

• 论著 •

中西医联合与单纯西医治疗结核病所致药物性肝损伤的对比分析(2000—2019 年文献复习)

王雪迪 江锋 代倩兰 王京 王冬梅

【摘要】 目的 通过搜集文献分析中西医联合治疗结核病所致药物性肝损伤的发生情况,为临床合理用药提供参考。**方法** 通过计算机检索 2000 年 1 月至 2019 年 7 月国内外数据库(中国知网、万方数据知识服务平台、维普网、PubMed)公开发表的中西医联合治疗结核病的相关文献,纳入原发病为结核病,试验组为中西医联合抗结核药物治疗方案,对照组为西医抗结核药物治疗方案,文献中有肝损伤病例报告,肝损伤患者原发疾病、用药方法与剂量等资料的文献。通过阅读摘要和全文剔除不符合要求(非临床试验研究、文献回顾性研究、综述等)的文献、文献信息提供不完整或出现错误,以及质量较低或数据可信度差的文献,最终纳入 22 篇文献。采用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计学分析,计数资料的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。**结果** 纳入的 22 篇文献中,结核病患者 2561 例。试验组的肝损伤发生率[12.05%(156/1295)]明显低于对照组[24.33%(308/1266)]($\chi^2 = 65.096, P < 0.001$)。其中试验组的初治方案、复治方案、耐药结核病方案患者肝损伤的发生率[分别为 10.65%(23/216)、4.35%(3/69)、10.86%(19/175)]明显低于对照组[分别为 25.12%(54/215)、13.04%(9/69)、26.75%(42/157)]($\chi^2 = 15.371, P < 0.001$; $\chi^2 = 3.286, P = 0.070$; $\chi^2 = 13.940, P < 0.001$)。**结论** 与单纯西医抗结核药物治疗方案相比,中西医联合治疗方案能在一定程度上减少抗结核药物治疗所致药物性肝损伤的发生。

【关键词】 抗结核药; 中草药; 药物疗法, 联合; 药物性肝损伤; 综述文献(主题); 数据说明, 统计; 对比研究; 中西医联合

Comparative analysis on drug-induced liver injury of the combination of traditional Chinese and Western medicine and single Western medicine in tuberculosis treatment (Literature review 2000—2019) WANG Xue-di, JIANG Feng, DAI Qian-lan, WANG Jing, WANG Dong-mei. Digestive Department, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

Corresponding author: JIANG Feng, Email: jiangfengtc@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the occurrence of drug-induced liver injury of the combination of traditional Chinese and Western medicine in tuberculosis treatment through collecting literature provide the reference for rational drug use in clinic. **Methods** We determined literature on the combined treatment of traditional Chinese and Western medicine for tuberculosis published in domestic and foreign databases (CNKI, WanFang Data, VIP and PubMed databases) from January 2000 to July 2019, inclusion of primary disease for tuberculosis, and inclusion criteria were research papers that reported describing liver injury case report, primary disease with liver injury, drug method and dose. Treatment regimen with the combination of traditional Chinese and Western medicine was the experimental group, while regimen with Western medicine was the control group. Twenty-two full-text studies were included and analyzed through excluding unqualified literatures including content of studies was not meet the requirements (non-clinical trial studies, literature review, review, etc), describing the information was incomplete or inaccurate, and literature of low quality or low data reliability. SPSS 23.0 software was used for statistical analysis, frequency statistical analysis was used for measurement data, and rank sum test was used for comparison of counting data, $P < 0.05$ was presented for statistically significant difference. **Results** Of the 22 articles, 2561 were tuberculosis patients. The incidence rate of liver injury in the experimental group (12.05% (156/1295)) was significantly lower than the control group (24.33% (308/1266)) ($\chi^2 = 65.096, P < 0.001$). The incidence of liver



开放科学(资源服务)标识码(OSID)的开放科学计划以二维码为入口,提供丰富的线上扩展功能,包括作者对论文背景的语音介绍、该研究的附加说明、与读者的交互问答、拓展学术圈等。读者“扫一扫”此二维码即可获得上述增值服务。

基金项目:“十三五”国家科技重大专项(2018ZX10725-509)

作者单位:100700 北京中医药大学东直门医院消化科(王雪迪、江锋、代倩兰),内科门诊(王京、王冬梅)

通信作者:江锋,Email:jiangfengtc@163.com

injury in initial treatment regimen, retreatment regimen and drug-resistant tuberculosis treatment regimen in the experimental group (10.65% (23/216), 4.35% (3/69) and 10.86% (19/175) respectively) was significantly lower than the control group (25.12% (54/215), 13.04% (9/69) and 26.75% (42/157) respectively) ($\chi^2 = 15.371, P < 0.001$; $\chi^2 = 3.286, P = 0.070$; $\chi^2 = 13.940, P < 0.001$). **Conclusion** The combination of Chinese and Western medicine can reduce the incidence of anti-tuberculosis drug-induced liver injury compared with the anti-tuberculosis regimen of Western medicine.

【Key words】 Antitubercular agents; Drugs, Chinese herbal; Drug therapy, combination; Drug-induced liver injury; Review literature as topic; Data interpretation, statistical; Comparative study; Integrated traditional and western medicine

抗结核药物性肝损伤(anti-tuberculosis drug-induced liver injury, ATB-DILI)是抗结核治疗过程中最常见、危害最大的不良反应,也是我国药物性肝损伤的常见原因之一。轻者表现为一过性转氨酶升高,重者可致肝功能衰竭,甚至危及生命,导致部分患者不得不中止抗结核药物治疗,从而影响结核病的治疗效果^[1]。近年来,由于不合理及不规范抗结核用药等原因,耐药结核病患者呈上升趋势,使得中医药在结核病治疗中的应用日益增多^[2]。但对于中草药联合抗结核药物治疗结核病与肝损伤发生率之间的关系认识,目前尚缺乏统一的共识。有研究认为,中草药和抗结核药物都是我国药物性肝损伤发生的重要原因^[3],可能与中西医结合用药致药物代谢改变而增加药物的肝毒性风险有关^[4];但也有研究表明,中医药可能会减少抗结核药物的肝损伤发生率^[5]。因此,笔者针对中西医结合治疗结核病的文献进行梳理和总结,进一步明确中西医结合治疗结核病所致药物性肝损伤的发生情况,为临床合理用药提供参考。

资料和方法

一、文献来源

通过计算机检索中国知网、万方数据知识服务平台、维普网、PubMed 数据库,依据一定的检索策略收集 2000 年 1 月至 2019 年 7 月中西医结合及西医治疗结核病的相关文献。纳入原发病为结核病,试验组为中西医结合抗结核方案,对照组为西医抗结核方案,文献中有肝损伤病例报告,肝损伤患者原发疾病、用药方法与剂量等资料齐全的文献。对所有检索的文献通过阅读标题、摘要等方式,剔除基础医学和动物性实验等非临床试验研究、文献回顾性研究、病例个案报道、综述、评论、会议记录、新闻等不符合要求,及其他质量较低或数据可信度差的文献。经进一步细读全文,排除文献信息提供不完整、不清晰或出现错误的、无肝损伤患者信息描述的文献,最终纳入 22 篇文献研究(全部为中文文献,未检

索到相关英文文献)。具体文献筛选流程如图 1。

二、检索策略

1. 中文数据库检索(以中国知网为例):(1)检索方式:高级检索。(2)自由词: #1 结核病、#2 癆病、#3 结核、#4 中西医结合、#5 联合医学、#6 肝损伤、#7 肝损害、#8 肝功能异常。(3)检索基本术语: #1or #2or #3and #4or #5and #6or #7or #8。

2. PubMed 数据库检索:(1)检索方式:高级检索。(2)自由词: #1: Tuberculosis, Tuberculoses; #2: Koch's Disease, Koch Disease, Kochs Disease; #3: Mycobacterium? tuberculosis? Infection, Mycobacterium? tuberculosis? Infections; #4: Medicine, Chinese Traditional, Traditional Chinese Medicine, Chinese Traditional Medicine; #5: Chemical and Drug Induced Liver Injury, liver injury, anti-tuberculosis drug-induced liver injury。(3)检索基本术语: #1or #2or #3and #4and #5。

三、数据提取

本研究全部文献原始数据提取及汇总均由 2 名医学专业人员独立进行,并通过 SPSS 23.0 软件建立数据库。对于不一致的地方,由 2 名专业人员讨论后确定,仍不能确定者交由 1 名具有医学专业高级职称的专业人员判定。

四、统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件进行数据统计分析。对患者总例数,中西医结合及西医治疗方案,中药方剂组成,疗程以及发生肝损伤的例数进行频数统计分析,并对中西医结合治疗组和单纯西医治疗组的肝损伤发生率进行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、文献筛选结果

经过检索和筛选,最终获得符合入选标准的文献 22 篇,即文献[6-27],纳入结核病患者 2561 例。其中应用中西医结合抗结核方案的患者 1295 例,应

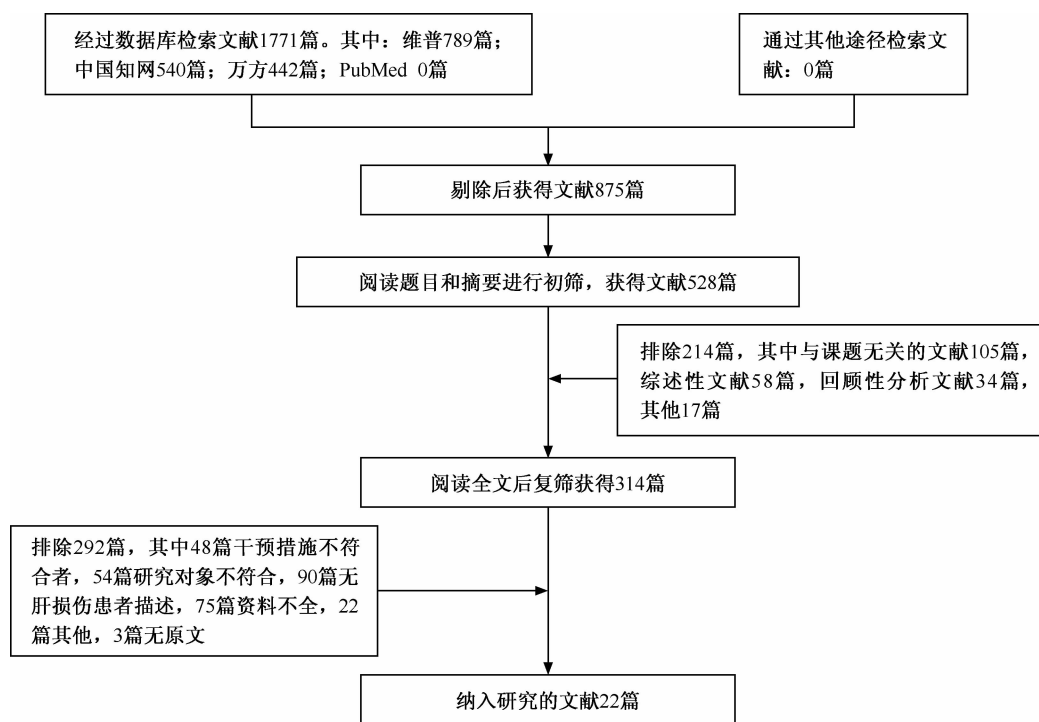


图1 文献筛选流程图

用西医抗结核方案的患者 1266 例。来自全国 12 个省和 1 个直辖市的 24 家医疗机构。纳入文献的基本信息见表 1。

二、原发疾病及分类

22 篇文献中，原发疾病均为结核病；其中 16 篇文献原发疾病为肺结核，包含患者 1943 例 (75.87%)；2 篇文献原发疾病为结核性胸膜炎，包含患者 284 例 (11.09%)；2 篇文献原发疾病为结核性腹膜炎，包含患者 168 例 (6.56%)；1 篇文献原发疾病为颈部淋巴结结核，包含患者 86 例 (3.36%)；1 篇文献原发疾病为肠结核，包含患者 80 例 (3.12%)。其中，文献 [6-10] 为初治患者，文献 [11-12] 为复治患者，文献 [13-15] 为耐药患者，其余 12 篇未明确分类。

三、肝损伤诊断标准

纳入的 22 篇文献中，仅 [6, 13, 16-17] 等 4 篇文献明确表述了肝损伤诊断标准，其中文献 [6] 的诊断标准为：①肝功能异常：谷丙转氨酶 (ALT) $\geq 2 \times$ 正常值上限 (ULN) 和 (或) 总胆红素 (TBIL) $\geq 2 \times$ ULN；②轻度肝损伤： $2 \times \text{ULN} < \text{ALT} < 5 \times \text{ULN}$ ，TBIL 正常；③中度肝损伤：ALT 上升达 5~10 倍 ULN 或 $\text{ALT} < 5 \times \text{ULN}$ ，但 TBIL 达 2~5 倍；④重度肝损伤：ALT $> 5 \times \text{ULN}$ 且 TBIL $> 5 \times \text{ULN}$ 。文献 [13] 的诊断标准为：①肝功能无损伤；②轻度损

伤：ALT 升高，但 $< 80 \text{ U/L}$ ，且无症状者；③中度损伤：血清 ALT 水平 $\geq 2 \times \text{ULN}$ ；④重度损伤：血清 ALT 水平升高或出现黄疸。文献 [16-17] 的诊断标准为：①肝功能异常： $40 \text{ U/L} < \text{丙氨酸氨基转移酶 (ALT)} \leq 80 \text{ U/L}$ ；②轻度肝损伤： $80 \text{ U/L} < \text{ALT} \leq 120 \text{ U/L}$ ，或 $2 \times \text{ULN (为正常值上限)} < \text{总胆红素 (TBIL)} \leq 3 \times \text{ULN}$ ；③中度肝损伤： $120 \text{ U/L} < \text{ALT} \leq 200 \text{ U/L}$ ，或 $3 \times \text{ULN} < \text{TBIL} \leq 5 \times \text{ULN}$ ；④重度肝损伤：ALT 明显增高 (ALT $> 200 \text{ U/L}$)，或 TBIL $> 5 \times \text{ULN}$ 。

四、肝损伤发生情况

应用中西医结合抗结核方案的 1295 例，发生肝损伤 156 例，发生率为 12.05%；1266 例应用西医抗结核方案，发生肝损伤 308 例，发生率为 24.33% ($\chi^2 = 65.096, P < 0.001$)。其中，初治方案的 5 篇文献中应用中西医结合抗结核方案的肝损伤发生率为 10.65%，应用西医抗结核方案肝损伤发生率为 25.12%；复治方案的 2 篇文献中应用中西医结合抗结核方案的肝损伤发生率为 4.35%，应用西医抗结核方案肝损伤发生率为 13.04%；耐药方案的 3 篇文献中应用中西医结合抗结核方案的肝损伤发生率为 10.86%，应用西医抗结核方案肝损伤发生率为 26.75%；差异均有统计学意义。详见表 2。

表 1 纳入文献不同类别患者的基本信息

患者类别	文献(年份)	抗结核化疗方案	中医治法	中药味数	方剂及组成	疗程(月)
初治	杨周剑等 ^[6] (2014)	2H-R-E-Z/4H-R	滋肺益肾、养阴清热、化痰止咳、杀虫止血	11	抗痨方:生地黄 9 g、百合 12 g、麦冬 9 g、女贞子 20 g、百部 12 g、黄芩 12 g、川贝母 3 g、桔梗 15 g、仙鹤草 30 g、陈皮 6 g、生甘草 6 g	6
	左根铜 ^[7] (2016)	2H-R-Z-E/4H-R	补肺益脾、滋阴益气	10	中医辨证论治(方剂不固定,药味取平均数)	6
	弓显凤等 ^[8] (2012)	H-R-Z-E	养阴润肺、益气健脾、肺肾双补、杀虫	9	中医辨证论治(方剂不固定,药味取平均数)	6
	陈五海和巴清云 ^[9] (2017)	2H-R-Z-E/4H-R	补气滋阴、清除虚热	12	中医辨证论治(方剂不固定,药味取平均数)	6
	林萌 ^[10] (2019)	2H-R-Z-E/4H-R	杀虫抗痨、滋阴养血、润肺止咳	16	结核丸:生地黄、熟地黄、龙骨、紫石英、天冬、麦冬、阿胶、北沙参、熟地黄、龟甲、白芨、蜂蜡、牡蛎、川贝母、百部、鳖甲	6
复治	郭春辉等 ^[11] (2016)	3H-R-Z-E-Rft-/5H-R-Rft	滋阴润肺、益气降火	不详	中医辨证论治(方剂不固定,未列出全部药物)	8
	王宝山 ^[12] (2017)	3H-R-E-Z/6H-R-E	活血止血、散瘀生新、祛痰止咳、健脾化湿	6	抗痨胶囊:百部、白芨、桑白皮、穿破石、矮地茶、五指毛桃等	9
	王志远和李淑云 ^[13] (2011)	3Pa-Rft-Lfx-Z-Am/18Pa-Rft-Lfx-Z	益气养阴、活血化痰	14	补金片:白芨、百部、鹿胶、红参、黄精、紫河车、茯苓、陈皮、蛤蚧、桃仁、当归、麦门冬、贝母、桔梗	3
耐药	王业建和李超贤 ^[14] (2011)	13Pa-Rft-Z-Am/10Z-Am	滋阴润肺、健脾益气、活血化痰	16	黄芪 25 g、党参 15 g、熟地黄 15 g、生地 10 g、麦冬 15 g、沙参 20 g、百合 20 g、百部 10 g、桔梗 10 g、白芍 12 g、柴胡 6 g、丹参 15 g、当归 10 g、甘草 10 g、桃仁 10 g、瓜蒌 15 g	10
	陆霓虹等 ^[15] (2015)	6Am-Lfx-Pa-Z-Pto/18Lfx-Pa-Z-Pto	清热杀虫、滋阴润肺、益气健脾、补益肺肾	10	抗痨补肺汤:猫爪草、黄连、百部、白芨、沙参、麦冬、百合、生地、黄芪和甘草各 20 g	24
	杨月红 ^[16] (2017)	2H-R-Z-E/4H-R	滋阴润肺、滋阴清热、润肺止咳、益气养阴	9	补肺汤加减(方剂不固定,药味取平均数)	8
不详	刘忠达等 ^[17] (2013)	2H-R-Z-E/4H-R	滋阴润肺、滋阴清热、润肺止咳、益气养阴	17	中医辨证论治(方剂不固定,药味取平均数)	2
	寿惠菁等 ^[18] (2016)	H-R-Z-E	滋阴润肺、滋阴清热、润肺止咳、益气养阴	12	中医辨证论治(方剂不固定,药味取平均数)	6
	路振宇等 ^[19] (2018)	2H-R-Z-E/4H-R 或 2H-R-Z-E/6H-R-E	疏肝解郁、宽胸散结、和胃通腑、健脾助肺	17	百丹疏肝方:柴胡 10 g、香附 8 g、当归 10 g、白芍 12 g、丹参 15 g、郁金 10 g、茵陈 10 g、山楂 15 g、鸡内金 10 g、黄芪 10 g、白术 10 g、瓜蒌 20 g、厚朴 15 g、百合 15 g、沙参 10 g、秦艽 5 g、制大黄(后下)3 g	6
	王洪元等 ^[20] (2014)	抗结核药物加糖皮质激素	宣肺开郁降气、逐水活血	9	自拟逐饮汤:党参 12 g、丹参 12 g、川芎 12 g、桃仁 10 g、南沙参 12 g、茯苓 12 g、全当归 9 g、泽泻 15 g、车前子(包) 12 g	6
	高敏 ^[21] (2018)	2S-H-R/6H-R	补中健脾、升阳活血	9	健脾活血中药:黄芪 30 g、人参 20 g、当归 20 g、枳实 15 g、白术 15 g、茯苓 15 g、地榆 10 g、大黄 10 g、甘草 8 g	6
	张亮等 ^[22] (2019)	H-R-Z-E	祛痰逐水、杀虫破积	1	结核灵片(主要成分为狼毒)	3
	吕月秋 ^[23] (2016)	抗结核药物加糖皮质激素	泄热利水、利水渗湿、活血止痛	9	自拟逐饮汤:泽泻 15 g、丹参、南沙参、党参、川芎、茯苓、车前子各 12 g、桃仁 10 g、全当归 9 g	6
	邱雪和郑定容 ^[24] (2017)	3H-R-Z-E/6H-R-E	养阴润肺、滋阴降火、益肺健脾、滋阴补阳	12	中医辨证论治(方剂不固定,药味取平均数)	9
	徐红艳等 ^[25] (2018)	H-R-Z-E/15H-R-E	健脾利湿逐饮	12	葶苈大枣泻肺汤:葶苈子 15 g、大枣 6 枚、生薏米 30 g、白术 15 g、山药 10 g、鱼腥草 30 g、桑白皮 15 g、桔梗 12 g、白茅根 30 g、蒲公英 15 g、冬瓜仁 30 g、生甘草 6 g	3

续表 1

患者类别	文献(年份)	抗结核化疗方案	中医治法	中药味数	方剂及组成	疗程(月)
	马喜明 ^[26] (2018)	H-R-Z-E	攻坚逐饮、化气行水、标本兼治	4	己椒劳黄丸加减:汉防己 15 g、川椒目 15 g、葶苈子 15 g、制大黄 9 g	1
	朱旭霞 ^[27] (2009)	2H ₃ -R ₃ -Z ₃ -E ₃ / 4H ₃ -R ₃	补肺、益肾、健脾和化痰杀虫	12	百合 15 g、百部 20 g、黄芪 20 g、党参 15 g、白术 12 g、茯苓 15 g、龟板 20 g、熟地黄 20 g、五味子 20 g、紫苑 10 g、皂角 10 g、猫爪草 20 g	6

注 H:异烟肼;R:利福平;E:乙胺丁醇;Z:吡嗪酰胺;S:链霉素;Rft:利福喷丁;Am:阿米卡星;Lfx:左氧氟沙星;Pa:对氨基水杨酸-异烟肼;Pto:丙硫异烟胺;2H₃-R₃-Z₃-E₃/4H₃-R₃ 方案中,下角标“3”代表每周 3 次

表 2 纳入文献的患者肝损伤发生情况

患者类别	文献(作者及出版年)	试验组	对照组	χ^2 值	P 值
初治	杨周剑等 ^[6] 2014	17.07(7/41)	37.50(15/40)	4.270	0.039
	左根铜 ^[7] 2016	16.67(6/36)	25.00(9/36)	0.758	0.384
	弓显凤等 ^[8] 2012	12.96(7/54)	29.63(16/54)	4.475	0.034
	陈五海和巴清云 ^[9] 2017	4.44(2/45)	24.44(11/45)	7.283	0.007
	林萌 ^[10] 2019	2.50(1/40)	7.50(3/40)	1.053	0.305
合计		10.65(23/216)	25.12(54/215)	15.371	<0.001
复治	郭春辉等 ^[11] 2016	6.90(2/29)	13.79(4/29)	0.744	0.389
	王宝山 ^[12] 2017	2.50(1/40)	12.50(5/40)	2.883	0.090
合计		4.35(3/69)	13.04(9/69)	3.286	0.070
耐药	王志远和李淑云 ^[13] 2011	25.71(9/35)	74.30(26/35)	16.514	0.000
	王业建和李超贤 ^[14] 2011	8.33(5/60)	6.45(4/62)	0.158	0.691
	陆霓虹等 ^[15] 2015	6.25(5/80)	20.00(12/60)	6.076	0.014
合计		10.86(19/175)	26.75(42/157)	13.940	<0.001
不详	杨月红 ^[16] 2017	23.00(23/100)	38.00(38/100)	5.307	0.021
	刘忠达等 ^[17] 2013	23.00(46/200)	38.50(77/200)	11.282	0.001
	寿惠菁等 ^[18] 2016	15.00(6/40)	37.50(15/40)	5.230	0.022
	路振宇等 ^[19] 2018	14.81(8/54)	38.89(21/54)	7.967	0.005
	王洪元等 ^[20] 2014	10.94(7/64)	9.38(6/64)	0.086	0.770
	高敏 ^[21] 2018	10.00(4/40)	27.50(11/40)	4.021	0.045
	张亮等 ^[22] 2019	6.98(3/43)	18.60(8/43)	2.606	0.106
	吕月秋 ^[23] 2016	5.13(4/78)	8.97(7/78)	0.880	0.348
	邱雪和郑定容 ^[24] 2017	6.10(5/82)	6.10(5/82)	0.000	1.000
	徐红艳等 ^[25] 2018	4.76(2/42)	28.57(12/42)	8.571	0.003
	马喜明 ^[26] 2018	4.76(2/42)	2.38(1/42)	0.346	0.557
	朱旭霞 ^[27] 2009	2.00(1/50)	5.00(2/40)	0.621	0.431
合计		13.29(111/835)	24.61(203/825)	34.626	<0.001

注 表中括号外数值为“肝损伤发生率(%)”,括号内数值为“肝损伤患者例数/试验组或对照组患者例数”

讨 论

DILI 是最常见和最严重的药物不良反应之一。目前已知全球有 1100 多种上市药物具有潜在肝毒性,其中 ATB-DILI 在临床上较为常见,主

要为利福平、吡嗪酰胺、异烟肼等药物引起^[1]。其发病机制比较复杂,可分为直接肝毒性和特异质性肝毒性作用两类,二者可同时存在,互相作用。ATB-DILI 发生率为 2.0%~28.0%^[28-30],需在临床上引起重视。抗结核药物和中草药的具体品种和用

量、用药时间等,可能是影响肝损伤发生率的重要因素^[30]。

国内对中医药联合治疗结核病所致肝损伤的研究重视程度不够,现有的研究多是初步、短期、小样本的观察,各研究的结论也并不一致,对导致药物性肝损伤的可疑药物等缺乏系统性的研究。因此,笔者对相关文献进行了全面整理分析,以期对中西医联合治疗结核病的安全合理用药提供参考。

本研究结果显示,纳入的 22 篇文献中,有 18 篇文献报道应用中西医结合方案(试验组)的肝损伤发生率均低于西医抗结核方案(对照组)。有 1 篇文献(文献[24])报道观察组与对照组的肝损伤发生率相同,均为 6.10%。有 3 篇文献报道应用中西医结合抗结核方案后,肝损伤发生率均高于单纯应用西医抗结核治疗的对照组;其中王业建和李超贤^[14]研究中,试验组的肝损伤发生率为 8.33%(5/60),对照组为 6.45%(4/62);王洪元等^[20]试验组的肝损伤发生率为 10.94%(7/64),对照组为 9.38%(6/64);马喜明^[26]试验组肝损伤发生率为 4.76%(2/42),对照组为 2.38%(1/42)。3 篇文献中应用的中药方剂分别为自拟逐饮汤、自拟方剂与己椒苈黄丸(具体组方详见表 1),治法都遵循攻坚逐饮、活血行气之法,用药包括桃仁、泽泻、车前子、瓜蒌、防己、川椒目、葶苈子等,可能与此类药物的应用导致肝损伤发生率增加有关,仍需要进一步深入研究。

纳入的 22 篇文献中,王志远和李淑云^[13]报道的应用中西医结合抗结核方案的肝损伤发生率最高,其中试验组 35 例耐多药肺结核患者用药 3 个月后发现肝损伤的例数为 9 例,发生率为 25.71%,其中 5 例(14.29%)为轻度肝损伤,4 例(11.43%)为中度肝损伤,无重度肝损伤患者报告;对照组 35 例耐多药肺结核患者用药 3 个月后发现肝损伤的例数为 26 例,发生率为 74.29%,其中 11 例(31.43%)为轻度肝损伤,15 例(42.86%)为中度肝损伤,无重度肝损伤患者报告,可能与其为 22 篇文献中唯一应用 3Pa-Rft-Lfx-Z-Am/18-Pa-Rft-Lfx-Z 方案进行抗结核治疗有关,该方案含有对氨基水杨酸异烟肼、利福喷丁、左氧氟沙星、吡嗪酰胺及阿米卡星等多种药物,这些药物均有可能引起肝损伤,且此方案疗程较长,可进一步增加肝损伤的发生风险。而应用补金片的试验组肝损伤发生率明显降低,说明补金片可在一定程度上降低应用 3Pa-Rft-Lfx-Z-Am/18-Pa-Rft-Lfx-Z 方案的肝损伤发生率。

中西医结合抗结核治疗方案往往需要多药联合

治疗,尤其是中草药与抗结核药物如异烟肼、利福平等的联合应用。大量文献认为,中医药具有安全、不良反应小的优点,通过中医辨证论治可明显减轻抗结核药物性肝损伤的发生^[5]。研究表明,某些单味药可减少肝损伤的发生^[31],如大黄的主要有效单体是大黄素,具有抑菌、抗炎、抗氧化及清除氧自由基的作用,能抑制白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达,从而发挥抗肝损伤的作用^[32];而丹参发挥保护肝细胞作用的机理之一是其具有显著的抗脂质过氧化作用^[33];当归的水溶性成分含有阿魏酸钠、当归多糖等,阿魏酸钠可通过抑制脂质过氧化作用,增强肝脏谷胱甘肽联合功能,保护线粒体膜结构,从而达到保护肝脏作用^[34];柴胡的主要化学成分有柴胡皂苷、槲皮素、异鼠李素、挥发油等,具有解热、镇痛、镇静、抗炎、免疫调节、保肝利胆、抗肿瘤等作用^[35]。结核病中医辨证一般分为肺阴虚型、阴虚火旺型、气阴两虚型及阴阳两虚型等,治法可归纳为扶正与祛邪两大类。纳入文献采用的中医治法中,扶正类 16 篇,祛邪类 8 篇,显示中医药治疗结核病以扶正为主。因此,通过对结核病中医辨证论治以及某些中药的使用可减少抗结核过程中肝损伤的发生。

近年来,随着中草药在全球的广泛应用及药物不良反应监测体系的不断完善,中草药相关因素引起的药物性肝损伤越来越受到关注^[36]。中药毒性与给药剂量、给药方式及中药的炮制方法等因素有关^[37]。一般毒性反应与给药剂量和用药时间呈正比关系,注射、点滴等方式给药会导致药物毒性高于口服、外敷等方式给药,生药的毒性一般都高于炮制药,炮制工艺的不同也会影响中药材的成分组成,其发生肝毒性的规律特点、作用机制、物质基础均尚不清楚。从表 1 可看出,肝损伤发生率与中药味数和用药疗程关系不密切,可能与给药剂量、给药方式、中药的炮制方法及配伍关系等因素存在相关性,应做进一步的深入研究。

综上所述,中医药联合治疗在一定程度上可以减少抗结核药物性肝损伤的发生,但由于纳入研究的文献质量中部分方案设计不尽合理,干预措施混杂因素较多,因此研究结论可能有一定局限性,需开展大样本的规范化临床研究进一步证实。为尽量减少肝损伤的发生,治疗前仍应注意询问患者有无相关药物过敏史,并及时检查肝功能,做到早发现早治疗。同时,应进一步探索中西药联合用药规律,提高临床合理用药水平,发挥中西医结合抗结核药物治

疗方案的优势,以减少抗结核药物性肝损伤的发生。

参 考 文 献

- [1] 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). 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(5): 343-356.
- [2] 曾萍, 叶品良, 杨捷, 等. 耐药性肺结核的中医药治疗进展. 国医论坛, 2016, 31(1): 65-67.
- [3] Shen T, Liu Y, Shang J, et al. Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China. Gastroenterology, 2019, 156(8): 2230-2241.
- [4] 于乐成, 赖荣陶, 陈成伟. 《2019 年欧洲肝病学会临床实践指南: 药物性肝损伤》精粹及评析. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(6): 1242-1250.
- [5] 禄保平, 彭勃. 关于中医药防治抗结核药物后肝损伤的分析与思考. 中医药通报, 2005, 4(2): 49-52.
- [6] 杨周剑, 吴国强, 陈晨, 等. 抗痨方联合西药治疗阴虚火旺型初治继发性肺结核 41 例临床评价. 上海中医药杂志, 2014, 48(5): 56-59.
- [7] 左根铜. 中西医结合疗法治疗继发性肺结核的临床效果观察. 中国初级卫生保健, 2016, 30(3): 78-79, 27.
- [8] 弓显凤, 张熙祯, 张锦博, 等. 中医辨证配合化疗治疗肺结核 54 例. 陕西中医, 2012, 33(2): 183-185.
- [9] 陈五海, 巴清云. 中医辨证治疗肺结核患者临床疗效及不良反应观察. 亚太传统医药, 2017, 13(20): 125-126.
- [10] 林萌. 中药结核丸辅助治疗初患涂阳肺结核的效果. 中国现代药物应用, 2019, 13(7): 146-147.
- [11] 郭春辉, 辛瑞敏, 王晓瑞, 等. 中西医结合治疗复治肺结核的临床观察. 医疗装备, 2016, 29(10): 3-4.
- [12] 王宝山. 中西医结合治疗复治涂阳肺结核病人疗效观察. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(85): 16698.
- [13] 王志远, 李淑云. 中西医结合治疗耐多药肺结核 70 例临床观察. 中国美容医学, 2011, 20(3): 405.
- [14] 王业建, 李超贤. 中西医结合治疗耐多药肺结核临床观察. 2011 年中国防痨协会全国学术会议论文集, 2011: 259-260.
- [15] 陆霓虹, 汪亚玲, 欧阳兵, 等. 抗痨补肺汤联合化疗治疗耐多药肺结核随机平行对照研究. 实用中医内科杂志, 2015, 29(10): 98-100.
- [16] 杨月红. 中西医结合治疗肺结核的疗效及安全性评价. 中国医药指南, 2017, 15(31): 196-197.
- [17] 刘忠达, 张尊敬, 李权, 等. 中西医结合治疗肺结核临床研究. 中华中医药学刊, 2013, 31(4): 758-760.
- [18] 寿惠菁, 贺颖, 刘磊. 中医辨证治疗对肺结核患者胃肠道反应率及肝功能改善作用. 中国地方病防治杂志, 2016, 31(8): 875, 951.
- [19] 路振宇, 党殿杰, 李军, 等. 百丹疏肝方联合西医常规治疗肺结核合并肺部真菌感染的疗效观察. 河北中医, 2018, 40(8): 1205-1208.
- [20] 王洪元, 白静, 金德华. 中西医结合治疗结核性渗出性胸膜炎疗效观察. 现代中西医结合杂志, 2014, (27): 2993-2995.
- [21] 高敏. 健脾活血中药联合抗结核化疗方案治疗肠结核疗效及对 T 淋巴细胞亚群、肠黏膜屏障功能的影响. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(3): 308-311.
- [22] 张亮, 梅月志, 李坤, 等. 结核灵联合西医常规治疗颈部淋巴结结核的疗效观察. 罕少疾病杂志, 2019, 26(3): 40-42.
- [23] 吕月秋. 中西医结合治疗结核性渗出性胸膜炎 78 例. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(9): 93-94.
- [24] 邱雪, 郑定容. 中西医结合联合支气管镜局部灌注治疗空洞型肺结核临床观察. 中外医学研究, 2017, 15(4): 17-20.
- [25] 徐红艳, 甘昭平, 仝倩红, 等. 中西医结合治疗 84 例结核性腹膜炎的疗效分析. 中国防痨杂志, 2018, 40(10): 1138-1140.
- [26] 马喜明. 中药己椒蒴黄丸联合西医治疗结核性渗出性腹膜炎疗效观察. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(30): 3395-3397.
- [27] 朱旭霞. 中西医结合治疗老年肺结核临床观察. 中国初级卫生保健, 2009, 23(7): 97-98.
- [28] 唐神结, 高文. 临床结核病学. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 191-200.
- [29] Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS Statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(8): 935-952.
- [30] 刘旭东, 王炳元. 我国药物性肝损害 2003—2008 年文献调查分析. 临床误诊误治, 2010, 23(5): 487-488.
- [31] 田梦曦, 刘文兰. 肝损伤中药治疗研究进展. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(4): 125-129.
- [32] 王秀明, 王春华. 大黄对扑热息痛致急性肝损伤的影响. 中国中西医结合消化杂志, 2011, 19(5): 311-314.
- [33] 吴百灵. 丹参对 CCl₄ 所致急性肝损伤保护作用的研究. 中医药学刊, 2002, 20(3): 363-381.
- [34] 胡小玲, 汪晖, 吴基良. 阿魏酸钠的抗肝损伤作用及其机制研究. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(1): 74-76.
- [35] 杨错, 刘玉兰, 张红梅. 柴胡剂对急性化学性肝损伤的保护作用. 沈阳药科大学学报, 2006, 23(2): 105-108.
- [36] 肖小河, 李秀惠, 朱云, 等. 中草药相关肝损伤临床诊疗指南. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(5): 835-843.
- [37] 邓红星. 中草药相关肝损伤文献分析及药物性肝损伤回顾性病例系列研究. 合肥: 安徽医科大学, 2017.

(收稿日期: 2019-11-09)

(本文编辑: 孟莉 薛爱华)