

781 例初治肺结核患者抗结核组合药物 间歇疗法肝损害的调查

黄丽华 耿文奎 张静 林定文 董方 周丽莎 董乙蓉 张雪文

【摘要】 目的 调查抗结核药物对合并 HBV 感染的结核病患者肝功能损害的特点, 补充和完善实施 DOTs 策略的内容。方法 研究采用历史性队列研究方法, 回顾性分析 2004 年 6 月至 2005 年 10 月住院治疗的 781 例初治结核病患者病历资料, 分为 HBsAg(+) 组和 HBsAg(-) 组。结果 781 例调查对象肝功能损害率为 20.74%, 其中 HBsAg(+) 组 121 例 (74.69%), HBsAg(-) 组 41 例 (25.31%), 经统计学分析, HBsAg(+) 组发生肝损害率、ALT、AST 平均值比 HBsAg(-) 组高; HBsAg(+) 组最早出现肝功能损害为治疗的第 7 天, HBsAg(-) 组最早出现肝功能损害为治疗的第 16 天, HBsAg(+) 组的平均时间比 HBsAg(-) 组早 18.09 d; HBsAg(+) 组肝功能恢复的平均时间为 57.02 d, HBsAg(-) 组为 27.56 d, HBsAg(+) 组比 HBsAg(-) 组晚 29.46 d。结论 合并 HBV 感染的结核病患者抗结核药物肝损害发生率高于未合并 HBV 感染的患者; HBV 感染程度越严重, 肝损害发生率越高, 且发生时间提早, 损害程度严重。

【关键词】 结核; 抗结核药物; 乙型肝炎病毒; 肝损害

Study on liver damage caused by anti-TB drug intermittent treatment on patients with HBV-TB co-infection HUANG Li-hua*, GENG Wen-kui, ZHANG Jing, LIN Ding-wen, DONG Fang, ZHOU Li-sha, DONG Yi-rong, ZHANG Xue-wen. Guangxi Zhuang Autonomous Region Center for Disease Control and Prevention, Nanning 530028, China

【Abstract】 **Objective** To study the features of liver damage caused by anti-TB medicines among patients with TB-HBV co-infection, in order to complement and improve the implementation of DOTs strategy in the region. **Methods** A historical cohort study was conducted including the process of reviewing and analyzing files of the 781 naive TB patients hospitalized from June 2004 to October 2005. Cases were divided into HBsAg (+) group and HBsAg (-) group. **Results** The overall damage rate among the 781 investigation cases was 20.74%, including 121 cases (74.69%) in HBsAg (+) group and 41 cases (25.31%) in HBsAg (-) group. Data showed that liver damage rate and average value of ALT and AST of HBsAg (+) group were higher than those in HBsAg (-) group. First case with liver damage in HBsAg (+) group happened on the 7th day of the treatment, while the first liver damage case happened in HBsAg (-) group was on the 16th day. The average onset in HBsAg (+) group was earlier than HBsAg (-) group for 18.09 days. The average time of liver function recovery in HBsAg (+) group was 57.02 days and in HBsAg (-) group it was 27.56 days while the appearance among HBsAg (+) group was 29.46 days later than in HBsAg (-) group. **Conclusion** The incidence rate of liver damage caused by anti-TB medicines was higher among HBV positive patients than those HBV negative patients. Patients co-infected with HBV infection appeared to be more serious, with higher incidence on liver damage and earlier onset, as well as with the degree of damage to the liver.

【Key words】 Tuberculosis; Anti-TB medicines; Hepatitis B virus; Liver damage

结核病仍是严重危害全球人群健康的公共卫生问题之一。在结核病控制中, 能否及时发现和确诊

病例, 并是否能够遵循 DOTs 策略治疗原则, 是保证结核病控制效果的两个关键因素。为此我们开展了合并 HBV 感染的结核病患者抗结核药物组合间歇疗法肝损害的调查, 研究结核与 HBV 双重感染患者抗结核化疗中药物性肝损害的发生及特点, 不仅对临床治疗有指导意义, 也为今后结核病控制工作和政府制定相关的政策提供理论依据。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2009.03.021

基金项目: 世行贷款/英国赠款中国结核病控制项目

作者单位: 530028 南宁, 广西壮族自治区疾病预防控制中心(黄丽华); 广西壮族自治区卫生厅(耿文奎、林定文); 南宁市疾病预防控制中心(张静); 广西医科大学研究生院(董方、周丽莎、董乙蓉、张雪文)

对象与方法

1. 研究对象: 本研究为历史性队列研究, 选取有住院部、治疗规范、各项检查完备的 4 家结核病治疗专科医院(北海市结核病防治所、柳州市龙潭医院、南宁市第四人民医院、桂林市第三人民医院)和 2 家大型综合医院(解放军第三〇三医院、广西医科大学第一附属医院)为调查单位, 回顾性调查并收集 2004 年 6 月至 2005 年 10 月符合观察对象纳入标准的结核病病例 781 例, 分为 HBsAg(+) 组和 HBsAg(-) 组, 观察其肝功能发生损害的人数、时间、程度、治疗结果等相关资料, 进行统计描述与分析。调查员现场查阅结核病患者病历资料, 按照设计的调查表格收集所需的数据资料。观察起止时间为治疗开始至治疗结束或结帐出院。现场调查同时进行质量控制, 剔除不符合纳入标准的病例。

研究对象纳入标准: ①所有病例符合肺结核诊断和治疗指南(2001 年订)制定的诊断标准^[1], 为首次进行抗结核组合间歇疗法; ②病例服药前均检查肝功能指标[包括 ALT、AST、总胆红素(TB)、直接胆红素(DB)]正常; ③定期(至少每月一次)肝功能检查; ④入院前进行乙型肝炎(乙肝)“两对半”检查; ⑤所有观察对象治疗近未使用过损害肝脏的药物; ⑥调查对象均采取标准的抗痨方案, 按照《中国结核病防治工作指南》的要求。目前国家结核病防治规划对初、复治涂阳肺结核病患者采用的是 WHO 推荐的 6~8 个月标准短程化疗方案, 并使用国家统一提供的组合包装板式免费抗结核药。即初治涂阳患者以 2HRZS(或 E)/4HR 方案抗结核治疗; 初治涂阴患者以 2HRZ/4HR 方案抗结核治疗。

2. 样本量计算和抽样方法: 根据文献[2-6]估计合并 HBV 感染的结核病患者肝损害率约为 30%, 非合并 HBV 感染的患者为 23%。本研究按照非匹配病例数与对照数相等设计估计样本含量, 计算公式^[7]: $N = 2\bar{p}\bar{q}(U_{\alpha} + U_{\beta}) / (p_1 - p_0)^2$ 式中 p_1 、 p_0 分别为研究对象中观察组和对照组的估计暴露率, N 为研究所需要的样本数。观察组为 30%, $p_1 = 0.3$, 对照组为 23%, $p_0 = 0.23$, 设显著性水平 $\alpha = 0.05$ (双侧), 把握度 $1 - \beta = 0.90$, $\bar{p} = 0.265$, $\bar{q} = 1 - \bar{p} = 0.735$, 查表得 $U_{\alpha} = 1.96$, $U_{\beta} = 1.282$; 计算 $N = 199$, 暴露组与对照组各需至少 199 人。

广西结核病防治机构共有 103 家(98 家县级以上疾病预防控制中心和 5 家结核病专科医院)。选取有住院部、治疗规范、各项检查完备的 4 家结核

病治疗专科医院和 2 家大型综合医院为调查单位, 回顾性调查并收集 2004 年 6 月至 2005 年 10 月符合观察对象纳入标准的 100~150 份初治患者病例资料。

3. 研究对象分组:

(1) HBsAg(+): 乙肝患者、HBV 携带者或恢复期患者共 338 例(43.28%)为观察组; 其中 HBsAg(+)患者 110 例, HBsAg(+)、HBeAb(+)或 HBeAg(+)或 HBeAb(+)患者 96 例, HBsAg(+)、HBeAb(+)、HBeAg(+)患者 81 例, HBsAg(+)、HBeAg(+)、HBeAb(+)患者 51 例。

(2) HBsAg(-): 未感染 HBV、主动免疫或感染后已恢复者(HBsAb 或/和 HBeAb 阳性者)共 443 例(56.72%)为对照组, 为内对照, 即为同一观察单位的非 HBV 感染患者。

4. 观察方法和指标: 查阅病历诊断结果和临床表现, 记录肝功能和“两对半”检查结果, 主要观察指标为 ALT 和 AST 值(均采用赖氏法, 正常值为 40 U/L 以下)。根据临床判断, 将 ALT 和/或 AST > 2 × 正常上限(ULN) 视为肝功能损害。统计分析两组肝损害发生率、肝损害发生时间。

5. 质量控制: 为保证调查数据真实可靠, 尽量减少误差, 质量控制贯穿研究的全部过程, 包括调查人员培训、预调查、现场调查、数据资料整理和分析等。数据录入时, 为保证数据输入的完整性和准确性, 实行一人录入另一人复查。

6. 统计学分析: 数据整理汇总主要应用 Excel 2003 软件, 数据分析应用统计学软件 SPSS 11.0。肝功能实验室测得值情况以 $\bar{x} \pm s$ 表示; 率的检验用 u 检验和 χ^2 检验, 计量资料用 t 检验。

结 果

1. 患者一般情况: 781 例结核病患者中, 男 579 例, 女 202 例; 年龄最大 85 岁, 最小 18 岁, 平均 47.26 岁; 体重 32~89 kg, 平均 51.17 kg; 职业分布: 农民 429 例、工人 57 例、干部 15 例、教师 14 例、学生 35 例、离/退休人员 28 例、打工者 9 例、个体商人 32 例、司机 11 例、无业人员 151 例; 民族分布: 汉族 367 例, 壮族 403 例, 侗族和苗族各 2 例, 仫佬族 1 例, 水族和瑶族各 3 例; 全部为初治病例; 痰涂片抗酸杆菌阳性(涂阳) 237 例, 痰涂片抗酸杆菌阴性(涂阴) 520 例, 无痰未查 24 例; 痰结核分枝杆菌培养阳性 95 例, 阴性 319 例, 未做痰培养 367 例; 平均住院天数为 27.59 d; 观察组与对照组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表1 781例结核病患者HBsAg(+) (观察组)与HBsAg(-) (对照组)一般资料比较

组别	HBsAg(+)	HBsAg(-)
男性例数	194	27
女性例数	185	105
平均年龄(岁)	36.54±11.34	37.81±9.67
平均体重(kg)	41.70±10.29	40.50±9.89
家族结核病史例数	17	23
既往肝病史例数	7	14
合计	338	443

2. 肝损害率:781例调查对象共发生162例肝损害(20.74%)。两组比较,差异有统计学意义($u=53.3151, P<0.05$), HBsAg(+)组发生肝损害率(35.80%, 121/338)大于HBsAg(-)组(9.31%, 41/443), $RR=3.84$ 。说明合并HBV感染在结核病患者化疗中导致肝损害的危险是未感染者的3.84倍。

3. HBV不同感染时期与肝损害发生率:本研究中同个数集进行3个独立假设检验,采用Bonferroni校正,检验显著水平为0.017。按“两对半”检测结果分为4组。A组:HBsAg(+)115例,肝损害率17.39%;B组:HBsAg、HBcAb(+)或HBeAg(+)95例,肝损害率34.74%;C组:HBsAg、HBcAb、HBeAb(+)79例,肝损害率55.70%;D组:HBsAg、HBcAb、HBeAg(+)49例,肝损害率48.98%。A组与B组比较,差异有统计学意义($\chi^2=8.2955, P<0.017$);A组与C+D组比较,差异有统计学意义($\chi^2=19.1287, P<0.017$);B组与C+D组比较,差异有统计学意义($\chi^2=6.8500, P<0.017$);C组与D组比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.2407, P>0.017$)。

4. 肝损害程度:HBsAg(+)组与HBsAg(-)组ALT值比较,差异有统计学意义($t=36.4373, P<0.05$);HBsAg(+)组与HBsAg(-)组AST值比较,差异有统计学意义($t=40.6269, P<0.05$);同时经抗结核治疗后HBsAg(+)组ALT升高幅度大,高至600 U/L者明显多于HBsAg(-)组(表2、3)。

表2 两组结核病患者中肝损害的ALT、AST检测值($\bar{x}\pm s$)比较

组别	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALT/AST
HBsAg(+)	121	189.15±25.23	179.45±24.45	1.06
HBsAg(-)	41	54.43±12.31	45.13±9.53	1.21

表3 两组结核病患者中发生肝损害(ALT检测)的例数比较

组别	例数	ALT(U/L)			
		80~	120~	250~	≥600
HBsAg(+)	121	52	43	14	12
HBsAg(-)	41	33	5	3	0

5. 临床表现:肝损害患者中,HBsAg(+)患者出现消化道、黄疸和变态反应均比HBsAg(-)患者多,

但肝脾肿大和其他表现较HBsAg(-)患者少(表4)。

表4 两组结核病患者中发生肝损害的临床表现比较

组别	例数	消化道症状	黄疸	肝脾肿大	变态反应	其他
HBsAg(+)	121	66(54.55)	38(31.41)	3(2.48)	11(9.09)	3(2.48)
HBsAg(-)	41	13(31.71)	8(19.51)	12(29.27)	5(12.20)	3(7.32)

6. 肝损害发生时间与恢复时间:肝损害在1个月内出现者HBsAg(+)组与HBsAg(-)组比较,差异有统计学意义($\chi^2=11.4698, P<0.05$);HBsAg(+)患者出现肝功能损害的平均时间比HBsAg(-)患者早18.09 d;HBsAg(+)患者肝功能损害恢复的平均时间比HBsAg(-)患者晚29.46 d(表5、6)。

表5 两组结核病患者中肝损害出现时间例数比较

组别	例数	肝损害出现时间(月)				肝损害恢复时间(月)	
		<1	1~	2~	≥3	<1	≥1
HBsAg(+)	121	78	23	6	14	23	98
HBsAg(-)	41	14	14	6	7	35	6
合计	162	92	37	12	21	58	104

表6 两组结核病患者中肝功能损害和恢复时间比较

组别	肝功能损害时间(d)			肝功能恢复时间(d)		
	平均	最早	最晚	平均	最早	最晚
HBsAg(+)	16.03	7	89	57.02	22	96
HBsAg(-)	34.93	16	66	27.56	10	42

讨 论

1. 合并HBV感染的结核病患者肝损害率高。国内外报道HBsAg(+)的结核病患者肝损害率在30%~50%之间^[2-6]。本研究结果说明结核病患者抗结核化疗过程中HBsAg(+)组发生的肝损害率大于HBsAg(-)组,HBV感染是在抗结核化疗中发生肝损害的一个重要危险因素。

2. HBV感染程度越严重肝损害发生率越高。抗结核治疗中肝损害发生率与HBV感染程度密切相关,“三阳”比“二阳”或者“一阳”患者肝损害程度要高^[5,6,8]。调查结果与大多数报道的结果一致,也与某些学者提出的“肝功能变化与用药前肝脏病理损害程度大致成正比”相吻合。

3. 合并HBV感染的结核病患者肝损害程度重。HBsAg(+)组ALT、AST检测数值与HBsAg(-)组比较,两组的差异有统计学意义,说明合并HBV感染的结核病患者抗结核药物对肝脏损害的程度比单纯结核病患者的高。HBsAg(+)组经抗结核治疗后ALT升高幅度大,高至600 U/L者明显多于HBsAg(-)组,也说明HBsAg(+)组肝脏病理损害更重。由此,当结核病患者出现厌食、忌油、恶心、呕吐和发热等症状时,切勿片面理解为抗结核药

物引起的胃肠道反应或结核热。

4. 合并HBV感染的结核病患者消化道、黄疸等临床表现多见。调查发现,HBsAg(+)患者出现消化道、黄疸和变态反应均比HBsAg(-)患者多,但肝脾肿大和其他表现较HBsAg(-)患者少,与朱育银等^[6]的研究结果基本一致。

5. 合并HBV感染的结核病患者肝损发生时间早、恢复时间晚。合并HBV感染,更加速了结核病患者肝脏损害,延长肝功能恢复时间,大部分HBV携带者的肝细胞均有不同程度的改变,抗结核药物只是在原有基础上加重和加速了肝脏损害。调查结果显示HBsAg(+)组在1个月内出现肝损害比HBsAg(-)组多,出现时间早,经过停药和保肝治疗,肝功能损害恢复的平均时间比较长。

应用抗结核药物前一定要检查肝功能和HBV感染标志物,抗结核治疗过程中定期复查肝功(每两周或每月一次),尤其第1个月要高度注意肝损的早期表现,有消化道症状者应随时检查肝功能。治疗中一旦出現药物性肝损害则在加强保肝的基础上,

权衡利弊,决定抗痨药物的取舍,如有进行性肝损害或出现黄疸则需立即停药,对症治疗。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南(2001年订). 内科急危重症杂志, 2002, 8(4): 225-229.
- [2] Wong WM, Wu PC, Yuen MF, et al. Antituberculosis drug-related live dysfunction in chronic hepatitis B infection. Hepatology, 2000, 31(1): 201.
- [3] 陈关权, 东良萍. 抗结核药物对乙型肝炎病毒标志物阳性患者肝功能的影响. 中华结核和呼吸杂志, 1989, 12(2): 89-90.
- [4] 邢同群, 张加保, 张光曙, 等. 利福平与异烟肼合用致肝损害的临床与病理分析. 中华结核和呼吸杂志, 1997, 20(1): 33-35.
- [5] 简奕雯, 蔡智群, 黎婉媚. 2HRZS(E)/4HR方案抗结核治疗对乙型肝炎病毒标志物阳性患者肝功能的影响. 中国抗感染化疗杂志, 2003, 3(1): 25-26.
- [6] 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. 中国防痨杂志, 2004, 26(1): 50-52.
- [7] 赵仲堂. 流行病学研究方法与应用. 北京: 科学出版社, 2000: 94-95.
- [8] 李克军. 抗结核药物对HBVM阳性结核患者的肝功能的影响. 镇江医学院学报, 2001, 11(1): 45-46.

(收稿日期: 2008-09-28)

(本文编辑: 张林东)

· 疾病控制 ·

北京市房山区医务人员吸烟状况及控烟知识、态度、行为调查

郭艳梅 张福全 燕海英 王化金

为了解北京市房山区医务人员的吸烟状况及控烟能力, 为降低医务人员吸烟率及医疗机构更好地开展戒烟服务提供依据, 北京市房山区卫生局、房山区疾病预防控制中心于2006年6月采用随机抽样方法对区内4所医院的648名医务人员进行问卷调查。

1. 吸烟率: 房山区医务人员吸烟率为18.5%(120/648), 现吸烟率为17.3%(112/648)。男性吸烟率为54.5%, 显著高于女性(1.5%) ($\chi^2=316.73, P<0.01$); 其中以25~35岁年龄组吸烟率最高。

2. 吸烟场所: 主要在办公室(40.5%), 其次是医院内露天场所(22.3%)、卫生间(15.5%)和医院吸烟区(11.5%)。有31.8%的医务人员经常或偶尔在患者面前吸烟。

3. 控烟知识、态度、行为: 多数医务人员知道吸烟易导致肺癌(94.5%)和气管炎(81.0%), 但对吸烟易导致其他疾病的知晓率比较低, 分别为冠心病(48.6%)、高血压(43.2%)、脑血管病(41.8%)、胃癌(17.6%)、糖尿病(11.6%)。有6.3%的人知晓4种戒烟方法, 2.6%的人知晓所有尼古丁戒断症状, 17.1%的人知晓戒烟3个月后肺功能改善情况, 46.3%的人知晓尼古丁替代品。72.2%的人认为医院应是个无烟场

所, 90.4%的人认为医务人员应该更加积极主动宣传吸烟的危害及戒烟知识, 80.0%的人认为医务人员不吸烟会对整个社会控烟工作产生示范和榜样作用。26.5%的医务人员能根据吸烟者的情况为其制定戒烟计划, 33.8%的医务人员能劝阻周围人不要吸烟, 71.8%的医务人员能在日常诊疗过程中提醒吸烟患者戒烟。吸烟的医务人员与从不吸烟的医务人员提醒患者戒烟的行为差异有统计学意义 ($\chi^2=18.83, P<0.01$)。

4. 分析: 房山区医务人员的吸烟率为18.5%, 现吸烟率为17.3%, 均高于北京市医务人员的总体水平(16.7%、14.9%)。现吸烟者中以男性、临床一线的中青年医生为主; 大多数医务人员在医院内很多场所吸烟, 有近三分之一的医务人员当着患者的面吸烟, 说明房山区医务人员的吸烟状况比较严重, 且对吸烟有害健康的知识掌握的不全面。因此, 应加强在医疗机构中的控烟工作。由于多数医务人员没有接受过戒烟方面的培训, 导致控烟专业知识知晓率较低, 控烟行为能力不高。针对上述问题, 有必要在医疗机构中有计划地举办控烟系列培训, 不仅能提高医务人员的控烟能力, 也为医疗机构在对社会人群开展控烟服务奠定良好基础。

(收稿日期: 2008-09-23)

(本文编辑: 张林东)