

关于中医药防治抗结核药物后肝损伤的分析与思考

□ 禄保平* 指导：彭 勃

(河南中医学院 河南 郑州 450008)

关键词 中药 胰岛素抵抗 综述

近年来,结核发病率有明显上升趋势,不能坚持抗结核治疗是造成结核病蔓延和耐药菌株出现的原因,而抗痨治疗过程中药物的肝损伤又是导致中断治疗的重要因素。据报道,结核病人在治疗中,因药物引起的肝脏损害约占5~10%,甚至高达30%^[1,2]。因此,寻找一种有效的护肝方法,是患者坚持抗结核治疗、减少结核耐药和复发的关键。笔者查阅了10年来中医药防治抗结核药物后肝损伤的有关文献,现总结分析如下。

1 抗结核药物后肝损伤

*作者简介 禄保平,男,讲师,医学硕士,上海中医药大学2002级博士研究生。主要从事中医药防治消化系疾病的研究。

中医药临床治疗研究现状

1.1 成方治疗

李鲁铭^[3]以中药月华丸预防抗结核药物引起的药物性肝炎取得显著疗效。80例肺结核患者随机分为中药组40例和对照组40例,两组均统一采用国际标准化疗方案(2HRSZ/4HR),治疗组同时加用月华丸加减,每日1剂,水煎分两次服用。两组均于治疗后每周复查肝功能1次,连续观察两个月。结果中药组肝功能异常者仅4例(10%),其ALT、AST、GGT3项均正常;而对照组肝功能异常者达31

例(77.5%),ALT、AST、GGT均异常,TB、DB异常各10例,对照组出现肝功能异常例数明显多于中药组($P < 0.01$)。

严兆洪^[4]以小柴胡汤治疗抗结核药物引起的肝损害18例,李玲等^[5]以茵陈五苓散化裁治疗抗结核药物性肝损害5例,韩秋玉等^[6]以逍遥散加味治疗异烟肼、利福平等引起的淤胆型药物性肝病4例,梁韶春等^[7]以复元活血汤加减治疗异烟肼、利福平引起的肝损害5例,也取得了满意的临床疗效。

1.2 自拟方治疗

弓显凤等^[8]将74例抗痨药后肝损害患者随机分为治疗组38例和对照组36例。治疗组用肝痹汤

(柴胡 24g, 赤芍、白芍各 15g, 枳壳 12g, 川芎 12g, 茯苓 15g, 升麻 15g, 甘草 12g) 加减治疗; 对照组口服肝泰乐、静脉点滴肌苷注射液治疗。结果治疗组痊愈 16 例, 好转 17 例, 无效 5 例, 总有效率 86.8%, 对照组痊愈 10 例, 好转 14 例, 无效 12 例, 总有效率 66.7%, 治疗组总有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$); 治疗组肝功能恢复正常的时间为 12.0 ± 6.0 天, 对照组为 16.0 ± 8.6 天, 治疗组明显优于对照组 ($P < 0.05$); 治疗组治疗 1 个月后, CD3、CD4、CD6 均有明显改善 ($P < 0.01$), 对照组均无明显改善 ($P > 0.05$), 治疗组明显优于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

孙中德^[1]用解毒降酶汤治疗抗结核药物导致的肝损害 21 例。根据中医辨证分析属热毒侵肝, 络脉瘀阻; 治疗采用清热解毒、化瘀降酶之法。方用蒲公英 30g, 栀子 10g, 制大黄 10g, 茵陈 30g, 生甘草 30g, 丹皮 10g, 白芍 15g, 丹参 20g, 平地木 30g, 五味子 15g。每日 1 剂, 水煎分服。结果 20 例服上方 5~7 剂后临床症状消失, 肝功能恢复正常; 1 例服 14 剂后无效停用。重服利福平或其它抗结核药后未见肝功能异常。总有效率为 95.2%。

此外, 哈锦明等^[9]以贯蚤解毒汤(贯众、蚤休各 30g, 白花蛇舌草 20g, 连翘、生黄芪、五味子各 15g, 龙胆草 6g, 柴胡、苍术、木香各 10g。随症加减, 每日 1 剂, 7~14 天为 1 疗程) 为主治疗抗痨药物性肝损伤 18 例; 高天

辉^[10]以复肝灵(太子参、黄芪、茯苓各 24g, 茵陈、虎杖、垂盆草、丹参各 15g, 柴胡、五味子各 10g。随症加减, 每日 1 剂, 1 周为 1 个疗程) 治疗抗结核药引起的肝损害 18 例; 孙艳春等^[11]以山甲化肝煎(穿山甲、柴胡、丹参、当归、白芍各 15g, 人参、黄芩、半夏各 10g, 大黄 5g。随症加减, 每日 1 剂, 10 天为 1 疗程) 治疗异烟肼、利福平引起的肝损害 4 例, 均取得显著疗效。

1.3 中成药治疗

陈斌等^[12]在治疗肺结核时, 在 2EHRZ/4HR 强化短程方案进行抗结核治疗的基础上, 治疗组加用丹参注射液 30ml/d, 静滴。对照组加用肌苷 0.4, ATP40mg, 维生素 C 2.0, 静滴, 1 次/d。28 天为 1 个疗程, 1 个疗程后检查 ALT 及 TB。结果治疗组 40 例中, 显效 36 例, 有效 2 例, 无效 2 例, 总有效率为 95.0%; 对照组 30 例中, 显效 23 例, 有效 2 例, 无效 5 例, 总有效率为 83.3%, 两组疗效相比有显著性差异 ($P < 0.05$)。

张萍等^[13]应用肝舒片(齐墩果酸)防治抗结核药物性肝损伤患者 163 例。其中预防组 128 例, 在抗痨基础上加服肝舒片 40mg, 每日 3 次, 疗程 1~3 个月; 对照组 126 例口服肝血宁 3 片, 每日 3 次, 疗程 1~3 个月。药物性肝损伤后治疗组 35 例, 口服肝舒片, 60mg, 每日 3 次; 对照组 34 例口服肝血宁 3 片, 每日 3 次。结果显示, 肝舒片组与对照组在预防 ALT 升高和 ALT 复常时间等方面具有显著性差异。预防组有 6 例

(4.76%) ALT > 40, 对照组则有 34 例(27.42%) ALT > 40, 两组比较有显著性差异 ($P < 0.01$); 预防组 ALT 升高时间为 32 ± 3.2 天, 对照组为 43 ± 3.5 天, 两组比较有显著性差异 ($P < 0.05$); 治疗组 ALT 复常时间为 30 ± 2.5 天, 对照组为 45 ± 3.2 天, 两组比较有显著性差异 ($P < 0.05$)。

葛近峰^[14]应用齐墩果酸预防抗结核药物性肝损伤患者 88 例, 口服齐墩果酸片每次 20mg, 每日 3 次; 对照组 76 例, 口服肌苷片每次 400mg, 每日 3 次。结果齐墩果酸组发生肝损害 1 例, 发生率为 1.14%; 肌苷组发生肝损害 7 例, 发生率为 11.84%, 前者明显低于后者 ($P < 0.01$)。

张秀^[15]研究认为, 螺旋藻能够有效预防抗结核药物所致的肝损害。作者将螺旋藻与抗结核药物联合应用, 螺旋藻胶囊每次 3 粒, 每日 3 次口服, 服用 6 个月。结果显示, 螺旋藻治疗组 42 例中, 6 个月末发生肝损害 1 例, 发生率为 2.38%, 而对照组(口服肝泰乐片 200mg, 维生素 B₁ 20mg, 维生素 C 200mg, 每日各 3 次) 36 例中, 6 个月末发生肝损害 5 例, 发生率为 13.9%, 两组比较有显著性差异 ($P < 0.01$)。

郝小萍^[16]比较了护肝片和五脂胶囊在预防抗结核药物对肝损害中的作用。两组均采用 2H3R3Z3S3/4H3R3 标准短程化疗方案。观察组同时加用护肝片(黑龙江省五常葵花药业有限公司生产) 4 片, 每天 3 次; 对照组用五脂胶囊(四川和正制药有限责任公司生产)

2粒,每天3次。治疗期间分别于2、4、6个月检查肝功能1次。结果观察组51例治疗后有效率为78.4%,对照组44例治疗后有效率为56.8%,观察组明显优于对照组($P < 0.05$),提示护肝片预防抗结核药物对肝细胞损伤疗效确切。

陈鲁琦^[17]应用复方甘草甜素(美能)治疗抗结核药物引起的药物性肝炎取得良好效果。36例患者随机分为治疗组、对照组各18例,均正规行抗结核治疗,方案为2SHRZ/6HR,服用抗结核药治疗1~3个月内出现药物性肝炎。治疗组给予美能注射剂40~100ml,静脉滴注,每日1次;对照组给予肝泰乐、维生素C,静脉滴注,每日1次。结果治疗组临床症状、体征治疗1周后好转,较对照组有明显差异($P < 0.05$)。治疗组肝功能恢复较对照组迅速,治疗2周后轻症患者肝功能已基本降至正常水平,治疗4周后15例患者肝功能全部恢复正常;对照组治疗2周后轻症患者肝功能检测指标仍高于正常值0.5~1倍,治疗4周后仍有少数患者肝功能未全部恢复正常,治疗4周后肝功能两组间比较有显著性差异($P < 0.05$)。

卢世琪等^[18]应用峰龄胶囊治疗肺结核合并乙肝病毒标志物(HBVM)阳性患者,疗效显著。65例患者常规联合应用异烟肼、利福平、乙胺丁醇、链霉素2周至4周后,出现ALT和AST升高24例(36.9%),SB升高9例(13.8%),乏力4例(6%),食欲减退6例(9%),肝区疼痛8例(12%)。在选用肝泰乐、复合

维生素B等护肝药无改善情况下,加用峰龄胶囊1~1.5g,1日3次,连续服用3个月。结果24例ALT和AST升高者在连续服用1个月后,16例(66.7%)恢复正常,继续服药1个月后,仅有2例(8.4%)无效;9例SB升高者在连续服用峰龄胶囊2个月后,均恢复正常,显效率100%;6例食欲减退,4例乏力、8例肝区疼痛者均在服用峰龄胶囊1~2个月内症状消失。

1.4 单药治疗

陈玉贤等^[19]用水飞蓟散预防和治疗抗结核药引起的肝损害。共观察234例活动性肺结核病人,其中预防组106例,治疗方案为链霉素0.75g,1日1次,肌肉注射,异烟肼0.4g,1日1次,口服,水飞蓟散6~8g,1日2次,口服;对照组128例,治疗方案除水飞蓟散外,其它同预防组。观察时间为3个月,每月做一次肝功能检验。结果预防组106例,每月肝功检验及出院前肝功检验均正常;对照组128例,出院前肝功检验有13例(10.15%)转氨酶升高,两组均没有出现黄疸病例。

2 抗结核药物后肝损伤中医病机与治法研究现状

目前关于抗结核药物后肝损害的病因病机与治法方药的系统研究较少,多数研究认为,本病的病机特点主要包括湿、热、毒、瘀、虚等方面。如弓显凤等^[8]认为,抗结核药物后肝损害属中医学“胁痛”、“黄疸”、“积聚”等病证范畴。肺病的病机按脏腑辨证属肺脾

俱虚,在治疗肺病时服用抗痨药物后,由于肺脾俱虚,加之药毒入侵损伤于肝,而致肝郁脾虚,毒邪内蕴,最后发展为气滞血瘀、湿热中阻,故其治疗多以疏肝理脾,调和气血,清热利湿,解毒透邪为法,而以肝痹汤加减治疗。方中柴胡、枳壳一升一降而升降气机;芍药养阴养血,与柴胡合用疏肝理脾,与甘草合用一酸一甘,具有缓急止痛之功;川芎为血中气药,与赤、白芍合用,使血行通畅,邪毒有出路;升麻、茯苓合用清热利湿解毒。诸药合用,共建奇功。

哈锦明等^[9]认为,药物性肝炎(包括抗痨药物后肝损伤)属中医“药物毒”范畴。肝属风木,内寄相火,主藏血、疏泄,性喜条达,禀赋不耐(特异体质),外中药毒,气火失调,相火妄动,横逆脾土,湿浊内生,火湿相济,湿热熏蒸肝胆,胆汁外溢发为黄疸。其病机特点是风、火、湿毒,内窜外扰。治当疏肝利胆、泻火解毒,故选用贯蚤解毒汤清解毒邪,使其排除体外。方中贯众、蚤休、白花蛇舌草清热解暑;龙胆草清肝火、泄湿热;黄芪、五味子、苍术、木香益气健脾、利湿和胃,有“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”之意;连翘、柴胡疏肝祛风、通络散结。诸药合用可使毒邪去,肝胆疏泄有权,胆汁归循常道,脾胃运化正常,故收效迅捷。

杨晋翔等^[20]对包括57例抗痨药物后肝损伤在内的79例药物性肝病进行了综合分析。研究结果表明,79例中属湿热者58例,瘀血者62例,肝郁化热者26例,气滞

者64例,脾气虚者5例,气阴两虚者4例,阴虚者5例,血虚者2例。其中病位在肝胆者79例,在脾胃者63例,在心者26例,在肾者6例。作者认为,其发作期的证候学特征多为胁胀或痛,恶心呕吐,或身目发黄,或发热,心烦口干,大便不畅,舌暗红,苔黄腻,脉弦滑或数;其病机主要是湿热搏结,药毒内侵,瘀血阻滞。而气虚湿阻瘀血则是其病机转化的特点,也是变生癥积、鼓胀等病的关键。

此外,张俊明^[21]根据中医学“五行生克”及“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”的理论,对抗癆药物后肝损伤患者应用中医培土生金法,一则可以补其虚,以复其真元;二则能够实其脾,以复其肝功。现代药理研究证实,培土生金法可促进肝肺组织的修复,增强呼吸肌的功能,提高呼吸系统对疾病的防御功能。作者研究结果提示,培土生金法能有效降低ALT、AST,改善肝功能,可在不停用抗结核药和不改变抗结核治疗方案的情况下,保证抗结核治疗全程顺利完成。

3 关于中医药防治抗结核药物后肝损伤的分析与展望

3.1 加强多中心协作,提高研究结论的信服度

目前关于中医药防治抗结核药物后肝损伤的临床报道很多,且多数研究认为中医药防治本病具有良好效果。但现有的临床研究病例样本数偏少,缺乏大样本、多中心的系统研究,因此,其研究结论有时很难令人信服。今后应加强多中心协作,采用循证医学的方法对本病

进行系统研究。

3.2 突出中医药特色,深入开展辨证规律研究

目前关于抗结核药物后肝损伤病机与治法的系统研究很少,多数临床研究资料仅总结了中医药防治本病的效果。而在中医药治疗方案上,多为一方统治,在分析疗效时,多从现代药理学角度出发,失去了中医辨证论治的特色。笔者认为,应进一步对本病的辨证规律进行深入研究,中医药防治本病时,仍应遵循辨证论治的原则,从中医药理论出发进行遣方用药。

3.3 从临床实际出发,积极开展动物实验研究

目前关于抗结核药物后肝损伤的实验研究报道极少,已有的中医药防治药物性肝损伤的实验研究也多数采用四氯化碳等药物造模。但化学药物等造成的肝损伤是否与抗癆药物后肝损伤的发生机制相吻合,值得我们深入思考。能否采用异烟肼或利福平等临床常用的具有肝毒型的抗结核药物直接造成动物实验性肝损伤模型进行相关研究,使之更贴近临床,需要我们进一步探讨和研究。

参考文献

- [1] 孙中德. “解毒降酶汤”治疗药物性肝损害21例[J]. 江苏中医, 1995, 16(11): 8.
- [2] 许申. “增健口服液”治疗药物性肝损害的疗效研究[J]. 临床肺科杂志, 2001, 6(3): 3-4.
- [3] 李鲁铭. 中药月华丸对预防抗癆药引起的药物性肝炎的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(3): 233-234.
- [4] 严兆洪. 小柴胡汤治疗药物性肝炎[J]. 安徽中医临床杂志, 1997, 9(1): 4.

- [5] 李玲, 李丽娜. 茵陈五苓散治疗药物性肝病5例[J]. 福建医药杂志, 1997, 19(2): 84-85.
- [6] 韩秋玉, 韩爱琴, 王长松, 等. 逍遥散加味治疗瘀胆型药物性肝病19例[J]. 甘肃中医学院学报, 2000, 17(2): 23-24.
- [7] 梁韶春, 宋仲梅, 白和泽, 等. 复元活血汤加减治疗药物性肝损害48例[J]. 中西医结合肝病杂志, 1994, 4(4): 36.
- [8] 弓显凤, 蒲兰元, 绿胤生, 等. 肝痹汤治疗抗癆药后肝损害疗效观察[J]. 中医杂志, 2000, 41(3): 157-158.
- [9] 哈精明, 曹会波, 宇世刚. 贯蚤解毒汤为主治疗药物性肝炎42例[J]. 陕西中医, 1996, 17(7): 296.
- [10] 高天辉. 复肝灵治疗药物性肝损害38例疗效观察[J]. 时珍国医国药, 1998, 9(3): 209.
- [11] 孙艳春, 赵明山. 山甲化肝煎治疗药物性肝病40例[J]. 中医药信息, 2003, 20(6): 9.
- [12] 陈斌, 高长陶, 刘书敏, 等. 丹参在肺结核治疗中护肝疗效观察[J]. 湖北中医杂志, 2001, 23(10): 23.
- [13] 张萍. 肝舒片防治抗结核药物性肝损害的临床观察[J]. 中原医刊, 2002, 29(9): 49.
- [14] 葛近峰. 齐墩果酸预防抗结核药物肝损害88例临床观察[J]. 重庆医学, 2002, 31(5): 426.
- [15] 张秀. 螺旋藻预防抗结核药物肝损害的临床疗效观察[J]. 河南预防医学杂志, 2002, 13(6): 375.
- [16] 郝小萍. 护肝片预防抗结核药物对肝损害的临床观察[J]. 实用医学杂志, 2003, 19(7): 786-787.
- [17] 陈鲁琦. 复方甘草甜素治疗药物性肝炎的疗效观察[J]. 中国药房, 2003, 14(8): 483.
- [18] 卢世琪, 郎彦珍. 峰龄胶囊治疗HBV感染合并抗结核药物肝损害的临床观察[J]. 当代医师, 1997, 2(12): 48.
- [19] 陈玉贤, 陈素文, 李瑞昌. 水飞蓟解抗结核药物肝毒性的临床观察[J]. 中医药学报, 1994(2): 41-42.
- [20] 杨晋翔, 叶永安, 姜后斌, 等. 79例药物性肝病中医辨证规律探讨[J]. 北京中医药大学学报, 1997, 20(1): 60-61.
- [21] 张俊明. 培土生金法治疗抗结核药物所致肝损害43例[J]. 江苏中医药, 2004, 25(2): 26-27.