

## 恩替卡韦减轻肺结核合并乙型肝炎患者 抗结核药肝损害的临床观察

洪友志 郑瑞丹 黄记水 郑佩星 陈建能 江涛源 卢燕辉

**【摘要】** 目的 探讨恩替卡韦对减轻肺结核合并乙型肝炎患者抗结核药肝损害的作用。方法 提前干预及与抗结核药物同步治疗及单纯抗结核药物治疗3组对比观察。结果 3组患者中, 提前干预组发生肝损害发生率为10.7% (3/28), 同步治疗组发生率为18.2% (6/33), 单纯抗结核组发生率为51.4% (18/35), 3组间差异具有统计学意义 ( $\chi^2 = 15.215, P < 0.01$ )。3组患者两两比较发现, 提前干预组和同步治疗组肝损害发生率均明显低于单纯抗结核组 ( $\chi^2 = 11.604, P < 0.01$ ;  $\chi^2 = 8.221, P < 0.01$ ), 但提前干预组与同步治疗组肝损害发生率差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.000, P > 0.05$ )。单纯抗结核组临床症状及肝损害发生率高, 其肝功能恢复时间长且部分患者无法完成抗结核治疗。结论 提前干预及与抗结核药物同步治疗对比单纯抗结核药物治疗, 提前干预组肝损害发生率, 化疗完成率高, 建议对肺结核患者合并乙型肝炎者提前使用恩替卡韦再进行抗结核治疗。

**【关键词】** 恩替卡韦; 结核, 肺; 肝炎, 乙型; 肝损害; 临床观察

**Clinical observation on entecavir to reduce liver damage of pulmonary tuberculosis patients with hepatitis B after administration of anti-tuberculosis medications** HONG You-zhi\*, ZHENG Rui-dan#, HUANG Ji-shui, ZHENG Pei-xing, CHEN Jian-neng, JIANG Tao-yuan, LU Yan-hui. \*Department of Infection Diseases, Nan-an City Hospital, Nan-an 366300, China; #Department of Infection Diseases, The Affiliated Dongnan Hospital of Xiamen University, Zhangzhou 363000, China  
Corresponding author: LU Yan-hui, Email: zhengruidan@tom.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the treatment outcomes of entecavir reducing liver damage of pulmonary tuberculosis patients with hepatitis B after administration of anti-tuberculosis medications. **Methods** All pulmonary TB patients were randomly divided into three groups. The group received 0.5 mg entecavir before anti-TB treatment (group A). The group received 0.5 mg entecavir together with anti-TB treatment (group B). The group received simple anti-TB treatment (group C), the liver damage of patients in the three groups after treatment were observed. **Results** The group A had 3 cases who had liver damage, the incidence rate was 10.7% (3/28). The group B had 6 cases, the incidence rate was 18.2% (6/33). The group C had 18 cases, the incidence rate was 51.4% (18/35). The difference of the three groups was statistically significant ( $\chi^2 = 15.215, P < 0.01$ ). In Comparison between two groups, the incidence rate of liver damage of the first two groups (the group A and the group B) was significantly lower than that of the group C ( $\chi^2 = 11.604, P < 0.01$ ;  $\chi^2 = 8.221, P < 0.01$ ), but the group A and the group B had no statistical difference ( $\chi^2 = 0.000, P > 0.05$ ) in the incidence rate of liver damage. The patients of the group C had a high incidence rate of clinical symptoms and liver damage and needed a long time to recover liver function, even some patients can not complete the anti-TB treatment. **Conclusions** Entecavir therapy can improve TB treatment success among pulmonary tuberculosis patients with hepatitis B. Therefore we recommend that the pulmonary tuberculosis patients with hepatitis B use entecavir for prophylaxis before receiving anti-TB therapy.

**【Key words】** Entecavir; Tuberculosis, pulmonary; Hepatitis B; Liver damage; Clinical observation

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.05.011

基金项目: 泉州市科技局2012年度第二批指导性科技计划项目编号7-340泉科[2012]189号

作者单位: 366300 南安市, 南安市医院感染科(洪友志、黄记水、郑佩星、江涛源); 厦门大学附属东南医院感染科(郑瑞丹、陈建能、卢燕辉)

通讯作者: 卢燕辉, Email: zhengruidan@tom.com

第一作者: 洪友志、郑瑞丹为共同第一作者

肺结核是严重危害人类健康的传染病之一,是我国重点控制的重大疾病之一,也是全球关注的公共卫生问题和社会问题。我国也是乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染高流行区,一般人群HBsAg阳性率为7.18%<sup>[1]</sup>,在肺结核合并慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)的患者中,服用抗结核药物化疗后,2个月内出现肝损伤的发生率可达40%<sup>[2]</sup>。如何减少肺结核患者的药物性肝损伤是临床医生较为棘手的问题。研究显示核苷类似物可减轻肺结核并CHB患者抗结核药引起的肝损害,本研究拟观察恩替卡韦提前干预或同步治疗是否也可减轻抗结核药引起的肝损害。

## 资料与方法

### 一、临床资料

前瞻性分析2009年1月至2012年12月本院收治CHB合并肺结核患者96例,其中男性61例,女性35例,年龄23~75岁,平均年龄(43.1±4.5)岁。所有治疗方案符合厦门大学附属东南医院临床伦理委员会所制订的伦理学标准并得到该委员会的批准,患者均签署知情同意书。入组患者需符合以下条件:①临床诊断为Ⅲ型肺结核,涂阳,初治,诊断标准符合《肺结核诊断和治疗指南》<sup>[3]</sup>,所有患者均有肺结核临床表现(如发热、盗汗、乏力、咳嗽等);②CHB诊断符合《慢性乙型肝炎防治指南(2010年版)》<sup>[1]</sup>,所有患者HBV DNA ≥ 1 × 10<sup>3</sup>拷贝/ml,HBsAg阳性,HBcAg阳性或阴性;③排除标准:有酗酒史、结核中毒症状严重、肺外结核、肝功能损害严重、肝硬化、合并其他慢性疾病、近3个月内应用损害肝脏的药物。

### 二、方法

将96例患者随机分为提前干预组(28例)、同步治疗组(33例)、单纯抗结核组(35例)。单纯抗结核组方案<sup>[3]</sup>分强化期(异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇,治疗2个月);巩固期(异烟肼、利福平、乙胺丁醇,治疗7个月),疗程为9个月。提前干预组在抗结核治疗前1个月,口服恩替卡韦0.5 mg,每日1次。同步治疗组为抗结核治疗同时给予口服恩替卡韦0.5 mg,每日1次。

### 三、观察指标

96例患者入院后均常规检查肝功能及HBV血清学标志物,每2周评价治疗前后患者临床症状、肝功能及每4周复查HBV DNA,如中途出现肝损害症状、体征则及时查肝功能。对符合研究条件者记录

患者资料,包括姓名、性别、年龄、诊断、用药史(药物种类、剂量、合并用药情况)、肝损害发生和恢复正常时间、症状、体征及实验室检查等。

### 四、统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用SPSS 17.0统计软件,多组均数之间比较采用方差分析,两两比较采用SNK法;计数资料采用 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结果

### 一、肝损害发生率

3组患者中,提前干预组发生肝损害(AST > 100 U/L)发生率为10.7% (3/28),同步治疗组发生率为18.2% (6/33),单纯抗结核组发生率为51.4% (18/35),3组间差异具有统计学意义( $\chi^2 = 15.215, P < 0.01$ )。3组间两两比较,提前干预组和同步治疗组肝损害发生率明显低于单纯抗结核组( $\chi^2 = 11.604, P < 0.01; \chi^2 = 8.221, P < 0.01$ ),但提前干预组和同步治疗组肝损害发生率差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.000, P > 0.05$ )。

提前干预组中出现黄疸1例,发生率3.6% (1/28);同步进行组中3例,发生率9.1% (3/33);单纯抗结核组中8例,发生率22.9% (8/35);3组间比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 5.978, P > 0.05$ )。两两比较发现,提前干预组和同步治疗组黄疸发生率与单纯抗结核组比较差异均无统计学意义( $\chi^2 = 3.281, P > 0.05; \chi^2 = 2.374, P > 0.05$ ),提前干预组和同步治疗组黄疸发生率也无统计学差异( $\chi^2 = 2.741, P > 0.05$ )。

### 二、肝损害出现和恢复正常时间的比较

提前干预组、同步治疗组、单纯抗结核组肝损害的出现时间差异具有统计学意义( $\chi^2 = 10.574, P < 0.01$ )。两两比较发现,提前干预组和同步治疗组肝损害出现时间均明显迟于单纯抗结核组( $\chi^2 = 12.124, P < 0.01; \chi^2 = 14.453, P < 0.01$ ),但提前干预组与同步治疗组肝损害出现时间比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 3.745, P > 0.05$ )。提前干预组、同步治疗组、单纯抗结核组肝损害发生后恢复时间分别为(26.9 ± 31.1) d、(26.5 ± 30.8) d和(57.6 ± 52.4) d,差异具有统计学意义( $\chi^2 = 11.324, P < 0.01$ )。两两比较发现,提前干预组和同步治疗组肝损害发生后恢复时间均明显短于单纯抗结核组( $\chi^2 = 12.114, P < 0.01; \chi^2 = 13.215, P < 0.01$ ),但提前干预组和同步治疗组肝损害

表1 3组患者肝损害发生和恢复正常时间的比较 ( $d, \bar{x} \pm s$ )

组别	例数	肝损害	
		出现时间	恢复时间
提前干预组	3	25.7 ± 23.6	26.9 ± 31.1
同步治疗组	6	25.6 ± 23.7	26.5 ± 30.8
单纯抗痨组	18	22.4 ± 47.6	57.6 ± 52.4

注: 3组肝损害发生时间差异,  $\chi^2=10.574, P<0.01$ ; 3组肝损害恢复时间差异,  $\chi^2=11.324, P<0.01$

发生后恢复时间差异无统计学意义 ( $\chi^2=2.544, P>0.05$ ), 见表1。

三、临床症状发生率(疲乏、恶心、呕吐、厌油等消化道症状)

提前干预组临床症状发生率为17.9% (5/28), 同步治疗组发生率为24.2% (8/33), 单纯抗结核组发生率为45.7% (16/35), 3组间比较差异有统计学意义 ( $\chi^2=6.575, P<0.05$ )。3组患者两两比较, 提前干预组临床症状发生率明显少于单纯抗结核组 ( $\chi^2=5.432, P<0.05$ ), 但提前干预组、单纯抗结核组间与同步治疗组临床症状发生率比较, 差异均无统计学意义 ( $\chi^2=0.368, P<0.05$ ;  $\chi^2=3.429, P<0.05$ )。

#### 四、预后

提前干预组及同步治疗组患者全部完成疗程, 而单纯抗结核组患者有4例因肝功能严重损害无法完成抗结核治疗而转为抗乙型肝炎治疗, 发生率为12%, 患者均未出现死亡。

## 讨 论

近年来, 肺结核在全球呈上升趋势, 世界卫生组织已将结核病作为重点控制的传染病之一, 并宣布全球结核病处于紧急状态<sup>[4]</sup>。我国是HBV感染高流行区, 肺结核患者里有很多合并HBV感染者, 近年来核苷类似物已被国际、国内肝病专家作为抗乙型肝炎病毒药物的重要手段, 列入CHB防治指南。恩替卡韦是近年来在我国上市的新一代核苷类似物, 其起效快、低耐药、低变异率, 已受到国内外临床专家的肯定。一项随机双盲对照临床试验表明, 对于HBeAg阳性CHB患者, 恩替卡韦治疗48周时HBV DNA下降至PCR检测水平以下者为67%、ALT复常者为68%、有肝组织学改善者为72%<sup>[5]</sup>。对于HBeAg阴性患者, 恩替卡韦治疗48周时HBV DNA下降至300拷贝/ml以下者为90%、ALT复常者为78%、有肝组织学改善者为70%<sup>[6]</sup>。异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇的联合应用是目前推荐的有效, 短程的化疗方案, 但这几种常用抗结核药

对肝脏有一定的损害, 尤其是前三者的联用对肝脏的不良反应更大, 由于化疗过程中发生药物性肝损害而导致肺结核患者中断治疗, 化疗失败, 出现严重后果的现象尤为突出, 本研究显示提前干预组、同步治疗组患者肝损害发生率分别为10.7%、18.2%, 而单纯抗结核组肝损害发生率为51.4%, 与文献<sup>[7]</sup>报道类似。从观察结果可见提前干预组, 同步进行组肝损害发生率低, 全部完成疗程, 而单纯抗结核组患者肝损害发生率高, 症状重, 黄疸程度深, 肝功能恢复时间长, 部分患者不能完成化疗目标而放弃治疗。

药物性肝损害是结核病正规化疗过程中最为常见的不良反应, 据文献报道2.5%~34.9%的结核病化疗患者可出现肝损害<sup>[8-9]</sup>。抗结核药物引起肝损害主要由以下方面所致: ①肝细胞毒性作用: 药物或其经代谢产生亲电子基, 自由基或氧基等毒性产物, 干扰或破坏肝细胞正常代谢或正常结构, 导致肝细胞变性或坏死; ②变态反应: 药物或其代谢产物作为半抗原与特异性蛋白结合成为抗原, 通过免疫机制激发免疫反应而造成肝细胞损害。此外, 个体因素在抗结核肝损害中也起了重要的作用, 遗传性特异体质或遗传因子的变异性可使某些人对一些药物的敏感性增加<sup>[10]</sup>。有资料<sup>[11]</sup>表明对伴有黄疸的严重急性肝细胞性药物性肝损害, 其短期内病死率可高达10%。乙型肝炎病毒携带者虽肝功能正常, 但肝组织往往有不同程度的炎症及纤维化, 如合并肺结核需行抗结核药治疗, 则可导致对肝毒性药物的敏感性增加。

我国是结核病的高发区, 同时也是CHB的高发区。因此肺结核患者合并乙型肝炎病毒感染也较为常见。由于肺结核患者体内肝炎病毒的存在, 可能在行抗结核药物治疗前, 肝功能可能就有一定程度的损害, 若不恰当使用抗结核药, 会进一步加重患者的肝功能损害<sup>[12-13]</sup>, 尤其是在强化治疗期开始2~3个月, 用药较多, 3~4种抗结核药物同时联合应用, 更易发生肝脏损害<sup>[14]</sup>。本研究结果表明, 通过恩替卡韦提前干预干扰乙型肝炎病毒复制机制可明显减少肝损害发生率, 减少患者因肝功能严重损害

而使治疗失败; 建议对肺结核患者合并乙型肝炎者提前使用恩替卡韦再进行抗结核治疗, 以提高化疗完成率。

### 参 考 文 献

- 1 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2010年版). 中国肝脏病杂志(电子版),2011,3(1):40-56.
- 2 Pan L, Jia ZS, Chen L, et al. Effect of anti-tuberculosis therapy on liver function of pulmonary tuberculosis patients infected with hepatitis B virus. *World J Gastroenterol*,2005,11(16):2518-2521.
- 3 张培元. 肺结核诊断和治疗指南. *中华结核和呼吸杂志*,2001,24(2):70-74.
- 4 Dooley KE, Obuku EA, Durakovic N, et al. World Health Organization Group 5 Drugs for the Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis: Unclear efficacy or untapped potential? *J Infect Dis*,2012,207(8):1-7.
- 5 Chang TT, Gish RG, de Man R, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*,2006,354(10):1001-1010.
- 6 Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*,2006,354(10):1011-1020.
- 7 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.
- 8 Aga1 S, Bai JR, Pramanik S, et al. Monitoring and management of antituberculosis drug induced hepatotoxicity. *J Gastroenterol Hepatol*,2005,20(11):1745-1752.
- 9 Fernandez VA, Sopefia B, Fernandez VJ, et al. The influence of risk factors on the severity of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Tuberc Lung Dis*,2004,8(12):1499-1505.
- 10 Nanashima K, Mawatari T, Tahara N, et al. Genetic variants in antioxidant pathway: risk factors for hepatotoxicity in tuberculosis patients. *Tuberculosis (Edinb)*,2012,92(3):253-259.
- 11 张惠勇, 陈碧芬, 郑瑞丹, 等. 乙型肝炎病毒携带者的肝组织病理与临床分析. *现代医药卫生*,2011,27(20):3054-3056.
- 12 梁晓峰, 陈园生, 王晓军, 等. 中国3岁以上人群乙型肝炎血清流行病学研究. *中华流行病学杂志*,2005,26(9):655-658.
- 13 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. *中华防痨杂志*,2011,33(9):578-582.
- 14 Kaplowitz N. Drug-induced liver disorders: implications for drug development and regulation. *Drug Safety*,2001,24(8):483-490.

(收稿日期: 2013-07-15)

(本文编辑: 李卓)

洪友志, 郑瑞丹, 黄记水, 等. 恩替卡韦减轻肺结核合并乙型肝炎患者抗结核药肝损害的临床观察[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*, 2013, 7(5): 674-677.

中 华 医 学 会