

185例药物性肝损伤患者的临床特征分析

路燕 陈明月 郑秀良 雷宇

【摘要】目的 探讨药物性肝损伤(DILI)的病因构成和临床特点。**方法** 回顾性收集安徽医科大学第二附属医院2017年5月至2019年10月住院期间诊断为DILI的185例患者的临床资料,包括性别、年龄、用药史、基础疾病、临床表现、实验室及影像学检查结果。统计分析DILI的药物种类、临床分型、严重程度分级。比较不同肝损伤类型、不同性别和年龄的DILI、不同药物种类导致的DILI肝损伤严重程度、潜伏期、肝功能。**结果** 185例DILI患者中,肝细胞损伤型132例(71.35%),混合型34例(18.38%),胆汁淤积型19例(10.27%)。引起DILI前3位药物分别是中药(42.16%)、化疗药物(11.89%)、抗菌药物(8.65%)。DILI中最常见的临床表现为纳差(36.76%),其次是乏力(25.95%)和恶心(17.84%);最常见的体征为黄疸(41.08%)。不同肝损伤类型和不同肝损伤严重程度间,性别和年龄的分布差异无统计学意义($P>0.05$)。女性总胆汁酸(TBA)和碱性磷酸酶(ALP)水平较男性高($P<0.05$)。3种类型肝损伤比较,肝细胞损伤型谷丙转氨酶(ALT)和谷草转氨酶(AST)最高,胆汁淤积型ALP最高($P<0.05$)。不同肝损伤类型、药物种类间,潜伏期比较,差异均具有统计学意义($P<0.05$),肝细胞损伤型潜伏期最长30(11,60)d($P<0.05$),中药潜伏期30(1,60)d长于西药($P<0.05$)。**结论** 185例患者中药诱导的DILI所占比例最高,且发病潜伏期较西药长;DILI主要损伤类型为肝细胞损伤型,且发病潜伏期最长。

【关键词】 药物性肝损伤;病因构成;损伤分型;严重分级;潜伏期

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.03.013

药物及其代谢产物(包括对肝脏的直接毒性或因机体的特异质反应)引起的肝脏损伤称为药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)^[1]。DILI患者大多数表现为急性肝损伤,体现在血清转氨酶和胆红素升高;少数可发展为暴发性肝炎、重症肝衰竭或迁延为慢性肝病^[2-3]。根据世界卫生组织的一份数据报告显示,DILI已成为第五大致命性肝脏疾病^[4];且已成为非感染性肝病的第二大病因^[5]。

保守估计,目前西方国家DILI每年发生率0.2/10 000~1.9/10 000^[6],我国DILI每年发生率初步估计2.38/10 000,实际发生率可能远高于这一数据^[7]。由于DILI的临床表现多样且缺乏特异性,没有明确的潜伏期,早期缺乏确诊的血生化指标及肝脏组织病理,因此容易造成临床诊断的滞后,甚至造成误诊及漏诊。本研究收集了被诊断为药物性肝损伤患者的临床资料,并进行回顾性分析,进一步探讨DILI的病因构成和临床特点,为临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 通过病案室疾病诊断代码搜索,收集安徽医科大学第二附属医院2017年5月至2019年10

月住院期间第一诊断中包含“药物性肝损伤”“药物性肝损害”“药物性肝病”“药物性肝炎”“药物性肝纤维化”“药物性肝衰竭”,且发病前均有明确用药史;同时搜集患者因其他疾病入院治疗,治疗过程中出现药物性肝损伤也纳入其中。将诊断为DILI且Roussel Uclaf因果关系评估(the Roussel Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM)量表^[8]评分 ≥ 3 分的病例总共纳入185例,其中82例合并基础疾病,如肿瘤(除外原发性肝脏肿瘤)、感染、高血压、糖尿病、甲状腺功能亢进、类风湿性关节炎、肺结核等;13例合并肝脏基础疾病(慢性乙型病毒性肝炎4例、急性乙型病毒性肝炎1例、丙型病毒性肝炎1例、原发性胆汁性肝硬化1例、混合性肝硬化1例,自身免疫性肝炎5例)。行肝脏穿刺病理学检查9例,其中4例原有自身免疫性肝炎,1例原有原发性胆汁性肝硬化,另4例患者因住院时间超过半个月未能确诊行肝脏穿刺协助诊断。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①符合中华医学会肝病学分会(Chinese Society of Hepatology, CSH)指南^[9-10]中的临床诊断标准,且RUCAM量表^[8]评分 ≥ 3 分。②若患者先前有慢性肝脏疾病(包括酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪肝、自身免疫性肝病、肝硬化等),此

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(项目编号:81800524)

作者单位:230601 安徽合肥 安徽医科大学第二附属医院消化内科(路燕,陈明月,郑秀良)

230022 安徽合肥 安徽医科大学第一附属医院肿瘤内科(雷宇)

次病情进展考虑存在药物性肝损伤重叠因素。排除标准:除外有肝癌及遗传代谢原因引起的肝功能异常患者以及因中毒、体循环淤血、休克引起的多脏器功能衰竭。

1.3 药物与肝损伤的因果关系判定 RUCAM 评分、CSH 指南及欧洲肝病学会(European Association For the Study of the Liver,EASL)指南^[11]中均指出 RUCAM 量表仍是目前较为准确的,可操控性强的 DILI 诊断系统。根据发病潜伏期,病程中各项生化指标变化,有无危险因子(年龄、酒精、怀孕),伴随用药,用血生化及影像学排除肝脏损伤非药物性因素,药物既往肝损伤报告及再用药反应综合判定^[8]。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”,3~5 分表示“可能”,6~8 分表示“很可能”,>8 分表示“高度可能”。

1.4 DILI 分型 根据美国胃肠病学会(American College of Gastroenterology,ACG)指南^[12],当单项谷丙转氨酶(alanine aminotransferase,ALT) $\geq 5 \times \text{ULN}$ (正常上限),或 $R \geq 5$ 称为“肝细胞损伤型”DILI,其中 $R = (\text{ALT} / \text{ULN}) / (\text{ALP} / \text{ULN})$;当单项碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP) $\geq 2 \times \text{ULN}$,或 $R \leq 2$,称为“胆汁淤积型”DILI;当 $2 < R < 5$,称为“混合型”DILI。

1.5 DILI 严重程度分级 根据美国药物性肝损伤研究网络(drug induced liver injury net,DILIN)结合我国肝衰竭指南^[9],对 DILI 严重程度进行分级。0 级(无肝损伤):患者对暴露药物可耐受,无肝毒性反应;1 级(轻度肝损伤):血清 ALT 和/或 ALP 呈可恢复性升高,总胆红素(total bilirubin,TBil) $\text{TBil} < 2.5 \text{ ULN}$ (2.5 mg/dL 或 $42.75 \text{ }\mu\text{mol/L}$),且国际标准化比值(international normalized ratio,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;2 级(中度肝损伤):血清 ALT 和/或 ALP 升高, $\text{TBil} \geq 2.5 \text{ ULN}$,或虽无 TBil 升高但 $\text{INR} \geq 1.5$,上述症状可有加重;3 级(重度肝损伤):血清 ALT 和/或 ALP 升高, $\text{TBil} \geq 5 \text{ ULN}$ (5 mg/dL 或 $85.5 \text{ }\mu\text{mol/L}$),伴或不伴 $\text{INR} \geq 1.5$,患者症状进一步加重,需要住院治疗,或住院时间延长;4 级[急性肝衰竭(acute liver failure,ALF)]:血清 ALT 和/或 ALP 水平升高, $\text{TBil} \geq 10 \text{ ULN}$ (10 mg/dL 或 $171 \text{ }\mu\text{mol/L}$), $\text{INR} \geq 2.0$ 或凝血酶原活动度(prothrombin time activity,PTA) $< 40\%$,可同时出现腹水或肝性脑病,或与 DILI 相关的其他器官功能衰竭;5 级(致命):因 DILI 死亡,或需接受肝移

植才能存活。

1.6 研究方法 记录每例患者的性别、年龄、用药史、发病时间、合并基础疾病、饮酒史、住院天数、入院时或初次门诊就诊时的生化检查结果[ALT、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase,AST)、TBIL、直接胆红素(direct bilirubin DBIL)、总胆汁酸(total bile acid,TBA)、ALP、INR、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase,GGT)、免疫十项、自身免疫性肝病全套及 TORCH 系列(弓形虫、风疹病毒、巨细胞病毒及单纯疱疹病毒筛查)],肝脏影像学检查,部分肝脏穿刺病理以及出院时复查的 ALT、AST、TBIL、ALP。统计分析 DILI 的药物种类和潜伏期;依据 ACG 指南^[12]和我国肝衰竭指南^[9]予以 DILI 临床分型和严重程度分级;按照性别(男、女)和年龄(55 岁为界限)分组,比较年龄和性别在不同肝损伤类型和肝损伤程度中是否有差异。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。非正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用非参检验中的 Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料采用率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共纳入 185 例患者,其中男性 75 例(40.54%),女性 110 例(59.46%)。年龄 14~81 岁,中位年龄 48(36,57)岁。

2.2 DILI 分型及 RUCAM 评分 185 例 DILI 患者中,肝细胞损伤型 132 例(71.35%),其中 RUCAM 评分 > 8 分 10 例,6~8 分 98 例,3~5 分 24 例。混合型共 34 例(18.38%),其中 RUCAM 评分 > 8 分 5 例,6~8 分 20 例,3~5 分 9 例。胆汁淤积型共 19 例(10.27%),其中 RUCAM 评分 > 8 分 1 例,6~8 分 13 例,3~5 分 5 例。

2.3 导致 DILI 的药物种类和构成 药物种类包括中药、化疗药、抗菌药物、解热镇痛药、心脑血管用药、代谢类疾病用药、抗结核用药、免疫抑制剂、精神疾病用药、激素类用药,其他包括保健品、藏药、减肥药。排在前 3 位的分别为中药(42.16%)、化疗药(11.89%)、抗菌药物(8.65%)。见表 1。

2.4 临床表现 DILI 临床表现多为恶心、呕吐、纳差,部分患者以黄疸为首表现。其中肝细胞损伤型和混合型的主要临床表现均为纳差、黄疸、乏力;而胆汁淤积型主要表现为黄疸、纳差、皮肤瘙痒。见表 2。

表 1 导致 DILI 的药物种类及性别、年龄分布

药物种类	主要代表药物	例数	百分比 (%)	性别(例)		年龄(例)	
				男性	女性	14~55 岁	55~81 岁
中药	土三七、何首乌、血脂康、多种成分的中草药和中药汤剂等	78	42.17	26	52	55	23
化疗药	赫赛汀、伊马替尼、地西他滨、阿帕替尼等	22	11.89	10	12	15	7
抗菌药物	克拉霉素、氟康唑、头孢类、万古霉素等	16	8.65	7	9	7	9
解热镇痛药	布洛芬、对乙酰氨基酚、复方氨酚烷等	14	7.57	6	8	9	5
心脑血管药	脂必妥、辛伐他汀、瑞舒伐他汀、非诺贝特等	12	6.49	7	5	7	5
代谢系统药	他巴唑、丙基硫氧嘧啶、甲硫咪唑、秋水仙碱、非布司他等	8	4.32	3	5	8	0
抗结核药	异烟肼、利福平等	8	4.32	7	1	6	2
免疫抑制剂	来氟米特、甲氨蝶呤、环孢素等	7	3.78	3	4	6	1
精神疾病药	丙戊酸钠、舍曲林、奥氮平等	5	2.70	1	4	4	1
激素类用药	达英激素、他莫昔芬、米非司酮等	3	1.62	0	3	2	1
其他	保健品、藏药、减肥药	12	6.49	5	7	9	3

表 2 3 种类型肝损伤的临床表现 [例 (%)]

症状体征	肝细胞损伤型 (n = 132)	混合型 (n = 34)	胆汁淤积型 (n = 19)	合计 (n = 185)
纳差	52(39.39)	10(29.41)	6(31.58)	68(36.76)
恶心	27(20.45)	3(8.82)	3(15.79)	33(17.84)
呕吐	14(10.61)	2(5.88)	1(5.26)	17(9.19)
腹胀	13(9.85)	2(5.88)	3(15.79)	18(9.73)
腹水	6(4.55)	0(0.00)	0(0.00)	6(3.24)
黄疸	50(37.88)	14(41.18)	12(63.16)	76(41.08)
皮肤瘙痒	1(0.76)	2(5.88)	4(21.05)	7(3.78)
乏力	35(26.52)	10(29.41)	3(15.79)	48(25.95)
发热	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
无症状	48(36.36)	12(35.29)	5(26.32)	65(35.14)

2.5 肝损伤类型的性别和年龄差异 不同肝损伤类 0.05)。见表 3。

型间,患者性别、年龄分布差异无统计学意义 (P >

表 3 3 种类型肝损伤的性别和年龄的分布 [例 (%)]

临床类型	例数	性别		年龄	
		男性	女性	14~55 岁	55~81 岁
肝细胞损伤型	132(71.35)	58(43.94)	74(56.06)	96(72.73)	36(27.27)
胆汁淤积型	19(10.27)	7(36.84)	12(63.16)	11(57.89)	8(42.11)
混合型	34(18.38)	10(29.41)	24(70.59)	21(61.76)	13(38.24)
χ^2 值		2.487		2.791	
P 值		0.288		0.248	

2.6 DILI 严重程度分级 185 例患者肝损伤严重程度 不同严重程度间,患者性别、年龄、肝损伤类型分布差
度分级无 5 级 DILI 的病例,大部分严重程度为 1 级。 异无统计学意义 (P >0.05)。见表 4。

表 4 肝损伤严重程度在性别、年龄和肝损伤间的差异 [例 (%)]

分级	例数	性别		年龄		肝损伤分型		
		男性	女性	14~55 岁	55~81 岁	肝细胞损伤型	混合型	胆汁淤积型
1 级	102	43(42.16)	59(57.84)	74(72.55)	28(27.45)	74(72.55)	20(19.61)	8(7.84)
2 级	33	11(33.33)	22(66.67)	25(75.76)	8(24.24)	25(75.76)	4(12.12)	4(12.12)
3 级	48	20(41.67)	28(58.33)	27(56.25)	21(43.75)	31(64.58)	10(20.84)	7(14.58)
4 级	2	1(50.00)	1(50.00)	2(100.00)	0(0.00)	2(100.00)	0(0.00)	0(0.00)
χ^2 值		0.921		5.868		3.730		
P 值		0.820		0.118		0.713		

2.7 临床特征不同患者血生化指标比较 DILI 患者中,女性 TBA 和 ALP 水平较男性升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。不同年龄血生化指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。不同肝损伤类型间,ALT、AST 和 ALP 水平差异有统计学意义($P < 0.05$),其中肝细胞损伤型 ALT、AST 水平较高,胆汁淤积型 ALP 水平较高。见表 5~7。

表 5 不同性别生化指标的差异

性别	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μmol/L)	DBIL(μmol/L)
男性	416.00(196.00,835.00)	182.00(108.00,585.00)	24.10(13.00,99.60)	8.80(3.10,52.80)
女性	522.50(199.50,955.50)	346.00(125.75,669.50)	29.45(12.23,88.25)	10.20(3.60,58.60)
Z 值	-0.668	-1.647	-0.262	-0.224
P 值	0.504	0.100	0.793	0.822

性别	TBA(μmol/L)	ALP(U/L)	GGT(U/L)	INR
男性	18.20(6.10,67.70)	143.00(101.00,197.50)	177.00(95.00,310.00)	0.98(0.91,1.13)
女性	43.90(11.73,155.10)	165.50(119.50,239.00)	159.00(86.75,332.25)	0.99(0.93,1.09)
Z 值	-2.188	-1.965	-0.495	-0.527
P 值	0.029	0.049	0.620	0.598

注:ALT 为谷丙转氨酶,AST 为谷草转氨酶,TBIL 为总胆红素,DBIL 为直接胆红素,TBA 为总胆汁酸,ALP 为碱性磷酸酶,GGT 为谷氨酰转移酶,INR 为国际标准化比值。

表 6 不同年龄生化指标的差异

年龄	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μmol/L)	DBIL(μmol/L)
14~55 岁	482.00(203.50,920.00)	246.00(109.50,617.50)	24.30(11.60,81.60)	7.80(2.98,48.63)
55~81 岁	440.00(195.25,850.08)	338.50(128.50,721.25)	34.65(14.63,150.58)	11.50(4.10,90.13)
Z 值	-0.06	-1.257	-1.759	-1.940
P 值	0.953	0.209	0.079	0.052

年龄	TBA(μmol/L)	ALP(U/L)	GGT(U/L)	INR
14~55 岁	26.50(7.80,104.20)	146.00(102.00,225.00)	158.00(89.00,300.00)	0.98(0.92,1.08)
55~81 岁	52.55(9.65,111.38)	171.50(123.00,245.00)	187.50(85.50,334.00)	1.01(0.94,1.15)
Z 值	-0.546	-1.775	-0.608	-1.283
P 值	0.585	0.076	0.543	0.199

注:ALT 为谷丙转氨酶,AST 为谷草转氨酶,TBIL 为总胆红素,DBIL 为直接胆红素,TBA 为总胆汁酸,ALP 为碱性磷酸酶,GGT 为谷氨酰转移酶,INR 为国际标准化比值。

表 7 不同肝损伤类型生化指标的差异

分型	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL(μmol/L)	DBIL(μmol/L)
肝细胞损伤型	633.50(281.50,1103.00)	398.20(160.50,793.50)	24.20(13.60,81.70)	9.40(3.88,48.63)
混合型	263.00(146.75,457.50)	158.50(62.00,307.00)	24.75(11.00,90.30)	5.10(2.95,54.90)
胆汁淤积型	116.00(88.00,198.00)	84.00(50.00,139.00)	76.40(9.90,196.10)	34.20(2.20,114.90)
H 值	54.425	36.532	1.789	1.251
P 值	<0.001	<0.001	0.409	0.535

分型	TBA(μmol/L)	ALP(U/L)	GGT(U/L)	INR
肝细胞损伤型	28.80(7.98,104.18)	138.00(101.00,197.50)	157.00(86.00,265.00)	1.00(0.93,1.12)
混合型	55.20(7.20,128.50)	183.00(142.50,302.50)	259.00(90.50,423.50)	0.98(0.91,1.08)
胆汁淤积型	48.55(5.78,136.78)	249.00(196.00,333.00)	225.00(125.00,337.00)	0.97(0.89,1.04)
H 值	0.076	28.275	5.218	2.018
P 值	0.963	<0.001	0.074	0.365

注:ALT 为谷丙转氨酶,AST 为谷草转氨酶,TBIL 为总胆红素,DBIL 为直接胆红素,TBA 为总胆汁酸,ALP 为碱性磷酸酶,GGT 为谷氨酰转移酶,INR 为国际标准化比值。

2.8 不同肝损伤类型、药物种类及临床特征患者潜伏期比较 潜伏期不同肝损伤类型间,潜伏期差异有统
计学意义($P < 0.05$),肝细胞损伤型潜伏期最长;中药
诱导 DILI 的潜伏期较西药长,差异具有统计学意义

($P < 0.05$)。见表 8。

表 8 不同肝损伤类型、中西药、性别及年龄中潜伏期的差异

指标	例数	潜伏期(d)	Z/H 值	P 值
肝损伤类型			7.546	0.023
肝细胞损伤型	132	30(11,60)		
混合型	34	15(7,30)		
胆汁淤积型	19	20(10,30)		
药物种类			-4.863	<0.001
中药	78	30(1,60)		
西药	95	10(7,30)		
性别			-1.506	0.132
男性	75	15(7,30)		
女性	110	26(7,60)		
年龄			-0.183	0.855
14~55 岁	128	21.5(7,56.25)		
55~81 岁	57	15(7,60)		

注:西药包括化疗药、抗菌药物、解热镇痛药、心脑血管用药、代谢系统药、抗结核药、免疫抑制剂、精神疾病药、激素类用药。

3 讨论

肝脏是药物代谢和转化的重要器官,随着我国非处方药物的种类及规模的扩大,以及民众保健意识增强,保健品和膳食补充剂的普遍使用。近年来 DILI 的发生率增多^[13]。目前认为,DILI 的发生发展受性别、年龄、伴随疾病、遗传等多种因素影响^[14]。

本研究中女性 DILI 发病率略高于男性。研究^[7-8,14]报道称,女性 DILI 发生率高是由于女性药物代谢酶、肾脏清除率的差异,以及女性患者更倾向于使用保健品、美容护肤产品等原因导致。但也有前瞻性研究报道不存在性别差异^[15]。本研究中 DILI 发病年龄大多集中在 36~57 岁,该年龄段患者社会及家庭责任较大,长期处于亚健康状态,但保健意识较强,求医治疗积极性高,且会自主服用保健品或膳食补充剂。既往有研究^[16-17]表明,老年人 DILI 发生率较高,且多为剂量依赖性,随着年龄增长,机体清除药物能力减弱或是由于老年人相对年轻人来说基础疾病较多伴随摄入的药物种类较多。

目前已知有超过 1 100 种药物可引起 DILI,包括抗肿瘤化疗药、抗结核药、解热镇痛药、免疫抑制剂、降糖降脂药、抗菌药物等^[18]。近年来,保健品和膳食补充剂引起的 DILI 引起了全球关注。在西方国家,引起 DILI 前 3 位药物是非甾体消炎药、抗菌药物、草药和膳食补充剂(herbal and dietary supplement, HDS)^[13,19-20]。在中国,传统中药(traditional Chinese

medicine, TCM)或 HDS 以及抗结核药物排在前列^[7,21-22]。本研究发现,引起 DILI 前 3 位药物分别为中药、化疗药和抗菌药。中药治疗是我国的传统医学,但因为大众普遍认为中药是纯天然、无毒无害而选择不在于医师指导下自行用药。中药的成份复杂及不恰当的制备工艺,不仅可以造成肝细胞损伤还可以引起严重的胆管细胞损伤^[21-23]。另本研究发现保健品、藏药及减肥药品引起的 DILI 不在少数。

EASL 指南^[11]中指出,年龄可能影响某些特定药物引起的 DILI 易感性的不同,同时影响 DILI 的表型。例如,抗结核药物更容易引起年长者 DILI,丙戊酸钠更容易引起年轻者,特别是婴幼儿和儿童的 DILI。同时年轻者容易引起肝细胞损伤型 DILI;而年老者容易引起胆汁淤积型 DILI。而国内一项研究表明女性较男性 DILI 患者表现为更严重的肝损伤,体现在血清 ALT、AST、TBIL、DBIL、ALP 和 TBA 等升高明显^[7]。本研究分析结果发现不同肝损伤类型和不同严重程度间,患者性别和年龄的分布差异无统计学意义。原因可能在于一方面纳入病例数较少,另一方面本研究设置的年龄界线是依据 RUCAM 评分表中 ≥ 55 岁,为 DILI 的高危因素之一。进一步细化年龄分层,可能会体现出年龄差异。本研究结果提示女性 DILI 患者血清 TBA 及 ALP 较男性升高明显,提示药物更容易诱发女性胆汁淤积。这可能与雌激素可降低 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性,使胆盐转运障碍,并可增加胆管的渗透性,使胆汁逆向扩散有关^[24-25]。

综上所述,肝细胞损伤型为 DILI 主要类型且潜伏期最长;引起 DILI 的主要药物为中药且较西药潜伏期长。因本研究是回顾性研究,纳入的病例数有限,需要进一步开展前瞻性研究。今后需要进一步探索早期预测 DILI 发生及损伤加重的生化指标;此外需加强公众健康教育,实现对 DILI 早预防、早发现、早诊治。

参考文献

[1] TUJIOS S, FONTANA R J. Mechanisms of drug - induced liver injury: from bedside to bench[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2011, 8(4): 202 - 211.

[2] ALEMPIJEVIC T, ZEC S, MILOSAVLJEVIC T. Drug - induced liver injury: do we know everything? [J]. World J Hepatol, 2017, 9(10): 491 - 502.

[3] HUNT C M, PAPAY J I, STANULOVIC V, et al. Drug rechallenge following drug - induced liver injury[J]. Hepatology, 2017, 66(2): 646 - 654.

[4] LU R J, ZHANG Y, TANG F L, et al. Clinical characteris-

- tics of drug - induced liver injury and related risk factors [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(4): 2606 - 2616.
- [5] 何婷婷, 景婧, 柏兆方, 等. 解放军总医院第五医学中心 2002 年 - 2018 年常见非感染性肝病构成比及变化趋势分析[J]. *临床肝胆病杂志*; 2020, 36(8): 1773 - 1777.
- [6] AHMAD J, ODIN J A. Epidemiology and genetic risk factors of drug hepatotoxicity[J]. *Clin Liver Dis*, 2017, 21(1): 55 - 72.
- [7] SHEN T, LIU Y, SHANG J, et al. Incidence and etiology of drug - induced liver injury in mainland China[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(8): 2230 - 2241.
- [8] 宋芳娇, 翟庆慧, 贺庆娟, 等. 2820 例药物性肝损伤临床分析[J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28(11): 954 - 958.
- [9] 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(11): 1752 - 1769.
- [10] YU Y C, MAO Y M, CHEN C W, et al. CSH guideline for the diagnosis and treatment of drug - induced liver injury [J]. *Hepatol Int*, 2017, 11(3): 221 - 241.
- [11] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: drug - induced liver injury [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(6): 1222 - 1261.
- [12] CHALASANI N P, HAYASHI P H, BONKOVSKY H L, et al. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug - induced liver injury[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7): 950 - 966.
- [13] EKOR M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety [J]. *Front Pharmacol*, 2014, 4: 177.
- [14] AMACHER D E. Female gender as a susceptibility factor for drug - induced liver injury[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2014, 33(9): 928 - 939.
- [15] LUCENA M I, ANDRADE R J, KAPLOWITZ N, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug - induced liver injury: the influence of age and sex[J]. *Hepatology*, 2009, 49(6): 2001 - 2009.
- [16] MOORET J. Serious adverse drug events reported to the food and drug administration, 1998 - 2005 [J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167(16): 1752 - 1759.
- [17] HOOFNAGLE J H, NAVARRO V J. Drug - induced liver injury: icelandic lessons [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(7): 1335 - 1336.
- [18] LEE S J, LEE Y J, PARK K K. The pathogenesis of drug - induced liver injury [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 10(10): 1175 - 1185.
- [19] CALITZ C, DU PLESSIS L, GOUWS C, et al. Herbal hepatotoxicity: current status, examples, and challenges [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2015, 11(10): 1551 - 1565.
- [20] NAVARRO V J, KHAN I, BJORNSSON E, et al. Liver injury from herbal and dietary supplements [J]. *Hepatology*, 2017, 65(1): 363 - 373.
- [21] 孙静, 李家斌, 叶英. 基于 RUCAM 量表的 205 例药物性肝损伤患者临床特点分析 [J]. *安徽医学*, 2016, 37(3): 272 - 275.
- [22] 马辉, 江静静. 宣城地区药物性肝损伤 55 例临床特征分析 [J]. *安徽医学*, 2021, 42(5): 534 - 536.
- [23] LIU Y, ZHAN S P, SONG L, et al. Drug - induced liver injury: clinical and etiologic features at a large tertiary teaching hospital in China [J]. *Medical science monitor*, 2020, 26: e19435.
- [24] 阚延婷, 杨永锋. 胆汁淤积性肝病相关基因及其在妊娠期肝内胆汁淤积症中的作用 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(7): 1439 - 1443.
- [25] MOLINARO A, WAHLSTRÖM A, MARSCHALL H U. Role of bile acids in metabolic control [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(1): 31 - 41.

(2021-09-13 收稿)

(本文编校: 张迪, 崔月婷)