

# 54例抗结核药致儿童药物性肝损伤的临床特点及护理对策

万彬, 曾义岚, 陈竹, 陈丽 (成都市公共卫生临床医疗中心, 成都 610066)

**摘要:** 目的 探讨抗结核药所致儿童药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 的临床特点, 并提出有效的护理对策。方法 回顾性分析2010年1月至2014年12月本院收治的54例抗结核药物所致DILI的结核患儿的临床特点, 总结护理措施。结果 抗结核药物所致DILI的发生率为11.56% (54/467), 以血行播散型肺结核的DILI发生率最高 (20%, 14/70)。54例患儿中, 肝细胞型DILI最多见 (48.15%, 26/54), 其次是胆汁淤积型 (33.33%, 18/54) 及混合型 (18.51%, 10/54); 肝细胞型DILI患儿的ALT水平最高 ( $F = 6.993, P = 0.003$ ), 而胆汁淤积型DILI患儿的AST和TBil水平最高 ( $F = 3.884, P = 0.031; F = 3.884, P = 0.001$ )。复治结核患儿与初治患儿相比, 更易发生DILI, 且服药至发病的时间更长 (124.29天 vs. 37.52天;  $t = -5.093, P = 0.000$ )。经治疗后, 48例患儿治愈或好转 (88.89%, 48/54), 6例患儿因病情恶化自动出院。基础护理和专科护理相结合的护理措施有助于早期发现DILI, 提高依从性。结论 临床医师应重视儿童抗结核治疗中不良反应的监测和综合护理, 积极防治DILI。

**关键词:** 肝损伤; 抗结核治疗; 儿童; 临床特点; 护理

## Clinical features and nursing measures of 54 children with drug-induced liver injury caused by anti-tuberculosis treatment

WAN Bin, ZENG Yi-lan, CHEN Zhu, CHEN Li (Public Health Clinical Center of Chengdu, Chengdu 610066, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical features and nursing measures of children with drug-induced liver injury (DILI) caused by anti-tuberculosis (anti-TB) treatment. **Methods** Clinical features and nursing measures of 54 children with DILI caused by anti-TB treatment from January 2010 to December 2014 in Public Health Clinical Center of Chengdu were analyzed retrospectively and the nursing measures were summarized. **Results** The incidence of DILI caused by anti-TB treatment was 11.56% (54/467), and in which the hematogenous TB was the most (20%, 14/70). In the 54 cases, the most common type was hepatocellular damage type (48.15%, 26/54), mixed type (33.33%, 18/54) and cholestasis type (18.51%, 10/54) were followed by. The levels of ALT in children with hepatocellular damage type of DILI were the highest and the levels of AST and TBil in children with cholestasis type of DILI were the highest ( $F = 3.884, P = 0.031; F = 3.884, P = 0.001$ ). Compared with primary TB group, the incidence of DILI in recurrent TB group was higher, and the onset time was longer (124.29 d vs. 37.52 d;  $t = -5.093, P = 0.000$ ). After treatment, 48 children were cured or improved (88.89%, 48/54), while 6 children discharged because of deterioration. Basic nursing combined with specialist nursing may help to detect DILI early and may improve the compliance. **Conclusion** Clinicians should pay attention to adverse drug reaction monitoring and comprehensive nursing in order to prevent and cure DILI actively.

**Key words:** Liver injury; Anti-tuberculosis treatment; Children; Clinical features; Nursing

药物性肝功能损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是一种常见的肝脏疾病。我国是结核病高发

国家之一, 2000年流行病学调查显示, 我国0~14岁儿童的结核感染率约为9%<sup>[1]</sup>。抗结核治疗的特点是多种药物长疗程联合使用, 而儿童结核病患者免疫系统尚不健全, 其肝脏对药物的代谢能力不足, 对潜在肝毒性的耐受性差, 易发生DILI<sup>[2]</sup>。本

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2016.02.008

基金项目: 国家“十二五”科技重大专项 (2012ZX09303-001); 四川省卫生和计划生育委员会科研课题 (150035)

通讯作者: 曾义岚 Email: 277796360@qq.com

研究对2010年1月至2014年12月本院收治的467例儿童结核病患者中发生DILI的54例进行分析,并提出针对性的护理对策,报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2010年1月至2014年12月成都市公共卫生临床医疗中心收治的467例儿童结核病患者,将出现DILI的54例患儿纳入研究,年龄1~14岁,平均 $(10.91 \pm 2.99)$ 岁,其中男性34例,女性20例,男:女为1.7:1。

1.2 诊断标准和分型标准 根据我国《药物性肝损伤诊治指南》<sup>[3]</sup>,分为3型:①肝细胞损伤型:血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)  $\geq 3 \times$  正常值上限(upper limits of normal, ULN),且 $R \geq 5$ ;②胆汁淤积型:碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)  $\geq 2 \times$  ULN,且 $R \leq 2$ ;③混合型:ALT  $\geq 3 \times$  ULN, ALP  $\geq 2 \times$  ULN,且 $2 < R < 5$ 。其中, $R = \text{ALT}/\text{ALP}$ 。

1.3 研究方法 所有患者均进行肝功能、肝炎病毒表面标志物、巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)抗体、EB病毒(epstein-barr virus, EBV)抗体、单纯疱疹病毒抗体、自身抗体、腹部彩色超声等检查,排除病毒性肝炎、自身免疫性肝炎及病毒感染所致肝功能损伤。采用回顾性描述性研究方法,对所有患儿的性别、年龄、结核病类型、服药史(药物种类、剂量、服药时间等)、肝功能、临床症状及转归等资料进行分析。

1.4 统计学处理 应用SPSS 16.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验或方差分析;计数

资料以例数和率表示,采用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 患儿的临床表现 54例患儿中,18例患儿(33.33%)无症状,仅以肝功能异常为首表现,其余患儿以纳差(18例,占33.33%),发热(16例,占29.63%),恶心、呕吐(15例,占27.78%),皮肤黄染(12例,占22.22%),腹痛、腹胀(10例,占18.52%),皮肤瘙痒(7例,占12.96%),乏力(6例,占11.11%),肝脾肿大(5例,占9.26%)及水肿(4例,占7.41%)等非特异性症状就诊。

2.2 结核类型与药物性肝损伤的关系 DILI在原发性肺结核、血行播散型肺结核、继发性肺结核、结核性胸膜炎及肺外结核这5种结核类型中的发生率分别为7.84%、20.00%、10.22%、15.38%及9.70%,以血行播散型肺结核中DILI的发生率最高,见表1。

2.3 初治结核与复治结核患儿的DILI发生率、发病时间及肝功能比较 本研究中,初治结核患儿374例,复治结核患儿93例,其中分别有34例(34/374, 9.09%)和20例(20/93, 21.51%)发生DILI,提示复治结核患儿更易出现DILI( $\chi^2 = 11.225$ ,  $P = 0.001$ )。在复治结核DILI患儿中,服药至发病时间为 $(124.29 \pm 58.55)$ 天,显著长于初治结核患儿的 $(37.52 \pm 34.56)$ 天( $P = 0.000$ );而ALT、AST、ALP、TBil、DBil及ALB等肝功能指标差异无统计学意义( $P$ 值分别为0.832、0.931、0.145、0.388、0.558和0.379),见表2。

表1 结核类型与DILI发生率比较(例)

结核类型	总例数	发生DILI的例数	DILI的发生率(%)
原发性肺结核	51	4	7.84
血行播散型肺结核	70	14	20.00
继发性肺结核	186	19	10.22
结核性胸膜炎	26	4	15.38
肺外结核	134	13	9.70
合计	467	54	11.56

表2 初治结核与复治结核患儿的DILI发生率、发病时间及肝功能比较

组别	例数	发生DILI例数	DILI发生率(%)	服药至发病时间( $\bar{x} \pm s$ , 天)	ALT( $\bar{x} \pm s$ , IU/L)
初治结核患儿	374	34	9.09	$37.52 \pm 34.56$	$522.05 \pm 268.30$
复治结核患儿	93	20	21.51	$124.29 \pm 58.55$	$312.43 \pm 297.42$
统计量值	-	-	$\chi^2 = 11.225$	$t = -5.093$	$t = -0.213$
P值	-	-	0.001	0.000	0.832
组别	AST( $\bar{x} \pm s$ , IU/L)	ALP( $\bar{x} \pm s$ , IU/L)	TBil( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )	DBil( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ )	ALB( $\bar{x} \pm s$ , g/L)
初治结核患儿	$227.89 \pm 220.59$	$152.41 \pm 61.20$	$39.15 \pm 33.81$	$12.73 \pm 6.59$	$39.00 \pm 5.67$
复治结核患儿	$220.00 \pm 167.82$	$197.86 \pm 105.94$	$27.36 \pm 20.71$	$3.69 \pm 3.09$	$41.03 \pm 3.82$
统计量值	$t = 0.088$	$t = -1.494$	$t = 0.875$	$t = 0.592$	$t = -0.892$
P值	0.931	0.145	0.388	0.558	0.379

注:“-”表示无相关数据

2.4 不同DILI患儿的肝功能指标及住院时间比较 按照《药物性肝损伤诊治指南》<sup>[3]</sup>的标准,所有DILI患儿中肝细胞型26例、胆汁淤积型8例、混合型10例。其中,肝细胞型DILI患儿的ALT水平最高( $F=6.993$ ,  $P=0.003$ ),胆汁淤积型DILI患儿的AST和TBil水平最高( $P$ 值分别为0.031、0.001),且胆汁淤积型DILI患儿的住院天数长达( $28.62 \pm 12.32$ )天,较其余两型更长,但差异无统计学意义( $P=0.092$ ),见表3。

2.5 治疗及预后 患儿一旦怀疑DILI,应立即停用可疑药品,并给予还原型谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱、复方甘草酸苷、丁二磺酸腺苷蛋氨酸等保肝药物治疗,肝功能衰竭者采用人工肝支持系统治疗。经治疗后,16例患儿的肝功能恢复正常,32例患儿肝功能好转,6例患儿病情恶化、自动出院。

### 3 护理对策

3.1 基础护理 进行抗结核治疗时,应根据患儿的具体情况,选择个体化的抗结核治疗方案,并给予相应的护理方法。

3.1.1 健康教育 对患儿家长进行结核病相关知识的宣传和护理过程中的注意事项,包括合理的作息时间、规律的全程治疗、药物的不良反应、肝功能损伤的相关因素和相应症状等,同时要特别强调抗结核治疗的必要性,以增加患儿及家属的依从性。告知患儿家长坚持监护患儿服药,指导家长观察药物的不良反应。

3.1.2 病房环境 保持病室内阳光充足、空气流通,对痰菌阳性的患儿应采取隔离治疗,尤其应重视对痰液的消毒处理,减少院内感染。病房内使用含氯消毒液每日定时拖地,使用人机共存的紫外线循环风进行空气消毒,家长在病室内要戴好防护口罩,做好自身防护。

3.1.3 饮食与休息 肺结核是一种消耗性疾病,饮食护理特别重要。应给予患儿高蛋白、高维生素、低脂、低盐、且富含钙质、易消化的饮食,保证营养供给,尽量提供患儿喜爱的食品,注意食物的搭配以增加食欲,胃肠反应重者应少食多餐。养成良好的生活习惯,保证足够的睡眠时间,除严重患者需

卧床休息外,可适量进行锻炼,增强抵抗力,有助于完成抗结核全程治疗。

3.1.4 病情观察 注意观察患儿的生命体征变化,监测体温、脉搏、呼吸、血压和血氧饱和度等指标。若患儿出现发热,应遵医嘱对症处理,鼓励患儿多饮温开水。抗结核病治疗过程中,患儿可能出现恶心、乏力和眩晕等不良反应,应关注有无呕吐、尿黄和巩膜黄染等症状,并及时报告医生,以便调整用药方案。

3.1.5 心理护理 由于抗结核治疗的用药时间较长,患儿害怕服药、打针,家长亦担心药物对生长发育的影响,应加强与患儿及其家长的及时沟通,了解其心理状态,排除焦虑情绪,积极配合治疗和护理。

3.2 肝功能不全的专科护理 在使用抗结核药物的过程中,由于药物或其代谢产物可能引起肝细胞毒性损伤,或肝脏对药物及其代谢产物的变态反应,可致使肝脏发生损害<sup>[1]</sup>,且这种肝功能损伤常常缺乏特异性的临床表现。儿童是抗结核药物所致肝功能损伤的高发人群,90%的不良反应发生于用药2个月内,以肝功能损伤最为多见<sup>[4]</sup>。黄疸往往提示比较严重的肝脏损伤,患儿黄疸的变化是病情恶化或好转的重要标志<sup>[5]</sup>,可通过观察患儿巩膜、皮肤、小便颜色的深浅变化,早期发现是否发生肝功能损伤,同时还应关注患儿的各种酶学指标、血常规及其他辅助检查结果的变化。加强结核科护理人员的专科知识培训,掌握抗结核治疗方案、药物不良反应、药物配伍禁忌及相关注意事项,熟悉肝功能不全的临床表现,及时向医生反馈患儿的相应信息。一旦出现DILI,做到早发现、早处理。

### 4 讨论

药物性肝功能损伤是指由于药物或其代谢产物所引起的肝细胞毒性损害或肝脏对药物及其代谢产物的过敏反应所致的疾病<sup>[6]</sup>。据统计,目前约有1000多种药物具有潜在的肝毒性,可致肝硬化和急性肝功能衰竭等严重后果<sup>[7,8]</sup>。DILI的机制目前尚未完全阐明,可能涉及转录因子调节氧化应激<sup>[9]</sup>、 $\text{Ca}^{2+}$ 失衡及免疫损伤等多方面因素,临床常为隐匿

表3 不同类型DILI患儿的肝功能指标及住院时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

DILI 类型	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	TBil ( $\mu\text{mol/L}$ )	住院时间 (天)
肝细胞型 ( $n=26$ )	$758.54 \pm 685.50$	$220.31 \pm 105.34$	$26.49 \pm 30.83$	$18.90 \pm 11.16$
胆汁淤积型 ( $n=18$ )	$86.85 \pm 61.08$	$352.5 \pm 328.91$	$60.32 \pm 24.72$	$28.62 \pm 12.32$
混合型 ( $n=10$ )	$131.85 \pm 57.33$	$118.55 \pm 63.49$	$18.14 \pm 22.59$	$24.09 \pm 7.41$
$F$ 值	6.993	3.884	8.927	2.583
$P$ 值	0.003	0.031	0.001	0.092

起病,且缺乏典型的症状体征和特异性的实验室指标<sup>[10,11]</sup>,需要与病毒性肝炎、自身免疫性肝炎等其他肝胆疾病进行鉴别<sup>[12]</sup>,给诊断带来一定的困难。诊断儿童DILI时,除常规的实验室检查外,还需排除病毒感染所导致的儿童肝功能损伤,常见的如巨细胞病毒、EB病毒、微小病毒B19、单纯疱疹病毒,少见的还有埃可病毒、柯萨奇病毒、腺病毒等。有时仅仅依靠病史采集及实验室检查仍无法确诊DILI,还需进行肝脏活组织检查,根据肝脏的病理解形态学改变来辅助诊断<sup>[13]</sup>。

目前,抗结核治疗采用的是以异烟肼、利福平和吡嗪酰胺为核心的联合化疗方案,抗结核药物性肝功能损伤是抗结核药物最为严重的不良反应之一,发生率为2.5%~34.9%<sup>[14]</sup>,常导致患者停药,甚至治疗失败、病情复发和耐药的发生<sup>[15,16]</sup>。儿童结核病的治疗也应遵循早期、联合、适量、规律、全程的原则<sup>[5]</sup>,由于结核治疗中的疗程、药物方案及剂量等多种因素都可影响治疗效果,因此遵循治疗原则至关重要,有利于提高疗效并减少结核后遗症。DILI患儿在临床上最常见的症状和体征表现为皮疹、消化道症状、发热和肝脏肿大,一部分患儿无临床表现,仅以实验室检查异常就诊<sup>[17]</sup>。本研究中,患儿多以乏力、皮肤黄染、恶心、呕吐、腹胀等非特异性症状就诊,有18例患儿(33.33%)无任何症状,仅以肝功能异常为首表现,还有部分患儿以发热、皮疹等肝外症状起病,易造成漏诊误诊。

据报道,接受抗结核治疗者中,发生可逆性中度转氨酶升高的比例为15.0%~30.0%<sup>[18]</sup>。由于患儿年龄小,自主表述能力差,常常无法准确描述病情,以致延误就医。据报道,肝功能损伤的发生时间多在用药后1周至3个月内,且在1~2周和2个月呈发病高峰<sup>[16]</sup>。16.58%的结核患者治疗失败是由于发生DILI<sup>[19]</sup>,因此早期发现并及时治疗有利于减轻不良反应,保证抗结核治疗的顺利完成,从而减少结核耐药、复发及传播。因此,对于结核患儿这一特殊人群,护理人员应加强认识,密切观察用药反应,配合医生及时发现、及时治疗,避免漏诊、误诊。同时,护理人员还要重视对患儿家长的健康教育工作,尤其是在患儿使用抗结核治疗药物的早期,密切注意患儿的相关表现,有利于DILI的早期发现,必要时给予预防性保肝治疗措施<sup>[1]</sup>。本研究还发现,在原发性肺结核、血行播散型肺结核、继发性肺结核、结核性胸膜炎及肺外结核这5种结核

类型中,以血行播散型肺结核中DILI的发生率最高,达20%。复治结核患儿DILI的发生率显著高于初治结核患儿,服药至发病时间亦显著长于初治结核,因此,临床医生在治疗儿童结核时,尤其是复治血行播散型肺结核时,更应警惕DILI的发生,并将重点观察期适当延长。本研究中,以肝细胞型DILI最多见(48.15%),其次是胆汁淤积型(33.33%)及混合型(18.51%),与相关报道一致<sup>[20]</sup>。肝细胞型DILI的ALT水平最高<sup>[11]</sup>,而胆汁淤积型DILI的AST和TBil水平最高,住院时间最长,甚至有慢性化趋势,有待进一步扩大样本进行验证。还有研究发现,肝细胞型DILI多见于年龄较小的患者,而胆汁淤积型多见于年龄较大的患者<sup>[17]</sup>。

抗结核药物所致DILI的治疗关键在于早发现并及时停用可疑药物<sup>[21]</sup>,调整用药方案<sup>[22]</sup>,同时加用保肝治疗。美国食品药品监督管理局建议,一旦出现下列情况,应立即停用致肝功能损伤药物<sup>[23,24]</sup>:①血清ALT或AST > 8 × ULN;②ALT或AST > 5 × ULN,持续2周;③ALT或AST > 3 × ULN,且TBil > 2 × ULN或INR > 1.5;④ALT或AST > 3 × ULN,伴逐渐加重的疲劳、恶心、呕吐、右上腹痛或压痛、发热、皮疹和(或)嗜酸性粒细胞增多(> 5%)。停药后异常的生物化学指标不会立即改善,通常会持续几天甚至几周,应适量加用保肝药物。美国胸科协会建议,待ALT降至2 × ULN以下,可首先恢复利福平和(或)乙胺丁醇,若3~7天后ALT未进一步升高,可继续加用异烟肼,以此类推,逐渐恢复联合化疗<sup>[25]</sup>。儿童DILI的保肝药物有甘草酸制剂、还原型谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱和丁二磺酸腺苷蛋氨酸等,肝功能衰竭者采用人工肝支持系统治疗。经及时停药及保肝治疗,DILI患儿大多预后较好。

总之,抗结核药物所致DILI是可防、可治的,防胜于治。通过健康教育可以让患儿及其家长了解结核病治疗的相关知识,出院后还可利用网络资源对患儿进行适时的管理和教育,严密监测药物不良反应,既减少了DILI的发生,也在一定程度上提高了抗结核的疗效,减少了结核耐药和结核传播的发生。

#### 参考文献

- [1] 李亮,端木宏谨. 1979-2000年四次全国儿童结核病流行病学抽样调查分析[J]. 中华医学杂志,2000,84:1678-1680.
- [2] 甘雨,董漪,张鸿飞,等. 184例儿童药物性肝损伤的临床特征及转归状况评价[J]. 临床肝胆病杂志,2015,31:1244-1247.

- [3] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31: 1752-1769.
- [4] 尹洪云, 马俊, 何娅, 等. 小儿抗结核药物治疗255例不良反应临床分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29: 277-281.
- [5] 綦迎成, 孟桂云. 结核病感染控制与护理[M]. 1版. 北京: 人民军医出版社, 2013: 124-137.
- [6] 祁亚宾, 邱玲, 姜红丽, 等. 药物性肝损伤394例临床特点分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30: 438-441.
- [7] Chen M, Bisgin H, Tong L, et al. Toward predictive models for drug induced liver injury in humans: are we there yet?[J]. Biomarkers Med, 2014, 8: 201-213.
- [8] Amathieu R, Levesque E, Merle JC, et al. Severe toxic acute liver failure: etiology and treatment[J]. Ann Fr Anesth Reanim, 2013, 32: 416-421.
- [9] Han D, Dara L, Win S, et al. Regulation of drug-induced liver injury by signal transduction pathways: critical role of mitochondria[J]. Trends Pharmacol Sci, 2013, 34: 243-253.
- [10] 唐志华. 药物性肝损伤的临床特点及涉及药物分析[J]. 临床合理用药, 2015, 8: 86-87.
- [11] 李华清, 赵龙凤, 李红, 等. 药物性肝损伤的发病因素及临床分析[J/CD]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2015, 5: 4-8.
- [12] 许雪飞, 王菲, 刘芬, 等. 药物性肝损伤临床调查及影响因素分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30: 216-218.
- [13] Daly AK. Drug-induced liver injury: past, present and future[J]. Pharm acogenomics, 2010, 11: 607-611.
- [14] 唐玉珍, 陈竹, 吴蓓, 等. 169例急性药物性肝损伤的临床特征及易感因素分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2014, 6: 31-34.
- [15] Kaona FA, Tuba M, Siziya S, et al. An assessment of factors contributing to treatment adherence and knowledge of TB transmission among patients on TB treatment[J]. BMC Public Health, 2004, 4: 68.
- [16] Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, et al. Antituber-culosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23: 192-202.
- [17] 朱欣欣, 朱渝, 万朝敏. 儿童药物性肝损伤的临床研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14: 131-133.
- [18] 张培元. 应重视肝脏疾患时抗结核药致肝损害[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1998, 21: 643-644.
- [19] SHANG P, XIA Y, LIU F. Incidence, clinical features and impact on anti-tuberculosis treatment of anti-tuberculosis drug-induced liver Injury (ATLI) in China[J]. PLoS One, 2011, 6: e21836.
- [20] 赵兰兰, 张玉. 药物性肝损伤的风险评估及诊治进展[J]. 国际消化病杂志, 2015, 35: 119-121.
- [21] 陈成伟. 药物性肝损伤的发病机制及其处理[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36: 726-728.
- [22] 滕光菊, 孙颖, 常彬霞, 等. 418例药物性肝损伤临床特征及预后分析[J]. 肝脏, 2013, 18: 11-14.
- [23] 王明媚, 周亮, 张鑫, 等. 药物性肝损伤的诊断和防治研究进展[J]. 中国药业, 2014, 23: 94-96.
- [24] 茅益民, 刘晓琳, 陈成伟. 2013年美国FDA药物性肝损伤指南介绍--医药研发企业上市前的临床评估[J]. 肝脏, 2013, 18: 325-330.
- [25] Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174: 935-952.

收稿日期: 2015-10-15