

• 经验交流 •

抗结核药致暴发性肝功能衰竭3例临床分析

Clinical analysis of 3 funsteri hepatic function failure due to use of antituberculosis drug. CHEN Suo-xian.(Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, Hainan, P. R. China)

陈所贤 吴彪 陈诗

关键词 抗结核药 暴发性 肝功能衰竭

中图分类号 R575.3 文献标识码 B 文章编号 :1009-9727(2012)11-1421-02

1 病例资料

病例1:患者,男,51岁,因咳嗽,咳痰2个月;乏力,食欲减退21d,皮肤发黄11d,少尿1d于2010-8-11入院。患者2个月出现咳嗽,咳痰经当地检查诊断为肺结核。在当地用异烟肼,利福平,乙胺丁醇,吡嗪酰胺板式组合药抗痨药治疗。21d前开始出现乏力,食欲减退,伴有恶心,但无呕吐。无发热。在当地医院检查肝功能有异常,而停用利福平,但仍继续使用异烟肼,吡嗪酰胺,乙胺丁醇联合抗痨药治疗。同时给予甘利欣,肝泰乐等保肝药物治疗,但食欲无好转。11d前出现尿色加深,皮肤发黄,但仍继续用上述三联抗痨药物及保肝治疗。患者黄疸逐渐加深,并出现双下肢浮肿。1d前出现少尿到当地医院就诊,检查肝功能ALT 669U/L,AST 433U/L,ALP 33g/L,TBil 527.8μmol/L,DBil 302.8μmol/L,PT 30.8秒,血常规WBC 12.2×10⁹/L,N 0.894,诊断:药物性肝衰竭,继发性肺结核收入院,入院当天停用抗痨药物,加强保肝治疗1d,症状加重转来我院。患者既往有高血压病2年,无肝炎、肾病及糖尿病病史。

体检:T37.5℃,P104次/min,R22次/min,BP164/86mmHg,精神疲倦,计算能力差。全身皮肤重度黄疸,无皮疹,无皮下出血点和瘀斑,无肝掌及蜘蛛痣,结膜充血,巩膜重度黄染。胸廓无畸形,肋间隙无增宽,右侧语颤减弱,右下肺叩诊浊音,左肺及右上肺叩诊清音,右下肺呼吸音低,双肺未闻及干湿罗音,心脏无异常。腹部隆起,未见肠型和蠕动波,腹壁静脉无曲张,腹部有压痛及反跳痛,肝脾肋下未能触及,肝上界在右侧锁骨中线第五肋间,肝区无叩击痛,腹水征阳性,双下肢中度凹陷性浮肿。生理反射存在,扑翼样震颤阳性,病理反射未引出。

实验检查:血常规WBC 7.78×10⁹/L,N 0.8781,PT 31.2s,APTT 65.6s,D-二聚体 286μg/L,FDP阳性。腹水常规:黄色浊,蛋白定量 9.8g/L,WBC 123×10⁶/L,多核 97%,单个核 3%。肝功能ALT 790U/L,TBil

654.7μmol/L,DBil 418.3μmol/L,K⁺ 3.46mmol/L,血氨 99μmol/L,尿常规BIL3+,URD+,WBC 2 cell/ul。腹水培养72h后报告无细菌生长。肺CT示:左肺上叶及下叶背有斑点及斑片状阴影。B超示:大量腹水,双侧胸腔未见积液,入院诊断:药物性暴发性肝功能衰竭,原发性腹膜炎,肝性脑病,继发性肺结核,上/下涂(未)进展期。用还原型胱甘肽,促肝细胞生长素,苦黄,前列腺素E1,多烯磷脂酰胆碱保肝治疗;用帕尼培南/倍他米隆抗感染,用螺内酯及呋塞米利尿等治疗。患者治疗1d病情加重放弃治疗自动出院。

病例2:男,66岁,因咳嗽,咳痰2个月,尿黄1周,恶心,乏力1天于2011-02-13入院。2个月前开始出现咳嗽,有少量白色痰,伴乏力,食欲减退,无畏寒,发热,盗汗。行肺CT检查示:双肺弥漫粟粒样病变,双侧少量胸腔积液,在当地用头孢曲松治疗10d,症状无好转。复查肺CT示:双肺弥漫粟粒样病灶较前增多,考虑粟粒性肺结核。给予异烟肼,利福平,吡嗪酰胺,乙胺丁醇板式组合抗痨治疗2周,咳嗽,咳痰好转,但出现乏力,明显食欲减退。1周前发现尿色加深及皮肤发黄。1d前出现黄疸加深,恶心,明显乏力来我院就诊,考虑重型肝炎收入我科进一步诊治。既往史:去年7月份发现有痛风,痛风性关节炎,痛风性肾病,慢性肾功能不全,肾结石,高血压病病史。

体检:T36.5℃,R110次/min,P20次/min,BP96/66mmHg。营养差,体形消瘦,平车入院。自动体位,神清,对答切题,皮肤巩膜明显黄染,无皮疹瘀斑,轻度贫血貌,颜面部及双眼睑无浮肿,双肺呼吸音减弱,未闻及干湿罗音,心脏未见异常,腹平软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未触及,肝区无压痛,移动性浊音阴性,右掌第三指关节,腕关节,左足第二趾远端背侧,可见痛风石,左右足趾上有溃疡及结痂,生理反射存在,病理反射未引出。

实验室检查:肝功能ALT 18U/L,TBil 287.7μmol/L,肌酐 193mmol/L,PT 38s,血糖 1.71mmol/L,胆固醇

作者单位 海南省人民医院,海南 海口 570311

作者简介 陈所贤(1961~),男,本科,主任医师,研究方向:肝病诊治。

1.5mmol/L,肝炎病毒标记物均阴性,血常规:WBC $14.14 \times 10^9/L$ 。入院诊断:药物性暴发性肝衰竭,肾功能不全。给予用促肝细胞生长素,还原型谷胱甘肽,多烯磷脂酰胆碱,前列腺素E1治疗,2d后病情加重,神志不清,病情恶化家属要求自动出院。

病例3:男性,24岁,患者因皮肤发黄,眼黄12d,神志不清3d于2010-12-16入院。患者半年前发现右侧结核性胸膜炎,服用异烟肼,利福平,吡嗪酰胺,乙丁胺醇板式组合抗结核药物治疗。12d前出现尿色加深如浓茶样,随后出现皮肤及眼睛发黄。无畏寒、发热,无恶心及呕吐,即停用抗痨药物,自服中草药治疗,未到医院就诊,患者黄疸逐渐加深。3d前出现神志不清,出现乱语,无抽搐,无在小便失禁,到当地市医院住院治疗。按药物性肝炎,肝性脑病,用门冬氨酸钾镁,促肝细胞生长素,输白蛋白等综合治疗,病情仍继续加重,转我院诊治收入院。既往史:有乙肝病毒携带史10年。半年前发现右侧胸腔积液,用组合药物抗结核治疗。3个月前查肝功能ALT 68U/L, TBil 6.6umol/L,但一直服抗痨药物至出现黄疸才停药。嗜烟5年,每天约10支,偶尔饮酒。

体检:T $36.3^{\circ}C$, R88次/min, P18次/min, BP130/90mmHg,神志不清,对答不切题,查体不合作,全身皮肤重度黄染,无皮疹及瘀点,无肝掌及蜘蛛痣,有肝臭,球结膜充血,巩膜重度黄染,双侧眼球活动检查不合作,双侧瞳孔等大等圆,直径3mm,对光反射存在。双侧语颤检查不合作,左肺及右上肺叩诊清音,右下肺叩诊浊音,左肺呼吸音清,右下肺呼吸音减低,双肺未及干湿性罗音。心脏未发现异常。腹部隆起,未见肠型及蠕动波,腹软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未触及,胆囊压痛点无压痛,肝上界在右锁骨中线第五肋间,腹水征阳性。肠鸣音活跃,双下肢轻度凹陷性浮肿。扑翼样震颤阳性,生理反射存在,病理反射未引出。

实验室检查:尿常规BIL2+, URO+, PT 44秒, APTT 145秒,血氨86umol/L,乙肝两对半HBsAg+, HBeAg+, antiHBe+, 血常规WBC $13 \times 10^9/L$, N 0.8761, HGB113g/L, RBC $3.6 \times 10^{12}/L$, 血小板 $90 \times 10^9/L$, 血清K⁺ 2.33mmol/L, Na⁺ 132mmol/L, CL⁻ 84mmol/L。诊断:药物性暴发性肝功能衰竭,肝性脑病,原发性腹膜炎,慢性乙型肝炎。用门冬氨酸鸟氨酸,苦黄,乙酰谷酰胺,前列腺素E1,还原谷胱甘肽,促肝细胞生长素,保肝退黄治疗,用头孢唑肟抗感染,用螺内酯利尿及输白蛋白血浆等综合治疗1d,病情继续加重,家属要求自动出院。

2 讨论

暴发性肝衰竭是指患者病前无肝病,而短期内出现大量肝细胞坏死和肝功能严重损害,并导致肝性脑

病和凝血异常的综合征^[1]。病因主要有病毒、细菌感染,药物及酒精等各种因素,在我国药物致暴发性肝功能衰竭仅次于各种病毒性肝炎的第二位病因^[2]。药物性暴发性肝衰竭国内以抗结核药物异烟肼等药物最为重要,患者有慢性肝病基础,药物更易造成严重的肝衰竭。抗结核药物性暴发性肝衰竭如果及时适当的处理,可避免发生死亡。但在近1年多的时间内,我院连续收治3例因服用抗结核药物致暴发性肝衰竭病例,在此对其临床资料进行分析,对防范应用抗结核药物致肝衰竭死亡有积极的意义。从上述3例患者的临床资料可见,例1患者在已出现肝功能损害后医师只停用利福平,仍继续用异烟肼及吡嗪酰胺,说明医师只考虑有利福平会引起严重肝损害,而勿视异烟肼及吡嗪酰胺亦可引起严重的肝损害。例2患者因年龄大,在抗痨治疗前已有痛风并存肾功能不全。对年龄大,有肾功能不全的患者服用抗痨药物更容易发生严重的肝损害。例3患者在抗痨治疗前为乙肝病毒携带者,蔡雄茂等报道抗结核药物致急性肝功能衰竭死亡的患者中半数以上合并HBV感染^[3]。说明乙肝病毒携带者在应用抗结核药物治疗时易引起肝损害。本例患者在抗结核治疗而出现肝功能损害后又未能及时处理,只是自服草药治疗,结果是造成致命的严重性肝损害。由此可见,抗结核药物治疗结核病过程中出现药物性暴发性肝功能衰竭除抗结核药物因素外,更重要的是医务人员对结核药的肝损害认识不足及处理不及时和患者的依从性有关。而在抗核治疗过程中出现肝功能损害时,首先是及时停用抗结核药至关重要,只有停用抗结核药才能避免药物继续对肝损害,才能有效防止暴发性肝衰竭的发生。同时要及时清除血中的药物或促进药物的排出是治疗药物性肝病的关键,血液透析或血浆置换能快速清除血液中的药物及有害物质。而在治疗肝功能恢复正常后且要调整对肝损害小的抗结核药物方案才可能顺利完成抗结核疗程。有肾功能损害的患者进行抗结核药物治疗时,及时调整方案用药剂量,才能避免暴发性肝衰竭的发生,最好进行血药浓度监测,可根据血药浓度来指导抗结核药物使用的剂量。根据我们的经验是有乙肝病毒携带的患者应先用抗乙肝病毒药物治疗再进行抗结核药物治疗,能有效防止肝功能损害,从而避免暴发性肝衰竭的发生。

参考文献:

- [1] 陈灏珠,林果为.实用内科学[M].北京:人民卫生出版社.2009:2116-2120.
- [2] 顾长海,王宇明.肝功能衰竭[M].北京:人民卫生出版社.2002:34-44.
- [3] 蔡雄茂,思敏,付向东,等.抗结核药致急性肝功能衰竭死亡11例临床分析[J].中国防痨杂志,2003,25(3):140-142.

收稿日期 2012-09-16 编辑:吴中菲