

抗结核药所致药物性肝损伤患者的药学监护

杨勇, 刘心霞

■背景资料

抗结核药物所致肝损伤(anti-tuberculosis drug induced liver injury, ATLI)是抗结核药物最常见也最严重的不良反应,在我国发生率约为8%-30%,已成为抗结核治疗中断或失败的常见原因。然而在临床实践过程中,由于ATLI的发生机制、临床类型及症状表现复杂,且抗结核治疗周期较长,所用药物种类较多,临床诊断和处理难度较大。

杨勇, 刘心霞, 四川省医学科学院·四川省人民医院药学部
四川省成都市 610072
杨勇, 副主任药师, 主要从事呼吸系统疾病的药物治疗和临床药学的研究。

作者贡献分布: 本论文写作由杨勇与刘心霞完成。

通讯作者: 杨勇, 副主任药师, 610072, 四川省成都市青羊区一环路西二段32号, 四川省医学科学院·四川省人民医院药学部。yyxpower@163.com

电话: 028-87771932

收稿日期: 2014-07-23 修回日期: 2014-08-22

接受日期: 2014-09-03 在线出版日期: 2015-07-08

Pharmaceutical care for patients with anti-tuberculosis drug induced liver injury

Yong Yang, Xin-Xia Liu

Yong Yang, Xin-Xia Liu, Department of Pharmacy, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Correspondence to: Yong Yang, Associate Chief Pharmacy, Department of Pharmacy, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, 32 West Second Section, the First Ring Road, Qingyang District, Chengdu 610072, Sichuan Province, China. yyxpower@163.com

Received: 2014-07-23 Revised: 2014-08-22

Accepted: 2014-09-03 Published online: 2015-07-08

Abstract

Drug induced liver injury is one of the most important and serious adverse effects of anti-tuberculosis drugs. The clinical features of anti-tuberculosis drug induced liver injury (ATLI) ranges from asymptomatic alanine aminotransferase (ALT) elevations to acute hepatitis symptoms, and the mortality cases associated with liver failure are not rare. ATLI

diminishes the effectiveness of anti-tuberculosis treatment, as they may cause non-adherence, and further leads to treatment interruption, recurrence or the emergence of drug resistance. The aim of this paper is to discuss the clinical features, mechanisms, risk factors and treatment principles for ATLI. In addition, the reasonable adjustment of anti-tuberculosis treatment and implementation of pharmaceutical care are also reviewed so as to provide thoughts on the prevention, diagnosis and timely intervention of ATLI.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Anti-tuberculosis drug; Drug-induced liver injury; Risk factor; Pharmaceutical care

Yang Y, Liu XX. Pharmaceutical care for patients with anti-tuberculosis drug induced liver injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(19): 3060-3068 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3060.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i19.3060>

摘要

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是抗结核药物最为常见的不良反应,可以表现为无症状性转氨酶升高,也可呈急性肝炎表现,部分患者甚至可能发生肝功能衰竭而死亡。抗结核药物所致肝损伤(anti-tuberculosis drug induced liver injury, ATLI)会使患者依从性降低,甚至导致抗结核治疗的中断,容易使结核杆菌产生耐药性,影响抗结核治疗的效果。深入了解ATLI的临床特征、发生机制及相关危险因素,将有助于ATLI的预防、早期诊断和处理,帮助患者

■同行评议者

陈积圣, 教授, 中山大学孙逸仙纪念医院肝胆外科

顺利完成抗结核治疗疗程。本文将就ATLI的临床表现、发生机制、危险因素及处理原则等展开讨论, 并对如何合理调整抗结核治疗方案, 实施药学监护提出建议, 供同行参考。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 抗结核药物; 药物性肝损伤; 危险因素; 药学监护

核心提示: 抗结核药物所致肝损伤(anti-tuberculosis drug induced liver injury, ATLI)是抗结核治疗中断或失败的常见原因, 因此抗结核治疗中, 应详细了解患者病史, 个体化选择药物、剂量和疗程, 密切监测相关生化指标; 一旦确诊为ATLI, 应注意监测或及时调整方案, 同时应用保肝药, 尽量保证治疗的顺利完成; 并正确判断停用和恢复抗结核药物的时机, 最大限度治愈结核, 减少耐药结核的发生。

杨勇, 刘心霞. 抗结核药所致药物性肝损伤患者的药学监护. 世界华人消化杂志 2015; 23(19): 3060-3068 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3060.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i19.3060>

0 引言

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是指在药物使用过程中, 因药物本身或其代谢产物的毒性或由于患者对药物的代谢异常或超敏感性所导致的肝脏损伤, 亦称药物性肝病^[1]。DILI是临床常见肝损伤类型, 可表现为各种急慢性肝病, 是引起急性肝衰竭并导致死亡的重要因素^[2]。抗结核药大多数经过肝脏代谢, 且有潜在的肝细胞毒性, 是临床上引起DILI的常见药物^[3]。抗结核药物所致肝损伤(anti-tuberculosis drug induced liver injury, ATLI)的发病率约为2%-28%, 其差异可能与种族、地理位置、诊断标准、病毒性肝炎的流行等因素相关, 我国ATLI发生率约为8%-30%^[4-6]。ATLI是抗结核药物最常见也最严重的不良反应, 特别是在老年人、合并慢性肝病以及人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染患者极易发生^[7,8]。轻度ATLI可表现为一过性转氨酶升高, 重度ATLI可致肝衰竭, 甚至危及生命^[9,10]。因此部分患者不得不改变治疗方案甚至中止抗结核治疗, 这一方面容易使患者对治疗的依

从性降低; 另一方面可能使结核杆菌产生耐药, 增加耐药结核的发生率, 直接影响结核病的治疗及控制效果^[11,12]。虽然ATLI经及时处理预后一般较好, 但其中仍有0.40%-1.50%的患者因为严重肝损伤死亡^[6]。因此, 有必要深入了解ATLI相关危险因素及其发病机制, 选择合适的抗结核治疗方案, 采取正确的预防、监测及处理措施, 从而减少临床实践中ATLI的发生及其带来的严重不良后果。

1 ATLI的临床表现

ATLI的临床表现各异, 可呈无症状性转氨酶增高, 也可以有肝炎样表现甚至肝衰竭^[9,10]。多发生在用药后1 wk-3 mo内, 高峰期分别在1-2 wk和2 mo左右, 可表现为以下几种形式^[13,14]。

1.1 肝适应性反应 肝细胞增殖并出现保护性适应反应, 转氨酶一过性升高, 肝脏生化指标轻度异常, 谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)组为2-3倍正常值上限(upper limits of normal, ULN), 很少伴黄疸升高, 无临床症状, 继续用药通常会恢复正常^[15]。

1.2 急性肝炎或肝细胞损伤 类似病毒性急性肝炎的临床表现, 轻者表现为上腹部不适、恶心和厌食等消化系症状, 重者除消化系症状外还伴有全身症状, 如发热、乏力等, 可出现肝区压痛、肝脏增大等体征。ALT增高2倍以上, 可合并胆红素增高, 并表现为皮肤、巩膜黄染, 尿色加深等。

1.3 急性胆汁淤积表现 类似肝内淤胆及肝外胆道阻塞的临床表现, 轻者有腹胀、食欲不振和恶心等症状, 重者有发热、黄疸、上腹部疼痛、皮肤瘙痒、尿色深黄、脂肪泻等症状, 可出现右上腹压痛及肝脾肿大等体征。ALT轻度增高, 结合胆红素明显增高。

1.4 超敏反应性肝损伤 除有肝损伤的临床表现外, 还出现发热、皮疹、肌肉疼痛、浅表淋巴结肿大、肝脾肿大、关节炎和心肌炎等过敏症状, 严重者合并有溶血性贫血、剥脱性皮炎和急性肾功能衰竭等。通常可发现嗜酸粒细胞增多, 并可检测到抗药物抗体。

1.5 急性和亚急性肝功能衰竭 患者的病情进展迅速, 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。主要表现为黄疸、腹水、出血、肝性脑病和肾功能不全等症状。

■ 研究前沿

关于ATLI的研究, 目前多集中在寻找更具有特异性和敏感性的实验室指标, 帮助及早发现和确诊ATLI。另外, 从分子水平及基因多态性等方面探讨ATLI发生的机制, 寻找有效预防和治疗ATLI的药物或方法, 也成为目前的研究热点。然而, 关于如何判断停用和恢复抗结核药物的时机, 尚缺乏循证医学证据, 这是目前亟待研究的问题。

■ 相关报道

美国肠胃病学学院关于药物性肝损伤(drug-induced liver injury)的诊断应考虑行肝脏活检辅助诊断, 针对结核、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)以及结核合并HIV患者的研究表明, 抗逆转录病毒药物引起的肝损伤多为胆汁淤积型, 且程度较轻; 抗结核药物引起的肝损伤多为肝细胞损伤型或混合型, 且程度较重。动物试验发现证实肝细胞生长因子对异烟肼和利福平造成的肝损伤有保护作用, 这可能与调节ERK1/2和PKC δ 信号通路的作用有关。

1.6 慢性肝损伤 有慢性活动性肝炎或脂肪性肝病、胆汁淤积型肝炎等表现。此类肝损伤的发生率较低, 但症状是长期的, 即使停用抗结核药物仍难以恢复。

2 ATLI的临床分型

ATLI可以表现为多种类型的急性或慢性肝脏疾病, 其中约90%以上为急性肝损伤, 少数患者可发生严重的暴发性肝功能衰竭^[16-18]。按药物性肝损伤因果关系评价量表(Roussel Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM)评分分型标准, 可分为以下几类^[19]。

2.1 急性肝损伤 (1)肝细胞损伤型: 通常表现为ALT显著升高, 且先于总胆红素和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP), ALT \geq 2倍ULN, 且ALP正常或ALT/ALP升高倍数比值 \geq 5。该类型最多见, 临床表现不典型, 黄疸不明显, 可伴有过敏症状, 合并胆红素升高时预后不佳, 发生肝衰竭的概率最高; (2)胆汁淤积型: 血清ALP水平先于ALT升高, ALP \geq 2倍ULN而ALT正常, 或血清ALT/ALP升高倍数比值 \leq 2。该类型的预后相对较好, 很少发生肝硬化; (3)混合型: 血清ALT和ALP水平同时升高, 且ALT \geq 2倍ULN, ALT/ALP升高倍数比值为2-5。临床及生化指标介于肝细胞损伤型与胆汁淤积型之间, 可伴有超敏反应及肉芽肿生成。

2.2 慢性肝损伤 慢性肝损伤包括慢性肝炎型、肝内淤胆型、脂肪肝型、肝血管病变型等, 终末期通常发展成肝硬化^[20]。

3 ATLI概况及机制

不同抗结核药物引起DILI的频率不同, 按照国际防痨和肺部疾病联合会(International Union Against Tuberculosis And Lung Disease, IUATLD)的标准, ATLI的发生频率分类如下: (1)异烟肼(isoniazid, INH)、利福平(rifampicin, RFP)、利福喷汀(rifapentine, RFT)、利福布汀(rifabutin, RFB)、吡嗪酰胺(pyrazinamide, PZA)、氨硫脲(thioacetazone, TB1)、对氨基水杨酸(paza-aminosalicylate, PAS)、乙硫异烟胺(ethionamide, ETH)及丙硫异烟胺(protoionamide, PTH)等发生DILI的频率较高; 其中, 以PZA的肝脏不良反应最强, 呈剂量依赖性, 利福霉素类药物中以RFP引起的肝脏不良反应最大, RFT的不良反

应较轻, RFB不良反应与RFP相似; (2)乙胺丁醇(ethambutol, EMB)和氟喹诺酮类发生DILI的频率较低; 其中, EMB约10%-20%在肝脏代谢, 较常见不良反应为视神经损伤, 环丙沙星的肝功能异常发生率为1.5%, 表现为一过性生化指标升高, 诺氟沙星肝损伤发生率为2%-4%, 长期应用左氧氟沙星的患者肝损伤发生率增加, 莫西沙星可能导致罕见但可致命的肝损伤, 包括肝衰竭, 因此禁用于肝功能受损和转氨酶比正常值上限高5倍以上的患者; (3)氨基糖苷类药物、卷曲霉素、环丝氨酸和利奈唑胺等罕见导致DILI的文献报道。ATLI按照发生机制大致可分为3类: (1)药物及其活性代谢物造成的可预测的DILI; (2)患者特异体质造成的不可预测的DILI; (3)药物相互作用造成的DILI。

3.1 可预测的ATLI 包括直接和间接造成的DILI。 (1)直接损伤是指药物或其代谢产物的肝细胞毒性直接损害肝细胞结构, 造成肝细胞的变性、坏死。INH在肝内经N-乙酰转移酶催化生成乙酰化异烟肼, 并产生一些具有强氧化活性的中间代谢产物, 如: 乙酰游离基、乙酰正离子等, 可与肝细胞内的大分子或谷胱甘肽共价结合, 诱导脂质过氧化反应, 破坏肝细胞, 引起药物性肝炎^[21,22]。此外, 乙酰化异烟肼可进一步转化为毒性较强的乙酰肼, 后者水解生成联胺, 联胺可诱导肝细胞发生脂质过氧化反应, 造成脂肪变性或肝细胞坏死; (2)间接损伤是指药物或其代谢产物干扰肝细胞内代谢过程或影响肝内胆汁的排泄, 导致转氨酶升高或肝内胆汁淤积, 从而引起肝细胞脂肪变性和坏死。如PZA通过影响肝细胞的蛋白质合成环节, 使肝细胞膜和亚微细胞器受损, 导致细胞膜的完整性丧失, 进而肝细胞发生变性和坏死^[22,23]。RFP主要经胆汁排泄, 可干扰胆红素和葡萄糖醛酸的结合和排泄, 导致游离胆红素增高和黄疸, 使用RFP发生黄疸的比例是其他抗结核药物引起黄疸合计比例的10倍以上^[24,25]。可预测的ATLI的发生与药物种类和用药剂量密切相关, 个体发生率高, 以急性损伤为主, 由于肝动脉远端区域的代谢最旺盛, 而抗氧化和解毒能力最弱, 所以具有肝损伤作用的自由基首先侵犯肝动脉远端区域, 形成带状肝细胞坏死。INH、RFP、PZA、TB1、ETH、PTH可发生

该类DILI.

3.2 不可预测的ATLI 包括特异质性代谢反应和免疫反应。(1)特异质性代谢反应常与个体先天遗传的药物代谢酶基因异常有关,这种异常会导致肝毒性代谢产物合成增加或解毒过程减慢^[16,17]。如INH在体内主要经N-乙酰转移酶代谢,但由于不同个体基因型的差别,N-乙酰转移酶的含量及活性亦有差别,可分为快乙酰化、慢乙酰化和中间型。理论上讲,快乙酰化者含N-乙酰转移酶较多,活性较强,会导致毒性代谢产物乙酰肼在肝内积聚增多,容易造成肝损伤。但分别有不同地区的研究发现慢乙酰化者应用INH的肝损伤发生率明显高于快乙酰化者^[26-28],这可能是因为有毒的乙酰肼还可以在N-乙酰转移酶作用下进一步转化为二乙酰衍生物,这是一个无毒的代谢产物。因此,INH的肝损伤程度不能仅根据乙酰化快慢判断,还取决于有毒和无毒代谢产物产生的相对速度及两种反应的动态平衡;(2)免疫反应性肝损伤是指药物或代谢产物作为半抗原或模拟分子触发过敏体质个体的超敏反应。如RFP可与血浆大分子结合形成复合抗原,促使抗RFP抗体产生,并形成抗原抗体复合物,引起多种类型超敏反应,造成一系列免疫损伤,表现为药疹、荨麻疹、嗜酸性粒细胞增多等,并累及肝脏功能或直接损伤肝细胞;PAS可与载体蛋白结合成为抗原,引起细胞免疫反应损伤肝脏,常在高热、皮疹之后出现黄疸及肝损害,并伴有过敏性肺浸润、关节痛等过敏反应,使用PAS约有0.3%-5.0%可发生超敏反应,其中40%有转氨酶升高;另外,其他食物或药物造成的过敏反应,可通过泛化反应引发同时使用的抗结核药物的超敏反应。不可预测的ATLI的发生与用药剂量无密切关系,个体发生率较低,有长短不一的潜伏期,肝细胞坏死常均匀分布于各肝小叶。

3.3 药物相互作用造成的ATLI 抗结核药物在临床联合应用的情况较多,由于药物间相互作用可影响药物代谢过程,联合用药可能导致肝损伤几率增加^[29,30]。如RFP可诱导P450药物代谢酶的活性,使INH代谢加快,产生毒性代谢产物增加,加重肝脏损害;INH与RFP合用引起肝损伤的发生率比单用INH高2-4倍^[31,32]。有研究^[33]发现,INH+RFP+PZA三联用药可使肝损害发生率由0.8%(INH+RFP)增至2.8%。EMB约

10%-20%在肝脏代谢,较少发生肝损伤,但与ETH合用可增加黄疸性肝炎等并发症^[34]。PTH与INH及其他抗结核药合用时可延缓耐药菌株的产生,但同时也可能加重其不良反应。由此可见,ATLI的发生机制存在相互联系,同一种抗结核药物可通过不同的机制诱导DILI,不同的抗结核药物又可通过相同的机制诱导ATLI;此外,抗结核药物的联合应用还可能通过药物相互作用影响肝脏;因此,在临床应用时应根据具体情况全面分析。

4 ATLI的相关危险因素

由于种族、地域、入选受试者标准等的不同,不同研究报道ATLI的危险因素也有所差异,其中共同的有以下几项。

4.1 高龄 一般随年龄增加(特别是>35岁),发生ATLI的风险也增加,这可能与药物代谢功能减退有关^[35,36]。

4.2 酗酒 酒精除了本身对肝脏造成损伤外,还可通过诱导CYP2E1增加INH的毒性,饮酒量越大,发生ATLI的风险越高^[37,38]。

4.3 合并慢性肝病 慢性肝病状态下,肝血流灌注障碍,血流量减少,使肝脏清除率下降;肝药酶活性下降,药物代谢和清除受阻;血浆白蛋白含量下降,药物结合部位性质发生变化,药物与血浆蛋白的结合减少,游离药物浓度增加;以上改变均可增加肝细胞毒性。乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是ATLI重要的独立危险因素,有报道显示HBV感染者抗结核治疗过程中ATLI发生率较非肝炎组高^[39-41];结核病合并丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)是ATLI的独立危险因素,这类患者ATLI发生率是不合并HCV患者的5倍^[42,43];肝硬化是结核病的独立危险因素,同时也是ATLI的重要危险因素,尤其是对于失代偿期的患者。

4.4 营养不良或低蛋白血症 营养不良者的ATLI发生率明显增高^[44];低蛋白血症状态下,肝脏合成蛋白质的能力下降,游离药物浓度升高,ATLI发生率增加。

4.5 HIV感染 HIV感染病例抗结核治疗后转氨酶升高的发生率为4%-27%,黄疸发生率为0%-7%^[45,46]。

4.6 特异体质 先天性代谢酶缺陷或基因多态性影响药物代谢:如N-乙酰基转移酶、细胞色

■创新盘点

本文深入探讨了ATLI的危险因素及发病机制,并按照发生机制将ATLI分为3类:(1)可预测的ATLI;(2)不可预测的ATLI;(3)药物相互作用造成ATLI。明确了ATLI的监测及处理原则,并结合多年临床经验,对调整治疗方案,恢复抗结核药物时机,实施药学监护提出了较为详细、务实的建议,对抗结核治疗中ATLI的预防和处理有较重要的参考意义。

应用要点

ATLI会使患者依从性降低,甚至导致抗结核治疗的中断,容易发生耐药结核,影响抗结核治疗的效果。本文就ATLI的临床表现、发生机制、危险因素及处理原则等展开讨论,并对如何合理调整抗结核治疗方案,实施药学监护提出建议,对临床实践中ATLI的预防、早期诊断和处理有一定提示作用,有助于促进临床实践中安全、有效地进行抗结核治疗。

素氧化酶、谷胱甘肽转移酶、肝细胞内微粒体酶^[5,47,48]。过敏体质、自身免疫病或潜在自身免疫缺陷者,容易发生过敏性或免疫缺陷性ATLI。

5 ATLI的诊断及处理原则

ATLI的诊断为排除性诊断,发现肝功能异常后,首先应详细询问抗结核药物及合并用药的种类和过程、饮酒史、过敏史、药物不良反应史、肝脏疾病及其他相关危险因素,规范病史采集内容;并明确出现肝损伤的时间及肝脏血清学指标改变的时序特征;然后通过影像学、生化和免疫检查排除各种病毒、细菌、肝胆结石、肿瘤、自身免疫性肝病以及局部或全身循环障碍。同时积极寻找提示DILI的证据:如血液中嗜酸性粒细胞增多、ALT升高、肝组织嗜酸性粒细胞浸润及肉芽肿形成,高度提示DILI。

ATLI的诊断标准: (1)发生时间: 多数肝损害发生在初次用药后5 d-2 mo, 特异质反应可发生在5 d以内; (2)临床过程: 停药后异常肝脏生化指标迅速恢复, 肝细胞损伤型患者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%是ATLI的有力证据; (3)已排除其他病因或疾病所致的肝损害; (4)再次用药反应阳性: 停药后反映肝损伤的生化指标较快恢复正常; 再次服用该药后上述生化指标又明显异常, 肝酶活性水平升高≥2倍ULN。同时符合上述诊断标准中前3项, 或前3项中有2项符合, 加上第(4)项, 均可确诊。

ATLI的处理原则: (1)轻度肝损伤: 仅ALT<3倍ULN, 无明显症状, 无黄疸, 由于停药可能增加分枝杆菌耐药性, 可暂不停药, 酌情加保肝药物治疗, 5-7 d复查肝功能一般能恢复正常; (2)中度肝损伤: 复查ALT继续升高或ALT≥3倍ULN, 或总胆红素>2倍ULN, 应暂停肝损害发生频率高的抗结核药物, 进行保肝降酶治疗, ALT恢复正常后, 继续原抗结核治疗方案, 定期监测肝功能, 若再次出现ALT升高或肝功能检查其他指标异常, 应避免使用相关药物; (3)重度肝损伤: ALT≥5倍ULN, 或ALT≥3倍ULN伴有黄疸、恶心、呕吐、乏力等症状或伴全身变态反应如发热、皮疹、关节炎、

嗜酸性粒细胞增高, 或总胆红素≥3倍ULN, 应立即停用所有抗结核药物, 积极保肝治疗, 严重肝损害患者应住院综合治疗, 有肝功能衰竭表现时应积极抢救措施。对于某些严重的结核病患者, 停用抗结核药物可能有致命风险, 可以暂时选用无肝毒性的治疗方案作为过渡, 待肝脏功能恢复正常后, 在保护肝功能的同时慎重选用抗结核联合治疗方案。

6 ATLI的治疗及药物选择

患者发生ATLI后及时合理有效的治疗, 能够及时纠正肝功能异常, 逆转肝功能损伤, 有助于患者顺利完成抗结核疗程, 减少耐药结核的发生。

6.1 一般处理 患者应卧床休息, 补充葡萄糖、B族维生素、清蛋白、肌苷, 有出血倾向者可加用维生素K、输血或血浆。同时保证足够热量, 维持水、电解质和酸碱平衡, 保持内环境稳定。

6.2 保肝治疗 (1)谷胱甘肽、硫普罗宁、硫酸锌和水飞蓟素制剂可清除自由基, 抑制过氧化物产生; (2)齐墩果酸和甘草酸制剂具有抗炎、保护肝细胞膜的作用, 可改善肝功能; (3)双环醇具有抗炎、抗氧化、保护肝细胞膜及细胞器等作用, 可改善肝脏生化指标; (4)葡醛内酯能降低抗结核药物的肝毒性, 保护肝细胞; (5)多烯磷脂酰胆碱和必需磷脂能使受损的肝功能和酶活力恢复正常, 促进肝组织再生。

6.3 降低胆红素 (1)腺苷蛋氨酸: 调节肝脏细胞膜流动性, 加快胆酸的转运; (2)熊去氧胆酸: 利胆, 增加胆汁引流, 多用于轻中度肝损伤患者; (3)茵三硫: 促进胆汁、胆酸和胆色素分泌。

6.4 降酶治疗 对于血清转氨酶水平较高, 且有乏力、食欲不振、恶心和呕吐等胃肠道症状的患者, 可在保肝治疗的基础上适当和短期使用降酶药物。如联苯双酯、双环醇等。

6.5 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保护肝细胞。

6.6 促肝细胞生长和肝功能替代疗法 促肝细胞生长素可促进肝细胞再生, 可用于亚急性重型肝炎的辅助治疗。出现肝衰竭早期表现者, 应及时进行人工肝治疗, 必要时进行肝移植^[49,50]。

6.7 糖皮质激素 患者的过敏反应较为严重时可给予糖皮质激素治疗。

7 ATLI后抗结核治疗的恢复

ATLI发生后何时及如何恢复抗结核治疗, 目前尚无统一的规定和标准^[51]。一般认为当肝功能恢复正常或转氨酶下降50%时可恢复抗结核治疗, 但要逐一恢复一线抗结核药物。每种药物要从小剂量开始使用, 每天密切监测临床表现及肝功能, 一旦发生肝功能恶化, 应立即停用抗结核药, 待肝脏生化指标恢复正常后逐步调整抗结核治疗方案。如果患者病情严重, 停药可能导致死亡, 可以选择肝脏不良反应小的其他一线或二线抗结核药物, 如链霉素、阿米卡星、EMB和喹诺酮类药物。如果停药后4 wk肝功能仍无改善者, 一般不主张恢复使用引起DILI的抗结核药物。

在实际临床应用过程中, 应根据患者的肝损伤程度、有无肝损伤相关危险因素及结核病严重程度等进行综合判断, 可参考以下建议。

7.1 单纯ALT升高 待ALT降至<3倍ULN时, 加用链霉素或阿米卡星、INH和EMB, 每周复查肝功能, 若肝功能进一步恢复可加用RFP或RFT, 待肝功能恢复正常后, 根据肝脏基础情况考虑是否加用PZA。

7.2 ALT升高伴总胆红素升高或黄疸等症状 待ALT降至<3倍ULN及总胆红素<2倍ULN时, 加用链霉素或阿米卡星、EMB和氟喹诺酮类药物, 若肝功能进一步恢复可加用INH, 待肝功能恢复正常后, 根据结核病严重程度及肝脏基础情况考虑是否加用RFT或PZA。

7.3 肝损伤合并过敏反应 待过敏反应全部消退后, 逐个试用抗结核药物, 注意先试用未曾用过的药物, 然后按照药物致敏可能性由小到大逐步试药。

8 ATLI的药学监护

8.1 收集病史 在抗结核治疗之前应详细了解病史, 综合评估患者的结核病病情和肝损伤危险因素, 排查肝脏基础疾病及可能影响肝功能的相关全身性疾病。包括: (1)饮酒史; (2)肝炎史特别是乙型肝炎、丙型肝炎病史及其潜在感染史; (3)胆管疾病史; (4)营养不良史; (5)内分泌及代谢性疾病史; (6)引发肝脏病变的寄生虫接触史及发病史; (7)中毒史; (8)既往用药史及不良反应史; (9)过敏史及过敏性疾病家族史; (10)当前是否在服用治疗其他疾病的药物等。

8.2 评估危险因素 抗结核治疗前应当常规做血常规和肝功能检查, 并针对病史采集及检查中发现的肝病危险因素进行进一步检查。包括: (1)病毒性肝炎(特别是乙型肝炎、丙型肝炎等)抗原抗体检查; (2)慢性胆管疾病(包括胰胆管疾病)检查; (3)脂肪肝以及肝硬化等相关指标的检查。抗结核治疗前进行ATLI危险因素评估和转氨酶基线值检测, 对存在相关危险因素和基线转氨酶升高的患者在治疗中加强监测, 有利于评估风险和及时诊断ATLI。

8.3 抗结核治疗过程中应密切监测相关指标的变化 (1)无高危因素者, 每月监测一次肝功能、血常规; (2)有肝脏基础疾病等高危因素者, 前2 mo每2 wk监测一次肝功能、血常规, 若无异常此后可改为监测1-2次/mo; (3)出现肝损害可疑症状时应及时监测肝功能, 确诊发生ATLI后, 除了采取护肝措施, 应每2 wk复查肝功能、血常规。其中胆红素每日上升达 $1 \times \text{ULN}$ 者应1-3 d内监测1次肝功能; (4)伴有病毒性肝炎者, 治疗初期应每月监测1次病毒DNA拷贝数, 转阴后每2-3 mo监测1次, 同时每3 mo监测一次病毒抗原。

8.4 合并慢性肝病的处理 应该早期治疗肝病, 选择肝脏损害少的抗结核药物。(1)合并慢性乙型肝炎的患者, 如具有抗病毒治疗指征, 应尽快给予核苷类药物抗病毒治疗, 同时或稍后进行抗结核治疗^[52]; (2)合并丙型肝炎者, 应根据其肝功能状况, 决定抗病毒和抗结核治疗的时序, 如肝功能状况良好, 建议先进行抗结核治疗, 再给予利巴韦林进行抗病毒治疗^[53]; (3)合并酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪肝者、肝内胆胆汁淤积症者、自身免疫性肝炎患者应根据肝功能状况给予相应的处理。

8.5 治疗药物的选择 (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害发生频率较高的抗结核药物, 选择对肝脏不良反应较小的抗结核药物: 有肝脏基础疾病者将RFP改为RFT, 部分不能使用PZA者可用左氧氟沙星替代; (2)酌情使用保肝药: 有高血压和糖尿病者不可使用甘草制剂, 胆红素升高者可选用熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸和甘草酸镁制剂等药物治疗; (3)避免联合使用增强肝毒性的其他药物: 如对乙酰氨基酚、红霉素、阿奇霉素等; (4)适当减少药物剂量, 如INH减量为200 mg/d, RFP剂量减半使用, 在老年人可取得与常

■名词解释

耐药结核: 结核患者感染的结核分支杆菌被体外试验证实对1种或多种抗结核药物耐药的现象。一般根据产生耐药的药物种类数分为4类: 单耐药、多耐药、耐多药、广泛耐药; 肝功能衰竭: 多种因素引起的严重肝脏损伤, 导致其合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿, 出现以凝血机制障碍和黄疸、肝性脑病、腹腔积液等为主要表现的一组临床症候群。

同行评价

本文选题良好, 内容较全面, 从临床、分型、机制、危险因素、诊断、治疗、抗结核治疗的恢复到药学监护等均有涉及。

规剂量同样的效果; (5) 合理使用免疫调节剂: 过敏体质者尽量避免使用免疫调节剂; 免疫调节剂应在炎症反应高峰期之后再使用, 并避免使用促炎性反应的免疫调节剂如 γ -干扰素等。

8.6 预防治疗 临床上预防和早期发现ATLI, 并及时处理对预后很重要。建议对有高危因素的患者给予预防性保肝治疗, 警惕肝损伤的发生。但对于无高危因素的患者是否常规给予预防性保肝治疗, 尚存在争议。

8.7 患者注意事项 接受抗结核治疗过程中, 如果如出现消化系统症状(如黄疸、恶心、呕吐等)及消瘦、乏力等全身不适反应, 应及时复查肝肾功能和血常规。同时, 治疗期间禁止饮酒, 并保证良好的生活习惯、合理的休息和充足的营养。

9 结论

ATLI是抗结核治疗中断或失败的常见原因, 如果不能及早发现并正确处理, 可能导致严重后果。然而在临床实践过程中, 由于抗结核药所致DILI的发生机制、临床类型及症状表现复杂, 且抗结核治疗周期较长, 所用药物种类较多, 给临床诊断和处理带来较大难度。为了尽量减少ATLI带来的危害, 在进行抗结核治疗前, 应详细了解患者相关病史, 积极评估慢性肝脏疾病等ATLI相关危险因素, 根据个体实际情况选择合适的药物、剂量和疗程, 并密切监测肝脏和血液生化指标; 在治疗过程中一旦确诊为ATLI, 应根据肝功能受损程度, 及时调整治疗方案, 将肝损害发生频率较高的抗结核药物换成肝损害发生频率较低的抗结核药物, 同时采用护肝药纠正肝功能异常, 逆转肝功能损伤, 尽量保证抗结核治疗的顺利完成; 必要时可停用抗结核药物避免发生肝功能衰竭, 待肝损害症状消失、肝功能正常后, 应有序恢复抗结核治疗, 尽量减少患者再次发生ATLI。总之, 临床医师和药师都应关注和重视ATLI, 掌握其发生机制、易感人群、发病特点及处理原则, 同时正确判断停用和恢复抗结核药物的时机, 既防止过早停用抗结核药物影响疗效, 又避免ATLI加重, 最大限度治愈结核病, 减少耐药结核的发生。

10 参考文献

1 Lazerow SK, Abdi MS, Lewis JH. Drug-induced

- liver disease 2004. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 283-292 [PMID: 15818148 DOI: 10.1097/01.mog.0000160043.10804.60]
- 2 Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 95-106 [PMID: 24388027 DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.09.016]
- 3 Lewis JH. Drug-induced liver injury, dosage, and drug disposition: is idiosyncrasy really unpredictable? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 1556-1561 [PMID: 24530601 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.02.011]
- 4 Shen X, Yuan Z, Mei J, Zhang Z, Guo J, Wu Z, Wu J, Zhang H, Pan J, Huang W, Gong H, Yuan D, Xiao P, Wang Y, Shuai Y, Lin S, Pan Q, Zhou T, Watkins PB, Wu F. Anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Shanghai: validation of Hy's Law. *Drug Saf* 2014; 37: 43-51 [PMID: 24203912 DOI: 10.1007/s40264-013-0119-6]
- 5 Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WC, van der Ven AJ, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 192-202 [PMID: 17995946 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05207.x]
- 6 Baghaei P, Tabarsi P, Chitsaz E, Saleh M, Marjani M, Shemirani S, Pooramiri MV, Kazempour M, Farnia P, Fahimi F, Mansouri D, Masjedi M. Incidence, clinical and epidemiological risk factors, and outcome of drug-induced hepatitis due to antituberculous agents in new tuberculosis cases. *Am J Ther* 2010; 17: 17-22 [PMID: 19535968 DOI: 10.1097/MJT.0b013e31818f9eae]
- 7 Meier Y, Cavallaro M, Roos M, Pauli-Magnus C, Folkers G, Meier PJ, Fattinger K. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 135-143 [PMID: 15726344 DOI: 10.1007/s00228-004-0888-z]
- 8 Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers WK, Sandeep MS, Karanth D, Adarsh CK. Single-center experience with drug-induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2396-2404 [PMID: 20648003 DOI: 10.1038/ajg.2010.287]
- 9 Kim NH, Jung HY, Cho SY, Park SU, Park JM, Ko CN. Liver enzyme abnormalities during concurrent use of herbal and conventional medicines in Korea: a retrospective study. *Phytomedicine* 2011; 18: 1208-1213 [PMID: 21802919 DOI: 10.1016/j.phymed.2011.06.026]
- 10 Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, Peloquin CA, Gordin FM, Nunes D, Strader DB, Bernardo J, Venkataramanan R, Sterling TR. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 935-952 [PMID: 17021358 DOI: 10.1164/rccm.2.00510-1666ST]
- 11 Kaona FA, Tuba M, Siziya S, Sikaona L. An assessment of factors contributing to treatment adherence and knowledge of TB transmission among patients on TB treatment. *BMC Public Health* 2004; 4: 68 [PMID: 15625004 DOI: 10.1186/1471-2458-4-68]
- 12 Adane AA, Alene KA, Koye DN, Zeleke BM.

- Non-adherence to anti-tuberculosis treatment and determinant factors among patients with tuberculosis in northwest Ethiopia. *PLoS One* 2013; 8: e78791 [PMID: 24244364 DOI: 10.1371/journal.pone.0078791]
- 13 Shang P, Xia Y, Liu F, Wang X, Yuan Y, Hu D, Tu D, Chen Y, Deng P, Cheng S, Zhou L, Ma Y, Zhu L, Gao W, Wang H, Chen D, Yang L, He P, Wu S, Tang S, Lv X, Shu Z, Zhang Y, Yang Z, Chen Y, Li N, Sun F, Li X, He Y, Garner P, Zhan S. Incidence, clinical features and impact on anti-tuberculosis treatment of anti-tuberculosis drug induced liver injury (ATLI) in China. *PLoS One* 2011; 6: e21836 [PMID: 21750735 DOI: 10.1371/journal.pone.0021836]
 - 14 Babalik A, Arda H, Bakırcı N, Ağca S, Oruç K, Kızıldaş S, Cetintaş G, Calışır HC. Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment. *Tuberk Toraks* 2012; 60: 136-144 [PMID: 22779934 DOI: 10.5578/tt.3053]
 - 15 Shu CC, Lee CH, Lee MC, Wang JY, Yu CJ, Lee LN. Hepatotoxicity due to first-line anti-tuberculosis drugs: a five-year experience in a Taiwan medical centre. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17: 934-939 [PMID: 23743313 DOI: 10.5588/ijtld.12.0782]
 - 16 Hussaini SH, Farrington EA. Idiosyncratic drug-induced liver injury: an update on the 2007 overview. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 67-81 [PMID: 24073714 DOI: 10.1517/14740338.2013.828032]
 - 17 Maddur H, Chalasani N. Idiosyncratic drug-induced liver injury: a clinical update. *Curr Gastroenterol Rep* 2011; 13: 65-71 [PMID: 21049293 DOI: 10.1007/s11894-010-0154-8]
 - 18 Rangnekar AS, Fontana RJ. An update on drug induced liver injury. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2011; 57: 213-229 [PMID: 21587150]
 - 19 Hanatani T, Sai K, Tohkin M, Segawa K, Kimura M, Hori K, Kawakami J, Saito Y. A detection algorithm for drug-induced liver injury in medical information databases using the Japanese diagnostic scale and its comparison with the Council for International Organizations of Medical Sciences/the Roussel Uclaf Causality Assessment Method scale. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 984-988 [PMID: 24596340 DOI: 10.1002/pds.3603]
 - 20 Hayashi PH, Fontana RJ. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 134-144 [PMID: 24879979 DOI: 10.1055/s-0034-1375955]
 - 21 Gourishankar A, Navarro F, Debroy AN, Smith KC. Isoniazid hepatotoxicity with clinical and histopathology correlate. *Ann Clin Lab Sci* 2014; 44: 87-90 [PMID: 24695480]
 - 22 Ingawale DK, Mandlik SK, Naik SR. Models of hepatotoxicity and the underlying cellular, biochemical and immunological mechanism(s): a critical discussion. *Environ Toxicol Pharmacol* 2014; 37: 118-133 [PMID: 24322620 DOI: 10.1016/j.etap.2013.08.015]
 - 23 El Aïdli S, Kastalli S, Zaïem A, Lakhous G, Rejeibi I, Loueslati MH, Daghfous R, Belkahia C. Recurrent dysosmia induced by pyrazinamide. *Fundam Clin Pharmacol* 2009; 23: 539-541 [PMID: 19674115 DOI: 10.1111/j.1472-8206.2009.00736.x]
 - 24 Perriot J, Chambonnet E, Eschalier A. [Managing the adverse events of antitubercular agents]. *Rev Mal Respir* 2011; 28: 542-555 [PMID: 21549908 DOI: 10.1016/j.rmr.2010.10.034]
 - 25 Aristoff PA, Garcia GA, Kirchhoff PD, Showalter HD. Rifamycins—obstacles and opportunities. *Tuberculosis (Edinb)* 2010; 90: 94-118 [PMID: 20236863 DOI: 10.1016/j.tube.2010.02.001]
 - 26 Du H, Chen X, Fang Y, Yan O, Xu H, Li L, Li W, Huang W. Slow N-acetyltransferase 2 genotype contributes to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2013; 40: 3591-3596 [PMID: 23277397 DOI: 10.1007/s11033-012-2433-y]
 - 27 Ng CS, Hasnat A, Al Maruf A, Ahmed MU, Pirmohamed M, Day CP, Aithal GP, Daly AK. N-acetyltransferase 2 (NAT2) genotype as a risk factor for development of drug-induced liver injury relating to antituberculosis drug treatment in a mixed-ethnicity patient group. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70: 1079-1086 [PMID: 24888881 DOI: 10.1007/s00228-014-1703-0]
 - 28 Zabost A, Brzezińska S, Kozłowska M, Błachnio M, Jagodziński J, Zwolska Z, Augustynowicz-Kopeć E. Correlation of N-acetyltransferase 2 genotype with isoniazid acetylation in Polish tuberculosis patients. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 853602 [PMID: 24383060 DOI: 10.1155/2013/853602]
 - 29 Ohkawa K, Hashiguchi M, Ohno K, Kiuchi C, Takahashi S, Kondo S, Echizen H, Ogata H. Risk factors for antituberculous chemotherapy-induced hepatotoxicity in Japanese pediatric patients. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 220-226 [PMID: 12189369 DOI: 10.1067/mcp.2002.126175]
 - 30 Forget EJ, Menzies D. Adverse reactions to first-line antituberculosis drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5: 231-249 [PMID: 16503745 DOI: 10.1517/14740338.5.2.231]
 - 31 Devarbhavi H. Antituberculous drug-induced liver injury: current perspective. *Trop Gastroenterol* 2011; 32: 167-174 [PMID: 22332331]
 - 32 Enriquez-Cortina C, Almonte-Becerril M, Clavijo-Cornejo D, Palestino-Domínguez M, Bello-Monroy O, Nuño N, López A, Bucio L, Souza V, Hernández-Pando R, Muñoz L, Gutiérrez-Ruiz MC, Gómez-Quiroz LE. Hepatocyte growth factor protects against isoniazid/rifampicin-induced oxidative liver damage. *Toxicol Sci* 2013; 135: 26-36 [PMID: 23764483 DOI: 10.1093/toxsci/kft134]
 - 33 Chang KC, Leung CC, Yew WW, Lau TY, Tam CM. Hepatotoxicity of pyrazinamide: cohort and case-control analyses. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1391-1396 [PMID: 18388355 DOI: 10.1164/rccm.200802-355OC]
 - 34 雷建平, 吴雪琼, 张文宏. 抗结核药物所致肝损伤相关危险因素及临床处置对策. *中国防痨杂志* 2013; 35: 856-863
 - 35 Kunst H, Khan KS. Age-related risk of hepatotoxicity in the treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 1374-1381 [PMID: 20937175]
 - 36 Liss G, Rattan S, Lewis JH. Predicting and preventing acute drug-induced liver injury: what's new in 2010? *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010; 6:

- 1047-1061 [PMID: 20615079 DOI: 10.1517/17425255.2010.503706]
- 37 Sukhanov DS, Artyushkova EB, Dudka VT. [Hepato- and endothelioprotective action of runihol and ademetonine in experimental liver injury induced by TB drugs in combination with alcohol]. *Patol Fiziol Eksp Ter* 2013; (2): 45-49 [PMID: 24000714]
- 38 Leiro-Fernandez V, Valverde D, Vázquez-Gallardo R, Constenla L, Fernández-Villar A. Genetic variations of NAT2 and CYP2E1 and isoniazid hepatotoxicity in a diverse population. *Pharmacogenomics* 2010; 11: 1205-1206; author reply 1207-1208 [PMID: 20860460 DOI: 10.2217/pgs.10.109]
- 39 Hoffmann CJ, Charalambous S, Thio CL, Martin DJ, Pemba L, Fielding KL, Churchyard GJ, Chaisson RE, Grant AD. Hepatotoxicity in an African antiretroviral therapy cohort: the effect of tuberculosis and hepatitis B. *AIDS* 2007; 21: 1301-1308 [PMID: 17545706 DOI: 10.1097/QAD.0b013e32814e6b08]
- 40 de Castro L, do Brasil PE, Monteiro TP, Rolla VC. Can hepatitis B virus infection predict tuberculosis treatment liver toxicity? Development of a preliminary prediction rule. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 332-340 [PMID: 20132625]
- 41 Pan L, Jia ZS, Chen L, Fu EQ, Li GY. Effect of anti-tuberculosis therapy on liver function of pulmonary tuberculosis patients infected with hepatitis B virus. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2518-2521 [PMID: 15832429]
- 42 Chien JY, Huang RM, Wang JY, Ruan SY, Chien YJ, Yu CJ, Yang PC. Hepatitis C virus infection increases hepatitis risk during anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 616-621 [PMID: 20392356]
- 43 Lomtadze N, Kupreishvili L, Salakaia A, Vashakidze S, Sharvadze L, Kempker RR, Magee MJ, del Rio C, Blumberg HM. Hepatitis C virus co-infection increases the risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity among patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS One* 2013; 8: e83892 [PMID: 24367617 DOI: 10.1371/journal.pone.0083892]
- 44 Warmelink I, ten Hacken NH, van der Werf TS, van Altena R. Weight loss during tuberculosis treatment is an important risk factor for drug-induced hepatotoxicity. *Br J Nutr* 2011; 105: 400-408 [PMID: 20875187 DOI: 10.1017/S0007114510003636]
- 45 Lima Mde F, Melo HR. Hepatotoxicity induced by antituberculosis drugs among patients coinfecting with HIV and tuberculosis. *Cad Saude Publica* 2012; 28: 698-708 [PMID: 22488315 DOI: S0102-311X2012000400009]
- 46 Hassen Ali A, Belachew T, Yami A, Ayen WY. Anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity among TB/HIV co-infected patients at Jimma University Hospital, Ethiopia: nested case-control study. *PLoS One* 2013; 8: e64622 [PMID: 23696901 DOI: 10.1371/journal.pone.0064622]
- 47 Sun F, Chen Y, Xiang Y, Zhan S. Drug-metabolising enzyme polymorphisms and predisposition to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 994-1002 [PMID: 18713495]
- 48 Cai Y, Yi J, Zhou C, Shen X. Pharmacogenetic study of drug-metabolising enzyme polymorphisms on the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7: e47769 [PMID: 23082213 DOI: 10.1371/journal.pone.0047769]
- 49 Lv G, Zhao L, Zhang A, Du W, Chen Y, Yu C, Pan X, Zhang Y, Song T, Xu J, Chen Y, Li L. Bioartificial liver system based on choanoid fluidized bed bioreactor improve the survival time of fulminant hepatic failure pigs. *Biotechnol Bioeng* 2011; 108: 2229-2236 [PMID: 21455934 DOI: 10.1002/bit.23150]
- 50 Lee JH, Lee DH, Park JK, Kim SK, Kwon CH, Lee SK. Effect of fulminant hepatic failure porcine plasma supplemented with essential components on encapsulated rat hepatocyte spheroids. *Transplant Proc* 2012; 44: 1009-1011 [PMID: 22564611 DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.01.106]
- 51 Chang KC, Leung CC. The best approach to reintroducing tuberculosis treatment after hepatotoxicity is still open to debate. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 366-367; author reply 367-368 [PMID: 20597681 DOI: 10.1086/654806]
- 52 Grupo Colaborativo En Hepatitis B. [Clinical practice guideline for diagnosis and treatment of chronic hepatitis virus hepatitis B. Grupo Colaborativo en Hepatitis B]. *Rev Gastroenterol Peru* 2011; 31: 151-168 [PMID: 21836656]
- 53 European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014; 60: 392-420 [PMID: 24331294 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.11.003]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍

