

• 病例报告 •

抗结核药所致重症肝损害 4 例

李福建 张贵贤 刘芳

(河北省保定市传染病医院结核科 保定 071000)

临床中乙肝 HBsAb 阳性、HBcAb 阳性、HBsAb 阳性患者多考虑病情稳定,若合并肺结核,抗结核药仍会对病人造成伤害。我们在临床中遇到 4 例病人教训深刻。现报告如下。

1 临床资料

例 1 患者,男,49 岁。主因乏力、纳差伴尿黄、巩膜黄染半个月于 2009 年 6 月 22 日入院。2 个月前患者因双肺继发性肺结核涂(+)初治,当地防痨科应用 2H₃R₃Z₃E₃/4H₃R₃ 方案治疗 8 周。治疗前查肝功能正常,乙肝标志物检测为 HBsAb 阳性、HBcAb 阳性、HBsAb 阳性。半个月前出现全身乏力,食欲不振,偶有恶心但不呕吐,尿黄如浓茶水色,并出现巩膜黄染。当地给予保肝治疗,效果不好。否认乙肝病史及接触史,无乙肝疫苗接种史。无烟酒嗜好。查体:T 37.8℃ BP14.5/9 Kpa 神志清醒,精神萎靡,全身皮肤黄染,巩膜重度黄染。全身浅表淋巴结未触及,两肺呼吸音粗,未闻及干湿性啰音。肺肝浊音界于右锁骨中线第 5 肋间。腹软,有轻压痛,无反跳痛。肝脾肋下未触及。无移动性浊音。双下肢轻度浮肿,扑颤阴性。入院后查甲、戊、丙肝抗体阴性,HBV-DNA 阴性,抗核抗体阴性。肝功能示 ALT 889 U/L, AST 555 U/L T/D-Bil 189.3/133.4 μmol/L, A/g 20.9/39.8 g/L,凝血酶原活动度 31%。临床诊断:双肺继发性肺结核涂(+)初治,药物性肝炎亚急性重症肝炎。立即停用抗结核药,予保肝营养支持治疗,防止并发症,10 d 后,黄疸持续上升,肺部病情反复,出现肝衰、呼衰。抢救无效死亡。

例 2 患者,女,24 岁。主因乏力伴尿黄巩膜黄染 10 d 于 2009 年 7 月 10 日入院。患者因双肺继发性肺结核涂(+)初治于当地防痨科应用 2H₃R₃Z₃E₃/4H₃R₃ 方案治疗 4 周。治疗前查肝功能正常,乙肝标志物检测为 HBsAb 阳性、HBcAb 阳性、HBsAb 阳性。10 d 前出现全身乏力,尿黄如浓茶水色,并出现巩膜黄染。当地给予保肝治疗,效

果不好。否认乙肝病史及接触史,无乙肝疫苗接种史。无烟酒嗜好。查体:神志清醒,精神尚好,全身皮肤黄染,巩膜重度黄染。全身浅表淋巴结未触及,两肺呼吸音粗,未闻及干湿性啰音。肺肝浊音界于右锁骨中线第 5 肋间。腹软,无压痛、反跳痛。肝脾肋下未触及。无移动性浊音。双下肢无浮肿,扑颤阴性。入院后查甲、戊、丙肝抗体阴性,抗核抗体阴性。乙肝标志物检测为 HBsAb 阳性、HBcAb 阳性、HBsAb 阳性。HBV-DNA 阳性。肝功能示 ALT 96 U/L, AST 223 U/L T/D-Bil 227/153 μmol/L, A/g 36/22 g/L,凝血酶原活动度 49%。临床诊断:双肺继发性肺结核涂(+)初治,药物性肝炎,有重症肝炎倾向。立即停用抗结核药,给予保肝营养支持治疗,防止并发症,病情一度好转,20 d 后,黄疸再次反复,考虑乙肝病毒活动,加用口服核苷类似物抗病毒治疗,但为时已晚。T/D-Bil 315/207 μmol/L, 26%, ALT 136 U/L,凝血酶原活动度降至 AST 457 U/L。出现肝性脑病。抢救无效死亡。

例 3 患者,女,62 岁。主因腰痛 1 年伴食欲不振半个月于 2010 年 3 月 12 日入院。患者因确诊腰椎结核应用 2HRZE/4HR 方案治疗半个月。治疗前查肝功能正常,乙肝标志物检测为 HBsAb 阳性、HBcAb 阳性、HBsAb 阳性。用药后出现食欲不振,尿黄如浓茶水色,并出现巩膜黄染。怀疑药物不良反应,遂来住院治疗。否认乙肝病史及接触史,无乙肝疫苗接种史。无烟酒嗜好。查体:神志清醒,精神差,全身皮肤黄染,巩膜中度黄染。全身浅表淋巴结未触及,两肺呼吸音粗,未闻及干湿性啰音。肺肝浊音界于右锁骨中线第 5 肋间。腹饱满,有轻压痛,无反跳痛。肝脾肋下未触及。移动性浊音阳性。腰椎第 4、5 椎体叩击痛。双下肢无浮肿,扑颤阴性。入院后查甲、戊、丙肝抗体阴性,HBV-DNA 阴性,抗核抗体阴性。肝功能示 ALT 600 U/L, AST 588 U/L T/D-Bil 93.6/59.7 μmol/L, A/g 29/42 g/L,凝血酶原活动度 69%。临床诊断:腰椎结核,药物性肝炎。立即停用抗结核药,予保肝营养支持治疗,佐

以人血清白蛋白及利尿剂,病情好转,20d 后肝功能基本恢复正常,调整抗结核方案 HRE 治疗,常规剂量。半个月查肝功能正常。转骨科择期手术。

例 4 患者,女,57 岁。主因乏力伴尿黄巩膜黄染 10d 皮疹 1d 2010 年 6 月 4 日入院。患者因双肺继发性肺结核涂(+)初治并空洞形成,当地防痨科应用 2H₃R₃Z₃E₃/4H₃R₃ 方案治疗 4 周。治疗前查肝功能正常,乙肝标志物检测为 HBsAb 阳性、HB-cAb 阳性、HBcAb 阳性。10 d 前出现全身乏力,尿黄如浓茶水色,并出现巩膜黄染。当地予保肝治疗,效果不好。1 d 前出现发热,体温最高达 39℃,全身红色皮疹,有脱屑,有瘙痒感。否认乙肝病史及接触史,无乙肝疫苗接种史。无烟酒嗜好。查体: T 38.6℃ BP 18.5/12 kPa,神志清,精神尚好,全身皮肤黄染,有红色皮疹,伴脱屑,眼睑浮肿,结膜充血水肿,巩膜重度黄染。全身浅表淋巴结未触及,两肺呼吸音粗,两下肺可闻及干湿性罗音。肺肝浊音界于右锁骨中线第 5 肋间。腹饱满,无压痛反跳痛。肝脾肋下未触及。无移动性浊音。双下肢无浮肿,扑颤阴性。入院后查甲、戊、丙肝抗体阴性,HBV-DNA 阴性,抗核抗体阴性,CMV、EBV 阴性。肝功能示 ALT 2 500 U/L、AST 2 800 U/L、T/D-Bil 179.5/153 μmol/L、A/g 30.5/39 g/L、凝血酶原活动度 59%。Cr 683 μmol/L。BU N 18.7 mmol/L。临床诊断:(1)双肺继发性肺结核涂(+)初治并空洞形成;(2)药物性肝炎并肝肾综合征;(3)过敏性皮炎。有重症肝炎倾向。立即停用抗结核药,予保肝营养支持抗过敏及对症利尿治疗 20d 后,黄疸下降,皮疹消退,但尿量减少,出现肾衰迹象,家属要求转北京治疗。

2 讨论

本组 4 例,3 例女性,1 例男性,均为继发性肺结核初治患者,于当地防痨科分别应用 2H₃R₃Z₃E₃/4H₃R₃ 和 2HRZE/4HR 方案抗结核治疗,用药前查肝功能正常,乙肝标志物检测为 HBsAb 阳性、HB-cAb 阳性、HBcAb 阳性,其中 1 个为 HBV-DNA 阳性。均否认既往乙肝病史,未进行过乙肝疫苗预防接种,用药 2~8 周出现重度肝损害,其中 2 例发展为重症肝炎肝衰竭。4 例病人均排除了甲、戊、丙型肝炎感染,排除了脂肪肝及自身免疫性肝炎。肝脏是药物代谢的主要器官,大多数药物均要经过肝内

氧化、还原、水解、羧化、脱硫基或脱羧基化学反应后排出体外过程。药物损伤肝脏的机制包括:药物对肝脏的毒性损害,机体对药物的特异质反应和药物干扰肝脏的血流 3 方面。根据发病机制不同,临床上把药物性肝损害分为中毒性肝损害和变态反应性肝损害。前者与剂量有关,后者与患者的特异质有关。Friedenberg 等^[1]研究发现性别和年龄影响药物性肝损害的发生,药物性肝损害较多见于女性。我们已经知道,药物性肝损害多为一过性^[2],经保肝治疗多可恢复。有肝脏疾患患者,肝损害发生率明显增高。其中 HbsAg 阳性者在抗结核治疗过程中肝损害发生率约为 50%^[3]。临床已经相当重视,而 HbsAg 阴性、HBsAb 阳性、HBcAb 阳性、HBcAb 阳性者。临床关注很少。乙肝 3 个抗体阳性提示既往感染乙肝病毒,目前处于恢复期。其中一部分是乙肝病毒自然清除,HbsAg 阴转。一部分为活动较急而明显者感染趋向恢复。不管哪种情况都是机体的免疫清除反应,肝细胞在一定程度上受损。另一方面,虽然 HbsAg 阴性,但 HBV-DNA 检测仍有一部分阳性,肝穿活检仍可发现乙肝病毒活动。文章中例 2 就属于这种情况。文献报道^[4]:在初次就诊 HbsAg 阳性者,长期随访中转阴,或有 HBsAb 血清转换的乙肝病毒携带者,可能意外的发现了肝硬化。故这一部分人群若应用损肝药物,就会因为忽略乙肝病毒而造成严重肝损害。因此,临床对这一部分人群也应该像对待 HbsAg 阳性病人一样选择适合的抗结核方案。并同时应用保肝药物。才能避免药物导致严重肝损害而影响抗结核方案的顺利进行。

3 参考文献

- [1] friedenberg F, Jensen g, Gujral N, braitman LE, Levine GM. Serum Albumin Is Predictive of 30 Day Survival After Percutaneous Endoscopic Gastrostomy[J]. J DEN, 1997, 21: 53- 54.
- [2] 张敦荣,庄玉辉,锐甫.现代结核病学[M].北京:人民军医出版社,2000: 482.
- [3] 谢惠安,阳国太,林善梓,王锡甫,肖成志.现代结核病学[M].北京:人民卫生出版社,2000: 552.
- [4] 骆抗先.乙型肝炎—基础和临床[M].北京:人民卫生出版社,1996: 243.

(收稿日期:2010- 08- 30)

(本文编辑:范永德)