

• 经验介绍 •

HBsAg、HBeAg、HBcAb 阳性初治肺结核患者的抗结核化疗经验

何丙生 代秀萍 李双初 陈晖 郭玉霞 胡秀琼 玉海花 叶龙玲

(湖北省孝感市结核病防治所 孝感 432000)

HBsAg、HBeAg、HBcAb 阳性的肺结核患者用含 HR(L)(H:异烟肼,R:利福平,L:利福喷丁)方案化疗,不仅药物性肝损害发生率高,而且严重的可直接导致患者死亡^[1]。2004 年 1 月—2009 年 6 月我们尝试用 2SDElfx/10DElfx 方案(S:链霉素,D:力克菲蒺,E:乙胺丁醇,Lfx:左氧氟沙星,)治疗管理了 112 例 HBsAg、HBeAg、HBcAb 阳性的初治肺结核患者,取得了较好效果。现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 2004 年 1 月—2009 年 6 月我所诊断的 112 例 HBsAg、HBeAg、HBcAb 阳性初治肺结核患者,化疗前无恶心、呕吐、腹胀、肝区不适、头晕等肝损害症状且肝功能正常。其中,痰涂片抗酸杆菌阳性 33 例,痰涂片抗酸杆菌阴性 79 例,无对 Lfx、E、D、Am(阿米卡星)过敏和基础性肾脏疾病者;男 87 例,女 25 例;年龄最大的 70 岁,最小的 18 岁,平均 40.8 岁。

1.2 实施方法

1.2.1 化疗方案 参考《内科学》(第 6 版)中方案^[2],为进一步减轻药物性肝损害并加强抗结核作用,我们将 2SHE/10HE 方案改进成为 2SDElfx/10DElfx,治疗 112 例 HBsAg、HBeAg、HBcAb 阳性初治肺结核患者。

1.2.2 疗前宣教 化疗前向患者讲明配合医务人员治疗管理以及规律全程用药的重要性和必要性。

1.2.3 药物用法 Lfx、E、D 均为口服,S 为肌肉注射。S 皮试阳性者以 Am 替代。Am 为肌肉注射或加入 0.9% 盐水 250 ml 中静脉滴注。不同年龄体质量组药物的使用剂量见表 1。用 Am 者每 10 d 查 1 次尿常规,每月查 1 次肾功能。用 S 或 Am 期间常规询问患者是否出现耳鸣、耳闭和平衡功能减退症状。

1.2.4 常规护肝 化疗同时予以护肝片 4 片,3 次/d,口服。

1.2.5 抗结核药物性肝损害诊断和分型 化疗前无肝损害症状,且实验室检查肝功能正常,抗结核治

疗过程中出现肝功能异常,为抗结核药物性肝损害。按严重程度分为轻度、中度、重度三型^[3]:(1)轻度:ALT≤正常值 3 倍,或者胆红素≤正常值 2 倍;(2)中度:ALT 为正常值的 3~10 倍,或者胆红素为正常值的 2~5 倍;(3)重度:ALT 大于正常值 10 倍,或者胆红素大于正常值 5 倍。

1.2.6 肝功能观察与肝损害处理 (1)化疗过程中若出现肝损害症状,随时复查肝功能;(2)若无肝损害症状,在开始化疗后的第 10 d 复查 1 次肝功能,以后在化疗的每月末复查 1 次肝功能;(3)对 50 U/L≤ALT≤80 U/L 者,若不伴有胆红素增高且无肝损害症状,暂时只停 E 继续化疗,加用水飞蓟葡甲胺片加强护肝,每周复查 1 次肝功能,并密切观察患者反应;若伴有胆红素增高或出现肝损害症状,则暂停化疗,行护肝治疗,每周复查 1 次肝功能;(4)对 ALT>80 U/L 者,暂停化疗,行护肝治疗,每周复查 1 次肝功能。

1.2.7 肝损害恢复后的化疗 轻、中度肝损害者,再次试用原方案,若再次发生肝损害,则去除 E;重度肝损害者,直接去除 E。若在强化期去掉 E,则视结核病情适当延长 S 使用时间,巩固期疗程不变;若在巩固期去除 E,则视结核病情适当延长 DLfx 化疗时间。总疗程不超过 1.5 年。

1.2.8 痰菌和 X 线胸片复查 治疗第 2、9、12 个月末复查痰涂片 1 次,每次 2 个痰标本。2 个月末痰涂片抗酸杆菌阳性者延长 1 个月 S 注射期,并于 3 个月末复查痰涂片 1 次。疗程前 6 个月每月末复查 1 次 X 线胸片,后期至少每 2 个月复查 1 次 X 线胸片。

1.2.9 患者管理 (1)对患者实施全程督导管理,按照 200 元/例标准落实督导管理费;(2)结防所门诊医生留有每个患者联系电话和住址,每个患者均留有门诊医生手机号码,以便随时联系;(3)结防所门诊成立病人管理科,指派专人每天以就诊结核病患者病历档案为依据将患者就诊情况和下次应复诊日期录入电脑,并每天在电脑上浏览患者复查、取药

表 1 不同年龄体质量组抗结核药物的使用剂量^a(g)

年龄组	体质量≥60 kg	60 kg>体质量≥50 kg	体质量<50 kg
60 岁>年龄≥	S 0.75 qd、Lfx 0.6 qd	S 0.75 qd、Lfx 0.6 qd	S 0.75 qd、Lfx 0.6 qd
18 岁	E 0.75 qd、D 0.5 bid、Am 0.4 qd	E 0.75 qd、D 0.3 tid Am 0.4 qd	E 0.75 qd、D 0.4 bid、Am 0.4 qd
70 岁≥年龄≥	S 0.75 qod、Lfx 0.6 qd	S 0.75 qod、Lfx 0.5 qd	S 0.75 qod、Lfx 0.4 qd
60 岁	E 0.75 qd、D 0.3 tid、Am 0.4 qod	E 0.75 qd、D 0.4 bid、Am 0.4 qod	E 0.75 qd、D 0.35 bid、Am 0.4 qod

a)qd=1 次/d;bid=2 次/d;qod=隔日 1 次;tid=3 次/d

表 2 肺结核转归情况

痰菌涂片分类	例数	完成疗程 (%)	疗程末 X 线胸片病灶		疗程末痰涂片抗酸杆菌		疗程末肺结核临床症状	
			好转到稳定 (%)	不变或增多 (%)	阴性 (%)	阳性 (%)	无 (%)	有 (%)
阳性	33	32(97.0)	31(93.9)	1(3.0)	31(93.9)	1(3.0)	31(93.9)	1(3.0)
阴性	79	77(97.5)	77(97.5)	0(0)	77(97.5)	0(0)	77(97.5)	0(0)
合计	112	109(97.3)	108(96.4)	1(0.9)	108(96.4)	1(0.9)	108(96.4)	1(0.9)

情况;(4)发现没有按医嘱复查、取药的患者,及时以电话与患者联系,同时电话告知乡(镇)和村督导医生,要求对其加强管理;(5)对电话访问仍未复诊的患者,3 d 内家访。

2 结果

2.1 药物性肝损害发生率 112 例患者全疗程中发生肝损害 26 例,药物性肝损害发生率为 23.2%,其中,轻度肝损害发生率为 19.6%,中度肝损害发生率为 3.6%,重度肝损害发生率为 0。26 例均为 ALT 单项增高,无胆红素增高者;ALT 最高的为 387 U/L,肝损害发生最早的在化疗第 10 天,最晚的在化疗 3 个月末。

2.2 其他影响肝损害的因素 26 例肝损害患者中,1 例是加用别嘌醇后诱发肝损害,2 例是加用补金片后诱发肝损害,1 例是饮用啤酒后诱发肝损害,2 例是过度劳累后诱发肝损害,1 例因肝损害加用硫普罗宁发生过敏反应加重肝损害。

2.3 不同年龄和体质量组药物性肝损害发生率 年龄≤55 岁组肝损害发生率为 17.5%,年龄>55 岁组肝损害发生率为 37.5%, $\chi^2=5.13,P<0.05$,2 者差异有统计学意义。体质量<50 kg 组肝损害发生率为 26.7%,体质量≥50 kg 组肝损害发生率为 22.0%, $\chi^2=0.27,P>0.05$,2 者差异无统计学意义。

2.4 药物性肝损害的治疗 以 2SDELfx/10DELfx 方案化疗出现肝损害患者均以门诊护肝治疗为主,主要用药:

(1)轻度肝损害暂停化疗者 甘利欣 30 ml 加入 0.9%盐水 250 ml 中;ATP 40 mg、肌苷 0.6 g、维生素 C 3.0 g、维生素 B6 100 mg 加入 0.9%盐水 250 ml 中。均 1 次/d 静脉滴注。

(2)中度肝损害者 还原型谷胱甘肽 1.8 g 加入 0.9%盐水 250 ml 中;ATP 40 mg、肌苷 0.6 g、维生素 C 3.0 g、维生素 B6 100 mg 加入 0.9%盐水 250 ml 中。均 1 次/d 静脉滴注。

2.5 药物性肝损害的转归 以第 1 次发生肝损害暂停化疗并行护肝治疗者统计,肝损害恢复时间平均为 1.8 周,最长的为 3 周。无因肝损害死亡或转院病例。

2.6 肝损害恢复后的化疗 26 例肝损害患者肝功能恢复后再次试用该方案,15 例肝功能正常,占 57.7%;用该方案反复肝损害,去 E 后(SDLfx 组合)肝功能正常 7 例,占 26.9%;只去 E(SDLfx 组合)反复肝损害,但只去 D(SELfx 组合)肝功能正常 1 例,占 3.8%,该患者为痰涂片抗酸杆菌阳性且化疗失败,提示 SELfx 组合对痰涂片抗酸杆菌阳性病例疗效不可靠;只去 E(SDLfx 组合)反复肝损害,只去 D(SELfx 组合)也反复肝损害 3 例,未完成化疗,占 11.5%。

2.7 肺结核转归 痰涂片抗酸杆菌阳性 33 例,完成疗程 32 例,1 例因反复肝损害未完成化疗,占 3.0%;1 例完成化疗但化疗失败,占 3.0%。痰涂片抗酸杆菌阴性 79 例,77 例完成疗程,2 例因反复肝损害未完成化疗,占 2.5%(表 2)。

3 讨论

王庆枫等^[4]报告,以 ALT 和/或 TBIL≥2 倍正常值上限为诊断药物性肝损害标准,HBsAg、HBeAg、HBcAb 阳性初治肺结核用含 HR(L)方案在住院治疗的 2 个月强化期中,肝损害发生率为 46.9%,其中,中、重度肝损害占 80.0%。含 HR(L)方案治疗 HBsAg、HBeAg、HBcAb 3 项阳性初治肺结核患者不仅因为肝损害发生率高、程度重、肝

功能恢复所需时间长而影响肺结核的化疗,而且给肝损害患者带来经济上、心理上的严重负担,导致部分患者不能完成疗程。

我们用 2SDElfx/10DElfx 方案治疗 112 例 HBsAg、HBeAg、HBcAb 3 项阳性初治肺结核患者,取得了较好的效果:(1)全疗程肝损害发生率为 23.2%,其中,轻度肝损害发生率为 19.6%,中度肝损害发生率为 3.6%,重度肝损害发生率为 0;痰涂片抗酸杆菌阳性病例病灶稳定率为 93.9%,痰涂片抗酸杆菌阴性病例治愈率为 97.5%。表明 2SDElfx/10DElfx 方案治疗 HBsAg、HBeAg、HBcAb 3 项阳性初治肺结核安全性高,疗效可靠。

用 2SDElfx/10DElfx 方案治疗活动性乙肝肺结核发生肝损害需要减药时,首先考虑减 E 而不是 D。原因是:(1)D 抗结核作用强大,为该方案的核心药物。D 为杀菌药,由 H 与 PAS(对氨基水杨酸)化合而成,口服后在体内分解为 H 和 PAS,由于 PAS 阻滞了 H 的体内乙酰化过程,从而使 H 的抗结核效果是等剂量的 5 倍^[5]。去掉 E 后,SDLfx 组合通过延长疗程亦可保证化疗效果。E 为抑菌药,如去掉 D,SELfx 组合不能保证化疗效果。本组病例中,以 SELfx 组合化疗的 1 例痰涂片抗酸杆菌阳性患者化疗失败。(2)文献记述 E 可引起肝功能异常^[6],且本研究显示 D 和 E 肝损害区别不大。在用 2SDElfx/10DElfx 方案发生肝损害的 26 例患者中,去 E(SDLfx 组合)肝损害率为 15.4%(4/26),去 D(SELfx 组合)肝损害率至少为 11.5%(3/26)。

为了提高活动性乙肝肺结核患者化疗的安全性,(1)要求患者化疗过程中若出现肝损害症状,随时复查肝功能;(2)若无肝损害症状,在开始化疗后的第 10 d 复查 1 次肝功能,以后在化疗的每月末复查 1 次肝功能;(3)对 50 U/L $\leq$ ALT $\leq$ 80 U/L 者,若伴有胆红素增高或有肝损害症状,暂停化疗,行保肝治疗,每周复查 1 次肝功能;若不伴有胆红素增高且无肝损害症状,暂时只停 E 继续化疗,同时加强保肝,每周复查 1 次肝功能,并密切观察患者反应,若肝功能恢复正常则加用 E;(4)对 ALT $>$ 80 U/L 者,暂停化疗,行保肝治疗,每周复查 1 次肝功能;(5)轻度肝损害暂停化疗的患者,通过保肝治疗肝功能恢复后再次化疗时,可再次直接使用 SDElfx 组合,化疗 10 d 复查肝功能,若肝功能正常以后每月复查 1 次肝功能;(6)中度肝损害患者,通过保肝治疗肝功能恢复后再次化疗时,先使用 SDLfx 组合,化疗 7~10 d 复查肝功能正常再加用 E;(7)重度肝损害患者,通过保肝治疗肝功能恢复后再次化疗时,可试用 SDLfx 组合,化疗 7~10 d 复查肝功能,肝功

能正常也不再加用 E,以后每月复查 1 次肝功能;(8)加 E 后若出现肝损害症状随时复查肝功能;(9)加 E 后若未出现肝损害症状则在第 10 d 复查肝功能,若肝功能正常,以后每月复查 1 次肝功能;(10)加用 E 反复出现肝损害时,则考虑去掉 E,只用 SDLfx 组合化疗,并通过延长 S 使用时间和总疗程来保证化疗效果。

尽管相对于含 HR(L)方案而言,2SDElfx/10DElfx 方案对活动性乙肝初治肺结核患者肝损害较小,治疗安全性较高,但为尽量避免诱发或加重肝损害,治疗时仍需注意 4 点:(1)患者应充分休息;(2)患者应避免饮酒;(3)应少用或不用如补金片、别嘌醇等药物,尽量减轻肝脏负担;(4)硫普罗宁有过敏现象^[7],若患者以前未曾用过,则最好不用。建议护肝时选用能量合剂、甘利欣、还原型谷胱甘肽、护肝片、水飞蓟宾葡甲胺、肌苷、葡醛内酯较为稳妥。

$>$ 55 岁年龄组药物性肝损害发生率为 37.5%, $\leq$ 55 岁年龄组药物性肝损害发生率为 17.5%, $\chi^2=5.13, P<0.05$,2 者差异有统计学意义。提示用 2SDElfx/10DElfx 方案化疗时,对高年龄组的活动性乙肝患者应密切监测肝功能变化。

因为 2SDElfx/10DElfx 方案较常用的 2HRZE/4HR 方案疗程延长了 1 倍,增加了患者管理的工作量,且方案中含有 Lfx、PAS 甚至 Am(S 皮试阳性者用 Am 替代)三种用于治疗耐多药结核病的药物,故治疗过程中要重视对患者的管理,否则,不但影响化疗效果,而且可能产生广泛耐药结核病。

4 参考文献

[1] 韩素霖,蔡斌.抗结核药物对乙肝病毒标志物阳性者肝功能的影响[J].中国防痨杂志,1994,16(2):63-64.
[2] 叶任高,陆再英.内科学,第 6 版[M].北京:人民卫生出版社,2006:54-55.
[3] 李双初,何丙生,代秀萍,郭玉霞,池晓霞,李平,涂艳丽,胡毅萍,汪子英,李念章,魏先军.2H₃R₃E₃Z₃/4H₃R₃方案引起的药物性肝炎及其对抗结核效果的影响[J].中国防痨杂志,2008,30(1):13-13.
[4] 王庆枫,宋艳华,高孟秋,李华,刘荣梅,陈红梅.368 例肺结核患者抗结核药物所致肝功能损害的临床分析[J].中国防痨杂志,2007,29(3):252-255.
[5] 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,2000:531-532.
[6] 王陇德.结核病防治[M].北京:中国协和医科大学出版社,2004:211-213.
[7] 屠德华,万利亚.现代结核病控制理论与实践[M].北京:现代教育出版社,2009:145-145.