

1 501例初治住院结核病患者肝功能异常的影响因素

金小琳^{1,2} 杨智彬³ 詹淑华^{1,2} 朱丹^{1,2} 何海英² 殷水泽² 马世武²

【摘要】目的 探讨初治住院结核病患者出现肝功能异常的影响因素。**方法** 采用回顾性研究,以2016年1月至2018年12月云南省解放军第九二〇医院和玉溪市人民医院感染性疾病科初治住院结核病患者为研究对象,收集和分析患者的人口学资料和肝功能指标。**结果** 在纳入分析的1 501例患者中,44.4%(669/1 501)患者住院期间伴有肝功能异常,3.9%(59/1 501)患者达到药物性肝损伤(DILI)的诊断标准。引发肝功能异常的原因包括抗结核药物诱发的肝功能损伤(48.3%、323/669)、非抗结核药物诱发的肝功能损伤(36.9%、247/669)、基础肝病诱发的肝功能损伤(3.1%、21/669)和不明原因诱发的肝功能损伤(11.7%、78/669);其中导致肝功能异常的前3位非抗结核药物为抗菌药物(15.7%、105/669)、解热镇痛药(7.5%、50/669)和中草药(7.5%、50/669)。导致结核病患者发生DILI的前3位药物是抗结核药(72.8%、43/59)、中草药(15.3%、9/59)和抗菌药物(5.1%、3/59)。而使用药物后DILI发生率前3位是中草药(11.7%、9/77)、抗结核药(2.9%、43/1 501)和抗菌药物(0.8%、3/356)。**结论** 初治住院结核病患者发生肝功能异常较常见,由多种因素所致,尽管由抗结核药物诱发的肝功能异常占主要构成比,但由其他药物诱发的肝功能异常同样需要关注。

【关键词】 结核病; 药物性肝损伤; 肝功能异常; 抗结核药; 中草药

Influencing factor of liver dysfunction of inpatients of tuberculosis with initial treatment Jin Xiaolin^{1,2}, Yang Zhibin³, Zhan Shuhua^{1,2}, Zhu Dan^{1,2}, He Haiying¹, Yin Shuize¹, Ma Shiwu¹. ¹The Graduate School of Kunming Medical University, Kunming 650500, China; ²Department of Infectious Diseases, The 920 Hospital of the People's Liberation Army, Kunming 650221, China; ³The Department of Infectious Diseases, People's Hospital of Yuxi City, Yuxi 653100, China

Corresponding author: Ma Shiwu, Email: mashiwu@hotmail.com

【Abstract】Objective To investigate the causes of liver dysfunction of initially treated inpatients with tuberculosis. **Methods** The demographic characteristics and liver function indicators of initially treated patients with tuberculosis in Department of Infectious Diseases of the 920 Hospital of the People's Liberation Army and People's Hospital of Yuxi City of Yunnan Province from January, 2016 to December, 2018 were collected and analyzed by retrospective cohort study. **Results** Total of 1 501 patients from the above two hospitals were included, among whom, 44.4% (669/1 501) cases were accompanied by abnormal liver function during hospitalization, and 3.9% (59/1 501) cases reached the standard of drug induced liver injury (DILI). The causes of liver dysfunction were induced by anti-tuberculosis drugs (48.3%, 323/669), other drugs (36.9%, 247/669), basic liver diseases (3.1%, 21/669) and unknown causes (11.7%, 78/669). The top three non-anti-tuberculosis drugs which caused liver dysfunction were antibiotics (15.7%, 105/669), antipyretic painkillers (7.5%, 50/669) and herbal medicines (7.5%, 50/669). The top three drugs which caused DILI were anti-tuberculosis drugs

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2020.05.007

基金项目: 云南省中青年学术技术带头人项目(No. 第十八批)

作者单位: 650500 昆明市, 昆明医科大学研究生学院¹; 650221 昆明市, 联勤保障部队第九二〇医院感染科²; 653100 玉溪市, 玉溪市人民医院感染科³

通信作者: 马世武, Email: mashiwu@hotmail.com

(72.8%, 43/59), herbal medicines (15.3%, 9/59) and antibiotics (5.1%, 3/59), while after using herbal medicine, anti-tuberculosis drugs and antibiotics, the rate of DILI was 11.7% (9/77), 2.9% (43/1 501) and 0.8% (3/356), respectively. **Conclusions** The causes of liver dysfunction in initially treated tuberculosis inpatients were common and multifactorial. Although the liver dysfunction induced by anti-tuberculosis drugs accounts for the main proportion, the liver dysfunction induced by other medications should be paid more attention.

【Key words】 Tuberculosis; Drug induced liver injury; Liver dysfunction; Anti-tuberculosis drugs; Herbal medicine

我国是结核病(tuberculosis, TB)高负担的国家^[1], 抗结核分枝杆菌治疗是治愈结核病的根本方法。在抗结核分枝杆菌治疗过程中, 患者可能发生多种不良反应, 其中抗结核药物诱发的药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)因对抗结核治疗的顺利进行和预后产生较大的影响^[2-4], 故特别受到医务人员和患者的关注。而TB患者可能同时合并其他疾病或使用非抗结核药物, 故导致TB患者发生肝功能异常的原因并不单一。本研究旨在探讨TB患者发生肝功能异常的复杂性和构成特点, 现报道如下。

资料与方法

一、研究对象和入组标准

1. 研究对象: 收集2016年1月至2018年12月中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院和玉溪市人民医院感染性疾病科住院的初治结核病患者共1 501例。

2. 入组标准: 患者符合结核病临床诊断病例或确诊病例标准。肺结核诊断标准参考《中华人民共和国卫生行业标准-肺结核诊断(2017版)》; 肺外结核诊断要点参照《临床诊疗指南-结核病分册(2005版)》。初治患者参照《中华人民共和国卫生行业标准-结核病分类(2017版)》符合以下3项标准之一: 尚未开始抗结核治疗患者; 开始正规抗结核治疗, 但疗程未结束者; 不规律抗结核治疗未滿1个月者。

二、方法

1. 分析两家医院初治患者住院期间人口学特点和肝功能生化指标, 评估两家医院各自与及总体分布趋势, 肝功能选用首次观察到异常时数值。实验室指标参考标准: 丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)(正常值: 9~40 U/L)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartic transaminase, AST)(正常值: 15~40 U/L), 碱性磷酸酶

(alkaline phosphatase, ALP)(正常值: 53~128 U/L), 血清总胆红素(serum total bilirubin, TBil)(正常值: 0~24 mmol/L), 血清直接胆红素(serum direct bilirubin, DBil)(正常值: 0~8 mmol/L)。肝功能异常的标准为以上5项检测指标之一超过正常检测上限值。

2. 药物所致肝功能异常的判定标准: 患者既往体健, 通过检测肝炎病毒抗体及病毒定量、自身免疫肝病抗体、肝脏超声、血脂水平、肿瘤标记物等除外病毒性、酒精性、脂肪性、自身免疫性、肿瘤性及遗传代谢性疾病引起的肝功能异常, 且3个月内服用相关药物。对于TB合并肝病者, 使用抗结核药物前即发现肝功能异常, 且有肝病活动依据者, 判定为由基础肝病所致; 而对于肝病一直稳定, 使用抗结核药后出现肝功异常则判定为抗结核药物所致。

3. DILI判定标准: 参考2015年《药物性肝损伤诊治指南》中急性药物性肝损伤因果关系评价表(roussel uclaf causality assessment method, RUCAM)评分 ≥ 6 分者^[5]。多种药物采用RUCAM因果量表分数较高者。

4. 不明原因肝功能异常的判断标准: 为患者在抗结核治疗前发现肝功能异常, 且住院期间仍未明确肝功能异常原因。

三、统计学处理

应用SPSS 22.0统计软件分析数据。患者的年龄为计量资料, 符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用方差分析; ALT、AST、ALP、TBil和DBil为非正态分布计量资料, 采用M(IQR)表示, 多组间比较采用非参数检验; 计数资料采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、入组初治TB患者的一般特征

共计1 501例住院初治TB患者的资料纳入分

析, 人口学特点大致相同, 男性多见, 中年人为主, 汉族患者较多, 结核病分类中以肺结核多见, 约44.4%患者发生肝功能异常, 详见表1。

二、导致初治TB患者肝功能异常的总体原因及构成

入组研究对象中共有669例患者发生肝功能异常, 占44.4% (669/1 501), 两家医院引起TB患者肝功能异常原因分布趋势相似。由抗结核药物所致的肝功能异常者323例 (48.3%), 由其他药物所致者247例 (36.9%), 由基础肝病所致者78例 (3.1%), 不明原因肝功能异常者21例 (11.7%), 见图1。

三、导致初治TB患者肝功能异常的非抗结核药物及其构成

药物中由非抗结核药引起的肝功能异常占36.9% (247/669)。这些引起肝功能异常的药物构成比由高至低依次为抗菌药物 (42.5%、

105/247)、解热镇痛药 (20.3%、50/247)、中草药 (20.3%、50/247)、免疫抑制剂 (5.7%、14/247)、降压药 (3.6%、9/247)、降尿酸药 (2.0%、5/247)、降糖药 (2.0%、5/247)、抗焦虑药 (1.2%、3/247)、抗感冒药 (1.2%、3/247)、抗骨质疏松药 (0.8%、2/247)、抗心律失常药 (0.4%、1/247), 见图2。

四、导致肝功能异常的基础肝病及构成

21例由基础肝病所致肝功能异常TB患者中, 主要为慢性乙型病毒性肝炎 (14例、66.7%), 其次为脂肪性肝病 (4例、19.0%), 慢性丙型病毒性肝炎 (2例、9.5%) 和酒精性肝病 (1例、4.8%), 见图3。

五、不同药物导致肝功能异常的570例初治TB患者的年龄和生化指标

570例由药物引起肝功能异常的TB患者中, 不同药物引起AST异常发生率不同, 抗结核药物

表 1 入组 1 501 例初治 TB 患者的一般特征

病例来源	例数	性别 (例, 男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	汉族 [例 (%)]	肺结核 [例 (%)]	肝功能异常 [例 (%)]
中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院	754	468/286	42.5 \pm 18.4	546 (72.4)	417 (55.3)	391 (51.8)
玉溪市人民医院	747	440/307	46.1 \pm 22.9	590 (78.9)	623 (83.4)	278 (37.2)
合计	1 501	908/593	44.3 \pm 20.8	1 136 (75.6)	1 040 (69.3)	669 (44.4)

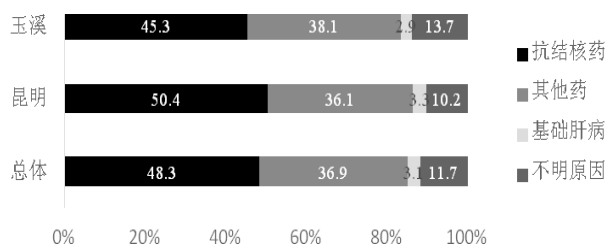


图1 两家医院引起初治TB患者肝功能异常的病因分布

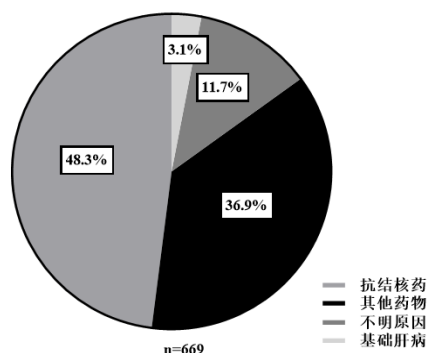
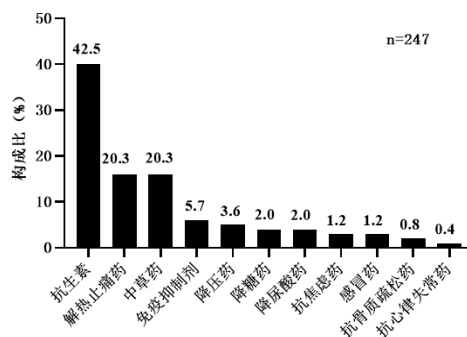


图2 导致初治TB患者发生肝功能异常的非抗结核药物及其构成



组患者AST异常率达49.5% (160/323), 高于其他药物组, 但差异无统计学意义 ($\chi^2 = 8.860$ 、 $P = 0.065$)。不同药物引起TBil异常水平和异常率不同, 中草药组患者TBil异常率高达42.0% (21/50) ($\chi^2 = 23.080$ 、 $P = 0.001$), 且平均水平显著高于其他药物组 ($H = 22.179$ 、 $P = 0.010$), 差异均有统计学意义。不同药物引起DBil异常水平和异常率不同, 解热镇痛药组DBil异常率达62.0% ($\chi^2 = 19.957$ 、 $P = 0.001$), 且平均水平显著高于其他药物组 ($H = 13.396$ 、 $P = 0.009$), 差异均有统计学意义, 见表2。

五、药物使用及其所致肝功能异常和DILI发生率

入组1 501例初治TB患者中, 住院期间诊断

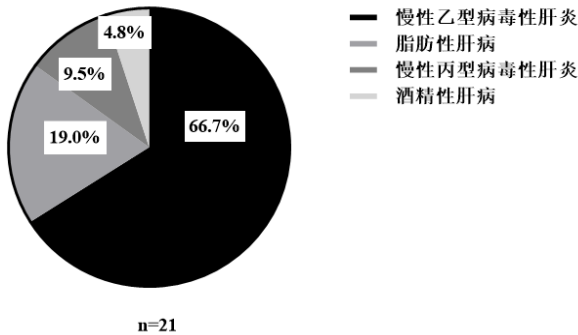


图3 导致初治TB患者发生肝功能异常的肝病及构成

符合DILI者59例 (3.9%)。使用药物频数前5位分别为抗结核药 (1 501/1 501、100.0%)、抗菌药物 (356/1 501、23.7%)、解热镇痛药 (159/1 501、10.6%)、中草药 (77/1 501、5.1%) 和降尿酸药 (62/1 501、4.1%)；发生肝功能异常者用药前3位分别为抗结核药 (323/669、48.3%)、抗菌药物 (105/669、15.7%)、解热镇痛药和中草药 (50/669、7.5%)；诱发DILI者用药前3位分别为抗结核药 (43/59、72.9%)、中草药 (9/59、15.3%) 和抗菌药物 (3/59、5.1%)，见表3。

在导致初治住院TB患者发生DILI的前3种药物中, 使用中草药的TB患者肝功能异常发生率 (64.9% vs. 21.5%, $\chi^2 = 76.486$ 、 $P < 0.001$) 及DILI发生率 (11.7% vs. 2.9%, $\chi^2 = 17.894$ 、 $P = 0.001$) 均高于使用抗结核药患者。尽管在初治住院TB患者中, 抗菌药物使用频数高于中草药, 但使用中草药的TB患者肝功能异常发生率 (64.9% vs. 29.5%, $\chi^2 = 34.598$ 、 $P < 0.001$) 及DILI发生率 (11.7% vs. 0.8%, $\chi^2 = 27.636$ 、 $P < 0.001$) 均高于使用抗菌药物患者。虽使用抗菌药物者肝功能异常发生率高于使用抗结核药物患者 (29.5% vs. 21.5%, $\chi^2 = 10.320$ 、 $P = 0.001$), 但使用抗结核药的TB患者DILI发生率高于使用抗菌药物者 (2.9% vs. 0.8%, $\chi^2 = 4.870$ 、 $P = 0.014$), 见图4。

表2 570例由不同药物所致肝功能异常TB患者的年龄和生化指标

指标	抗结核药 (323例)	抗菌药物 (105例)	解热镇痛药 (50例)	中草药 (50例)	其他 (42例)	统计量	P值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	43.0 \pm 37.0	46.0 \pm 44.0	46.0 \pm 31.3	38.5 \pm 29.0	45.5 \pm 39.3	$F = 0.796$	0.657
ALT [U/L, M (IQR)]	37.0 (18.0~63.0)	29.0 (11.5~55.0)	32.0 (13.0~65.0)	28.0 (12.0~71.7)	26.0 (12.0~62.0)	$H = 6.120$	0.190
ALT异常率 [例 (%)]	323 (46.7)	37 (35.2)	19 (38.0)	17 (34.0)	13 (30.9)	$\chi^2 = 8.691$	0.069
AST [U/L, M (IQR)]	38.0 (24.0~62.0)	37.0 (23.0~50.0)	29.0 (20.5~48.0)	33.0 (22.0~55.0)	33.5 (20.5~54.2)	$H = 8.415$	0.078
AST异常率 [例 (%)]	160 (49.5)	43 (40.9)	17 (34.0)	18 (36.0)	15 (35.7)	$\chi^2 = 8.860$	0.065
ALP [U/L, M (IQR)]	85.0 (67.0~118.5)	77.0 (57.0~102.0)	84.5 (62.0~105.7)	75.5 (62.5~98.7)	74.0 (44.5~95.0)	$H = 9.590$	0.048
ALP异常率 [例 (%)]	67 (20.7)	21 (20.0)	7 (14.0)	11 (22.0)	2 (4.8)	$\chi^2 = 7.357$	0.118
TBil [mmol/L, M (IQR)]	8.8 (7.2~18.2)	9.9 (7.9~25.2)	10.1 (7.8~32.3)	16.0 (7.8~33.4)	10.8 (8.1~24.2)	$H = 22.179$	0.010
TBil异常率 [例 (%)]	54 (16.7)	28 (26.7)	18 (36.0)	21 (42.0)	11 (26.2)	$\chi^2 = 23.080$	0.001
DBil [mmol/L, M (IQR)]	6.7 (4.5~8.7)	7.6 (4.9~11.1)	8.7 (5.4~11.8)	7.5 (5.2~11.6)	7.8 (6.0~9.2)	$H = 13.396$	0.009
DBil异常率 [例 (%)]	108 (33.4)	50 (47.6)	31 (62.0)	23 (46.0)	20 (47.6)	$\chi^2 = 19.957$	0.001

表3 初治 TB 患者药物使用和肝功能异常发生率 [例 (%)]

药物类别	例 (%)	肝功能异常 (669例)	DILI (59例)
抗结核药	1 501 (100.0)	323 (48.3)	43 (72.9)
抗菌药物	356 (23.7)	105 (15.7)	3 (5.1)
解热镇痛药	159 (10.6)	50 (7.5)	1 (1.7)
中草药	77 (5.1)	50 (7.5)	9 (15.3)
免疫抑制剂	23 (1.5)	14 (2.1)	1 (1.7)
降压药	32 (2.1)	9 (1.3)	1 (1.7)
降糖药	42 (2.8)	5 (0.7)	1 (1.7)
降尿酸药	62 (4.1)	5 (0.7)	0 (0.0)
抗焦虑药	17 (1.1)	3 (0.5)	0 (0.0)
抗感冒药	23 (1.5)	3 (0.5)	0 (0.0)
抗骨质疏松药	17 (1.1)	2 (0.3)	0 (0.0)
抗心律失常药	8 (0.5)	1 (0.1)	0 (0.0)

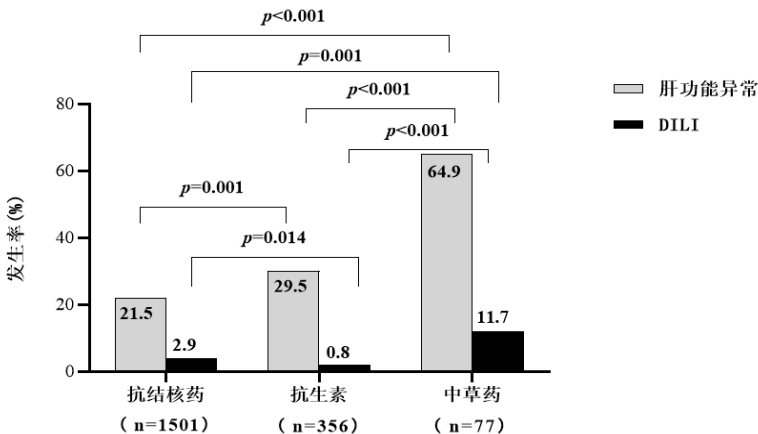


图4 初治结核病患者应用不同类药物所致肝功能异常的发生率

讨 论

抗结核药物诱导的肝功能损伤发生率很高，甚至可达46.1%，且表现形式多样^[6-8]，严重者会发展为肝功能衰竭^[9]。因此，当TB患者出现肝功能异常时通常首先鉴别是否由抗结核药物所诱发，与大多数抗结核药物有肝毒性并且需要联合和长程使用有关^[10]。一旦TB患者在抗结核治疗过程中发生药物性肝损伤，可导致疗程延长和医疗费用增加，严重者可能会因反复用药而诱发耐药，影响疗效^[11]。当发生抗结核药物诱导的DILI时，69.81% TB患者需改变治疗方案，50.94%患者中断抗结核治疗，最终治疗失败风险是未发生DILI患者的9.25倍^[2]。

本研究中初治住院TB患者由抗结核药物诱导

的肝功能异常是住院TB患者肝功能异常的最主要原因；本研究还发现TB患者合并用药的种类多，一部分用于治疗其他合并疾病，一部分是用于缓解TB自身症状或抗结核治疗时的不适症状，还有一部分是用来联合抗结核治疗。除抗结核药物外，抗菌药物、中草药及解热镇痛药等其他药物均可导致TB患者出现肝功异常，约占这些TB患者的36.9%；而中草药、抗菌药物和解热镇痛药的合并使用更可能诱发严重的肝功能损伤，提示在临床TB诊疗过程中应该严格监测肝功能^[12]，对TB患者合并用药更加重视和监测。当TB患者出现发热、胸膜炎疼痛、服用吡嗪酰胺后的高尿酸血症等常见症状时，应掌握临床规律，合理进行处置^[13]，以免因为不合理用药而增加TB患者肝功能异常的风险。

我国病毒性肝炎、脂肪性肝病和酒精性肝病患者基数大^[14]。研究发现基础肝病的患者易发生结核^[15]，并且增加抗结核治疗过程中发生DILI和肝功能衰竭的风险^[16-17]。临床中经常见到结核病合并肝病的患者，故在抗结核治疗前筛查肝炎病毒表面标记物对于降低DILI的发生率亦非常重要^[18]。本研究发现，住院TB患者中由明确基础肝病所致的肝功能异常比例仅为3.1%，提示这部分患者已有肝脏炎症活动，而其比例是低于实际结核合并肝病者的比例。如果患者已发生乙型病毒性肝炎和丙型病毒性肝炎^[19]，甚至肝硬化和肝细胞癌时^[20]，为其制定抗结核治疗方案不仅需要充分评估DILI的风险^[21]，还需考虑肝炎病毒激活的风险^[22]。研究中还有一些是不明原因肝功能异常者，主要考虑非药物相关因素，可能主要是不能及时明确病因的基础肝病，如自身免疫性肝病、遗传和代谢性肝病以及胆道疾病等，这些对于TB的诊疗均会产生干扰，为此TB合并肝病已成为临床关注的热点^[23-24]。故对结核病患者需要常规筛查基础肝病，依据患者肝功能选择合适的抗结核方案，必要时预防保肝治疗^[25-27]。

本研究发现不同药物导致TB患者肝功能异常特点不同，其中抗结核药所致肝功能异常者ALT、AST水平较高，而中草药和解热镇痛药更多诱发胆红素水平升高，使用中草药的TB患者肝功能异常和DILI发生率远高于使用抗菌药物的TB患者。虽然本研究中部分肝功能异常的TB患者同时使用了多种可能导致肝功能损伤的药物，但本研究未分析药物间协同和叠加作用，但诊断肝功能损伤原因和预防肝功能损伤发生时需要熟悉各类药物所致TB患者肝功能异常的特点。

综上，初治住院TB患者发生肝功能异常是多因素造成的。抗结核药物是引起肝功能异常的主要药物，但由抗菌药物、中草药和解热镇痛药等导致的肝功能异常应引起重视。另外，TB患者合并基础肝病也应引起充分重视，应进行常规筛查。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2017[EB/OL]. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259366/9789241565516-eng.pdf>.
- [2] 王雁翔, 臧金旺, 徐峰樾, 等. 标准抗结核化疗方案致肝功能异常的临床特点分析[J]. 中国防痨杂志, 2014, 36(1): 70-72.
- [3] 孙勤, 孙雯雯, 沙巍, 等. 抗结核药物所致肝损伤的危险因素及其对结核病患者治疗结局影响的回顾性队列研究[J]. 中华传染病杂志, 2015, 33(12): 725-730.
- [4] Van't Bovenend-Vrubleuskaya N, Daskapan A, Kosterink J, et al. Predictors of prolonged TB treatment in a dutch outpatient setting[J]. PLoS One, 2016, 11(11): e0166030.
- [5] 于乐成, 茅益民, 陈成伟, 等. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 肝脏, 2015, 20(10): 750-767.
- [6] 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.
- [7] Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers WK, et al. Single-center experience with drug-induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality[J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(11): 2396-404.
- [8] 于慧慧, 杨文轩, 吕聪, 等. 以肝脾多发占位为首表现的肺结核伴全身多脏器播散1例报告[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(3): 612-613.
- [9] 杨亚君, 张俊霞, 徐平, 等. 22例抗结核药物所致肝功能衰竭的临床观察与护理[J/CD]. 中国肝胆病杂志(电子版), 2016, 8(3): 112-115.
- [10] Tweed CD, Wills GH, Crook AM, et al. Liver toxicity associated with tuberculosis chemotherapy in the REMoxTB study[J]. BMC Med, 2018, 16(1): 46.
- [11] 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.
- [12] Abbara A, Chitty S, Roe JK, et al. Drug-induced liver injury from antituberculous treatment: a retrospective study from a large TB centre in the UK[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 231.
- [13] 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, 2015, 13(1): 86.
- [14] Younossi ZM. The epidemiology of nonalcoholic steatohepatitis[J]. Clin Liver Dis (Hoboken), 2018, 11(4): 92-94.
- [15] Makhoulf HA, Helmy A, Fawzy A, et al. A prospective study of antituberculous drug-induced hepatotoxicity in an area endemic for liver diseases[J]. Hepatol Int, 2008, 2(3): 353-360.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 詹淑华, 杨智彬, 苏慧勇, 等. 云南省医务人员对结核合并肝炎病毒感染认知的调查: 横断面研究[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020, 14(1): 31-39.
- [19] 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, 2016, 16(1): 50.
- [20] Lim YP, Lin CL, Hung DZ, et al. Anti-tuberculosis treatments and risk of hepatocellular carcinoma in tuberculosis patients with liver cirrhosis: a population-based case-control study[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2015, 34(3): 479-485.
- [21] 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.
- [22] 申恩瑞, 张慧, 马世武. 结核菌和乙型肝炎病毒合并感染带来的四个临床矛盾[J]. 肝脏,2016,21(11):990-994.
- [23] 詹淑华, 陈青, 马世武. 结核病合并抗-HCV阳性患者临床诊疗的常见问题[J]. 临床肝胆病杂志,2018,34(12):2672-2676.
- [24] Lui GCY, Wong NS, Wong RYK, et al. Antiviral therapy for hepatitis B prevents liver injury in patients with tuberculosis and hepatitis B coinfection[J]. Clin Infect Dis, 2020,70(4):660-666
- [25] 陶婵娜, 曲晓宇, 张越, 等. 水飞蓟制剂预防性治疗抗结核药物性肝损伤效果的Meta分析[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(8):1775-1781.
- [26] 中华医学会结核病学分会. 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.
- [27] Liu X, Zhao MM, Mi JQ, et al. Protective effect of bicyclol on anti-tuberculosis drug induced liver injury in rats[J]. Molecules,2017,22(4):524.
- (收稿日期: 2019-12-23)
(本文编辑: 孙荣华)

金小琳, 杨智彬, 詹淑华, 等. 1 501例初治住院结核病患者肝功能异常的影响因素[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020,14(5):394-400.