

本文引文格式:肖水灵,刘波.无高危因素结核患者预防性保肝治疗临床价值研究[J].
右江民族医学院学报,2023,45(1):116-121.

【论著与临床报道】

无高危因素结核患者预防性保肝治疗临床价值研究

肖水灵,刘波

(湖南省浏阳市人民医院感染性疾病科,湖南 浏阳 410300)

摘要:目的 探究无高危因素结核患者常规给予预防性保肝药物治疗对减少抗结核药物性肝损伤发生的临床价值。

方法 选取2021年1月至2022年4月本院收治的228例初治肺结核患者,依据是否加用保肝药物,分为对照组($n=42$)与观察组($n=186$)。对照组患者仅予以规范抗结核治疗,观察组患者予以规范的抗结核治疗及预防性保肝药物治疗,并根据保肝药强弱及使用疗程不同将观察组分5组,比较各组患者在抗结核治疗过程中肝损伤的发生情况。

结果 观察组的肝损伤发生率(22.04%)低于对照组(38.09%)($P<0.05$),观察组中肝损伤发生率第1组(9.76%)<第3组(16.67%)<第4组(21.21%)<第2组(26.47%)<第5组(38.59%),但均未出现不可恢复的致命性肝损伤。两组患者肝损伤均以轻度为主,对照组的中重度肝损伤发生率(19.05%)明显高于观察组(7.53%)($P<0.05$)。观察组、对照组的肝损伤发生时间分别为用药后第(37.51±25.63)天、第(35.25±20.68)天,差异无统计学意义($P=0.754$);观察组与对照组患者肝损伤后恢复时间分别为(34.83±22.24)天、(47.00±31.95)天,差异无统计学意义($P=0.108$)。

结论 无高危因素结核患者应给予预防性保肝药物治疗,以有效降低抗结核药物性肝损伤发生率与肝损伤程度;抗结核治疗过程中全程使用,尤其是强化期使用复方益肝灵、双环醇等高效保肝药物可明显降低肝损伤的发生。

关键词:结核,肺;无高危因素;预防性保肝治疗;化学性和药物性

中图分类号:R521

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2023)01-0116-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.01.020

Clinical value of prophylactic hepatoprotective therapy intuberculosis patients without high risk factors

Xiao Shuiling, Liu Bo

(Department of Infectious Diseases, The People's Hospital
of Liuyang, Liuyang 410300, Hunan, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical value of routine prophylactic hepatoprotective drug therapy in reducing the occurrence of anti-tuberculosis drug-induced liver injury in tuberculosis patients without high risk factors. **Methods** This study selected a total of 228 newly treated pulmonary tuberculosis patients admitted to The People's Hospital of Liuyang from January 2021 to April 2022. Patients were divided into a control group ($n=42$) and an observation group ($n=186$) according to whether they were treated with hepatoprotective drugs. Patients in the control group were only given normative anti-tuberculosis therapy. Patients in the observation group were given standard anti-tuberculosis therapy and prophylactic hepatoprotective drug therapy. The observation group was divided into 5 groups according to the strength of hepatoprotective drug and the treatment course. The incidence of liver injury in the course of anti-tuberculosis therapy was compared among the groups. **Results** The incidence of liver injury in the observation group (22.04%) was lower than that in the control group (38.09%) ($P<0.05$). In the observation group, the incidences of liver injury were

基金项目:2020年度湖南省教育厅科学研究项目(20C0214)

第一作者简介:肖水灵(1988-),女,硕士,副主任医师,研究方向:药物性肝损、结核临床研究,E-mail:573862007@qq.com

as follow: group 1(9.76%)<group 3(16.67%)<group 4(21.21%)<group 2(26.47%)<group 5(38.59%), but no irreversible fatal liver injury occurred. Liver injury was mainly mild in both groups. The incidence of moderate and severe liver injury in the control group (19.05%) was significantly higher than that in the observation group (7.53%) ($P < 0.05$). The occurrence time of liver injury in the observation group and the control group was (37.51±25.63) days and (35.25±20.68) days after medication, respectively, with no statistical significance ($P = 0.754$). The recovery time after liver injury in the observation group and the control group was (34.83±22.24) days and (47.00±31.95) days, respectively, with no statistical significance ($P = 0.108$). **Conclusion** In order to effectively reduce the incidence and degree of liver injury caused by anti-tuberculosis drugs, the tuberculosis patients without high risk factors should be treated with prophylactic hepatoprotective drugs. During the whole course of anti-tuberculosis treatment, especially during the intensive period, effective hepatoprotective drugs such as compound Yiganling and dicyclol can significantly reduce the occurrence of liver injury.

Key words: tuberculosis, lung; without high risk factors; prophylactic hepatoprotective therapy; chemical and pharmaceutical

世界卫生组织发布的《2022 年全球结核病报告》^[1] 数据显示:2021 年全球新发结核病患者 1 060 万,且发病率及耐药率均较前回升。临床中结核病治疗原则为“早期、规律、全程、适量、联合”用药,临床中常用的抗结核治疗药物为异烟肼(H)、利福平(R)、吡嗪酰胺(Z)、乙胺丁醇(E),治疗方案为 2HRZE/4HR,但因抗结核药物的副作用导致患者无法按治疗原则用药的情况时有发生。研究表明:抗结核临床治疗中,因抗结核药物的副作用导致肝损伤发生率最高^[2-5];抗结核治疗药物异烟肼、利福平、吡嗪酰胺的肝损伤毒性依次增加,使得抗结核治疗成为一把双刃剑。《抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019 年版)》建议对有高危因素如老年、严重结核病、病毒性肝炎及其他慢性肝病等患者给予预防性保肝治疗,而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肝损伤的发生,目前尚缺乏充足的证据^[2-6]。本研究纳入 228 例无高危因素结核患者,分别给予复方益肝灵、双环醇等高效保肝药物及葡醛内酯等低效保肝药物进行抗结核对比治疗,探究无高危因素结核患者常规给予预防性保肝药物对降低抗结核药物引发肝损伤发生率的临床价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究依据 2017 年《中华人民共和

国卫生行业标准—肺结核诊断(WS288-2017)》标准,选取 2021 年 1 月至 2022 年 4 月期间本院初治肺结核患者 228 例,并按照《抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019 年版)》列示的高危因素进行有无高危因素划分,选定无高危因素结核患者为受试对象,受试对象纳入标准与排除标准如下。纳入标准:年龄 16~60 岁男性或女性;使用标准化抗结核治疗方案治疗;治疗前肝功能各项指标均正常;未使用免疫调节药物;定期随访依从性好。排除标准:①年龄>60 岁或<16 岁;②病毒性肝炎;③其他急慢性肝病:如酒精性肝病及活动性脂肪肝等;④嗜酒:每日饮酒量,男性超过 40 g,女性超过 20 g,连续半年以上;⑤营养不良:血清白蛋白<30 g/L;⑥合并有严重并发症的糖尿病;⑦严重结核病患者;⑧心功能不全;⑨ HIV 感染等有基础疾病患者。根据保肝药物及加用时间的不同,将患者通过随机数字表分为观察组 186 例,对照组 42 例,两组样本在年龄、基线肝功能比较上差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。将观察组细分为 5 个组,各组在年龄、基线肝功能比较上差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。本研究经医院医学伦理委员会批准,且所有患者均已签署知情同意书。

表 1 两组的基线特征

组别	<i>n</i>	年龄/岁	白蛋白/ (g·L ⁻¹)	ALT/ (U·L ⁻¹)	AST/ (U·L ⁻¹)	GGT/ (U·L ⁻¹)	ALP/ (U·L ⁻¹)	TBIL/ (μmol·L ⁻¹)
观察组	186	42.67±12.12	39.28±2.12	17.83±9.76	22.57±6.38	25.93±18.20	72.22±19.78	10.24±6.92
对照组	42	41.00±12.58	39.90±1.73	18.95±6.32	24.29±7.17	29.55±16.12	65.88±23.90	10.32±4.89
<i>t</i>		0.799	1.767	0.926	1.535	1.187	1.801	0.068
<i>P</i>		0.425	0.079	0.357	0.126	0.236	0.073	0.946

注:表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示。

表 2 观察组各组的基线特征

组别	<i>n</i>	年龄/岁	白蛋白/ (g·L ⁻¹)	ALT/ (U·L ⁻¹)	AST/ (U·L ⁻¹)	GGT/ (U·L ⁻¹)	ALP/ (U·L ⁻¹)	TBIL/ (μmol·L ⁻¹)
第 1 组	41	43.07±12.32	39.56±2.50	17.97±10.04	22.60±5.98	26.39±20.44	70.44±20.15	9.81±3.72
第 2 组	34	42.59±11.57	38.95±1.99	16.38±5.33	22.12±5.36	23.18±18.34	70.30±22.95	9.01±1.82
第 3 组	42	44.14±13.76	39.16±2.05	18.43±13.84	22.50±7.02	24.07±14.4	78.35±18.82	10.75±4.95
第 4 组	33	40.36±11.48	39.84±1.84	19.27±9.59	22.55±8.02	32.73±24.61	71.36±17.40	12.38±14.20
第 5 组	36	42.67±11.27	38.93±2.03	17.03±6.89	23.08±5.50	23.94±9.97	69.92±18.89	9.34±3.69
<i>F</i>		0.460	1.244	0.465	0.101	1.589	1.345	1.322
<i>P</i>		0.765	0.294	0.762	0.982	0.179	0.255	0.263

注:表内计量资料数据以($\bar{x}\pm s$)表示。

1.2 研究方法 观察组和对照组患者均接受 2HRZE/4HR 抗结核治疗方案,其中 H 为异烟肼片(0.3 g,每天 1 次),R 为利福平胶囊(0.45 g,每天 1 次),Z 为吡嗪酰胺片(0.5 g,每天 3 次),E 为乙胺丁醇(0.75 g,每天 1 次),两组均采用强化期治疗 2 个月,巩固期 4 个月进行规范治疗。观察组在使用抗结核药物的基础上联合使用保肝药,保肝药物划分为高效保肝药物(双环醇或复方益肝灵)和低效保肝药物(葡醛内酯),根据保肝药强弱及使用时间不同分为 5 组:第 1 组为全程使用高效保肝药物;第 2 组为全程使用低效保肝药物;第 3 组为前 2 个月高效保肝药物+后 4 个月使用低效保肝药物;第 4 组为前 2 个月高效保肝药物+后 4 个月停用保肝药物;第 5 组为前 2 个月使用低效保肝药物+后 4 个月停用保肝药物。对照组仅接受 2HRZE/4HR 抗结核治疗方案,未使用任何保肝药物进行治疗。通过对比研究观察组和对照组在抗结核治疗过程中是否用保肝药物比较各组肝损伤发生率,分析无高危因素结核患者是否应常规给予预防性保肝药物治疗以降低抗结核药物性肝损伤;通过观察组在抗结核治疗过程中不同的保肝药物给药模式下肝损伤发生情况对比研究,分析并优化无高危因素结核患者抗结核治疗中保肝药物临床给药模式,以降低抗结核药物性肝损伤。

1.3 抗结核药物性肝损伤的诊断标准及分度 本研究参照《临床肝脏病学》对肝损伤的认定:被试者在抗

结核治疗 1 周后出现肝区不适、乏力、食欲缺乏、恶心、厌油及腹胀,血清谷丙转氨酶(ALT) > UIN(正常上限)及/或总胆红素(TBIL) ≥ 2 倍 UIN,则认为是抗结核药物导致的肝损伤;并参照《临床肝脏病学》将肝脏损伤程度分:轻度肝损:UIN < ALT < 3 倍 UIN, TBIL < 3 倍 UIN;中度肝损:单项 ALT 水平上升 3~10 倍 UIN 或 ALT 上升 < 5 倍 UIN,但 TBIL 水平 3~5 倍 UIN;重度肝损:ALT 水平 > 10 倍 UIN,且(或)TBIL 水平 > 5 倍 UIN。

1.4 统计学方法 本研究采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据统计分析,计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验进行分析, *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组肝损伤发生率比较 对照组的肝损伤发生率(38.09%)高于观察组的肝损伤发生率(22.04%),差异有统计学意义(*P* < 0.05),提示使用保肝药物治疗可降低肝损伤的发生。见表 3。

观察组各组与对照组比较:第 1 组与对照组比较,差异具有统计学意义,第 1 组全程使用高效保肝药,肝损伤发生率最低(9.76%);第 3 组与对照组比较,差异具有统计学意义,第 3 组前 2 个月使用高效保肝药物,后 4 个月使用低效保肝药物,仍全程使用保肝药物,肝损伤发生率 16.67%。

表 3 各组肝损伤发生情况比较

组别	<i>n</i>	轻度 肝损	中度 肝损	重度 肝损	肝损合计 (肝损率)	χ^2	<i>P</i>
对照组	42	8(19.05)	5(11.90)	3(7.14)	16(38.09)		—
观察组	186	27(14.52)	13(6.99)	1(0.54)	41(22.04)	4.709	0.030
第 1 组	41	2(4.87)	2(4.88)	0	4(9.76)	9.110	0.003
第 2 组	34	8(23.53)	1(2.94)	0	9(26.47)	1.150	0.283
第 3 组	42	6(14.29)	1(2.38)	0	7(16.67)	4.850	0.028
第 4 组	33	3(9.09)	4(12.12)	0	7(21.21)	2.477	0.115
第 5 组	36	9(25.00)	4(11.11)	1(2.78)	14(38.89)	0.005	0.943

注:表内计数资料数据用[*n*(%)]表示。

观察组组间比较:观察组的肝损伤发生率比较依次为第 1 组<第 3 组<第 4 组<第 2 组<第 5 组。第 1 组与第 2 组比较差异无统计学意义($\chi^2=3.624, P=0.071>0.05$),提示全程使用高效保肝药物的肝损伤发生率可能低于全程使用低效保肝药;第 1 组与第 3 组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.862, P=0.52>0.05$),但 P 值较大,提示全程使用高效保肝药物的肝损伤发生率与强化期过后改用低效保肝药物的肝损伤发生率差异无显著性;第 1 组与第 4 组比较, $\chi^2=1.896, P=0.201$,提示强化期使用高效保肝药物可降低肝损伤发生率,但强化期后停用保肝药物可能加重肝损伤发生率;第 3 组与第 4 组比较, $\chi^2=0.251, P=0.767$,提示巩固期使用低效保肝药物对降低肝损伤发生率无明显作用;第 1 组与第 5 组比较,差异有统计学意义($\chi^2=9.083, P=0.030$),第 5 组与对照组比较,差异无统计学意义,提示强化期内使用低效保肝药对

降低抗结核药物导致的肝损伤发生率无明显作用。

观察组抗结核药物导致肝损伤发生率组间比较结果显示:强化期内第 2 组与第 5 组使用低效保肝药物对降低抗结核药物导致的肝损伤发生率无明显作用。因此继续对强化期与巩固期第 1 组、第 3 组、第 4 组抗结核药物导致的肝损伤程度进行分析,第 1 组、第 3 组、第 4 组强化期均使用高效保肝药物,其肝损伤发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=1.897, P>0.05$)。从表 4 数据显示:各组强化期肝损伤发生率差异无统计学意义($\chi^2=1.251, P=0.535$);巩固期仅第 4 组出现 1 例中度肝损伤。上述结果提示:无高危因素结核患者抗结核治疗中,强化期使用高效保肝药物对降低抗结核药物导致的肝损伤发生率起主要作用;巩固期使用高效或低效保肝药物对降低肝损伤发生率可能存在一定保护作用,巩固期使用高效保肝药物与低效保肝药物的保护作用并无显著差异。

表 4 强化期与巩固期第 1、3、4 组肝损伤情况比较

组别	n	强化期				巩固期			
		轻度肝损	中度肝损	重度肝损	合计	轻度肝损	中度肝损	重度肝损	合计
第 1 组	41	2(4.88)	2(4.88)	0	4(9.76)	0	0	0	0
第 3 组	42	6(14.29)	1(2.38)	0	7(16.67)	0	0	0	0
第 4 组	33	3(9.09)	3(9.09)	0	6(18.18)	0	1(3.03)	0	1(3.03)
χ^2		2.063	1.679	—	1.251	—	2.169	—	—
P		0.383	0.439 ^a	—	0.535	—	0.284 ^a	—	—

注:①表内计数资料数据用[n(%)]表示;②a表示采用 Fisher 的精确检验(双侧)。

2.2 各组肝损伤程度比较 表 3 数据显示:两组肝损伤均以轻度为主,对照组患者中重度肝损伤发生率明显高于观察组($\chi^2=5.216, P=0.038$),提示使用保肝药物可有效减少中重度肝损伤的发生;观察组患者的肝损伤以轻度肝损伤为主(27/41, 65.85%),ALT 升高水平主要在 50~250 U/L,AST 水平主要在 50~200 U/L,胆红素升高不明显,大部分在 2 倍正常上限以内;患者轻度肝损伤发生率依次为第 1 组<第 4 组<第 3 组<第 2 组<第 5 组,提示强化期使用高效保肝药物或全程使用高效保肝药物可明显降低肝损伤发生率,特别是轻度肝损伤发生率。

表 4 数据显示:第 1 组、第 3 组、第 4 组均在强化期使用高效保肝药物,强化期内出现的肝损伤以轻、中度为主,且三个组轻、中度肝损伤发生率差异均无显著性($P>0.05$);巩固期第 1 组、第 3 组均未发生肝损伤,第 4 组有 1 例中度肝损伤,三组肝损伤比较,差异无统计学意义($P=0.284$)。

观察组的肝损伤患者 ALT 为(112.61±74.64) U/L,AST 为(112.24±151.97) U/L,TBIL 为(13.24

±5.84) $\mu\text{mol/L}$,对照组的肝损伤患者 ALT 为(256.37±379.47) U/L,AST 为(215.75±268.62) U/L,TBIL 为(21.06±8.30) $\mu\text{mol/L}$,两组 ALT、TBIL 比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 1。

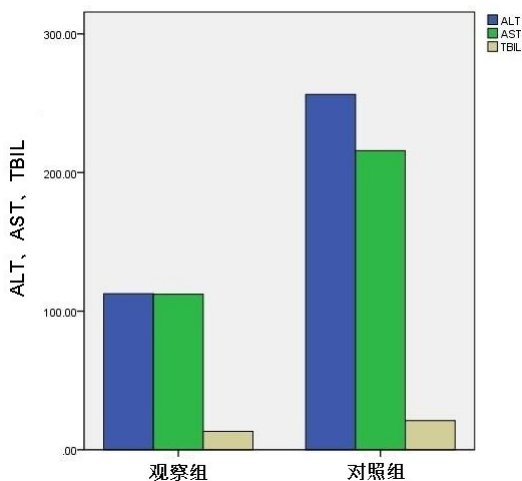


图 1 两组肝损伤程度比较

2.3 各组肝损伤发生时间及恢复时间比较结果见表 5。观察组与对照组的肝损伤发生时间差异无统计学意义。肝损伤患者肝损伤发生时间集中在 20~40 d (见图 2), 肝损伤恢复时间集中在 10~60 d (见图 3); 肝损伤患者经调整抗结核治疗方案并予以积极的保肝治疗, 肝功能均已恢复在正常范围, 但有 9 例患者因出现严重肝损伤再次住院治疗好转。

表 5 两组肝损伤发生时间及恢复时间比较 单位:d

组别	n	肝损伤 发生时间	肝损伤 恢复时间
观察组	41	37.51±25.63	34.83±22.24
对照组	16	35.25±20.68	47±31.95
t		0.315	1.635
P		0.754	0.108

注: 表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示。

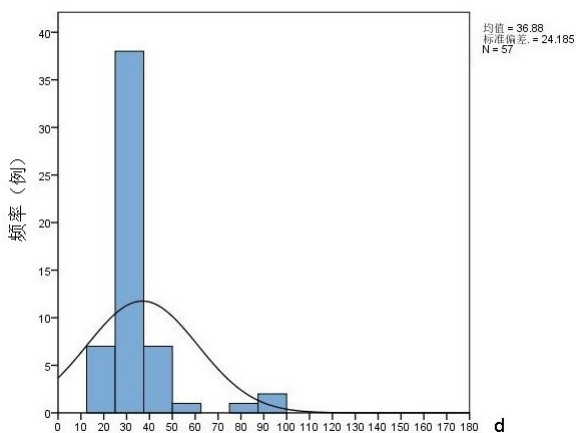


图 2 肝损发生时间

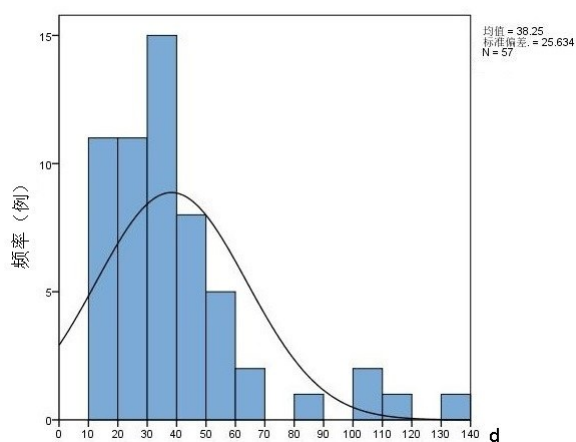


图 3 肝损恢复时间

3 结论

目前关于抗结核药物引起肝损伤的机制尚不明确, 通常认为异烟肼引起肝损伤与其代谢产物肼的直接肝毒性相关。主要抗结核治疗药物中, 利福平为细胞色素 P450 的诱导剂, 可增加药物代谢, 利福平与异

烟肼合用时可诱导异烟肼水解酶活性, 增加肼产物加重肝脏毒性; 吡嗪酰胺通过微粒体脱氨酶和黄嘌呤氧化酶途径代谢导致肝毒性^[2]; 乙胺丁醇致肝损伤概率较小^[7]。

临床诊疗中抗结核治疗药物种类多, 且强化期需 4 种药物联合, 强化了抗结核的疗效, 但肝损伤概率随之增加。轻度肝损伤患者可调整抗结核治疗方案继续用药, 中、重度肝损伤患者需频繁中断抗结核治疗导致发生耐药结核; 抗结核治疗中出现肝损伤会加重患者的痛苦, 严重者甚至出现肝衰竭而危及生命, 加重了患者经济负担, 患者依从性减退, 导致结核治愈率下降, 耐药结核发生率增加。

针对《抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019 年版)》对于无高危因素结核患者是否常规给予预防性保肝治疗无明确规范的实际情况。本研究通过对 228 例无高危因素结核患者, 观察组分别给予双环醇或复方益肝灵等高效保肝药物、葡醛内酯等低效保肝药物治疗, 与未采用任何保肝药物治疗的对照组进行对比研究后表明: 无高危因素结核患者给予预防性保肝药物治疗可有效降低抗结核药物性肝损伤发生率与肝损伤程度。

关于复方益肝灵、双环醇等高效保肝药物及葡醛内酯等低效保肝药物在治疗无高危因素结核患者预防性保肝治疗对比分析方面: 复方益肝灵主要成分为五仁醇浸膏和水飞蓟素的复合制剂, 水飞蓟素能够维持细胞膜流动性, 保护肝细胞膜功能, 同时活化肝细胞微粒体酶活性, 加速肝细胞代谢解毒的功能, 且有多项研究显示复方益肝灵预防抗结核药物所致的肝损伤作用明显优于葡醛内酯^[8-12]。双环醇是我国研发、具有国际自主知识产权, 用于治疗肝脏炎性损伤的首个 1 类化学新药, 可通过清除自由基使肝细胞 DNA 免受损伤、减少细胞凋亡, 维持肝细胞膜稳定性, 从而起到保肝作用^[13-14], 且有研究显示双环醇对抗结核药物所致肝功能损伤具有预防和治疗作用, 相比甘草酸二铵等保肝药物效果更优^[15-17]。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, 形成低毒或无毒结合物由尿排出^[2]。

通过对无高危因素结核患者预防性保肝治疗 5 种不同给药模式对比分析后发现: 抗结核治疗过程中全程使用, 尤其是强化期使用复方益肝灵与双环醇等高效保肝药物可明显降低肝损伤的发生。第一, 无高危因素结核患者给予保肝药物治疗后可降低肝损伤发生率, 复方益肝灵与双环醇等高效保肝药物较葡醛内酯等低效保肝药物的保肝作用更强, 全程使用高效保肝药物, 尤其是强化期使用高效保肝药物可明显降低肝损伤的发生。本研究样本中, 全程使用高效保肝药物

与强化期使用高效保肝药物、巩固期使用低效保肝药物的两组与对照组的肝损伤发生率有统计学意义,但强化期使用高效保肝药物、巩固期停药和全程、强化期仅使用低效保肝药组的肝损伤发生率较对照组无统计学意义。强化期使用高效保肝药物的三组患者,巩固期使用高效、低效保肝药物、不用保肝药物的肝损伤发生率无显著性差异。但不能因此认为巩固期使用保肝药物无效,考虑与本研究纳入样本量有限相关。仅强化期使用低效保肝药物组的肝损伤发生率较对照组高,但无统计学意义,这不能否认低效保肝药物无效,但可提示仅强化期用药且仅使用低效保肝药,对抗结核药物导致肝损伤无明显减轻作用,这可能与抗结核药物肝损伤发生机制和保肝药物保护机制相关^[18-19]。第二,无高危因素结核患者的肝损伤以轻度肝损伤为主,经积极治疗后可以恢复正常,未出现致命性损伤。全程使用复方益肝灵、双环醇等高效保肝药物,轻度肝损伤率最低,但中度肝损伤构成比较高,这可能与该两种药物强效护肝作用相关,即使患者抗结核治疗过程中出现轻微的肝脏炎症,经高效保肝药物可使其恢复正常,但对于特异性体质相关的严重肝损伤,仅用口服保肝药物已无法阻止肝损伤的出现。第三,大部分患者肝损伤均发生在强化期的 2 个月内,这与大多数研究结果相同。但本研究发现肝损伤恢复时间也需要 1~2 月,这可能与大多数患者为轻度肝损伤,在加强护肝的基础上仍使用了部分有肝损伤的抗结核药物相关。抗结核同时使用保肝药物的患者肝损伤恢复时间短于未用保肝药物组,但无统计学差异,需大样本进一步证实。

综上所述,无高危因素结核患者予以预防性保肝药物治疗可有效降低抗结核药物性肝损伤发生率与肝损伤程度,抗结核治疗过程中全程使用,尤其是强化期使用复方益肝灵、双环醇等高效保肝药物可明显降低肝损伤的发生。因高效保肝药物复方益肝灵、双环醇价格较高,而结核患者往往为经济、卫生条件较差的人群,这有助于探索新的更经济的预防性保肝治疗模式,对于无高危因素结核患者,可在强化期给予高效保肝药物,巩固期调整为低效保肝药物治疗。因本研究数据来源于同一医院,纳入患者数量有限,可能存在部分选择偏倚,有待更进一步通过研究证实。

参考文献:

- [1] BAGCCHI S. WHO's global tuberculosis report 2022 [J]. *Lancet Microbe*, 2023, 4(1): e20.
- [2] 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.
- [3] 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. *临床*

肝胆杂志, 2015, 23(11): 810-820.

- [4] 孙晓楠, 吕萌, 程国亭. 药物性肝损伤 139 例回顾性分析 [J]. *中南医学科学杂志*, 2022, 50(3): 391-394.
- [5] 李钊, 黄宛香, 莫耀素, 等. 护肝药对肺结核合并药物性肝损伤的预防及疗效观察[J]. *右江民族医学院学报*, 2022, 44(1): 38-42.
- [6] ZHANG S M, PAN H Q, PENG X Z, 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.
- [7] 罗季, 刘幸, 喻明丽, 等. 结核病患者抗结核治疗中预防性保肝的临床疗效[J]. *临床合理用药杂志*, 2020, 13(1): 85-86.
- [8] LUANGCHOSIRI C, THAKKINSTIAN A, CHITPHUK S, et al. A double-blinded randomized controlled trial of silymarin for the prevention of antituberculosis drug-induced liver injury [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15(1): 334.
- [9] TAO L N, QU X Y, ZHANG Y, et al. Prophylactic therapy of silymarin (milk thistle) on antituberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2019: 3192351.
- [10] 江志华. 不同保肝药物防治抗结核药物所致肝损伤的效果比较[J]. *临床合理用药杂志*, 2022, 15(1): 65-67.
- [11] 李萌, 柏兆方, 章从恩, 等. 复方益肝灵胶囊预防抗结核药物性肝损伤的血清学指标 Meta 分析[J]. *世界中医药*, 2021, 16(13): 1977-1981.
- [12] 刘涵斌, 易来龙, 杨平. 复方益肝灵胶囊在预防抗结核药物所致肝损害中的疗效分析[J]. *临床医学工程*, 2017, 24(5): 697-698.
- [13] 郝海波, 王先化, 赵善良, 等. 双环醇治疗抗结核药致肝损害疗效的 Meta 分析[J]. *中华疾病控制杂志*, 2018, 22(4): 390-395.
- [14] 谢雯, 于乐成. 双环醇临床应用专家共识——2020 版 [J]. *中华实验和临床感染病杂志(电子版)*, 2020, 14(3): 177-185.
- [15] CHEN Y, YE P, REN C W, et al. Pharmacoeconomics of three therapeutic schemes for anti-tuberculosis therapy induced liver injury in china [J]. *Open Med (Wars)*, 2018, 13: 53-63.
- [16] 楚廷坤, 韦先琼. 不同保肝药物对抗结核药致肝损伤的临床研究[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2021, 31(18): 42-44.
- [17] 臧珊珊, 刘永梅, 刘芳, 等. 双环醇治疗抗结核药物导致肝损伤的临床效果观察[J]. *解放军医药杂志*, 2019, 31(10): 47-50.
- [18] BASKARAN U L, SABINA E P. Clinical and experimental research in antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a review [J]. *J Integr Med*, 2017, 15(1): 27-36.
- [19] 陆霓虹, 沈凌筠, 刘洪璐, 等. 早期分泌抗原靶 6 及免疫和炎症指标对抗结核药物性肝损伤的诊断价值[J]. *中国防痨杂志*, 2022, 44(7): 654-659.

收稿日期: 2022-11-08; 修回日期: 2022-11-22