

HIV/TB 患者抗结核治疗强化期发生肝损伤的危险因素

邹俊 刘燕芬 吴念宁 欧汝志 秦英梅 谢志满 陆宁

【摘要】 目的 探讨 HIV/TB 患者在标化抗结核治疗强化期，肝损伤的发生情况及其影响因素。方法 对采用标化抗结核治疗的 400 例 HIV/TB 患者，观察强化期肝损伤发生率。选择 15 个可能对肝损伤产生影响的临床指标行 Logistic 回归分析。结果 本组 HIV/TB 患者抗结核肝损伤的发生率为 36.25%。单因素分析显示：体重减轻、既往肝损伤史、静脉途径用药、CD4⁺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与抗结核时肝损伤相关。多因素分析显示：既往肝损伤史、体重减轻、静脉途径用药发生肝损伤的危险系数分别为 3.24、2.289、2.328；白蛋白定量高、CD4⁺T 淋巴细胞计数升高，发生肝功能损伤的可能性降低为 0.918、0.996。结论 HIV/TB 患者既往有肝损、体重减轻、静脉途径用药是抗结核发生肝损伤的主要危险因素。白蛋白定量高及 CD4⁺T 淋巴细胞计数增高可降低肝损伤的风险。

【关键词】 获得性免疫缺陷综合征； 危险因素； 抗结核治疗； 肝损伤

Risk factors for liver damage in HIV/TB patients who were treated by anti-tuberculosis ZOU Jun, LIU Yan-fen, WU Nian-ning, OU Ru-zhi, QIN Ying-mei, XIE Zhi-man, LU Ning. The Fourth Hospital of Nanning, AIDS Clinical Treatment Center of Guangxi, Nanning 530023, China
Corresponding author: WU Nian-ning, Email: wunianning62@163.com

【Abstract】 Objective To study the occurrence and the risk factors for liver damage in HIV/TB patients who were treated by anti-tuberculosis in standardized intensive phase. **Method** The variables from clinical and biochemical examinations of 400 cases of AIDS/TB were evaluated by Logistic regression analysis in order to determine the risk factors for liver damage in anti-tuberculosis treatment. **Results** The incidence of liver damage was 36.25%. With the simple factor analysis, emaciation, past history of liver injury, intravenous administration, CD4⁺ T-lymphocyte count, serum albumin quantitative, co-infected with HBV and eosinophils count were the risk factors. The risk of liver damage coefficients were 3.24, 2.289, 2.328 for emaciation, past history of liver injury and intravenous administration in multi-factor analysis. The serum albumin quantitative and high CD4⁺ T-lymphocyte count can reduce the possibility of liver damage to 0.918 and 0.996. **Conclusion** The risk factors are associated with emaciation, past history of liver injury and intravenous administration. The high CD4⁺ T-lymphocyte count and serum albumin quantitative can reduce the incidence of liver damage.

【Key words】 Acquired immunodeficiency syndrome; Risk factors; Anti-tuberculosis treatment; Liver damage

在人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus, HIV）和结核（tuberculosis, TB）双重感染中，结核感染是否能得到有效控制，成为治疗的关键及影响预后的重要因素。然而，多数抗结核药物对肝脏有毒性，抗结核药物毒副作用的出现直接影响抗结核方案的选择及变动，进而直接影响治疗疗效及预后，抗

结核治疗的毒副作用中，肝损伤为抗结核毒副作用的首位，也是结核病患者停止治疗最常见的原因之一^[1]，严重的将直接导致死亡。本文通过分析本院 2010 年 10 月至 2013 年 3 月收治的 400 例 HIV/TB 双重感染患者，抗结核强化期肝损伤发生情况及影响因素，对 HIV/TB 患者判断抗结核治疗预后或制定个体化治疗方案提供参考。

对象与方法

一、研究对象

2010 年 10 月至 2013 年 3 月在南宁市第四人民医

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.20.010

基金项目：国家“十二·五”传染病重大专项（2012ZX10001-003）；

广西壮族自治区卫生厅计划项目（Z2011097）

作者单位：530023 南宁市第四人民医院 广西艾滋病临床治疗中心

通讯作者：吴念宁，Email: wunianning62@163.com

院感染科住院 HIV 阳性患者均进行结核筛查, 确定为 HIV/TB 双重感染者。病例入选条件: (1) 第 1 次住院, 年龄 18~75 岁, 既往无结核病史; (2) 无慢性疾病史, 无酗酒史; (3) 抗结核治疗前未行抗 HIV 治疗; (4) 未同时用其他已知常见有肝损伤的药物; (5) 能按要求定期随访, 并按时服用药物。

二、诊断标准

(1) HIV 阳性的诊断: 符合 2006 年中华医学会感染病学分会艾滋病组制定的《艾滋病诊疗指南》标准^[2]。抗 HIV-1 阳性经广西壮族自治区疾病预防控制中心或广西各市级疾病预防控制中心采用免疫印迹法确认。

(2) 结核病的诊断: 结核病诊断均符合 2001 年《肺结核诊断和治疗指南》制订的诊断标准^[3]。

三、排除标准

(1) 分离培养为非结核分枝杆菌的除外; (2) 抗结核治疗前已抗艾滋病病毒治疗者; (3) 抗结核治疗前存在肝功能异常者。

四、结核病的治疗

抗结核治疗采用异烟肼 (H) + 利福平 (R) + 乙胺丁醇 (E) + 吡嗪酰胺 (Z) 四联标准化方案, 肺结核采用 2HRZE/4HR, 肺外结核采用 2HRZE/10HR, 各药均按常规剂量每日 1 次给药。

五、观察方法

肝损伤的观察一般限于抗结核治疗强化期 2 个月, 如有异常延长观察时间。所有病例抗结核治疗后 1、2、4、6、8 周定期复查肝功能 1 次, 如发现有肝功能损害的症状和体征时, 随时检查。出现 2 次 (间隔 1 周) 以上肝功能异常判定为存在肝损伤。肝损伤分级参照《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》中的肝功能异常分级的判断标准^[4], 见表 1。观察可能影响结核药肝损伤项目 15 项, 其观察指标的名称及量化值见表 2。

表 1 肝功能异常分级标准

肝功能异常分级	ALT 或 AST (正常值上限的倍数)	TBIL (正常值上限的倍数)
1 级(轻度)	1.0~2.5	1.0~1.5
2 级(中度)	2.5~5	1.5~2.5
3 级(重度)	5.0~10.0	2.5~5.0
4 级(潜在生命威胁)	>10.0	>5.0

六、统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件包, 运用 Logistic 回归单因素分析 15 个可能对肝损伤产生影响的研究变量与研究结果的关系, 对单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量, 建立 Logistic 回归模型, 计算其 OR 值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 2 HIV/TB 患者抗结核治疗肝损伤相关观察指标名称及量化值

变量	量化值
性别	1=女, 2=男
年龄	实测值
民族	1=汉族, 2=其他民族
职业	1=非农, 2=农民
合并使用药物	1=无, 2=有
既往肝损伤史	1=无, 2=有
合并 HBV 感染	1=无, 2=有
合并 HCV 感染	1=无, 2=有
用药途径	1=口服, 2=静脉
血红蛋白定量	实测值
白细胞计数	实测值
治疗后嗜酸性粒细胞计数	实测值
白蛋白定量	实测值
球蛋白定量	实测值
CD4 ⁺ T 淋巴细胞计数	实测值
研究结果(出现肝功能损伤)	1=无, 2=有

结 果

共收集符合观察条件的 HIV/TB 双感患者 400 例, 其中男 315 例, 女 85 例, 平均年龄 (47.53 ± 13.32) 岁, CD4⁺T 淋巴细胞计数 3~685 个/μl, 平均 (83.22 ± 107.56) 个/μl。抗结核治疗强化期中出现肝损伤的 145 例, 肝损伤的发生率为 36.25%。各级肝损伤情况: 1 级 51 例, 2 级 37 例, 3 级 25 例, 4 级 32 例。出现肝功能损害的时间为抗结核治疗后的 5~56 d, 平均 (11.5 ± 6.87) d。

单因素分析结果提示, 肝损伤发生与既往肝损史、用药途径、合并 HBV 感染、嗜酸性粒细胞增高、体重减轻、白蛋白定量以及 CD4⁺T 淋巴细胞计数有关, 见表 3。多因素 Logistic 回归分析, 既往曾出现肝损、病程中体重减轻、静脉使用结核药均成为肝功能异常的危险因素, 见表 4。能降低肝功能损伤发生风险的因素为: 血清白蛋白的定量及 CD4⁺T 淋巴细胞计数的增高, 见表 5。

表 3 HIV/TB 患者抗结核治疗强化期肝损伤危险因子单因素分析

观察指标	回归系数	标准误	OR(95% CI)值	P 值
既往肝损	1.477	0.393	4.380(2.028~9.459)	0
用药途径	1.391	0.35	4.018(2.024~7.977)	0
合并 HBV 感染	0.981	0.437	2.667(1.133~6.274)	0.025
嗜酸性粒细胞计数	1.527	0.609	4.605(1.397~15.181)	0.012
CD4 ⁺ T 淋巴细胞计数	-0.005	0.002	0.995(0.992~0.998)	0.001
白蛋白定量	-0.094	0.026	0.910(0.864~0.958)	0
体重减轻	0.828	0.388	3.529(1.884~6.610)	0

表 4 HIV/TB 患者抗结核治疗强化期肝损伤危险因子多因素 Logistic 回归分析结果

观察指标	回归系数	标准误	OR(95% CI)值	P 值
既往肝损	1.176	0.488	3.240(1.245~8.432)	0.016
用药途径	0.845	0.412	2.328(1.038~5.220)	0.040
体重减轻	0.828	0.388	2.289(1.069~4.898)	0.033

表 5 HIV/TB 患者抗结核治疗强化期降低肝损伤 风险多因素分析

观察指标	回归系数	标准误	OR(95% CI)值	P 值
白蛋白定量	-0.086	0.034	0.918(0.859~0.981)	0.011
CD4 ⁺ T 淋巴 细胞计数	-0.004	0.002	0.996(0.992~1.000)	0.030

讨 论

对于 HIV/TB 双重感染患者，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^[5]，初始 2 个月为 HREZ 的四联强化阶段，除 E 外，H、R、Z 均有较明显的肝损伤，联合用药肝损伤增强、发生率增高^[6]。本研究中，HIV/TB 患者抗结核肝损伤的发生率高，与既往多数报告相符^[7-8]，但低于黄葵等^[9]相关报道，略低于我院以往报道^[10]，可能与不同地区及人种相关。单因素分析显示年龄不是 HIV/TB 肝损伤危险因素，性别也不是危险因素，与既往的报道有所不同^[11]，后者考虑与女性病例数少相关。单因素分析提示，HBV 感染与抗结核治疗肝损伤发生有关，对于 HBV 感染者，抗结核治疗过程中药物性肝炎的发生率增加^[12]。嗜酸粒细胞增高为诊断药物性肝炎的重要依据，然而多因素分析后，两者均未能作为危险因素，考虑与各因素之间相互作用、存在抽样误差以及结局的判定存在差异有关。

多因素分析提示既往有肝损伤史的患者在治疗过程中发生肝功能损伤的风险为既往无肝损的 3.24 倍，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^[13]。体重下降亦是引起药物性肝炎发生的重要危险因素，有研究显示，肺结核并蛋白质营养不良患者在抗结核治疗过程中较容易出现药物性肝损害^[11,14]，艾滋病患者营养不良多见。静脉使用抗结核药物少了首过消除，也少了药物在胃肠道中的消化吸收，药物的抗原性远远强于经口服后吸收转运的药物分子，因此，静脉用药发生肝功能异常的风险高于口服用

药。然而，静脉用药的血药浓度远远高于口服用药，对短时间控制病情有着不可取代的优势，因此，选用用药方式时，需权衡利弊。

本研究表明，血清白蛋白的定量成为降低肝功能异常发生概率的重要因素，这与血清白蛋白的性能有关。血清白蛋白在调节激素和药物的代谢上具有重要意义，白蛋白降低，药效增强，发生肝损伤的概率增加^[15]。本研究亦表明，随着 CD4⁺T 淋巴细胞计数的升高，发生肝功能异常的风险减少。因此，对于 HIV/TB 患者，及时抗病毒治疗，提高 CD4⁺T 淋巴细胞计数水平，可能降低发生肝损伤的风险。

参 考 文 献

- [1] Yew WW, Leung CC. Antituberculosis drugs and Hepatotoxicity. *Respirology*, 2006, 11: 699-707.
- [2] 中华医学会感染学分会艾滋病学组. 艾滋病治疗指南. *中华传染病杂志*, 2006, 24: 133-144.
- [3] 中华医学会结核病学分会. 结核病诊断和治疗指南. *中华结核和呼吸杂志*, 2001, 24: 70-74.
- [4] 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册编写组. 国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 40-41.
- [5] 沈银中. 艾滋病合并结核患者的抗结核治疗. *上海医药*, 2009, 30: 8-10.
- [6] 杨慧媛, 宋育林, 许建明. 抗结核药物肝毒性现状及其存在问题. *安徽医药*, 2008, 121: 289-291.
- [7] Yimer G, Aderaye G, Amogne W, et al. Anti-Tuberculosis Therapy-Induced Hepatotoxicity among Ethiopian HIV-Positive and Negative Patients. *PLoS One*, 2008, 3: 1809.
- [8] 李健. HIV/TB 患者治疗过程中抗结核药物性肝损伤的临床分析. *胃肠病学和肝脏病学杂志*, 2008, 17: 627-628.
- [9] 黄葵, 韦一, 蒙志好, 等. 抗结核药物对 HIV 阳性患者肝功能的影响. *中国防痨杂志*, 2007, 29: 272-273.
- [10] 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. *临床肺科杂志*, 2012, 17: 461-462.
- [11] 叶长根, 孙永林, 刘亮明. 抗结核药物肝毒性危险因素研究进展[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2012, 6: 1546-1549.
- [12] Lee BH, Koh WJ, Chol MS, et al. Inactive hepatitis B surface antigen carrier state and hepatotoxicity during antituberculosis chemotherapy. *Chest*, 2005, 127: 1304-1311.
- [13] Huang YS. Genetic polymorphisms of drug- metabolizing enzymes and the susceptibility to antituberculosis drug- induced liver injury. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2007, 3: 1-8.
- [14] 杨玲, 徐卫国. 合成代谢激素与 COPD 的营养学关系. *国外医学:呼吸分册*, 2001, 21: 190-191.
- [15] 段雪飞, 张亦瑾, 钱芳, 等. 老年人急性药物性肝损伤的病因及临床特点分析[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2012, 6: 3972-3975.

(收稿日期: 20131-09-23)

(本文编辑: 戚红丹)