

## 310 例抗结核药物性肝损伤患者临床特点及预后影响因素分析

吴雪娇<sup>1)</sup>, 彭江丽<sup>2)</sup>, 樊浩<sup>1)</sup>, 王璐<sup>2)</sup>, 陈洁<sup>2)</sup>, 刘晖<sup>2)</sup>

(1)大理大学药学院, 云南大理 671000; 2)昆明市第三人民医院药学部, 云南昆明 650041)

**[摘要]** 目的 分析 310 例抗结核药物性肝损伤(anti-tuberculosis drug-induced liver injury, ATB-DILI)患者临床特点, 探讨预后影响因素, 为其预防及治疗提供参考。方法 收集 2020 年 11 月至 2022 年 11 月昆明市第三人民医院结核科住院治疗符合 ATB-DILI 诊断的初治结核患者, 按性别、年龄、既往史、结核类型、合并疾病、导致肝损伤的抗结核方案频次、保肝药使用情况、处理与转归等进行统计, 分析患者临床特点及预后影响因素。结果 纳入 310 例患者, 男, 148 例(47.74%), 女, 162 例(52.26%)。平均年龄(44.33 ± 17.47)岁。34 例患者有过敏史。异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇联合用药(244 例, 78.71%)是导致肝损伤例数最多的抗结核方案。ATB-DILI 患者开始使用结核方案至出现肝损伤的中位时间为 30 d, 住院时间平均为(16.39 ± 7.01) d。使用最多的保肝药物为还原型谷胱甘肽(154 例, 49.68%), 大多数患者联合使用 2 种保肝药(128 例, 41.29%)。肝损伤好转 257 例(82.90%), 53 例未愈(17.10%)。好转与未愈相比, 饮酒、严重程度、临床分型、凝血酶时间(thrombin time, TT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、间接胆红素(indirect bilirubin, IBIL)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶( $\gamma$ -glutamyltransferase, GGT)差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 严重程度和 ALP 偏高是预后不良的独立危险因素。结论 应用抗结核药物前应仔细询问患者有无基础肝病和酗酒史, 在抗结核治疗过程中, 联合使用抗结核药比单一药物的应用造成肝损伤的严重程度要大, 应谨慎使用可能导致肝损伤的药物并探索改良的抗结核方案, 同时抗结核治疗期间尤其是用药后 30 d 内需定期监测肝功能, 以减少不良反应的发生。

**[关键词]** 抗结核药物性肝损伤; 抗结核药物性肝损伤; 临床特点; 影响因素

**[中图分类号]** R33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)03-0157-09

## Clinical Features and Prognostic Factors of 310 Patients with Antituberculosis Drug-induced Liver Injury

WU Xuejiao<sup>1)</sup>, PENG Jiangli<sup>2)</sup>, FAN Hao<sup>1)</sup>, WANG Lu<sup>2)</sup>, CHEN Jie<sup>2)</sup>, LIU Hui<sup>2)</sup>

(1) College of Pharmacy, Dali University, Dali Yunnan 671000; 2) Dept. of Pharmacy, Kunming 3rd People's Hospital, Kunming Yunnan 650041, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the clinical characteristics of 310 patients with anti-tuberculosis drug-induced liver injury (ATB-DILI), to explore prognostic influencing factors, and to provide reference for its prevention and treatment. **Methods** Primary tuberculosis patients hospitalized in the Department of Tuberculosis of the Third People's Hospital of Kunming from November 2020 to November 2022 who met the diagnosis of ATB-DILI were enrolled. Statistics by gender, age, history, type of tuberculosis, co-morbidities, frequency of anti-tuberculosis regimens leading to liver injury, use of hepatoprotective drugs, and management and regression were performed to analyze the clinical characteristics of the patients and the factors influencing their prognosis. **Results** 310 patients were included, male, 148 (47.74%) and female, 162 (52.26%). The mean age was 44.33 ± 17.47 years. Thirty-four patients had a history of allergy. The combination of isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, and

**[收稿日期]** 2023-11-06

**[基金项目]** 昆明市卫生科技人才培养项目(医学科技学科带头人)[2023-SW(带头)-25]

**[作者简介]** 吴雪娇(1997~), 女, 云南红河人, 在读硕士研究生, 主要从事临床药学研究工作。

**[通信作者]** 彭江丽, E-mail: 459085590@qq.com; 王璐, E-mail: 751625731@qq.com

ethambutol (244 patients, 78.71%) was the anti-tuberculosis regimen that resulted in the highest number of cases of hepatic injury. The median time between initiation of the tuberculosis regimen and the development of hepatic injury in patients with ATB-DILI was 30 d, and the mean duration of hospitalization was  $16.39 \pm 7.01$  d. The most used hepatoprotective drug was reduced glutathione (154 patients, 49.68%), and most patients used a combination of 2 hepatoprotective drugs (128 patients, 41.29%). Liver injury improved in 257 cases (82.90%) and failed in 53 cases (17.10%). The differences in alcohol consumption, severity, clinical staging, TT, ALP, TBIL, DBIL, IBIL, and GGT were statistically significant compared to those who did not recover ( $P < 0.05$ ), and severity and high ALP were independent risk factors for poor prognosis. **Conclusions** Patients should be carefully asked if they have a history of basic liver disease and alcoholism before using anti-tuberculosis drugs. In the course of anti-tuberculosis treatment, the combined use of anti-tuberculosis drugs is more serious than the use of single drugs to cause liver damage. Drugs that may cause liver damage should be used with caution and improved anti-tuberculosis programs should be explored. At the same time, liver function should be monitored regularly during anti-tuberculosis treatment, especially 30 days after medication, in order to reduce the occurrence of adverse reactions.

[ **Key words** ] Anti-tuberculosis drug-induced liver injury; ATB-DILI; Clinical features; Influencing factors

结核病由结核分枝杆菌感染引起, 因其高发病率、高医疗费用、耐药性和合并感染对我国患者造成较大负担<sup>[1]</sup>。临床上治疗肺结核的关键是抗结核治疗, 但往往需要多种抗结核药物联合使用且疗程较长。异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇联合治疗方案被用作一线治疗。尽管这些抗结核药物已被证明能够有效地遏制和杀死结核分枝杆菌, 然而, 已知联合治疗会增加药物不良反应的风险, 例如肝毒性、胃肠道疾病、药物过敏反应、关节痛、神经系统疾病和其他症状<sup>[2]</sup>。抗结核药物性肝损伤(anti-tuberculosis drug-induced liver injury, ATB-DILI)是结核病患者在治疗期间最常见的副作用之一, 危害性也较大。一般以急性肝损伤较为常见, 部分表现为慢性肝损伤, 大部分患者表现为食欲不振、恶心、呕吐、疲劳、肝脏区域不适或疼痛, 以及转氨酶水平升高, 严重时可能出现肝衰竭并危及生命。ATB-DILI会阻碍抗结核治疗的有效性, 并进一步导致治疗失败、复发或耐药性的出现<sup>[3-4]</sup>, 这些负面后果可能会严重损害结核病流行控制的整体效果。因此, 及时了解 ATB-DILI 患者的临床特点及其影响因素, 对于改善 ATB-DILI 患者预后具有重要的临床意义。本研究分析了 310 例 ATB-DILI 患者的临床特点, 探讨预后影响因素, 为其预防及治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

收集 2020 年 11 月至 2022 年 11 月昆明市第

三人民医院结核科住院治疗符合 ATB-DILI 诊断的初治结核患者。ATB-DILI 诊断标准<sup>[5]</sup>: 达到以下标准之一: (1) ALT  $\geq 3$  倍正常值上限(ULN)和/或 TBIL  $\geq 2$  倍 ULN; (2) AST、ALP 和 TBIL 同时升高, 且至少 1 项  $\geq 2$  倍 ULN。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准<sup>[5]</sup>: (1) 结核诊断明确的初治住院患者; (2) 服用抗结核药物前肝功能指标均正常; (3) 抗结核治疗后出现药物性肝损伤, 符合 ATB-DILI 诊断; (4) 不限年龄和性别;

排除标准: (1) 合并病毒性肝炎或其他急慢性肝病致肝功能异常; (2) 原因不明的肝功能异常情况; (3) 妊娠期妇女; (4) 病例资料不全者。本研究经过昆明市第三人民医院医学伦理委员会批准, 伦理编号为 2022111003。

### 1.3 方法及评价标准

方法: 纳入的 310 例患者按性别、年龄、既往史、结核类型、合并疾病、导致肝损伤的初始抗结核方案用药频次、用药时间、住院时间、保肝药使用情况、处理与转归进行统计, 分析患者临床特点及预后影响因素。

ATB-DILI 的 RUCAM 关联性评分<sup>[5]</sup>:  $> 8$  分, 极可能;  $6 \sim 8$  分, 很可能;  $3 \sim 5$  分, 可能;  $1 \sim 2$  分, 不太可能。

临床分型标准<sup>[5]</sup>: 根据血清 ALT 与血清 ALP 的比值, 分为肝细胞损伤型( $R \geq 5$ ), 胆汁淤积型( $R \leq 2$ ), 混合型( $2 < R < 5$ ); 若 ALT 和 ALP 达不到上述标准, 则称为“肝脏生物化学检查异常”。 $R$  值 = (ALT 实测值/ALT ULN)/(ALP 实测值/ALP ULN)。

严重程度分级标准<sup>[5]</sup>: 1级(轻度肝损伤): 血清ALT和(或)ALP升高, 总胆红素 $<42.8\mu\text{mol/L}$ , 且 $\text{INR}<1.5$ ; 2级(中度肝损伤): 血清ALT和/或ALP升高, 总胆红素 $\geq 42.8\mu\text{mol/L}$ ,  $\text{INR}\geq 1.5$ ; 3级(重度肝损伤): 血清ALT和/或ALP升高, 总胆红素 $\geq 85.5\mu\text{mol/L}$ ; 4级(ALF): 血清ALT和/或ALP水平升高, 总胆红素 $\geq 171\mu\text{mol/L}$ , 合并腹水、肝性脑病或与ATB-DILI相关的器官功能衰竭。

预后判断标准<sup>[6]</sup>: 包括好转和未愈。好转: (1)肝功能异常的临床症状明显好转(主要生化学指标较治疗前下降比例大于50%并小于正常值上限的2倍, 但未降至正常范围), 无性格、情感改变等肝性脑病表现; (2)肝功能各项生生化指标较前好转。未愈: (1)患者临床症状及体征较前无变化或明显加重; (2)肝功能指标无明显变化; (3)发生MODS或各种严重并发症。

#### 1.4 统计学处理

数据处理软件为SPSS Statistics 27.0。计数资料用百分率 $[n(\%)]$ 描述, 采用卡方检验, 不服从正态分布的以中位数(四分位数) $[M(P25, P75)]$

表示, 选择秩和检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。将单因素中具有统计学意义的因子纳入二元Logistic回归。

## 2 结果

### 2.1 患者临床资料

共纳入310例ATB-DILI患者, 患者资料见表1。

### 2.2 导致肝损伤的抗结核方案

导致肝损伤的抗结核方案以异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇(244例, 78.71%), 为主, 部分患者可能因结核药过敏或产生其他不良反应(如服用吡嗪酰胺后尿酸升高)不能耐受、基础疾病较多致疾病进展严重以及依从性不高等原因选择个体化方案治疗, 具体治疗方案频次见表2。

### 2.3 保肝药使用情况

310例(100.00%)患者均使用保肝药, 且均为治疗性使用, 使用最多的为还原型谷胱甘肽(154例, 49.68%), 其次是双环醇(136例,

表1 患者临床资料 $[n(\%)]$

Tab. 1 Clinical data of patients $[n(\%)]$

类别	项目	例次	类别	项目	例次
性别	男	148(47.74)	合并疾病	低蛋白血症	147(47.42)
	女	162(52.26)		高尿酸血症	104(33.55)
年龄	<20岁	20(6.45)	细胞免疫缺陷	75(24.19)	
	20~39岁	112(36.13)	营养不良	65(20.97)	
	40~59岁	113(36.45)	白细胞减少	41(13.23)	
	$\geq 60$ 岁	65(20.97)	高血压	37(11.94)	
婚姻	已婚	255(82.26)	基础肝病	31(10)	
	未婚	55(17.74)	糖尿病	23(7.42)	
职业	农民	157(50.65)	临床分型	肝细胞损伤型	207(66.77)
	其他	109(35.16)		肝脏生物化学异常	90(29.03)
	学生	25(8.06)		胆汁淤积型	8(2.58)
	职员	19(6.13)		混合型	5(1.61)
籍贯	云南省	276(89.03)	严重程度	1级(轻度肝损伤)	275(88.71)
	其他省份	34(10.97)		2级(中度肝损伤)	27(8.71)
民族	汉族	234(75.48)		3级(重度肝损伤)	5(1.61)
	非汉族	76(24.52)		4级(ALF)	3(0.97)
过敏史	有	34(10.97)	出现肝损时间	<7 d	27(8.71)
	无	276(89.03)		7~30 d	205(66.13)
吸烟史	有	34(10.97)		31~60 d	47(15.16)
	无	276(89.03)	>60 d	31(10)	
饮酒史	有	32(10.32)	转归	好转	257(82.9)
	无	278(89.68)		未愈	53(17.1)
结核类型	单纯肺结核	109(35.16)			
	肺外结核	201(64.84)			

43.87%)，大多数患者联合使用 2 种保肝药 (128 例，41.29%)，见表 3。

表 2 导致肝损伤的抗结核方案 [n(%)]

Tab. 2 Anti-tuberculosis regimens leading to liver injury [n(%)]

抗结核方案	例次
异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇	243(78.39)
异烟肼、利福平、乙胺丁醇、左氧氟沙星	18(5.81)
异烟肼、利福喷丁、乙胺丁醇、左氧氟沙星	11(3.55)
帕司烟肼、利福喷丁、乙胺丁醇、左氧氟沙星	5(1.61)
异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、左氧氟沙星	4(1.29)
异烟肼、利福喷丁、吡嗪酰胺、乙胺丁醇	4(1.29)
异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、莫西沙星	4(1.29)
异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、左氧氟沙星	3(0.97)
帕司烟肼、利福喷丁、吡嗪酰胺、乙胺丁醇	2(0.65)
异烟肼、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、莫西沙星	2(0.65)

注：抗结核药物用法用量：异烟肼：成人 0.3 g/d，儿童 10 ~ 15 mg/(kg·d)；利福平：成人 0.45 ~ 0.60 g/d，儿童 10 ~ 20 mg/(kg·d)；吡嗪酰胺：成人 20 ~ 30 mg/(kg·d)，儿童 30 ~ 40 mg/(kg·d)；乙胺丁醇：成人 0.75 g/d；左氧氟沙星：0.1 g/次，2 ~ 3 次/d，最大剂量可增至 0.6 g/d，分 3 次口服；莫西沙星：0.4 g/d；帕司烟肼：成人 10 ~ 20 mg/(kg·d)，儿童 20 ~ 40 mg/(kg·d)；利福喷丁：成人 0.6 g/次，1 次/d，1 ~ 2 次/周。

表 3 保肝药使用情况

Tab. 3 Use of hepatoprotective drugs

项目	例次(n)	占比(%)
还原型谷胱甘肽	154	49.68
双环醇	136	43.87
异甘草酸镁	100	32.26
注射用肝水解肽	98	31.61
多烯磷脂酰胆碱	89	28.71
当飞利肝宁	50	16.13
丁二磺酸腺苷蛋氨酸S	22	7.10
甘草酸二胺	11	3.55
水飞蓟宾	9	2.90
复方甘草酸单铵S	9	2.90
硫普罗宁	2	0.65
使用1种保肝药	80	25.81
联合2种保肝药	128	41.29
联合3种保肝药	64	20.65
联合4种保肝药	32	10.32
联合5种保肝药	6	1.94

#### 2.4 不同严重程度 ATB-DILI 患者临床资料比较

310 例患者中以 1 级 (轻度肝损伤) 患者

(275 例，88.71%) 居多，2 级 (中度肝损伤) 患者合并营养不良占比 (63.00%) 最多，3 级 (重度肝损伤) 以上患者饮酒占比 (25.00%) 最多，未愈患者占比与肝损伤严重程度分级成正比，严重程度越大，未愈患者占比越高，见表 4。

#### 2.5 预后

**2.5.1 预后的相关危险因素分析** 好转与未愈相比，饮酒、严重程度、临床分型、TT、TBIL、DBIL、IBIL、ALP、GGT 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。长期饮酒的患者预后较差，肝损伤严重程度越高，预后越差，未愈患者中 TT、TBIL、DBIL、IBIL、ALP、GGT 偏高。见表 5。

**2.5.2 预后的 Logistic 回归分析** 将单因素中具有统计学意义的因子纳入二元 Logistic 回归，赋值表见表 6。结果提示严重程度和 ALP 偏高是预后不良的独立危险因素，见表 7。

### 3 讨论

#### 3.1 导致肝损伤的抗结核方案

抗结核联合治疗的一线药物包括利福平、异烟肼、吡嗪酰胺和乙胺丁醇，同时引起肝毒性的发生率也相对较高。一项中国药物性肝损伤的流行病学研究<sup>[7]</sup>，对包括 21 789 例患者的中文文献的系统分析，研究发现导致肝损伤最常见的为抗结核药 (31.3%)。在异烟肼、利福平、吡嗪酰胺这 3 种药物中，异烟肼与较高的肝衰竭发病率有关，它可导致免疫介导的肝毒性或自身免疫。当仅使用异烟肼 1 个月时，28% 的患者转氨酶水平显著升高，当仅使用利福平时，肝损伤的发生率约为 2%。当这 2 种药物一起使用时，肝损伤的发生率高于仅使用异烟肼时，因为利福平能促进异烟肼有毒代谢产物的产生。吡嗪酰胺的肝毒性受剂量依赖，可通过诱导脂质过氧化来抑制脱氢产生自由基并导致肝损伤<sup>[8]</sup>。金小琳等<sup>[9]</sup>认为乙胺丁醇所致肝损伤虽然发生率较低，但不良反应较严重，患者的临床症状和相关实验室检查也较为突出，故在临床上也应该引起重视。目前较多研究都只考虑到单个抗结核药的肝毒性作用，本研究着重探讨导致肝损伤的抗结核方案，结果发现异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇联合用药 (244 例，78.71%) 是导致肝损伤例数最多的抗结核方案，进一步提示联合使用抗结核药比单一药物的应用造成肝损伤的严重程度要大。故抗结核治疗过程中应严格监测肝功能，由于一线抗结

表4 不同严重程度 ATB-DILI 患者临床资料比较 [n(%)]

Tab. 4 Comparison of clinical data of ATB-DILI patients with different severity [n(%)]

项目	1级轻度肝损伤(n=275)	2级中度肝损伤(n=27)	3级重度肝损伤及以上(n=8)
性别			
男	127(46.20)	17(63.00)	4(50.00)
女	148(53.80)	10(37.00)	4(50.00)
过敏史			
否	245(89.10)	25(92.60)	6(75.00)
是	30(10.90)	2(7.40)	2(25.00)
吸烟			
否	247(89.80)	22(81.50)	7(87.50)
是	28(10.20)	5(18.50)	1(12.50)
饮酒			
否	251(91.30)	21(77.80)	6(75.00)
是	24(8.70)	6(22.20)	2(25.00)
合并糖尿病			
否	255(92.70)	25(92.60)	7(87.50)
是	20(7.30)	2(7.40)	1(12.50)
合并高血压			
否	245(89.10)	21(77.80)	7(87.50)
是	30(10.90)	6(22.20)	1(12.50)
合并基础肝病			
否	248(90.20)	24(88.90)	6(75.00)
是	27(9.80)	3(11.10)	2(25.00)
合并营养不良			
否	163(59.30)	10(37.00)	3(37.50)
是	112(40.70)	17(63.00)	5(62.50)
临床分型			
肝细胞损伤型	186(67.60)	15(55.60)	6(75.00)
胆汁淤积型	6(2.20)	2(7.40)	0(0.00)
混合型	2(0.70)	2(7.40)	1(12.50)
肝脏生物化学异常	81(29.50)	8(29.60)	1(12.50)
保肝药种类			
1种	73(26.50)	7(25.90)	0(0.00)
联合2种	115(41.80)	8(29.60)	5(62.50)
联合3种	55(20.00)	6(22.20)	3(37.50)
联合4种	27(9.80)	5(18.50)	0(0.00)
联合5种	5(1.80)	1(3.70)	0(0.00)
预后			
好转	239(86.90)	14(51.90)	4(50.00)
未愈	36(13.10)	13(48.10)	4(50.00)

核药物固有的肝毒性, 应探索改良的抗结核方案, 以减少不良反应的发生。

### 3.2 出现肝损伤时间

本研究中 ATB-DILI 患者开始使用结核方案至出现肝损伤的中位时间为 30 d, 与 2019 年指

南<sup>[3]</sup>中大多数肝损伤出现在使用抗结核药物的 5 d 到 2 个月描述一致, 可能与抗结核治疗前期使用标化方案联合治疗有关。但与 Xu Na 等<sup>[2]</sup>中位时间为 9 d 不一致, 其差异可能由于样本量不同以及患者依从性引起。然而, 刘娟等<sup>[6]</sup>的中位时

表 5 影响预后的单因素分析 [n(%)/M(P25, P75)]

Tab. 5 Analysis of single factors influencing prognosis [n(%)/M(P25, P75)]

项目	好转(n=257)	未愈(n=53)	Z/ $\chi^2$	P
性别			0.044	0.833
男	122(82.43)	26(17.57)		
女	135(83.33)	27(16.67)		
合并基础肝病			0.069	0.793
否	231(83.09)	47(16.91)		
是	26(81.25)	6(18.75)		
合并糖尿病			0.002	0.969
否	238(82.93)	49(17.07)		
是	19(82.61)	4(17.39)		
吸烟史			1.115	0.291
无	231(83.70)	45(16.30)		
有	26(76.47)	8(23.53)		
饮酒史			5.043	0.025*
无	235(84.53)	43(15.47)		
有	22(68.75)	10(31.25)		
合并高血压			0.607	0.436
否	228(83.52)	45(16.48)		
是	29(78.38)	8(21.62)		
合并细胞免疫缺陷			0.004	0.950
否	195(82.98)	40(17.02)		
是	62(82.67)	13(17.33)		
合并营养不良			2.403	0.121
否	151(85.80)	25(14.20)		
是	106(79.10)	28(20.90)		
严重程度			27.591	<0.001**
1级	239(86.91)	36(13.09)		
2级	14(51.85)	13(48.15)		
3级及以上	4(50.00)	4(50.00)		
临床分型			18.159	<0.001**
肝细胞损伤型	181(87.44)	26(12.56)		
胆汁淤积型	3(37.50)	5(62.50)		
混合型	3(60.00)	2(40.00)		
肝脏生物化学异常	70(77.78)	20(22.22)		
导致肝损伤的抗结核方案			0.810	0.368
标化方案	199(81.89)	44(18.11)		
非标化方案	58(86.57)	9(13.43)		
保肝药种类			5.369	0.249
1种	73(91.25)	7(8.75)		
联合2种	102(79.69)	26(20.31)		
联合3种	51(79.69)	13(20.31)		
联合4种	26(81.25)	6(18.75)		
联合5种	5(83.33)	1(16.67)		
年龄(岁)	45.00(30.00, 56.00)	48.00(27.00, 57.00)	0.125	0.724
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	20.31(18.73, 22.66)	20.42(18.71, 22.57)	0.066	0.797
出现肝损时间(d)	30.00(13.00, 30.00)	30.00(10.00, 60.00)	0.280	0.598
PT(s)	13.74(12.96, 14.80)	14.01(12.63, 14.98)	0.316	0.574
PT%	0.84(0.78, 0.89)	0.83(0.77, 0.91)	0.306	0.580
INR	1.14(1.08, 1.23)	1.17(1.05, 1.25)	0.280	0.595
APTT(s)	30.72(27.26, 35.36)	31.40(27.44, 35.18)	0.001	0.982
TT(s)	15.68(14.84, 16.81)	16.54(15.18, 17.80)	10.066	0.002**
FIB(g/L)	2.68(2.24, 3.56)	2.52(2.07, 3.32)	1.779	0.182
TP(g/L)	63.00(59.20, 66.80)	62.10(58.10, 69.50)	0.075	0.784
ALB(g/L)	35.80(32.10, 38.60)	34.40(30.80, 38.25)	2.269	0.132
GLOB(g/L)	26.80(24.40, 31.10)	28.90(23.80, 32.20)	1.268	0.260
TBIL( $\mu$ mol/L)	9.20(7.10, 14.20)	17.50(7.80, 49.80)	13.218	<0.001**
DBIL( $\mu$ mol/L)	3.60(2.50, 6.10)	6.70(2.80, 26.10)	12.550	<0.001**
IBIL( $\mu$ mol/L)	5.70(4.10, 7.60)	7.00(4.90, 15.80)	10.052	0.002**
ALT(U/L)	159.60(150.00, 260.00)	150.00(150.00, 247.00)	0.054	0.816
AST(U/L)	119.00(72.00, 190.50)	128.00(73.50, 274.00)	0.873	0.350
ALP(U/L)	74.00(60.50, 97.50)	101.00(71.00, 162.50)	15.969	<0.001**
GGT(U/L)	67.30(48.25, 114.55)	89.50(50.75, 161.10)	4.178	0.041*

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ 。

间与本研究结果一致, 为30 d。故提示抗结核治疗期间尤其是用药后30 d内需定期监测肝功能。

### 3.3 保肝药物的使用

在ATB-DILI发生后, 停用抗结核药物后肝损伤仍会持续, 因此迫切需要选择一种安全性高、保肝效果及治疗效果佳的保肝药物。本研究中使用的最多的保肝药物为还原型谷胱甘肽(154例, 49.68%), 其次是双环醇(136例, 43.87%), 目前还原型谷胱甘肽仍是临床中治疗ATB-DILI使用较多的药物, 还原型谷胱甘肽能提高细胞膜稳定性, 增加酶和肝脏活性, 通过清除自由基促进肝脏解毒和修复肝脏活性, 同时还能抗炎、抗氧化, 进一步增强肝脏的解毒功能<sup>[10]</sup>。大多数患者联合使用2种保肝药(128例, 41.29%), 即还原型谷胱甘肽和双环醇。临床上一般多用一种保肝药物治疗ATB-DILI, 但其治疗效果比联合使用2种保肝药物较差, 部分研究发现<sup>[10-11]</sup>联合使用2种保肝药物较单一保肝治疗更能有效减轻ATB-DILI, 改善患者预后, 对肝脏的保护作用增加, 较大程度上减轻患者生理和心理上的不适。已经有多个研究证实还原型谷胱甘肽联合双环醇对ATB-DILI患者的治疗效果良好<sup>[12-14]</sup>。双环醇作

为肝脏保护剂, 不仅可以降低血清ALT水平, 还可以促进肝组织修复。其保护作用的潜在机制包括清除活性氧、抑制脂质过氧化、保护肝细胞膜和线粒体功能以及抑制炎性细胞因子<sup>[15]</sup>。还原型谷胱甘肽和双环醇联合使用具有协同增强作用, 能有效增强肝脏的解毒功能, 且联合使用下并未明显增加不良反应的发生<sup>[12]</sup>。故1级(轻度肝损伤)患者可选择还原型谷胱甘肽或者双环醇其中一种, 2级及以上肝损伤患者可采用还原型谷胱甘肽和双环醇联合保肝治疗。

### 3.4 不同临床分型和不同严重程度临床特点

本研究中肝细胞损伤型(207例, 66.77%)为主要的肝损伤类型。肝细胞损伤型好转患者占比较高(181例, 87.40%), BMI偏大, 其出现肝损伤的时间最长, 为30 d。胆汁淤积型患者大多数合并细胞免疫缺陷和营养不良, 未愈患者占比较高, 出现肝损伤的时间最短, 为7.5 d。与王瑜等<sup>[16]</sup>的研究结果一致, 肝细胞损伤型患者治愈率显著高于胆汁淤积型, 但未愈率则显著低于胆汁淤积型患者。ALP和GGT升高是胆汁淤积最具特征的早期表现, 当胆汁排泄不畅、毛细胆管内压增高时可诱发ALP增多<sup>[17]</sup>。除遗传因素外, 已知高龄、酗酒、合并病毒性肝炎、合并其他急慢性肝病、合并HIV感染、营养不良、严重及病程长的结核病是ATB-DILI的重要危险因素<sup>[3]</sup>。重要的是, 这些共病与氧化应激和与抗氧化剂相关的药物有关, 尤其是用于治疗线粒体功能障碍的药物。因此, 肝损伤的共同致病机制可能由于疾病-药物相互作用而起作用<sup>[18-19]</sup>。本研究以1级(轻度肝损伤)患者(275例, 88.71%)居多, 提示ATB-DILI以轻度肝损伤较常见, 表现为一过性的转氨酶升高, 经停用抗结核药物以及予保肝药物对症

表6 预后的 Logistic 回归分析变量赋值

Tab. 6 Prognostic variable assignment by Logistic regression analysis

因素	规定值
分组	0=好转, 1=未愈
饮酒史	0=否, 1=是
严重程度	0=1级, 1=2级, 2=3级及以上
临床分型	0=肝细胞损伤型, 1=胆汁淤积型, 2=混合型, 3=肝脏生物化学异常

表7 预后的 Logistic 回归分析

Tab. 7 Logistic regression analysis of prognosis

项目	$\beta$	S.E	Wald	OR	95%CI	P
饮酒史	0.691	0.496	1.942	1.996	0.755 ~ 5.278	0.163
严重程度	1.026	0.506	4.109	2.789	1.035 ~ 7.518	0.043*
临床分型	0.123	0.123	1.010	1.131	0.889 ~ 1.438	0.315
TT(s)	0.084	0.093	0.802	1.087	0.905 ~ 1.305	0.370
TBIL(umol/L)	-0.007	0.024	0.077	0.993	0.948 ~ 1.041	0.781
DBIL(umol/L)	0.018	0.032	0.316	1.018	0.956 ~ 1.085	0.574
IBIL(umol/L)	-0.007	0.018	0.181	0.993	0.959 ~ 1.027	0.671
ALP(U/L)	0.010	0.004	8.611	1.010	1.003 ~ 1.018	0.003**
GGT(U/L)	-0.003	0.002	1.328	0.998	0.993 ~ 1.002	0.249
常量	-5.997	1.734	11.964	0.002		0.001

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ 。

治疗后,大部分患者可逐渐恢复正常,并且为重新引入抗结核药物提供了可能。

### 3.5 预后的影响因素

本研究发现未愈患者占比与肝损伤严重程度分级成正比,严重程度越大,未愈患者占比越高。长期饮酒的患者预后较差,与刘娟等<sup>[6]</sup>的研究结果一致。与其研究结果不同的是,本研究肝病史不作为预后不良的危险因素,可能原因为样本量不足以及受纳排标准的影响,基础肝病自身也会引起肝功能异常,本研究排除了这部分患者。本研究还表明肝损伤严重程度越高,预后越差,未愈组 and 好转组 TT、TBIL、DBIL、IBIL、ALP、GGT 有显著差异( $P < 0.05$ )。肝脏的功能包括过滤血液、代谢药物以及胆汁和血浆蛋白(如白蛋白)的产生,以及合成多种凝血因子。TT 反应了血浆内凝血酶原激活后血液凝固所需的时间,在很大程度上反映了机体凝血、抗凝及纤维蛋白溶解功能的状况。当肝脏受损时,血浆内纤维蛋白原降低、结构异常和纤溶蛋白溶解系统亢进等均会导致 TT 延长<sup>[20]</sup>。纤维蛋白原作为一种急性反应蛋白,其含量降低与凝血功能障碍联系紧密,是患者预后不佳的重要指标。TBIL 和 ALP 作为肝损伤的生物标志物被沿用至今,血清总胆红素和碱性磷酸酶水平升高提示肝功能损伤程度较严重,预后不佳<sup>[21]</sup>。GGT 被广泛用作肝功能障碍的标志物,主要在肾脏分泌,通常比其他血清酶升高得快,持续时间长,敏感性高,但其特异性较低。3 级(重度肝损伤)及以上严重程度和 ALP 偏高是预后不良的独立危险因素。与刘丽娜等<sup>[22]</sup>研究结果一致,血清 TBIL、TBA、ALP 等为可独立预测 DILI 预后的指标。因此,应用抗结核药物前应仔细询问患者有无基础肝病史和酗酒史,治疗期间定期监测肝功能,以减少 ATB-DILI 不良预后的发生。

综上所述,如果不及早发现 ATB-DILI,诊断和采取治疗措施不及时,可能给患者带来致命的隐患。在抗结核治疗过程中,联合使用抗结核药比单一药物的应用造成肝损伤的严重程度要大,应谨慎使用可能导致肝损伤的药物并探索改良的抗结核方案,同时严格监测肝功能,以减少不良反应的发生。对于发生 ATB-DILI 的患者,应及时停用可疑药物并予保肝药等措施待肝功能恢复,等待重新引入抗结核治疗的时机。存在相关危险因素的患者尤其避免再次使用疑似药物,适当增加监测肝功能频率。并且临床药师应加入治疗方

案制定环节,通过审核药物配伍、观察潜在的药物相互作用、必要时进行血药浓度监测以及指导患者按药品说明书用药、纠正其错误的服药习惯等来降低 ATB-DILI 风险。

### [参考文献]

- [1] 徐彩红,赵雁林.从《2020年全球结核病报告》看我国结核病防治工作[J].中华传染病杂志,2021,39(7):392-397.
- [2] Xu N, Yang J X, Yang J. Incidence and associated risk factors of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity among hospitalised patients in Wuhan, China[J]. Eur J Hosp Pharm, 2022, 29(4): 217-221.
- [3] Chalasani N P, Maddur H, Russo M W, et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(5): 878-898.
- [4] Song J H, Yoon S Y, Park T Y, et al. The clinical impact of drug-induced hepatotoxicity on anti-tuberculosis therapy: a case control study[J]. Respir Res., 2019, 20(1): 283-283.
- [5] 抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2019,42(5):343-356.
- [6] 刘娟,黄锐,张晶,等.222例抗结核药致药物性肝损伤患者临床特征及预后分析[J].中国药业,2022,31(23):57-61.
- [7] Shen T, Liu Y, Shang J, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China[J]. Gastroenterology, 2019, 156(8): 2230-2241.
- [8] 刘遥,王宪波.药物性肝损伤常见药物发病机制的研究进展[J].中西医结合肝病杂志,2020,30(1):20-23.
- [9] 金小琳,马龙,殷水泽,等.乙胺丁醇所致药物性肝损伤的研究进展[J].中华传染病杂志,2022,40(12):756-759.
- [10] 申美荣,黄娟君,蔡婷婷.护肝药对抗结核所致药物性肝损伤及预后影响的临床观察[J].当代医学,2021,27(6):185-186.
- [11] 辛宝双,王雪梅,徐齐峰.还原型谷胱甘肽、异甘草酸镁对抗结核所致药物性肝损伤的影响[J].黑龙江医药,2022,35(4):840-842.
- [12] 肖敏敏,王玉梅,姚碧波,等.还原型谷胱甘肽联合双环醇对抗结核药物导致肝损伤患者肝功能和氧化应激反

- 应的影响[J]. 中国医院用药评价与分析, 2023, 23(3): 287-289.
- [13] 于雪, 丁宁. 探讨双环醇联合还原型谷胱甘肽治疗抗结核药物性肝炎患者的临床疗效[J]. 中国医药指南, 2020, 18(18): 104-105.
- [14] 周晓颖, 王琳. 双环醇联合还原型谷胱甘肽治疗抗结核药物性肝炎的临床分析[J]. 中国医药指南, 2020, 18(5): 76-77.
- [15] Wang Y, Lai R, Zong P, et al. Bicyclol for the treatment of drug-induced liver injury: A propensity score matching analysis using a nationwide inpatient database[J]. *Journal of International Medical Research*, 2021, 49(4): 489-499.
- [16] 王瑜, 仇丽霞, 范作鹏, 等. 不同类型的急性药物性肝损伤患者临床特征比较[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(3): 632-635.
- [17] Siddique A, Kowdley KV. Approach to a patient with elevated serum alkaline phosphatase[J]. *Clin Liver Dis.*, 2012, 16(2): 199-229.
- [18] Yew W W, Chang K C, Chan D P, et al. Oxidative stress and first-line antituberculosis drug-induced hepatotoxicity[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2018, 62(8): 1-17.
- [19] 刘茹佳, 辛小娟. 药物性肝损伤发生机制, 危险因素, 监测以及再用药的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(4): 968-973.
- [20] 刘萌萌. APTT、PT、FIB、TT四项标志物诊断病毒性肝炎的价值[J]. 中国疗养医学, 2019, 28(7): 778-780.
- [21] 李应懿, 陈挥昂, 谢青, 等. 药物性肝损伤的生物标志物研究进展[J]. *肝脏*, 2022, 27(12): 1258-1263.
- [22] 刘丽娜, 赵建学, 陆玮婷, 等. 138例药物性肝损伤患者影响预后的因素分析[J]. *实用肝脏病杂志*, 2015, 18(2): 160-163.