

药物诱导自身免疫性肝炎的研究进展

张彦亮, 史会连, 陶臻

张彦亮, 陶臻, 南京医科大学附属南京第一医院感染科 江苏省南京市 210006

史会连, 复旦大学附属华山医院感染科 上海市 200040

作者贡献分布: 本文综述由张彦亮与史会连共同完成; 陶臻审校。
通讯作者: 陶臻, 副主任医师, 210006, 江苏省南京市长乐路68号, 南京医科大学附属南京第一医院感染科。tz1010@126.com
电话: 025-52271468

收稿日期: 2011-07-10 修回日期: 2011-08-28

接受日期: 2011-09-05 在线出版日期: 2011-12-08

Progress in research of drug-induced autoimmune hepatitis

Yan-Liang Zhang, Hui-Lian Shi, Zhen Tao

Yan-Liang Zhang, Zhen Tao, Department of Infectious Diseases, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China

Hui-Lian Shi, Department of Infectious Diseases, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Correspondence to: Zhen Tao, Associate Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, Jiangsu Province, China. tz1010@126.com

Received: 2011-07-10 Revised: 2011-08-28

Accepted: 2011-09-05 Published online: 2011-12-08

Abstract

Drug-induced autoimmune hepatitis (DIAIH) has been reported to be caused by many drugs, which possesses the characteristics of both drug-induced liver injury (DILI) and autoimmune hepatitis (AIH). A better understanding of the epidemiology, pathogenesis, pathology and clinical symptoms of DIAIH can help us better diagnose and treat this disease.

Key Words: Drugs; Autoimmune hepatitis; Pathogenesis; Clinical symptoms

Zhang YL, Shi HL, Tao Z. Progress in research of drug-induced autoimmune hepatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(34): 3489-3493

摘要

药物诱导自身免疫性肝炎(drug induced autoimmune hepatitis, DIAIH)近年来国内外已有不少相关个案报道, 其兼有药物性肝损(drug induced liver injury, DILI)以及自身免疫

性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)两者之特征, 深入了解DIAIH的流行病学现状、病因机制、临床表现和病理特点, 将有助于我们加深对其的认知, 并为DIAIH的防治提供依据。

关键词: 药物; 自身免疫性肝炎; 病因机制; 临床表现

张彦亮, 史会连, 陶臻. 药物诱导自身免疫性肝炎的研究进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19(34): 3489-3493

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/3489.asp>

0 引言

近年来, 药物性肝损(drug induced liver injury, DILI)的发病率逐年增高, 在美国, 50%以上的急性肝功能衰竭是由药物引起的, 并为之成立了全国性的药物性肝损伤监测网络^[1]. 而在我国有研究发现, 转氨酶升高的成人中有10%-50%是由药物引起的. 而药物诱导自身免疫性肝炎(drug induced autoimmune hepatitis, DIAIH)兼有DILI及自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)两者的临床特征, 近年来国内外已有不少相关个案报道, 并有学者对部分药物可能的发病机制、临床预后作了初步的研究和探讨, 本文就其研究进展作一综述.

1 DIAIH定义及分类

DIAIH早在1971年即被学者Reynolds等^[2]首先报道. 但至今DIAIH发病情况尚缺乏详尽的流行病学资料, 也未建立确切的诊断标准, 病因机制亦不甚明确. 有学者认为DIAIH具备AIH的典型特征, 如血清自身抗体、高丙种球蛋白血症以及肝组织慢性纤维化改变等等^[3]. 而经典的AIH发生可能与遗传因素和环境因素的共同作用有关, 如诱发AIH的环境因素中系药物触发自身免疫反应而引起的肝细胞损伤, 则可称为DIAIH^[4]. 对于DIAIH的归属, DILI还是AIH? 并无明确定论, 病因方面为药物诱导可以归于DILI, 但临床表现又极为类似于经典AIH, 因此, 我们以为是否可将其视作两者的交集.

目前尚缺乏明确的DIAIH分类方法, 有学

■背景资料

药物诱导自身免疫性肝炎近年来国内外已有不少相关个案报道, 深入了解DIAIH的流行病学现状、病因机制、临床表现和病理特点, 将有助于我们加深对其的认知, 并为DIAIH的防治提供依据.

■同行评议者

刘占举, 教授, 同济大学附属第十人民医院胃肠内科; 刘正稳, 教授, 西安交通大学医学院第一附属医院传染科

■相关报道

有明确证据可导致DIAIH的药物只占小部分,其中米诺环素和呋喃妥因是最常见引起DIAIH的药物,其他如甲基多巴、酚丁等,而多数药物尚未完全明确与DIAIH相关。

表 1 与DIAIH相关的药物及成分

明确相关的药物	很可能相关的药物	可能相关的药物	可能相关的成分和毒素
酚丁 ^[10,15]	阿托伐他汀 ^[12,21]	阿达木单抗 ^[27]	黑升麻 ^[35]
米诺环素 ^[11,18]	氯苯酞吡酸 ^[14,22]	苯扎隆 ^[28]	大柴胡汤 ^[36]
呋喃妥因 ^[13,19]	双氯苯胺酚乙酸 ^[23]	头孢氨苄 ^[14]	石蚕属植物 ^[37]
氟烷 ^[16]	英利昔单抗 ^[24,25]	非诺贝特 ^[14]	燃脂剂 ^[38]
甲基多巴 ^[17]	异烟肼 ^[14]	吡哌美辛 ^[30]	麻黄 ^[39]
双胍屈嗪 ^[2]	丙基硫氧嘧啶 ^[26]	伊马替尼 ^[31]	三氯乙烯 ^[40]
替尼酸 ^[20]		美洛昔康 ^[4]	
		匹莫林 ^[32]	
		哌醋甲酯 ^[33]	
		罂粟碱 ^[14]	
		苯丙香豆素 ^[14]	
		口服孕酮制剂 ^[14]	
		瑞舒伐他汀 ^[34]	
		特比萘芬 ^[14]	

者认为^[5]药物诱导的慢性肝炎与AIH表现极为相似,可根据其将药物诱导的慢性肝炎分为4种类型,其中I型慢性药物性肝炎,此型为经典的药物诱导的慢性肝炎,类似I型AIH,现在的发生率相当低。目前报道有5种药物在生化、血清和组织学特征上与AIH相似,故此病亦称为药物诱导的自身免疫性肝炎I型(DIAIH-1)。而II型慢性药物性肝炎,常见于胍屈嗪和替尼酸等药物,多伴不同于DIAIH-1的自身免疫血清标志物,这些抗体主要直接针对细胞色素P450(CYP)亚型,亦称为药物诱导的自身免疫性肝炎II型(DIAIH-2)。而III型和IV型慢性药物性肝炎均不伴任何自身免疫血清学标志,缺乏AIH证据。

2 DIAIH相关危险因素

DIAIH相关的危险因素众多,为此有学者^[6]提出了潜伏因素假说:认为一些特殊因素决定了药物发生自身免疫性肝炎的易感性,其中包括了性别、HLA表型、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素-2(interleukin-2, IL-2)、IL-6、干扰素- γ (interferon-gamma, IFN- γ)基因以及维生素D受体基因的遗传多态性等等,而这些因素作为一种潜在的机制能够被特定的药物所激活而影响DIAIH的发生。

年龄是发生DIAIH的危险因素之一,老年患者往往基础疾病多,需长期服用多种药物治疗,而在生理上老年人肝脏血流量减少,细胞色素加氧酶的缺乏,都势必增加DIAIH的发生风险。同时目前已报道的DIAIH患者中有90%为女性,因此性别因素也是危险因素之一,甲基多巴引

起的DIAIH均为女性,同时也可以观察到在女性患者中,发生重症肝损伤的几率往往要高于男性^[7]。而药物的剂量也是DIAIH的危险因素,通过一些病例的观察可以发现药物的初始剂量以及每日口服的剂量均与DIAIH发生相关,而一旦药物减量则多数能够明显改善预后。遗传素质也是危险因素之一,近年来的研究表明,特异体质与个体的CYP2E1(P4502E1基因)、CYP2D6(P4502D6基因)遗传多态性密切相关。由于遗传多态性的存在,在不同的种族人群中分别表现出对药物代谢的各种表型,即:强(快)代谢者、弱(慢)代谢者、介于二者之间的中间代谢者以及超快代谢者。如CYP2E1多态性与异烟肼的毒性相关,而谷胱甘肽S-转移酶T1和M1基因多态性则能提升氧化应激损伤程度。其他如药物之间的相互作用、饮酒、交叉过敏及肝药代谢等等也都是DIAIH相关的危险因素^[8,9]。

3 DIAIH相关药物

药物诱导的慢性肝损伤已有很多个案报道,而有明确证据可导致DIAIH的药物只占小部分,其中米诺环素和呋喃妥因是最常见引起DIAIH的药物,其他如甲基多巴、酚丁等,而多数药物尚未完全明确与DIAIH相关(表1)。

4 DIAIH病因机制

DIAIH的病因机制尚不完全明确,目前存在3种假说:(1)半抗原学说:药物的代谢过程中,不稳定的药物代谢产物可与细胞蛋白和大分子物质结合,产生的蛋白复合物在免疫系统被视作

新的抗原, 发生免疫反应而损伤肝细胞, 导致自身免疫性肝炎. 半抗原学说提出药物代谢产物可作为半抗原与肝细胞表面表达的特异蛋白质相结合成为新抗原. 如CYP, 他可以通过和药物代谢产物的共价结合形成新抗原, 为CD4⁺ T细胞所识别, 刺激其产生细胞因子, 进而激活作为效应细胞的CD8⁺ T细胞, 产生细胞毒性反应, 主要通过Fas或穿孔素介导肝细胞凋亡, 而后一些特殊的信号激活了药物特异质反应, 其代表的药物如氟烷、替尼酸、双胍屈嗪等^[41]. (2)危险学说: 在药物代谢中形成药物蛋白复合物在肝脏中是很常见的, 但是很少导致了肝脏的特异质药物反应, 因而药物蛋白复合物的形成并不是这个过程的本质的决定因素. 因此一些学者^[42,43]提出了危险示意假说, 提出T细胞通过T细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)和抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC)表面的人类主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)结合, 识别外来的自然性的药物(信号1); T细胞和APC的作用通过一些共刺激分子, 如APC细胞上的B7和T细胞的CD28结合细胞被药物或者其代谢产物破坏(信号2), 信号2上调了一些共刺激分子的表达, 出现一些细胞因子如一些前炎症因子IL-2、TNF- α 、INF- γ ; 信号3是通过Th1或者Th2细胞的直接型免疫反应. 免疫系统只在外来抗原有危险信号时, 比如细胞应激和死亡时触发了信号2、3, 才发生这种免疫反应. 如果只有信号1, 机体可能耐受而不产生这种免疫反应. (3)药理相互作用的学说: 有些患者, 没有发现药物代谢产物和体内蛋白的共价结合, 却出现了免疫反应. Pichler等^[44]提出了药理相互作用的学说. 本假说提出了药物和抗原特异性免疫受体(MHC或TCR)的药理相互作用的方式: 药物可直接连接于MHC分子, 药物和MHC-TCR复合物通过可逆结合, T细胞受体与MHC之间的药理学作用刺激了T细胞受体的激活, 发生免疫反应. 这种反应方式与药理学其他受体的活化很类似, 因而称药理相互作用学说. 本假说是T细胞受体药物激活的替代途径, 解释了在没有发生药物代谢、共价连接及抗原处理时, 药物导致机体免疫反应的方式.

5 DIAIH临床及病理特征

DIAIH兼有DILI和AIH两者的临床特征, 尤与经典的AIH相类似. 多数DIAIH患者有乏力、纳差、厌油、思睡、黄疸、腹部不适、腹泻及

肝脾大等临床症状, 部分患者可伴有发热、关节痛、皮疹等肝外表现^[45,46]. 有资料显示, 多数DIAIH为成人患者, 老年人占18%, 80%-90%的发病者为女性, 12%-28%患者可出现发热、皮疹、嗜酸粒细胞增多等超敏反应, 96%的患者血清可检及抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)、抗平滑肌抗体(anti-smooth muscle antibody, ASMA)等自身抗体, 而90%的患者存在高球蛋白血症, 27%-73%的患者伴有黄疸或胆汁淤积. 部分患者停药后可缓解, 但也有患者停药后病情仍进展, 如果再次用药(或用同类药物)发病间隔明显缩短. 常常在服药后隐匿发生, 一般发生在用药2-24 mo或更长时间, 其发生与药物剂量无关^[48].

多数学者认为DIAIH和AIH在病理特征方面并无显著差别. Bjornsson等^[47]比较了24例DIAIH和237例AIH患者的病理学特征, 结果发现, DIAIH病理表现与经典的AIH基本一致, 均为界面性肝炎, 均有肝门及门静脉区淋巴细胞、浆细胞、嗜酸粒细胞局部浸润. 严重病例的病理改变可表现为重度桥状坏死, 明显胆汁淤积, 淋巴细胞浸润. 在各种病理特征上两组间无显著性差异. 也有学者^[48]认为DIAIH和AIH之间在病理方面存在不同程度的重叠, 但仍存在差异, 单纯光镜检查区分起来存在一定困难, 电镜检查也主要是在不同病变联合出现时才更有价值, 药物性肝损伤通常会出现不同程度的脂肪变, 以小泡性脂肪变为主, 尤其是具有膜包被的小脂粒, 对于药物性肝损伤具有一定的特异性. 药物性的肝损伤在电镜下多改变为: 肝细胞常出现不同程度的胆汁淤积、毛细胆管扩张、胆栓形成, 同时有巨大畸形的线粒体, 含结晶包涵体及基质颗粒增多, 部分细胞内还可见到糖原小体形成和脂性溶酶体等. 此外常见血窦内枯否细胞、淋巴细胞和中性粒细胞、嗜酸粒细胞聚集, 侵入肝细胞的常为巨噬细胞. 以上表现的组合强烈提示为药物性肝损伤, 可能有利于DIAIH和AIH的判断.

6 DIAIH的治疗及预后

DIAIH的治疗首先立即停用可疑药物, 并密切监测, 若病情继续进展, 应及时加用免疫抑制剂. 通常对于激素的治疗敏感, 联合用药时一般采用糖皮质激素和硫唑嘌呤治疗, 多数患者对治疗的反应佳, 预后良好, 且没有复发的病例报道, 极少有其引起肝硬化的病例报道, 而有报道AIH

■应用要点
随着新药的不断研发创制, DIAIH的个案报道也愈发增多, 加强其病因机制、病理特征等方面的研究, 能为进一步做好DIAIH预防、诊断和治疗工作做好铺垫.

■同行评价

本文综述了药物诱导自身免疫性肝炎的发生、病理生理和临床治疗进展, 有较好的学术价值。

16%-28%的病例被确诊时即有肝硬化表现, 7%-40%的患者在将来可能进展为肝硬化, 是两者所不同之处^[47,49]。

7 结论

DIAIH系由药物所引起, 免疫机制参与的特异质反应。遗传易感性与DIAIH的发病密切相关, 常见引起DIAIH的药物有米诺环素、呋喃妥因等, 及时停药和加用免疫抑制剂治疗后, 多数患者可以缓解, 并极少有复发, 但原有自身免疫病或慢性肝病的患者则易进展为失代偿肝病。随着新药的不断研发创制, DIAIH相关个案报道也愈发增多, 在今后的工作中我们应给予足够重视, 加强病因机制、病理特征等方面的研究, 为进一步做好DIAIH预防、诊断和治疗工作做好铺垫。

8 参考文献

- Watkins PB. Drug-induced liver injury network. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1574-1575
- Reynolds TB, Peters RL, Yamada S. Chronic active and lupoid hepatitis caused by a laxative, oxyphenisatin. *N Engl J Med* 1971; 285: 813-820
- 王振威, 王颖, 王炳元, 丁媛媛, 李金萍, 马力, 张红. 自身免疫性肝病的临床特点. *世界华人消化杂志* 2011; 19: 1568-1573
- Martínez-Odriozola P, Gutiérrez-Macías A, Ibarria-Lahuerta J, Muñoz-Sánchez J. Meloxicam as a cause of drug-induced autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1191-1192
- 陈成伟. 自身免疫性肝炎与药物性肝损害. *中国实用内科学杂志* 2006; 26: 1846-1849
- Chalasani N, Björnsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2010; 138: 2246-2259
- Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, García-Cortes M, Fernández MC, Romero-Gomez M, Bruguera M, Hallal H, Robles-Diaz M, Rodríguez-González JF, Navarro JM, Salmeron J, Martínez-Odriozola P, Pérez-Alvarez R, Borraz Y, Hidalgo R. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology* 2009; 49: 2001-2009
- Vuilleumier N, Rossier MF, Chiappe A, Degoumois F, Dayer P, Mermillod B, Nicod L, Desmeules J, Hochstrasser D. CYP2E1 genotype and isoniazid-induced hepatotoxicity in patients treated for latent tuberculosis. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 423-429
- Lucena MI, Andrade RJ, Martínez C, Ulzurrun E, García-Martín E, Borraz Y, Fernández MC, Romero-Gomez M, Castiella A, Planas R, Costa J, Anzola S, Agúndez JA. Glutathione S-transferase m1 and t1 null genotypes increase susceptibility to idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatology* 2008; 48: 588-596
- Belloc C, Gauffre A, André C, Beaune PH. Epitope mapping of human CYP1A2 in dihydralazine-induced autoimmune hepatitis. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 181-186
- Ford TJ, Dillon JF. Minocycline hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 796-799
- van Heyningen C. Drug-induced acute autoimmune hepatitis during combination therapy with atorvastatin and ezetimibe. *Ann Clin Biochem* 2005; 42: 402-404
- Amit G, Cohen P, Ackerman Z. Nitrofurantoin-induced chronic active hepatitis. *Isr Med Assoc J* 2002; 4: 184-186
- Czaja AJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 958-976
- Bourdi M, Gautier JC, Mircheva J, Larrey D, Guilouzo A, Andre C, Belloc C, Beaune PH. Anti-liver microsomes autoantibodies and dihydralazine-induced hepatitis: specificity of autoantibodies and inductive capacity of the drug. *Mol Pharmacol* 1992; 42: 280-285
- Neuberger J, Kenna JG. Halothane hepatitis: a model of immune mediated drug hepatotoxicity. *Clin Sci (Lond)* 1987; 72: 263-270
- Rodman JS, Deutsch DJ, Gutman SI. Methyldopa Hepatitis. A report of six cases and review of the literature. *Am J Med* 1976; 60: 941-948
- Goldstein NS, Bayati N, Silverman AL, Gordon SC. Minocycline as a cause of drug-induced autoimmune hepatitis. Report of four cases and comparison with autoimmune hepatitis. *Am J Clin Pathol* 2000; 114: 591-598
- Stricker BH, Blok AP, Claas FH, Van Parys GE, Desmet VJ. Hepatic injury associated with the use of nitrofurans: a clinicopathological study of 52 reported cases. *Hepatology* 1988; 8: 599-606
- Hombert JC, Andre C, Abuaf N. A new anti-liver-kidney microsome antibody (anti-LKM2) in tienilic acid-induced hepatitis. *Clin Exp Immunol* 1984; 55: 561-570
- Graziadei IW, Obermoser GE, Sepp NT, Erhart KH, Vogel W. Drug-induced lupus-like syndrome associated with severe autoimmune hepatitis. *Lupus* 2003; 12: 409-412
- Pessayre D, Degos F, Feldmann G, Degott C, Bernuau J, Benhamou JP. Chronic active hepatitis and giant multinucleated hepatocytes in adults treated with clometacin. *Digestion* 1981; 22: 66-72
- Aithal GP, Ramsay L, Daly AK, Sonchit N, Leathart JB, Alexander G, Kenna JG, Caldwell J, Day CP. Hepatic adducts, circulating antibodies, and cytokine polymorphisms in patients with diclofenac hepatotoxicity. *Hepatology* 2004; 39: 1430-1440
- Germano V, Picchianti Diamanti A, Baccano G, Natale E, Onetti Muda A, Priori R, Valesini G. Autoimmune hepatitis associated with infliximab in a patient with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1519-1520
- Ozorio G, McGarity B, Bak H, Jordan AS, Lau H, Marshall C. Autoimmune hepatitis following infliximab therapy for ankylosing spondylitis. *Med J Aust* 2007; 187: 524-526
- Maggiore G, Larizza D, Lorini R, De Giacomo C, Scotta MS, Severi F. Propylthiouracil hepatotoxicity mimicking autoimmune chronic active hepatitis in a girl. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8: 547-548
- Adar T, Mizrahi M, Pappo O, Scheiman-Elazary A, Shibolet O. Adalimumab-induced autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: e20-e22
- Babany G, Larrey D, Pessayre D, Degott C, Rueff B, Benhamou JP. Chronic active hepatitis caused by benzarone. *J Hepatol* 1987; 5: 332-335
- Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J*

- Med 2003; 349: 474-485
- 30 Abraham C, Hart J, Locke SM, Baker AL. A case of indometacin-induced acute hepatitis developing into chronic autoimmune hepatitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 172-176
- 31 Aliberti S, Grignani G, Allione P, Fizzotti M, Galatola G, Pisacane A, Aglietta M. An acute hepatitis resembling autoimmune hepatitis occurring during imatinib therapy in a gastrointestinal stromal tumor patient. *Am J Clin Oncol* 2009; 32: 640-641
- 32 Sterling MJ, Kane M, Grace ND. Pemoline-induced autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2233-2234
- 33 Lewis JJ, Iezzoni JC, Berg CL. Methylphenidate-induced autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 594-597
- 34 Wolters LM, Van Buuren HR. Rosuvastatin-associated hepatitis with autoimmune features. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 589-590
- 35 Guzman G, Kallwitz ER, Wojewoda C, Chennuri R, Berkes J, Layden TJ, Cotler SJ. Liver Injury with Features Mimicking Autoimmune Hepatitis following the Use of Black Cohosh. *Case Report Med* 2009; 2009: 918156
- 36 Kamiyama T, Nouchi T, Kojima S, Murata N, Ikeda T, Sato C. Autoimmune hepatitis triggered by administration of an herbal medicine. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 703-704
- 37 Schnabel R. Autonomy and nonautonomy in cell fate specification of muscle in the *Caenorhabditis elegans* embryo: a reciprocal induction. *Science* 1994; 263: 1449-1452
- 38 Fong TL, Klontz KC, Canas-Coto A, Casper SJ, Durazo FA, Davern TJ, Hayashi P, Lee WM, Seeff LB. Hepatotoxicity due to hydroxycut: a case series. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1561-1566
- 39 Borum ML. Fulminant exacerbation of autoimmune hepatitis after the use of ma huang. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1654-1655
- 40 Gilbert KM, Przybyla B, Pumford NR, Han T, Fuscoe J, Schnackenberg LK, Holland RD, Doss JC, Macmillan-Crow LA, Blossom SJ. Delineating liver events in trichloroethylene-induced autoimmune hepatitis. *Chem Res Toxicol* 2009; 22: 626-632
- 41 Ju C. Immunological mechanisms of drug-induced liver injury. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2005; 8: 38-43
- 42 Uetrecht J. Role of drug metabolism for breaking tolerance and the localization of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005; 209: 113-118
- 43 Pirmohamed M, Naisbitt DJ, Gordon F, Park BK. The danger hypothesis--potential role in idiosyncratic drug reactions. *Toxicology* 2002; 181-182: 55-63
- 44 Pichler WJ, Beeler A, Keller M, Lerch M, Posadas S, Schmid D, Spanou Z, Zawodniak A, Gerber B. Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: the p-i concept. *Allergol Int* 2006; 55: 17-25
- 45 Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, Yang H, Rochon J. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008; 135: 1924-1934
- 46 李蕴铷, 魏来, 王文冰, 王培之, 张黎颖, 欧蔚妮, 谢雯, 成军. 自身免疫性肝炎临床、免疫学及病理学特征分析142例. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 3534-3538
- 47 Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, Neuhauser M, Lindor K. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010; 51: 2040-2048
- 48 黄晓峰. 自身免疫性肝病的诊断: 电镜检查的优势和应用价值. *全国免疫性肝病高峰论坛暨陕西省免疫性肝病年会会议纪要* 2011: 4
- 49 Björnsson E, Davidsdottir L. The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice. *J Hepatol* 2009; 50: 511-517

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

WJG 成功通过评审被 PMC 收录

本刊讯 PubMed Central(PMC)是由美国国家医学图书馆(NLM)下属国家生物技术信息中心(NCBI)创立的开放存取(Open Access)的生物医学和生命科学全文数据库。此数据库只收录采取国际同行评审制度评议的期刊,并对收录期刊有较高的科学、编辑及数据文件质量要求。

截至目前,我国只有两本期刊被PMC收录。《浙江大学学报B》(英文版)(*Journal of Zhejiang University Science B*)是我国第一本通过PMC评审并于2006-03-15被收录的期刊。《世界胃肠病学杂志》(英文版)(*World Journal of Gastroenterology, WJG*)第二本通过PMC评审并于2009-03-26被收录,全文免费向公众开放,见: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/tocrender.fcgi?journal=818&action=archive> (WJG编辑部主任:程剑侠 2009-03-26)