

异甘草酸镁治疗抗结核药致肝损害疗效和安全性的Meta-分析

刘成林, 万远太*

武汉科技大学附属天佑医院 消化内科, 湖北 武汉 430000

摘要: 目的 系统评价异甘草酸镁治疗抗结核药物所致肝损害的疗效和安全性。方法 检索PubMed、EMbase、Cochrane图书馆、Medline、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库和维普数据库, 收集国内外关于异甘草酸镁治疗抗结核药致肝损害的临床随机对照研究(RCTs), 评价纳入研究的质量并提取数据, 使用RevMan 5.3软件进行Meta-分析。结果 共纳入14篇RCTs, 包括1 202名抗结核药致肝损害患者。Meta-分析结果显示: 异甘草酸镁在治疗抗结核药致肝损害总有效率[RR=1.38, 95%CI (1.24, 1.54), $P<0.000\ 01$]、降低丙氨酸氨基转移酶(ALT)[MD=-25.98, 95%CI (-34.68, -17.29), $P<0.000\ 01$]、天冬氨酸氨基转移酶(AST)[MD=-20.21, 95%CI (-24.49, -15.93), $P<0.000\ 01$]、总胆红素(TB)[MD=-9.92, 95%CI (-16.41, -3.43), $P=0.003$]、碱性磷酸酶(ALP)[MD=-13.91, 95%CI (-26.03, -1.79), $P=0.02$]方面均优于对照组, 差异有统计学意义, 同时不良反应发生率低于对照组[RR=0.51, 95%CI (0.27, 0.96), $P=0.04$]。结论 异甘草酸镁治疗抗结核药致肝损害临床疗效较好, 可显著降低患者血清ALT、AST、TB和ALP水平, 同时具有较高安全性, 但本研究纳入文献多为较低质量的小样本研究, 尚需更多高质量、大样本的随机对照试验进一步支持。

关键词: 异甘草酸镁; 肝损害; 抗结核药; Meta-分析

中图分类号: R978.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2019) 03-0553-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.03.034

Meta-analysis of efficacy and safety of magnesium isoglycyrrhizinate in treatment of liver injury caused by anti-tuberculosis drugs

LIU Chenglin, WAN Yuantai

Department of Gastroenterology, Tianyou Hospital, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430000, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of magnesium isoglycyrrhizinate in the treatment of liver injury caused by anti-tuberculosis drugs. **Methods** PubMed, EMbase, Cochrane Database, Medline, CNKI, the Chinese Biomedical Database (CBM), Wanfang Database and WIP Database were searched to collect the randomized controlled trials (RCTs) on liver injury patients caused by anti-tuberculosis drugs treated with magnesium isoglycyrrhizin. After screening the literatures, the quality of the included studies and extracted data was evaluated by using the RevMan 5.3 software for meta-analysis. **Results** A total of 14 RCTs were selected, including 1 202 patients with liver injury caused by anti-tuberculosis drugs. The total effective rate [RR=1.38, 95%CI (1.24, 1.54), $P<0.000\ 01$], the reduced ALT [MD=-25.98, 95%CI (-34.68, -17.29), $P<0.000\ 01$], AST [MD=-20.21, 95%CI (-24.49, -15.93), $P<0.000\ 01$], TB [MD=-9.92, 95%CI (-16.41, -3.43), $P=0.003$], ALP [MD=-13.91, 95%CI (-26.03, -1.79), $P=0.02$] were superior to the control group, the difference was statistically significant, and the incidence of adverse reactions was lower than that of the control group [RR = 0.51, 95%CI (0.27, 0.96), $P=0.04$]. **Conclusion** Magnesium glycyrrhizinate has a good clinical effect in the treatment of liver injury caused by anti-tuberculosis drugs, which can significantly reduce the serum levels of ALT, AST, TB and ALP, and has a higher safety. However, the less quantity of samples, more high-quality and large-sample RCTs are needed to further support.

Key words: magnesium isoglycyrrhizinate; liver injury; anti-tuberculosis drugs; Meta-analysis

药物性肝损害(drug-induced liver injury, DILI) 是由药物或其代谢产物引起的肝脏损害, 是最常见

收稿日期: 2018-09-18

第一作者: 刘成林(1993—), 男, 硕士, 住院医师, 主要从事慢性肝病方向研究。Tel: 13971303096 E-mail: 184653974@qq.com

*通信作者: 万远太, 博士, 主任医师。Tel: 15927308996 E-mail: 1275676965@qq.com

和最严重的药物不良反应^[1]。我国抗结核药所致肝损害居DILI病因第2位^[2]。常用的一线抗结核药多具有潜在肝毒性,以异烟肼、利福平最常见,它们直接损伤或通过诱发超敏反应产生各种细胞因子间接损伤肝细胞^[3]。肝损害的不良反应显著降低了患者对抗结核治疗的依从性和有效性,最终导致治疗失败、复发或耐药出现,严重时可能因肝衰竭致患者死亡^[4],目前有效治疗方法是使用保肝药物。

异甘草酸镁属于第4代甘草酸制剂,其有效成分为单一的18- α 异构体甘草酸,作为一种肝细胞保护剂,已广泛用于各种急性慢性肝损伤的治疗,其保肝抗炎、改善肝功能的作用显著^[5]。本文旨在对已发表的中文和英文文献进行收集与分析,评价异甘草酸镁在治疗抗结核药致肝损害的临床疗效及安全性,以期对临床诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 检索方法

检索 PubMed、EMbase、Cochrane 图书馆、Medline (Ovid 平台)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普数据库和万方中文期刊数据库,检索时限建库—2018年8月已公开发表的中英文文献,中文检索词包括“异甘草酸镁”“天晴甘美”“抗结核药”“肝损害”,英文检索词为“magnesium isoglycyrrhizinate”“anti-tuberculosis drugs”“liver injury”等。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:(1)已发表的关于异甘草酸镁治疗抗结核药致肝损害的随机对照试验(RCT),无论是否采用盲法;(2)病例中患者均依据症状体征、病原学和影像学等诊断结核病;(3)患者均符合抗结核药物致肝损害的标准:入院时肝功能正常,无肝炎病史,肝病原学检测为阴性,服用抗结核药物后,出现肝损害样临床表现,实验室检查显示肝功能异常,并排除其他原因所致的肝病;(4)临床试验中,试验组均使用异甘草酸镁,对照组给予其他保肝药物或基础治疗,两组也可同时使用基础治疗,但基础治疗在两组间必须保持一致;(5)主要评价指标为血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TB)、碱性磷酸酶(ALP)、有效率及不良反应。

疗效判定标准:(1)显效:疗程结束后,肝损害的症状体征完全消失或明显减轻,肝功能指标恢复正常;(2)有效:临床症状体征好转,肝功能指标较治疗前下降超过50%;(3)无效:症状体征无改善、

肝功能指标无明显降低或反而升高。

排除标准:(1)不符合纳入标准;(2)重复发表的文献;(3)数据缺失且无法获取的文献。

1.3 文献质量评价

由两名研究员独立进行文献筛选和数据提取,意见不一致时通过讨论解决或由第三方裁决。采用Jadad评分量表^[6]对所纳入研究的随机方法、盲法和失访情况进行评分。评分越高,质量越高,0~2分为低质量研究,3~5分为较高质量研究。

1.4 统计学方法

借助于 Review Manager 5.3 对数据进行 Meta 分析。有效率和不良反应发生率用相对危险度(RR)作为分析统计量,血清 ALT、AST、TB 和 ALP 采用加权均数差(WMD)作为疗效分析统计量,两者均以95%置信区间(95%CI)表示。使用 Q 检验与 I^2 检验进行异质性评估。若研究间无异质性($P>0.1$, $I^2<50\%$),采用固定效应模型进行数据处理,反之则应用随机效应模型,必要时采用亚组分析或敏感性分析。发表偏倚用漏斗图进行分析。

2 结果

2.1 文献纳入结果

计算机初检出67篇文献,通过阅读文题和摘要,排除重复出现研究、生理生化机制研究、病例报告、综述等剩27篇;阅读全文后,按照纳入和排除标准,反复核对确认后,最终剩余14篇,全部为中文文献,包括1202例患者,其中试验组632例,对照组570例,基本特征见表1。

2.2 文献质量评价

所有研究均为随机分配,其中4篇^[9,11,13,20]采用随机数字表法,1篇^[17]采用数字奇偶法,1篇^[10]采用 SAS 软件辅助随机分配,余未描述具体随机方法;有1篇文献^[10]描述盲法,为双盲;有1篇文献^[10]进行随访,失访原因未描述。经Jadad评分量表评价,1篇文献^[10]>3分,为较高质量文献,余均为低质量文献。

2.3 疗效及安全性分析

2.3.1 总有效率 有14篇文献^[7-20]对试验组与对照组抗结核药致肝损害治疗有效率进行比较,共1202例患者,试验组632例、对照组570例,研究间考虑有统计学异质性($P=0.0002$, $I^2=67\%$),因此使用随机效应模型进行分析,见图1。结果显示试验组与对照组临床疗效差异有统计学意义[RR=1.38, 95%CI(1.24, 1.54), $P<0.00001$],故异甘草酸镁治疗抗结核药致肝损害治疗效果较好。

表 1 纳入研究基本特征
Table 1 Characteristics of included studies

纳入研究	n/例		干预措施		疗程	结局指标	不良反应
	对照	试验	对照组	试验组			
李仁仙 2011 ^[7]	50	50	复方甘草酸苷片 8 粒, <i>po</i> 3 次/d	异甘草酸镁 100 mg 静滴 1 次/d	2 周	有效率、ALT、 TB	未观察
周艳 2011 ^[8]	60	60	甘草酸二胺 80 mL 静滴 1 次/d+基础治疗	异甘草酸镁 150 mg 静滴 1 次/d+基础治疗	4 周	有效率	未观察
邓敏 2013 ^[9]	38	40	还原谷胱甘肽 1200 mg 静滴 1 次/d	异甘草酸镁 200 mg 静滴 1 次/d+还原谷胱甘肽	2 周	有效率、 ALT、TB	未观察
郭新枝 2013 ^[10]	24	80	硫普罗宁 200 mg 静滴 1 次/d	异甘草酸镁 200 mg 静滴 1 次/d	2 周	有效率、 ALT、AST、 TBALP	对照组 1 例胃肠反应;试验 组 2 例头晕、呕吐,2 例皮 疹。均轻度。
高卫红 2013 ^[11]	45	45	甘草酸二铵 150 mg 静 滴 1 次/d+基础治疗	异甘草酸镁 150 mg 静滴 1 次/d+基础治疗	未知	有效率、ALT、 ALB、TB	对照组头痛、发热各 1 例; 试验组皮疹伴瘙痒、发热、 腹泻各 1 例。均轻度
熊延军 2014 ^[12]	22	23	基础治疗	异甘草酸镁 150 mg 静滴 1 次/d+基础治疗	2 周	有效率、ALT、 AST、TB	对照组皮疹、头痛各 1 例; 试验组发热、腹泻各 1 例
吴小霞 2015 ^[13]	40	40	还原谷胱甘肽 1800 mg 静滴 1 次/d+基础治疗	异甘草酸镁 100 mg 静滴 1 次/d+基础治疗	2 周	有效率、ALT、 AST	2 组均未见明显不良反应
熊晓晴 2015 ^[14]	69	71	还原谷胱甘肽 1800 mg 静滴 1 次/d+基础治疗	异甘草酸镁 200 mg 静滴 1 次/d+基础治疗	2 周	有效率、ALT、 AST、TB	2 组均未见明显不良反应
陈丽虹 2016 ^[15]	49	49	还原谷胱甘肽 1200 mg 静滴 1 次/d	异甘草酸镁 100 mg 静滴 1 次/d	2 周	有效率、ALT、 AST、 γ -GT、 ALP	对照组面部水肿、低血钾各 2 例,血糖升高、头晕各 1 例;试验组面部水肿、血 糖升高各 1 例
蒋利 2016 ^[16]	25	25	复方甘草酸苷 120 mg 静滴 1 次/d+基础治疗	异甘草酸镁 150 mg 静滴 1 次/d+基础治疗	2 周	有效率、ALT、 AST、TB	未观察
杨惠卫 2016 ^[17]	38	38	还原谷胱甘肽+基础 治疗	异甘草酸镁 100 mg 静滴 1 次/d+还原谷胱甘肽+ 基础治疗	4 周	有效率、ALT、 AST、TB、 ALP	对照组头晕、眼睑水肿、心 悸各 1 例;试验组头晕 1 例
薄湘晖 2017 ^[18]	40	40	还原谷胱甘肽 1500 mg/m ² 静滴 3 次/周	异甘草酸镁 100 mg 静滴 1 次/d	2 周	有效率	对照组 10 例;试验组 3 例
赵刚 2017 ^[19]	31	30	复方甘草酸单铵 S40 或 80 mL 静滴 1 次/d	异甘草酸镁 100 或 150 mg 静滴 1 次/d	2 周	有效率、ALT、 AST、 γ -GT、 ALP	对照组假性醛固酮症 1 例; 试验组未见明显不良反应
李在亮 2017 ^[20]	40	40	还原谷胱甘肽 1 200 mg 静滴 1 次/d	异甘草酸镁 100 mg 静滴 1 次/d	2 周	有效率、ALT、 AST	未观察

2.3.2 ALT 的降低量 有 12 篇文献^[7,9-17,19-20]报道了对 ALT 的影响,共 1 002 例患者,试验组 532 例、对照组 470 例,研究间无统计学异质性($P=0.43$, $I^2=1\%$),使用固定效应模型进行分析,见图 2。结果显示试验组与对照组间降低 ALT 水平有统计学差异[MD=-25.98, 95%CI(-34.68, -17.29), $P<0.000\ 01$],故异甘草酸镁治疗抗结核药致肝损害能显著降低血清 ALT 水平。

2.3.3 AST 的降低量 有 9 篇文献^[10,12-17,19-20]报道了

对 AST 的影响,共 734 例患者,试验组 397 例、对照组 337 例,研究间无统计学异质性($P=0.11$, $I^2=39\%$),使用固定效应模型进行分析,见图 3。结果显示试验组与对照组间降低 AST 水平有统计学差异[MD=-20.21, 95%CI(-24.49, -15.93), $P<0.000\ 01$],故异甘草酸镁治疗抗结核药致肝损害能显著降低血清 AST 水平。

2.3.4 TB 的降低量 有 8 篇文献^[7,9-12,14,16-17]报道了对 TB 的影响,共 683 例患者,试验组 372 例、对照组

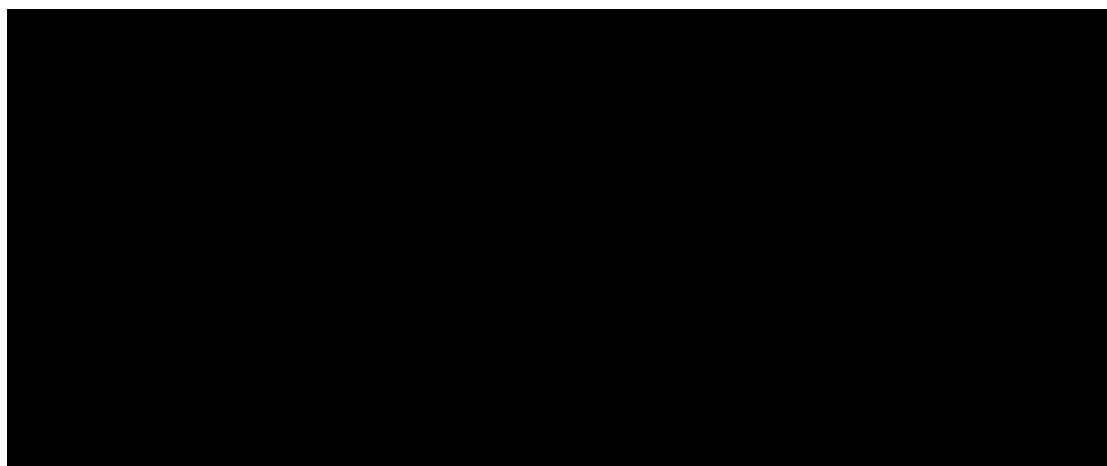


图1 临床有效率的Meta-分析森林图

Fig. 1 Meta-analysis of forest plot for clinical efficacy

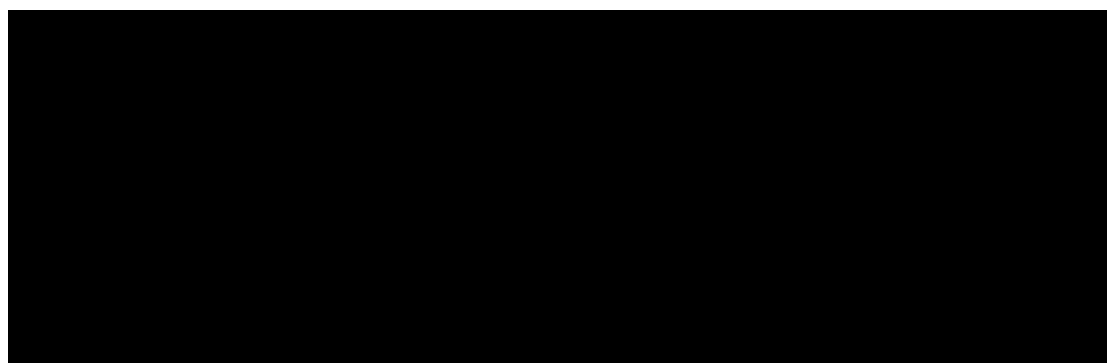


图2 ALT降低量的Meta-分析森林图

Fig. 2 Meta-analysis of forest plot for ALT reduction

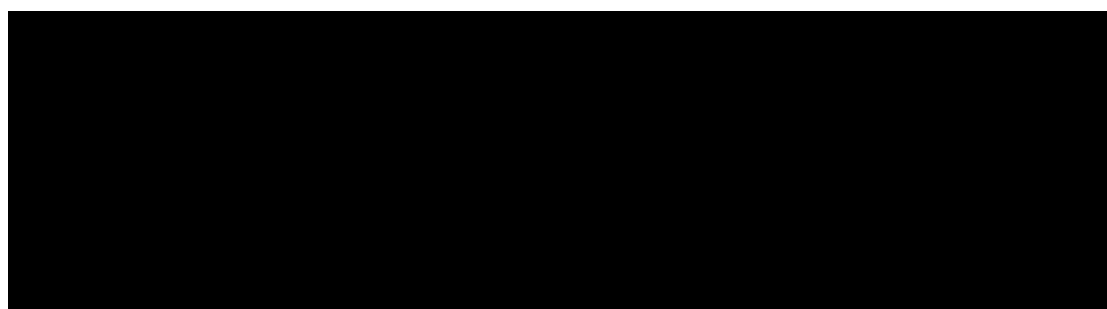


图3 AST降低量的Meta-分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis of forest plot for AST reduction

311例,研究间有统计学异质性($P < 0.000\ 01$, $I^2 = 86\%$),使用随机效应模型进行分析,见图4。结果显示试验组与对照组间降低TB水平有统计学差异[MD=-9.92, 95%CI(-16.41, -3.43), $P = 0.003$],故异甘草酸镁治疗抗结核药致肝损害能显著降低血清TB水平。

2.3.5 ALP的降低量 有4篇文献^[10,15,17,19]报道了对ALP的影响,共339例患者,试验组198例、对照组141例,研究间无统计学异质性($P = 0.34$, $I^2 = 10\%$),使用固定效应模型进行分析,见图5。结果

显示试验组与对照组间降低ALP水平有统计学差异[MD=-13.91, 95%CI(-26.03, -1.79), $P = 0.02$],故异甘草酸镁治疗抗结核药致肝损害能显著降低血清ALP水平。

2.3.6 不良反应发生率 有9篇文献^[10-15,17-19]报道了用药后不良反应发生情况,主要为头晕头痛、皮疹、面部水肿、低血钾和胃肠道反应。研究共774例患者,试验组417例、对照组357例,研究间无统计学异质性($P = 0.71$, $I^2 = 0\%$),使用固定效应模型进行分析,见图6。结果显示试验组与对照组不良反应发

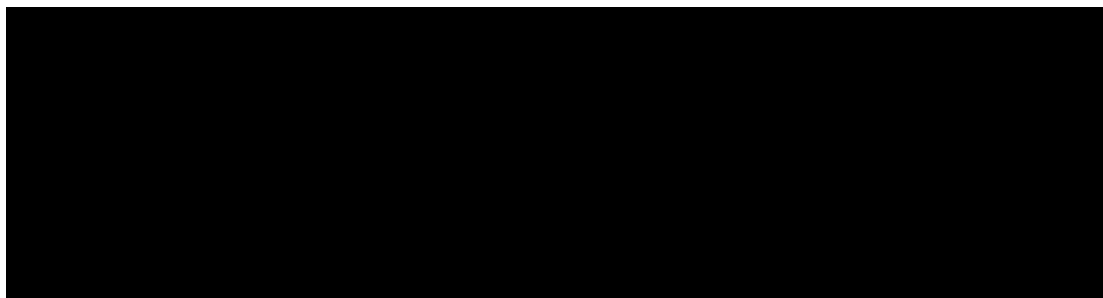


图4 TB降低量的Meta-分析森林图

Fig. 4 Meta-analysis of forest plot for TB reduction

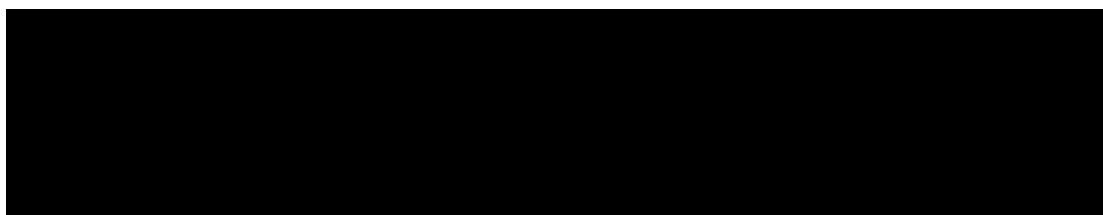


图5 ALP降低量的Meta-分析森林图

Fig. 5 Meta-analysis of forest plot for ALP reduction

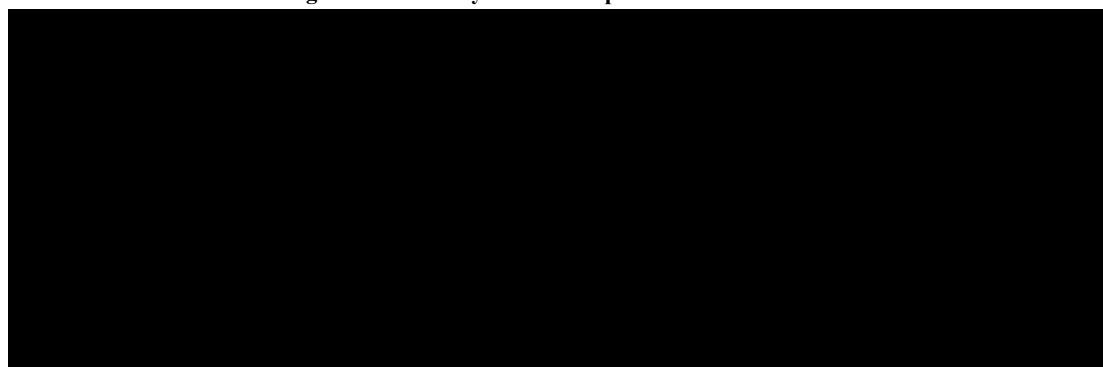


图6 不良反应发生率的Meta-分析森林图

Fig. 6 Meta-analysis of forest plot for incidence of adverse events

生率差异有统计学意义[RR=0.51, 95%CI(0.27, 0.96), $P=0.04$],故异甘草酸镁治疗抗结核药致肝损害有较高的安全性。

2.4 发表偏倚

使用漏斗图对涉及总有效率的14篇文献^[7-20]进行偏倚评估,结果见图7。倒漏斗图显示左右不对称,提示可能存在发表偏倚,阴性结果可能未发表。

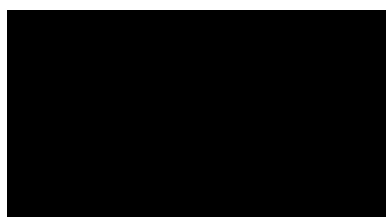


图7 发表偏倚的倒漏斗图

Fig. 7 Funnel diagram of Meta-analysis of publication bias

3 讨论

据世界卫生组织报道,2017年世界范围有新发结核病例达630万例,2000年—2016年有5300万结核病患者死亡^[21]。我国为结核病高发地区,根据全国第五次结核病流行病学调查结果,我国年发病人数约为130万,位居全球第2位。一线抗结核药包括异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇等,肝毒性为最常见的不良反应,也是导致抗结核治疗中断最重要原因。抗结核药通过诱发超敏反应的发生,产生各种细胞因子作用于肝细胞,引起局部循环障碍、肉芽肿及纤维化,最终杀伤肝细胞或使其凋亡;药物或其代谢产物还能直接损伤肝细胞,使其变形坏死,或间接干扰阻断某些重要代谢途径或胆汁排泄功能,从而引起肝细胞损伤或胆汁排泄障碍^[22]。有研究发现抗结核药的不良反应发生率为62.6%,其中肝损害的发生率高达20.3%^[23]。肝损伤的有效

治疗能提高患者对抗结核治疗的依从性,协助患者完成规范化抗结核治疗,从而提高治疗的有效率,减少复发和耐药的出现。

异甘草酸镁作为临床常用肝细胞保护剂,其防治药物性肝损害作用机制包括:通过抑制肝脏内的氧化应激及脂质过氧化而起抗氧化作用;并通过显著降低肝损伤组织中细胞因子水平,发挥免疫抑制及减轻炎症反应作用;同时还可以改善受损肝细胞线粒体膜电位,抑制细胞凋亡^[24]。本文发现异甘草酸镁不良反应发生率较低,包括头晕头痛、皮疹、面部水肿、低血钾和胃肠道反应等,均较轻微,无需特殊处理或简单对症治疗即可恢复,从而进一步证明了其较高的安全性。

本文存在如下不足:(1)纳入文献数量偏少,包括14篇文献,1 202例患者,均为中国人,因此结果可能存在分布偏倚;(2)纳入分析的文献质量较低,仅有6篇描述了具体随机方法,其余随机方法不明,仅有1篇描述了盲法和失访情况,具体失访原因不详,这可能引起选择性偏倚;(3)部分指标(有效率和TB)存在异质性,但因文献中提及基本信息不足(如病程、年龄、肝损伤严重程度、药物剂量与剂型等),且不能够与文献作者取得充分联系,故难以进行亚组分析或敏感性分析,因此采用随机效应模型处理,降低了结论的可靠性;(4)纳入文献均为中文文献,未搜索到符合要求的英文研究。

综上所述,本次Meta-分析证实异甘草酸镁治疗抗结核药致肝损害临床疗效较好,能显著降低血清ALT、AST、TB和ALP水平,同时具有较高的安全性。但目前仍受限于纳入文献的局限性,今后尚需要更多地开展异甘草酸镁治疗抗结核药致肝损害的多中心、大样本、随机、双盲对照临床研究,为合理用药提供指导。

参考文献

- [1] Devarbhavi H, Patil M, Reddy V V, et al. Drug-induced acute liver failure in children and adults: Results of a single-centre study of 128 patients [J]. *Liver Int*, 2018, 38 (7): 1322-1329.
- [2] 沈 弢,黄 昕,王誉雅,等.我国药物性肝损伤流行病学研究现状[J].*临床肝胆病杂志*, 2018, 34(6): 1152-1155.
- [3] 李 卫,钟洪兰,温秀珍,等.抗结核药物致肝损伤的发病机制及预防和治疗药物研究进展[J].*现代医院*, 2015, 15(9): 9-12.
- [4] 杨亚君,张俊霞,徐 平,等.22例抗结核药物所致肝功能衰竭的临床观察与护理[J].*中国肝脏病杂志: 电子版*, 2016, 8(3): 112-115.
- [5] Huang X L, Qin J J, Lu S. Magnesium isoglycyrrhizinate protects hepatic L02 cells from ischemia / reperfusion induced injury [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(8): 4755-4764.
- [6] Vinod R, Subramanian S. Systematic reviews and meta-analysis demystified [J]. *J Rheumatol*, 2015, 10(2): 89-94.
- [7] 李仁仙.异甘草酸镁治疗药物性肝炎50例临床分析[J].*亚太传统医药*, 2011, 7(8): 75-76.
- [8] 周 艳,曹雪霞.异甘草酸镁治疗抗结核患者的肝功能损伤60例疗效观察[J].*医学信息*, 2011(8): 3994-3995.
- [9] 邓 敏,宣 华,余 晓,等.异甘草酸镁联合谷胱甘肽治疗抗结核药物所致中度以上肝损害疗效观察[J].*浙江实用医学*, 2013, 18(3): 177-178.
- [10] 郭新枝,陈 裕,程俊伟,等.异甘草酸镁注射液治疗抗结核药物所致急性肝损伤的临床研究[J].*微生物与感染*, 2013, 8(3): 157-162.
- [11] 高卫红,邵伟杰,雷 涛.异甘草酸镁治疗抗结核药物性肝损害45例[J].*中国药业*, 2013, 22(11): 122-123.
- [12] 熊延军,李东方,孙 红.异甘草酸镁治疗抗结核药物性肝损害的效果分析[J].*中国当代医药*, 2014, 21(5): 68-69.
- [13] 吴小霞,辛朝雄,李晓云,等.异甘草酸镁治疗抗结核药引起的药物性肝炎的疗效分析[J].*现代诊断与治疗*, 2015(6): 1272-1274.
- [14] 熊晓晴.异甘草酸镁治疗抗结核药物性肝损害71例[J].*江西中医药*, 2015, 46(11): 53-54.
- [15] 陈丽虹,王健华,李春明.异甘草酸镁治疗抗结核药引起的药物性肝炎临床效果观察[J].*白求恩医学杂志*, 2016, 14(3): 317-318.
- [16] 蒋 利,易 星.异甘草酸镁治疗抗结核药致药物性肝损伤临床疗效观察[J].*中国现代药物应用*, 2016, 10(5): 117-118.
- [17] 杨惠卫,李冬雷,李润浦,等.抗痨药物致药物性肝损伤患者应用异甘草酸镁治疗的临床疗效[J].*现代消化及介入诊疗*, 2016, 21(4): 578-580.
- [18] 薄湘晖.异甘草酸镁治疗抗结核药引起的药物性肝炎临床疗效[J].*中国现代药物应用*, 2017, 11(18): 97-98.
- [19] 赵 刚.异甘草酸镁治疗抗结核药引起的药物性肝炎临床疗效分析[J].*中外医疗*, 2017(4): 137-139.
- [20] 李在亮.异甘草酸镁治疗抗结核药引起的药物性肝炎临床疗效[J].*世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(32): 79.
- [21] Golichenari B, Velonia K, Nosrati R, et al. Label-free nano-biosensing on the road to tuberculosis detection [J]. *Biosens Bioelectron*, 2018, 113: 124-135.
- [22] Cao J, Mi Y, Shi C, et al. First-line anti-tuberculosis drugs induce hepatotoxicity: A novel mechanism based on a urinary metabolomics platform [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(2): 485-491.
- [23] 蒋博峰,马晨晨,陈阳贵.抗结核药物不良反应发生率及其影响因素分析[J].*中华疾病控制杂志*, 2017, 21 (2): 160-163.
- [24] 金雯彦,于 锋.异甘草酸镁防治药物性肝损伤的药理及临床研究进展[J].*药学进展*, 2013, 37(4): 161-166.