

导致药物性肝损害的相关因素分析及针对性干预措施

吕剑敏, 程锐, 吴伟东

吕剑敏, 程锐, 吴伟东, 浙江省丽水市中心医院手术室 浙江省丽水市 323000

吕剑敏, 护师, 主要从事护理学的研究.

作者贡献分布: 课题设计、研究过程数据分析及论文写作由吕剑敏完成; 研究过程由程锐完成; 吴伟东负责数据分析.

通讯作者: 吕剑敏, 护师, 323000, 浙江省丽水市括苍路289号, 浙江省丽水市中心医院手术室. 31358494@qq.com

电话: 0578-2681251

收稿日期: 2013-12-11 修回日期: 2013-12-25

接受日期: 2014-01-08 在线出版日期: 2014-01-28

Drug-induced liver disease: Risk factors and intervention measures

Jian-Min Lv, Rui Cheng, Wei-Dong Wu

Jian-Min Lv, Rui Cheng, Wei-Dong Wu, Operating Room, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, ZheJiang Province, China

Correspondence to: Jian-Min Lv, Senior Nurse, Operating Room, Lishui Central Hospital, 289 Kuocang Road, Lishui 323000, ZheJiang Province, China. 31358494@qq.com

Received: 2013-12-11 Revised: 2013-12-25

Accepted: 2014-01-08 Published online: 2014-01-28

Abstract

AIM: To investigate the risk factors for drug-induced liver disease (DILD), and to explore preventive measures and clinical nursing interventions.

METHODS: Three hundred and fifteen patients treated with hepatotoxic drugs were divided into 2 groups: DILD group ($n = 53$) and non-DILD group ($n = 262$). Baseline data including gender, age, body mass index, nutritional status, history of drug allergy, history of drinking and smoking were analyzed by univariate analysis and Logistic regression analysis to explore the risk factors for DILD.

RESULTS: The incidence of DILD was 16.8%. HBsAg positivity, history of liver diseases, obesity, diabetes, cardiovascular disease, smoking and alcohol drinking are risk factors for DILD.

CONCLUSION: HBsAg positivity, history of liver diseases, obesity, diabetes, cardiovascular

disease, smoking and alcohol drinking are risk factors for DILD. Timely and effective prevention, therapy and nursing intervention can help reduce the morbidity of DILD.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Drug-induced liver disease; Risk factors; Nursing intervention

Lv JM, Cheng R, Wu WD. Drug-induced liver disease: Risk factors and intervention measures. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(3): 409-414 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/409.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i3.409>

摘要

目的: 探讨药物性肝损害(drug-induced liver disease, DILD)的危险因素, 并对相应护理干预措施提出建议.

方法: 根据是否出现DILD将应用有肝毒性不良反应药物治疗的315例患者分为两组(DILD组, 共53例; 非DILD组, 共262例). 采用单因素分析及Logistic回归分析方法对性别、年龄、体质量指数、营养状况、药物过敏史、烟酒史等进行统计学分析, 探讨DILD的危险因素.

结果: DILD的发生率为16.8%. HBsAg阳性、既往有肝病史、肥胖、合并糖尿病或心血管疾病以及吸烟、饮酒为治疗剂量药物引起肝损害发生的危险因素.

结论: HBsAg阳性、既往有肝病史、肥胖、合并糖尿病或心血管疾病以及吸烟、饮酒为治疗剂量药物引起肝损害发生的危险因素, 对上述的危险因素应采取及时有效的预防、治疗和护理干预措施, 以降低药物性肝损伤的可能.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 药物性肝损害; 危险因素; 护理干预

核心提示: 本研究结果显示, 患者年龄46岁以

■背景资料

药物性肝损害(drug-induced liver disease, DILD)是临床治疗过程中的一个重要的难题, 其临床表现与诸多形式的急性和慢性肝脏疾病相类似, 对于不可避免地发生DILD的患者应加强监管和控制病情的加重. 而预防是避免药源性疾病的关键, 因此寻找导致DILD的危险因素并采取针对性预防及护理措施是医护人员紧迫而必须的挑战性任务.

■同行评议者

陈国凤, 主任医师, 中国人民解放军第302医院感染七科

■ 研究前沿

在我国,因病毒性肝炎为肝损害的主要原因,药物性肝炎所占的比率远低于国外,但DILD的发病率不断上升,现已成为药物治疗过程中不可忽视的难题。

上、肥胖、吸烟、饮酒、既往肝病史、HBsAg阳性、糖尿病以及原发疾病合并心血管疾病是药物性肝损害(drug-induced liver disease, DILD)的相关因素,其中肥胖、吸烟、饮酒、有既往肝病史、HBsAg阳性、糖尿病以及原发疾病合并心血管疾病是引起DILD发生的危险因素($OR>1$),而年龄46岁以上为保护因素($OR<1$)。

吕剑敏, 程锐, 吴伟东. 导致药物性肝损害的相关因素分析及针对性干预措施. 世界华人消化杂志 2014; 22(3): 409-414
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/409.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i3.409>

0 引言

肝脏是人体的解毒器官,许多药物通过肝脏的代谢和清除作用被转化或消除。然而,在治疗过程中,某些药物由于其自身的毒性损害或人体对其发生过敏反应,易引起肝脏的损伤即药物性肝损害(drug-induced liver disease, DILD),严重者可导致患者需进行肝移植治疗甚至危及生命,给患者造成沉重的精神压力和经济负担。在美国,由药物引起的暴发性肝衰竭约占25%,DILD约占住院肝疾病患者的2%-5%,占药物不良反应总数的10%-15%^[1]。在我国,因病毒性肝炎为肝损害的主要原因,药物性肝炎所占的比率远低于国外,但DILD的发病率不断上升^[2],现已成为药物治疗过程中不可忽视的难题。本研究采用病例-对照研究方法对我院于2010-01/2013-06收治并应用具有肝毒性不良反应药物治疗的患者315例进行研究,目的是明确发生DILD的主要相关因素,并为完善相关临床用药指导和规范护理干预措施提供参考和依据。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2010-01/2013-06我院收治的应用具有肝毒性不良反应药物治疗的患者315例为研究对象,其中男性147例,女性168例,年龄范围25-75岁,平均年龄43.4岁 \pm 10.2岁;应用药物治疗前,所有患者碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)和谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)指标正常。排除标准: (1)有外伤性肝脏损伤病史; (2)合并自身免疫性疾病、甲状腺功能亢进、恶性肿瘤、肝硬化以及心、肾功能和呼吸功能衰竭者; (3)意识障碍或休克; (4)妊娠; (5)严重营养不良^[3](血清白蛋白 <35 g/L)。根据患者是否出现肝损害,将患者分为两组: DILD组(共53

例)及非DILD组(共262例)。

1.2 方法

1.2.1 资料采集: 统计整理患者发生DILD病例数及转归情况。比较两组患者一般资料,包括: 性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、营养状况、药物过敏史、吸烟史、饮酒史、心血管疾病史、HBsAg情况、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、糖尿病、既往肝病史等,探寻发生DILD的危险因素。

1.2.2 评价标准: (1)肝损害诊断标准^[4]: ALP大于正常值(40-110 U/L)上限的2倍,或ALT与ALP的比值 <2 或 >5 ,或ALT和ALP均大于其正常值上限的2倍且两者比值正常,伴或不伴有谷氨酰基转移酶(glutamyltransferase, GGT)升高; (2)BMI: 计算方法: $BMI = \text{体质量(kg)} / \text{身高(m}^2\text{)}$ 。偏瘦: $BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$; 健康体质量: $18.5 \text{ kg/m}^2 \leq BMI < 24 \text{ kg/m}^2$; 超重: $24 \text{ kg/m}^2 \leq BMI < 28 \text{ kg/m}^2$; 肥胖: $BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$; (3)酗酒: 每日饮酒量超过40 g,且饮酒连续5年及以上,伴或不伴有酒精戒断症状^[5]; (4)肝脏基础病变: 包括既往病毒性肝炎史、酒精性肝病、脂肪肝、血吸虫肝病等,但排除药物治疗时合并的急性肝病; (5)COPD诊断及分度^[6]: 轻度: 1 s用力呼气容积(forced expiratory volume in 1 second, FEV1)/用力肺活量(forced vital capacity, FVC) $<70\%$, $FEV1 > 80\%$ 预计值,有或无慢性咳嗽咳痰症状; 中度: $FEV1/FVC < 70\%$, $50\% < FEV1 < 80\%$ 预计值,有或无慢性咳嗽咳痰症状; 重度: $FEV1/FVC < 70\%$, $30\% < FEV1 < 50\%$ 预计值,有或无慢性咳嗽咳痰症状; 极重度: $FEV1/FVC < 70\%$, $FEV1 < 30\%$ 预计值,或 $FEV1 < 50\%$ 预计值,伴有慢性呼吸衰竭。

统计学处理 数据分析采用SPSS17.0软件,运用单因素 χ^2 检验,提取 $P < 0.05$ 的危险因素进行Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 应用药物治疗后患者发生DILD的情况 在315例患者中有53例发生肝损害,发生率为16.8%,无死亡病例。其中治疗剂量内应用抗生素类药物者88例,应用抗精神病类药物者45例,应用非甾体抗炎药者63例,应用抗代谢类药物者59例,服用中药及其他具有肝毒性不良反应的药物者60例。53例DILD者血清学诊断指标异常出现时间: 17.0%发生于药物治疗1 wk内,38.7%发生于药物治疗的1-2 wk,26.4%发生于

表 1 315例患者药物治疗过程中发生DILD单因素分析结果

| 影响因素 | 有DILD组(<i>n</i> = 53) | | 无DILD组(<i>n</i> = 262) | | χ^2 值 | <i>P</i> 值 |
|-------------------------|------------------------|--------|-------------------------|--------|------------|------------|
| | <i>n</i> | 百分比(%) | <i>n</i> | 百分比(%) | | |
| 性别 | | | | | 0.709 | 0.138 |
| 男 | 23 | 15.6 | 124 | 84.4 | | |
| 女 | 30 | 17.8 | 138 | 82.2 | | |
| 年龄(岁) | | | | | 9.386 | 0.002 |
| 25-35 | 2 | 4.4 | 43 | 95.6 | | |
| 36-45 | 5 | 8.9 | 51 | 91.1 | | |
| 46-55 | 11 | 16.4 | 56 | 83.6 | | |
| 56-65 | 16 | 21.3 | 59 | 78.7 | | |
| 66-75 | 19 | 26.4 | 53 | 73.6 | | |
| BMI(kg/m ²) | | | | | 10.836 | 0.001 |
| <18.5 | 8 | 12.3 | 57 | 87.7 | | |
| 18.5≤BMI<24 | 5 | 5.7 | 83 | 94.3 | | |
| 24≤BMI<28 | 19 | 20.2 | 75 | 79.8 | | |
| ≥28 | 21 | 30.9 | 47 | 69.1 | | |
| 吸烟史 | | | | | 5.446 | 0.020 |
| 有 | 36 | 21.8 | 129 | 78.2 | | |
| 无 | 17 | 11.3 | 133 | 88.7 | | |
| 饮酒史 | | | | | 6.269 | 0.012 |
| 有 | 45 | 20.5 | 174 | 79.5 | | |
| 无 | 8 | 8.3 | 88 | 91.7 | | |
| 药物过敏史 | | | | | 0.873 | 0.127 |
| 有 | 10 | 17.5 | 47 | 82.5 | | |
| 无 | 43 | 16.7 | 215 | 83.3 | | |
| 心血管疾病 | | | | | 9.545 | 0.002 |
| 有 | 39 | 23.2 | 129 | 76.8 | | |
| 无 | | | | | | |
| HBsAg | | | | | 36.252 | 0.000 |
| 阳性 | 36 | 40.9 | 52 | 59.1 | | |
| 阴性 | 17 | 7.5 | 210 | 92.5 | | |
| COPD | | | | | 0.277 | 0.598 |
| 轻度 | 20 | 15.7 | 107 | 84.3 | | |
| 中度 | 21 | 16.8 | 104 | 83.2 | | |
| 重度 | 12 | 19.0 | 51 | 81.0 | | |
| 糖尿病 | | | | | 3.905 | 0.024 |
| 有 | 21 | 22.8 | 71 | 83.3 | | |
| 无 | 32 | 14.3 | 191 | 83.1 | | |
| 既往肝病史 | | | | | 20.238 | 0.000 |
| 有 | 41 | 27.0 | 111 | 73.0 | | |
| 无 | 12 | 7.4 | 151 | 92.6 | | |

COPD: 慢性阻塞性肺疾病; DILD: 药物性肝损害; BMI: 体质量指数.

3-4 wk, 17.9%的患者于4 wk后出现异常.

2.2 DILD单因素方差分析结果 DILD单因素方差分析结果如表1所示. 对11项可能引起DILD发生的相关因素的单因素方差分析结果表明, 患者年龄是否46岁以上、是否肥胖、吸烟、饮酒、既往是否有肝病史、HBsAg是否阳性、是否有

糖尿病以及原发疾病合并心血管疾病, 在发生DILD的概率上有统计学差异($P<0.05$), 是导致DILD的相关因素.

2.3 Logistic回归分析结果 提取表1中 $P<0.05$ 的8个变量(年龄46岁以上、肥胖、吸烟、饮酒、有既往肝病史、HBsAg阳性、糖尿病以及原发

■相关报道

国内外研究对于吸烟是否为发生DILD的危险因素存在争议, 美国胸腔协会对吸烟者接受具有肝脏毒性不良反应药物治疗发生DILD的最新报道指出, 尚无明确的证据指出肝毒性的发生与患者有无吸烟史有关, 而饮酒导致DILD的危险与国外的相关研究结果一致.

■同行评价

本文设计合理, 结果明确, 讨论丰富, 对临床医师有一定的参考价值。

表 2 315例患者发生药物性肝损害危险因素Logistic回归分析

| 危险因素 | β 值 | Wald χ^2 值 | P值 | OR值 | 95%CI |
|---------|-----------|-----------------|-------|-------|-------------|
| 年龄46岁以上 | -0.159 | 1.081 | 0.089 | 0.853 | 0.807-0.899 |
| 肥胖 | 1.493 | 5.634 | 0.007 | 4.451 | 2.983-5.919 |
| 吸烟 | 0.781 | 2.447 | 0.025 | 2.183 | 1.156-3.210 |
| 饮酒 | 1.049 | 4.269 | 0.012 | 2.845 | 1.348-4.342 |
| 心血管疾病 | 1.055 | 4.545 | 0.010 | 2.872 | 1.297-4.447 |
| HBsAg阳性 | 2.146 | 7.252 | 0.000 | 8.552 | 7.394-9.710 |
| 糖尿病 | 1.382 | 4.805 | 0.007 | 3.984 | 1.951-6.017 |
| 既往肝病史 | 1.536 | 5.838 | 0.002 | 4.648 | 3.009-6.287 |

比值比OR<1或OR>1时, 表明疾病与暴露因素间存在统计学联系, 前者表面暴露因素是疾病保护因素, 后者表明暴露因素是危险因素。

疾病合并心血管疾病), 采用Logistic回归模型进行多变量分析, 结果如表2所示。多变量分析结果表明, 根据OR值由高到低依次为: HBsAg阳性、既往肝病史、肥胖、糖尿病、心血管疾病、饮酒、吸烟、年龄大于46岁。其中HBsAg阳性、既往有肝病史、肥胖、糖尿病、伴有心血管疾病、饮酒、吸烟的OR值>1, 为DILD的危险因素。特别是HBsAg阳性(OR = 8.552, 95%CI: 7.394-9.710)、既往肝病史(OR = 4.648, 95%CI: 3.009-6.287)、肥胖(OR = 4.451, 95%CI: 2.983-5.919), 是导致DILD发生的诸多相关因素中的较危险的因素。年龄46岁以上OR值<1, 表明该因素为DILD保护因素。

3 讨论

DILD是临床治疗过程中的一个重要的难题。有超过1000种药品涉及引起肝脏疾病, 虽然大多数情况下停止用药可以减轻发生DILD者的肝损症状和降低损害程度, 但仍有部分患者因致命性肝毒性和肝损害终导致患者肝移植, 甚至死亡病例的发生。DILD在临床表现上可以与诸多形式的急性和慢性肝脏疾病相类似, 对于不可避免地发生DILD的患者应加强监管和控制病情的加重。而预防是避免药源性疾病的关键, 因此寻找到导致DILD的危险因素并采取针对性预防及护理措施是医护人员紧迫而必须的挑战性任务。

本研究结果显示, 患者年龄46岁以上、肥胖、吸烟、饮酒、既往肝病史、HBsAg阳性、糖尿病以及原发疾病合并心血管疾病是DILD的相关因素, 其中肥胖、吸烟、饮酒、有既往肝病史、HBsAg阳性、糖尿病以及原发疾病合并心血管疾病是引起DILD发生的危险因素

(OR>1), 而年龄46岁以上为保护因素(OR<1)。HBsAg阳性患者在治疗过程中发生DILD的危险度是HBsAg阴性者的8.552倍, 曾有肝病史者发生DILD的危险度是无肝病患者的4.648倍。表明携带乙型肝炎病毒或既往患有肝病会增大发生DILD的可能性, 此调查研究结果与国外的相关研究^[7-9]结果一致。乙型肝炎病毒可引发机体抗HBV的特异性免疫应答以及非抗原特异性炎性细胞的免疫反应, 可引起肝细胞的损伤, 一方面导致肝脏自身功能下降, 另一方面因肝脏无法分解、转化和清除药物使药物半衰期延长, 从而加重了药物的肝脏毒性作用, 增加DILD的发生率。肥胖^[10]亦是引起DILD发生的危险因素, 发生率为21.2%。诸多国外研究^[11-13]表明, 即使影像学表现中未出现脂肪肝的肥胖者发生DILD的概率较非肥胖者高且存在统计学差异, 且这种情况多存在于年轻人群, 其机制在于肝脏代偿性增强了脂类物质的代谢, 脂类物质亦对肝脏细胞的结构和功能造成一定的影响, 干扰了肝脏细胞对药物和毒性物质的分解、转化和清除作用, 从而降低了肝脏本身对药物的耐受。糖尿病患者以及合并有心血管疾病的患者发生DILD的危险度分别为3.984和2.872。对于合并糖尿病、心血管疾病的患者, 一方面由于身体长时间处于病理状态致使代谢功能下降, 因此对一般治疗剂量药物的耐受性较差, 药物在体内不良反应效果相对加重, 增加了肝脏的负担和对机体的损害^[2,5,10]; 另一方面合并糖尿病的患者自身调节能力下降, 对某些药物的肝毒性不良反应较无合并症者敏感, 引起肝脏对药物的过敏反应^[14], 加重了对肝脏的损伤, 易导致DILD的发生。此外, 机体在病理状态下, 可对药物的代谢环节产

生影响, 合并心血管疾病的患者因其心输出量及血液循环状态出现异常, 因此会影响药物的吸收、分布、代谢和清除, 药物在体内停留时间加长, 对机体及肝脏的损害也会加重, 以致发生DILD. 吸烟者发生DILD的危险度是不吸烟者的2.183倍. 饮酒人群发生DILD的危险度是不饮酒人群的2.845倍. 国内外研究对于吸烟是否为发生DILD的危险因素存在争议, 美国胸腔协会对吸烟者接受具有肝脏毒性不良反应药物治疗发生DILD的最新报道^[15]指出, 尚无明确的证据指出肝毒性的发生与患者有无吸烟史有关, 而饮酒导致DILD的危险与国外的相关研究^[16]结果一致. 吸烟和饮酒均会对人体的代谢产生不良影响, 紊乱蛋白质和脂类的合成和分解, 而蛋白质可增加应用药物治疗时药物载体作用, 保证血中药物浓度处于适当的有效浓度; 此外, 烟、酒中含有的有害物质被人体吸收入血后在肝脏中代谢, 可直接损害肝脏, 影响肝脏功能及增加肝脏负担. Logistic回归分析结果显示年龄46岁以上OR = 0.853, 表明此因素为DILD保护因素, 国内外研究尚未明确年龄是否为DILD的危险因素. 其可能是由于在临床药物治疗过程中, 考虑到年龄大者尤其是老年患者其自身代谢减弱以及易合并与年龄因素相关的并发症, 因此会在药物治疗剂量范围内适当减少药物剂量和给药频率, 或采用间断给药方式, 以减少DILD的发生^[2,11,14,15]. 以上原因对年龄因素分析结果产生干扰.

因此, 对应用具有肝脏毒性不良反应的药物引起的DILD患者需要建立药物治疗安全规范, 包括安全评估、护理干预措施、安全监测等. 在药物引起的肝损害的许多危险因素方面, 护士有重要的识别、监督和监测作用. 护士需要掌握危险因素的一般知识、具有肝毒性不良反应的药物种类、DILD临床特征以及相关护理措施^[1,9]. 就针对性护理干预措施现建议如下.

针对HBsAg阳性患者及既往肝病者, 应做好安全用药指导, 加强安全监测. 给药前应明确药物的名称、用法以及可能出现的不良反应, 以保证患者规范正确服用药物. 对存在肝脏基础病变的患者应重点加强肝脏血清学指标的监测. 对已发生肝功能下降者应根据其血清ALT、AST和ALP指标升高程度适当减少药量或停药, 以免造成更严重的肝脏损害.

针对肥胖、吸烟、饮酒者, 应积极做好健康

教育, 护理人员有责任向易发生及已发生DILD的患者及其家属普及自我护理方法, 强化患者的健康行为模式、掌握必要的相关知识对降低DILD的发生率和提高DILD患者的预后十分积极的作用. 根据患者个体情况, 保证充足的蛋白质摄入量, 鼓励患者进食新鲜蔬果, 调整饮食结构, 戒烟、禁酒, 加强身体锻炼等.

针对合并糖尿病或心血管疾病患者等高危病患, 由于其自身正常代谢能力受损, 药物致毒性作用的危险性增加, 因此更应警惕DILD的发生, 护理人员应注意密切观察患者的基本病情变化, 如出现尿量减少、肢体水肿等情况需及时告知医生, 酌情减少药物剂量或停药, 以防引起药物蓄积加重DILD的损害程度. 糖尿病患者应建立低糖低脂饮食结构, 合并心血管疾病者饮食应注意低脂低钠, 同时应用降糖、降压药物积极控制糖尿病患者血糖和心血管疾病患者血压, 保证患者身体机能处于相对稳定的状态, 有利于抵抗药物对肝脏的毒性作用.

对存在以上危险因素DILD高危人群, 都应做到以下几点: 安全用药指导. 对于由于药物本身致患者出现的不同程度的不良反应, 应明确告知使患者有自我监测的能力, 能够及时发现, 以免发生严重后果. 向患者告知不同药物的用药原则, 做到规则用药、积极治疗, 避免某些药物因停药或漏服而下次加倍剂量, 引起血药浓度波动, 增加引起药物不良反应的几率或造成肝损害.

总之, 对存在DILD危险因素的人群, 应完善相关临床用药指导和规范护理干预措施, 加强健康教育, 加强患者自我监管意识, 建立健康良好的生活习惯, 加强自身营养, 改善精神心理状态, 以提高患者接受药物治疗的安全性和依从性, 降低药物不良反应的发生率, 保证药物治疗的有效进行.

4 参考文献

- 1 刘旭东, 王炳元. 我国药物性肝损害2003-2008年文献调查分析. 临床误诊误治 2010; 23: 487-488
- 2 Laine L, Goldkind L, Curtis SP, Connors LG, Yan-qiong Z, Cannon CP. How common is diclofenac-associated liver injury? Analysis of 17,289 arthritis patients in a long-term prospective clinical trial. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 356-362 [PMID: 19174782 DOI: 10.1038/ajg.2008.149]
- 3 陈艳秋, 孙建琴, 宗敏, 韩维嘉, 蔡东联, 于康, 刘景芳, 高健, 张美芳, 陈霞飞, 赵文华, 陈君石. 住院病人营养不良患病率调查与分析. 肠外与肠内营养 2006; 13: 29-32

- 4 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, 1924-1934 [PMID: 18955056 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.09.011]
- 5 Chitturi S, Farrell GC. Identifying who is at risk of drug-induced liver injury: is human leukocyte antigen specificity the key? *Hepatology* 2011; 53: 358-362 [PMID: 21254184 DOI: 10.1002/hep.24094]
- 6 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007年修订版). 中华结核和呼吸杂志 2007; 30: 8-17
- 7 Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, Hunt CM, Wilke RA, Avigan M, Kaplowitz N, Bjornsson E, Daly AK. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 806-815 [PMID: 21544079 DOI: 10.1038/clpt.2011.58]
- 8 Suzuki A, Andrade RJ, Bjornsson E, Lucena MI, Lee WM, Yuen NA, Hunt CM, Freston JW. Drugs associated with hepatotoxicity and their reporting frequency of liver adverse events in Vigibase: unified list based on international collaborative work. *Drug Saf* 2010; 33: 503-522 [PMID: 20486732 DOI: 10.2165/11535340-000000000-00000]
- 9 Carey EJ, Vargas HE, Douglas DD, Balan V, Byrne TJ, Harrison ME, Rakela J. Inpatient admissions for drug-induced liver injury: results from a single center. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1977-1982 [PMID: 18392678 DOI: 10.1007/s10620-008-0250-x]
- 10 Bessone F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: What is the actual risk of liver damage? *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5651-5661 [PMID: 21128314 DOI: 10.3748/wjg.v16.i45.5651]
- 11 Russmann S, Jetter A, Kullak-Ublick GA. Pharmacogenetics of drug-induced liver injury. *Hepatology* 2010; 52: 748-761 [PMID: 20607838 DOI: 10.1002/hep.23720]
- 12 Agúndez JA, Lucena MI, Martínez C, Andrade RJ, Blanca M, Ayuso P, García-Martín E. Assessment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7: 817-828 [PMID: 21473713 DOI: 10.1517/17425255.2011.574613]
- 13 Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Bjornsson E, Day CP, Serrano J, Hoofnagle JH. Standardization of Nomenclature and Causality Assessment in Drug-Induced Liver Injury: Summary of a Clinical Research Workshop. *Hepatology* (Baltimore, Md.) 2010; 52: 730 [DOI: 10.1002/hep.23696]
- 14 Licata A, Calvaruso V, Cappello M, Craxì A, Almasio PL. Clinical course and outcomes of drug-induced liver injury: nimesulide as the first implicated medication. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 143-148 [PMID: 19625223 DOI: 10.1016/j.dld.2009.06.009]
- 15 Gunawan BK, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 459-475 [DOI: 10.1208/aapsj080106]
- 16 Sharma SK, Singla R, Sarda P, Mohan A, Makharia G, Jayaswal A, Sreenivas V, Singh S. Safety of 3 different reintroduction regimens of antituberculosis drugs after development of antituberculosis treatment-induced hepatotoxicity. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 833-839 [PMID: 20156055 DOI: 10.1086/650576]

编辑 田滢 电编 鲁亚静





Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**
Flat C, 23/F., Lucky Plaza,
315-321 Lockhart Road, Wan Chai, Hong Kong, China
Fax: +852-3177-9906
Telephone: +852-6555-7188
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

