

结核与肺部疾病杂志
Journal of Tuberculosis and Lung Disease
ISSN 2096-8493, CN 10-1695/R

《结核与肺部疾病杂志》网络首发论文

题目: 《抗结核药所致药物性肝损伤诊治指南（2024 年版）》更新要点解读
作者: 顾瑾, 林明贵, 唐神结
DOI: 10.19983/j.issn.2096-8493.2024162
收稿日期: 2024-11-18
网络首发日期: 2024-12-13
引用格式: 顾瑾, 林明贵, 唐神结. 《抗结核药所致药物性肝损伤诊治指南（2024 年版）》更新要点解读[J/OL]. 结核与肺部疾病杂志.
<https://doi.org/10.19983/j.issn.2096-8493.2024162>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式 (包括网络呈现版式) 排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊 (光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊 (网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊 (网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物 (ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

• 标准解读 •

《抗结核药所致药物性肝损伤诊治指南（2024 年版）》更新要点解读

顾瑾¹ 林明贵² 唐神结³

基金项目：国家重点研发计划（2023ZX10003001），上海市加强公共卫生体系建设三年行动计划（2023-2025）重点学科项目（GWVI-11.1-05）

作者单位：¹ 同济大学附属上海市肺科医院/上海市结核病临床研究中心，上海 200433；² 清华大学附属北京清华长庚医院感染疾病中心，北京 102218；³ 首都医科大学附属北京胸科医院/北京市结核病胸部肿瘤研究所，北京 101149

通信作者：唐神结，Email:tangsj1106@vip.sina.com；林明贵，Email:linminggui309301@126.com

【摘要】抗结核药所致药物性肝损伤（anti-tuberculosis drug-induced liver injury, ATB-DILI）是抗结核治疗过程中最为多见的药物不良反应，也是我国药物性肝损伤（drug-induced liver injury, DILI）的常见原因之一。近年来 DILI 的研究领域出现了众多新观点和证据，鉴于此，中华医学会结核病学分会组织相关专家对《抗结核药所致药物性肝损伤诊治指南（2019 年版）》进行了更新，推出了《抗结核药所致药物性肝损伤诊治指南（2024 年版）》。作者从 7 个方面对新旧两版 ATB-DILI 指南进行对比解读，以便临床医师更好地理解及践行。

【关键词】结核；药物性肝损伤；指南

doi: 10.19983/j.issn.2096-8493.2024162

【中图分类号】R52

Interpretation of the updated key points of the Guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury caused by anti-tuberculosis drugs (2024 version). Gu Jin¹, Lin Minggui², Tang Shenjie^{3,1} Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University School of Medicine/Shanghai Tuberculosis Clinical Research Center, Shanghai 200433 China; ²Center for Infectious Diseases, Beijing Tsinghua Chang Gung Hospital, Tsinghua University, Beijing 102218, China; ³Beijing Chest Hospital, Capital Medical University/ Beijing Tuberculosis Chest Oncology Institute, Beijing 101149, China

Corresponding authors: Tang Shenjie, Email: tangsj1106@vip.sina.com; Lin Minggui, Email: linminggui309301@126.com

【Abstract】 Anti-tuberculosis drug-induced liver injury (ATB-DILI) is the most common adverse drug reaction during anti-tuberculosis treatment and one of the common causes of DILI in China. In recent years, many new viewpoints and evidence have emerged in the research field of DILI. In view of this, the Tuberculosis Branch of the Chinese Medical Association organized relevant experts to update the *Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Anti-tuberculosis Drug-induced Liver Injury (2019 Edition)* and launched the *Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Anti-tuberculosis Drug-induced Liver Injury (2024 Edition)*. The authors compare and interpret the new and old versions of the ATB-DILI guidelines from seven aspects to help clinicians better understand and practice them.

【Keywords】 Tuberculosis; Drug-induced liver injury; Guidelines

【Fund program】 National Key Research and Development Program (2023ZX10003001), Shanghai three-year (2023-2025) action plan to strengthen the public health system(GWVI-11.1-05)

在抗结核治疗过程中可能会出现各种不同类型的药物不良反应，其中，以抗结核药所致药物性肝损伤（anti-tuberculosis drug-induced liver injury, ATB-DILI）最为多见，危害性极大，也是我国药物性肝损伤（drug-induced liver injury, DILI）的常见原因之一。部分患者因此不得不中止抗结核治疗，从而影响整体结核病的治疗效果。为提高广大临床医生对 ATB-DILI 的认识及其处理水平，中华医学会结核病学分会于 2013 年推出了《抗结核药所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议》^[1]，2019 年推出了《抗结核药所致药物性肝损伤诊治指南（2019 年版）》^[2]。上述建议和指南的出台对规范我国 ATB-DILI 的诊治以及提升医务人员临床处理能力起到了重要的指导作用。近年来，国内外有关药物性肝损伤领域的研究取得了

较大进展，提出了一些新观点和新证据。抗结核药物作为亚洲最常见的导致药物性肝损伤的原因，近年来也累积了不少临床经验和证据。鉴于此，中华医学会结核病学分会组织国内结核病学、肝病学、感染病学、病理学、药理学、流行病学、循证医学等多学科专家在原稿基础上，结合近年的国内外 ATB-DILI 的相关进展，经过反复讨论与修改，制定了《抗结核药所致药物性肝损伤诊治指南（2024 年版）》^[3]，指南共形成 23 个推荐意见（表 1）。笔者从 7 个方面对新旧指南进行对比，提高对 ATB-DILI 的认识，更好地践行指南。

表 1 2024 版指南推荐意见汇总表

推荐意见	推荐内容	证据及推荐级别
1 危险因素	<i>NAT2</i> 慢乙酰化基因型和 <i>GSTM1</i> 基因变异、高龄、肝炎病毒感染或并发其他急慢性肝病、HIV 感染、营养不良和酒精（乙醇）摄入是 ATB-DILI 的危险因素	2, B
2 <i>R</i> 值计算	疑似 ATB-DILI 患者需计算 <i>R</i> 值，在病程中的不同时间计算 <i>R</i> 值，有助于准确判断 DILI 的临床类型及其预后	2, C
3 完整的病史采集	既往用药史、临床特征、肝脏生化指标动态改变特点、药物再刺激反应、伴随疾病和基础肝病等	4, B
4 肝脏生化检查	至少包括 ALT、AST、ALP、GGT、TBil、DBil、白蛋白，必要时测定凝血酶原时间或国际标准化比值（INR）	3, B
5 腹部影像学检查	疑似 ATB-DILI 患者应常规进行	3, B
6 肝脏活检组织学检查	有助于 DILI 的诊断和鉴别诊断	4, B
7 急性 ATB-DILI 的生化诊断阈值标准	肝脏生化检测需达到下列 2 个阈值标准之一：（1）ALT≥3×ULN 和/或 TBil≥2×ULN；（2）AST、ALP 和 TBil 同时升高，且至少 1 项≥2×ULN	4, C
8 ATB-DILI 的诊断标准	（1）有使用可能引起肝损伤的抗结核药物暴露史；（2）停药后异常肝脏生化指标迅速恢复：肝细胞损伤型患者血清 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 TBil 峰值水平在 180 d 内下降≥50%为重要提示；（3）排除其他病因或疾病所致的肝损伤；（4）再激发反应阳性。上述诊断标准中的 3 项符合即可确诊为 ATB-DILI，（1）、（2）两项符合为疑似病例，实践的中的 ATB-DILI 绝大多数为疑似病例	3, B
9 再激发	对于造成严重肝损伤的药物，尽量避免再次应用	4, B
10 因果关系评估	推荐 RUCAM 量表作为因果关系评估的主要方法，在联合应用多个肝损伤抗结核药物、伴随基础肝病、新药临床试验等情况下，按照 RUCAM 量表评估 ATB-DILI 的可靠性会降低，建议结合专家意见进行因果关系评估	3, B
11 基线检测	建议所有患者在开始抗结核治疗前进行基线肝脏生化、HBsAg（如 HBsAg 阳性，进一步查 HBV DNA）、抗-HCV 检测，以及腹部影像学检查	3, B
12 监控频率	无高危因素者，建议每月监测 1 次肝脏生化指标； 有高危因素者或联合应用肝损伤药物者，在抗结核治疗的前 2 个月，每 2 周监测 1 次肝脏生物化学指标；其后每月监测 1 次	4, C 2, B
13 避免损伤肝脏药物同时应用	评估同时使用其他肝损伤药物，以及中药的获益风险比	4, C
14 抗病毒治疗	ATB-DILI 患者并发病毒性肝炎，如具有抗病毒治疗指征，建议尽快给予抗病毒治疗	3, B
15 <i>NAT2</i>	可根据 <i>NAT2</i> 的基因多态性指导异烟肼剂量	4, C
16 预防性保肝治疗	存在肝损伤高危因素的人群可考虑； 不建议在普通人群中常规应用	4, C 2, B

17	立即停药	发生 ATB-DILI 应立即停用可疑药物	4, A
18	N-乙酰半胱氨酸 (NAC)	早期静脉注射 NAC 有利于成人药物引起的急性肝衰竭 (AHF) 和亚急性肝衰竭 (SAHF)	4, D
19	糖皮质激素	应谨慎使用, 不能作为 ATB-DILI 的常规治疗; 可用于由免疫介导的伴有超敏和自身免疫特征的 DILI	4, C 3, B
20	双环醇和/或异甘草酸镁	推荐应用于 ALT/AST 明显升高的急性肝细胞损伤型或混合型 DILI	2, B
21	其他保肝药物的选择	对于 ALT/AST 升高的轻、中症肝细胞损伤型 DILI, 可合理选择甘草酸二铵、复方甘草酸苷等其他甘草酸类、谷胱甘肽、硫普罗宁、水飞蓟素类、多烯磷脂酰胆碱等药物; 对于 ALP/GGT/TBil 升高的胆汁淤积型 DILI, 可选择熊去氧胆酸或 S-腺苷蛋氨酸; 不推荐 2 种或以上都以降低 ALT 为主的药物联合应用	4, C 4, B 2, B 4, C
22	重症患者的治疗	对药物性肝衰竭等重症患者, 建议肝移植治疗; 人工肝 (高容量血浆置换、双重血浆分子吸附系统等) 可作为有益选择; 门冬氨酸鸟氨酸可能有助于降低重症或肝衰竭患者的血氨水平。	4, C 4, C 4, C
23	恢复期的合理用药	在肝功能恢复中 (后) 应根据患者的肝损伤程度、有无肝损伤相关危险因素和结核病严重程度等进行综合判断, 合理选择抗结核药物	4, C

注 HIV: 人类免疫缺陷病毒; ATB-DILI: 抗结核药所致药物性肝损伤; DILI 药物性肝损伤; ALT: 丙氨酸转氨酶; AST: 天冬氨酸转氨酶; ALP: 天冬氨酸转氨酶; GGT: 谷氨酰胺转氨酶; TBil: 总胆红素; DBil: 直接胆红素; ULN: 上限; HBsAg: 乙型肝炎表面抗原; HBV: 乙型肝炎病毒; HCV: 丙型肝炎病毒

一、定义

2019 年版指南的 ATB-DILI 定义为: 在使用抗结核药过程中, 由于药物或其代谢产物引起的肝细胞毒性损伤或肝脏对药物及其代谢产物的变态反应所致病理过程。2024 年版指南的 ATB-DILI 定义为: 在使用抗结核药物的过程中, 由于抗结核药物或其代谢产物乃至辅料、杂质等引起的肝细胞毒性损伤或肝脏对其变态反应所致的病理过程。新定义明确界定了辅料、杂质所致肝损伤, 扩大了致肝损伤成分范围。

二、证据分级推荐系统改变

2019 年版指南采用 GRADE 系统对推荐意见的级别和循证医学证据的质量进行评估, 2024 年版指南采用英国牛津大学循证医学中心证据分级及推荐标准 (2011 年版), 证据级别依据研究类型分为 5 级, 根据研究质量进行细化, 其中, 基于随机对照试验 (randomized control trial, RCT) 的系统评价、全或无研究、真实效应大的观察性研究的证据级别最高; 推荐级别参考临床实践具体情况及欧美药物性肝损伤诊疗指南, 分级为 A、B、C、D 四类。

三、流行病学更新

2024 版指南根据近年来世界各国 ATB-DILI 的发生率变化进行了重点更新。据近年文献报道, ATB-DILI 发生率为 1.13%~35.07%: 非洲国家较高, 为 19%~35.07%^[4-5]; 我国为 9.5%~14.1%^[6-7]; 印度为 3.8%~10%^[8]; 欧洲和北美洲国家较低, 为 1.13%~4%^[9]。这种差别具体取决于人群特征、涉及的药物治疗方案、ATB-DILI 定义的阈值、监测和报告实践等因素。根据一项全球研究来源的荟萃分析, 应用随机效应模型分析显示, 1990 年至 2022 年全球 ATB-DILI 的发病率为 11.50%, 诊断阈值范围为 ALT >1~5 × 正常值上限 (ULN) 不等。若将诊断阈值范围由 ALT >5 × ULN 降至 ALT >2 × ULN, 其相应的发生率也从 9.81% 上升至 15.00%。总体而言, ATB-DILI 的发病率曲线在全球范围内显示出明显的上升趋势, 由 1999 年的 5.07% 升至 2020 年的 29.40%^[10]。住院患者中的 ATB-DILI 发生率显著高于门

诊患者。我国部分研究结果提示，住院患者中的 ATB-DILI 发生率为 8.1%~40.7%不等，具有肝脏的基础病变的患者更易发生严重的 DILI^[11-12]。

四、危险因素

2019 年版指南将风险因素归为宿主因素、药物因素和其他相关因素三类，2024 年版指南将其合并为宿主因素和药物因素两类，更为准确，且系统总结了抗结核药物特性及药物相互作用与 DILI 的关系。

两版指南对抗结核药物的肝毒性发生频率评价保持一致，即：异烟肼、利福霉素类、吡嗪酰胺、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸等发生 DILI 的频率较高，氟喹诺酮类药物、乙胺丁醇、氯法齐明、贝达喹啉、德拉马尼、亚胺培南-西司他丁、美罗培南等发生 DILI 的频率较低，氨基糖苷类、卷曲霉素、环丝氨酸和利奈唑胺等鲜见 DILI 的报道。

2024 年版指南更加强调药物相互作用是临床上 DILI 风险增加不容忽视的因素。据报道可导致肝损伤的药物有 1000 余种，指南提供了相关网站便于临床医师查阅[美国 Liver Tox (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>) 和我国 Hepatox(www.hepattox.org)]。我国引起肝损伤的最常见药物为：草药和膳食补充剂（herbal and dietary supplements, HDS）、抗结核药物、抗肿瘤药物和免疫调节剂等。2024 年版指南提示，亚太地区有应用草药和膳食补充剂的传统，包括：天然草本植物类补充剂及其制剂（我国中草药属此类）、维生素、矿物质、氨基酸和蛋白质等食品补充剂、含有蛋白同化甾类、能增强体能和健美效果的补充剂等。HDS 的固有成分及其代谢产物均可诱导 DILI 的发生，因此抗结核治疗时应避免盲目应用^[13]。

五、发生机制

2019 年版指南基于发病机制将 DILI 分为固有型和特异质型，2024 年版指南在此基础上新增间接型 DILI，间接型 DILI 常呈非剂量依赖性，药物通过改变或加剧先前存在的肝脏疾病（如慢性病毒性肝炎或脂肪肝），或通过改变患者的免疫系统状态而间接导致的肝损伤，潜伏期常延迟（数周至数月）。2024 年版指南提出，多数抗结核药物导致的肝损伤以某一特定机制为主，但 DILI 的最终发生与多种机制相关；同一抗结核药物在不同用药环境和个体上导致 DILI 的机制亦不尽相同^[14]。异烟肼、利福平、吡嗪酰胺以固有型为主，氟喹诺酮类、碳青霉烯类以特异质型为主^[15]。间接型 DILI 常见的药物为：糖皮质激素、免疫检查点抑制剂、抗肿瘤药、单克隆抗体、蛋白酶抑制剂等，在抗结核治疗过程中和合并应用此类药物可能会导致 DILI 的发生。

六、诊断

（一）ATB-DILI 的肝脏生化诊断阈值标准

2019 年版指南的生化诊断阈值标准为：丙氨酸氨基转移酶（ALT） ≥ 3 ULN 和/或总胆红素（TBil） $\geq 2 \times$ ULN；或天冬氨酸转氨酶（AST）、碱性磷酸酶（ALP）和 TBil 同时升高，且至少 1 项 $\geq 2 \times$ ULN，2024 年版指南在此基础上增加了内容，即：尤其是伴随谷氨酰转氨酶（GGT）升高且排除骨骼疾病及胆管疾病引起的 ALP 水平升高者，更要考虑 DILI 的可能。未达上述阈值标准而因果关系评估为药物引起者，可界定为药物性肝脏生化指标异常。非常重要的一点是，2024 年版指南提出上述肝脏生化阈值标准仅适用于急性 DILI 时的诊断，不适用于慢性和特殊表型 DILI 的临床诊断。伴基础肝病者，当肝酶较基线水平升高 1 倍或肝脏生化指标显著恶化无法用基础肝病解释时，亦应怀疑 DILI 的可能。

（二）因果关系评估

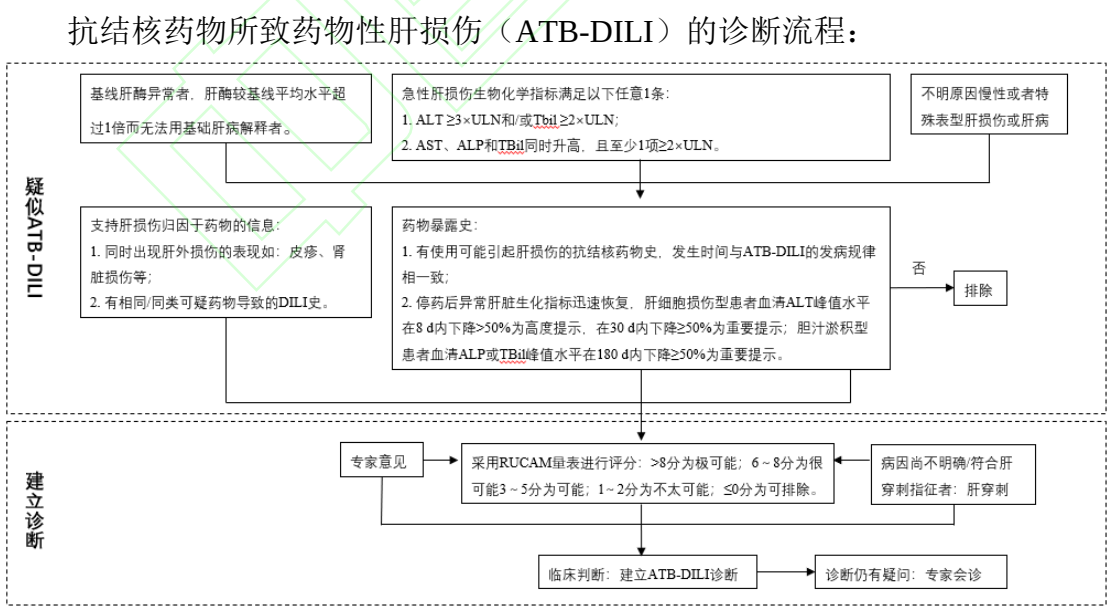
ATB-DILI 的诊断属排除性诊断，需依靠相关工具判断可疑药物与肝损伤的因果关系，2019 年版指南主要根据 RUCAM 因果关系评分量表进行评估^[16]。RUCAM 量表包含多个因素，包括药物使用时间、病程、危险因素、伴随用药、除外其他肝损伤原因、药物既往肝损伤信息和再用药反应等。通过对这些因素进行评分，可以判断药物与肝损伤之间的因果关

系：>8 分为极可能，6~8 分为很可能，3~5 分为可能，1~2 分为不太可能，≤0 分为可排除。2024 年版指南提出，在联合应用多个肝损伤抗结核药物、伴随基础肝病、新药临床试验等情况下，按照 RUCAM 量表的评分可能低于 3 分，评估 ATB-DILI 的可靠性降低，造成漏诊或误诊，故应结合专家意见进行综合评价。对疑似 ATB-DILI 的个体患者，专家意见在综合考虑所有相关信息后做出专业判断，可进行更细致深入的鉴别诊断，并有助于特殊表型 DILI 的诊断^[17-18]。2024 年版指南亦新增了 ATB-DILI DILI 鉴别诊断常见病因及相关实验室检查（表 2）和诊断流程（图 1）。

表 2 DILI 鉴别诊断常见病因及相关实验室检查

病因	相关实验室检查
甲型、乙型、丙型、戊型肝炎病毒性肝炎	抗-HAV(IgM); HBsAg, 抗-HBc, HBV DNA; 抗-HCV, HCV RNA; 抗-HEV(IgM 和 IgG), HEV RNA
CMV、HSV、EBV 感染	抗-CMV、抗-HSV、抗-EBV 的 IgM 和 IgG
自身免疫性肝炎	ANA 和 ASMA 滴度, IgG, IgA, IgM
原发性胆汁性胆管炎	AMA(尤其 AMA-M2)滴度, IgG, IgA, IgM
酒精性肝病	饮酒史、GGT, MCV
非酒精性脂肪性肝病	超声或 MRI
缺氧/缺血性肝病	急性或慢性充血性心衰、低血压、缺氧、肝静脉阻塞病史, 超声或 MRI
胆道疾病	超声或 MRI, ERCP (视情况而定)
Wilson's 病	铜蓝蛋白
血色素沉着症	铁蛋白、转铁蛋白饱和度
α 1-抗胰蛋白酶缺乏症	α 1-抗胰蛋白酶

注 HAV：甲型肝炎病毒；IgM：免疫球蛋白M；HBsAg：乙型肝炎表面抗原；抗-HBc：乙型肝炎核心抗体；HBV：乙型肝炎病毒；HCV：丙型肝炎病毒；HEV：戊型肝炎病毒；IgG：免疫球蛋白G；CMV：巨细胞病毒；HSV：单纯疱疹病毒；EBV：EB病毒；ANA：抗核抗体；ASMA：抗平滑肌抗体；AMA：抗线粒体抗体；GGT：谷氨酰转氨酶；MCV：平均红细胞容积；MRI：磁共振成像；ERCP：内镜下逆行胰胆管造影术；DILI：药物性肝损伤



注 ATB-DILI：抗结核药所致药物性肝损伤；ALT：丙氨酸转氨酶；TBil：总胆红素；ULN：上限；AST：天冬氨酸转氨酶；ALP：天冬氨酸转氨酶

图1 抗结核药物所致药物性肝损伤的诊断流程

（三）严重程度分级

2019 年版指南将急性 DILI 的严重程度分为 1~5 级，其评价指标较多，包括：ALT、ALP、TBil、国际化标准比值（INR）及临床症状。2024 年版指南根据国际 DILI 专家工作组指南、美国胸科学会指南、2021 年亚太肝病学会共识指南、2022 年美国肝病学会实践指南及 2023 年中国药物性肝损伤诊治指南等^[19-22]，将 DILI 严重程度划分为 4 个级别（表 3），评价指标亦较前简化便于临床应用。

表3 ATB-DILI严重程度分级

分级	ALT或ALP指标		TBil (ULN)	临床表现/预后
	满足一项 (ULN)			
	ALT	/ ALP		
1级（轻度）	≥3 倍	≥2倍	<2倍	
2级（中度）	≥5 倍	≥2倍	≥2倍	可有肝炎症状
3级（重度）	≥5 倍	≥2倍	≥2倍	可有肝炎症状并伴以下任意一项： INR≥1.5；腹水和/或肝性脑病（病程< 26周，且无肝硬化）； DILI导致的其他器官功能衰竭。
4级（致命）				因DILI死亡或需接受肝移植

注 ATB-DILI：抗结核药物所致肝损伤；ALT：丙氨酸转氨酶；ALP：天冬氨酸转氨酶；ULN：上限；INR：国际化标准比值；DILI：药物性肝损伤

（四）诊断标准格式

在联合抗结核药物、伴随基础肝病、新药临床试验等情况下，RUCAM 量表评分可能导致漏诊或者误诊，因此 2024 年版指南在 2019 年版指南的诊断格式基础上增加了专家意见，完整的 ATB-DILI 诊断应包括诊断命名、临床类型、病程、RUCAM 评分和/或专家意见评估结果、严重程度分级。诊断举例：药物性肝损伤，肝细胞损伤型，急性，RUCAM 4 分（可能），专家意见：极可能，严重程度 3 级。

七、ATB-DILI 的处理

（一）保肝治疗

2019 年版指南对多种保肝药物分别进行了详细阐述，2024 年版指南更为简洁明确，推荐根据 ATB-DILI 的肝损伤类型应用保肝药物。将保肝药物归为两大类，一类以降低 ALT/AST 为主，另一类以降低 ALP/GGT/TBil 为主。对于 ALT/AST 升高的轻、中症肝细胞损伤型 DILI，可合理选择双环醇、甘草酸类、谷胱甘肽、硫普罗宁、水飞蓟素类、多烯磷脂酰胆碱等药物。对于 ALP/GGT/TBil 升高的胆汁淤积型 DILI，可选择熊去氧胆酸或 S-腺苷蛋氨酸。不推荐 2 种或以上都以降低 ALT 为主的药物联合应用。

（二）肝功能损伤后抗结核药物的应用

2024 年版指南提出在肝功能恢复中（后）应根据患者的肝损伤程度、有无肝损伤相关危险因素和结核病严重程度等进行综合判断，合理选择抗结核药物。在再次抗结核治疗时，去除了 2019 年版指南中肝毒性较大的吡嗪酰胺；增加了经过肾脏代谢的环丝氨酸、经过吗啉环氧化代谢不受肝肾功能影响的利奈唑胺。推荐的用药建议为：（1）对于仅表现为单纯 ALT 升高的肝损伤患者，待 ALT 降至<3×ULN 时，可选择加用氨基糖苷类、异烟肼、乙胺丁醇和氟喹诺酮类药物，每周复查肝功能，若肝功能进一步恢复则加用利福平或利福喷丁。（2）对于 ALT 升高伴有 TBil 升高或黄疸等症状的患者，待 ALT 降至<3×ULN 及 TBil <2×ULN 时，可选择加用氨基糖苷类、乙胺丁醇和氟喹诺酮类药物，若肝功能进一步恢复则加用异烟肼。（3）环丝氨酸和利奈唑胺不经过肝脏代谢，可在不能组成有效抗结核治疗方案时应用。（4）对于肝损伤合并过敏反应（同时有发热、皮疹等）的患者，待机体过敏

反应全部消退后再逐个试用抗结核药物，试药原则：可先试用未曾用过的药物，此后按照药物致敏可能性由小到大逐步试药。如考虑为 RFP 引起的超敏反应，不建议再次试用。

八、结语

2024 年版指南结合 DILI 最新临床研究，在原有 2019 年指南基础上进行全面的更新与完善，从临床医师角度出发，为 ATB-DILI 的诊断和治疗提供理论和实践指导。新版指南中仍存在诸多亟待解决的难点，今后应加强药物不良反应监测，整合资源进行大数据分析，综合评估 ATB-DILI 在抗结核药物使用人群中的风险及应对措施及效果，评估各类抗结核药物导致 DILI 的风险及其对预后的影响，为患者、临床医生、结核病防治机构提供临床证据和决策依据。

参考文献

- [1] 中华医学会结核病学分会.抗结核药所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议.中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(10): 732-736.doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2013.10.007.
- [2] 中华医学会结核病学分会.抗结核药所致药物性肝损伤诊治指南（2019 年版）.中华结核和呼吸杂志, 2019,42(5):343-356. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.05.007.
- [3] 中华医学会结核病学分会.抗结核药所致药物性肝损伤诊治指南(2024 年版).中华结核和呼吸杂志, 中华结核和呼吸杂志, 2024, 47(11): 1069-1090. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20240614-00338.
- [4] Naidoo K, Hassan-Moosa R, Mlotshwa P, et al. High Rates of Drug-induced Liver Injury in People Living With HIV Coinfected With Tuberculosis (TB) Irrespective of Antiretroviral Therapy Timing During Antituberculosis Treatment: Results From the Starting Antiretroviral Therapy at Three Points in TB Trial. Clin Infect Dis, 2020,70 (12): 2675-2682. doi: 10.1093/cid/ciz732.
- [5] Lomtadze N, Kupreishvili L, Salakaia A, et al. Hepatitis C Virus Co-Infection Increases the Risk of Anti-Tuberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity among Patients with Pulmonary Tuberculosis. PLoS One, 2013, 8(12):e83892. doi: 10.1371/journal.pone.0083892. eCollection 2013.
- [6] Li M, Wang Y, Lv TT, et al. Mapping the incidence of drug-induced liver injury: A systematic review and meta-analysis. J Dig Dis, 2023, 24(5):332-339. doi: 10.1111/1751-2980.13205.
- [7] Jiang, F, Yan, H, Liang L, et al. Incidence and risk factors of anti-tuberculosis drug induced liver injury (DILI): Large cohort study involving 4652 Chinese adult tuberculosis patients. Liver Int, 2021,41(7), 1565-1575. doi:10.1111/liv.14896.
- [8] Gaude GS, Chaudhury A, Hattiholi J. Drug-induced hepatitis and the risk factors for liver injury in pulmonary tuberculosis patients. J Family Med Prim Care, 2015, 4(2):238-243. doi: 10.4103/2249-4863.154661.
- [9] Kayaalp C, Ersan V, Yılmaz S. Acute liver failure in Turkey: a systematic review. Turk J Gastroenterol, 2014, 25(1):35. doi: 10.5152/tjg.2014.4231.
- [10] Nannan W, Xinyu C, Zhuolu H, et al. Incidence and Temporal Trend of Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Trop Med, 2022, 2022: 266878. doi:10.1155/2022/8266878.
- [11] Liu YH, Guo Y, Xu H, et al. Impact of Non-Alcoholic Simple Fatty Liver Disease on Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury. Infect Drug Resist, 2021, 14, 3667-3671. doi:10.2147/IDR.S326386.
- [12] Wang J, Xiong K, Xu L, et al. Dietary Intake of Vegetables and Cooking Oil Was Associated With Drug-Induced Liver Injury During Tuberculosis Treatment: A Preliminary Cohort Study. Front Nutr, 2021, 8:652311. doi: 10.3389/fnut.2021.652311.

- [13] Fontana, RJ, Liou, I, Reuben, A, et al. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. *HEPATOLOGY*. 2023, 77 (3): 1036-1065. doi: 10.1002/hep.32689.
- [14] EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J HEPATOL*. 2019, 70 (6): 1222-1261. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.
- [15] Hoofnagle JH. Liver Disease Research Branch. LiverTox Update. FDA-Pharma, 2017.
- [16] Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*, 1993,46(11):1323-1330. doi:10.1016/0895-4356(93)90101-6.
- [17] Lammert C, Imler T, Teal E, et al. Patients With Chronic Liver Disease Suggestive of Nonalcoholic Fatty Liver Disease May Be at Higher Risk for Drug-Induced Liver Injury. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019,17(13):2814-2815. doi: 10.1016/j.cgh.2018.12.013.
- [18] Rockey DC, Seeff LB, Rochon J, et al. Causality assessment in drug-induced liver injury using a structured expert opinion process: comparison to the Roussel-Uclaf causality assessment method. *Hepatology*, 2010, 51(6):2117-2126. doi: 10.1002/hep.23577.
- [19] Devarbhavi H, Aithal G, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of Study of Liver consensus guidelines. *Hepatology International*, 2021, 15(1707–1716):1-25. doi:10.1007/s12072-021-10144-3.
- [20] Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology*. 2010, 52 (2): 730-742. doi: 10.1002/hep.23696.
- [21] Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89 (6): 806-815. doi: 10.1038/clpt.2011.58.
- [22] 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会, 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 中国药物性肝损伤诊治指南 (2023 年版). *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(4):355-384. doi:10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176-1.

(收稿日期: 2024-11-18)

(本文编辑: 范永德)