

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.01.019

临证心得

李鳧坚辨证治疗抗结核药物致药物性肝损害经验

邓建平^{*}, 周 敏², 指导: 李鳧坚²

(1. 浙江中医药大学附属杭州市第三人民医院, 浙江省杭州市西湖大道 38 号, 310009; 2. 浙江省中西医结合医院)

基金项目: “十二五” 国家科技重大专项 (2012ZX10005010-004-004)

摘要 介绍李鳧坚教授治疗抗结核药物导致药物性肝损害经验。认为本病为先天秉赋虚弱、感染癆虫或本身有肝脏基础疾病如乙型肝炎、酒精性脂肪肝等, 复被药物副作用影响而致, 以肝脾失和、肝郁气滞兼湿热内蕴为病机, 治疗以疏肝健脾解郁、清化湿热为法, 临床可取得良好疗效。

关键词 肺结核; 药物性肝损害; 名医经验; 李鳧坚

肺结核属中医学“肺癆”范围, 是由于正气虚弱, 感染癆虫, 侵蚀肺脏所致, 为慢性消耗性疾病。在抗结核治疗过程中, 因治疗方案常需联用异烟肼、利福平、乙胺丁醇等具有肝脏毒性的药物, 长期服药易发生肝脏损害, 故药物性肝损害是抗结核药物最常见的副作用, 临床发生率可达 17.2% ~ 25%^[1]。李鳧坚教授从事结核病临床工作已有 30 余年, 对结核病的治疗以及抗结核药物导致的副作用的防治具有丰富的经验。李老师以疏肝解郁、清化湿热为法, 治疗抗结核药物所致药物性肝损害具有良好效果, 现介绍如下。

1 病因病机

抗结核药物导致的药物性肝损害根据其临床症状及表现属于中医学“胁痛”、“黄疸”等范畴, 通常在使用抗结核药物后的 8 周之内发生, 轻者可无明显临床症状, 实验室检查可发现丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP) 等升高, 也可有胁痛、恶心、呕吐等不适; 重者可出现黄疸, 甚至肝性脑病或腹水等急性肝功能衰竭的临床表现。乙型肝炎患者合并结核病时, 接受抗结核药物后肝损害的发生率高, 出现时间早且较严重, 恢复较慢^[2]。如为超敏反应引起的肝损害, 还可伴有嗜酸性粒细胞增多、皮疹、发热、关节炎、淋巴结肿大等。究其病因, 多因秉赋虚弱, 感受癆虫, 又因药物影响使脾运失

健, 肝气郁结, 疏泄失司, 导致脾胃功能失调, 气机升降失畅, 肝气失疏而出现胁痛腹胀、腹部不适; 脾胃不和而出现纳食欠馨; 肝胆气郁, 郁而化热, 胆热上炎犯胃, 胃气失和上逆则出现呕吐; 湿热熏蒸, 胆道不利, 胆汁疏泄失常, 则出现尿黄、目黄、身黄、舌苔黄而腻。在生理功能上肝、胆、脾、胃联系非常密切, 肝的疏泄, 胆汁的分泌, 有助于脾胃的运化, 故治宜疏肝利胆、表里两清。气滞日久可导致血瘀, 湿热内盛也可导致瘀热内阻, 因此, 还需调和气血, 气行则瘀自散, 热清则血得凉。

2 治法治则

针对以上情况, 李老师在长期工作实践中以自拟疏肝解郁方为主加减治疗抗结核药物所致药物性肝损害, 取得了良好的疗效。药物组成: 北柴胡, 黄芩片, 炒白芍, 枳壳, 郁金, 丹参, 枳椇子, 茜草, 垂盆草, 甘草等。

方中以北柴胡为君, 使肝胆气机得舒, 少阳、厥阴之邪热可平, 药理作用表明其有较好的抗肝损伤、利胆、降低转氨酶等作用, 并能增强免疫功能^[3]。臣药黄芩擅长清半里之热, 又能清泄胆火, 可助柴胡行少阳经气; 白芍益阴养血, 活血调血, 又可制约柴胡的辛散, 避免柴胡耗伤阴血。肝体阴用阳, 二药并用可调肝之阴阳, 使疏泄藏血功能保持平衡。且白芍长于缓急止痛, 与甘草配伍又为芍药甘草汤, 有柔肝止痛之效。枳壳理气健脾降,

* 通讯作者: djp0105@163.com, 13588778999

柴胡疏肝主升，二药一升一降，肝脾同治，畅通一身气机。枳壳和白芍相伍，又可调畅气血而止胁痛。郁金行气解郁、利胆退黄、活血止痛，佐柴胡疏肝解郁，且能清利肝胆湿热，所含姜黄素能促进胆汁分泌利胆作用，还可对抗肝脏毒性病变、促进肝细胞损伤修复。丹参既能养血凉血又能活血，具有改善肝脏微循环和提高肝脏血流量的作用，从而减轻肝功能损害，并能促进肝细胞再生、抗肝纤维化。茜草味酸入肝而咸走血，为手足厥阴血分之药，既能凉血止血，又能活血行血。凉血与化瘀并用，可使因湿热内盛成瘀者热清血宁而无耗血动血之虑，凉血止血而无冰伏留瘀之弊。垂盆草甘淡渗湿，微寒清热，可利湿退黄，清热解毒，有良好的保肝降酶作用。枳椇子利水消肿，可解酒毒，并能减轻自由基对细胞的损害，保护组织细胞，用以治疗药物性肝损害亦有良效。再以甘草调和诸药，健脾和中为使。诸药合用，则气机调畅，肝胆湿热得除。临床中还可根据证型予以加减。

肝气郁滞型：情志抑郁易怒，胁肋疼痛，胸闷善太息，或暖气，脘腹胀满，脉弦，可加用香附、紫苏梗等疏肝理气。**肝脾不和型：**素体脾虚，纳食欠佳，食后饱胀，暖气，肋胁部不适，舌苔薄白、脉细弦，可加佛手、陈皮以助行气，薏苡仁、茯苓、山药等以健脾和胃。**肝阴不足型：**胁肋隐痛，口干，乏力，头晕目眩，舌红苔黄、脉细弦数，可重用白芍，再加生地黄、牡丹皮等滋阴养血。**肝胆湿热型：**多见于有肝病宿疾患者，纳差乏力，便溏，甚则身黄、目黄，苔薄、脉细滑数，可加茵陈、栀子等清化湿热。

3 典型病例

例 1：患者，男，37 岁，2012 年 10 月 11 日初诊。2012 年 9 月因“咯血 3 天”在当地医院就诊，CT 检查示：两肺纹理增多增粗，右上肺见斑条状高密度影，边欠清，部分钙化并见薄壁空洞影；所见各支气管腔通畅，肺门及纵隔见明显增大淋巴结；胸膜等未见明显增厚等异常。痰找抗酸杆菌阳性（++）。诊断：右上肺继发性空洞型结核。治疗前肝功能正常。予以异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇（HRZE）治疗 1 个月后肝功能出现异常，ALT 104 U/L、AST 55 U/L，自觉纳食欠佳，神疲乏力，大便略溏，苔薄黄、脉细弦。治拟疏肝利胆、健脾和胃。处方：北柴胡 6g，黄芩片 5g，炒白芍 10g，郁金 10g，丹参 10g，枳椇子 6g，凤

尾草 6g，牡丹皮 6g，麸炒白术 10g，炒麦芽 10g，炒稻芽 10g，炙甘草 6g，7 剂。服用 1 周后复查 ALT 为 45 U/L，AST 55 U/L，2 周后 ALT 为 26 U/L，AST 40 U/L，恢复正常。继服中药 2 个月，抗结核治疗半年未再有肝功能异常。

例 2：患者，男，32 岁，2013 年 1 月 17 日初诊。患者于 4 个月前无明显诱因而出现咳嗽无痰，无发热畏寒，无咯血，当时自服抗感染药物后未见明显好转。近 2 个月又出现右侧胸痛，伴有低热盗汗，诊为“胸腔积液”，在当地行胸穿刺引流治疗，2013 年 1 月 4 日胸水涂片见大量淋巴细胞，少量中性白细胞，未找到肿瘤细胞。在当地医院诊为“结核性胸膜炎”，予以 HRZE 治疗。患者开始抗结核治疗前肝功能正常，HBsAg 阳性、抗-HBC、抗-HAVIgM、抗-HCV、抗-HDV、抗-HEV 均为阴性，有脂肪肝病史，无高血压病、糖尿病病史。有吸烟史，戒烟已 4 个月。予以抗结核治疗 1 周后肝功能出现异常，ALT 214 U/L、AST 185 U/L，谷酰转氨酶（GGT）124 U/L，自觉乏力纳差，泛恶欲吐，口苦而腻，当地医院予以停抗结核治疗，并予“百赛诺”、“甘利欣”等护肝治疗。1 月 17 日复查肝功能 ALT 113 U/L，AST 34 U/L，GGT 43 U/L，遂来李老师处就诊。症见形体丰肥，胸痛乏力，腹胀不适，纳食欠馨，神疲乏力，舌苔薄黄腻，脉弦略滑。处方：北柴胡 6g，黄芩片 5g，炒白芍 10g，郁金 10g，丹参 10g，枳椇子 6g，葶苈子 10g（包煎），茯苓 10g，泽泻 6g，炒延胡索 6g，麸炒白术 10g，炒麦芽 10g，炒稻芽 10g，炙甘草 6g，7 剂。2013 年 1 月 24 日二诊：复查 ALT 75 U/L，AST 24 U/L，GGT 23 U/L，仍稍有胸痛，纳食已后，乏力好转，遂继以原方治疗，再试以异烟肼、利福平治疗。2013 年 1 月 31 日三诊：夜间有咳嗽，当地医院 B 超示右侧胸腔中等量积液，已抽胸水。ALT 35 U/L，AST 22 U/L，GGT 13 U/L，前方加浙贝母 9g、瓜蒌皮 12g 清肺化痰止咳。2013 年 2 月 7 日四诊：右侧胸痛缓解，B 超示右侧胸腔 3.1 cm 积液，ALT 23 U/L，AST 20 U/L，GGT 15 U/L。改予吡嗪酰胺、异烟肼、乙胺丁醇、左氧氟沙星治疗 1 个月，前方去炒延胡索，加丝瓜络 10g 以通络行瘀，7 剂。至 2013 年 3 月 16 日偶有胸痛，余无不适，复查 B 超示右侧胸腔 1.6 cm 积液，ALT 20 U/L，AST 21 U/L，GGT 13 U/L。已在当地医院复查 3 次肝功能均正常。继服抗结核药及中药至 2013 年 6 月未再有异常。

按: 第 1 例患者无肝病病史, 在服药 1 周后肝功能即可迅速降至基本正常。第 2 例患者原有脂肪肝病, 故在服用抗结核药物后出现的病情较前者为重, 但经过停抗结核药并给予中药治疗后, 肝功能也较快改善, 并重新开始抗结核治疗。抗结核药物最常见的副作用就是肝功能损害, 一旦发生, 会对结核病的控制带来极大影响。临床实践已经证明, 接受抗结核治疗发生肝损害的患者并非都需要停用抗结核药, 如无肝病病史、无黄疸、 $ALT < 3ULN$ (正常值上限) 者可继续原抗结核治疗, 同时给予中药保肝药物, 肝功能在 2 周左右即可恢复正常。对原有肝病的患者或正在服用其他对肝功能有影响药物的患者, 应在开始治疗的前 2 周每周进行临床及实验室检查, 在开始治疗的前 2 个月每周 2 周进行检查。具有特殊危险因素的患者需增加复查次数, 并在开始治疗的前 2 个月内可加用中药治疗, 可有效地预防肝功能损害。对伴有明显消化道症状的患者, 或伴有发热、皮疹、周围血嗜酸性细

胞增多等超敏反应的患者, 或出现黄疸者, 以及 $ALT > 3ULN$ 者应立即停用原抗结核药物, 开始中药及其他保肝治疗。保肝治疗可采用甘利欣、双环醇等药物, 有一定的临床疗效, 但应用疏肝健脾解郁中药后见效可更为快捷且疗效稳定, 有利于抗结核方案的实施。

参考文献

- [1] 陈佳怀, 许卓磐. 汕头市区 1998 - 2002 年初治涂阳肺结核患者抗结核治疗引起肝损害情况分析 [J]. 中国防痨杂志, 2004, 26(4): 242-244.
- [2] 邓国防, 吴于青, 邹凌云, 等. 抗结核药物致药物性肝炎 210 例临床分析 [J]. 江苏医药, 2010, 36(12): 1387-1388.
- [3] 唐露, 陈文昌. 中药降酶汤对化疗所致转氨酶升高等反应的疗效观察 [J]. 辽宁中医杂志, 1991, 18(6): 33.

(收稿日期: 2013-07-10; 修回日期: 2013-09-10)

编辑: 洪 涛

东华原医疗—— 浓缩收膏包装机组 膏方生产全自动



提供从中药材到膏滋包装成品多种“一站式”解决方案



北京东华原医疗设备有限责任公司 www.donghuayuan.com 400-888-0258 800-810-0359