

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.28.040

拉米夫定辅助治疗肺结核合并乙型肝炎的临床观察

文倩 杨晓筠 仲英娜 热比亚 玛依拉

(新疆维吾尔自治区人民医院医院感染科 新疆乌鲁木齐 830001)

摘要 目的:探讨拉米夫定辅助治疗对肺结核合并乙型肝炎患者的肝功能的影响和安全性。**方法:**选择 2009 年 1 月至 2013 年 6 月在我科门诊就诊或住院的肺结核合并乙型肝炎患者 84 例,随机均分为对照组与观察组,对照组给予常规治疗措施,观察组在上述基础上加用拉米夫定治疗,检测和比较两组患者治疗前和治疗后 6 个月相关临床指标及不良反应的发生情况。**结果:**治疗前,两组患者的总胆红素(TBIL)、丙氨酸转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)和 HBV-DNA 定量结果比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗 6 个月后,观察组以上指标均显著低于对照组,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。两组患者治疗过程中均出现恶心、腹胀、乏力、肝区不适与肝功能损害,观察组以上不良反应的发生率均显著低于对照组,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论:**在肺结核合并乙型肝炎患者的抗结核药物治疗过程中加用拉米夫定不仅可显著抑制患者肝功能的损害,且安全性更高。

关键词:拉米夫定;肺结核;乙型肝炎;肝功能

中图分类号:R521;R969 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)28-5555-03

Clinical Observation on the Lamivudine in the Adjuvant Treatment of Hepatitis B Combined with Pulmonary Tuberculosis

WEN Qian, YANG Xiao-jun, ZHONG Ying-na, RE BIYA, Mayila

(Dept of Infectious Diseases, The People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang, 830001, China)

ABSTRACT Objective: To observe the clinical effect and security of the Lamivudine on the adjuvant treatment of patients with the Hepatitis B and pulmonary Tuberculosis. **Methods:** 84 patients with hepatitis B and pulmonary tuberculosis who were treated in our hospital from January 2010 to June 2013 were selected and randomly divided into the control group and the observation group. Then the clinical indicators were detected and the adverse reactions of patients were compared between two groups. **Results:** There was no significant in the TBIL, ALT, AST, HBV-DNA quantification between the two groups before the treatment($P > 0.05$), the above indicators of observation group were all lower than that of control group with statistically significant differences ($P < 0.05$). The adverse reactions such as the nausea, the bloating, the fatigue, the liver discomfort and liver damage during the treatment in the observation group were all significantly lower than those of the patients in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** It should add the lamivudine in treating the patients with hepatitis B combined with pulmonary tuberculosis, it could not only significantly inhibit the liver function damage, but could also improve the security.

Key words: Lamivudine; Pulmonary tuberculosis; Hepatitis; Liver function

Chinese Library Classification(CLC): R521; R96 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)28-5555-03

前言

目前,我国约有 9300 万人携带乙型肝炎病毒,其中合并结核病的患者在抗结核药物治疗的过程中,约 40%的患者会发生肝功能损伤,部分患者因此中途停止药物治疗,最终导致抗结核治疗的失败^[1-3]。拉米夫定是一种脱氧嘧啶核苷的类似物,具有抑制病毒 DNA 聚合酶与逆转录酶的作用,能够显著抑制乙肝患者体内 HBV 病毒的复制,快速降低患者血清中 HBV-DNA 的含量,发挥阻断肝组织纤维化进程和改善肝组织病例变化的作用^[4]。我们在肺结核合并乙型肝炎患者的抗结核药物治疗的过程中,加用拉米夫定治疗,取得了满意的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2009 年 1 月至 2013 年 6 月在我院接受治疗的肺结核合并乙型肝炎患者 84 例,均符合中华医学会结核病学分会制定的肺结核诊断标准^[5],表现为结核的症状与体征,血清结核抗体检测和(或)PPD 试验阳性,痰涂片找见结核杆菌,胸片、CT 等影像学检查证实;同时,以上患者均符合病毒性肝炎的诊断标准^[6],表现为血 HbsAg 阳性、HbeAg 阳性或阴性、HBcAb 阳性、HBV-DNA 定量检查阳性($> 0.5 \times 10^2$ copies/ml),血 ALT 正常,排除了 HAV、HCV、HIV 等其他传染性疾病感染。以上入选患者就诊时无肺部感染、咯血等并发症,无其他重要脏器的功能异常,无抗病毒药物使用史。

将以上患者随机均分为对照组与观察组,对照组 42 例,给予常规治疗措施,其中男性 30 例,女性 12 例,年龄 37~56 岁,

作者简介:文倩(1970-),女,研究方向:各种肝脏疾病及常见感染性疾病的诊疗,E-mail:wenqian8029@163.com,电话:13659912760
(收稿日期:2014-03-17 接受日期:2014-04-15)

平均年龄(42.5± 6.6)岁;观察组 42 例,在上述基础上加用拉米夫定治疗,其中男性 28 例,女性 14 例,年龄 35~58 岁,平均年龄(44.1± 7.1)岁。两组入选患者在年龄及性别组成、疾病严重程度、就诊时相关检查方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗措施

两组患者均采用 2HRZE/4HR 抗结核方案,即 H-异烟肼/INH(沈阳红旗制药有限公司,每片 100 mg),R-利福平/RFP(辅仁药业集团有限公司,每片 150 mg),Z-吡嗪酰胺/PZA(重庆科瑞制药有限公司,每片 250 mg),E-乙胺丁醇(杭州民生药业有限公司,每片 250 mg),强化期顿服 2 个月,巩固期顿服 4 个月。观察组在上述基础上加用拉米夫定治疗(葛兰素史克制药有限公司,规格每片 100 mg),即在抗结核药物使用前 2 周预防性抗病毒治疗,给予拉米夫定 100 mg/次,1 次/d。治疗期间定期进行肝肾功能及 HBV-DNA 定量检查。

1.3 临床观察内容

记录两组患者就诊时及治疗后相关临床指标,包括总胆红素(TBIL)、丙氨酸转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)和 HBV-DNA 定量检查;记录两组患者治疗期间出现的不良反应情况,包括恶心、腹胀、乏力、肝区不适与肝功能损害。

1.4 统计学分析

记录所得各项临床指标数据采取均数± 方差($\bar{x} \pm s$)表示,不良反应例数数据采取百分率(%)表示,使用 SPSS17.2 软件分别行 t 检验与 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义的标准。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后相关临床指标的比较

治疗前,两组患者的总胆红素(TBIL)、丙氨酸转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)和 HBV-DNA 定量结果比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗 6 个月后,观察组以上指标均显著低于对照组,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后相关临床指标比较($\bar{X} \pm S$)

Table 1 Comparison of the clinical indicators of the patients in the two groups before and after treatment

Clinical indicators	Group	Control group	Observation group	t Value	P Value
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	Before treatment	13.9± 2.6	14.1± 2.8	0.511	$P>0.05$
	After treatment	21.5± 4.2	16.5± 3.1	2.636	$P<0.05$
ALT(U/L)	Before treatment	26.4± 7.2	26.9± 7.5	0.437	$P>0.05$
	After treatment	36.6± 9.3	28.6± 8.2	2.819	$P<0.05$
AST(U/L)	Before treatment	19.3± 5.6	20.1± 5.9	0.603	$P>0.05$
	After treatment	33.5± 7.5	24.3± 6.4	2.901	$P<0.05$
HBV-DNA quantification ($\times 10^3$ copies/ml)	Before treatment	4.8± 0.6	5.0± 0.8	0.227	$P>0.05$
	After treatment	6.1± 0.9	3.2± 0.5	2.983	$P<0.05$

2.2 两组患者治疗过程中不良反应发生情况的比较

两组患者治疗过程中均出现恶心、腹胀、乏力、肝区不适与

肝功能损害,观察组以上不良反应的发生率均显著低于对照组,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗过程中不良反应发生情况的比较(例,%)

Table 2 Comparison of the incidence of adverse reactions of the patients in the two groups during the treatment

Groups	Cases	Nausea	Bloating	Fatigue	Liver discomfort	Impaired liver function
Control group	42	13(31.0%)	11(26.2%)	11(26.2%)	8(19.0%)	10(23.8%)
Observation group	42	5(11.9%)	3(7.1%)	4(9.5%)	2(4.8%)	3(7.1%)
χ^2 Value		4.525	5.486	3.977	4.086	4.459
P Value		$P<0.05$	$P<0.05$	$P<0.05$	$P<0.05$	$P<0.05$

3 讨论

肝脏是人体药物代谢的重要器官,结核病患者在使用抗结核药物时可引起明显的肝功能损伤。虽然乙型肝炎病毒携带者的肝脏功能无异常,但在使用抗结核药物过程中也可对肝脏功能造成一定的损害^[7,8]。抗结核药物在肝脏原有损伤的基础上可加重肝脏功能的损害,导致患者用药期间肝脏功能的明显下降^[9]。

拉米夫定是首个被批准临床使用的核苷类抗 HBV 药物,自 1999 年在我国上市后,大量的临床研究显示,拉米夫定具有

较强的抗 HBV 病毒的能力,可明显改善肝组织形态及肝功能指标,可发挥延缓肝硬化的进展,降低肝癌发生率的作用^[10]。药理学研究证实,拉米夫定主要通过抑制乙型肝炎病毒聚合酶,显著抑制乙型肝炎病毒的复制。同时,拉米夫定还能降低乙型肝炎病毒再激活的机率,保护肝组织免受病毒的侵害^[11-13]。本研究结果表明:与单纯抗结核药物治疗相比,在肺结核合并乙型肝炎患者的抗结核药物治疗过程中加用拉米夫定,可显著提高临床疗效,改善患者的临床指标,两组患者治疗后的 TBIL、ALT、AST 和 HBV-DNA 定量检查比较,差异具有统计学意义

($P < 0.05$); 同时两组患者在治疗过程中出现的恶心、腹胀、乏力、肝区不适与肝功能损害例数比较, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 提示应在肺结核合并乙型肝炎患者的抗结核药物治疗过程中加用拉米夫定, 可显著改善患者肝功能, 抑制乙肝病毒的复制, 同时减少治疗过程中不良反应的发生率。这可能与显著抑制了乙型肝炎病毒的复制, 降低了乙型肝炎病毒再激活的机率的作用有关。

同时临床研究也报道拉米夫定停药后部分乙型肝炎患者可出现 HBV 复制、ALT 水平上升、HBV-DNA 反跳与变异的现象, 极少数患者甚至会因出现重型肝炎而死亡。目前认为拉米夫定停药后部分乙型肝炎患者病情加重甚至死亡的原因是^[14-18]: (1) 患者慢性乙型肝炎病情的自然加重; (2) 拉米夫定对患者免疫系统的负面作用; (3) 患者体内出现乙型肝炎病毒 YMDD 耐药变异株; (4) 临床治疗不规范, 拉米夫定的停药时间不符合《2003 年拉米夫定临床应用专家共识》中规定的停药标准, 停药时间过早。相关研究提示拉米夫定联合其他抗乙型肝炎病毒药物较单用拉米夫定能够在一定程度上预防停药后出现上述现象, 同时能够减少治疗过程中的副反应。因而目前以拉米夫定为核心药物, 联合、序贯其他类型药物的抗 HBV 治疗方案的制定及其疗效考核, 已成为临床抗 HBV 治疗研究中的热点, 也是抗 HBV 治疗的研究方向之一。

因此, 在肺结核合并乙型肝炎患者的抗结核药物治疗过程中加用拉米夫定不仅可显著抑制患者肝功能的损害, 且安全性更高, 值得在临床上推广应用。

参考文献(References)

- [1] 曾秀忠, 麦群娣, 曹丽红, 等. 肺结核合并慢性乙型肝炎使用抗病毒药物疗效观察 [J]. 当代医学, 2012, 18(20): 72-73
Zeng Xiu-zhong, Mai Qun-di, Cao Li-hong, et al. Clinical effect observation of using antiviral drugs in the patients with Hepatitis B Combined with Pulmonary Tuberculosis [J]. Contemporary Medicine, 2012, 18(20): 72-73
- [2] Guido Stoll, Martin Bendszus. Inflammation and Atherosclerosis-Nowell Insights Into Plaque Formation and Destabilization [J]. Stroke, 2006, 37(7): 1923-1932
- [3] 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(4): 555-556
Li Duo-yun, Liu Li, Zhou Jian, et al. Clinical Observation of Lamivudine Therapy on Hepatitis B Patients with Pulmonary Tuberculosis after Use of Antituberculosis [J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2011, 16(4): 555-556
- [4] 许继涛, 潘春记, 吴自锋, 等. 肺结核合并 HBV 感染的优化治疗 [J]. 中国热带医学, 2011, 11(6): 752-753
Xu Ji-tao, Pan Chun-ji, Wu Zi-feng, et al. Optimized treatment of pulmonary tuberculosis complicated with HBV infection [J]. CHINA TROPICAL MEDICINE, 2011, 11(6): 752-753
- [5] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(2): 72-74
Chinese Medical Association credits will Tuberculosis. Diagnosis and treatment guidelines of TB [J]. Chinese Journal of Infectious Diseases, 2001, 24(2): 72-74
- [6] 陈灏珠. 实用内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 331-548
Chen Jing-zhu. Practical in Science [M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2009: 331-548
- [7] Nishida T, Kobashi H, Fujio S, et al. A prospective and comparative cohort study on efficiency and drug resistance during long-term lamivudine treatment for various stages of chronic hepatitis B and cirrhosis [J]. Gastroenterol Hepatol, 2008, 23(5): 794-803
- [8] 倪坚军, 徐颖颖, 冯璐, 等. 阿德福韦酯与拉米夫定治疗合并肺结核的慢性乙型肝炎的疗效与安全的回顾性分析 [J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(6): 685-686
Ni Jian-jun, Xu Ying-ying, Feng Jun, et al. Clinical Research of Adefovir Dipivoxil or Lamivudine on Patients with Pulmonary Tuberculosis Combined with Type B Hepatitis [J]. Chin JMAP, 2013, 30 (6): 685-686
- [9] 王莹. 拉米夫定对乙肝合并肺结核患者肝功能及 HBV DNA 含量的影响 [J]. 实用医药, 2013, 8(20): 43-44
Wang Xuan. Effects of Lamivudine on hepatic function and HBV DNA contents in patients with hepatitis B in combination with pulmonary tuberculosis [J]. China Prac Med, 2013, 8(20): 43-44
- [10] 赵晓玲, 徐林生. 拉米夫定对肺结核合并慢性乙型肝炎患者的疗效观察 [J]. 职业与健康, 2012, 28(4): 509-510
Zhao Xiao-ling, Xu Lin-sheng. Clinical observation of lamivudine in the treatment of tuberculosis combined with chronic hepatitis B virus infection [J]. Occup and Health, 2012, 28(4): 509-510
- [11] 方琼, 张贤兰, 林兆原. 慢性肝病患者的抗结核治疗及安全性 [J]. 中国防痨杂志, 2008, 30(1): 50
Fang Qiong, Zhang Xian-lan, Lin Zhao-yuan. Anti-TB treatment and safety in patients with chronic liver disease [J]. The Journal of the Chinese Antituberculosis Association, 2008, 30(1): 50
- [12] 曾健伟, 冯凯, 施海燕. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎并肺结核的临床观察 [J]. 国际医药卫生导报, 2011, 17(19): 2403-2407
Zeng Jian-wei, Feng Kai, Shi Hai-yan. Clinical observation of entecavir in the treatment of chronic hepatitis B and tuberculosis [J]. International Medicine & Health Guidance News, 2011, 17 (19): 2403-2407
- [13] 张锡林, 黄丹, 吴燕廷, 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]. 中国防痨杂志, 2011, 33(9): 578-582
Zhang Xi-lin, Huang Dan, Wu Yan-yan, et al. Clinical studies about different treatment regimens in patients with hepatitis B and chronic pulmonary [J]. The Journal of the Chinese Antituberculosis Association, 2011, 33(9): 578-582
- [14] Lee BH, Koh WJ, Choi MS, et al. Inactive hepatitis B surface antigen carrier state and hepatotoxicity during anti-tuberculosis chemotherapy [J]. Chest, 2005, 127: 1304-1311
- [15] Dienstag JL, Cianciara J, Karayalcin S, et al. Durability of serologic response after lamivudine treatment of chronic hepatitis B [J]. Hepatology, 2003, 37: 748-755
- [16] Liaw YF, Leung N, Guan R, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: an update [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2003, 18: 239-245
- [17] 黄献球, 苏永洁. 贺普丁联合肝炎灵治疗慢性乙型肝炎 42 例 [J]. 广西医科大学学报, 2004, 21(1): 118
Huang Xian-qiu, Su Yong-jie. Lamivudine combined Ganyanling in treating 42 cases with chronic hepatitis B [J]. Journal of Guangxi Medical University, 2004, 21(1): 118
- [18] Cheng AL, Hsiung CA, Su IJ, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma [J]. Hepatology, 2003, 37(6): 1320-1328