

## • 短篇论著 •

## 标准抗结核化疗方案致肝功能异常的临床特点分析

王雁翔 臧金旺 徐峥韞 朱鹏翀 潘心友

抗结核药物的不良反应包括肝毒性、皮疹、胃肠道反应和神经系统损害,其中抗结核药物所致的肝毒性(antituberculosis drug-induced hepato-toxicity, ATDH)对人体影响最大,也是结核病患者停止化疗的最常见原因之一<sup>[1-3]</sup>。因此,肝功能异常成为抗结核治疗中不可忽视的因素。本研究现就 2011 年 9 月至 2012 年 9 月在我科进行抗结核治疗的结核病患者发生药物性肝功能异常的临床资料进行回顾分析,探讨其临床特点及发病规律。

## 方 法

## 一、研究对象

2011 年 9 月至 2012 年 9 月在我科进行抗结核治疗的 223 例结核病患者中,按下述排除标准排除 34 例,最终纳入研究患者 189 例,其中男 114 例,女 75 例; $<60$  岁 154 例, $\geq 60$  岁 35 例,年龄 15~87 岁,平均年龄 $(43.51 \pm 17.64)$  岁。189 例入选患者抗结核治疗前肝功能均正常,并均完成了 6 个月的正规抗结核治疗。

1. 研究对象纳入标准:(1)2011 年 9 月至 2012 年 9 月在我科进行治疗的结核病患者;(2)实施治疗方案符合初治方案 2HRZE/4HR(2HRZE/10HRE);复治方案 2HRZES/6HRE<sup>[4]</sup>;(3)治疗后完成了 6 个月的观察时间;(4)肝功能检查频率符合抗结核治疗第 2、4、6、8 周周末及第 3、4、5、6 个月月末检查一次的要求<sup>[5]</sup>。

2. 肝功能异常患者入选标准:(1)符合研究对象的纳入标准;(2)使用常规剂量的药物;(3)有或无肝炎症状;(4)实验室检测:丙氨酸转氨酶(ALT)和(或)天冬氨酸转氨酶(AST)超过正常上限,伴或不伴有血清总胆红素(TBIL)异常(ALT 正常上限:40 IU/L;AST 正常上限:40 IU/L;TBIL 正常上限:19.0  $\mu\text{mol/L}$ );(5)停药 1~2 周后肝功能正常或明显好转(血清 ALT 峰值水平在 8 d 内下降 $>50\%$ )<sup>[5]</sup>。

3. 排除标准:(1)抗结核治疗前肝功能异常者;(2)患者依从性差,实际服药率 $<$ 应服药总量的 90%;(3)更换本研究所用的抗结核药物,而采用其他抗结核药物;(4)治疗后未完成 6 个月的观察时间;(5)排除其他药物引起的肝损伤、酒精性肝损伤或发生急性病毒性肝炎或自身免疫性肝炎活动的患者。

## 二、本研究执行的相关标准

1. 结核病诊断标准与治疗方案:结核病诊断标准参照《肺结核诊断标准(WS 288-2008)》和《中国结核病防治规划实施工作指南(2008 年版)》<sup>[4]</sup>。治疗方案:初治方案 2HRZE/4HR(2HRZE/10HRE);复治方案 2HRZES/6HRE,每日疗法。药物剂量:H 0.3 g/d, R 0.45 g/d(体质量在 60 kg 以上者 0.6 g/d), Z 1.5 g/d, E 0.75 g/d。

2. 结核病疗效判定标准<sup>[4]</sup>:(1)治愈:涂阳肺结核患者完成规定的疗程,连续 2 次涂片结果阴性,其中 1 次是治疗末的涂片;(2)完成疗程:涂阴肺结核患者完成规定的疗程,疗程末痰涂片检查结果阴性或未痰检者;涂阳肺结核患者完成规定的疗程,最近一次痰检结果阴性,完成疗程时无痰检结果;(3)失败:涂阳肺结核患者治疗至第 5 个月末或疗程结束时痰涂片检查阳性的患者;涂阴肺结核患者治疗中转为涂阳肺结核患者。

3. 患者肝功能异常程度的划分标准:根据相关文献自行拟定<sup>[5-7]</sup>。(1)肝功能轻度异常:40 U/L $<$ ALT 和(或)AST $\leq$ 80 U/L, TBIL 无增高;(2)肝功能中度异常:80 U/L $<$ ALT 和(或)AST $\leq$ 200 U/L,或 19.0  $\mu\text{mol/L}$  $\leq$ TBIL $\leq$ 38.0  $\mu\text{mol/L}$ ;(3)肝功能重度异常:200 U/L $<$ ALT 和(或)AST $\leq$ 400 U/L,或 38.0  $\mu\text{mol/L}$  $\leq$ TBIL $\leq$ 57.0  $\mu\text{mol/L}$ ;(4)肝功能极重度异常:ALT 和(或)AST $>$ 400 U/L 或 TBIL $>$ 57.0  $\mu\text{mol/L}$ 。ALT、AST、TBIL 正常值分别为 40 U/L、40 U/L、19.0  $\mu\text{mol/L}$ 。

4. 肝功能异常的好转标准:根据相关文献自行拟定<sup>[5]</sup>。(1)明显好转:停药后 7 d 内 ALT、AST、TBIL 从峰值下降 $\geq 50\%$ ;(2)好转:停药后 14 d 内 ALT、AST、TBIL 从峰值下降 $\geq 50\%$ ;(3)无好转:停药 28 d 后,ALT、AST、TBIL 峰值下降 $<50\%$ 。

## 三、观察及记录内容

(1)患者的一般情况,包括性别、年龄、患者临床症状、治疗转归;(2)患者的肺结核分型、诊断时间、治疗时间、治疗方案;(3)患者是否合并肝病、糖尿病、营养不良等;(4)患者是否有吸烟史、饮酒史、家族不良反应史等;(5)患者治疗前检查,包括血常规、尿常规、肾功能与肝功能检查[ALT、AST、TBIL、直接胆红素(DBIL)、白蛋白、总蛋白]、肝炎病毒学检测;(6)患者治疗后检查,包括抗结核治疗第 2、4、6、8 周周末及第 3、4、5、6 个月月末各进行 1 次肝功能检查;(7)肝功能异常患者随访时间:首次肝功能异常后第 1、2、4、6、8 周周末各进行 1 次肝功能检查。

结 果

一、本组 189 例患者的临床情况分析

189 例符合入选标准的患者中,44 例在治疗开始的 0.5~4 个月期间出现不同程度的肝功能异常,发生率为 23.28% (表 1)。

表 1 本组 189 例患者临床不同统计类别的情况分析

| 统计类别               | 入选患者(189 例) |          | 肝功能异常患者(44 例) |        |
|--------------------|-------------|----------|---------------|--------|
|                    | 例数          | 构成比或率(%) | 例数            | 发生率(%) |
| 结核病分型 <sup>a</sup> |             |          |               |        |
| 继发性肺结核             | 163         | 86.24    | 38            | 23.31  |
| 结核性胸膜炎             | 16          | 8.47     | 5             | 31.25  |
| 肺外结核               | 10          | 5.29     | 1             | 10.00  |
| 初复治类型 <sup>a</sup> |             |          |               |        |
| 初治                 | 179         | 94.71    | 44            | 24.58  |
| 复治                 | 10          | 5.29     | 0             | 0.00   |
| 性别 <sup>a</sup>    |             |          |               |        |
| 男                  | 124         | 65.61    | 28            | 22.58  |
| 女                  | 65          | 34.39    | 16            | 24.62  |
| 年龄(岁) <sup>a</sup> |             |          |               |        |
| <60                | 154         | 81.48    | 30            | 19.48  |
| ≥60                | 35          | 18.52    | 14            | 40.00  |
| 既往史 <sup>b</sup>   |             |          |               |        |
| 饮酒史                | 38          | 20.11    | 8             | 21.05  |
| 乙、丙型肝炎病毒           |             |          |               |        |
| 标志物阳性者             | 19          | 10.05    | 3             | 15.79  |
| 糖尿病                | 13          | 6.88     | 4             | 30.77  |
| 高血压                | 9           | 4.76     | 2             | 22.22  |

注 <sup>a</sup>:指入选患者一栏中各类型占总入选患者的构成比;<sup>b</sup>:指入选患者一栏中各因素占总入选患者的比率

二、肝功能异常患者临床各类症状的发生率

肝功能异常患者中 13 例(29.55%)出现乏力、恶心、厌油、食欲减退等肝损伤相关症状,无症状 31 例(表 2)。

表 2 44 例肝功能异常患者各类临床症状的发生率

| 症状类别  | 例数 | 发生率(%) |
|-------|----|--------|
| 乏力    | 5  | 11.36  |
| 恶心    | 3  | 6.82   |
| 厌油腻   | 4  | 9.09   |
| 食欲减退  | 6  | 13.64  |
| 腹部胀满  | 2  | 4.55   |
| 尿黄    | 1  | 2.27   |
| 无临床症状 | 31 | 70.45  |

三、肝功能异常患者的实验室检查结果

ALT 增高 44 例,最高达 375 U/L;AST 增高 37 例,最高达 236 U/L;TBIL 增高 24 例,21~28.2 μmol/L。治疗 15 d 内发生肝功能异常者 17 例(38.64%);治疗 15 d 至 1 个月内发生肝功能异常者 12 例(27.27%),治疗第 1 个月末至 1.5 个月内发生肝功能异常者 2 例(4.55%),治疗 1.5 个月末至第 2 个月内发生肝功能异常者 9 例(20.45%)。治疗第 3、4 个月内各发生 2 例,第 5、6 个月无新发肝功能异常者。抗结核治疗强化期(2 个月内)出现肝功能异常者 40 例,占 90.91%。肝功能异常情况:出现轻度肝功能异常 23 例,中度肝功能异常 10 例,重度肝功能异常 11 例。

四、出现肝功能异常后的治疗及预后

44 例患者中肝功能明显好转 29 例、好转 15 例、无好转 0 例。11 例在治疗过程中被迫停止抗结核治疗 1~2 周,经保肝治疗好转后,逐步恢复原方案(5 例,依次每周递加 E、H、R、Z)或更改化疗方案(6 例,以 HESLfx 方案完成抗结核疗程);其余 33 例患者未更改化疗方案,加强了保肝治疗。其中结核病治愈 18 例,完成疗程 25 例,失败 1 例(肝功能好转)。

讨 论

由于药物性肝损伤的诊断至今没有一个完善的诊断标准,尽管在 2007 年中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组颁布的《急性药物性肝损伤诊治建议(草案)》建议将肝损伤定义为“血清 ALT 或结合胆红素(CB)升高至正常值上限 2 倍以上;或血清 AST、碱性磷酸酶(ALP)和总胆红素同时升高,且其中至少有 1 项升高至正常值上限 2 倍以上”。但在实际临床实践中不可能机械照搬上述规定才考虑药物性肝损伤,大多数临床医生在肝功能超过正常上限的情况下会及时采取相应措施,以保证抗结核治疗安全顺利进行。为了早期发现肝功能损伤,避免较严重的肝损伤事件发生,故笔者从肝功能异常的角度分析,希望将保肝措施提前。

1. 本临床研究特点:(1)肝功能异常发生率较高(23.28%),夏愷愷等<sup>[8]</sup>通过对国内发表于 1996—2005 年的文献综合分析,肝功能损伤合计发生率为 11.90%。(2)无症状肝功能异常患者比率高达 70.45%,有肝功能异常相关症状者仅占 29.55%,与既往研究出入较大。一项多中心 4304 例结核病患者前瞻性研究发现,106 例肝功能异常者中有 35 例患者(33.02%)没有症状,包括 8 例严重肝毒性<sup>[9]</sup>。另有一项 4065 例关于抗结核治疗期间患者出现肝损伤相关症状与致肝损伤的关系的研究显示,抗结核治疗后发生肝损伤相关症状者占 33.91%<sup>[10]</sup>。(3)抗结核治疗强化期(2 个月内)出现肝功能异常患者 40 例,占 90.91%。应用抗结核药物致肝功能异常出现时间多集中在 2 个月内,分别在治疗 15 d、第 1 个月、第 2 个月出现肝功能异常高峰期,第 5 个月、第 6 个月无新发肝功能异常。(4)回顾性队列研究证明乙型肝炎病毒标志物阳性或曾有肝病史的结核病患者,其肝损伤发生率明显高于一般结核病患者<sup>[8]</sup>。本组入选 189 例患者中共有 19 例乙、丙型肝炎病毒标志物阳性者,阳性率为

10.05%, 44 例出现肝功能异常患者中 3 例为乙型肝炎病毒标志物阳性者, 阳性率为 15.79%。(5)未发现极重度肝功能异常患者, 经过应用保肝药物及调整治疗方案, 皆于 1~2 个月内肝功能恢复正常。经保肝治疗好转或恢复后更改化疗方案完成抗结核疗程 6 例(1 例治疗失败者除外)。

2. 本临床研究与既往研究不同的可能原因: 肝功能异常发生率高、无症状肝功能异常患者比率高、无严重肝功能异常患者可能与肝功能检查的频率有关。《中国结核病防治规划实施工作指南(2008 年版)》<sup>[4]</sup>中对治疗中肝功能的检测在已确诊活动性肺结核检查中要求: 治疗过程中出现恶心、呕吐、厌油、肝区疼痛等肝脏损伤症状以及其他不良反应者, 进行肝功能等相应检查; 治疗后 1 个月查血常规、尿常规、心电图等检查各 1 次观察不良反应<sup>[4]</sup>。本研究患者强化期每 2 周检测 1 次, 巩固期每月检测 1 次, 有乏力、恶心、厌油、食欲减退等肝功能异常相关症状时及时检测。由于提高了监测频率, 未等症状出现已主动检出。由此可见增加肝功能的检测, 可以及时发现无症状肝功能异常患者, 避免严重肝功能异常, 及时应用保肝药, 及时调整抗结核药物, 最大限度地保证患者完成规定的疗程, 提高结核病的治愈率。

3. 不足之处有以下 3 点: (1) 由于该临床观察为单一医疗机构门诊患者, 未涉及重症患者; (2) 未考虑到肝功能检查结果的不稳定性, 未就监测指标一过性增高和持续增高分别报告; (3) 观察患者例数有限, 只进行了构成比、发生率的分析, 未进行相关的统计学分析, 观察结果有一定的局限性, 故希望以后能进行大样本多中心的研究对相关内容进一步考证。

## 参 考 文 献

- [1] Forget EJ, Menzies D. Adverse reactions to first-line antituberculosis drugs. *Expert Opin Drug Saf*, 2006, 5(2): 231-249.
- [2] Agal S, Baijal R, Pramanik S, et al. Monitoring and management of antituberculosis drug induced hepatotoxicity. *J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 20(11): 1745-1752.
- [3] 陈佳怀, 许卓磐. 汕头市区 1998—2002 年初治涂阳肺结核病人抗结核治疗引起肝损害情况分析. *中国防痨杂志*, 2004, 26(4): 242-244.
- [4] 中华人民共和国卫生部疾病预防控制局, 中华人民共和国卫生部医政司, 中国疾病预防控制中心. 中国结核病防治规划实施工作指南(2008 年版). 北京: 中国协和医科大学出版社, 2009: 27-53.
- [5] Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol*, 1990, 11(2): 272-276.
- [6] 唐神结, 高文. 临床结核病学. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 195.
- [7] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 急性药物性肝损伤诊治建议(草案). *中华消化杂志*, 2007, 27(11): 765-767.
- [8] 夏愷愷, 詹思延. 国内抗结核药物不良反应发生率的综合分析. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(6): 419-423.
- [9] 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. *PLoS One*, 2011, 6(7): e21836.
- [10] 房宏霞, 武姗姗, 吕晓珍, 等. 抗结核治疗期间患者出现肝损伤相关症状与致肝损伤的关系分析. *中国防痨杂志*, 2013, 35(10): 816-822.

(收稿日期: 2013-03-27)

(本文编辑: 郭萌)

## · 书 讯 ·

### 《现代结核病控制理论与实践》(第二版) 出版

中国防痨协会组织编写的《现代结核病控制理论与实践》于 2009 年初出版, 经全国高校素质教育教材研究编审委员会审定, 列为继续医学教育教材。2013 年 5 月由人民卫生出版社出版第二版。第二版由原来的三十章增至三十五章, 从 52 万字增加到约 60 万字, 使其更全面、更充实、更实用。《现代结核病控制理论与实践》的修订和再版被列入中国科协“精品教材开发项目”。

《现代结核病控制理论与实践》(第二版) 定价每册 58 元。

欲购者可通过邮局汇款: 北京东城区东四西大街 42 号 210 室 中国防痨协会。银行汇款: 户名: 中国防痨协会; 开户行: 工行北京崇文支行永定门分理处, 账号: 0200001509217905165。请注明书名、数量、地址、姓名、单位全称。

(中国防痨协会秘书处)