

某市近十年药物性肝损伤不良反应监测数据分析

杨慧灵 吴伟

铜仁市药品不良反应监测与评价中心, 贵州 铜仁 554300

摘要: 目的: 分析某市药物性肝损伤不良反应监测数据, 为临床合理用药及用药监护提供依据。方法: 通过设定纳入及排除标准, 筛选 2015 年 1 月 1 日至 2024 年 12 月 31 日, 某市在国家药品不良反应监测系统监测收集的 750 例 DILI 及肝生化学检查异常报告纳入分析, 男女比例 1.44:1, 平均年龄 50.65 岁。引起 DILI 主要药物有抗结核药、抗感染药、心血管系统用药和肿瘤用药, 排名前六位的药物为阿托伐他汀、利福平、瑞舒伐他汀、乙胺吡嗪利福异烟片、甲氨蝶呤、丙戊酸钠, 以及壮骨止痛胶囊、血必净注射液、醒脑静注射液等 15 种中成药。病例以轻中度损伤为主, 多数病例预后良好。结论: 提示使用抗结核药、抗感染药、心血管系统用药和肿瘤用药发生 DILI 的风险较大, 联合用药、基础性肝病、饮酒等均会增加发生 DILI 风险。

关键词: 药物性肝损伤; 药品不良反应; 阿托伐他汀; 利福平

肝脏是人体最大的免疫和解毒器官, 大部分药物经肝脏进行氧化还原、脱烷基化等反应从而产生相应代谢物^[1]。药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是指由化学药品、中成药、生物制品等, 以及中药材、天然药物等产品, 或其代谢产物乃至其辅料、杂质等造成的肝损伤。近年来我国肝脏疾病谱发生了变化, DILI 甚至肝衰竭占比不断攀升, 除了肝炎病毒, 药物及肝毒性物质是引起成人肝衰竭的最主要病因^[2]。由于我国人口基数大、使用药物种类繁多、肝脏代谢酶基因多态性等原因, 导致近年来 DILI 的发病率逐年上升^[3]。本研究对该地区通过国家药品不良反应监测系统收集的近十年 DILI 病例进行回顾性分析, 加深临床医护人员对 DILI 的认知, 提升临床合理用药及 DILI 防治管理水平。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2015 年 1 月 1 日至 2024 年 12 月 31 日, 某市在国家药品不良反应监测系统收集的不良反应名称为“肝功能异常、肝损伤、转氨酶异常、碱性磷酸酶异常”等与 DILI 有关的病例报告。

1.2 判断标准

参考《中国药物性肝损伤诊治指南 (2023 年版)》标准, DILI 患者的生化学检查情况需符合以下情形之一: 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) $\geq 5 \times$ 正常值上限 (ULN); 碱性磷酸酶 (ALP) $\geq 2 \times$ ULN; ALT $\geq 3 \times$ ULN 且总胆红素 (TBIL)

$\geq 2 \times$ ULN。若患者肝生化学检查异常, 且不符上述情形均列入“肝生化学检查异常”统计。

1.3 纳入和排除标准

纳入标准: 符合上述标准的病例; 若患者原患疾病有慢性肝脏疾病 (包括病毒性肝炎、酒精及非酒精性脂肪肝、肝硬化等), 结合病情进展考虑存在 DILI 重叠因素加重肝损伤的病例。

排除标准: 所需监测数据缺项; 因肝癌、遗传代谢等因素引起的肝功能异常; 时间关联模糊, 且影响因素过多无法甄别。

1.4 严重程度分级标准

根据《中国药物性肝损伤诊治指南 (2023 年版)》标准, 结合国家药品不良反应监测系统中监测数据, 将 DILI 划分为五个严重等级。①1 级 (轻度): ALT $\geq 5 \times$ ULN 或 ALP $\geq 2 \times$ ULN 且 TBIL $< 2 \times$ ULN ②2 级 (中度): ALT $\geq 5 \times$ ULN 或 ALP $\geq 2 \times$ ULN 且 TBIL $\geq 2 \times$ ULN, 或有症状性肝炎; ③3 级 (重度): ALT $\geq 5 \times$ ULN 或 ALP $\geq 2 \times$ ULN 且 TBIL $\geq 2 \times$ ULN, 或有症状性肝炎并达到下述任何一项: INR ≥ 1.5 ; 腹水和 (或) 肝性脑病, 病程 < 26 周, 且无肝硬化; DILI 导致的其他器官功能衰竭; ④4 级 (致命): 因 DILI 死亡, 或需接收肝脏移植方能生存。不符合上述情形但纳入统计的病例, 均作为 0 级 (肝生化学检查异常) 统计分析。

1.5 研究方法与统计学处理

采用回顾性分析研究方法，运用 MedDRA23.0 的 PT 和 SOC 术语规整监测报告的原患疾病、不良反应名称等信息项，采用 EXCEL 对原患疾病、怀疑药品等进行统计分析。

2 结果

2.1 监测病例及患者基本情况

2015 年 1 月 1 日至 2024 年 12 月 31 日，某市在国家药品不良反应监测系统共收集到 66095 例药品不良反应监测病例报告，经筛选将 750 例导致 DILI（含肝生化学检查异常）病例纳入统计。患者平均年龄 50.65 岁，最小者 18 天，最长者 91 岁；男女比例 1.44:1，性别年龄无显著性差异（ $P > 0.05$ ）。详见表 1。

表 1 DILI 监测病例性别、年龄分布情况

年龄 (岁)	男/比例%	女/比例%	合计/比 例%	构成比 (%)
≤18	26 (52.00)	24 (48.00)	50 (100.00)	6.67
19~30	40 (44.44)	50 (55.56)	90 (100.00)	12.00
31~40	37 (50.68)	36 (49.32)	73 (100.00)	9.73
41~50	76 (62.30)	46 (37.70)	122 (100.00)	16.27
51~60	111 (66.47)	56 (33.53)	167 (100.00)	22.27
61~70	81 (62.31)	49 (37.69)	130 (100.00)	17.33
≥71	72 (61.02)	46 (38.98)	118 (100.00)	15.73
合计	443 (59.07)	307 (40.93)	750 (100.00)	100.00

2.2 原患疾病情况

表 2 DILI 监测病例原患疾病分布情况

疾病分类	病例数	构成比 (%)	疾病分类	病例数	构成比 (%)
感染及侵袭类疾病	333	44.40	肾脏及泌尿系统疾病	13	1.73
各类神经系统疾病	120	16.00	呼吸系统、胸及纵隔疾病	11	1.47
代谢及营养类疾病	61	8.13	胃肠道系统疾病	10	1.33
妊娠期、产褥期及围产期状况	40	5.34	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	8	1.07
良性、恶性及性质不明肿瘤	40	5.34	精神病类	7	0.93
心脏器官疾病	36	4.80	血液及淋巴系统疾病	4	0.53
各类损伤、中毒及手术并发症	31	4.13	全身性疾病	2	0.27
血管与淋巴管类疾病	16	2.13	皮肤及皮下组织类疾病	2	0.27
内分泌系统疾病	15	2.00	肝胆系统疾病（急性胆囊炎）	1	0.13
合计	750	100.00			

病例的原患疾病主要包括用于肺结核、继发性肺结核、肺部感染、其他微生物感染等的感染及侵袭类疾病（333 例，占 44.40%），脑梗死、癫痫、脑出血等各类神经系统疾病（120 例，占 16.00%）和高脂血症、血脂异常等代谢及营养类疾病（61 例，占 8.13%），以及人工流产、恶性肿瘤和累及心脏器官、血管与淋巴管、内分泌系统、肾脏及泌尿系统、呼吸系统等 18 个系统器官及其他疾病。84 例（占 11.20%）病例有饮酒史，17 例（占 2.27%）有肝病史，另有 5 例（占 0.67%）兼具肝病史和饮酒史，经统计未见显著差异（ $P > 0.05$ ）。详见表 2。

2.3 怀疑药品与 DILI 严重程度分级

主要怀疑药品为抗结核药（168 例，占 22.40%）、抗感染药（153 例，占 20.40%）、心血管系统用药（146 例，占 19.47%）和肿瘤用药（76 例，占 10.13%），其中阿托伐他汀、利福平、瑞舒伐他汀、乙胺吡嗪利福异烟片、甲氨蝶呤病例数排前五，还涉及壮骨止痛胶囊、血必净注射液、醒脑静注射液等 15 种中成药。150 例病例联合用药，其中 95 例联用 2 种药品，55 例联用 3 种及以上药品，主要合并用药为抗结核药（160 例，占 63.49%）和肿瘤用药（26 例，占 10.32%）。从 DILI 临床严重程度来看，0 级（肝生化学检查异常）471 例（占 62.80%），1 级（轻度）227 例（占 30.27%），2 级（中度）52 例（占 6.93%），主要临床表现为肢体乏力、纳差、食欲降低、厌油、恶心、呕吐，严重者全身皮肤及巩膜黄染。未监测到 3 级（重度）和 4 级（致命）DILI。详见表 3。

2.4 ADR 发生时间与转归

ADR 平均发生时间 18.15d，314 例（占 41.87%）病例用药 5d 内出现肝生化学检查异常或 DILI，11 例当天发生 ADR，ADR 发生时间在 5~15d 和 15~90d 的病例分别有 280 例（占 37.33%）和 131 例（占 17.47%），在 90d 以上的有 25 例（占 3.33%），发生时间最长 470d。经停药或保肝后，75 例（占 10.00%）病例痊愈、475 例（63.34%）好转，58 例（7.73%）未好转和 142 例（占 18.93%）ADR 转归不详。详见表 4。

3 讨论

DILI 临床表现缺乏特异性，主要表现为肝酶学改变、胆红素代谢异常、物质合成功能障碍等，该地区 DILI 病例主要表现为肝酶学改变，例如 ALT、AST 及 ALP 异常。ALT 等生化指标升高幅度可反映健康状况，但其升幅与 DILI 严重程度并不完全呈正相关，例如 DILI 急性期 ALT 显著升高但实际肝功能相对良好，而重症 DILI 急性期因肝细胞大量

表 3 监测病例用药 (怀疑药品) 及 DILI 严重程度分级情况

药物分类	例数 (构成比 %)	主要药物	DILI 不良反应临床严重程度分级 n %		
			0 级	1 级	2 级
抗结核药	168 (22.40)	乙胺吡嗪利福异烟片 (38)、利福平胶囊 (36)、吡嗪酰胺片/胶囊 (28)、利福平注射液 (24)、盐酸乙胺丁醇片 (14)、异烟肼注射液 (13)、异烟肼片 (12) 等	98 (58.33)	40 (23.81)	30 (17.86)
抗感染药	153 (20.40)	美罗培南 (18)、左氧氟沙星 (17)、阿昔洛韦 (17)、头孢哌酮 (10)、哌拉西林 (13)、莫西沙星 (8)、万古霉素 (7)、去甲万古霉素 (7)、伏立康唑 (5)、氟康唑 (4)、头孢曲松 (4)、阿莫西林钠克拉维酸钾 (4) 等	92 (60.13)	57 (37.26)	4 (2.61)
心血管系统用药	146 (19.47)	阿托伐他汀 (88)、瑞舒伐他汀 (39)、苯扎贝特 (3)、七叶皂苷钠 (2)、前列地尔 (2)、罂粟碱 (2) 等	104 (71.23)	37 (25.35)	5 (3.42)
肿瘤用药	76 (10.13)	甲氨蝶呤 (38)、铂类制剂 (8)、环磷酰胺 (7)、表柔比星 (4)、紫杉醇 (白蛋白结合型) (2)、吉西他滨 (2) 等	49 (64.47)	24 (31.58)	3 (3.95)
神经系统用药	57 (7.60)	丙戊酸钠注射液 (18)、丙戊酸钠口服剂 (16)、长春西汀 (3)、依达拉奉 (2)、尼莫地平 (2)、卡马西平 (2)、奥氮平 (2) 等	35 (61.40)	21 (36.85)	1 (1.75)
代谢及内分泌系统用药	38 (5.07)	甲巯咪唑 (12)、甲泼尼龙 (8)、非布司他 (5)、二甲双胍 (3)、泼尼松 (2)、丙硫氧嘧啶 (2) 等	24 (63.16)	14 (36.84)	0 (0.00)
其他	29 (3.86)	来氟米特 (5)、溴己新 (5)、米非司酮 (4)、吗替麦考酚酯 (2)、甘露醇 (2) 等	19 (65.52)	8 (27.58)	2 (6.90)
电解质、酸碱平衡及营养药	25 (3.33)	肠内营养制剂 (15)、脂肪乳 (4)、氨基酸 (2) 等	17 (68.00)	8 (32.00)	0 (0.00)
中成药	18 (2.40)	壮骨止痛胶囊 (2)、血必净 (2)、醒脑静 (2)、血栓通 (1)、血脂康 (1)、仙灵骨葆胶囊 (1)、稳心颗粒 (1)、胃苏颗粒 (1)、痰热清 (1)、三金片 (1)、坤泰胶囊 (1)、复方感冒灵 (1)、地榆升白片 (1)、参麦注射液 (1)、白癫风丸 (1)	7 (38.89)	7 (38.89)	4 (22.22)
消化系统用药	17 (2.27)	奥美拉唑 (5)、甲氧氯普胺 (4)、莫沙必利 (2) 等	10 (58.82)	5 (29.42)	2 (11.76)
血液系统用药	12 (1.60)	低分子肝素 (4)、利伐沙班 (2) 等	8 (66.67)	3 (25.00)	1 (8.33)
解热镇痛抗炎药	11 (1.47)	丙帕他莫 (4)、对乙酰氨基酚 (2)、酮咯酸氨丁三醇 (1)、双氯芬酸钠 (1)、萘普生 (1)、布洛芬 (1)、阿司匹林 (1)	8 (72.73)	3 (27.27)	0 (0.00)
总计	750 (100.00)		471 (62.80)	227 (30.27)	52 (6.93)

表 4 ADR 发生时间与 DILI 严重程度分级情况

ADR 发生时间	病例数 (构成比 %)	DILI 不良反应临床严重程度分级 n %		
		0 级	1 级	2 级
t ≤ 5d	314 (41.87)	197 (62.74)	104 (33.12)	13 (4.14)
5d < t ≤ 15d	280 (37.33)	192 (68.57)	75 (26.79)	13 (4.64)
15d < t ≤ 90d	131 (17.47)	72 (54.96)	38 (29.01)	21 (16.03)
t > 90d	25 (3.33)	10 (40.00)	10 (40.00)	5 (20.00)
合计	750 (100.00)	471 (62.80)	227 (30.27)	52 (6.93)

受损坏死, ALT 升高反而不明显, 在 DILI 发展到较严重阶段还会出现胆酶分离现象。

DILI 风险因素主要包括药物因素和机体因素, 药物种类复杂性、处方和用药习惯差异性、不同人群和个体异质性、风险因素繁杂性, 认知局限和特异性诊断标志物的缺乏, 导致 DILI 的识别诊断、临床管理面临巨大挑战^[4]。本研究显示该地区 DILI 病例报告数量逐年上升, 这与监测意识

和能力提升有关, 随着监测报告数不断增加, DILI 报告占比也呈上升趋势。

3.1 性别、年龄与 DILI 的关系

患者平均年龄 50.65 岁, 51~60 岁为多发年龄段, 提示中老年易发 DILI, 这可能与其肝功能减退, 药物代谢清除能力减弱, 对免疫反应、毒物应激和组织修复过程减缓有关, 且由于基础疾病通常较多, 联合用药增加了该群体 DILI 的发生率。有研究^[5]显示, 年龄并非 DILI 的普遍风险因

素,但却能增加特定药物致 DILI 风险,例如高龄群体使用异烟肼、阿莫西林克拉维酸钾、呋喃妥因发生 DILI 风险较高。从性别差异看,研究提示,女性对米诺环素、呋喃妥因等特定药物易感性更高^[6],但本研究中性别年龄不具显著差异。

3.2 原患疾病分析

病例所涉原患疾病主要为感染及侵染类疾病、各类神经系统疾病和代谢及营养类疾病,患者大多罹患 2 种及以上基础疾病。报道^[9]提示平均患有 2 种以上例如高血压、糖尿病等慢性疾病的 DILI 患者占比达 93.40%,现有证据无法证明糖尿病患者和肥胖者是 DILI 易感群体,然而它们却可增加某些特定药物的肝损伤风险,包括甲氨蝶呤和他莫昔芬相关的脂肪性肝病^[4]。慢性疾病病程长、联合用药较多也会增加 DILI 风险。DILI 还与基础肝病、饮酒有关,肝毒性药物可加重原有肝损伤程度,还可引起肝炎病毒再激活,例如免疫抑制剂、高剂量糖皮质激素、细胞毒类化疗药等对 HBV 感染或携带者肝脏免疫功能产生影响,从而导致病毒复制增加并诱发免疫介导的肝损伤^[8],饮酒亦可能增加肝损伤风险。

3.3 药物因素分析

阿托伐他汀、利福平、瑞舒伐他汀、乙胺吡嗪利福异烟片、甲氨蝶呤致 DILI 病例数居前五,这与该地区疾病结构、用药习惯,及病程长短、用药周期等有关。发生 DILI 的机制较为复杂,大致有固有型 DILI 和特异质型 DILI 之分,不同类别或结构的药物引起 DILI 机制有所不同。他汀类药物致 DILI 机制可能与其代谢产生的自由基、氧自由基和亲电子基对损伤肝细胞有关,也可能由于抑制 HMG-CoA 还原酶引起激发效应,辅酶 Q10 合成受限、能量耗竭引起细胞凋亡,研究结果显示,与他汀类药物有关的免疫性 DILI 多为胆汁淤积型,表明其可能源于损伤肝细胞或干扰胆汁分泌,从而引起过敏或免疫系统激活反应^[9-13]。抗结核药致 DILI 机制分为非免疫机制和免疫机制,非免疫机制与药物及其代谢物毒性引起细胞代谢紊乱、结构受损,或是与炎症因子介导以及代谢酶的基因多态性有关,而免疫机制所致特殊表型 DILI 临床相对少见^[14]。有研究提示,甲氨蝶呤多引起肝细胞损伤型 DILI,且女性和年轻患者多发^[15,16],本研究中甲氨蝶呤致 DILI 病例共 38 例,其中 33 例用于异位妊娠干预胚胎发育,前述研究所得结论,不排除与甲氨蝶呤应用人群、用药目的有关。此外,还涉及壮骨止痛胶囊、血必净注射液、醒脑静注射液等 15 种中成药,中成药(18 例,占 2.40%)整体占比较低,但其中的肝毒性组分仍值得

关注,例如壮骨止痛胶囊组分中的补骨脂和淫羊藿具肝毒性,主要涉及补骨脂中所含的补骨脂素、异补骨脂素和补骨脂酚,以及淫羊藿中所含淫羊藿素^[17,18]。药物之间可通过诱导、抑制或底物竞争调节活性代谢产物产生相互作用,联合用药增加 DILI 风险,例如 CYP450 酶诱导剂会增加丙戊酸钠肝毒性;强效的 CYP450 酶诱导剂利福平,如与具有肝毒性的异烟肼联用则增加 DILI 风险。

3.4 ADR 发生时间与转归

ADR 平均发生时间 18.15d,由于监护及时、干预得当和损伤程度较轻等因素,多数病例转归预后良好。高龄、血脂紊乱,以及急性发作时的严重程度可能会延迟肝损伤恢复或使得病程慢性化,现有证据表明,胆汁淤积型 DILI 恢复延迟和慢性化风险更高^[19,20]。临床上多数慢性 DILI 由急性 DILI 演变而来,少数药物相关性脂肪肝、肝纤维化、肝硬化为特殊表型 DILI,例如甲氨蝶呤、皮质激素所致脂肪性肝病,阿托伐他汀、阿莫西林克拉维酸钾可致胆管损伤或肉芽肿性肝炎,部分抗肿瘤药还可引起肝血管损伤等^[4]。

3.5 DILI 的防治管理

DILI 重在预防管理,临床用药时应对症且用量合规,防止药不对症、超剂量或超疗程用药、配伍不当、不必要的联合用药、重复用药加重肝脏代谢负担等不合理用药行为。制定个体化给药方案,加强全程用药监护,例如他汀类药物治疗前应常规检测肝功能和肌酸激酶,若有明显异常需暂缓用药,查找原因并纠正后再继续药物治疗。对于伴随基础慢性肝病,尤其肝功能严重受损者,使用具有潜在肝毒性药物前,应在进行获益风险评估后制定治疗方案并及时监测调整;伴随病毒性肝炎者,为避免病毒再激活,通常在化疗和免疫抑制治疗结束之后,应持续实施 6~12 个月抗病毒治疗^[4]。同时加强公众安全用药宣教,提高患者用药依从性。若已引起 DILI,应尽可能及时停药,对症干预合理选药,避免再次暴露于可疑药物,促进 DILI 尽快恢复,防止重症化或慢性化。

3.6 局限性

本研究因客观限制存在一定局限,数据来源于某一地区,不一定具有广泛代表性;可能存在部分监测病例信息收集不够全面,例如可能因 ADR 症状未填写或填写不全,导致对 DILI 严重程度分级判定不够准确。对此,希望今后加强合作,打破数据区域性局限,同时强化培训、严格审核,提升病例报告完整性和可分析利用度,通过监测反馈和指导临床合理用药。

参考文献:

- [1]李智,魏栋,万梅绪,张燕欣,李智,原景,李德坤,高磊,鞠爱春.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,(05):941-950.
- [2]韩涛.《肝衰竭诊治指南(2024 年版)》解读[J].临床肝胆病杂志,2024,(12):2388-2391.
- [3]袁琳娜,那恒彬译,李武.《2021 年亚太肝病学会共识指南:药物性肝损伤》摘译[J].临床肝胆病杂志,2021,7(6):1291-1294.
- [4]马世武,刘成海,刘晓琰,苏明华,李东良,李异玲,陈公英,陈军,陈金军,茅益民,赵景民,郭晓燕,唐洁婷,诸葛宇征,谢青,谢雯,赖荣陶,蔡大川,蔡庆贤.中国药物性肝损伤诊治指南(2023 年版)[J].胃肠病学,2023,(07):397-431.
- [5]MOLLESTON J P, FONTANA R J, LOPEZ M J, et al. Characteristics of idiosyncratic drug - induced liver injury in children: results from the DILIN prospective study[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2011, 53 (2): 182 - 189.
- [6]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.
- [7]JIANG M,FANG ZH,LIU YJ,et al. Causes of drug - induced liver injury(including Chinese medicinals)[J].Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine(北京中医药大学学报),2019,42(2):149-159.
- [8]LAU G, YU M L, WONG G, et al. APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy[J]. Hepatol Int,2021,15 (5): 1031 - 1048.
- [9]喻明丽,陈洁,陈永刚,罗季,彭江丽.他汀类药物致肝损伤的生化特征[J].昆明医科大学学报,2018(08):13-17.
- [10]刘敏惠,陈崇泽.阿托伐他汀致 11 例患者肝损伤及费用分析[J].海峡药学,2018,30(02):265-268.
- [11]彭江丽,马国伟,喻明丽,等.洛伐他汀联合异烟肼、利福平、吡嗪酰胺致大鼠肝损伤的实验研究[J].安徽医药,2017,21(12):2157-2163.
- [12]陈洁,王俊龙,马国伟,等.抗结核药与辛伐他汀联用致肝损伤的特征及其机制研究[J].抗感染药学,2016,13 (04):729-735.
- [13]罗季,陈永刚,喻明丽,等.抗结核药与阿托伐他汀联用致肝损伤的特征及其机制研究[J].抗感染药学,2016,13(05):978-985.
- [14]张冬,韦丽琴.抗结核药致肝损伤发病机制及防治的最新研究进展[J].包头医学院学报,2019,(02):123-127.
- [15]黄亭;刘源;姜英凤;曹政;张静;石祥奎;苗忠.甲氨蝶呤治疗异位妊娠致肝损伤的临床特点和影响因素分析[J].现代药物与临床,2021(09):1970-1975.
- [16]解鑫赫,赵瑞玲.药物性肝损伤临床诊断的研究进展[J].医学综述,2019,25(20):4044-4048,4054.
- [17]宋蕾,毕亚男,袁晓美,等.异补骨脂素腹腔注射 9d 所致的 C57 小鼠肝损害[J].毒理学杂志,2018,32(1):21-24.
- [18]张林,王停,徐子琪,等.基于网络毒理学预测和细胞生物学验证的淫羊藿潜在肝毒性成分与机制研究[J].中国中药杂志,2021,v.46(10):2413-2423.
- [19]CHALASANI N, BONKOVSKY H L, FONTANA R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug - induced liver injury: the DILIN prospective study[J]. Gastroenterology, 2015, 148 (7): 1340 - 1352.
- [20]FONTANA R J, HAYASHI P H, GU J, et al. Idiosyncratic drug - induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset[J]. Gastroenterology,2014,147(1): 96108.
- 作者简介:** 杨慧灵 (1994-), 女, 土家族, 湖南省湘西州人, 大学本科, 铜仁市药品不良反应监测与评价中心, 药师, 药物警戒与合理用药。