

抗结核药物对获得性免疫缺陷综合征合并结核病患者肝功能的影响

曹焕焕

【摘要】目的 研究抗结核治疗对获得性免疫缺陷综合征合并结核病患者肝功能的影响。**方法** 纳入本院2013年4月至2015年8月收治的60例AIDS/TB患者(观察组)和60例单纯TB患者(对照组), 两组患者均给予抗结核治疗, 观察抗结核治疗后两组患者的肝功能指标变化、肝功能损伤以及不良反应。**结果** 治疗前两组患者的TBil和ALT水平差异无统计学意义($t = 0.952, P = 0.343, t = 0.608, P = 0.544$); 治疗后观察组患者TBil和ALT水平显著高于对照组($t = 10.110, P < 0.001, t = 26.098, P < 0.001$)。观察组患者肝功能损伤比例高达46.7%, 显著高于对照组(21.7%) ($\chi^2 = 8.336, P = 0.004$)。观察组患者肝功能损伤出现时间显著短于对照组, 而肝功能损伤恢复时间显著长于对照组($t = 11.970, P < 0.001, t = 9.693, P < 0.001$)。观察组患者不良反应发生率为20.0%, 显著高于对照组患者(8.3%), 差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.634, P < 0.001$)。肝功能损伤患者CD4⁺T细胞比例为(32.82 ± 4.67)%, 无肝功能损伤患者CD4⁺T细胞占(39.66 ± 4.85)%, 差异具有统计学意义($t = 7.419, P < 0.001$)。**结论** AIDS/TB患者抗结核治疗过程中对肝功能影响较大, 更易发生肝功能损伤。

【关键词】 获得性免疫缺陷综合征; 结核病; 抗结核治疗; 肝功能

Effect of anti-tuberculosis drugs on liver function of acquired immune deficiency syndrome patients complicated with tuberculosis Cao Huanhuan. Department of Infectious Diseases, People's Hospital of Dongguan City, Guangdong Province, Dongguan 523000, China

Corresponding author: Cao Huanhuan, Email: dgchh_120@sina.com

【Abstracts】 Objective To investigate the effect of anti-tuberculosis drugs on liver function of patients with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) complicated with tuberculosis (TB). **Methods** Total of 60 patients with AIDS/TB hospitalized from April 2013 to August 2015 in our hospital were collected as the observation group, while 60 cases with TB were selected as the control group. Patients of both groups were treated with anti-tuberculosis drugs, and the indexes changes of liver function, liver function injury and adverse reactions after treatment were compared, respectively. **Results** The TBil and ALT levels of patients of both groups were with no significant differences before treatment ($t = 0.952, P = 0.343; t = 0.608, P = 0.544$). After treatment, the levels of TBil and ALT in patients of observation group were significantly higher than those of patients in control group ($t = 10.110, P < 0.001; t = 26.098, P < 0.001$). The proportion of liver damage of patients in observation group was 46.7%, which was significantly higher than that (21.7%) of the control group ($\chi^2 = 8.336, P = 0.004$). The period of liver function impairment of the observation group was significantly shorter than that of the control group, while the recovery period of liver function damage was significantly longer than that of the control group ($t = 11.970, P < 0.001; t = 9.693, P < 0.001$). The incidence of adverse reaction of patients in observation group was 20.0%, which was significantly higher than that (8.3%) of the control group ($\chi^2 = 5.634, P < 0.001$). The proportion of CD4⁺T cells of patients with liver injury was (32.82 ± 4.67)%, and that of patients without liver damage was (39.66 ± 4.85)%, with significant difference ($t = 7.419, P < 0.001$). **Conclusions** During the course of anti-tuberculosis treatment, patients with AIDS/TB

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.04.011

基金项目: 广东省自然科学基金博士科研启动项目(No. 2014A030310420); 广东省东莞市科学技术项目(No. 201350725000223)

作者单位: 523000 东莞市, 广东省东莞市人民医院感染科 (Email: dgchh_120@sina.com)

had a greater influence on liver function and were more likely to suffer from liver function damage.

【Key words】 Acquired immune deficiency syndrome; Tuberculosis; Anti-tuberculosis treatment; Liver function

近年来, 获得性免疫缺陷综合征 (acquired immune deficiency syndrome, AIDS) 和结核病 (tuberculosis, TB) 的发生率与日俱增, 导致 AIDS 合并 TB 患者例数也不断增多。有数据统计显示^[1-2], AIDS 患者中约 10%~40% 为 TB 患者, 而在 AIDS 死亡病例中约 50% 为合并 TB, 故对于 AIDS 合并 TB 患者的治疗成为临床关注的重点问题之一。早期研究发现, 常规抗结核治疗对肝脏具有明显损伤, 一般抗结核治疗的 TB 患者需同时行保肝治疗才能完成抗结核治疗, 但 AIDS/TB 患者抗结核治疗对肝功能的损伤作用尚未明确, 且因 AIDS 患者免疫能力较低, AIDS 患者与单纯 TB 患者的抗结核治疗可能存在差异。故了解 AIDS/TB 患者抗结核治疗对肝功能的影响是临床治疗的前提^[3-4]。现对本院 AIDS/TB 患者进行抗结核治疗, 观察抗结核治疗对 AIDS/TB 患者肝功能的影响, 为临床治疗提供理论依据, 现报道如下。

资料与方法

一、一般资料

本研究对象为本院 2013 年 4 月至 2015 年 8 月收治的 60 例 AIDS/TB 患者以及 60 例单纯 TB 患者。

纳入标准: ①经酶联免疫吸附法 (ELISA) 以及蛋白印迹试验 (Western blot) 确诊为 HIV 感染^[5]和结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB) 感染^[6]者; ②入组前均未行相关治疗; ③首次发生结核病的患者; ④抗结核治疗前肝功能正常的患者。

排除标准: ①排除合并肝结核的患者; ②排除长期酗酒等对肝功能有影响的患者; ③排除合并肝肾疾病的患者等。

观察组患者中男性 42 例, 女性 18 例, 年龄 20~64 岁, 平均年龄 (41.3 ± 4.5) 岁。结核类型: 肺结核患者 36 例, 淋巴结核患者 11 例, 结核性胸膜炎患者 10 例, 肠结核患者 3 例。对照组患者中男性 40 例, 女性 20 例, 年龄 21~68 岁, 平均年龄 (41.8 ± 4.6) 岁。结核类型: 肺结核患者 34 例, 淋巴结核患者 12 例, 结核性胸膜炎患者 9 例, 肠结核患者 5 例。

两组患者上述资料 (性别、年龄、结核类型等) 差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 具有可比性。

二、方法

两组患者均进行抗结核治疗, 其中肺结核患者治疗方案为 2HRZE/6HR, 肺外结核治疗方案为 2HRZE/10HR (H、R、E、Z 和 S 分别为异烟肼、利福平、乙胺丁醇、吡嗪酰胺和链霉素)。体重低于 50 kg 患者的用药剂量: H、R、Z、E 剂量分别为 0.3 g、0.45 g、1 g 和 0.75 g。体重超过 50 kg 的患者用药剂量: H、R、Z 和 E 剂量分别为 0.3 g、0.6 g、1.5 g 和 1 g。入组患者抗结核治疗同时服用复方甘草酸苷片。

三、观察指标

观察两组患者的总胆红素 (total bilirubin, TBil) 和丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 水平、肝功能损伤程度、肝功能损害出现和恢复时间以及不良反应等。观察肝功能损伤与正常患者的 CD4⁺T 细胞比例。根据肝功能损伤标准^[7], 轻度肝损伤: ALT 在 2 倍正常值上限 (upper limit of normal, ULN) 以下或总胆红素 (TBil) 正常且 $2 \text{ ULN} \leq \text{ALT} < 5 \text{ ULN}$; 中度肝损伤: $\text{ALT} < 5 \text{ ULN}$ 且 $2 \text{ ULN} \leq \text{TBil} < 5 \text{ ULN}$ 或 $5 \text{ ULN} \leq \text{ALT} < 10 \text{ ULN}$; 重度肝损伤: $\text{TBil} \geq 5 \text{ ULN}$ 且 $\text{ALT} > 5 \text{ ULN}$ 。

四、统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析, 患者肝功能包括 TBil 和 ALT 为计量资料且呈正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用成组设计资料的 t 检验; 其余为计数资料, 采用 χ^2 检验、Fisher 确切概率检验或非参数检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、两组患者的 TBil 和 ALT 水平

治疗前两组患者的 TBil 和 ALT 水平差异无统计学意义 (P 均 > 0.05); 治疗后观察组患者 TBil 和 ALT 水平显著高于对照组 (P 均 < 0.05), 详见表 1。

二、两组患者肝功能损伤情况

观察组患者肝功能损伤比例高达 46.7%, 显著

高于对照组 (21.7%)，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表2。

三、肝功能出现损害和恢复时间

观察组患者肝功能损害出现时间为 (15.9 ± 8.4) d，显著低于对照组的 (36.8 ± 10.6) d；观察组患者肝功能损害恢复时间为 (25.4 ± 6.9) d，显著高于对照组的 (14.2 ± 5.7) d，差异均具有统计学意义 ($t = 11.970$ 、 $P < 0.001$ ， $t = 9.693$ ， $P < 0.001$)。

四、两组患者的不良反应

两组患者不良反应包括恶心呕吐、肾功能损伤、视神经炎等，观察组患者恶心呕吐6例，肾功能损伤4例，视神经炎2例，不良反应发生率为20.0%；对照组恶心呕吐3例，肾功能损伤2例，不良反应发生率为8.3%，观察组患者不良反应发生率显著高于对照组 ($\chi^2 = 5.634$ 、 $P < 0.001$)。

五、两组患者CD4⁺T细胞水平

41例肝损害患者CD4⁺T细胞比例平均为 (32.82 ± 4.67)%，其余79例无肝损害患者CD4⁺T细胞比例平均为 (39.66 ± 4.85)%，差异具有统计学意义 ($t = 7.419$ 、 $P < 0.001$)。

讨 论

因获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 传染性强，且病死率高，已成为世界公共卫生预防的重点问题之一^[8]。目前AIDS尚无特效治疗方法，亦不能彻底

治愈，主要原则是进行抗病毒治疗，抑制病毒的复制和转录，提高人体免疫力，改善生活质量^[9-10]。结核病 (TB) 是危害人类健康的主要疾病之一，我国结核病发病率极高，也是全球二十多个结核病高负担国家之一，发病率位居世界第二位，结核病的预防工作成为我国主要公共卫生事业之一^[11-12]。结核病亦具有较强的传染性，我国目前AIDS合并TB的患者逐渐增加，故临床对AIDS合并TB的治疗也逐渐重视。相对于单一AIDS或者单一TB患者来说，AIDS合并TB患者治疗更加困难^[13]。AIDS与TB能够相互影响，导致病情不断恶化，故治疗方案也深受人们关注。目前研究认为^[14-16]，优先抗病毒治疗是单纯AIDS患者的治疗原则，优先抗结核治疗是单纯TB患者的治疗原则，而对于AIDS/TB患者来说，治疗原则与单纯TB患者相同，均为优先抗结核治疗。AIDS/TB患者先抗结核治疗后再择期进行抗病毒治疗是目前临床上较为有效的治疗手段^[17]。但由于常规一线抗结核治疗药物对肝脏有明显损伤作用，故了解AIDS/TB患者抗结核治疗对其肝功能的影响尤为重要^[18-19]。

抗结核治疗致肝损伤的原因尚不完全明确，多数学者认为其发生机制可能为^[20-21]：①毒性代谢产物作用，抗结核药物在肝脏中转化为有毒代谢物，导致肝细胞坏死，造成肝损伤；②抗结核药物作为半抗原导致机体发生免疫变态反应，诱导T杀伤细胞分泌，最终造成肝细胞破坏。目前对单纯TB患者抗结核治疗后肝损伤的发生率报道不一，

表1 两组患者的TBil和ALT水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TBil (μmol/L)		ALT (IU/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	7.6 ± 1.2	17.2 ± 5.1	32.2 ± 4.6	142.3 ± 16.8
观察组	60	7.8 ± 1.1	26.8 ± 5.3	31.7 ± 4.4	231.6 ± 20.5
t值		0.952	10.110	0.608	26.098
P值		0.343	< 0.001	0.544	< 0.001

表2 两组患者的肝功能损伤情况 [例 (%)]

组别	例数	轻度损伤	中度损伤	重度损伤	损伤比例
对照组	60	6 (10.0)	5 (8.3)	2 (3.3)	13 (21.7)
观察组	60	14 (23.3)	9 (15.0)	5 (8.3)	28 (46.7)
χ ² 值		3.840	1.294	1.365	8.336
P值		0.050	0.255	0.243	0.004

约为5%~35%，而抗结核治疗的同时进行保肝治疗可在一定程度上有效减少肝损伤^[22]。但AIDS/TB患者抗结核治疗对肝脏的影响尚未明确，保肝治疗是否可将肝损伤控制在可承受范围内成为人们关注的重点。有学者对HIV阳性和HIV阴性结核病患者进行对比研究，结果显示抗结核治疗后HIV阳性患者肝功能损伤发生率达25%，而HIV阴性患者肝功能损伤仅为11.2%^[23]。但该研究尚存在不足之处，如并未排除HIV阴性的TB病患者具有肝损伤的情况，故有待进一步研究。

还有研究发现^[24]，CD4⁺T细胞计数低下的患者抗结核治疗出现肝功能损伤的发生率较高，与患者体内CD4⁺T细胞数量呈负相关。故多数学者认为抗结核治疗出现肝损伤的原因与患者免疫系统密切相关。由于HIV导致患者免疫力下降，HIV阳性TB患者的免疫力显著低于HIV阴性的TB患者，故在接受抗结核治疗时肝功能更易受到损害。本研究对本院AIDS/TB患者进行抗结核治疗，观察抗结核治疗对AIDS/TB患者肝功能的影响，结果提示因AIDS/TB患者免疫力下降，抗结核治疗时肝功能损伤出现更早，而免疫功能低下又影响患者肝功能的恢复，故恢复时间较单纯TB患者更长。

观察组患者不良反应发生率显著高于对照组，提示观察组患者不良反应发生率更高可能是因其免疫能力较低，导致机体对药物毒性反应的耐受能力更低。上述结果与目前多数学者研究基本相符，AIDS/TB在抗结核治疗时更易出现肝功能损伤，易导致不良反应的发生。虽然本文AIDS/TB患者在抗结核治疗过程中也使用复方甘草酸苷片进行保肝治疗，但肝损伤发生率仍较高，显著高于单纯TB患者的抗结核治疗；而在肝功能平均水平体现亦较为显著，AIDS/TB患者TBil和ALT水平均显著高于单纯TB患者，也进一步提示AIDS/TB患者较单纯TB患者免疫功能更为低下，是其更易发生肝损伤的重要原因。但在抗结核治疗过程中，并非仅抗结核药物会造成患者肝功能损伤，HIV感染、结核本身均可导致肝功能损伤，合理使用药物、根据肝功能损伤出现的时间等进行综合性判断，正确处理AIDS/TB患者肝功能损伤对患者预后具有重要意义^[25]。本研究对肝功能损伤患者与无肝功能损伤患者的CD4⁺T细胞水平进行观察，结果显示肝功能损伤患者CD4⁺T细胞水平显著低于无肝损害患者，提

示肝功能损伤患者的细胞免疫系统水平更低，表明HIV感染可能对患者细胞免疫系统造成影响，从而导致抗结核药物治疗时进一步导致肝功能损伤的发生；也有研究显示，药物毒性对机体体液免疫造成影响，也会导致肝功能损伤的发生，需进一步进行深入研究。

综上所述，AIDS合并TB患者更容易出现肝损伤，抗结核治疗对患者影响更大，故在临床治疗过程中可适当改善治疗方案。

参 考 文 献

- [1] 于珊珊, 吴荣荣, 凌海慧, 等. 对艾滋病合并肺结核患儿实施药学监护的探讨[J]. 中国医药, 2012, 7(11): 1359-1360.
- [2] 邓福球, 陈梅娟, 卫奕荣, 等. 艾滋病合并肺结核98例临床分析[J]. 中国皮肤性病杂志, 2011, 25(12): 958-959.
- [3] 唐新华, 李观. 结核抗体、C-反应蛋白在结核病合并艾滋病中的检测及临床意义[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(11): 43-45.
- [4] 吴波, 张舜, 胡代玉, 等. 重庆市结核病患者患艾滋病病毒感染现状调查[J]. 重庆医学, 2013, 42(19): 2249-2251.
- [5] Han SH, Zhou J, Lee MP, et al. Prognostic significance of the interval between the initiation of antiretroviral therapy and the initiation of anti-tuberculosis treatment in HIV/tuberculosis-coinfected patients: Results from the TREAT Asia HIV Observational Database[J]. HIV Med, 2014, 15(2): 77-85.
- [6] Mehra S, Golden NA, Dutta NK, et al. Reactivation of latent tuberculosis in rhesus macaques by coinfection with simian immunodeficiency virus[J]. J Med Primatol, 2011, 40(4): 233-243.
- [7] JT Mattila, Diedrich CR, Lin PL, et al. Simian immunodeficiency virus-induced changes in T cell cytokine responses in cynomolgus macaques with latent *Mycobacterium tuberculosis* infection are associated with timing of reactivation[J]. J Immunol, 2011, 186(6): 3527-3537.
- [8] Camoni L, Regine V, Boros S, et al. AIDS patients with tuberculosis: Characteristics and trend of cases reported to the National AIDS Registry in Italy, 1993-2010[J]. Eur J Public Health, 2013, 23(4): 658-663.
- [9] 杨铭, 岳冀, 李曦, 等. 结核病合并HIV/AIDS发病情况分析[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(5): 845-846.
- [10] 赖钰基, 成诗明, 周林, 等. 3省艾滋病病毒感染对结核病控制影响[J]. 中国公共卫生, 2013, 29(12): 1738-1741.
- [11] 童学成, 陈国春, 濮翔科, 等. 结核感染T细胞斑点试验对艾滋病合并肺结核的临床诊断价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(14): 3632-3634.
- [12] 秦刚, 刘先进, 沈毅, 等. 艾滋病合并结核病18例临床分析[J]. 南通大学学报(医学版), 2013, 33(1): 77-78.
- [13] Grinsztejn B, DeCastro N, Arnold V, et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial[J]. Lancet Infect Dis, 2014, 14(6): 459-467.
- [14] 刘惠, 闻颖. 艾滋病患者和HIV感染者中结核潜伏性感染的诊断与

- 预防性治疗[J]. 中国防痨杂志,2016,38(1):57-60.
- [15] Sauzullo I, Mengoni F, Ermocida A, et al. Interferon- γ release assay in HIV-infected patients with active tuberculosis: impact of antituberculous drugs on host immune response[J]. *New Microbiol*,2014,37(2):153-161.
- [16] Manosuthi W, Mankatitham W, Lueangniyomkul A, et al. Time to initiate antiretroviral therapy between 4 weeks and 12 weeks of tuberculosis treatment in HIV-infected patients: results from the TIME study[J]. *J AIDS*,2012,60(4):377-383.
- [17] 郑志刚, 崔哲哲, 黄敏莹, 等. 广西壮族自治区结核分枝杆菌/HIV联合感染患者抗病毒治疗对死亡影响的分析[J]. *中华流行病学杂志*,2015,36(2):124-127.
- [18] 连晓明. HIV/AIDS合并结核病的临床研究进展[J]. *海南医学*,2013,24(15):2274-2276.
- [19] 陈仁芳, 杨琦恩, 陆宇红, 等. T-SPOT. TB在艾滋病合并结核感染诊断中的应用[J]. *江苏医药*,2014,40(5):532-534.
- [20] 吴念宁, 黄绍标, 陈万, 等. 艾滋病合并结核病患者抗结核治疗中肝损伤情况调查[J]. *临床肺科杂志*,2012,17(3):461-462.
- [21] 许琳, 杨蕊, 高小娇, 等. 结核病/艾滋病双重感染患者抗结核治疗生存分析[J]. *现代预防医学*,2015,42(19):3587-3589, 3605.
- [22] Limmahakhun S, Chaiwarith R, Nuntachit N, et al. Treatment outcomes of patients co-infected with tuberculosis and HIV at Chiang Mai University Hospital, Thailand[J]. *Int J STD AIDS*,2012,23(6):414-418.
- [23] 汪雯, 张宏伟, 姜太一, 等. 艾滋病合并结核感染233例临床分析[J]. *北京医学*,2011,33(12):986-988.
- [24] Maruza M, Albuquerque MF, Braga MC, et al. Survival of HIV-infected patients after starting tuberculosis treatment: a prospective cohort study[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*,2012,16(5):618-624.
- [25] 孙阳, 裴志恒, 林萍, 等. 艾滋病患者抗结核治疗中口腔和肠道菌群的意义[J]. *中华传染病杂志*,2014,32(3):182-186.

(收稿日期: 2016-04-13)
(本文编辑: 孙荣华)

曹焕焕. 抗结核药物对获得性免疫缺陷综合征合并结核病患者肝功能的影响[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*,2017,11(3):260-264.

