

抗结核药物致乙型肝炎病毒感染者肝损伤机制及其中西医结合干预治疗

张霞^{1,2}, 李儒贵¹, 谭华炳¹ (1.湖北医药学院附属人民医院 感染性疾病科, 湖北医药学院肝病研究室, 442000 十堰市; 2.湖北省房县人民医院内科, 442000 十堰市)

2006年全国乙型肝炎流行病学调查结果表明,我国1~59岁人群HBsAg携带率为7.18%^[1]。说明虽然经过多年的乙肝疫苗免费接种计划的实施,我国仍是慢性乙型肝炎高发地区。慢性乙型肝炎的发生涉及到病毒感染、免疫功能紊乱等多种机制。

我国结核病年发病人数约130万,位居全球第二位,是22个结核病高负担国家之一,且结核病发病率不断上升,严重危害人民健康,已成为重大的公共问题和社会问题^[2]。抗结核药物所致肝损伤(anti-TB drug-induced hepatotoxicity, ATDH)是结核病治疗过程中倍受关注的问题。ATDH风险不仅未得到有效控制,且呈日益加重的趋势^[3]。ATDH的致病机制可能源自药物或其代谢产物的作用,也可能源自免疫介导的药物应答反应等^[4]。鉴于以上情况,不难理解肺结核并发慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染较为常见^[5,6]。结核患者HBV感染率为13.7%,以青壮年为主,感染模式以HBsAg、HBeAb、HBcAb阳性为主^[7,8]。笔者在临床中诊治的结核发生肝功能损害的患者均为HBsAg、HBeAg、HBcAb阳性,可能与不同地区感染途径有关。研究ATDH与HBV感染的关系,基因的多态性致肝损伤的易感性,以及中西医干预方法是当前感染性疾病学界研究的热点之一。近年来,国内外学术界在此领域的研究取得了一定进展,现综述如下。

1 抗结核药物性肝损伤易感基因及乙型肝炎病毒感染加大ATDH发生的风险

N-乙酰基转移酶(NAT)是最早被认识的ATDH相关代谢酶,并被认定为异烟肼灭活的遗传性决定因素。国内外已有研究证实,N-乙酰基转移酶2(N-acetyltransferase 2, NAT2)在ATDH发生中起到重要作用。Possuelo等^[9]对254例服用异烟肼、利福平和吡嗪酰胺治疗的巴西结核病患者进行了前瞻性队列研究,认为NAT2基因型与ATDH的发生有关。Huang等^[10]对224例接受抗结核药物治疗的结核病患者

者研究发现,ATDH的发生率为14.7%,其中重度肝损伤的发生率为6.3%。Bose等^[11]对印度218例结核病患者(肝损伤患者41例)进行研究,结果显示NAT2*5/*7和NAT2*6/*7基因型在ATDH患者中的频率远高于非肝损伤患者(19.51% vs 6.78%及19.51% vs 5.08%)。王金河等^[12]对32例ATDH患者及35例无肝损伤患者的NAT2基因多态性进行分析,其结果也证实NAT2基因型与异烟肼和利福平所致肝损伤高度相关,其中857位密码子点突变可能是结核患者发生肝毒性的易感基因型之一。国内外研究均证实NAT2与ATDH密切相关,对高危患者进行基因学检测,避免危险因素重叠,对预防ATDH具有重要意义。

乙型肝炎病毒标志物(HBV-M)阳性的结核患者在抗结核治疗过程中更易发生肝脏损害^[13-15],女性是ATDH的易患因素^[16],并发HBV感染的结核病患者ATDH发生率高于未并发HBV感染的患者;HBV感染程度越严重,肝损伤发生率越高,且发生时间提早,损害程度严重,停药率高^[17]。对于女性、高HBV载量、有肝功能异常史者,抗结核治疗时要严密观察,预防性治疗,防止抗结核药物性肝损伤(anti-tuberculosis drug-induced liver injury, ATDILI)发生。

2 抗结核药物致乙型肝炎病毒感染者肝损伤的表现形式及治疗

异烟肼、利福平和吡嗪酰胺是结核病治疗最常用的药物,但三者都易引起ATDH,特别是联合应用时增加肝损伤的发生率和严重程度。联合应用抗结核药物导致的ATDH居于药物性肝损伤(drug induced liver injury, DILI)的首位^[18,19]。一些环境危险因素(如年龄、性别、肝脏疾病、营养状态、酒精摄入量、乙型肝炎、丙型肝炎或HIV感染等)与ATDH易感性有关^[20]。抗结核药物导致结核合并HBV感染者ATDH的表现多样,可以有药物性肝炎、亚急性肝衰竭、急性肝衰竭等表现形式。从HBV感染的角度,结核合并HBV感染者可以分为以下几种情况:既往有慢性肝病病史的结核患者、携带HBV的结核患者,治疗方法也不尽相同。

2.1 慢性乙型肝炎合并结核的治疗 鉴于抗结核药物的高致ATDH发生率,对于合并慢性乙型肝炎的结核患者进行抗病毒及护肝治疗不难理解。张锡林等^[6]对结核并发慢性乙型肝炎患者在抗结核治疗的基础上加用拉米夫定患者疗效好,肝功能损害的发生率低,患者易耐受,有较好的安全性。王平等^[21]、黄正辉等^[22]、李多云等^[23]发现抗病毒治疗不但疗效好,肝功能损害的发生率低,而且可以显著降低抗结核药物停药发生率。

2.2 乙型肝炎病毒携带者的抗结核治疗 单纯HBV携带者只需医学观察,不需要抗病毒治疗。HBV携带者发生结核后是否需要抗病毒治疗?答案是肯定的。《中国乙型肝炎防治指南(2010年版)》^[1]指出,对于因其他疾病而接受化疗、免疫抑制剂治疗的患者,应常规筛查HBsAg;若HBsAg为阳性,即使HBV DNA阴性和ALT正常,也应在治疗前1周开始服用拉米夫定或其他核苷(酸)类药物。高HBV载量的结核患者抗结核治疗时更易发生ATDH,规范抗病毒治疗的基础上进行抗结核治疗已经成为共识。何刚等^[24]发现HBV携带合并肺结核患者使用替比夫定抗病毒治疗可以有效抑制患者体内HBV的复制,预防ATDH,并可支持化疗顺利进行。钟红剑等^[25]应用拉米夫定也得到相似的结果。拉米夫定、替比夫定均为快速抑制病毒药物。据此推测使用恩替卡韦预防高HBV载量的结核患者发生ATDILI也可能有效。

2.3 抗结核药物导致乙型肝炎病毒感染者发生肝衰竭的中西医结合防治 由于存在肝损伤易感基因,加上存在HBV感染,抗结核药物导致的HBV携带者发生肝功能衰竭成为肝功能衰竭重要原因,特别是在异烟肼、利福平、吡嗪酰胺联用时更加常见。根据既往有无慢性肝炎病史,抗结核药物导致的HBV感染者肝功能衰竭可以分为急性肝功能衰竭、亚急性肝功能衰竭、慢加急性肝功能衰竭3种。抗结核药是药物性肝功能衰竭的主要原因,其治愈好转率低,预后不良,用药过程中应予以严密监测^[26]。抗结核药物诱发的超急性肝功能衰竭和急性肝功能衰竭可能与遗传多态性及机体较强免疫状态相关,亚急性肝功能衰竭则可能与老年人药物在肝脏代谢能力的改变相关;激素有增加HBV复制的可能性,与肝功能衰竭的预后相关^[27]。在肺结核并发慢性乙型肝炎患者中,药物治疗导致肝损伤后,肝细胞被大量破坏,继而出现HBV释放入血,激活了人体针对HBV的特异性细胞免疫反应。有报道HBV DNA阳性患者,100%发生了ATDILI,拉米夫定可以减少肺结核并发慢性乙型肝炎患者ATDILI的发生几率和程度^[21]。笔者在临床治疗抗结核药物所致肝功能衰竭时使用恩替卡韦抗病毒治疗,主要鉴于恩替卡韦具有高病毒抑制、高基因屏障,为后续治疗打下良好基础。鉴于抗结核药物导致的肝功能衰竭存在结合基础疾病,用于治疗药物性肝衰竭的激素应用受到限制,笔

者使用中药肝康II号联合人工肝、促肝细胞生长素治疗6例抗结核药物导致的肝功能衰竭全部抢救成功。

3 抗结核药物致乙型肝炎病毒感染者发生DILI的预防

从已有报道可以看出,HBV DNA阳性患者发生ATDILI的几率较高,在抗结核治疗前做好预防工作极为关键,一是及时发现慢性乙型肝炎患者,在抗结核治疗前给予系统的肝功能评估和规范的抗病毒、护肝、抗纤维化治疗,避免使用肝损伤发生率高的异烟肼、利福平和吡嗪酰胺联合抗结核治疗。二是筛查出HBV携带者,给予抗病毒治疗;对女性、高龄、易感基因阳性患者预防性给予护肝处理,通过系统的前瞻性干预措施,避免使用肝损伤发生率高的异烟肼、利福平和吡嗪酰胺联合抗结核治疗。有效预防抗结核药物致乙型肝炎病毒感染者发生ATDILI。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)[J].临床肝胆病杂志,2011,27:1-16.
- [2] Anderson P. TB Vaccines: progress and problems[J]. Trends Immunol,2001,22:60-168.
- [3] Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, et al. Tuberculosis[J]. Lancet, 2003,362:887-899.
- [4] 冯婉玉. 解读美国胸腔协会对抗结核治疗产生肝毒性的最新指南[J]. 国外医药抗生素分册,2007,28:89-92.
- [5] 于晓燕, 龚君佐. 左氧氟沙星治疗慢性乙型肝炎合并肺结核患者疗效观察[J]. 西部医学,2011,23:2166-2167.
- [6] 张锡林, 黄丹, 吴燕延, 等. 不同方案治疗合并慢性乙型肝炎肺结核患者的临床研究[J]. 中华防痨杂志,2011,33:578-582.
- [7] 刘丰平. 结核患者乙肝病毒感染分析[J]. 实用预防医学杂志, 2011,18:1663-1664.
- [8] Sharma SK. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity[J]. Infect Genet Evol,2004,4:167-170.
- [9] Possuelo LG, Castelan JA, de Brito TC, et al. Association of slow N-acetyltransferase 2 profile and anti-TB drug-induced hepatotoxicity in patients from Southern Brazil[J]. Eur J Clin Pharmacol,2008,64:673-681.
- [10] Huang YS, Chen HD, Su WJ. et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis[J]. Hepatology,2002,35:883-889.
- [11] Bose PD, Sarma MP, Medhi S, et al. Role of polymorphic N-acetyltransferase 2 and cytochrome P4502E1 gene in antituberculosis treatment-induced hepatitis[J]. J Gastroenterol Hepatol,2011,26:312-318.
- [12] 王金河, 刘金伟, 吴雪琼, 等. 异烟肼、利福平治疗肺结核致肝毒性易感基因的研究[J]. 军医进修学院学报,2004,25:239-240.
- [13] 马秀玲. 肺结核强化治疗对乙肝病毒携带者肝功能的影响[J]. 中国基层医药,2005,11:448-449.
- [14] 朱育银, 郑春玉, 叶春娟, 等. 短程化疗中乙肝病毒标志物阳性对肝功能影响及处理[J]. 中国防痨杂志,2004,26:50-52.
- [15] 张培元. 应重视肝脏疾患时抗结核药物肝损害[J]. 中华结核和呼吸杂志,1998,21:643-644.
- [16] 何纲, 丁佩佩. 抗结核治疗中乙肝携带者HBVDNA滴度与肝损害的关系[J]. 中国医师杂志,2008,10:1124-1125.

- [17] 安慧茹. 抗结核药物性肝损害的临床特点及其与药物代谢酶基因多态性关系的研究[D]. 北京: 北京市结核病胸部肿瘤研究所博士学位论文, 2010.
- [18] 张静. 合并HBV感染的结核病患者抗结核药物肝损害的调查研究[D]. 南宁: 广西医科大学硕士论文, 2007.
- [19] 王继美, 张松贞. 2942例药物性肝损害文献分析[J]. 药物流行病学杂志, 2009, 18: 101-104.
- [20] 岳晓红, 黄荆南, 杜书章, 等. 3246例药物性肝损害回顾分析及经济学评价[J]. 中国现代药物应用杂志, 2012, 6: 80-82.
- [21] 王平, 刘国辉, 纪燕华, 等. 肺结核合并乙肝患者抗结核治疗联合拉米夫定减少药物性肝损伤的临床观察[J]. 中西医结合消化杂志, 2009, 17: 187-188, 190.
- [22] 黄正辉, 阮连国. 抗病毒治疗对乙肝患者抗结核药物肝损伤的作用观察[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16: 1896-1898.
- [23] 李多云, 刘黎, 周健, 等. 拉米夫定对乙肝合并肺结核病患者抗结核的临床观察[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16: 555-556.
- [24] 何纲, 丁佩佩, 甄沛林, 等. 替比夫定抗乙肝病毒治疗对乙肝携带者抗结核治疗肝损害的预防作用[J]. 热带医学杂志, 2012, 12: 318-320.
- [25] 钟红剑, 刘腊香, 陈文胜, 等. 拉米夫定对HBV DNA阳性肺结核患者肝功能干预的作用[J]. 热带医学杂志, 2011, 11: 477-478.
- [26] 王丽君. 61例药物性肝衰竭临床资料分析[J]. 中国医药导刊杂志, 2012, 14: 1068-1069, 1071.
- [27] 戴炜, 禹弘, 王东, 等. 抗结核药物相关性肝功能衰竭临床特征[J]. 肝脏杂志, 2012, 17: 389-390.

收稿日期: 2012-12-08

· 消息 ·

《中国肝脏病杂志(电子版)》征稿启事

《中国肝脏病杂志(电子版)》为卫生部主管、人民卫生出版社主办、首都医科大学附属北京地坛医院承办的肝脏病学专业学术电子期刊, 是一本在载体形式上与纸媒体相互补充的多媒体光盘期刊(CD-ROM)。本刊以电子期刊特有的表现形式, 运用影视语言和多媒体技术登载有关肝脏病的专业论著、专家讲坛、临床病理讨论及学术会议等, 图文声像并茂, 是广大肝脏病工作者了解当前学科前沿、掌握最新技术的有效工具。本刊内容主要包括各种肝脏病的病原学、流行病学、免疫学、临床诊断及预防的实践经验和研究成果, 以及本领域新技术、新方法的重要进展。本刊常设的主要栏目有述评、专家讲座、论著、指南、继续医学教育、经验交流、短篇报道、综述、临床病理讨论、设备技术介绍、国内外学术动态等。

本刊特色栏目:

(1)继续医学教育(视频);

(2)临床病理讨论(病例分析、典型图像分析、专家点评)。

本刊的办刊宗旨是:

贯彻党和国家的卫生工作方针政策, 贯彻理论与实践、普及与提高相结合的办刊方针, 紧跟国际医学发展趋势, 及时反映我国肝脏病临床和科研工作的重大进展, 促进国内外肝脏病学学术交流。

本杂志为季刊, 16开, 64页, 逢季末月20日出版。每期定价20元, 全年定价80元。本刊已被收录为“中国科技论文统计源期刊”(中国科技核心期刊)。

通讯地址: 北京市朝阳区京顺东街8号《中国肝脏病杂志(电子版)》编辑部

邮编: 100015

电话: 010-84322058

传真: 010-84322059

网址: www.j-ditan.com

Email: editordt@163.com