

住院抗结核治疗患者药物性肝炎发生及转归研究

陈诗娴 周玲 陈永忠 潘洪秋 唐少文

211166 南京医科大学流行病学系(陈诗娴、周玲、唐少文); 212005 镇江市第三人民医院结核科(陈永忠、潘洪秋)

通信作者:周玲, Email: lzhou@njmu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.07.005

【摘要】 目的 基于江苏省镇江市第三人民医院 2006—2012 年结核病患者病案资料及出院后门诊随访记录,分析治疗过程中药物性肝炎的发生情况,为抗结核药致肝损害的预防与控制提供依据。**方法** 根据结核患者的住院病历及肝功能检测记录,采用两种标准(国际共识会议标准和美国胸科协会标准)判断肝损害,并对其相关因素及转归进行分析。**结果** 2006—2012 年住院抗结核治疗患者共 1 967 例,男性 1 403 例(71.3%),肺结核 1 790 例(91.0%),初治患者 1 528 例(77.8%),涂阳患者 979 例(49.8%),合并其他疾病 1 297 例(65.9%)。在两种标准下,抗结核药致肝损伤的发生率分别为 16.5% 和 8.3%,肝损害发生的中位时间为 25 d 和 23 d。使用 HRZE 四联治疗方案者肝损害发生率显著高于其他方案组,男性发生率高于女性($P < 0.05$)。肝损害发生后,两种标准下分别有 69.5% 和 70.1% 的患者改变原有方案;经过调整药物或停药后,89.8% 和 88.4% 的患者肝酶恢复正常。**结论** 在两种标准下,住院抗结核治疗过程中分别有 16.5% 和 8.3% 的患者发生药物性肝炎,且多发生在治疗的前一个月内。因此,在抗结核治疗初期,对采用 HRZE 方案及男性结核病患者应加强监测,以减少药物性肝炎的发生。

【关键词】 抗结核药物; 药物性肝炎; 发生率; 发生时间; 住院治疗

基金项目: 国家自然科学基金(81373066)

Incidence and outcome of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in tuberculosis inpatients Chen Shixian, Zhou Ling, Chen Yongzhong, Pan Hongqiu, Tang Shaowen

Department of Epidemiology, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China (Chen SX, Zhou L, Tang SW); Department of Tuberculosis, The Third People's Hospital of Zhenjiang Affiliated to Jiangsu University, Zhenjiang 212005, China (Chen YZ, Pan HQ)

Corresponding author: Zhou Ling, Email: lzhou@njmu.edu.cn

【Abstract】 Objective Based on the medical records and follow-up records of hospitalized patients who received anti-tuberculosis therapy in the Third People's Hospital of Zhenjiang in Jiangsu province from 2006 to 2012, we investigated the incidence and outcome of anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity (ATDH) and provided evidence for the prevention of ATDH. **Methods** According to tuberculosis patients' medical information and liver function test records, ATDH patients were diagnosed according to the criteria of International Consensus Meeting and American Thoracic Society respectively, then the related factors and outcomes were analyzed. **Results** A total of 1 967 hospitalized tuberculosis patients were reviewed retrospectively, in which 1 403 (71.3%) were men, 1 790 (91.0%) were pulmonary tuberculosis patients, 1 528 (77.8%) were patients receiving initiative treatment, 979 (49.8%) were sputum smear-positive patients, and 1 297 (65.9%) had other complicated diseases. According to the criterion of International Consensus Meeting, the incidence of ATDH was 16.5%, the median time of onset was 25 days. According to the criterion of American Thoracic Society, the incidence of ATDH was 8.3%, the median time of onset was 23 days. The incidence of ATDH was significantly higher in males and HRZE therapy group ($P < 0.05$). Under the two liver criteria, 69.5% and 70.1% of the patients changed primary therapy respectively after ATDH occurred. 89.8% and 88.4% patients' liver function returned to normal range after changing or stopping therapy. **Conclusion** According to two liver injury criteria, the incidences of ATDH were 16.5% and 8.3% in hospitalized tuberculosis patients respectively, and ATDH mainly occurred in the first month of

anti-tuberculosis treatment. The monitoring of liver function should be strengthened in males and HRZE therapy group to reduce the incidence of ATDH.

【Key words】 Anti-tuberculosis drug; Drug-induced hepatitis; Incidence; Onset time; Hospitalization

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81373066)

结核病是由结核分枝杆菌引起的慢性呼吸道传染病,为全球重大公共卫生问题。由于长时间、多种药物的联合使用,结核病患者会出现不同程度的不良反应,其中以抗结核药致肝损伤(anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity, ATDH)较为常见且最为严重^[1]。本研究基于江苏省镇江市第三人民医院2006—2012年住院结核患者病案资料及出院后门诊随访记录,描述和分析抗结核治疗患者的ATDH发生及其转归,从而为ATDH的预防诊断及治疗提供临床依据。

对象与方法

1. 研究对象:2006年1月至2012年7月间曾在镇江市第三人民医院住院接受抗结核治疗的患者。纳入标准:符合《肺结核诊断和治疗指南》^[2]和《肺外结核的诊断和治疗》^[3]的诊断标准,且住院治疗患者。排除标准:治疗期间无肝功能检测或只有基线肝功能检测的患者。

2. 资料收集:根据住院抗结核治疗患者的病历,收集患者的人口学资料、疾病相关资料、用药资料及ATDH情况,同时收集肝功能检测记录,包括ALT、AST、总胆红素(TBIL)等指标。

3. ATDH诊断:采用两种标准:①国际共识会议标准^[4]:ALT > 2倍的正常值上限(ULN)(2×ULN),或AST和TBIL联合升高,且其中之一升高 > 2×ULN,并排除其他原因引起的肝功能异常。②美国胸科协会标准^[5]:ALT > 3×ULN且伴有相关症状;或AST > 3×ULN且伴有相关症状;或ALT > 5×ULN伴有或不伴有相关症状;或AST > 5×ULN伴有或不伴有相关症状;或TBIL > 2×ULN。采用RUCAM(Roussel Uclaf Causality Assessment Method)简化评分系统来判断因果关系^[6],且≥3分者判断为ATDH。其中,ALT及AST的ULN为40 U/L, TBIL的ULN为20 μmol/L。

4. 统计学分析:应用EpiData 3.1软件建立录入系统,并进行双轨录入和一致性核查。使用SPSS 20.0软件进行统计学分析,定量正态分布资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布资料采用M(Q_R)表示;定性资料采用构成比或率表示。对两组或多组定性资料的比较采用χ²检验。

结 果

1. 人口学特征:共纳入住院抗结核治疗患者1 967例,其中男性1 403例(71.3%);年龄在9~90岁,平均年龄为(48.26±19.4)岁[男性(50.34±19.2)岁,女性(43.08±19.1)岁]。

2. 疾病情况:在1 967例患者中,肺结核最多(占91.0%),同时有两种及以上类型结核的患者377例(占19.2%),65.9%的患者合并其他疾病(表1)。

表1 1 967例住院抗结核治疗人群的一般特征

| 研究特征 | 例数 | 构成比(%) | 研究特征 | 例数 | 构成比(%) |
|-------------------|-------|--------|--------|-------|--------|
| 性别 | | | 痰涂片 | | |
| 男 | 1 403 | 71.3 | 涂阳 | 979 | 49.8 |
| 女 | 564 | 28.7 | 涂阴 | 863 | 43.9 |
| 结核类型 ^a | | | 不详 | 125 | 6.4 |
| 肺结核 | 1 790 | 91.0 | HBsAg | | |
| 结核性胸膜炎 | 365 | 18.6 | 阴性 | 999 | 50.8 |
| 淋巴结核 | 96 | 4.9 | 阳性 | 101 | 5.1 |
| 骨结核 | 22 | 1.1 | 不详 | 867 | 44.1 |
| 结核性腹膜炎 | 21 | 1.1 | 丙型肝炎抗体 | | |
| 其他 | 64 | 3.3 | 阴性 | 972 | 49.4 |
| 合并疾病 ^a | | | 阳性 | 20 | 1.0 |
| 支气管肺炎 | 939 | 47.7 | 不详 | 975 | 49.6 |
| 糖尿病 | 297 | 15.1 | 耐药 | | |
| 高血压 | 238 | 12.1 | 否 | 1 936 | 98.4 |
| 心血管疾病 | 62 | 3.2 | 是 | 31 | 1.6 |
| 呼吸衰竭 | 47 | 2.4 | 治疗史 | | |
| 癌症 | 37 | 1.9 | 初治 | 1 528 | 77.7 |
| 脑血管疾病 | 34 | 1.7 | 复治 | 368 | 18.7 |
| 其他 | 502 | 25.5 | 不详 | 71 | 3.6 |

注:^a患者存在多种类型的情况,因此构成比合计>100%

3. 治疗情况:在1 967例患者中,1 804例患者常规住院治疗,163例(16.7%)患者在住院前已接受抗结核治疗,其中21例(12.9%)因治疗效果不佳住院、30例(18.5%)因出现不良反应住院、112例(68.7%)因症状(咳嗽、咳痰、咯血)明显加重住院。住院抗结核药物主要有异烟肼(H)、利福平(R)、利福喷丁(L)、吡嗪酰胺(Z)、乙胺丁醇(E)、左氧氟沙星(V)等,治疗方案构成见表2。患者平均住院天数为37(M=30),肝功能检测次数M为7(Q_R:4~11),最多50次。治疗前初始ALT均值为22.8 U/L,AST均值为26.8 U/L, TBIL均值为10.9 μmol/L。

治疗过程中,78.3%的患者全程服用预防性保肝药,83.5%的患者使用一种保肝药,使用频次较高的

表2 1967例住院抗结核治疗患者的治疗方案构成

| 治疗方案 | 例数 | 构成比(%) | 治疗方案 | 例数 | 构成比(%) |
|-------|-----|--------|------|-----|--------|
| HRZE | 605 | 30.8 | HRE | 69 | 3.5 |
| HLEV | 207 | 10.5 | HEV | 64 | 3.3 |
| HREV | 141 | 7.2 | HLE | 49 | 2.5 |
| HRZEV | 123 | 6.3 | HRZV | 42 | 2.1 |
| HRZ | 75 | 3.8 | 其他 | 592 | 30.1 |

为慢肝养阴胶囊、水飞蓟宾葡甲胺片、复方甘草酸苷等(表3)。

表3 住院抗结核治疗患者保肝药使用情况

| 项 目 | 例数 | 构成比(%) |
|------------|-------|--------|
| 保肝药使用 | | |
| 全程使用 | 1 540 | 78.3 |
| 全程未使用 | 361 | 18.3 |
| 间断使用 | 66 | 3.4 |
| 保肝药名称 | | |
| 慢肝养阴胶囊 | 472 | 30.6 |
| 水飞蓟宾葡甲胺片 | 396 | 25.7 |
| 静脉滴注复方甘草酸苷 | 353 | 22.9 |
| 注射用复方甘草酸单铵 | 126 | 8.2 |
| 葡醛内酯 | 87 | 5.6 |
| 其他 | 397 | 25.8 |
| 保肝药使用种类 | | |
| 1 | 1 286 | 83.5 |
| 2 | 220 | 14.3 |
| 3 | 23 | 1.5 |
| 4 | 11 | 0.7 |

住院期间,19例患者发生死亡(15例为呼吸衰竭或伴有循环衰竭,2例为窒息,1例为心源性猝死,1例为全身衰竭)。

4. ATDH 的发生:依据国际共识会议标准,325例患者被判断为ATDH,发生率为16.5%,发生时间为25 d(Q_R :12~46.5 d)。依据美国胸科协会标准,164例患者被判定为ATDH,发生率为8.3%,发生时间为23 d(Q_R :13~44 d)。具体构成见表4。

在两种判断标准下,男性ATDH发生率均高于女性,差异有统计学意义($P<0.05$),使用HRZE治疗方案ATDH发生率高于其他方案,差异有统计学意义($P<0.05$),但不同年龄、有无合并疾病、有无使用保肝药以及初复治的ATDH发生率差异均无统计学意义($P>0.05$),见表5。

5. ATDH的转归:在两种判断标准下,ATDH发生后进一步处理主要是改变原有治疗方案或停药等,大部分患者肝酶恢复正常(表6)。依据治疗方案变动情况,可疑药物依次为利福平(134例)、吡嗪酰胺(119例)、异烟肼(109例)、利福喷丁(20例)、百生肼(8例)、丙硫异烟胺(7例)、丁胺卡那霉素(7例)。

讨 论

ATDH是在抗结核治疗过程中发生频率最高且

表4 不同诊断标准下ATDH的发生情况

| 标准及特征 | 例数 | 构成比(%) |
|---|-----|--------|
| 国际共识会议标准 | | |
| ALT($>2\times ULN$) | 286 | 88.0 |
| AST或TBIL联合升高(其中之一 $>2\times ULN$) | 205 | 63.1 |
| 关联性评价 | | |
| 高度可能 | 30 | 9.2 |
| 可能性大 | 261 | 80.3 |
| 可能 | 34 | 10.5 |
| 美国胸科协会标准 | | |
| ALT($>3\times ULN$ 伴随症状) | 79 | 48.2 |
| AST($>3\times ULN$ 伴随症状 ^a) | 43 | 26.2 |
| ALT($>5\times ULN$) | 50 | 30.5 |
| AST($>5\times ULN$) | 44 | 26.8 |
| 伴随症状 | | |
| 恶心 | 68 | 41.5 |
| 呕吐 | 59 | 36.0 |
| 厌食 | 50 | 30.5 |
| 头晕 | 43 | 26.2 |
| 腹痛/腹部不适/腹泻 | 33 | 20.1 |
| 皮疹/瘙痒 | 23 | 14.0 |
| 其他 | 19 | 11.6 |
| 关联性评价 | | |
| 高度可能 | 23 | 14.0 |
| 可能性大 | 123 | 75.0 |
| 可能 | 18 | 11.0 |

注:^a包含1例同时伴有TBIL $>2\times ULN$

表5 不同特征不同诊断标准下ATDH发生比较

| 特 征 | 国际共识会议标准 | | 美国胸科协会标准 | |
|-----------|----------|----------------|----------|---------------|
| | 发生率(%) | χ^2 值 P值 | 发生率(%) | χ^2 值 P值 |
| 性别 | | 5.962 0.015 | | 7.342 0.007 |
| 男 | 17.8 | | 9.4 | |
| 女 | 13.3 | | 5.7 | |
| 年龄(岁) | | 2.754 0.097 | | 0.435 0.509 |
| ≥ 50 | 15.1 | | 7.9 | |
| < 50 | 17.8 | | 8.7 | |
| 合并疾病 | | 0.008 0.928 | | 0.038 0.845 |
| 有 | 16.6 | | 8.2 | |
| 无 | 16.4 | | 8.5 | |
| 保肝药 | | 0.669 0.716 | | 0.523 0.770 |
| 全程使用 | 16.9 | | 8.2 | |
| 全程未使用 | 15.2 | | 8.6 | |
| 治疗史 | | 0.678 0.712 | | 1.418 0.492 |
| 初治 | 16.8 | | 8.7 | |
| 复治 | 15.2 | | 6.8 | |
| 耐药 | | 3.574 0.059 | | 2.502 0.114 |
| 否 | 16.3 | | 8.2 | |
| 是 | 29.0 | | 16.1 | |
| 治疗方案 | | 33.98 <0.001 | | 12.331 0.015 |
| HRZE | 22.5 | | 10.9 | |
| HLEV | 6.3 | | 3.4 | |
| HREV | 18.4 | | 8.5 | |
| HRZEV | 13.8 | | 7.3 | |
| 其他 | 14.9 | | 7.9 | |

最为严重的不良反应,导致患者服药的不规律性、结核治疗的中断进而治疗失败,同时也会增加结核耐

表6 ATDH的进一步处理及转归

| 项 目 | 国际共识会议标准 | | 美国胸科协会标准 | |
|------------|----------|--------|----------|--------|
| | 例数 | 构成比(%) | 例数 | 构成比(%) |
| 进一步处理 | | | | |
| 改变原有治疗方案 | 226 | 69.5 | 115 | 70.1 |
| 停用抗痨药物 | 36 | 11.1 | 21 | 12.8 |
| 单加用保肝药 | 10 | 3.1 | 1 | 0.6 |
| 未做处理出院 | 53 | 16.3 | 27 | 16.5 |
| 转归 | | | | |
| 肝酶恢复正常 | 292 | 89.8 | 145 | 88.4 |
| 无后续肝功能检测记录 | 32 | 9.8 | 18 | 11.0 |
| 6个月内仍未正常 | 1 | 0.3 | 1 | 0.6 |

药性的发生,甚至演变为肝衰竭危及患者生命^[7]。因此,分析住院抗结核治疗患者ATDH的发生及转归将有助于针对性的预防和控制。

本研究结果显示,基于国际共识会议标准ATDH的发生率为16.5%,基于美国胸科协会标准的ATDH发生率为8.3%,两种诊断标准下的ATDH发生率差异有统计学意义($\chi^2=60.532, P<0.0001$)。既往文献报道ATDH发生率在2%~28%之间,除与采用的诊断标准不尽相同外,还与种族、地区、肝功能检测频率、社会经济状况、病毒性肝炎流行、预防性治疗等因素相关^[1]。同样是中国人,以大样本社区抗结核治疗人群为研究对象,中国人ATDH发生率为2.55%(美国胸科协会标准)^[8]。但周丽莎和耿文奎^[9]对781例住院抗结核治疗患者进行研究,160例出现肝损害(国际共识会议标准),发生率为20.5%。Shu等^[10]对来自台湾大学医院连续五年的926例肺结核患者进行回顾性研究,ATDH发生率为12.0%(国际共识会议标准)。而夏愔愔和詹思延^[11]综合不同诊断标准下的117篇文献,其结果表明ATDH发生率为11.9%。本研究纳入连续七年的住院病例,病情相对较重,65.9%的患者合并其他疾病,且29.0%患者有肺外结核,这可能是住院患者ATDH发生率高的原因。

既往研究显示ATDH的危险因素主要是人口学因素(女性、高龄)、HIV/AIDS、既往肝病史、基因、饮酒、服药方式等^[12]。但本研究显示,两种诊断标准下男性发生率均高于女性。这与吴玉华和武谦虎^[13]研究结果相一致,后者也提示男性发生率高于女性。这可能与男性病情相对较重,用药量较大有关。同样,本研究还显示 ≥ 50 岁与 < 50 岁患者的ATDH发生率差异无统计学意义。对于高龄危险因素,国内学者的研究也不尽相同,许光辉等^[14]研究发现ATDH的发生与年龄无统计学关联。

本研究显示,在两种标准下HRZE治疗方案

ATDH发生率高于其他方案组($P<0.05$)。既往有研究表明,服用HRZE/HRZ方案的结核患者的ATDH发生率为20.5%(国际共识会议标准)^[9]。虽然ATDH产生机制尚未明确,但异烟肼、利福平、吡嗪酰胺被认为是引起ATDH的主要药物,HRZ联合应用时对肝脏损害更为严重^[1]。有研究显示应用HRZE方案组ATDH发生率为46.1%,明显高于HLAMKO方案组^[15]。Chang等^[16]也发现HRZ治疗方案ATDH发生率(2.6%)高于HR方案(0.8%)。本研究也未发现耐药结核患者与非耐药患者ATDH的发生率差异有统计学意义($P>0.05$),与Sun等^[17]结果相一致($P=0.086$)。

本研究的住院抗结核治疗患者ATDH的中位发生时间为25 d,83.7%患者发生ATDH在开始治疗后的前2个月内,与吴玉华和武谦虎^[13]研究显示发病时间为用药后7~60 d、平均天数为36 d相接近。Shu等^[10]在台湾地区研究显示ATDH发生的中位时间是38 d。ATDH的发生一般都在抗结核治疗的强化期,用药种类多,用药量大,但不同研究间具体发生时间尚存在一定差异。本研究ATDH发生时间短于其他研究,与本研究纳入患者例数较多及病情相对较重有关。从导致肝损伤的药物来看,频率最高的为利福平,其次为吡嗪酰胺、异烟肼、利福喷丁,与相关综述中描述的大致相同^[18]。

进一步分析预防性保肝药对ATDH发生的影响,在两种判断标准下,服用组与未服用组的发生率差异均无统计学意义(国际共识会议标准,16.9% vs. 15.2%, $\chi^2=0.669, P=0.716$;美国胸科协会标准,8.2% vs. 8.6%, $\chi^2=0.523, P=0.770$)。目前,多篇文献提示保肝药物对ATDH的发生无预防作用^[19-20]。保肝药物种类数量繁多,对其作用机制仍缺乏了解,鲜有大样本随机对照试验评估各种保肝药物对ATDH的预防作用,对何时进行预防性保肝也有一定争议^[21],过量使用保肝药可能加重患者肝脏负担。因此,对抗结核患者使用保肝药的种类、时间、剂量迫切需要规范化。

本研究纳入连续七年的住院抗结核治疗病例资料,样本量大,用药信息详实,基本排除了饮酒等混杂因素,ATDH的判断采用两种通用标准,有助于不同地区不同标准研究的比较。但本研究也存在一定局限性,如未检测乙型肝炎和丙型肝炎等。住院抗结核治疗的方案调整相对频繁,本研究尚有17.7%的其他方案,因例数少未能分析其与ATDH的关系。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: Concise up-to-date review [J]. *J Gastroen Hepatol*, 2008, 23(2): 192-202. DOI: 10.1111/j. 1440-1746.2007.05207.x.
- [2] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2001, 24(2): 70-74. Tuberculosis Branch of the Chinese Medical Association. Tuberculosis diagnosis and treatment guidelines [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2001, 24(2): 70-74.
- [3] 许绍发, 端木宏谨. 肺外结核的诊断和治疗[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 1997, 20(3): 131-132. Xu SF, Duanmu HJ. The diagnosis and treatment of extrapulmonary tuberculosis [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 1997, 20(3): 131-132.
- [4] Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting [J]. *J Hepatol*, 1990, 11(2): 272-276. DOI: 10.1016/0168-8278(90)90124-A.
- [5] Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(8): 935-952. DOI: 10.1164/rccm.200510-1666ST.
- [6] Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89(6): 806-815. DOI: 10.1038/clpt.2011.58.
- [7] Lv XZ, Tang SW, Xia YY, et al. Adverse reactions due to directly observed treatment strategy therapy in Chinese tuberculosis patients: a prospective study [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e65037. DOI: 10.1371/journal.pone.0065037.
- [8] Shang PH, Xia YY, Liu FY, et al. Incidence, clinical features and impact on anti-tuberculosis treatment of anti-tuberculosis drug induced liver injury (ATLI) in China [J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e21836. DOI: 10.1371/journal.pone.0021836.
- [9] 周丽莎, 耿文奎. 初治肺结核住院患者发生肝损害的危险因素分析 [J]. *内科*, 2009, 4(2): 184-187. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7768.2009.02.009. Zhou LS, Geng WK. A research of drug-induced liver injury of tuberculosis patients hospitalized for initial treatment [J]. *Internal Med China*, 2009, 4(2): 184-187. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7768.2009.02.009.
- [10] Shu CC, Lee CH, Lee MC, et al. Hepatotoxicity due to first-line anti-tuberculosis drugs: a five-year experience in a Taiwan medical centre [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2013, 17(7): 934-939. DOI: 10.5588/ijtld.12.0782.
- [11] 夏憎憎, 詹思延. 国内抗结核药物不良反应发生率的综合分析 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(6): 419-423. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2007.06.007. Xia YY, Zhan SY. Systematic review of anti-tuberculosis drug induced adverse reactions in China [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2007, 30(6): 419-423. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2007.06.007.
- [12] Ramappa V, Aithal GP. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2013, 3(1): 37-49. DOI: 10.1016/j.jceh.2012.12.001.
- [13] 吴玉华, 武谦虎. 抗结核药致肝损害 1 949 例文献分析 [J]. *西北药学杂志*, 2015, 30(6): 750-753. DOI: 10.3969/j.issn.1004-2407.2015.06.028. Wu YH, Wu QH. Literature analysis of 1 949 cases liver injury induced by anti-TB drugs [J]. *Northwest Pharm J*, 2015, 30(6): 750-753. DOI: 10.3969/j.issn.1004-2407.2015.06.028.
- [14] 许光辉, 陈维清, 陈华, 等. 抗结核药物诱导肝损伤的影响因素探讨 [J]. *药物流行病学杂志*, 2008, 17(6): 377-380. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0698.2008.06.010. Xu GH, Chen WQ, Chen H, et al. Influence factors of liver injury induced by anti-tuberculosis drugs [J]. *Chin J Pharmacoepidemiol*, 2008, 17(6): 377-380. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0698.2008.06.010.
- [15] 陈琳, 贾战生, 傅恩清, 等. 两种抗结核化疗方案对肺结核患者肝功能影响的比较 [J]. *第四军医大学学报*, 2002, 23(13): 1228-1230. DOI: 10.3321/j.issn.1000-2790.2002.13.022. Chen L, Jia ZS, Fu EQ, et al. Comparison of the effects two treatments for tuberculosis on liver function in patients with pulmonary tuberculosis [J]. *J Fourth Mil Med Univ*, 2002, 23(13): 1228-1230. DOI: 10.3321/j.issn.1000-2790.2002.13.022.
- [16] Chang KC, Leung CC, Yew WW, et al. Hepatotoxicity of pyrazinamide: cohort and case-control analyses [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(12): 1391-1396. DOI: 10.1164/rccm.200802-3550C.
- [17] Sun Q, Zhang Q, Gu J, et al. Prevalence, risk factors, management, and treatment outcomes of first-line antituberculous drug-induced liver injury: a prospective cohort study [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2016. DOI: 10.1002/pds.3988.
- [18] 肖和平. 抗结核治疗时预防性保肝用药的是与非 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(10): 722-723. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.10.002. Xiao HP. Preventive use of hepatoprotectors during anti-tuberculosis treatment [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2013, 36(10): 722-723. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.10.002.
- [19] Zhang SM, Pan HQ, Peng XZ, et al. Preventive use of a hepatoprotectant against anti-tuberculosis drug-induced liver injury: A randomized controlled trial [J]. *J Gastroen Hepatol*, 2016, 31(2): 409-416. DOI: 10.1111/jgh.13070.
- [20] Wu SS, Xia YY, Lv XZ, et al. Preventive use of hepatoprotectors yields limited efficacy on the liver toxicity of anti-tuberculosis agents in a large cohort of Chinese patients [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(3): 540-545. DOI: 10.1111/jgh.12717.
- [21] 缪晓辉. 如何防护抗结核药所致肝损伤 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(10): 729-731. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.10.006. Miao XH. How to protect anti-tuberculosis drug induced-liver injury [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2013, 36(10): 729-731. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.10.006.

(收稿日期: 2016-02-28)

(本文编辑: 王岚)