

抗感染药物致药物性肝损伤的作用机制研究进展

崔振桃¹, 成娟^{1, 2, 3*}

1. 兰州大学 第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000

2. 兰州大学第一医院 血液科, 甘肃 兰州 730000

3. 兰州大学第一医院 东岗院区 血液科, 甘肃 兰州 730000

摘要: 抗感染药物在临床治疗感染性疾病中发挥重要作用, 但长期或高剂量使用此类药物常伴发药物性肝损伤。不同抗感染药物类型致肝损伤的作用机制各不相同。总结了抗生素、抗病毒药物、抗真菌药物致药物性肝损伤的作用机制研究进展, 旨在为患者抗感染药物致药物性肝损伤的诊断、预防和治疗提供参考。

关键词: 抗感染药物; 抗生素; 抗病毒药物; 抗真菌药物; 药物性肝损伤; 作用机制

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)10-2677-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.10.043

Research progress on mechanisms of anti-infective drugs causing drug-induced liver injury

CUI Zhentao¹, CHENG Juan^{1, 2, 3}

1. The First Clinical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

2. Department of Hematology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

3. Department of Hematology, The First Hospital of Lanzhou University, Donggang Campus, Lanzhou 730000, China

Abstract: Anti-infective drugs play an important role in the clinical treatment of infectious diseases, but long-term or high-dose use of such drugs is often accompanied by drug-induced liver injury. The mechanism of different types of anti-infective drugs causing liver injury varies. This article summarizes the research progress on mechanism of antibiotics, antiviral drugs, and antifungal drugs in drug-induced liver injury, aiming to provide reference for the diagnosis, prevention, and treatment of drug-induced liver injury in patients with anti-infective drugs.

Key words: anti-infective drug; antibiotics; antiviral drug; antifungal drug; drug-induced liver injury; mechanism

药物性肝损伤是急性肝衰竭最常见的原因之一, 占肝脏损伤病例的 50%以上^[1]。药物可在诱发药物性肝损伤的同时引起肾脏、皮肤、血液系统、心血管、神经系统等肝外组织器官的功能障碍甚至结构损伤, 这种情况称为药物性肝损伤合并肝外药物不良反应^[2]。美国人群药物性肝损伤的年发生率低于 4.0/10 万^[3], 我国估算的药物性肝损伤年发生率至少为 23.80/10 万^[4-5]。其危险因素包括年龄、性别、基础疾病等, 肝损伤在老年人群中多见, 且随着年龄增长, 肝损伤类型会发生转化, 死亡率也会逐渐增加^[6-7]。感染是血液恶性肿瘤患者常见且严重

的并发症, 抗感染药物的广泛应用显著改善了患者的预后, 但长期或高剂量使用此类药物常伴发药物性肝损伤, 严重时可导致肝功能衰竭。抗感染药物指用以治疗病原体(病毒、细菌、螺旋体、真菌等)所致感染的各种药物, 包括抗生素、抗病毒药物、抗真菌药物等。研究显示, 使用抗感染药物后出现的 99 例严重不良事件中肝功能损害占 19.3%^[8]。部分患者可出现不同程度的乏力、食欲减退、厌油、黄疸等症状。不同抗感染药物类型致肝损伤的作用机制各不相同。抗生素作用机制为人类白细胞抗原遗传变异、氧化应激等; 抗病毒药物则通过线粒体

收稿日期: 2025-07-08

基金项目: 疫苗接种与重点关注的血液系统疾病发病风险的相关性研究(横 20230540)

作者简介: 崔振桃, 女, 硕士研究生。E-mail: cuiizhtao@outlook.com

*通信作者: 成娟, 女, 主任医师, 博士, 研究方向为血液疾病。E-mail: chenggu029@163.com

损伤等机制造成肝损伤；抗真菌药物通过胆汁淤积等机制引起肝损伤。本文总结了抗生素、抗病毒药物、抗真菌药物致药物性肝损伤的作用机制研究进展，旨在为患者抗感染药物致药物性肝损伤的诊断、预防和治疗提供参考。

1 抗生素

抗生素分为喹诺酮类、 β -内酰胺类、大环内酯类、氨基糖苷类抗生素等，分别通过不同机制发挥作用，其作用机制分为人类白细胞抗原遗传变异、蛋白激酶 C (PKC)/P38 信号通路、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路、氧化应激反应、肠道菌群失调。Alqahtani 等^[9]研究显示使用 β -内酰胺类抗生素可引起肝损伤，其中头孢菌素类药物最常见。头孢菌素类药物致药物性肝损伤主要为氨基转移酶、碱性磷酸酯酶、血胆红素等升高，多为轻至中度，持续时间短，停药后可恢复^[10]。Pedraza 等^[11-12]研究显示抗生素是药物性肝损伤最常见的原因 (64%)，阿莫西林克拉维酸、头孢唑啉、他唑巴坦哌拉西林等与药物性肝损伤发生相关，其中阿莫西林克拉维酸可引起总胆红素显著升高，他唑巴坦哌拉西林是一种 β -内酰胺类抗生素和 β -内酰胺酶抑制剂的组合，发病率最高。

1.1 人类白细胞抗原遗传变异

人类白细胞抗原是人类基因组中最具多态性的基因，位于主要组织相容性复合体区域。特定的人类白细胞抗原免疫遗传学背景可使某些患者对某些药物肝毒性的易感性明显增加。(1) 半抗原假说：人类白细胞抗原能够与药物、代谢产物或肽复合物形成较强的亲和力，促进其与 T 淋巴细胞的呈递，进而引发肝细胞损伤。(2) P-i 学说：药物及其代谢产物可与组织相容性复合体分子或 T 细胞受体非共价结合，激活 T 淋巴细胞。此外，药物及其代谢物还可与组织相容性复合体已结合的肽段结合，诱导 T 细胞的活化。药物及其代谢产物的呈递促进了 Th1 型细胞因子 (如 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-2) 的表达。在这些细胞因子的作用下，CD4⁺ T 淋巴细胞可识别溶解性药物-蛋白复合物的抗原，而 CD8⁺ T 淋巴细胞则能识别肝细胞内的特异性抗原，发挥细胞毒作用^[13]。阿莫西林克拉维酸导致药物性肝损伤的机制与人类白细胞抗原 I 类和 II 类位点的遗传变异有关，主要与编码 II 类 HLA-DRB1*1501-DQB1*0602 等位基因中的单个核苷酸多态性相关^[14-15]。近年来，对阿莫西林克拉维酸导致药物性肝损伤病例

中基因型-表型相互作用的分析发现，I 类等位基因 A*3002、B*1801 与肝细胞损伤相关，DRB1*1501-DQB1*0602 等位基因在胆汁淤积型/混合型病例中显著增加^[16]。氟氯西林引起的药物性肝损伤表现为胆汁淤积和肝细胞损伤型，患者在接受药物治疗后，T 细胞被激活，从而表达 HLA-B*57:01、HLA-B*57:03 等位基因，HLA-B*57:01 限制了药物特异性 T 细胞的活化，导致氟氯西林与白蛋白的选择性赖氨酸残基共价结合，其主要通过半抗原和 P-i 抗原引起肝损伤^[17-20]。

1.2 PKC/P38 和 PI3K/Akt 信号通路

氟氯西林可通过 PKC/P38、PI3K/Akt 信号通路诱导胆汁淤积性肝损伤。HSP27 是热休克蛋白 (HSP) 家族的成员，在氧化应激和内质网应激、免疫反应和异常蛋白质折叠等发挥作用。HSP27 磷酸化在肌动蛋白细胞骨架的组织、对生长因子和应激反应的肌动蛋白依赖性事件及其与 Rho 激酶 (ROCK) 的相互作用至关重要，其通过调节 ROCK 活性引起胆管扩张。HSP27 磷酸化后与 Akt 相互作用，与 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 形成复合体。p38 MAPK 的激活导致 HSP27 磷酸化，研究使用 PKC α 和 β 抑制剂抑制了 P38 的增加，且能显著减少胆管扩张；PKC/P38 通路激活进一步引起 PI3K/Akt 通路激活。HSP27 磷酸化在氟氯西林致胆汁淤积性肝损伤中发挥重要作用，目前靶向 HSP27 已被认为是一种治疗肝损伤的新型策略^[21-22]。

1.3 氧化应激反应

阿奇霉素是一种广谱且耐受性良好的第 2 代大环内酯类抗生素，其导致急性肝损伤的机制为氧化应激反应。活性氧自由基 (ROS) 水平是细胞内氧化应激的重要指标，阿奇霉素会增加 ROS 水平，上调 AMP 活化蛋白激酶 α (AMPK α) 磷酸化表达；当肝脏处于氧化应激状态时，细胞质中的核转录因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 和 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Keap1) 解离并转移到细胞核中，从而促进抗氧化基因血红素加氧酶 (HO-1) 的表达^[23]。HO-1 是一种负责血红素分解的诱导酶，可以减弱促炎细胞因子表达，并限制炎症损伤^[24]，而 Nrf2 是一种应激反应性转录因子，使细胞能够抵抗氧化反应^[25]。阿奇霉素给药后 Nrf2 和 HO-1、醌氧化还原酶 1 (NQO1) 不同程度降低，从而诱导肝细胞凋亡^[26-27]。

1.4 肠道菌群失调

人体肠道中存在乳杆菌属和双歧杆菌属，在调

节肠道微生物群平衡、减轻氧化应激和炎症以及改善肝脏病理改变方面具有重要作用^[28-29]。抗生素的使用对人体具有双重作用,在清除体内细菌的同时也会清除人体肠道微生物群,导致肠道菌群失调,从而引起肝损伤。微生物群通过门静脉循环与肝脏形成轴,称为肠-肝轴^[30-31],微生物群及其代谢物从胃肠道转移到肝脏,同时肝脏分泌胆汁酸和抗体到肠道,调节微生物群的组成和分布,形成肝脏的免疫动态平衡。肠-肝轴依赖于完整的肠道黏膜屏障(黏液屏障、上皮细胞屏障、肠道血管屏障)发挥作用^[32-33]。抗生素可能破坏肠道黏膜屏障,导致肠道通透性增加,使细菌和微生物代谢物通过肠-肝轴进入肝脏,影响药物代谢,并可能诱发炎症反应;此外,肠道微生物和病原体相关分子模式通过受损的肠道黏膜屏障激活免疫细胞,在肝脏中释放大量的趋化因子和促炎细胞因子,诱导肝脏炎症反应^[34-35]。来源于细菌的脂多糖通过 Toll 样受体和 NOD 样受体激活核因子- κ B (NF- κ B),从而产生炎症级联反应,最终导致药物性肝损伤^[36-39]。

2 抗病毒药物

自 2019 年 12 月起,全球不断发生新型冠状病毒感染,人类的健康受到严重威胁。部分患者使用抗新冠病毒药物后出现肝损伤,严重影响新型冠状病毒感染患者的预后^[40]。因此从氧化应激反应、内质网应激、产生肝毒性中间代谢物、线粒体损伤方面总结抗病毒药物的引起肝损伤的情况。

2.1 氧化应激反应

在药物代谢过程中,反应性代谢物的生成会显著增强氧化应激,并导致 ROS 的水平升高。ROS 的增加可以直接损伤细胞和组织中的 DNA、蛋白质、酶类和脂质,进而诱发免疫介导的肝脏损伤^[41]。药物通过肝细胞或基底外侧质膜中的多种转运蛋白被吸收,这些转运蛋白包括溶质载体、有机阴离子转运多肽、有机阴离子转运蛋白家族以及有机阳离子转运蛋白。药物摄入后,会经过 I 期和 II 期的酶促代谢反应,主要依赖细胞色素 P450 (CYP450) 系统的氧化和还原反应,生成反应性代谢物。这些代谢产物可导致初步的细胞损伤,激活氧化应激和应激感应信号通路,并引发线粒体功能障碍^[42]。损伤肝细胞使损伤相关分子模式激活先天免疫反应,包括细胞因子 TNF- α 、Fas 配体 (FasL) 或 TNF 相关凋亡诱导配体 (TRAIL)。因此,在药物性肝损伤中,细胞功能改变导致 ROS 增加,进一步导致肝细

胞功能丧失,受损的肝细胞释放 ROS,增加整体氧化应激,最终导致凋亡和坏死途径的激活^[43]。另一方面,核苷酸和核苷类似物抑制剂通过与线粒体 DNA 聚合酶 γ 结合,抑制其活性,干扰细胞核 DNA 修复和线粒体 DNA (mtDNA) 的合成和修复。此过程可导致多种组织中 mtDNA 水平下降或阻断 mtDNA 的合成,进一步抑制 mtDNA 修复,进而引发氧化应激反应并导致肝损伤^[44-46]。

2.2 内质网应激

洛匹那韦/利托那韦显著激活脂肪细胞中的内质网应激反应,抑制细胞分化和自噬活性,并诱导细胞凋亡,最终通过 Caspase 级联系统诱导肝细胞凋亡,进一步加重氧化应激和炎症反应,促进肝脏损伤的进展^[47]。研究显示蛋白酶抑制剂引起的肝毒性与肝细胞中 C/EBP 同源蛋白 (CHOP) 表达上调密切相关,其显著增加了小鼠的肝脏脂质积累。CHOP 也称为生长停滞和 DNA 损伤诱导基因 153 (GADD153),是参与内质网应激介导的细胞凋亡的主要转录因子,内质网应激的激活和 CHOP 表达上调与蛋白酶抑制剂诱导的炎症反应和巨噬细胞泡沫细胞的形成密切相关,是调控肝损伤的关键因素。CHOP 表达的增加在肝损伤的发生中起着至关重要的作用^[48-49]。

2.3 产生肝毒性中间代谢物

蛋白酶抑制剂可以直接在肝脏中产生毒性。当酶存在多态性时,药物通过细胞克隆途径在肝脏中代谢可能会引起肝毒性^[50]。药物摄入后通过 I 期和 II 期酶促反应代谢,第一阶段代谢主要涉及 CYP450 氧化和还原药物以产生反应性代谢物,第二阶段代谢涉及药物或第一阶段代谢物与内源性分子的结合,药物进入肝脏会抑制 CYP 酶和转运蛋白的活性,这可能影响通过这两个途径代谢的药物的氧化还原和排泄,导致体内平衡失调,进而导致药物性肝损伤。利托那韦通过 CYP3A4 代谢生成毒性中间体,此外,洛匹那韦/利托那韦作为 CYP3A4 抑制剂也能抑制 CYP2D6,进而干扰肝脏内的药物代谢过程,肝脏中存在多种 CYP450 亚型,其中 CYP3A4 占肝脏总 CYP 的 30%,抑制 CYP3A4 可影响肝脏中的药物代谢,导致肝损伤^[42]。

2.4 线粒体损伤

线粒体的形态和数量变化,即线粒体动态,对细胞的能量供应和整体健康至关重要。线粒体动态失衡可以比喻为细胞内部能量传输系统的故障,这

不仅会导致能量短缺,还可能触发炎症反应和细胞死亡,进而损害肝脏。胆盐输出泵和多药耐药相关蛋白 2 作为 ATP 依赖性运输蛋白,主要参与胆汁酸的排泄过程。如果线粒体功能受损,ATP 供应不足,胆盐输出泵和多药耐药相关蛋白 2 的正常功能会受到影响,导致胆汁酸的输出受阻,从而引发胆汁淤积,引起肝脏损伤^[51]。核苷酸和核苷类似物抑制剂作为一类抗病毒药物可以直接损害线粒体,导致其功能障碍,进一步加剧肝脏损伤。这种损害是时间相关的,即随着药物使用时间的延长,线粒体损伤的程度可能加重,从而导致肝损伤^[52]。

3 抗真菌药物

在过去的几十年里,侵袭性真菌病的死亡率逐渐上升,尤其是白血病患者是该病的易感人群。白色念珠菌感染后死亡率在 39%~90%,曲霉菌感染后死亡率可达到 100%^[53]。抗真菌药物包括三唑类抗真菌药物、多烯类抗真菌药物、棘白菌素类抗真菌药物、5-氟胞嘧啶和复方磺胺甲噁唑^[54-55]。随着侵袭性真菌病发生率增加,抗真菌药物的肝毒性也逐渐显现。Kyriakidis 等^[56]对抗真菌药物的肝毒性总结后发现,1 964 例抗真菌药物引起的药物性肝损伤病例中,三唑类抗真菌药物导致的药物性肝损伤占比最高(50%)。抗真菌药物导致肝损伤发生机制包括药物浓度和代谢、氧化应激反应、细胞色素 P450 的表达、胆汁淤积、人类白细胞抗原遗传变异。

3.1 药物浓度和代谢

李超等^[57]对 1 736 例抗真菌药物不良反应分析发现,以伏立康唑、氟康唑、伊曲康唑为主发生的不良反应中,肝功能损害最多见。研究显示异基因造血干细胞移植后患儿的肝损伤与伏立康唑谷浓度相关,谷浓度>5 μg/mL 可能引起药物毒性,>6 μg/mL 可能导致天冬氨酸转氨酶(AST)或丙氨酸转氨酶(ALT)值升高^[58]。1 项对伏立康唑血药浓度监测的研究显示,使用伏立康唑期间发生药物性肝损伤的患者共 33 例,发生率为 28.4%,多因素分析显示血药浓度和 C-反应蛋白是伏立康唑致药物性肝损伤的危险因素^[59]。伏立康唑是第 2 代三唑类抗真菌药物,主要经肝细胞 CYP2C19 酶催化代谢,且 CYP2C19 基因多态性与血药浓度有密切联系,侵袭性真菌感染患者 CYP2C19*2、CYP2C19*3 突变可能导致肝损伤发生风险增加^[60-61]。

3.2 氧化应激反应

Wu 等^[62]为探究伏立康唑引起药物性肝损伤的

机制,使用 C57BL/6 小鼠模型进行代谢组学研究,结果显示,与氧化应激、参与谷胱甘肽生物合成的代谢物发生了变化,与对照组相比,治疗组小鼠代谢物中谷氨酰胺与谷氨酸的比例降低,表明谷氨酰胺可能转化为谷氨酸用于谷胱甘肽生物合成。谷胱甘肽是肝脏中最重要的抗氧化代谢物之一,该研究表明伏立康唑诱导的肝毒性与氧化应激相关,从而导致细胞功能障碍,能量代谢、尿素循环和核苷代谢的改变。有研究利用人血浆样本通过代谢组学方法研究伏立康唑诱导肝毒性的机制,结果显示伏立康唑诱导的肝毒性组中谷氨酰胺与谷氨酸的比例显著降低,胞苷、肌苷、甘氨酸盐、α-酮戊二酸、丙酮酸和 β-N-乙酰氨基葡萄糖增加,提示核苷和胆汁酸合成增加,能量产生和氧连接 N-乙酰葡萄糖胺糖基化修饰的反应增强,以及氨基酸代谢增强。这些代谢物和代谢途径的变化表明伏立康唑致肝毒性与氧化应激有关^[62]。氟康唑、伊曲康唑、泊沙康唑引起药物性肝损伤的机制均与氧化应激相关^[63-65]。

3.3 细胞色素 P450 的表达

有研究显示,氟康唑、伊曲康唑的肝毒性与细胞色素 P450 同工酶的表达相关。以大鼠为研究对象,探讨细胞色素诱导剂苯巴比妥和细胞色素抑制剂盐酸普罗地芬在这两种药物体内诱导肝毒性机制中的作用。结果显示,苯巴比妥在一定程度上减轻了伊曲康唑诱导的肝毒性,而盐酸普罗地芬加重了两种药物的肝毒性。氟康唑显著上调了大鼠肝脏 CYP2B1、CYP3A23 mRNA 表达水平,同时也增加了小鼠肝脏 CYP2B10、CYP3A11 mRNA 表达,因此,氟康唑、伊曲康唑引起的药物性肝损伤机制与细胞色素同工酶的抑制作用有关^[66-67]。

3.4 胆汁淤积

胆汁的分布和流动依赖于多种载体的作用,其中多药耐药蛋白 3 在其中起着关键作用。当胆汁无法正常排出并在肝脏积聚时,会导致肝损伤。Yoshikado 等^[68]研究表明,患者在服用伊曲康唑期间,碱性磷酸酶、γ-谷氨酰转移酶、血清总胆红素显著升高。进一步的动物实验发现,伊曲康唑引起的肝损伤与抑制多药耐药蛋白 3 介导的胆汁磷脂分泌、胆汁淤积相关。泊沙康唑和伊曲康唑引起的药物性肝损伤则与抑制多药耐药蛋白 3 介导的磷脂酰胆碱分泌、胆盐输出泵活性下降密切相关^[69]。尽管部分患者使用伏立康唑和氟康唑后也出现胆汁淤积症状,但目前尚不明确这些药物与药物性肝损伤之

间的关系,未来仍需进一步的研究来明确其机制^[70]。

3.5 人类白细胞抗原遗传变异

1 项研究显示欧裔美国人群甲氧苄啶/磺胺甲噁唑相关药物性肝损伤与 HLA-B*14:01 相关,携带等位基因的个体风险比没有等位基因的个体高 9.2 倍。对于非洲裔美国人亚群,HLA-B*35:01 是甲氧苄啶/磺胺甲噁唑相关药物性肝损伤的潜在危险因素^[71]。Urban 等^[72]利用基因组学进行人类白细胞抗原建模和分子对接,研究米诺环素致肝损伤机制,结果显示 HLA-B*35:02 等位基因显著富集。相关机制涉及一种名为“改变的 T 细胞受体库”的模型,其中药物与特定的 T 细胞受体结合,导致 T 细胞受体构象发生改变。这一变化使得 T 细胞受体可能与人类白细胞抗原-自身肽复合物结合,从而触发免疫反应。在该模型中,T 细胞受体充当药物相互作用的起始分子。随着致病药物与人类白细胞抗原分子或 T 细胞受体结合,形成的人类白细胞抗原-药物-T 细胞受体复合物能够激活多个细胞信号通路,最终导致细胞毒性 T 淋巴细胞的扩增,并促使细胞毒性蛋白的释放,引发肝细胞的死亡^[73]。

4 结语

多种抗感染药物已被证实与肝损伤相关。抗感染药物诱导的肝损伤机制较复杂,包括氧化应激反应、内质网应激、人类白细胞抗原遗传变异等,不同的抗感染药物可能通过一种或多种机制共同作用导致肝损伤^[74]。临床诊断主要依靠肝功能指标的检测,如 ALT、AST、胆红素等。然而,这些指标的特异性和敏感性有限。近年来,一些新的生物标志物如谷氨酸脱氢酶、微小 RNA-122、细胞角蛋白 18、巨噬细胞集落刺激因子受体 1 和骨桥蛋白等逐渐受到关注,有望提高诊断的准确性^[75-77]。同时,定期监测肝功能对于早期发现肝损伤至关重要。其次,药物性肝损伤患者的预防治疗也不容忽视,预防策略包括合理选择抗感染药物、根据患者的基础肝功能调整药物剂量、密切监测肝功能等。对于已经发生肝损伤的患者,治疗方法包括停用可疑药物、给予保肝药物(如谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱)、支持治疗(如补充营养、维持水电解质平衡)等。

尽管在抗感染药物致肝损伤机制研究方面取得了一定的进展,但仍存在一些局限性。首先,多数研究为回顾性研究,缺乏长期随访数据,可能影响研究结果的可靠性;其次,临床上缺乏特异性的诊断标志物和有效的治疗方法,对于肝损伤的预防

和治疗主要依赖临床经验和传统的方法。对于该类患者药物性肝损伤的预防和治疗还需要大规模前瞻性、多中心的研究,以获取更具代表性和可靠性的数据,明确抗感染药物诱导的肝损伤在不同疾病患者中的发生率、机制、危险因素和预后,以减少肝损伤的发生风险;探索更敏感、特异的诊断标志物,以及创新的治疗方法在抗感染药物诱导的肝损伤中的应用。

综上所述,抗感染药物所致肝损伤是一个不容忽视的临床问题。未来需要进一步加强研究,提高临床能力,为该类患者的治疗提供更安全、有效的抗感染策略,改善患者的预后和生活质量。同时密切监测患者的肝功能,做到早发现、早诊断、早治疗,以最大程度地减少抗感染药物所致肝损伤对患者的不良影响。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 蒋艳琼,刘鑫,刘晓霞. 235 例药物性肝损伤不良反应报告危险因素分析 [J]. 兵团医学, 2024, 22(1): 38-41.
- [2] 侯俊兴,严粉琴,于乐成. 药物性肝损伤合并肝外药物不良反应的发生机制及诊疗现状 [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(3): 497-500.
- [3] Vega M, Verma M, Beswick D, *et al.* Drug induced liver injury network (DILIN). The incidence of drug- and herbal and dietary supplement-induced liver injury: Preliminary findings from gastroenterologist-based surveillance in the population of the state of Delaware [J]. *Drug Saf*, 2017, 40(9): 783-787.
- [4] Li X, Tang J, Mao Y. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury [J]. *Liver Int*, 2022, 42(9): 1999-2014.
- [5] 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.
- [6] Weersink R A, Alvarez-Alvarez I, Medina-Cáliz I, *et al.* Clinical characteristics and outcome of drug-induced liver injury in the older patients: From the young-old to the oldest-old [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2021, 109(4): 1147-1158.
- [7] Stephens C, Robles-Diaz M, Medina-Caliz I, *et al.* Participating clinical centres. Comprehensive analysis and insights gained from long-term experience of the Spanish DILI Registry [J]. *J Hepatol*, 2021, 75(1): 86-97.
- [8] 吴怡,潘兴,母继林,等. 99 例抗感染药物严重药品不良反应/事件分析 [J]. 中国合理用药探索, 2024, 21(9): 95-101.

- [9] Alqahtani S A, Kleiner D E, Ghabril M, *et al.* Drug-induced liver injury network (DILIN) study investigators. Identification and characterization of cefazolin-induced liver injury [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(7): 1328-1336.e2.
- [10] 凌亚豪, 廖乐乐, 靳洪涛, 等. 抗菌药物致肝脏毒性的研究进展 [J]. 国外医药: 抗生素分册, 2023, 44(1): 39.
- [11] Pedraza L, Laosa O, Rodríguez-Mañas L, *et al.* Drug induced liver injury in geriatric patients detected by a two-hospital prospective pharmacovigilance program: A comprehensive analysis using the Roussel Uclaf Causality Assessment method [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 600255.
- [12] Akimoto H, Nagashima T, Minagawa K, *et al.* Signal detection of potential hepatotoxic drugs: Case-control study using both a spontaneous reporting system and electronic medical records [J]. *Biol Pharm Bull*, 2021, 44(10): 1514-1523.
- [13] 王露媛, 姜敏杰, 高普均. HLA 基因多态性与药物性肝损伤的关系 [J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(2): 475-479.
- [14] Lucena M I, Molokhia M, Shen Y, *et al.* Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(1): 338-347.
- [15] Daly A K. Genetic and genomic approaches to the study of drug-induced liver injury [J]. *Liver Int*, 2025, 45(1): e16191.
- [16] Stephens C, López-Nevot M Á, Ruiz-Cabello F, *et al.* HLA alleles influence the clinical signature of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68111.
- [17] Teschke R. Idiosyncratic hepatocellular drug-induced liver injury by flucloxacillin with evidence based on Roussel Uclaf Causality Assessment method and HLA B*57:01 genotype: From metabolic CYP 3A4/3A7 to immune mechanisms [J]. *Biomedicines*, 2024, 12(10): 2208.
- [18] Nicoletti P, Aithal G P, Chamberlain T C, *et al.* International drug-induced liver injury consortium (iDILIC). Drug-induced liver injury due to flucloxacillin: Relevance of multiple human leukocyte antigen alleles [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 106(1): 245-253.
- [19] Teixeira M, Macedo S, Batista T, *et al.* Flucloxacillin-induced hepatotoxicity - Association with HLA-B*5701 [J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2020, 66(1): 12-17.
- [20] Teschke R, Danan G. Human leucocyte antigen genetics in idiosyncratic drug-induced liver injury with evidence based on the Roussel Uclaf Causality Assessment method [J]. *Medicines* (Basel), 2024, 11(4): 9.
- [21] Bao X Q, Liu G T. Bicyclol: A novel antihepatitis drug with hepatic heat shock protein 27/70-inducing activity and cytoprotective effects in mice [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2008, 13(3): 347-55.
- [22] Burban A, Sharanek A, Hübner R, *et al.* Penicillinase-resistant antibiotics induce non-immune-mediated cholestasis through HSP27 activation associated with PKC/P38 and PI3K/AKT signaling pathways [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1815.
- [23] Villanueva-Paz M, Morán L, López-Alcántara N, *et al.* Oxidative stress in drug-induced liver injury (DILI): From mechanisms to biomarkers for use in clinical practice [J]. *Antioxidants* (Basel), 2021, 10(3): 390.
- [24] Campbell N K, Fitzgerald H K, Dunne A. Regulation of inflammation by the antioxidant haem oxygenase 1 [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(7): 411-425.
- [25] Petsouki E, Cabrera S N S, Heiss E H. AMPK and NRF2: Interactive players in the same team for cellular homeostasis? [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 190: 75-93.
- [26] Lei L, Chai Y, Lin H, *et al.* Dihydroquercetin activates AMPK/Nrf2/HO-1 signaling in macrophages and attenuates inflammation in LPS-induced endotoxemic mice [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 662.
- [27] Xu Q, Zhang C, Lu J, *et al.* Azithromycin induces liver injury in mice by targeting the AMPK/Nrf2 pathway [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2024, 46(6): 850-860.
- [28] Shiraishi C, Kato H, Ogura T, *et al.* An investigation of broad-spectrum antibiotic-induced liver injury based on the FDA Adverse Event Reporting System and retrospective observational study [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 18221.
- [29] Huang Y, Zhang Y, Wu K, *et al.* Role of gut microecology in the pathogenesis of drug-induced liver injury and emerging therapeutic strategies [J]. *Molecules*, 2024, 29(11): 2663.
- [30] Konturek P C, Harsch I A, Konturek K, *et al.* Gut-liver axis: How do gut bacteria influence the liver? [J]. *Med Sci* (Basel), 2018, 6(3): 79.
- [31] Ji Y, Yin Y, Sun L, *et al.* The molecular and mechanistic insights based on gut-liver axis: Nutritional target for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) improvement [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(9): 3066.
- [32] Brescia P, Rescigno M. The gut vascular barrier: A new player in the gut-liver-brain axis [J]. *Trends Mol Med*, 2021, 27(9): 844-855.
- [33] Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(3): 558-577.

- [34] 王婷婷, 赵宇晗, 刘佩本, 等. 替加环素相关性肝损伤的研究进展 [J]. 医药导报, 2023, 42(8): 1186-1191.
- [35] 聂文秀, 李小安. 肠道菌群与药物性肝损伤关系的研究进展 [J]. 四川医学, 2024, 45(2): 211-216.
- [36] Fu L, Qian Y, Shang Z, *et al.* Antibiotics enhancing drug-induced liver injury assessed for causality using Roussel Uclaf Causality Assessment Method: Emerging role of gut microbiota dysbiosis [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 972518.
- [37] Tilg H, Moschen A R, Szabo G. Interleukin-1 and inflammasomes in alcoholic liver disease/acute alcoholic hepatitis and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Hepatology*, 2016, 64(3): 955-965.
- [38] Yiu J H, Dorweiler B, Woo C W. Interaction between gut microbiota and toll-like receptor: From immunity to metabolism [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2017, 95(1): 13-20.
- [39] Zhai F, Wang J, Wan X, *et al.* Dual anti-inflammatory effects of curcumin and berberine on acetaminophen-induced liver injury in mice by inhibiting NF- κ B activation via PI3K/AKT and PPAR γ signaling pathways [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 734: 150772.
- [40] Lei F, Liu YM, Zhou F, *et al.* Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China [J]. *Hepatology*, 2020, 72(2): 389-398.
- [41] Garcia-Cortes M, Robles-Diaz M, Stephens C, *et al.* Drug induced liver injury: An update [J]. *Arch Toxicol*, 2020, 94(10): 3381-3407.
- [42] Li X, Wang W, Yan S, *et al.* Drug-induced liver injury in COVID-19 treatment: Incidence, mechanisms and clinical management [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1019487.
- [43] Iorga A, Dara L, Kaplowitz N. Drug-induced liver injury: Cascade of events leading to cell death, apoptosis or necrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(5): 1018.
- [44] Liang Q, Zeng J, Wu J, *et al.* Nucleoside reverse transcriptase inhibitors induced hepatocellular mitochondrial DNA lesions and compensatory enhancement of mitochondrial function and DNA repair [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 51(3): 385-392.
- [45] Fofelle F, Fromenty B. Role of endoplasmic reticulum stress in drug-induced toxicity [J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2016, 4(1): e00211.
- [46] 曾雪, 李福青, 李清清, 等. 新型冠状病毒感染抗病毒药物引起肝损伤的发生机制 [J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(2): 402-407.
- [47] 谢云波, 王嗣予, 张超, 等. 新型冠状病毒肺炎合并肝损伤的临床特征及其机制研究进展 [J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(6): 523-527.
- [48] 张瑞, 吴苑妮, 韩晓旭, 等. 抗艾滋病病毒药物相关性肝损伤的研究 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2021, 30(5): 490-495.
- [49] Wang Y, Zhang L, Wu X, *et al.* The role of CCAAT enhancer-binding protein homologous protein in human immunodeficiency virus protease-inhibitor-induced hepatic lipotoxicity in mice [J]. *Hepatology*, 2013, 57(3): 1005-1016.
- [50] Núñez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: Incidence, mechanisms and management [J]. *J Hepatol*, 2006, 44(1 Suppl): S132-9.
- [51] Shehu A I, Ma X, Venkataramanan R. Mechanisms of drug-induced hepatotoxicity [J]. *Clin Liver Dis*, 2017, 21(1): 35-54.
- [52] Kaspar M B, Sterling R K. Mechanisms of liver disease in patients infected with HIV [J]. *BMJ Open Gastroenterol*, 2017, 4(1): e000166.
- [53] Puerta-Alcalde P, Garcia-Vidal C. Changing epidemiology of invasive fungal disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *J Fungi (Basel)*, 2021, 7(10): 848.
- [54] Panagopoulou P, Roilides E. An update on pharmacotherapy for fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2024, 25(11): 1453-1482.
- [55] 陈钰婷, 武正华, 范国荣. 抗侵袭性真菌病治疗药物监测的研究进展 [J]. 中国药房, 2024, 35(20): 2565-2570.
- [56] Kyriakidis I, Tragiannidis A, Munchen S, *et al.* Clinical hepatotoxicity associated with antifungal agents [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(2): 149-165.
- [57] 李超, 郭代红, 张博, 等. 1736 例抗真菌药物相关不良反应自发报告分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(4): 232-236.
- [58] Zhao T, Zhang H L, Shen H, *et al.* Influencing risk factors of voriconazole-induced liver injury in Uygur pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *BMC Pediatr*, 2024, 24(1): 299.
- [59] 林良沫, 洪绵慧, 吴丹娜, 等. 血药浓度监测与伏立康唑致肝损伤的发生情况及影响因素分析 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2023, 23(6): 709-714.
- [60] 王百乔, 赵震宇, 韩敏, 等. 伏立康唑治疗侵袭性真菌感染致肝损伤影响因素及 CYP2C19 基因多态性 [J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(13): 1957-1962.
- [61] Zhao T, Shen H, Zhang H L, *et al.* Association of CYP2C19, CYP3A4 and ABCC2 polymorphisms and voriconazole plasma concentrations in Uygur pediatric patients [J]. *Pharmacogenomics*, 2023, 24(3): 141-151.
- [62] Wu S L, Wei T Y, Lin S W, *et al.* Metabolomics investigation of voriconazole-induced hepatotoxicity in mice [J]. *Chem*

- Res Toxicol*, 2019, 32(9): 1840-1849.
- [63] Sozen H, Celik O I, Cetin E S, *et al.* Evaluation of the protective effect of silibinin in rats with liver damage caused by itraconazole [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(2): 1215-1223.
- [64] Haegler P, Joerin L, Krähenbühl S, *et al.* Hepatocellular toxicity of imidazole and triazole antimycotic agents [J]. *Toxicol Sci*, 2017, 157(1): 183-195.
- [65] Al-Abbasi F A, Sadath S, Mushtaq G, *et al.* Vitamin B combination reduces fluconazole toxicity in Wistar rats [J]. *Daru*, 2019, 27(1): 525-531.
- [66] Somchit N, Wong C W, Zuraini A, *et al.* Involvement of phenobarbital and SKF 525A in the hepatotoxicity of antifungal drugs itraconazole and fluconazole in rats [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2006, 29(3): 237-253.
- [67] Sun G, Thai S F, Lambert G R, *et al.* Fluconazole-induced hepatic cytochrome P450 gene expression and enzymatic activities in rats and mice [J]. *Toxicol Lett*, 2006, 164(1): 44-53.
- [68] Yoshikado T, Takada T, Yamamoto T, *et al.* Itraconazole-induced cholestasis: involvement of the inhibition of bile canalicular phospholipid translocator MDR3/ABCB4 [J]. *Mol Pharmacol*, 2011, 79(2): 241-250.
- [69] Mahdi Z M, Synal-Hermanns U, Yoker A, *et al.* Role of multidrug resistance protein 3 in antifungal-induced cholestasis [J]. *Mol Pharmacol*, 2016, 90(1): 23-34.
- [70] 向丽萍, 龚卫静, 刘婉玉, 等. 三唑类抗真菌药物致肝损伤的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(14): 1475-1480.
- [71] Li Y J, Phillips E J, Dellinger A, *et al.* Drug-induced liver injury network. Human leukocyte antigen B*14:01 and B*35:01 Are associated with trimethoprim-sulfamethoxazole induced liver injury [J]. *Hepatology*, 2021, 73(1): 268-281.
- [72] Urban T J, Nicoletti P, Chalasani N, *et al.* Drug-induced liver injury network (DILIN); pharmacogenetics of drug-induced liver injury group (DILIGEN); international serious adverse events consortium (iSAEC). Minocycline hepatotoxicity: Clinical characterization and identification of HLA-B*35:02 as a risk factor [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(1): 137-144.
- [73] Fan W L, Shiao M S, Hui R C, *et al.* HLA association with drug-induced adverse reactions [J]. *J Immunol Res*, 2017, 2017: 3186328.
- [74] 于乐成, 陈成伟. 药物性肝损伤的发生机制: 当前认识和未来需求 [J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(11): 2515-2524.
- [75] 禹弘, 康红, 陈军. 2019 年欧洲肝病学会药物性肝损伤指南更新要点和中国实践 [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(3): 505-508.
- [76] 景婧, 何婷婷, 王睿林, 等. 药物性肝损伤临床风险信号发现: 挑战与进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(3): 491-496.
- [77] Jorgensen A L, Korver S, Schofield A, *et al.* Establishing reference ranges for circulating biomarkers of drug-induced liver injury in healthy human volunteers [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2025, 91(5): 1361-1369.

[责任编辑 解学星]