

全国抗结核治疗的不良反应及处理 学术会议论文汇编

中华医学会结核病学分会
二〇〇一年九月 成都

全国抗结核治疗的不良反应及处理 学术会议论文汇编

中华医学会结核病学分会

目 录

1. 微卡的安全性及副反应 罗永艾(1)
2. 清肝降酶汤治疗抗结核药物肝损害 夏俊娣(1)
3. 抗结核化疗对 102 例肺结核合并乙肝病毒感染肝功能影响的分析 张丽(3)
4. 抗结核药对抗 HCV 阳性患者肝功能的影响 蒙志好(5)
5. 肺结核合并肾小球疾病的诊治情况探讨 胡觉文、朱慕云、刘昌华等(7)
6. 抗结核药物毒副反应 149 例分析及对策 李清香、高星(11)
7. 24 例急性异烟肼中毒治疗分析 陆金宝(13)
8. 抗痨药物副反应及处理 付群(14)
9. 82 例初治涂阳老年肺结核的近期临床观察 孔忠顺、高微微、王敬等(16)
10. 抗结核药导致肝损害的防治对策 王汉西、秦仁碧(20)
11. 常用抗结核药副作用的分析报告及对策 向海深、谭文秀、陈明(23)
12. 苯那普利与卡托普利对链霉素肾毒性防护作用对比研究 邓斌(25)
13. 糖尿病对肺结核化疗效果的影响及其对策 李冀文、梁建琴、张淑敏等(29)
14. 抗痨药的肝损害——附 312 例分析 刘荣惠、郝慧(33)
15. 乙胺丁醇引起过敏性皮疹 14 例分析 杨书华、薄广炽(35)
16. 氧氟沙星对结核性脑膜炎的疗效分析 柳真裕(36)
17. 初治涂阳老年营养不良肺结核病化疗方案选择分析 张晓战、许优、王勃(37)
18. 抗结核药致黄疸 31 例临床分析 董丽华(40)
19. 98 例老年肺结核抗结核化疗疗效分析 库来汗、阿海、艾尼瓦尔(42)
20. 抗结核药物副反应 216 例临床分析 顾鸿生、沈俭、冯茜(46)
21. 左旋氧氟沙星联合方案对不能耐受常规抗痨方案的初治肺结核之疗效
..... 许家珪、胡海俐、曾林海等(48)
22. 抗结核药物引起的肝损害 袁梅英(51)
23. 胸腺因子 D 和独一味对耐多药肺结核疗效的影响 杨峥嵘(55)
24. 含氟喹酸方案治疗耐多药肺结核疗效观察 徐振洲、顾建萍(56)
25. 老年肺结核抗结核药肝损害的处理 余健民、朱尚林、张冬娥(59)
26. 43 例老年结核化疗肝损害及处理 盛培德(60)
27. 抗结核药物致肝脏损害 63 例探讨 李桂宾、王广强(62)
28. 利福平致严重贫血一例报告 杨育清(63)
29. 妊娠对肺结核病影响及疗效观察(附 24 例报告) 谢和祥、杜伟亚、熊汉鹏(64)
30. 肺结核合并糖尿病、军团菌肺炎一例 刘扬(66)
31. 左旋氧氟沙星治疗肺结核 9 例观察 邵蕊兰(67)
32. 氟喹酸对浸润型伴空洞形成肺结核的临床疗效观察(附 52 例临床分析)
..... 高永友、代征琪(68)

33. 吡嗪酰胺致皮疹 18 例 王永强(70)
34. 氧氟沙星联合治疗复治菌阳肺结核近期疗效观察 田礼义、胡章良(71)
35. 左氧氟沙星加抗结核药对结核性胸膜炎的疗效 吕福祯、李家宁、高素丽等(73)
36. 老年糖尿病并发肺结核 24 例临床分析 刘倦生、余玉丽、李来生等(74)
37. 老年肺结核偏小剂量化疗毒副反应临床观察 张玉明(76)
38. 短程强化治疗对结核性胸膜炎的疗效观察 张蓝石(77)
39. 含左氧氟沙星方案治疗结核病疗效观察 朱胜男、陈森林(79)
40. 糖尿病并发肺结核的治疗 金瑞卿(81)
41. 妊娠合并结核病的处理 何丹、金瑞卿(82)
42. 老年肺结核并乙肝病毒标志物阳性的诊治特点 覃绍则(84)
43. 肺结核并肝炎时在治疗中的对策探讨 刘德林(87)
44. 抗结核药致肾损害发生机制及防治对策 王玉洲(88)
45. 36 例颈淋巴结核的短程化疗 周鸿江、温梅科(90)
46. 抗结核药物对肝功能影响及防治措施 王淑琴、王建勇(91)
47. 中西药联合治疗肾移植术后肺结核一例报告 汤懿珍(92)
48. 糖尿病合并肺结核 28 例临床分析 王晓薇(93)
49. 深静脉留置管作结核性胸水引流 22 例 王沛、李晓红、关卫清(95)
50. 生脉注射液预防抗结核药物副反应初探 廖德祥(96)
51. 小儿结核病不同化疗方案疗效及药物的耐受性比较 潘家华、韩旻(98)
52. 结核病合并药物性肝炎 21 例临床分析 吴改娥(101)
53. 左氧氟沙星在难治性肺结核介入性治疗中的应用 李敏(104)
54. 抗结核药物肝损害的机制和防治对策 董春华(105)
55. 利福平致剥脱性皮炎 5 例报告 冯家和、吴刚(107)
56. 链霉素引起头痛 12 例报告 米国强、郜希良、何建才等(108)
57. 51 例痰中带血老年肺结核纤支镜检查 靖秋生(109)
58. 抗结核药物致肝功能衰竭 8 例 袁保东、胡俊平(110)
59. 支气管内膜结核的诊断与治疗 王安潮、王新保、陈余清等(112)
60. 34 例老年人肺结核复发的分析 陆珣珣(115)
61. 环丙沙星力排肺疾治疗复治空洞肺结核 丁八一、陈生宏(117)
62. 氧氟沙星联合传统抗结核药物治疗结核性胸膜炎疗效观察 杨变转(119)
63. 利福平致严重血小板减少症一例 曹凯、黄东皓(120)
64. 经纤支镜给予氧氟沙星治疗浸润型肺结核并空洞的效果 刘丹玉、刘小平(121)
65. 抗结核治疗后类赫氏反应致死亡 1 例 吴昭萍(122)
66. 重症肺结核 158 例临床分析 王明琴、刘振波、田广利等(123)
67. 常用抗结核药物的肝损害及对策 刘振波、王明芹、张茶(124)
68. 左旋氧氟沙星对 V 型肺结核患者发热症状的疗效观察 金瑶丽、王阳、韩诗森(126)
69. 左旋氧氟沙星与氧氟沙星对 V 型肺结核患者发热症状的疗效比较 韩诗森、王阳、金瑶丽(128)
70. 肺结核并发支气管溢出症 张和武、张天民(130)
71. 静脉应用立复欣在肺外结核治疗中疗效的分析 胡杰贵、费广鹤(132)

72. 大剂量异烟肼并用利福平治疗儿童结核对肝脏的损害 陈国鸿(134)
73. 抗结核药物对 56 例乙肝表面抗原阳性病人肝功能的影响 ... 金周德、张惠荣、太明爱等(135)
74. 利福平过敏致高热伴肝损害 1 例报告 郑玉龙(136)
75. 抗结核药致男性乳房发育二例 沈喜梅(137)
76. 左旋氧氟沙星对糖尿病并肺结核患者的抗痨作用观察 韩诗森、王洋(139)
77. 四联抗痨致肝功能改变临床分析 吴少华(141)
78. 192 例肺结核病人药物副反应观察 向秀梅(143)
79. 抗结核药所致肝功能异常及皮肤损害临床观察 刘淑贞、李冀文、张淑敏(145)
80. 异烟肼致多形性红斑一例报告 蒋克珉(147)
81. 抗痨药物性肝损害的中西医结合治疗 闫敬(147)
82. 抗结核药物致肝损害 102 例临床分析 靳秀英、盖庆玲、陈兆昌等(149)
83. 抗结核药物的副反应发生情况调查 黄建生、沈梅、李永祥(151)
84. 140 例肺结核病初始耐药情况与治疗效果分析 张炎林、王婷萍、胡明(152)
85. 抗结核药物所致药疹 6 例诊治体会 李鸿来(152)
86. 循环给药法治疗老年肺结核的近期疗效探讨 陈家祥、朱虹(154)
87. 含氧氟沙星方案治疗难治性肺结核的临床观察 林美英、任芳、王莉莎(156)
88. 乡镇企业结核病患病的调查报告 于永龙(157)
89. 凯西莱治疗 HBVM 阳性肺结核短程化疗中肝损害探讨 覃兆科(159)
90. 难治性肺结核手术前后药物治疗探讨 林钟轩、郑建华(161)
91. 抗结核药物肝损害 203 例分析 李志凤(163)
92. 对一利福平重度过敏患者的诊疗体会 艾尼瓦尔(165)
93. 老年肺结核并糖尿病 29 例临床分析 梅月志(166)
94. 老年肺结核患者强化治疗期肝功能改变分析 周建桥、周勇、曹杏元(167)
95. 抗结核药物副反应 孙燕芝、姚思敏(168)
96. 抗结核药物的少见副反应 罗永艾(170)
97. 氟罗沙星致精神障碍 1 例 包章平(173)
98. 抗痨药物对肝脏系列酶活性影响的研究 张晨钰、王彦、郑志清等(173)
99. 利复星治疗肺结核的临床研究 吴晓光、聂理会、马丽萍(175)
100. 肺结核合并肺部真菌感染 36 例分析 初乃惠、刘菲、吴晓光(178)
101. 抗结核药物引起的毒副反应 陈燕琴(179)
102. 耐多药结核病的研究进展 陆强(179)
103. 肺结核并糖尿病的漏误诊的初步探讨 王婷苹、张炎林(181)
104. 住院肺结核病人耐药情况分析 & 治疗研究 高微微、黄学锐、王敬等(181)
105. 抗结核治疗的不良反应 & 处理 王春生(182)

微卡的安全性及副反应

全国微卡临床研究协作组 (400016) 罗永艾
重庆医科大学附属第一医院

微卡(母牛分枝杆菌菌苗)是将母牛分枝杆菌经加热灭活处理,提取有效成分而制成的免疫调节剂,能增强免疫功能,对人和动物均无致病性,可用于结核病和多种疾病的免疫治疗,副反应较少见,且较轻微。1996~1998年在全国10个结核病防治研究单位进行的微卡治疗肺结核Ⅱ期临床研究中,接受微卡治疗的肺结核患者总计315例(含退组3例),在6个月疗程内,每例注射8次,合计注射2506例次。发生副反应总计12例,副反应发生率按例数计算为3.8%(12/315),如按注射例次计算为0.5%(12/2506)。

注射低浓度(0.1mg/支)微卡者无1例发生注射局部硬结;注射高浓度(0.5mg/支)后注射部位硬结6例,其中2例硬结溃破,继发细菌感染。经局部热敷、理疗等处理,4例硬结在2周左右逐渐缩小消失。另2例硬结溃破继发感染者,经用抗生素,局部换药,1~2个月逐渐痊愈。注射后发热5例(3例发生在注射高浓度微卡后,2例发生注射低浓度微卡后),体温38℃左右4例,39℃左右1例,经用解热镇痛药等对症处理1~2天退热。注射低浓度微卡后发生皮疹(躯干下肢荨麻疹)1例,服用扑尔敏2~3天消退。全部受试病例无1例发生过敏性休克和其它严重副反应,未见发生对血常规、肝、肾功能的不良影响。微卡系生物制剂,仍应警惕过敏反应(尤其过敏性休克)发生,首次注射应观察至少30分钟,如有过敏反应及时处理。

清肝降酶汤治疗抗结核药物肝损害

天津肺科医院 (300222) 夏俊娣

摘要:抗结核药物后肝损害是由于抗结核药物在体内的代谢产物对肝细胞的直接毒性作用造成肝脏损害和病变,其诊断指标为血清天冬氨酸转氨酶(AST) $> 2 \times$ 正常值上限(UCN)即可认为存在肝功能损害。现代医学对此目前尚无特异性治疗方法。笔者自拟清肝降酶汤治疗抗结核药物性肝损害,疗效较好。对54例抗结核药后肝损害(药物性肝病)患者随机分为治疗组28例和对照组26例,治疗组用清肝降酶汤治疗;对照组口服凯西来,静点强力宁注射液,分别观察治疗前后临床症状、体征改善情况及肝功能恢复时间。结果表明,治疗组各项指标与对照组比较有显著性差异($P < 0.05$),治疗组总有效率显著性高于对照组($P < 0.05$)。

抗结核药物肝损害是由于抗结核药物在体内的代谢产物对肝细胞的直接毒性作用造成肝脏损害和病变,近年来我国结核病流行严重,抗结核药物被广泛应用,药物性肝损害发生也相应增加,接受抗结核治疗者转氨酶升高的比例为15%—30%,现代医学对此目前尚无特异性治疗方法。笔者自1998年2月—2000年2月运用自拟清肝降酶汤治疗抗结核药物肝损害,疗

效较好,现报告如下:

1. 临床资料

本组 54 例肺结核患者,均为明确诊断的住院病人,抗结核方案均采用世界卫生组织规定的标准方案,化疗 7 天后出现肝损害 6 例;2 周后出现肝损害 14 例;1 月后出现肝损害 34 例。随机分为治疗组和对照组,治疗组 28 例,男性 18 例,女性 10 例,年龄 21—72 岁,平均年龄为 49.8 ± 6.5 岁,中医辨证为药毒损肝,肝郁蕴热,络脉瘀阻。对照组 26 例男性 19 例,女性 7 例,年龄 20—68 岁,平均年龄 49.3 ± 3.4 岁,两组患者年龄,化疗方案肝损害程度等方面均无显著性差异,具有可比性。

2. 治疗方法

首先停用可疑致肝损害的药物,根据中医辨证分析属于热毒侵肝,络脉郁阻。治疗组采用清热解毒,化瘀降酶之法,给予清肝降酶汤,方用茵陈 30g,黄芩 15g,栀子 10g,蒲公英 30g,丹皮 10g,白芍 15g,柴胡 10g,丹参 30g,茯苓 20g,焦三仙 30g,生甘草 30g。兼气阴两虚加黄芪 20g;兼湿热中阻加青蒿 15g,金钱草 15g;兼痰浊壅肺、瘀血阻络加全瓜蒌 30g,鱼腥草 30g,百部 15g;兼脾肾阳虚加鹿角霜 15g,桂枝 6g。每日一剂,煎两次,取汁 400ml,每次 200ml,每日两次,分早晚服。对照组给予 10% 葡萄糖注射液 500ml,强力宁注射液 80mg 静脉点滴每日一次;凯西来 0.2g 口服,每日两次,七天为一疗程。两组患者每周复查肝功能一次,肝功能指标有:总蛋白、白蛋白、球蛋白、总胆红素、谷丙转氨酶。

3. 疗效分析

疗效评定标准以国家中医药管理局发布《中医病症诊断疗效标准》为依据,痊愈:黄疸消退,其他症状消失,实验室指标正常;好转:黄疸及其他症状减轻,胆红素正常或降低,其他实验室指标好转;未愈:黄疸不退或加重,其他症状和实验指标无改善。

结果 治疗组 28 例,痊愈 21 例,好转 5 例,无效 2 例,痊愈率 75%,总有效率 92.86%;对照组 26 例,痊愈 16 例,好转 6 例,无效 4 例,痊愈率 61.54%,总有效率 84.62%,治疗组总有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。

4. 讨论

抗结核药物肝损害其病理机理有两种:一是肝细胞毒性作用,药物的原浆毒或其经代谢或正常结构,导致肝细胞变性或坏死出,常继发胆汁郁滞,肝损害随着药物剂量的增加而加重。二是过敏反应,药物或其他代谢产物作为半抗原与特异性蛋白结合成为抗原,通过免疫机制激发免疫反应而造成肝细胞损害。

抗结核药物所致肝炎的临床表现缺乏特异性,有些患者可出现肝炎的典型表现,如恶心、厌油、乏力、黄疸、胆脏肿大、肝区痛等。另一些患者则全无症状,只是在做肝功能检查时发现异常。

抗结核药物肝损害的国际检查标准,血清 $AST > 2 \times ULN$ 时,即可认为存在肝功能损害。血清 $AST > 2 \times ULN$,伴有 $AST/碱性磷酸酶 AST/ALP$ (即 R) > 5 时,提示有肝细胞损害;血清 $AST > 2 \times ULN$,同时 $R < 2$ 时,提示胆管损害; AST 和 ALP 均 $> 2 \times ULN$,但 $2 < R < 5$ 时,则为混合性损害。

抗结核药所致肝炎的诊断依据为:(1)应用抗结核药史;(2)可有肝炎症状和体征;(3)血清学检查显示肝功能异常达到以上标准;(4)除外其他原因引起的肝病,特别是病毒性肝炎。

抗结核药物肝损害,归属于中医学“胁痛”、“黄疸”、“积聚”等范畴。现代医学认为:抗结核药物可引起不同程度的肝功能损害或坏死,肺结核的发生及预后与机体免疫力的下降有密切关系。肺结核的发病机理按脏腑证辨证属于肺脾俱虚,治疗肺结核时服用抗结核药物后,由于肺脾俱虚,加之药毒入侵损伤于肝致肝郁脾虚,热毒内蕴,发展为气滞血瘀,络脉郁阻多以疏肝理脾,调和气血,清热利湿,解毒透邪,化瘀降酶为法。本方丹参、栀子、茵陈、蒲公英清肝胆之热而解毒退黄,共为君药;臣以黄芪合茯苓白术益气健脾,资生气血以养肝;黄芩助栀子茵陈以增强清肝利胆之功,柴胡疏肝,白芍柔肝,一疏一柔,相互制约,清补结合,焦三仙消食和胃切且疏肝降酶,重用甘草《别录》载“甘草能解百药毒”甘草对多种药物中毒、食物中毒、体内代谢产物中毒及细菌毒素等均有一定的解毒作用,其解毒作用可能为甘草水解后释出葡萄糖醛酸与含有羟基或羧基的毒物结合解毒。另外,甘草还具有皮质激素样的抗炎、抗过敏反应的作用;丹参具有去瘀生新作用,通过活血化滞使肝脏供血和营养得以改善,从而使肝脏的解毒能力增强,促进肝细胞再生,使其恢复正常功能。临床观察表明:清肝降酶汤加减治疗抗结核药物肝损害的临床疗效、肝功能恢复时间均优于对照组,但清肝降酶汤如何保护和修复损伤肝细胞的机理有待与进一步的研究探讨。

参考文献:(略)

抗结核化疗对 102 例肺结核合并乙肝病毒感染肝功能影响的分析

山东省胸科医院 (250013) 张 丽

摘要 目的:分析肺结核合并乙肝病毒感染的患者,在抗结核治疗过程中,抗结核药物对其肝功能的影响。方法:回顾性分析 1995 年 1 月 - 2000 年 12 月收治的 102 例合并乙肝病毒感染的肺结核患者肝功能的情况,以同期采用同样方案治疗的乙型肝炎病毒标志物五项均为阴性的单纯肺结核患者为对照。结果:合并乙肝病毒感染的肺结核患者,肝损率(49%)明显高于乙型肝炎病毒标志物五项均为阴性的肺结核患者(9.1%),两者比较有显著性差异($P < 0.01$)。结论:肺结核合并乙肝病毒感染患者,在抗结核化疗过程中,肝功能受损较常见,严重者危机患者的生命,应引起临床医生的高度重视。

我国是乙型肝炎高发区,肺结核患者同时合并乙型肝炎病毒(HBV)感染较常见。本文收集 102 例肺结核合并 HBV 感染患者,我们对其在抗结核化疗过程中肝功能的影响进行了密切观察,现分析如下:

材料与方方法

一般资料:自 1995 年 1 月 - 2000 年 12 月我院共收治肺结核患者 1125 例,其中合并 HBV

感染患者 102 例,占 8.1%,本文将其列为观察组(Ⅰ),HBsAg(+)30 例,HBsAg. HBcAb(+)21 例,HBsAg. HBcAb. HBeAb(+)28 例,HBsAg. HBcAb. HBeAg(+)23 例。男 87 例,女 15 例,年龄 16-82 岁,平均 32.5 岁。其中浸润型肺结核 76 例,血行播散型肺结核 5 例,结核性胸膜炎 19 例,纤维空洞型肺结核 2 例。47 例痰涂片阳性,55 例痰涂片阴性。3 例曾患过乙肝,其余均无肝炎病史。102 例患者于化疗前查肝功均正常,无心、肾疾患、精神病、糖尿病及肺外结核病史,入院前均未用抗结核药物。对照组(Ⅱ)120 例为单纯肺结核患者,乙型肝炎病毒标志物五项均为阴性,肝功能正常,余同Ⅰ组。

化疗方案:两组患者均采用以利福平(R)、异烟肼(H)、链霉素(S)为主的化疗方案,INH0.3、RFP0.45,空腹顿服,化疗时间 9 个月,SMO.75 肌注,每日一次,化疗开始 3 个月。

观察方法:肝功能监测指标为血清谷丙转氨酶(ALT 赖氏法)。血清总胆红素(TBi1).ALT >40u/L 即为肝功能异常,TBi1 >20.5umol/L 为胆红素异常。化疗前查肝功能,治疗头两个月每周 1 次,以后每 2 周 1 次。所有观察对象如出现异常症状和体征,随时复查肝功能。

结果

Ⅰ组中 50 例出现肝功能异常,占 49%,表现为单纯 ALT 增高 48 例(ALT 值为 55-327u/L),黄胆 2 例(TBi127umol/L)。其中 HBsAg(+7)例,受损率占 23.3%,HBsAg. HBcAb(+)9 例,占 42.9%,HBsAg. HBcAb. HBeAb(+)15 例,占 53.6%,HBsAg. HBcAb. HBeAg(+)19 例,占 82.6%。

Ⅱ组中 11 例出现肝功能异常,占 9.1%,均表现为单纯 ALT 增高(ALT 值 42-248u/L),两者比较(P<0.01)。

表 1. 各组肝功能损害发生情况

组别	例数	ALT		TBiL > 20.5umol/L	肝损害发生时间		
		< 100u/L	> 100u/L		1 月	2 月	3 月及以上
Ⅰ 组	102	36	12	2	4	2	44
Ⅱ 组	120	9	2	0	2	2	7

Ⅰ组肝损害的 50 例中 39 例继续原方案加积极保肝治疗,一月后 ALT 恢复正常者 33 例(84.5%),完成疗程治愈,ALT 未恢复或 >100u/L 者 18 例,均停用或未用 R,该 L 或 E 化疗,2 月后 ALT 恢复正常 15 例(83.3%),2 例出现黄胆者,暂中断抗痨,积极行保肝治疗,1 例肝功能渐恢复,1 例死于肝功能衰竭(此病人系肝硬化患者)。Ⅱ组肝损害的 11 例中 8 例在强化护肝的同时继续原方案,完成疗程治愈,3 例在肝功能恢复正常后改用 H 或 L 治疗,完成疗程治愈。对肝功能异常的处理,给予甘利欣,肌酐,辅酶 A,肝得健等治疗。

讨论

抗结核药物可以引起多种毒副反应,其中以肝功能损害对人体影响最大,严重的甚至因急性肝坏死而导致死亡。据文献报告,携带乙肝病毒也是导致肝损害的重要原因之一,大部分无症状 HBV 携带者的肝细胞均有不同程度的改变。因此,对合并 HBV 感染的肺结核患者在抗

结核治疗中尤应重视。

据报道肝脏疾患时,抗结核治疗引起肝损害明显增高,对乙肝病毒标志物(+)患者,抗结核化疗肝功能受损率约 50%,远期随访提示发生肝硬化率也增高。本组资料结果与此情况相符,说明肺结核合并 HBV 感染的患者对抗结核化疗药物承受力差。此时,肝功能受损的原因与肝疾患原有病理损害有关,抗结核药物只在原有基础上加重了肝脏的损害。

因此,对肺结核合并 HBV 感染的患者,适当调整化疗方案是必要的。特别是病毒有复制或肝功能有异常的患者,应选用对肝脏无明显损害的药物,如氨基糖甙类药物和乙胺丁醇;加强保肝治疗,一般认为,没有肝疾患时,抗结核治疗勿须应用保肝药物,存在肝疾患时,结核化疗同时加用保肝治疗,能减少肝功能损害率,病毒标志物检查显示有复制的乙肝患者,应加强保肝治疗同时可配合抗病毒治疗;强化肝功能监测,早期发现、及时处理、对预后是重要的,用药前详细寻问病史,常规全面检查肝功能,化疗过程中密切观察肝功能的动态变化。

肺结核合并 HBV 感染患者,是抗结核药物损害肝脏的高危人群之一。作为临床医生,应该给予高度重视,积极保肝治疗,预后大部分是好的。

参考文献:(略)

抗结核药对抗 HCV 阳性患者肝功能的影响

广西龙潭医院 (545005) 蒙志好

摘要 目的:探讨抗结核药对抗 HCV 抗体阳性肺结核患者肝功能的影响。方法:抗 HCV 抗体阳性组 36 例(甲组),其中 HBVM 阳性 12 例(A 组),阴性 24 例(B 组),抗 HCV 抗体阴性组 86 例(乙组),其中 BHVM 阳性 38 例(C 组),阴性 48 例(D 组)。住院后用含异烟肼、利福平、吡嗪酰胺方案抗结核,随时观察肝功能的变化情况。结果:(1)肝功能损害率:甲与乙、A 与 B、A 与 C 比较,差异有显著性($P < 0.05$),A 与 D 差异有高度显著性($P < 0.01$)。(2)ALT 平均值:甲与乙、A 与 D、B 与 D 差异有显著性($P < 0.05$)。(3)中断抗结核治疗:甲组 33.33%,乙组 78.95%。结论:抗 HCV 抗体阳性患者,在抗结核治疗时肝功能易受损害,特别是合并 HBVM 感染者,但程度较轻,可以继续用原方案抗结核治疗。

多种抗结核药对肝功能有损害,特别对原有肝病基础的患者更容易发生。本文对 122 例抗丙肝病毒(HCV)抗体阳性和阴性住院肺结核患者,在抗结核治疗过程中肝功能的变化情况进行分析,结果如下。

资料与方法

一、病例来源与分组

122 例均为我院 1998 年 1 月至 2000 年 12 月间住院病人,观察组 36 例,抗 HCV 抗体阳性,男性 30 例,女性 6 例,年龄 19~86 岁,平均 37.1 岁,其中乙肝病毒标志物(HBVM)阳性者 12 例,2 项以上阳性者 9 例;抗 HIV 抗体阳性者 8 例(均有吸毒史)。对照组 86 例,抗 HCV 抗体阴性,男性 56 例,女性 30 例,年龄 18~84 岁,平均 50.4 岁,其中 HBVM 阳性 38 例,2 项以上阳性 19 例。

二、检验方法

以上 122 例均无肝炎病史,以疗前肝功能均正常。乙肝及丙肝病毒标记物应用酶联免疫吸附试验方法(ELISA)检查,试剂分别为上海科华生物技术公司和厦门新创科技有限公司生产。肝功能采用贝克曼全自动生化分析仪检查,主要项目为丙氨酸氨基转移酶(ALT)及胆红素。化疗方案:2HREZ(S)/4HR。入院时常规检查肝功能,以后随时检查。

统计学处理:数据以均数 $\pm$ 标准差表示,统计学方法采用 t 检验及 χ^2 检验。

结果

抗结核治疗后肝功能异常情况见附表。肝损害总发生率为 30.36%。

122 例肺结核患者抗结核治疗后肝功能变化情况

组别	例数	肝功异常		ALT 平均值	胆红素升高		出现时间 (天)	恢复时间 (天)	中断治疗	
		例数	%		例数	%			例数	%
观察组(甲)	36	15	41.67	79.00 $\pm$ 21.20	3	20.00	25.3 $\pm$ 22.2	19.5 $\pm$ 15.5	5	33.33
HBVM(+)(A)	12	8	66.67	77.00 $\pm$ 21.39	2	25.00	18.5 $\pm$ 17.5	13.0 $\pm$ 9.4	4	50.00
HBVM(-)(B)	24	7	29.17	81.29 $\pm$ 22.44	1	14.30	33.0 $\pm$ 25.7	27.0 $\pm$ 18.2	1	14.30
对照组(乙)	86	19	22.09	118.16 $\pm$ 64.78	6	31.60	19.8 $\pm$ 15.5	15.2 $\pm$ 13.7	15	78.95
HBVM(+)(C)	38	11	28.95	108.00 $\pm$ 68.78	6	54.50	15.5 $\pm$ 6.4	13.5 $\pm$ 4.9	9	81.82
HBVM(-)(D)	48	8	16.67	132.13 $\pm$ 60.41	0	0	25.8 $\pm$ 22.1	17.4 $\pm$ 6.7	4	75.00

注:各组间比较 肝功能异常:甲与乙($\chi^2 = 4.836$)、A 与 B($\chi^2 = 4.628$)、A 与 C($\chi^2 = 5.507$)、均为 $P < 0.05$, A 与 D($\chi^2 = 12.270$), $P < 0.01$; ALT 平均值:甲与乙($t = 2.242$)、A 与 D($t = 2.440$)、B 与 D($t = 2.251$); $P < 0.05$; 肝功能出现异常及恢复时间各组差异无显著性。

保肝治疗:口服肝太乐、联苯双酯、静滴肝复肽、复方丹参、凯茜来、还原型谷胱甘肽等。ALT $>2X$ 正常上限(ULN)者停部分抗结核药,有些病例将利福平改为利福喷丁。

讨论

尽管发生机理不同,但大部分抗结核药对肝脏均有不同程度的损害。目前短程化疗方案中,都有异烟肼、利福平和吡嗪酰胺,这 3 种药对肝功能都有一定的影响,甚至可出现肝功能衰竭而死亡。抗结核药物所致肝损害发生率为 15-30%,但对原有乙肝病毒感染者发生率较高,是一个重要的危险因素。本文总发生率为 30.36%,单纯丙肝阳性组(B)29.17%,与之相符。丙肝病毒感染者在抗结核过程中的肝功能损害情况,报道较少。近年来,吸毒和 HIV 感染者增多。后者是肺结核发病率回升的重要因素之一,丙肝病毒感染者也逐渐增多。本文抗 HCV 抗体阳性者平均年龄只有 37 岁,青年人占 2/3,80%以上为男性,有 8 例抗 HIV 抗体阳性,其中 6 例在抗结核治疗过程中发生了肝损害,5 例(5/6)同时合并有乙肝病毒感染,这 3 种病毒联合感染,肝损害率是否更高,待进一步研究。所以,对于青年男性,肝功能有异常者,应同时检查乙肝和丙肝病毒标记物。本文观察发现,观察组(甲)36 例,肝损害率 41.67%,对照组(乙)为 22.09%,两者差异有显著性。通过 A、B、C、D 组间的比较,说明乙肝与丙肝病毒混合感

染(A组),肝损害率与两者均阴性组(D组)比较,差异有高度显著性,而A与B、A与C的比较说明,无论抗HCV阳性还是乙肝病毒阳性,与其阴性比较,肝损害率差异有显著性。但是,从ALT平均值的经较看甲组的肝损害程度并不比乙组严重,反而轻,甲乙组差异有显著性,是否合并乙肝、丙肝差异亦有显著性,与文献报道的原有乙肝病理基础的肝损害程度重有明显不同,可能与临床医生的重视程度有关,或者合并其他潜在肝脏病理基础。胆红素升高D组为0;C组54.5%,比A、B组高,可能乙肝病毒比丙肝病毒对肝脏损害要严重些,而HCV与HBV重叠感染时可产生病毒干扰作用,使肝损害减轻。肝功能损害的时间与恢复正常时间,甲、乙差异均无显著性。因乙组ALT升高明显,78.95%需要中断治疗,甲组只有33.33%需要中断治疗。上述研究表明,对于抗HCV抗体阳性肺结核患者,在抗结核治疗过程中,肝功能易受损害,但程度轻,多为单项转氨酶升高,约2/3以上的人无需停抗结核药,经过保肝治疗后仍可用原方案抗结核治疗。由于近年来HCV与HBV联合感染的存在,HCV与HIV感染的增多等,抗结核药致肝损害率随之增加,这种新的发展趋势应引起临床医生的高度重视。值得一提的是,抗结核药对丙肝、乙肝病毒标记物阴性患者的肝功能损害同样不容易忽视,因为不能排除其他潜在肝脏疾病的可能。肝损害时间大部分在抗结核治疗后1~2个月之间,本文的平均出现时间也与之相符,所以第1个月应密切注意监测肝功能,以便及时发现肝损害,及时处理,减少不必要的中断抗结核治疗。

参考文献:(略)

肺结核合并肾小球疾病的诊治情况探讨

扬州大学医学院附属苏北人民医院 呼吸科 肾脏科 (225009)

胡觉文 朱慕云 刘昌华 刘 扬

摘要 目的:探讨慢性肾小球疾病,在接受糖皮质激素或/和其他免疫抑制药物疗程中合并结核活动或复发情况;以期寻找相对合理,积极的防治措施。方法:采用病例为我院经临床表现与实验室检查和/或肾活检明确诊断(均符合全国第二届肾脏病学术会修订的肾小球疾病临床诊断标准)为慢性肾炎住院患者(入院前确认无活动性结核病灶),在按治疗常规给予免疫抑制药物的疗程中,结合临床症状、体征与X线胸片或痰结核杆菌阳性等,而明确诊断为合并有活动性肺结核感染的患者为本研究观察样本,并以随机抽样的方法,选取单纯慢性肾炎患者(在上述相仿疗程中未发生合并活动性结核病灶)为对照。结果:在两组患者中,治疗前均表现为细胞免疫功能低下,但两组无明显差异($P > 0.05$);12例合并发生活动性肺结核的病例组,其中有11例有陈旧性但已相对稳定的肺结核病史,在用免疫抑制剂治疗过程中诱发了已相对稳定的结核病灶重新活动,症状体征或隐匿、或病情凶险呈暴发性,极不典型。对照组无一例发生活动性肺结核,发病率明显高于对照组($P < 0.01$);年龄偏中老年。结论:本研究提示,1.慢性肾炎的发生过程中本身就有免疫因素的参预,激素等免疫抑制剂的应用对其治疗是当前认可的积极措施之一。但必须认识到,由于糖皮质激素或其他免疫抑制药物可干扰或掩盖或激发原已相对稳定的陈旧性结核病灶复发或复燃;2.合并的肺结核在症状、体征及其他实验室检查等方面与单一肺结核感染有许多特异性与不典型,极易误诊,同时还干扰了对原发病的

病情,疗效及预后的判断;3. 可以确认,如何采取积极措施以预防慢性肾炎患者(尤其有过结核病病史的患者)在应用免疫抑制治疗过程中肺结核的发生或复发或复燃,且一旦发生如何兼顾治疗并在提高疗效的基础上尽可能的将毒副作用降低到最小,是值得进一步研究的。

随着对肾小球疾患的病理及免疫机制的研究,确认其为一种有免疫病理因素参与的疾病,故而肾上腺皮质激素与其他免疫抑制剂的应用,是目前治疗慢性肾小球疾病的重要措施之一。而结核杆菌作为胞内寄生菌可抵抗吞噬细胞的杀菌作用,宿主对其防御功能主要靠细胞免疫。一般而言,在抗菌性感染中,细胞免疫的作用不如体液免疫有效,故胞内寄生菌感染常呈慢性过程。由于某些免疫损害疾病患者合并(或在治疗原发病的过程中并发)肺结核的屡有发生,对结核感染及其合并的免疫性疾病治疗与控制带来了新的难度。有鉴于此,本文拟从临床免疫学的角度出发,探讨如何对两者的兼顾防治,提高疗效的可能性。现将结果报导如下。

对象与方法

一. 对象

1. 病例组:病例为经我院呼吸科与肾脏科确诊(符合我国肺结核诊断标准与肾小球疾病的诊断标准)活动性肺结核合并慢性肾炎患者计 12 例。男性 5 例,女生 7 例。年龄 36-54 岁,平均 40.2 岁。其中合并血行播散性肺结核 3 例;合并胸膜炎和肺外结核 4 例;表现为呈“不典型肺结核”5 例,X 线表现为均匀片絮状阴影,有的在中下肺叶非结核好发部位发生。其中 11 例过去有明确的肺结核病史,但经过抗痨治疗,均已稳定甚至钙化。并按 1985 年全国肾脏病学术会议修订的分类方案:慢性肾炎肾病型 8 例;普通型 2 例与狼疮性肾炎 2 例。合并结核活动前均在接受糖皮质激素和/或其他免疫抑制剂治疗。

2. 对照组:由我院肾脏科按诊断标准确诊的慢性肾小球疾病患者,筛选出病史,病程,治疗方案等基本相当的病例 20 例为对照组。男性 7 例,女性 13 例。年龄 31-50 岁,平均 37.8 岁。其中仅 2 例过去有肺结核病史,经过抗痨治疗,病灶完全吸收。肾小球疾病临床分类:慢性肾炎肾病型 14 例;普通型 3 例与狼疮型肾炎 3 例。糖皮质激素和/或其他免疫抑制剂治疗方案与疗程基本与上相仿。临床、实验室检查及以后的随访确认无合并结核感染依据。

二. 方法

1. 对所有明确诊断慢性肾小球疾病病例,在按常规治疗方案需应用糖皮质激素和/或其他免疫抑制剂疗程前,进行定期反复的临床,影像学及痰的结核杆菌等必要检查,以确认有无并发活动性结核存在(尤其是对过去有明确的肺结核病史,而目前业已稳定硬结或钙化的病例)。在应用上述药物疗程中,发生并确诊为活动性肺结核,归入本研究的病例组,进行兼顾治疗。

2. 治疗方案:两组在对肾小球疾病的免疫抑制剂的应用相似,为强的松 60-80mg/天和/或 CTX 或硫唑嘌呤,剂量按病情与疗效而定;病例组由结核病专科协助推行医务人员直接观察下督导化疗(directly observed treatment short-course, DOTS),常用方案为 2EHRZ(强化期)/4HR(巩固期),对合并有血行播散型肺结核,疗程由 6 个月延长至 9-12 个月(强化期 3 个月,巩固期 6-9 个月)。

3. 动态监察指标:X 胸片;晨痰涂片及 24 小时集菌法培养找结核杆菌;肝、肾功能;补体 C3 及 T 细胞亚群等。

4. 相关免疫指标数据以 $\bar{X} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。

结果

一、两组胸片及痰检查结果:在应用糖皮质激素和/或其他免疫抑制剂前,病例组 12 例中有 11 例(91.7%)原先有过肺结核病史,经治,病灶稳定,硬结乃至钙化;痰菌阴性。对照组 20 例中仅 2 例(10%)有过肺结核史,经治病灶已完全吸收;痰菌阴性。并发肺结核的病例组 12 例,均在应用激素和/或其他免疫抑制剂的疗程的约第 3-4 周前后,临床出现肺结核活动征象,分别为血行播散性肺结核 3 例;胸膜炎和肺外结核 4 例;表现为“非典型肺结核”5 例。对照组在整个疗程中无 1 例发生。

二、两组治疗前肝功能除 ALB. 降低, GLO. 增高, A/G 比例倒置外,酶谱尚在正常范围;肾功能检测(Ccr 和/或 ECT)表明尚在代偿期;两组无显著差异($P > 0.05$)。在应用激素等免疫抑制剂疗程中动态观察上述指标,特别是在疗程中发生结核活动的病例组在及时加用正规 DOTs 方案,并加强监察与保护肝肾功能,故两组均未发生肝肾功能的进一步损害。但在病例组 ALB. GLO. 及 A/G 等指标的改善没有对照组显著($P < 0.05$)。见表 1 所示。

表 1 两组治疗前后肝、肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	ALB.(g/l)	GLO.(g/l)	A/G	ALT(u/l)	AST(u/l)	Ccr(ml/min)
病例组	12	治前 33.8 ± 3.9	32.2 ± 4.8	0.9 ± 0.3	23.5 ± 5.7	30.0 ± 2.9	79.3 ± 14.8
		治后 34.9 ± 4.3	33.3 ± 3.6	0.98 ± 0.4	25.6 ± 6.8	28.8 ± 6.2	$83.5 \pm 12.9^*$
对照组	20	治前 $34.2 \pm 5.1^{\Delta}$	$32.9 \pm 5.3^{\Delta}$	$0.9 \pm 0.2^{\Delta}$	28.3 ± 7.3	27.9 ± 5.8	$83.9 \pm 15.6^{\Delta}$
		治后 37.9 ± 3.8	30.1 ± 2.8	1.2 ± 0.3	29.3 ± 9.0	29.4 ± 7.3	93.2 ± 11.8

注:与对照组相比, * $P < 0.05$; 治疗前后相比, $\Delta P < 0.05$

三、两组补体 C3 及 T 细胞亚群治疗前后检测情况见表 2。如表 2 所示,两组均存在着低补体血症及细胞免疫的紊乱,尤以病例组显著($P < 0.05$);对照组治疗后上述指标有明显改善($P < 0.05$);病例组改善不理想($P < 0.05$)。

表 2 两组治疗前后补体 C3 及 T 细胞亚群免疫指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD4/CD8	C3
病例组	12	治前 $50.2 \pm 4.5^*$	$29.1 \pm 2.2^*$	$20.1 \pm 3.1^*$	$1.4 \pm 0.51^*$	$0.69 \pm 0.2^* \Delta$
		治后 48.1 ± 3.9	27.9 ± 3.3	18.8 ± 4.2	1.5 ± 0.78	0.73 ± 0.1
对照组	20	治前 $51.0 \pm 3.7^{\Delta}$	$29.2 \pm 5.2^{\Delta}$	22.1 ± 4.8	1.6 ± 0.47	$0.79 \pm 0.2^{\Delta}$
		治后 53.9 ± 2.8	32.4 ± 4.5	22.3 ± 5.1	1.7 ± 0.39	0.93 ± 0.3

注:与对照组相比, * $P < 0.05$; 治疗前后相比, $\Delta P < 0.05$

讨论

一、在肾小球疾病中,免疫发病机理起着重要的作用,尤其细胞免疫的参与,肾脏免疫性损害中 T 细胞的介导作用,近年来得到进一步的证实并引起重视。这些特殊人群合并肺结核时不仅在症状、体征与胸部 X 线表现及临床转归等方面,具有与一般肺结核、或单纯的肾小球疾病不同的特点。同时由于皮质激素或其他免疫抑制剂的应用,使对于原有免疫紊乱的调整处于更为复杂的状态。激素能使血循环内 T 淋巴细胞和单核-巨噬减少,功能减低。从而在原有免疫功能低下的基础上,又抑制了机体防御功能,故有利于包括结核杆菌在内的细菌,真菌和病毒感染的发生与播散;同时肺结核的临床表现为很不典型,可以症状隐匿或轻微,也可进展迅速呈爆发型经过。本文病例组 5 例所谓“非典型结核”就表现为缺乏呼吸道症状体征,仅为低热,消瘦及肾小球疾病控制不理想;而 3 例呈血型播散性则发病急聚,进展迅速,呈高热,气急,剧咳与口唇紫绀等及肺部 X 片出现较长时间的“粟米样病变”。所有 12 例肺结核结核菌素试验均为阴性,推断除了肾小球疾病与肺结核两种疾病本身免疫功能(尤其是细胞免疫)的紊乱或低下,再加上激素与其他免疫抑制剂的应用,抑制了结核菌素的迟发性超敏反应,从而呈阴性反应。因此对于有免疫功能低下或者免疫损害的患者,尤其是正在必须应用激素等免疫抑制剂的患者而言,务须考虑由于免疫防御机制所受的损害,而有利于其他细菌,特别是结核杆菌发生或重新活动的播散。文献报导,80 年代中、后期以来全球结核病疫情急剧恶化而形成新的回升高峰。更由于合并免疫损害等肺结核患者不典型临床表现,造成诊断治疗上的困难或延误。因此我们以为对于病史与治疗情况的掌握很是重要,尤其是以前有过结核或者有肾小球病史以及应用抗痨药和/或激素等免疫抑制剂情况的了解。本文病例组 12 例中有 11 例过去有明确的肺结核病史,经过抗痨治疗,本次治疗前胸片示硬结甚至钙化,但无 1 例完全吸收(虽然痰菌多次阴性)。而对照组 20 例仅 2 例过去有肺结核病史,且治疗前胸片原结核病灶呈完全吸收。其次,两组的免疫指标也提示,病例组的补体 C3 与细胞免疫指标治疗过程中均较对照组显著低下($P < 0.05$),表明病例组的合并肺结核的活动与免疫损害的严重程度相平行。

二、抗结核免疫主要依赖细胞免疫功能,肾小球疾病患者本身就存在细胞免疫功能缺陷,尤其在应用激素等免疫抑制剂的过程中,不仅合并结核杆菌感染的机会增加,而且增加了治疗难度。而结核病临床免疫学也呈现细胞免疫功能低下,且与疾病的发生发展与严重程度相平行,此时 OT、PHA 等皮肤试验明显减弱甚至阴性。从两组治疗情况来看,病例组的治疗疗效主要还是取决于及时的发现活动性的肺结核病灶,确保实施规范化疗(DOTS);我们采用的是 2EHRZ/4HR 方案,现已确认 Ogg 等人提出的在肾功能减退时 H(异烟肼)应减量是其所采用的血药浓度检测方法有误而得出的错误结论。因此即便有肾功能减退,H 每日剂量可同肾功能正常者一样(300mg 或 5-6mg/kg),每日 1 次顿服,而且 H 容易进入细胞内,对生长活跃的结核菌起杀灭作用,对静止的结核菌也有抑制作用。而方案中原用的 S(链霉素)因考虑其属对肾功能有损害作用的氨基糖甙类药物,故以 E(乙胺丁醇)替代,但须密切注意其对视力与视野的影响;R(利福平)对细胞内外结核杆菌均有杀灭能力,且主要在肝脏代谢并从胆汁中排泄。大多数学者推荐:对于肾功能减退者,R 无须减量,可予 600mg/d,一次顿服。Z(吡嗪酰胺)对细胞内结核杆菌有杀灭作用,主要经肝脏排泄,在肾功能减退时,半衰期变化不大。因此本文对病例组在应用激素等免疫抑制剂控制肾小球病变的同时,密切动态观察肝、肾功能,联合采用上述 DOTS 的 2EHRZ/4HR 方案,并用中医辨证施治给予健脾益肾补肺中药以提高或调整机体

免疫功能,尚未发现有肝、肾功能恶化的病例,相关的肺、肾病灶均有所稳定,但实验室指标的改善没有对照组明显,尤其是免疫指标。感染(当然包括结核感染)本身是导致肾功能恶化的重要与最常见的原因之一,因此如何更为及时而有效的控制肺结核活动又不中断对肾小球病变的激素等药物疗程,同时尽可能祛除或减低抗痨药物与激素等免疫抑制剂对肝、肾的毒副作用,达到“双赢”目标,有待进一步深入探讨。

抗结核药物毒副反应 149 例分析及对策

山东省胸科医院 (250013) 李清香
山东大学齐鲁医院 (250011) 高 星

抗结核药物的广泛应用,对控制结核病起了决定性的作用,但也有少数患者在用药过程中出现了明显的毒副反应,有的甚至致残或危及生命,现将我们在临床上观察到的抗结核药物的毒副反应进行分析,找出对策,今后制定化疗方案时更全面、更合理。

一、临床资料

1995 - 2000 年,我们观察住院病人在治疗过程中抗结核药物出现明显的毒副反应 149 例,男的 108 例,女 41 例,年龄最小的 15 岁,最大的 78 岁,严重反应 4 例,2 例致残,2 例死亡。

二、抗结核药物的毒副反应及对策

1. 肝脏损害 74 例,用药前全部检查肝功能和乙肝五项,对一开始即有有转氨酶升高或活动性肝炎,暂不给予抗痨药物,先保肝治疗,治疗组中 HBSAg(+) 7 例,HBsAb(+) 5 例,联合化疗,SHRE,10 天 - 30 天复查肝功,转氨酶轻度升高 17 例,ALT < 80u,在保肝的同时按原方案治疗每周查肝功一次,14 例转氨酶逐渐下降,完成疗程。3 例转氨酶继续升高,停用抗痨药物。ALT > 80u 57 例,停用所有抗痨药物,积极保肝治疗,肝功能恢复正常后,先加一种抗痨药物,观察一周,肝功无异常,再加第二种抗痨药物。一般顺序为异烟肼、乙胺丁醇、利福平、吡嗪酰胺。如果加上某一种药物,肝功再次出现异常,以后就不再用这种药物。绝大多数病人在保肝的同时可完成疗程,少数病人需停药或改变化疗方案。极个别的可出现严重的毒副反应,我们遇到一例女性患者,AHsAg(+),服药半个月,出现急性黄色肝萎缩,抢救无效死亡。

2. 胃肠道反应 33 例,以女性多见,几乎所有口服的抗痨药物均有不同程度的胃肠道反应。比较明显的有 1321-TH、PAS、RFP、PZA 等,主要表现为腹胀、食欲减退、恶心呕吐等,绝大部分病人不需要停药,可同服胃粘膜保护剂和胃动力药,极少数因呕吐严重可暂停药或调整方案。

3. 关节损伤 11 例,大多由 PZA 引起,多数病人半不同程度的尿酸增高,关节痛发生在用药后的 1 - 2 个月内,侵犯小关节,也侵犯大关节,以膝关节疼痛为重,阿斯匹林可缓解症状,3 例因关节疼痛明显,停用 PZA。

4. 发生皮疹 9 例,肌注链霉素发生皮疹 6 例,SM 皮试全部阴性,皮疹发生时间 2 小时 - 20 天,一例肌注 SM 一周出现严重皮疹,停药后发展成剥脱性皮炎,抢救无效死亡。服 RFP 出现

发热及皮疹 2 例,服 INH 发生皮疹一例,用药过程中,一旦出现皮疹,均应立即停药,并抗过敏治疗。

5. 第八对颈神经损害 7 例,SM 引起 5 例,卡那霉素引起 2 例。前庭神经损害 4 例,均为 50 岁以上的老年人,表现为头痛、头晕、走路不稳。发现后及时停药,并给予能量合剂,血管扩张药、脆二磷胆碱等治疗,可缓解症状,恢复缓慢。耳蜗神经损害 3 例,1 例严重耳鸣伴听力下降。2 例永久性耳聋。1 例 19 岁的大学生 SM0.75imgd75 天,出现耳鸣听力下降,停药后继续加重成完全性耳聋。后得知她哥哥 3 岁时因肌注 SM 致聋。SM 的毒性和家族敏感性有很大关系。如果血缘亲人中已有 SM 引起的严重毒副反应,特别是耳聋者,应禁用 SM。

6. 视神经损害 5 例,均由 EMB 引起,EMB0.75gd 服用 1-3 个月出现视力障碍,表现为眼痛、流泪、视物模糊,视力下降 4 例,辨色力异常 1 例,停药后给予多种维生素治疗,视力逐渐恢复。

7. 白细胞降低 3 例,白细胞 $<3.0 \times 10^9/L$,均由 RFP 引起一停用 RFP,继续用其他抗痨药物,加升白药及强的松治疗,白细胞恢复正常。

8. 周围神经炎 4 例,INH0.3gd,服用 2-4 个月,出现手足麻木,四肢无力,停药加用 VB6 治疗可逐渐恢复。

9. 中枢神经系统异常 3 例,服用 INH 后,兴奋,失眠、躁动,停 INH 加 VB6 及镇静剂好转。

三、讨论

抗结核药物的毒副反应,25%发生在用药的头一个月内,90%发生在头 2 个月内,用药的开始阶段,必须密切观察药物的毒副反应。在抗结核药物中,属 INH 毒副反应最小,它毒性最大。我们对有癫痫病史及精神异常的患者一开始就不用 INH,6 年来未遇到因服 INH 引起癫痫样发作的病人。

对 SM 皮试阴性,仍有发生过敏反应的可能,用药后发现皮疹要及时停药。个别严重的可能发展成剥脱性皮炎,死亡率很高。SM 对第八对颅神经的损害有明显的家族史,用药前要详细的询问病史,如果其血缘亲属中已有人对氨基甙类抗生素敏感,有损害第八对颅神经的记录,就要避免使用 SM。我们遇到兄妹二人均因 SM 致聋的教训是深刻的。

利福平的副作用最为人们所关注,文献中报导 RFP 引起的严重的药物反应中以超敏反应最为多见。(1)流感样综合症;(2)呼吸系统过敏综合症;(3)血液学异常;(4)尿毒症;(5)胰腺炎等。我们遇到的 RFP 最常见的副作用还是肝脏损害。RFP 引起肝脏损害的机制可能有三种。(1)作为全身过敏反应的一部分伴发热和皮疹,必须停药。(2)轻微的血清胆红素增高,由于 RFP 在肝细胞内和胆红素发生竞争排泄所致,可伴有或无转氨酶升高,但由于酶系统产生适应,可迅速恢复正常。(3)可能是上一种情况引起肝细胞代谢潜在性异常,如果和异烟肼合用,肝脏损害明显增加,可能与诱导肝微粒体的酶有关,此酶使 INH 代谢的毒性产物增加。轻度或一过性转氨酶升高,可在保肝的同时继续应用含 RFP 的方案。如果转氨酶继续升高要立即停药,给予保肝治疗,警惕个别病人发生严重的肝脏损害,危及生命。

乙胺丁醇的主要副作用是视力损害,可出现球后视神经炎和视网膜炎,侵犯视神经中央纤维出现视力下降,辨色力差。侵犯视神经周围纤维出现视野狭窄。本组出现视神经损害 5 例,症状轻,停药后恢复快,与我们 ZMB 用量较小有关,一开始我们即按 15ml/kg 服用,如果 EMB 的量 $>25\text{ml/kg}$ 或肾功能不佳,都容易出现视神经的损害。

吡嗪酰胺的代谢产物抑制肾小管对尿酸的清除作用而导致血清内尿酸浓度升高,原有痛