

# 药物性肝损伤慢性化研究进展

陈琦琪<sup>1</sup>, 陆慧慧<sup>2</sup>, 孙芳芳<sup>2</sup>, 张璐<sup>2</sup>, 路遥<sup>2</sup> (1.北京大学地坛医院教学医院 肝病二科, 北京 100015; 2.首都医科大学附属北京地坛医院 肝病二科, 北京 100015)

**摘要:**近年来, 药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 的发病率逐年增高, 目前尚缺乏特异的临床表现和监测指标, 严重者可进展为急性肝衰竭, 部分患者血清学指标持续异常而发展为慢性DILI。现对DILI慢性化相关预测指标及危险因素进行综述, 以期对DILI的临床诊治提供帮助。

**关键词:** 肝损伤, 药物性; 慢性化; 进展

## Progress on chronic drug-induced liver injury

Chen Qiqi<sup>1</sup>, Lu Huihui<sup>2</sup>, Sun Fangfang<sup>2</sup>, Zhang Lu<sup>2</sup>, Lu Yao<sup>2</sup> (1.Department of Hepatology 2, Peking University Ditan Teaching Hospital, Beijing 100015, China; 2.Department of Hepatology 2, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

**Abstract:** The incidence of drug-induced liver injury (DILI) has increased year by year. Currently, there are still no specific clinical manifestations and monitoring indicators. In severe cases, patients may develop into acute liver failure. A number of patients may develop into chronic DILI with persistent serological abnormalities. The prediction indexes and risk factors related to chronic DILI were reviewed in order to support the clinical diagnosis and treatment of DILI.

**Key words:** Liver injury, drug-induced; Chronic; Progress

## 1 概述

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是由各类化学药物、生物制剂、中草药及膳食补充剂等所致的肝功能损伤, 发病率和病死率均较高。DILI可能会引起肝衰竭并使药物停留在研发阶段而无法进入市场, 是公共卫生及药物研发面临的一个主要问题<sup>[1]</sup>。根据美国肝衰竭调查小组2015年的研究, DILI导致的肝衰竭占50%以上, 其中对乙酰氨基酚引起的肝损伤型DILI占39%, 其余药物引起的特异质肝损伤占13%<sup>[1]</sup>。药物性肝损伤临床表现差异较大, 不同药物引起的DILI以及在不同患者的表现可能不同。大多数患者初期症状不明显, 但也有部分患者会出现消化道症状, 如乏力、倦怠、厌油、厌食及肝区不适等。少数患者会伴有皮疹等过敏表现, 血液中嗜酸性粒细胞计数可偏高。还有部分患者可伴自身免疫表现, 血液中可能会检

测到某些自身抗体, 严重者可出现急性肝衰竭甚至需行肝移植。

DILI可大致分为“内源性”和“特异质”两类, 内源性DILI多是由药物或其代谢产物直接引起的损伤, 与药物服用剂量有关, 其发生是可预测的, 最典型的代表是对乙酰氨基酚诱发的肝损伤, 而临床上出现的DILI多为特异质, 与药物剂量无关且难以预防和诊断, 特异质型药物性肝损伤为作用于肝脏药物的不良反应, 发病率和病死率均较高, 无法预测其发生, 多数患者需住院治疗, 且易出现急性肝衰竭需行肝移植甚至死亡, 已成为当前临床上的主要挑战<sup>[2]</sup>。在欧美等发达国家, 抗菌药物、神经精神类药物及膳食补充剂是导致特异质DILI的最常见因素<sup>[3]</sup>。然而上述分类方法尚存在一定争议。

目前DILI的机制仍未明确, 大致包括两种途径: 直接肝毒性和免疫应答机制。直接肝毒性通常是由药物 (更常见的是药物的反应性代谢产物) 对肝细胞的直接作用引起的, 药物在体内转化为活性代谢产物, 该代谢产物具有与细胞内大分子物质 (如蛋白质, 脂质和核酸) 相互作用的能力, 从而引起蛋白质功能障碍、脂质过氧化、DNA损伤和氧

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2020.04.007

基金项目: 首都临床特色应用研究专项资助课题 (Z151100004015122); 北京市医院管理局临床医学发展专项经费资助 (XMLX201706); 国家科技重大专项 (2017ZX10201201-001-006、2017ZX10201201-002-006); 北京市科技计划子课题 (D161100002716002); 北京市医院管理中心消化内科学科协同发展中

心资助课题 (XXZ0302)

通讯作者: 路遥 Email: lyditan@sina.com

化应激。另外,这些反应性代谢物可能会诱导离子梯度和细胞内钙离子的流失,从而导致线粒体功能障碍,影响能量产生。这种细胞功能的损害最终导致细胞死亡和肝衰竭的发生。引起肝毒性机制的经典药物是对乙酰氨基酚,其具有解热镇痛作用,通常情况下治疗剂量是安全的,过量则会引起小叶性肝坏死,进而可能导致急性肝衰竭。对乙酰氨基酚在体内可代谢为亲电子代谢产物N-乙酰基苯并醌亚胺,当过量使用后,代谢产物会消耗谷胱甘肽并与细胞蛋白产生共价结合。这一系列事件会引起体内钙离子失衡、线粒体功能障碍和氧化应激的破坏,进而导致肝细胞的损伤和死亡。

肝细胞功能障碍和死亡具有引发免疫反应的能力,包括先天性免疫反应和适应性免疫反应。肝细胞应激和(或)损伤可能会释放刺激其他细胞(尤其是先天免疫系统相关的细胞)激活的信号,包括库普弗细胞、自然杀伤细胞和自然杀伤T细胞,这些细胞通过产生促炎症反应介质以及分泌趋化因子进一步促使炎症细胞聚集至肝脏,从而加速肝细胞损伤的进展<sup>[3]</sup>。已有研究表明,DILI会产生多种炎症细胞因子,如肿瘤坏死因子、干扰素和白细胞介素(interleukin, IL)等,这一系列细胞因子均与肝组织损伤加重相关<sup>[3]</sup>。药物诱导的应激和(或)肝细胞损伤可能触发肝脏内先天性免疫系统的激活和炎症反应的产生,该观点已被过量服用对乙酰氨基酚引起的肝损伤研究所支持。越来越多的证据表明,对乙酰氨基酚代谢产物诱导的肝细胞损伤可能引起肝脏中先天性免疫细胞的活化,从而刺激炎症细胞在肝脏聚集。另外,先天性免疫细胞也是肝脏产生保护性因子的主要来源,研究表明,缺乏IL-10和IL-16的转基因小鼠在使用对乙酰氨基酚时更易出现DILI<sup>[4]</sup>。

在引起DILI的药物中,抗结核药物非常普遍,尤其是在发展中国家。但DILI的危险因素很难确定,在美国仅5.3%的DILI患者是由异烟肼(仅次于阿莫西林克拉维酸盐)引起的,而在西班牙只有7%<sup>[2]</sup>。类似的药物还有他汀类降血脂药,这部分患者通常建议进行肝功能的定期监测。然而在大样本回顾性研究中出现DILI的比例较低,899例DILI患者中仅29例为他汀类药物引起的DILI,远低于抗菌药物引起DILI的比例<sup>[2]</sup>。

DILI在急性肝损伤中的比例<1%,是美国和欧洲国家急性肝功能衰竭最常见的原因<sup>[4]</sup>。一项前瞻性研究表明,1997~2000年法国每年每10万居民的粗略发病人数为13.9例,2005~2007年韩国每

10万居民的发病人数为12例,2010~2011年冰岛每10万居民的发病人数为19.1例<sup>[2]</sup>。据粗略统计,2017年DILI发病率为每10万患者中19.1例,法国和冰岛的研究表明,DILI的年发病率为每10万人13~19人,而在我国,仅50.65%的DILI患者治愈且有1.6%的患者死亡<sup>[5,6]</sup>。近年来,随着人口老龄化引起的用药量增加、新研发药物的不断出现以及中草药和膳食补充剂中的不确定成分使特异质DILI的发病率逐年增高<sup>[7]</sup>。由于缺乏特异的临床表现、检测方法和有效的组织学检测手段,DILI的明确诊断及规范治疗显得尤为重要。

## 2 DILI 慢性化

2.1 定义 若DILI患者发病6个月后,血清丙氨酸氨基转移酶(alanine transaminase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)及总胆红素(total bilirubin, TBil)仍持续异常,或存在门静脉高压或慢性肝损伤的影像学证据,则应考虑为慢性DILI。根据肝功能异常的比率[R值,  $R = (ALT/ALT \text{正常值上限}) / (ALP/ALP \text{正常值上限})$ ], DILI可分为肝细胞型( $R \geq 5$ ),胆汁淤积型( $R \leq 2$ )或混合型( $2 < R < 5$ )肝损伤<sup>[2]</sup>。全球大范围调查研究表明,大多数国家DILI类型为肝细胞损伤型,损伤的分型与导致DILI的药物种类相关,在亚洲,中草药导致的DILI为主导类型,其引起的DILI也多数为肝细胞损伤型,胆汁淤积性和混合型损伤出现的概率远低于肝细胞损伤型<sup>[2]</sup>。

慢性DILI可表现为自身免疫性DILI(无论是否出现自身抗体)、胆管消失综合征、肝细胞脂肪变性、结节状再生增生和紫癜性肝炎,甚至会因长期胆汁淤积及胆管损伤而出现肝硬化<sup>[8,9]</sup>。许多药物与DILI慢性化进展相关,包括抗菌药物、心血管疾病药物、中枢神经系统疾病药物及抗肿瘤药物等,其中最易使患者进展为慢性DILI的药物为阿莫西林-克拉维酸、甲氧苄胺嘧啶-磺胺甲咪唑及阿奇霉素,研究表明,阿奇霉素更易使既往有肝病史的患者进展为慢性DILI<sup>[10]</sup>。不同损伤类型慢性DILI长期预后也不相同,患者病情缓解的平均时间为142 d(95%CI: 115~170),肝细胞损伤型约需83 d病情可自行缓解(95%CI: 69~97),胆汁淤积型和混合型病情缓解时间分别为115 d(95%CI: 84~147)和76 d(95%CI: 58~94)。受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线分析表明,  $ALP > 1.1 \times \text{正常值上限}$ 且 $TBil > 2.8 \times \text{正常值上限}$ 对于预测DILI慢性化的效能最明显,绝

大多数患者在1年后可自愈,仅少部分患者血清学指标持续异常<sup>[11]</sup>。

**2.2 免疫机制研究** 适应性免疫攻击可能是DILI最终的共同事件。首先,细胞损伤、坏死和凋亡所产生的信号可活化抗原呈递细胞,进而诱导适应性免疫应答;其次,许多药物代谢产物可能作为半抗原与宿主蛋白结合形成新抗原。炎症应答是药物性肝损伤的主要特征,同时也是与免疫激活及一系列相关细胞和分子事件的组合,从DILI患者血液中可分离出药物特异性T细胞<sup>[12-15]</sup>,机体固有免疫和适应性免疫系统激活会引起炎症形成。在适应性免疫中,T辅助(T helper, Th)细胞发挥重要的调节作用。Th细胞通过分泌细胞因子发挥效应,作用于肝细胞和免疫细胞,但细胞因子过度产生会使患者预后不良<sup>[16]</sup>。Th细胞可分为Th1细胞、Th2细胞、调节性T细胞(regulatory T cell, Treg cell)、Th17细胞和Th22细胞等亚群<sup>[17]</sup>。Th1型细胞主要介导细胞毒性和局部炎症有关的免疫应答,参与细胞免疫及迟发型超敏性炎症的发生,其主要分泌的 $\gamma$ -干扰素( $\gamma$ -interferon, IFN- $\gamma$ )可增加抗原呈递巨噬细胞的活性,促进炎症反应并参与细胞死亡。Th17细胞参与炎症反应,具有促炎作用,其产生的IL-17具有细胞毒性作用并可导致组织损伤;Treg细胞能维持免疫耐受,具有抗炎作用,其产生的IL-10和转化生长因子(transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )可发挥免疫抑制作用, Th17/Treg比例下降与肝血清学生物标志物水平呈正相关。在急性肝损伤尤其是严重自身免疫性肝炎(auto-immune hepatitis, AIH)和暴发性肝炎中,血清IL-17水平升高,可用于评价急性肝损伤的严重程度。而向刀豆蛋白A诱导的DILI小鼠体内转导Treg细胞时可减少T淋巴细胞产生的肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等炎性因子。Th22细胞分泌的IL-22具有保护器官免受炎症损伤的作用,若加入IL-22中和抗体,则肝损伤加重<sup>[18]</sup>。此外,在对乙酰氨基酚肝损伤模型中, TNF- $\alpha$ 、IL-1ra和IFN- $\gamma$ 等促炎介质在炎症损伤中发挥作用,而IL-4和IL-10则具有保护肝脏的作用<sup>[19]</sup>。此外, DILI和AIH引起的急性肝衰竭患者Th细胞分泌的细胞因子(IL-8、IL-10及角蛋白18片段)也有差异<sup>[19]</sup>。以上研究均提示免疫机制在DILI发病过程中发挥重要作用,其中以Th细胞占主导作用,可推测在DILI慢性化过程中, Th细胞通过调节促炎与抑炎细胞因子间的平衡来影响疾病进程<sup>[21]</sup>。

### 2.3 DILI慢性化相关的预测指标

**2.3.1 血液生物标志物** 目前,血液生物标志物在

诊断DILI和预测其慢性化方面效果并不理想,候选指标包括微小RNA-122(microRNA-122, miR-122)、谷氨酸脱氢酶(glutamate dehydrogenase, GLDH)、总角蛋白18(keratin 18, K18)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶裂解细胞角蛋白-18(caspase-cleaved keratin-18, cCK18)、谷胱甘肽-S-转移酶- $\alpha$ (glutathione-S-transferase, GST- $\alpha$ )、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、精氨酸酶-1(arginase1, ARG1)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、山梨醇脱氢酶(sorbitol dehydrogenase, SDH)、脂肪酸结合蛋白(fatty acid binding protein, FABP)、钙黏蛋白-5(cadherin-5, CDH5)、巨噬细胞集落刺激因子受体(macrophage colony stimulating factor receptor, MCSFR)、对氧磷酶1(paraoxonase 1, PON1)及白细胞趋化因子-2(leukocyte chemokines-2, LECT2)<sup>[20-23]</sup>。

miR-122是成人肝脏中最丰富的miRNA之一,占总量的70%,其负责调控广泛的关键基因网络,如昼夜节律、脂质代谢及细胞分化。Ding等<sup>[24]</sup>研究表明,在百草枯中毒导致的肝损伤患者中,外周血miR-122水平显著升高,与血清ALT水平呈正相关,提示miRNA 122可能成为人类DILI的新生物标记。小鼠过量使用对乙酰氨基酚后, miR-122水平升高先于ALT<sup>[25]</sup>,同样,临床研究表明,在服用药物出现肝损伤后4 h, miR-122会出现升高且先于ALT升高(8 h)<sup>[26]</sup>。

GLDH在人肝脏中表达水平最高,在急性肝损伤中已被确定为线粒体损伤的标志物,可作为特异质型DILI预后的生物标志物<sup>[27]</sup>。与miR-122相比, GLDH与ALT水平升高相关性更强, GLDH可作为肝脏受损时出现肝细胞凋亡的预测指标。对小样本量患者DILI慢性化指标的检测发现,仅ALP值可预测DILI慢性化发展(CI值下限>0.5),且GST- $\alpha$ 在ALP持续异常的患者中水平更低(ROC曲线下面积为0.760, 95%CI: 0.509~1.000)<sup>[20]</sup>。在对乙酰氨基酚引起的肝损伤中,持续增高的ALP与GLDH的快速减少呈正相关,因此GLDH联合ALP可能成为DILI慢性化的预测指标。

还有研究表明,血清ccK18、OPN和MCSFR水平与DILI发病6个月内引起的肝脏相关死亡或肝移植的相关性最强, DILI患者联合终末期肝病模型、K18和MCSFR评估病情慢性化的准确性更高<sup>[21]</sup>。国际标准化比值(International normalized ratio, INR)与出现死亡/肝移植预后的相关性最强(ROC

曲线下面积为0.920), 其次是OPN值(ROC曲线下面积为0.858)。

**2.3.2 细胞因子** DILI发生的经典机制是药物的活性代谢物与蛋白结合, 由此产生的结合蛋白质被适应性免疫系统识别为半抗原并激活, 继续使用或再次接触药物会加重适应性免疫应答并损伤肝脏。DILI患者同时伴随发热、皮疹和嗜酸性粒细胞增多症可作为适应性免疫应答激活的证据。适应性免疫应答中会产生IFN- $\gamma$ 及TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ 产生增多及与TNF- $\alpha$ 间的相互作用在肝损伤进展过程中发挥关键作用, IFN- $\gamma$ 可能通过增强细胞因子(如TNF- $\alpha$ )的产生、促进肝细胞死亡和(或)抑制肝脏的增殖性修复来促进DILI进展<sup>[28]</sup>。细胞因子与药物相互作用产生不良反应的机制仍需进一步研究。

**2.4 DILI慢性化的独立危险因素** 研究表明, 胆汁淤积性肝损伤、年龄 $\leq 65$ 岁、潜伏期长( $> 365$  d)的患者进展为慢性DILI的风险增加<sup>[10]</sup>。Logistic回归分析表明, 高龄[OR = 1.06, 95%CI: 1.01~1.12,  $P = 0.011$ ]、血脂异常[OR = 4.26, 95%CI: 1.02~17.74,  $P = 0.04$ ]、严重DILI [OR = 14.22, 95%CI: 2.23~90.9,  $P = 0.005$ ]是DILI慢性化的独立危险因素<sup>[11]</sup>。

**2.4.1 高龄** 高龄女性更易进展为慢性DILI, 是DILI慢性化的独立危险因素。可能机制为细胞老化导致自噬减少, 细胞修复和再生能力逐渐丧失, 而自噬是清除体内异常蛋白复合物、受损细胞器及调节免疫耐受功能的关键。此外, 由于女性患者更易发生急性肝衰竭, 因此可推测女性在修复受损肝功能方面的能力减低<sup>[11]</sup>。

**2.4.2 血脂异常** 血脂异常也是发生慢性DILI的独立危险因素。在慢性DILI患者中, 代谢风险因素如糖尿病、血脂异常和高血压更常见, 这可能与肝脏修复功能受损有关。他汀类药物是DILI慢性化患者较常使用的药物之一, 这也间接反映了潜在的血脂异常, 目前具体机制尚未明确, 但可能与自我延续免疫应答反应相关, 因为他汀类药物更易引起自身免疫性肝炎。

**2.4.3 严重DILI** 急性DILI发作较严重的患者多伴黄疸且需住院治疗, 其发展为慢性化的风险增加, 提示当肝损伤加重时, 病情缓解的时间也相应延长, ALT升高也需更长时间恢复。

**2.5 DILI慢性化的干预措施** 多数情况下停用引起DILI的药物可使病情得到缓解, 然而对于损伤持续存在的患者, 当前的治疗方式十分有限。目前尚不明确糖皮质激素和(或)硫唑嘌呤的免疫抑制疗法

对于自身免疫抗体阳性患者是否有效, 如应用该疗法, 应以最小剂量最短疗程, 同时应警惕不良反应的出现<sup>[8]</sup>。

### 3 总结与展望

近年来, 慢性DILI的患病率逐渐增加, 对于肝脏ALT持续异常超过6个月的患者, 应高度怀疑慢性DILI。进一步探讨DILI慢性化中影响预后的因素、何种免疫细胞活化并募集到肝脏以及哪些细胞因子发挥作用可更好地预测临床DILI病程慢性化的长期预后。由于DILI对公共卫生和药物研发的重大影响, 需了解其产生的确切机制, 以更加准确预测和预防。DILI慢性化的病理过程是由肝细胞损伤引发的, 随后是一系列继发事件, 包括先天免疫细胞的激活、炎症性细胞因子和趋化因子的释放以及引起药物特异性T细胞和B细胞应答的免疫反应。对高危DILI患者的准确判断可使其得到及时治疗, 包括密切的临床观察、住院及肝移植等。如能在DILI早期进行有效干预, 阻止或延缓严重并发症及慢性化发展, 将有利于改善患者预后, 节约医疗成本。

### 参考文献

- [1] AHMAD J, ODIN J A. Epidemiology and genetic risk factors of drug hepatotoxicity[J]. Clin Liver Dis, 2017, 21(1): 55-72.
- [2] KIM S H, NAISBITT D J. Update on advances in research on idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2016, 8(1): 3-11.
- [3] BJÖRNSSON E S. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Semin Liver Dis, 2014, 34(2): 115-122.
- [4] 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]. Gastroenterol, 2014, 147(1): 96-108.
- [5] BJÖRNSSON E S, BERGMANN O M, BJÖRNSSON H K, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland[J]. Gastroenterol, 2013, 144(7): 1419-1425, 1425.
- [6] 张艳梅, 孙文静, 文良志, 等. 近5年我国药物性肝损伤患者临床特征分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(3): 562-566.
- [7] YAMASHITA Y I, IMAI K, MIMA K, et al. Idiosyncratic drug-induced liver injury: a short review[J]. Hepatol Commun, 2017, 1(6): 494-500.
- [8] STINE J G, CHALASANI N. Chronic liver injury induced by drugs: a systematic review[J]. Hepatol Int, 2015, 35(11): 2343-2353.
- [9] AMACHER D E, CHALASANI N. Drug-induced hepatic steatosis[J]. Semin Liver Dis, 2014, 34(2): 205-214.
- [10] 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]. Gastroenterol, 2015, 148(7): 1340-1352.
- [11] 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.
- [12] TAILOR A, FAULKNER L, NAISBITT D J, et al. The chemical,

- genetic and immunological basis of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *Hum Exp Toxicol*,2015,34(12):1310-1317.
- [13] TUJIOS S, FONTANA R J. Mechanisms of drug-induced liver injury: from bedside to bench[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,2011,8(4):202-211.
- [14] JU C. Immunological mechanisms of drug-induced liver injury[J]. *Curr Opin Drug Discov Devel*,2005,8(1):38-43.
- [15] ADAMS D H, JU C, RAMAIAH S K, et al. Mechanisms of immune-mediated liver injury[J]. *Toxicol Sci*,2010,115(2):307-321.
- [16] WANG X, ZHANG L, JIANG Z. T-helper cell-mediated factors in drug-induced liver injury[J]. *J Appl Toxicol*,2015,35(7):695-700.
- [17] JIN B, SUN T, YU X H. The effects of TLR activation on T-Cell development and differentiation[J]. *Clin Dev Immunol*,2012,2012(1):836485.
- [18] WANG X, JIANG Z, CAO W, et al. Th17/Treg imbalance in triptolide-induced liver injury[J]. *Fitoterapia*,2014,93(3):245-251.
- [19] LAVERTY H G, ANTOINE D J, BENSON C, et al. The potential of cytokines as safety biomarkers for drug-induced liver injury[J]. *Eur J Clin Pharmacol*,2010,66(10):961-976.
- [20] CHURCH R J, KULLAK-UBLOCK G A, AUBRECHT J, et al. Candidate biomarkers for the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury: an international collaborative effort[J]. *Hepatology*,2019,69(2):760-773.
- [21] KULLAK-UBLOCK G A, ANDRADE R J, MERZ M, et al. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment[J]. *Gut*,2017,66(6):1154-1164.
- [22] DEAR J W. New biomarkers for drug-induced liver injury[J]. *Hepatology*,2018,67(6):2480-2481.
- [23] FRANCIS B, CLARKE J I, WALKER L E, et al. Reference intervals for putative biomarkers of drug-induced liver injury and liver regeneration in healthy human volunteers[J]. *J Hepatol*,2018:S0168-8278(18)32042-7.
- [24] DING X, DING J, NING J, et al. Circulating microRNA-122 as a potential biomarker for liver injury[J]. *Mol Med Rep*,2012,5(6):1428-1432.
- [25] DEAR J W, CLARKE J I, FRANCIS B, et al. Risk stratification after paracetamol overdose using mechanistic biomarkers: results from two prospective cohort studies[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2018,3(2):104-113.
- [26] VLIEGENTHART A D, SHAFFER J M, CLARKE J I, et al. Comprehensive microRNA profiling in acetaminophen toxicity identifies novel circulating biomarkers for human liver and kidney injury[J]. *Sci Rep*,2015,5:15501.
- [27] MCGILL M R, STAGGS V S, SHARPE M R, et al. Serum mitochondrial biomarkers and damage-associated molecular patterns are higher in acetaminophen overdose patients with poor outcome[J]. *Hepatology*,2014,60(4):1336-1345.
- [28] ROTH R A, MAIURI A R, GANEY P E. Idiosyncratic drug-induced liver injury: is drug-cytokine interaction the linchpin?[J]. *J Pharmacol Exp Ther*,2017,360(2):461-465.

收稿日期: 2019-08-07

陈琦琪, 陆慧慧, 孙芳芳, 等. 药物性肝损伤慢性化研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2020,12(4):38-42.