

# 美罗培南对住院患者肝功能影响的回顾性调查

赵美 党学良 孙涛 李晰 郑瑶

(空军军医大学第二附属医院药学部 西安 710038)

**摘要 目的:**调查某院使用注射用美罗培南住院患者肝功能变化情况,为该药安全使用提供依据。**方法:**调取该院 2017 年 11 月~2018 年 10 月使用美罗培南住院患者病历,记录患者基本状况、药物使用情况,并依据肝功能异常诊断标准,对用药期间及停药后患者肝功能变化进行分析。**结果:**1 037 例患者静滴正常剂量美罗培南,其中 21 例患者连续给药(7.0±3.5)d 后发生肝功能异常,发生率为 2.03%。发生肝功能异常患者美罗培南平均用药持续时间与未发生患者比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。发生肝功能异常患者用药后 AST 与 ALT 水平均较给药前明显升高( $P<0.01$ ),停药后 AST 值与 ALT 值恢复迅速,停药后 5~8 d AST 与 ALT 值与给药前的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。发生肝功能异常患者用药期间及停药后 1~8 d 的胆红素浓度与给药前相比差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论:**美罗培南可导致常见、轻度且可逆的急性肝细胞损伤型药物性肝损伤,但使用该药时应该监测患者肝功能变化,以提高安全用药水平。

**关键词** 美罗培南;住院患者;肝功能;安全用药;药物警戒

**中图分类号:**R978.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2021)02-0100-05

## Retrospective Analysis on Liver Function of Patients Used Meropenem for Injection

Zhao Mei, Dang Xueliang, Sun Tao, Li Xi, Zheng Yao

Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710038, China

**ABSTRACT Objective:**To investigate the changes of liver function of inpatients using meropenem injection in a hospital, and to provide evidence for the safe use of meropenem. **Methods:**The used meropenem for injection medical records of from November 2017 to October 2018 were gathered and then, the situations of patient basic, drug use and the liver function changes according to the diagnosis and exclusion criteria of abnormal liver function were statistic analyzed. **Results:**1 037 inpatients were intravenously dripped meropenem, in which 21 inpatients developed liver dysfunction after (7.0±3.5) d. The incidence rate was 2.03%. There was no significant difference in the average duration of administration of meropenem between patients with and without liver dysfunction ( $P>0.05$ ). The levels of AST and ALT in patients

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81803818)

通信作者:孙涛 Tel:(029)84777547 E-mail: phdsuntao@126.com

10 Lee C, An D, Park J. Hyperglycemic memory in metabolism and cancer[J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2016, 26 (2): 77-85

11 Ang PS, Chen Z, Chan CL, et al. Data mining spontaneous adverse drug event reports for safety signals in Singapore - a comparison of three different disproportionality measures[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15 (5): 583-590

12 Ramteke P, Deb A, Shepal V, et al. Hyperglycemia associated metabolic and molecular alterations in cancer risk, progression, treatment, and mortality[J]. *Cancers*, 2019, 11 (9): 23

13 De Velasco G, Je Y, Bossé D, et al. Comprehensive Meta-analysis of key immune-related adverse events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients[J]. *Cancer Immunol Res*, 2017, 5 (4): 312-318

14 Ansari MJ, Salama AD, Chitnis T, et al. The programmed

death-1 (PD-1) pathway regulates autoimmune diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice[J]. *J Exp Med*, 2003, 198 (1): 63-69

15 Clotman K, Janssens K, Specenier P, et al. Programmed cell death-1 inhibitor-induced type 1 diabetes mellitus[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103 (9): 3144-3154

16 Cheema A, Makadia B, Karwadia T, et al. Autoimmune diabetes associated with pembrolizumab: a review of published case reports[J]. *World J Oncol*, 2018, 9 (1): 1-4

17 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019 [J]. *Cancer J Clin*, 2019, 69 (1): 7-34

18 阳晓霞. 血糖管理团队联合 IBGMS 对住院患者高血糖质量控制状况的影响研究[D]. 贵州遵义:遵义医学院硕士学位论文, 2017

(2020-07-10 收稿 2020-10-08 修回)

with abnormal liver function were significantly higher than those before treatment ( $P < 0.01$ ). The values of AST and ALT recovered rapidly after drug withdrawal, and there were no significant differences in the AST and ALT values between before administration and 5-8 days after drug withdrawal ( $P > 0.05$ ). Compared with those of the before treatment, the serum bilirubin concentrations of different age groups were no significant difference during the administration and stop using 1-8 days ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Meropenem can induced common, reversible, slight and acute liver cell damage type of drug-induced liver injury. However, we should monitor the changes of liver function for improving safety level of meropenem.

**KEY WORDS** Meropenem; Inpatient; Liver function change; Safe medication; Pharmacovigilance

美罗培南为广谱  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物,临床主要用于治疗多重耐药菌和重症感染<sup>[1,2]</sup>。但随着临床广泛使用美罗培南,其不良反应报道也不断增多<sup>[3]</sup>。抗菌药物是引起药物性肝损伤的最常见药物之一<sup>[4]</sup>。急性肝损伤病例中 13%~17%与药物有关,肝毒性依然是药物退市的最常见原因<sup>[5]</sup>。而抗菌药物诱导的肝损伤或肝衰竭在所有药物中发生率最高。估算英国抗菌药物相关性肝损伤的发生率为(2.5~8.6)/100 000<sup>[6]</sup>。目前认为大部分抗菌药物均可诱导肝损伤<sup>[4,7]</sup>,且已有美罗培南诱导肝损伤的临床案例报道<sup>[8]</sup>,但尚缺乏系统性研究。本文对某院近一年内 1 037 例使用美罗培南的住院患者病历进行回顾性调查,统计分析发生肝功能异常患者的基本状况、药物使用情况及用药期间肝功能变化,为临床安全使用美罗培南提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

使用 PASS 临床药学管理系统,从某院 HIS 系统中调取 2017 年 11 月~2018 年 10 月使用注射用美罗培南的住院患者病历 1 468 份。排除给药前、给药期间、停药后未连续监测肝功能而无法正确评价患者肝功能变化与美罗培南相关性的病历,最终纳入 1 037 份病历。

### 1.2 数据采集

统计患者的基本状况,包括性别、年龄、症状、感染部位,注射用美罗培南的使用情况(包括给药方案、合并用药),以及用药前、用药期间和停药后(1~8 d)患者肝功能(血清 AST、ALT、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素等指标)的变化。

### 1.3 肝功能异常诊断标准<sup>[9]</sup>

①肝功能异常前有注射用美罗培南使用史;②用药后 ALT 活性或结合胆红素含量增高超过正常值上限(ULN)2 倍以上;或碱性磷酸酶、AST 活性和总胆红素含量都升高,且其中一项大于  $2 \times \text{ULN}$ ;③有与药物性肝损伤发病规律相一致的诱导期;特异质反应者首次用药后肝损伤诱导期  $< 5$  d,普通患

者肝损伤诱导期一般为 5~90 d;④肝脏异常指标在停药后可迅速恢复:180 d 内胆汁淤积型药物性肝损伤总胆红素峰浓度降低  $\geq 50\%$ ;30 d 内肝细胞损伤型药物性肝损伤的 ALT 活性峰值下降  $> 50\%$ (提示),或 8 d 内下降  $\geq 50\%$ (高度提示);⑤参照 Roussel Uclaf 因果关系评估法(RUCAM)<sup>[10]</sup>对于疑似病例进行评分,评分  $\geq 6$  分者;需要评分的情况包括:肝损伤与用药之间的时序关系合理,但同时合并疾病状态或其他病因可能导致肝损伤;评价肝损伤的出现和使用美罗培南的时序关系达不到提示因果关系相关性的评价水平,然而也不存在其他病因或疾病诱导肝损伤的临床依据。

### 1.4 排除标准<sup>[9]</sup>

①与常见药物性肝损伤的诱导期不相符;②肝脏异常增高的指标不能在停药后迅速恢复;③存在可导致肝损伤的疾病或其他病因的临床依据。如具备③项,且同时具备①、②项中的任意一项,则认为肝损伤与药物没有相关性,该病历可排除。

### 1.5 统计分析

采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析,计量资料呈正态分布以  $\bar{x} \pm s$  表示,呈偏态分布以中位数( $M$ )和四分位距( $IQR$ )表示,两两比较采用  $t$  检验或非参数检验;计数资料比较采用  $\chi^2$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者一般状况

1 037 例患者中男性多于女性,不同年龄段患者例数排序为:中年  $>$  老年  $>$  青年  $>$  儿童(表 1);不同感染部位患者例数排序为:胸部  $>$  中枢  $>$  血液  $>$  腹部  $>$  皮肤软组织  $>$  泌尿系统  $>$  其他(表 2)。

### 2.2 患者药物使用情况

所有患者均按说明书规定的用法用量使用注射用美罗培南,依据年龄、体重、感染类型、程度及患者自身情况进行调整。一般推荐使用剂量:儿童:年龄 3 个月~12 岁,  $10 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , ivd, q8 h;体重  $> 50 \text{ kg}$  的儿童可按成人剂量给药;脑膜炎患儿:  $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,

表 1 使用注射用美罗培南患者的年龄性别分布 (n,%)

年龄段(岁)	性别	全部患者		发生肝功能异常患者		发生率(%)
		例数	构成比(%)	例数	构成比(%)	
儿童(0~17)	男	80	7.71	1	4.76	1.25
	女	47	4.53	2	9.52	4.26
青年(18~40)	男	105	10.13	5	23.81	4.76
	女	49	4.73	1	4.76	2.04
中年(41~65)	男	356	34.33	4	19.05	1.12
	女	158	15.24	1	4.76	0.63
老年(≥66)	男	137	13.21	3	14.29	2.19
	女	105	10.13	4	19.05	3.81

表 2 使用注射用美罗培南患者的主要感染部位分布 (n,%)

感染部位	性别	全部患者		发生肝功能异常患者		发生率(%)
		例数	构成比(%)	例数	构成比(%)	
胸部	男	352	33.94	3	14.29	0.85
	女	185	17.84	5	23.81	2.70
中枢	男	163	15.72	6	28.57	3.68
	女	62	5.98	1	4.76	1.61
血液	男	74	7.14	1	4.76	1.35
	女	41	3.95	0	0	0
腹部	男	40	3.86	0	0	0
	女	39	3.76	1	4.76	2.56
皮肤软组织	男	35	3.38	3	14.29	8.57
	女	13	1.25	1	4.76	7.69
泌尿系统	男	11	1.06	0	0	0
	女	17	1.64	0	0	0
其他	男	3	0.29	0	0	0
	女	2	0.19	0	0	0

ivd, q8 h。成人: 妇科感染、肺炎、软组织或皮肤感染、尿路感染, 500 mg, ivd, q8h; 院内获得性肺炎、中性粒细胞减少患者合并感染、败血症、腹膜炎, 1 g, ivd, q8h; 脑膜炎患者, 2 g, ivd, q8h。1 037 例患者美罗培南的平均给药持续时间为(8.7±6.2) d。具体方案见表 3。

2.3 发生肝功能异常患者一般情况

1 037 例患者中有 21 例出现肝功能异常, 总发生率为 2.03%。肝功能异常病例中男性多于女性; 不同年龄段患者例数排序为: 老年>青年>中年>儿童(表 1); 不同感染部位患者例数排序为: 胸部>中枢>皮肤软组织>血液=腹部>泌尿系统=其他(表 2); 不同给药方案的患者例数排序为: 老年 1.0 g tid>中年 1.0 g tid=老年 0.5 g tid>中年 0.5 g tid>儿童 0.5 g tid=儿童 1.0 g tid=儿童其他=青年 0.5 g tid=青年 1.0 g bid=青年 1.0 g tid=青年 2.0 g bid=青年 2.0 g tid=青年其他(表 3)。

2.4 肝功能异常患者的合并用药情况

出现肝功能异常患者美罗培南用药期间合并使用的电解质、糖类、氨基酸、维生素及脂肪乳等品种不记入合并用药。肝功能异常患者, 其中可能单独由美罗培南诱导者 7 例, 可能为美罗培南与合并用药共同诱导者 14 例。出现肝功能异常患者各年龄段使用的合并用品种有所区别, 但各年龄段合并

表 3 患者注射用美罗培南的给药方案(n,%)

年龄段(岁)	给药方案	全部患者		发生肝功能异常患者		发生率(%)
		例数	构成比(%)	例数	构成比(%)	
儿童(0~17)	0.02~0.05g tid	49	4.73	0	0	0
	0.051~0.1g tid	14	1.35	0	0	0
	0.11~0.4g tid	21	2.03	0	0	0
	0.5g tid	19	1.83	1	4.76	5.26
	1.0g tid	16	1.54	1	4.76	6.25
	其他	8	0.77	1	4.76	12.50
青年(18~40)	0.5g bid	3	0.29	0	0	0
	0.5g tid	36	3.47	1	4.76	2.78
	0.5g qid	3	0.29	0	0	0
	1.0g bid	9	0.87	1	4.76	11.11
	1.0g tid	78	7.52	1	4.76	1.28
	2.0g bid	3	0.29	1	4.76	33.33
中年(41~65)	2.0g tid	17	1.64	1	4.76	5.89
	其他	5	0.48	1	4.76	20.00
	0.5g bid	6	0.58	0	0	0
	0.5g tid	158	15.24	2	9.52	1.27
	0.5g qid	10	0.96	0	0	0
	1.0g bid	35	3.38	0	0	0
老年(≥66)	1.0g tid	230	22.18	3	14.29	1.30
	2.0g bid	6	0.58	0	0	0
	2.0g tid	47	4.53	0	0	0
	其他	22	2.12	0	0	0
	0.5g bid	8	0.77	0	0	0
	0.5g tid	96	9.26	3	14.29	3.13
老年(≥66)	1.0g bid	21	2.03	0	0	0
	1.0g tid	102	9.84	4	19.05	3.92
	2.0g bid	3	0.29	0	0	0
	2.0g tid	3	0.29	0	0	0
	其他	9	0.87	0	0	0

用药的平均数量无明显差异( $P>0.05$ )。见表4。

表4 肝功能异常患者的合并用药情况( $\bar{x}\pm s$ )

年龄段	合并用药数量	主要合并用药品种
儿童	11.3±4.7	抗菌药物、糖皮质激素、利尿药、脱水药、支气管扩张药、祛痰药、镇静催眠药
青年	15.0±8.1	抗菌药物、糖皮质激素、利尿药、脱水药、支气管扩张药、祛痰药、神经营养药、抗癫痫药、抑酸药、血液制品、镇静催眠药
中年	17.6±8.4	抗菌药物、糖皮质激素、利尿药、脱水药、支气管扩张药、祛痰药、神经营养药、抗癫痫药、抑酸药、血液制品、镇静催眠药
老年	16.0±7.0	抗菌药物、降压药、糖皮质激素、利尿药、脱水药、支气管扩张药、祛痰药、神经营养药、抗癫痫药、抑酸药、血液制品、镇静催眠药、胰岛素制剂

### 2.5 肝功能异常患者肝功能变化情况

21例出现肝功能异常的患者,静滴美罗培南前,转氨酶活性、胆红素浓度均在正常水平,用药(7.0±3.5)d出现肝功能异常。发生肝功能异常患者美罗培南平均用药持续时间为(8.5±3.9)d,与未发生肝功能异常患者的平均用药持续时间(8.8±6.3)d相比,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。肝功能异常患者用药后AST水平较给药前明显升高( $P<0.01$ ),但停药后迅速恢复正常;儿童+青年组患者同一时段内AST和ALT水平与中年+老年组比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表5~表6。与给药前相比,各年龄段患者给药期间及停药后的胆红素浓度无明显变化( $P>0.05$ )。见表7~表9。

表5 美罗培南导致肝功能异常患者AST的经时变化 [ $M(IQR), U \cdot L^{-1}$ ]

年龄段	给药前	给药后	停药后	
			1~4 d	5~8 d
儿童+青年	32 (34.0)	116.0 (102.5) <sup>a</sup>	34.5 (33.0)	34.5 (29.3)
中年+老年	29.0 (20.5)	170.0 (188.0) <sup>a</sup>	38.5 (33.0)	36.0 (31.0)

注:与同年龄段给药前比较,<sup>a</sup> $P<0.01$ 。

表6 美罗培南导致肝功能异常患者ALT的经时变化 [ $M(IQR), U \cdot L^{-1}$ ]

年龄段	给药前	给药后	停药后	
			1~4 d	5~8 d
儿童+青年	28.0 (39.5)	265.0 (106.0) <sup>a</sup>	113.0 (109.0) <sup>a</sup>	62.5 (75.5)
中年+老年	36.0 (21.5)	226.5 (263.8) <sup>a</sup>	100.5 (44.3) <sup>a</sup>	60.0 (61.5)

注:与同年龄段给药前比较,<sup>a</sup> $P<0.01$ 。

表7 美罗培南导致肝功能异常患者总胆红素的经时变化 [ $M(IQR), \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$ ]

年龄段	给药前	给药后	停药后	
			1~4 d	5~8 d
儿童+青年	14.04 (14.26)	13.78 (16.89)	11.27 (4.38)	11.40 (2.90)
中年+老年	15.10 (20.34)	14.89 (3.13)	13.87 (6.20)	13.40 (4.52)

表8 美罗培南导致肝功能异常患者直接胆红素的经时变化 [ $M(IQR), \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$ ]

年龄段	给药前	给药后	停药后	
			1~4 d	5~8 d
儿童+青年	4.80(7.62)	5.76(5.89)	4.40(2.12)	6.50(4.11)
中年+老年	7.09(2.56)	8.50(2.70)	8.02(4.04)	4.93(2.55)

表9 美罗培南导致肝功能异常患者间接胆红素的经时变化 [ $M(IQR), \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$ ]

年龄段	给药前	给药后	停药后	
			1~4 d	5~8 d
儿童+青年	9.30(7.70)	5.41(7.57)	6.49(6.38)	6.16(4.33)
中年+老年	7.75(17.75)	6.15(3.56)	6.27(4.51)	6.50(5.58)

### 3 讨论

美罗培南为第二代碳青霉烯类抗菌药物,通过抑制细胞壁的形成,而发挥其抗菌作用。由于其抗菌谱较广、对β-内酰胺酶特别是头孢菌素酶和超广谱β-内酰胺酶稳定,临床上常用于治疗多重耐药菌和重症感染<sup>[11]</sup>。该调查医院使用注射用美罗培南的主要科室为脑外科、胸外科、呼吸内科、血液科、普通外科、儿科和重症监护室,这种科室分布的差异可能与科室收治多重耐药菌和重症感染患者的概率有关。

抗菌药物是引起药物性肝损伤的最常见药物之一<sup>[4]</sup>。目前缺乏对美罗培南诱导的肝损伤的研究,本文初步探讨了美罗培南对肝功能的影响。该院一年使用美罗培南病历1468份,排除未连续监测患者肝功能变化的病历431份,符合标准病历1037份,其中21例患者出现肝功能异常,发生率为2.03%。依据国际医学科学组织委员会(CIOMS)制定的药品不良反应发生率标准<sup>[12]</sup>,美罗培南诱导的肝功能异常为常见的不良反应( $\geq 1\%$ ,  $< 10\%$ )。分析发现患者滴注美罗培南后肝功能异常发生率在不同给药方案、感染部位和年龄段中不尽相同,可能与病历数量较少而存在抽样误差相关。

本研究发现美罗培南诱导的肝功能异常以AST和ALT活性水平的增高为主,同时ALT活性水平的升高超过AST活性水平的变化,且AST/ALT比值 $< 1$ ,此外停用美罗培南后在较短的时间内(5~8d)AST和ALT活性水平恢复到与给药前无明显差异,而给药期间和停药后胆红素含量变化与给药前相比差异无统计学意义。根据CIOMS的分类标准<sup>[13]</sup>,美罗培南诱导的药物性肝损伤属于急性肝细胞损伤型。

药物性肝损伤涉及较为复杂的机制,与遗传、药物代谢、免疫、线粒体等方面的异常相关<sup>[14,15]</sup>。药物或其代谢产物对肝细胞的直接,或通过免疫途径间接损伤肝细胞。近年来线粒体结构和功能的异常

在药物性肝损伤引起人们的关注。线粒体 DNA 内稳态的改变、抑制线粒体 DNA 的复制或减少线粒体 DNA 的翻译等导致线粒体功能障碍,引起 ATP 的生成或脂肪酸氧化的减少,活性氧释放的增加,而导致肝细胞的损伤<sup>[16]</sup>。美罗培南诱导肝损伤机制可能是涉及一条或多条途径,依然需要进一步的研究。

综上所述,本研究回顾性分析某院一年内使用美罗培南的患者基本状况、药物使用情况、用药期间和停药后(1~8 d)肝功能变化,采用合理的诊断标准分析美罗培南与肝功能变化的之间的关系,对临床安全使用该药具有一定的参考意义。美罗培南诱导的药物性肝损伤为急性肝细胞损伤型,程度较轻。然而,本研究依然存在一定的局限性,主要体现在纳入出现肝功能异常患者的病历数较少,且该药物性肝损伤的损伤类型也较为单一,未发现罕见的药物性肝损伤类型。但是本研究依然应该引起临床工作人员的关注。因此,在使用美罗培南前,应对患者进行全面的安全评价,严格控制适应证、给药剂量与间隔时间,并监测给药期间的肝功能,以降低使用该药的不良反应,保障患者的用药安全性。

参 考 文 献

- 1 梁小峰. 不同药物治疗危重症患者多重耐药菌感染的临床效果分析[J]. 当代医学, 2019, 24 (26):46-48
- 2 李芳, 张祎, 王静, 等. 近 5 年铜绿假单胞菌的临床分布及耐药性分析[J]. 西北药学杂志, 2019, 34 (4):556-559
- 3 吴小燕, 文晓柯, 李慧, 等. 美罗培南新发及严重不良反应综述[J]. 中南药学, 2019, 17 (4):576-579
- 4 Bjornsson ES. Drug-induced liver injury due to antibiotics [J]. Scand J Gastroenterol, 2017, 52 (6-7):617-623
- 5 Brauer R, Douglas I, Garcia Rodriguez LA, et al. Risk of acute liver injury associated with use of antibiotics. Comparative cohort and nested case-control studies using two primary care databases in europe[J]. Pharmacoepidemiol Drug

- Saf, 2016, 25(Suppl 1):29-38
- 6 de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, et al. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: A population based case-control study[J]. Br J Clin Pharmacol, 2004, 58 (1):71-80
- 7 Heaton PC, Fenwick SR, Brewer DE. Association between tetracycline or doxycycline and hepatotoxicity: A population based case-control study[J]. J Clin Pharm Ther, 2007, 32 (5):483-487
- 8 吴玉婷. 美罗培南致药物性肝损伤 1 例[J]. 中国药物应用与监测, 2017, 14 (1):66-68
- 9 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 急性药物性肝损伤诊治建议(草案)[J]. 中华消化杂志, 2007, 27 (11):765-767
- 10 Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs—I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug induced liver injuries[J]. J Clin Epidemiol, 1993, 46 (11):1323-1330
- 11 郁彬, 费爱华. 美罗培南给药方案及临床疗效监测的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25 (32):3639-3642
- 12 药物不良反应杂志编辑部. 系列问答 4-药物不良反应发生频率通常如何表示? [J]. 药物不良反应杂志, 1999, 2 (2):79
- 13 Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting[J]. J Hepatol, 1990, 11 (2):272-276
- 14 Holt MP, Ju C. Mechanisms of drug-induced liver injury [J]. AAPS J, 2006, 8 (1):E48-54
- 15 孙涛, 杨蒙蒙, 杨鹏, 等. 万古霉素致患者肝功能异常分析[J]. 西北药学杂志, 2018, 33 (1):100-103
- 16 Fromenty B. Alteration of mitochondrial DNA homeostasis in drug-induced liver injury[J]. Food Chem Toxicol, 2020, 135:110916

(2020-03-31 收稿 2020-11-03 修回)