

《中国药物性肝损伤诊治指南（2023年版）》更新要点解读

孟尧, 张萌萌, 郭甜甜, 赵新颜 (首都医科大学附属北京友谊医院 肝病中心, 国家消化系统疾病临床医学研究中心, 北京 100050)

摘要: 药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是一种严重的药物不良反应, 目前仍缺乏客观且特异性诊断指标及有效治疗药物。近年来DILI领域的研究产生了新观点和新证据, 基于此中华医学会肝病学分会药物性肝病学组依据新近研究进展更新了2015版药物性肝损伤指南。本文拟从13个方面对新旧版DILI指南进行对比解读, 以更好地理解指南、践行指南。

关键词: 药物性肝损伤; 指南; 对比; 诊断; 治疗

Interpretation of the updated key points of Chinese guideline for diagnosis and management of drug-induced liver injury (2023 version)

Meng Yao, Zhang Mengmeng, Guo Tiantian, Zhao Xinyan (*Liver Research Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, National Clinical Research Center for Digestive Diseases, Beijing 100050, China*)

Abstract: Drug-induced liver injury (DILI) is a serious adverse drug reaction. At present, there is still a lack of objective and specific diagnostic criteria and effective drugs. In recent years, new ideas and evidence have been proposed in the field of DILI. Based on this, Study Group of Drug-Induced Liver Disease, Chinese Medical Association for the Study of Liver Diseases updated the guideline (2015 version) for drug-induced liver injury based on the latest research progress. This paper intends to make a comparative interpretation of the new and old DILI guidelines from 13 aspects in order to intensify the understanding and practise the guideline.

Key words: Drug-induced liver injury; Guidelines; Comparison; Diagnosis; Treatment

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是药物不良反应的主要表现形式之一, 目前仍缺乏客观且特异的诊断及治疗手段, 严重者可表现为急性肝衰竭甚至死亡。为统一DILI诊治过程中的基本概念, 1989年法国药物监管网络成员联合肝病学专家召开国际专家共识会议, 该会议制定了可疑药物与肝损伤之间因果关系评估的量表, 并回答了DILI诊断的基本问题^[1]。2003年美国创立DILI协作网络 (drug-induced liver injury network, DILIN) 并启动DILIN的前瞻性研究^[2], 旨在制定标准化程序以充分识别药物所致肝损伤病例, 建立临床数据库。2014年美国胃肠病学学会发布全球首个针对特异质型DILI (idiosyncratic drug-induced liver injury, iDILI) 的临床指南^[3]。2015年我国发布首个药物性肝损伤诊治指南, 为我国临床医师对DILI的诊断、鉴别诊断和治疗提供诊疗规范^[4]。近年来

DILI领域的研究产生了很多新观点和新证据, 基于此中华医学会肝病学分会药物性肝病学组更新药物性肝损伤指南。本文拟从13个方面对新旧DILI指南进行对比, 提高对DILI的认识, 更好地践行指南。

1 定义

2023年版指南定义DILI: 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, 或其代谢产物乃至起辅料、污染物、杂质等所致的肝损伤^[5]。新定义明确界定了中药材、中成药、辅料、污染物及杂质所致肝损伤, 扩大了致肝损伤成分范围。

2 证据分级推荐系统改变

2023年版指南采用英国牛津大学循证医学中心证据分级及推荐标准 (2011年版)^[6]。证据级别依据研究类型分为5级, 并根据质量进行细化, 其中基于随机对照试验 (randomized control trial, RCT) 的系统评价、全或无研究、真实效应大的观察性研究的证据级别最高; 推荐标准参考临床实践具体情况及欧美药物性肝损伤诊疗指南, 推荐级别

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2023.04.001

基金项目: 科技部科技创新2030—“新一代人工智能”重大课题 (2021ZD0113200)

通讯作者: 赵新颜 Email: zhao_xinyan@ccmu.edu.cn

演变为A、B、C、D四类分级^[7]。

3 流行病学更新

全球DILI的发病率尚不明确,基于不同的研究方法、研究人群、诊断标准,各国流行病学数据差异较大。2023年版指南整合各国流行病学数据,指出DILI正成为全球急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)的主要病因。Meta分析显示,DILI的年发生率为4.94/10万人,且近年来DILI的发病率逐年上升^[8],在普通人群中,我国DILI年发生率约为23.80/10万,在住院患者中发生率显著高于普通人群^[9],在急性肝损伤患者中急性DILI占20%^[10]。

4 风险因素划分细致

2023年版指南将风险因素归为药物相关因素和宿主相关因素两类,并系统总结药物特性及药物相互作用与肝毒性关系。

4.1 药物相关风险因素 药物本身的潜在肝毒性风险,如药物剂量、高亲脂性、活性代谢产物,部分药物如环孢素A、波生坦、曲格列酮和伊马替尼可通过抑制胆汁酸盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)和线粒体功能诱导DILI发生。2023年版指南指出,联合用药时药物的相互作用、特别是诱导细胞色素P450(cytochrome P450, CYP450)对某些药物产生反应可增加个体发生iDILI的风险。

4.2 宿主相关风险因素 2023年版指南提出大量饮酒可增加某些药物致肝损伤风险,除年龄、性别、妊娠及基础疾病等非遗传因素外,遗传因素可能涉及药物代谢酶、转运蛋白和人类白细胞抗原系统(human leukocyte antigen, HLA)等的基因多态性,仍需进一步验证。

5 临床分型

2015年版指南基于发病机制将DILI分为固有型和特异质型,其中iDILI又分为免疫iDILI和遗传iDILI;2023年版指南在此基础上新增间接型DILI,即药物通过改变患者原来的肝脏疾病或免疫状态而间接导致的肝损伤,潜伏期常为数月。常见引起间接型DILI的药物为抗肿瘤药、糖皮质激素及生物制剂等。

6 诊断

6.1 生物化学诊断标准 2023年版指南采用国际严重不良反应协会(international Serious Adverse Event Consortium, iSAEC)制定的急性DILI生物化学标准,即丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,

ALT) $\geq 5 \times$ 正常值上限(normal upper limit, ULN)或碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP) $\geq 2 \times$ ULN [尤其是伴随 γ -谷氨酰转氨酶(γ -glutamyltransferase, GGT)升高且排除骨病引起的ALP水平升高]或ALT $\geq 3 \times$ ULN同时总胆红素(total bilirubin, TBil) $\geq 2 \times$ ULN,未达上述阈值标准而因果关系评估为药物引起者称为药物性肝脏生物化学异常。2015版和2023版指南中DILI诊断标准比较见表1。

6.2 因果关系评估 DILI的诊断属排除性诊断,需依靠相关工具判断可疑药物与肝损伤的因果关系,包括Roussel Uclaf因果关系评估法(the Roussel Uclaf causality assessment method, RUCAM)、改良电子化因果关系评估量表(revised electronic causality assessment method, RECAM)和结构性专家观点程序(structured expert opinion process, SEOP)。目前RUCAM是应用最广泛的DILI因果关系评估工具(表2),2015版指南推荐RUCAM从用药史、病程和停药后生物化学指标变化、危险因素、合并用药、其他肝损伤因素的排除、药物既往肝毒性信息及药物再激发反应7个方面来评分及分级。2022年Hayashi等^[11]提出电子化新型因果关系评估量表(revised electronic version of RUCAM, RECAM),其在RUCAM基础上新增负分终止警告,并细化其他致肝损伤因素的诊断标准(表3),其诊断效能与RUCAM相当,但仍需外部验证^[12],且后者对极端DILI的灵敏度和可靠性更高。DILI另一重要的因果关系评估工具是专家意见,如美国DILIN采用的结构性专家观点程序(structured expert opinion process, SEOP),因流程复杂,目前不常规应用于临床^[13]。2023年版指南推荐在疑似两种或多种药物致肝损伤、疑似传统中药(traditional Chinese medicine, TCM)或草药和膳食补充剂(herbs and dietary supplements, HDS)导致的DILI、疑似慢性肝病基础上的DILI以及新药临床试验中肝毒性评价等场景结合专家意见进行因果关系评估。

6.3 严重程度分级 相较2015年版指南,2023年版指南参考国际DILI专家工作组标准,将DILI严重程度划分为轻度、中度、重度及致命4个级别(表4),较前简化,各分级的生物化学标准更新了TBil分级标准,更靠近国际标准。

6.4 DILI组织病理学及肝活检 DILI的组织学表现复

表1 2015版和2023版指南中DILI诊断标准比较

分型	2015版	2023版
肝细胞损伤型	ALT $\geq 3 \times$ ULN, 且R ≥ 5	ALT $\geq 5 \times$ ULN
胆汁淤积型	ALP $\geq 2 \times$ ULN, 且R ≤ 2	ALP $\geq 2 \times$ ULN (尤其是伴随GGT升高且排除骨骼疾病引起的ALP水平升高)
混合型	ALT $\geq 3 \times$ ULN, ALP $\geq 2 \times$ ULN, 且 $2 < R < 5$	ALT $\geq 3 \times$ ULN同时TBil $\geq 2 \times$ ULN

注:ALT为丙氨酸氨基转移酶;ALP为碱性磷酸酶;GGT为 γ -谷氨酰转氨酶;TBil为总胆红素;R值=[丙氨酸氨基转移酶(ALT)实测值/ALT的正常值上限(ULN)]/[碱性磷酸酶(ALP)实测值/ALP的ULN]。

杂, 缺乏特征性组织学改变, 在不同病程阶段的病理学表现不全相同, 且目前尚无统一的DILI组织学评分系统。2015版指南采用Kleiner^[14]提出的DILI病理组织学分型: 坏死性肝炎、胆汁淤积、脂肪变、血管及肿瘤。2023版指南在此基础上新增肝纤维化、肝硬化一大类; 新增重型肝炎与肝衰竭、原发性硬化性胆管炎样胆管损伤、磷质沉积症、布-加综合征(Budd-Chiari syndrome, BCS)与肝紫癜病、适应性改变及色素沉积等小类, 将DILI的组织病理表型补充的更加全面, 并细致描述了每种病理表型对应的病变特征及典型药物。

通过肝活检来明确DILI病理学表型能指导DILI的临床诊疗, 对于肝活检时机, 2015版指南推荐在生物化学指标无明显好转、竞争性病因无法排除、需长期使用致肝纤维化药物时完善肝活检。2023版指南还推荐器官移植的患者出现肝损伤时完善肝活检, 进一步扩大了肝活检适应证。

6.5 定义再激发 2023版指南首次引入国际对再激发阳性的诊断标准^[15], 即暴露后再次引起肝损伤, 且 $ALT > 3 \times ULN$ 是可疑药物与肝损伤因果关系的最有力证据。但再激发可能引起更快速或更严重的肝损伤, 并不建议临床上主动对DILI患者进行再激

发, 并强烈推荐患者避免暴露于相同可疑药物。

6.6 病史采集细化 详细且完整的病史对发现及诊断DILI至关重要, 尤其是可疑药物暴露史、药物暴露和停药与发病的时间关系、既往肝损伤病史等不可或缺。2023年版指南推荐采集以下病史信息: 使用可疑药物的起止时间、剂量、既往暴露史、疑似DILI的发病时间、潜伏期、症状体征、肝酶异常的时间与程度及变化趋势、去激发/再激发、排除肝损伤其他病因的检验检查等。可为临床医师收集病史信息提供全面、详细的参考, 从而建立可靠的因果关系。

6.7 诊断标准格式 2015版指南提出完整的DILI诊断包含诊断名称、临床类型、病程、因果关系评估及严重程度分级。因果关系评估在2015版指南中主要指RUCAM, 2023年版指南在此基础上结合专家意见进行诊断, 如RUCAM4分(可能), 专家意见: 极可能。

7 慢性和特殊表型DILI

2023版指南对急性DILI慢性化以及特殊表型DILI进行了补充, 并列详细相关类型。

7.1 急性DILI慢性化和延迟恢复 2015版指南提出急性DILI慢性化的定义为DILI急性发病, 持续6个月肝酶及TBil仍持续异常, 或存在门静脉高压或慢性肝损伤的影像学和组织学证据; 2023年版指南提

表2 RUCAM量表构成

项目	肝细胞损伤型		胆汁淤积型或混合型	
	指标	赋分(分)	指标	赋分(分)
用药至发病时间	用药时间5~90 d	+2	用药时间5~90 d	+2
	停药时间 ≤ 15 d	+1	停药时间 ≤ 30 d	+1
停药后转氨酶降低程度	ALT 8 d内下降 $\geq 50\%$	+3	ALP或TBil 180 d内下降 $\geq 50\%$	+2
	年龄 ≥ 55 岁	+1	年龄 ≥ 55 岁	+1
危险因素	饮酒或妊娠	+1	饮酒或妊娠	+1
	合并用药	0	无	0
病毒感染/胆道梗阻/酒精中毒/缺血/合并基础肝病	无	+2	无	+2
	肝损伤信息已标明	+2	肝损伤信息已标明	+2
再用药反应	阳性: 单用该药ALT升高2倍	+3	阳性: 单用该药ALP/TBil升高2倍	+3

注: ALT为丙氨酸氨基转移酶; ALP为碱性磷酸酶; TBil为总胆红素; 总分 > 8 分为极可能, $6 \sim 8$ 分为很可能, $3 \sim 5$ 分为可能, $1 \sim 2$ 分为不太可能, ≤ 0 分可排除。

表3 RECAM量表构成

区块	肝细胞损伤型		胆汁淤积型或混合型	
	指标	赋分(分)	指标	赋分(分)
I 用药或停药至肝损伤发作天数	用药: ≤ 1 d / $10 \sim 60$ d	-6 / 4	用药: ≤ 1 d / $10 \sim 60$ d	-6 / -4
	停药: > 120 d / ≤ 30 d	-6 / 0	停药: > 120 d / ≤ 30 d	-6 / 0
II 去激发或去除(酶下降至低于50%峰值天数)	ALT: $1 \sim 30$ d	4	ALP或TBil: $1 \sim 30$ d	4
	仍用药或未下降	-6	仍用药或未下降	-6
III 支持药物肝毒性的文献(livertox网站药物肝毒性)	A、B	3	A、B	3
	C、D或E*	1	C、D或E*	1
	E、X	0	E、X	0
IV 排除竞争性诊断	排除所有致肝损伤病因	0	排除所有致肝损伤病因	0
V 附加数据(新增前瞻性再激发、肝活检)	前瞻性再激发阳性	6	前瞻性再激发阳性	6
	肝活检支持非DILI	-6	肝活检支持非DILI	-6

注: ALT为丙氨酸氨基转移酶, ALP为碱性磷酸酶, TBil为总胆红素; 总分 ≥ 8 分为极可能, $4 \sim 7$ 分为很可能, $-3 \sim 3$ 分为可能; ≤ -4 分为不可能或排除; 电子化评估网站为<http://gihep.com/dili-recam/>; livertox网站药物肝毒性的分类: A为明确可导致DILI, B为极可能(highly likely)导致DILI, C为很可能(probable)导致DILI, D为有可能(possible)导致DILI, E为不太可能(unlikely)导致DILI, E*为怀疑可导致DILI, 但未经证实, X为肝毒性未知。

表4 2023年版指南 DILI 分级标准

分级	分级标准	临床症状		
		ALT、ALP	TBil	
1级	轻度肝损伤	ALT $\geq 5 \times$ ULN或ALP $\geq 2 \times$ ULN	且TBil $< 2 \times$ ULN	-
2级	中度肝损伤	ALT $\geq 5 \times$ ULN或ALP $\geq 2 \times$ ULN	且TBil $\geq 2 \times$ ULN	或有症状性肝炎
3级	重度肝损伤	ALT $\geq 5 \times$ ULN或ALP $\geq 2 \times$ ULN	且TBil $\geq 2 \times$ ULN	或有症状性肝炎且达到下述任何1项: ①INR ≥ 1.5 ②腹水和(或)肝性脑病, 病程 < 26 周, 且无肝硬化 ③DILI导致的其他器官功能衰竭
4级	致命	因DILI死亡, 或需接受肝移植才能生存		

注: ALT 为丙氨酸氨基转移酶, ALP 为碱性磷酸酶, TBil 为总胆红素; “-” 为无相关临床症状。

出高龄、血脂异常和急性发作时的严重程度是慢性化的风险因素, 并基于此构建了BNR-6模型^[15,16]。

7.2 慢性DILI 2023年版指南扩大了慢性DILI的定义, 指出慢性DILI包括急性DILI慢性化及药物导致的特殊临床表型, 如药物相关脂肪性肝病等; 并推荐肝脏瞬时弹性成像等无创诊断技术作为评估慢性DILI患者肝纤维化进展的工具。

7.3 特殊表型DILI 2023年版指南详细描述及总结了各种特殊表型DILI。其中伴自身免疫特征的DILI是指肝损伤同时伴有血清免疫球蛋白显著升高, 抗核抗体(anti-nuclear antibody, ANA)、抗平滑肌抗体(anti-smooth muscle antibody, SMA)、抗肝肾微粒体抗体-1(liver and kidney microsomal antibody-1, LKM-1)阳性, 对糖皮质激素应答良好且停药不易复发, 在2015年版指南中称其为自身免疫性肝炎样DILI(autoimmune hepatitis-like DILI, AL-DILI), 2023年版指南更倾向称为药物诱导的自身免疫样肝炎(drug-induced autoimmune-like hepatitis, DI-ALH)^[17], 并推荐对此类患者进行肝活检与长期随访。

此外, 2023年版指南推荐吡咯里西啶类生物碱诱导的肝窦阻塞综合征的诊断采用“南京标准”^[18], 血液中检测到吡咯里西啶类生物碱的代谢产物-吡咯蛋白加合物也具有可靠的诊断意义^[19]; 其标准治疗策略推荐抗凝-经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)阶梯治疗。

8 慢性肝病基础上的DILI

慢性肝病应充分避免DILI发生。有研究表明, 我国DILI患者中伴随基础肝病的比例高达23%^[20], 尽管目前无研究表明伴随基础肝病可增加DILI风险, 但这部分DILI患者6个月内的死亡风险增加, 因此2023年版指南推荐, 基础肝病尤其肝功能严重受损的患者应用潜在肝毒性药物前应进行充分的肝功能检查, 并在治疗期间严密监测, 尽可能避免发生或及时发现DILI。

9 药物导致肝炎病毒再激活

我国存在大量慢性乙型肝炎病毒感染或携带的人群, 当服用药物后出现肝功能异常时, 鉴别此

次肝损伤原因是临床诊治的难点, 原因之一可能是乙型肝炎病毒再激活(hepatitis B virus reactivation, HBVr), 服用了免疫抑制剂、细胞毒性化疗药物等可改变肝脏免疫状态的药物, 从而导致病毒复制增加。2023年版指南总结了导致HBVr的常见药物, 并依据乙型肝炎病毒表面抗原和乙型肝炎病毒核心抗体不同表现将上述药物分为高、中、低及不确定风险4类, 2023年版指南推荐接受相关风险药物治疗前常规筛查乙型肝炎病毒表面抗原和乙型肝炎病毒核心抗体, 其中使用HBVr高、中风险药物的患者推荐预防性抗病毒治疗。

10 致DILI药物

我国目前致肝损伤药物包括TCM/HDS、抗感染药、抗肿瘤药及激素等, 2023年版指南对上述药物进行了详细描述。其中, 草药导致肝损伤(herbal medicines induced liver injury, HILI)正在全球范围内迅速增加, 占比20%~30%^[21]。2023年版指南提出HILI的风险因素除与药物和宿主相关外, 由于缺乏对中草药的认识和规范使用, 还存在产品质量不合格, 药品或伪品误用、混用或掺假, 环境污染, 不合理配伍, 不合理用药, 成分复杂, 不良反应提示不完善等问题, 也因此临床上常难鉴定其肝损伤病因。2023年版指南推荐对疑似HILI患者更应详细集中草药应用史, 必要时结合专家意见进行因果关系评估。

在西药致肝损伤中, 抗结核药物仍是我国DILI的重要原因, 中国抗结核药物性肝损伤(anti-tuberculosis drug-induced liver injury, AT-DILI)发生率为9.5%~10.6%^[22], 仍需临床重点关注。2023年版指南推荐抗结核治疗前完善肝炎病毒血清学指标、肝脏生物化学及腹部超声检查, 并每月监测1次肝脏生物化学指标, 出现肝损伤症状或肝功能异常后增加监测频率。

抗肿瘤药物所致的不同程度、不同类型的肝损伤发病率高, 占我国DILI患者的8.34%。2023年版指南提出疑似抗肿瘤药物导致肝损伤, 应特别考虑与肿瘤的肝脏或胆道转移和浸润、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、胆道或壶腹部肿瘤进展、围手

术期肝损伤、其他疾病状态、其他药物致DILI等疾病进行鉴别。因此,2023年版指南推荐在抗肿瘤药物治疗前应仔细完善肝脏生物化学检查、腹部影像学等检查,充分排除伴随疾病,采集既往抗肿瘤药物方案及肝毒性情况、合并用药情况,并制定了免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)治疗期间的相关流程,为临床针对ICIs相关肝损伤的监测、诊断及治疗提供详细的参考。

11 临床试验中发生DILI的信号和评价

目前的临床试验常用海氏法则(Hy's law)来严格评估药物的潜在严重肝毒性。2023年版指南提出还应密切关注其他潜在肝损伤信号,肝酶升高的幅度是预测严重DILI的信号。因此推荐在临床试验中,一旦发现肝酶、胆红素升高,需仔细甄别肝损伤病因,采用RUCAM结合专家意见进行因果评估,参考美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)制定的药物临床试验中的停药原则来停用可疑药物,并随访至肝损伤恢复或其他临床结局事件发生。

12 治疗目标

2023年版指南将治疗目标调整为: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。

针对DILI病因治疗的原则仍是及时停止可疑药物,在此基础上加用其他药物治疗肝损伤。与2015年版指南相比,2023年版指南针对各类治疗药物提出了更明确的适应证及分类。糖皮质激素推荐应用于伴随超敏或自身免疫征象的免疫介导的DILI,但目前仍缺乏高级循证医学证据支持,不是DILI的常规治疗方案。降低ALT水平的药物,除甘草酸类、水飞蓟素类、谷胱甘肽和多烯磷脂酰胆碱等药物外,2023年版指南还纳入护肝片、五灵胶囊等中成药。

针对药物导致的急性或慢加急性肝衰竭患者,肝移植仍是最有效的治疗手段,2023年版指南还推荐人工肝(高容量血浆置换、双重血浆分子吸附系统等)治疗,来提高无移植生存率。

13 随访

2023年版指南提出了更具体的随访要求,推荐对所有急性DILI患者坚持随访至肝损伤恢复正常或达到相应的临床结局事件,如急性DILI慢性化、急性肝衰竭、接受肝移植或死亡等。

14 结语

2023年版指南结合DILI最新临床研究,在原有指南基础上进一步深入解析,将诊疗指南与医疗实践相结合、与伴随不同疾病的患者相结合,从临床医师角度出发,为DILI的诊断治疗提供理论指导。诚然,新版指南中仍存在诸多亟待解决的困惑和疑

虑,随着医疗技术的不断发展,相信DILI诊疗指南将日趋完善,得到更广泛深入的运用。

参考文献

- [1] BÉNICHOU C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting [J]. *J Hepatol*,1990,11(2):272-276.
- [2] FONTANA R J, WATKINS P B, BONKOVSKY H L, et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct[J]. *Drug Saf*,2009,32(1):55-68.
- [3] CHALASANI N P, HAYASHI P H, BONKOVSKY H L, et al. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *Am J Gastroenterol*,2014,109(7):950-966.
- [4] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. *临床肝胆病杂志*,2015,31(11):1752-1769.
- [5] 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.
- [6] JEREMY HOWICK I C, PAUL G, TRISH G, et al. Explanation of the 2011 Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM) levels of evidence (background document)[EB/OL]. [2023-11-25].<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/explanation-of-the-2011-ocbm-levels-of-evidence/>.
- [7] 张薇, 许吉, 邓宏勇. 国际医学证据分级与推荐体系发展及现状[J]. *中国循证医学杂志*,2019,19(11):1373-1378.
- [8] LI M, WANG Y, LV T T, et al. Mapping the incidence of drug-induced liver injury: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Dig Dis*,2023,24(5):332-339.
- [9] LI X, TANG J, MAO Y. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury[J]. *Liver Int*,2022,42(9):1999-2014.
- [10] LI L, JIANG W, WANG J. Clinical analysis of 275 cases of acute drug-induced liver disease[J]. *Front Med China*,2007,1(1):58-61.
- [11] HAYASHI P H, LUCENA M I, FONTANA R J, et al. A revised electronic version of RUCAM for the diagnosis of DILI[J]. *Hepatology*,2022,76(1):18-31.
- [12] 孟尧, 张萌萌, 赵新颜. 药物性肝损伤因果关系评估演变: 从RUCAM到RECAM[J]. *肝脏*,2023,28(6):631-633.
- [13] ROCKEY D C, SEEFF L B, ROCHON J, et al. Causality assessment in drug-induced liver injury using a structured expert opinion process: comparison to the Roussel-Uclaf causality assessment method[J]. *Hepatology*,2010,51(6):2117-2126.
- [14] KLEINER D E. The histopathological evaluation of drug-induced liver injury[J]. *Histopathology*,2017,70(1):81-93.
- [15] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury[J]. *J Hepatol*,2019,70(6):1222-1261.
- [16] MEDINA-CALIZ I, ROBLES-DIAZ M, GARCIA-MUÑOZ B, et al. Definition and risk factors for chronicity following acute idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *J Hepatol*,2016,65(3):532-542.
- [17] ANDRADE R J, AITHAL G P, DE BOER Y S, et al. Nomenclature, diagnosis and management of drug-induced autoimmune-like hepatitis (DILH): an expert opinion meeting report[J]. *J Hepatol*, 2023,79(3):853-866.
- [18] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 吡咯生物碱相关肝窦阻塞综合征诊断和治疗专家共识意见(2017年,南京)[J]. *中华消化杂志*,2017,37(8):513-522.
- [19] ZHUGE Y, LIU Y, XIE W, et al. Expert consensus on the clinical management of pyrrolizidine alkaloid-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2019,34(4):634-642.
- [20] 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.
- [21] 朱春雾, 王海南, 袁继丽, 等. 445例药物性肝损伤的临床分析[J]. *临床肝胆病杂志*,2018,34(2):354-358.
- [22] 中华医学会结核病学分会 抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*,2019,42(5):343-356.

收稿日期: 2023-11-25