hepatic function should be taken.

**Key words:** Pulmonary, tuberculosis/treatment; Hepatitis B

多数抗结核药物对肝脏有不同程度的损害, 尤其是结核伴有 HBVM 阳性的患者。在接受抗结核化学药物治疗 (以下简称化疗) 时, 有无感染乙肝病毒对肝功能的影响文献报道不一, 因此, 本文着重探讨

化疗中乙肝病毒感染对肝功能的影响及其处理。

## 材料与方法

### 一、一般材料

1997 年 12 月—2002 年 12 月我院肺科共收治 1746 例肺结核病人。化疗前大部分患者均常规检测乙肝三系,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测。其中 HBVM 阳性患者 176 例,阴性患者 1490 例,未测 HBVM 者 80 例(表 1)。化疗前均无肝炎病史,检查肝功能均正常。

表 1 HBVM 阳性、阴性及未测者的性别、年龄

组别	例数	性别		龄(岁)	平均年龄
		男	女		
HBVM 阳性	176	98	78	18~65	38.40±11.58
HBVM 阴性	1490	976	514	16~70	34.61±9.18
未测 HBVM	80	50	30	20~68	32.23±11.16

二、化疗及观察方法

所有病例的化疗方案均为异烟肼、利福平、吡嗪酰胺三联再加上链霉素或乙胺丁醇,化疗疗程为 6~9 月,并且化疗前及化疗后每隔 7~20 d 复查肝功能。肝功能指标:血清丙氨酸转氨酶(ALT),血清天冬氨酸转氨酶(AST),血清总胆红素(TB),血清直接胆红素(DB)。临床观察重点:纳差、乏力、恶心呕吐、咳嗽、腹胀、巩膜黄染及肝脾肿大。观察时间:4 月。

三、停抗结核药物及护肝治疗原则

1. 无症状患者转氨酶(ALT)轻中度升高≤3 倍正常最高值,继续使用原抗结核药物,并加用护肝药物治疗。

2. ALT 超过正常 3 倍伴黄疸者即停抗结核药,并加用护肝药物。

3. 肝功能异常伴发热、皮疹、关节炎等全身变态反应者即停抗结核药。

4. 临床无明显黄疸,仅肝功能异常者,如 ALT 超过正常 3 倍,或 TB 超过正常 1.5 倍,继续用原抗结核药物,密切观察病情变化。1 周后复查肝功能,仍无好转,则停药,如 ALT 超过正常 5 倍或 TB 超过正常 2 倍则立即停抗结核药物,并加强护肝治疗。

结 果

一、肝损害出现率

176 例 HBVM 阳性结核病人中有 68 例出现肝损害,肝损害发生率为 38.6%,HBVM 阴性患者 1490 例中出现肝损者 70 例,肝损害发生率 4.7%,

另有 80 例未测 HBVM 者中 22 例出现肝损害,肝损害发生率为 27.5%。经  $\chi^2$  检验,HBVM 阳性与阴性的肝损发生率差异极显著( $P<0.01$ )(表 2)。

表 2 HBVM 阳性、阴性和未测 HBVM 者肝损率

	HBVM		阳性			BVM	HBVM	合计
	大三阳	小三阳	二阳	一阳	合计	阴性	未测	
观察例数	56	92	24	4	176	1490	80	1746
肝损害例数	24	34	10	1	68	70	22	160
肝损害率%	42.9	36.9	41.7	25.0	38.6	4.7	27.5	9.2

在 176 例阳性患者中“大三阳”者为 HBSAg(+),HBEAg(+),HBCAb(+),56 例肝损害发生率为 42.9%。“小三阳”者为 HBSAg(+),HBEAb(+),HBCAb(+),92 例中肝损害率为 36.9%。“二阳”者为 HBSAg(+),HBEAb(+),24 例中肝损害发生率为 41.6%，“一阳”者为 HBSAg(+),4 例中肝损害率为 25.0%。

二、HBVM 阳性、阴性组肝损时临床表现的比较

经观察阴性组出现消化道症状较少,而 HBVM 阳性组出现消化道症状较多,出现黄疸者也较多,但未见肝、脾肿大。经抗结核治疗后 HBVM 阳性组 ALT 升高幅度大,高至 600 U/L 以上者多于,阴性组(表 3)。

表 3 HBVM 阳性、阴性患者 ALT 升高的比较(U/L)

组别	例数	40~80	80~120	120~250	250~600
HBVM(-)	70	6	40	22	2
HBVM(+)	68	10	22	29	7
HBVM 未检	22	2	12	6	2

三、肝损害出现时间和恢复时间

在治疗期间,患者服药后至出现肝损时间一般为 15~90 d,个别发生在 15 d 以下,但发生在 15~60 d 的比较多。HBVM 阳性患者出现肝损的时间最早为 8 d,HBVM 阴性患者最早为 15 d,肝损恢复时间 HBVM 阳性与阴性患者也有明显差异,一般 HBVM 阳性患者肝损的恢复时间长达 2 月之久,“大三阳”患者则更长些,为 3 月左右,而 HBVM 阴性患者肝损则较易恢复,为 30 d 左右(表 4)。

表 4 肝损害出现时间和恢复时间的比较

组别	例数	肝损害出现时间(d)						肝损害恢复时间(d)	
		<15	16~30	31~45	46~60	61~90	>90	最早	最晚
HBVM(+)	68	8	22	24	10	3	1	20	95
HBVM(-)	70	0	38	28	3	1	0	10	41
HBVM 未检	22	1	8	8	3	2	0	6	36

## 讨 论

在短程化疗中,异烟肼、利福平、吡嗪酰胺联合应用的化疗方案是目前治疗肺结核的有效短程化疗方案。但是这三种药物均对肝功能有一定的影响,可导致药物性肝炎,甚至出现致命的肝坏死并肝功能衰竭<sup>[1]</sup>。对 HBVM 阳性组肝损程度,目前国内外的文献报道不一:国外 Yan 等<sup>[2]</sup>报道乙肝病毒阳性者其抗结核治疗的肝损发生率为 49%;国内陈关权等<sup>[3]</sup>人报道其肝损发生率为 50%;刘腊香等<sup>[4]</sup>人报道为 31.68%;而本组资料显示,抗结核药物对 HBVM 阳性组的肝损发生率为 38.64%,与上述报道相仿,明显高于 HBVM 阴性组的 4.77%,两组比较有显著性差异( $P < 0.01$ )。在 HBVM 阳性组中“大三阳”和“小三阳”者肝损害率分别为 42.9% 和 36.9%,无显著性差异( $P > 0.05$ )。应特别引起临床医生重视的是有部分患者未检测 HBVM,其肝损害率为 27.5%。说明 HBVM 阳性患者肝脏可能有不同程度的炎性改变,用抗结核药物治疗无疑会增加肝脏负担,从而导致肝损害。另外,本组资料显示,肝损害大多出现在抗结核治疗过程中的第 15 ~ 60 d 内,因此在这段时期内要加强病情观察,短期复查肝功能。临床上对肺结核患者用药前一定要检查

HBVM 及肝功能。

转氨酶(ALT)升高的水平反映肝损程度,尤其是伴有黄疸和消化道症状者,常常提示肝损害较重并预后不良。我院曾有 1 例因服用抗结核药物导致暴发性肝炎而死亡的病例。对 ALT  $\geq 150$  U/L 并伴有消化道症状、黄疸者,应立即停用抗结核药,并加强护肝治疗;对于 ALT 超过正常 5 倍或 TB 超过正常 2 倍者,即使无消化道症状和黄疸,也应立即停用抗结核药,并加用护肝药物治疗;对于 ALT  $< 80$  U/L 者可不停抗结核药物,但应加强护肝治疗并监测肝功能变化;对于 ALT 在 80 ~ 150 U/L 的轻中度肝损者可停用利福平,同时配合护肝药物治疗,待肝功能恢复后再加用利福喷丁治疗,并密切观察肝功变化。

## 参考文献:

- 1 郭英江,崔德健.抗结核药物所致肝损害[J].中华结核和呼吸杂志,1998,21(5):308.
- 2 Yan. the detection and significance of HBV - D na in Serum of pulmonary tuberculons patients [J]. Ching-Hua-chich-Ho-Ho-Hu-His-Isa-China. 1995,212 ~ 4,254.
- 3 陈关权,东良萍.抗结核药物对乙型肝炎病毒标志物阳性患者肝功能的影响.中华结核和呼吸杂志,1989,12(2):89 ~ 90.
- 4 刘腊香,钟鸿剑.抗结核药物对 HBVM 阳性结核患者的肝功能影响及分析[J].临床荟萃,1999,14(17):796.