

抗结核药物性肝损害研究进展

马勇滔, 张祯祯

重庆医科大学附属儿童医院感染科, 重庆

收稿日期: 2024年4月11日; 录用日期: 2024年5月6日; 发布日期: 2024年5月13日

摘要

结核病是由结核分枝杆菌引起的慢性传染病, 目前的结核病治疗主要是采用以一线抗结核治疗药物即异烟肼(Isoniazid, INH [H])、利福平(Rifampin, RIF [R])、吡嗪酰胺(Pyrazinamide, PZA [Z])、乙胺丁醇(Ethambutol, EMB [E])等联合应用为主的方案。异烟肼、利福平、吡嗪酰胺均具有肝脏毒性, 联合长时间应用更加大了肝毒性。抗结核药物诱导的肝损伤(drug induced liver injury, DILI)是最重要的不良反应之一, 不仅会影响抗结核治疗的方案和进程, 还会因为计划外的更改药物或停药, 因此导致治疗效果降低和不依从性。本文综述了一线抗结核药物的发生机制、治疗措施等, 以加深对抗结核药物性肝损害的认识。

关键词

抗结核药物, 药物性肝损害

Progress in Research on Hepatic Injury Caused by Anti-Tuberculosis Drugs

Yongtao Ma, Zhenzhen Zhang

Department of Infection, Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 11th, 2024; accepted: May 6th, 2024; published: May 13th, 2024

Abstract

Tuberculosis is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. Currently, the main treatment for tuberculosis is the combination of first-line anti-tuberculosis drugs, namely isoniazid, rifampin, pyrazinamide and ethambutol. Isoniazid, rifampin, and pyrazinamide all have hepatotoxicity, and their combined long-term use exacerbates liver toxicity. Drug-induced liver injury (DILI) induced by anti-tuberculosis drugs is one of the most important adverse reactions,

which not only affects the treatment regimen and progress of tuberculosis but also leads to decreased treatment effectiveness and non-compliance due to unplanned changes in medication or discontinuation. This article reviews the mechanism of action and treatment measures of first-line anti-tuberculosis drugs to deepen understanding of hepatic injury caused by anti-tuberculosis drugs.

Keywords

Anti-Tuberculosis Drugs, Drug-Induced Liver Injury

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

结核病是一种由结核分枝杆菌引起的慢性传染病, 在全球范围内仍然是一大公共卫生问题。据世界卫生组织统计数据显示, 全球每年有超过 1000 万人感染结核菌, 其中儿童占到了约 10% [1]。儿童结核病是指 0~14 岁儿童感染结核分枝杆菌并出现相应临床症状的疾病。儿童结核病的特点是病情进展迅速, 病变范围广泛, 易于并发肺外结核病。

目前, 一线抗结核药物仍然是治疗儿童结核病的首选药物[2]。然而, 抗结核药物治疗在一定程度上会引起肝损害, 特别是在儿童患者中更为常见。肝损害是指抗结核药物治疗过程中出现的肝功能异常, 包括肝功能指标的异常变化、肝脏影像学改变以及肝组织病理学表现的变化。肝损害不仅会影响儿童结核病的治疗效果, 还可能导致严重的副作用和并发症。目前已知, 异烟肼、利福平、吡嗪酰胺是最具潜在肝毒性的一线抗结核药物, 而乙胺丁醇、链霉素没有已知的肝脏毒性[3]。

文献报道: 抗结核药物诱导的肝损伤(AT-DILI)发生率为 2.0%~28.0% [4] [5] [6] [7], 各国报道的数据不同, 可能跟种族、用药方案、经济状况等有关。DILI 是最常见的不良反应之一, 导致抗结核治疗药物的调整或治疗中断, 因此导致治疗的有效性降低和不依从性, 而替代药物可能会有更大的肝脏毒性, 且治疗效果较差, 疗程可能会延长。

2. 抗结核药物性肝损害

2.1. 定义

抗结核药物肝损害是指抗结核药物直接或间接引起的肝脏损伤。其中以异烟肼、利福平和吡嗪酰胺等抗结核药物为主要致病因素。这些药物可导致肝细胞损伤, 引起肝功能异常, 如转氨酶升高、黄疸等[8]。

2.2. 诊断标准

国内关于抗结核药物性肝损害的诊断标准: 血清生化检测结果: 谷丙转氨酶(ALT) > 3 倍正常值上限(ULN)和(或)总胆红素 ≥ 2 倍 ULN; 或天冬氨酸氨基转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和总胆红素同时升高, 且至少 1 项 ≥ 2 倍 ULN。欧洲关于药物性肝损害(DILI)的标准: 谷丙转氨酶(ALT) ≥ 5 倍正常值上限(ULN)或碱性磷酸酶(ALP)升高 ≥ 2 倍正常值上限(ULN) (特别是同时伴有谷氨酰转肽酶升高同时排除已知的骨病理的表现); 或 ALT 水平升高 ≥ 3 倍正常值上限

(ULN)同时伴有总胆红素水平升高 ≥ 2 倍正常值上限(ULN) [8]。

3. 药物性肝损害的临床表现

抗结核药物是治疗结核病的关键药物,但同时也可能引发肝损害,一篇涉及 4652 例成人结核患者的大型队列研究中,作者发现,有 170 例患者出现 AT-DILI,发生率为 5.4% [9]。这种肝损害的临床表现各不相同,可以表现为轻微的肝功能异常或者严重的肝炎[10]。

轻微肝功能异常:患者可能会出现轻度的乏力、食欲不振、恶心、呕吐等非特异性症状。此外,肝功能检查常常显示异常,如血清谷丙转氨酶(ALT)和/或谷草转氨酶(AST)水平升高。这种轻微肝功能异常一般是可逆的,患者停用抗结核药物后肝功能通常会逐渐恢复正常。

然而,对于部分患者来说,抗结核药物性肝损害可能会表现为严重肝炎[11]。这种情况下,患者可能会出现肝区疼痛、黄疸、皮肤瘙痒、尿液变深等症状。此外,肝功能检查显示 ALT 和 AST 水平明显升高,同时血清总胆红素和碱性磷酸酶也可能升高。在这种情况下,患者需要进行密切监测,因为严重肝炎可能会演变为肝功能衰竭,甚至导致死亡。因此,及早发现和处理抗结核药物性肝损害是非常重要的。

除了上述表现,抗结核药物性肝损害还可能引发其他系统的临床症状。例如,患者可能会出现皮疹、发热、关节疼痛、血小板减少等过敏反应。此外,一些患者可能会出现抗结核药物相关的肝毒性药疹,这是一种特异性反应。肝毒性药疹的症状包括肝区疼痛、瘙痒、黄疸等。

总之,抗结核药物性肝损害的临床表现各异,从轻微肝功能异常到严重肝炎不等。因此,在使用抗结核药物期间,医生需要对患者进行定期的肝功能监测,并根据患者的情况及时采取措施。合理的监测和管理可以最大限度地减少抗结核药物性肝损害对患者的危害。

4. 抗结核药物性肝损害的发病机制

4.1. 抗结核药物对肝细胞的直接毒性作用

往往呈剂量依赖性,通常可预测,指摄入人体内的药物或其代谢产物对肝脏产生的直接损伤。异烟肼在肝脏中被各种代谢酶代谢,如 N-乙酰转移酶将其乙酰化为 N-乙酰异烟肼,然后将 N-乙酰基烟肼生物转化成异烟酸和单乙酰肼。形成反应性中间代谢物引起肝毒性[10]。异烟肼可通过细胞色素 P450 (CYP) 2E1 同工酶进一步代谢为具有更大毒性的代谢物,具有 CYP2E1 c1/c1 等位基因和较高的酶活性的受试者已被证明更容易发生异烟肼相关的肝毒性[12] [13]。异烟肼诱导的肝毒性与 NAT2 基因也有关,一项系统综述表明:具有缓慢乙酰化表型(NAT2 基因的几个等位基因中的任何两个)的受试者中更容易激活产生更大毒性的代谢产物途径会增加发生抗结核药物诱导的肝损伤的风险[14]。此外,吡嗪酰胺(pyrazinamide, PZA)在肝脏微粒体酰胺酶的作用下可转换为吡嗪酸(pyrazinoic, PA),吡嗪酸在黄嘌呤氧化酶(Xanthineoxidase)的作用下转换为 5-OH 吡嗪酸[15]。吡嗪酸和 5-OH 吡嗪酸是导致肝损害的主要原因[16]。

总之,抗结核药物对肝细胞的直接毒性作用是导致抗结核药物性肝损害的重要因素之一。了解这些药物的毒性机制对预防和治疗抗结核药物性肝损害具有指导意义。在临床上,应遵循合理用药原则,根据患者的肝功能状态选择合适的抗结核药物,同时密切监测患者的肝功能指标,及早发现并处理肝损害。此外,加强对抗氧化剂和免疫调节剂的研究,有助于改善抗结核药物性肝损害的预防和治疗策略。

4.2. 抗结核药物引起的氧化应激反应

氧化应激是指机体内过量的活性氧物质(ROS)与抗氧化系统之间的失衡状态,导致细胞内氧化物质的积累,从而产生了一系列的有害效应[17]。

氧化应激反应是抗结核药物引起肝损害的重要机制之一。这些药物通过多种途径诱导体内 ROS 的生

成, 包括直接产生活性代谢产物、抑制抗氧化酶的活性、影响线粒体的电子传递链[18]等。一旦氧化应激反应发生, 将导致细胞内的脂质过氧化、蛋白质氧化和 DNA 损伤, 进而引发细胞的功能障碍和死亡。

还原型谷胱甘肽(GSH)是细胞内的一种重要的抗氧化剂, 通过提供巯基(-SH)与活性代谢物结合, 来避免氧化损伤, 由于在 GSTM1 和 GSTT1 基因座上的同源性缺失突变导致谷胱甘肽 S-转移酶(GST)活性的缺陷, 可能会影响对异烟肼诱导的肝损伤的敏感性。在一项病例对照研究中, 发现在抗结核药物引起肝功能异常的受试者中, GSTM1 缺失突变的频率是正常情况的两倍[19]; 在另一项研究中, 患结核病患者中肝功能异常的发生率在 GSTT1 基因缺失突变的患者中是普通人的 2.6 倍[20]。

单独使用利福平的肝毒性很低, 但当与异烟肼联用时, 会表现出协调甚至相加的肝毒性。孕烷 X 受体(PXR)是核受体超家族的一员, 是依赖配体的转录因子。它可以被利福平激活, 导致相位 I 和相位 II 药物代谢酶的上调, 包括细胞色素 P450 和谷胱甘肽转移酶, 以及药物/底物转运体, 如 ATP 结合盒转运体(ABCB)。利福平诱导酶类, 以及其他可能的酶类, 可能增加异烟肼产生对肝有毒的活性代谢物的生成, 从而有助于解释异烟肼和利福平之间的相互毒性。导致这种相互毒性的另一个被认为的机制是 PXR 介导的对血红素生物合成的效应, 导致对肝有毒的原卟啉 IX 积累[19]。在一项涉及接受抗逆转录病毒药物和抗结核药物的患者的研究中, 发现药物诱导的肝功能障碍与 NAT-2 缓慢乙酰化基因型以及 ABCB1 3435TT 基因型之间存在显著关联[21]。在另一项研究中, 发现 PXR TT 基因型与抗结核药物诱导肝损伤风险增加相关。

吡嗪胺越来越被认为一种可能导致显著肝损害的抗结核药物。在一项病例对照研究中, 相对于标准方案, 包括吡嗪胺、异烟肼和/或利福平在内的连续应用阶段方案的调整后肝损害比率显示为约三倍。在大鼠模型中, 主要抗氧化酶和非酶抗氧化剂的活性的变化, 包括超氧化物歧化酶(SOD)、抗氧化能力、谷胱甘肽(GSH)和丙二醛(malondialdehyde), 被发现与吡嗪胺引起的损伤显著相关, 暗示着氧化应激在药物性肝毒性发病机制中的作用[22]。另一项实验中, 在吡嗪酰胺诱导的肝毒性过程中, PPAR 和下游靶基因的表达下调, 且表达水平与肝损伤的严重程度呈负相关[23], 在使用 PPAR 激动剂后可改善肝损伤, 进一步证实了氧化应激在吡嗪酰胺诱导的肝毒性的作用。

针对抗结核药物引起的氧化应激反应, 需要采取相应的治疗策略。一方面, 可以通过使用抗氧化剂来增强抗氧化酶的活性, 从而增加细胞内的 ROS 清除能力。另一方面, 可以通过调整抗结核药物的剂量和疗程, 减少其对肝脏的损害作用。此外, 还可以采取保护性措施, 如补充谷胱甘肽, 以减轻氧化应激对肝脏的损害。

4.3. 抗结核药物诱导的免疫反应与肝损害

在抗结核药物治疗过程中, 机体的免疫系统被激活并产生一系列的免疫反应。这些免疫反应包括细胞免疫和体液免疫两个主要方面。细胞免疫反应主要通过活化和增强机体的免疫细胞, 如 T 细胞和巨噬细胞, 来参与抗击结核杆菌的活动。体液免疫反应则包括产生特异性抗体和趋化因子等物质, 以增强机体对结核杆菌的识别和消灭能力。

然而, 免疫反应的过度激活和失调可能导致肝损害。研究表明, 抗结核药物可以通过影响免疫细胞的活化状态或调节细胞因子的产生来影响免疫反应的平衡。这些变化可能导致机体的免疫功能失调, 进而导致肝细胞的炎症反应和损伤[24]。

一些研究还发现, 抗结核药物可以干扰肝脏内淋巴细胞的功能, 影响它们对结核杆菌的清除能力[25]。这可能会导致结核杆菌在肝脏内的滞留和增殖, 加剧肝损害的程度。此外, 抗结核药物还可能通过影响免疫调节细胞的功能来干扰肝脏的免疫平衡, 进一步导致肝细胞的免疫损伤[26]。

免疫反应的调节和平衡在抗结核药物引起的肝损害中起着重要作用。因此, 在治疗过程中, 监测患

者的免疫功能变化非常重要。通过及时评估免疫反应的变化, 可以及早发现肝损害的风险, 并采取相应的治疗措施。

4.4. 遗传因素

遗传因素也是抗结核药物性肝损害的(AT-DILI)的易感因素, 在泰国的一项研究中[27], 作者纳入了79例AT-DILI患者和239例对照组, 对他们进行全基因组关联研究, 结果发现了来自N-乙酰转移酶(NAT2)区域的染色体上的强关联信号。rs1495741的A等位基因, 在NAT2和PSD3之间的基因间区域中排名第一, 在AT-DILI中显著相关(OR值6.01, 95%置信区间, 3.42到10.57)。AA、AG和GG基因型分别代表了NAT2慢乙酰化酶、中等乙酰化酶和快速乙酰化酶。表明了NAT2是AT-DILI的危险因素。而慢速乙酰化基因型的患者更容易导致肝损害。

胆盐输出泵(BSEP)主要位于肝细胞的小管膜上, 是一个由ABCB11基因编码的atp结合盒(ABC)转运体。位于肝细胞的顶膜上。它负责将胆盐(主要以甘胆酸和牛磺胆酸形式)排泄至胆小管内。与BSEP转运蛋白功能相互作用的药物或药物代谢物可能是引发药物性肝损害的潜在机制[28]。体外研究已经证明, 抗结核药物会显著降低肝脏中BSEP的表达, 导致胆汁淤积性肝损害。国内的一项研究表明, ABCB11基因的遗传多态性可能与抗结核药物诱导的中国人胆汁淤积性肝损伤有关[29]。

5. 治疗措施

5.1. 抗结核药物的调整

国内关于AT-DILI治疗: 首要措施是及时停用导致肝损伤的可疑药物, 为保障抗结核治疗的效果, 可酌情减少药物剂量。1) 治疗前应综合评估患者的结核病病情、肝损伤程度、相关危险因素及全身状况等。2) ALT < 3倍ULN, 无明显症状及黄疸者, 可在密切观察下保肝治疗, 并酌情停用肝损伤发生频率高的抗结核药物。3) ALT > 3倍ULN, 或总胆红素 $\geq$ 2倍ULN, 应停用肝损伤相关的抗结核药物, 保肝治疗, 密切观察。4) 如果患者出现ALT > 5倍ULN或ALT_o > 3倍ULN并伴有黄疸、恶心、呕吐、乏力等症状, 或者总胆红素 $\geq$ 3倍ULN的情况, 这可能表明患者已经出现了严重的肝损伤。在这种情况下, 应立即停用所有可能导致肝损伤的抗结核药物, 并密切监测患者的凝血功能(PTA)的变化。

WHO关于AT-DILI的建议: 如果认为肝病是由抗结核药物引起的, 应停用所有药物。如果患者患有严重的结核病且考虑到停止结核病治疗并不安全, 可采用不会导致肝毒性的药物方案, 药物包括链霉素、乙胺丁醇和一种氟喹诺酮类药物。

如果停止了结核病治疗, 必须等到肝功能恢复正常、临床症状(恶心、腹痛)缓解后才可重新引入抗结核药物。如果无法进行肝功能检查, 建议在黄疸和上腹部压痛消失后再等两周, 然后再重新开始结核病治疗。如果体征和症状都没有消失, 且肝病很严重的话, 则应开始(或继续)不会引发肝毒性的药物方案, 其中包含链霉素、乙胺丁醇和一种氟喹诺酮类药物, 总共持续时间为18~24个月。一旦药物性肝炎问题解决后, 应重新引入抗结核药物, 一次引入一种药物。如症状复现或肝功能检查结果异常, 则应停用最后添加的药物。有人建议首先引入利福平, 原因是它比异烟肼或吡嗪酰胺引发肝毒性的可能性要小, 而且也是最有效的抗结核药物。3至7天后, 可重新引入异烟肼。对于出现过黄疸但对利福平和异烟肼的重新引入具有耐受性的患者来说, 建议不要引入吡嗪酰胺。替代治疗方案的确定取决于引发肝炎的药物。如该药物为利福平, 则推荐的不含利福平的方案为服用两个月的异烟肼、乙胺丁醇和链霉素, 继以10个月的异烟肼和乙胺丁醇。如果无法应用异烟肼, 可考虑应用6至9个月的利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇。如果患者在完成强化期治疗前停用吡嗪酰胺, 则异烟肼和利福平的总服用时间可延长至9个月(7)。如果既不能使用异烟肼, 也不能使用利福平, 则应继续采用不会引发肝毒性的治疗方案, 药物包含链霉素、

乙胺丁醇和一种氟喹诺酮类药物, 总持续时间为 18 至 24 个月。

5.2. 降酶治疗

降酶治疗可根据患者转氨酶升高程度、肝功能损伤程度等因素决定。对于转氨酶升高程度较轻的患者, 可首选保肝护肝药物, 如熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸等。保肝药物在降低转氨酶的同时, 会引起凝血功能异常、白细胞减少、血小板减少等不良反应, 甚至可能发生肝性脑病或肝肾综合征等严重并发症。因此, 保肝药物在使用过程中应密切监测血常规及凝血功能的变化, 一旦出现异常, 应立即停药或减量, 同时给予保肝药物治疗。儿童抗结核药物所致肝损害的治疗方法有多种, 但目前仍缺乏循证医学证据支持[30]。因此, 建议儿童抗结核治疗过程中应密切监测患儿肝功能变化及用药不良反应, 并积极采取对症治疗措施。

5.3. 中药免疫调节治疗

中药治疗药物性肝炎, 一直是中西医结合防治儿童药物性肝损害的重点。中医药在治疗药物性肝炎中具有不可替代的作用。有学者观察了中药复方在治疗儿童药物性肝炎中的疗效, 认为中医药可通过免疫调节作用, 减轻或逆转肝细胞损伤, 缓解肝功能异常[31]。中药复方具有调节免疫、抗炎、保肝等作用。可减轻肝细胞损伤、改善肝脏的血流动力学指标, 改善肝脏功能。但其安全性尚未明确, 尚需更多的临床试验验证其疗效和安全性。另有研究表明, 中药治疗儿童药物性肝炎具有安全性和有效性, 对某些病毒性肝炎也有较好疗效。例如, 复方茵栀黄注射液联合阿奇霉素联合治疗儿童药物性肝炎(包括药源性肝炎、药物性肝炎和胆汁淤积性肝炎)的总有效率为 60%~80%, 不良反应发生率为 14.8%~30.6%, 疗效明显优于单独用药[32]。

5.4. 使用保肝药治疗抗结核药所致肝损害注意事项

对于抗结核药物所致肝损害, 尤其是药物性肝衰竭, 早期识别、积极治疗是最关键的措施。目前使用的保肝药主要包括非甾体类抗炎药、促代谢类药物、抗氧化剂和氨基酸制剂等。但这些药物往往在降低转氨酶方面效果并不理想。临床上应注意非甾体类抗炎药对儿童抗结核药所致肝损害可能无效, 并且非甾体类抗炎药可加重抗结核药物的不良反应。促代谢类药物中, 苯丙酸氮芥、羟甲唑啉对儿童肝损害疗效不确切, 并且其可能对儿童肝脏造成更大的伤害。抗氧化剂和氨基酸制剂可改善肝功能, 但对于儿童而言, 氨基酸制剂疗效更好, 并可降低药物所致肝损害的严重程度。保肝药治疗应个体化, 对于急性肝功能异常的患儿, 应密切监测其肝功能变化, 对于慢性肝脏损害或 ALT 持续升高的患儿, 应定期复查 ALT、AST、TBIL 等指标。对于急性肝衰竭患儿, 可根据患者临床情况予以液体复苏、糖皮质激素冲击治疗等。

6. 结论

目前对药物引起的肝损伤(DILI)机制的理解仍处于表面阶段, 大多数 DILI 病例是由适应性免疫反应介导的。虽然已经有一些关于 DILI 发病机制的研究, 但导致免疫反应的具体原因尚不清楚。由于 DILI 的机制复杂且相互作用, 动物模型和体外检测的困难性使得深入研究 DILI 的机制成为一项挑战。然而, 深入研究 DILI 的机制对于筛选出导致肝损伤的药物、预防 DILI 的发生以及减少患者的死亡率具有重要意义。就目前而言, DILI 仍然是临床医生及药物研究所面临的一个重大问题, 我们所能做到的就是规范用药, 尽量避免其发生, 对于已知肝损伤的药物, 可以监测其肝脏生物化学指标, 以做到早期发现, 一旦发现 DILI, 应立即停用可疑药物。

参考文献

- [1] World Health Organization (2012) WHO Report 2011 Global Tuberculosis Report. Global Tuberculosis Report.
- [2] Shenje, J., Ifeoma Adimora-Nweke, F., Ross, I.L., *et al.* (2015) Poor Penetration of Antibiotics into Pericardium in Pericardial Tuberculosis. *eBioMedicine*, **2**, 1640-1649. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.09.025>
- [3] Jian, L.I. (2008) Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. *Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **9**, 227-230.
- [4] Ostapowicz, G. (2002) Results of a Prospective Study of Acute Liver Failure at 17 Tertiary Care Centers in the United States. *Annals of Internal Medicine*, **137**, 947-954. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-12-200212170-00007>
- [5] Kumar, R., Shalimar Bhatia, V., *et al.* (2010) Antituberculosis Therapy-Induced Acute Liver Failure: Magnitude, Profile, Prognosis, and Predictors of Outcome. *Hepatology*, **51**, 1665-1674. <https://doi.org/10.1002/hep.23534>
- [6] Devarbhavi, H., Dierkhising, R. and Kremers, W.K. (2010) Antituberculosis Therapy Drug-Induced Liver Injury and Acute Liver Failure. *Hepatology*, **52**, 798-799. <https://doi.org/10.1002/hep.23805>
- [7] Chalasani, N.P., Hayashi, P.H., Bonkovsky, H.L., *et al.* (2014) ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *American Journal of Gastroenterology*, **109**, 950-966. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.131>
- [8] Fontana, R.J. (2009) Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) Prospective Study. *Drug Safety*, **32**, 55-68. <https://doi.org/10.2165/00002018-200932010-00005>
- [9] Jiang, F.R., Yan, H.D., Liang, L.L., *et al.* (2021) Incidence and Risk Factors of Anti-Tuberculosis Drug Induced Liver Injury (DILI): Large Cohort Study Involving 4652 Chinese Adult Tuberculosis Patients. *Liver International*, **41**, 1565-1575. <https://doi.org/10.1111/liv.14896>
- [10] Hayashi, P. and Fontana, R. (2014) Clinical Features, Diagnosis, and Natural History of Drug-Induced Liver Injury. *Seminars in Liver Disease*, **34**, 134-144. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1375955>
- [11] Shin, H.K., Kang, M.G., Park, D., *et al.* (2020) Development of Prediction Models for Drug-Induced Cholestasis, Cirrhosis, Hepatitis, and Steatosis Based on Drug and Drug Metabolite Structures. *Frontiers in Pharmacology*, **11**, Article 67. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00067>
- [12] 朱蕾, 张建勇. 抗结核药物性肝损害研究进展[J]. 江西医药, 2019, 54(9): 1139-1141.
- [13] Verma, A.K., *et al.* (2015) Isoniazid Prevents Nrf2 Translocation by Inhibiting ERK1 Phosphorylation and Induces Oxidative Stress and Apoptosis. *Redox Biology*, **6**, 80-92. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.06.020>
- [14] Ng, C.S., Hasnat, A., Al Maruf, A., *et al.* (2014) 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. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **70**, 1079-1086. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1703-0>
- [15] Huang, Y.S., Chern, H.D., Su, W.J., *et al.* (2003) Cytochrome P450 2E1 Genotype and the Susceptibility to Antituberculosis Drug-Induced Hepatitis. *Hepatology*, **37**, 924-930. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50144>
- [16] 王骁. 儿童抗结核药物性肝损害回顾性分析[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- [17] Rawat, A., Chaturvedi, S., Singh, A., *et al.* (2018) Metabolomics Approach Discriminates Toxicity Index of Pyrazinamide and Its Metabolic Products, Pyrazinoic Acid and 5-Hydroxy Pyrazinoic Acid. *Human & Experimental Toxicology*, **37**, 373-389. <https://doi.org/10.1177/0960327117705426>
- [18] Menale, C., Robinson, L.J., Palagano, E., *et al.* (2019) Absence of Dipeptidyl Peptidase 3 Increases Oxidative Stress and Causes Bone Loss. *Journal of Bone and Mineral Research*, **34**, 2133-2148. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3829>
- [19] Ahadpour, M., *et al.* (2015) Mitochondrial Oxidative Stress and Dysfunction Induced by Isoniazid: Study on Isolated Rat Liver and Brain Mitochondria. *Drug & Chemical Toxicology*, **39**, 224-232. <https://doi.org/10.3109/01480545.2015.1092039>
- [20] Roy, B., Chowdhury, A., Kundu, S., *et al.* (2001) Increased Risk of Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity in Individuals with Glutathione S-Transferase M1 "Null" Mutation. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **16**, 1033-1037. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2001.02585.x>
- [21] Leiro, V., Fernández-Villar, A., Valverde, D., *et al.* (2010) Influence of Glutathione S-Transferase M1 and T1 Homozygous Null Mutations on the Risk of Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity in a Caucasian Population. *Liver International*, **28**, 835-839. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01700.x>
- [22] Yew, W.W., Chang, K.C. and Chan, D.P. (2018). Oxidative Stress and First-Line Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **62**, e02637-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01633-18>
- [23] Suvichapanich, S., *et al.* (2019) Genomewide Association Study Confirming the Association of NAT2 with Susceptibility to Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury in Thai Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **63**,

- e02692-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.02692-18>
- [24] Askgaard, D.S., Wilcke, T. and Dossing, M. (1995) Hepatotoxicity Caused by the Combined Action of Isoniazid and Rifampicin. *Thorax*, **50**, 213-214. <https://doi.org/10.1136/thx.50.2.213>
- [25] 张卫平. 内质网应激在利福平诱导的药物性肝损伤中的作用和机制研究[D]: [博士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学, 2016. <https://doi.org/10.7666/d.D01240028>
- [26] 吴雪琼, 朱冬林, 张俊仙, 等. 羧酸酯酶基因 1 多态性鉴定及其与抗结核药物肝毒性相关性研究[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(7): 524-530. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2012.07.008>
- [27] Zhang, Y., Jiang, Z., Su, Y., *et al.* (2013) Gene Expression Profiling Reveals Potential Key Pathways Involved in Pyrazinamide-Mediated Hepatotoxicity in Wistar Rats. *Journal of Applied Toxicology*, **33**, 807-819. <https://doi.org/10.1002/jat.2736>
- [28] Zhang, Y., Guo, H., Hassan, H. M., Su, Y., Song, Y., Wang, T., Sun, L., Zhang, L. and Jiang, Z. (2016). Pyrazinamide Induced Hepatic Injury in Rats through Inhibiting the PPAR α Pathway. *Journal of Applied Toxicology*, **36**, 1579-1590. <https://doi.org/10.1002/jat.3319>
- [29] Zhang, M., Wang, S., Wilffert, B., *et al.* (2018) The Association between the NAT2 Genetic Polymorphisms and Risk of DILI during Anti-TB Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **84**, 2747-2760. <https://doi.org/10.1111/bcp.13722>
- [30] Chen, R., Wang, J., Tang, S., *et al.* (2016) Role of Polymorphic Bile Salt Export Pump (BSEP, ABCB11) Transporters in Anti-Tuberculosis Drug-Induced Liver Injury in a Chinese Cohort. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 27750. <https://doi.org/10.1038/srep27750>
- [31] 郭春平, 何平, 刘小斌. 异甘草酸镁对抗结核药物性肝损害的疗效[J]. 深圳中西医结合杂志, 2020, 30(24): 191-192. <https://doi.org/10.16458/j.cnki.1007-0893.2020.24.091>
- [32] 陈向东. 水飞蓟宾胶囊对肺结核患者抗结核药物肝损害的预防作用[J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(10): 59-61.