

团体标准

T/CHATA XX—XXX

抗结核药物所致药物性肝损伤诊断 及处理标准

**Diagnostic criteria and principles of management of
drug-induced liver injury from antituberculous
treatment**

XXXX 年 X 月 X 日发布

XXXX 年 X 月 X 日实施

中国防痨协会发布

目录

前言	2
1. 范围	3
2. 规范性引用文件	3
3. 缩略语	3
4. 定义	3
5. 诊断依据	4
5.1 流行病学史	4
5.2 临床表现	4
5.3 实验室检查	4
5.4 影像学检查	4
5.5 肝病理组织学检查	5
6. 诊断原则	5
7. 诊断标准	5
7.1 疑似病例	5
7.2 临床诊断病例	5
7.3 临床分型	6
7.4 严重程度分级	6
8. 处理原则	7
9. 处理	7
10. 肝功能恢复后的抗结核药物应用	8
附录 A RUCAM 量表	9
参考文献	12

前言

本标准按照GB/T1.1—2009给出的规则起草。

本标准由中国防痨协会归口。

本标准起草单位：复旦大学附属华山医院，浙江省杭州市红十字会医院，广东省深圳市第三人民医院，江苏省疾病预防控制中心，首都医科大学附属北京地坛医院，浙江省疾病预防控制中心，上海公共卫生临床中心，中南大学湘雅医院，河南省传染病医院，南方医科大学附属南方医院，重庆医科大学附属第一医院，湖南省结核病防治所，湖南省胸科医院。

本标准主要起草人：张文宏，朱敏，邓国防，陆伟，谢雯，王晓萌，卢水华，邹明祥，陈裕，彭劼，李用国，黄移生，黎元。

抗结核药物所致药物性肝损伤诊断及处理原则

1. 范围

本标准规定了无肝脏基础疾病的结核病患者发生抗结核药物所致药物性肝损伤的诊断依据、诊断、鉴别诊断及治疗原则。

本标准适用于全国各级各类医疗卫生机构及其医务人员对抗结核药物所致药物性肝损伤的诊断及治疗。

2. 规范性引用文件

下列文件对于本标准的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本标准。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本标准。

WS288-2017 肺结核诊断标准；

3. 缩略语

下列缩略语适用于本文件。

ATB: 抗结核药物 (anti-tuberculosis drug)

DILI: 药物性肝损伤 (drug-induced liver injury)

ALT: 丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase)

ULN: 正常值上限 (upper limit of normal)

ALP: 碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase)

TBil: 总胆红素 (total bilirubin)

CT: 计算机断层扫描 (computed tomography)

MRI: 磁共振成像 (magnetic resonance imaging)

PCR: 聚合酶链反应 (polymerase chain reaction)

ALF: 急性肝衰竭 (acute hepatic failure)

PTA: 凝血酶原活动度 (prothrombin activity)

INR: 国际标准化比值 (International normalized ratio)

4. 定义

下列定义适用于本文件。

抗结核药物所致肝损伤 (Anti-tuberculosis drug-induced liver injury, ATB-DILI) 是指在使用抗结核药物过程中, 由于药物或其代谢产物引起的肝细胞毒性损伤或肝脏对药物及其代谢产物的变态反应所致病理过程。

5. 诊断依据

5.1 流行病学史

发病前有明确抗结核药物服用史, 且服药时间与肝损伤发生有时间上的相关性。据文献报道, 抗结核药物所致 DILI 发生率为 2.0%~28.0%。

5.2 临床表现

5.2.1 起病

DILI 多以急性起病为主, 潜伏期个体间差异较大, 可短至 1 至数日、长达数月。

5.2.2 症状

抗结核药物所致 DILI 临床表现与普通药物所致 DILI 无明显差别, 起病时多数可无明显症状, 部分可具有非特异性的肝病相关症状, 包括乏力、纳差、恶心、呕吐或者腹胀、黄疸等, 少数可有发热、皮疹等过敏表现。病情严重者可出现急性肝衰竭。

5.2.3 病程

停药后 DILI 多可缓解, 绝大部分病例病程在 3~6 月内; 少数可发展为慢性肝炎。

5.3 实验室检查

发生肝损伤时做肝功能生化学检测可以发现以下一项或者多项异常:

5.3.1 ALT 升高 ($\geq 3 \times \text{ULN}$), 提示存在肝细胞受损;

5.3.2 ALP 升高 ($\geq 2 \times \text{ULN}$), 提示存在胆汁淤积;

5.3.3 ALT 升高 $< 3 \times \text{ULN}$, 血清 TBil 升高 ($\geq 2 \times \text{ULN}$)。

5.3.4 血清 TBil 升高、白蛋白水平持续下降和凝血酶原时间延长, 表明肝脏储备功能减退, 均提示肝功能损伤较严重, 预后欠佳;

5.3.5 $PTA \leq 40\%$ 和（或） $INR \geq 1.5$ 时肝衰竭诊断成立。

5.3.6 其他：嗜酸粒细胞增高是诊断超敏反应性 DILI 的辅助指标。

5.4 影像学检查

包括超声、CT 或 MRI 等常规影像学检查，必要时可以行逆行胰胆管造影，以除外肝脏肿瘤、肝硬化、脂肪肝和胆道结石等疾病造成的肝损伤。肝脏弹性测定是评估肝纤维化与肝硬化程度的无创性检测方法，适用于对长期预后的判断。

5.5 肝组织病理学检查

肝活检病理组织学缺乏特异性，因此该项检查不具有必要性，不宜作为 DILI 的诊断标准，但可以帮助评估肝脏的损害类型及严重程度（肝细胞脂肪变性、炎症、坏死、胆管细胞破坏、胆小管消失、胆汁淤积、肝血窦病变）。下列情况下，可以考虑肝活检病理组织学帮助诊断：经临床和实验室检查仍不能确诊 DILI，尤其是 AIH 仍不能排除时；停用可疑抗结核药物后，肝脏生化指标仍持续上升或出现肝功能恶化的其他迹象；停用可疑抗结核药物 1~3 个月，肝脏生化指标未降至峰值的 50%或更低；怀疑伴有其他慢性肝病时。

6. 诊断原则

抗结核药物所致 DILI 是在结核病用药详细病史基础上，结合血液生化检查、影像学检查和肝组织学检查等方法，排除其他原因造成的肝损伤后作出的诊断。首先要确认存在肝损伤，其次排除其他肝病，再通过因果关系评估来确定肝损伤与可疑药物的相关程度。

7. 诊断标准

7.1 疑似病例

同时符合下列 2 项：

- 1) 具备 5.1；
- 2) 具备 5.3.1 和/或 5.3.2 和/或 5.3.3；

对于疑似病例，建议采用 RUCAM 量表进行进一步量化评估。1-2 分为不太可能，3-5 分为可能，6-8 分为很可能，>8 分为极可能。对存在慢性肝病

基础的患者，不建议采用 RUCAM 量表确定 DILI 的诊断。

7.2 临床诊断病例

经鉴别诊断排除其他病因或疾病所致的肝损伤，同时符合以下 3 项：

- 1) 具备 5.1;
- 2) 具备 5.3.1 和/或 5.3.2 和/或 5.3.3;
- 3) 停药后异常肝脏生化指标迅速恢复：肝细胞损伤型患者血清 ALT 峰值水平在 8 天内下降 $\geq 50\%$ 为高度提示，在 30 天内下降 $\geq 50\%$ 为重要提示；胆汁淤积型患者血清 ALP 或总胆红素峰值水平在 180 天内下降 $\geq 50\%$ 为重要提示。

7.3 临床分型

诊断药物性肝损伤后，可根据初次检查时肝脏生化指标异常的特点，对药物性肝损伤进行临床分型，分型标准如下：

- 1) 肝细胞损伤型：ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ ，且 R 值 ≥ 5 ；
- 2) 胆汁淤积型：ALP $\geq 2 \times \text{ULN}$ ，且 R 值 ≤ 2 ；
- 3) 混合型：ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ ，ALP $\geq 2 \times \text{ULN}$ ，且 $2 < \text{R 值} < 5$ 。

注：R 值 = (ALT 实测值/ALT ULN) / (ALP 实测值/ALP ULN)。

7.4 严重程度分级

急性 DILI 根据严重程度可分为 0~5 级。

- 1) 0 级（无肝损伤）：患者对暴露药物可耐受，无肝毒性反应；
- 2) 1 级（轻度肝损伤）：血清 ALT 和/或 ALP 呈可恢复性升高，TBil $< 2.5 \times \text{ULN}$ （2.5 mg/dL 或 42.75 $\mu\text{mol/L}$ ），且 INR < 1.5 。多数患者可适应。可有或无乏力、虚弱、恶心、厌食、右上腹痛、黄疸、瘙痒、皮疹或体质量减轻等症状。
- 3) 2 级（中度肝损伤）：血清 ALT 和/或 ALP 升高，TBil $\geq 2.5 \times \text{ULN}$ ，或虽无 TBil 升高但 INR ≥ 1.5 。上述症状可有加重。
- 4) 3 级（重度肝损伤）：血清 ALT 和/或 ALP 升高，TBil $\geq 5 \times \text{ULN}$ （5 mg/dL 或 85.5 $\mu\text{mol/L}$ ），伴或不伴 INR ≥ 1.5 。患者症状进一步加重，需要住院

治疗，或住院时间延长。

- 5) 4 级（ALF，急性肝衰竭）：血清 ALT 和/或 ALP 水平升高，TBil $\geq 10 \times \text{ULN}$ (10 mg/dL 或 171 $\mu\text{mol/L}$)或每日上升 $\geq 1.0 \text{ mg/dL}$ (17.1 $\mu\text{mol/L}$)，INR ≥ 2.0 或 PTA $< 40\%$ ，可同时出现（1）腹水或肝性脑病；或（2）与 DILI 相关的其他器官功能衰竭。
- 6) 5 级（致命）：因 DILI 死亡，或需接受肝移植才能存活。

8. 处理原则

- 8.1 处理前应综合评估患者的结核病病情、肝损伤程度、相关危险因素及全身状况等。充分权衡停药引起原发病进展和继续用药导致肝损伤加重的风险。
- 8.2 仅 ALT $< 3 \times \text{ULN}$ ，无明显症状，无黄疸，可在密切观察下保肝治疗，并酌情停用肝损伤发生频率高的抗结核药物，如吡嗪酰胺、利福平与异烟肼等，肝功能恢复后可以考虑逐步恢复用药。
- 8.3 ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ 或总胆红素 $\geq 2 \times \text{ULN}$ ，应停用肝损伤发生频率高的抗结核药物，如吡嗪酰胺、利福平与异烟肼等，同时采取保肝治疗，密切观察。
- 8.4 如果患者结核病情严重，停药可能导致死亡，可以选择肝毒性小的其他一线或二线抗结核药物，如链霉素、阿米卡星、乙胺丁醇、环丝氨酸、喹诺酮类或利奈唑胺等不易引起肝脏损害的药物（至少 3 种）。
- 8.5 ALT $\geq 5 \times \text{ULN}$ 或 ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ ，伴有黄疸、恶心、呕吐、乏力等症状，或 TBil $\geq 3 \times \text{ULN}$ ，应立即停用所有抗结核药物，积极保肝治疗，严重肝损伤患者应住院采取综合治疗措施，有肝功能衰竭表现时应积极采取抢救措施。

9. 处理

- 9.1 及时停用可疑肝损伤药物，尽量避免再次使用可疑或同类药物。
- 9.2 一般支持治疗：根据患者肝损伤严重程度，给予适当支持治疗。
- 9.3 药物处理
- 9.3.1 急性或亚急性肝衰竭等重型肝炎患者应尽早选用保肝类的药物治疗。
- 9.3.2 糖皮质激素仅限于应用在超敏或自身免疫征象明显、且停用肝损伤药物后生化指标改善不明显甚或继续恶化的无禁忌证的患者，并应充分权衡治疗

收益和可能的不良反应。

9.3.3 根据肝损伤类型，合理选择抗炎保肝类药物的治疗。

9.3.4 对于药物导致肝损伤合并其他慢性肝病如肝硬化、自身免疫性肝病、脂肪肝、血管病变等，应参照相应肝病治疗原则采取合适的治疗方案。

9.3.5 如果急性肝衰竭内科治疗无效，建议考虑肝移植。

10. 肝功能恢复后的抗结核药物应用

10.1 对于仅表现为单纯 ALT 升高的肝损伤患者，待 ALT 降至 $<3\times\text{ULN}$ 时，可加用链霉素或阿米卡星、异烟肼和乙胺丁醇，每周复查肝功能，若肝功能进一步恢复则加用利福平或利福喷丁，待肝功能恢复正常后，视其基础肝脏情况等考虑是否加用吡嗪酰胺。

10.2 对于 ALT 升高伴有 TBil 升高或黄疸等症状的患者，待 ALT 降至 $<3\times\text{ULN}$ 及 TBil $<2\times\text{ULN}$ 时，可加用链霉素或阿米卡星、乙胺丁醇和氟喹诺酮类药物，若肝功能进一步恢复则加用异烟肼，待肝功能恢复正常后，视其结核病严重程度及基础肝脏情况等考虑是否加用利福平或利福喷丁以及吡嗪酰胺。

10.3 对于肝损伤合并过敏反应（同时有发热、皮疹等）的患者，待机体过敏反应全部消退后再逐个试用抗结核药物，试药原则：可先试用未曾用过的药物，此后按照药物致敏可能性由小到大逐步试药。如考虑为利福平引起的超敏反应，不建议再次试用。

附录 A RUCAM 量表

RUCAM 量表用于对每种涉及的药物进行计分，对每种可疑的药物可赋予一个独立的 RUCAM 分值。RUCAM 总分由 7 类 8 种独立因素构成。这 7 类因素（可能计分）为：①从服药到起病的时间（+1 或 +2）；②病程（-2、0、+1、+2 或 +3）；③危险因素（2 分：每个因素为 0 或 +1）；④同时应用的药物（0、-1、-2 或 -3）；⑤非药物性肝损伤因素（-3、-2、0、+1、+2）；⑥该药物以往的肝毒性信息（0、+1、+2）；⑦对药物再刺激的应答情况（-2、0、+1、+3）。个体分值的范围从 -3 到 +3，而可能的总分范围从 -9 到 +14。接近此范围两端的分值是少见的。

最终分值判断标准如下：0 或低于 0 分表示“排除”该药物是肝损伤的病因；1~2 分表示“不可能（unlikely）”；3~5 分表示“可能（possible）”；6~8 分表示“很可能（probable）”；大于 8 分表示“高度可能（highly probable）”。

具体使用步骤如下：

步骤一：判断可疑药物，计算 R 值：

如有多类可疑药物，应分别进行单个药物的 RUCAM 评分；2. $R \text{ 值} = [\text{ALT}/\text{ALT 正常范围上限}] / [\text{ALP}/\text{ALP 正常范围上限}]$ ；R 值决定损伤是否是肝细胞型（ $R \geq 5.0$ ），胆汁淤积型（ $R \leq 2.0$ ）或混合型（ $2.0 < R < 5.0$ ）。

步骤二：服药至发病时间评价：

肝细胞型		胆汁淤积或混合型		计 分	
初次治疗	随后的治疗	初次治疗	随后的治疗		
从服药开始					
提示	5-90 天	1-15 天	5-90 天	1-90 天	+2
可疑	<5 天或>90 天	>15 天	<5 天或>90 天	>90 天	+1
从停药开始					
可疑	≤15 天（慢代 谢化学药物除 外： >15 天）	≤15 天（慢代 谢化学药物除 外： >15 天）	≤30 天（慢代 谢化学药物除 外： >30 天）	≤30 天（慢代 谢化学药物除 外： >30 天）	+1

步骤三：病程评价：

肝细胞型		胆汁淤积或混合型	计 分
ALT 峰值与正常上限间差值		ALP 或 TBil 峰值与正常上限 之间的差值	
停药后			
高度提示	8 天内下降≥50%	不适用	+3
提示	30 天内下降≥50%	180 天内下降≥50%	+2
可疑	在 30 天后不适用	180 天内下降<50%	+1
无结论	没有相关资料或 30 天后下降≥ 50%	不变、上升或没有资料	0
与 药 物 作 用相反	30 天后下降<50%或再升高	不适用	-1
如果药物仍在服用			
无结论	所有情况	所有情况	0

步骤四：危险因素判断

肝细胞型	胆汁淤积或混合型	计 分
酒精	酒精或怀孕	
饮酒（当前饮酒量：女性 > 2 次/d，男性 > 3 次/d，约 10g 乙醇/次）	饮酒（当前饮酒量：女性 > 2 次/d，男性 > 3 次/d，约 10g 乙醇/次）或怀孕	+1
饮酒（当前饮酒量：女性 ≤ 2 次/d，男性 ≤ 3 次/d，约 10g 乙醇/次）	饮酒（当前饮酒量：女性 ≤ 2 次/d，男性 ≤ 3 次/d，约 10g 乙醇/次）	0
年龄 ≥ 55	年龄 < 55	+1
年龄 < 55	年龄 < 55	0

步骤五：伴随用药

伴随用药	计 分
无或伴随用药使用时间与发病时间不符合	0
伴随用药使用时间与发病时间相符合	-1
已知伴随用药有肝毒性且使用时间与发病时间相符合	-2
有证据表明伴随用药致肝损伤（再用药反应或有价值的检测）	-3

步骤六：除外其它原因

除外其它原因	计 分
<u>组I（7类病因）：</u> - HAV 感染：抗-HAV-IgM - HBV 感染：HBsAg，抗-HBc-IgM，HBV DNA - HCV 感染：抗-HCV，HCV RNA - HEV 感染：抗-HEV-IgM，抗-HEV-IgG，HEV RNA - 胆道梗阻：肝胆超声波成像/肝血管彩色多普勒成像/腔内超声检查/CT/MRCP 证实。 - 酒精中毒（AST/ALT ≥ 2） - 近期有急性低血压病史（尤其有潜在心脏疾病时）	所有组I和组II的病 因均能合 理排除 组I的 7 种 病因可排 除 组I的 6 或 5 种病因 可排除 组I可排除 的病因不 足 5 种 备择病因 高度可能
<u>组II（5类病因）：</u> - 合并脓毒症、转移性恶性肿瘤、自身免疫性肝炎、慢性乙型或丙型肝炎、原发性胆汁性胆管炎或原发性硬化性胆管炎、遗传性肝病等 - CMV 感染：抗-CMV-IgM，抗-CMV-IgG，CMV-PCR - EBV 感染：抗-EBV-IgM，抗-EBV-IgG，EBV-PCR - HSV 感染：抗-HSV-IgM，抗-HSV-IgG，HSV-PCR - VZV 感染：抗-VZV-IgM，抗-VZV-IgG，VZV-PCR	+2 +1 0 -2 -3

步骤七：药物既往肝损伤相关评价

药物既往肝损伤的报告	计 分
产品说明中有肝毒性报告	+2
有文献报道但产品说明中无相关信息	+1
尚无肝毒性报道	0

步骤八：再用药评价

	肝细胞型	胆汁淤积或混合型	计分
阳性	再用药前 ALT 低于 $5 \times$ ULN，再次单用药物/草药后 ALT 加倍升高	再用药前 ALP 低于 $2 \times$ ULN，再次单用药物/草药后 ALP 加倍升高	+3
可疑	再次给予首次反应时应用的药物/草药，ALT 加倍升高	再次给予首次反应时应用的药物/草药，ALP 加倍升高	+1
阴性	在与首次用药相同的条件下，ALT 升高但低于 ULN	在与首次用药相同的条件下，ALT 升高但低于 ULN	-2
未做或不可判断	其他情况	其他情况	0

步骤九：计算得分

计算步骤二至步骤八共七项因素总得分，按照前述标准进行判断。

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: 343-56.
2. 中华医学会肝病分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南（2015 版）. 临床肝胆病杂志, 2015;11: 1752-69.
3. Aula Abbara, Sarah Chitty, Jennifer K. Roe, et al. Drug-induced liver injury from antituberculous treatment: a retrospective study from a large TB centre in the UK. BMC Infect Dis. 2017; 17: 231.
4. Jussi J Saukkonen, David L Cohn, Robert M Jasmer, et al. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(8):935-52.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. J Hepatol, 2019;70(6):1222-61.
6. Asia Pacific Association of Study of Liver. Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of Study of Liver consensus guidelines. Hepatol int. 2021,15(2):258-282.

ICS 号

中国标准文献分类号:

中国防痨协会团体标准

T/CHATA ×××—××××

抗结核药物导致不同级别肝损伤的 药物治疗指南

Anti-TB Drug treatment guidelines for different levels of
drug-induced liver injury from anti-tuberculous treatment

××××-××-××发布

××××-××-××实施

中国防痨协会发布

目次

前 言	2
抗结核药物导致不同级别肝损伤的药物治疗指南	1
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 抗结核药物肝损伤临床分级	1
5 抗结核药所致肝损伤保肝治疗原则	2
6 常用保肝药物	2
7 不同级别肝损伤保肝药物治疗原则	3
8 肝损伤抗结核药物治疗调整原则	5
9 肝损伤的监测	5

前 言

本文件按照GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件由中国防痨协会提出。

本文件中国防痨协会归口。

本标准起草单位：中国防痨协会、中国疾控中心结核病预防控制中心、复旦大学附属上海华山医院、北京结核病控制研究所、同济大学附属上海肺科医院、首都医科大学附属北京胸科医院、清华大学附属北京清华长庚医院、解放军总医院第八医学中心结核病医学部、江苏省疾病预防控制中心、南京市第二医院（江苏省传染病医院、南京市公共卫生医疗中心）、湖南省结核病防治所（湖南省胸科医院）、西安市胸科医院、首都医科大学附属北京地坛医院、中国中医科学院中医临床基础医学研究所、佛山市第四人民医院、华润三九医药股份有限公司

本标准主要起草人：成诗明、周 林、张文宏、刘剑君、屠德华、钟 球、肖和平、初乃惠、高孟秋、黄海荣、邵凌云、赵红心、谢 雯、沙 巍、陆 伟、高 岩、陆 宇、林明贵、吴雪琼、樊海英、王 涛、张 侠、白丽琼、谭云洪、党丽云、马 艳、叶一农、闫旭辉。

本文件为首次发布。

抗结核药物导致不同级别肝损伤的药物治疗指南

1 范围

本标准规定了抗结核药物肝损伤的分级和临床表现、常用保肝药物、抗结核药物肝损伤保肝药物分级治疗方案。

标准适用于各级各类医疗卫生机构因抗结核药物导致肝损伤的处置。

2 规范性引用文件

下列文件对于本标准的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件，仅注日期的版本适用于本标准。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本标准。

WS196-2017 结核病分类标准

WS288-2017 肺结核诊断标准

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1 抗结核药物肝损伤 anti-TB drug-induced liver injury

指由人体使用抗结核化学药物引起的肝细胞毒性损伤或肝脏对药物及其代谢产物的变态反应所致的病理过程。

3.2 保肝药 liver protection medicine

指具有改善肝脏功能，促进肝细胞再生，增强肝脏解毒功能的药物。

4 抗结核药物肝损伤临床分级

按照药物性肝损伤的严重程度，分为 0~5 级。

4.1 0 级（无肝损伤）

患者对使用药物可耐受，无肝毒性反应。

4.2 1 级（轻度肝损伤）

血清丙氨酸转氨酶（ALT）和/或碱性磷酸酶（ALP）呈可恢复性升高，总胆红素（TbIl） < 2.5 倍正常值上限（ 2.5mg/dL 或 $42.75\ \mu\text{mol/L}$ ），且国际标准化比值（INR） < 1.5 。多数患者可适应。可有或无乏力、虚弱、恶心、厌食、腹痛、黄疸等症状。

4.3 2 级（中度肝损伤）

血清 ALT 和/或 ALP 升高，TbIl ≥ 2.5 倍正常值上限，或虽无 TbIl 升高但 INR ≥ 1.5 。上述临床症状加重。

4.4 3 级（重度肝损伤）

血清 ALT 和/或 ALP 升高，TbIl ≥ 5 倍正常值上限（ 5mg/dL 或 $85.5\ \mu\text{mol/L}$ ），伴或不伴 INR ≥ 1.5 。临床症状进一步加重，需要住院治疗，或住院时间延长。

4.5 4 级（肝衰竭）

血清 ALT 和(或)ALP 水平升高,总胆红素 ≥ 10 倍 ULN($171 \mu\text{mol/L}$)或每日升高 $\geq 1\text{mg/dL}$ 或 $17.1 \mu\text{mol/L}$, INR ≥ 2.0 或凝血酶原活动度 (PTA) $< 40\%$, 可同时出现腹水、肝性脑病或与 DILI 相关的其他器官功能衰竭。

4.6 5 级（致命）

因抗结核药物性肝损伤死亡, 或需接受肝移植才能存活。

5 抗结核药所致肝损伤保肝治疗原则

5.1 去除病因

停用一切可能导致肝脏损害的药物。

5.2 对症处理

5.2.1 积极处理腹胀：补充消化酶、增强胃肠蠕动、酸化结肠，可用乳酶生、西沙必利、乳果糖等药物治疗。 5.2.2

改善一般状态

补充足够的液量和热量、维生素；补充蛋白质、支链氨基酸、必要电解质。

5.2.3 促进黄疸的消退

如患者同时出现黄疸, 则应积极促进黄疸的消退, 防止因胆汁淤积造成的肝细胞进一步缺氧性坏死。

5.2.4 治疗方案中含有异烟肼

可应用大剂量的维生素 B6 来解救。用法：维生素 B6 100mg 加入 10% 葡萄糖溶液中静脉输入，一日一次。

5.2.5 对于抗结核药物超敏反应引起的严重肝损害

可短期内应用激素治疗。

5.3 护肝治疗

5.3.1 加速肝细胞解毒

针对各种药物对肝细胞产生损伤的机制, 应用解毒保护肝细胞的药物治疗。

6 常用保肝药物

6.1 肝细胞膜修复保护剂

常用的肝细胞膜修复保护剂：多烯磷脂酰胆碱。

是从大豆中提取的磷脂精制得到的, 可直接影响膜结构, 使受损的肝功能和酶活力恢复正常。推荐治疗药物性肝损伤、自身免疫性肝炎和慢性乙型肝炎。

6.2 解毒保肝类药物

常用的解毒保肝类药物有还原型谷胱甘肽、硫普罗宁、葡醛内酯等。

- (1) 葡醛内酯 葡萄糖醛酸可使肝糖原含量增加，脂肪储量减少而发挥解毒作用。
- (2) 谷胱甘肽 (GSH) GSH 是由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸结合的含有巯基的三肽，对药物性肝损伤、酒精性肝损伤、乙肝等均有疗效。
- (3) 硫普罗宁 硫普罗宁是一种含游离巯基的甘氨酸衍生物，能与自由基可逆性结合为二硫化合物，抑制氧自由基和脂质过氧化物对肝脏细胞的损害。

6.3 抗炎降酶保肝类药物

常用药物：联苯双酯 (DDB)、双环醇 (Bicyclol)、水飞蓟、甘草酸制剂等。

(1) 联苯双酯 有明显的降低血清谷丙转氨酶 (ALT) 作用，该药对病毒性肝炎病人 ALT 有迅速明显的降低作用，为治疗慢性肝炎的有效药物，对化学性肝脏损伤亦有明显的保护作用。

(2) 双环醇 双环醇片推荐用于治疗伴有血清氨基转移酶异常的轻、中度慢性乙型肝炎和慢性丙型肝炎以及非病毒性肝病。

(3) 水飞蓟 对病毒性肝炎、药物性肝损伤、药物性肝损伤和酒精性肝损伤都有明显的疗效。

(4) 甘草酸制剂 包括：复方甘草酸苷、复方甘草酸单铵 S、甘草酸二胺、异甘草酸镁等。甘草酸制剂的抗炎作用机制为通过作用于多条炎症相关代谢通路，抑制如 IL-6、IL-8、TNF- α 等炎症因子和一些炎症物质的生成，从而减轻肝脏的炎症与纤维化程度。对脂肪性肝病、慢性病毒性肝病等有很好的保肝效应。

6.4 利胆类药物

常用利胆类药物有 S-腺苷蛋氨酸和熊去氧胆酸等。

(1) 熊去氧胆酸 (UDCA)。UDCA 可促进内源性胆汁酸的分泌并减少其重吸收，同时拮抗疏水性胆汁酸的细胞毒作用，保护肝细胞，广泛应用于各种胆汁淤积性肝脏疾病的治疗，效果明确。

(2) 丁二磺酸腺苷蛋氨酸 对妊娠期、肝硬化所致胆汁淤积有良好的治疗效果。

(3) 其他 茵栀黄、消炎利胆片等，也常应用于各种胆汁淤积性肝脏疾病的治疗。

6.5 基础代谢类药物

该类药物包括：水溶性维生素 (如维生素 C、复合维生素 B)、辅酶 A、辅酶 Q10、肌苷、门冬氨酸/鸟氨酸、前列地尔等。通过影响肝细胞的能量代谢过程，从而发挥保护肝细胞的作用。

(1) 前列地尔 即前列腺素 E1 (PGE1)，是以羊精囊、月见草油为起始原料，采用酶促工艺提取而成，具有稳定肝细胞膜及改善肝功能的作用。临床对于慢性肝炎、肝硬化、肝衰竭及肝肾综合征等都显示较好的辅助治疗作用。

(2) 门冬氨酸/鸟氨酸 门冬氨酸鸟氨酸在体内可提供尿素和谷氨酰胺合成的底物，直接参与肝细胞的能量代谢，促进损伤肝细胞的修复和再生，最早用于解酒和肝性脑病的治疗。

(3) 其他基础代谢类药物

维生素 C、复合维生素 B、辅酶 A、辅酶 Q10、肌苷等。

7 不同级别肝损伤保肝药物治疗原则

根据患者抗结核药物肝损伤分级情况给予保肝治疗，治疗期间监测肝脏酶学功能、凝血功能、胆红素代谢等指标，观察肝功能恢复情况调整保肝治疗方案。不同级别药物性肝损伤用药原则 (见下表)。

表 1. 抗结核药物肝损伤保肝治疗用药

肝损伤分级	推荐保肝药物类型	具体药物	给药途径	选药原则
1 级	肝细胞膜修复保护剂	多烯磷脂酰胆碱	口服	三类药中任选一类或两类
	解毒保肝药	葡醛内酯、谷胱甘肽、硫普罗宁、	口服	
	抗炎降酶制剂	水飞蓟素、水飞蓟宾、甘草酸制剂	口服	
2 级	肝细胞膜修复保护剂	多烯磷脂酰胆碱	口服	联合使用两种不同作用机制药物，必要时静脉用药。
	解毒保肝药	葡醛内酯、谷胱甘肽、硫普罗宁、	口服	
	抗炎降酶制剂	水飞蓟素、水飞蓟宾、甘草酸制剂、联苯双酯、双环醇	口服	
	利胆类药物	熊去氧胆酸、丁二磺酸腺苷蛋氨酸、消炎利胆片、茵栀黄	口服	
3 级	肝细胞膜修复保护剂	多烯磷脂酰胆碱	口服/静脉	两到三种不同作用机制的药物，可以是静脉用药（如果胆汁淤积使用利胆类药物，出现以下 3 种症状中的 2 种使用糖皮质激素：发热 皮疹 嗜酸性细胞升高）
	解毒保肝药	葡醛内酯、谷胱甘肽、硫普罗宁	口服/静脉	
	抗炎降酶制剂	水飞蓟素、水飞蓟宾、甘草酸制剂、联苯双酯、双环醇	口服/静脉	
	利胆类药物	熊去氧胆酸、丁二磺酸腺苷蛋氨酸	口服/静脉	
4-5 级	肝细胞膜修复保护剂	多烯磷脂酰胆碱	静脉	至少三种不同作用机制的药物，以静脉用药为主，（如果胆汁淤积使用利胆类药物，使用糖皮质激素）
	解毒保肝药	谷胱甘肽、N-乙酰半胱氨酸	静脉	
	抗炎降酶制剂	水飞蓟素、水飞蓟宾、甘草酸制剂、联苯双酯、双环醇	除甘草酸制剂，其他静脉	
	利胆类药物	熊去氧胆酸、丁二磺酸腺苷蛋氨酸	口服/静脉	

		酸		
	基础代谢类药物	门冬氨酸/鸟氨酸、前列地尔	静脉	
	糖皮质激素	强的松/甲基强的松龙	口服/静脉	

8 肝损伤抗结核药物治疗调整原则

(1) TBil 正常, ALT<3 倍 ULN, 患者无相关症状和体征, 在保肝治疗的基础上, 严密监测下继续原抗结核治疗方案。

(2) TBil 正常、3 倍 ULN≤ALT<5 倍 ULN, 或 TBil 升高但<2.5mg/dL, 可酌情停用肝损伤的相关药物。

(3) TBil 正常、ALT≥5 倍 ULN, 停用引起肝损伤的相关药物。

(4) 血清 ALT 和/或 ALP 升高, TBil≥2.5mg/dL, 或虽无 TBil 升高但 INR≥1.5, 停用影响肝功能的药物。

(5) 血清 ALT 和/或 ALP 升高, TBil≥5mg/dL, 伴或不伴 INR≥1.5。停用所有与肝损伤相关的药物。

(6) 血清 ALT 和/或 ALP 升高, TBil≥10mg/dL, 或每日上升≥1.0mg/dL, INR≥2.0 或凝血酶原活动度<40%。应立即停用所有与肝损伤相关的药物。

(7) 其他: 肝损伤程度已符合停用抗结核药的原则, 但结核病病情危及生命时, 应在保肝基础上, 选用肝损伤小的药物继续治疗, 同时密切关注肝脏功能变化。肝损伤停药患者, 肝功稳定后, 可以重新恢复抗结核治疗。

9 肝损伤的监测

9.1 抗结核药物治疗前的临床评估

- (1) 既往有无药物性肝损伤病史。
- (2) 基础性疾病: 病毒性肝炎, 脂肪肝, 酒精性肝炎, 营养不良等。
- (3) 其他高危因素: 高龄、孕妇、正在服用其他可能引起肝损伤的药物等。

9.2 抗结核治疗后的监测

- (1) 症状监测 包括发热、乏力、消化道症状、巩膜黄染情况或尿色加深等。
- (2) 实验室检测 包括血清 ALT、AST、ALP, TBil、INR、凝血酶原活动度等。开始治疗至少每月两次, 以后每月一次。如是高风险人群, 治疗开始应每周一次, 甚至一周两次。

XXX

XXX

团体标准

XXX

结核分枝杆菌重组蛋白皮肤试验操作技术规范

Procedure of Mycobacterium tuberculosis recombinant protein skin test

XXX

XXX

中国防痨协会发布

目 次

前 言	3
结核分枝杆菌重组蛋白皮肤试验操作技术规范	4
1 范围	4
2 规范性引用文件	4
3 术语和定义	4
4 适用范围和禁忌证	4
4.1 适用范围	4
4.2 禁忌证	5
5 操作流程	5
5.1 操作流程圖	5
5.2 受试者的基本信息登记	5
5.3 操作前物品准备	5
5.4 操作者准备	5
5.5 重组蛋白的皮内注射	6
5.6 结果测量	6
6 常见的不良反应观察及处置原则	6
7 质量保证	6
7.1 人员培训	6
7.2 受试者的健康教育	7
7.3 试剂的保存和使用	7
7.4 注射时的工作环境	7
附录 A（规范性）检测流程图	8
附录 B（规范性）结核分枝杆菌重组蛋白皮肤试验检查登记一览表	9
参考文献	10

前 言

本文件按照 GB/T1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件由中国医学科学院病原生物学研究所、江苏省疾病预防控制中心和中国食品药品检定研究院提出。

本文件由中国防痨协会归口。

本文件起草单位：中国医学科学院病原生物学研究所、江苏省疾病预防控制中心、中国食品药品检定研究院、中国防痨协会、湖南省胸科医院/湖南省结核病防治所、中国疾病预防控制中心、上海公共卫生临床中心、清华长庚医院、上海市疾病预防控制中心、浙江省疾病预防控制中心、陕西省结核病防治研究所、北京儿童医院、北京市结核病控制研究所、安徽智飞龙科马生物制药有限公司，郑州市第六人民医院、《中国防痨杂志》期刊社。

本文件主要起草人：高磊、陆伟、徐苗、金奇、成诗明、张笑冰、白丽琼、赵雁林、周林、成君、卢水华、林明贵、沈鑫、王晓萌、张天华、申阿东、贺晓新、都伟欣、陶立峰、关玲、屠德华、李敬文、张慧、张笑冰、王瑾。

结核分枝杆菌重组蛋白皮肤试验操作技术规范

1 范围

本标准规定了结核分枝杆菌重组蛋白皮肤试验的操作流程、结果判读及质量保证等。

本标准适用于我国各级疾病预防控制机构、结核病定点医疗机构、综合性医疗机构、基层医疗卫生机构和其他相关机构。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中，注日期的引用文件，仅该日期对应的版本适用于本文件；不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改单）适用于本文件。

WS 288—2017 肺结核诊断标准

WS/T 313-2019 医务人员手卫生规范

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

结核分枝杆菌重组蛋白 *Mycobacterium tuberculosis recombinant protein*

利用重组DNA或重组RNA技术经体外表达系统而获得的结核分枝杆菌编码的蛋白质。

4 适用范围和禁忌证

4.1 适用范围

适用于结核分枝杆菌感染的检测或活动性结核病的辅助诊断。

4.2 禁忌证

4.2.1 过去曾发生过皮肤试验的全身或局部不良反应；过去曾发生过晕厥或全身性过敏反应；或在检测位置出现大面积烧伤或湿疹的患者，因为发生不良反应或严重反应的可能性更大。

4.2.2 各种疾病的急性期。

4.2.3 临床医生判定暂不适合进行该试验者。

5 操作流程

5.1 操作流程图 检测操作流程按照附录 A 进行

5.2 受试者的基本信息登记

5.2.1 个人基本信息及试验禁忌证：姓名、性别、出生日期以及有无禁忌证等信息；

5.2.2 免疫缺陷疾病的病史、既往结核病史和卡介苗接种史等；

5.2.3 密切接触史：在过去两年时间内是否与活动性肺结核患者密切接触；

5.2.4 肺结核可疑症状：咳嗽、咳痰、咯血等肺结核相关症状的发生情况按照 WS288—2017 肺结核诊断标准判断。

以上信息在附录 B 进行填写，不能漏项。

5.3 操作前物品准备

主要包括一次性注射器（1mL 规格），4~5 号针头；75%消毒酒精及消毒棉签；结核分枝杆菌重组蛋白试剂；便携式冰桶或冰包；标记红晕及硬结边缘的记号笔；经过计量标定的测量卡尺（或直角卡尺、小塑料尺）；测试记录表；健康教育材料等。

5.4 操作者准备

注射前操作者应遵照 WS/T 313-2019 规范并戴好手套，严格按照无菌操作规程。

5.5 重组蛋白的皮内注射

参照产品说明书，采取孟都氏法注射 0.1ml（5U）的结核分枝杆菌重组蛋白于受试者左前臂掌侧皮内，同时记录注射时间、操作者姓名和结果测量、判读时间（见附录 B），注射局部应出现 6~8mm 大小的圆形橘皮样皮丘。如果注射失败，可同一天在另一侧手臂同时注射。

5.6 结果测量

5.6.1 判读时间：注射后 48-72 小时；

5.6.2 测量方法：仔细观察和测量皮内注射局部形成的红晕和硬结的横径和纵径的毫米（mm）数，并记录在附录 B；

5.6.3 结果判读：根据皮肤红晕或硬结的大小进行阳性或阴性结果判定。以红晕或硬结大者为准，反应平均直径（横径与纵径之和除以 2，单位 mm） ≥ 5 mm 为阳性反应，凡有水泡、双圈、坏死、淋巴管炎者均属于强阳性反应。阳性结果者视为处于感染状态；阴性结果者如果最近 3 个月内没有过暴露史则视为未感染状态，如果最近 3 个月内有过暴露史，建议在暴露后 3 个月进行复查。

6 常见的不良反应观察及处置原则

进行该检测可能会出现全身或局部的不良反应。全身不良反应常见症状有发热、乏力、头痛及全身皮肤瘙痒等；局部不良反应有注射部位瘙痒、水泡、坏死及淋巴管炎等。出现轻度不良反应时无需特殊处理，一般休息后自然消退；中重度不良反应可参照生物制品相关不良反应的处理原则采取适当措施，或推荐到医疗机构就诊。

7 质量保证

7.1 人员培训：

为了规范试验操作、统一结果测定标准，在开展该检测之前，医护人员须经专业培训，培训内容包括：

7.1.1 掌握试验前的准备工作

- a) 物品准备。按照产品说明书准备所有皮肤试验所需的相关物品。
- b) 试剂核查。核对试剂的品名、使用产品规格、产品批号、有效期。禁止使用过期试剂。
- c) 受试者信息核查。对受试者信息的登记方法、内容、健康状况及禁忌证的问询。

7.1.2 试验操作方法、结果判读等相关培训

由资深医护人员进行标准化试验操作带教，现场演示皮内注射操作方法、试验结果的测量、判读、记录以及皮肤试验不良反应的处理。然后对每位参与培训的医护人员进行现场实践培训，培训内容包括试验的操作、结果的判读和记录及不良反应的处理。

7.2 受试者的健康教育：

7.2.1 宣教皮肤试验目的和意义以及试验禁忌证等，以预防心因性反应的发生。

7.2.2 告知试验可能出现的反应和处理原则，包括注射后就地休息观察 15~30 分钟；保持注射局部干燥、清洁，不要在注射部位洗、擦，特别注意避免衣服袖口在注射局部的摩擦；注射局部出现瘙痒、溃疡、水泡时的处理方法等。

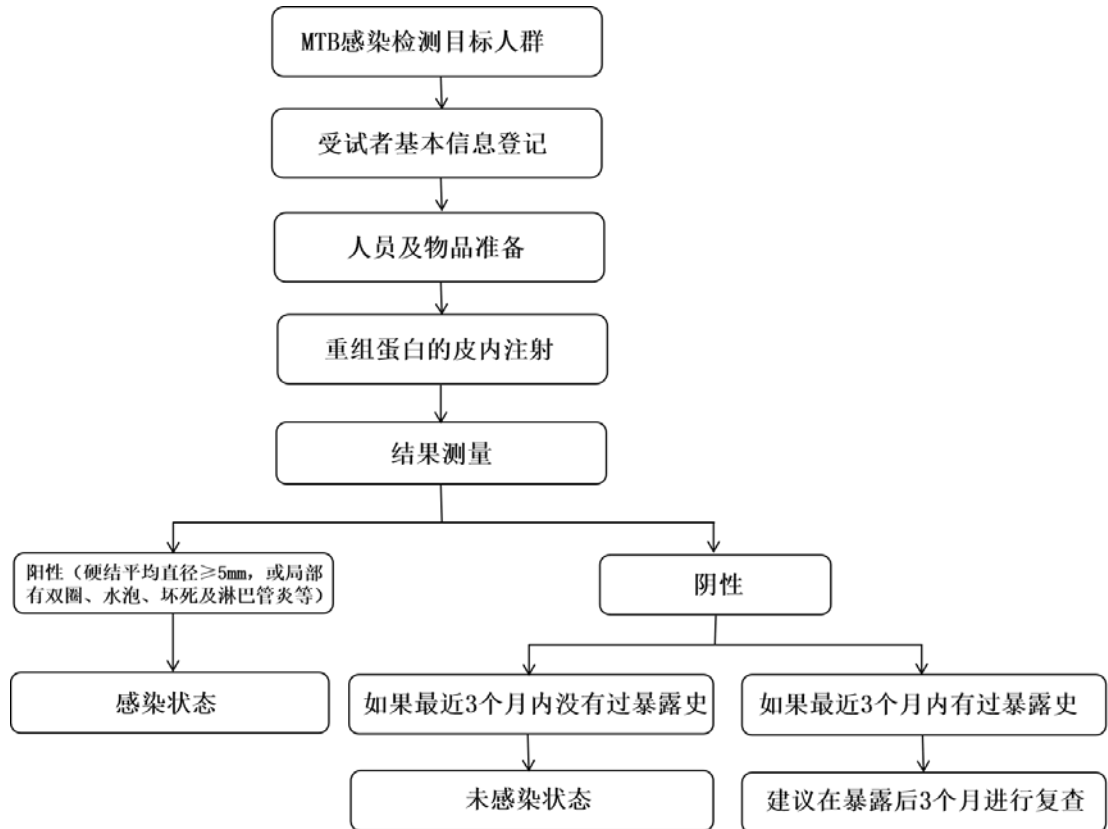
7.2.3 告知注射后 48~72 小时返回查看试验结果等。

7.3 试剂的保存和使用：应在 2~8℃ 冷藏、避光保存。同时应与其他注射剂分开存放，不得混合存放或混装。现场使用时，应放在便携式冰桶或冰包中存放，但试剂瓶不可直接放在冰上或泡在冰水中。试剂打开 30 分钟未用完应当废弃，废弃方法要按照医疗废物管理条例执行。

7.4 注射时的工作环境：注射应在室内光线充足的环境下进行，确保注射剂量准确、注射深度符合要求，避免在日光直接照射的地方进行操作。

附录 A
(规范性附录)

结核分枝杆菌重组蛋白皮肤试验检测流程图



附录 B

(规范性附录)

结核分枝杆菌重组蛋白皮肤试验检查登记一览表

试剂批号: _____

试剂有效期: _____

姓名		年龄 (岁)	
性别		联系电话	
有无肺结核可疑症状			☐ 有 ☐ 无
有无肺结核密切接触史			☐ 有 ☐ 无
有无既往结核病史			☐ 有 ☐ 无
有无卡痕			☐ 有 ☐ 无
有无免疫缺陷疾病病史			☐ 有 ☐ 无
有无禁忌症			☐ 有 ☐ 无
注射时间	____年____月____日____时	注射人员	(签名)
测量时间	____年____月____日____时	测量人员	(签名)
红晕直径 (横径×纵径, mm)	____×____	平均直径 (mm)	
硬结直径 (横径×纵径, mm)	____×____	平均直径 (mm)	
有无水泡			☐ 有 ☐ 无
有无溃疡			☐ 有 ☐ 无
有无坏死			☐ 有 ☐ 无
有无淋巴管炎			☐ 有 ☐ 无

参考文献

1. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Geneva:World Health Organization, Module 1: Prevention-Tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020.
2. 周利君, 李锋, 卢水华. 以结核分枝杆菌特异性抗原为基础的皮肤试验研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38(8): 619-622. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2015.08.015.
3. 施雯慧, 成诗明, 陈伟. 结核潜伏性感染诊断研究进展[J]. 疾病监测, 2012(03): 78-83.
4. 重组结核杆菌融合蛋白(ETC)临床应用专家共识. 中国防痨杂志. 2020. 42(8): 761-768.
5. 卢水华, 陆伟. 重组结核杆菌融合蛋白(ETC)皮肤试验使用指导手册. 北京: 人民卫生出版社. 2021.
6. 刘二勇, 周林, 成诗明. 结核分枝杆菌潜伏性感染及预防性治疗研究进展的系统评价[J]. 中国防痨杂志, 2013, 35(4):231-239.
7. Health Protection Surveillance Centre (HPSC); National TB Advisory Committee. Guidelines on the prevention and control of tuberculosis in Ireland 2010[R]. Dublin: Health Protection Surveillance Centre, 2009.
8. 成诗明, 王国治, 王黎霞, 周林. 结核菌素皮肤试验使用指导手册. 北京: 人民卫生出版社. 2014.
9. 医疗废物管理条例(中华人民共和国原卫生部 2003年)