

抗微生物联合干预对结核病合并隐匿性乙型肝炎病毒的影响

丁峥奇¹, 庞莎²

1.湖北科技学院, 湖北 咸宁 437100

2.崇阳县中医院, 湖北 咸宁 437500

DOI:10.61369/MRP.2025090017

摘要 : 目的: 研究结核病合并隐匿性乙型肝炎病毒(以下简称乙肝)的最佳抗微生物联合方案。方法: 以2023年3月到2025年3月期间的93例患者为研究对象, 对其临床完整的诊疗资料展开回顾性分析, 按照治疗方式分成三个组别, 对照组、研究A组、研究B组, 每组例数相同, $n=31$, 通过对比不同时间患者的肝功能数据、HBV-DNA定量和不良反应情况来评价治疗方案的有效性。结果: 统一验证治疗前后的指标水平, 三组治疗前无差异, $P > 0.05$; 治疗后3个月, 三组患者的肝功能指标水平平均逐渐降低, 且组间比, 研究B组<研究A组<对照组, 差异 $P < 0.05$; HBV-DNA定量水平显示从治疗后6个月开始, 研究B组均比其他两组的水平更低, $P < 0.05$; 但三组的不良反应发生率无明显差异, $P > 0.05$ 。结论: 针对结核病合并隐匿性乙型肝炎病毒进行治疗时同时结合抗病毒、抗结核药的效果相对理想, 对肝功能的缓解作用显著, 能有效降低血清总胆红素、谷丙转氨酶等水平, HBV-DNA定量显示病毒活性逐渐减弱, 且安全性高。

关键词 : 结核病; 隐匿性乙型肝炎病毒; 抗微生物

The Impact of Combined Antimicrobial Interventions on Tuberculosis Co-Infected with Occult Hepatitis B Virus

Ding Zhengyi¹, Pang Sha²

1.Hubei University of Science and Technology, Xianning , Hubei 437100

2.Chongyang County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xianning, Hubei 437500

Abstract : Objective: To investigate the optimal combined antimicrobial regimen for tuberculosis complicated with occult hepatitis B virus (hereinafter referred to as hepatitis B) infection. Methods: A retrospective analysis was conducted on the complete clinical diagnosis and treatment data of 93 patients from March 2023 to March 2025. The patients were divided into three groups based on treatment methods: the control group, Study Group A, and Study Group B, with an equal number of patients in each group ($n=31$). The effectiveness of the treatment regimens was evaluated by comparing liver function data, HBV-DNA quantification, and adverse reactions at different time points. Results: Indicator levels before and after treatment were uniformly verified, showing no significant differences among the three groups before treatment ($P > 0.05$). Three months after treatment, liver function indicator levels gradually decreased in all three groups. Intergroup comparisons revealed that Study Group B < Study Group A < Control Group, with significant differences ($P < 0.05$). HBV-DNA quantification levels showed that from six months after treatment, Study Group B consistently exhibited lower levels compared to the other two groups ($P < 0.05$). However, there were no significant differences in the incidence of adverse reactions among the three groups ($P > 0.05$). Conclusion: When treating tuberculosis complicated with occult hepatitis B virus infection, the combined use of antiviral and antituberculosis drugs yields relatively ideal results, significantly alleviating liver function, effectively reducing serum total bilirubin, alanine aminotransferase levels, and other indicators. HBV-DNA quantification indicates a gradual weakening of viral activity, and the regimen demonstrates high safety.

Keywords : tuberculosis; occult hepatitis B virus; antimicrobial

结核病(Tuberculosis, TB)合并隐匿性乙型肝炎病毒(OBI)的发生, 是病毒特性、宿主免疫状态, 以及可能的外部因素相互作用的结果。隐匿性HBV感染其血清乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阴性, 血清或肝组织中可检测到乙型肝炎病毒脱氧核糖核酸(HBV-

DNA），通常水平很低<200IU/mL^[1]。结核病是由结核分枝杆菌引起的慢性感染性疾病，主要累及肺部，也可累及其他器官。该并发症的发生机制可能与HBV的持续潜伏性感染有关，HBV感染肝细胞后，其共价闭合环状DNA会长期稳定地存在于肝细胞核内，即使病毒复制被有效控制，这个病毒储存库也依然存在，进而发展为隐匿性HBV^[2]。因此该病在治疗时需兼顾抗结核疗效和HBV再激活风险，同时避免药物性肝损伤。原则上要优先控制结核病，评估HBV的活动风险，以及预防HBV的再激活。现阶段临床常用的一线治疗方案以异烟肼、利福平、乙胺丁醇等为主，虽然其中有些药物可能会增加HBV的再感染风险，但仍是抗结核的核心药物，通常与抗病毒药物联用^[3]。联合治疗时能显著减少HBV的再激活风险，抗结核药物可能通过免疫抑制或直接肝毒性激活HBV的复制，导致肝炎发作甚至肝衰竭，而加入抗病毒药能够防止药物性损伤的发生，从而提高疾病的治愈率和转阴率^[4]。近年来的相关研究报道重点均聚焦于TB合并隐匿性HBV的抗结核、抗病毒药物的停用时机上，一般来说完成6个月疗程且能够满足痰涂片或培养转阴、影像学图像显示病灶吸收稳定、结核症状消失的条件时，即可停用，以此可平衡结核治愈与肝脏安全性的需求^[5]。但有研究显示，停止抗HBV药物的时机至少在抗结核治疗后的12个月，以免肝炎复燃，诱发肝衰竭^[6]。为进一步验证相关论点，本文围绕93例结核病合并隐匿性乙型肝炎病毒感染病例展开回顾性分析，将重点放在抗HBV药物的持续时间上，期待能为日后该病症的个体化用药计划制定提供参考。

一、资料与方法

(一) 一般资料

本次研究对象共93例，选取时间为2023.3~2025.3，对其进行回顾性资料分析，根据治疗方案分组，依次是：对照组31例，男性16例、女性15例，年龄从25岁到63岁不等，均值（43.25±4.21）岁；研究A组31例，其中有男性18例、女性13例，年龄26~64岁，平均（43.12±4.44）岁；研究B组中的31例分别有20例男和11例女，最大年龄65岁、最小23岁，年龄加减范围（44.05±4.12）岁，比较三组患者的基本资料情况，结果显示，P>0.05，表示组间有统计学意义。

纳入标准：符合试验方案要求的结核病诊断标准（如细菌学、分子学、影像学、组织学确诊；隐匿性乙型肝炎感染确诊符合HBsAg阴性，抗-HBc阳性，血清HBV-DNA阳性；肝脏影像学无肝硬化表现；无门静脉高压的临床或实验室证据；理解并同意严格的监测计划，患者必须有能力并愿意遵守试验要求的密集肝功能监测和HBV-DNA监测计划；签署针对合并隐匿性HBV风险的特定补充知情同意书）。

排除标准：慢性乙型肝炎患者；有失代偿性肝病，如腹水、肝性脑病、静脉曲张出血史；存在显著肝纤维化；合并其他严重肝病；既往有乙肝再激活病史。

(二) 方法

1. 对照组

抗乙肝病毒服用恩替卡韦，用法用量：0.5mg/次，每日用1次；常规肝病用药甘草酸二铵肠溶胶囊，用法用量：150mg/次，每日用药3次；抗结核药共用四种，其用法用量分别是：异烟肼口服0.3g/次，每日1次；利福喷丁按照体重给药，以50kg为分界线，在其下每次服用0.45g，其上每次0.6g，每周用药2次；乙胺丁醇每次口服0.75g，每日1次；左氧氟沙星0.6g/次，一日一次。该组患者的抗结核、抗病毒药物服用6个月后停用，肝病药不断，而后每间隔3个月复查1次肝功能和HBV-DNA定量指标，展开为期12个月的随访。

2. 研究组A组与B组

A组：患者服用的药品品种、剂量、频次保持与对照组一致，但持续服药时间不同，6个月后停用抗结核药，抗病毒药和肝病用药继续服用6个月。

B组：药品的用法用量依旧不变，与对照组相同，抗结核药物服用6个月后停用，抗病毒和肝病用药持续服用12个月。

以上两组的随访内容和定期复查频率同对照组。

(三) 观察指标

1. 肝功能

分别在治疗前后检验患者血清样本中的血清总胆红素、谷丙转氨酶和谷氨酰转肽酶的水平。

2. HBV-DNA

在治疗前、治疗后6个月、治疗后12个月和停药后3个月时对患者HBV-DNA进行定量测定，严格按照说明书指示操作。

3. 不良反应

观察患者是否出现关节疼痛、恶心、黄疸、呕吐的情况，详细记录发生例数，计算总比例。

(四) 统计学方法

对于本次产生的数据全部采用软件SPSS 26.0加以处理和验证，符合正态分布规律的计量指标表示为均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ），计数资料呈现方式为[n (%)]，两类资料分别对应检验t（多组别时计算方差）、 χ^2 值，有显著差异时，可见，P<0.05。

二、结果

(一) 组间患者肝功能

治疗前三组患者的指标水平相近，P>0.05；经治疗后3个月，组间患者均表现出理想的改善，三组间为研究B组改善最佳，研究A组次之，最后是对照组，两两相比，差异P<0.05，数据见表1。

表1对比三组治疗前后肝功能指标优化情况

组别	例数	血清总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)		谷丙转氨酶 (U/L)		谷氨酰转肽酶 (U/L)	
		治疗前	治疗后3个月	治疗前	治疗后3个月	治疗前	治疗后3个月
对照组	31	15.41 ± 2.34	20.32 ± 2.41	28.35 ± 3.25	39.32 ± 5.14	86.53 ± 2.33	53.32 ± 1.05
研究 A 组	31	15.32 ± 2.13	23.35 ± 2.36*	29.51 ± 3.21	46.25 ± 4.32*	87.32 ± 2.54	46.25 ± 1.28*
研究 B 组	31	15.11 ± 2.35	27.24 ± 3.05**	28.67 ± 3.33	57.14 ± 5.24**	85.65 ± 2.17	40.32 ± 1.11**

注：与对照组比，*P < 0.05；与研究 A 组比，**P < 0.05

(二) 组间患者 HBV-DNA

三组治疗前，HBV-DNA 水平无差异，P > 0.05；在治疗后

的不同阶段，三组均表现出各有差异，但就三组来说，研究 B 组的载量水平变化更理想，与其他组别相比，P < 0.05，详细数据见表2。

表2评价不同时间段时三组患者 HBV-DNA 定量水平 (copies/mL)

组别	例数	治疗前	治疗后6个月	治疗后12个月	停药后3个月
对照组	31	(6.36 ± 1.02) × 10 ⁵	(5.66 ± 0.72) × 10 ⁵	(4.67 ± 0.46) × 10 ⁵	(3.78 ± 0.23) × 10 ⁵
研究 A 组	31	(6.53 ± 1.10) × 10 ^{5*}	(4.68 ± 0.63) × 10 ^{3*}	(2.63 ± 0.62) × 10 ^{2*}	< (4.91 ± 0.23) × 10 ^{2*}
研究 B 组	31	(6.48 ± 1.08) × 10 ^{5**#}	(3.17 ± 0.28) × 10 ^{3**#}	(2.10 ± 0.34) × 10 ^{2**#}	< (4.02 ± 0.17) × 10 ^{2**#}

注：与对照组比，*P < 0.05；与研究 A 组比，**P < 0.05

(三) 不良反应情况

经统计，三组在整个用药期间均未发生过于严重的不良反

应，组间差异不显著，无统计学意义，P > 0.05，具体数据附表3。

表3比较三组患者的不良反应 [n]

组别	例数	黄疸	恶心	呕吐	关节疼痛	总发生率 (%)
对照组	31	0	1	1	0	2 (6.45)
研究 A 组	31	0	1	0	0	1 (3.23)
研究 B 组	31	0	1	1	1	3 (9.68)
X ²						1.0690
P						0.5859

三、讨论

在结核病 (TB) 合并隐匿性乙型肝炎病毒 (HBV) 感染的治疗中，抗结核药物通常需要完成6个月标准疗程后停用，而抗HBV药物（如恩替卡韦、替诺福韦）需继续使用，其疗程主要取决于HBV感染状态、肝纤维化程度及治疗应答^[7]。一般来说，抗HBV药物的停药时机如何决策，以无肝硬化患者为例，至少持续至抗结核治疗结束后12个月，并满足以下条件：HBV-DNA持续阴性；肝功能正常；需实现HBeAg血清学转换，反之，若未达标，需延长用药时间，每3~6个月复查HBV-DNA和肝功能^[8]。再举例，肝硬化患者，需终身抗病毒治疗，无论HBV-DNA水平如何，因其存在较高的肝衰竭风险。而患者若为隐匿性的HBV感染通常建议抗病毒治疗持续至HBV-DNA转阴后6~12个月，并密切监测^[9]。

在本次研究中显示，研究B组的治疗效果相对理想，比研究A组和对照组的肝功能指标变化均更明显，P < 0.05，这均归功于该组方案的持续时间较为合理，患者在停用抗结核药物后，继

续服用抗病毒药物长达12个月。并且在HBV-DNA定量表上，研究B组所表现的水平改善程度也显著优于研究A组和对照组，P < 0.05。究其根本原因，其优势主要体现在以下几方面：(1) HBV复制的有效抑制：核苷酸类似物能直接抑制HBV-DNA聚合酶，迅速降低病毒载量，减少肝细胞损伤；结核治疗中的利福平是强效肝酶诱导剂，可能加速HBV复制，而持续抗病毒治疗可阻断这一风险^[10]。(2)避免免疫重建性肝炎：结核治疗成功后，免疫功能恢复可能导致针对HBV的免疫攻击，引发肝炎，而不间断的抗病毒能稳定病毒抑制，降低免疫攻击风险。(3)保护肝功能，确保结核治疗完成：抗结核药物（如异烟肼、利福平）本身便具有肝毒性，HBV活动会加重肝损伤，而维持治疗能稳定肝功能，保障结核疗程的顺利完成；同时世界卫生组织和肝病学会都有相关建议，合并HBV的结核患者应在抗结核治疗期间及之后持续抗病毒治疗，至少12个月或更长^[11]。(4)长期HBV管理的基础：12个月是评估节点，部分患者可能需要更长疗程，如HBeAg阳性患者需达到血清学转换，且长期抗病毒治疗可减少HBV相关终末期肝病风险。本次结果部分还显示三组患者的不良反应之间无明

显差异, $P > 0.05$, 肯定了用药方案的基本安全保障, 也进一步证实了长期用药不会增加安全风险。总之持续12个月的抗病毒治疗在合并感染中的效果更好, 既能保障结核治疗顺利完成, 又实现对隐匿性HBV的持久抑制, 同时保护肝脏功能。这一时长符合指南推荐, 并利于后续个体化决策。

综上所述, 对于结核病合并隐匿性乙型肝炎病毒的患者不要仅因抗结核结束而停用抗HBV药物, 需以HBV-DNA定量和肝功能状态为准, 切记不可轻易停药, 避免过早导致复发, 同时若患者符合慢性乙肝治疗标准, 类似高病毒载量、肝纤维化的情况, 需长期甚至终身用药。

参考文献

- [1] 廖丽平, 廖仙红. 抗结核药物用药监护对结核病合并乙肝患者肝功能的影响 [J]. 北方药学, 2024, 21(08): 79–81.
- [2] 贺毅, 李榜龙, 李慧. 初治肺结核合并乙型肝炎病毒感染患者抗结核治疗诱发药物性肝损伤的影响因素分析 [J]. 长春中医药大学学报, 2024, 40(04): 450–454.
- [3] 郑宏, 秦志华, 陈晓丽, 等. 肺结核合并乙型肝炎病毒表面抗原阳性患者抗结核治疗后致药物性肝损伤的影响因素分析 [J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2024, 8(06): 109–111.
- [4] 肖水灵, 刘波, 梁常锐, 等. 预防性抗乙肝病毒治疗对减少结核病合并乙肝患者抗结核药物性肝损伤发生的临床价值分析 [J]. 抗感染药学, 2024, 21(03): 268–273.
- [5] 孟颖, 张倩, 支力强. 乙肝合并结核分枝杆菌感染患者的结核耐药基因分布情况 [J]. 河北医学, 2024, 30(02): 244–250.
- [6] 更藏尖措, 颜小明, 汪祖兰, 等. 青海地区慢性乙型肝炎合并结核病患者结核药所致药物性肝损伤的临床研究 [J]. 高原医学杂志, 2022, 32(02): 1–5.
- [7] 刘学军. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦对肺结核伴慢性乙肝患者肝纤维化的影响 [J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(11): 44–45+57.
- [8] 王崇. 恩替卡韦治疗乙型肝炎病毒感染者合并肺结核的临床疗效分析 [J]. 中国实用医药, 2021, 16(06): 109–110.
- [9] 李观, 黄成军. 结核病伴乙型肝炎病毒感染患者抗结核药物致药物性肝损伤的临床症状及其处置和转归情况分析 [J]. 抗感染药学, 2020, 17(10): 1533–1536.
- [10] 张鹏, 蒋忠胜. 结核合并慢性乙型肝炎患者抗结核治疗肝损害的防治研究概况 [J]. 内科, 2020, 15(05): 565–567.
- [11] 郭乐, 刘莉, 李伟, 等. 抗结核方案联合抗病毒方案治疗肺结核合并乙型肝炎病毒感染者的临床效果 [J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(17): 1823–1826.