

药物性肝损伤合并自身免疫病患者的临床特点

孙月¹, 曾湛², 杨柳³, 毕潇月³, 林妍洁², 张维燕¹, 邓雯³, 蒋婷婷³, 李明慧³, 谢尧³ (1.清华大学第一附属医院 感染科, 北京 100016; 2.北京大学地坛医院教学医院 肝病二科, 北京 100015; 3.首都医科大学附属北京地坛医院 肝病二科, 北京 100015)

摘要: 目的 分析药物性肝损伤 (drug induced liver injury, DILI) 合并自身免疫病患者的临床特点。方法 以2014年12月至2018年12月首都医科大学附属北京地坛医院收治的肝功能异常并经肝穿刺诊断为DILI的403例患者为研究对象。将入组患者根据肝组织病理结果分为DILI组和DILI合并自身免疫病组, 比较两组患者的人口学信息及实验室检查结果, 包括丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、国际标准化比值 (international normalized ratio, INR)、凝血酶原活动度 (prothrombin time activity, PTA)、免疫球蛋白G (immunoglobulins G, IgG)、免疫球蛋白A (immunoglobulins A, IgA) 等。比较两组患者6个月后DILI慢性化率。结果 共入组403例患者, 其中DILI组376例, DILI合并自身免疫病组27例, DILI合并自身免疫病组中中年患者 (45~59岁) 占66.7% (18/27), 女性占88.9% (24/27), 黄疸患者占77.8% (21/27), 自身抗体阳性患者占74.1% (20/27)。DILI合并自身免疫病组患者年龄 [(52.3±9.9) 岁 vs (44.8±13.2) 岁; $t=-3.71, P=0.001$]、女性患者比例 [88.9% (24/27) vs 67.0% (252/376); $\chi^2=5.581, P=0.018$] 及自身抗体阳性比例 [74.1% (20/27) vs 48.9% (184/376); $\chi^2=6.368, P=0.012$] 均显著高于DILI组患者。DILI合并自身免疫病组患者ALT (中位数: 154.5 U/L vs 382.0 U/L; $z=-2.197, P=0.028$) 和PTA [(80.7±27.9) % vs (89.8±21.3) %; $t=2.098, P=0.037$] 水平显著低于DILI组患者; INR (中位数: 1.09 vs 1.03; $z=-2.047, P=0.041$)、IgG (中位数: 19.6 g/L vs 13.4 g/L; $z=-3.595, P<0.001$) 和IgA (中位数: 3.01 g/L vs 2.47 g/L; $z=-2.167, P=0.03$) 水平显著高于DILI组患者。DILI组与DILI合并自身免疫病组患者发生慢性化比例差异无统计学意义 [34.8% (131/376) vs 33.3% (9/27); $\chi^2=0.025, P=0.874$]。结论 DILI合并自身免疫病组患者年龄更大, 女性患者占比更高, IgG水平较高, 但ALT水平较低。

关键词: 药物性肝损伤; 自身免疫病; 肝活组织检查

Clinical characteristics of drug-induced liver injury combined with autoimmune disease

Sun Yue¹, Zeng Zhan², Yang Liu³, Bi Xiaoyue³, Lin Yanjie², Zhang Weiyun¹, Deng Wen³, Jiang Tingting³, Li Minghui³, Xie Yao³ (1. Department of Infection, The First Hospital of Tsinghua University, Beijing 100016, China; 2. Department of Hepatology Division 2, Peking University Ditan Teaching Hospital, Beijing 100015, China; 3. Department of Hepatology Division 2, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Objective To analyze the clinical characteristics of drug-induced liver injury (DILI) patients combined with autoimmune disease. **Methods** Total of 403 patients with abnormal liver function and diagnosed by liver puncture as DILI in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from December 2014 to December 2018 were selected and divided into DILI group

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2023.04.006

基金项目: 国家重点研发计划 (2022YFC2603500、2022YFC2603505); 北京市医院管理中心临床医学发展专项经费资助 (XMLX202127); 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); 首都卫生发展专项公共卫生项目 (首发2022-1-2172)

通讯作者: 谢尧 Email: xieyao00120184@sina.com

and DILI with autoimmune disease group according to the results of liver biopsy. The clinical characteristics including alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), international normalized ratio (INR), prothrombin time activity (PTA), immunoglobulins G (IgG) and immunoglobulins A (IgA) were compared between patients in two groups. The rate of DILI chronicity after 6 months was compared between the two groups. **Results** A total of 403 patients were enrolled in the study, including 376 cases in DILI group and 27 cases in DILI with autoimmune disease group. In DILI with autoimmune disease group, middle-aged patients (45~59 years old) accounted for 66.7% (18/27), women accounted for 88.9% (24/27), patients with jaundice accounted for 77.8% (21/27) and patients with autoantibody positive accounted for 74.1% (20/27). The age [(52.3 ± 9.9) years old vs (44.8 ± 13.2) years old; $t = -3.71, P = 0.001$], proportion of female [88.9% (24/27) vs 67.0% (252/376); $\chi^2 = 5.581, P = 0.018$] and positive rate of autoantibody [74.1% (20/27) vs 48.9% (184/376); $\chi^2 = 6.368, P = 0.012$] of patients in DILI with autoimmune disease group were significantly higher than those of DILI group. ALT (median: 154.5 U/L vs 382.0 U/L; $z = -2.197, P = 0.028$) and PTA [(80.7 ± 27.9) % vs (89.8 ± 21.3)%; $t = 2.098, P = 0.037$] levels of patients in DILI with autoimmune disease group were significantly lower than those of DILI group, INR (median: 1.09 vs 1.03; $z = -2.047, P = 0.041$), IgG (median: 19.6 g/L vs 13.4 g/L; $z = -3.595, P < 0.001$) and IgA (median: 3.01 g/L vs 2.47 g/L; $z = -2.167, P = 0.03$) levels were significantly higher. There was no difference in the rate of chronicity between patients in DILI group and DILI with autoimmune disease group [34.8% (131/376) vs 33.3% (9/27); $\chi^2 = 0.025, P = 0.874$]. **Conclusions** Patients in DILI with autoimmune disease group were older, with higher proportion of female and IgG level, and lower ALT level.

Key words: Drug-induced liver injury; Autoimmunity; Liver biopsy

研究表明,我国药物性肝损伤(drug induced liver injury, DILI)的发病率约为23.8/100000^[1]。DILI是指在服用药物后出现的一类急性或慢性肝损伤^[2],而伴自身免疫病的DILI则同时伴有肝脏自身免疫标记物阳性^[3],这些标记物包括免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)升高、抗核抗体、抗平滑肌抗体等^[4]。临床上,自身免疫性肝炎样DILI和药物诱导的自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)较难区分^[5],本研究目的在于总结DILI合并自身免疫病患者的临床特征,同时比较DILI患者和DILI合并自身免疫病患者间的差异。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究为单中心回顾性研究,以2014年12月至2018年12月首都医科大学附属北京地坛医院收治的肝功能异常并经肝穿刺诊断为DILI的403例患者为研究对象。入组标准:经RUCAM评分^[6]诊断为DILI(RUCAM评分 ≥ 6 分)且肝脏穿刺活检结果提示存在DILI、有较明确的服药史、患者同意将相关信息用于本研究。排除标准:合并其他肝病(包括病毒性肝炎、脂肪性肝病、肝癌等)。本研究通过首都医科大学附属北京地坛医院伦理委员会批准,批件文号:京地伦研字(2020)第(005)-01)。注册号:NCT04302506。

1.2 研究方法 入组患者根据肝组织病理结果分为DILI组和DILI合并自身免疫病组,分组标准:肝穿刺活检结果提示DILI者(表现包括:三区融合性坏

死、汇管区及小叶内炎症、小叶内蜡质样细胞)分入DILI组,肝穿刺活检结果提示DILI合并自身免疫病者(界面性肝炎、混合炎细胞浸润、点灶状坏死)纳入DILI合并自身免疫病组。所有入组患者均为特异质型DILI。收集患者人口学信息,包括年龄、性别;收集病发前服药史、住院治疗时间;收集住院首次实验室检查结果,包括丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, Cr)、凝血酶原活动度(prothrombin time activity, PTA)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、白细胞(white blood cell, WBC)、中性粒细胞计数(neutrophil, Neut)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、血小板(platelet, PLT)、甲胎蛋白(alpha fetoprotein, AFP)、IgG、免疫球蛋白A(immunoglobulins A, IgA)、免疫球蛋白M(immunoglobulins M, IgM)、补体3(complement3, C3)和补体4(complement4, C4);统计患者自身抗体阳性情况(自身抗体阳性指包括抗核抗体、抗线粒体抗体、抗平滑肌抗体等多项自身抗体在内的其中1项或几项结果阳性)。肝组织病理染色方法为HE染色。分析DILI合并自身免疫病组患者的人口学信息及基线特征,对比两组患者年龄、性别及各项实验室检查结果间的差异,并在6个月时分析慢

性化的情况,慢性化定义为发病6个月后仍存在肝功能异常或门静脉高压或有慢性肝损伤的影像学和组织学证据^[2]。具体流程见图1。

1.3 统计学处理 采用SPSS 25.0软件进行统计学分析。年龄、住院时间、PTA等正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,ALT、AST、TBil等非正态分布的计量资料以 $M(p_{25}, p_{75})$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。性别、年龄分布、黄疸等计数资料以例数和百分数表示,两组间比较采用Pearson χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共403例患者纳入研究,其中男性127例(31.5%),女性276例(68.5%),平均

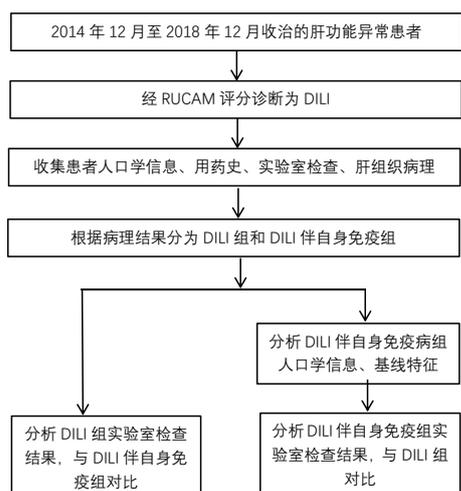


图1 流程图

(45.3 ± 13.1)岁;肝组织病理提示单纯DILI患者376例(93.3%),DILI合并自身免疫病患者27例(6.7%)。DILI组患者年龄(44.8 ± 13.2)岁,其中 ≤ 44 岁的青年患者占47.3%(178/376),15~59岁的中年患者和 ≥ 60 岁的老年患者分别占39.9%(150/376)和12.8%(48/376);67.0%(252/376)的患者为女性。发病前服用过中药、中药和西药、西药的患者比例分别为27.9%(105/376)、31.1%(117/376)、41.0%(154/376),发病时72.1%(271/376)患者存在黄疸;48.9%(184/376)患者血清自身抗体存在阳性;51.1%(192/376)患者住院时间为14~28 d。DILI合并自身免疫病组患者年龄(52.3 ± 9.9)岁,其中45~59岁的中年患者占66.7%(18/27), ≤ 44 岁的青年患者和 ≥ 60 岁的老年患者分别占14.8%(4/27)和18.5%(5/27),88.9%(24/27)的患者为女性。发病前服用过中药、中药和西药、西药的患者比例均为33.3%(9/27);发病时有77.8%(21/27)患者存在黄疸;有74.1%(20/27)的患者血清自身抗体阳性;59.3%(16/27)患者住院时间为14~28 d。DILI合并自身免疫病组患者年龄、女性患者比例及自身抗体阳性比例均显著高于DILI组患者($t = -3.71, P = 0.001; \chi^2 = 5.581, P = 0.018; \chi^2 = 6.368, P = 0.012$),两组患者不同年龄段人数占比存在显著差异($\chi^2 = 10.866, P = 0.004$),两组患者发病前的服药种类也存在显著差异($\chi^2 = 0.662, P = 0.018$)。见表1。

2.2 两组患者生物化学指标 DILI合并自身免疫病组患者ALT和PTA水平显著低于DILI组患者($z = -2.197, P = 0.028; t = 2.098, P = 0.037$);INR、

表1 DILI合并自身免疫病组与DILI组患者人口学信息及基线特征

项目	DILI合并自身免疫病组(27例)	DILI组(376例)	统计量值	P值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	52.3 ± 9.9	44.8 ± 13.2	$t = 3.710$	0.001
年龄分布[例(%)]				
≤ 44 岁	4 (14.8)	178 (47.3)		
45~59岁	18 (66.7)	150 (39.9)	$\chi^2 = 10.866$	0.004
≥ 60 岁	5 (18.5)	48 (12.8)		
男/女(例)	3/24	124/252	$\chi^2 = 5.581$	0.718
服药史[例(%)]				
中药	9 (33.3)	105 (27.9)		
中药和西药	9 (33.3)	117 (31.1)	$\chi^2 = 0.662$	0.018
西药	9 (33.3)	154 (41.0)		
黄疸[例(%)]				
无黄疸(TBil < 17.1 $\mu\text{mol/L}$)	6 (22.2)	105 (27.9)		
隐性黄疸(17.1 $\mu\text{mol/L} \leq \text{TBil} \leq 34.2 \mu\text{mol/L}$)	10 (37.0)	81 (21.5)	$\chi^2 = 3.460$	0.177
显性黄疸(TBil > 34.2 $\mu\text{mol/L}$)	11 (40.8)	190 (50.6)		
自身抗体[例(%)]			$\chi^2 = 5.368$	0.012
阳性	20 (74.1)	184 (48.9)		
阴性	7 (25.9)	193 (51.3)		
住院时间($\bar{x} \pm s$, d)	18.91 ± 10.58	21.62 ± 13.56	$t = 0.940$	0.348
住院时间分布[例(%)]				
< 14 d	8 (29.6)	105 (27.9)		
14~28 d	16 (59.3)	192 (51.1)	$\chi^2 = 1.567$	0.457
> 28 d	3 (11.1)	79 (21.0)		

IgG和IgA水平显著高于DILI组患者 ($z = -2.047, P = 0.041; z = -3.595, P < 0.001; z = -2.167, P = 0.03$), 见表2。

2.3 慢性化情况 403例患者中共140例(34.7%)符合慢性化诊断, 其中DILI组131例(34.8%), DILI合并自身免疫病组9例(33.3%), 两组患者的慢性化发生率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.025, P = 0.874$)。

2.4 肝组织病理 选取两组部分患者典型病理图, 可看出DILI合并自身免疫病组患者有自身免疫性肝炎的特征性病理表现, 如界面性肝炎、混合炎细胞浸润、点灶状坏死, 见图2。

3 讨论

DILI的诊断是一个排他性诊断^[7], 肝穿刺活检可用于排除可疑诊断, 缩小诊断范围, 同时也可通过将观察到的病理特点与一些已知药物所导致的特异性病

理特点进行对比来追溯致损药物种类^[8]。DILI的肝组织病理特点随药物种类不同而呈现多样化, 如对乙酰氨基酚会引起肝脏不同区域的独特病理变化, 包括小叶中心坏死(1区)、线粒体球状体(2区)、自噬/线粒体自噬(3区)以及线粒体生物发生和肝细胞增殖(4区)^[9]。同时, 发病机制不同也是产生多样病理特点的原因之一^[10], 但一些病理特征如显著的嗜酸性粒细胞增多、肉芽肿、带状或大面积坏死或胆汁淤积可增加DILI诊断的准确性^[11]。

伴有自身免疫病特点的DILI肝组织病理表现为混合多样的炎症, 包括显著增多的淋巴细胞和浆细胞、散在混合的嗜酸性粒细胞、门静脉和肝小叶中充满蜡样颗粒的巨噬细胞, 可能还会有界面性肝炎, 红斑和玫瑰花环现象通常在AIH中可见^[12], 但也可能出现在DILI中^[13]。总之尚无单一特征可明确区分AIH和DILI, 但不同部位的炎症细胞类型、损伤/炎症的严重程度、是否存在胆汁淤积等可作为区分的依据^[14], 观察到多个病理特点也可增加诊断的准确性^[15], 此外, 对类固醇激素治疗的不同反应也可用于区分AIH和DILI^[16]。

本研究发现DILI合并自身免疫病患者平均年龄高于DILI组患者。有研究表明, AIH在女性中有两个发病高峰, 分别为18岁前和绝经期后^[17], 年龄导致的体内激素变化可能是自身免疫病发生机制的重要环节。一项关于拉丁美洲的研究也表明, 肝毒性最常见于50岁以上的个体^[18], 且老年人常服用多种药物, 其生理功能下降会影响药代动力学, 也可能增加易感性^[19], 由此可见, 年龄的增长可能会使发病风险也随之增加。与AIH相同, 伴有自身免疫病的DILI患者中女性也占多数, 且在大多数自身免

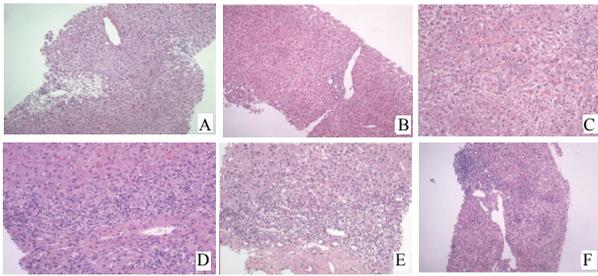


图2 DILI组和DILI合并自身免疫病患者肝组织病理图(HE染色)

注: A~C源于DILI组患者, D~E来源于DILI合并自身免疫病患者; A图示三区融合性坏死($\times 40$), B图示汇管区及小叶内炎症($\times 40$), C图示小叶内蜡质样细胞($\times 100$)。D图示界面性肝炎($\times 100$), E图示混合炎细胞浸润($\times 100$), F图示为点灶状坏死($\times 40$)。

表2 DILI合并自身免疫病组与DILI组患者生物化学指标

项目	DILI组(376例)	DILI合并自身免疫病组(27例)	统计量值	P值
ALT [M (p_{25}, p_{75}), U/L]	382.0 (123.5, 761.5)	154.5 (91.8, 356.3)	$z = -2.197$	0.028
AST [M (p_{25}, p_{75}), U/L]	211.8 (92.9, 457.5)	164.8 (89.8, 314.2)	$z = -0.411$	0.681
TBil [M (p_{25}, p_{75}), $\mu\text{mol/L}$]	36.0 (16.0, 114.0)	26.0 (17.1, 84.8)	$z = -0.192$	0.848
GGT [M (p_{25}, p_{75}), U/L]	150.0 (89.4, 250.0)	126.4 (72.2, 333.9)	$z = -0.011$	0.991
ALP [M (p_{25}, p_{75}), U/L]	132.2 (97.0, 175.0)	123.1 (96.0, 163.6)	$z = -0.618$	0.537
ALB [M (p_{25}, p_{75}), g/L]	38.8 (35.4, 42.0)	37.5 (33.9, 42.0)	$z = -0.865$	0.387
BUN [M (p_{25}, p_{75}), mmol/L]	3.90 (3.06, 5.03)	3.69 (2.95, 4.30)	$z = -1.255$	0.21
Cr [M (p_{25}, p_{75}), $\mu\text{mol/L}$]	58.1 (51.0, 67.0)	58.0 (50.1, 63.5)	$z = -0.49$	0.624
INR [M (p_{25}, p_{75})]	1.03 (0.97, 1.17)	1.09 (1.03, 1.24)	$z = -2.047$	0.041
WBC [M (p_{25}, p_{75}), $\times 10^9/L$]	4.92 (4.11, 6.05)	4.96 (3.79, 5.82)	$z = -0.525$	0.6
Neut [M (p_{25}, p_{75}), $\times 10^9/L$]	2.62 (1.86, 3.32)	2.64 (1.76, 3.36)	$z = -0.563$	0.573
AFP [M (p_{25}, p_{75}), $\mu\text{g/L}$]	7.1 (3.6, 19.6)	9.2 (4.7, 17.0)	$z = -0.763$	0.445
IgG [M (p_{25}, p_{75}), g/L]	13.4 (11.2, 17.2)	19.6 (14.8, 23.0)	$z = -3.595$	< 0.001
IgA [M (p_{25}, p_{75}), g/L]	2.47 (1.77, 3.33)	3.01 (2.44, 4.05)	$z = -2.167$	0.03
IgM [M (p_{25}, p_{75}), g/L]	1.03 (0.72, 1.65)	1.23 (0.79, 1.69)	$z = -0.901$	0.367
CHE ($\bar{x} \pm s$, U/L)	6174.1 \pm 2029.7	5868.6 \pm 1914.3	$t = 0.758$	0.449
PTA ($\bar{x} \pm s$, %)	89.8 \pm 21.3	80.7 \pm 27.9	$t = 2.098$	0.037
HGB ($\bar{x} \pm s$, g/L)	129.5 \pm 17.0	127.0 \pm 18.8	$t = 0.718$	0.473
PLT ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	197.9 \pm 74.9	192.6 \pm 75.0	$t = 0.347$	0.729
C3 ($\bar{x} \pm s$, \times g/L)	0.88 \pm 0.27	0.92 \pm 0.25	$t = -0.667$	0.505
C4 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	0.19 \pm 0.07	0.18 \pm 0.06	$t = 0.827$	0.409

疫性疾病中女性比例均高于男性^[20],如多发性硬化和干燥综合征等^[17],在肝脏疾病如AIH中也存在显著的性别差异^[21-23]。在本研究中,伴有自身免疫病的DILI患者女性比例显著高于DILI组患者,即便在DILI组患者中,女性比例也高于男性。

自身抗体的存在和血清IgG升高是伴自身免疫病DILI的典型特点,但并非所有DILI合并自身免疫病患者都会出现自身抗体阳性^[24]。自身抗体的成分主要是IgG^[25],这与本研究中合并自身免疫病的DILI患者IgG和自身抗体阳性比例都高于DILI组的现象相符合。本研究发现DILI合并自身免疫病组患者IgA水平也显著高于DILI组患者,一项回顾性研究表明IgA可能与AIH患者肝纤维化严重程度显著相关^[26],这提示DILI合并自身免疫病患者的预后可能比DILI患者差。

ALT主要存在于肝细胞的胞质中,当肝细胞发生损伤时,ALT从受损细胞中释放出来,从而引起血清ALT升高^[27],一般来说ALT水平能够反映肝脏损伤的严重程度,急性肝炎患者的ALT水平可达上千。在本研究中DILI合并自身免疫病组患者的ALT水平显著低于DILI组患者,不排除是前者样本量较少引起的数值差异。此外,近期有学者发现ALT活性的调节是一个复杂的过程,转氨酶基因与代谢物间的联系较为复杂^[28],因此也可能是DILI合并自身免疫病患者的某些代谢途径与普通DILI患者存在差异,从而导致了ALT水平差异,这有待日后更多的研究来阐述其机制。

本研究阐述了临床上DILI合并自身免疫病患者的特征,并与普通DILI患者进行比较,本研究尚存在一些不足,DILI合并自身免疫病组患者人数较少,样本量限制了研究的进一步细化和深入,两组样本量差异较大,这可能会对分析和推论过程产生一定的影响,但这是真实世界数据的反映,希望日后能够纳入更多样本进行研究,进一步对结论进行验证。此外回顾性设计也给研究带来一定限制,DILI合并自身免疫病患者相较于DILI患者而言,其预后可能存在更多的不确定性,目前的相关研究也仍然较少,希望日后能有更多研究关注其发病机制。

参考文献

- [1] ZENG Z, YI W, DONG J P, et al. Baseline lymphocyte and cholinesterase levels may be the predictors of chronic herbal drug-induced liver injury[J]. *Front Pharmacol*,2022,13:962480.
- [2] 陈琦琪,陆慧慧,孙芳芳,等.药物性肝损伤慢性化相关因素分析[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2020,12(1):68-75.
- [3] FEBRES-ALDANA C A, ALGHAMDI S, KRISHNAMURTHY K, et al. Liver fibrosis helps to distinguish autoimmune hepatitis from DILI with autoimmune features: a review of twenty cases[J]. *J Clin Transl Hepatol*,2019,7(1):21-26.
- [4] DE BOER Y S, KOSINSKI A S, URBAN T J, et al. Features of autoimmune hepatitis in patients with drug-induced liver injury[J].

- [5] Clin Gastroenterol Hepatol,2017,15(1):103-112.e2.
- [6] 中华医学会肝病学分会,中华医学会消化病学分会,中华医学会感染病学分会.自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015)[J]. *临床肝胆病杂志*,2016,32(1):9-22.
- [7] DANAN G, TESCHKE R. Roussel uclaf causality assessment method for drug-induced liver injury: present and future[J]. *Front Pharmacol*,2019,10:853.
- [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.
- [9] GARCIA-CORTES M, ROBLES-DIAZ M, STEPHENS C, et al. Drug induced liver injury: an update[J]. *Arch Toxicol*,2020,94(10):3381-3407.
- [10] NI H M, WILLIAMS J A, JAESCHKE H, et al. Zonated induction of autophagy and mitochondrial spheroids limits acetaminophen-induced necrosis in the liver[J]. *Redox Biol*,2013,1(1):427-432.
- [11] BJÖRNSSON H K, BJÖRNSSON E S. Drug-induced liver injury: pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management[J]. *Eur J Intern Med*,2022,97:26-31.
- [12] WATKINS P B, SEEFF L B. Drug-induced liver injury: summary of a single topic clinical research conference[J]. *Hepatology*,2006,43(3):618-631.
- [13] COVELLI C, SACCHI D, SARCOGNATO S, et al. Pathology of autoimmune hepatitis[J]. *Pathologica*,2021,113(3):185-193.
- [14] DELEMOS A S, FOUREAU D M, JACOBS C, et al. Drug-induced liver injury with autoimmune features[J]. *Semin Liver Dis*,2014,34(2):194-204.
- [15] SUZUKI A, BRUNT E M, KLEINER D E, et al. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury[J]. *Hepatology*,2011,54(3):931-939.
- [16] TSUTSUI A, HARADA K, TSUNAYAMA K, et al. Histopathological analysis of autoimmune hepatitis with "acute" presentation: differentiation from drug-induced liver injury[J]. *Hepatol Res*,2020,50(9):1047-1061.
- [17] RAHIM M N, MIQUEL R, HENEGHAN M A. Approach to the patient with acute severe autoimmune hepatitis[J]. *JHEP Rep*,2020,2(6):100149.
- [18] BÉLAND K, LAPIERRE P, ALVAREZ F. Influence of genes, sex, age and environment on the onset of autoimmune hepatitis[J]. *World J Gastroenterol*,2009,15(9):1025-1034.
- [19] BESSONE F, HERNANDEZ N, TAGLE M, et al. Drug-induced liver injury: a management position paper from the Latin American Association for Study of the liver[J]. *Ann Hepatol*,2021,24:100321.
- [20] LUCENA M I, SANABRIA J, GARCIA-CORTES M, et al. Drug-induced liver injury in older people[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2020,5(9):862-874.
- [21] MOUSAVI M J, MAHMOUDI M, GHOTLOO S. Escape from X chromosome inactivation and female bias of autoimmune diseases[J]. *Mol Med*,2020,26(1):127.
- [22] TUNIO N A, MANSOOR E, SHERIFF M Z, et al. Epidemiology of autoimmune hepatitis (AIH) in the United States between 2014 and 2019: a population-based national study[J]. *J Clin Gastroenterol*,2021,55(10):903-910.
- [23] WEBB G J, RYAN R P, MARSHALL T P, et al. The epidemiology of UK autoimmune liver disease varies with geographic latitude[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2021,19(12):2587-2596.
- [24] BJÖRNSSON E S, ANDRADE R J. Long-term sequelae of drug-induced liver injury[J]. *J Hepatol*,2022,76(2):435-445.
- [25] BJÖRNSSON H K, GUDBJORNSSON B, BJÖRNSSON E S. Infliximab-induced liver injury: Clinical phenotypes, autoimmunity and the role of corticosteroid treatment[J]. *J Hepatol*,2022,76(1):86-92.
- [26] LAMMERT C, ZHU C, LIAN Y, et al. Exploratory study of autoantibody profiling in drug-induced liver injury with an autoimmune phenotype[J]. *Hepatol Commun*,2020,4(11):1651-1663.
- [27] LI X, XU H, GAO P. Red blood cell distribution width-to-platelet ratio and other laboratory indices associated with severity of histological hepatic fibrosis in patients with autoimmune hepatitis: a retrospective study at a single center[J]. *Med Sci Monit*,2020,26:e927946.
- [28] LIU Z, QUE S, XU J, et al. Alanine aminotransferase-old biomarker and new concept: a review[J]. *Int J Med Sci*,2014,11(9):925-935.
- [29] SOOKOIAN S, PIROLA C J. Liver enzymes, metabolomics and genome-wide association studies: from systems biology to the personalized medicine[J]. *World J Gastroenterol*,2015,21(3):711-725.

收稿日期: 2022-01-17