

托伐普坦致心脏淀粉样变性患者急性药物性肝损伤 1 例分析



姚亭屹^{1, 2}, 张伟霞¹

1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科 (上海 200025)

2. 武威市第二人民医院药械科 (甘肃武威 733000)

【摘要】 本文报道 1 例 52 岁男性轻链型心脏淀粉样变性 (AL 型) 合并急性心力衰竭 (NYHA IV 级, 射血分数降低型, 左室射血分数 30%) 患者的诊疗过程。该患者入院后给予托伐普坦 $15 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 以及螺内酯、恩格列净、琥珀酸美托洛尔等药物治疗, 用药后 24 h 内, 患者丙氨酸转氨酶 (ALT) 急剧升高至 $1\,573 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 天冬氨酸转氨酶 (AST) 高达 $3\,223 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, 伴碱性磷酸酶 (ALP)、总胆红素 (TBil)、直接胆红素 (DBil) 升高及凝血酶原时间 (PT) 延长, 提示严重急性肝损伤, 高度怀疑托伐普坦所致药物性肝损伤 (DILI)。于肝功能恶化后第 3 天停用托伐普坦, 同时给予多烯磷脂酰胆碱注射液联合注射用还原型谷胱甘肽持续保肝治疗, 约 2 周后, 患者转氨酶基本恢复正常。经 RUCAM 量表评估, 托伐普坦与患者肝损伤的因果关系为“很可能有关”。该案例警示临床需高度警惕托伐普坦的急性肝毒性风险, 尤其是在合并多系统疾病 (如 AL 型淀粉样变性) 等脆弱人群中应用时, 应加强用药初期的肝功能监测。

【关键词】 托伐普坦; 药物性肝损伤; 轻链型心脏淀粉样变性; 心力衰竭

【中图分类号】 R 972+1

【文献标识码】 A

Acute drug-induced liver injury associated with tolvaptan in a patient with cardiac amyloidosis: a case report

YAO Tingyi^{1, 2}, ZHANG Weixia¹

1. Department of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University Medical School Affiliated Ruijin Hospital, Shanghai 200025, China

2. Department of Pharmacy and Medical Equipment, Wuwei Second People's Hospital, Wuwei 733000, Gansu Province, China

Corresponding author: ZHANG Weixia, Email: wxzhang2001@163.com.

【Abstract】 This report presents a case of a 52-year-old male patient diagnosed with light-chain (AL) cardiac amyloidosis complicated by acute heart failure (NYHA IV, HFrEF, LVEF 30%). Upon hospitalization, the patient was treated with tolvaptan ($15 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$), spironolactone, empagliflozin, metoprolol succinate and other medications. Within 24 hours of tolvaptan initiation, the patient's alanine aminotransferase (ALT) rising sharply to $1\,573 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ and aspartate aminotransferase (AST) peaking at $3\,223 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$. Additional abnormalities included elevated alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin (TBil), direct bilirubin (DBil), and prolonged prothrombin time (PT), suggesting acute severe liver injury. Tolvaptan-induced drug-induced liver injury

DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202507046](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202507046)

通信作者: 张伟霞, 博士, 副主任药师, Email: wxzhang2001@163.com

<https://ywlbxb.whuzhmedj.com/>

(DILI) was highly suspected. The physician promptly discontinued tolvaptan on day 3 of hepatic deterioration and initiated aggressive hepatoprotective therapy, including intravenous polyenylphosphatidylcholine and reduced glutathione. After about 2 weeks, the transaminases were essentially normalized. The RUCAM system categorized the causal relationship between tolvaptan and the observed DILI as "probable". This case underscores the potential for tolvaptan to provoke acute severe hepatotoxicity, emphasizing the need for heightened clinical vigilance particularly in high-risk populations with multisystem involvement, such as AL amyloidosis. Strict monitoring of liver function tests, especially during the early treatment phase, is strongly advised to mitigate this serious adverse effect.

【Keywords】 Tolvaptan; Drug-induced liver injury; AL cardiac amyloidosis; Heart failure

轻链型心脏淀粉样变性 (cardiac amyloidosis of light-chain type, AL-CA) 是由单克隆浆细胞异常产生免疫球蛋白轻链, 并在心脏和其他器官沉积导致的一种难治性疾病, 心脏是主要受累器官, 肝脏等器官亦可累及^[1]。在此背景下, 患者若出现转氨酶异常升高, 鉴别诊断与治疗极具挑战性: 需明确是由 AL-CA 疾病本身进展累及肝脏所致, 还是治疗相关药物引起的肝损伤。托伐普坦是一种选择性血管加压素 V₂ 受体拮抗剂, 常用于心力衰竭引起的体液潴留的治疗, 其肝损伤风险虽罕见, 但可能致命^[2]。目前该药物引起严重肝损伤的报道较少, 且风险特征及发作时间尚不明确, 极易在临床中被忽视或误判为疾病进展。本文分析 1 例 AL-CA 患者使用托伐普坦引发的严重肝损伤病例, 旨在增强临床对该药潜在肝毒性的认识, 特别是用于 AL-CA 这类多器官受累、基础肝功能可能已受损的脆弱人群的安全性, 为个体化治疗方案的制定提供参考依据。本研究已通过上海交通大学医学院附属瑞金医院伦理委员会审查批准 (批文号: 2022313), 并取得患者知情同意。

1 病例资料

患者, 男, 52 岁, 身高 172 cm, 体重 65 kg; 6 个月前出现无明显诱因的间断性胸闷、气短, 快步行走后胸闷、气短症状明显, 当地医院诊断为“心力衰竭”, 予利尿、改善心室重塑等药物治疗 (具体不详), 后上述症状加重, 伴双下肢凹陷性水肿。心脏超声示: 左室心肌增厚 (心肌淀粉样变可能); 右心腔、左心房增大, 心功能不全, 左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 30%。予达格列净、呋塞米、螺内酯、阿托伐他汀钙等药物治疗。为求进一步诊治, 于 2025 年 1 月 3 日就诊于上海交通大学

医学院附属瑞金医院。患者既往有糖尿病史, 口服达格列净; 否认肝病、结缔组织病、结核病史, 否认家族遗传病史及食物药物过敏史。入院体检: T 36.6 °C, P 70 次 / 分, R 17 次 / 分, BP 85/72 mmHg; 心律齐, 心界扩大, 未闻及病理性杂音; 双下肢中度凹陷性水肿。心脏超声示: 左、右室壁增厚, 心功能不全, 浸润性心肌病可能; 左房增大伴轻度二尖瓣关闭不全; 右房增大伴轻度三尖瓣关闭不全, 肺动脉高压可能, 微量心包积液, LVEF 约 30%。腹部超声示: 脂肪肝, 肝内异常强回声, 考虑局灶性钙化。胆囊壁增厚毛糙。腹腔积液。实验室检查: 氨基末端 B 型利钠肽前体 (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP) 14 417.0 pg · mL⁻¹ ↑, 丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 32 U · L⁻¹, 天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 53 U · L⁻¹ ↑, 碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 100 U · L⁻¹, 总胆红素 (total bilirubin, TBil) 15.3 μmol · L⁻¹, 直接胆红素 (direct bilirubin, DBil) 3.1 μmol · L⁻¹, 凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) 14.1 s, 高敏肌钙蛋白 I (high-sensitivity cardiac troponin I, hs-cTnI) 111.3 pg · mL⁻¹ ↑, 血清游离 λ 轻链 104.00 mg · L⁻¹ ↑, 游离 κ/λ 轻链比值 0.19 ↓, 尿液游离 λ 轻链 687.00 mg · L⁻¹ ↑, 尿液游离 κ/λ 比值 0.34 ↓, 血肌酐 (serum creatinine, SCr) 80 μmol · L⁻¹, 估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 97.2 mL · (min · 1.73 m²)⁻¹。入院诊断: ①急性心力衰竭, 纽约心脏病协会 (New York Heart Association, NYHA) 心功能分级 IV 级, 射血分数降低型心衰 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF); ② AL-CA; ③ 2 型糖尿病。

入院后予螺内酯片 20 mg, qd, 托伐普坦片 (浙江大冢制药有限公司, 批号: 240607S) 15 mg, qd, 恩格列净片 10 mg, qd, 琥珀酸美托洛尔缓释片 23.75 mg, qd 治疗, 患者症状好转。1 月 4 日复查肝功能, 指标急剧升高, ALT $1\,573\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}\uparrow$, AST $3\,223\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}\uparrow$, ALP $180\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}\uparrow$, TBil $24.6\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\uparrow$, DBil $8.1\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\uparrow$, PT $17.9\text{ s}\uparrow$ 。初步考虑心衰导致肝功能损伤, 加用维立西呱片 2.5 mg, qd 抗心衰治疗。1 月 6 日患者出现疲惫乏力等症状, 给予多烯磷脂酰胆碱胶囊 456 mg, po, tid, 异甘草酸镁注射液 10 mL, ivd, qd, 丁二磺酸腺苷蛋氨酸肠溶片 500 mg, po, bid。1 月 7 日患者胃纳差, 经口摄入少, 停用口服保肝药, 改为多烯磷脂酰胆碱注射液 465 mg, ivd, qd, 注射用还原型谷胱甘肽 1 200 mg, ivd, qd 联合保肝治疗。临床药师考虑为托伐普坦所致药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI), 建议停药, 医师采纳建议, 于 1 月 7 日停用托伐普坦。1 月 11 日复查肝功能: ALT $481\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}\uparrow$, AST $321\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}\uparrow$, ALP $187\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}\uparrow$, TBil $26.7\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\uparrow$, DBil $4.5\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, PT 13.8 s, 肝功能较前改善。1 月 20 日检查, ALT $57\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}\uparrow$, AST $29\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$, ALP $108\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$, TBil $30.9\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\uparrow$, DBil $8.2\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\uparrow$, PT 12.9 s, 转氨酶基本恢复正常。出院前停用注射用保肝药物, 改为口服多烯磷脂酰胆碱胶囊。患者于 2025 年 1 月 23 日出院, 出院带药: 琥珀酸美托洛尔缓释片、托拉塞米片、恩格列净片、多烯磷脂酰胆碱胶囊、甲苯磺酸艾多沙班、维立西呱、螺内酯。

患者住院期间转氨酶、总胆红素和直接胆红素水平变化见图 1 和图 2。

2 讨论

2.1 肝损伤病因的鉴别诊断

该患者以心力衰竭为首发临床表现入院, 经系统评估后确诊为 AL-CA。该病存在显著的心肌趋向性, 临床统计显示超过 75% 患者在病程进展中会出现心室壁浸润。值得注意的是, 约 9% 的病例可能并发肝脏淀粉样物质沉积^[3-4], 临床特征以无症状性肝肿大和轻中度转氨酶升高为主 (<5 倍正常值上限), 病程进展相对缓慢。然而, 本例患者转氨酶水平呈爆发性升高 (AST $3\,223\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$,

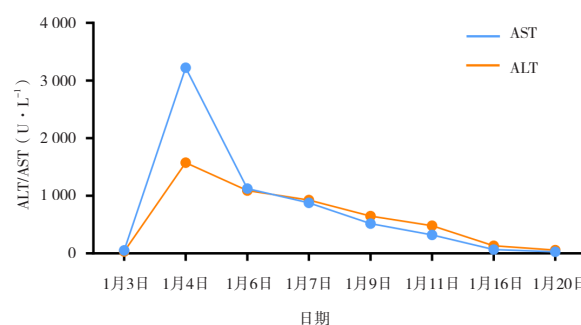


图1 住院期间患者转氨酶变化趋势图

Figure 1. Trend of transaminase levels of the patient during hospitalization

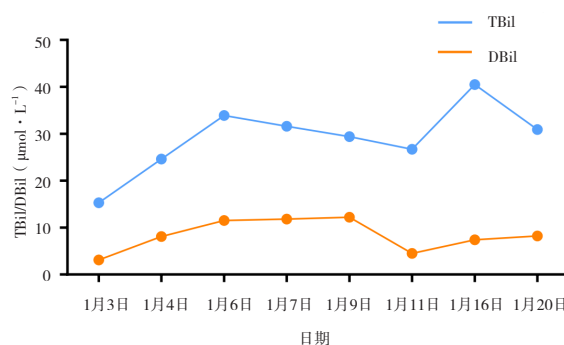


图2 住院期间患者 TBil 和 DBil 变化趋势图

Figure 2. Trends of TBil and DBil of the patient during hospitalization

ALT $1\,573\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$), 远超淀粉样变性所致肝损伤的预期范围; 体格检查未见肝脏肿大, 且病情进展速度与淀粉样变性所致肝损伤的典型病程不符。基于上述临床特征分析, 可基本排除肝脏淀粉样物质沉积为本例肝功能异常的主要原因。

心源性肝瘀血是慢性右心衰竭的常见并发症, 其病理生理机制为右心室功能不全导致体循环瘀血, 进而引起肝脏被动充血。典型临床特征^[5]包括: 实验室检查 AST/ALT 比值 >1 (因 AST 在肝窦内皮细胞中含量较高, 更易受瘀血影响); 肝区压痛及颈静脉充盈等体征; 通常为慢性进展, 肝功能异常呈渐进性升高。本例患者的临床表现与心源性肝瘀血的典型特征存在显著差异: ①无肝肿大、颈静脉充盈等体征; ②转氨酶升高为急性、快速进展, 而非慢性渐进性升高; ③心源性肝瘀血通常为慢性病程, 而本例肝功能恶化迅速。因此, 该患者转氨酶异常升高的主要原因可排除此因素。

腹部超声示胆囊壁增厚毛糙, 未提示肝内外胆管扩张或胆总管结石。ALP 仅轻度升高

($180 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, < 3 倍正常值上限), 且以转氨酶升高为主, 不符合胆道梗阻性肝损伤, 故可排除胆道梗阻作为本例肝功能异常的主要原因。

2.2 DILI关联性分析评价

综合患者临床资料及用药史分析显示, 其肝酶显著升高的最可能原因是 DILI^[6]。患者应用的恩格列净虽存在潜在的肝毒性, 但相关报道中多为轻度、短暂性肝酶升高, 且本例患者在持续用药期间肝功能逐渐恢复, 可基本排除恩格列净引起的肝损伤。其他药物如螺内酯和美托洛尔目前无明确肝毒性证据, 且用药时间与肝酶变化无显著相关性, 亦可排除。而托伐普坦与本例患者的肝损伤具有明确的时间关联性, 并有较多的文献证据支持。

患者入院后使用托伐普坦, 用药次日即出现食欲减退、乏力及疲惫症状, 并发现转氨酶显著升高 (ALT 达 $1\,573 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$)。其时间相关性突出表现为: 用药后 24 h 内转氨酶急剧升高; 停药后肝酶迅速下降, 1 周内 ALT 从 $1\,573 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 降至 $481 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$; 肝损伤相关的食欲减退、乏力及疲惫等临床症状亦有所好转。上述表现符合 DILI 的典型时序特征, DILI 的因果关系明确。其转氨酶动态变化与用药时间关系如图 1 所示。

托伐普坦相关的肝毒性风险已被多项研究广泛报道并证实。Estilo 等^[7]研究了 6 711 例使用托伐普坦的患者, 报告 60 例 (0.9%) 患者可能出现严重的 DILI, 其中 4 例被确认为严重且可能致命, 但停药后肝酶均恢复正常。Alpers 等^[8]针对常染色体显性多囊肾病 (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) 的安慰剂对照试验进一步指出, 肝酶升高多见于治疗开始的前 18 个月内, 且停药后可逆。值得注意的是,

基于 TEMPO 3 : 4 试验发现 3 例“可能或极可能由托伐普坦引起”的肝酶显著升高 (≥ 3 倍正常值上限) 伴胆红素升高病例。美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 于 2013 年发布其可能导致不可逆或致死性肝损伤的警告^[9]。该结论亦被日本厚生劳动省及药品医疗器械局纳入药品说明书, 在药物警戒信息中明确指出: 托伐普坦存在导致急性肝衰竭的潜在风险。另外, Lohrmann 等^[10]基于美国风险评估与减低策略 (Risk Evaluation and Mitigation Strategy, REMS) 数据库的研究显示, 在严格实施月度肝功能监测的 10 879 例 ADPKD 患者中, 托伐普坦治疗 5 年的严重 DILI 发生率为 0.8% ($82/10\,879$), 显著低于临床试验的 1.57 例/100 患者年, 提示托伐普坦存在相关肝损伤的风险。

综合上述证据, 采用 Roussel Uclaf 因果关系评估量表 (Roussel Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM)^[11]对托伐普坦与患者肝损伤的因果关系进行评分, 结果评估为“很可能有关” (表 1)。

2.3 托伐普坦肝毒性风险与机制分析

托伐普坦的肝毒性核心机制在于药物及其代谢产物抑制肝细胞胆管膜上的胆汁酸外排转运体, 尤其是胆盐输出泵, 导致肝细胞内胆汁酸显著蓄积^[12-14]。这种抑制也可能涉及其他转运体如钠离子-牛磺胆酸共转运多肽和多药耐药相关蛋白^[12]。蓄积的胆汁酸达到细胞毒性浓度后, 不仅直接损伤肝细胞^[14], 还会触发一系列次级损伤机制: 引发线粒体功能障碍 (抑制呼吸链复合物 I/IV 活性)、氧化应激以及内质网应激^[12]。这些应激反应协同作用, 最终导致肝细胞损伤、坏死或凋亡^[14-15]。此外, 托伐普坦还可能通过诱导细

表1 托伐普坦相关DILI的RUCAM评分
Table 1. RUCAM scores for tolvaptan-associated DILI

评估项目	评分标准	评分	评分依据
1. 用药至发病时间	肝细胞型: 初次用药 $<5 \text{ d}$ 或 $>90 \text{ d}$ (+1)	+1	托伐普坦用药后24 h内转氨酶急剧升高 (ALT $3\,223 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$)
2. 病程演变	停药8 d内ALT下降 $\geq 50\%$ (+3)	+3	停药7 d后ALT从峰值 $3\,223 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 降至 $481 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ (降幅85%)
3. 危险因素	年龄 ≥ 55 岁 (+1); 饮酒 (+1)	0	患者52岁 (<55 岁), 无饮酒史
4. 伴随用药	无肝毒性药物/时间不符 (0)	0	恩格列净等药物无肝损伤时序关联性
5. 除外其他原因	(1) 组全部原因被排除 (+1)	+1	排除病毒性肝炎、胆道梗阻、酒精性肝病、心源性肝瘀血、淀粉样变性肝损伤等原因
6. 药物肝损伤信息	说明书标注肝毒性 (+2)	+2	托伐普坦说明书记载美国FDA肝毒性黑框警告
7. 再用药反应	未进行 (0)	0	基于伦理未再激发
总分		7	

注: RUCAM分级: >8 分 (极可能有关), $6\sim 8$ 分 (很可能有关), $3\sim 5$ 分 (可能有关)。

胞周期阻滞 (G0/G1 和 G2/M 期) 和 DNA 损伤直接产生细胞毒性^[15]。在炎症状态下 (如脂多糖诱导), 托伐普坦可能进一步激活 Toll 样受体 4/ 核因子 κ B 通路, 促进促炎因子 (如肿瘤坏死因子 α , 白细胞介素 -6) 释放, 加剧肝损伤^[16]。因此, 托伐普坦的肝毒性是以胆汁酸转运抑制引发的蓄积性损伤为核心, 叠加细胞直接毒性作用及炎症放大效应共同导致的结果^[12-16]。

2.4 碱性磷酸酶升高的机制与肝损伤模式演变

患者 2025 年 1 月 11 日复查肝功能显示 ALP 升高至 $187 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ (参考值: 男性 $45 \sim 125 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$), 较入院时 (1 月 3 日: $100 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$) 和肝损伤急性期 (1 月 4 日: $180 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$) 呈维持升高状态, 而同期转氨酶已较峰值下降 85%。这种现象提示肝损伤模式从急性肝细胞坏死型向胆汁淤积型过渡。其机制可能涉及胆管损伤与胆汁酸转运抑制。托伐普坦及其代谢物可通过抑制肝细胞胆管膜的胆汁酸外排转运体 (如胆汁酸盐输出泵转运蛋白、多药耐药相关蛋白), 导致胆汁酸在肝细胞内蓄积, 进而引发胆管上皮细胞炎症和胆汁排泄障碍。ALP 作为胆管酶, 其升高反映胆管损伤或肝内胆汁淤积。本例中 ALP 的延迟性升高 (用药后第 8 天达峰) 符合药物诱导胆汁淤积性肝损伤的时序特征。急性肝细胞损伤后, 肝组织进入修复期, 肝细胞再生活跃, 导致血清 ALP 水平滞后性升高。这与转氨酶快速下降而 ALP 仍处高位的表现一致。此外, AL 型淀粉样变性患者约 30% 存在肝脏受累, 淀粉样蛋白沉积可压迫肝内小胆管, 加重胆汁排泄障碍。尽管本例已排除淀粉样变性直接导致的肝损伤, 但在药物毒性背景下, 基础疾病可能放大 ALP 升高幅度。

通过计算 R 值判定肝损伤分型^[11]。2025 年 1 月 4 日 (急性期), $R=44.8 (>5)$, 符合肝细胞损伤型; 1 月 11 日 (恢复期), $R=6.4 (>5)$, 仍属肝细胞损伤型, 但 ALP 正常值上限比值上升提示胆汁淤积情况出现。

本案例提示, 托伐普坦 DILI 的管理核心在于高度警惕、及时停药、避免再暴露和个体化保肝治疗。尤其对于合并多器官受累疾病等高危人群 (如心衰合并 AL-CA 患者), 强调用药前进行基线肝功评估 (ALT/AST/ALP/TBil); 用药初期即开始严密肝功能监测, 特别是用药后 24 h 内进

行血钠及肝酶快速筛查以实现早期预警; 一旦达到停药阈值 ($\text{ALT/AST} \geq 3$ 倍正常值上限), 立即果断停药, 并严格避免再次使用托伐普坦或同类可疑药物; 启动保肝治疗时, 需根据肝损伤类型 (肝细胞型、胆汁淤积型、混合型) 选择药物, 避免多药叠加, 以实现个体化用药安全。此外, 对恢复期出现的 ALP 持续升高, 应关注其反映的胆汁淤积成分, 优化保肝方案 (如加用利胆药物)。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Bianchi G, Zhang Y, Comenzo RL. AL Amyloidosis: current chemotherapy and immune therapy treatment strategies: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review[J]. JACC Cardio Oncol, 2021, 3(4): 467-487. DOI: [10.1016/j.jacc.2021.09.003](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.003).
- 2 张亚飞, 操艺, 王志豪, 等. 不同类别药物致肝损伤的临床特征及预后因素 Logistic 回归分析[J]. 药物流行病学杂志, 2025, 34(4): 410-418. [Zhang YF, Cao Y, Wang ZH, et al. Clinical characteristics of liver injury induced by different types of drugs and Logistic analysis of the influencing factors on the prognosis[J]. Chinese Journal of Pharmacoeconomics, 2025, 34(4): 410-418.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202411059](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202411059).
- 3 Bart NK, Thomas L, Korczyk D, et al. Amyloid cardiomyopathy[J]. Heart Lung Circ, 2020, 29(4): 575-583. DOI: [10.1016/j.hlc.2019.11.019](https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.11.019).
- 4 Dias E, Cardoso H, Marques M, et al. Hepatic amyloidosis: a prevalence study and clinical characterization of a rare and severe disease[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2023, 115(1): 16-21. DOI: [10.17235/reed.2022.8622/2022](https://doi.org/10.17235/reed.2022.8622/2022).
- 5 中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 等. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024[J]. 中华心血管病杂志, 2024, 52(3): 235-275. [Chinese Society of Cardiology, Chinese College of Cardiovascular Physicians, Chinese Medical Doctor Association Heart Failure Committee, et al. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2024[J]. Chinese Journal of Cardiology, 2024, 52(3): 235-275.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112148-20231101-00405](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112148-20231101-00405).
- 6 Devarbhavi H, Aithal G, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of Study of Liver consensus guidelines[J]. Hepatol Int, 2021, 15(2): 258-282. DOI: [10.1007/s12072-021-10144-3](https://doi.org/10.1007/s12072-021-10144-3).
- 7 Estilo A, Tracy L, Matthews C, et al. Evaluating the impact of a risk evaluation and mitigation strategy with tolvaptan to monitor liver safety in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. Clin Kidney J, 2022, 15(8): 1553-1561. DOI: [10.1093/ckj/sfac076](https://doi.org/10.1093/ckj/sfac076).
- 8 Alpers DH, Lewis JH, Hunt CM, et al. Clinical pattern of

- tolvaptan-associated liver injury in trial participants with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): an analysis of pivotal clinical trials[J]. *Am J Kidney Dis*, 2023, 81(3): 281–293. e1. DOI: [10.1053/j.ajkd.2022.08.012](https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2022.08.012).
- 9 Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(25): 2407–2418. DOI: [10.1056/NEJMoa1205511](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205511).
- 10 Lohrmann E, Jaeger T, Enerebe K, et al. Five years of post-marketing liver safety data from the tolvaptan Risk Evaluation and Mitigation Strategy[J]. *Clin Kidney J*, 2025, 18(3): sfaf062. DOI: [10.1093/ckj/sfaf062](https://doi.org/10.1093/ckj/sfaf062).
- 11 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会, 中华医学会肝病学会分会药物性肝病学组. 中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(4): 355–384. [Technology Committee on DILI Prevention and Management, Chinese Medical Biotechnology Association, Study Group of Drug-Induced Liver Disease, Chinese Medical Association for the Study of Liver Diseases. Chinese guideline for diagnosis and management of drug-induced liver injury (2023 version)[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2023, 31(4): 355–384.] DOI: [10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176-1](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176-1).
- 12 Slizgi JR, Lu Y, Brouwer KR, et al. Inhibition of human hepatic bile acid transporters by tolvaptan and metabolites: contributing factors to drug-induced liver injury?[J]. *Toxicol Sci*, 2016, 149(1): 237–250. DOI: [10.1093/toxsci/kfv231](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfv231).
- 13 Woodhead JL, Brock WJ, Roth SE, et al. Application of a mechanistic model to evaluate putative mechanisms of tolvaptan drug-induced liver injury and identify patient susceptibility factors[J]. *Toxicol Sci*, 2017, 155(1): 61–74. DOI: [10.1093/toxsci/kfw193](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw193).
- 14 Mosedale M, Kim Y, Brock WJ, et al. Editor's highlight: candidate risk factors and mechanisms for tolvaptan-induced liver injury are identified using a collaborative cross approach[J]. *Toxicol Sci*, 2017, 156(2): 438–454. DOI: [10.1093/toxsci/kfw269](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw269).
- 15 Wu Y, Beland FA, Chen S, et al. Mechanisms of tolvaptan-induced toxicity in HepG2 cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2015, 95(4): 324–336. DOI: [10.1016/j.bcp.2015.03.015](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2015.03.015).
- 16 蒋欣. 炎症状态 TLR4 介导托伐普坦致药物性肝损伤机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2022. DOI: [10.27157/d.cnki.ghzku.2022.002255](https://doi.org/10.27157/d.cnki.ghzku.2022.002255).

收稿日期: 2025 年 07 月 09 日 修回日期: 2025 年 10 月 13 日
本文编辑: 冼静怡 周璐敏