抗结核药物性肝损伤发生率及其危险因素的Meta分析Δ

谢琴琴[1,2*]，季欢欢[2]，龚美玲[1,2]，贾运涛[2#]（1.重庆医科大学药学院，重庆 400016；2.重庆医科大学附属儿童医院药学部/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地/儿童感染与免疫罕见病重庆市重点实验室，重庆 400014）

中图分类号 R978.3；R969.3 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2024）24-3052-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.24.15

摘 要 目的 系统评价抗结核药物性肝损伤（ATB-DILI）发生率及其危险因素。**方法** 检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、Web of Science、中国知网、维普网、万方数据、中国生物医学文献数据库，收集抗结核药物治疗结核后发生ATB-DILI及其危险因素分析的病例对照研究和队列研究，检索时限为建库至2024年5月31日。筛选文献、提取数据，评价文献质量后，采用Stata 17.0软件和RevMan 5.3软件进行Meta分析。**结果** 共纳入26篇文献，涉及38 971例患者，其中ATB-DILI患者为4 106例。Meta分析结果显示，ATB-DILI发生率为12.94%[95%CI（10.82%，15.06%），$P<0.001$]；亚组分析显示，在队列研究、中国研究、儿童患者中ATB-DILI发生率更高（$P<0.001$）。年龄≥60岁、体重指数异常、嗜酒、吸烟、肝病史、乙肝表面抗原阳性、肺外结核、营养不良、低蛋白血症、心血管疾病、糖尿病、系统性红斑狼疮、未预防性使用保肝药、丙氨酸转氨酶基线水平高对发生ATB-DILI均有显著影响（$P<0.05$）。敏感性分析和发表偏倚分析结果显示，本研究所得结果稳健可靠。**结论** 结核患者使用抗结核药物治疗后的ATB-DILI发生率为12.94%；年龄≥60岁、体重指数异常、嗜酒、吸烟、肝病史、乙肝表面抗原阳性、肺外结核、营养不良、低蛋白血症、心血管疾病、糖尿病、系统性红斑狼疮、未预防性使用保肝药、丙氨酸转氨酶基线水平高均是发生ATB-DILI的危险因素。

关键词 抗结核药；药物性肝损伤；发生率；危险因素；Meta分析

Meta-analysis of the incidence and risk factors of anti-tuberculosis drug-induced liver injury

XIE Qinqin[1,2], JI Huanhuan[2], GONG Meiling[1,2], JIA Yuntao[2]（1. School of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2. Dept. of Pharmacy, Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders/Chongqing Key Laboratory of Child Rare Diseases in Infection and Immunity, Chongqing 400014, China）

ABSTRACT OBJECTIVE To systematically evaluate the incidence of anti-tuberculosis drug-induced liver injury (ATB-DILI) and its risk factors. **METHODS** PubMed, Embase, the Cochrane Library, Web of Science, China Knowledge Network, VIP, Wanfang data and China Biomedical Literature Database were searched to collect cohort studies and case-control studies on the incidence and risk factors of ATB-DILI from the establishment of the database to 31 May 2024. After screening literature, extracting data and evaluating the quality of literature, meta-analysis was performed using Stata 17.0 and RevMan 5.3 software. **RESULTS** A total of 26 literature involving 38 971 patients were included, of which 4 106 patients suffered from ATB-DILI. Meta-analysis showed that the incidence of ATB-DILI was 12.94% [95%CI (10.82%, 15.06%), $P<0.001$]; subgroup analysis showed that the incidence of ATB-DILI in cohort studies, Chinese studies and pediatric patients was higher ($P<0.001$). Age≥60 years, abnormal body mass index, alcoholism, smoking, history of liver disease, hepatitis B surface antigen positivity, extrapulmonary tuberculosis, malnutrition, hypoproteinemia, cardiovascular disease, diabetes mellitus, systemic lupus erythematosus, no prophylactic use of hepatoprotective drugs, and high baseline alanine transaminase levels were risk factors for developing ATB-DILI ($P<0.05$). Sensitivity analysis and publication bias analysis showed that the results obtained in this study were relatively robust. **CONCLUSIONS** The incidence of ATB-DILI in tuberculosis patients is 12.94%. Age≥60 years, abnormal body mass index, alcoholism, smoking, history of liver disease, hepatitis B surface antigen positivity, extrapulmonary tuberculosis, malnutrition, hypoproteinaemia, cardiovascular disease, diabetes mellitus, systemic lupus erythematosus, non-prophylactic use of hepatoprotective medications, and high baseline levels of alanine transaminase are the risk factors for developing ATB-DILI.

KEYWORDS antitubercular agents; drug-induced liver injury; incidence; risk factors; meta-analysis

Δ**基金项目** 重庆市科卫联合医学科研项目（No.2022ZDXM020）；重庆医科大学未来医学青年创新团队发展支持计划项目（No.W0081）；重庆医科大学研究生智慧医学专项研发计划（No.YJSZHYX202209）

＊**第一作者** 硕士研究生。研究方向：临床药学、药物警戒。E-mail：2022120924@stu.cqmu.edu.cn

＃**通信作者** 主任药师，硕士。研究方向：临床药学、药物警戒。E-mail：jiayuntaomail@hospital.cqmu.edu.cn

据WHO报道，2022年我国新发结核病患者74.8万例，占全球新发结核病总数的7.1%，位列全球30个结核病高负担国家中的第三[1]。抗结核药物多药联合、长疗程用药是结核病最主要的治疗手段。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常见且严重的不良反应，也是我国药物性肝损伤的最常见原因（22.0%～31.3%）[2]。ATB-DILI是抗结核药物或其代谢产物引起的肝细胞毒性损伤，或肝脏对抗结核药物及其代谢产物的变态反应所致的病理过程[3]，主要临床表现为转氨酶升高，严重者可引起肝衰竭，甚至死亡。临床常因ATB-DILI而致抗结核治疗中断，从而引起结核耐药和治疗失败，最终影响疗效[4]。近年来，ATB-DILI发生率及其危险因素成为研究热点，但研究结果并不一致[2-3,5]。这种差异不仅影响了ATB-DILI发生率的准确评估，也不利于公共卫生专家对药物安全性的评估，以及临床医师对结核患者风险管理策略的有效制定与实施。因此，本研究采用Meta分析的方法分析了抗结核药物治疗结核后的ATB-DILI发生率及其危险因素，以期为临床早期识别和防治ATB-DILI提供循证医学证据。本研究已在PROSPERO登记注册，注册号为CRD42024562133。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

本研究纳入的文献类型为病例对照研究和队列研究，语种限定为中文或英文。

1.1.2 研究对象

本研究纳入的患者为：（1）使用异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇等一线抗结核药物治疗的结核患者；（2）有明确的ATB-DILI诊断标准[2-3,5]。

1.1.3 结局指标

本研究的结局指标为：ATB-DILI发生率及其危险因素。其中，危险因素包括年龄≥60岁、女性、体重指数（body mass index，BMI）异常、嗜酒、吸烟、肝病史、乙肝表面抗原阳性、肺外结核、营养不良、低蛋白血症、心血管疾病、糖尿病、人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）感染、系统性红斑狼疮、合用其他增加肝毒性的药物、未预防性使用保肝药、丙氨酸转氨酶（alanine transaminase，ALT）基线水平高（为减少单次报道可能带来的偶然性，本研究仅分析被2篇及以上文献报道的危险因素，结果共有17个危险因素）。

1.1.4 排除标准

本研究的排除标准包括：（1）重复发表的文献；（2）通过各种途径未能获得原文的文献；（3）学位论文、综述、会议、通知、评论等；（4）纽卡斯尔渥太华量表（Newcastle-Ottawa Scale，NOS）评分≤4分的文献[6]。

1.2 文献检索策略

检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、Web of Science、中国知网、维普网、万方数据、中国生物医学文献数据库。中文检索词为“抗结核药”“异烟肼”“利福平”“乙胺丁醇”“吡嗪酰胺”“链霉素”“药物性肝损伤”“危险因素”“影响因素”“相关因素”；英文检索词为“anti-tuberculosis drugs”“isoniazid”“rifampicin”“ethambutol”“pyrazinamide”“streptomycin”“liver damage”“risk factors”。检索时限为建库至2024年5月31日。采用主题词与自由词相结合的方式进行检索，辅以手工检索进行文献追溯。

1.3 文献筛选与资料提取

由2位研究者独立采用Note Express软件汇总各数据库文献题录，根据纳入与排除标准筛选文献，如遇分歧，由双方协商或由第3位研究者解决。提取资料包括：第一作者、发表时间、研究类型、研究国家、患者例数、结局指标等。

1.4 文献质量评价

采用NOS量表评价病例对照研究和队列研究的质量，具体包括：研究人群的选择（0～4分）、组间可比性（0～2分）、结果测量/暴露因素测量（0～3分）。总分为9分，1～4分为低质量文献，5～6分为中质量文献，7～9分为高质量文献[6]。

1.5 统计学方法

采用Stata 17.0软件（针对ATB-DILI发生率）、RevMan 5.3软件（针对危险因素）进行Meta分析。合并效应量指标采用比值比（odds ratio，OR）及其95%置信区间（confidence interval，CI）表示。采用I^2检验判断纳入文献的异质性，当$P>0.1$和$I^2<50\%$，采用固定效应模型；当$P<0.1$或$I^2>50\%$，则采用随机效应模型。根据纳入研究的基本特征进行ATB-DILI发生率的亚组分析，分析异质性来源；采用逐一剔除法进行ATB-DILI发生率的敏感性分析；采用更换效应模型法进行危险因素的敏感性分析。对纳入文献数量≥10的危险因素，采用Egger's检验评估发表偏倚，若$P>0.05$，提示发表偏倚的可能性较小。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 文献筛选流程与纳入文献基本特征

初检共得到相关文献1 652篇，经阅读标题、摘要及全文后，最终纳入文献26篇[7-32]，包括18篇病例对照研究[7-15,17-18,20-22,24,26,28,31]，8篇队列研究[16,19,23,25,27,29-30,32]，共计38 971例患者，其中有4 106例患者发生了ATB-DILI。文献筛选流程见图1，纳入文献基本特征见表1。

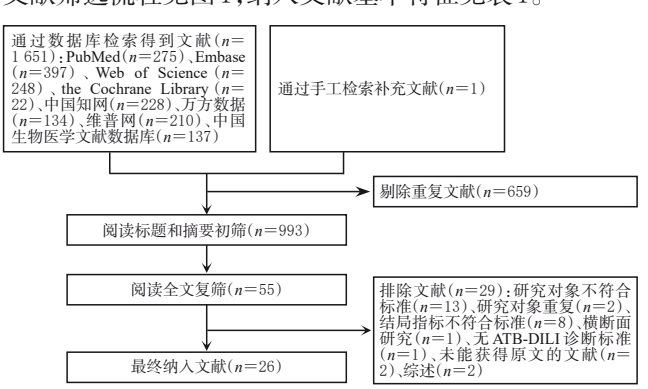


图1 文献筛选流程图

表1　纳入文献基本特征及质量评价结果

第一作者及发表年份	研究类型	国家	年龄/岁	总样本量/例	ATB-DILI发生例数	ATB-DILI发生率/%	危险因素	NOS评分
梁思敏2024[7]	病例对照研究	中国	≥18	300	41	13.7	⑥⑩⑰	8
徐璐2023[8]	病例对照研究	中国	≥18	3 012	294	9.76	①④⑥⑨⑯	8
陈芳2023[9]	病例对照研究	中国	<18	200	52	26	③	8
赵鹏2022[10]	病例对照研究	中国	0.3～90	5 681	214	3.77	⑥⑧⑨	9
杨天池2022[11]	病例对照研究	中国	未提及	9 397	1 425	15.16	⑥	9
刘芳2019[12]	病例对照研究	中国	26～78	513	82	15.98	④⑥⑨⑯	8
杜静2022[13]	病例对照研究	中国	≥18	177	36	20.3	⑥⑰	9
杨学敏2019[14]	病例对照研究	中国	7～89	1 554	160	10.3	②⑪	8
何涛2016[15]	病例对照研究	中国	10～85	410	66	16.1	②④⑥⑨	8
马晨晨2016[16]	队列研究	中国	≥14	1 135	35	3.08	⑥	9
周子贺2022[17]	病例对照研究	中国	≥18	3 120	400	12.82	①④⑥⑩⑭	8
毛佳斌2016[18]	病例对照研究	中国	≥18	620	117	18.87	①③④⑤⑦⑪⑫⑯	8
李文红2016[19]	队列研究	中国	19～88	592	84	14.19	①③④⑥⑯	7
朱薇珊2015[20]	病例对照研究	中国	≥18	721	99	13.73	①④⑥⑨	8
姚雷娜2022[21]	病例对照研究	中国	未提及	1 160	60	5.17	⑥⑫⑮⑯	8
迟旭2019[22]	病例对照研究	中国	未提及	528	81	15.34	③④⑤⑥⑦⑨⑩⑪⑯	8
许光辉2008[23]	队列研究	中国	≥18	516	163	31.59	②⑦⑧⑩	8
Ji 2023[24]	病例对照研究	中国	≥18	1 979	83	4.2	④	8
Jiang 2021[25]	队列研究	中国	≥18	3 155	170	5.39	⑦⑰	8
Abbara 2017[26]	病例对照研究	英国	18～65	1 529	105	6.87	④⑬	8
Sun 2016[27]	队列研究	中国	≥18	938	121	12.9	④⑦⑩⑭	9
Lee 2016[28]	病例对照研究	韩国	≥18	1 031	108	10.48	⑥⑰	9
Ali 2020[29]	队列研究	印度	≥18	138	14	10.14	③⑧⑰	8
Subbalaxmi 2020[30]	队列研究	印度	≥18	200	28	14	②④⑬	7
Cheng 2024[31]	病例对照研究	中国	≥20	324	57	17.59	④⑥	8
Gafar 2019[32]	队列研究	印度	1～15	41	11	26.83	⑩⑮	8

①：年龄≥60岁；②：女性；③：BMI异常；④：嗜酒；⑤：吸烟；⑥：肝病史；⑦：乙肝表面抗原阳性；⑧：肺外结核；⑨：营养不良；⑩：低蛋白血症；⑪：心血管疾病；⑫：糖尿病；⑬：HIV感染；⑭：系统性红斑狼疮；⑮：合用其他增加肝毒性的药物；⑯：未预防性使用保肝药；⑰：ALT基线水平高。

2.2　纳入文献的质量评价结果

26篇文献的NOS评分均≥7分[7－32]，均为高质量文献，详见表1。

2.3　Meta分析结果

2.3.1　ATB-DILI发生率

26项研究均报道了ATB-DILI发生率[7－32]，ATB-DILI发生率为3.08%～31.59%。各研究间存在统计学异质性（$P<0.001$，$I^2=98.2\%$），采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示，ATB-DILI发生率为12.94%[95%CI（10.82%，15.06%），$P<0.001$]，详见图2。

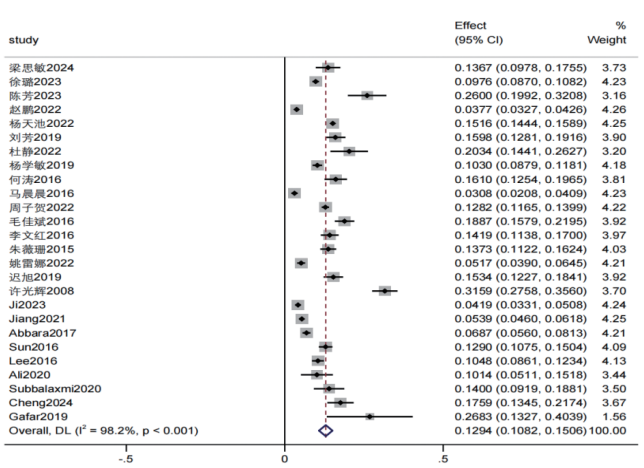


图2　ATB-DILI发生率的森林图

由于纳入文献的异质性较高，故分别按研究类型、研究国家、患者年龄（由于7项研究中的患者年龄为全年龄段[10,14－16]或未提及[11,21－22]，故年龄的亚组分析纳入19篇文献）进行亚组分析。结果显示，队列研究中的ATB-DILI发生率显著高于病例对照研究，中国研究中的ATB-DILI发生率显著高于国外研究，儿童中的ATB-DILI发生率显著高于成人（$P<0.001$），详见表2。

表2　ATB-DILI发生率的亚组分析结果

组别	亚组	纳入文献数	异质性		效应模型	发生率(95%CI)/%	P
			P	I^2/%			
研究类型	病例对照研究	18[7－15,17－18,20－22,24,26,28,31]	<0.001	98.4	随机效应模型	12.73(10.18,15.29)	<0.001
	队列研究	8[16,19,23,25,27,29－30,32]	<0.001	97.5	随机效应模型	13.70(9.14,18.26)	
研究国家	中国	21[7－25,27,31]	<0.001	98.5	随机效应模型	13.21(10.80,15.62)	<0.001
	国外	5[26,28－30,32]	<0.001	82.7	随机效应模型	10.85(7.49,14.21)	
患者年龄	儿童	2[9,32]	0.913	0	固定效应模型	26.14(21.59,31.69)	<0.001
	成人	17[7－8,12－13,17－20,23－31]	<0.01	96.8	随机效应模型	13.36(10.95,15.78)	

2.3.2　ATB-DILI危险因素

26项研究均报道了ATB-DILI的危险因素[7－32]。结果显示，年龄≥60岁、BMI异常、嗜酒、吸烟、肝病史、乙肝表面抗原阳性、肺外结核、营养不良、低蛋白血症、心血管疾病、糖尿病、系统性红斑狼疮、未预防性使用保肝药、ALT基线水平高均是患者发生ATB-DILI的危险因素（$P<0.05$），详见表3。

表3　ATB-DILI危险因素的Meta分析结果与敏感性分析结果

危险因素	纳入文献数	异质性检验		效应模型	Meta分析结果		敏感性分析	
		I^2/%	P		OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
社会人口学因素								
年龄≥60岁	5[8,17−20]	86	<0.001	随机效应模型	2.98(1.93,4.59)	<0.001	2.76(2.37,3.22)	<0.001
女性	4[14−15,23,30]	86	<0.001	随机效应模型	1.28(0.67,2.44)	0.46	1.09(0.87,1.36)	0.45
BMI异常	5[9,18−19,22,29]	40	0.16	固定效应模型	2.54(2.02,3.21)	<0.001	2.66(1.96,3.61)	<0.001
嗜酒	13[8,12,15,17−20,22,24,26−27,30−31]	81	<0.001	随机效应模型	2.95(2.17,4.01)	<0.001	2.53(2.24,2.86)	<0.001
吸烟	2[18,22]	49	0.16	固定效应模型	2.22(1.62,3.04)	<0.001	2.18(1.40,3.41)	<0.001
疾病相关因素								
肝病史	15[7−8,10−13,15−17,19−22,28,31]	90	<0.001	随机效应模型	3.84(2.73,5.42)	<0.001	2.46(2.24,2.70)	<0.001
乙肝表面抗原阳性	5[18,22−23,25,27]	61	0.004	随机效应模型	2.64(1.88,3.70)	<0.001	2.55(2.07,3.13)	<0.001
肺外结核	3[10,23,29]	0	0.61	固定效应模型	2.18(1.68,2.83)	<0.001	2.19(1.68,2.84)	<0.001
营养不良	6[8,10,12,15,20,22]	88	<0.001	随机效应模型	2.52(1.56,4.06)	<0.001	2.39(2.04,2.79)	<0.001
低蛋白血症	6[7,17,22−23,27,32]	49	0.08	随机效应模型	3.29(2.35,4.61)	<0.001	3.09(2.49,3.83)	<0.001
心血管疾病	3[14,18,22]	0	0.56	固定效应模型	1.56(1.20,2.04)	0.001	1.56(1.19,2.04)	0.001
糖尿病	2[18,21]	0	0.50	固定效应模型	3.07(2.21,4.26)	<0.001	3.05(2.20,4.24)	<0.001
HIV感染	2[26,30]	39	0.20	固定效应模型	1.69(0.80,3.57)	0.17	1.85(0.67,5.13)	0.24
系统性红斑狼疮	2[17,27]	0	0.72	固定效应模型	3.31(2.31,4.73)	<0.001	3.31(2.31,4.74)	<0.001
治疗因素								
合用其他增加肝毒性的药物	2[21,32]	68	0.08	随机效应模型	5.79(0.79,42.66)	0.08	4.35(2.15,8.83)	<0.001
未预防性使用保肝药	6[8,12,18−19,21−22]	80	<0.001	随机效应模型	2.77(1.75,4.39)	<0.001	2.46(2.02,2.99)	<0.001
实验室检查因素								
ALT基线水平高	5[7,13,25,28−29]	22	0.27	固定效应模型	4.52(3.02,6.03)	<0.001	4.72(2.86,6.58)	<0.001

2.4　敏感性分析结果

2.4.1　ATB-DILI发生率

ATB-DILI发生率的敏感性分析结果显示，逐一剔除文献后，ATB-DILI发生率与“2.3.1”项下结果比较无明显变化，表明结果较稳定，详见图3。

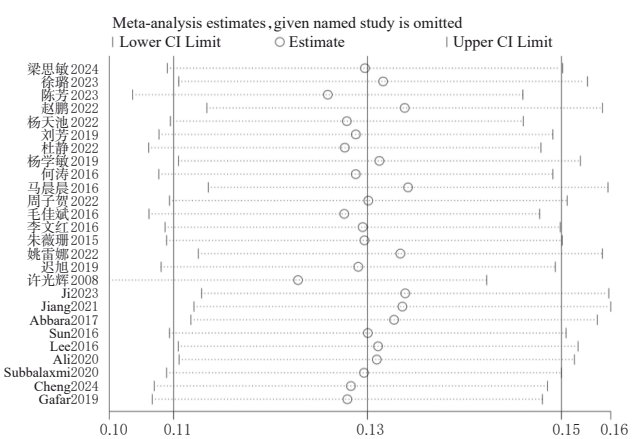


图3　ATB-DILI发生率的敏感性分析图

2.4.2　ATB-DILI危险因素

ATB-DILI危险因素的敏感性分析结果显示，改变效应模型后，所得结果与“2.3.2”项下结果比较基本未发生明显改变，表明结果较为稳健可靠，详见表3。

2.5　发表偏倚分析

本研究以纳入文献数量≥10的嗜酒和肝病史为指标进行Egger's检验。结果显示，以嗜酒为指标时，Egger's检验的P值为0.243（>0.05），提示本研究存在发表偏倚的可能性较小；以肝病史为指标时，Egger's检验的P值为0.002（<0.05），提示本研究存在发表偏倚的可能性较大。进一步采用剪补法以肝病史为指标进行发表偏倚分析，结果显示，剪补法前后所得的肝病史结果未发生显著改变，表明本研究存在发表偏倚的可能性较小。

3　讨论

3.1　ATB-DILI发生率

通过了解ATB-DILI发生率，可提高公众对抗结核药物导致的药源性疾病的认知，使患者更理性地看待药物治疗的风险与益处，增强其对医疗决策的参与度和信任度；同时，也有助于推动社会对结核防治工作的关注。本研究结果显示，ATB-DILI发生率为12.94%[95%CI（10.82%，15.06%），P<0.001]，且在队列研究中的ATB-DILI发生率高于病例对照研究，其原因可能为前瞻性研究更便于观察疾病的发生，而病例对照研究为回顾性研究，加之本研究中不同研究类型文献的纳入数量差异较大，也可能导致发生率存在差异。同时，中国研究的ATB-DILI发生率高于其他国家，这可能与纳入的人群种族，以及纳入其他国家研究的样本量较小有关。有研究表明，中国汉族人中*N*-乙酰基转移酶2慢乙酰化基因型者发生ATB-DILI的风险较高[2−3]。值得注意的是，儿童的ATB-DILI发生率明显高于成人。其原因可能为儿童的肝脏发育尚未成熟，对肝毒性药物的耐受性和代谢能力不足；儿童结核症状和体征不具有特异性，病原学诊断困难，易进展为重症结核，导致用药方案复杂、用药疗程延长，不良反应风险增加[32−33]。此外，目前儿童ATB-DILI的诊断标准多参照成人标准，但儿童的肝功能指标正常上限显著高于成人，其中碱性磷酸酶具有高度可变性，可能影响临床诊断。因此，需重点关注儿童结核群体，在儿童抗结核治疗中应充分考虑其生理病理特点，密切监测肝功能，以早期识别及干预，降低ATB-

DILI的发生风险，改善临床预后。

3.2 ATB-DILI危险因素

3.2.1 患者的社会人口学因素

本研究结果显示，年龄≥60岁、BMI异常、嗜酒、吸烟均是发生ATB-DILI的危险因素。(1)高龄：年龄≥60岁是ATB-DILI发生的危险因素，这可能与高龄患者的肝肾功能衰退，对药物的代谢与排泄能力降低有关[8]。此外，高龄患者合并用药较多，药物间相互作用可能会增加ATB-DILI的发生风险。(2)BMI异常：研究报道，BMI＜18.5 kg/m^{2}或≥28 kg/m^{2}是发生ATB-DILI的危险因素。低BMI患者可能由于营养不良而增加ATB-DILI的发生风险；高BMI患者可能合并脂肪肝，这不利于药物在肝脏代谢，从而增加ATB-DILI的发生风险[9,22,29]。(3)嗜酒和吸烟：嗜酒患者的肝硬化风险增加，而吸烟可引发慢性肝脏炎症，二者均可增加ATB-DILI的发生风险[18,22]。因此，临床上应重点关注高龄（年龄≥60岁）、BMI异常、有嗜酒及吸烟史的结核患者，加强ATB-DILI的风险筛查，早发现、早治疗，以免延误病情。

3.2.2 疾病相关因素

本研究结果显示，肝病史、乙肝表面抗原阳性、肺外结核、营养不良、低蛋白血症、心血管疾病、糖尿病、系统性红斑狼疮均是发生ATB-DILI的危险因素。(1)肝病史和乙肝表面抗原阳性：肝脏是药物解毒和代谢的重要场所，合并肝病或乙肝表面抗原阳性的结核患者自身肝脏已存在损伤，肝脏血流灌注不足且肝药酶活性下降，会降低药物的清除能力，导致药物在肝内蓄积，从而加重肝脏损伤[22]。在抗结核治疗过程中，合并肝病患者发生ATB-DILI的风险是未合并者的5倍[10]。(2)肺外结核：与肺结核不同，肺外结核起病隐匿且诊断困难，需更高剂量和更长疗程的抗结核方案，这使得药物在体内蓄积增加，加重肝脏负担，致使肝损伤的发生风险升高[34]。此外，肺外结核患者伴随的自身免疫缺陷，也可能是ATB-DILI发生风险增加的重要原因[10]。(3)低蛋白血症和营养不良：低蛋白血症是营养不良的重要表现，低蛋白血症或营养不良患者体内血清白蛋白含量降低，导致药物在肝脏的结合率及清除率下降，从而造成肝损伤[22]。文献报道，营养不良（白蛋白≤35 g/L）者发生ATB-DILI的风险约是白蛋白正常者的4倍[10]。(4)心血管疾病：研究发现，约80%的心衰患者存在不同程度的肝功能损伤，而肝功能不良也易诱发心功能不全。这可能与β肾上腺素受体在心脏和肝脏的过度激活，导致心衰及肝功能障碍有关[35]。(5)糖尿病：结核患者高血糖时会通过线粒体氧化应激等方式引起肝细胞炎症反应，造成肝细胞严重损伤。研究报道，高血糖是发生ATB-DILI的独立危险因素，且与ATB-DILI发生风险呈正相关[34]。(6)系统性红斑狼疮：系统性红斑狼疮患者存在免疫功能紊乱伴肝功能异常，长期服用的糖皮质激素、免疫抑制剂等药物，与抗结核药物合用可能会加重肝损伤[27]。因此，临床医师在管理合并基础疾病的结核患者时，需详细询问病史，密切监测肝功能；如发现肝功能异常，应及时调整治疗方案，以减少肝损伤的发生风险，确保患者用药的安全性与有效性。

3.2.3 治疗因素

本研究结果显示，未预防性使用保肝药是发生ATB-DILI的危险因素。研究显示，结核患者全程使用保肝药是其保护因素，可预防ATB-DILI的发生[10]。此外，《抗结核药物性肝损伤诊治指南》建议对存在高龄、肝病史、营养不良等高危因素的患者应进行预防性保肝治疗，同时需谨慎选用抗结核药物，尽量少用或慎用肝毒性较强的抗结核药物，如一线药物异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇，二线药物乙硫异烟胺、对氨基水杨酸[2-3]。但目前尚无充分证据表明，无高危因素的患者预防性使用保肝药能减少ATB-DILI的发生。

3.2.4 实验室检查因素

本研究结果显示，ALT基线水平高是发生ATB-DILI的危险因素。Kesenogile等[36]研究表明，ALT基线水平高的结核患者更易发生ATB-DILI。此外，多项国内外研究表明，ATB-DILI的发生风险与ALT基线水平显著相关，且发生风险随ALT基线水平的升高而增加[7,13,28]。由于不同研究间的样本差异、检测方法的不同以及个体差异等多种因素，因此目前尚无充分的证据明确界定ALT基线水平升高的具体数值。

综上所述，结核患者使用抗结核药物治疗后的ATB-DILI发生率为12.94%；年龄≥60岁、BMI异常、嗜酒、吸烟、肝病史、乙肝表面抗原阳性、肺外结核、营养不良、低蛋白血症、心血管疾病、糖尿病、系统性红斑狼疮、未预防性使用保肝药、ALT基线水平高均是发生ATB-DILI的危险因素。敏感性分析和发表偏倚分析结果显示，本研究所得结果稳健可靠。在临床实践中，建议医护人员全面评估结核患者发生ATB-DILI的危险因素，定期监测肝功能，及早识别疑似ATB-DILI，再结合患者具体情况，制订个性化抗结核治疗方案，针对高危患者给予预防性保肝治疗，以降低ATB-DILI的发生风险。本研究存在的局限性：(1)未检索到随机对照试验，可能对结果造成偏倚；(2)各研究的样本量存在差异，可能对结果造成偏倚；(3)部分危险因素因纳入的研究数量有限，无法进行异质性分析。因此，本研究所得结论尚需更多高质量、大样本、多中心的研究进一步证实。

参考文献

[1] World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2023[M]. Geneva：World Health Organization，2023：1-10.

[2] 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[J]. 中华肝脏病杂志，2023，31(4)：355-384.
Technology Committee on DILI Prevention and Management，Chinese Medical Biotechnology Association，Study Group of Drug-Induced Liver Disease，Chinese Medical Association for the Study of Liver Diseases. Chinese

guideline for diagnosis and management of drug-induced liver injury: 2023 version[J]. Chin J Hepatol, 2023, 31(4): 355-384.

[3] 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.
Chinese Society for Tuberculosis, Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of antituberculosis drug-induced liver injury: 2019 edition[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2019, 42(5): 343-356.

[4] ABBASPOUR F, HASANNEZHAD M, KHALILI H, et al. Managing hepatotoxicity caused by anti-tuberculosis drugs: a comparative study of approaches[J]. Arch Iran Med, 2024, 27(3): 122-126.

[5] 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[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(10): 732-736.
Chinese Society for Tuberculosis, Chinese Medical Association, Editorial Board of *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory*. Expert advice on diagnosis and treatment of drug-induced liver injury caused by antituberculosis drugs[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2013, 36(10): 732-736.

[6] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-605.

[7] 梁思敏, 马康, 贾斌. 新疆南疆地区维吾尔族抗结核药物性肝损伤预测模型的构建[J]. 安徽医学, 2024, 45(5): 625-629.
LIANG S M, MA K, JIA B. Construction of prediction model of anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Uygur in southern Xinjiang[J]. Anhui Med J, 2024, 45(5): 625-629.

[8] 徐璐, 魏渊, 卢福辉, 等. 预测抗结核药物性肝损伤的卷积神经网络与logistic回归模型的建立与比较[J]. 药物不良反应杂志, 2023, 25(12): 705-711.
XU L, WEI Y, LU F H, et al. Development and comparison of convolutional neural network and logistic regression models for predicting anti-tuberculosis drug-induced liver injury[J]. Adverse Drug React J, 2023, 25(12): 705-711.

[9] 陈芳, 张小佛, 周海依, 等. 儿童抗结核药物性肝损伤状况及相关影响因素分析[J]. 中国防痨杂志, 2023, 45(1): 45-51.
CHEN F, ZHANG X F, ZHOU H Y, et al. Analysis of status and influencing factors associated with anti-tuberculosis drug-related liver injury in children[J]. Chin J Antituberc, 2023, 45(1): 45-51.

[10] 赵鹏, 陈静, 杨光红, 等. 住院结核患者抗结核药物性肝损伤的Nomogram风险预测模型构建[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2022, 45(2): 171-176.
ZHAO P, CHEN J, YANG G H, et al. Nomogram model for predicting risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury among inpatients with tuberculosis[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2022, 45(2): 171-176.

[11] 杨天池, 李舒婷, 陈琴, 等. 宁波市肺结核患者药物性肝损伤的影响因素研究[J]. 预防医学, 2022, 34(2): 114-118.
YANG T C, LI S T, CHEN Q, et al. Influencing factors for drug-induced liver injury among patients with pulmonary tuberculosis in Ningbo City[J]. Prev Med, 2022, 34(2): 114-118.

[12] 刘芳, 臧珊珊, 刘永梅, 等. 抗结核治疗致肺结核患者药物性肝损伤的危险因素分析[J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(9): 56-59.
LIU F, ZANG S S, LIU Y M, et al. Risk factors of drug-induced hepatic injury in tuberculosis patients after anti-tuberculosis therapy[J]. Med Pharm J Chin People's Liberation Army, 2019, 31(9): 56-59.

[13] 杜静, 王亚东, 赵彩彦. 结核病初治患者药物性肝损伤危险因素的分析[J]. 中华传染病杂志, 2022, 40(10): 602-606.
DU J, WANG Y D, ZHAO C Y. Risk factors for anti-tuberculosis drug-induced liver injury in treatment-naive tuberculosis patients[J]. Chin J Infect Dis, 2022, 40(10): 602-606.

[14] 杨学敏, 沈宝荣, 刘鹏园, 等. 抗结核药致药物性肝损伤危险因素的Logistic回归分析[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(1): 67-71.
YANG X M, SHEN B R, LIU P Y, et al. Logistic regression analysis of risk factors of antituberculosis drug-induced liver injury[J]. Chin J Hosp Pharm, 2019, 39(1): 67-71.

[15] 何涛, 汪峰, 唐武. 抗结核药致药物性肝损伤危险因素的Logistic回归分析[J]. 中国药房, 2016, 27(12): 1626-1628.
HE T, WANG F, TANG W. Logistic regression analysis of risk factors of antituberculosis drug-induced liver injury[J]. China Pharm, 2016, 27(12): 1626-1628.

[16] 马晨晨, 翟啸虎, 秦丽岩, 等. 维吾尔族肺结核患者肝损害的发生率及相关因素的调查[J]. 中华疾病控制杂志, 2016, 20(1): 17-20.
MA C C, ZHAI X H, QIN L Y, et al. Study on the incidence and risk factors of liver injury in Uighur tuberculosis patients[J]. Chin J Dis Contr Prev, 2016, 20(1): 17-20.

[17] 周子贺. 400例初治结核患者抗结核药物致肝损伤分布特征及相关影响因素[J]. 中西医结合肝病杂志, 2022, 32(4): 327-330.
ZHOU Z H. Clinical Characteristics and related influencing factors of liver injury induced by antituberculosis drugs in 400 newly diagnosed tuberculosis patients[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2022, 32(4): 327-330.

[18] 毛佳斌, 孙培英, 徐金田. 初治肺结核患者药物性肝损伤的危险因素分析及对策[J]. 中华全科医学, 2016, 14

(11):1867-1869.
MAO J B, SUN P Y, XU J T. Risk factors and strategies of drug-induced liver injury in untreated pulmonary tuberculosis patients[J]. Chin J Gen Pract, 2016, 14(11): 1867-1869.
[19] 李文红,王芳,付莹,等. 肺结核药物性肝损害的相关因素分析[J]. 临床肺科杂志,2016,21(11):2097-2100.
LI W H, WANG F, FU Y, et al. Analysis on liver damage of pulmonary tuberculosis patients[J]. J Clin Pulm Med, 2016, 21(11): 2097-2100.
[20] 朱薇珊,张斌. 抗结核药物治疗所致肝损伤的危险因素及其治疗转归分析[J]. 中国防痨杂志,2015,37(2):167-172.
ZHU W S, ZHANG B. Preliminary clinical study on the related factors in drug-induced liver injury of anti-TB patients[J]. Chin J Antituberc, 2015, 37(2): 167-172.
[21] 姚雷娜,胡宾. 抗结核药物所致肝损伤的不良反应分析及风险因素研究[J]. 临床肺科杂志,2022,27(1):62-67.
YAO L N, HU B. Analysis of adverse reactions and risk factors of liver injury caused by anti-tuberculosis drugs[J]. J Clin Pulm Med, 2022, 27(1): 62-67.
[22] 迟旭,漆沄,陈娟,等. 初次抗结核治疗诱发药物性肝损伤临床特点及发病危险因素的Logistic回归分析[J]. 陕西医学杂志,2019,48(1):67-70.
CHI X, QI Y, CHEN J, et al. Logistic regression analysis of clinical characteristics and risk factors of drug-induced liver injury induced by primary anti-tuberculosis treatment [J]. Shaanxi Med J, 2019, 48(1): 67-70.
[23] 许光辉,陈维清,陈华,等. 抗结核药物诱导肝损伤的影响因素探讨[J]. 药物流行病学杂志,2008,17(6):377-380.
XU G H, CHEN W Q, CHEN H, et al. Influence factors of liver injury induced by anti-tuberculosis drugs[J]. Chin J Pharmacoepidemiol, 2008, 17(6): 377-380.
[24] JI S J, LU B, PAN X L. A nomogram model to predict the risk of drug-induced liver injury in patients receiving anti-tuberculosis treatment[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1153815.
[25] JIANG F R, YAN H D, LIANG L L, et al. Incidence and risk factors of anti-tuberculosis drug induced liver injury (DILI): large cohort study involving 4 652 Chinese adult tuberculosis patients[J]. Liver Int, 2021, 41(7): 1565-1575.
[26] ABBARA A, CHITTY S, ROE J K, et al. Drug-induced liver injury from antituberculous treatment: a retrospective study from a large TB centre in the UK[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 231.
[27] SUN Q, ZHANG Q, GU J, et al. Prevalence, risk factors, management, and treatment outcomes of first-line antituberculous drug-induced liver injury: a prospective cohort study[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2016, 25(8): 908-917.
[28] LEE C M, LEE S S, LEE J M, et al. Early monitoring for detection of antituberculous drug-induced hepatotoxicity [J]. Korean J Intern Med, 2016, 31(1): 65-72.
[29] ALI N, GUPTA N, SARAVU K. Malnutrition as an important risk factor for drug-induced liver injury in patients on anti-tubercular therapy: an experience from a tertiary care center in South India[J]. Drug Discov Ther, 2020, 14(3): 135-138.
[30] SUBBALAXMI M V S, SOANKER R, LAKSHMI A V. Evaluation of risk factors for development of anti-tubercular therapy induced hepatotoxicity: a prospective study[J]. Curr Drug Saf, 2020, 15(3): 198-204.
[31] CHENG F, QIU C C, JIANG X G, et al. Relevance of NAT2 genotype and clinical factors to risk for antituberculosis drug-induced liver injury[J]. Pharmacogenomics, 2024, 25(1): 21-28.
[32] GAFAR F, ARIFIN H, JURNALIS Y D, et al. Antituberculosis drug-induced liver injury in children: incidence and risk factors during the two-month intensive phase of therapy[J]. Pediatr Infect Dis J, 2019, 38(1): 50-53.
[33] 中华医学会结核病学分会儿童结核病专业委员会,中国研究型医院学会结核病学专业委员会,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心,等. 儿童结核性脑膜炎诊断专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志,2022,37(7):497-501.
Pediatric Tuberculosis Speciality Committees of Society of Tuberculosis, Chinese Medical Association, Tuberculosis Speciality Committees of Chinese Research Hospital Association, National Clinical Research Center for Respiratory Diseases, et al. Expert consensus on the diagnosis of tuberculous meningitis in children[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2022, 37(7): 497-501.
[34] 耿俊玲,张伊楠,潘洪秋. 结核病患者发生药物性肝损伤风险预测模型的构建与验证[J]. 中国防痨杂志,2024,46(6):699-706.
GENG J L, ZHANG Y N, PAN H Q. Establishment and validation of a risk prediction model for drug-induced liver injury in patients with tuberculosis[J]. Chin J Antituberc, 2024, 46(6): 699-706.
[35] 于海存,杜芸辉,李玉明,等. 巨噬细胞在β肾上腺素受体过度激活致肝脏纤维化过程中的研究进展[J]. 生理科学进展,2017,48(3):232-237.
YU H C, DU Y H, LI Y M, et al. Research progress of macrophages in the process of liver fibrosis caused by overactivation of β-adrenoceptor[J]. Prog Physiol Sci, 2017, 48(3): 232-237.
[36] KESENOGILE B, GODMAN B, RWEGERERA G M. Alanine transaminase and hemoglobin appear to predict the occurrence of antituberculosis medication hepatotoxicity; findings and implications in Botswana[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2021, 19(3): 379-391.

(收稿日期:2024-07-18 修回日期:2024-11-16)
(编辑:陈 宏)