

## 应重视乙型肝炎合并肺结核的临床诊断与治疗

程书权

程书权, 桂林市第三人民医院肝病科 广西壮族自治区桂林市 541002

程书权, 教授, 主任医师, 主要从事传染性疾病的临床治疗及研究与教学工作.

基金项目: 桂林市科技局立项基金资助项目, No. 20110119-6.

作者贡献分布: 本文由程书权独立完成.

通讯作者: 程书权, 教授, 主任医师, 541002, 广西壮族自治区桂林市临江路38号, 桂林市第三人民医院肝病科.  
csq126@sina.com  
电话: 0773-2550180

收稿日期: 2016-04-26  
修回日期: 2016-05-09  
接受日期: 2016-05-16  
在线出版日期: 2016-06-28

### Diagnosis and treatment of coinfection of pulmonary tuberculosis and chronic hepatitis B

Shu-Quan Cheng

Shu-Quan Cheng, Department of Liver Disease, the Third People's Hospital of Guilin, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: Guilin Science and Technology Bureau, No. 20110119-6.

Correspondence to: Shu-Quan Cheng, Professor, Chief Physician, the Third People's Hospital of Guilin, 38 Zhongyuan Road, Guilin 541002, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. csq126@sina.com

Received: 2016-04-26  
Revised: 2016-05-09  
Accepted: 2016-05-16  
Published online: 2016-06-28

### Abstract

Hepatitis B virus (HBV) and tuberculosis bacillus (TB) are leading causes of infectious diseases in China, leading to a range of life-threatening diseases including chronic hepatitis B (CHB), cirrhosis, hepatocellular carcinoma (HCC) and pulmonary tuberculosis (PTB). Due to the high prevalence of infection and increased number of cases, coinfection of HCC and PTB is becoming a new hot area. Differences between coinfection and single infection include the disease process, injuries, medication selection, curative effects, drug-resistance and side effects. In particular, the adverse effects of clinical prognosis, etiological treatment, anti-tuberculosis drug induced liver injury (ATLI) and multidrug-resistant pulmonary tuberculosis (MDR-TB) have become a new challenge for therapy. This review aims to summarize the incidence of infections, clinical observations, adversely effects and existing problems of treatment, the development of antituberculous and anti-HBV therapy and hepatitis protection. Additionally, a suggestion for improving therapeutic efficacy has been proposed as well.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chronic hepatitis B; Tuberculosis; Infection; Anti-tuberculosis therapy; Nucleoside (acid) analogues; Drug-induced liver injury

Cheng SQ. Diagnosis and treatment of coinfection of pulmonary tuberculosis and chronic hepatitis B. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2016; 24(18): 2785-2798  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/>

### 背景资料

由于我国分属乙型肝炎和结核病的高发地域, 乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 和结核杆菌 (mycobacterium tuberculosis, MTB) 的合并感染正逐渐成为临床常见且棘手的传染性疾. 由于合并感染的患者涉及呼吸、血液两种不同的传播途径, 可被收治于传染科和结核病院两个疾控单元, 结核的治疗失败率被严重低估. 合并感染者应用经典的抗结核疗法 (antituberculosis therapy, ATT) 不仅增加抗结核药物所致肝损伤 (anti-tuberculosis drug induced liver injury, ATLI) 的发生几率, 且存在诱发致命性肝衰竭风险.

### 同行评议者

顾生旺, 主任医师, 江苏省淮安市解放军第八二医院感染内科

## ■ 研发前沿

国外已有慢性肝病患者结核病管理的指南, 而我国尚未引起足够重视, 仅在《抗结核药所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议》中提及。呼吁相关学会尽快出台符合我国国情的《慢性肝病患者结核病管理指南》, 使临床管理与治疗有章可循。提高对合并感染的认识和关注力度, 对HBV活动者抗癆前注重核苷(酸)类似物(nucleotide analogs, NAs)的抗HBV治疗, 遴选不含吡嗪酰胺、异烟肼、利福平三者联合的抗癆方案, 治疗中注重监测和护肝措施的落实, 可大为减少ATLI风险, 增加抗癆成功率。

i18/2785.htm DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2785>

华人消化杂志 2016; 24(18): 2785-2798 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2785.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2785>

## 摘要

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染和结核杆菌(*mycobacterium tuberculosis*, MTB)感染迄今依然是分别居于我国法定病毒性传染病和细菌性传染病榜首的重大疾患。由此导致的慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)和肝硬化(liver cirrhosis, LC)、肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)以及肺结核病(pulmonary tuberculosis, PTB)对人类健康威胁巨大。随着HBV和MTB感染的持续流行及慢性化病例的不断增加, CHB合并PTB正逐渐成为新的社会问题。合并感染后其疾病过程、机体伤害、治疗药物选择、治疗效果、耐药状态与药物不良反应等均有别于二者之一的单纯感染, 尤其对临床预后、病原治疗、抗结核药物所致肝损伤(anti-tuberculosis drug induced liver injury, ATLI)甚至诱发耐多药结核(multidrug-resistant pulmonary tuberculosis, MDR-TB)等方面的负性影响, 正成为临床新的棘手难题。本文就二者合并感染的发病情况及其临床发现、不良后果、目前诊疗中存在的问题及合并感染的抗癆治疗、抗HBV与护肝治疗特点进行了总结。并结合国内目前的诊疗现状, 就如何提高合并感染的治疗效果提出进一步建议。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 慢性乙型肝炎; 肺结核; 合并感染; 抗癆治疗; 核苷(酸)类似物; 药物性肝损伤

**核心提示:** 我国乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和结核杆菌(*mycobacterium tuberculosis*)合并感染率达12.2%-30.8%。在合并出现慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B)和肺结核病(pulmonary tuberculosis)的进程中, 其疾病过程、临床经过、药物选择、治疗效果、耐药状态与药物不良反应等均有别于二者之一的单纯感染, 易于演变为肝衰竭、肝硬化(liver cirrhosis)、肝癌(hepatocellular carcinoma)甚至诱发耐多药结核的出现等。合并感染增加抗结核药物所致肝损伤(anti-tuberculosis drug induced liver injury)和HBV再激活的出现频率。

## 0 引言

目前, 我国作为慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)和肺结核病(pulmonary tuberculosis, PTB)的高发病与高流行地区<sup>[1-3]</sup>, 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)合并结核杆菌(*mycobacterium tuberculosis*, MTB)感染已成为传染病防控和临床治疗的一个新的重要问题<sup>[4,5]</sup>。由于HBV感染具有慢性、潜隐、不易清除的特性, 患者即使肝功能持续正常, 肝脏依然可能存在不同程度的炎症损害<sup>[6]</sup>, 向肝硬化(liver cirrhosis, LC)甚至肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)进展; 而MTB感染亦具有缓慢、持续、易于复发且大多数抗癆药物具有较为明显或潜在的肝脏毒性之弊端, 使得二者合并感染后其病理生理过程、临床经过、药物选择、治疗效果、耐药状态与药物不良反应等均有别于二者之一的单纯感染<sup>[7]</sup>。如临床表现多样、临床病程迁延、临床预后变差、对抗病毒、抗结核药物的耐受速率加快, 易于演变为肝衰竭、LC、HCC/肺癌甚至诱发耐多药结核(multidrug-resistant pulmonary tuberculosis, MDR-TB)的出现等, 成为临床的棘手难题<sup>[8,9]</sup>。因此, 对CHB合并PTB患者提前进行评估和恰当干预, 合理化解抗HBV与抗癆、损肝与护肝等矛盾, 其重要性不言而喻。目前, 二者合并感染虽已逐渐引起临床关注<sup>[4,8,10]</sup>, 但迄今国外仅见丙型肝炎(hepatitis C virus, HCV)合并PTB的少数报道<sup>[11]</sup>, 而国内文献罕有肝活检对比分析<sup>[12-15]</sup>。故二者合并感染的诊断、治疗与防控宜引起更多关注, 需要卫生管理、预防、临床、检验等多部门、多学科共同重视, 齐抓共管, 各方联动。

## 1 HBV合并MTB的发病情况

HBV感染目前已被视为主要的全球健康负担之一, 据估计当今世界约有20亿人曾感染过HBV, 其中2.4亿为慢性HBV感染者<sup>[2]</sup>。5年内, 近30%的患者会发展为LC, 近23%的患者会发生肝功能失代偿。世界上患病率较高(>7%)的地区包括东南亚、非洲、太平洋群岛、中东部分地区和亚马逊流域, 患病率中等(2%-7%)的地区包括南欧、俄国、中美和南美地区, 患

程书权. 应重视乙型肝炎合并肺结核的临床诊断与治疗. 世界

病率较低(<2%)的地区主要是美国、西欧、澳大利亚及日本<sup>[16]</sup>。我国以前属HBV感染的高发地域,自1992将乙型肝炎疫苗纳入计划免疫管理以来,2006年感染率降为7.18%,而2014年在1-4岁儿童降低为0.32%,15-29岁为4.38%。虽然正逐渐接近中等患病率水平,但慢性HBV感染者依然有9300万,其中2000万CHB患者<sup>[17]</sup>。迄今,结核病依然是严重威胁与危害人类健康的主要细菌性传染病,是全球关注的另一个重大公共卫生和社会问题。据WHO报告显示,2014年全球约有960万新发PTB病例,其中包括约540万男性、320万女性以及100万的儿童,150万人因患结核病而死亡,其中89万男性、48万女性和14万儿童,MDR-TB患者估计有48万人,其中约有9.7%为广泛耐药结核<sup>[18]</sup>。中国作为被WHO列为结核病高负担、高危险性国家之一,其发患者数占全球的14.3%,仅次于印度位居世界第2位<sup>[3]</sup>。据CDC结核病预防控制中心统计,全国已有5.5亿人感染过结核菌,占总人口的45%,发病数量一直稳居各种细菌性传染病之首,而全国PTB患者发现率仅30%左右<sup>[19]</sup>,提示有2/3以上被遗漏。目前的患病率达122/10万,每年新发传染性患者150万,约有13万人因此致命<sup>[20]</sup>。

目前HBV感染合并PTB的发病率各家报道不一,可能与统计对象、患者年龄及主诉疾患及参考的HBV血清标志物项目的差异性有关。最低为印度北部的2.96%<sup>[21]</sup>,英国为3.7%-16.8%<sup>[22,23]</sup>,加拿大则为13%<sup>[24]</sup>,巴西统计为14.6%-25.6%<sup>[25,26]</sup>。Pando等<sup>[27]</sup>报告阿根廷的感染率为19.8%,Sun等<sup>[28]</sup>统计台湾大学胸科医院的261例PTB抗痨患者,32例(12.2%)合并了肝炎病毒感染,其中HBV感染5.7%。毛英等<sup>[29]</sup>对新疆地区1710结核患者分析,发现HBV感染率为22.98%。刘邦英等<sup>[30]</sup>统计彭州市合并感染率为15.74%。张静<sup>[31]</sup>对3所医院511例PTB患者的检测发现,合并HBV感染率为15.4%。而1996-1999年统计386例住院的PTB患者合并感染率达30.8%<sup>[32]</sup>。我们新近统计桂林市第三人民医院2007-2015年住院治疗的PTB患者共15421例,其中合并感染635例,占4.21%,但占同期CHB住院患者(4555例)的13.9%,提示二者合并感染的形势依然严峻。

## 2 合并感染的发现

CHB和PTB目前国内外均有相应严谨的诊疗

规范或指南,依照现代的医疗水平,即使在县、区级基层医院拥有的影像学、生化学、免疫学、细菌学和常规检验等设备已足可对二者进行诊断,临床发现与确诊并非难事,如诊断PTB临床很少需要做肺活检。但对CHB上述方法虽可明确有HBV感染,对大多数肝功能正常的轻型CHB患者,按照2015版《慢性乙型肝炎防治指南》的规定,非肝活检难以界定机体的免疫状态是否处在可用药清除HBV的时机。过度或过早用药易诱发HBV耐药或应答不佳使治疗失败<sup>[33]</sup>。因此,肝活检对二者的合并感染诊断价值亦较为重要,尤其在肝功能、影像学未提示肝脏炎症达到2级以上的抗HBV适应证的情况下。我们曾经的研究<sup>[34]</sup>发现,对CHB等已知肝病,肝活检不仅可以进一步明确肝脏炎症程度和纤维化分级,还有助于发现微小HCC和其他罕见或潜隐性的“第二肝病”。伍林柏等<sup>[34]</sup>亦经活检发现,谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)水平正常者9.3%出现了显著的肝纤维化,2.6%的原因不明性肝病为隐匿HBV感染,3例还因此发现了未被临床考虑的其他肝病。对肝功能异常者的病因确定更有着B超、CT、核磁共振成像等手段不可替代的价值,即便如单纯肺结核这样的疑难病例<sup>[35]</sup>。有研究者认为,单纯PTB患者做肝活检不仅能够发现肺结核、肝脏寄生虫及其他隐匿性肝病,细致评价肝脏炎症和纤维化情况,利于评估肝脏潜力及发生肝毒性几率和易感者。但MTB患者往往呼吸功能变差,对肝活检的摒气配合困难,有时使得临床医师进退维谷,临床开展困难。近年肝脏瞬时弹性成像系统(liver transient elastography system, LTES)的问世较好地解决了这一难题。LTES快速、无创,不受操作人员影响,可重复性好,能够随时了解肝脏炎症、纤维化和脂肪肝状况。我们曾对照30例CHB患者做肝活检与LTES比对,一致率为90%,对二者的合并感染者有望替代肝活检应用。

## 3 HBV与MTB合并感染的不良后果

HBV合并PTB感染之所以近年被重点关注,不仅在于其较高的发病率,更缘于合并感染后各自病原体对原有疾病演变、预后、治疗效果及不良反应甚至病原体耐药变异等诸多方面产生的异常不良影响<sup>[36-39]</sup>。Araújo-Mariz等<sup>[40]</sup>在HBV感染的抗-HBc阳性患者中应用Logistic回归分析显示,男性性别、年龄≥40岁是诱发

## ■创新盘点

本文从临床视角对乙型肝炎合并肺结核病(pulmonary tuberculosis, PTB)的国内外发病率比较、合并感染的发现与甄别、合并感染的不良后果、合并感染后的PTB复发与HBV再激活(hepatitis B virus reactivation, HBVR)、目前合并感染患者诊疗中存在的问题、合并感染后的病因治疗与药物遴选、护肝治疗价值等进行了细致梳理,最后提出了提高合并感染者治疗效果的一些建议。内容丰富,条理清晰,具有较好的可读性和实用性。



### 应用要点

目前乙型肝炎合并PTB的临床报告日趋增多,但多数流于简单描述,缺乏深入探讨。由于合并感染患者应用抗HBV和抗痨治疗药物的疗程较长,用药过程中易于出现肝脏不良反应使治疗中断或结核复发,诱发病原体耐药,相对于二者之一的单纯感染治疗和病程均具有极大的不确定性和重病风险。本文提出对HBV复制患者予先期或同期联合应用NAs抗HBV的观点,有一定的深入研究必要。

活动性结核发病的独立危险因素。Hussain等<sup>[21]</sup>于2007-2010年前瞻性横断面调查印度北部农村传染病合并感染状况时发现,合并HBV感染的结核病患者抗结核化疗(antituberculosis therapy, ATT)引起肝毒性的风险程度大为增加,并作为一个独立的危险因素存在。美国一项多中心的前瞻性研究<sup>[41]</sup>结果显示,感染引起的炎症反应可增加患者对药物性肝损伤的易感性,异烟肼(INH, H)单用或与其他ATT联用导致抗结核药物性肝损伤(anti-tuberculosis drug induced liver injury, ATLI)的发生率最高。国内郑宜翔等<sup>[42]</sup>荟萃分析1966-2013年国内外193篇文献,共3338例,其中HBeAg(+)组313例, HBeAg(-)组772例,对照组2253例,研究的结局指标均为发生肝损害。表明HBV感染者较非HBV感染者在抗痨治疗时出现肝损害的危险性高5.8倍, HBeAg(-)的CHB患者抗痨时发生肝损害的危险性高4.4倍, HBeAg(+)患者在抗痨时肝损害发生的危险比阴性者高2.1倍,其抗痨治疗时发生肝损害的危险高于非CHB患者的11.1倍。Thulstrup等<sup>[43]</sup>通过对22675例LC患者的队列研究发现,患者结核病的发病率较普通人群增加14倍, LC合并PTB患者4 wk的病死率为27.3%, 1年可达47.7%, 成为PTB发病的又一独立危险因素,且LC合并结核病患者多数预后不良<sup>[44,45]</sup>,而LC患者MTB的感染率较普通人群高出15倍<sup>[43]</sup>。Peng等<sup>[46]</sup>调查9339例结核病患者发生HBV和HCV的合并感染风险情况发现,感染MTB后增加患CHB的风险1.91倍,丙型肝炎风险增加2.56倍, LC的风险亦同步增加<sup>[44]</sup>。另据Lim等<sup>[47]</sup>研究发现, LC患者长期或大剂量应用INH和利福平(RFP, R)治疗,尤其是含有二者的组合,可大大增加HCC的发生风险。

合并感染还可增加肝结核的发病几率、诱发严重的肝功能衰竭<sup>[37]</sup>; 肝炎的抗病毒治疗可诱使MTB复发<sup>[38]</sup>; LC或HCC发生后亦可诱发潜伏的MTB活动<sup>[48]</sup>; 对MTB抑制效果好的抗痨药物多数具有较大的肝毒性<sup>[8-10,49]</sup>; 结核化疗的长期、联合方案本身会导致较高比例的肝脏不良反应,因此被迫中断治疗引起结核病复发与耐药往往是化疗失败的主要因素<sup>[8,49]</sup>。Bushnell等<sup>[22]</sup>统计9512例结核病患者发现,合并HBV感染的PTB死亡率为21%, 单纯PTB为9%, HBV感染使PTB患者的死亡率大为增加。我们既往的研究<sup>[6,50]</sup>发现, HBV感染作为一种

长期缓慢的持续过程,即使肝功能完全正常者,肝细胞亦已潜存程度不同的病理损害。如果常规应用含有HRZ(异烟肼+利福平+吡嗪酰胺)等肝毒性强的ATT化疗组合,势必与HBV形成对肝细胞“里应外合”的叠加作用<sup>[8,49]</sup>,增加ATLI的发生几率和肝衰竭风险。

HBV再激活(hepatitis B virus reactivation, HBVR)为近年临床关注的又一热点问题<sup>[51-53]</sup>。所谓HBVR是指既往感染过HBV已达临床治愈产生抗-HBs或保持HBV DNA长期阴转者,因其他基础疾病或治疗如患恶性肿瘤、严重免疫抑制、感染、长期应用激素、细胞毒性药物、抗排异反应药物等期间,重新出现HBV复制,表现为HBV DNA升高和肝功能异常,称为HBV再激活<sup>[52,53]</sup>。合并HBV感染的PTB患者的HBVR多在ATT期间出现<sup>[54]</sup>,亦可发生于抗痨治疗过程中或总疗程结束之后。一旦罹发即意味着化疗的中断、延迟或失败,甚至可能导致MTB播散或诱发肝衰竭而造成严重临床后果<sup>[55]</sup>。目前对于肿瘤化疗、器官移植及应用免疫抑制剂治疗者,只要检测到HBsAg或抗-HBc阳性,无论HBV DNA是否复制,均给予核苷(酸)类似物(nucleoside analogues, NAs)做预防性治疗<sup>[56]</sup>。但对于PTB合并非活动性HBV携带者是否可以如此,国内外诊疗指南中尚未作出明确推荐。囿于目前ATT药物与HBV之间相互作用的关系尚未完全明确,现有二者合并感染者应用NAs预防性抗HBV的临床研究均基于HBV DNA升高者,缺乏HBV DNA阴性的非活动性HBV感染者合并PTB是否需要抗HBV的相关报道。据孙建民<sup>[57]</sup>观察,34例PTB合并非活动性HBV携带者,抗痨前HBV DNA均阴性,采用2HREZ/4HR(E为乙胺丁醇)方案化疗期间,32.4%出现HBVR, HBV DNA转阳。尽管一些患者的HBVR经治疗后MTB活动可得到控制,但肝功能异常及HBV DNA升高,常使抗痨治疗受挫。近年多数研究显示,合并感染者抗痨期间因HBVR而中断治疗或影响疗效者超过70%,而未发生HBVR的患者中仅30%发生上述情况。因此,合并感染者预防HBVR的发生十分必要<sup>[56]</sup>。目前抗痨致HBVR的机制尚未完全清楚<sup>[58]</sup>,一般认为其发生过程首先是抗痨药物引起免疫系统改变,尤其是抑制性T淋巴细胞的功能受抑,使HBV复制增强,感染HBV肝细胞数目增加,表现为HBV DNA复阳或水

平上升、血清HBeAg释放; 尔后在停用抗癆药物时, 随着T淋巴细胞介导的免疫功能恢复, 免疫细胞攻击受HBV感染的肝细胞, 导致肝细胞的快速损伤, 临床表现为肝炎发作甚至急性肝功能衰竭(acute liver failure, ALF)。HBVR还导致HCC的发生和各种终末期肝病如消化道出血、肝性脑病和肝-肾综合征等, 严重威胁患者的生命<sup>[59,60]</sup>。故抗癆过程中宜密切监测, 一旦发生HBVR迹象, 需及时选择强效抗HBV药物恩替卡韦(ETV)、替诺福韦(TDF)等<sup>[61]</sup>以迅速降低HBV DNA水平, 减轻随之继发的肝功能损害, 增加有效抗癆治疗的机会。

#### 4 目前合并感染患者诊疗中存在的问题

由于病原学和流行过程以及防控目的的不同, 我国传染病防治单元在专业设置上一直将CHB和结核病这两种重要传染病分列为两个不同的专业范畴, 其中PTB只能在国家特别指定的专业防控机构即结防所或胸科医院收治, 而CHB则要在传染病专科医院或有资质的综合医院肝病科收治。因二者的发病分据于病毒性和细菌性传染病之首, 加之合并感染后治愈更为不易, 在我国迄今已形成了庞大的合并感染群体<sup>[7,12-15,29-32]</sup>。由于二者合并感染发生后的首诊与治疗复杂性大为增加, 先抗癆抑或先控制HBV? 这其实需要结核和肝病两个专科的医师充分交流权衡后酌情慎重选择。我国结核病管理与化疗有一套完整的监控与检查督导体系, 即医务人员直接面视下督导化疗(directly observed treatment shortcouese, DOTS)。在农村抗癆药物多数由县、乡级基层结防人员发放给患者免费服用。由于对合并感染后抗癆治疗的复杂性认识不足, 往往忽视肝功能处于正常的轻型CHB的存在, 直接采用肝毒性大的HRZ方案等一线组合, 加之服药后监管、复查与指导的缺位, 患者发生肝损害后的早期消化道症状被忽略为单纯的胃肠刺激反应, 待出现显著的肝功能异常后才被动采取中断给药等处理措施。由于治疗前缺乏评估、治疗过程中缺乏监控、出现ATLI反应后缺乏及时发现与沟通处理, 许多患者在两个不同的专业治疗机构之间往复辗转, 即失去了对治疗总体上的统一性和协调性的合理把握, 又进一步增加了治疗的难度和风险, 在失去治疗时效性的同时还增加了社会感染几率和临床控制难度。另外, DOTS

策略随着90年代末期打工潮的兴起, 流动人口由经济欠发达地区向珠三角、长三角等井喷式的涌进, 使这种面视督导服药的落实受到极大的影响, 良性运行了20余年的查、管、治一体化结防控制模式显得捉襟见肘, 近年居高不下的PTB发病率诠释了这一状况。

CHB和PTB均可归入难治性疾病范畴, 相较普通感染, 尤其CHB, 目前的医疗手段仅能够长期监测或服药使患者病情保持稳定, 尚难以在治愈上一蹴而就。而PTB相对而言反成为有限疗程下的可治愈性疾病, 因此我们设想对合并感染者如能将监管关口前移, 竭力在保持CHB稳定的状态下完成PTB疗程使之顺利治愈, 在抗癆过程中使ATLI减少到不影响抗结核疗程与预后的地步, 则显得尤为重要且以目前的医疗水平亦不难做到。遗憾的是位居一线的抗癆药物除E外, H、R、Z三种抗MTB作用好者均有相当大的肝毒性, 其在无肝脏炎症、LC等基础肝脏疾病的单纯PTB抗癆过程中的发生率本已高达10%-40%<sup>[62]</sup>, 在合并HBV、HCV、HIV这类慢性潜隐性病毒感染后, 肝功能本已处于亚临床或明显受损的状态下, 再予以上述抗癆组合6-12 mo较长时间使用, 势必会有加重或诱发严重肝损害之虞<sup>[63,64]</sup>。如何权衡二者之间的利弊, 充分把握最佳的治疗时机与药物, 使得一种感染先获得顺利痊愈而又保持另一感染的稳定, 不趁机助纣为虐, 迄今仍是一棘手难题, 尚乏明晰的捷径可达。

迄今我国有关合并感染者的研究明显滞后, 几乎所有的国内文献报道<sup>[15]</sup>均停留在对二者治疗不良反应的单一报告和简单描述上, 很少有对抗结核治疗前肝脏病理学情况的揭示, 对不同肝脏病理状态的合并感染者抗HBV治疗干预后复用ATT的肝损害和疗效情况亦不得而知, 在抗癆治疗前预先进行抗HBV干预者与未进行干预者的依从性与预后对比亦乏涉猎。同时, 国内仍没有充足的资料和研究说明CHB与PTB合并感染与HBV单纯感染时应用抗HBV药物治疗后疗效的异同, 在抗癆过程中进行抗HBV干预是否可能使患者对ATT的耐受性和安全性增加尚待权威研究验证, 抗癆与抗HBV的时机把握以及最佳切入点亦欠明瞭。关于抗HBV药物的疗程、是否早期联合NAs、NAs的停药时机等等问题目前争议较大。

## 5 合并感染者的抗痨治疗

PTB的特点是呼吸系统传播、扩散快、影响面广、易感人群多、感染源不易被早期甄别与隔离,患者每次咳嗽或喷嚏可在空气中形成10万个飞沫,每一飞沫可携带上百条MTB。据WHO推算,1例未经治疗的排菌期的PTB患者1年内可传染10-15例健康者<sup>[65]</sup>。PTB常常并非孤立存在,全身除毛发、指甲等角化部位外,其他脏器均有可能罹发,而判断机体被感染部位情况和受累器官的功能改变对抗痨方案的制定和药物遴选颇为重要。目前我国对初治PTB的治疗普遍采WHO推荐的短程化疗方案2S(E)HRZ/4HR,将HRZE等作为抗结核治疗的一线联合用药,即ATT。治疗的基本原则依然为早期、联合、适量、规律、全程。由于MTB对ATT治疗反应慢、易耐药,需要多种长期联合,未达疗程的治疗中断后复用疗效会降低甚至耐受,使抗痨作用反弹或出现耐药株,进而选择出MDR-TB或超级耐药株的出现。其中除S(链霉素)、E外,H、R、Z均有一定肝脏毒性,甚至在用药过程中因罹发ATLI为主要不良反应<sup>[39,41,62,63]</sup>,其发生率达8%-30%,被迫停药率达32%,尤其是在强化治疗期。各种抗痨药物引起的ATLI频率不同:Z、R、丙硫异烟胺(prothionamid, Pto)、氨硫脲和对氨基水杨酸(para-aminosalicylic acid, PAS)的频率较高;H的ATLI频率相对较低;利福霉素类中的RFP与利福喷丁(Rifapentine, RFT)肝毒性接近,利福布丁肝毒性最小<sup>[66]</sup>;E和氟喹诺酮类药物极少引起ATLI;S、卡那霉素、卷曲霉素、紫霉素和环丝氨酸等基本不发生ATLI。目前ATLI等不良反应依然是导致抗痨治疗终止或中断的主要原因,在CHB基础上甚至会出现致命的肝坏死或急性肝衰竭ALF<sup>[67]</sup>。由于需要联合用药,3-4种抗痨药物同时应用更容易发生肝损伤,患者往往被迫停用抗痨药物而造成MTB耐药性增加和治疗失败,严重者可因此而致命<sup>[68]</sup>。一般认为,一线抗痨药物所致ATLI发生率最高,占有所有抗痨药物不良反应之首,二、三线抗痨药物肝毒性较小,但疗效弱,易诱发耐药,应用后需延长疗程,增加疗程的不确定性,患者的依从性变差。而治疗MDR-TB需要选用4-5种一、二线药物应用18-24 mo,发生ATLI的可能性明显增加<sup>[69]</sup>。据Sharma等<sup>[70]</sup>荟萃分析10项研究10717例PTB患者联合用药的肝毒性发现,

RFP联合PZA与联合INH相比,有更多的ATLI不良事件发生,3次/wk给药相对于每日给药,患者依从性、肝毒性和治愈率更好。RFT+INH较RFP+INH肝毒性小。使用利奈唑胺、贝达喹啉等新药治疗合并感染或MDR-TB,亦应注意ATLI的发生可能<sup>[71,72]</sup>。

HBV标志物阳性患者ATLI的发生率约50%,其中血清HBV DNA阳性者可高达78.5%-95.0%。因此对合并感染者,在一定程度上限制了ATT方案的使用。据秦道新等<sup>[73]</sup>报道,68例合并感染者随机分为A、B两组,分别采用标准抗结核治疗方案[2S(E)HRZ/4HR]和含左氧氟沙星(V)方案(2HZE, V/7HE, V)治疗,两组退组率分别为38.9%和11.9%,2 mo末痰菌阴转率和X线胸片病灶显著吸收率分别为63.6%、86.7%;54.5%、73.3%,2组ATLI发生率分别为58.3%、15.6%。显示两方案对合并感染者疗效无差异,但含V组退组率和肝损发生率较低,患者易耐受,安全性更好,患者医疗费用相对较低。V+E替换R的方案退组率低,ATLI的发生率和使用静脉护肝药物的比例也明显较低。氟喹诺酮类药物长期应用安全性好,因此可作为目前的过渡性治疗药物。国内观察60例应用对氨基水杨酸异烟肼(D)+V+S+E(2DVSE/7DV)方案初治二者合并感染<sup>[12]</sup>,对照组应用2HRZE/7HR,疗程均为9 mo,两组痰菌阴转率分别为96.4%和92.6%,病灶吸收率为96.4%和96.3%,停药2年后复查,痰菌复阳率为3.5%和3.7%,均无统计学差异,但ATLI率分别为14.3%和66.7%。认为DVSE方案对合并感染者更为安全可靠。北京胸科医院总结1714例应用含Pto和/或PAS的ATLI发生情况的回顾性分析显示<sup>[74]</sup>,患者治疗中共发生ATLI 129例,发生率7.5%。多发生于用药后1-2 mo,以2-4 wk多见,发生ATLI时无明显临床症状。进一步分析在不同抗痨组合中,Pto+PAS+Z方案的ATLI发生率最高(20.7%),Pto+Z方案为(9.8%),认为含Pto和/或PAS等二线药物时亦不可避免ATLI的发生,尤其是女性及Pto+PAS+Z联合者。定期检测肝功能可减少无症状ATLI的发生,减少住院率,提高患者抗痨治疗的依从性。Keshavjee等<sup>[75]</sup>发现,MDR-TB患者在抗痨治疗中ATLI的发生率为16.5%(91/568),出现的中位时间为196 d,ATLI后停用1种或多种ATT,并未明显降低疗效。Idilman等<sup>[76]</sup>曾报道了1例19岁女性



PTB, 应用标准ATT后出现高度黄疸和意识障碍, 诊断为ATLI性ALF, 经肝移植成功存活. 于移植后改用“非肝毒性抗痨药物(E、环丝氨酸各0.75/d; S、环丙沙星各1.0/d四联)”和低剂量免疫抑制剂他克莫司和强的松龙进行维持治疗, 移植肝肝功能正常, 已经存活42 mo. Jindani等<sup>[77]</sup>观察采取不同服用方法对1355例PTB患者应用ATT标准的6 mo短程方案, 发现同3次/wk给药治疗方案相比, 每日口服给药抗痨治疗可增加ATLI的发生风险, 因之被迫中断治疗者和复发率明显增加. 另据国内总结一组128例合并感染的患者<sup>[78]</sup>, 采用数字表法随机分为3组: 标准ATT组44例, 使用2HREZ/7HRE方案治疗; 左氧氟沙星(levofloxacin, LFX)组, 42例使用9HL<sub>2</sub>E方案, 强化期加用LFX; 标准ATT联合拉米夫定(lamivudine, LAM)组42例. 结果疗程结束时3组HBV DNA分别为6.3、6.1、3.1拷贝/mL, ATLI率分别为72.7%、21.4%、11.9%, 痰菌阴转率分别为53.8%、81.1%、90.0%, X线胸片病灶显著吸收率38.5%、62.2%、70.0%. 均显示出统计学意义, LFX组亦优于ATT组. 含LFX低肝毒性药物方案效果亦优于ATT. 提示抗HBV治疗可与抗痨呈现协同效果, 控制HBV可间接起到护肝作用. 亦有观点认为, 合并感染者ATT期间出现的ATLI肝功能异常与抗痨药物导致HBVR有关<sup>[54,79]</sup>, 而HBVR后可导致肝细胞大量坏死, 进一步引起肝功能损害, 甚至诱发ALF, 形成恶性循环, 因而针对HBV的病因治疗即具有保肝作用.

对于因ATLI中断治疗后重新给抗痨药物者, 宜遵循以下原则<sup>[80,81]</sup>: (1)当ALT和谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)降至2倍ULN以下时, 才可以考虑开始; (2)RFP肝毒性较小且杀菌作用更强大, 故重新给药应先从小剂量开始, 而非先给INH, RFP可与EMB同时给药, 亦可单独应用; (3)重新给药宜从小剂量用起, 逐渐递加至治疗量, 如INH和RFP分别从50 mg/次和150 mg/次开始, 然后每3-4 d分别加量50-100 mg和150 mg, 直至达到推荐治疗剂量; (4)应避免再次使用PZA; (5)如复现肝功能异常, 先停用最后所加药物; (6)基线ALT水平偏高的肝病患者, 应待ALT降至基线水平时再酌情重新给药, 给药方式同前. 另外, 合并感染的患者大多机体抵抗力较低, 需注意了解有无伴发其他基础疾病, 尤其注意特

殊情况如无反应性结核, 肺外结核, 或合并肺癌、支气管扩张, 免疫功能缺陷如合并HIV、免疫抑制剂应用期间、自身免疫性肝炎及青年女性患者服药期间的意外怀孕、合并酒精性LC<sup>[10]</sup>等. 注意甄别与处理肺部感染, 提高机体的免疫能力.

## 6 合并感染者的抗HBV治疗

目前可供选择的抗HBV药物有干扰素和NAs两大类, 干扰素需要注射给药且不良反应明显, 在合并感染时应用受限. NAs目前上市的有LAM, 阿德福韦酯(Adefovir dipivoxil, ADV), 替比夫定(Telbivudine, TBV), ETV, TDF等5种, 国内均有益于合并感染的治疗尝试<sup>[7,57,73,82,83]</sup>. 在药物选择方面, 需注意掌握切入时机, 原则上凡是HBV DNA升高者均应先抗HBV. 针对不同患者的病情和经济状况以及NAs的作用特点灵活遴选, 如LAM最易出现HBV耐药目前已不作为首选; ETV抗HBV作用强、不易出现耐药; TBV可提高免疫功能, 促进HBeAg血清转换, 可改善患者的肾功能, 但疗程中应注意耐药性的监测; ADV与另外几种药物之间无交叉耐药、有较好的协同作用; TDF虽然抑制HBV作用强但费用较高, 可作为其他4种NAs耐药后的替补等<sup>[33]</sup>. 对合并感染者, NAs通过抑制HBV病毒复制, 减少肝细胞内HBV载量及其在肝细胞表面的表达, 稳定肝细胞功能及改善肝组织病理, 从而保护肝组织免受机体的免疫攻击, 增加结核病患者治疗的依从性, 提高结核病的治愈率. 现有的多项临床随机对照试验显示<sup>[82]</sup>, LAM对合并感染者抗痨后ATLI的干预效果并非一致, 且多数研究纳入的样本量较小, 检验效能较低. 惠石生等<sup>[82]</sup>的一项纳入15个随机对照试验包含967例合并感染者的对照Meta分析结果显示, 应用LAM干预的观察组患者治疗后的ALT、AST、TBil值及HBV DNA载量均较对照组低, 差异明显. 未用LAM组肝损害的发生风险是使用组的9.3倍. 提示在抗痨期间同时予抗HBV药物有助改善患者肝功能的损害程度. 王三清等<sup>[83]</sup>观察, 78例合并感染者随机分为对照组和联合治疗组各39例. 两组均采用2S(E)HRZ/4HR化疗和水飞蓟宾护肝治疗, 联合治疗组同时给予TBV抗病毒治疗. 结果显示, 联合治疗组ATLI的发生率仅为17.95%, 而对照组达46.15%, 且肝功能损害的程度较对照组亦明显减轻, 其中中断或终止

化疗及更改治疗方案的例数明显低于对照组, 认为抗癆同时予TBV抗HBV, 能显著降低HBV DNA水平和肝损害程度, 较单纯应用护肝药物治疗效果更显著。另据韦贞伟等<sup>[79]</sup>观察, 109例合并感染者在抗癆同时接受ETV或LAM抗HBV, 另101例单独抗癆。结果联合组ATLI和中途被迫终止抗癆药的发生率各占2.8%, 单独抗癆组则达57.4%和36.6%。ETV已被证实在HBV再激活期间可有效抑制病毒复制, 使患者的肝功能维持在良好的状态, 保证连续的抗结核治疗<sup>[84]</sup>。另据白艳红<sup>[85]</sup>观察ETV和LAM对合并感染患者的抗HBV疗效和肝功能影响显示, 80例随机均分为两组, 在应用2RZS(E)/4HR抗癆的基础上, 分别加用ETV和LAM治疗, 于用药后定期复查肝功能、HBV DNA等指标。果治疗期间, 两组患者均无中断退出病例。治疗后第1、3、6 mo, ETV组的肝功能改善率明显优于LAM; 治疗3 mo后, 前者的HBV DNA下降水平较LAM组明显为优。认为ETV治疗合并感染患者肝功能保护效果较好, 且不易发生耐药, 较LAM更有利于患者顺利完成抗癆治疗。

值得注意的是, 对MTB和HBV合并感染者, 不宜盲目参照单纯PTB或CHB防治指南要求制定抗癆方案或抗HBV措施。如单纯依照NAs的治疗适应证, 多数合并感染者仅HBV DNA异常, ALT达不到 $\geq 2$  ULN水平<sup>[82]</sup>, 但一味等待势必加剧病情。因此目前对合并感染者临床倾向于在抗癆用药前先一步给予抗HBV作用强的NAs控制HBV DNA, 持续用药至8-12 wk后再联合应用ATT, 遴选药物时尽力避免含有INH、RFP和PZA的组合<sup>[32,86-89]</sup>, 密切观察肝功能的动态变化, 必要时配合应用水飞蓟宾葡甲胺等护肝药物<sup>[90]</sup>, 可明显提高ATT的有效性和耐受能力, 大幅减少治疗过程中的肝损害及MTB耐药的发生几率, 增强患者对治疗的信心及依从性。相对于CHB、PTB疗程较短, 多数初治病例仅需6-12 mo的抗癆时间。在PTB达临床治愈后再酌情调整CHB的治疗计划, 若肝功能和HBV DNA持续稳定于正常水平, 需观察乙型肝炎五项指标的应答情况, 按照指南要求确定停药时间, 对肝功能正常而HBV DNA持续阳性者, 可在密切观察肝功能变化的情况下停用抗HBV药物, 以免诱发HBV耐药。

## 7 合并感染者的保肝及综合治疗

ATLI是ATT最为常见而难以避免的不良反应,

可表现为一过性无症状的ALT升高, 也可呈急性肝炎表现, 部分患者甚至可能发生ALF。Hernández等<sup>[91]</sup>统计176例抗癆治疗出现的不良反应中, 7.4%为ATLT, 其中32%演变为ALF。我国ATLI发生率达8%-30%, 合并感染者更易于发生ATLI, 轻者导致抗癆中断, 增加ATT耐药风险, 影响PTB治疗进程, 严重者可因之而致命, 故护肝治疗亦不可或缺。Sun等<sup>[92]</sup>总结上海1426例结核病患者121例发生ATLI后对PTB抗癆效果的影响发现, ATLI组患者空洞闭合率和痰菌阴转率均明显低于肝功能正常组(84.6% vs 93%)、(85.4% vs 94%), 抗癆效果显著下降。ATLI是导致抗癆治疗中断、方案改变及耐药的重要因素, 进而直接影响治疗效果及病情转归, 已引起临床的特别关注。惜多数ATLI的临床、生化以及组织病理学特点很难与病毒性肝炎相鉴别<sup>[93]</sup>, 33.3%的患者还可能无任何临床症状, 其中包括某些有严重肝毒性反应的早期患者<sup>[94]</sup>。Devarbhavi等<sup>[95]</sup>总结269例ATLI的转归和死亡相关危险因素后发现, ATLI可发生在抗结核治疗过程中的任何时段, 但在抗结核治疗15 d内的发生率最高, 76.8%发生在抗癆治疗最初的2 mo内。ATLI患者90 d内的病死率高达22.7%, 合并黄疸、肝性脑病或腹水者分别为30.0%、69.6%和50.7%。多因素回归分析显示, 患者合并肝性脑病、低白蛋白、高胆红素和肌酐水平为死亡的预测因素。故应将ATLI的发现与控制 and 病原治疗放到同等重要的地位。目前尚缺乏预测ALF的敏感指标<sup>[81]</sup>, 临床除监测AST、ALT和TBil水平外, 服药史及凝血酶原时间和胆碱酯酶水平改变, 尤其国际标准化比率(凝血酶原时间/正常对照值) $\geq 1.5$ 有重要价值。

抗癆药物的肝毒性机制各不相同, 且确切机制迄今尚未完全明确, 已知药物的直接或间接肝损伤、特异质反应、不良反应和过敏反应等均可罹发, 临床用药宜酌情而定。目前临床可供选择的护肝药物种类繁多<sup>[96,97]</sup>合并感染者原本已应用抗癆和抗HBV两类的多种药物, 此时如再加上护肝品种, 除费用负担外, 对患者的胃肠承受和机体代谢解毒能力及可能的药物相互作用等均为一个较大的挑战。临床发生ATLI的一般处理原则为<sup>[83,97]</sup>: (1)对基线肝功能正常者, ALT升高3-5倍ULN时宜先停INH; (2)对基线肝功能异常者, ALT或AST水平升高



在<3倍ULN时, 宜怀疑为ATLI并调整ATT方案; (3)血清胆红素水平增高幅度超过2.5 mg/L时, 需停用原抗痨治疗; (4)CHB等及LC患者接受ATT前, 应先按Child-Pugh评分法评价肝功能. 依据ATLI的药物发生机制<sup>[88,89]</sup>和WHO有关ATLI的损害程度<sup>[97]</sup>, 选择1-2种针对性强的护肝药物<sup>[96]</sup>. 如<sup>[92,96-101]</sup>双环醇、水飞蓟宾、N-乙酰半胱氨酸、还原型谷胱甘肽、异甘草酸镁或复方甘草酸苷, 合并胆红素升高者予熊去氧胆酸、S-腺苷蛋氨酸等. 据Chu等<sup>[102]</sup>观察240例合并感染应用ATT的初治患者随机分成两组, 观察组予双环醇75 mg/d, 对照组应用葡醛内酯600 mg/d. 结果发现, 前者肝损伤的发病率和严重程度及需要中断服用ATT者的例数均明显优于对照组. 认为双环醇可有效安全地防止ATT患者发生潜在肝脏的损害的几率, 并有助于简化抗痨治疗用药. 建议在ATT治疗初期1-2 wk监测肝功能, 稳定后可每月复查1次, 一旦出现不适症状如尿黄、恶心等应及时复查肝功能, 以避免严重ATLI的发生. 也可应用还原型谷胱甘肽和甘草酸制剂等药物治疗, 多数ATLI患者3 wk内肝功能亦可恢复正常. 对护肝治疗有效者, 应根据病情逐渐减量, 维持治疗, 尔后缓慢停药, 以免肝功能反复或过大波动. 部分患者需因ATLI调整抗痨方案, 但目前尚缺乏对ATLI患者的随访及合理调整抗痨方案的大规模研究<sup>[74]</sup>. 鉴于近年保肝药物治疗费用在PTB患者所占比例逐年上升, 大大增加了患者的经济负担, 已成为患者中断治疗的原因之一<sup>[103]</sup>. 为此, 客观评价保肝药物的疗效和安全性及合理使用保肝药物需要引起重视. 另外, 有学者对国内外抗痨治疗时给予预防性应用保肝药的报道系统评价<sup>[104]</sup>, 纳入的85项研究中有77项在中国进行, 其余为印度、俄罗斯和乌克兰. 结果表明, 各研究采用的方法学质量较差, 多为小样本、无安慰剂对照和非盲法临床试验, 多为阳性结果, 存在发表偏倚, 缺少特定人群与一般人群的亚组分析, 也无法确定是否在某类人群中预防效果更好. 目前较一致的观点为, 对存在ATLI高危因素的患者, 建议在抗痨治疗同时适当给予保肝干预, 因此类人群对ATT治疗的耐受性较差, ATLI发生率达74.5%. 公认的高危因素包括高龄、营养不良、HIV感染、嗜酒、病毒性肝炎或HBV携带者、有肝病史和重症结核病患者等.

值得注意的是, 合并感染者除病原学治疗有其独特要求外, 合并应用的其他药物亦可增加原有疾病的复杂性<sup>[105,106]</sup>. 如PTB患者多数因合并大量胸腔积液、MTB血行播散、严重毒血症症状等, 需要使用泼尼松等激素类药物, 发挥其抗炎、免疫抑制和对抗纤维蛋白沉着等药理作用, 以使患者中毒症状减轻、胸水吸收加快、胸膜黏连和增厚减少. 但激素的免疫抑制效应使免疫细胞活性降低, 机体对HBV的免疫应答削弱, 导致HBV复制活跃, 病情加重. Coutinho等<sup>[105]</sup>研究发现, 应用激素等免疫抑制剂治疗期间, 超过50%的HBV标记阳性患者HBV可被激活, HBV DNA复制增加. 另外, de Castro等<sup>[106]</sup>还发现, 合并感染者的ATT治疗过程中会引起患者免疫功能的变化, 激活机体对HBV的免疫反应, 从而引起肝功能损害, 甚至导致ALF.

## 8 提高合并感染者治疗效果的几点建议

鉴于目前二者合并感染的发病报道逐渐增加, 而临床尚缺乏切实得力的应对措施, 我们对提高患者治疗效果方面有如下建议: (1)更新模式, 转变观念: 当今便捷的交通和人口快速的流动性, 倒逼疾控系统由查、管、治一把抓的传统结防模式尽快转变为疾控督查、定点医院诊疗、基层卫生机构负责转诊和随访管理的“三位一体”模式, 三方携手助力, 各司其职, 才能够形成抗击结核病的合力, 很好地解决外来流动人口之中的防控盲区; (2)整合资源, 建立平台: 应由卫生主管部门牵头组织结核防控、呼吸内科、肝病、放射影像等多学科或边缘学科跨专业人员结盟, 集思广益、联合行动, 尽快建立合并感染患者的数据库, 做到资源共享, 尽早结束结防、呼吸、肝病医师单打独斗, 各自为战的低水平被动应付状态, 从合并感染的初治患者的遴选与发现这一源头起始, 认真做好建档管理, 选择抗痨方案前注意听取肝病、检验、影像等专业人员的综合意见, 针对不同患者情况, 制定科学合理的个体化治疗计划, 避免患者辗转于不同科室, 推诿扯皮的现象发生; (3)加强对合并感染者的基础与临床研究: 在防痨、疾控、传染病与肝病等部门、专业学会或协会组织下设立学术研究组, 组建专门的科研团队, 集中力量对HBV合并结核病的流行病学、发病机制、影

像学、临床与疾病预后、抗癆与抗HBV方案筛选、药物耐受与替代、并发症发生预测与处理等开展深入研究与探讨,形成共识后及时向医务人员普及宣传,使合并感染者的诊疗水平得到质的提高。改变目前这种低水平描述或简单重复,为职称晋升而写论文,把研究当敲门砖的功利性行为,使二者合并感染这一沉重话题尽快回归到公益性和权威性之中来;(4)重视合并感染者的临床治疗矛盾:ATT的肝损害与对MTB的抑制杀灭效果之间一直是困惑临床的一对治疗矛盾现象,一线ATT抗菌作用强,肝损害发生率高而快,二、三线药物肝毒性相对较小,但杀菌作用弱,治疗疗程要相应延长,其他不良反应多,患者依从性差,监护随访困难,且MTB易于耐药,影响疗效和预后,甚至疗程中可能使CHB和PTB二者均衍化为慢性迁延不愈的或多重耐药株的感染。因此,在目前还没有更佳控制手段出台的前提下,临床宜注意对合并感染者做好治疗前评估、治疗中监测,治疗疗程结束后随访,提高对化疗失败、中断停药可能性的认识,对疗程中的治疗变故胸中有数、沉着应对,妥善化解各种治疗困境与矛盾;(5)合并感染者抗HBV治疗疗程宜更灵活,不必完全照搬指南:初治PTB的ATT疗程多数不超过12 mo,相对于CHB临床较短,治愈可期,但其通过空气传播,扩散速度快,对人类健康威胁巨大。合并感染者多数CHB肝功能指标显示的肝脏炎症程度较轻,依据我国《慢性乙型肝炎防治指南》远未达到规定的抗病毒治疗标准。为便于控制PTB,临床多主张先于抗癆2-3 mo应用高基因耐药屏障、强HBV DNA抑制作用的药物如ETV、TDF等,使HBV DNA水平下降2个对数级以上并于整个抗癆疗程期间稳定于此水平,酌情配合护肝药物,确保肝毒性处于低弱状态,待顺利完成抗癆计划使PTB痊愈后,再依据HBV DNA、免疫应答和肝功能状态酌情确定是否延长NAs。因此,在二者合并感染,不必过于拘泥于CHB指南的要求。即使PTB获得痊愈,对二者的活动情况亦需长期或终生关注。治愈结核可大大减少MTB在人群通过呼吸道的传染,变二难为一难。

## 9 结论

对HBV合并MTB感染患者,HBV作为独立的负性因素,不仅加大抗MTB治疗的难度,且对

临床制定抗癆方案、遴选抗结核药物等提出了更高的要求<sup>[7,14,15]</sup>。对此,国外已有慢性肝病合并结核病的指南<sup>[17]</sup>,而我国尚未引起足够重视,仅在《抗结核药所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议》<sup>[107]</sup>中提及。呼吁相关学会尽快出台符合我国国情的《慢性肝病患者结核病管理指南》,使临床管理与治疗有章可循。结核专业的临床医师在制定与落实抗癆方案过程中,要始终牢记ATLI这一严肃问题,及时监测与发现易感人群和早期迹象,在ATT过程中全程进行ATLI的督导排查,尤其不可忽视护肝措施的应用<sup>[108]</sup>,以免因肝脏问题中断治疗或反复调整抗癆方案,促发耐药菌出现甚至多药耐受。

## 10 参考文献

- 1 Yu R, Fan R, Hou J. Chronic hepatitis B virus infection: epidemiology, prevention, and treatment in China. *Front Med* 2014; 8: 135-144 [PMID: 24810645 DOI: 10.1007/s11684-014-0331-5]
- 2 Sundaram V, Kowdley K. Management of chronic hepatitis B infection. *BMJ* 2015; 351: h4263 [PMID: 26491030 DOI: 10.1136/bmj.h4263]
- 3 Wang WB, Zhang H, Petzold M, Zhao Q, Xu B, Zhao GM. Cost-effectiveness of the Health X Project for tuberculosis control in China. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18: 939-945 [PMID: 25199008 DOI: 10.5588/ijtld.13.0131]
- 4 Karalian MA. [The influence of chronic viral infections on tuberculosis]. *Georgian Med News* 2009; (168): 63-67 [PMID: 19359724]
- 5 Bliven EE, Podewils LJ. The role of chronic hepatitis in isoniazid hepatotoxicity during treatment for latent tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 1054-1060 [PMID: 19723392]
- 6 胡金华, 程书权, 唐振祥, 冼永超, 黄成军, 蔡毅峰, 张磊. 不同基因型HBV感染的慢性乙型肝炎患者临床与病理改变研究. *重庆医科大学学报* 2012; 37: 355-359
- 7 刘平香, 程书权. 乙型肝炎合并肺结核的若干研究进展. *临床肝胆病杂志* 2016; 32: 986-991
- 8 Liu YM, Cheng YJ, Li YL, Liu CE, Hsu WH. Antituberculosis treatment and hepatotoxicity in patients with chronic viral hepatitis. *Lung* 2014; 192: 205-210 [PMID: 24292367 DOI: 10.1007/s00408-013-9535-8]
- 9 Wang JY, Liu CH, Hu FC, Chang HC, Liu JL, Chen JM, Yu CJ, Lee LN, Kao JH, Yang PC. Risk factors of hepatitis during anti-tuberculous treatment and implications of hepatitis virus load. *J Infect* 2011; 62: 448-455 [PMID: 21570123 DOI: 10.1016/j.jinf.2011.04.005]
- 10 Sharma P, Tyagi P, Singla V, Bansal N, Kumar A, Arora A. Clinical and biochemical profile of tuberculosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5: 8-13 [PMID: 25941429 DOI: 10.1016/j.jceh.2015.01.003]
- 11 Saitou Y, Hatazi O, Aonuma H, Ogura S,

- Yamamoto N, Kobayashi T. Pulmonary tuberculoma in a patient with chronic hepatitis C: a clinical pitfall in the treatment strategy. *Intern Med* 2014; 53: 1669-1674 [PMID: 25088884]
- 12 彭东东, 王冬敏, 李鸿斌, 林健雄. 对氨基水杨酸异烟肼左氧氟沙星乙胺丁醇链霉素方案治疗初治肺结核并存慢性乙型肝炎临床观察. *中华临床医师杂志(电子版)* 2010; 4: 920-923
  - 13 许卫华, 车晓文, 姚桂芹, 林森, 朱菊人, 吕晓霞, 刘斌. 乙型肝炎病毒合并结核菌感染时的肝功能变化. *中华传染病杂志* 2002; 20: 116-117
  - 14 孙勤, 孙雯雯, 沙巍. 抗结核药物所致肝损伤的危险因素及其对结核病患者治疗结局影响的回顾性队列研究. *中华传染病杂志* 2015; 33: 725-730
  - 15 刘平香, 程书权, 黄成军, 冼永超. 慢性乙型肝炎合并肺结核患者的肝组织病理学分析. *中华传染病杂志* 2016; 34: 11-14
  - 16 Scott KC, Taylor EM, Mamo B, Herr ND, Cronkright PJ, Yun K, Altshuler M, Shetty S. Hepatitis B screening and prevalence among resettled refugees - United States, 2006-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 570-573 [PMID: 26042647]
  - 17 WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. *Geneva: World Health Organization* 2015 Mar. [PMID: 26225396]
  - 18 World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. Switzerland: World Health Organization, 2015. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1)
  - 19 么鸿雁, 刘剑君, 张慧, 陆云霞. 中国2010年结核病疫情控制目标预测与对策. *中国公共卫生* 2009; 25: 521-522
  - 20 刘宇红, 杜建, 李亮. 结核病疫情现状及应对策略. *中华传染病杂志* 2015; 33: 321-322
  - 21 Hussain T, Kulshreshtha KK, Yadav VS, Katoch K. Human immunodeficiency virus and hepatitis B virus co-infections among tuberculosis patients attending a Model Rural Health Research Unit in Ghatampur, North India. *Indian J Med Microbiol* 2015; 33: 496-502 [PMID: 26470954]
  - 22 Bushnell G, Stennis NL, Drobnik AM, Proops DC, Ahuja SD, Bornschlegel K, Fuld J. Characteristics and TB treatment outcomes in TB patients with viral hepatitis, New York City, 2000-2010. *Epidemiol Infect* 2015; 143: 1972-1981 [PMID: 25387450 DOI: 10.1017/S0950268814002970]
  - 23 Nooredinwand HA, Connell DW, Asgheddi M, Abdullah M, O'Donoghue M, Campbell L, Wickremasinghe MI, Lalvani A, Kon OM, Khan SA. Viral hepatitis prevalence in patients with active and latent tuberculosis. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8920-8926 [PMID: 26269682 DOI: 10.3748/wjg.v21.i29.8920]
  - 24 Kuniholm MH, Mark J, Aladashvili M, Shubladze N, Khechinashvili G, Tsertsvadze T, del Rio C, Nelson KE. Risk factors and algorithms to identify hepatitis C, hepatitis B, and HIV among Georgian tuberculosis patients. *Int J Infect Dis* 2008; 12: 51-56 [PMID: 17644020]
  - 25 Blal CA, Passos SR, Horn C, Georg I, Bonecini-Almeida MG, Rolla VC, De Castro L. High prevalence of hepatitis B virus infection among tuberculosis patients with and without HIV in Rio de Janeiro, Brazil. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 41-43 [PMID: 15616838]
  - 26 Aires RS, Matos MA, Lopes CL, Teles SA, Kozłowski AG, Silva AM, Filho JA, Lago BV, Mello FC, Martins RM. Prevalence of hepatitis B virus infection among tuberculosis patients with or without HIV in Goiânia City, Brazil. *J Clin Virol* 2012; 54: 327-331 [PMID: 22608842 DOI: 10.1016/j.jcv.2012.04.006]
  - 27 Pando MA, De Salvo C, Bautista CT, Eyzaguirre L, Carrion G, Feola M, Lado I, Hoffman M, Biglione MM, Carr JK, Montano SM, Sanchez JL, Weissenbacher M, Avila MM. Human immunodeficiency virus and tuberculosis in Argentina: prevalence, genotypes and risk factors. *J Med Microbiol* 2008; 57: 190-197 [PMID: 18201985 DOI: 10.1099/jmm.0.47492-0]
  - 28 Sun HY, Chen YJ, Gau CS, Chang SC, Luh KT. A prospective study of hepatitis during antituberculous treatment in Taiwanese patients and a review of the literature. *J Formos Med Assoc* 2009; 108: 102-111 [PMID: 19251545]
  - 29 毛英, 顾佳怡, 杜守洪, 向阳. 新疆部分地区肺结核患者乙型肝炎分布特征及与肝损的关系. *现代预防医学* 2014; 41: 778-780
  - 30 刘邦英, 赵明霞, 王敏. 2001-2002年彭州市结核病患者乙型肝炎病毒感染情况调查. *淮海医药* 2004; 22: 309
  - 31 张静. 广西6所医疗单位抗结核药物致肝功能损害的现况及其危险因素研究. 南宁: 广西医科大学, 2007
  - 32 闫萍. 利福喷丁/利福平对HBV-M阳性患者肝功能影响观察. *华夏医学* 2000; 13: 281-282
  - 33 程书权. 结合2015年指南谈乙型肝炎的防治进展及基层医师应关注的问题. *中国社区医师* 2016; 8: 7-16
  - 34 伍林柏, 唐振祥, 程书权. 300例快速肝穿活检术并发病临床分析. *临床肝胆病杂志* 2011; 27: 1081-1083
  - 35 Kharrasse G, Soufi M, Berekhli H, Intissar H, Bouziane M, Ismaili Z. Primary tuberculoma of the liver: a case report and literature review. *Pan Afr Med J* 2014; 19: 321 [PMID: 25918561 DOI: 10.11604/pamj.2014.19.321.5107]
  - 36 Peng YC, Lin CL, Kao CH. Increased risk of liver cirrhosis for tuberculosis infection: response to Shen. *Eur J Clin Invest* 2015; 45: 1001-1002 [DOI: 10.1111/eci.12489]
  - 37 Jain D, Aggarwal HK, Jain P, Pawar S. Primary hepatic tuberculosis presenting as acute liver failure. *Oxf Med Case Reports* 2014; 2014: 153-155 [PMID: 25988063 DOI: 10.1093/omcr/omu058]
  - 38 Belkahla N, Kchir H, Maamouri N, Ouerghi H, Hariz FB, Chouaib S, Chaabouni H, Mami NB. [Reactivation of tuberculosis during dual therapy with pegylated interferon and ribavirin for chronic hepatitis C]. *Rev Med Interne* 2010; 31: e1-e3 [PMID: 20605283 DOI: 10.1016/j.revmed.2009.11.017]
  - 39 Golemba AS, Ferreyra FG, Martearena RE, Achinelli FR, Rovai GB. Drug-induced hepatotoxicity and tuberculosis in a hospital from the Argentinian northeast: cross-sectional study. *Medwave* 2015; 15: e6135 [PMID: 26035138 DOI: 10.5867/medwave.2015.04.6135]
  - 40 Araújo-Mariz C, Lopes EP, Ximenes RA, Lacerda HR, Miranda-Filho DB, Montarroyos UR, Barreto S, Salustiano DM, Albuquerque MF. Serological markers of hepatitis B and C in patients with



- HIV/AIDS and active tuberculosis. *J Med Virol* 2016; 88: 996-1002 [PMID: 26580855 DOI: 10.1002/jmv.24432]
- 41 Reuben A, Koch DG, Lee WM. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010; 52: 2065-2076 [PMID: 20949552 DOI: 10.1002/hep.23937]
- 42 郑宜翔, 马淑娟, 谭德明, 鲁猛厚. 乙型肝炎患者抗结核治疗时肝损害的Meta分析. *中华肝脏病杂志* 2014; 22: 585-589
- 43 Thulstrup AM, Mølle I, Svendsen N, Sørensen HT. Incidence and prognosis of tuberculosis in patients with cirrhosis of the liver. A Danish nationwide population based study. *Epidemiol Infect* 2000; 124: 221-225 [PMID: 10813146]
- 44 Baijal R, Praveenkumar HR, Amarapurkar DN, Nagaraj K, Jain M. Prevalence of tuberculosis in patients with cirrhosis of liver in western India. *Trop Doct* 2010; 40: 163-164 [PMID: 20478985 DOI: 10.1258/td.2010.090463]
- 45 Hung TH, Lay CJ, Tseng CW, Tsai CC, Tsai CC. The effect of tuberculosis on the mortality of cirrhotic patients: a population-based 3-year follow-up study. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: e295 [PMID: 25526473 DOI: 10.1097/MD.0000000000000295]
- 46 Peng YC, Lin CL, Hsu WY, Chang CS, Yeh HZ, Kao CH. Risk of liver cirrhosis in patients with tuberculosis: a nationwide cohort study. *Eur J Clin Invest* 2015; 45: 663-669 [PMID: 25903030 DOI: 10.1111/eci.12453]
- 47 Lim YP, Lin CL, Hung DZ, Lin YN, Kao CH. Anti-tuberculosis treatments and risk of hepatocellular carcinoma in tuberculosis patients with liver cirrhosis: a population-based case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34: 479-485 [PMID: 25260789 DOI: 10.1007/s10096-014-2251-3]
- 48 Laake AM, Liappis AP, Guy E, Kerr G, Benator DA. Tuberculosis reactivation in hepatocellular carcinoma: association with transarterial chemoembolization. *Infect Dis (Lond)* 2015; 47: 267-270 [PMID: 25688446 DOI: 10.3109/00365548.2014.989540]
- 49 Miyazawa S, Matsuoka S, Hamana S, Nagai S, Nakamura H, Nirei K, Moriyama M. Isoniazid-induced acute liver failure during preventive therapy for latent tuberculosis infection. *Intern Med* 2015; 54: 591-595 [PMID: 25786447 DOI: 10.2169/internalmedicine.54.3669]
- 50 王继业, 胡金华, 程书权, 唐振祥, 张磊. 不同基因类型HBV感染早起肝硬化患者肝脏病理与临床的关系. *重庆医科大学学报* 2013; 38: 939-942
- 51 De Monte A, Courjon J, Anty R, Cua E, Naqvi A, Mondain V, Cottalorda J, Ollier L, Giordanengo V. Direct-acting antiviral treatment in adults infected with hepatitis C virus: Reactivation of hepatitis B virus coinfection as a further challenge. *J Clin Virol* 2016; 78: 27-30 [PMID: 26967675 DOI: 10.1016/j.jcv.2016.02.026]
- 52 Wang CC, Kao JH. How have the recent advances in antiviral therapy impacted the management of virus-related hepatocellular carcinoma? *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17: 911-919 [PMID: 26831361]
- 53 Mochida S, Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, Nagoshi S, Ido A, Mimura T, Harigai M, Kaneko H, Kobayashi H, Tsuchida T, Suzuki H, Ura N, Nakamura Y, Bessho M, Dan K, Kusumoto S, Sasaki Y, Fujii H, Suzuki F, Ikeda K, Yamamoto K, Takikawa H, Tsubouchi H, Mizokami M. Nationwide prospective and retrospective surveys for hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapies. *J Gastroenterol* 2016 Feb 1. [Epub ahead of print] [PMID: 26831356]
- 54 杨成云, 万映兰, 李梦君, 周小娟. 抗结核治疗导致乙型肝炎病毒再激活3例. *中国医药导报* 2015; 12: 143-146
- 55 Nozaki A, Chuma M. [Hepatitis B virus management to prevent reactivation]. *Nihon Rinsho* 2015; 73 Suppl 9: 443-447 [PMID: 26845975]
- 56 Sanagawa A, Kuroda J, Shiota A, Kito N, Takemoto M, Kawade Y, Esaki T, Kimura K. Outcomes of the implementation of the computer-assisted HBView system for the prevention of hepatitis B virus reactivation in chemotherapy patients: a retrospective analysis. *J Pharm Health Care Sci* 2015; 1: 29 [PMID: 26819740 DOI: 10.1186/s40780-015-0030-7]
- 57 孙建民. 拉米夫定对肺结核合并非活动性HBsAg携带者化疗过程的影响. *中国现代药物应用* 2015; 9: 128-129
- 58 Tunca MZ, Yılmaz Akçay E, Moray G, Özen Ö, Özdemir BH. A case of cerebral tuberculosis after liver transplant and literature review. *Exp Clin Transplant* 2014; 12 Suppl 1: 117-119 [PMID: 24635807]
- 59 Bessone F, Dirchwolf M. Management of hepatitis B reactivation in immunosuppressed patients: An update on current recommendations. *World J Hepatol* 2016; 8: 385-394 [PMID: 27004086 DOI: 10.4254/wjh.v8.i8.385]
- 60 Hayashi K, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Tachi Y, Ishikawa T, Katano Y, Yoshioka K, Toyoda H, Kumada T, Goto H, Hirooka Y. Clinical characteristics and molecular analysis of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B surface antigen-negative patients during or after immunosuppressive or cytotoxic chemotherapy. *J Gastroenterol* 2016 Mar 4. [Epub ahead of print] [PMID: 26943169]
- 61 Inoue J, Kondo Y, Wakui Y, Kogure T, Morosawa T, Fujisaka Y, Umetsu T, Takai S, Nakamura T, Shimosegawa T. Reactivation of resolved hepatitis B virus infection with immune escape mutations after long-term corticosteroid therapy. *Clin J Gastroenterol* 2016; 9: 93-98 [PMID: 26919858]
- 62 Hosford JD, von Fricken ME, Lauzardo M, Chang M, Dai Y, Lyon JA, Shuster J, Fennelly KP. Hepatotoxicity from antituberculous therapy in the elderly: a systematic review. *Tuberculosis (Edinb)* 2015; 95: 112-122 [PMID: 25595441 DOI: 10.1016/j.tube.2014.10.006]
- 63 Ramappa V, Aithal GP. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *J Clin Exp Hepatol* 2013; 3: 37-49 [PMID: 25755470 DOI: 10.1016/j.jceh.2012.12.001]
- 64 Costiniuk CT, Gosnell BI, Manzini TC, Du Plessis CN, Moosa MY. Tuberculous Drug-induced Liver Injury and Treatment Re-challenge in Human Immunodeficiency Virus Co-infection. *J Glob Infect Dis* 2015; 7: 151-156 [PMID: 26752869 DOI: 10.4103/0974-777X.170499]

- 65 Xia YY, Hu DY, Liu FY, Wang XM, Yuan YL, Tu DH, Chen YX, Zhou L, Zhu LZ, Gao WW, Wang HY, Chen da F, Yang L, He PP, Li XT, He YJ, Sun F, Zhan SY. Design of the anti-tuberculosis drugs induced adverse reactions in China National Tuberculosis Prevention and Control Scheme Study (ADACS). *BMC Public Health* 2010; 10: 267 [PMID: 20492672 DOI: 10.1186/1471-2458-10-267]
- 66 Tabarsi P, Farshidpour M, Marjani M, Baghaei P, Yousefzadeh A, Najafizadeh K, Sharifkashani B, Javanmard P, Mansouri D, Masjedi M, Velayati A. Mycobacterial infection and the impact of rifabutin treatment in organ transplant recipients: a single-center study. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2015; 26: 6-11 [PMID: 25579709]
- 67 Murray KF, Hadzic N, Wirth S, Bassett M, Kelly D. Drug-related hepatotoxicity and acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 395-405 [PMID: 18852631 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181709464]
- 68 Lin CH, Lin CJ, Kuo YW, Wang JY, Hsu CL, Chen JM, Cheng WC, Lee LN. Tuberculosis mortality: patient characteristics and causes. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 5 [PMID: 24387757 DOI: 10.1186/1471-2334-14-5]
- 69 Bhushan B, Chander R, Kajal NC, Ranga V, Gupta A, Bharti H. Profile of adverse drug reactions in drug resistant tuberculosis from Punjab. *Indian J Tuberc* 2014; 61: 318-324 [PMID: 25675695]
- 70 Sharma SK, Sharma A, Kadhiraan T, Tharyan P. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB. *Evid Based Child Health* 2014; 9: 169-294 [PMID: 25404581 DOI: 10.1002/ebch.1962]
- 71 De Bus L, Depuydt P, Libbrecht L, Vandekerckhove L, Nolle J, Benoit D, Vogelaers D, Van Vlierberghe H. Severe drug-induced liver injury associated with prolonged use of linezolid. *J Med Toxicol* 2010; 6: 322-326 [PMID: 20358416 DOI: 10.1007/s13181-010-0047-0]
- 72 Fox GJ, Menzies D. A Review of the Evidence for Using Bedaquiline (TMC207) to Treat Multi-Drug Resistant Tuberculosis. *Infect Dis Ther* 2013; 2: 123-144 [PMID: 25134476 DOI: 10.1007/s40121-013-0009-3]
- 73 秦道新, 张弦丽, 徐珍. 慢性乙型肝炎合并肺结核患者不同化疗方案的临床研究. *热带医学杂志* 2014; 14: 1469-1471
- 74 戈启萍, 王庆枫, 段鸿飞, 王隼, 初乃惠. 含丙硫异烟胺和对氨基水杨酸治疗方案发生药物性肝损伤129例临床分析. *中华结核和呼吸杂志* 2013; 36: 737-740
- 75 Keshavjee S, Gelmanova IY, Shin SS, Mishustin SP, Andreev YG, Atwood S, Furin JJ, Miller A. Hepatotoxicity during treatment for multidrug-resistant tuberculosis: occurrence, management and outcome. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16: 596-603 [PMID: 22410436 DOI: 10.5588/ijtld.11.0591]
- 76 Idilman R, Ersoz S, Coban S, Kumbasar O, Bozkaya H. Antituberculous therapy-induced fulminant hepatic failure: successful treatment with liver transplantation and nonstandard antituberculous therapy. *Liver Transpl* 2006; 12: 1427-1430 [PMID: 16933231]
- 77 Jindani A, Nunn AJ, Enarson DA. Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1244-1251 [PMID: 15464185]
- 78 张锡林, 黄丹, 吴燕廷, 陈小燕. 不同方案治疗合并慢性乙型肝炎肺结核患者的临床研究. *中国防痨杂志* 2011; 33: 578-581
- 79 韦贞伟, 刘燕芬, 林艳荣, 覃亚勤, 雷任国, 鲁文清, 姜春华, 李芬, 谢周华, 程万里. 肺结核合并慢性乙型肝炎患者治疗经验. *实用肝脏病杂志* 2015; 18: 536-537
- 80 Sonika U, Kar P. Tuberculosis and liver disease: management issues. *Trop Gastroenterol* 2012; 33: 102-106 [PMID: 23025055]
- 81 Tsuyuguchi K, Wada M. [Management of adverse effects with antituberculosis chemotherapy]. *Kekkaku* 2011; 86: 87-99 [PMID: 21404653]
- 82 惠石生, 陈立章, 李战战. 拉米夫定对肺结核合并慢性乙型肝炎患者抗结核治疗肝损害干预作用的Meta分析. *中南大学学报(医学版)* 2015; 40: 912-920
- 83 王三清, 魏魏. 水飞蓟宾与替比夫定联合在预防乙型肝炎病毒携带者抗结核治疗肝损害中的效果. *中国慢性病预防与控制* 2015; 23: 133-135
- 84 Watanabe M, Shibuya A, Takada J, Tanaka Y, Okuwaki Y, Minamino T, Hidaka H, Nakazawa T, Koizumi W. Entecavir is an optional agent to prevent hepatitis B virus (HBV) reactivation: a review of 16 patients. *Eur J Intern Med* 2010; 21: 333-337 [PMID: 20603047 DOI: 10.1016/j.ejim.2010.04.010]
- 85 白艳红. 恩替卡韦对肺结核合并慢性乙型肝炎患者肝功能的影响. *中国药业* 2015; 27: 57-58
- 86 程书权. 抗结核药物致肝损害172例临床分析. *中华肝脏病杂志* 2004; 12: 571-573
- 87 Kim WS, Lee SS, Lee CM, Kim HJ, Ha CY, Kim HJ, Kim TH, Jung WT, Lee OJ, Hong JW, You HS, Cho HC. Hepatitis C and not Hepatitis B virus is a risk factor for anti-tuberculosis drug induced liver injury. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 50 [PMID: 26833347 DOI: 10.1186/s12879-016-1344-2]
- 88 程书权. 因“人”因“情”选用护肝药. *中国社区医师* 2013; 47: 7-8
- 89 葛建国, 程书权. 急性药物性肝损害的临床诊断思维. *中国社区医师* 2014; 21: 6-7
- 90 冯自明, 程书权. 水飞蓟宾联合拉米夫定治疗慢性乙型肝炎活动性肝硬化疗效分析. *中国全科医学* 2007; 10: 659-661
- 91 Hernández N, Bessone F, Sánchez A, di Pace M, Brahm J, Zapata R, A Chirino R, Dávalos M, Méndez-Sánchez N, Arrese M, Schinoni M, Lucena MI, Andrade RJ. Profile of idiosyncratic drug induced liver injury in Latin America: an analysis of published reports. *Ann Hepatol* 2014; 13: 231-239 [PMID: 24552865]
- 92 Sun Q, Zhang Q, Gu J, Sun WW, Wang P, Bai C, Xiao HP, Sha W. Prevalence, risk factors, management, and treatment outcomes of first-line antituberculous drug-induced liver injury: a prospective cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016 Mar 2. [Epub ahead of print] [PMID: 26935778 DOI: 10.1002/pds.3988]
- 93 Agal S, Baijal R, Pramanik S, Patel N, Gupte P, Kamani P, Amarapurkar D. Monitoring and management of antituberculosis drug induced hepatotoxicity. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1745-1752 [PMID: 16246196]
- 94 Wu S, Xia Y, Lv X, Zhang Y, Tang S, Yang Z, Tu D, Deng P, Cheng S, Wang X, Yuan Y, Liu F, Hu D, Zhan S. Effect of scheduled monitoring of liver

- function during anti-Tuberculosis treatment in a retrospective cohort in China. *BMC Public Health* 2012; 12: 454 [PMID: 22712786]
- 95 Devarbhavi H, Singh R, Patil M, Sheth K, Adarsh CK, Balaraju G. Outcome and determinants of mortality in 269 patients with combination anti-tuberculosis drug-induced liver injury. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 161-167 [PMID: 23020522 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07279.x]
- 96 程书权. 护肝药物知多少—已经淘汰和临床常用的护肝药物. *中国社区医师* 2013; 29: 5-6
- 97 葛建国, 程书权. 急性药物性肝损害的防治策略. *中国社区医师* 2014; 21: 8-9
- 98 Hu J, Zhang Q, Ren X, Sun Z, Quan Q. Efficacy and safety of acetylcysteine in "non-acetaminophen" acute liver failure: A meta-analysis of prospective clinical trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39: 594-599 [PMID: 25732608 DOI: 10.1016/j.clinre.2015.01.003]
- 99 Amathieu R, Levesque E, Merle JC, Chemit M, Costentin C, Compagnon P, Dhonneur G. [Severe toxic acute liver failure: etiology and treatment]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013; 32: 416-421 [PMID: 23683460 DOI: 10.1016/j.annfar.2013.03.004]
- 100 Jahan S, Khan M, Imran S, Sair M. The hepatoprotective role of Silymarin in isoniazid induced liver damage of rabbits. *J Pak Med Assoc* 2015; 65: 620-622 [PMID: 26060158]
- 101 Enriquez-Cortina C, Almonte-Becerril M, Clavijo-Cornejo D, Palestino-Domínguez M, Bello-Monroy O, Nuño N, López A, Bucio L, Souza V, Hernández-Pando R, Muñoz L, Gutiérrez-Ruiz MC, Gómez-Quiroz LE. Hepatocyte growth factor protects against isoniazid/rifampicin-induced oxidative liver damage. *Toxicol Sci* 2013; 135: 26-36 [PMID: 23764483 DOI: 10.1093/toxsci/kft134]
- 102 Chu NH, Li L, Zhang X, Gu J, Du YD, Cai C, Xiao HP. Role of bicyclol in preventing drug-induced liver injury in tuberculosis patients with liver disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19: 475-480 [PMID: 25860005 DOI: 10.5588/ijtld.14.0579]
- 103 Hu D, Liu X, Chen J, Wang Y, Wang T, Zeng W, Smith H, Garner P. Direct observation and adherence to tuberculosis treatment in Chongqing, China: a descriptive study. *Health Policy Plan* 2008; 23: 43-55 [PMID: 18156634]
- 104 Liu Q, Garner P, Wang Y, Huang B, Smith H. Drugs and herbs given to prevent hepatotoxicity of tuberculosis therapy: systematic review of ingredients and evaluation studies. *BMC Public Health* 2008; 8: 365 [PMID: 18939987 DOI: 10.1186/1471-2458-8-365]
- 105 Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 335: 2-13 [PMID: 20398732 DOI: 10.1016/j.mce.2010.04.005]
- 106 de Castro L, do Brasil PE, Monteiro TP, Rolla VC. Can hepatitis B virus infection predict tuberculosis treatment liver toxicity? Development of a preliminary prediction rule. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 332-340 [PMID: 20132625]
- 107 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. *中华结核和呼吸杂志* 2013; 36: 732-736
- 108 程书权. 保肝药物应用的基本原则及选用技巧. *中国社区医师* 2016; 11: 17-19

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利







Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

