

宁德市近10年药物性肝损伤不良反应报告分析

黄芳^{1, 2}

1. 宁德市药品不良反应监测中心, 福建 宁德 352100

2. 宁德市食品药品审评认证中心, 福建 宁德 352100

摘要: **目的** 分析宁德市近10年(2013—2023年)药物性肝损伤(DILI)的临床特点、发生规律及可能风险因素, 以期临床合理、安全用药提供参考。**方法** 从宁德市2013年1月1日—2023年12月31日期间上报至国家药品不良反应监测系统数据库的药品不良反应/事件个例报告中筛选出DILI病例报告, 并对报告类型、患者性别、年龄以及DILI潜伏期、临床表现、涉及的药物类别及其分布、治疗与转归等情况进行回顾性分析。**结果** 筛选出DILI病例报告850例, 均来自医疗机构, 其中严重报告326例(38.35%), 新的病例报告63例(7.41%); 患者男女比例为1.15:1, 平均年龄为(55.14±16.56)岁, 且主要集中在45岁及以上(638例, 75.06%)。DILI涉及13类260种药物, 主要包括抗感染药物、抗肿瘤药物、心血管系统用药和中枢神经系统用药, 其中排名前3的依次是抗结核药、调血脂药及抗动脉粥样硬化药和抗生素; 引起DILI频次排名前5位的药物依次为阿托伐他汀、异烟肼、利福平、瑞舒伐他汀和吡嗪酰胺。大多数患者DILI发生于用药后2~14 d(567例, 66.71%); 716例(84.24%)患者接受预防性和/或治疗性保肝用药; 598例(70.35%)患者的转归为好转或痊愈。**结论** 临床上使用抗结核药、他汀类调血脂药、抗肿瘤药和抗甲状腺药物等治疗时, 应密切关注患者肝功能生化情况, 科学评估动态监测频次, 加强患者的健康和合理用药教育, 及时识别疑似DILI, 加强中重度DILI干预治疗。

关键词: 药物性肝损伤; 抗结核药; 他汀类药物; 抗肿瘤药; 药物警戒; 不良反应

中图分类号: R965.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2024)12-2874-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.12.017

Analysis of adverse reaction reports of drug induced liver injury in Ningde City in past 10 years

HUANG Fang^{1, 2}

1. Ningde Center for Adverse Drug Reaction Monitoring, Ningde 352100, China

2. Center for Certification and Evaluation of Ningde FDA, Ningde 352100, China

Abstract: Objective To analyze clinical characteristics, occurrence patterns, and possible risk factors of drug-induced liver injury (DILI) in Ningde City over the past 10 years (2013—2023), in order to provide reference for rational and safe drug use in clinical practice. **Methods** Cases of DILI were screened from the database of the National Adverse Drug Reaction Surveillance System in Ningde between January 1, 2013 and December 31, 2023, and the report type, gender, age, incubation period, clinical manifestations, distribution of drug classes involved, treatment and outcome were retrospectively analyzed. **Results** A total of 850 DILI cases were reported, all of which were from medical institutions, of which 326 (38.35%) were severely reported and 63 (7.41%) were newly reported. The male-to-female ratio was 1.15 : 1, and the average age was (55.14 ± 16.56) years, and the patients were mainly 45 years old and above (638 cases, 75.06%). DILI involves 260 drugs in 13 categories, mainly including anti-infective drugs, anti-tumor drugs and drugs for cardiovascular system and central nervous system, of which the top three are anti-tuberculosis drugs, lipid-regulating and anti-atherosclerotic drugs and antibiotics. The top five drugs that cause DILI frequency are atorvastatin, isoniazid, rifampicin, rosuvastatin, and pyrazinamide. DILI occurred in most patients on the 2—14 d after treatment (567 cases, 66.71%) and 716 patients (84.24%) received prophylactic and/or therapeutic hepatoprotective drugs. A total of 598 patients (70.35%) improved or recovered after treatment. **Conclusion** When using anti-tuberculosis drugs, statins, antineoplastic drugs and antithyroid drugs in clinical treatment, it is necessary to pay close attention to the biochemical status of patients' liver function, scientifically evaluate the frequency of dynamic monitoring, strengthen the health and rational drug use education of patients, identify suspected DILI in a

收稿日期: 2024-05-29

第一作者: 黄芳, 女, 在职研究生, 主管药师, 研究方向为药品不良反应监测与评价。E-mail: 731722499@qq.com

timely manner, and strengthen the intervention and treatment of moderate to severe DILI.

Key words: drug-induced liver injury; anti-tuberculosis drugs; statins; antineoplastic agents; pharmacovigilance; adverse drug reaction

药物性肝损伤(DILI)是指由化学药品、生物制品、中成药等按处方药或非处方药管理的药品,以及中药材、天然药物、保健品、膳食补充剂等产品,或其代谢产物乃至其辅料、污染物、杂质等所导致的肝损伤^[1],是最常见和严重的药物不良反应(ADR)之一。1项多中心协作回顾性研究表明,我国估算的DILI年发病率至少为23.80/10万,高于其他国家且呈逐年上升趋势^[2],DILI也正成为全球急性肝衰竭(ALF)的主要病因^[3]。DILI一直以来在临床上都备受关注,本研究回顾性分析宁德市2013年1月1日—2023年12月31日期间上报至国家药品不良反应监测系统的DILI病例报告,探讨其临床特点、发生规律及引起DILI高风险药物分布等,以期为临床合理、安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

基于宁德市2013年1月1日—2023年12月31日期间上报至国家药品不良反应监测系统的药品不良反应/事件个例报告(33 470例),以“不良反应名称”含“肝”“转氨酶”“碱性磷酸酶”“谷氨酰转肽酶”“胆红素”“黄疸”任一关键词进行初步检索,结合病例报告中药品不良反应过程描述,对“原患疾病”“药品通用名称”“不良反应名称”“不良反应结果”等相关数据项逐一规整,剔除重复上报的、本研究必要信息缺失的以及ADR关联性评价为“可能无

关”“待评价”“无法评价”的病例报告,最终纳入本研究的DILI病例报告共850例。

1.2 研究方法

采用回顾性研究方法,运用Excel软件对纳入研究的DILI病例报告从患者性别、年龄、报告来源、潜伏期等方面进行统计分析。依据《陈新谦新编药理学》(第18版)^[4]对病例报告中所涉及的“怀疑药品”进行药理学分类及用药例次统计。参照国家药品不良反应监测中心2016年汇编的《药品不良反应术语使用指南》中“肝损害药品不良反应判定评价标准”以及《药物警戒质量管理规范》^[5]中“严重药品不良反应”定义,对DILI病例报告的严重性进行评价,分为一般病例和严重病例,并汇总分析DILI治疗方案与转归情况。

2 结果

2.1 基本情况

850例DILI病例报告均来源于医疗机构,其中严重病例报告326例,构成比38.35%,新的病例报告63例,构成比7.41%;患者男女比例为1.15:1,平均年龄为(55.14±16.56)岁,最小患者为5个月龄,最大患者为92岁;其中110例病例报告涉及患者相关重要信息,包括肾病史28例次(3.29%),肝病史、过敏史、吸烟史各23例次(2.71%),饮酒史18例次(2.12%),妊娠期15例次(1.76%);DILI发生于用药后2~7 d的有390例,构成比45.88%,8~14 d的有177例,构成比20.82%,具体情况见表1。

表1 2013—2023年宁德市DILI病例报告基本情况
Table 1 Basic information on DILI cases in Ningde City from 2013 to 2023

项目				项目			
		n/例	构成比/%			n/例	构成比/%
性别	男	454	53.41	潜伏期*/d	1	77	9.06
	女	396	46.59		2~7	390	45.88
年龄/岁	<18	11	1.29		8~14	177	20.82
	18~<45	199	23.41		15~30	96	11.29
	45~<60	297	34.94		≥31	110	12.94
	60~<75	235	27.65	相关重要信息	肾病史	28例次	3.29
	≥75	106	12.47		肝病史	23例次	2.71
	不详	2	0.24		过敏史	23例次	2.71
报告类型(1)	一般	524	61.65		吸烟史	23例次	2.71
	严重	326	38.35		饮酒史	18例次	2.12
报告类型(2)	已知	787	92.59		妊娠期	15例次	1.76
	新的	63	7.41		其他(吸毒)	1例次	0.12
报告来源	医疗机构	850	100.00				

*DILI潜伏期指从开始使用怀疑药物到初次肝功能生化检查指标异常的时间间隔。

*The incubation period of DILI is the time interval between the start of suspected drug use and the initial abnormal liver function tests.

2.2 致DILI的药物种类及品种分布

850例DILI病例报告共涉及13类260种药物(1 198例次),其中抗感染药物(34.56%)排名第1,以抗结核药(230例次,19.20%)和抗生素(84例次,7.01%)为主;其次是抗肿瘤药物(20.62%);再者是心血管系统药物(16.78%),以调节血脂药及抗动脉粥样硬化药(14.94%)为主。涉及的260种药物按药理学分类主要分布在主要作用于中枢神经系统的药物(21.92%)、抗感染药物(19.23%)和抗肿瘤药物(15.38%),具体见表2。引起DILI频次排名前10位的药物品种及其构成比见表3。

表2 DILI涉及的药物种类及品种分布
Table 2 Distribution of drug types and varieties involved in DILI

药物分类	品种数 (构成比/%)	药物类别(例次)	总例次	构成比/%
抗感染药物	50(19.23)	抗结核药(230);抗生素(84);化学合成的抗菌药(54);抗真菌药(32);抗病毒药(14)	414	34.56
抗肿瘤药物	40(15.38)	抗代谢药(66);其他抗肿瘤药及辅助治疗药(64);植物来源的抗肿瘤药及其衍生物(56);抗肿瘤靶向药物(43);抗肿瘤抗生素(15);抗肿瘤激素类(3)	247	20.62
主要作用于心血管系统的药物	22(8.46)	调节血脂药及抗动脉粥样硬化药(179);抗心律失常药(8);周围血管舒张药(6);钙通道阻滞药(2);防治心绞痛药(2);抗高血压药(2);其他(2)	201	16.78
主要作用于中枢神经系统的药物	57(21.92)	解热镇痛抗炎药(40);抗脑血管病药(27);抗抑郁药(16);抗阿尔茨海默病药和脑代谢改善药(14);抗癫痫药(14);抗精神病药(6);抗痛风药(8);镇痛药(7);镇静药、催眠药和抗惊厥药(2);麻醉药及其辅助用药(1);抗帕金森病药(1);中枢神经系统兴奋药(1)	137	11.44
主要作用于内分泌系统的药物	14(5.38)	甲状腺激素类药物和抗甲状腺药物(33);肾上腺皮质激素和促肾上腺皮质激素(11);胰岛素和其他影响血糖的药物(5);影响骨代谢的药物(3);抗肥胖症药(1);性激素和促性腺激素(1)	54	4.51
主要作用于消化系统的药物	16(6.15)	治疗消化性溃疡和胃食管反流病药物(30);促胃肠动力药及止吐药和催吐药(2);胃肠解痉药(2);其他消化系统用药(1);肝胆疾病辅助用药(1)	36	3.01
影响变态反应和免疫功能的药物	8(3.08)	免疫抑制药(29);免疫增强药(3);抗变态反应药(1)	33	2.75
维生素、营养类药物、酶抑制药物及调节水、电解质和酸碱平衡用药物	10(3.85)	营养药(14);维生素类(4);调节水、电解质和酸碱平衡用药(4)	22	1.84
主要作用于血液和造血系统的药物	11(4.23)	抗凝血药(10);抗血小板药(4);抗贫血药(2);促进白细胞增生药(1)	17	1.42
泌尿和生殖系统药物	6(2.31)	作用于泌尿系统药物(5);作用于生殖系统和泌乳功能的药物(5)	10	0.83
呼吸系统用药	5(1.92)	祛痰药(3);平喘药(2)	5	0.42
主要作用于自主神经系统的药物	2(0.77)	拟胆碱药和抗胆碱药(2)	2	0.17
中成药	19(7.31)	连花清瘟颗粒(2);跌打七厘片(1);雷公藤多苷片(1);丹参注射液(1);其他(15)	20	1.67
合计	260(100.00)		1 198	100.00

因同一病例报告中存在多种怀疑用药情况,故按药品分布统计的总例次数(1 198例次)大于DILI病例数(850例)。
The total number of cases (1 198 cases) by drug distribution was greater than that of DILI cases (850 cases) due to the presence of multiple suspected drug use conditions in the same case.

表3 引起DILI频次排名前10位药物

Table 3 Top 10 drugs that cause the frequency of DILI

药品名称	例数	构成比*/%
阿托伐他汀	105	8.76
异烟肼	55	4.59
利福平	51	4.26
瑞舒伐他汀	45	3.76
吡嗪酰胺	45	3.76
乙胺丁醇	41	3.42
紫杉醇	36	3.01
乙胺吡嗪利福异烟片(II)	35	2.92
莫西沙星	28	2.34
甲巯咪唑	26	2.17
合计	467	38.98

*占总例次数(1 198)的比例。

*Proportion of total cases(1 198).

2.3 DILI主要临床表现、治疗及转归

850例病例报告均伴有不同程度的肝酶升高,主要表现为血清中丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)升高,伴有和/或碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)和总胆红素(TBIL)升高,极个别伴凝血时间延长。大部分患者无临床症状,仅通过肝功能生化检查提示肝酶异常,与DILI相关的临床症状表现有乏力、纳差、厌油、上腹部胀痛、腹泻、恶心、呕吐、瘙痒等非特异性反应,严重者可出现黄疸、腹水以及ALF等。850例病例报告中除DILI外,还合并过敏性休克、剥脱性皮炎、凝血障碍、骨髓抑制、白细胞减少等其他严重不良反应。DILI具体治疗方案及转归见表4。

表4 DILI治疗方案与转归

Table 4 Treatment options and outcomes for DILI

转归	DILI治疗方案/例					合计/例
	仅减少药量/停药	仅保肝治疗	减量/停药/减量至停药且保肝治疗	未处理	不详 ^a	
好转及痊愈	59	95	434	7	3	598
未好转	0	2	15	0	0	17
不详 ^b	35	38	132	15	15	235
总计	94	135	581	22	18	850

a-病例报告ADR过程描述中未记载相关治疗情况;b-患者继续留院观察或出院后未复查或转上级医院治疗后未跟踪转归等情况。

a-the relevant treatment was not documented in the description of the ADR process in the case report; b-the patient's continued stay in the hospital for observation or the failure to be re-examined after discharge, or the failure to follow up the outcome after being transferred to a higher-level hospital for treatment.

3 讨论

3.1 DILI宿主相关风险

本研究结果显示DILI患者性别之间无明显差异,与苏凤云等^[6]报道一致,但也有研究显示,女性可能对米诺环素和硝基呋喃妥因等某些特定药物的易感性更高^[7]。研究中患者平均年龄为(55.14±16.56)岁,且主要集中在45岁及以上(75.06%),这可能与中老年患者肝肾功能减退,对药物的代谢以及清除能力降低有关,同时该年龄段常罹患多种慢性疾病,伴随多种药物合用情况,更容易发生DILI^[8-9]。

有研究^[10]表明,心功能不全、呼吸衰竭、乙肝表面抗原携带者、原有除乙肝外的其他肝病史、嗜酒史、低蛋白血症和贫血是抗结核药致DILI的危险因素,也有研究^[11-12]报道,高脂血症是发生严重DILI的独立影响因素。本研究患者涉及肝肾病史、饮酒

史、妊娠期等病例较少,可能与报告人未收集、填报相关重要信息有关,不排除上述影响因素可能增加患者发生DILI的风险。临床上应识别和关注DILI高风险人群,包括某些特定药物的DILI易感风险因素。

3.2 DILI药物相关风险

据报道,可导致肝损伤的药物至少有1 100种,在我国引起DILI的最常见药物包括草药和膳食补充剂、抗结核药物、抗肿瘤药物、免疫调节剂等^[1-2]。本研究结果显示,致DILI共涉及13类260种药物,其中排名前3的药物分类是抗感染药物、抗肿瘤药物和心血管系统用药,与基于福建省^[13]、北京^[14]、上海^[15]等地ADR数据研究的相关报道基本一致。研究显示中药所致DILI占比较低,仅1.67%,与潘晨等^[16](34.36%)、张艳梅等^[17](34.68%)通过检索国内DILI相关文献分析的结果有较大差异,不排除医务

人员出于对ADR填报规范性的考虑而产生的数据选择偏倚以及漏报等情况。此外,因国家药品不良反应监测系统收集到的ADR报告仅包含按药品注册监管的化学药品、生物制品、中药等,故本研究未见草药和膳食补充剂等相关病例。

按药物类别细分,排名前3的依次是抗结核药、调血脂药及抗动脉粥样硬化药和抗生素。其中引起DILI频次排名第1、第4的药物为调血脂药阿托伐他汀(8.76%)和瑞舒伐他汀(3.76%),这可能与汀类药物作为心血管疾病一级和二级预防基本用药,临床使用广泛,以及其通过肝脏代谢产生自身毒性作用、引起线粒体功能障碍、细胞凋亡和免疫介导等^[18]有关,此外,药动学差异性^[19]以及基因多态性^[20]也影响着汀类药物DILI发生情况。研究结果也显示,引起DILI频次排名前5的药物包括一线抗结核药异烟肼(4.59%)、利福平(4.26%)和吡嗪酰胺(3.76%),这主要与我国结核发病率高、抗结核药物本身具有较强的潜在肝毒性以及结核病治疗原则中联合用药产生的药物相互作用等有关。本研究发现,221例(26.00%)DILI病例报告中患者联合使用2种及以上怀疑药品,主要涉及抗肿瘤治疗(88例,39.82%)和抗结核药治疗(86例,38.91%),也有研究表明,2种及以上肝毒性药物联合使用会增加DILI风险^[21]。

本研究观察到1例在阿托伐他汀原治疗基础上加用依折麦布后,患者ALT异常升至正常上限值(ULN)的30倍以上,对此,加拿大卫生部发布的最新药物风险警示,有足够证据表明依折麦布单药治疗与DILI之间存在因果关系^[22]。因此,建议医务人员通过LiverTox(www.livertox.org)和Hepatox(www.hepattox.org)网站以及最新药物警戒快讯(www.cdr-adr.org.cn)、文献资料等,及时了解和关注肝毒性药物的信息以及最新药物风险警示等,促进临床合理用药。

3.3 DILI潜伏期及其治疗

研究表明,DILI的潜伏期差异很大,可短至1d至数天,也可长达数月,绝大多数患者DILI发生于用药后第2~14d,占66.71%,与文献报道^[23]基本一致。DILI发生在用药第31d后(12.94%)的情况,多见于需要长期使用抗结核药、抗甲状腺药、调血脂药或抗精神病药等治疗的患者,可能因轻度DILI无临床症状、患者无其他不适且用药期间未动态监测肝功能生化指标,导致未及时发现异常情况。DILI患者临床症状缺乏特异性且目前仍缺乏客观且特

异的诊断方法,因此,有必要在接受可疑肝毒性药物治疗前进行肝功能生化指标检测,科学评估用药期间动态监测频次,加强患者的健康和合理用药教育,帮助及时识别疑似DILI。

加强DILI干预治疗,有助于促进肝损伤尽早恢复、防止肝损伤的重症化或慢性化、减少DILI事件对原发疾病治疗的影响^[1]。研究结果显示,有598例(70.35%)患者经减少怀疑药品用量或停用或/和保肝药物治疗后DILI好转或痊愈;有716例(84.24%)患者接受以促肝细胞生长、解毒、降酶、利胆或抗炎抗氧化等作用为主的预防性和/或治疗性保肝药物治疗,其中31例接受预防性保肝用药,均为抗肿瘤药治疗患者。目前暂无确切证据表明预防性应用保肝药可减少DILI的发生^[24],但指南^[1]推荐针对有药物、宿主等高风险因素的人群,如首次暴露后曾导致肝损伤、伴有基础肝病或存在其他高风险因素等,可考虑预防性用药。此外,对抗结核药、抗肿瘤、抗甲状腺以及心脑血管疾病等治疗尤其是既往发生过DILI再次重启用药的患者,应进行完整的血清肝脏生化检查,并根据基线情况综合评估获益与风险,做出科学临床决策。

3.4 研究的局限性

基于自发报告系统数据库的回顾性研究有其局限性,主要表现为可能存在漏报、错报、缺乏患者临床信息等情况,无法计算DILI不良反应发生率,同时无法确定与药物之间的因果关系。因病例报告中缺少相关检查指标,本研究亦未能通过明确患者肝损伤类型开展相关研究。此外,单一地区的数据来源,可能受当地疾病类型与用药习惯等影响,其研究结果具有一定的地域性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会,中华医学会肝病学会分会药物性肝病学组.中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)[J].中华肝脏病杂志,2023,31(4):355-384.
Technology Committee on DILI Prevention and Management, Chinese Medical Biotechnology Association, Study Group of Drug-Induced Liver Disease, Chinese Medical Association for the Study of Liver Diseases. Chinese guideline for diagnosis and management of drug-induced liver injury (2023 version)[J]. Chin J Hepatol, 2023, 31(4): 355-384.
- [2] Shen T, Liu Y X, Shang J, et al. Incidence and etiology of

- drug-induced liver injury in mainland China [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(8): 2230-2241.
- [3] Li X Y, Tang J T, Mao Y M. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury [J]. *Liver Int*, 2022, 42(9): 1999-2014.
- [4] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 陈新谦新编药理学 [M]. 第18版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- Chen X Q, Jin Y Y, Tang G. *Chen Xin Qian New Pharmacology* [M]. 18th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018.
- [5] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《药物警戒质量管理规范》的公告(2021年第65号) [EB/OL]. (2021-05-13) [2024-04-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20210513151827179.html>.
- National Medical Products Administration. NMPA Announcement on Issuing the Good Pharmacovigilance Practice(No. 65[2021]) [EB/OL]. (2021-05-13) [2024-04-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20210513151827179.html>.
- [6] 苏凤云, 潘恩, 卓龙冉, 等. 山东省570家医疗机构5 066例药物性肝损伤不良反应报告分析 [J]. *中国药物警戒*, 2021, 18(8): 784-788.
- Su F Y, Pan E, Zhuo L R, et al. Analysis of 5 066 cases of drug-induced liver injury from 570 medical institutions in Shandong [J]. *Chin J Pharmacovigil*, 2021, 18(8): 784-788.
- [7] DeLemos A S, Foureau D M, Jacobs C, et al. Drug-induced liver injury with autoimmune features [J]. *Semin Liver Dis*, 2014, 34(2): 194-204.
- [8] 陈崇泽, 李婕, 旷炼, 等. 448例住院患者药物性肝损伤相关不良反应特征分析 [J]. *中国药物警戒*, 2023, 20(6): 697-704.
- Chen C Z, Li J, Kuang L, et al. Characterization of adverse reactions associated with drug-induced liver injury in 448 inpatients [J]. *Chin J Pharmacovigil*, 2023, 20(6): 697-704.
- [9] 王倩, 刘咪咪, 贺恺妮, 等. 陕西省2009—2019年药物性肝损伤患者的临床特征分析 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(6): 1358-1365.
- Wang Q, Liu M M, He K N, et al. Clinical features of patients with drug-induced liver injury in Shaanxi Province from 2009 to 2019 [J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(6): 1358-1365.
- [10] 卫安娜, 方怡, 梁国添, 等. 抗结核药物性肝损伤临床危险因素分析 [J]. *临床肺科杂志*, 2015, 20(9): 1556-1559.
- Wei A N, Fang Y, Liang G T, et al. Analysis of clinical risk factors associated with anti-tuberculosis drug-inducing liver injury [J]. *J Clin Pulm Med*, 2015, 20(9): 1556-1559.
- [11] 裴素娟, 郭锦辉, 魏晓霞. 综合医院住院患者药物性肝损伤发生致病药物及影响肝损伤严重程度的因素分析 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2023, 26(5): 670-673.
- Pei S J, Guo J H, Wei X X. Common medicines and influencing factors on severity of liver injury in hospital stay patients with drug-induced liver injury [J]. *J Pract Hepatol*, 2023, 26(5): 670-673.
- [12] 曾潇, 韦鸿雁, 廖金卯, 等. 不同类别药物致急性药物性肝损伤的临床特征比较及严重程度影响因素分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(3): 313-317.
- Zeng X, Wei H Y, Liao J M, et al. Comparison of clinical characteristics and analysis of influencing factors of severity of acute drug-induced liver injury caused by different types of drugs [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2022, 42(3): 313-317.
- [13] 张全超, 蔡陈超, 刘江龙, 等. 福建省近十年药物性肝损伤不良反应特征分析 [J]. *海峡药学*, 2022, 34(12): 155-160.
- Zhang Q C, Cai C C, Liu J L, et al. Characteristics of drug-induced liver injury in Fujian Province in recent ten years [J]. *Strait Pharm J*, 2022, 34(12): 155-160.
- [14] 孔祥豪, 杨鸿溢, 郭代红, 等. 279例药物性肝损伤自发报告分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(16): 1744-1748.
- Kong X H, Yang H Y, Guo D H, et al. Spontaneous report analysis of 279 cases of drug-induced liver injury [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2020, 40(16): 1744-1748.
- [15] 王晓瑜, 程能能. 163例严重药物性肝损害不良反应报告分析 [J]. *上海医药*, 2014, 35(5): 35-38.
- Wang X Y, Cheng N N. Retrospect analysis of 163 severe cases of drug-induced liver injury [J]. *Shanghai Med Pharm J*, 2014, 35(5): 35-38.
- [16] 潘晨, 沈素. 15336例药物性肝损伤的临床特点分析 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2018, 16(9): 43-47.
- Pan C, Shen S. Clinical features of drug-induced liver injury: A systematic analysis of the Chinese literature including 15336 patients [J]. *Clin Med J*, 2018, 16(9): 43-47.
- [17] 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.
- Zhang Y M, Sun W J, Wen L Z, et al. Clinical features of patients with drug-induced liver injury in China in the last five years [J]. *J Clin Hepatol*, 2018, 34(3): 562-566.
- [18] 李智, 魏栋, 万梅绪, 等. 他汀类药物致药物性肝损伤的研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2024, 47(5): 941-950.
- Li Z, Wei D, Wan M X, et al. Research progress on drug-induced liver injury induced by statins [J]. *Drug Eval Res*, 2024, 47(5): 941-950.

- [19] 喻明丽, 陈洁, 陈永刚, 等. 他汀类药物致肝损伤的生化特征 [J]. 昆明医科大学学报, 2018, 39(8): 13-17.
Yu M L, Chen J, Chen Y G, et al. An analysis of biochemical characteristics of liver injury induced by statins [J]. *J Kunming Med Univ*, 2018, 39(8): 13-17.
- [20] 申利娜, 许铭娟, 姬利红. ABCB1 基因多态性对阿托伐他汀降脂疗效与肝功能异常不良反应的影响 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2022, 28(8): 1022-1025.
Shen L N, Xu M J, Ji L H. Effect of ABCB1 gene polymorphism on lipid-lowering efficacy and adverse reactions related to abnormal liver function of atorvastatin [J]. *Chin J Drug Abuse Prev Treat*, 2022, 28(8): 1022-1025.
- [21] Huang Y S, Tseng S Y, Chen W W, et al. Clinical characteristics and outcomes of drug-induced liver injury in Taiwan: With emphasis on the impact of chronic hepatitis B infection [J]. *J Chin Med Assoc*, 2022, 85(3): 286-294.
- [22] Public Health Agency of Canada. Ezetrol (ezetimibe) and the risks of drug-induced liver injury and severe cutaneous adverse reactions [EB/OL]. (2024-03-27) [2024-05-05]. <https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/ezetrol-ezetimibe-and-risks-drug-induced-liver-injury-and-severe-cutaneous-adverse>.
- [23] 苏凤云, 吴世福, 田月洁, 等. 5 066 例药物性肝损伤严重程度的影响因素分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(11): 1228-1232.
Su F Y, Wu S F, Tian Y J, et al. Influencing factors analysis of severity in 5 066 cases with drug-induced liver injury [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2020, 40(11): 1228-1232.
- [24] Wu S S, Xia Y Y, Lv X Z, et al. Preventive use of hepatoprotectors yields limited efficacy on the liver toxicity of anti-tuberculosis agents in a large cohort of Chinese patients [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(3): 540-545.

[责任编辑 刘东博]