

阿托伐他汀药物性肝损伤的临床特征分析

江林双¹, 陈茂伟^{2*}

1.530022 广西壮族自治区南宁市, 广西医科大学第一附属医院全科医学科

2.530022 广西壮族自治区南宁市, 广西医科大学全科医学院

*通信作者: 陈茂伟, 主任医师; E-mail: 911182361@qq.com



扫描二维码
查看原文

【摘要】 背景 药物性肝损伤是常见的药物不良反应之一, 阿托伐他汀是临床上广泛应用的他汀类降脂药物之一, 易引发肝损伤, 目前对其所导致的药物性肝损伤的临床特征研究数据较少。目的 探讨阿托伐他汀药物性肝损伤的临床特征, 以提高临床医生对阿托伐他汀药物性肝损伤的认识。方法 选取广西医科大学第一附属医院2012年1月—2022年8月住院且使用阿托伐他汀治疗, 出现肝损伤且经Roussel Uclaf因果关系评估法评估为阿托伐他汀药物性肝损伤的患者, 分析其临床特征。结果 经Roussel Uclaf因果关系评估法评估, 共确诊84例阿托伐他汀药物性肝损伤。阿托伐他汀药物性肝损伤患者中男性较多(72.6%), 平均年龄为(60.2±11.5)岁, 且均合并基础疾病(100.0%); 达到中度肝损伤2例(2.4%), 经治疗治愈或好转率达到100.0%。根据病程分型, 主要表现为急性病程(100.0%); 根据受损靶细胞分型以混合型最多(60.7%), 其次是胆汁淤积型(26.2%)、肝细胞型(11.9%)。78.6%的患者服用阿托伐他汀发生肝损伤的时间在3个月内, 且以第1~2周内居多; 81.0%的患者在累积服用阿托伐他汀80个药物限定日剂量时发生肝损伤。结论 阿托伐他汀药物性肝损伤多发生于男性、中老年、合并基础疾病的患者, 多为轻度肝损伤, 预后较好; 临床分型以混合型、胆汁淤积型居多; 肝损伤发生时间主要在3个月内, 且阿托伐他汀药物性肝损伤的发生有一定剂量依赖性。

【关键词】 阿托伐他汀; 药物性肝病; 药物性肝损伤; 体征和症状

【中图分类号】 R 972.6 R 575.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0698

Clinical Characteristics of Liver Injury Induced by Atorvastatin

JIANG Linshuang¹, CHEN Maowei^{2*}

1.Department of General Practice, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530200, China

2.School of General Medicine, Guangxi Medical University, Nanning 530200, China

*Corresponding author: CHEN Maowei, Chief physician; E-mail: 911182361@qq.com

【Abstract】 **Background** Drug-induced liver injury is one of the most common adverse drug reactions, and atorvastatin is one of the widely used statin lipid-lowering drugs in clinical practice, which is susceptible to hepatic injury. Currently, there is limited research data on the clinical characteristics of liver injury induced by atorvastatin. **Objective** To investigate the clinical characteristics of liver injury induced by atorvastatin, so as to improve clinicians' understanding of liver injury induced by atorvastatin. **Methods** The patients who were hospitalized and treated with atorvastatin in the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University from January 2012 to August 2022, developed liver injury and were evaluated as liver injury induced by atorvastatin based on Roussel Uclaf Causality Assessment Method were selected, and analyzed on clinical characteristics. **Results** A total of 84 cases of liver injury induced by atorvastatin were diagnosed by Causality Assessment Method. The patients with liver injury induced by atorvastatin were more male (72.6%), with an average age of (60.2±11.5) years, and all of them were comorbid with the underlying diseases (100.0%); two cases (2.4%) reached moderate liver injury, and the cure or improvement rate after treatment reached 100.0%. According to the stage of the disease, the main manifestation was an acute course (100.0%); according to the damaged target cells, the mixed type was the most frequent (60.7%), followed by the cholestasis type (26.2%) and the hepatocyte type (11.9%). The statistical results showed that

引用本文: 江林双, 陈茂伟. 阿托伐他汀药物性肝损伤的临床特征分析 [J]. 中国全科医学, 2024, 27 (30): 3772-3775, 3783. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0698. [www.chinagp.net]

JIANG L S, CHEN M W. Clinical characteristics of liver injury induced by atorvastatin [J]. Chinese General Practice, 2024, 27 (30): 3772-3775, 3783.

© Editorial Office of Chinese General Practice. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

78.6% of the patients with liver injury occurred within 3 months after taking atorvastation and predominantly in the 1st to 2nd week; and 81.0% of the patients developed liver injury at 80 defined daily dose (DDD) of cumulative atorvastation. **Conclusion** Liver injury induced by atorvastation occurs mostly in male, middle-aged and elderly patients with underlying diseases, mostly have mild liver injury and good prognosis, and the clinical types were mostly mixed type and cholestasis type. Liver injury occurs mainly within 3 months and the occurrence of liver injury induced by atorvastation was dose-dependent.

【Key words】 Atorvastatin; Drug-induced liver disease; Drug induced liver injuries; Signs and symptoms

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是常见的药物不良反应之一, 引起 DILI 的药物种类繁多, 我国人群中 DILI 的年发病率为 23.80/10 万^[1], 发达国家年发病率为 (1~20)/10 万^[2], 我国人口基数大, DILI 形势严峻。随着疾病谱的改变, 心脑血管慢性疾病的发病率居高不下, 阿托伐他汀药物的使用越来越广泛^[3]。阿托伐他汀药物作为胆固醇合成的限速酶抑制剂, 主要通过肝脏细胞色素 P3A4 代谢, 且具有亲脂性^[4]。有研究表明阿托伐他汀是临床上常用且肝损伤发生较多的他汀类药物之一^[5-6], 然而目前针对阿托伐他汀 DILI 的临床特征研究数据较少。为提高阿托伐他汀用药安全, 本研究将通过分析经 Roussel Uclaf 因果关系评估法 (Roussel Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM) 评估确诊的阿托伐他汀 DILI 患者的临床特征, 旨在提高临床医生对阿托伐他汀 DILI 的认识, 为早发现、早诊断、早治疗阿托伐他汀 DILI 提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2012 年 1 月—2022 年 8 月在广西医科大学第一附属医院住院, 发生肝损伤并通过 RUCAM 评估为阿托伐他汀 DILI 的患者。

纳入标准: (1) 服用阿托伐他汀药物前无肝功能异常; (2) RUCAM 评分 ≥ 3 分。排除标准: (1) 服用阿托伐他汀药物前已出现肝功能异常; (2) 肝损伤由病毒性肝炎、酒精性肝炎、免疫性肝病、代谢相关性肝病、肿瘤、毒物、农药等引起。

1.2 评价指标

1.2.1 DILI 分型: (1) 根据病程分为急性和慢性 DILI, 急性 DILI 指发病 6 个月内肝功能恢复到发病前水平; 慢性 DILI 指发病 6 个月后, 肝功能仍持续异常, 或存在门静脉高压或慢性肝损伤的影像学、组织学证据^[7-8]。(2) 根据国际医学科学组织委员会对受损靶细胞分型标准^[8]计算 R 值, $R = (\text{谷氨酸氨基转移酶的实测值} / \text{谷氨酸氨基转移酶的正常值上限}) / (\text{碱性磷酸酶实测值} / \text{碱性磷酸酶的正常值上限})$ 。 $R \geq 5$ 表示肝细胞型, $R \leq 2$ 表示胆汁淤积型, $2 < R < 5$ 表示混合型。

1.2.2 DILI 严重程度根据 2017 年版《药物性肝损伤诊治指南》^[9]将病情严重程度分为 0~5 级, 见表 1。

1.2.3 疗效评价标准^[9]如下, (1) 治愈: 经治疗后症状体征完全消失或明显改善, 肝功能指标降至参考范围; (2) 好转: 经治疗症状体征减轻, 肝功能指标较治疗前下降 $>50\%$; (3) 未愈: 经治疗症状体征未见好转, 肝功能指标改善不明显或逐渐加重。

1.2.4 药物限定日剂量 (defined daily dose, DDD) 是药物利用研究中最常用的度量单位, 表示某一特定药物的主要治疗目的的成人每日平均维持剂量^[10]。通过网址 http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ 查询, 阿托伐他汀药物 DDD 为 20 mg。

2 结果

2.1 RUCAM 评分结果

RUCAM 评分 ≥ 3 分者共 84 例, 其中 RUCAM 评分 >8 分者 4 例 (4/84, 4.8%), RUCAM 评分为 6~8 分者

表 1 DILI 的严重程度分级标准

Table 1 Grading criteria for severity of drug-induced liver injury

严重程度分级	分级标准
0 级 (无肝损伤)	患者可耐受暴露药物, 无肝毒性反应
1 级 (轻度肝损伤)	多数患者临床表现为恶心、厌食、右上腹痛、黄疸等消化道症状或乏力、虚弱等全身症状; 血清 ALT 和 / 或 ALP 呈可恢复性升高, $TBIL < 2.5 \text{ ULN}$ (2.5 mg/dL 或 $42.75 \mu\text{mol/L}$), 且 $INR < 1.5$, 多数患者可耐受
2 级 (中度肝损伤)	血清 ALT 和 / 或 ALP 升高, $TBIL \geq 2.5 \text{ ULN}$, 或虽无 $TBIL$ 升高但 $INR \geq 1.5$; 上述症状可有加重
3 级 (重度肝损伤)	血清 ALT 和 / 或 ALP 升高, $TBIL \geq 5 \text{ ULN}$ (5 mg/dL 或 $85.5 \mu\text{mol/L}$), 伴或不伴 $INR \geq 1.5$; 患者症状进一步加重, 需要住院治疗, 或住院时间延长
4 级 (急性肝衰竭)	血清 ALT 和 / 或 ALP 水平升高, $TBIL \geq 10 \text{ ULN}$ (10 mg/dL 或 $171 \mu\text{mol/L}$) 或每日上升 $\geq 1.0 \text{ mg/dL}$ ($17.1 \mu\text{mol/L}$), $INR \geq 2.0$ 或 $PTA < 40\%$, 可同时出现腹腔积液、肝性脑病; 或与 DILI 相关的其他器官功能衰竭
5 级 (致命)	因 DILI 死亡, 或需接受肝移植才能存活

注: DILI= 药物性肝损伤, ALT= 谷氨酸氨基转移酶, ALP= 碱性磷酸酶, TBIL= 直接胆红素, INR= 国际标准化比值, PTA= 凝血酶原活动度, ULN= 参考值上限。

65例(65/84, 77.4%), RUCAM评分为3~5分者15例(15/84, 17.6%), 见表2。

2.2 一般资料与合并基础疾病情况

84例患者中男61例(61/84, 72.6%), 女23例(23/84, 27.4%), 男女比例2.65:1; 患者年龄34~89岁, 平均年龄为(60.2±11.5)岁。84例(100.0%)患者均合并基础疾病, 其中合并心血管疾病占首位, 共63例(63/84, 75.0%), 其次是合并代谢性疾病61例(61/84, 72.6%), 合并脑血管疾病44例(44/84, 52.4%), 合并以上3种基础疾病的患者共22例(22/84, 26.2%), 见表2。

表2 阿托伐他汀DILI患者的一般资料与合并基础疾病情况(n=84)
Table 2 General characteristics and comorbid underlying diseases of liver injury induced by atorvastatin

项目	例数	占比(%)
等级(RUCAM评分)		
可能(3~5分)	15	17.9
很可能(6~8分)	65	77.3
极可能(>8分)	4	4.8
性别		
男	61	72.6
女	23	27.4
年龄		
<45岁	8	9.5
45~59岁	36	42.9
≥60岁	40	47.6
合并基础疾病		
心血管疾病	63	75.0
代谢性疾病	61	72.6
脑血管疾病	44	52.4
病情严重程度		
轻度	82	97.6
中度	2	2.4
重度	0	0

注: RUCAM=Roussel Uclaf 因果关系评估法。

2.3 阿托伐他汀DILI临床分型

2.3.1 根据病程分型: 84例阿托伐他汀DILI患者在6个月内病情好转, 均为急性DILI(100.0%)。

2.3.2 根据受损靶细胞分型: 84例阿托伐他汀DILI患者中51例(51/84, 60.7%)为混合型, 22例(22/84, 26.2%)为胆汁淤积型, 10例(10/84, 11.9%)表现为肝细胞型。阿托伐他汀DILI临床分型的具体情况见表3。

2.4 阿托伐他汀DILI发生时间

84例患者服用阿托伐他汀药物后发生肝损伤的时间为服药后1d~5年。大部分患者服用阿托伐他汀药物后发生肝损伤的时间在3个月内, 且以2周内居多, 见表4。

2.5 阿托伐他汀DILI与药物剂量的关系

有5例患者因服药剂量不详或具体服药时间不详, 对79例患者服用阿托伐他汀累积剂量情况分析。阿托伐他汀DILI时的最小剂量为1个DDD值(20mg), 最大剂量为1196个DDD值(23920mg); 通过图表分析约81.0%患者服用阿托伐他汀发生肝损伤时药物剂量达到80个DDD值(1600mg), 见表5。

表3 阿托伐他汀DILI不同临床分型情况
Table 3 Different clinical types of liver injury induced by atorvastatin

临床分型	例数	构成比(%)
胆汁淤积型	22	26.2
肝细胞损伤型	10	11.9
混合型	51	60.7

表4 阿托伐他汀DILI的发生时间情况表(n=84)

Table 4 Time table of liver injury induced by atorvastatin

发生DILI时间	病例数	构成比(%)	累积构成比(%)
1周以内	20	23.8	23.8
1~<2周	18	21.4	45.4
2~<3周	7	8.3	53.6
3~<4周	6	7.1	60.2
1~<2个月	12	14.3	75.0
2~<3个月	3	3.6	78.6
3~<6个月	7	8.3	86.9
≥6个月	11	13.1	100.0

表5 阿托伐他汀DILI与累积药物DDD值的关系表(n=79)
Table 5 The relationship between liver injury induced by atorvastatin and cumulative DDD

DDD值	病例数	构成比(%)	累积构成比(%)
0~10	26	32.9	32.9
11~20	14	17.7	50.6
21~40	17	21.5	72.2
41~60	5	6.3	78.5
61~80	2	2.5	81.0
81~100	2	2.5	83.5
101~120	2	2.5	86.1
>120	11	13.9	100.0

注: DDD=限定日剂量。

2.6 阿托伐他汀DILI病情严重程度分级和预后情况

依据DILI病情严重程度分级标准, 轻度肝损伤患者82例(82/84, 97.6%), 中度肝损伤患者2例(2/84, 2.4%), 重度肝损伤患者0例。阿托伐他汀DILI的停药标准是丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)升高≥3倍参考值上限或肝损伤持续性加重, 84例阿托伐他汀DILI患者中, 达到停药标准有17例患者, 未达到停药标准有67例患者。经过积极的治疗, 84例患者治愈或好转。

3 讨论

DILI 的临床表现无特异性, 缺乏特异的血清学和影像学检查, 目前仍属于排他性诊断, 是临床研究的难点和热点, 因果关系评估是确诊 DILI 的主要方法。RUCAM 是目前公认的要害最全面、操作较简便、可重复性相对较好、应用最广的因果关系评分法^[11]。本研究 84 例患者均经 RUCAM 评估, 符合阿托伐他汀 DILI 诊断。

本研究发现阿托伐他汀 DILI 患者中多为男性 (72.62%)、中老年 (>60 岁者占 47.6%), 且均合并基础疾病, 与陈崇泽等^[12]的研究结果一致。其原因可能与激素对药物代谢的影响, 中老年人脏器功能减退, 药物的代谢减慢, 对药物的毒性及耐受性降低, 同时中老年人常同时合并多种基础疾病, 需服用较多种类药物, 更容易发生 DILI 不良反应有关。中老年男性患者阿托伐他汀 DILI 危险性增高, 应引起临床医生的充分重视, 亟需加强对中老年男性患者阿托伐他汀 DILI 的预防监测工作。临床上高血脂患者常合并基础疾病需服用多种药物, 药物的相互作用可影响阿托伐他汀在体内的分布、代谢。阿托伐他汀经过肝脏细胞色素 P450-3A4 代谢, 具有相同代谢途径的药物相互作用可增加 DILI 的发生^[13]。本研究发现 84 例患者合并使用的药物中经过肝脏细胞色素 450-3A4 代谢的主要有氯吡格雷、钙离子拮抗剂、磺酰脲类、格列奈类等。合并基础疾病及应用相关药物患者应加强 DILI 的健康教育以预防疾病的进展。

84 例患者以轻度肝损伤为主, 仅 2 例患者达到中度肝损伤, 有 17 例患者 ALT、AST 升高 ≥ 3 倍参考值上限或肝损伤持续性加重, 达到停药标准, 治疗后均治愈或好转, 可见阿托伐他汀 DILI 的预后较好。王静等^[14]研究表明及时发现并停用可疑药物, 给予保肝抗炎等综合治疗治愈及好转率达 92.31%。在发生 DILI 时, 应充分权衡利弊, 预测判断停药导致的原发疾病进展及继续用药对肝脏的损害情况, 选取合适的治疗方案^[15]。虽阿托伐他汀 DILI 主要表现为肝酶升高, 但洪丽绵等^[16]个案报道其可引起较严重肝损伤, 阿托伐他汀 DILI 也需警惕严重肝损伤。

阿托伐他汀 DILI 的临床分型与其病情严重程度、预后密切相关^[17]。本研究发现 84 例阿托伐他汀 DILI 患者均表现为急性病程, 与阿托伐他汀 DILI 病情较轻并及时处置有关。本研究结果发现阿托伐他汀 DILI 患者以混合型最多, 其次为胆汁淤积型, 最少的是肝细胞型。与 ANDRADE 等^[18]的研究结果一致。

DILI 通常发生在开始使用药物后 1~4 周内或再次使用相同药物时^[16]。本研究发现 78.6% 的患者服用阿托伐他汀后发生 DILI 的时间在 3 个月内, 且以第 1~2

周居多。在应用阿托伐他汀 3 个月内, 特别是用药后 2 周内应警惕 DILI 的发生, 以期早发现、早诊断、早治疗, 防止病情进一步进展。阿托伐他汀 DILI 具有一定的剂量依赖性, 有研究表明他汀类药物剂量与疗效不具有线性量效关系, 存在“六原则”, 即他汀类药物剂量每增加 1 倍, 低密度脂蛋白胆固醇的降低幅度仅为 6%, 剂量加倍不会显著改善临床效果, 反而增加不良反应风险, 使得患者的依从性降低^[19]。本研究中 81.0% 患者服用阿托伐他汀出现肝损伤时达到 80 个 DDD 值 (1 600 mg), 临床上可根据阿托伐他汀用药剂量评估监测肝功能时机, 减轻疾病与经济负担。

综上所述, 阿托伐他汀 DILI 多发生于男性、中老年、合并基础疾病的患者, 多为轻度肝损伤且预后较好; 临床分型以混合型、胆汁淤积型居多; 肝损伤发生时间主要在 3 个月内, 且阿托伐他汀 DILI 的发生有一定剂量依赖性。

作者贡献: 江林双负责研究的构思与设计、数据收集与整理、统计学分析和撰写论文; 陈茂伟负责结果的核对工作, 进行论文的修订, 负责文章的质量控制与审查, 对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] SHEN T, LIU Y X, SHANG J, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(8): 2230-2241.e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.02.002.
- [2] 陈娟娟, 姚明解, 王松, 等. 基于 PubMed 数据库检索的药物性肝损伤研究热点分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(1): 29-34. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2022.01.06.
- [3] 基层心血管病综合管理实践指南 2020 [J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2020, 12(8): 1-73.
- [4] WILLIAMS D, FEELY J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41(5): 343-370. DOI: 10.2165/00003088-200241050-00003.
- [5] 张金秀, 徐晖, 姜洪满. 某院 500 例住院患者他汀类药物应用情况分析 [J]. *临床合理用药杂志*, 2022, 15(36): 168-171. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2022.36.050.
- [6] 陈崇泽, 吴川龄, 刘敏惠, 等. 2010—2021 年福州市长乐区医院阿托伐他汀致肝损伤不良反应相关性因素分析 [J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(8): 1860-1865. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.08.033.
- [7] 袁琳娜, 那恒彬, 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, 37(6): 1291-1294.
- [8] CHALASANI N P, MADDUR H, RUSSO M W, et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury [J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(5): 878-898. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001259.

- associated with delayed treatment and resistance in tuberculosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Infect Dis*, 2011, 15 (3): e211-216. DOI: 10.1016/j.ijid.2010.11.008.
- [4] 詹建, 游国庆, 何霞, 等. 两种结核分枝杆菌氟喹诺酮类药物耐药性检测方法比较及不一致原因初探 [J]. *中国防痨杂志*, 2023, 45 (11): 1058-1063. DOI: 10.19982/j.issn.1000-6621.20230161.
- [5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 肺结核诊断 (WS+288-2017) [S]. 中华人民共和国卫生行业标准, 2017.
- [6] 赵雁林, 逢宇. 结核病实验室检验规程 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 174-277.
- [7] 朱红琼, 丁立, 黄雅怡, 等. 2018年珠海市某医院227株结核分枝杆菌药敏特征分析 [J]. *现代预防医学*, 2020, 47 (11): 2053-2057.
- [8] 赵慧, 王志锐, 巨韩芳, 等. 2020年天津市肺结核耐药流行病学特征及影响因素分析 [J]. *疾病监测*, 2023, 38 (1): 57-63. DOI: 10.3784/jbjc.202206210286.
- [9] 茹浩浩, 陈连勇, 杨星, 等. 2020年云南省肺结核病例耐药监测分析 [J]. *中国预防医学杂志*, 2022, 23 (10): 787-791. DOI: 10.16506/j.1009-6639.2022.10.011.
- [10] 朱岩昆, 苏茹月, 常文静, 等. 河南省1074株结核分枝杆菌药敏特征分析 [J]. *现代预防医学*, 2022, 49 (18): 3409-3414. DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202202395.
- [11] 于海娟, 赵梅, 王佳月, 等. 肺结核患者结核杆菌耐药情况及耐药药结核病的危险因素 [J]. *中国感染控制杂志*, 2020, 19 (1): 58-62. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20205260.
- [12] SONG Z X, LIU C F, HE W C, et al. Insight into the drug-resistant characteristics and genetic diversity of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in China [J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11 (5): e0132423. DOI: 10.1128/spectrum.01324-23.
- [13] WANG Z R, SUN R, MU C, et al. Characterization of fluoroquinolone-resistant and multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates using whole-genome sequencing in Tianjin, China [J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 1793-1803. DOI: 10.2147/IDR.S361635.
- [14] 马玲, 辜吉秀, 李晴, 等. 甘肃省初治肺结核患者耐药现状及耐药药影响因素分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2022, 43 (7): 1093-1098. DOI: 10.3760/ema.j.cn112338-20211117-00896.
- [15] ZHAO Y L, XU S F, WANG L X, et al. National survey of drug-resistant tuberculosis in China [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (23): 2161-2170. DOI: 10.1056/NEJMoa1108789.
- [16] PUNGA V V, JAKUBOWIAK W M, DANILOVA I D, et al. Prevalence of extensively drug-resistant tuberculosis in Vladimir and Orel regions, Russia [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2009, 13 (10): 1309-1312.
- [17] 赵江南. 结核分枝杆菌对氟喹诺酮耐药现状及危险因素的回溯性临床分析 [D]. 济南: 山东大学, 2015.
- [18] 石文卉, 初乃惠. 耐药肺结核患者氟喹诺酮类药物耐药情况及影响因素 [J]. *中国防痨杂志*, 2021, 43 (9): 905-909. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2021.09.009.
- [19] MULU W, MEKONNEN D, YIMER M, et al. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis patients in Amhara National Regional State [J]. *Afr Health Sci*, 2015, 15 (2): 368-377. DOI: 10.4314/ahs.v15i2.9.
- [20] RUMENDE C M. Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis [J]. *Acta Med Indones*, 2018, 50 (1): 1-2.
- [21] LIU C H, YANG N, WANG Q, et al. Risk factors associated with fluoroquinolone-resistant tuberculosis in a Beijing tuberculosis referral hospital [J]. *Respirology*, 2011, 16 (6): 918-925. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.01990.x.
- [22] 张奇, 杨志辉, 杨甲飞, 等. 粉尘作业工人肺功能异常风险预测模型的建立与验证 [J]. *现代预防医学*, 2023, 50 (21): 3878-3882, 3894. DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202304363.
- (收稿日期: 2024-02-28; 修回日期: 2024-04-13)
(本文编辑: 康艳辉)
-
- (上接第3775页)
- [9] 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2017, 20 (2): 257-274.
- [10] 李慧萍. 抗菌药物限定日剂量对合理使用的研究 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17 (93): 126, 128. DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2017.93.095.
- [11] 于乐成, 陈成伟. 在药物性肝损伤诊断中RUCAM为何具有持久的生命力? [J]. *肝脏*, 2018, 23 (5): 371-375. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2018.05.001.
- [12] 陈崇泽, 李婕, 旷焯, 等. 448例住院患者药物性肝损伤相关不良反应特征分析 [J]. *中国药物警戒*, 2023, 20 (6): 697-704. DOI: 10.19803/j.1672-8629.20220648.
- [13] 李剑钦, 盛悦越, 周寅敏, 等. 不同细胞色素P450酶代谢通路下氯吡格雷联用他汀类药物用于急性冠脉综合征安全性的Meta分析 [J]. *临床荟萃*, 2022, 37 (2): 101-105. DOI: 10.3969/j.issn.1004-583X.2022.02.001.
- [14] 王静, 马园园, 刘成海, 等. 基于文献的药物性肝损伤流行病学分析 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2019, 29 (5): 452-455, 458.
- [15] 马晓, 林红, 杨建彬, 等. 某院药物性肝损伤治疗与诊疗指南依从性及预后的4年临床数据分析 [J]. *中国药学杂志*, 2021, 56 (20): 1694-1698.
- [16] 洪丽绵, 林玮玮, 林志强, 等. 1例阿托伐他汀致药物性肝损伤患者的药学监护 [J]. *上海医药*, 2022, 43 (13): 92-95. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1533.2022.13.026.
- [17] 何燕改, 王颖, 何悦, 等. 416例药物性肝损伤的临床特征及预后分析 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2022, 42 (7): 1012-1017.
- [18] ANDRADE R J, LUCENA M I, KAPLOWITZ N, et al. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: long-term follow-up in a hepatotoxicity registry [J]. *Hepatology*, 2006, 44 (6): 1581-1588. DOI: 10.1002/hep.21424.
- [19] 陈焱, 李清. 他汀类药物诱导的肌毒性与临床合理用药 [J]. *中国临床新医学*, 2021, 14 (10): 964-969. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2021.10.03.
- (收稿日期: 2023-06-20; 修回日期: 2023-11-15)
(本文编辑: 赵跃翠)