

· 临床研究 ·

# 川南地区 HIV/AIDS 合并结核感染者在抗结核治疗中肝损伤情况临床分析

李焯<sup>1</sup>, 何鸿雁<sup>2</sup>, 彭颖<sup>1</sup>, 魏文惠<sup>1</sup>

1. 西南医科大学附属医院感染科, 四川 泸州 646000; 2. 西南医科大学公共卫生学院, 四川 泸州 646000

**摘要:** **目的** 分析川南地区人类免疫缺陷病毒(HIV)/艾滋病(AIDS)合并结核感染者在抗结核治疗中肝损伤的发生情况及临床特征。**方法** 对 2012 年 1 月至 2014 年 12 月在西南医科大学附属医院感染科就诊的 138 例诊断为 HIV/AIDS 合并结核感染肝损伤患者(HIV 阳性结核组)的临床资料进行回顾性分析,并以同期就诊的 145 例 HIV 阴性的结核病患者作对照(HIV 阴性结核组),评估两组在抗结核治疗过程中肝损伤的发生率、程度及对预后的影响。**结果** HIV/AIDS 合并结核患者肝损伤发生率为 26.09%, HIV 阴性的结核患者肝损伤发生率为 11.72%,前者肝损伤发生率明显高于后者( $\chi^2 = 9.583, P < 0.01$ )。两组肝损伤患者年龄、性别比较差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ );两组肝损伤发生时间均以抗结核治疗后 4 周内构成比稍高,但无统计学差异( $\chi^2 = 1.007, P > 0.05$ )。肝细胞损伤类型两组均以混合型构成比最高,不同肝损伤类型构成比存在差异( $\chi^2 = 7.314, P < 0.01$ )。HIV 阳性结核组患者出现肝损伤后的治疗有效率较 HIV 阴性结核组有所降低,但差异无统计学意义(74.22% vs 94.22%,  $P > 0.05$ )。**结论** HIV/AIDS 合并结核患者抗结核治疗中更容易发生肝损伤,对预后影响较大。

**关键词:** 人类免疫缺陷病毒; 艾滋病; 结核病; 抗结核治疗; 肝损伤, 类型, 时间; 有效率

**中图分类号:** R 512.91 R 52 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)03-0321-04

## Clinical analysis of liver injury during anti-tuberculosis treatment in HIV/AIDS patients with tuberculosis infection in South Sichuan Area

LI Ye\*, HE Hong-yan, PENG Ying, WEI Wen-hui

\* Department of Infectious Disease, Affiliated Hospital of Southwest University of Medical Sciences, Luzhou, Sichuan 646000, China

**Abstract: Objective** To analyze the occurrence and clinical characteristics of liver injury during anti-tuberculosis treatment for human immunodeficiency virus(HIV)/acquired immune deficiency syndrome(AIDS) patients combined with tuberculosis infection in south Sichuan area. **Methods** The data of 138 HIV/AIDS patients with tuberculosis infection diagnosed in the infectious department of the affiliated hospital of southwest university of medical sciences, from January 2012 to December 2014 (HIV positive tuberculosis group) were retrospectively analyzed. A total of 145 HIV-negative tubercular patients in the same period were defined as control group. The incidence and severe degree of liver injury in the treatment of anti tuberculosis and its influence to prognosis were evaluated. **Results** The incidence of liver injury was 26.09% in HIV positive tuberculosis group and 11.72% in control group. There was a significant difference between two groups ( $\chi^2 = 9.583, P < 0.01$ ). There were no significant differences in age and sex of patients between two groups (all  $P > 0.05$ ). In both two groups, there were no significant differences in constituent ratios of different time of liver injury occurrence ( $\chi^2 = 1.007, P > 0.05$ ) even though it was a little higher within 4 weeks after treatment. The constituent ratio of mixed type liver injury was all predominant in two groups, and there was statistical difference in constituent ratios among different types of liver injury ( $\chi^2 = 7.314, P < 0.01$ ). After liver injury occurred, the therapy effective rate in HIV positive tuberculosis group was slightly lower than that in control group, but there was no statistical difference in two groups (74.22% vs 94.22%,  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Liver injury is more likely to occur in HIV/AIDS patients with tuberculosis infection during anti-tuberculosis treatment and has a greater impact on the prognosis.

**Key words:** Human immunodeficiency virus; Acquired immune deficiency syndrome; Tuberculosis; Anti-tuberculosis treatment; Liver injury, type, time; Effective rate

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染/艾滋病(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)和结核病是当今世界的两大重要公共卫生问题,受到广泛关注和重视。据卫计委统计显示,近年来二者在中国均呈快速增长趋势,同时艾滋病和结核病双重感染是一个互相促进病变进展、恶化、迅速导致死亡的过程<sup>[1]</sup>。结核是 HIV/AIDS 患者最常见的机会性感染,也是导致 HIV/AIDS 患者死亡的主要因素之一,约占全球艾滋病死亡原因的 1/3<sup>[2]</sup>。川南地区与云南、贵州接壤,是我国重要的西南出海通道,也是东南亚毒品流入我国的交通要道,加上多民族融合、经济欠发达等因素,导致本地区艾滋病和结核病形势严峻。本研究回顾性分析 2012 年 1 月至 2014 年 12 月在西南医科大学附属医院感染科就诊的 HIV/AIDS 合并结核的患者 138 例(HIV 阳性结核组)及 HIV 阴性结核病患者 145 例(HIV 阴性结核组)的临床资料,评估两组在抗结核治疗过程中肝损伤的发生率、程度及对预后的影响,以期对临床诊疗提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 入组标准 (1)HIV/AIDS 的诊断:经本院检验科酶联免疫吸附测定法(ELISA)初筛检测 HIV-1 抗体阳性及四川省疾病预防控制中心采用免疫印迹法确认,符合《艾滋病诊疗指南》标准<sup>[3]</sup>。未进行逆转录病毒治疗(HAART)。(2)结核病的诊断:经痰涂片、影像学检查、结核杆菌蛋白芯片、浆膜腔液细菌学、病理学等检查符合中华医学会结核病学分会 2004 年版《临床诊疗指南·结核病分册》<sup>[4]</sup>诊断标准。未接受过抗结核治疗。

1.2 排除标准 (1)合并乙型肝炎病毒(HBV)感染、丙型肝炎病毒(HCV)感染、脂肪肝、肝硬化者;(2)抗结核治疗前存在肝功能异常者。

1.3 临床资料 以 2012 年 1 月至 2014 年 12 月在西南医科大学附属医院感染科就诊的 HIV/AIDS 合并结核的患者 138 例为 HIV 阳性结核组,其中男性 78 例,女性 60 例;年龄 16~73(36.24±11.46)岁。以同期 145 例 HIV 阴性的结核病患者为 HIV 阴性结核组,男性 82 例,女性 63 例;年龄 14~69(43.75±14.52)岁。两组患者性别、年龄比较差异无统计学意义( $P$ 均>0.05)。

1.4 治疗方案及调整 肺结核采用 2HRZE/4HR 初治化疗方案:(H:异烟肼,R:利福喷丁,Z:吡嗪酰胺,E:乙胺丁醇),肺外结核采用 3HRZE/9HRE 抗结核。剂量分别为 H 0.3 g,qd;R 0.45 g,2 次/周;E 0.75 g,

qd;Z 体重 <50 kg:1.0 g,qd,体重 >50 kg:1.5 g,qd。轻度肝损害继续抗结核治疗,每周复查肝功能;中度或重度肝损伤患者停用所有抗结核药物并保肝治疗,每 3 天复查肝功能。观察终点为 12 周。

1.5 肝损伤监测及判断标准 所有病例均于抗结核治疗前和抗结核治疗后 1、2、4、8、12 周复查肝功能各 1 次,如有可疑肝损伤表现,随时复查。肝功能损伤程度参考药物性肝损伤判断标准<sup>[5]</sup>:血丙氨酸氨基转移酶(ALT)在 2~5 倍正常上限,血清总胆红素(TBIL)正常者为轻度肝损伤;ALT 在 5~10 倍正常上限或 ALT<5 倍,但 TBIL 达 2~5 倍正常上限为中度肝损伤;ALT>10 倍正常上限或 TBIL>5 倍正常上限者为重度肝损伤。肝损伤类型<sup>[6]</sup>:血 ALT>2 倍正常上限,伴 ALT/碱性磷酸酶(ALP)比值>5 时,为肝细胞损伤型;ALP>2 倍正常上限同时伴有 ALT/ALP<2 时,为胆汁瘀积型;天冬氨酸氨基转移酶(AST)、ALT 均>1 倍正常上限,但 2<ALT/ALP<5 时为混合型肝损害。治疗转归:治愈,观察终点时肝功能恢复正常(ALT≤80 IU/L, TBIL≤34.2 μmol/L),临床症状消失;好转,观察终点时临床症状好转,ALT、TBIL 较治疗前下降>50%;无效,观察终点时未达到上述标准或病情恶化。以治愈加好转计算有效率。

1.6 统计学处理 使用 SPSS19.0 软件对数据资料进行统计分析。计数资料采用率表示,两组率的比较采用 $\chi^2$ 检验,当  $T < 5$  时,采用校正 $\chi^2$ 检验;两组肝损伤类型和肝损伤出现时间的构成情况采用 R×C 表 $\chi^2$ 检验。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间比较采用成组  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 肝损伤发生率及程度 HIV 阳性结核组发生肝损伤 36 例,发生率为 26.09%;HIV 阴性结核组肝损伤 17 例,发生率为 11.72%;两组肝损伤发生率差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表 1。

2.2 肝损伤与年龄、性别的关系 36 例 HIV 阳性结核组肝损伤患者中,男性 21 例,女性 15 例;年龄 <45 岁 17 例,≥45 岁 19 例;17 例 HIV 阴性结核组肝损伤患者中,男性 11 例,女性 6 例,年龄 <45 岁 4 例,≥45 岁 13 例。两组肝损伤患者性别、年龄构成比较,差异无统计学意义( $P$ 均>0.05)。

2.3 肝损伤类型 HIV 阳性结核组肝细胞损伤型 14 例(38.89%),胆汁瘀积型 6 例(16.67%),混合型 16 例(44.45%);HIV 阴性结核组肝细胞损伤型 6 例(35.29%),胆汁瘀积型 3 例(17.65%),混合型 8 例(47.06%)。两组均以混合型构成比最高,R×C 表

$\chi^2$  检验显示,不同肝损伤类型构成比存在差异 ( $\chi^2 = 7.314, P < 0.01$ )。见表 2。

2.4 肝损伤出现时间 HIV 阳性结核组:4 周内 18 例(50.00%), ~8 周 11 例(30.56%), ~12 周 7 例(19.44%); HIV 阴性结核组:4 周内 11 例(64.71%), ~8 周 4 例(23.53%), ~12 周 2 例(11.76%)。两组肝损伤均以 4 周内构成比稍高,但 R × C 表  $\chi^2$  检验显示,两组肝损伤不同出现时间构成比比较差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.007, P > 0.05$ )。

2.5 发生肝损伤的转归 HIV 阳性结核组患者出现肝损伤后的治疗有效率较 HIV 阴性结核组有所降低,但差异无统计学意义(74.22% vs 94.22%,  $P > 0.05$ )。见表 4。

表 1 两组患者肝损伤情况比较 例(%)

组别	例数	轻度	中度	重度	合计
HIV 阳性结核组	138	13(9.42)	18(13.04)	5(3.62)	36(26.09)
HIV 阴性结核组	145	5(3.45)	9(6.21)	3(2.07)	17(11.72)
$\chi^2$ 值					9.583
P 值					<0.01

表 2 两组肝损伤类型的构成情况 例(%)

组别	例数	肝细胞损伤型	胆汁淤积型	混合型	$\chi^2$ 值	P 值
HIV 阳性结核组	36	14(38.89)	6(16.67)	16(44.45)	7.314	<0.01
HIV 阴性结核组	17	6(35.29)	3(17.65)	8(47.06)		

表 3 两组肝损伤出现时间的构成情况 例(%)

组别	例数	~4 周	~8 周	~12 周	$\chi^2$ 值	P 值
HIV 阳性结核组	36	18(50.00)	11(30.56)	7(19.44)	1.007	>0.05
HIV 阴性结核组	17	11(64.71)	4(23.53)	2(11.76)		

表 4 两组肝损伤治疗转归的比较 (例)

组别	例数	治愈	好转	无效	有效率(%)
HIV 阳性结核组	36	11	15	10	72.22
HIV 阴性结核组	17	13	3	1	94.12
$\chi^2$ 值					3.366
P 值					>0.05

### 3 讨论

AIDS 合并结核潜伏感染者年结核病发病率为 7% ~ 10%<sup>[7]</sup>。在疾病进展过程中,两者相互影响,活动性结核是 AIDS 病情加重的因素之一,HIV 是潜在结核杆菌感染再激活或再感染的重要原因。目前认为抗结核治疗要优先于抗 HIV 的治疗,其治疗原则与非 HIV 感染的结核病患者相同,或适当延长疗程<sup>[8]</sup>。肝脏是人体内最大的腺体,担负着重要的生理功能,大多数药物经过肝脏进行代谢转化。在药物使用过程中,可能因药物本身或/及其代谢产物或由于特殊体质对药物的超敏感性或耐受性降低而导致肝损伤,临床上可表现为各种急慢性肝病,轻者停药

后可自行恢复,重者可能危及生命,需积极治疗、抢救<sup>[9]</sup>。抗结核药物的毒副作用中肝毒性的发生率居首位,对人体影响最大,也是结核患者停止化疗的最常见原因之一<sup>[10-11]</sup>。故本研究选择未进行高效抗逆转病毒治疗(HAART)的患者以更清晰地了解 HIV 感染背景下抗结核治疗发生肝损伤的影响。

本研究中,HIV 阳性结核组肝损伤发生率明显高于 HIV 阴性结核组。分析其原因除抗结核药物本身对肝脏的毒性外,HIV/AIDS 合并结核患者自身由于营养不良、淋巴细胞免疫功能的异常或下降等可导致多种机会性感染的出现,同时针对机会性感染及对症治疗的药物应用增加,与抗结核药物之间的相互作用或协同作用也有增加肝毒性的可能性。有学者认为抗结核药物引起的肝损害多在肝脏基础疾病上发生<sup>[12]</sup>;邹俊等<sup>[13]</sup>研究显示:体重减轻、既往肝损伤史、静脉途径用药、CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞计数、白蛋白定量、合并 HBV 感染以及治疗后嗜酸性粒细胞增高均与抗结核时肝损伤相关。

从肝损伤的程度看,两组肝损伤均以轻中度损害为主,HIV 阳性结核组肝损伤发生率更高,与吴念宁等<sup>[14]</sup>的报道一致;但 HIV 阳性结核组重度肝损伤的发生率与 HIV 阴性结核组相近,与 Pukenyte 等<sup>[15]</sup>的报道不一致,可能与样本量较少有关。两组均以混合型肝损伤构成比最高,差异有统计学意义;两组均显示抗结核治疗 4 周内肝损伤发生的构成比稍高,但差异无统计学意义;两组年龄、性别构成亦无统计学差异。抗结核药物所致药物性肝损伤机制主要为药物所产生的代谢物(初级化合物)对肝脏的直接毒性作用和特异质性肝损伤<sup>[16]</sup>,前者可预见,呈剂量依赖性,后者不可预见,与剂量无关,为超敏反应,表现为肝细胞变性、坏死和肝内淤胆。从肝损伤的治疗转归看,HIV 阳性结核组的预后明显差于 HIV 阴性结核组,其原因除肝损伤本身影响外,还可能与该组 HIV/AIDS 患者本身免疫功能低下、不能有效抗结核治疗、易合并其他机会性感染且未抗病毒治疗导致病情进展快等因素有关。

综上所述,HIV/AIDS 合并结核患者在抗结核治疗中肝损伤的发生率较高,预后不佳,应引起临床医生重视,需严格掌握用药指征,用药过程中应特别注意肝功能的监测及保护。

### 参考文献

- [1] 卫生部疾病预防控制局. 全国第五次结核病流行病学抽样调查资料汇编[M]. 北京:军事医学科学出版社,2012.

早期手术方式选择目前仍没有形成统一标准。传统开腹手术创伤比较大,随着内镜技术的不断发展,内镜治疗梗阻型 ABP 成为一种新的治疗手段,尤其是在重症 ABP 老年患者,由于其机体的免疫功能下降,全身各脏器功能的衰退,很难耐受传统的外科手术,此时应用内镜治疗早期解除患者胆道梗阻,有利于患者术后的恢复,先让患者度过危险期,然后等病情平稳后再行手术,最终解决引起胆道梗阻的病因。内镜治疗虽然有很多优点,如创伤小,术后恢复快、住院时间短等,但仍有其缺点,如乳头肌功能失调,正常生理屏障破坏,胆肠、胰肠反流可能会反复引起胆道感染甚至导致细菌性肝脓肿,乳头肌切开出血、血尿淀粉酶升高等<sup>[12]</sup>,与开腹手术比较,EST 残余结石的发生率仍然较高,而多次采用内镜取石会导致并发症发生率升高;重型 ABP 患者,内镜不能解决胰腺及胰周的坏死感染灶,需手术治疗,同时可行腹腔镜引流和营养性空肠造口等。

综上所述,梗阻型 ABP 应在非手术治疗后,早期行胆道手术,解除胆道梗阻。早期胆道手术选择应针对患者的具体情况,如疾病严重程度、年龄等,采取不同的治疗方式,以利于患者病情的恢复。

#### 参考文献

[1] 廖向宏. 急性胆源性胰腺炎的诊疗体会[J]. 吉林医学, 2014, 35

(20):4409-4410.

- [2] Yang J, Zhang X, Zhang X. Therapeutic efficacy of endoscopic retrograde cholangiopancreatography among pregnant women with severe acute biliary pancreatitis [J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2013, 23(5):437-440.
- [3] 中华医学会外科学会胰腺学组. 急性胰腺炎的临床诊断及分级标准[J]. *中华外科杂志*, 1997, 35(12):773-775.
- [4] 彭爱国, 赵怀辉. 胆源性急性胰腺炎 65 例诊治分析[J]. *安徽医学*, 2010, 31(2):150-151.
- [5] 陈建荣, 张学利, 陆孝道, 等. 急性胆源性胰腺炎诊治分析[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2013, 25(3):244-246.
- [6] 苗祥, 曾建宝, 宋康颀, 等. 早期肠内营养对重症急性胰腺炎患者血清 CRP 及 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2013, 25(2):116-118, 121.
- [7] 刘跃文. 36 例急性胆源性胰腺炎的治疗体会[J]. *实用临床医学*, 2013, 14(11):45-46.
- [8] 唐悦峰, 徐扬荣, 廖国庆. 早期内镜治疗在重症急性胆源性胰腺炎治疗中的作用[J]. *中国普通外科杂志*, 2010, 19(7):801-804.
- [9] 张春, 廉桂香. 胆源性重症胰腺炎的治疗体会[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2014, 14(27):155.
- [10] 刘翼, 祝琳. 急性复发性胰腺炎的临床特点及病因分析[J]. *重庆医学*, 2014, 43(9):1047-1048.
- [11] 魏宪武. 重症急性胰腺炎手术的临床疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2013, 11(6):100-101.
- [12] 刘玉杰, 江堤, 苏剑东, 等. 急诊 ERCP 在急性胆源性胰腺炎治疗中的应用[J]. *肝胆胰外科杂志*, 2012, 24(4):278-280, 285.

收稿日期:2015-10-06 修回日期:2015-11-05 编辑:王娜娜

(上接第 323 页)

- [2] Alamo ST, Kunutsor S, Walley J, et al. Performance of the new WHO diagnostic algorithm for smear-negative pulmonary tuberculosis in HIV prevalent settings: a multisite study in Uganda [J]. *Trop Med Int Health*, 2012, 17(7):884-895.
- [3] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南(2011 版)[J]. *中华临床感染病杂志*, 2011, 4(6):321-330.
- [4] 中华医学会. 临床诊疗指南·结核病分册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2004:1-43.
- [5] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 急性药物性肝损伤诊治建议(草案)[J]. *中华消化杂志*, 2007, 27(11):765-767.
- [6] Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7):950-966.
- [7] 沈银忠. 艾滋病合并结核患者的抗结核治疗[J]. *上海医药*, 2009, 30(1):8-11.
- [8] Anandaiah A, Dheda K, Keane J, et al. Novel developments in the epidemic of human immunodeficiency virus and tuberculosis coinfection [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(8):987-997.
- [9] 呼丹, 刘悦, 樊星, 等. 药物性肝损伤研究概述[J]. *国际药学研究杂志*, 2014, 41(2):164-168.

- [10] Yew WW, Leung CC. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity [J]. *Respirology*, 2006, 11(6):699-707.
- [11] Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(2):192-202.
- [12] Huang YS. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and the susceptibility to antituberculosis drug-induced liver injury [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2007, 3(1):1-8.
- [13] 邹俊, 刘燕芬, 吴念宁, 等. HIV/TB 患者抗结核治疗强化期发生肝损伤的危险因素 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(20):9047-9049.
- [14] 吴念宁, 陈万, 邹俊, 等. HIV TB 病人抗结核治疗强化期发生药物性肝炎的研究 [J]. *中国艾滋病性病*, 2014, 20(1):13-16.
- [15] Pukenyte E, Lescuré FX, Rey D, et al. Incidence of and risk factors for severe liver toxicity in HIV-infected patients on anti-tuberculosis treatment [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2007, 11(1):78-84.
- [16] 中华医学会结核病学分会, 《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会. 抗结核药所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(10):732-736.

收稿日期:2015-10-06 修回日期:2015-11-30 编辑:石嘉莹