

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.13.022

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210319.1316.006.html\(2021-03-22\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210319.1316.006.html(2021-03-22))

药物性肝损伤发生肝衰竭危险因素及预后分析

胡庭鹏,余泽波[△]

(重庆医科大学附属第一医院输血科 400016)

[摘要] **目的** 探讨药物性肝损伤(DILI)发生肝衰竭危险因素及预后。**方法** 选择该院 2013 年 1 月至 2020 年 3 月住院治疗的 66 例药物性肝衰竭患者为(肝衰竭组),根据预后情况分为好转组和无效组;选择同期住院治疗的 66 例 DILI 患者(肝损伤组)作为对照,回顾性分析发生肝衰竭危险因素及预后影响因素,选取因素包括年龄、性别、用药种类、基础疾病、实验室检查等。**结果** 多因素 logistic 回归分析显示,乙型病毒性肝炎基础病,白细胞(WBC) $>5.8 \times 10^9/L$,血红蛋白(Hb) $<119 g/L$,血小板(PLT) $<127 \times 10^9/L$ 为发生肝衰竭的独立危险因素;Child-Turcotte-Pugn(CTP)评分 >13 分、凝血酶原活动度(PTA) $<27.5\%$ 是药物性肝衰竭预后不良的独立危险因素。**结论** 合并乙肝基础病、WBC 升高、Hb 和 PLT 减少时,DILI 发生肝衰竭风险更高;药物性肝衰竭患者预后差,CTP 评分高、凝血功能显著异常患者预后不良。

[关键词] 药物性肝损伤;肝衰竭;logistic 回归分析**[中图分类号]** R575.3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)13-2263-06

Analysis of risk factors and prognosis of liver failure occurrence in drug-induced liver injury

HU Tingpeng, YU Zebo[△]

(Department of Blood Transfusion, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the risk factors and prognosis of liver failure occurrence in drug-induced liver injury (DILI). **Methods** A total of 66 patients with drug-induced liver failure hospitalized in this hospital from January 2013 to March 2020 were collected as the liver failure group and divided into the improvement group and invalid group according to the prognosis situation. Contemporaneous 66 patients with DILI were selected as the control group, and the risk factors and prognostic factors of liver failure occurrence were retrospectively analyzed. The selected factors included the age, gender, type of medication, basic diseases and laboratory examination, etc. **Results** The logistic regression analysis showed that hepatitis B basic disease, WBC count $>5.8 \times 10^9/L$, hemoglobin (Hb) $<119 g/L$ and platelet (PLT) $<127 \times 10^9/L$ were the independent risk factors for liver failure occurrence. Child-Turcotte-Pugn (CTP) score >13 points and PTA $<27.5\%$ were the independent risk factors for poor prognosis of drug-induced liver failure. **Conclusion** Complicating hepatitis B basic disease, WBC count increase, Hb decrease and thrombocytopenia, the risk of liver failure occurrence in DILI is higher; the prognosis of drug induced liver failure is poor, and the patients with high CTP score and coagulation function significant abnormality have the poor prognosis.

[Key words] drug-induced liver injury; liver failure; logistic regression analysis

药物性肝损伤(DILI)是指由各类化学药物、生物制剂、膳食补充剂及其代谢产物等所诱发的肝损伤^[1]。我国药物性肝衰竭的发病率仅次于肝炎病毒引起的肝衰竭^[2]。药物性肝衰竭患者的预后较差,国内外研究发现高达 10% 的药物性肝衰竭患者会死亡或需要肝移植^[3-4]。近年来,如何早期判断 DILI 患者的预后成为热点。有研究显示,终末期肝病模型

(MELD)评分是 DILI 发生肝衰竭的独立危险因素,但该研究样本量及选取分析因素较少^[5]。本研究旨在采用病例对照的方法探讨 DILI 发生肝衰竭的危险因素和预后影响因素,为临床实践提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料

根据本院的病历记录,筛选在 2013 年 1 月至

2020 年 3 月出院诊断为 DILI 和肝衰竭的住院患者。然后根据纳入和排除标准,最终选出 DILI 发生肝衰竭患者 66 例纳入肝衰竭组,筛选出 DILI 未发生肝衰竭的患者 502 例,剔除与每例肝衰竭组患者非同月住院的患者,对应选择与肝衰竭组患者住院时间接近的 66 例 DILI 患者纳入肝损伤组。纳入标准:DILI 诊断标准参考《药物性肝损伤诊治指南(2015 版)》,肝衰竭诊断标准参考《肝衰竭诊治指南(2018 版)》,肝损伤组满足 DILI 诊断标准,肝衰竭组同时满足上述两个诊断标准。排除标准:Roussel Uclaf 因果关系评价法(RUCAM)评分小于 3 分,具体用药史不详的患者。病例筛选流程见图 1。

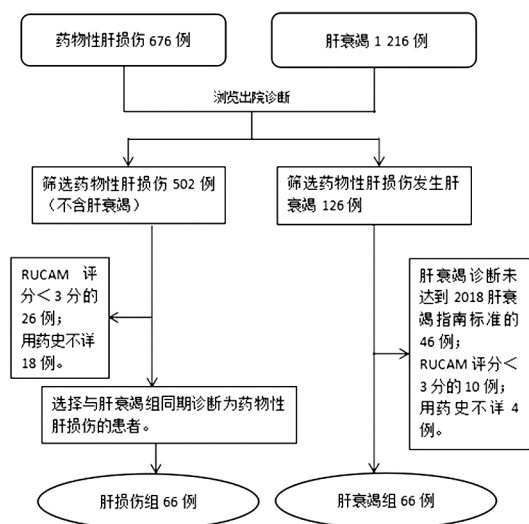


图 1 病例筛选流程图

1.2 方法

详细记录患者的一般信息、用药情况、既往疾病、实验室检查[白细胞(WBC)、血小板(PLT),血红蛋白(Hb),丙氨酸氨基转移酶(ALT),天门冬氨酸氨基转移酶(AST),碱性磷酸酶(ALP),总胆红素(TBil),肌酐(SCr),国际标准化比值(INR)]等可能与 DILI 预后相关的指标。根据以上资料评估 DILI 类型、Child-Turcotte-Pugh (CTP) 和 MELD 评分,CTP、MELD 评分越高提示患者预后越差,生存率越低。

1.3 预后判断标准^[6]

治愈:临床症状消失、肝功能恢复至正常水平;好转:临床症状明显缓解,转氨酶或 TBil 下降大于 50%;无效:临床症状及肝功能无改善或加重;未达到出院标准而自动出院;死亡。治愈和好转均视为有效。

1.4 统计学处理

数据应用 SPSS16.0 统计软件进行分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;偏态分布计量资料以中位数(四分位数间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料用行 \times 列 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。运用单因素及多因素 logistic 回归方法分

析影响肝衰竭发生和预后的因素。

2 结果

2.1 一般资料

肝衰竭组 66 例,男 33 例,女 33 例,平均年龄 (47.4 ± 14.81) 岁,其中治疗好转 32 例(48.48%),无效 34 例(51.52%),死亡 17 例(25.76%)。肝损伤组 66 例,男 28 例,女 38 例,平均年龄 (47.0 ± 14.40) 岁,均治疗好转出院。

2.2 用药情况及临床分型

肝衰竭组前 3 类药物依次是抗结核药(42.42%)、中草药/中成药(40.91%)、感冒药(10.61%),其他药物为 6.06%;其中肝细胞损伤型占 57.58%,胆汁淤积型占 4.54%,混合型占 10.61%,肝脏生化学异常占 27.27%。肝损伤组前 3 类药物依次是中草药/中成药(57.58%)、抗结核药(13.64%)、感冒药(9.09%),其他药物为 19.69%;其中肝细胞损伤型占 60.61%,胆汁淤积型占 1.52%,混合型占 13.64%,肝脏生化学异常占 24.24%。

2.3 发生肝衰竭危险因素分析

对肝衰竭组和肝损伤组的一般资料、基础疾病、药物种类(感冒药及其他药物占比较少,故未纳入分析)进行单因素分析,结果显示合并乙型病毒性肝炎(简称乙肝)、饮酒史、抗结核药在两组间差异有统计学意义($P < 0.05$);而年龄,性别,合并高血压、糖尿病、肿瘤等基础疾病及 DILI 临床类型在两组间差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。实验室检查及预后评分的单因素分析显示肝衰竭组 Hb、PLT、空腹血糖、清蛋白、 γ -谷氨酰转移酶(GGT)、凝血酶原活动度(PTA)低于肝损伤组,而肝衰竭组 WBC、血氨、TBil、AST、AST/ALT、INR、CTP 评分、MELD 评分高于肝损伤组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。体重指数、ALT、ALP、肌酐、尿素氮等指标在两组间差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。基于单因素分析结果,除外肝功能、凝血功能等本身可以反映肝损伤严重程度的指标,最终将乙肝、饮酒史、抗结核药、WBC、Hb、PLT、空腹血糖纳入多因素 logistics 回归分析,结果显示乙肝基础疾病、WBC 升高、Hb 及 PLT 减少为肝衰竭的独立危险因素,见表 3。

2.4 肝衰竭预后影响因素分析

对好转组和无效组的一般临床特征、基础疾病、药物种类进行单因素分析,结果显示年龄,性别,饮酒史,药物种类,DILI 临床类型,合并乙肝、高血压、糖尿病、肿瘤等基础疾病在两组间差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。实验室检查及预后评分的单因素分析显示无效组 Hb、清蛋白、ALT、PTA 低于好转组,而 TBil、INR、AST/ALT、MELD 评分、CTP 评分高于好转组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。WBC、PLT、体重指数、空腹血糖、血氨、乳酸、AST、ALP、GGT、肌酐、尿素氮在两组间差异均无统计学意义($P > 0.05$),

见表 5。基于单因素分析结果,结合专业知识充分考量,最终将 Hb、清蛋白、AST/ALT、TBil、PTA、MELD 评分、CTP 评分纳入多因素 logistics 回归分

析,结果显示高 CTP 评分、低 PTA 是药物性肝衰竭预后不良的独立危险因素,见表 6。

表 1 肝衰竭组和肝损伤组临床特点单因素分析 (n=66)

组别	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	性别[n(%)]		合并基础疾病[n(%)]			
		男	女	高血压	糖尿病	肿瘤	乙肝
肝衰竭组	46.95±14.81	33(50.00)	33(50.00)	7(10.61)	8(12.12)	6(9.09)	30(45.45)
肝损伤组	47.38±14.40	28(42.42)	38(57.58)	8(12.12)	7(10.61)	9(13.64)	7(10.61)
t/χ ²	-0.167	0.762		0.075	0.075	0.677	19.866
P	0.868	0.383		0.784	0.784	0.411	<0.001

组别	饮酒史[n(%)]	药物种类[n(%)]		临床类型[n(%)]			
		中药	抗结核药	肝细胞损伤型	胆汁淤积型	混合型	肝脏生化检查异常
肝衰竭组	16(24.24)	28(42.42)	27(40.91)	38(57.58)	3(4.54)	7(10.61)	18(27.27)
肝损伤组	7(10.61)	38(57.58)	9(13.64)	40(60.61)	1(1.52)	9(13.64)	16(24.24)
t/χ ²	4.265	3.030	12.375	1.419			
P	0.039	0.082	<0.001	0.701			

表 2 肝衰竭组和肝损伤组实验室检查和预后评分单因素分析 (n=66)

项目	肝衰竭组	肝损伤组	F	P
WBC[M(P ₂₅ ,P ₇₅),×10 ⁹ /L]	5.80(4.70,9.20)	5.10(4.20,6.30)	-3.020	0.003
Hb($\bar{x}\pm s$,g/L)	119.45±2.60	131.85±2.12	3.700	<0.001
PLT($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	127.45±6.62	201.87±10.15	6.200	<0.001
体重指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.67±2.91	22.25±2.51	-0.795	0.428
空腹血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.75±0.16	5.25±0.10	2.730	0.008
血氨($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	53.38±4.90	36.79±2.85	-2.930	0.004
TBiI[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	249.00(177.60,360.80)	50.60(16.80,127.70)	-7.780	<0.001
清蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)	32.02±0.75	39.68±0.65	7.752	<0.001
ALT[M(P ₂₅ ,P ₇₅),U/L]	502.70(298.50,1 205.10)	465.00(214.50,921.30)	-1.217	0.223
AST[M(P ₂₅ ,P ₇₅),U/L]	690.00(203.50,1 295.80)	338.00(97.80,556.00)	-3.734	<0.001
AST/ALT[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	1.10(0.80,1.60)	0.60(0.40,0.90)	-5.621	<0.001
ALP[M(P ₂₅ ,P ₇₅),U/L]	158.00(127.00,202.80)	143.50(95.80,203.30)	-1.638	0.101
GGT[M(P ₂₅ ,P ₇₅),U/L]	113.00(73.50,184.00)	163.50(83.50,334.30)	-2.057	0.040
PTA($\bar{x}\pm s$,%)	30.59±1.33	91.22±2.16	24.299	<0.001
INR[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	2.10(1.90,3.10)	1.10(1.00,1.20)	-9.657	<0.001
肌酐[M(P ₂₅ ,P ₇₅),μmol/L]	57.50(49.00,68.30)	60.00(49.00,72.00)	-0.596	0.551
尿素氮[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	3.60(2.30,6.10)	4.00(3.20,5.20)	-1.242	0.214
MELD 评分($\bar{x}\pm s$,分)	23.30±1.00	8.28±0.58	-12.542	<0.001
CTP 评分[M(P ₂₅ ,P ₇₅),分]	11.00(10.00,13.00)	6.50(5.00,7.00)	-9.736	<0.001

表 3 DILI 发生肝衰竭 logistics 回归分析

自变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
乙肝	2.301	0.939	6.004	0.014	9.987	1.585~62.933
结核药	0.400	0.977	0.168	0.682	1.492	0.220~10.128
饮酒	0.529	0.942	0.315	0.575	1.697	0.268~10.756

续表 3 DILI 发生肝衰竭 logistics 回归分析

自变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
WBC	0.710	0.212	11.157	0.001	2.034	1.341~3.084
Hb	-0.069	0.021	10.537	0.001	0.934	0.896~0.973
PLT	-0.035	0.009	14.26	<0.001	0.966	0.949~0.983
空腹血糖	-0.817	0.452	3.261	0.071	0.442	0.182~1.072

表 4 好转组和无效组临床特点单因素分析

组别	n	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	性别[n(%)]		合并基础疾病[n(%)]			
			男	女	高血压	糖尿病	肿瘤	乙肝
好转组	32	45.16±2.53	14(43.75)	18(56.25)	2(6.25)	4(12.50)	3(9.38)	13(40.62)
无效组	34	49.47±2.46	19(55.88)	15(44.12)	5(14.70)	4(11.76)	3(8.82)	17(50.00)
t/ χ^2		1.220		0.971	1.243	0.008	0.006	0.584
P		0.226		0.325	0.265	0.927	0.938	0.445

组别	n	饮酒史(%)	药物种类[n(%)]		临床类型[n(%)]			
			中药	抗结核药	肝细胞损伤型	胆汁淤积型	混合型	肝脏生化检查异常
好转组	32	7(21.88)	14(43.75)	11(34.38)	22(68.75)	0	4(12.50)	6(18.75)
无效组	34	9(26.47)	14(41.18)	16(47.06)	16(47.06)	3(8.82)	3(8.82)	12(35.29)
t/ χ^2		0.19		0.045			6.035	
P		0.663		0.833			0.110	

表 5 好转组和无效组实验室检查和预后评分单因素分析

项目	好转组(n=32)	无效组(n=34)	F	P
WBC[M(P ₂₅ ,P ₇₅),×10 ⁹ /L]	5.50(4.50,7.40)	6.10(4.80,11.60)	-1.890	0.059
Hb($\bar{x}\pm s$,g/L)	126.53±3.05	112.58±3.86	-2.830	0.006
PLT($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)	131.34±8.57	123.67±10.14	-0.580	0.566
体重指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.25±0.62	23.05±0.61	0.915	0.365
空腹血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.85±0.18	4.65±0.27	-0.640	0.527
血氨($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	45.00±3.79	61.01±8.55	1.660	0.103
乳酸($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.56±0.26	3.44±0.53	1.290	0.205
TBil($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	230.50±21.60	312.08±25.19	2.440	0.017
清蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)	34.45±0.90	29.73±1.05	-3.394	0.001
ALT[M(P ₂₅ ,P ₇₅),U/L]	856.80(393.50,1440.50)	402.30(78.00,1089.70)	-2.412	0.016
AST[M(P ₂₅ ,P ₇₅),U/L]	831.10(380.30,1351.50)	486.20(156.30,1265.80)	-1.354	0.176
AST/ALT[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	0.90(0.70,1.30)	1.30(1.00,1.90)	-2.515	0.012
ALP($\bar{x}\pm s$,U/L)	171.23±10.40	219.89±43.57	1.057	0.295
GGT[M(P ₂₅ ,P ₇₅),U/L]	118.00(89.00,182.30)	106.50(58.80,186.50)	-1.097	0.273
PTA[M(P ₂₅ ,P ₇₅),%]	37.80(34.90,40.00)	27.50(15.40,37.00)	-3.674	<0.001
INR[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	2.00(1.70,2.20)	2.70(2.10,4.20)	-4.093	<0.001
肌酐($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	55.44±2.44	95.74±19.65	2.036	0.050
尿素氮[M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	2.50(2.10,5.00)	4.50(2.70,6.20)	-1.836	0.066
MELD 评分($\bar{x}\pm s$,分)	18.76±0.62	27.57±1.53	5.342	<0.001
CTP 评分[M(P ₂₅ ,P ₇₅),分]	10.00(9.00,10.00)	13.00(12.00,15.00)	-5.808	<0.001

表 6 药物性肝衰竭预后影响因素 logistics 回归分析

自变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
清蛋白	-0.187	0.113	2.733	0.098	0.83	0.665~1.035
Hb	0.060	0.037	2.602	0.107	1.062	0.987~1.142
AST/ALT	-0.338	0.613	0.303	0.582	0.713	0.214~2.374
TBil	0.002	0.006	0.132	0.716	1.002	0.991~1.014
PTA	0.171	0.067	6.550	0.010	1.187	1.041~1.353
MELD 评分	-0.094	0.159	0.353	0.552	0.910	0.666~1.242
CTP 评分	-1.557	0.461	11.437	0.001	0.211	0.085~0.520

3 讨 论

本研究搜集了 2013 年 1 月至 2020 年 3 月本院药物性肝衰竭患者 66 例,与 66 例 DILI 患者进行对比分析。两组患者一般资料显示肝衰竭组患者男女比例为 50%,肝损伤组女性发病率稍高于男性,年龄均以中老年人为主,肝损伤类型均表现为肝细胞损伤型为主,其次为混合型、胆汁淤积型,与文献[7-12]研究无明显差异。我国肺结核发病率较高,由于抗结核多药联合治疗、耐药结核的出现及再用药,抗结核药成为 DILI 常见原因之一^[13-14]。本研究中患者 DILI 病因以抗结核药和中药为主,甚至中药比例偏高,可能与近年来中医药产业的快速发展及人民对养生保健的重视,中草药用量日益增加有关^[15]。

肝脏是人体最大的代谢器官,肝功能不全晚期时,对应的合成、分解、代谢、排泄等功能受到严重影响,导致血糖、血氨代谢异常,清蛋白、凝血因子合成不足,胆红素转化和排泄受阻,临床表现为黄疸、出血、腹腔积液、肝性脑病等表现^[16]。本研究单因素分析结果显示,反映肝功能的指标在两组间有明显差异,与既往研究一致^[7,10,12]。多因素 logistics 回归分析显示,合并乙肝、WBC 升高、Hb 降低、PLT 减少为 DILI 发生肝衰竭的独立危险因素。邓兰等^[17]研究发现,在乙肝表面抗原阳性患者中,药物引起重型肝炎的发病率高于抗原阴性患者。本研究乙肝基础病包含乙肝所有临床类型,同样提示乙肝增加 DILI 发生肝衰竭的风险,这表明乙肝患者要更加警惕 DILI 的发生,早预防,早治疗。本研究肝衰竭组和肝损伤组的 WBC、Hb、PLT 比较差异有统计学意义($P < 0.05$),并为发生肝衰竭的独立危险因素,提示 DILI 住院患者出现 WBC 升高,有贫血、PLT 减少倾向时,可能导致发生肝衰竭的风险升高,因此,需要临床医师更加重视住院 DILI 患者血常规各项指标的动态变化。

药物性肝衰竭患者预后差,本研究显示 51.52% 药物性肝衰竭患者预后不良,死亡占 25.76%,与既往研究大致相同^[18]。CTP 评分和 MELD 评分是目前常用的评估肝衰竭预后的评分系统,相比 MELD 评分,CTP 评分包含了对肝性脑病、腹腔积液等肝硬化

并发症的评估^[19]。本研究单因素分析显示 CTP 和 MELD 评分在好转组和无效组差异有统计学意义($P < 0.001$)。将 CTP 评分、MELD 评分、PTA、清蛋白等纳入多因素 logistics 回归分析显示,高 CTP 评分、低 PTA 是预后不良的独立危险因素。说明合并肝性脑病、腹腔积液等肝硬化并发症,凝血功能明显异常对预测药物性肝衰竭患者预后判断更有帮助。国内有研究发现,药物性肝衰竭患者并发症大于或等于 2 个对预后有影响^[20];在老年 DILI 患者中,入院首次 INR 水平可较好的预测肝衰竭的发生^[21]。有研究结果表明,存在感染、肝肾综合征、腹腔积液、肝性脑病等并发症及凝血功能明显异常,药物性肝衰竭死亡风险更高^[22]。本研究结果显示,CTP 评分对药物性肝衰竭预后评估意义更大,但由于其分级狭窄,并使用了腹腔积液、肝性脑病等主观性指标,存在不精确性,导致部分患者 CTP 分值相近,预后相差较大。因此,建立药物性肝衰竭新预后模型迫在眉睫。

综上所述,DILI 发生肝衰竭存在多种危险因素,值得临床给予关注。对发生 DILI 的患者应积极防治感染,纠正贫血。PLT 减少的患者要防止失血,达到输血指征时,应及时予以成分血输注,延缓病情进展。乙肝患者使用抗结核药、中药等高风险肝损伤药物时,应加强对肝功能的监测。药物性肝衰竭患者预后差,尤其是出现肝硬化并发症和凝血功能明显异常的患者。因此,早期判断患者预后和控制相关危险因素至关重要。

本研究不足之处:(1)对危险因素的探讨存在一定的选择偏倚;(2)且未能随访自动出院患者预后情况;(3)未具体分析乙肝不同临床类型对结果的影响。期待有更多多中心、大样本前瞻性队列研究进一步探讨药物性肝衰竭相关危险因素和预后因素,为临床实践提供参考。

参考文献

- [1] 于乐成,茅益民,陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志,2015,23(11):1752-1769.
- [2] 葛斐林,薛春苗,孙燕,等. 我国 DILI 的药物流行

- 病学研究进展[J]. 肝脏, 2018, 23(11): 1032-1034.
- [3] 滕光菊, 张伟, 孙颖, 等. 141 例药物性肝衰竭临床特征及预后分析[J]. 传染病信息, 2011, 24(5): 286-289.
- [4] 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]. *Gastroenterology*, 2015, 148(7): 1340-1352.
- [5] 黄春洋, 廖慧钰, 刘燕敏, 等. 药物性肝损伤致肝衰竭的临床特点分析[J]. 北京医学, 2016, 38(12): 1345-1348.
- [6] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(1): 18-26.
- [7] 宋芳娇, 朱冰, 吕飒, 等. 314 例药物性肝衰竭患者临床特征分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(2): 216-219.
- [8] 韩琳, 杨翌, 梁庆升, 等. 药物性肝衰竭 100 例临床特征分析[J]. 肝脏, 2019, 24(3): 229-233.
- [9] 吴宇宇. 485 例药物性肝损伤的临床特征分析[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2019.
- [10] 周杰斌, 李倩, 龚国忠, 等. 药物性肝衰竭预后影响因素分析及其 logistic 回归模型构建[J]. 中南大学学报(医学版), 2018, 43(12): 1337-1344.
- [11] YANG L X, LIU C Y, ZHANG L L, et al. Clinical characteristics of patients with drug-induced liver injury[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(2): 160-164.
- [12] 雷创杰, 吴柳萍. 药物性肝衰竭患者的临床分型及生物化学指标的差异[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018, 10(1): 70-73.
- [13] 抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 05: 343-356.
- [14] ZHAO H, WANG Y, ZHANG T, et al. Drug-Induced liver injury from Anti-Tuberculosis treatment: a retrospective cohort study[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e920350.
- [15] 章晨怡, 茹清静. 浅议“药毒”与药物性肝损伤[J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(2): 179-181.
- [16] 张倩, 韩涛. 肝衰竭前期预警指标的研究进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(4): 292-293.
- [17] 邓兰, JALIL-UR-REHMAN J, 唐世刚. 药物性肝损伤在慢乙肝基础上的发病特点[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2017, 14(2): 38-41.
- [18] 董培玲, 李宏静, 高冀蓉. 药物性肝功能衰竭 44 例临床特征分析[J]. 中国医药导报, 2017, 14(32): 112-115.
- [19] 邓存良, 王波, 李焯. 肝衰竭预后预测模型及预测因素[J]. 西部医学, 2018, 30(1): 3-7.
- [20] 姜红丽. 药物性肝衰竭临床特点及其预后影响因素的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2015.
- [21] 吴静静. 老年药物性肝损伤的临床特征及其肝衰竭的预测模型的建立[D]. 杭州: 浙江大学, 2017.
- [22] DEVARBHAVI H, CHOUDHURY A K, SHARMA M K, et al. Drug-Induced Acute-on-Chronic liver failure in Asian patients[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(6): 929-937.

(收稿日期: 2020-09-23 修回日期: 2021-03-08)

(上接第 2262 页)

- [8] DE S L A, OLIVEIRA P, COSTA E S N, et al. Microbiological profile in diabetic foot infections: identification and susceptibility profile of bacteria isolated in 5 years in a Portuguese tertiary care hospital[J]. *Endocrine Abstracts*, 2016, 41: EP446.
- [9] 赵跃斌, 李玮, 任艳杰, 等. 糖尿病足创面感染患者 80 例创面特点及主要菌谱分析[J]. 中国药物与临床, 2017, 17(12): 1804-1807.
- [10] 许蕾, 钱鸿洁, 张杉杉, 等. 不同程度感染的糖尿病足溃疡患者临床特点及预后分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(2): 116-119.
- [11] PERIM M C, BORGES J D, CELESTE S R, et al. Aerobic bacterial profile and antibiotic resistance in patients with diabetic foot infections[J]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2015, 48(5): 546-554.
- [12] DEMETRIOU M, PAPANAS N, PANAGOPOULOS P, et al. Antibiotic resistance in diabetic foot soft tissue infections: a series from Greece[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2017, 16(4): 255-259.
- [13] 周丽华, 琚枫, 陈显英, 等. 糖尿病足感染多药耐药菌的分布特点、耐药性及其危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(17): 3953-3955.

(收稿日期: 2020-09-22 修回日期: 2021-01-13)