

抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019年版)



扫一扫下载指南原文

中华医学会结核病学分会

通信作者:唐神结,首都医科大学附属北京胸科医院 北京市结核病胸部肿瘤研究所 101149, Email: tangsj1106@vip.sina.com; 顾瑾:同济大学附属上海市肺科医院 上海市肺科医院结核病临床研究中心 200433, Email: gujin51250@163.com; 杜建,中国疾病预防控制中心结核病防治临床中心,北京 101149, Email: jdu-sdu@163.com

【摘要】 在抗结核治疗过程中可能会出现各种不同类型的药物不良反应,其中以抗结核药物性肝损伤(anti-tuberculosis drug-induced liver injury, ATB-DILI)最为多见,危害性最大,也是我国药物性肝损伤常见原因之一,轻者表现为一过性转氨酶升高,重者可致肝衰竭,甚至危及生命,部分患者因此不得不中止抗结核治疗,从而影响结核病的治疗效果。为提高广大临床医生对 ATB-DILI 的认识及其处理水平,中华医学会结核病学分会制定了“抗结核药所致药物性肝损伤诊治指南”。该指南总结了近年来 ATB-DILI 的最新研究进展,对 ATB-DILI 的定义、危险因素、发生机制、病理表现、临床分型和表现、诊断、处理等多个方面进行了阐述,同时提出了推荐意见及评估质量等级,为 ATB-DILI 的规范诊治提供了重要的指导。

基金项目:“十二五”国家科技重大专项(2015ZX10003001)

DOI: 10. 3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.05.007

在抗结核治疗过程中可能会出现各种不同类型的药物不良反应,其中以抗结核药物性肝损伤(anti-tuberculosis drug-induced liver injury, ATB-DILI)最为多见,危害性最大,也是我国药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)的常见原因之一,轻者表现为一过性转氨酶升高,重者可致肝衰竭,甚至危及生命,部分患者因此不得不中止抗结核治疗,从而影响结核病的治疗效果^[1-3]。为提高广大临床医生对 ATB-DILI 的认识及处理水平,中华医学会结核病学分会于 2013 年制定了“抗结核药物所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议”(简称建议)^[4],该建议的发布对规范我国 ATB-DILI 的诊治起到了重要的指导作用。近年来,国内外有关研究进展较多,同时也积累了许多临床经验和证据,因此,有必要对该建议进行修订与完善。鉴于此,中华医学会结核病学分会再次组织国内结核病学、肝病学、感染病学、病理学和药理学等多学科专家,在原建议稿的基础上,结合近 5 年来的相关进展,经过反复讨论与修改,制定了“抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019 年版)”。

本指南采用世界卫生组织推荐的证据质量分级和推荐强度系统(GRADE 系统)对推荐意见的

级别(表 1)和循证医学证据的质量进行评估(表 2)。

表 1 证据质量分级和推荐强度系统中的推荐强度等级

推荐强度	定义
强烈推荐(1级)	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利
有条件推荐(2级)	利弊不确定或无论证据级别的高低均显示利弊相当

一、ATB-DILI 的定义

ATB-DILI 是指在使用抗结核药物的过程中,由于药物或其代谢产物引起的肝细胞毒性损伤或肝脏对药物及其代谢产物的变态反应所致的病理过程。可以表现为无症状丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高^[4-5],也可呈急性肝炎表现,甚至发生暴发性肝细胞坏死,少数患者可表现为慢性肝炎。血清生化检测结果:ALT≥3 倍正常值上限(ULN)和(或)总胆红素≥2 倍 ULN;或天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和总胆红素同时升高,且至少 1 项≥2 倍 ULN。

二、ATB-DILI 的发生率

文献报道,ATB-DILI 的发生率为 2.0%~28.0%^[1-3]。各国报道的数据不同,这种差别可能与

表 2 证据质量分级和推荐强度系统证据质量及其定义

证据质量级别	定义
高质量(A)	对估计的效应值非常确信,估计值接近真实值,进一步研究基本不改变该估计效应值的可信度
中等质量(B)	对估计的效应值确信程度中等,估计值有可能接近真实值,但仍存在二者不相同的可能性,进一步研究有可能改变该估计效应值的可信度
低质量(C)	对估计的效应值确信程度有限,估计值与真实值可能不同。进一步研究极有可能改变该估计效应值的可信度
极低质量(D)	对估计的效应值几乎不能确信,估计值与真实值很可能完全不同。进一步研究有可能不确定该估计效应值的可信度

种族、社会经济状况、地理位置及研究者对 DILI 的诊断标准、病毒性肝炎的流行情况、研究设计和研究对象不同等因素有关。总体上看,亚洲国家较高,我国为 9.5%~10.6%^[6-8],印度为 3.8%~10.0%^[9],格鲁吉亚为 19%^[10];西方国家较低,美国<1%,英国为 4%,西班牙为 3.3%,土耳其为 3.2%^[2,11]。近年来西方国家部分地区及医院的非大样本研究结果显示,ATB-DILI 的发生率较前明显升高,可达 6%^[12]。

三、ATB-DILI 的相关危险因素

明确危险因素可以预防和早期发现 DILI。世界不同地区 ATB-DILI 的危险因素不同,但老年人、酗酒、肝炎病毒感染或合并其他急慢性肝病、营养不良和人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染等是其共同的危险因素^[4]。ATB-DILI 的危险因素可分为宿主因素、药物因素和环境因素。

(一)宿主因素

1. 遗传学因素^[13-23]:药物代谢酶、药物转运体、抗氧化反应和免疫反应在 DILI 的发生和发展过程中均起着重要作用,体内炎症-抗炎反应的失衡方向,决定肝细胞是发生损伤反应还是修复反应,参与这些代谢过程的相关基因的多态性与 DILI 易感性密切相关。许多抗结核药物代谢酶基因多态性与 DILI 有关,如 N-乙酰转移酶(N-acetyltransferase, NAT2)、细胞色素 P4502E1、谷胱甘肽 S-转移酶(glutathione S-transferase, GST)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、醌氧化还原酶、羧酸酯酶基因 1、尿苷葡萄糖醛酸转移酶、肿瘤坏死因子、诱导型一氧化氮合酶(inducible NOS synthase, iNOS)、信号转导和转录激活因子及人类白细胞抗原等。但由于地域、人种、抗结核治疗方案、研究设计及基因多态性分析方法等因素的不同,难以获得一致的结论。在汉族人中,ATB-DILI 与 NAT2 和 GSTM1 基因变异有较高的相关性,NAT2 慢乙酰化基因型和 GSTM1 基因变异者发生 DILI 的风险增高^[24-25]。

2. 非遗传性因素:(1)年龄:普遍认为,高龄是 ATB-DILI 的重要危险因素之一。我国的一项回顾性调查研究结果显示,2011 年 8 月至 2015 年 9 月我国东北地区的 4 272 例抗结核治疗患者中 DILI 的发生率为 9.5%,其中老年患者占 20.8%,可能与老年人营养不良、药物代谢功能减退及总体细胞色素 P 活性下降有关^[26]。(2)病毒性肝炎:乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒是我国慢性肝病最常见的病因,在抗结核治疗过程中,病毒性肝炎患者发生 DILI 的危险性是非病毒性肝炎患者的 3~5 倍^[27-30]。研究结果表明,结核病合并或不合并乙型肝炎病毒感染,两组患者 DILI 的发生模式相似,但抗结核治疗前未给予抗病毒治疗的乙型肝炎病毒患者更容易发生严重的 DILI,肝功能衰竭甚至死亡^[31]。(3)合并其他急慢性肝病:与合并肝炎类似,当患者合并酒精性肝病或脂肪肝等基础肝病时,ATB-DILI 的风险也相应增高^[32]。(4)HIV 感染:HIV 感染者极易合并结核病且抗结核治疗后转氨酶升高的发生率为 4%~27%,黄疸的发生率为 0%~7%;抗逆转录病毒治疗(anti-retroviral therapy, ART)药物本身造成的肝损伤是影响患者发病和死亡的重要因素。DILI 发生率升高与 ART 药物以及抗结核药物的使用有关^[33]。HIV 感染后体质下降和免疫功能异常可能是导致 DILI 发生率高的主要原因^[34]。(5)营养不良:营养不良或低蛋白血症是 ATB-DILI 的独立危险因素^[35-37]。(6)严重结核病患者:严重、病程长的结核病患者也是发生 ATB-DILI 的危险因素之一,可能与长病程及结核病情严重患者的营养不良、低蛋白血症及免疫功能异常等有关^[38]。

(二)药物因素

在抗结核药物中,异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸、利福布汀和利福喷丁等发生 DILI 的频率较高,氟喹诺酮类药物、乙胺丁醇、氯法齐明、贝达喹啉、德拉马尼、克拉霉素、亚胺培南-西司他丁、美罗培南和阿莫西林/克拉维酸钾等发生 DILI 的频率较低,氨基糖苷类、卷曲霉素、

环丝氨酸和利奈唑胺等发生频率极低^[4,39-43]。药物相互作用是临床上 DILI 风险增加不容忽视的因素,抗结核药物与唑类抗真菌药、甲氨蝶呤、抗疟药、氟烷或对乙酰氨基酚等药物同时应用时,DILI 的发生率将增加^[44]。另外,抗结核药物与其他对肝脏有损伤的药物合并使用时,DILI 的发生率也增加。膳食补充剂和中草药的固有成分及其代谢产物均可诱发 DILI,因此抗结核治疗时应避免盲目应用^[45]。

(三)其他因素

过量饮酒可能增加 ATB-DILI 的风险,饮酒量越大,发生 DILI 的风险越高,其发生频率可增高 2~4 倍^[46-48]。

四、ATB-DILI 的发生机制

ATB-DILI 的确切发生机制尚不清楚,总体来看,其机制与其他 DILI 无明显差别,主要与药物代谢异常、线粒体损伤、免疫功能损伤及遗传因素有关^[4,49],通常可概括为药物的直接肝毒性和特异质性肝毒性作用:(1)直接毒性作用:往往呈剂量依赖性,通常可预测,也称固有型 DILI,指摄入人体内的药物和(或)其代谢产物对肝脏产生的直接损伤,可进一步引起免疫和炎症应答等其他肝损伤机制^[4,50-52]。(2)特异质性肝毒性作用:无剂量依赖性,不可预见,也称特异质型 DILI,是 DILI 发生的主要机制,属于超敏反应,一般均有长短不一的潜伏期,再次用药后潜伏期缩短至数日甚至更短^[4,53-58]。药物及其活性代谢产物诱导的肝细胞线粒体受损和氧化应激可通过多种分子机制引起,活化多种死亡信号通路,促进细胞凋亡、坏死和自噬性死亡的发生,最终导致肝细胞损伤和死亡。首先,细胞损伤和死亡所产生的危险信号可活化抗原递呈细胞,诱导适应性免疫攻击;其次,许多药物代谢产物可能作为半抗原与宿主蛋白结合形成新抗原。若适应性免疫应答针对新抗原中的宿主蛋白时将导致自身免疫应答;若针对新抗原中药物代谢产物时将导致抗药物免疫应答。此外,适应性免疫应答不仅可以介导 DILI,还可能引起肝外免疫损伤,产生发热和皮疹等全身性表现。需要指出,药物在启动肝损伤的同时也将激发恢复性组织修复(restorative tissue repair, RTR)^[59-60]。肝损伤启动后,若 RTR 缺乏则损伤迅速进展,若 RTR 及时而充分则能限制和逆转肝损伤,因此,RTR 是肝损伤进展或消退的内在决定性因素。

异烟肼导致肝毒性的发生机制尚未阐明,其代

谢的主要途径是 NAT2 参与的乙酰化反应。异烟肼代谢中通过直接和间接途径产生肼,肼在动物模型中是被公认的肝毒性物质,可以直接与肝细胞发生过氧化反应引起肝毒性。目前认为异烟肼可能有两种肝毒性机制,多数学者接受异烟肼及其代谢产物的直接肝毒性与肝损伤明显相关的观点,也有学者认为机体对药物及其代谢产物发生了过敏反应,但尚缺乏直接的证据^[61-64]。

利福平导致肝损伤的发生机制还不明确,其主要代谢途径为经去乙酰化反应变为去乙酰基利福平。利福平有过敏反应的可能性,但只占全部病例的 1%~3%。利福平为细胞色素 P450 的诱导剂,可增加自身和其他药物的代谢,当利福平与异烟肼合用时(特别是慢乙酰化者),可诱导异烟肼水解酶的活性,增加肼产物;利福平可以诱导微粒体中酶的产生,理论上可以增加毒性代谢产物的生成。尽管如此,异烟肼和利福平合用导致的肝毒性是叠加作用还是协同作用仍不明确^[62-64]。

有关吡嗪酰胺单药治疗导致肝毒性发生率的数据非常有限,通过微粒体脱氨酶和黄嘌呤氧化酶途径代谢导致肝毒性,其引起的 DILI 缺少高敏感性的依据和症状,不支持过敏表现;DILI 可能为药物的直接毒性作用,因为延长治疗时间和增加剂量可以增加肝毒性发生的危险性^[65-66]。

需要注意的是,抗结核治疗往往需要多药联合,患者的肝毒性发生率比接受单药治疗时明显增加,但目前很难精确评估是某一种单药的毒性,抑或是不同药物毒性反应的叠加或是协同作用。

五、ATB-DILI 的病理表现

DILI 损伤的靶细胞主要是肝细胞、胆管上皮细胞及肝窦和肝内静脉系统的血管内皮细胞,损伤模式复杂多样,与基础肝病的组织学改变也有许多重叠,故其病理变化几乎涵盖了肝脏病理改变的全部范畴^[4,67]。Popper 等^[68]曾提出 DILI 最常见的类型是急性病毒性肝炎样损伤,约占 39%;肝炎伴胆汁淤积样损伤约占 32%。而 Kleiner^[69]对 249 例 DILI 病例的研究发现,DILI 主要的病理损伤类型包括急性或慢性肝炎、急性或慢性胆汁淤积以及胆汁淤积性肝炎,约占 83%。另外,急性或慢性肝炎在损伤程度较轻时不易区分,也可能造成的结果不同^[69-71]。

病理学检查应结合患者临床表现和用药史对组织学改变进行评估,同时描述肝损伤的类型和程度,这对于明确诊断至关重要。组织病理学损伤类

型有助于判定相关药物的诊断方向,如利福平常表现为急性肝炎、带状坏死及胆汁淤积性肝炎;异烟肼为急性或慢性肝炎或暴发性肝炎;吡嗪酰胺为急性或慢性肝炎或肝细胞坏死等^[69-70]。

六、ATB-DILI的临床分型

可根据患者的病程、受损靶细胞类型、发病机制对 ATB-DILI 进行不同的临床分型,对 DILI 的正确处理和预后判断有重要意义。

1. 急性和慢性^[4,72-75]:根据病程可将 DILI 分为急性和慢性。急性 DILI 是指由药物本身或其代谢产物引起的肝脏损害,病程在 6 个月以内。慢性 DILI 是指 DILI 发生 6 个月后,血清 ALT、AST、ALP 及总胆红素仍持续异常,或存在门静脉高压或慢性肝损伤的影像学和组织学证据。临床上 ATB-DILI 绝大多数为急性,其中 6%~20% 可发展为慢性,胆汁淤积型 DILI 易进展为慢性。

2. 肝细胞损伤型、胆汁淤积型、肝血管损伤型和混合型^[4,72-74,76-79]:根据受损靶细胞类型分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型、肝血管损伤和混合型,ATB-DILI 常见于前 3 型。依据国际医学组织理事会(CIOMS)修订的基于 ALT、ALP 和 R 值 $[R \text{ 值} = (\text{ALT 实测值}/\text{ALT ULN})/(\text{ALP 实测值}/\text{ALP ULN})]$ 变化的特点分为 3 种类型:(1)肝细胞损伤型:ALT ≥ 3 倍 ULN,且 R ≥ 5 ,该类型最多见,且发生肝衰竭的概率最高;主要表现为 ALT 显著升高,通常先于总胆红素和 ALP 升高,临床表现不典型,可伴有过敏症状;合并胆红素升高者则预后不佳(病死率超过 10%)或需要肝移植。(2)胆汁淤积型:ALP ≥ 2 倍 ULN,且 R ≤ 2 ,血清 ALP 水平升高,且先于 ALT 升高,或 ALP 升高幅度较 ALT 升高更明显。(3)肝血管损伤型 DILI 相对少见,发病机制尚不清楚,靶细胞可为肝窦、肝小静脉和肝静脉主干及门静脉等的内皮细胞,临床类型包括肝窦阻塞综合征、肝小静脉闭塞病、紫癜性肝病、巴德-基亚里综合征、可引起特发性门静脉高压症的肝汇管区硬化和门静脉栓塞、肝脏结节性再生性增生等^[71]。(4)混合型:ALT ≥ 3 倍 ULN,ALP ≥ 2 倍 ULN,且 2<R ≤ 5 。若 ALT 和 ALP 达不到上述标准,则称为“肝脏生物化学检查异常”。主要表现为血清 ALT 和 ALP 水平同时升高,但应在同一天或不超过 48 h 内同时检测 ALT 和 ALP 值,在病程中的不同时间计算 R 值,有助于准确地判断 DILI 的临床类型及其预后,有利于针对性的调整治疗。如果血清转氨酶升高(>3 倍 ULN)同时伴有黄疸(血清胆红素>2 倍 ULN),则预后较

差^[79-81],在这种情况下,病死率高达 14%^[82]。

3. 固有型和特异质型^[72-73]:根据发病机制可将 DILI 分为固有型和特异质型,抗结核药物中的异烟肼、利福平及吡嗪酰胺所致 DILI 多为前者。固有型 DILI 具有可预测性,与药物剂量密切相关,个体差异不显著。特异质型具有不可预测性,与药物剂量常不相关,个体差异显著。特异质型又可分为免疫特异质型和遗传特异质型。免疫特异质型 DILI 有两种表现:一种是超敏性,起病快,临床表现为发热、皮疹、嗜酸粒细胞增多等,再次用药可快速导致肝损伤;另一种是药物诱发的自身免疫性损伤,发生缓慢,体内可能出现多种自身抗体,可表现为自身免疫性肝炎或类似原发性胆汁性胆管炎和原发性硬化性胆管炎等自身免疫性肝病,多无发热、皮疹、嗜酸粒细胞增多等表现。遗传特异质型 DILI 通常无免疫反应特征,起病缓慢(最晚可达 1 年左右),再次用药未必快速导致肝损伤。

七、ATB-DILI的临床表现

ATB-DILI 的临床表现各异且无特异性,可表现为无症状性肝酶增高,也可出现肝炎样表现甚至肝衰竭,多发生在用药后 1 周至 3 个月内,高峰期出现在 1~2 周或 2 个月左右,临床上几种表现可同时存在且呈动态变化。

1. 肝适应性反应^[4,79,83-85]:患者在接触某些抗结核药物后触发了肝适应性应答反应,部分抗氧化、抗炎、抗凋亡的调控基因或细胞通路被激活,肝细胞增殖并出现保护性适应反应,出现无临床症状的一过性转氨酶升高,肝脏生化指标轻度异常,ALT 为 2~3 倍 ULN,此后可自行完全恢复,转氨酶降至正常水平的时间在 30 d 内。

2. 急性肝炎或肝细胞损伤^[4,79,81-82]:患者的肝细胞损伤进一步加重,并出现急性肝炎的临床表现,轻者表现为上腹部不适、恶心和厌食等消化道症状,重者除消化道症状(如腹胀、肝区疼痛、食欲不振和呕吐)外还伴有全身症状,如发热、乏力等,如有胆红素增高,则表现为皮肤、巩膜黄染或尿色加深等,可出现肝区压痛、肝脏增大等体征。实验室检查符合肝细胞损伤型改变。

3. 急性胆汁淤积^[4,79,86-87]:轻者表现为腹胀、食欲不振和恶心等症状,重者的临床表现和实验室检查与肝内胆汁淤积及肝外胆道阻塞的表现相似,主要有发热、黄疸、上腹部疼痛、皮肤瘙痒、尿色深黄,甚至出现脂肪泻,可出现右上腹压痛及肝脾肿大等体征。实验室检查表现符合胆汁淤积型改变。

4. 超敏反应性肝损伤^[4,79,88-89]:部分抗结核药物可引发机体的超敏反应,继而出现肝损伤,患者除有肝损伤的临床表现外,还可出现发热、乏力、肌肉疼痛、皮疹、浅表淋巴结肿大、肝脾肿大、关节炎和心肌炎等过敏症状,一般起病急,严重者可合并溶血性贫血、剥脱性皮炎和急性肾功能衰竭等,实验室检查通常可发现嗜酸粒细胞增多,并可检测到抗药物抗体。部分病例有可能引起自身免疫性肝病,抗核抗体和抗中性粒细胞胞质抗体阳性。

5. 急性肝功能衰竭(acute liver failure, ALF)和亚急性肝功能衰竭(subacute liver failure, SALF)^[4,79,81-82]:病情进展迅速,且与使用抗结核药物的数量和剂量无关,尤其是用药前已有肝损伤或过敏者,再次用药时易出现肝功能衰竭,因多器官受累,病死率较高。主要表现为:(1)黄疸:皮肤和巩膜深度黄染,尿色呈浓茶样,血清总胆红素升高,并进行性加重。(2)出血:凝血功能障碍,可出现黏膜、皮下和消化道出血,重者可合并颅内出血和弥漫性血管内凝血,实验室检查发现凝血酶原时间延长,凝血酶原活动度(prothrombin activity, PTA)≤40%,或凝血酶原时间国际标准化比率(international normalized ratio, INR)≥1.5时判断为肝衰竭,PTA和INR的动态变化可作为监测肝衰竭程度的指标;(3)腹腔积液:患者的白蛋白持续下降,出现低蛋白血症,继而出现腹腔积液;(4)肝性脑病:早期表现为性格改变,如情绪激动、谵妄和嗜睡等,以后可出现扑翼样震颤、阵发性抽搐,继而进入昏迷,神经系统检查可发现病理反射阳性;(5)肝肾综合征:患者的血清肌酐水平持续升高,出现少尿或无尿。

6. 慢性肝损伤^[79,90]:临床上可表现为慢性肝炎、肝纤维化、代偿期和失代偿期肝硬化、AIH样DILI和慢性肝内胆汁淤积等。少数患者还可出现肝窦阻塞综合征或肝小静脉闭塞病及肝脏肿瘤等。

八、ATB-DILI 的诊断

(一)诊断依据^[4,79,91-94]

由于目前仍缺乏特异性的生物学诊断标志物,潜伏期个体差异显著,临床表现与用药的关系常不明确,所以DILI的确诊十分困难。ATB-DILI的诊断主要是排除性诊断,怀疑发生DILI时,排除其他引起肝脏损伤的因素,然后进行用药因果关系的评估,其临床分析思路如下。

1. 了解所使用的抗结核药物、既往用药肝损伤史、药物过敏史、抗结核药物相关危险因素(高龄、

酗酒、营养不良)等,还需全面细致地追溯可疑药物应用史。

2. 掌握肝脏血清学指标改变的时序特征:通常DILI出现的高峰期为用药2周至2个月,停药后反映肝损伤的生化指标恢复较快;再次服用该药后上述生化指标又明显异常(称为再用药反应阳性),这是评价与DILI相关性的诊断依据,但应注意的是,再用可疑肝毒性药物是有害的,应谨慎。

3. 了解有无基础肝脏疾病:应了解患者既往有无肝脏或胆道疾病史及嗜酒史。通过多种检查手段,了解肝炎病毒(包括各型肝炎病毒)感染、巨细胞病毒和EB病毒感染、自身免疫性疾病、遗传或代谢性疾病、职业或环境化学物质暴露史等,这些基础疾病可导致不同程度肝损伤,也可能增加ATB-DILI的发生率或加重肝损伤,而叠加的DILI易被误认为是原有肝病的发作或加重。也需注意可能因基础肝病而忽视了ATB-DILI的发生,有时甚至难以区分。

4. 辅助检查指标:(1)肝脏生化指标检查:血清ALT、ALP、谷氨酰转氨酶和总胆红素等改变是目前判断是否有肝损伤和诊断DILI的主要实验室指标。与AST相比,ALT升高对诊断肝损伤更具特异性,因此是诊断DILI的主要指标;ALP和总胆红素是诊断胆汁淤积的指标,也是肝功能损害的重要指标; γ -谷氨酰转氨酶在急性DILI时轻度增高,如其长期增高不降则有慢性化的可能;血清总胆红素升高、白蛋白水平持续下降和凝血酶原时间延长,表明肝脏储备功能减退,提示肝功能损伤较严重,预后欠佳。PTA≤40%和(或)INR≥1.5时肝衰竭诊断成立。(2)影像学检查:包括超声检查和放射学检查,以除外肝脏肿瘤、肝硬化、脂肪肝和胆道结石等疾病。如果有胆汁淤积的证据,需要影像学检查以排除胆道梗阻。(3)病毒学检查:包括各型病毒性肝炎的血清标志物,或病毒基因检测等。(4)自身抗体:自身抗体阳性不仅表示自身免疫功能异常,还能提示自身免疫性肝病。(5)其他实验室检查:嗜酸粒细胞增高是诊断超敏反应性DILI的辅助指标,淋巴细胞刺激试验可以判定是否为药物过敏反应相关性肝损伤。

5. 肝脏活检^[79,95]:肝脏活检是诊断肝损伤的金标准,以明确评估药物对肝脏的损害类型(纤维化、脂肪变性、坏死、肉芽肿、脂褐素和胆汁淤积),经临床和实验室检查仍不能确诊DILI或需进行鉴别诊断时,肝脏活检病理组织学检查有助于进一步明确

诊断并评估肝脏损伤的程度。下列情况应考虑肝组织活检:(1)经临床和实验室检查不能确诊 DILI 时;(2)停用可疑药物后,肝脏生化指标仍持续上升或出现肝功能恶化的迹象;(3)停用可疑药物 1~3 个月,肝脏生化指标未降至峰值的 50% 或更低;(4)怀疑慢性 DILI 或不能除外 AIH 时。

(二) 诊断标准

1. 确诊病例^[2,4,79]:(1)有使用可能引起肝损伤的抗结核药物史,且发生时间与 DILI 发病规律一致,多数肝损伤发生在抗结核药物使用后 5 d 至 2 个月,有特异质反应者可在 5 d 内发生。(2)临床过程:停药后异常肝脏生化指标迅速恢复提示 DILI 的发生:肝细胞损伤型患者血清 ALT 峰值水平在 8 d 内下降 >50% 为高度提示,在 30 d 内下降 ≥50% 为重要提示;胆汁淤积型患者血清 ALP 或总胆红素峰值水平在 180 d 内下降 ≥50% 为重要提示。(3)必须排除其他病因或疾病所致的肝损伤。(4)再次用药反应阳性:再次用药后出现肝功能损伤。符合上述诊断标准中第(1)、(2)和(3)项,或前 3 项中有 2 项符合,加上第(4)项,均可确诊为 ATB-DILI。

2. 疑似病例^[2,4,79]:(1)用药与肝损伤之间存在合理的时序关系,但同时存在可能导致肝损伤的其他病因或疾病状态;(2)用药与发生肝损伤的时序关系未达到相关性评价的提示水平,但也缺少导致肝损伤的其他病因或疾病的临床证据。对于疑似病例,建议采用 1993 年修订的国际共识中的 Roussel Uclaf Causality 评分表(RUCAM)进行量化评估^[96]:>8 分为极可能(highly probable),6~8 分为很可能(probable),3~5 分为可能(possible),1~2 分为不太可能(unlikely),≤0 分为可排除(excluded)。应注意排除 IgG4 胆管炎,在我国还应特别注意排除急性戊型肝炎,因此本项计分标准尚待今后完善(表 3)。

(三) DILI 的严重程度分级

目前国际上通常将急性 DILI 的严重程度分为 1~5 级,美国 DILIN 前瞻性研究对其进一步数据化^[97]。结合我国 2015 年“药物性肝损伤诊治指南”^[79],本指南将抗结核药物所致 DILI 分级如下。

0 级(无肝损伤):患者对暴露药物可耐受,无肝毒性反应。

1 级(轻度肝损伤):血清 ALT 和(或)ALP 呈可恢复性升高,总胆红素 <2.5 倍 ULN(42.8 μmol/L),且 INR <1.5。多数患者可适应。可有或无乏力、虚弱、恶心、厌食、右上腹痛、黄疸、瘙痒、皮疹或体重

减轻等症状。

2 级(中度肝损伤):血清 ALT 和(或)ALP 升高,总胆红素 ≥2.5 倍 ULN,或虽无总胆红素升高但 INR >1.5。上述症状可有加重。

3 级(重度肝损伤):血清 ALT 和(或)ALP 升高,总胆红素 ≥5 倍 ULN(50 mg/L 或 85.5 μmol/L),伴或不伴 INR >1.5。患者症状进一步加重,需要住院治疗,或住院时间延长。

4 级(ALF):血清 ALT 和(或)ALP 水平升高,总胆红素 ≥10 倍 ULN(171 μmol/L)或每日升高 ≥10 mg/L 或 17.1 μmol/L,INR ≥2.0 或 PTA <40%,可同时出现腹水、肝性脑病或与 DILI 相关的其他器官功能衰竭。

5 级(致命):因 DILI 死亡,或需接受肝移植才能存活。

(四) ATB-DILI 的规范诊断格式

完整的 ATB-DILI 诊断应包括诊断命名、临床类型、病程、RUCAM 评分结果及严重程度分级。诊断举例:药物性肝损伤,肝细胞损伤型,急性, RUCAM 9 分(极可能),严重程度为 3 级。

(五) 鉴别诊断

ATB-DILI 需与各型病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝病、酒精性肝病、自身免疫性肝病、原发性胆汁性胆管炎、肝豆状核变性、α1-抗胰蛋白酶缺乏症、血色病、肺结核等各类肝胆疾病相鉴别^[4]。若并存则需排除原有肝病的发作和加重导致的肝功能异常或肝损伤加重,抑或两者合并存在等。此外,还应排除感染、中毒、心功能不全、低血压或休克、血管闭塞以及肺功能不全等引起的全身组织器官缺氧性损伤等情况。

推荐意见:

1. ATB-DILI 临床诊断应结合用药史、临床特征和肝脏生物化学指标动态改变的特点、药物再刺激反应、其他肝损伤病因的排除等进行综合分析。肝脏活检组织学检查有助于诊断和鉴别诊断(1B)。

2. 根据肝损伤的发生时间、临床过程、再次用药反应以及有无其他原因等确定诊断。推荐 RUCAM 因果关系评分量表作为 ATB-DILI 临床诊断的应用量表(1B)。

3. 完整的 ATB-DILI 临床诊断应包括诊断命名、临床类型、病程、RUCAM 评分结果及严重程度分级(1B)。

4. 有基础肝病背景或存在多种肝损伤病因的患者,在诊断 ATB-DILI 时应慎重,需排除原有肝病

表3 RUCAM因果关系评分量表

药物:_____初始 ALT:_____初始 ALP:_____R 值=(ALT/ULN)/(ALP/ULN)=_____					
肝损伤类型:肝细胞型(R≥5.0),胆汁淤积型(R≤2.0),混合型(2.0<R<5.0)					
	肝细胞性		胆汁淤积或混合型		评分
服药至发病时间					
不相关	反应前已开始服药或停药后超过 15 d		反应前已开始服药或停药后超过 30 d		无相关性
未知	无法计算服药至发病时间				无法评价
	初次治疗	再次用药	初次治疗	再次用药	计分
从用药开始					
提示	5~90 d	1~15 d	5~90 d	1~90 d	+2
可疑	<5 d 或 >90 d	>15 d	<5 d 或 >90 d	>90 d	+1
从停药开始					
可疑	≤15 d	≤15 d	≤30 d	≤30 d	+1
病程	ALT 峰值与 ULN 之间的变化		ALP(或总胆红素)峰值与 ULN 之间的变化		
停药后					
高度提示	8 d 内降低>50%		不适用		+3
提示	30 d 内降低≥50%		180 d 内降低≥50%		+2
可疑	在 30 d 后不适用		180 d 内降低<50%		+1
无结论	没有相关资料或在 30 d 后下降≥50%		不变、上升或没有资料		0
与药物作用相反	30 d 后下降>50%或再升高		不适用		-2
若继续用药					
无结论	所有情况		所有情况		0
危险因素	酒精		酒精或怀孕		
有					+1
无					0
年龄≥55 岁					+1
年龄<55 岁					0
伴随用药					
伴随用药,或无资料,或伴随用药至发病时间不相合					0
伴随用药至发病时间相符合					-1
伴随用药已知有肝毒性且至发病时间提示或相合					-2
伴随用药的肝损伤证据明确(再刺激反应呈阳性,或与肝损伤明确相关并有典型的警示标志)					-3
除外其他原因					
(1)急性甲型肝炎(抗 HAV-IgM+)或 HBV 感染[HBsAg 和(或)抗 HBc-IgM+]或 HCV 感染[抗-HCV 和(或)HCV RNA+,伴有相应的临床病史]			所有原因,包括(1)和(2)完全排除		+2
胆道梗阻(影像检查证实)			(1)中所有原因排除		+1
酒精中毒(过量饮酒史且 AST/ALT≥2)					0
近期有急性低血压、休克或者肝脏缺血史(发作 2 周以内)			(1)中 4~5 个原因排除		
(2)合并自身免疫性肝炎、脓毒症、慢性乙型或丙型肝炎、原发性胆汁性胆管炎(PBC)*或原发性硬化性胆管炎(PSC)等基础疾病;或 临床和(或)实验室提示 CMV、EBV 或 HSV 感染			(1)中少于 4 个原因被排除 非药物因素高度可能性		-2 -3
药物既往肝损伤的信息					
肝损伤反应已在说明书中已注明					+2
肝损伤反应未在说明书中注明,但曾有报道					+1
无相关报告					0
再用药反应					
阳性	再次单用该药 ALT 升高≥2 倍 ULN		再次单用该药 ALP(或总胆红素)升高≥2 倍 ULN		+3
可疑	再次联用该药 ALT 升高≥2 倍 ULN		再用联用该药 ALP(或总胆红素)升高≥2 倍 ULN		+1
阴性	再次单用该药 ALT 升高,但低于 ULN		再次单用该药 ALP(或总胆红素)升高,但低于 ULN		-2
未做或不可判断	其他情况		其他情况		0

注:ALP:碱性磷酸酶;ALT:丙氨酸氨基转移酶;HAV:甲型肝炎病毒;HBV:乙型肝炎病毒;HCV:丙型肝炎病毒;CMV:巨细胞病毒;EBV:EB 病毒;HSV:单纯疱疹病毒;ULN:正常值上限

的发作和加重,仔细甄别肝损伤的最可能原因,以便正确治疗(1B)。

九、ATB-DILI 的预防^[4, 79]

ATB-DILI 是影响抗结核治疗效果的重要因素之一,有效的预防可减少 DILI 的发生。

1. 抗结核治疗前应详细询问既往用药史及有无酗酒史和肝病史等,同时应进行较全面的检查,包括肝脏生化指标、肝炎病毒血清免疫标志物检查等,必要时进行肝脏、胆囊影像学检查等。

2. 有高危因素的患者需谨慎选用抗结核药物,尽量少用或慎用肝损伤发生频率较高的抗结核药物^[98]。治疗结核病并发肝脏基础疾病时仍要遵循结核病基础化疗原则,但需强调在治疗前评估患者的肝脏功能,应避免选择可致肝损伤的多个药物联合应用,降低重度 DILI 的发生风险^[4, 99-100]。

3. 在抗结核治疗中严密监测肝脏生化指标的变化:(1)有高危因素:前 2 个月每 1~2 周监测肝功能 1 次,此后若肝功能正常可每月监测 1~2 次;(2)无高危因素:每月监测肝功能 1 次,出现肝损害可疑症状时应及时监测肝功能。发生 ATB-DILI 后,根据肝功能损伤程度每周监测肝功能相关指标 1~2 次。

4. 应尽可能避免同时并用其他损害肝脏的药物,如唑类抗真菌药、甲氨蝶呤、抗痉挛药、氟烷或对乙酰氨基酚等。在抗结核药物使用期间应避免饮酒。MTB/HIV 双重感染患者 DILI 的发生率高于单纯结核病患者,若无法耐受标准抗结核治疗方案,需要适当调整抗结核治疗方案^[101-102]。

5. 对合并慢性乙型病毒性肝炎的患者,如具有抗病毒治疗指征,则应尽快采用核苷类药物抗病毒治疗,同时或稍后进行抗结核治疗;对合并丙型病毒性肝炎的患者,可根据其肝功能状况、HCV RNA 定量水平和结核病病情,决定抗病毒和抗结核治疗的时序。

6. 推荐根据 NAT2 的基因多态性指导异烟肼的剂量^[103-105],慢代谢者减少剂量,中间代谢者和正常代谢者用常规剂量^[106]。

7. 建议对有高危因素的患者给予预防性保肝治疗^[4]。研究结果显示,预防性保肝治疗有一定的作用^[107],但对于无高危因素的患者常规给予预防性保肝治疗是否能减少 ATB-DILI 的发生,目前尚缺乏充足的证据^[4, 107-108]。

十、ATB-DILI 的处理^[4, 79]

抗结核治疗过程中一旦出现肝功能损伤,正确

的处理既能及时纠正肝功能异常、逆转肝功能损伤,也能及时调整抗结核方案,保证患者抗结核治疗的顺利完成,有助于提高抗结核治疗的完成率和治愈率,防止耐药结核病的发生。

(一) ATB-DILI 的处理原则^[4]

首要措施是及时停用导致肝损伤的可疑药物,为保障抗结核治疗的效果,对固有型 DILI 可酌情减少药物剂量^[79]。

1. 治疗前应综合评估患者的结核病病情、肝损伤程度、相关危险因素及全身状况等。

2. ALT<3 倍 ULN,无明显症状及黄疸者,可在密切观察下保肝治疗,并酌情停用肝损伤发生频率高的抗结核药物。

3. ALT≥3 倍 ULN,或总胆红素≥2 倍 ULN,应停用肝损伤相关的抗结核药物,保肝治疗,密切观察。

4. ALT≥5 倍 ULN,或 ALT≥3 倍 ULN 伴有黄疸、恶心、呕吐、乏力等症状,或总胆红素≥3 倍 ULN,应立即停用所有与肝损伤相关的抗结核药物,监测 PTA 变化,积极保肝治疗,严重肝损伤患者应采取综合治疗措施,有肝功能衰竭表现时应积极采取抢救措施。

(二) ATB-DILI 的治疗

1. 一般处理:包括休息、营养支持^[4, 109]、维持水和电解质及热量平衡等。

2. 保肝治疗:主要保肝药物有^[4, 110]:(1)甘草酸制剂:包括甘草酸单胺和甘草酸二铵,该类药物具有较强的抗炎、保护肝细胞膜及改善肝功能的作用,可明显减轻氨基半乳糖对肝脏的损伤,改善免疫性因子对肝脏的慢性损伤;我国国家食品药品监督管理局最近批准增加急性 DILI 为异甘草酸镁的治疗适应证,可用于治疗 ALT 明显升高的急性肝细胞型或混合型 DILI^[111-112];(2)还原型谷胱甘肽:还原型谷胱甘肽主要在肝脏合成,广泛分布于各组织器官,可与体内过氧化物和自由基结合,具有对抗氧化剂破坏巯基及脏器、保护细胞中含巯基的蛋白和酶的作用;(3)双环醇:可通过抑制炎症因子表达和抗氧化作用,保护细胞膜、改善线粒体和减少细胞凋亡,促进蛋白质合成,具有抗炎、抗氧化、保护肝细胞膜及细胞器等作用,临床上可用于肝细胞损伤型和混合型药物性肝损伤^[79, 113];(4)水飞蓟素制剂:具有抗脂质过氧化、清除自由基、维持细胞膜稳定性和促进肝细胞再生等作用;(5)硫普罗宁:该药为含活性巯基的甘氨酸衍生物,是新型代谢改善解毒剂,具有较强的防治四氯化碳、乙醇及氨基半乳

糖所致急性肝损伤,抑制过氧化物产生,保护肝线粒体结构并改善其功能的作用;(6)必需磷脂:该药为复方制剂,主要成分为必需磷脂(天然胆碱磷酸二甘油酯、亚麻酸、亚油酸和油酸)、维生素 B₁、维生素 B₂、维生素 B₆、维生素 B₁₂ 和烟酰胺等,具有促进肝细胞膜再生、降低脂肪浸润、协调磷脂和细胞膜的功能;(7)葡醛内酯:具有保护肝脏及解毒作用,与含有羟基或羧基的毒物结合,形成低毒或无毒化合物由尿排出。

3.降低胆红素:主要的利胆类药物有:(1)腺苷蛋氨酸:具有调节肝脏细胞膜流动性、促进解毒过程中硫化产物合成的作用^[114];(2)熊去氧胆酸:具有稳定细胞膜、免疫抑制和保护线粒体的作用,同时有明显的利胆作用,增加胆汁引流^[115];(3)茵三硫:具有促进胆汁、胆酸和胆色素分泌的作用,并可增强肝脏解毒功能^[4];(4)茵栀黄:具有清热、解毒利湿退黄的作用,可用于急性、迁延性、慢性肝炎^[116];(5)门冬氨酸钾镁:为体内草酸乙酰的前体,在三羧酸循环中起重要作用,对于急性、慢性肝炎伴有高胆红素者效果较好^[117]。

4.降酶治疗:对于血清转氨酶水平较高且有因转氨酶升高而出现乏力、食欲不振、恶心和呕吐等胃肠道症状者,可在保肝治疗的基础上适当和短期使用降酶药物。代表药物有联苯双酯,该药为五味子丙素的中间体,近期降低 ALT 的作用较为肯定,但远期疗效较差,停药后容易反跳,且有用药后出现黄疸及病情恶化的报道,应引起重视^[4]。

5.改善肝细胞能量代谢:腺苷三磷酸、辅酶 A、肌苷和维生素类等可通过改善肝细胞能量代谢,在一定程度上起到保护肝细胞的作用,也可以适当使用维生素 B 等。脂溶性维生素的剂量较大时可能加重肝脏负担,一般不建议使用^[4]。

6.糖皮质激素:糖皮质激素对 ATB-DILI 的疗效尚缺乏随机对照研究,应严格掌握适应证。用于超敏或自身免疫征象明显且停用肝损伤药物后生物化学指标改善不明显甚至继续恶化的患者,并应充分权衡治疗收益和可能的不良反应,以避免结核病病情加重^[4,79]。

7.重度肝损伤及肝衰竭的治疗:重症患者在上述治疗的基础上,可选用 N-乙酰半胱氨酸(NAC)。NAC 可清除多种自由基,临床越早应用效果越好,并可提高早期无肝移植患者的生存率^[118-121]。成人一般用法:50~150 mg·kg⁻¹·d⁻¹,至少 3 d。2011 年美国肝病学会 ALF 指南推荐 NAC 用于药物及毒蕈引

起的 ALF 的治疗^[122]。2014 年美国胃肠病学会的特异质型药物性肝损伤临床诊治指南推荐应用 NAC 治疗早期肝功能衰竭患者^[23]。因在儿童非对乙酰氨基酚引起的 ALF 随机对照治疗研究中结果不一致,故不建议 NAC 用于儿童非对乙酰氨基酚所致药物性 ALF 的治疗^[27]。促肝细胞生长素可刺激正常肝细胞 DNA 合成,促进肝细胞再生,可用于亚急性重型肝炎的辅助治疗。重症 DILI 患者可用人工肝或人工肾支持疗法。对 ALF、SALF 和失代偿性肝硬化等重症患者,可考虑肝移植^[23,79,123-124]。

(三)肝功能恢复中和恢复后的抗结核药物应用原则

肝功能恢复中和恢复后如何应用抗结核药物,国内外均无统一的规定和标准,对此国内专家组认为,应根据患者的肝损伤程度、有无肝损伤相关危险因素和结核病严重程度等进行综合判断,并提出以下几点建议^[4]。

1.对于仅表现为单纯 ALT 升高的肝损伤患者,待 ALT 降至<3 倍 ULN 时,可加用链霉素或阿米卡星、异烟肼和乙胺丁醇,每周复查肝功能,若肝功能进一步恢复则加用利福平或利福喷丁,待肝功能恢复正常后,视其基础肝脏情况等考虑是否加用吡嗪酰胺。

2.对于 ALT 升高伴有总胆红素升高或黄疸等症状的患者,待 ALT 降至<3 倍 ULN 及总胆红素<2 倍 ULN 时,可加用链霉素或阿米卡星、乙胺丁醇和氟喹诺酮类药物,若肝功能进一步恢复则加用异烟肼,待肝功能恢复正常后,视其结核病严重程度及基础肝脏情况等考虑是否加用利福喷丁或吡嗪酰胺。

3.对于肝损伤合并过敏反应(同时有发热、皮疹等)的患者,待机体过敏反应全部消退后再逐个试用抗结核药物,试药原则:可先试用未曾用过的药物,此后按照药物致敏可能性由小到大逐步试药。如考虑为利福平引起的超敏反应,不建议再次试用。

(四)ATB-DILI 的预后^[4,79]

急性 ATB-DILI 患者大多预后良好,停用抗结核药物后约 95% 患者可自行改善甚至痊愈;少数发展为慢性;极少数进展为 ALF 或 SALF。慢性 DILI 的预后总体上好于组织学类型相似的非药物性慢性肝损伤。胆汁淤积型 DILI 一般在停药 3 个月至 3 年恢复;少数患者病情迁延,最终可出现严重的胆管消失及胆汁淤积性肝硬化,预后不良。但急性重

症 DILI 患者预后较差,病死率可达 10%~50%。急性重症药物性肝损伤全国多中心调查数据提示,抗结核药物导致的急性重症 DILI,其病死率达 27.3%^[125];接受肝移植患者的 1 年生存率仅为 50%^[126]。年龄、性别、ALT 升高水平、HIV 或 HBV 感染并不影响 ATB-DILI 的预后,而抗结核治疗时间、肝性脑病和腹腔积液、血清胆红素水平、血清白蛋白水平、血肌酐水平、凝血酶原时间标准化比值及白细胞计数等均与 ATB-DILI 预后有关,伴有黄疸、肝性脑病和腹水的患者病死率较高^[127]。

推荐意见:

1. 有高危因素的患者需谨慎选用抗结核药物,尽量少用或慎用肝损伤发生频率较高的抗结核药物(1B)。

2. 建议对有高危因素的患者给予预防性保肝治疗,但对无高危因素的患者常规给予预防性保肝治疗是否能减少 ATB-DILI 的发生尚缺乏证据(2B)。

3. DILI 的首要治疗措施是及时停用导致肝损伤的可疑药物,对固有型 DILI 可减少药物剂量(1A)。

4. 对于抗结核药物所致 DILI,专家推荐:(1)仅 ALT<3 倍 ULN,无明显症状,密切观察下保肝治疗,酌情停用肝损伤发生频率高的抗结核药物;(2) ALT>3 倍 ULN,或总胆红素≥2 倍 ULN,停用有关抗结核药物,密切观察下保肝治疗;(3) ALT≥5 倍 ULN,或 ALT≥3 倍 ULN 伴有黄疸、恶心、呕吐、乏力等症状,或总胆红素≥3 倍 ULN,立即停用所有抗结核药物,积极保肝治疗(2B)。

5. 目前保肝药物主要有甘草酸制剂、还原型谷胱甘肽、双环醇、水飞蓟素、硫普罗宁;降低胆红素的药物主要有熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸、茵三硫;降酶的药物主要有联苯双酯(2B)。

6. 糖皮质激素宜用于治疗免疫机制介导的 DILI,但需严格掌握适应证,充分权衡治疗获益和可能的风险,避免结核病病情加重(1B)。

7. 重度肝损伤及肝衰竭在上述治疗的基础上,可选用 N-乙酰半胱氨酸及促肝细胞生长素,必要时可用人工肝、人工肾支持疗法或肝移植(1A)。

8. 在肝功能恢复中(后)应根据患者的肝损伤程度、有无肝损伤相关危险因素和结核病严重程度等进行综合判断,合理添加抗结核药物(2B)。

专家组成员(排名不分先后):李亮、唐神结、杜建、陈效友、高微微、高孟秋、车南颖、陆宇、刘宇红、丁卫民、段鸿飞(首都医科大学附属北京胸科医院 北京市结核病胸部肿瘤研究所);顾瑾、范琳、郝晓晖、姚岚、刘一典(同济大学附属上

海市肺科医院);谭守勇(广州市胸科医院);吴琦、梅早仙(天津市海河医院);卢水华、宋言峥(上海市公共卫生临床中心);徐金田(杭州师范大学附属医院);吴妹英、王霞芳、唐佩军(苏州市第五人民医院)、郭述良(重庆医科大学附属第一医院);于景来(吉林省结核病医院);吴树才(河北省胸科医院);严晓峰、陈耀凯、杨松(重庆市公共卫生医疗救治中心);纪滨英、王莲芝、郭春辉(哈尔滨市胸科医院);陈南山、朱清静、周勇(武汉市金银潭医院);袁保东、杜鹃(武汉市肺科医院);陈晓红(福州肺科医院);申阿东(首都医科大学附属北京儿童医院);朱友生(安徽省铜陵市卫生健康委员会);金木兰(首都医科大学附属朝阳医院);郑玲(福建医科大学孟超肝胆医院);付亮(深圳市第三人民医院);常蕴青(太原市第四人民医院);陈禹(沈阳市胸科医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 唐神结,高文. 临床结核病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011:191-200.
- [2] 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.
- [3] 刘旭东,王炳元. 我国药物性肝损害 2003—2008 年文献调查分析[J]. 临床误诊误治, 2010, 23(5): 487-488. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2010.z1.004.
- [4] 中华医学会结核病学分会,《中华结核和呼吸杂志》编辑委员会. 抗结核药所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(10): 732-736. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.10.007.
- [5] Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ. 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.
- [6] Zhang T, Du J, Yin X, et al. Adverse Events in Treating Smear-Positive Tuberculosis Patients in China[J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 13(1): E86. DOI: 10.3390/ijerph13010086.
- [7] 吴玉华,武谦虎. 抗结核药致肝损害 1949 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.
- [8] 戈启萍,王庆枫,段鸿飞,等. 含丙硫异烟胺和对氨基水杨酸治疗方案发生药物性肝损伤 129 例临床分析[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(10): 737-740. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.10.008.
- [9] Gaude GS, Chaudhury A, Hattiholi J. Drug-induced hepatitis and the risk factors for liver injury in pulmonary tuberculosis patients[J]. J Family Med Prim Care, 2015, 4(2):238-243. DOI: 10.4103/2249-4863.154661.
- [10] Lomtadze N, Kupreishvili L, Salakaia A, et al. Hepatitis C Virus Co-Infection Increases the Risk of Anti-Tuberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity among Patients with Pulmonary Tuberculosis[J]. PLoS One, 2013, 8(12):e83892. DOI:10.1371/journal.pone.0083892. eCollection 2013.
- [11] Kayaalp C, Ersan V, Yilmaz S. Acute liver failure in Turkey: a systematic review[J]. Turk J Gastroenterol, 2014, 25(1): 35. DOI:10.5152/tjg.2014.4231.

- [12] Cusack RP, Chawke L, O'Brien DJ, et al. Predictors of hepatotoxicity among patients treated with antituberculous medication[J]. QJM, 2017, 110(4): 219-225. DOI: 10.1093/qjmed/hcw160.
- [13] 沈婷婷, 张琴, 张文宏. 中国汉族结核病患者 N-乙酰基转移酶 2 基因型与药物性肝损伤以及抗结核疗效的关系[J]. 中华传染病杂志, 2015, 33(6): 327-330. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2015.06.003.
- [14] 贺蕾, 高丽, 史哲, 等. CYP1A1 和 GSTP1 基因多态性与抗结核药物性肝损伤的关系[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(4): 243-246. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2015.04.001.
- [15] 孙勤, 王鹏, 沙巍, 等. NOS2 基因多态性与抗结核药物所致肝损伤易感性的相关性研究[J]. 中华传染病杂志, 2018, 36(1): 12-17. DOI: 10.3760/cma.j.issn. 1000-6680.2018.01.005.
- [16] Kim SH, Kim SH, Lee JH, et al. Superoxide Dismutase Gene (SOD1, SOD2, and SOD3) Polymorphisms and Antituberculosis Drug-induced Hepatitis[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2015, 7(1): 88-91. DOI: 10.4168 / aair.2015.7.1.88.
- [17] Wang J, Chen R, Tang S, et al. Analysis of IL-6, STAT3 and HSPA IL gene polymorphisms in anti-tuberculosis drug-induced hepatitis in a nested case-control study[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0118862. DOI: 10.1371/journal.pone. 0118862.
- [18] 孙淑丰, 李标, 崇英之, 等. CYP450、GSTs、UGT 基因多态性与抗结核药物肝损伤的关系[J]. 山东医药, 2017, 57(39): 6-10. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266 X.2017.39.002.
- [19] 孙勤, 刘轻斌, 沙巍. UGT1A1 和 CYP2E1 基因多态性与一线抗结核药物所致肝损伤易感性研究[J]. 中国防痨杂志, 2017, 39(10): 1073-1079. DOI: 10.3969/ j.issn. 1000-6621. 2017. 10.010.
- [20] Rana SV, Sharma SK, Ola RP, et al. N-acetyltransferase 2, cytochrome P4502E1 and glutathione S-transferase genotypes in antitubercular treatment-induced hepatotoxicity in North Indians[J]. J Clin Pharm Ther, 2014, 39(1): 91-96. DOI: 10.1111/jcpt.12105. Epub 2013 Nov 5.
- [21] Zhang J, Zhu X, Li Y, et al. Correlation of CpG Island Methylation of the Cytochrome P450 2E1 / 2D6 Genes with Liver Injury Induced by Anti-Tuberculosis Drugs: a Nested Case-Control Study[J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 13(8): 776. DOI: 10.3390/ijerph13080776.
- [22] 陈茹, 王晶, 唐少文, 等. 抗结核治疗队列人群药物性肝损害的基因多态性研究[J]. 中华流行病学杂志, 2016, 37(7): 925-929. DOI: 10.3760/cma.j. issn. 0254-6450.2016.07.004.
- [23] Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(7): 950-966. DOI: 10.1038/ajg.2014.131.
- [24] 安慧茹, 吴雪琼, 王仲元. N-乙酰基转移酶 2 及谷胱甘肽 S 转移酶 M1 基因多态性与抗结核药物性肝损伤的关系研究[J]. 中国防痨杂志, 2014, 36(1): 64-66. DOI: 10.3969 / j. issn. 1000-6621.2014.01.004.
- [25] 张俊仙, 吴雪琼. 抗结核药物所致肝损伤的分子机制[J]. 中国防痨杂志, 2014, 36(1): 3-8. DOI: 10.3969/j.issn. 1000-6621. 2014.01.002.
- [26] 李凌未, 马凌飞, 李胜前. 412 例抗结核药物导致肝损害的临床评价分析[J]. 药物流行病学杂志, 2016, (12): 773-776.
- [27] Lomtadze N, Kupreishvili L, Salakaia A, et al. Hepatitis C Virus Co-Infection Increases the Risk of Anti-Tuberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity among Patients with Pulmonary Tuberculosis[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e83892. DOI: 10.1371/ journal.pone.0083892. eCollection 2013.
- [28] Kim WS, Lee SS, Lee CM, et al. Hepatitis C and not Hepatitis B virus is a risk factor for anti-tuberculosis drug induced liver injury[J]. BMC Infect Dis, 2015, 16(1): 50. DOI: 10.1186 / s12879-016-1344-2.
- [29] Chang TE, Huang YS, Chang CH, et al. The susceptibility of anti-tuberculosis drug-induced liver injury and chronic hepatitis C infection: a systematic review and meta-analysis[J]. J Chin Med Assoc, 2018, 81(2): 111-118. DOI: 10.1016 / j. jema.2017.10.002.
- [30] Chien JY, Huang RM, Wang JY, et al. Hepatitis C virus infection increases hepatitis risk during anti-tuberculosis treatment[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2010, 14(5): 616-621. DOI: 10.1371/journal.pone.0083892. eCollection 2013.
- [31] Chen L, Bao D, Gu L, et al. Co-infection with hepatitis B virus among tuberculosis patients is associated with poor outcomes during anti-tuberculosis treatment[J]. BMC Infect Dis, 2018, 18(1): 295. DOI: 10.1186/s12879-018-3192-8.
- [32] 沈弢, 段昭君, 庄辉. 药物性肝损伤的流行病学[J]. 肝脏, 2015, 20(10): 819-823. DOI: 10.3969 / j. issn. 1008-1704. 2015. 10.020.
- [33] Carolline AM, Pessoa LE, Bartolomeu AS, et al. Hepatotoxicity during Treatment for Tuberculosis in People Living with HIV/AIDS[J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0157725. DOI: 10.1371/journal.pone.0157725. eCollection 2016.
- [34] 吴念宁, 陈万, 邹俊, 等. HIV/TB 病人抗结核治疗强化期发生药物性肝炎的研究[J]. 中国艾滋病性病, 2014, 20(1): 13-16.
- [35] 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]. Pharmacoeconom Drug Saf, 2016, 25(8): 908-917. DOI: 10.1002/ pds.3988. Epub 2016 Mar 2.
- [36] Singla R, Sharma SK, Mohan A, et al. Evaluation of risk factors for antituberculosis treatment induced hepatotoxicity [J]. Indian J Med Res, 2010, 132: 81-86.
- [37] 何涛, 汪峰, 唐武. 抗结核药致药物性肝损伤危险因素的 Logistic 回归分析[J]. 中国药房, 2016, 27(12): 1626-1628. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408. 2016. 12.15.
- [38] 贾忠, 吴晶, 马建军, 等. 一线抗结核药物肝损害的研究现状[J]. 中国防痨杂志, 2013, 35(6): 468-471.
- [39] Li F, Wang P, Liu K, et al. A high dose of isoniazid disturbs endobiotic homeostasis in mouse liver[J]. Drug Metab Dispos, 2016, 44(11): 1742-1751. DOI: 10.1124/dmd.116.070920.
- [40] Zhang T, Ikejima T, Li L, et al. Impairment of Mitochondrial Biogenesis and Dynamics Involved in Isoniazid-Induced Apoptosis of HepG2 Cells Was Alleviated by p38 MAPK Pathway[J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 753. DOI: 10.3389 / fphar.2017.00753. eCollection 2017.
- [41] Ball P, Stahlmann R, Kubin R, et al. Safety profile of oral and intravenous moxifloxacin: Cumulative data from clinical trials and postmarketing studies[J]. Clin Ther, 2004, 26(7): 940-950. DOI: 10.1016/S0149-2918(04)90170-1.
- [42] Sobhonslidsuk A, Poovorawan K, Soonthornworasiri N, et al. The incidence, presentation, outcomes, risk of mortality and economic data of drug-induced liver injury from a national database in Thailand: a population-base study[J]. BMC Gastroenterol, 2016, 16(1): 135. DOI: 10.1186/s12876-016-0550-0.
- [43] Prieto LM, Santiago, Begoña, Del Rosal T, et al. Linezolid-containing Treatment Regimens for Tuberculosis in Children[J]. Pediatr Infect Dis J, 2019, 38(3): 263-267. DOI: 10.1097/INF.0000000000002093.

- [44] Carolline AM, Pessoa LE, Bartolomeu AS, et al. Hepatotoxicity during Treatment for Tuberculosis in People Living with HIV/AIDS [J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0157725. DOI: 10.1371 / journal.pone.0157725.
- [45] Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(7):950-966. DOI:10.1038/ajg.2014.131.
- [46] 董方,耿文奎. 781 例肺结核患者药物致肝损伤的相关因素分析[J]. 泰山医学院学报,2010,31(7):491-494. DOI:10.3969/j.issn.1004-7115.2010.07.003.
- [47] 邱鸣,杜荣辉. 酒精性肝病抗结核方案的选择[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2003, 26(9):572-573.
- [48] 王萍,李秀婷. 酒精对成人肺结核抗结核药物肝损伤的影响[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(15):53-54. DOI:10.3969/j.issn.1673-9523.2013.15.040.
- [49] Zhang JL, Zhu XB, Li YH, et al. Correlation of CpG Island Methylation of the Cytochrome P450 2E1 / 2D6 Genes with Liver Injury Induced by Anti-Tuberculosis Drugs: a Nested Case-Control Study[J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 13(8):pii:E776. DOI:10.3390/ijerph13080776.
- [50] Baskaran UL, Sabina EP. Clinical and experimental research in antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a review[J]. J Integr Med, 2017, 15(1):27-36. DOI: 10.1016/S2095-4964(17)60319-4.
- [51] Chen R, Wang J, Zhang Y, et al. Key factors of susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity[J]. Arch Toxicol, 2015, 89(6):883-897. DOI:10.1007/s00204-015-1473-1.
- [52] Cao J, Mi Y, Shi C, et al. First-line anti-tuberculosis drugs induce hepatotoxicity: a novel mechanism based on a urinary metabolomics platform[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 497(2): 485-491. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.02.030.
- [53] 陈成伟. 药物性肝损伤的发病机制及其处理[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(10): 726-728. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.10.004.
- [54] 田德安. 药物性肝病/陈灏珠, 钟南山, 陆再英, 等. 内科学 [M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:416-418.
- [55] Jeong I, Park JS, Cho YJ, et al. Drug-induced hepatotoxicity of anti-tuberculosis drugs and their serum levels[J]. J Korean Med Sci, 2015, 30(2): 167-172. DOI:10.3346/jkms. 2015. 30. 2.167.
- [56] 邓国防, 雷建平, 邓群, 等. 抗结核药物致超敏反应 32 例临床分析[J]. 中国防痨杂志, 2014, 36(1):21-24. DOI:10.3969/j.issn.1000-6621.2014.01.005.
- [57] Usui T, Meng X, Saide K, et al. Characterization of isoniazid-specific T-cell clones in patients with anti-tuberculosis drug-related liver and skin injury[J]. Toxicol Sci, 2017, 155(2): 420-431.DOI:10.1093/toxsci/kfw218.
- [58] Metushi IG, Zhu X, Chen X, et al. Mild isoniazid-induced liver injury in humans is associated with an increase in Th17 cells and T cells producing IL-10[J]. Chem Res Toxicol, 2014, 27(4):683-689. DOI:10.1021/tx500013z.
- [59] Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity[J]. Nat Rev Drug Discov, 2005, 4(6):489-499. DOI:10.1038/nrd1750.
- [60] Mehendale HM. Tissue repair: an important determinant of final outcome of toxicant-induced injury[J]. Toxicol Pathol, 2005, 33(1):41-51. DOI:10.1080/01926230590881808.
- [61] Agal S, Baijal R, Pramanik S, et al. Monitoring and management of antituberculosis drug induced hepatotoxicity [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2005, 20(11): 1745-1752. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.04048.x.
- [62] Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23(2): 192-202. DOI: 10.1111 / j.1440-1746.2007.05207.x.
- [63] 赵红, 程澄, 谢雯. 抗结核药物致肝损伤的发病机制[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(4):11-13. DOI:10.3969/j.issn.1674-7380.2015.04.005.
- [64] 乔慧捷, 周东辉, 李爽. 抗结核药物性肝损伤的危险因素及发生机制[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2017, 44(2):131. DOI:10.3760/cma.j.issn. 1673-4149.2017.02.013.
- [65] 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.200802-355OC.
- [66] Pasipanodya JG, Gumbo T. Clinical and toxicodynamic evidence that high-dose pyrazinamide is not more hepatotoxic than the low doses currently used[J]. Antimicrob Agents Chemothe, 2010, 54(7): 2847-2854. DOI: 10.1128 / AAC. 01567-09.
- [67] Kleiner DE. Histopathological evaluation of drug-inducend liver disease//Kaplowtzz N, DeLeve LD. Drug-induced liver disease[M].3rd ed. San Diego:Academic Press,2013:241-261.
- [68] Popper H, Rubin E, Cardiol D, et al. Drug induced liver disease: a penalty for progress[J]. Arch Intern Med, 1965,115: 128-136.
- [69] Kleiner DE. The histopathological evaluation of drug-induced liver injury[J]. Histopathology, 2017, 70(1): 81-93. DOI: 10.1111/his.13082.
- [70] 王岚, 赵新颜, 马红. 药物性肝损伤的病理学特征[J]. 肝脏, 2017, 22(9):837-840.
- [71] Yang LX, Liu CY, Zhang LL, et al. Clinical Characteristics of patients with drug-induced liver injury[J]. CMJ, 2017, 130(2): 160-164. DOI:10.3748/wjg.v22.i33.7579.
- [72] Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(7):950-966. DOI:10.1038/ajg.2014.131.
- [73] Fontana RJ, Watkins PB, Bonkovsky HL, et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct[J]. Drug Saf, 2009, 32(1): 55-68. DOI: 10.2165/00002018-200932010-00005.
- [74] Hayashi Paul H,Fontana Robert J. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury[J].Semin Liver Dis, 2014, 34(2): 134-144. DOI:10.1055/s-0034-1375955.
- [75] Rangnekar AS, Fontana RJ. An update on drug induced liver injury[J]. Minerva Gastroenterol Dietol, 2011, 57(2): 213-229.
- [76] Robles-Diaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, et al. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury[J]. Gastroenterology, 2014, 147(1): 109-118. DOI: 10.1053 / j. gastro.2014.03.050.
- [77] Marrone G, Vaccaro FG, Bloloto M, et al. Drug-induced liver injury 2017: the diagnosis is not easy but always to keep in mind[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(Suppl 1): 122-134.
- [78] Bjornsson ES, Jonasson JG. Drug-induced cholestasis[J]. Clin Liver Dis, 2013,17(2):191-209. DOI:10.1016/j.cld. 2012. 11. 002. Epub 2012 Dec 20.
- [79] 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(11):1752-1769. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.11.004.

- [80] Reuben A. Hy's law[J]. *Hepatology*, 2004,39(2):574-578. DOI: 10.1002/hep. 20081.
- [81] Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(7):731-739. DOI:10.1056/NEJMra052270.
- [82] Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States[J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(6): 1924-1934.DOI:10.1053/j.gastro. 2008.09.011.
- [83] 徐张巍, 李杨, 许建明. 抗结核药物性肝损伤适应现象的临床研究[J]. *中华肝脏病杂志*, 2013, 21(9):697-700.
- [84] Makar GA, Weiner MG, Kimmel SE, et al. Incidence and prevalence of abnormal liver associated enzymes in patients with atrial fibrillation in a routine clinical care population[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2008,17(1):43-51. DOI:10.1002/pds.1514.
- [85] Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ. 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.
- [86] Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACC Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7):950-966. DOI:10.1038/ajg.2014.131.
- [87] Lei LL, Jiang W, Wang J. Clinical analysis of 275 cases of acute drug-induced liver disease[J]. *Front Med China*, 2007, 1(1): 58-61. DOI:10.1007/s11684-007 -0012-8.
- [88] Choi JH, Heo NY, Park SH, et al. Concomitant Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom Syndrome from Ethambutol and Autoimmune Hepatitis from Isoniazid[J]. *Korean J Gastroenterol*, 2016, 67(5): 267-271. DOI:10.4166/kjg. 2016.67.5.267.
- [89] Rangel MA, Pinto Pais I, Duarte R, et al. Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury with Autoimmune Features: facing Diagnostic and Treatment Challenges[J]. *Case Rep Pediatr*, 2017, 2017: 5741896. DOI:10.1155/2017/5741896.
- [90] Hayashi PH, Fontana RJ. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury[J]. *Semin Liver Dis*, 2014, 34(2):134-144. DOI:10.1055/s-0034-1375955.
- [91] 于乐成, 陈成伟. ACC 特异质药物性肝损伤临床诊治指南解读[J]. *肝脏*, 2014, 91(8): 570-574. DOI: 10.3969 / j. issn.1008-1704.2014.08.004.
- [92] Yu YC, Mao YM, Chen CW, et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury[J]. *Hepatol Int*, 2017, 11(3): 221-241. DOI:10.1007/s12072-017-9793-2.
- [93] Yamashita YI, Imai K, Mima K, et al. Idiosyncratic drug-induced liver injury: a short review[J]. *Hepatol Commun*, 2017, 1(6):494-500. DOI:10.1002/hep4.1064.
- [94] 朱薇珊, 张斌. 抗结核药物治疗所致肝损伤的危险因素及其治疗转归分析[J]. *中国防痨杂志*, 2015, 37(2):167-172. DOI:10.3969/j.issn.1000 -6621. 2015.02.010.
- [95] Licata A, Minissale MG, Calvaruso V, et al. A focus on epidemiology of drug-induced liver injury: analysis of a prospective cohort [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21 (Suppl 1): 112-121.
- [96] Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries[J]. *J Clin Epidemiol*, 1993, 46(11): 1323-1330.
- [97] Watkins PB, Seligman PJ, Pears JS, et al. Using controlled clinical trials to learn more about acute drug-induced liver injury [J]. *Hepatology*, 2008, 48(5): 1680-1689. DOI:10.1002/hep.22633.
- [98] 顾瑾, 肖和平. 抗结核药所致肝损伤防治的研究进展[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36 (10):767-769. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.10.015.
- [99] World Health Organisation. Treatment of tuberculosis: guidelines. WHO / HTM / TB / 2009.420[M]. 4th ed. Geneva: World Health Organization, 2009.
- [100] Shang P, Xia Y, Liu F, 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.
- [101] Naidoo S, Evans D, Jong E, et al. Outcomes of TB / HIV co-infected patients presenting with antituberculosis drug-induced liver injury[J]. *S Afr Med J*, 2015, 105(5): 393-396. DOI:10.7196/samj.8217.
- [102] Giacomelli A, Riva A, Falvella FS, et al. Clinical and genetic factors associated with increased risk of severe liver toxicity in a monocentric cohort of HIV positive patients receiving nevirapine-based antiretroviral therapy[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 556. DOI: 10.1186/s12879-018-3462-5.
- [103] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)概要[J]. *实用器官移植电子杂志*, 2015, 3(5): 257-267. DOI: 10.3969 / j. issn.2095-5332.2015.05.001.
- [104] Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine[J]. *Clin Pharmacol Therap*, 2012, 92(4): 414-417. DOI: 10.1038 / clpt.2012.96.
- [105] 王辰, 姚树坤. 精准医学: 药物治疗纲要[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [106] Azuma J, Ohno M, Kubota R, et al. NAT2 genotype guided regimen reduces isoniazid-induced liver injury and early treatment failure in the 6-month four-drug standard treatment of tuberculosis: a randomized controlled trial for pharmacogenetics-based therapy [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69(5):1091-1101. DOI:10.1007/s00228-012-1429-9.
- [107] Zhang S, Pan H, Peng X, et al. Preventive use of a hepatoprotectant against anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a randomized controlled trial[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(2):409-416. DOI:10.1111/jgh.13070.
- [108] 顾瑾, 唐神结, 肖和平, 等. 水飞蓟宾预防抗结核药物所致肝损伤的多中心随机开放临床研究[J]. *中国防痨杂志*, 2016, 38(1):23-31. DOI:10.3969/j. issn. 1000-6621.2016.01.007.
- [109] 谭守勇, 覃红娟, 黎燕琼. 营养不良是抗结核药物性肝功能损伤的危险因素[J]. *中国防痨杂志*, 2014, 36(1):64-66. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621. 2014. 01.014.
- [110] 王宇明. 抗炎保肝药物的作用机制及地位[J]. *中华肝脏病杂志*, 2011, 19(1):76-77.
- [111] 汤丽娜, 林峰, 沈赞, 等. 异甘草酸镁治疗抗肿瘤药物引起的急性药物性肝损伤的Ⅲ期临床试验[J]. *肿瘤*, 2012, 32(9): 738-743. DOI:10.3781/j.issn.1000-7431.2012.09.012.
- [112] 秦叔逵, 杨柳青, 王科明, 等. 异甘草酸镁注射液预防抗肿瘤化疗相关性急性肝损伤的随机对照、全国多中心临床研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2017, 22(2):97-106. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2017.02.001.
- [113] Chen Y, Ye P, Ren C, et al. harmacoconomics of three Therapeutic Schemes for Anti-tuberculosis Therapy Induced Liver Injury in China[J]. *Open Med (Wars)*, 2018, 13:53-63. DOI:10.1515/med-2018-0010.
- [114] Amagon KI, Awodele O, Akindele AJ. Methionine and vitamin

- B-complex ameliorate antitubercular drugs-induced toxicity in exposed patients[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2017, 5(5): e00360. DOI:10.1002/prp2.360.
- [115] 贾继东, 段维佳. 原发性胆汁性肝硬化的研究进展[J]. *中华肝脏病杂志*, 2011, 19(5): 321-322. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.11.001.
- [116] 任崇松, 于晓燕, 郭晓阳, 等. 茵栀黄口服液治疗慢性乙型肝炎高胆红素血症疗效观察[J]. *西部医学*, 2011, 23(7): 1293-1294. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2011.07.034.
- [117] 蔡宝云, 郭超, 操敏, 等. 门冬氨酸钾镁治疗药物性肝损伤临床疗效与安全性研究[J]. *中日友好医院学报*, 2010, 24(4): 230-231. DOI:10.3969/j.issn.1001-0025.2010.04.012.
- [118] Reuben A, Koch DG, Lee WM. Drug-Induced Acute Liver Failure: Results of a U.S. Multicenter, Prospective Study[J]. *Hepatology*, 2010, 52(6):2065-2076. DOI:10.1002/hep.23937.
- [119] Lee WM, Hyman LS, Rossaro L, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(3):856-864. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.06.006.
- [120] Bateman DN, Dear JW, Thanacoody HK, et al. Reduction of adverse effects from intravenous acetylcysteine treatment for paracetamol poisoning: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2014, 383(9918): 697-704. DOI:10.1016/S0140-6736(13)62062-0.
- [121] Singh S, Hyman LS, Lee WM, et al. Improvements in hepatic serological biomarkers are associated with clinical benefit of intravenous N-acetylcysteine in early stage non-acetaminophen acute liver failure[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(5): 1397-1402. DOI: 10.1007/s10620-012-2512-x.
- [122] Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011[J]. *Hepatology*, 2012, 55(3): 965-967. DOI:10.1002/hep.25551.
- [123] Huh J, Lee D, Ahn J, et al. Impact of emergency adult living donor liver transplantation on the survival of patients with antituberculosis therapy-induced acute liver failure[J]. *Liver Transpl*, 2017, 23(6):845-846. DOI:10.1002/lt.24697.
- [124] Bavikatte AP, Sudhindran S, Dhar P, et al. Live donor liver transplantation for antitubercular drug-induced acute liver failure [J]. *Indian J Gastroenterol*, 2017, 36(1):1-6.
- [125] 中华医学会消化病学分会肝胆协作组. 急性重症药物性肝损伤全国多中心调查分析[J]. *中华消化杂志*, 2013, 33(22): 80-83. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2013.02.002.
- [126] Martino RB, Abdala E, Villegas FC, et al. Liver transplantation for acute liver failure due to antitubercular drugs -a single-center experience[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2018, 73: e344. DOI:10.6061/clinics/2018/e344.
- [127] Devarbhavi H, Singh R, Patil M, et al. Outcome and determinants of mortality in 269 patients with combination anti-tuberculosis drug-induced liver injury[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(1): 161-167. DOI:10.1111/j.1440-1746.2012.07279.x.

(收稿日期:2019-02-16)

(本文编辑:李文慧)

·读者·作者·编者·

本刊“临床病例(理)讨论”栏目征稿

本刊“临床病例(理)讨论”栏目自创办以来深受广大读者喜爱,对促进临床经验、教训的交流有非常积极的意义。本栏目主要发表临床疑难、诊治过程曲折、有普遍借鉴意义、诊断明确但病情危重的难治病例以及其他对临床实践有指导或提示意义的病例。病例要求临床资料齐全、诊断明确,一般需要有病理结果。写作要求:(1)一般应首先清楚交代病例资料及诊治过程;(2)讨论部分可以采用依次讨论形式,但内容不要重复,也可按照临床诊治思路逐步展开,要求逻辑性强、条理清楚、清晰体现临床思维,对读者的临床工作有实际借鉴意义;(3)文后要单独提炼列出“病例诊治要点”,以便于读者阅读;(4)全文可以有简要的背景资料介绍以及必要参考文献;(5)字数控制在3 000字左右为宜。

本刊编委会对本栏目稿件审稿流程及学术价值要求与论著一致,因此本刊认定“临床病例(理)讨论”栏目稿件价值等同于“论著”。