

·临床论著·

# HIV/AIDS合并肺结核患者抗结核分枝杆菌治疗肝毒性的危险因素

卜岚<sup>1</sup> 白轩<sup>2</sup>

**【摘要】目的** 探讨人类免疫缺陷病毒感染/获得性免疫缺乏综合征(HIV/AIDS)合并肺结核患者抗结核分枝杆菌治疗肝毒性的危险因素。**方法** 收集2011年8月至2015年5月西安市第八医院收治的321例HIV/AIDS合并肺结核患者的全血及临床资料,并于患者抗结核分枝杆菌治疗后随访4个月。检测患者N-乙酰化转移酶2(NAT2)基因型。Logistic回归分析患者抗结核分枝杆菌治疗肝毒性的影响因素。**结果** 321例HIV/AIDS合并肺结核患者失访96例,剩余225例患者中73例(32.4%)发生药物性肝毒性(肝毒性组),152例(67.6%)未发生药物性肝毒性(无肝毒性组)。两组患者身体质量指数(BMI) ( $\chi^2 = 0.830$ ,  $P = 0.003$ )、NAT2基因型 ( $\chi^2 = 7.361$ ,  $P = 0.025$ )、CD4细胞计数 ( $\chi^2 = 4.380$ ,  $P = 0.036$ )以及氟康唑治疗患者数 ( $\chi^2 = 9.924$ ,  $P = 0.002$ ) 差异均具有统计学意义。BMI、NAT2基因型和氟康唑治疗均为患者抗结核分枝杆菌治疗肝毒性的独立危险因素 ( $P$ 均 $< 0.05$ )。**结论** 低BMI、慢乙酰型NAT2基因型HIV/AIDS合并肺结核患者抗结核分枝杆菌治疗易发生肝毒性,建议慎重同时使用抗结核分枝杆菌治疗药物和氟康唑。

**【关键词】** 人类免疫缺陷病毒感染/获得性免疫缺乏综合征; 结核; 抗结核分枝杆菌治疗; 肝毒性; 危险因素

**Clinical analysis of the risk factors of hepatotoxicity during treatment for *Mycobacterium tuberculosis* in patients with human immunodeficiency virus infection/acquired immune deficiency syndrome** Bu Lan<sup>1</sup>, Bai Xuan<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, The Eighth Hospital of Xi'an, 710061 Xi'an, China; <sup>2</sup>Department of Clinical Psychology, Xi'an Mental Health Center, 710061 Xi'an, China

Corresponding author: Bu Lan, Email: bulan19820327@126.com

**【Abstract】Objective** To investigate the risk factors of hepatotoxicity during treatment for *Mycobacterium tuberculosis* in patients with human immunodeficiency virus infection/acquired immune deficiency syndrome (HIV/AIDS). **Methods** The blood samples and clinical data of 321 HIV/AIDS cases complicated with *Mycobacterium tuberculosis* were collected in the Eighth Hospital of Xi'an from August 2011 to May 2015. Patients were followed up for 4 months after anti-*Mycobacterium tuberculosis* treatment. N-acetyltransferase 2 (NAT2) genotypes were detected. The risk factors of hepatotoxicity during anti-*Mycobacterium tuberculosis* therapy were analyzed by Logistic regression. **Results** Total of 96 patients were lost in the follow-up, while 73 cases (32.4%) had drug-induced hepatotoxicity (hepatotoxicity group), and 152 cases (67.6%) without hepatotoxicity (no-hepatotoxicity group) among the other 225 cases. Body mass index (BMI) ( $\chi^2 = 0.830$ ,  $P = 0.003$ ), N-acetyltransferase 2 (NAT2) genotypes ( $\chi^2 = 7.361$ ,  $P = 0.025$ ), CD4 cell count ( $\chi^2 = 4.380$ ,  $P = 0.036$ ) and cases with fluconazole treatment ( $\chi^2 = 9.924$ ,  $P = 0.002$ ) in two groups were all with significant differences. BMI, NAT2 genotype and fluconazole treatment were independent risk factors of hepatotoxicity associated with anti-*Mycobacterium tuberculosis* treatment of patients with HIV/AIDS (all  $P < 0.05$ ). **Conclusions** Low BMI and slow acetyl NAT2 genotypes of HIV/AIDS patients complicated with tuberculosis were susceptible to hepatotoxicity by anti-*Mycobacterium tuberculosis* therapy, and both the use

of anti-*Mycobacterium tuberculosis* drugs and fluconazole should be carefully recommended.

【Key words】 Human immunodeficiency virus infection/acquired immune deficiency syndrome; Tuberculosis; Anti-*Mycobacterium tuberculosis* therapy; Hepatotoxicity; Risk factor

结核分枝杆菌感染是人类免疫缺陷病毒感染/获得性免疫缺乏综合征(human immunodeficiency virus infection/acquired immune deficiency syndrome, HIV/AIDS)患者最常见的机会感染之一,也是 HIV/AIDS 患者死亡的主要原因。HIV/AIDS 合并肺结核患者除接受抗逆转录病毒治疗外,还需接受抗结核分枝杆菌治疗,其治疗原则与非 HIV/AIDS 的结核病患者相同<sup>[1]</sup>。抗结核分枝杆菌治疗具有多种毒副作用,如肝毒性、皮肤损坏、胃肠道失调和神经系统病变等<sup>[2-3]</sup>,其中抗结核分枝杆菌药物性肝毒性发生率最高,严重影响结核病患者疗效<sup>[4]</sup>。目前 HIV/AIDS 合并肺结核患者抗结核药物性肝毒性发生率是否高于非 HIV/AIDS 的结核病患者尚存争议,并且在我国,抗结核分枝杆菌药物、HBV 或 HCV 感染、年龄、性别、营养不良、饮酒、基因多态性等多种抗结核药物性肝毒性危险因素<sup>[5-7]</sup>是否也影响 HIV/AIDS 合并肺结核患者抗结核药物性肝毒性发生也无报道。因此,本研究拟观察 HIV/AIDS 合并肺结核患者抗结核分枝杆菌治疗肝毒性的发生率,探讨 HIV/AIDS 合并肺结核患者抗结核分枝杆菌治疗肝毒性的危险因素,为 HIV/AIDS 合并肺结核患者个性化抗结核分枝杆菌治疗提供临床指导,现报道如下。

## 资料与方法

### 一、研究对象

选取2011年8月至2015年5月本院感染科收治的321例HIV/AIDS合并肺结核患者为研究对象。321例患者中男性198例、女性123例;年龄21~67岁,平均年龄(39±18)岁。本研究经医院伦理委员会审核通过,且所有患者均签署知情同意书。

1. 入选条件:所有HIV/AIDS合并肺结核患者根据中华人民共和国《HIV/AIDS诊断标准和处理原则》(国家标准GB16000-1995),经酶联免疫吸附法和免疫印迹法(Western blot)确诊为HIV/AIDS患者,同时依据2013年《肺结核诊断和治疗指南》<sup>[8]</sup>诊断为肺结核。

2. 排除标准:排除非结核初治患者,治疗前

有基础肝脏疾病或恶性肿瘤,腹部超声显示异常,抗结核分枝杆菌治疗前肝功能异常,抗结核分枝杆菌治疗过程中预防性使用过护肝降酶药物者。

### 二、方法

1. 标本采集:分别于抗结核分枝杆菌药物治疗前及抗结核药物药物治疗后每两周采集研究静脉血标本1次,直至研究终点。采集血样进行血常规、肝功能等实验室检测,剩余血标本-80℃保存。

2. 诊断标准及治疗方案:抗结核分枝杆菌药物性肝毒性的诊断标准:无症状或有食欲不振、恶心、呕吐或腹痛等肝炎症状,丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和(或)天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)高于正常上限值(ULN)的3倍(>120 U/L)<sup>[9]</sup>。

抗结核分枝杆菌治疗标准治疗方案<sup>[10]</sup>:采用直视下督导下短程化疗(6个月):异烟肼(Isoniazid, H)+利福平(Rifampicin, R)+吡嗪酰胺(Pyrazinamide, Z)+乙胺丁醇(Ethambutol, E),即2HRZE/4HR。

高效抗逆转录病毒治疗(highly active antiretroviral therapy, HAART)方案:齐多夫定/替诺福韦/司坦夫定+拉米夫定+奈韦拉平/依非韦伦/洛匹那韦/利托那韦。

3. 资料采集:采集患者临床资料包括年龄、性别、BMI、吸毒史、饮酒等基本资料,随访期间临床使用药物信息(TB治疗药物、HAART治疗药物,其他机会感染治疗药物:如磺胺嘧啶、阿奇霉素、磺胺甲恶唑、甲氧苄啶、两性霉素B、更昔洛韦、氟康唑等)和实验室指标检查包括:ALT、AST、总胆红素(total bilirubin, TBil)、白蛋白(albumin, ALB)、乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)和抗-HCV等。

4. N-乙酰化转移酶2基因型检测:N-乙酰化转移酶2(N-acetyltransferase 2, NAT2)基因型检测或分类参考文献<sup>[11]</sup>,方法如下:①按照全血DNA提取试剂盒(天根生化科技有限公司)说明书提取DNA;②PCR扩增:反应体系:dNTP 0.2 mmol/L,上下游引物各0.8 mmol/L, TaqDNA聚合酶1.25 U, DNA模版50~100 ng, 50 μl 总体积;反应条件:95℃预变

性3 min, 95 ℃ 30 s、60 ℃ 30 s、72 ℃ 1 min, 30 个循环, 72 ℃延伸5 min。③PCR产物测序及结果分析(上海生工生物工程有限公司完成)。

5. 随访及研究终点: 患者抗结核分枝杆菌治疗后随访4个月。研究终点: 患者发生药物性肝毒或随访结束。

### 三、统计学处理

采用SPSS 17.0软件进行统计分析。患者年龄、性别、BMI、是否吸毒、是否饮酒、是否TB标准化治疗、是否HAART治疗、NAT2基因型、HBsAg、抗-HCV、CD4细胞计数、多种机会感染治疗药物等均用计数资料用[例(%)]表示, 两组间比较采用 $\chi^2$ 检验。Logistic回归分析HIV/TB患者发生肝毒性的影响因素, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、研究对象的基本资料

321例HIV/AIDS合并肺结核患者中失访96例, 纳入225例。225例研究对象中73例(32.4%)发生药物性肝毒性(肝毒性组), 152例(67.6%)未发生药物性肝毒性(无肝毒性组); 两组患者BMI差异具有统计学意义( $\chi^2 = 8.663$ 、 $P = 0.003$ )。两组患者基本资料详见表1。

### 二、两组患者的临床资料

73例肝毒性组中发生黄疸(17例、23.3%)、恶心(41例、56.2%)、呕吐(26例、35.6%)患者、消化不良(21例、28.9%)和乏力(7例、9.6%)患者等临床症状。两组抗结核分枝杆菌治疗前起始HAART平均治疗时间为( $4.7 \pm 4.2$ )年。两组NAT2基因型和CD4细胞计数差异均具有统计学意义( $\chi^2 = 7.361$ 、 $P = 0.025$ ,  $\chi^2 = 4.380$ 、 $P = 0.036$ )。两组患者临床治疗和检测指标比较详见表2。

### 三、两组患者其他机会感染治疗药物与肝毒性

87例(38.7%) HIV/AIDS合并肺结核患者给予氟康唑治疗, 两组氟康唑治疗患者数差异具有统计学意义( $\chi^2 = 9.924$ 、 $P = 0.002$ )。两组患者其他机会感染治疗药物与肝毒性的相关性见表3。

### 四、HIV/AIDS合并肺结核患者发生肝毒性的影响因素

Logistic回归分析影响HIV/AIDS合并肺结核患者肝毒性发生的因素见表4。BMI、NAT2基因型和氟康唑治疗为HIV/AIDS合并肺结核患者肝毒性发生的独立危险因素( $P$ 均 $< 0.05$ )。

## 讨 论

结核分枝杆菌感染是HIV/AIDS患者死亡的首

表1 肝毒性组与无肝毒性组患者的基本资料[例(%)]

一般资料	肝毒性组(73例)	无肝毒性组(152例)	$\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄(岁)			0.587	0.444
< 40	40 (54.8)	75 (49.3)		
$\geq 40$	33 (45.2)	77 (50.7)		
性别			1.444	0.230
男	42 (57.5)	100 (65.8)		
女	31 (42.5)	52 (34.2)		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			8.663	0.003
< 18.5	30 (41.1)	34 (22.4)		
18.5~23.9	35 (47.9)	100 (65.8)		
> 23.9	4 (5.4)	18 (11.8)		
吸毒			0.830	0.362
是	25 (34.2)	43 (28.3)		
否	48 (65.8)	109 (71.7)		
饮酒			0.026	0.873
是	18 (24.6)	36 (23.7)		
否	55 (75.3)	116 (76.3)		

要原因。全球约1/3 HIV/AIDS患者感染结核分枝杆菌, 其中1/2 HIV/AIDS患者发展成结核病<sup>[12]</sup>。我国是结核病高发国家之一, 随着全球HIV/AIDS疫情变化, 我国25%~65% HIV/AIDS患者合并结核分

枝杆菌感染<sup>[13-14]</sup>。因此, 有效控制HIV/AIDS患者合并结核分枝杆菌感染已是世界卫生组织及各国广泛关注的公共卫生和社会问题。

HIV/AIDS合并结核病患者抗结核分枝杆菌治

表2 肝毒性组与无肝毒性组患者的临床资料 [例 (%)]

临床资料	肝毒性组 (73例)	无肝毒性组 (152例)	$\chi^2$ 值	P值
抗结核分枝杆菌治疗			0.395	0.530
标准治疗	45 (61.6)	87 (57.2)		
非标准治疗	28 (38.4)	65 (42.8)		
HAART治疗			0.637	0.727
未使用	13 (17.8)	21 (13.8)		
抗结核分枝杆菌治疗前起始治疗	35 (47.9)	78 (51.3)		
同时起始治疗	25 (34.2)	53 (34.9)		
NAT2基因型			7.361	0.025
快乙酰型	20 (27.4)	35 (23.0)		
中间乙酰型	27 (37.0)	84 (55.3)		
慢乙酰型	26 (35.6)	33 (21.7)		
HBsAg			1.490	0.222
阳性	25 (34.2)	65 (42.8)		
阴性	48 (65.8)	87 (57.2)		
抗-HCV			0.046	0.831
阳性	59 (80.8)	121 (79.6)		
阴性	14 (19.2)	31 (20.4)		
CD4细胞计数 (个/mm <sup>3</sup> )			4.380	0.036
$\geq 200$	22 (30.1)	68 (44.7)		
$< 200$	51 (69.9)	84 (55.3)		

表3 肝毒性组与无肝性毒组患者其他机会感染治疗药物与肝毒性的相关性 [例 (%)]

药物	肝毒性组 (73例)	无肝毒性组 (152例)	$\chi^2$ 值	P值
磺胺嘧啶			3.558	0.059
是	21 (28.8)	27 (47.2)		
否	52 (71.2)	125 (82.2)		
阿奇霉素			0.371	0.543
是	18 (24.7)	32 (21.1)		
否	55 (75.3)	120 (78.9)		
磺胺甲恶唑和甲氧苄啶			0.737	0.391
是	40 (54.8)	74 (48.7)		
否	33 (45.2)	78 (51.3)		
两性霉素B			1.490	0.222
是	61 (83.6)	132 (86.8)		
否	12 (16.4)	20 (13.2)		
更昔洛韦			1.873	0.171
是	13 (17.8)	17 (11.2)		
否	60 (82.2)	135 (88.8)		
氟康唑			9.924	0.002
是	39 (30.1)	48 (44.7)		
否	34 (69.9)	104 (55.3)		



表4 HIV/AIDS合并肺结核患者肝毒性发生的影响因素

变量	B值	OR值	95%CI	P值
截距	3.463			0.002
BMI	-0.562	2.362	1.425~6.352	0.017
NAT2基因型	0.434	2.052	1.012~4.325	0.048
CD4细胞计数	0.686	1.624	1.124~2.786	0.472
氟康唑	0.724	3.225	1.515~6.228	0.002

疗原则与非HIV/AIDS结核患者相似,均采用抗结核分枝杆菌药物联合运用。但是,抗结核分枝杆菌药物性肝毒性较强,尤其是联合用药肝毒性更加明显。有研究发现常用抗结核分枝杆菌药物异烟肼可致血清ALT升高,肝毒性较强;利福平肝毒性较低;吡嗪酰胺肝毒性与其药量呈正相关;三种药物联合使用的结核病患者肝毒性发生率高于采用以异烟肼为基础的其他方案治疗的结核病患者<sup>[15-16]</sup>。此外,HIV/AIDS合并结核病患者除进行抗结核分枝杆菌治疗外,还要同时进行HAART治疗或其他机会感染治疗(如抗真菌治疗)。多种药物相互作用增加了HIV/AIDS合并结核病患者发生药物性肝毒性的风险,同时与肝毒性密切相关的药物种类也难以确定。我国学者报道HIV/AIDS合并结核患者抗结核分枝杆菌药物引起的药物性肝功能损伤占总肝功能损伤患者的44.90%<sup>[17]</sup>,提示抗结核分枝杆菌药物所致肝毒性是HIV/AIDS合并结核病患者发生药物性肝毒的主要因素之一。本研究发现HIV/AIDS合并结核病患者药物性肝毒发生率(32.4%, 73/225),低于Zaverucha-do-Valle等<sup>[18]</sup>报道的HIV/AIDS合并结核病患者发生率(43.8%)。当前各国报道的HIV/AIDS合并结核病患者抗结核分枝杆菌治疗肝毒性发生率各有不同<sup>[19]</sup>,这可能与各国不同的药物性肝毒诊断标准、抗结核分枝杆菌治疗策略、患者遗传背景以及生活习惯等多因素有关。

药物性肝毒的发生与宿主遗传学和环境因素密切相关。本研究发现低BMI及慢乙酰型NAT2的HIV/AIDS合并结核病患者抗结核分枝杆菌治疗易发生药物性肝毒性。低BMI预示营养不良可能影响HIV/AIDS合并结核病患者药物性肝毒性发生。HIV/AIDS患者尤其是AIDS患者,在进行抗逆转录病毒治疗前易出现体重减轻,营养不良等表现。研究发现营养不良HIV/AIDS患者药物性肝毒性的发生率是营养富足HIV/AIDS患者3倍,这可能是由于营养不良会导致谷胱甘肽消耗,引起药物肝代谢减

缓或影响机体氧化损伤<sup>[20]</sup>。NAT2参与异烟肼、利福平等一线抗结核分枝杆菌药物的代谢。NAT2乙酰化基因型于抗结核分枝杆菌药物性肝毒性密切相关,慢乙酰化NAT2基因型者更易发生抗结核分枝杆菌药物性肝毒性<sup>[21-22]</sup>。这与本研究结果一致,说明慢乙酰化NAT2基因型也时HIV/AIDS合并结核病患者肝毒性主要风险因素。此外,研究发现饮酒也是HIV/AIDS合并结核病患者抗结核分枝杆菌治疗肝毒性风险因素之一<sup>[23]</sup>。但本研究未发现饮酒影响HIV/AIDS合并结核病患者抗结核分枝杆菌治疗肝毒性,这可能与遗传背景及对各国饮酒的界定标准不同有关。本研究证实抗结核分枝杆菌治疗时同时服用氟康唑与HIV/AIDS合并结核病患者肝毒性发展密切相关。HIV/AIDS患者,尤其是CD4<sup>+</sup>T细胞数低的HIV/AIDS患者,常伴有真菌感染。抗真菌药物(尤其是氟康唑)与抗结核分枝杆菌药物联用可增加HIV/AIDS患者药物性肝毒性风险<sup>[24,25]</sup>,与本研究结果一致。

本研究不足之处:①研究范围较小,样本量不足,需采取多中心研究有利于结果判断;②本研究患者饮酒和吸毒数据的收集依赖于问诊,可能会存在主观偏差。③本研究随访时间较短,可能使得药物性肝毒性统计偏差。

总之,本研究发现低BMI、慢乙酰型NAT2基因型HIV/AIDS合并肺结核患者抗结核分枝杆菌治疗易发生肝毒性,建议慎重同时使用抗结核分枝杆菌治疗药物和氟康唑治疗HIV/AIDS合并结核病患者,并对其及时补充营养,监测其营养状况。对HIV/AIDS合并结核病患者应进行个性化治疗,应根据患者的NAT2表型进行调整抗结核分枝杆菌药物及剂量选择。

## 参 考 文 献

- [1] Sterling TR, Scott NA, Miro JM, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of *Mycobacterium tuberculosis* infection in HIV-coinfected persons[J]. AIDS, 2016, 30(10):1607-1615.

- [2] Petros Z, Lee MT, Takahashi A, et al. Genome-wide association and replication study of hepatotoxicity induced by antiretrovirals alone or with concomitant anti-tuberculosis drugs[J]. OMICS, 2017, 21(4): 207-216.
- [3] Tadele TW, Wondwossen KY, Temesgen B, et al. The prevalence and factors associated for anti-tuberculosis treatment non-adherence among pulmonary tuberculosis patients in public health care facilities in South Ethiopia: a cross-sectional study[J]. BMC Public Health, 2017, 17: 269.
- [4] Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M, et al. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment[J]. Gut, 2017, pii: gutjnl-2016-313369.
- [5] Baskaran UL, Sabina EP. Clinical and experimental research in antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a review[J]. J Integr Med, 2017, 15(1): 27.
- [6] SE Isa, Ebonyi AO, Shehu NY, et al. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity among hospitalized patients in Jos, Nigeria[J]. Int J Mycobacteriol, 2016, 5(1): 21-26.
- [7] 蒋博峰, 马晨晨, 陈贵阳, 等. 抗结核药物不良反应发生率及其影响因素分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2017, 21(2): 160-163.
- [8] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2013, 20(2): 7-11.
- [9] Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting[J]. J Hepatol, 1990, 11(2): 272-276.
- [10] 全国结核病流行病学抽样调查技术指导组. 第四次全国结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25(1): 224-227.
- [11] 林森, 唐少华, 阎绍荣. N-乙酰化转移酶2基因多态性与抗结核药物致肝损伤的关系研究[J]. 浙江预防医学, 2015, 27(6): 564-567.
- [12] Semu M, Fenta TG, Medhin G, et al. Effectiveness of isoniazid preventative therapy in reducing incidence of active tuberculosis among people living with HIV/AIDS in public health facilities of Addis Ababa, Ethiopia: a historical cohort study[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 1-8.
- [13] 王印, 朱迎春, 周锐峰, 等. HIV/AIDS合并结核病患者196株结核分枝杆菌耐药分析[J]. 重庆医学, 2017, 46(9): 1203-1206.
- [14] 刘大风, 何盛华, 蔡林, 等. 四川地区361例TB/HIV双重感染者的临床分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2013, 7(3): 21-23.
- [15] 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.
- [16] 姚文, 李兴芳, 张文丽, 等. 抗结核药物肝损伤的研究进展[J]. 甘肃医药, 2016, 35(12): 895-898.
- [17] 毛霖, 汪习成, 杨欣平, 等. AIDS患者药物性肝损伤98例临床分析[J]. 皮肤病与性病, 2015, 37(2): 95-96.
- [18] Zaverucha-do-Valle C, Monteiro SP, El-Jaick KB, et al. The role of cigarette smoking and liver enzymes polymorphisms in anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Brazilian patients[J]. Tuberculosis (Edinb), 2014, 94(3): 299-305.
- [19] Araujo-Mariz C, Lopes EP, Acioli-Santos B, et al. Hepatotoxicity during treatment for tuberculosis in people living with HIV/AIDS[J]. PLoS one, 2016, 11(6): e0157725.
- [20] Montales MT, Chaudhury A, Beebe A, et al. HIV-associated TB syndemic: A growing clinical challenge worldwide[J]. Front Public Health, 2015, 3: 281.
- [21] Singla N, Gupta D, Birbian N, et al. Association of NAT2, GST and CYP2E1 polymorphisms and anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity[J]. Tuberculosis (Edinb), 2014, 94(3): 293-298.
- [22] Guaoua S, Ratbi I, El BO, et al. NAT2 genotypes in moroccan patients with hepatotoxicity due to antituberculosis drugs[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2016, 20 (11): 680-684.
- [23] Ngouleun W, Biapa Nya PC, Pieme AC, et al. Risk assessment of hepatotoxicity among tuberculosis and human immunodeficiency virus/AIDS-coinfected patients under tuberculosis treatment[J]. Int J Mycobacteriol, 2016, 5(4): 482-488.
- [24] Hassen AA, Belachew T, Yami A, et al. Anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity among TB/HIV co-infected patients at Jimma University Hospital, Ethiopia: nested case-control study[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e64622.
- [25] Nnabuchi CV, Omuemu CE, Lesi OA, et al. The prevalence of drug induced hepatotoxicity among HIV positive and HIV negative patients with pulmonary tuberculosis in Benin city, Nigeria[J]. Niger J Gastroen Hepatol, 2015, 6: 1-2.

(收稿日期: 2017-06-05)

(本文编辑: 孙荣华)

卜岚, 白轩. HIV/AIDS合并肺结核患者抗结核分枝杆菌治疗肝毒性的危险因素[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018, 12(2): 183-188.