

【临床评价】

基于真实世界数据研究芍药甘草汤加减对抗结核药物性肝损伤辨治规律

张欢¹, 曹国胜², 李思思¹, 丁巧燕¹, 马丽华¹, 周铭^{1*}

1. 武汉市肺科医院 药学部, 湖北 武汉 430032

2. 湖北中医药大学 药学院, 湖北 武汉 430070

摘要: **目的** 采用真实世界方法分析芍药甘草汤加减治疗抗结核药物性肝损伤(ATB-DILI)的中医辨证特点及临床用药特征。**方法** 挖掘分析武汉市肺科医院2020年8月—2021年8月诊断为ATB-DILI且使用芍药甘草汤加减的患者真实世界数据,总结归纳其辨治特点及用药规律。**结果** 纳入病案66例,处方199张,证型11种,主要症状10种。涉及212味中药,性味以甘温、苦寒,归肝、肺、脾经药物为主,功效以补虚、清热等为主。关联分析得到3 294条关联规则,高频中药聚类分析得到3类核心药物组合。**结论** ATB-DILI的真实世界特征为:肝脾两虚证最为常见,其次为肝胆湿热证、肝气不足证等,临床遣方用药既要补脾益气、疏肝清热又要祛湿、化痰,在芍药甘草汤基础上对症加减,标本兼治。

关键词: 芍药甘草汤; 抗结核药物性肝损伤; 真实世界研究; 辨治规律; 关联分析

中图分类号: R974 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)09-1848-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.09.021

Study on syndrome differentiation and treatment of anti-tuberculosis drug induced liver injury with Shaoyao Gancao Decoction based on real world data

ZHANG Huan¹, CAO Guosheng², LI Sisi¹, DING Qiaoyan¹, MA Lihua¹, ZHOU Ming¹

1. Department of Pharmacy, Wuhan Pulmonary Hospital, Wuhan 430032, China

2. College of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430070, China

Abstract: Objective To analyze the clinical dialectical and medication characteristics of Shaoyao Gancao Decoction in treatment of anti-tuberculosis drug induced liver injury (ATB-DILI). **Methods** Mined and analyzed the data of patients who were diagnosed with ATB-DILI and used Shaoyao Gancao Decoction from August 2020 to August 2021 in Wuhan Pulmonary Hospital, and summarized the characteristics of the diagnosis, the treatment and the rule of medication. **Results** This study included 66 medical records, 199 prescriptions, 11 types of syndromes, and 10 main symptoms. Involved 212 traditional Chinese medicines (TCM), their tropism of taste: sweet and warm, bitter and cold. In the liver, lung, and spleen, and the effects of the TCM pieces were tonic and heat-clearing. 3 294 association rules were obtained through association analysis, and three core drug combinations were got through high-frequency cluster analysis. **Conclusion** The most common syndrome was liver and spleen asthenia, followed by damp-heat in liver and gallbladder, insufficient liver qi, etc. Medication should not only invigorate the spleen and replenish qi, soothe the liver and clear heat, but also clear damp and reduce phlegm. On the basis of Shaoyao Gancao Decoction, added or subtracted other TCM pieces, treated diseases both symptoms and root causes.

Key words: Shaoyao Gancao Decoction; anti-tuberculosis drug induced liver injury; real world research; syndrome differentiation and treatment; association analysis

2020年中国新发结核患者人数为83.3万,发病
率5.8/万,占全球新发结核患者的8.4%,居世界第4

位^[1]。抗结核治疗疗程长,药物不良反应多。其中
抗结核药物性肝损伤(anti-tuberculosis drug-induced

收稿日期: 2022-03-30

基金项目: 武汉市卫生健康科研基金资助(WZ21Q23)

第一作者: 张欢,硕士,主管中药师,研究方向为临床中药学与中药制剂。E-mail: zhanghuan0226@126.com

*通信作者: 周铭,硕士,副主任药师,研究方向为临床药学与药理学。E-mail: 1260228327@qq.com

liver injury, ATB-DILI)最为多见,危害性最大,也是我国药物性肝损伤常见原因之一^[2-3]。芍药甘草汤出自张仲景《伤寒论》,为药简效佳的经典方剂^[4]。基础实验表明,芍药甘草汤具有降低转氨酶、肝脏保护以及改善肝炎症状的作用^[5-6],对亚急性肝损伤^[7]、慢性肝损伤^[8]具有明显对抗作用。然而,目前对芍药甘草汤的研究集中在白芍、甘草中化学成分简单加和,并以此解释芍药甘草汤的临床疗效。这有悖于中医药个体化诊疗及整体观理论。

真实世界研究(RWS)契合了中医个体化诊疗、整体疗效评价的特点,有望为中医辨证论治的疗效评价体系开辟一条新的道路。本研究根据医院信息系统(HIS)数据库中真实临床数据信息,采用频次分析、关联分析及聚类分析等数据处理分析方法,研究芍药甘草汤加减治疗 ATB-DILI 辨治规律,为明确芍药甘草汤治疗 ATB-DILI 临床疗效奠定基础。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究数据来源于武汉市肺科医院,基于 HIS 电子病历数据抽取 2020 年 8 月—2021 年 8 月门诊及住院,且临床诊断为结核病、药物性肝损伤患者的病历资料。

1.2 纳入标准

(1)符合《抗结核药所致药物性肝损伤诊断与处理专家建议(2013 版)》^[8]、《抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019 版)》^[9]中诊断为 ATB-DILI 患者,且实验室检查及影像检查完整者。(2)HIS 系统中病历资料完整,包括一般信息、诊断及处方,且入院时间>3 d。(3)使用抗结核药物,且治疗 ATB-DILI 以芍药甘草汤为基础方,可随症加减,且处方记录完整的患者。(4)治疗结局为好转或治愈的患者。

1.3 排除标准

(1)药物性肝损伤不因抗结核药物引起者;(2)ATB-DILI 治疗未使用芍药甘草汤加减者;(3)病历资料缺失或入院时间<3 d 者;(4)其他非结核、非药物性肝损伤引起的严重疾病或精神疾病患者。

1.4 数据录入与审核

收集 ATB-DILI 患者临床数据,包括临床一般资料(性别、年龄等)、西医诊断、中医诊断、中医证候、中医治则、处方用药等信息。由 2 名研究人员录入,中医药高级职称人员进行数据审核,以确保数据真实性和完整性。

1.5 数据预处理与标准化

中医疾病诊断与中医证型参照《中医内科临床

诊疗指南(2020 版)》^[10]对 ATB-DILI 的表现的临床证型分类;证素参照《证素辨证学》^[11];中药名称、性味归经依据《中国药典》2020 年版^[12]及《中药学》^[13]进行标准化分类。

1.6 数据挖掘与统计分析

将获取的处方输入 Microsoft office Excel 对中药四性、五味、归经、功效等进行频数统计分析。采用 SPSS 25.0 软件对芍药甘草汤加减中药的品种数、使用频率等进行排序,进行聚类分析。采用 IBM SPSS Modeler 18 对用药进行关联规则分析。

2 结果

2.1 一般资料

本研究最终纳入病例 66 例,累计处方 199 张。其中女性 21 例,男性 45 例,男女比例 2.14;年龄 12~89 岁,平均年龄(51.88±16.87)岁。其中治疗结局显示好转为 13 例(19.69%),治疗结局显示为痊愈 53 例(80.31%)。66 例患者中,有 11 例患者使用过其他护肝药物,所有患者均口服芍药甘草汤加减。

2.2 临床分型

根据《抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019 年版)》^[2]对患者进行临床分型,其中肝细胞损伤型 48 例(72.73%)、胆汁淤积型 7 例(10.61%)、混合型 11 例(16.66%)。

2.3 中医证型及症状分布

2.3.1 中医证型分布 统计纳入病例证型,结果显示抗结核药物性肝损伤中医证型 11 种。具体见表 1。

2.3.2 中医症状分布情况 统计纳入病例中医症状,并进行规范化处理,中医症状频数总量为 373 种,症状频数>100 次的见表 2。

表 1 中医证型分布情况

编号	证型	处方数/张	构成比/%
1	肝脾两虚证	53	26.63
2	肝胆湿热证	31	15.58
3	肝气不足证	28	14.07
4	胆汁淤积证	25	12.56
5	肝肾阴虚证	24	12.06
6	肝血不足证	13	6.53
7	肝郁痰凝证	9	4.52
8	肝郁湿热证	8	4.02
9	肝不藏血证	6	3.01
10	肝络瘀阻证	1	0.50
11	肝络失宣证	1	0.50

表2 中医症状分布情况

Table 2 Distribution of TCM symptoms

编号	规范症状	症状频数/次	占比/%
1	两胁闷胀	163	43.70
2	懈怠无力	152	40.75
3	失眠	150	40.21
4	潮热	142	38.07
5	舌红	128	34.32
6	苔厚腻	125	33.51
7	脉细	116	31.10
8	小便黄	107	28.69
9	腹痛	107	28.69
10	口苦	101	27.08

2.4 芍药甘草汤加减用药规律

2.4.1 芍药甘草汤加减用药频次分析 199张处方包含212味中药,其中90味中药使用频次>10,12味中药使用频率>100,具体见表3。

表3 中药饮片用药频率分析

Table 3 Analysis of frequency of using Chinese herbal pieces

编号	中药饮片	频数/次	平均使用剂量/g ($\bar{x} \pm s$)
1	炒白芍	199	9.26±3.14
2	甘草	199	10.05±2.31
3	麸炒白术	175	13.19±3.45
4	当归	162	12.97±2.57
5	熟地黄	146	29.59±3.72
6	陈皮	133	24.37±2.87
7	红芪	132	11.65±4.53
8	醋五味子	122	7.23±3.52
9	党参	116	10.80±3.01
10	法半夏	111	6.63±2.75
11	茯苓	108	16.01±3.21
12	黄芪	100	36.36±3.46

2.4.2 芍药甘草汤加减饮片功效分析 对于频次>10的中药饮片根据《中药学》对其功效进行分类,得到14类,芍药甘草汤加减主要以补虚药、清热药为主,其中补虚药中以补气(8种)、补阴(6种)为主;清热药以清热凉血(6种)、清热解毒(5种)为主,具体见表4。

2.4.3 芍药甘草汤加减中药饮片性味归经分析 对于频次>10的中药饮片的性、味、归经进行分析。结果(表5)表明,本研究中药物归肝、肺、脾经药物居多。药味以甘、苦、辛味药物为主。药性以寒、温、平为主。

2.4.4 关联规则 支持度表示前项出现的概率,支

表4 中药饮片功效分类

Table 4 Efficacy classification of Chinese herbal pieces

编号	功效分类	饮片种数	编号	功效分类	饮片种数
1	补虚药	22	8	化湿药	4
2	清热药	21	9	安神药	3
3	化痰止咳平喘药	7	10	消食药	3
4	活血药	6	11	平肝熄风药	3
5	理气药	6	12	收涩药	2
6	利水渗湿药	6	13	祛风湿药	1
7	解表药	5	14	止血药	1

表5 中药饮片性味归经

Table 5 Nature and taste of Chinese herbal pieces

归经	频数/次	四气五味	频数/次
肝	44	寒	34
肺	44	温	27
脾	35	平	19
肾	28	凉	5
心	23	涩	3
胆	9	甘	47
膀胱	8	苦	38
大肠	6	辛	30
小肠	4	咸	8
三焦	2	酸	6
心包	2	淡	4

持度越大说明前项出现越频繁。置信度表示前项出现时后项出现的概率,置信度越大说明后项出现的概率越大^[14-15]。规则支持度表示前项和后项同时出现的概率。运用 IBM SPSS Modeler 18 软件 Apriori 算法对出现频次>100的中药饮片进行关联分析。设定最小支持度为30%,最小置信度为50%。关联规则为“前项→后项”,产生3 294条关联规则。中药饮片之间网格化关联图见图1。关联图中颜色越深说明2种中药饮片间关系越密切,且同时出现的可能性越大。由图1可见,炒白芍-甘草、炒白芍-麸炒白术、甘草-麸炒白术、炒白芍-当归、甘草-当归、炒白芍-熟地黄、甘草-熟地黄等药对关系密切。按照规则支持度高低排序,列举排名前10位的关联规则。其中,2味中药之间主要关联分析见表6,可知,炒白芍-甘草、炒白芍/甘草-麸炒白术、炒白芍/甘草-当归、炒白芍/甘草-熟地黄、炒白芍/甘草-陈皮药对同时出现可能性较高,规则支持度均在66%以上,提升度大于1。3味中药之间主要关联分析见表7,可知,炒白芍-甘草-麸炒白术、炒白芍-甘草-当归、

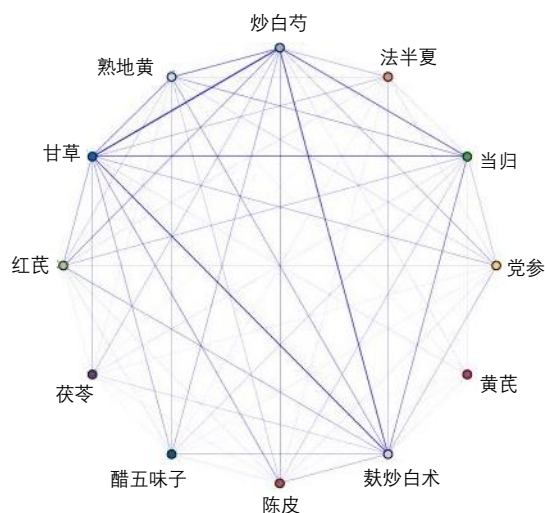


图1 高频中药饮片间网格化关联图

Fig 1 Grid correlation diagram among high-frequency Chinese herbal pieces

炒白芍-甘草-熟地黄、炒白芍-当归-麸炒白术、甘草-当归-麸炒白术等同时出现可能性较高。规则支持度均在66%以上,提升度大于1。4味中药之间主要关联分析见表8,可知,炒白芍-甘草-麸炒白术-当归、炒白芍-甘草-麸炒白术-熟地黄、炒白芍-甘草-熟地黄-当归、炒白芍-当归-麸炒白术-红芪、炒白芍-甘草-麸炒白术-陈皮同时出现可能性较高。规则支持度均在57%以上,提升度大于1。

2.4.5 聚类分析 对出现频次>50的中药饮片进行聚类分析,根据聚类分析树状图(图2),当类间距为5时,可形成3个聚类方。第1类:炒白芍、甘草、麸炒白术、当归;第2类:陈皮、红芪、醋五味子、熟地黄、黄芪、黄芩、法半夏、茯苓、党参;第3类:桂枝、麸炒苍术、山麦冬、合欢皮、山萸肉、川芎、茯神、关黄柏、知母、大枣、醋北柴胡、地黄、桔梗。

表6 2味中药之间主要关联分析

Table 6 Main correlation analysis between two kinds of Chinese medicines

排名	中药(前项→后项)	支持度/%	置信度/%	规则支持度/%	提升度
1	炒白芍→甘草	99.50	100	99.50	1.01
2	甘草→炒白芍	99.50	100	99.50	1.01
3	麸炒白术→炒白芍	86.94	100	86.94	1.01
4	麸炒白术→甘草	86.94	100	86.94	1.01
5	当归→炒白芍	80.40	100	80.40	1.01
6	当归→甘草	80.40	100	80.40	1.01
7	熟地黄→炒白芍	72.36	100	72.36	1.01
8	熟地黄→甘草	72.36	100	72.36	1.01
9	陈皮→炒白芍	66.33	100	66.33	1.01
10	陈皮→甘草	66.33	100	66.33	1.01

表7 3味中药之间主要关联分析

Table 7 Main correlation analysis between three kinds of Chinese medicines

排名	中药(前项→后项)	支持度/%	置信度/%	规则支持度/%	提升度
1	麸炒白术+炒白芍→甘草	86.94	100	86.94	1.01
2	麸炒白术+甘草→炒白芍	86.94	100	86.94	1.01
3	当归+炒白芍→甘草	80.40	100	80.40	1.01
4	当归+甘草→炒白芍	80.40	100	80.40	1.01
5	熟地黄+炒白芍→甘草	72.36	100	72.36	1.01
6	熟地黄+甘草→炒白芍	72.36	100	72.36	1.01
7	当归+麸炒白术→炒白芍	70.85	100	70.85	1.01
8	当归+麸炒白术→甘草	70.85	100	70.85	1.01
9	陈皮+炒白芍→甘草	66.33	100	66.33	1.01
10	陈皮+甘草→炒白芍	66.33	100	66.33	1.01

表8 4味中药之间主要关联分析

Table 8 Main correlation analysis between four kinds of Chinese medicines

排名	中药(前项→后项)	支持度/%	置信度/%	规则支持度/%	提升度
1	当归+麸炒白术+炒白芍→甘草	70.85	100	70.85	1.01
2	当归+麸炒白术+甘草→炒白芍	70.85	100	70.85	1.01
3	熟地黄+麸炒白术+炒白芍→甘草	64.32	100	64.32	1.01
4	熟地黄+麸炒白术+甘草→炒白芍	64.32	100	64.32	1.01
5	熟地黄+当归+炒白芍→甘草	62.81	100	62.81	1.01
6	熟地黄+当归+甘草→炒白芍	62.81	100	62.81	1.01
7	红芪+麸炒白术+炒白芍→甘草	61.31	100	61.31	1.01
8	红芪+麸炒白术+甘草→炒白芍	61.31	100	61.31	1.01
9	陈皮+麸炒白术+炒白芍→甘草	57.79	100	57.79	1.01
10	陈皮+麸炒白术+甘草→炒白芍	57.79	100	57.79	1.01

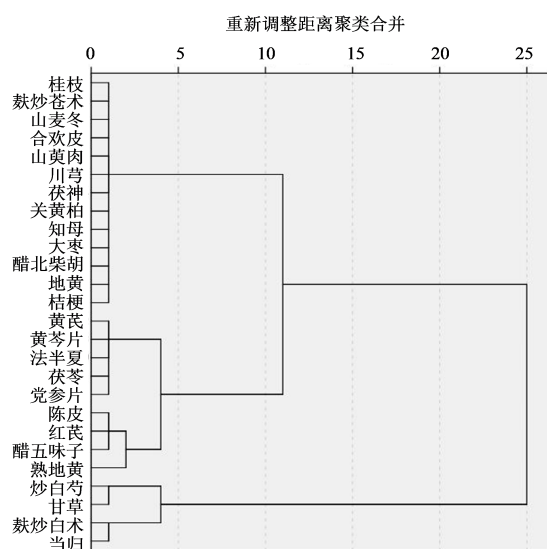


图2 聚类分析树状图

Fig. 2 Cluster analysis dendrogram

3 讨论

3.1 基于真实世界对于 ATB-DILI 的中医认识

DILI是临床上常见不良反应之一,目前已知全球有1 100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,可分为直接肝毒性和特异质肝毒性作用,二者可同时存在^[16],ATB-DILI发生率为2.0%~28.0%^[2],可能与易感基因相关^[17]。

崔岩飞等^[18]认为ATB-DILI属于外来邪毒直中脏腑所致,病位在肝,涉及脾胃。其病理机制为肝郁滞,导致脾胃运化失常,而脾虚不运,水湿不化,日久化热,湿热互结阻滞气机又能使肝胆失于疏泄。因《难经》曰:“见肝之病,则知肝传之于脾,故先实其脾气”,治则须采用抑木扶土法。曹烨华^[19]认为ATB-DILI的病机为外来邪毒侵袭肝脉,导致

阴虚火旺,热毒湿瘀交结。治则为清热泻火、解毒祛湿。张俊明^[20]认为肺结核属于“肺癆”,阴虚为其病理特点,应采用补虚培金和治癆杀虫的治疗方法。治则为培土生金,补其虚而复其真元,实其脾复其肝功能。

本研究表明,湖北地区ATB-DILI患者证型与症状虽然与以上中医学者对此病的研究相似,但又具备地域特点。首先,湖北地区ATB-AILI患者以老年人群为主,证型方面以肝脾两虚证、肝胆湿热证、肝气不足证、胆汁淤积证及肝肾阴虚证为主,总体上仍以“肺癆”致阴虚为主。其次,因湖北地区气候为亚热带季风候,空气湿润,降水丰沛,冬季湿寒,夏季湿热,天气变化剧烈,患者极易因脾虚致运化失调,水饮内停,湿热不化。总之,湖北地区ATB-DILI患者常见症状均围绕此两类病机,如两肋胀痛、疲乏、失眠、潮热、舌红苔厚腻、便黄等。

3.2 芍药甘草汤加减治疗 ATB-DILI

芍药甘草汤方中仅白芍、甘草2味中药,结构严谨、配伍精当,运用甚广。采用芍药甘草汤加减治疗ATB-DILI可在养肝柔肝的同时,辨证论治,以达到补脾益气、清热解毒、养阴生津的目的。

本研究表明,对于芍药甘草汤加减治疗ATB-DILI用药上主要有3个方面特点:(1)对于正气虚弱,外感癆毒,耗伤脾气者,主要配伍补脾益气、调养气血类中药,如麸炒白术、当归、红芪等味甘、平,性温、平,归脾、肾经中药,以补益气血,调和脾胃,提升机体抵抗力。(2)对于肺癆咳嗽日久,灼烧肺阴,导致肺阴亏虚者,主要添加化痰止咳类中药,如陈皮、法半夏等味苦、辛,性温,归肺、脾经中药,以燥湿化痰,缓解痰多咳嗽症状。(3)对于久病不愈,反复绵长,阴虚愈甚,虚火上炎者,主要添加滋阴清

热、收敛固涩类中药,如熟地黄、醋五味子等味酸、甘,性温,归肝、肾经中药,以补血滋阴、益精填髓、益气生津、补肾宁心,缓解腰膝酸软、骨蒸潮热、汗多等症状。以上组方药味虽在芍药甘草汤基础上加减药味不同,但均可体现补脾益气、清热解毒、养阴生津之治则,切合中医对本病病机的认识,也更符合湖北地区 ATB-DILI 患者的致病特点。

综上,本研究对真实世界临床数据进行挖掘分析,一定程度上揭示了芍药甘草汤加减治疗 ATB-DILI 的辨治规律,纳入患者为湖北省内或周边患者,能在一定程度上反映华中地区 ATB-DILI 患者辨治情况,但也存在医院、地域单一及样本量小等局限性,今后将收集更大样本、更多地区的临床证据,进行更深入的研究,以进一步指导临床治疗。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2020 [R]. Geneva: WHO, 2020. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
- [2] 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.
Tuberculosis Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of anti-tuberculosis drug-induced liver injury (2019 edition) [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2019, 42(5): 343-356.
- [3] 朱英, 江振洲, 张陆勇. 药物性肝损伤的肝细胞死亡方式及治疗药物研究进展 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(5): 1097-1104.
Zhu Y, Jiang Z Z, Zhang L Y. Research advances of hepatocyte death and therapeutic drugs in drug-induced liver injury [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(5): 1097-1104.
- [4] Sun L, Zhao M, Zhao Y H, et al. Investigation of the therapeutic effect of Shaoyao Gancan Decoction on CCl₄-induced liver injury in rats by metabolomic analysis [J]. Biomed Chromatogr, 2020, 34(11): 4940.
- [5] 廖楚, 李恒飞, 李晓东. 基于网络药理学及分子对接探讨芍药甘草汤治疗乙型病毒性肝炎肝损伤的作用机制 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(9): 1852-1861.
Liao C, Li H F, Li X D. Discussion on mechanism of Shaoyao Gancan Decoction in treating liver injury of viral hepatitis type B based on network pharmacology and molecular docking [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(9): 1852-1861.
- [6] 李雪梅, 白颖峰, 杭爱武, 等. 基于网络药理学探究芍药甘草汤保肝作用 [J]. 中成药, 2021, 43(7): 1924-1932.
Li X M, Bai Y F, Hang A W, et al. Exploring the Liver-protecting Effect of Shaoyao Gancan Decoction Based on Network Pharmacology [J]. Chin Tradit Pat Med, 2021, 43(7): 1924-1932.
- [7] 宋军, 赵军宁, 王晓东, 等. 芍药甘草汤对 CCl₄ 亚急性肝损伤大鼠肝脏白细胞介素和 TNF- α 含量影响的实验研究 [J]. 成都中医药大学学报, 2007, 30(1): 23-24.
Song J, Zhao J N, Wang X D, et al. Influence on Shaoyao Gancan Duo-Gan to interleukin and TNF- α content of liver in subacute liver injury rat induced by carbon tetrachloride [J]. J Chengdu Univ Tradit Chin Med, 2007, 30(1): 23-24.
- [8] 吴玲芳, 李雨桐, 唐迎紫, 等. 芍药甘草汤化学成分及药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(6): 1354-1360.
Wu L F, Li Y T, Tang Y Z, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of Shaoyao Gancan Decoction [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(6): 1354-1360.
- [9] 中华医学会结核病分会. 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.
Tuberculosis Branch of Chinese Medical Association. Expert advice on the diagnosis and management of drug-induced liver injury caused by anti-tuberculosis drugs [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2013, 36(10): 732-736.
- [10] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2020.
Chinese Association of Traditional Chinese Medicine. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Common Diseases in Internal Medicine of Traditional Chinese Medicine [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [11] 朱文锋. 证素辨证学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
Zhu W F. Syndrome Dialectics [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008.
- [12] 中国药典(2020年版) [S]. 一部. 2020.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020.
- [13] 周祯祥, 唐德才. 中医学(新世纪第二版) [M]. 北京: 中国中医药科技出版社, 2020.
Zhou Z X, Tang D C. Chinese Medicine [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2020.
- [14] 黄攀攀, 胡芳, 谢光璟, 等. 基于复杂网络技术挖掘王平论治失眠临证规律 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(4): 511-514.
Huang P P, Hu F, Xie G J, et al. Clinical experience of WANG Ping on insomnia based on complex network technology [J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2020,

- 26(4): 511-514.
- [15] 周巧, 刘健, 忻凌, 等. 芙蓉膏外敷联合中药治疗活动期膝骨关节炎的临床数据挖掘及关联分析研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(4): 505-508.
- Zhou Q, Liu J, Xin L, et al. Clinical data mining and correlation analysis of Furong Ointment combined with Chinese herbs in treatment of active osteoarthritis patients [J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2019, 25(4): 505-508.
- [16] 杨翰, 程悦, 马怀芬, 等. 2018—2020年西安市耐药结核病的流行现状及新冠疫情防控对其的影响 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2021, 42(4): 562-568.
- Yang H, Cheng Y, Ma H F, et al. Drug-resistance of MDR-TB in Xi'an between 2018 and 2020 and the impact of COVID-19 epidemic prevention and control on it [J]. J Xi'an Jiaotong Univ Med Sci, 2021, 42(4): 562-568.
- [17] Chen S X, Pan H Q, Chen Y Z, et al. Association between genetic polymorphisms of NRF2, KEAP1, MAFF, MAFK and anti-tuberculosis drug-induced liver injury: A nested case-control study [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 14311.
- [18] 崔岩飞, 王亚丽. 中西医结合治疗抗结核药所致肝损害的临床观察 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2007, 17(9): 558-559.
- Cui Y F, Wang Y L. Clinical observation of integrated traditional Chinese and western medicine in the treatment of liver damage caused by anti-tuberculosis drugs [J]. Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med, 2007, 17(9): 558-559.
- [19] 曹烨华. 理气活血解毒法治疗抗结核药物所致肝损害172例 [J]. 中国民间疗法, 2010, 18(9): 37-38.
- Cao Y H. Treatment of 172 cases of liver damage caused by anti-tuberculosis drugs with the method of regulating qi, promoting blood circulation and detoxification [J]. China's Naturopathy, 2010, 18(9): 37-38.
- [20] 张俊明. 培土生金法治疗抗结核药物所致肝损害43例 [J]. 江苏中医药, 2004, 36(2): 26-27.
- Zhang J M. Treatment of 43 cases of liver damage caused by anti-tuberculosis drugs with the method of Pei Tu Sheng Jin [J]. Jiangsu J Tradit Chin Med, 2004, 36(2): 26-27.

[责任编辑 刘东博]