

2020 年武汉市第三医院新型冠状病毒肺炎患者药物相关肝功能异常分析

李颖, 邹吉利, 江洁, 朱丽, 熊迪*

武汉市第三医院 药学部, 湖北 武汉 430060

摘要: **目的** 探讨武汉市第三医院新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 患者治疗期间发生药物性肝功能异常的一般规律和特点, 为临床安全用药提供参考。**方法** 收集 2020 年 1 月 27 日—2020 年 3 月 8 日武汉市第三医院出现的药物致肝功能异常的 COVID-19 患者资料, 对患者用药、肝功能检查值、治疗和转归情况进行回顾性分析。**结果** COVID-19 患者治疗过程中出现药源性肝功能异常的男性较多 ($P < 0.01$), 且 51~70 岁是高发阶段; 60% 以上的患者应用治疗 COVID-19 各类药物均达到 2 种及以上, 对症治疗药物合并用药 3 种及以上药物达到 51.96%。**结论** COVID-19 诊疗过程中, 警惕中老年男性患者联合用药造成的药物性肝功能异常, 减轻肝脏负担, 加强用药监护并及时对症处理。

关键词: 新型冠状病毒肺炎; 药物相关肝功能异常; 不良反应; 回顾性研究

中图分类号: R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)10-2073-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.10.030

Clinical analysis of drug-induced liver dysfunction in COVID-19 patients in The Third Hospital of Wuhan in 2020

LI Ying, ZOU Ji-li, JIANG Jie, ZHU Li, XIONG Di

Department of Pharmacy, The Third Hospital of Wuhan, Wuhan 430060, China

Abstract: Objective To investigate the general rules and characteristics of drug-induced liver dysfunction during the treatment of COVID-19, and to provide references for safe clinical use. **Methods** Data of COVID-19 patients with drug-induced abnormal liver function during treatment in The Third Hospital of Wuhan from January 27, 2020 to March 3, 2020 were collected. **Results** During the treatment of COVID-19, drug-induced liver dysfunction was more common in males ($P < 0.05$), and the incidence was high between 51 and 70 years old, more than 60% of the patients received two or more drugs for treatment COVID-19, and the combination of three or more symptomatic drugs reached 51.96%. **Conclusion** During the diagnosis and treatment of COVID-19, doctors should be on guard against the drug-induced liver dysfunction caused by the combination of drugs in middle-aged and elderly male patients, to reduce the burden on the liver, and strengthen medication monitoring and timely supply symptomatic treatment.

Key words: COVID-19; drug-induced liver dysfunction; adverse reactions; retrospective study

肝脏是人体内以代谢为主的一个器官, 肝脏损伤可由多种因素引起, 如接触毒素、过量饮酒、胆道阻塞和病毒感染等^[1]。有研究^[2]显示, 新型冠状病毒感染的患者中, 有近半数的患者出现不同程度的肝功能异常, 另有研究^[3]发现, 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 患者出现的肝损伤可能是胆管功能障碍导致的, 但不排除治疗中使用的药物引发或诱发的肝功能异常。药物性肝损伤是指由各类处方或

非处方的化学药物、生物制剂、传统中药、天然药物、保健品、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝脏损伤^[4], 广泛使用抗菌药物也是出现肝功能异常的重要原因。

自 2019 年 12 月全球 COVID-19 疫情发生以来, 湖北省武汉市各大医院均收治了 COVID-19 患者。目前对 COVID-19 治疗并未有特效药, 医疗机构依据《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (第七版)》^[5] (以

收稿日期: 2020-06-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81603352)

作者简介: 李颖 (1986—), 女, 主管药师, 研究方向为临床药学与药事管理。E-mail: 81149156@qq.com

*通信作者 熊迪 (1989—), 男, 主管药师, 研究方向为信息药学、药事管理、临床药学。E-mail: 371491173@qq.com

下简称“诊疗方案”)救治患者,诊疗方案中推荐使用的药物不乏存在肝毒性药物。本院作为定点医院期间共收治 COVID-19 患者 1 369 人,出现药物相关肝功能异常患者 102 例,本研究对本院 COVID-19 患者在治疗期间发生的药物相关肝功能异常进行统计分析,探讨其临床特点,为临床用药提供线索,保障患者安全用药。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2020 年 1 月 27 日—2020 年 3 月 8 日本院治疗期间发生药物相关肝功能异常的 COVID-19 患者资料。纳入 COVID-19 定点医院期间共收治患者 1 369 人,出现肝功能异常或肝功能异常加重患者 507 人,最终纳入患者 102 人,其中入院时肝功能正常的患者 68 例,异常的患者 34 例。本研究经武汉市第三医院伦理委员会审查批准,批件号为:武三医伦 KY2020-045,且经批准为免除患者知情同意项目。

1.2 纳入与排除标准

(1) 根据 Naranjo 不良反应评分量表 (APS)^[6] 进行评分并筛选,纳入肯定相关与很可能相关的不良反应病例,判分标准:可能,1~4 分;很可能,5~8 分;肯定,≥9 分。(2) 纳入的所有病例均为药物所致肝功能异常,其临床表现为不同程度或不同持续时间的肝脏生化异常。(3) 排除其他病因(如病毒、酒精、血吸虫等因素)导致肝功能异常,并采用因果关系评价量表(the rousel Uclaf causality assessment method, RUCAM)^[7] 确定肝功能异常与药物的相关程度。RUCAM 量表将药物与肝损伤的因果相关关系分为 5 级。极可能: >8 分;很可能: 6~8 分;可能: 3~5 分;不太可能: 1~2 分;可排除: ≤0 分。(4) 排除未查肝功能患者,如入院即刻死亡患者、未检测转院患者等。

1.3 临床分型

根据国际医学组织理事会和《药物性肝损伤诊疗指南》^[4] 判断标准:(1) 肝细胞损伤型: ALT ≥ 3

ULN,且 R ≥ 5;(2) 胆汁淤积型: ALP ≥ 2 ULN,且 R ≤ 2;(3) 混合型: ALT ≥ 3 ULN,ALP ≥ 2 ULN,且 2 < R < 5。若 ALT 和 ALP 达不到上述标准,则称为“肝脏生化学检查异常”。

$$R = (\text{ALT 实测值} / \text{ALT ULN}) / (\text{ALP 实测值} / \text{ALP ULN})$$

1.4 研究方法

本研究采用回顾性调查分析方法,通过 HIS、LIS、PASS 临床药学管理系统检索查阅电子病历,收集整理 102 例肝功能异常患者资料,记录患者性别、年龄、临床表现、肝功能检测结果,住院期间治疗用药名称、给药剂量、频次、疗程及合并用药情况、经过治疗后患者肝功能的转归等。

1.5 肝功能转归

治愈:临床症状明显改善或消失,肝脏生化指标基本恢复正常;好转:肝脏生化指标较治疗前降低大于 50%;无效:肝脏生化指标无明显改善或有所加重。

1.6 统计学方法

应用 EXCEL 建立数据库,采用 SPSS 22.0 统计软件,计量资料用中位数表示,采用 χ^2 检验进行组间比较。

2 结果

2.1 药物所致肝功能异常患者性别构成

COVID-19 治疗过程中出现药物致肝功能异常 102 例患者中,男性 65 例,占 63.73%,女性 37 例,占 36.27%,男女比例为 1.75:1,见表 1,COVID-19 患者中男性肝功能异常发生率高于女性。

2.2 药物所致肝功能异常患者年龄构成

COVID-19 在治疗过程中发生药物所致肝功能异常的患者年龄分布在 25~86 岁,年龄中位数为 57 岁,分布于各个年龄段,见表 2,其中以 51~70 岁为高发人群。

2.3 治疗期间合并用药数量及给药途径

COVID-19 的药物治疗依据诊疗方案,主要治疗药物包括抗病毒药、抗菌药、激素及中药(中药包含中成药及中草药,中草药一方记为一种

表 1 药物所致肝功能异常患者性别构成

Table 1 Sex distribution of patients with drug-induced liver dysfunction

患者	男/例	构成比/%	女/例	构成比/%
全部 COVID-19 患者 (n=1 369)	662	48.36	707	51.64
发生药物所致肝功能异常的 COVID-19 患者 (n=102)	65	63.73	37	36.27
未发生药物所致肝功能异常的 COVID-19 患者 (n=1 267)	597	47.12	670	52.88

表 2 药物所致肝功能异常患者年龄构成

Table 2 Age distribution of patients with drug-induced liver dysfunction

年龄/岁	全部 COVID-19 患者 (n=1 369)		发生药物所致肝功能异常患者 (n=102)		未发生药物所致肝功能异常患者 (n=1 267)	
	n/例	构成比/%	n/例	构成比/%	n/例	构成比/%
<18	4	0.29	0	0	4	0.32
18~30	51	3.73	6	5.88	45	3.55
31~40	108	7.89	9	8.82	99	7.81
41~50	165	12.05	20	19.62	145	11.44
51~60	254	18.55	24	23.53	230	18.15
61~70	444	32.43	32	31.37	412	32.52
>70	343	25.06	11	10.78	332	26.20

中药),其他用药根据患者临床表现对症治疗,用药种类及数量见表 3,药物品种见表 4。给药途径以口服结合 iv 为主,有 94 例(92.16%),仅口服用药 8 例(7.84%)。

2.4 药物所致肝功能异常发生的时间分布

在 102 例 COVID-19 治疗过程中发生肝功能异常的患者中,最短出现于开始治疗的 4 d 后,最长出现于开始治疗后的 25 d,肝功能异常发生时间的具体分布见表 5。

2.5 临床分型

肝细胞损伤型 39 例(38.24%),胆汁淤积型 13 例(12.74%),混合型 2 例(1.96%),肝脏生化学检查异常 48 例(47.06%)。与本研究结果相似,有

研究^[2]指出,在 COVID-19 的诊治中,出现较多肝损伤,尤其是以肝酶升高为主。

2.6 诊治及肝功能转归

102 例 COVID-19 患者诊治中出现药物相关肝功能异常病例中,根据患者原发疾病治疗需要,其中 5 例患者未对肝功能异常采取治疗措施,31 例患者将 iv 药物改为口服,57 例患者停用部分可疑药物,9 例患者针对肝功能异常程度加用保肝类药物。除 5 例未采取治疗措施外,其余患者均给予不同程度的降酶、保肝等药物治疗。经治疗后 102 例患者中,28 例患者肝功能治愈,60 例患者肝功能好转,4 例患者出院时未复查肝功能,10 例患者 COVID-19 治愈出院时肝功能未好转,见表 6。

表 3 药物所致肝功能异常患者合并用药数量

Table 3 The number of drugs combined in patients with drug-induced liver dysfunction

使用药品数量	抗菌药 (n=102)		抗病毒药 (n=102)		激素 (n=102)		中药 (n=102)		其他 (n=102)	
	n/例	构成比/%	n/例	构成比/%	n/例	构成比/%	n/例	构成比/%	n/例	构成比/%
未用	7	6.86	6	5.88	35	34.31	3	2.94	9	8.82
1 种	26	25.49	24	23.53	64	62.75	15	14.71	14	13.73
2 种	59	57.85	45	44.12	3	2.94	53	51.96	26	25.49
3 种及以上	10	9.80	27	26.47	0	0.00	31	30.39	53	51.96

表 4 患者住院期间使用药物品种情况

Table 4 Drug use during hospitalization

药物种类	品种
抗菌药	头孢哌酮舒巴坦、莫西沙星、头孢曲松、美罗培南、阿莫西林克拉维酸钾、替考拉宁、亚胺培南西司他丁钠等
抗病毒药	更昔洛韦、阿比多尔、利巴韦林等
激素	甲泼尼龙琥珀酸钠、氢化泼尼松、地塞米松等
中药	血必净、苏黄止咳、宣肺止咳合剂、强力枇杷露、参附注射液等
其他	氯喹、多索茶碱、氨茶碱、福多司坦、半托拉唑、莫沙必利、呋塞米、布洛芬

表 5 药物所致肝功能异常发生时间的分布

Table 5 Distribution of occurrence time of drug-induced liver dysfunction

发生肝功能异常的时间/d	n/例	构成比/%
1~5	6	5.88
6~10	52	50.98
11~15	35	34.32
16~20	6	5.88
21~25	3	2.94

表 6 COVID-19 患者治疗后肝功能情况分布

Table 6 Distribution of liver function in patients with COVID-19 after treatment

转归情况	n/例	构成比/%
治愈	28	27.45
好转	60	58.82
无效	10	9.81
未复查	4	3.92

3 讨论

3.1 药物所致肝功能异常患者性别与年龄

一般资料中显示, 男性构成比高于女性且各年龄之间存在差异, 并与药物性肝损伤流行病学调查报告一致^[8]。从表 1 可以看出, 在 COVID-19 患者男性基数略小于女性的前提下, 男性在治疗过程中发生肝功能异常概率高于女性, 男、女比例为 1.75:1。有观点^[9-10]与本研究一致, 也有研究^[11]表明药物性肝损害女性高于男性, 这可能在不同的药物类别之间存在差异^[12]。也可能与本研究样本量偏小、入组偏倚有关, 有待于大样本量的研究进一步证实。

本研究纳入对象均为 COVID-19 患者, 该疾病为新发疾病且症状相似, 治疗药物类别较为一致。从表 2 看出, 51~70 岁为 COVID-19 患者中药物致肝功能异常的高发年龄段, 可能与该年龄段为 COVID-19 高发年龄段有关^[13]。虽治疗药物剂量为正常剂量, 但随着年龄的增长, 患者肝脏功能有不同程度的减退, 而影响药物的代谢, 在使用正常剂量下, 造成药物蓄积的发生导致肝功能出现异常。因此 COVID-19 患者在住院期间给予药物治疗时, 应考虑性别因素, 避免男性使用可能引起肝功能异常药物。

3.2 引起肝功能异常药物及合并用药

肝脏是药物代谢的主要器官, 药物诱导肝功能

异常的机制目前尚不明确, 可能与药物代谢异常、个体肝药酶遗传多态性相关^[14], 目前已经报道的超过 1 000 种药物可能导致肝损害^[15]。本研究纳入对象均为 COVID-19 患者, 目前无确认有效治疗方案^[16], 此类患者用药较一致, 一般药物治疗主要包括抗病毒治疗、抗菌治疗及对症治疗^[5]。抗病毒药为 COVID-19 的主要治疗药物, 包括洛匹那韦/利托那韦、阿比多尔、磷酸氯喹、奥司他韦等, 除磷酸氯喹外, 其余说明书中均记载了肝功能异常的不良事件有关。关于抗菌药物的使用国家诊疗方案中提出避免盲目或不恰当使用抗菌药物, 尤其是联合使用广谱抗菌药物^[5], 本研究中联合使用的抗菌药物包括头孢哌酮舒巴坦、莫西沙星、头孢曲松、阿莫西林克拉维酸钾等, 有研究^[19]指出, 在引起肝损伤的药物中抗菌药物占了很大比例, 且这些药物致肝功能异常的不良事件均载入说明书, 故联合用药有导致不良反应风险增加的可能, 这也提示临床不要盲目经验性使用抗菌药物。中药在我国应用于治疗疾病的历史悠久, 各项研究^[11,18-19]指出, 中药所致药物性肝损伤占有一定比例, 诊疗方案推荐方剂中不乏一些具有肝毒性药物, 如柴胡、苍术、麻黄等^[20-21], 除诊疗方案推荐的药方外, 治疗 COVID-19 常用的中成药包括强力枇杷露、苏黄止咳胶囊、血必净注射液、参附注射液等。有一些中成药为西医所开具, 西医对中成药成分认识不够, 可能导致合并应用中草药方与中成药时, 将具有相同成分药物重复用药而造成肝损害, 因此建议合并应用时需谨慎。此次 COVID-19 的治疗过程中, 诊疗方案中推荐的中药方剂及中成药发挥了重要的预防和治疗作用, 但应用过程中重复用药造成的肝功能异常也不容忽视。其他治疗药物包括质子泵抑制剂、非甾体抗炎药等对症治疗药物, 这些药物说明书均标注有肝功能异常的不良事件, 其中治疗 COVID-19 时用于退热的非甾体抗炎药对乙酰氨基酚、布洛芬等是目前临床最常用的解热镇痛药, 也是引起肝功能异常最常见的药物^[22-23]。

从表 3 可以看出, 本研究纳入 102 例 COVID-19 患者中, 45 例 (44.12%) 患者联合应用 2 种抗病毒药物, 27 例 (26.47%) 患者应用 3 种及以上抗病毒药物; 59 例 (57.85%) 患者联合应用 2 种抗菌药, 10 例 (9.8%) 患者联合应用 3 种及以上抗菌药; 除激素外, 60% 以上的患者应用各类药物均达到 2 种

及以上, COVID-19 患者治疗期间出现药物相关肝功能异常可能与联合应用肝毒性药物有关, 联合应用肝毒性药物导致肝毒性增大, 加之 COVID-19 患者以中老年患者居多, 不良反应发生几率增加。且其他治疗药物合并 3 种及以上药物达到 51.96%, 进一步说明肝功能异常可能与合用肝毒性药物相关; 结合诊疗方案^[5]中抗病毒治疗原则, 可以联用但并不推荐 3 个以上抗病毒药物连用, 并且避免盲目或不恰当使用抗菌药物, 特别是联合使用。临床治疗中, 82.35% 的患者联合应用, 30.39% 的患者联合应用 3 种及以上中成药或草药药方, 中成药成方和诊疗方案推荐的草药方中不乏相同又具有一定肝毒性的成分, 如麻黄、柴胡, 故尽管诊疗方案推荐可根据临床症状联用 2 种中药, 但医生在治疗过程中选择联合应用药物时应了解药物组成, 避免剂量叠加造成的肝功能异常, 建议临床联合应用药物治疗时密切监测相关指标。

3.3 药物所致肝功能异常的发生时间

发生肝功能异常的时间 4~25 d, 从表 5 可以看出, 大多数肝功能异常发生时间为用药后 6~15 d, 因此在 COVID-19 治疗期间, 应用具有肝毒性药物治疗 (特别是联合多种肝毒性药物) 后 6~15 d 需注意监测患者肝功能, 治疗过程中出现 ALT 水平高于正常值 2 倍以上的患者应该考虑药物因素, 根据患者情况及时调整用药。

3.4 药物所致肝功能异常的处理及预防

除肝生化学检查异常外, 肝细胞损伤型最多, 其次为胆汁淤积型, 混合型肝损伤最少, 与多个研究结果一致^[24-25]。这个结果可能提示药物在引发肝功能异常时, 主要损伤肝脏细胞, 其次为胆管损伤, 因此, 在治疗过程中出现肝功能异常时采取停用或减少联合用药后, 给予修复肝细胞的护肝药能起到一定作用。本研究纳入研究对象中除 5 名患者未针对肝功能异常采取治疗措施外, 其余患者均不同程度地停用或减少应用具有肝毒性药物, 并给予保肝药物治疗, 86.27% 患者肝功能预后良好。在 COVID-19 的诊疗过程中, 医生应遵循诊疗原则合理用药, 注意药物相互作用, 避免滥用药物, 减少不必要的联合用药, 阻断药物所致肝功能异常的发生。在使用具有肝毒性药物治疗过程中, 特别是存在联用多种药物的时候, 应监测肝功能, 出现肝功能异常后, 及时停用或减少肝毒性药物, 权衡利弊, 并给予保肝治疗, 确保患者安全。

综上所述, 在 COVID-19 的诊疗过程中, 应遵循国家诊疗方案中建议, 不同时应用 3 种及以上抗病毒药物, 避免盲目或不恰当使用抗菌药物, 尤其是联合使用广谱抗菌药物。COVID-19 患者以中老年为主, 联合用药可能给患者造成潜在风险, 且可能导致肝功能异常的不良反应发生风险增加。临床应尽量规范使用治疗药物, 避免在中老年男性患者中过多联用多种药物。

本研究仅分析了 COVID-19 患者治疗中出现的肝功能异常情况, 存在一定局限性, 且纳入样本较小, 仅为本院治疗患者, 但希望临床对于联合应用多种药物这一现象引起重视, 推进 COVID-19 药物治疗的合理性。

参考文献

- [1] Guicciardi M E, Gores G J. Apoptosis: a mechanism of acute and chronic liver injury [J]. *Gut*, 2005, 54: 1024-1033.
- [2] Chen N, Zhou M, Dong X, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 507-513.
- [3] Chai X, Hu L, Zhang Y, *et al.* Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection [J]. *bioRxiv*, 2020, doi: 10.1101/2020.02.03.931766.
- [4] 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 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(11): 1752-1765.
- [5] 国家中医药管理局办公室\国家卫生健康委办公厅. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第七版) 的通知(国卫办医函〔2020〕184 号)[DB/OL]. (2020-03-03) [2020-03-10]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [6] Liang R, Borgundvaag B, McIntyre M, *et al.* Evaluation of the reproducibility of the naranjo adverse drug reaction probability scale score in published case reports [J]. *Pharmacother J Human Pharmacol Drug Ther*, 2014, 34(11): 1159.
- [7] Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries [J]. *J Clin Epidemiol*, 1993, 46(11): 1323-1330.
- [8] Katarey D, Verma S. Drug-induced liver injury [J]. *Clin Med (Lond)*, 2016, 16(6): s104-s109.

- [9] 陈曦, 曾双双, 钱龙, 等. 住院患者肝生化指标异常与输液类药物使用的相关性分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(9): 989-993.
- [10] 孙成春, 徐建江. 152 例药物性肝损伤临床分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26(6): 413-416.
- [11] 闫荟羽, 史吉平, 毛丽超, 等. 我院 106 例药源性肝损伤患者的临床特征分析 [J]. 中国药物警戒, 2018, 15(11): 41-45.
- [12] 胡晓娜, 保志军. 药物性肝损伤的流行病学 [J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 78-80.
- [13] Wu Z, Mcgoogan J M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention [J]. *J Am Med Assoc*, doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- [14] Daly A K. Drug-induced liver injury: past, present and future [J]. *Pharmacogenomics*, 2010, 11(5): 607-611.
- [15] Christina W N, Christoph S. Drug induced liver injury and its relationship to autoimmune hepatitis [J]. *J Hepatol*, 2011, 55: 747-749.
- [16] 徐家涛, 吴艳, 周涛. 严重肺炎感染患者的临床建议 [J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(5): 1-3.
- [17] 刘颖, 苏娜, 陈昭阳, 等. 磷酸氯喹用于感染性疾病的的安全性及有效性文献分析 [J]. 医药导报, [2020-03-26], <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.R.20200306.1015.002.html>
- [18] 王建青, 叶珺, 郜玉峰, 等. 106 例药物性肝损伤患者用药回顾性调查 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(18): 1967-1970.
- [19] 蒋波涛, 李福兵, 廖建生, 等. 药物性肝损害 146 例临床分析 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2014, 24(2): 91-93.
- [20] 陈香宇, 黄冠华, 马军. 重视中药引起的肝损伤 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2008, 17(8): 607-610.
- [21] 杨小平. 中药药物成分对肝脏毒性作用的研究概况 [J]. 中医药导报, 2017, 23(15): 86-88.
- [22] 余朋飞, 吴桥, 段钟平, 等. 对乙酰氨基酚致药物性肝损伤的机制研究进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(9): 2108-2112.
- [23] Schmeltzer P A. Drug-induced liver injury due to nonsteroidal anti-inflammatory drugs [J]. *Curr Hepatol Rep*, 2019, 18(3): 294-299.
- [24] 戴维佳, 赖荣陶, 王晖, 等. 113 例药物性肝损伤的临床特征及影响因素分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(10): 1058-1061, 1065.
- [25] 张艳梅, 孙文静, 文良志, 等. 近 5 年我国药物性肝损伤患者临床特征分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(3): 562-566.