

[6]

刘成海, 姚树坤. 肝硬化腹水的中西医结合诊疗共识意见 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(9): 1171-1174.

[7]

张声生, 王宪波, 江宇泳. 肝硬化腹水中医诊疗专家共识意见 (2017) [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(7): 3065-3068.

[8]

葛肖艳, 李 军, 曹春莉, 等. 超声弹性成像及超声造影技术评估慢性乙肝肝纤维化程度的临床研究[J]. 天津医药, 2020, 48(11): 1065-1069.

[9]

Kockerling D, Nathwani R, Forlano R, *et al.* Current and future pharmacological therapies for managing cirrhosis and its complications [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(8): 888-908.

[10]

Adebayo D, Neong S F, Wong F. Refractory ascites in liver cirrhosis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(1): 40-47.

[11]

Garbuzenko D V, Arefyev N O. Current approaches to the management of patients with cirrhotic ascites [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(28): 3738-3752.

[12]

Aithal G P, Palaniyappan N, China L, *et al.* Guidelines on the management of ascites in cirrhosis[J]. *Gut*, 2021, 70(1): 9-29.

[13]

Neong S F, Adebayo D, Wong F. An update on the pathogenesis and clinical management of cirrhosis with refractory ascites[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 13(4): 293-305.

[14]

Santo M C C D E, Gryscek R C B, Farias A Q, *et al.* Management and treatment of decompensated hepatic fibrosis and severe refractory *Schistosoma mansoni* ascites with transjugular intrahepatic portosystemic shunt [J]. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2022, 64: e26.

[15]

夏振威, 张 晶, 郭 涛, 等. 当归芍药散加味方联合奥曲肽治疗肝硬化腹水临床疗效观察[J]. 湖北中医杂志, 2021, 43(3): 21-24.

[16]

韩利刚. 肝脾血瘀型恶性腹水应用当归芍药散加味治疗效果研究[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(22): 150-151.

[17]

王 露, 陈英杰, 彭立生. 麝黄膏敷脐联合中药口服辅助治疗肝硬化腹水的临床效果[J]. 世界中医药, 2018, 13(2): 352-355.

[18]

杨小军, 李 进, 张国梁. 中药敷脐联合利尿剂治疗气滞湿阻型肝硬化腹水疗效评价[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(6): 1408-1410.

肝爽颗粒对抗初治肺结核引起药物性肝损伤的影响

刘 立¹, 赵雁红^{1#}, 薛淋淋², 常丽仙¹, 李秉翰², 刘春云¹, 沈凌筠^{1*}, 高建鹏^{1*}
(1. 昆明市第三人民医院, 云南省传染病临床医学中心, 云南 昆明 650041; 2. 大理大学公共卫生学院, 云南 大理 650000)

摘要: **目的** 考察肝爽颗粒对抗初治肺结核引起药物性肝损伤的影响。**方法** 回顾性收集 180 例患者, 对照组 (83 例) 给予 2HRZE/4HR, 观察组 (97 例) 在对照组基础上加用肝爽颗粒。采用 Kaplan-Meier 法比较 2 组药物性肝损伤累积发生率, COX 比例风险分析考察其发生风险及影响因素, 并检测不良反应发生率。**结果** 观察组药物性肝损伤累积发生率低于对照组 ($P=0.001$), 相对危险度为 3.873 (95% CI: 1.732, 8.661)。调整年龄、性别、白蛋白、肝肾功能等项目后, HBsAg 阳性、肺外结核、肝爽颗粒治疗是独立影响因素 ($P<0.05$)。2 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 肝爽颗粒可安全有效地降低初治肺结核患者药物性肝损伤发生率, 保障疗程完成, 提高治愈率。

关键词: 肝爽颗粒; 2HRZE/4HR; 药物性肝损伤; 初治肺结核; 回顾性分析; Kaplan-Meier 法; COX 比例风险分析

中图分类号: R287 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2023)09-3158-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.09.060

结核病是结核分枝杆菌引起的严重威胁人类健康的慢性传染性疾病, 我国患者数高居全球第 2 位^[1]。早期、规律、全程、适量、联合的抗肺结核治疗是控制结核病的基

本原则, 但在治疗过程中药物不良反应一直是困扰临床医师的问题之一, 其中药物性肝损伤出现最多、危害性最大, 各国发生率在 2% ~ 33% 之间^[2-5], 一旦发生, 则面临的最

收稿日期: 2022-10-10

作者简介: 刘 立 (1972—), 男, 硕士, 主任医师, 研究方向为肝病基础、临床工作。Tel: 15925107522, E-mail: liuli197210@163.com

#共同第一作者: 赵雁红 (1975—), 女, 副主任护师, 研究方向为肺结核护理。Tel: 18388182306, E-mail: 450224525@qq.com

*通信作者: 沈凌筠 (1982—), 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向为肺结核基础、临床工作。Tel: 13888120203, E-mail: m18608770202@163.com

高建鹏 (1972—), 男, 博士, 主任医师, 研究方向为肝病基础、临床工作。Tel: 13608855109, E-mail: gaojianpengkm@163.com

大风险是中止治疗，不能按计划完成正规疗程，最直接后果是治疗失败，进而可能诱发耐药结核菌产生，给下次治疗造成更大困难，部分患者甚至会出现肝衰竭。有研究认为，保肝治疗可减少抗肺结核过程中肝损伤发生，并且不增加其他不良反应^[6-7]，但也有报道指出它并不能减少病情发生，还会增加患者经济负担^[8-9]。本研究考察肝爽颗粒对抗初治肺结核引起药物性肝损伤患者的影响，以期为相关临床治疗提供一定依据，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选择 2020 年 1 月至 2021 年 12 月就診于昆明市第三人民医院的 185 例初治肺结核患者，以是否联合肝爽颗粒分为对照组（85 例）和观察组（100 例）。其中，对照组脱落 2 例，最终入组 83 例；观察组脱落 3 例，最终入组 97 例，2 组一般资料见表 1，可知除 BUN 水平外差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），具有可比性。由于本研究为回顾性分析（匿名），故签署知情同意书被豁免，并经昆明市第三人民医院伦理委员会批准（批号昆三伦 2022061614）。

表 1 2 组一般资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	观察组	对照组
[性别(男/女)]/例	64/33	54/29
饮酒/例	23	12
抽烟/例	23	18
糖尿病/例	9	7
高血压/例	11	3
脂肪肝/例	1	0
心脑血管疾病/例	2	1
HBsAg 阳性/例	14	20
肺外结核/例	36	26
病灶肺野数≥3/例	21	14
年龄/岁	46.96±14.96	46.65±14.32
BMI/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	20.86±3.10	20.83±3.08
WBC($\times 10^9$)/($1\cdot\text{L}^{-1}$)	5.91±2.41	6.19±2.32
HB/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	131±22	136±22
PLT($\times 10^9$)/($1\cdot\text{L}^{-1}$)	220(163,284)	211(144,264)
TB/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	10.7(7.1,15.9)	10.8(7.5,18.8)
ALT/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	18(13,35)	21(13,34)
AST/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	23(17,39)	25(18,29)
ALB/($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	34.9±5.4	36.2±6.4
GGT/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	34.8(20.7,71.1)	31.5(17.9,60.9)
ALP/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)	71(59,89)	68(55,88)
GLU/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	5.00(4.38,5.52)	5.40(4.62,5.47)
BUN/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	4.10(3.20,5.00)	4.60(3.80,5.89)
CR/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	64(55,74)	66(56,77)
ESR/($\text{mm}\cdot\text{h}^{-1}$)	15(5,29)	11(3,24)
CD4/($\text{个}\cdot\mu\text{L}^{-1}$)	605(337,758)	513(359,759)
CD8/($\text{个}\cdot\mu\text{L}^{-1}$)	422(240,525)	428(318,531)

注：PLT、TB、ALT、AST、ALB、GGT、ALP、GLU、BUN、CR、ESR、CD4、CD8 数据中括号外的为平均值，括号内的分别为最小值、最大值。

1.2 诊断标准 符合《抗结核药物性肝损伤诊治指南（2019 年版）》^[10]中的肝功能损伤生化指标，并且排除由其他原因引起的肝功能损伤。结合 Roussel Uclaf 因果关系

评估法（RUCAM）量表判定因果关系，评分 ≥ 3 分即可确诊。

1.3 纳入标准 ①符合《肺结核诊断 WS288-2017》^[11]《肺外结核诊断和治疗》诊断标准；②接受全程抗肺结核治疗，随访资料完整；③年龄 18~70 岁；④治疗前肝功能正常；⑤以前无抗肺结核治疗史；⑥无抗肺结核治疗禁忌症。

1.4 排除标准 ①各种原发性肝脏疾病或继发性疾病导致的肝功能异常，包括甲、乙、丙、丁、戊型嗜肝病毒感染及其他原因（酒精、药物、肿瘤、脂肪、自身免疫性肝病等）；②因各种原因同时接受其他对肝脏有毒性的药物治疗；③存在严重心、肺、脑、肾及其他全身性疾病或肿瘤；④准备受孕、孕妇或哺乳期妇女；⑤合并 HIV 感染；⑥依从性较差。

1.5 治疗手段 对照组采用 2HRZE/4HR [体质量 $<50\text{ kg}$ 者，每天给予异烟肼 0.3 g（西南药业股份有限公司，国药准字 H50020124，每粒 0.1 g）、利福平 0.45 g（沈阳红旗制药有限公司，国药准字 H21021905，每粒 0.15 g）、吡嗪酰胺 1.5 g（成都锦华药业有限责任公司，国药准字 H51020875，每粒 0.5 g）、乙胺丁醇 0.75 g（杭州民生药业股份有限公司，国药准字 H33021602，每粒 0.25 g）；体质量 $\geq 50\text{ kg}$ 者，每天分别给予四者 0.3、0.6、1.5、1 g]，观察组在对照组基础上加用肝爽颗粒（保定天浩制药有限公司，国药准字 Z20027671，每粒 3 g），每天 3 次，每次 3 g。2 组疗程均为 6 个月。

1.6 指标检测 本研究中主要观察指标为药物性肝损伤发生率、影响因素。于抗肺结核前及用药后 4、8、12、16、20、24 周检查肝功能指标，若出现恶心等消化道症状、黄疸等体征则随时进行检测；若发生药物性肝损伤，则根据其程度停用部分或全部药物，待症状消失、肝功能基本好转后再开始加用或换用抗肺结核药物。同时，记录治疗期间 2 组不良反应发生情况，计算其发生率。

1.7 统计学分析 通过 SPSS25.0 软件进行处理，计数资料以百分率表示，2 组间比较采用卡方检验；符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x}\pm s$) 表示，2 组间比较采用 t 检验，而不符合正态分布者以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，2 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。单因素分析采用 COX 逐步向后回归法，有意义的变量纳入进行多因素分析。采用 Kaplan-Meier 法绘制药物性肝损伤累积曲线，Log-rank 法进行比较。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 药物性肝损伤发生率 180 例患者中有 31 例发生药物性肝损伤，其中对照组 23 例，发生率为 27.71%；观察组 8 例，发生率为 8.25%，2 组累积发生率比较，差异有统计学意义 ($\chi^2=11.885, P=0.001$)，见图 1，与 Kaplan-Meier 法所得结果一致（Log-rank 检验 $\chi^2=12.667, P<0.001$ ），相对危险度为 3.873（95%CI：1.732，8.661）。

2.2 药物性肝损伤发生时间 图 2 显示，对照组药物性肝损伤大多发生在 8 周内，而观察组大多发生在 8 周后。

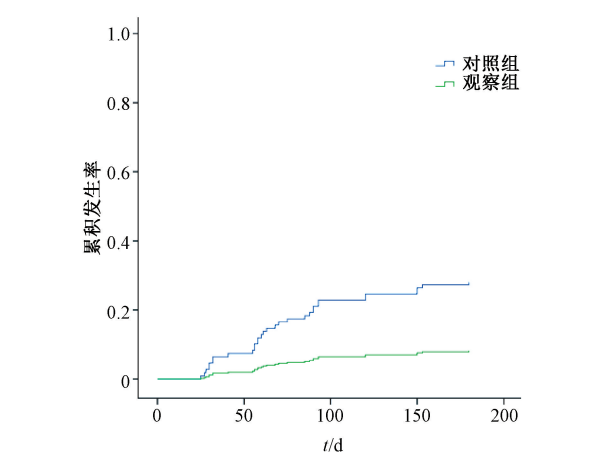


图 1 2 组药物性肝损伤累积发生率

变量,以患者性别、年龄、BMI、合并症、肝肾功能、病灶数量为自变量,进行单因素 COX 比例风险分析,结果见表 2。由此可知,性别、HBsAg 阳性、肺外结核、病灶肺野数、CD4、肝爽颗粒治疗是主要影响因素 ($P<0.05$)。

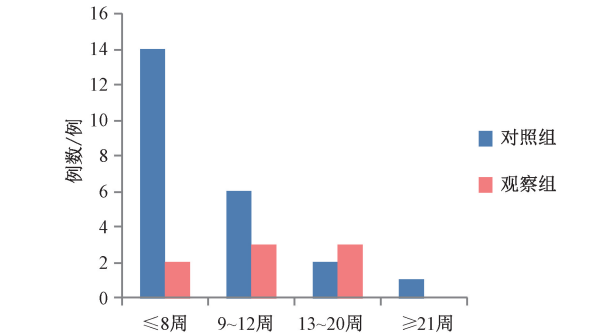


图 2 2 组药物性肝损伤发生时间

2.3 COX 比例风险分析 以是否发生药物性肝损伤为因

表 2 单因素 COX 比例风险分析

项目	偏回归系数	标准误差	Wald 统计量	HR	HR 的 95% 可信区间		P 值
					下限	上限	
[性别(男/女)]/例	0.744	0.359	4.286	2.105	1.040	4.258	0.038
饮酒/例	0.893	0.608	2.162	2.443	0.743	8.036	0.142
抽烟/例	1.071	0.608	3.108	2.919	0.887	9.601	0.078
糖尿病/例	0.394	0.731	0.290	1.482	0.354	6.213	0.590
高血压/例	0.992	1.017	0.953	2.697	0.368	19.777	0.329
HBsAg 阳性/例	-3.920	0.541	52.487	0.020	0.007	0.057	<0.001
肺外结核/例	-3.572	0.732	23.826	0.028	0.007	0.118	<0.001
病灶肺野数≥3/例	-2.716	0.398	46.468	0.066	0.030	0.144	<0.001
年龄/岁	-0.023	0.013	3.354	0.977	0.953	1.002	0.067
BMI/(kg·m ⁻²)	-0.017	0.060	0.077	0.984	0.874	1.106	0.782
WBC(×10 ⁹)/(1·L ⁻¹)	0.044	0.068	0.419	1.045	0.915	1.193	0.518
HB/(g·L ⁻¹)	0.005	0.008	0.318	1.005	0.989	1.021	0.573
PLT(×10 ⁹)/(1·L ⁻¹)	0.003	0.002	2.700	1.003	0.999	1.006	0.100
TB/(μmol·L ⁻¹)	-0.021	0.025	0.745	0.979	0.933	1.027	0.388
ALT/(U·L ⁻¹)	0	0.004	0.001	1.000	0.993	1.007	0.982
AST/(U·L ⁻¹)	-0.006	0.010	0.334	0.994	0.975	1.014	0.563
ALB/(g·L ⁻¹)	0.041	0.026	2.352	1.041	0.989	1.097	0.125
GGT/(U·L ⁻¹)	0	0.003	0.012	1.000	0.995	1.006	0.912
ALP/(U·L ⁻¹)	0.001	0.002	0.215	1.001	0.997	1.005	0.643
GLU/(mmol·L ⁻¹)	-0.095	0.131	0.531	0.909	0.703	1.175	0.466
BUN/(mmol·L ⁻¹)	-0.250	0.136	3.365	0.779	0.596	1.017	0.067
CR/(μmol·L ⁻¹)	-0.002	0.006	0.058	0.998	0.986	1.011	0.810
ESR/(mm·h ⁻¹)	0.003	0.007	0.129	1.003	0.988	1.017	0.720
CD4/(个·μL ⁻¹)	-0.004	0.001	22.207	0.996	0.994	0.998	<0.001
CD8/(个·μL ⁻¹)	0.001	0.001	3.211	1.001	1.000	1.002	0.073
肝爽颗粒治疗/例	1.354	0.411	10.869	3.873	1.732	8.661	0.001

再进一步对上述主要影响因素进行多因素 COX 比例风险因素分析,结果见表 3。由此可知,HBsAg 阳性、肺外结核、肝爽颗粒治疗是独立影响因素 ($P<0.05$),其中肝爽颗粒治疗是独立保护因素。

表 3 多因素 COX 比例风险分析

项目	偏回归系数	标准误差	Wald 统计量	HR	HR 的 95% 可信区间		P 值
					下限	上限	
HBsAg 阳性/例	-2.804	0.603	21.613	0.061	0.019	0.197	<0.001
肺外结核/例	-2.425	0.803	9.118	0.089	0.018	0.427	0.003
肝爽颗粒治疗/例	1.286	0.422	9.275	3.618	1.581	8.277	0.002

2.4 不良反应发生率 对照组白细胞减少、高尿酸血症、胃肠道反应分别发生 5 例（占比 6.0%）、3 例（占比 3.6%）、3 例（占比 3.6%），而观察组三者分别发生 6 例（占比 6.2%）、4 例（占比 4.1%）、3 例（占比 3.1%），2 组不良反应发生率（13.25%、13.40%）比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

3 讨论

肺结核 DOTS 强化期易发生药物性肝损伤，严重影响抗肺结核顺利进行，增加结核耐药风险。本研究发现，对照组药物性肝损伤发生率为 27.71%，大多发生在抗肺结核 8 周内，支持强化期是药物性肝损伤高危时期；观察组药物性肝损伤发生率仅为 8.25%，同时发生时间大多在抗肺结核 8 周后，表明肝爽颗粒可减轻病情，延迟发病时间。

肝爽颗粒中柴胡、党参为君药，白术、当归等为臣药，方中柴胡皂苷通过对核因子 E2 相关因子 2 及 HO-1 信号分子影响，发挥抗氧化保肝作用^[12]；柴胡、党参活性成分通过上调肝组织 Cirbp 和 Ugt1a1 蛋白水平、下调肝组织 Esr1 蛋白水平来显著减轻铅中毒小鼠肝损伤^[13]，并且前者也能通过抗氧化应激来减轻大鼠慢性氟中毒所致肝脏病理损伤^[14]；白术多糖通过增强抗氧化作用、抑制 NOS 活性和 NO 水平、减少自由基产生来发挥保护肝脏作用^[15]，还参与调控 MAPK/NF- κ B（p65）信号通路，抑制 MAPK 磷酸化水平及 NF- κ B（p65）表达，降低 NF- κ B（p65）下游靶点 IL-1 β 、IL-6 转录活性，改善乙酰氨基酚诱导急性肝损伤^[16]；全方也能通过增强细胞自噬对 CCL₄ 诱导小鼠肝损伤来发挥肝保护作用^[17]。本研究发现，肝爽颗粒对抗肺结核药诱导药物性肝损伤也能发挥较好保护作用，但机制尚不明确，可能是抗氧化应激、清除自由基、增强细胞自噬等多途径、多靶点作用，需要作进一步基础研究证实。另外，HBsAg 阳性是抗肺结核过程中药物性肝损伤的独立危险因素，与文献 [18-20] 报道一致，肺外结核者可能感染结核病程更长或自身免疫存在受损，导致治疗过程中更易出现药物性肝损伤。

综上所述，肝爽颗粒可降低初治肺结核患者药物性肝损伤发生率，保障疗程完成，提高治愈率。

参考文献：

[1] World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2018[R]. 2018.

[2] Gaude G S, Chaudhury A, Hattiholi J. Drug-induced hepatitis and the risk factors for liver injury in pulmonary tuberculosis patients[J]. *J Family Med Prim Care*, 2015, 4(2): 238-243.

[3] 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[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83892.

[4] Kayaalp C, Ersan V, Yilmaz S. Acute liver failure in Turkey: a

systematic review [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2014, 25(1): 35-40.

[5] Zhao H, Wang Y B, Zhang T, et al. Drug-induced liver injury from anti-tuberculosis treatment: a retrospective cohort study [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e920350.

[6] 姜晓颖, 杨恒, 李明武, 等. 甘草酸二铵肠溶胶囊预防初治的肺结核患者药物性肝损害有效性研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2022, 25(1): 62-65.

[7] 李嘉勋. 多烯磷脂酰胆碱联合异甘草酸镁治疗药物性肝损害疗效观察[J]. 药品评价, 2020, 17(3): 54-55.

[8] 王超, 郭立杰, 张海丛, 等. 初治结核病患者预防使用保肝药物对药物性肝损伤的价值研究[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(9): 21-26.

[9] 杨雪迎, 李艳, 李哲明, 等. 护肝药物预防抗结核药物所致肝损伤的作用[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(13): 2194-2196.

[10] 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.

[11] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会, 肺结核诊断 (WS+288-2017) [S]. 2017.

[12] 黄小凤. 柴胡药效成分的提取及基于抗氧化保肝作用研究 [D]. 十堰: 湖北医药学院, 2021.

[13] 贾峥. 小柴胡汤对铅致小鼠肝脏损伤的保护作用及机制研究 [D]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2021.

[14] 陈伟杰, 吴浪浪, 彭玖燕, 等. 小柴胡汤对大鼠慢性氟中毒致肝损伤的保护作用 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(3): 277-280; 285.

[15] Han B, Gao Y, Wang Y L, et al. Protective effect of a polysaccharide from *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae* on acute liver injury in mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 87: 85-91.

[16] 马志梅, 赖尚磊, 朱锦彦, 等. 白术内酯 I 抑制 MAPK/NF- κ B 信号通路改善对乙酰氨基酚诱导的小鼠急性肝损伤 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(4): 1017-1023.

[17] 孙海青, 王小琪, 时红波, 等. 肝爽颗粒对 CCL₄ 诱导的慢性肝损伤小鼠模型和肝损伤细胞模型的保护作用 [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(7): 1114-1119.

[18] 王建辉, 郭红丹, 孔晶晶, 等. 抗结核药物致药物性肝损伤患者临床特点及其危险因素分析 [J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(1): 58-61.

[19] Zheng J, Guo M H, Peng H W, et al. The role of hepatitis B infection in anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis of cohort studies [J]. *Epidemiol Infect*, 2020, 148: e290.

[20] Mo X C, Xu X W, Ren Z N, et al. Patients with tuberculous meningitis and hepatitis B co-infection have increased risk for antituberculosis drug-induced liver injury and poor outcomes [J]. *Infect Dis (Lond)*, 2020, 52(11): 793-800.