

1例碘美普尔肾损伤致依诺肝素严重肝损伤病例的药学实践

杨强[#], 刘双[#], 米佳丽, 张鹏

遂宁市中心医院药学部 (四川遂宁 629000)

【摘要】 1例67岁的男性肺腺癌合并心力衰竭患者在使用碘美普尔后出现急性肾损伤 (血清肌酐 $149 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 尿素氮 $13.23 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 尿酸 $439 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 和严重肝损伤 (丙氨酸氨基转移酶 $592 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 天冬氨酸氨基转移酶 $782 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, γ -谷氨酰转氨酶 $121 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$)。通过用药分析, 药师判断该患者使用碘美普尔对比剂后引发急性肾损伤, 导致依诺肝素钠在体内蓄积, 继发严重肝损伤。药师建议观察肾功能变化并停用依诺肝素钠、暂停甲磺酸阿美替尼, 此后患者肝肾功能均恢复正常。该病例提示对于具有对比剂肾病高危因素的患者, 使用对比剂后可能出现急性肾损伤, 引起药物蓄积性不良反应。对这类患者药师应做好药学监护, 发生不良反应后及时进行用药分析和充分的临床评估, 协助医生调整治疗方案。

【关键词】 碘美普尔; 肾损伤; 依诺肝素; 肝损伤; 药学监护

Pharmaceutical practice of one case of severe liver injury caused by enoxaparin due to renal injury caused by iodomepral

Qiang YANG[#], Shuang LIU[#], Jia-Li MI, Peng ZHANG

Department of Pharmacy, Suining Central Hospital, Suining 629000, Sichuan Province, China

[#]Co-first author: Qiang YANG and Shuang LIU

Corresponding author: Peng ZHANG, Email: 987273385@qq.com

【Abstract】 A 67-year-old man with lung adenocarcinoma complicated with heart failure developed acute kidney injury (Scr $149 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, BUN $13.23 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, UA $439 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) and severe liver injury (ALT $592 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, AST $782 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, γ -GGT $121 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$). By medication analysis, the pharmacist considered that iodomepral most probably induced acute renal injury, which then led to the accumulation of enoxaparin in the body and caused severe liver injury. The pharmacist advised doctor to monitor the changes of renal function, withdrawal enoxaparin sodium and discontinue almonertinib mesylate. Then, the liver and renal functions returned to normal. This case indicates that contrast induced nephropathy may occur in patients with high-risk after the use of contrast agents, and may further lead to accumulation of other medication. Pharmacists should provide pharmaceutical monitoring, medication analysis and sufficient clinical evaluation to assist doctors in adjusting treatment scheme for such patients.

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202307014

[#] 共同第一作者

基金项目: 四川省医院协会青年药师科研专项资金项目 (22018)

通信作者: 张鹏, 硕士, 副主任药师, Email: 987273385@qq.com

【Keywords】Iodomepral; Renal injury; Enoxaparin; Liver injury; Pharmaceutical care

对比剂肾病已成为医院获得性肾病的第三位病因^[1]。发生对比剂肾病的高危因素包括：原有肾功能不全、糖尿病、高龄、高血压、心衰、对比剂种类和用法用量等^[2]。对比剂肾病造成的急性肾损伤通常会改变一些药物的肾脏清除率，导致继发其他不良反应，正确识别和处理对比剂肾病至关重要^[3]。目前，临床对于对比剂肾病尚未引起足够的重视，发生对比剂肾病后往往仅注意观察肾功能变化，而忽略肾功能变化对其他药物的影响，未能及时监测不良反应和调整药物。本研究介绍 1 例患者使用碘美普尔后出现急性肾损伤，引起依诺肝素蓄积性严重肝损伤，药师通过用药分析和临床评估，做出用药调整建议，医生予以采纳，后患者肝肾功能均恢复。该案例可为临床治疗提供参考，即发生对比剂肾病时，除了监测肾功能变化之外，还应进行充分的用药分析和警惕其他药物蓄积性不良反应。本研究已通过遂宁市中心医院伦理委员会批准（批件号：KYLLKS20230054），并取得患者的书面知情同意。

1 病例资料

患者，男，年龄 67 岁，身高 164 cm，体重 50 kg；4 年前诊断为肺腺癌伴胸膜转移，外院行放疗 20 次，化疗 9 次，目前口服甲磺酸阿美替尼 110 mg，po，qd 靶向治疗。1 周前患者出现心悸，伴上腹部烧灼不适，剑突下轻压痛，于 2022 年 8 月 24 日来我院就诊。血常规：WBC $1.7 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，N $0.71 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ （41.8%），Hb $95 g \cdot L^{-1}$ ，Plt $160 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ；尿常规、大便常规无异常；肝功能：ALT $9.9 U \cdot L^{-1}$ ，AST $22.4 U \cdot L^{-1}$ ， γ -谷氨酰转氨酶（ γ -GGT） $41.7 U \cdot L^{-1}$ ；肾功能：SCr $90 \mu mol \cdot L^{-1}$ ，BUN $6.8 mmol \cdot L^{-1}$ ，血尿酸（UA） $212 \mu mol \cdot L^{-1}$ ；血电解质：Na⁺ $133 mmol \cdot L^{-1}$ ，K⁺ $3.17 mmol \cdot L^{-1}$ ；超敏 C 反应蛋白 $< 0.499 mg \cdot L^{-1}$ ，D-二聚体 $1.54 mg \cdot L^{-1}$ 。胸部 CT 示：左肺上叶前端纵膈旁分页状结节影，大小约 $1.5 cm \times 2.7 cm$ ，边缘毛刺，临近胸膜受牵拉。心电图示：窦性心律，左心室高电压。患者否认高血压、糖尿病、心脏病、哮喘等疾病。诊断：左上肺腺癌伴胸膜转移 IV 期，心悸，白细胞减少。收入我院呼吸科。

8 月 25 日，予注射用奥美拉唑钠 40 mg，

ivd，qd 抑酸护胃，氯化钾注射液 0.7 g，ivd，qd 补钾，重组人粒细胞刺激因子注射液 150 μg ，皮下注射，qd。8 月 26 日，Padua 评分为 6 分，患者静脉血栓栓塞（VTE）风险评估为高危。8 月 27 日，予依诺肝素钠注射液 4 000 U，皮下注射，qd 预防深静脉血栓形成。8 月 28 日，实验室检查：WBC $4.8 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，N $3.45 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ，RBC $2.65 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ ，Hb $97 g \cdot L^{-1}$ ，Plt $162 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ；ALT $8 U \cdot L^{-1}$ ，AST $17 U \cdot L^{-1}$ ， γ -GGT $36 U \cdot L^{-1}$ ；N 末端 B 型脑钠肽前体（NT-proBNP） $432 ng \cdot L^{-1}$ 。心脏彩超示：左心及右房增大，心包腔积液，左室舒张功能不全（III 级），左室收缩功能明显降低，心脏射血分数 21%。请心内科会诊，诊断为心力衰竭。8 月 29 日，加用沙库巴曲缬沙坦片 50 mg，po，bid 改善心室重构，琥珀酸美托洛尔缓释片 11.875 mg，po，qd 降低心肌耗氧量，螺内酯 40 mg，po，qd 利尿减轻心脏负荷。8 月 31 日，行冠脉血管 CT 造影检查，注射碘美普尔注射液 60 mL 作为对比剂。

9 月 1 日，生化检查示：ALT $592 U \cdot L^{-1}$ ，AST $782 U \cdot L^{-1}$ ， γ -GGT $121 U \cdot L^{-1}$ ；SCr $149 \mu mol \cdot L^{-1}$ ，BUN $13.23 mmol \cdot L^{-1}$ ，UA $439 \mu mol \cdot L^{-1}$ ；计算肌酐清除率（Ccr）为 $29.95 mL \cdot min^{-1}$ 。患者入院时肝功能正常，肾功能轻度受损，未出现明显病情恶化，现在发生急性肾损伤和严重肝损伤，医生暂不能明确原因。临床药师参与会诊，考虑患者肾损伤可能与造影剂碘美普尔有关，而肾损伤导致依诺肝素钠在体内蓄积，引起严重的肝损伤。9 月 2 日，停用依诺肝素钠和甲磺酸阿美替尼，予多烯磷脂酰胆碱注射液 465 mg，ivd，qd 保肝治疗。9 月 4 日复查肝肾功能：ALT $230 U \cdot L^{-1}$ ，AST $164 U \cdot L^{-1}$ ， γ -GGT $101 U \cdot L^{-1}$ ，SCr $68 \mu mol \cdot L^{-1}$ ，BUN $5.97 mmol \cdot L^{-1}$ ，UA $211 \mu mol \cdot L^{-1}$ ，较前好转。患者于 9 月 5 日出院，出院后继续服用沙库巴曲缬沙坦片 50 mg，po，bid，琥珀酸美托洛尔缓释片 23.75 mg，po，qd 治疗心力衰竭；甲磺酸阿美替尼 110 mg，po，qd 抗肿瘤；多烯磷脂酰胆碱胶囊 456 mg，po，tid 保肝治疗。9 月 9 日复查肝肾功能：ALT $49 U \cdot L^{-1}$ ，AST $89 U \cdot L^{-1}$ ， γ -GGT $77 U \cdot L^{-1}$ ，SCr $66 \mu mol \cdot L^{-1}$ ，BUN $2.98 mmol \cdot L^{-1}$ ，UA

240 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 较前进一步好转。

2 讨论

2.1 肾损伤的原因

患者入院时肾功能轻中度受损, 在治疗过程中肾功能指标出现明显异常, 考虑和病情以及药物有关。患者心脏彩超提示心力衰竭, 文献^[4]报道, 心力衰竭患者常伴有以肾小球滤过功能受损为主要特征的肾功能异常。该患者入院时 Ccr 为 49.58 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 存在轻中度肾损伤。入院后, 在病情好转的情况下, 肾功能指标明显降低, 入院第 8 天 Ccr 下降至 29.95 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 出现重度肾损伤。排除其他原因后, 临床药师考虑与药物有关。查阅资料, 患者使用的药物中可导致急性肾损伤的有沙库巴曲缬沙坦和碘美普尔。沙库巴曲缬沙坦是一种新型的抗心力衰竭药物, 作为脑啡肽酶抑制剂减少利钠肽的灭活从而提高利钠肽水平治疗心力衰竭^[5], 临床用于治疗高血压、心力衰竭^[6]。一项对美国食品药品监督管理局不良事件报告系统中沙库巴曲缬沙坦警戒信号的分析研究^[7]显示, 沙库巴曲缬沙坦的常见不良反应为低血压、头晕、血管性水肿、肾功能衰竭/急性肾损伤等。有文献^[8]报道, 使用沙库巴曲缬沙坦时急性肾损伤的发生率为 8.82%, 主要原因是部分心衰患者的肾功能依耐肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RASS) 活性, 缬沙坦作为 RASS 系统抑制剂, 可能导致肾功能恶化^[9]。碘美普尔是第二代非离子型对比剂, 可导致急性肾损伤。《急性肾损伤临床诊疗指南》^[10]将急性对比剂肾损伤定义为: 使用对比剂后 48 h 内, SCr 升高 44 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 或超过基线值的 25%。具有对比剂肾损伤高危因素 (如高龄、原有肾功能不全、糖尿病、心力衰竭等) 的患者更容易出现对比剂肾病, 应选择肾毒性较小的对比剂, 并减少给药剂量, 使用对比剂前后应按指南推荐水化治疗, 用药后密切监测肾功能。发生对比剂肾病时, 应根据肾功能调整其他药物剂量, 避免药物蓄积性不良反应^[11]。该患者使用碘美普尔后第 2 天出现肾功能指标恶化, SCr 升高 59 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 较基线值升高 66%, 符合对比剂急性肾损伤特点, 同时该患者具有对比剂急性肾损伤的高危因素: 高龄、原有肾功能不全、心力衰竭。

综合分析, 临床药师认为沙库巴曲缬沙坦和

碘美普尔都有可能导致患者肾功能损伤, 理论上都应该停用, 但患者目前心功能 3 级, 心内科会诊后, 确定沙库巴曲缬沙坦是较为合适的治疗药物, 且用药以来症状好转, 不宜轻易调整用药。碘美普尔导致肾损伤可能性更大, 不建议停用沙库巴曲缬沙坦, 可观察肾功能变化, 如继续恶化, 再调整沙库巴曲缬沙坦。入院第 12 天复查肾功能, 已恢复正常。

采用国家药品不良反应关联性评价标准对碘美普尔^[12]进行关联性评价: ①患者肾损伤与使用碘美普尔存在合理的时间相关性; ②有文献报道碘美普尔可引起肾损伤, 符合该药品不良反应类型; ③停用碘美普尔后, 肾功能好转; ④停药后未再使用; ⑤合并用药沙库巴曲缬沙坦可导致急性肾损伤。综合评价碘美普尔致患者肾损伤的关联性判定为“可能”。采用国家药品不良反应关联性评价标准对沙库巴曲缬沙坦进行关联性评价: ①患者肾损伤与使用沙库巴曲缬沙坦存在合理的时间相关性; ②有文献报道沙库巴曲缬沙坦可引起肾损伤, 符合该药品不良反应类型; ③未停用沙库巴曲缬沙坦, 肾功能好转; ⑤合并使用的碘美普尔可导致急性肾损伤。综合评价沙库巴曲缬沙坦致患者肾损伤的关联性判定为“可能”。

2.2 肝损伤的原因

如前分析, 患者出现急性肝功能不全考虑药物性肝损伤。患者使用的药物中, 奥美拉唑、甲磺酸阿美替尼、依诺肝素均可导致肝酶升高。患者入院第 3 天已停用奥美拉唑, 且第 4 天复查肝酶正常, 因此可以排除奥美拉唑。患者长期服用甲磺酸阿美替尼, 入院时肝功能正常。甲磺酸阿美替尼主要经细胞色素 P4503A4 酶 (CYP3A4) 代谢, 84.75% 经粪便排泄, 肾损伤不会导致体内蓄积^[13]。合并用药中, 无 CYP3A4 强抑制剂, 基本排除由于阿美替尼在体内蓄积, 诱发肝功能不全。依诺肝素属于低分子肝素, 在体内主要经肝脏代谢, 10%~40% 以原型经肾脏排泄, 肾损伤患者的 Ccr 可能降低, 轻至中度肾功能不全患者的血浆药物浓度仅轻微升高^[14], 而 Ccr < 30 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的患者血浆药物浓度显著升高, 大约升高 65%, 需要调整剂量^[15]: 预防剂量: 20 mg (0.2 mL), qd; 治疗剂量: 1 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, qd。依诺肝素常见不良反应主要为出血和血小板减少, 虽可导致转氨酶升高, 但一般较轻微, 出现严重肝功能不全少

见。临床药师推测由于患者出现急性肾损伤,影响依诺肝素经肾代谢,导致其在体内蓄积而出现肝损伤。采用 RUCAM 量表^[16]对依诺肝素引起药物性肝损伤进行关联性评价:①患者在服用依诺肝素 5 d 后出现肝损伤(+2 分);②停用依诺肝素后,8 d 内 ALT 降低 $\geq 50\%$ (+2 分);③患者年龄 > 55 岁(+1 分);④有合并用药且合用药物中阿美替尼可导致药物性肝损伤(-2 分);⑤患者无病毒性肝炎疾病史(+1 分);⑥依诺肝素药品说明书提示可引起肝酶升高(+2 分);⑦停药后未再使用(0 分)。结果总分为 6 分,因此依诺肝素导致肝损伤的可能性评估为“很可能”。

刘雅丽等^[17]报道了 1 例对比剂性肾损伤致头孢他啶蓄积性四肢震颤,停用头孢他啶后症状好转。因此,药师建议停止使用依诺肝素钠。此外,甲磺酸阿美替尼药品说明书记载:①对于由于使用甲磺酸阿美替尼导致的 3 级或以上不良反应,暂停本品治疗最多 3 周,3 周内改善至 ≤ 2 级,可重启治疗;②对于本身中重度肝功能不全的人群,应慎用。该患者目前已经出现 3 级肝损伤,继续使用阿美替尼可能导致肝损伤进一步加重,因此药师建议暂停使用阿美替尼,并积极保肝治疗。患者 ALT 升高至正常值上限(ULN)的 15 倍,AST 升高至接近 $20 \times$ ULN,并无 AKP 升高,属于肝细胞性肝损伤^[18],无肝内胆汁淤积,无需使用利胆药物。可选择针对肝细胞损伤修复(如多烯磷脂酰胆碱)、抗炎(如复方甘草酸单铵)和促进毒物排除的药物(如还原型谷胱甘肽)^[19]。该患者使用多烯磷脂酰胆碱 3 d 后,肝酶较前明显降低,重新使用甲磺酸阿美替尼,未再出现肝酶升高。

2.3 药物性肝肾功能损伤的诊治思维

本例患者因药物导致急性肾损伤,继发导致药物蓄积性肝损伤。治疗过程中出现的肝肾功能损伤原因较为复杂,诊断治疗需要临床医生、临床药师的共同努力。首先需要判断是否存在可能导致肝肾功能损伤的疾病因素,如果存在,该疾病因素经过治疗是减轻还是加重。其次,需要判断是否存在可能导致肝肾功能损伤的药物因素,而患者常合并用药,需要判断每种药物导致不良反应的可能性。对于是否需要停药或减量,须结合患者病情、不良反应程度、是否有同类药物替代等因素综合考虑。

2.4 小结

本例患者在使用碘美普尔后出现急性肾损伤,引起依诺肝素钠在体内蓄积,并导致患者出现严重肝损。提示临床使用对比剂时应关注肾功能变化,当出现对比剂肾病时,应警惕药物蓄积性不良反应的发生。临床药师作为临床治疗的参与者,应积极进行药物分析,协助临床医生调整用药。

参考文献

- 1 Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(5): 930-936. DOI: 10.1053/ajkd.2002.32766.
- 2 Tao SM, Wichmann JL, Schoepf UJ, et al. Contrast-induced nephropathy in CT: incidence, risk factors and strategies for prevention[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(9): 3310-3318. DOI: 10.1007/s00330-015-4155-8.
- 3 中华医学会放射学分会对比剂安全使用工作组. 碘对比剂使用指南(第 2 版)[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(43): 3363-3369. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.43.003.
- 4 van de Wal RM, Asselbergs FW, Plokker HW, et al. High prevalence of microalbuminuria in chronic heart failure patients[J]. *J Card Fail*, 2005, 11(8): 602-606. DOI: 10.1016/j.cardfail.2005.05.007.
- 5 Hubers SA, Brown NJ. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition[J]. *Circulation*, 2016, 133(11): 1115-1124. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018622.
- 6 刘萧,洪葵.心力衰竭治疗的新策略:血管紧张素受体脑啡肽酶双重抑制剂[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(12): 1025-1027. [Liu X, Hong K. A new strategy for the treatment of heart failure: dual inhibitors of angiotensin receptor enkephalin enzyme[J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2015, 43(12): 1025-1027.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2015.12.004.
- 7 陈琪莹,李毅敏,陈文发.基于 FAERS 对沙库巴曲缬沙坦不良反应的分析研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(3): 264-268. [Chen QY, Li YM, Chen WF. Analytical study of adverse reactions of sacubitril/valsartan based on FAERS[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2021, 41(3): 264-268.] DOI: 10.13286/j.1001-5213.2021.03.06.
- 8 白婷,杨蕊,朱琳,等.沙库巴曲缬沙坦钠相关不良反

- 应文献分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(9): 82-85. [Bai T, Yang R, Zhu L, et al. Literature analysis of adverse reactions associated with sacubitril/valsartan[J]. Clinical Medication Journal, 2022, 20(9): 82-85.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.09.016.
- 9 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 心力衰竭合理用药指南(第2版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(7): 1-78. DOI: 10.12037/YXQY.2019.07-01.
- 10 Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): c179-184. DOI: 10.1159/000339789.
- 11 中华医学会临床药学分会, 中国药学会医院药学专业委员会, 中华医学会肾脏病学分会. 碘对比剂诱导的急性肾损伤防治的专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(3): 265-288. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20210909-00041.
- 12 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应报告和监测手册[EB/OL]. (2012-11-01) [2021-11-19]. <http://www.cdradr.org.cn/xzxx/hyzt/hyzt2013nd/201304/t201304265436.html>.
- 13 张聪, 史琛, 解吉奕, 等. 阿美替尼治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(15): 1613-1618. [Zhang C, Shi C, Xie JY, et al. Research progress in aumolertinib in the treatment of non-small-cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2022, 42(15): 1613-1618.] DOI: 10.13286/j.1001-5213.2022.15.20.
- 14 Fareed J, Hoppensteadt D, Walenga J. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of enoxaparin: implications for clinical practice[J]. Clin Pharmacokinet, 2003, 42(12): 1043-1057. DOI: 10.2165/00003088-200342120-00003.
- 15 Shaikh SA, Regal RE. Dosing of enoxaparin in renal impairment[J]. P T, 2017, 42(4): 245-249. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28381917/>.
- 16 Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update[J]. Int J Mol Sci, 2015, 17(1): 14-47. DOI: 10.3390/ijms17010014.
- 17 刘雅丽, 苏娜, 徐珽. 碘美普尔性肾损伤致头孢他啶蓄积性四肢震颤1例[J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(8): 567-569. [Liu YL, Su N, Xu T. A case of ceftazidime accumulated limb tremor caused by iodomepral renal injury[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2021, 30(8): 567-569.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.08.014.
- 18 朱珠, 曹运莉, 孙钢, 等. 肝功能不全分级方法概述[J]. 中国药师, 2012, 15(3): 418-421. [Zhu Z, Cao YL, Sun G, et al. Overview of grading methods for liver dysfunction[J]. Chinese Pharmacist, 2012, 15(3): 418-421.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2012.03.053.
- 19 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. [Yu LC, Mao YM, Chen CW. Guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury[J]. Journal of Practical Hepatology, 2017, 20(2): 257-274.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2017.02.039.

收稿日期: 2022年11月18日 修回日期: 2023年04月07日
本文编辑: 沈静怡 杨燕