

· 专家论坛 ·

我国结核病化疗药物不良反应的防治现状与进展

雷建平

【摘要】 抗结核治疗中药物不良反应较为常见,其发生原因复杂多样,应熟悉相关危险因素,完善实验室检查发现手段,探讨合理地调整抗结核治疗、不良反应的防范措施、不良反应的治疗处理及停药措施,努力实现预防、治疗和管理措施的与时俱进。

【关键词】 药物副作用和不良反应/预防和控制; 抗结核药/副作用

The present status and progress in prevention and control of adverse reaction of anti-tuberculosis drugs LEI Jian-ping.
Department of Tuberculosis, Chest Hospital of Jiangxi Province, Nanchang 330008, China

【Abstract】 The adverse drug reaction (ADR) of anti-tuberculosis drugs is common, and it has complex and diverse reason. We should be familiar with its risk factors, improve the laboratory examination methods, explore the reasonable adjustment of anti-tuberculosis treatment, the preventive measures against ADR, and the measures of treatment and withdrawal, so that the measures of TB prevention, treatment and management keep pace with the times.

【Key words】 Drug-related side effects and adverse reactions/prevention & control; Antitubercular agents/adverse effects

药物不良反应(adverse reactions to drug 或 adverse drug reaction, ADR)按照 WHO 国际药物监测合作中心的规定,系指正常剂量的药物用于预防、诊断、治疗疾病或调节生理机能时出现的有害的与用药目的无关的反应。我国现在使用的 ADR 概念是指合格药品在正常用法、用量下出现的与用药目的无关的或意外的有害反应^[1]。排除伪劣药品质量问题造成的损伤,有别于药原性疾病(包括 ADR 和超量、误服、错用等情况下导致机体器官、功能障碍的疾病),也有别于药品不良事件(指在药品治疗期间所发生的任何不利的医疗事件,不一定与所用药品存在因果关系)^[2]。ADR 已经是干扰结核病防治策略的重要因素之一^[3-4],ADR 客观存在、有的是难以预测的,其中可预测的是可以努力减少的,有必要引起全社会的重视。

我国结核病化疗 ADR 防治工作大体上处于国际上相近水平^[5-9]

万方数据库 1998 年 1 月至 2014 年 6 月共检索到抗结核 ADR 582 条相关文献。包括研究性论文(含基础研究、流行病学调查和临床研究);综述性文

献;述评和专家笔谈;个案报告。内容涉及以下 6 个方面:(1)结核病化疗 ADR 的发生概率及分布及其对结核病防治策略的影响;(2)ADR 的原因调查:包括药物因素(药物本身因素和市场干扰因素)、导致 ADR 的患者自身因素、类赫氏反应、医护人员因素、政策和管理措施因素等;(3)ADR 的发现方法和诊断措施探讨(包括抗结核 ADR 的临床表现,特别是早期临床表现调查;病史采集的基本要求;合理的实验室检查项目设定;实验室检查条件和检测质量要求;ADR 的诊断、分型和严重程度判断标准的设定等);(4)处置和治疗方法探讨(包括防止 ADR 的预防性用药的可能性、可行性和合理性,发生 ADR 后停用抗结核药物的判断标准,药物毒性反应时如何调整化疗药物和化疗方案,不同类型过敏反应的处置,重症 ADR 的处置);(5)基础研究:包括 ADR 发生原因的基础研究,诊断分类的基础研究,治疗措施的临床应用基础研究;(6)防范措施探讨(包括加强医护人员培训,加强防护知识的宣传教育,规范病史采集内容,规范实验室检查项目,加强基础研究并将新技术投入临床,尽早制订防治专家共识和指南)。

结核病化疗 ADR 的发生概率及其对结核病防治策略的影响^[4-5,10-17]

一、抗结核 ADR 发生率

各学者研究的对象、区域不一致,结果不一,在

9%~48.1%。

二、ADR 的类型

高尿酸血症占 ADR 的 56% 左右^[10]；我国抗结核药所致药物性肝损伤 (DILI) 的发生率较高，为 8%~30%，占 ADR 的 55.8% 左右，欧美国家 DILI 占急性肝衰竭病因的 30%~40%^[18-19]；过敏反应占 ADR 的 3.4%~17.8% (其中药物性皮炎 9.6%~17.8%，药物热 1.2%~3.3%，流感综合征 1.1%)；血液系统 ADR 是 ADR 中较常见和较严重的一种，抗结核药物致血液系统异常发生率占 ADR 的 3.3%~10.0%，几乎所有的抗结核药物都能引起血液学异常^[20-21]，包括粒细胞减少、血小板减少、贫血、骨髓抑制和溶血；肾损伤占 2.2% 左右；视力下降占 2.2% 左右；心悸占 2.2% 左右；电解质异常占 2.2% 左右；神经系统 ADR 占 1.1%~5.11% 等^[3-5,10-17]。危及生命的 ADR 主要是肝损伤和过敏反应中的 II、III 型超敏反应 (包括急性溶血和急性肝、肾功能损伤)^[19-21]。

三、ADR 的发生时段

第 1~2 个月 ADR 发生率较高，从第 1~24 周总体呈逐渐减少趋势，也有报告 70% 的 ADR 发生在第 1 个月内^[3-5,10-17]。

四、ADR 对结核病防治策略的影响

(1) 导致不规范的抗结核治疗和治疗风险甚至导致患者死亡。有报告 23.7% 的 ADR 导致患者病程延长、病情恶化和死亡 (其中肝损伤死亡占 ADR 者的 2.6%)。肝损伤主要导致治疗中断，胃肠道反应主要导致服药方式改变，神经系统和骨关节损伤主要导致治疗药物的更换^[4]。ADR 是导致不规则治疗最多见的原因^[3]。(2) 增加住院、诊断治疗 ADR 和护肝药物费用，增加患者经济负担同时也增加社会负担^[4]。

结核病化疗 ADR 的发生原因调查^[11-32]

一、药物因素,包括药物本身的因素和市场干扰因素

(一) 药物本身的因素

1. 异烟肼 (INH)^[19-20]:(1) 可与维生素 B6 竞争或与维生素 B6 结合而排出造成维生素 B6 缺乏,从而影响了脂肪代谢,导致神经髓鞘变性、髓磷脂碎裂,出现周围神经炎,与个体慢乙酰化类型有关。(2) 异烟肼分子中胍基造成中枢神经组织中维生素 B6 缺乏,减少组织内 γ -氨基丁酸和 5-羟色胺的合成,影响中枢神经系统。(3) 异烟肼可抑制部分患者的单胺氧化酶,使组胺在体内蓄积,影响血压、呼吸、心率及外周血管系统。(4) 异烟肼代谢产物乙酰肼通过

肝细胞内微粒体酶转变成反应介质,与细胞蛋白结合导致肝细胞变性和坏死,引起药物性肝炎。

2. 利福平 (RFP)^[19-23]:(1) 属大分子药物,主要经胆汁排泄,其胆汁中浓度可为血浆的 2000 倍,主要干扰胆红质和葡萄糖醛酸结合及排泄,导致血非结合型胆红质增高、黄疸和排泄色素功能受损。(2) 在免疫低下特异质者尤其易发生急性淤胆性肝炎。(3) 利福平结合在血浆大分子上形成复合抗原,促使抗利福平抗体产生。这种抗原抗体复合物形成后,当利福平一次较大剂量使血中药物浓度骤然升高,而利福平抗体相对较少时,引起一系列免疫损伤,累及或直接损伤肝、肾、血液等组织或细胞。(4) 利福平对维生素 K 依赖性凝血因子 (凝血酶原、因子 VII、IX、X) 和非维生素 K 依赖性凝血因子均有影响,不但可导致凝血因子合成减少且可使凝血因子活性降低。(5) 直接的刺激作用引起胃肠道反应。

3. 乙胺丁醇 (EMB)^[20,24-25]: 乙胺丁醇视神经损伤机理尚不完全清楚。(1) 早期视力严重损伤主要是乙胺丁醇的 L-异构体的毒性作用。动物实验发现铜、锌减少,由于乙胺丁醇对这些阳离子的螯合作用使之对某些酶及辅酶的活性有重要影响。不良反应发生率与血中乙胺丁醇浓度的关系不大,但与每日量有直接关系,每日量越大,发生率越高。(2) 乙胺丁醇对一些酶的活性抑制还可引起末梢神经病变。(3) 少见类似前庭神经毒性反应。

4. 吡嗪酰胺 (PZA)^[12,20,26]:(1) 最常见的是高尿酸血症,是由于吡嗪酰胺的代谢产物吡嗪酸能抑制肾小管对尿酸的清除而导致血清尿酸浓度增加。(2) 可促使原有痛风症者痛风急性发作。使用吡嗪酰胺者出现关节症状的比例为 14%,它和血尿酸浓度的高低无一定关系,与个体耐受性和敏感性有关。(3) 以前大剂量使用吡嗪酰胺对肝脏的不良反是较大的,吡嗪酰胺通过影响蛋白质合成等环节使肝细胞胞浆膜或亚微细胞器受损,导致细胞膜的完整性丧失,进而肝细胞发生变性和坏死,目前常规剂量治疗,吡嗪酰胺的肝毒性已极为少见。(4) 胃肠道直接刺激反应仍常见。

5. 一线组合药^[27-31]: 具有前四种药物的毒性。一些报告提示,组合药由于在个体化方面受到限制,ADR 发生率高于散装药联合使用。

6. 对氨基水杨酸 (PAS)^[19-20,32]:(1) 口服对胃的直接刺激作用较大。(2) 对氨基水杨酸在肝内代谢,存在与异烟肼、利福平对乙酰化转移酶的竞争,可降低异烟肼和利福平的乙酰化速率,增加肝毒性。

7. 对氨基水杨酸异烟肼 (Pa)^[19,33-34]: ADR 显著

小于单用对氨基水杨酸或单用异烟肼。偶有头晕、头痛、失眠、发热、皮疹、恶心、乏力、黄疸、周围神经炎、视神经炎及血细胞减少等 ADR 发生。

8. 丙硫异烟胺 (Pto)^[19,32]: 经肾排泄, 与异烟肼及其他抗结核药物合用时可能加重其 ADR。以胃肠反应较多见, 可引起肝损伤。少数患者可有糙皮病症状、舌炎、口角炎、角膜炎、精神抑郁、失眠、多发性神经炎、抽搐、复视等及致畸胎作用。大剂量应用, 可引起体位性低血压。偶可引起痤疮、色素沉着、脱发、皮疹、紫癜、男性乳房发育、甲状腺增生、月经紊乱等。

9. 氨基糖苷类^[20,35]: (1) 耳毒性。包括前庭功能障碍和耳蜗听神经损伤。耳毒性直接与其在内耳淋巴液中药物浓度较高有关, 可损伤内耳柯蒂器内、外毛细胞的能量产生及利用, 引起细胞膜上 Na^+ , K^+ -ATP 酶功能障碍, 造成毛细胞损伤。(2) 肾毒性。氨基糖苷类抗生素主要以原形由肾脏排泄, 并可通过细胞膜吞饮作用使药物大量蓄积在肾皮质, 故可引起肾毒性。轻则引起肾小管肿胀, 重则产生肾小管急性坏死, 但一般不损伤肾小球。肾功能减退可使氨基糖苷类抗生素血浆浓度升高, 这又进一步加重肾功能损伤和耳毒性。(3) 神经肌肉阻断。最常见于大剂量腹膜内或胸膜内应用, 也偶见于肌内或静脉注射后。其原因可能是药物与 Ca^{2+} 络合, 使体液内的 Ca^{2+} 含量降低或与 Ca^{2+} 竞争, 抑制神经末梢乙酰胆碱的释放, 并降低突触后膜对乙酰胆碱的敏感性, 造成神经肌肉接头传递阻断, 可引起呼吸肌麻痹甚至呼吸停止。肾功能减退、血钙过低及重症肌无力患者更易发生。(4) 少见皮疹、发热、血管神经性水肿及剥脱性皮炎等超敏反应。

10. 氟喹诺酮类药物^[19,36]: 氟喹诺酮类药物报告最多的 ADR 为全身性损伤。可有过敏反应包括多形性红斑、光敏性皮炎和过敏性休克, 包括 IV 型过敏反应剥脱性皮炎、大疱性皮炎等。氟喹诺酮类药物可通过血脑屏障, 神经和(或)精神系统损伤较为突出, 但其导致患者死亡或出现后遗症的患者报告较少。不同氟喹诺酮类药物的皮肤及其附件损伤构成比存在差异, 其中以司帕沙星最为突出, 其皮肤损伤导致患者死亡或出现后遗症的患者报告也较少。氟喹诺酮类药物在肾内浓度较高, 在尿液中溶解度降低可析出结晶, 引起结晶尿、血尿, 可能引起肾损伤, 严重者可导致急性肾功能衰竭。左氧氟沙星引起肌肉痛较常见, 偶有引起肌腱断裂的报告。

11. 氟法齐明 (Cf)^[37-38]: (1) 本品为红色化合物, 具有亲脂性, 易在脂肪组织中沉积, 75%~100%

的患者皮肤和结膜皆可变色。(2) 抗胆碱作用可使汗液、泪水减少。部分患者可出现胃肠道反应。(3) 服用含药母乳的婴儿, 亦可发生色素沉着。

12. 克拉霉素 (Ct)^[39-40]: (1) 几乎所有的抗生素包括大环内酯类都可能会导致轻度至危及生命的假膜性肠炎。克拉霉素成人最常见的 ADR 是胃肠不适, 如恶心、消化不良、腹痛、呕吐和腹泻。(2) 克拉霉素主要由肝脏排泄, 可引起肝转氨酶短暂升高、严重但可逆转的黄疸或无黄疸的肝细胞性和(或)胆汁淤积性肝炎。(3) 其他 ADR 包括头痛、味觉异常等神经精神症状。(4) 可发生过敏反应、牙变色、可逆性耳聋、静脉炎、QT 间期延长、室性心律失常。对肝功能损伤的患者应慎用, 中度至严重肾功能损伤的患者也应慎用。

13. 阿莫西林-克拉维酸钾 (Amx-Clv): 与青霉素 G 有交叉过敏反应。本联合制剂发生皮疹反应率低于单独使用阿莫西林, 胃肠反应高于单独使用阿莫西林^[41]。个别患者发生肝功能异常及黄疸。有报道还可引起抗人球蛋白试验 (Coomb 试验) 阳性。约有 1% 患者使用本联合制剂后引起白色念珠菌的二重感染。

14. 利奈唑胺 (Lzd)^[42-44]: (1) 利奈唑胺常见的 ADR 为胃肠道症状、头痛及皮疹等。(2) 发生率较高的严重 ADR 为骨髓抑制 (包括贫血、各类血细胞减少和血小板减少症等)、神经系统 ADR (周围神经病和视神经病甚至失明)、心律失常。(3) 由于利奈唑胺能够结合到人的线粒体核糖体上, 从而抑制线粒体蛋白合成, 导致乳酸中毒。(4) 可致口腔、阴道念珠菌病、真菌感染、瘙痒。这些 ADR 主要出现在用药时间超过 28 d 的患者。(5) 利奈唑胺合用 5-羟色胺类药物 (包括选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂) 的患者中, 有 5-羟色胺综合症的报道。

15. 环丝氨酸 (Cycloserine)^[45-46]: 环丝氨酸的 ADR 主要表现在神经和精神方面, 如头痛、头晕、构音障碍、嗜睡、惊厥、记忆力下降、紧张症、精神抑郁、妄想症、精神分裂和自杀倾向等, 大剂量环丝氨酸可增加维生素 B6 的肾脏清除率, 导致维生素 B6 缺乏。可引起胃肠道反应: 恶心、呕吐、食欲不振、腹胀、腹泻和药热。我国的环丝氨酸 ADR 发生率较低, 但当与其他神经毒性药物 (异烟肼、乙硫异烟胺) 联合使用时 ADR 增加。

16. 贝达喹啉 (Bedaquiline)^[47]: 在二期临床试验中仅发现贝达喹啉有恶心等轻微 ADR, 但另有研究提示贝达喹啉可导致心律异常及更高的死亡率。贝达喹啉产品说明书中警示该药物可能影响心电

动(QT 间期延长),可能导致异常和潜在致命心脏节律。临床试验中贝达喹啉可使肝转氨酶升高,大剂量可致肝功能减退。

17. 利福喷丁(Rft)^[48-54]:1998 年即被美国列入抗结核病化疗药物^[51]。本品亲脂性强,蛋白结合率近 100%,其血液中游离药物浓度和肝脏中聚集的浓度都低于利福平。临床研究提示其疗效好于利福平,而 ADR 远低于利福平,少数患者可出现白细胞、血小板减少,丙氨酸转氨酶升高,皮疹、头昏、失眠等。胃肠道反应较少。尚未发现流感症候群和免疫性血小板降低,也未发现过敏性休克反应。说明书上介绍本药与利福霉素类有交叉过敏反应,临床研究发现已发生利福平过敏反应患者改用利福喷丁时发生过敏反应率仅 4.8%^[54]。利福喷丁和利福平一样具有强大的肝药酶诱导作用,有可能使同时使用的其他药物效应降低甚至失效而诱发相应的 ADR。

18. 利福布丁(Rfb)^[55]:肺部病变局部组织血药浓度比血浆浓度高 5 倍以上,具有亲脂、易透过细胞壁的特性。ADR 少于利福平,可有嗜中性白细胞减少症、药物性肝炎和眼葡萄膜炎及胃肠道不适,国内尚未见利福布丁引起 ADR 的报告,说明书上也未做不良反应的说明。由于利福布丁的肝药酶的诱导作用远低于利福平和利福喷丁,如果用利福布丁替代利福平和(或)利福喷丁,可大大降低利福平和利福喷丁引起的 ADR。笔者曾处理使用利福平或利福喷丁引起降压药失效高血压危象 9 例、糖尿病胰岛素控制失效 3 例、抗乙型肝炎病毒治疗后病毒拷贝数转阴性后再次复阳 2 例,经改用利福布丁后血压得到稳定、糖尿病得到控制、抗病毒药不变的情况下乙型肝炎病毒拷贝数在 1~2 个月内再次转为阴性。

(二) 药物剂量

与血药浓度直接相关,更与药物的游离浓度有关、与药物在肝、肾、神经等组织内的浓度相关^[19]。

(三) 药物联合因素^[19,56-57]

1. 抗结核药物联合使用的影响:异烟肼、利福平、对氨基水杨酸在肝内代谢均需乙酰化转移酶,代谢形成酰胺化合物,彼此之间存在酶的竞争,对氨基水杨酸可降低异烟肼乙酰化速率,增加肝毒性。利福平是肝微粒体酶诱导剂,可增加肝微粒体酶活性,加快异烟肼代谢,增加异烟肼毒性。

2. 合用非抗结核药物的影响:异烟肼、利福平与乙酰氨基酚(扑热息痛)合用,是招致肝损伤明显加重的潜在原因。细胞色素 P450(CYP)的诱导剂如苯巴比妥和乙醇可加强乙酰氨基酚的肝脏毒性。利福平可诱导产生 CYP3A4, CYP3A4 在肝脏微粒体

内使乙酰氨基酚转化为对肝脏毒性很强的 N-乙酰-P-氨基苯唑酮。异烟肼类可诱导 CYP2E1 酶活性增强,该酶参与乙酰氨基酚氧化,生成有毒代谢产物 N-乙酰-P-氨基苯唑-醌亚胺。合并使用其它主要在肝内代谢或影响肝脏代谢的药物,如全身麻醉药或其他能诱导肝微粒体酶的药物如安定、巴比妥等,加重肝脏负担,对女性影响更明显。

3. 药物剂量过大:目前常规剂量治疗下,异烟肼和吡嗪酰胺极少出现肝毒性反应。

4. 抗结核治疗同时不合理地大量合用多种抗菌素和其他药物:使抗结核治疗中 ADR 发生的概率增加。

5. 不适当地使用免疫增强剂:可增加药物过敏反应或类赫氏反应的概率。

(四) 药品市场干扰因素

包括药品质量、各成分比例不合理的组合^[2,19]。

二、患者因素

1. 基因型相关性:肝药酶特征与患者基因型有关,过敏特异质、免疫低下特异质和代谢特异质均与患者基因型有关^[18-22]。

2. 基础疾病:有神经、胃肠、肝胆、肾脏、血液等器官或系统相关疾病及营养不良患者,抗结核治疗中更容易出现相应器官或系统的 ADR^[19-21,58]。

3. 生活习惯:不良生活习惯也是导致 ADR 的原因之一。如嗜酒者易出现肝损伤^[17,19,58],喜食高蛋白、海鲜、河鲜食品者易出现高尿酸血症。

三、类赫氏反应

既不属于药物对人体的毒性反应,也不属于机体对药物的过敏反应,但也属于过敏反应的范畴。“类赫氏反应”是机体对结核分枝杆菌分解产物——变应原的持续型 I 型过敏反应(有学者称为超敏反应性炎症或迟缓型 I 型过敏反应)^[19-20]。

四、医护人员因素^[19]

(1) 医护人员的知识局限,对 ADR 相关危险因素、应检查的实验室项目、诊断和防范方法缺乏了解或了解不足。(2) 不能正确地把握降低医疗费用和合理检查的尺度。放弃了必要的检测和监测。(3) 对规范化治疗的概念存在认识误区。不知道必须遵循一般原则和个体化相结合的原则,片面地将一般原则当作规范化原则。(4) 未能及时发现和治疗基础疾病和全身性疾病。(5) 免疫调节剂的使用不合理^[19,56-57],在结核病炎症反应高峰期得到有效控制之前使用免疫调节剂,可增加类赫氏反应和过敏性炎症损伤的发生。

五、政策和管理措施因素^[19]

1. 防治策略中缺乏控制抗结核 ADR 的内容:

目前国家结核病防治策略主要是依据世界卫生组织的发展中国家的结核病防治策略,其目标是用有限的资源控制结核病传染源(主要治疗和管理排菌患者),并治愈尽可能多的患者,但 ADR 常会影响防治策略的实施效果。因此,防治策略中应重视抗结核 ADR 的控制。

2. 使用抗结核药物之前的检查项目和治疗中的应监测项目缺乏规范指导:许多临床检测项目应列入监测管理范畴。临床工作者缺乏指南的指导,抗结核治疗中 ADR 监测项目开展主要取决于医生的临床经验,给抗结核治疗中可能发生的 ADR 留下了隐患。

3. 对医务人员培训不足:以致许多医务人员特别是基层医务人员对于结核病治疗中 ADR 的危险因素及防范措施认识不足。

4. 组合药问题:对当前“规范化”的概念有必要重新认识。其实对任何一例患者的治疗都存在一个“一般原则”和“个体化原则”相结合的问题。“一般原则”和“个体化原则”相结合才是较为完整的规范化。我国广大群众愚昧无知的文盲时代已经过去、无医保的时代已经过去、法盲时代已经过去。组合药制剂是我国经济发展特殊时期的特殊产物,这种措施为根据治疗中产生的 ADR 采取个体化治疗设置了障碍。而且现有组合药品种较多,有的各药配置比例不合适,不仅可能增加 ADR 的发生率,还为诱导耐药结核病形成埋下伏笔。

5. 药品说明书不合理:如异烟肼说明书上标明最大剂量不可超过 300 mg/d,氟喹诺酮类药物及一些新上结核病临床的药物说明书上没有说明可用于结核病治疗,氨基糖苷类说明书上都标明只能短期使用。利福喷丁说明书上标明应餐前 1 h 空腹服用,但由于利福喷丁的亲脂性,国外推荐给予高脂和少量碳水化合物早餐后服用本品可提高生物利用度。一些情况下按说明书使用不利于患者的治疗,这会拷问医生的职业良心,突破说明书的说明使用又给临床医生带来巨大的医疗压力和风险,实事求是地提供和审查说明书也是新的重要责任。

6. 还没有针对抗结核治疗中 ADR 的补偿机制:一旦发生 ADR 或死亡患者,常令结核病防治机构陷入医疗纠纷,影响到国家结核病防治规划的落实。

ADR 发现方法和诊断措施探讨

一、熟悉抗结核 ADR 的临床表现,特别是早期临床表现

1. 周围神经炎:以往多由异烟肼引起,现在异烟

肼使用常规剂量不发生或极少发生周围神经炎。当每日 12.5~15.6 mg/kg,则周围神经炎发生率为 10%~15%,见于慢乙酰化个体。临床表现为末端感觉障碍^[19-20]。

2. 中枢神经系统 ADR:可见于大剂量使用异烟肼、氟喹诺酮类、氨基糖苷类或原有神经系统基础疾病者^[19-20,35-36],主要表现为兴奋、欣快感、记忆力减退、注意力不集中、头痛、眩晕、失眠、嗜睡、幻觉、震颤、抽搐、椎体外系外反应等,严重者出现癫痫大发作、甚至精神失常、意识障碍等。

3. 组胺在体内蓄积:可见于大剂量使用异烟肼,可使动脉扩张,毛细血管渗透性增强,血浆渗出,皮肤潮红,皮疹,平滑肌痉挛;并可有头痛、头晕、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、眼结合膜充血;甚至呼吸困难、血压、心率加快等。当服用异烟肼而又食用含组胺较高的鱼类时,易诱发组胺蓄积的毒性反应^[19-20,24]。

4. 药物性肝炎:具有一般肝炎的临床表现和肝功能检查的异常^[16-20,58]。发生率约为 8%~30%,轻度表现为不思饮食、恶心、呕吐、肝区不适,肝功能检查可发现异常。重度患者多发生于有肝脏基础疾病、年龄较大、全身营养状况较差者,检测提示胆红素及丙氨酸转氨酶显著升高,临床症状表现为恶心、呕吐、高热、黄疸、肝大等症状甚至肝衰竭表现。

5. 胃肠道反应:最常见于对氨基水杨酸、吡嗪酰胺,其次为利福平,其他药物相对较少。表现为不思饮食、恶心、呕吐、腹胀、腹痛等,需检查排除肝损伤因素^[20]。

6. 皮肤损伤:表现为皮肤瘙痒、呈红棕色、皮疹等,多见于持续型 I 型过敏反应。剥脱性皮炎与大疱松解性皮炎属于 IV 型过敏反应^[20]。氯法齐明使用者 75%~100% 患者皮肤和结膜皆可变色,皮肤先呈微红色,发展为赤褐色,麻风损伤部位着色更深,可呈紫红,青灰甚至发黑,着色深浅因人而异,剂量大,用药时间长,着色深,尿、痰和汗液亦可呈红色,停药后渐缓消失^[37]。

7. 关节和肌肉疼痛:多发生于使用吡嗪酰胺、左氧氟沙星的患者^[19-20,26,36]。

8. 血细胞减少:包括白细胞、红细胞、血小板单系或多系减少,常出现于利福喷丁或利福平化学药物治疗中,化疗期间应定期检查血常规,需检查排除血液及造血系统相关疾病^[10,20-21]。

9. 视力视觉异常:表现为眼部不适、流泪、畏光、视觉异常等。常出现于乙胺丁醇治疗中^[20,24-25]。

10. 听位神经障碍:多见于使用氨基糖苷类抗生素者,前庭神经功能障碍表现为头昏、视力减退、眼

球震颤、眩晕、恶心、呕吐和共济失调；耳蜗听神经损伤表现为耳鸣、听力减退和永久性耳聋^[20,35]。

11. 神经肌接头阻断表现：见于大剂量使用氨基糖苷类抗生素者，可导致呼吸抑制，重症肌无力，瘫痪等^[20,35]。

12. 高尿酸血症：主要见于使用吡嗪酰胺的患者，少数见于使用乙胺丁醇及高蛋白饮食的患者。常使原有痛风症患者的痛风发作；当血尿酸值接近 2 倍上限值时可引起尿酸盐结晶造成肾损伤^[12,20,26]。

13. 肾毒性：通常表现为尿频、少尿、结晶尿、尿液混浊、蛋白尿、管型尿、血尿、面部水肿等肾炎表现，严重时可导致肾功能降低，甚至出现氮质血症和肾功能衰竭。其中，环丙沙星、氧氟沙星、诺氟沙星的血尿报告较多，帕珠沙星的肾功能衰竭患者所占比例相对较高^[20,35-36]。

14. 过敏反应的临床表现：速发型 I 型过敏反应可表现为过敏性休克和呼吸道血管神经性水肿性呼吸困难；持续型 I 型过敏反应可表现为药物热、药疹、多形性红斑、光敏性皮炎；I 型过敏反应者可检测到嗜酸粒细胞或(和)IgE 抗体升高。II 型过敏反应可表现为血细胞的破坏，可检测到 IgG 或(和)IgM 升高，补体总水平常不升高；III 型过敏反应常表现为肝、肾等器官损伤的表现，可检测到 IgG 或(和)IgM 或(和)IgA 升高，同时补体总水平升高；IV 型过敏反应主要表现为剥脱性皮炎和大疱松解性皮炎，可检测到 T 淋巴细胞的异常升高^[20]。

15. 免疫力低下或自身免疫缺陷者的肝损伤：主要表现为淤胆型肝炎^[19-20]。

二、完善病史采集内容

使用抗结核药物前应当全面询问患者的个人史、既往史、基础疾病特别是可能影响肝、肾、血液功能的相关全身性疾病。包括：(1)饮食习惯；(2)饮酒史；(3)各型肝炎史，特别是乙型肝炎、丙型肝炎病史及其潜在感染史；(4)胆管疾病史；(5)营养不良有关病史；(6)内分泌及代谢性疾病史；(7)引发肝脏病变的寄生虫接触史及发病史；(8)中毒史；(9)用药 ADR 史；(10)过敏史及过敏性疾病家族史；(11)是否有便秘；(12)肾脏疾病史；(13)血液病史；(14)消化疾病史；(15)神经精神病史；(16)皮肤病史；(17)心血管病史及肺结核之外的呼吸病史；(18)当前是否在服用治疗其他疾病的药物，等等。

三、完善实验室检查项目、改善实验室检查条件和提高检测质量

仅仅血、尿、大便三大常规和肝肾功能、影像学检查是不够的，应完善肝、肾、营养、代谢等基础疾病

和过敏性疾病的相关检查。

四、ADR 的诊断、分类和严重程度判断

1. ADR 的诊断：需根据所出现的 ADR 的临床表现、用药史及所用药物可能出现的 ADR、既往史、实验室检查等资料分析作出判断，临床实际工作中常存在较大困难，需要形成指南或专家共识。

2. ADR 的严重程度：一般分为 3 类。(1)轻度：症状轻微，一般不需要特殊治疗，也不必停药；(2)中度：有较明显症状，对器官和功能有一定损伤，需治疗处理和(或)停药；(3)重度：病症重，可引起对器官和功能显著伤残，甚至危及生命，需住院治疗，有的应及时抢救^[2]。实际工作中，目前的分类法缺乏可量化的客观标准，主观判断差异巨大，同样需要通过指南或专家共识来规范其具体的可量化的客观标准。

处置和治疗方法探讨

当患者发生抗结核 ADR 时常用的处理办法有：(1)密切观察暂不做特殊处理；(2)改变用药方法或途径；(3)进行对症或拮抗治疗；(4)停药观察；(5)住院治疗或抢救。主要根据 ADR 严重程度，患者状况、年龄、结核病病情、合并症等情况综合分析确定，但其中 ADR 严重程度是首要考虑的问题。在什么情况下应该停药是实际工作中常遇到的难题，太积极的停药会影响化疗工作的顺利进行，不适当的坚持治疗会给患者健康带来更大的损伤，甚至危及生命。目前亟需提出一个较为详细的指导原则，使广大结核病防治工作者有所依据^[2]。

一、防止 ADR 的预防性措施

1. 预防性用药的可能性、可行性和合理性：这仍然是一个存在广泛争议的问题。关于护肝药的预防性使用，有学者对国内外抗结核治疗时给予预防性保肝药物的临床试验进行了系统评价，结果表明：文献的质量较差，且局限于小样本、无安慰剂对照和非盲法的临床试验，研究多为阳性结果，存在发表偏倚；没有进行特定人群与一般人群的亚组分析，因此也无法确定是否在某些人群中预防效果更好。对于不存在高危因素的患者，原则上不推荐给于预防性保肝治疗^[18]。

2. 采取某些预防性措施是有益的^[16-17,19-20,58-74]：

(1)详细询问病史和合理的实验室检查可为我们采取合理的预防性措施提供依据；(2)有痛风史者不使用吡嗪酰胺；(3)有神经精神病史者使用异烟肼应慎重，可同时给予相应的保护药物，或使用对神经系统 ADR 小的对氨基水杨酸异烟肼替代异烟肼；(4)使用吡嗪酰胺或氟喹诺酮类药物者，需嘱患者多喝水；

(5)对乙型肝炎、丙型肝炎同时给予抗病毒治疗；(6)有低蛋白血症者及时给予补充和调整；(7)有肝脏基础疾病及营养不良者以利福喷丁替代利福平、并酌情给予必要的护肝药物，淤胆型肝炎患者禁用利福平；(8)肾功能不全者慎用或不用肾毒性较大的药物；(9)老年患者慎用利福平和吡嗪酰胺；(10)因合并其他疾病需要长期服用其他药物，如抗病毒、控制高血压、糖尿病者，建议使用利福布丁而不用利福平或利福喷丁，以减少利福平或利福喷丁对肝药酶的强大诱导作用带来的 ADR。

二、常见 ADR 的一般处理

1. 周围神经炎：适当使用维生素 B6 60~100 mg/次，1~2 次/d，与异烟肼的使用时间隔开 6 h 以上，可有效控制。

2. 中枢神经系统 ADR：可使用较大剂量维生素 B6 控制；原有神经系统基础疾病者，可联合使用地西洋(安定)。

3. 组胺在体内蓄积：可给予抗组胺类药物如盐酸西替利嗪、氯雷他定等。

4. 胃肠道反应：常见于吡嗪酰胺、利福平、对氨基水杨酸等，少数使用氨基水杨酸的患者也可出现。常见恶心、呕吐、腹泻，少数可致腹痛甚至梗阻、消化道出血等，需检查排除肝损伤因素。其中消化道出血者需暂停口服药，一般无需中止给药，无消化道出血者可给予健胃消食片促进消化(制酸、促进消化道动力药物口服，如奥米拉唑、多潘立酮缓释片、健胃消食片等)^[19-20, 22-25, 33-34]。

5. 关节和肌肉疼痛：可更换药物替代吡嗪酰胺或左氧氟沙星。

6. 白细胞减少及血小板减少：需检查排除血液及造血系统疾病。对此类患者可给予利可君片、地榆升白片等；白细胞总数低于 $2 \times 10^9/L$ 者可肌肉注射重组人粒细胞刺激因子，血小板低于 $2 \times 10^9/L$ 者可使用重组人血小板生成素。

7. 高尿酸血症：结核病治疗中应尽量不要进食促使尿酸升高的食物，如：动物内脏、啤酒、白酒、海鲜等。当血尿酸值接近 2 倍上限值时可引起尿酸盐结晶造成肾损伤。对于无痛风症患者，血尿酸值低于 2 倍上限值的情况下可继续使用吡嗪酰胺，但要多喝水或苏打水，也可酌情使用降尿酸药物如别嘌醇、丙磺舒等，经前述处理仍然血尿酸 ≥ 2 倍上限者应停用或替换吡嗪酰胺。

8. 使用氟喹诺酮类注意事项：服药期间应多饮水，稀释尿液，每日进水量应在 1200 ml 以上，避免与有尿碱化作用的药物(如碳酸氢钠、碳酸钙、制酸

药、枸橼酸盐)同时使用。

9. 药物性肝炎：关于药物性肝炎的处理国内外研究较多，至今未能形成指南或专家共识。2013 年《中国防痨杂志》与《中华结核和呼吸杂志》分别发表了《抗结核药物所致肝损伤相关危险因素及临床处置对策》^[19](以下简称《对策》)和《抗结核药所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议》^[58](以下简称《建议》)，体现了我国抗结核药所致肝损伤的防治研究水平。《对策》和《建议》的基本原则是一致的，就是应积极发现和治理原有肝脏及全身基础疾病，对有肝脏基础疾病者应酌情调整更换对肝脏 ADR 较小的药物或改变药物的用量、用法，采取适当的护肝药物，重症者需要停用抗结核药物，甚至需要使用人工肝技术^[16-20, 58]。

何种情况下停用全部抗结核药，两者还存在一定争议^[16, 19, 58]。《对策》^[19]中提出 ALT ≥ 8 倍上限值(ULN)或(和)总胆红素 ≥ 5 倍 ULN 时暂时停用抗结核药物，给予护肝及利胆药物治疗；《建议》^[58]中提出 ALT ≥ 5 倍 ULN，或 ALT ≥ 3 倍 ULN 伴有黄疸、恶心、呕吐、乏力等症状，或总胆红素 ≥ 3 倍 ULN，应立即停用所有抗结核药物，积极行保肝治疗。

何种情况下调整抗结核药物及给予护肝措施两者也存在一定争议。《对策》中提出 ALT 在 2~8 倍 ULN 之间或(和)总胆红素在 2~5 倍 ULN 之间时将利福平更换为利福喷丁，给予相应的护肝药或(和)利胆药；每 1~2 周复查肝功能，并根据肝功能监测的结果确定是否停用吡嗪酰胺或将吡嗪酰胺更换为左氧氟沙星；《建议》中提出 ALT ≥ 3 倍 ULN，或总胆红素 ≥ 2 倍 ULN，应停用肝损伤发生频率高的抗结核药物，进行保肝治疗，密切观察。

两者对相同处理措施的限值区间不一致。随后有研究报告^[16]证实，《对策》^[19]中提出的上两项措施的限值区间是安全有效的。这一意见能否统一，还有待进一步的探讨。

三、停用个别药物^[19-20]

1. 视力视觉异常：常出现于采用乙胺丁醇治疗的过程中，通常停止给予乙胺丁醇即可缓解，较重者可补充含铜、锌离子的制剂及营养神经的维生素、微血管扩张剂。

2. 氨基糖苷类神经阻断：导致呼吸抑制，重症肌无力，瘫痪等情况下，立即给予钙剂或新斯的明治疗。

3. 痛风症：出现痛风症者，提示已经有尿酸盐结晶形成，应避免使用吡嗪酰胺并采用适当的降尿酸措施。使用别嘌醇或丙磺舒等药可能加重肝肾功能

负担,需要更加注意肝肾功能的监测并酌情采取相应的保护措施。对于尚未完成强化期,而吡嗪酰胺又不能使用者,可考虑使用左氧氟沙星替代吡嗪酰胺。

4. 位听神经障碍:使用氨基糖苷类药物时应避免联用红霉素、强利尿剂或顺铂(cisplatin)等其他有耳毒性的药物,以免增加耳毒性反应。出现耳毒性位听神经障碍时需立即停用氨基糖苷类药物,同时给予钙剂及神经营养剂。

5. 重症中枢神经系统 ADR:可停用异烟肼或氟喹诺酮类药物。

四、不同类型超敏反应的处理^[19-20,24,37-38]

1. 持续型 I 型超敏反应:药物热、荨麻疹、皮肤瘙痒等属于持续型 I 型超敏反应,不需要中止抗结核药物治疗,给予抗组胺药如盐酸西替利嗪、氯雷他定等可缓解。

2. 速发型 I 型超敏反应:出现药物引起的过敏性休克、血管神经性水肿导致急性喉水肿窒息、气管支气管急性水肿及痉挛致急性喘息和呼吸困难,必须立即停用全部在用的药物,立即给予肾上腺素、糖皮质激素进行抗过敏、抗休克治疗。

3. II 型超敏反应:引起急性血细胞损伤的超敏反应属于 II 型超敏反应,必须立即停用全部在用的药物,立即给予糖皮质激素进行抗过敏治疗。这类患者抢救期间不可轻易输全血或血细胞制品。

4. III 型和 IV 型超敏反应:伴有抗体和补体同时升高的急性肝、肾等器官及组织损伤属于 III 型超敏反应;剥脱性皮炎与大疱松解性皮炎属于 IV 型超敏反应,均需立即停用全部在用的药物,同时使用糖皮质激素抗过敏治疗。

五、其他重症 ADR 的处置

(1) 出现肝衰竭早期表现者,除前面提及的肝损伤处理措施外,应及时进行人工肝治疗。(2) 出现肾衰早期表现者,应及时停用导致肾损伤的药物,肾功能衰竭者及时进行肾透析治疗。(3) 重症超敏反应的处理见前“不同类型超敏反应的处理”。

六、中断抗结核治疗后的恢复治疗措施

(1) 导致视力损伤、位听神经障碍、神经阻断、痛风症、重症中枢神经障碍的药物,原则上不再使用。(2) 确定为导致速发型 I 型超敏反应,以及 II、III、IV 型超敏反应的过敏原的药物不可再次使用。(3) 其他抗结核 ADR 患者可根据具体情况,在随后的治疗中按逐个试用的办法逐渐恢复使用。(4) 重症肝损伤患者在肝功能恢复到 ALT<3 倍 ULN 和(或) TBIL<2 倍 ULN 时,逐个恢复除利福平之外的抗

结核药物,可用利福喷丁替代利福平。(5) 重症超敏反应者,待超敏反应消失后,先逐个试用未曾使用过的抗结核药物,然后再逐个试用除利福平之外的其他一线药物中引起超敏反应较小的药物。必须在取得患者和家属同意并签字的情况下才可进行药品试用。

展 望

我国防治结核病化疗 ADR 工作已经取得较大的成绩,但目前前瞻性多中心的研究还较少,相关应用基础研究也较少。期望通过加强医护人员培训、加强防护知识的宣传教育、规范病史采集内容、规范实验室检查项目、加强基础与临床研究并将新技术投入临床、尽早制订我国防治结核病化疗 ADR 的专家共识和指南,我国防治结核病化疗 ADR 工作必将迎来更好的局面。

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 药物不良反应报告与监测管理办法(卫生部令第 81 号). 2011-05-04.
- [2] 屠德华. 正确认识和处理抗结核药品的不良反应. 中国防痨杂志, 2008, 30(4):269-270.
- [3] 张忠顺,肖和平. 上海市肺科医院首次复治肺结核临床调查分析. 中国防痨杂志, 2010, 32(1): 1-5.
- [4] 刘晶. 抗肺结核药物不良反应发生率的分析. 中国医药指南, 2014, (9):73.
- [5] Pan HQ, Bele S, Feng Y, et al. Analysis of the economic burden of diagnosis and treatment of tuberculosis patients in rural China. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2013, 17(12):1575-1580.
- [6] Kargar M, Mansouri A, Hadjibabaie M, et al. Anti-tuberculosis drugs adverse reactions: a review of the Iranian literature. *Expert Opin Drug Saf*, 2014, 13(7):875-891.
- [7] Kapadia JD, Desai CK, Solanki MN, et al. Efficacy and safety of anti-tuberculosis drugs in HIV-positive patients: a prospective study. *Indian J Pharmacol*, 2013, 45(5):447-452.
- [8] Shean K, Streicher E, Pieterse E, et al. Drug-associated adverse events and their relationship with outcomes in patients receiving treatment for extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa. *PLoS One*, 2013, 8(5):e63057.
- [9] Damasceno GS, Guaraldo L, Engstrom EM, et al. Adverse reactions to antituberculosis drugs in Manguinhos, Rio de Janeiro, Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*, 2013, 68(3):329-337.
- [10] 龙明立,刘芳群,曾建国,等. 90 例抗结核药物不良反应调查. 药物流行病学杂志, 2014, 23(4):231-234.
- [11] 黄敏莹,罗丹,刘飞鹰,等. 广西抗结核药品不良反应研究分析. 现代预防医学, 2013, 40(6):1146-1148,1151.
- [12] 李存素,周明辉. 抗结核药物不良反应产生因素分析. 求医问药(下半月刊), 2013, 11(10):294-295.
- [13] 王智璇,罗家洪. 云南省 322 例抗结核药物不良反应研究. 昆明:昆明医科大学, 2013.
- [14] Pan HQ, Bele S, Feng Y, et al. Analysis of the economic burden of diagnosis and treatment of tuberculosis patients in rural China. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2013, 17(12):1575-1580.
- [15] 吴凯. 临床常用抗结核药物的不良反应及处理方法. 中外健康文摘, 2013, (37): 155.
- [16] 雷建平,邓国防,刘俊. 肝脏基础疾病对抗结核药物性肝损伤的影响及防治措施评价. 中国防痨杂志, 2014, 36(1):9-13.
- [17] 刘建锋,雷建平,邓群,等. 初治结核病患者抗结核治疗致肝损

- 伤 169 例临床分析. 中国防痨杂志, 2014, 36(1): 67-69.
- [18] 肖和平. 抗结核治疗时预防性保肝用药的是与非. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(10): 722-723.
- [19] 雷建平, 吴雪琼, 张文宏. 抗结核药物所致肝损伤相关危险因素及临床处置对策. 中国防痨杂志, 2013, 35(11): 858-864.
- [20] 雷建平, 予季. 呼吸系统救治治疗学. 南昌: 江西科学技术出版社, 2008.
- [21] 王巍, 张天明. 抗结核药物引起血液系统不良反应及处理对策. 医药导报, 2002, 21(3): 151-153.
- [22] 张俊仙, 吴雪琼. 抗结核药物所致肝损伤的分子机制. 中国防痨杂志, 2014, 36(1): 3-8.
- [23] 蔡秩, 任晓非, 王巍, 等. 利福平致大鼠胆汁淤积性肝损伤适应性现象的研究. 胃肠病学, 2012, 18(3): 134-138.
- [24] 谢娟. 乙胺丁醇引起耳鸣、眩晕、共济失调 1 例. 临床肺科杂志, 2011, 16(11): 1783.
- [25] 吕华, 梅济洪, 米海鹏. 乙胺丁醇致中毒性视神经病变 1 例. 海军医学杂志, 2013, 34(1): 72.
- [26] 吴同柱. 吡嗪酰胺致严重高尿酸血症 78 例临床分析. 中国药房, 2012, 18(28): 2670-2672.
- [27] 谢靖, 丁守华, 刘林飞, 等. 抗结核板式药物治疗肺结核不良反应对照研究. 实用预防医学, 2013, 20(11): 1128-1291.
- [28] 赵延玲. 板式组合抗结核药物对初治涂阳肺结核的临床效果分析. 医药与保健, 2014, (3): 99.
- [29] 张雁, 张进国, 房登楼, 等. 抗结核药物固定剂量复合剂隔日疗法临床效果分析. 中国防痨杂志, 2014, 36(1): 41-45.
- [30] 金韬, 王春雷. 抗结核板式药物不良反应及其相关因素. 医学信息, 2014, (6): 538-539.
- [31] 王雁翔, 臧金旺, 徐峥, 等. 标准抗结核化疗方案致肝功能异常的临床特点分析. 中国防痨杂志, 2014, 36(1): 70-72.
- [32] 戈启萍, 王庆枫, 段鸿飞, 等. 含丙硫异烟胺和对氨基水杨酸治疗方案发生药物性肝损伤 129 例临床分析. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(10): 737-740.
- [33] 申晓娜, 赵雁林, 肖和平, 等. 对氨基水杨酸异烟肼及异烟肼体外抗结核分枝杆菌活性分析. 中华结核和呼吸杂志, 2014, 37(2): 132-134.
- [34] 荆林, 蒲海兰, 张莉. 1 例服用对氨基水杨酸异烟肼引起过敏反应的抢救与护理. 临床肺科杂志, 2011, 16(4): 648.
- [35] 徐庭辉, 吕亚莉. 天麻治疗 94 例链霉素损害的临床疗效观察. 公共卫生与预防医学, 2009, 20(5): 102.
- [36] 王薇薇. 莫西沙星与氧氟沙星治疗菌阳肺结核 118 例. 中国实用医刊, 2013, 40(1): 88-89.
- [37] 雷建平, 涂荣耀. 含氯法齐明联合方案治疗耐药结核临床疗效分析. 江西医药, 2013, 48(8): 674-675, 752.
- [38] 陆宇, 郑梅琴, 王彬, 等. 异烟肼对氯法齐明在小鼠体内组织分布和蓄积的影响. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(9): 694-697.
- [39] 王淑君, 王蔚虹, 褚云香, 等. 不含铋剂四联疗法与标准三联疗法根除幽门螺杆菌的效果分析. 中华医学杂志, 2014, 94(8): 576-579.
- [40] 林惠卿, 严林苹. 克拉霉素的不良反应综述. 药物流行病学杂志, 2003, 12(2): 66-67.
- [41] 张建堂. 阿莫西林与阿莫西林-克拉维酸钾不良反对比. 中国实用医药, 2013, 8(31): 149-150.
- [42] 唐神结, 张青, 肖和平. 利奈唑胺治疗耐药结核. 中华结核和呼吸杂志, 2010, 33(8): 567.
- [43] 顾芬, 范黎萍, 黄亚菊, 等. 利奈唑胺治疗广泛耐药肺结核病的效果观察及不良反应的处置. 中国防痨杂志, 2011, 33(10): 691-692.
- [44] 王金河, 梁建琴, 武丽红. 利奈唑胺治疗耐药结核的研究进展. 中国临床医生, 2014, 42(1): 21-22.
- [45] 魏润新, 李敏. 19 例耐药结核患者的药学监护. 药学与临床研究, 2014, (2): 163-167.
- [46] 谢安, 肖和平. 环丝氨酸在治疗耐药结核方面的应用. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(12): 949-950.
- [47] 刘睿智, 刘丰收, 刘欢, 等. 治疗耐药结核新药贝达喹啉. 广东药学院学报, 2013, 29(2): 223-225.
- [48] 彭浩. 利福喷丁、利福平在初治涂阳肺结核患者治疗中的疗效比较. 临床肺科杂志, 2013, 18(7): 1331-1332.
- [49] 赵冠人, 李国栋, 冯端浩. 利福喷丁与利福平治疗肺结核的 Meta 分析. 中国药物应用与监测, 2012, 9(2): 73-77.
- [50] 邓家英, 彭浩. 利福喷丁与利福平对肺结核患者肝功能影响的比较. 临床肺科杂志, 2012, 17(6): 1081-1082.
- [51] Roehr B. FDA approves rifapentine for the treatment of pulmonary tuberculosis... Food and Drug Administration. J Int Assoc Physicians AIDS Care, 1998, 4(8): 19-25.
- [52] Benator D, Bhattacharya M, Bozeman L, et al. Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. Lancet, 2002, 360 (9332): 528-534.
- [53] 翟广, 李波, 李玉芹, 等. 利福喷丁与利福平治疗肺结核疗效和安全性的 Meta 分析. 吉林大学学报(医学版), 2011, 37(3): 523-528.
- [54] 张伟, 任欣, 朱琪, 等. 结核病患者服用利福平出现药物热后改用利福喷丁 42 例. 医药导报, 2010, 29(9): 1175-1176.
- [55] Chien JY1, Chien ST, Huang SY, et al. Safety of rifabutin replacing rifampicin in the treatment of tuberculosis: a single-centre retrospective cohort study. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(3): 790-796.
- [56] 雷建平. 重新审视结核病免疫治疗研究的方向和方法. 中华临床医师杂志(电子版), 2010, 4(7): 908-915.
- [57] 雷建平, 熊国亮, 彭燕, 等. 卡介苗免疫治疗应用基础与临床研究进展. 中国防痨杂志, 2012, 34(3): 184-187.
- [58] 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. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(10): 732-736.
- [59] 邓国防, 雷建平, 邓群, 等. 抗结核药物致超敏反应 32 例临床分析. 中国防痨杂志, 2014, 36(1): 21-24.
- [60] 周晓慧. 结核性脑膜炎 324 例临床分析. 临床肺科杂志, 2013, 18(5): 790-791.
- [61] 汤荣林. 老年结核病患者抗结核治疗效果的比较. 中国卫生产业, 2014, (2): 139, 141.
- [62] 邓国防, 雷建平, 邓群, 等. 28 例肺结核合并乙型肝炎病毒感染患者重型药物性肝炎预后分析. 中国防痨杂志, 2012, 34(9): 620-622.
- [63] 冯悦静, 陈裕, 闫振富. 硫普罗宁治疗抗结核药物所致肝损害 35 例疗效观察. 中西医结合肝病杂志, 2013, 23(1): 56-57.
- [64] 邓国防, 孙丽珍, 雷建平, 等. 拉米夫定联合抗结核药物治疗肺结核合并乙型肝炎病毒携带者的临床分析. 中国防痨杂志, 2014, 36(2): 104-108.
- [65] 熊延军, 李东方, 孙红. 异甘草酸镁治疗抗结核药物性肝损害的效果分析. 中国当代医药, 2014, 21(5): 68-69, 72.
- [66] 韩彩丽, 石丽彩. 还原型谷胱甘肽对抗结核药所致药物性肝损害保护作用临床观察. 临床合理用药杂志, 2014, 7(2): 46-47.
- [67] 张丽杰, 徐少卿, 郭建彪, 等. 结核病患者出现药物性肝病相关因素分析. 中国保健营养(中旬刊), 2014, 24(1): 315-316.
- [68] 缪晓辉. 如何防护抗结核药所致肝损伤. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(10): 729-731.
- [69] 安慧茹, 吴雪琼. 抗结核药物性肝损害研究进展. 中国抗生素杂志, 2010, 35(10): 727-733.
- [70] 李佩竹, 张克迅, 陶曙, 等. 循证护理在社区流动人口结核病人用药问题的应用. 现代医院, 2014, 14(1): 144-147.
- [71] 李盼盼. 乙型肝炎患者抗结核药物相关性肝损害的产生及干预. 医学综述, 2014, 20(6): 1054-1056.
- [72] 陈秋虹, 张敏, 杨勇. 重症乙型肝炎病史患者抗结核治疗方案的制定与药学监护. 中国医药, 2013, 8(8): 1183-1184.
- [73] 王君和. 一线抗结核药物不良反应与治疗转归分析. 中国临床研究, 2014, 27(3): 354-355.
- [74] 谭守勇, 林兆原, 关玉华, 等. 蛋白质营养不良对抗结核药物肝损害的影响. 中国防痨杂志, 2006, 28(2): 83-86.

(收稿日期: 2014-07-09)

(本文编辑: 薛爱华)