

本期导读 为庆祝中华人民共和国成立70周年,展现我国卫生健康事业改革发展新局面,《医学研究杂志》将以追溯医学发展进程和报道医学领域研究成果的形式为伟大祖国70年华诞献礼。自2019年第7期起,《医学研究杂志》将设立4期《卫生健康事业发展70年巡礼》栏目。本栏目以基础研究或临床研究为主要方向,邀约学科领域内权威专家科学报道祖国医学发展历程和卓越成就,以此展现新中国成立70年来我国医学研究领域的科研成果和诊疗经验。本期栏目推荐的论文为传染病防治研究领域——重视药物性肝损伤的临床研究。

重视药物性肝损伤的临床研究

陈国凤 纪冬

〔作者简介〕 陈国凤,女,主任医师,博士生导师。中国人民解放军总医院第五医学中心肝硬化诊疗二中心主任。擅长各型慢性肝病的诊断、鉴别诊断和治疗,对肝硬化的无创检测、抗纤维化治疗,抗病毒治疗有较深入的研究。以第一作者或通讯作者发表论文100余篇,其中SCI论文18篇,单篇最高影响因子14分。主编专业书籍2部。获全军医疗成果二、三等奖5项。现任中国研究型医院学会肝病专委会副主任委员及肝纤维化学组组长,全军科学委员会营养学专委会副主任委员,研究性医院学会营养学专委会常委,中华医学会肝病分会肝纤维化学组委员,亚太肝病诊疗技术联盟常务理事、北京联盟副理事长,中国肝炎基金会专家委员会委员,中央军委保健委员会会诊专家。

中图分类号 R552 文献标识码 A DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.09.001

近20多年来,由于我国人民生活水平提高、卫生条件改善,以及疫苗接种、乙肝母婴阻断等工作成效显著,各种病毒性肝炎的感染率及发生率已经呈明显下降趋势,同时随着大量新药上市,药物性肝损伤在肝病中所占比例有明显升高倾向,必须引起足够重视。

一、药物性肝损伤的发病概况

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)临床表现没有特异性,诊断是排他性的,难以确诊,因此其发生率容易被低估。Shen等研究表明,中国大陆DILI发生率为每年23.8/10万,该数据是根据全国66个研究中心住院的DILI患者人数推算出来的,笔者认为实际DILI发生率应该高于该数值。住院肝病患者中DILI的占比呈上升趋势,付懿铭等^[2]回顾性研究分析了2007~2016年10年间共21382例住院患者经肝活检证实诊断DILI的病例,结果显示

DILI的占比从7.4%(110/1493)升高到21.4%(413/1927),详见图1,10年间上升近3倍,成为第二大致肝病因素(表1)。多个研究均提示在我国中药是引起DILI的主要原因^[1-4]。

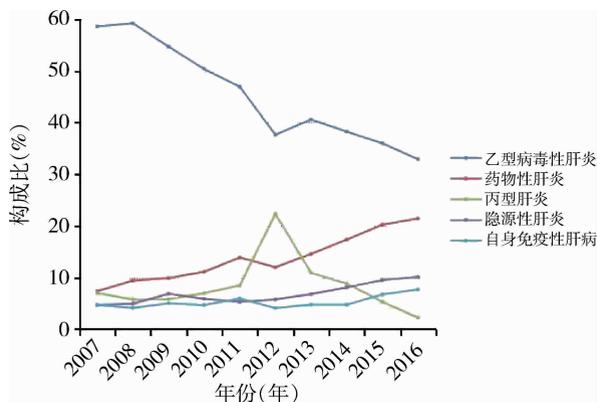


图1 2007~2016年21382例住院患者肝病构成谱

对急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)的病因学研究表明,DILI是美国、欧洲和日本ALF的主要致病原因。美国约11%的ALF是特异质型DILI引起

基金项目:首都临床特色应用研究项目(Z181100001718034)

作者单位:100039 北京,中国人民解放军总医院第五医学中心肝硬化治疗中心

表 1 21382 例住院肝病患者的病因构成

病因	n	构成比 (%)	排序
乙型病毒性肝炎	9439	44.1	1
药物性肝损伤	3008	14.1	2
丙型病毒性肝炎	1960	9.2	3
隐源性肝病	1464	6.9	4
自身免疫性肝病	1113	5.2	5
其他	981	4.6	6
遗传代谢性肝病	860	4.0	7
非酒精性脂肪性肝病	730	3.4	8
酒精性肝病	707	3.3	9
原发性肝癌	524	2.5	10
血管性肝病	45	0.2	11

的,而传统的膳食补充剂是亚洲 DILI 的主要致病因子。

我国医药相关人员和公众对药物安全问题和 DILI 的认知不足,传统中药 (traditional Chinese medicine, TCM)、天然药 (natural medicine, NM)、保健品 (health products, HP)、膳食补充剂 (dietary supple-

ment, DS) 等应用较为随意, DILI 发生率有逐年升高趋势^[5-7]。

二、药物性肝损伤的诊断

1. DILI 定义:由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、TCM、NM、HP、DS 及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝损伤。

2. DILI 诊断:患者有用药史,出现肝损害,并且二者是因果关系,是诊断 DILI 的基础。同时需要排除其他原因导致的肝损伤,包括病毒、酒精、自身免疫、遗传和代谢性疾病、血吸虫、胆结石、肝脏血液循环障碍等导致的肝损伤。RUCAM (Roussel Uclaf causality assessment method) 量化评分系统 (表 2) 根据药物与肝损伤的因果关系评分,并按评分结果将 DILI 诊断的可能性分为 5 级^[8]: > 8 分:极可能 (highly probable); 6 ~ 8 分很可能 (probable); 3 ~ 5 分可能 (possible); 1 ~ 2 分不太可能 (unlikely); ≤ 0 分可排除 (excluded)。

表 2 RUCAM 简化评分系统

指标	评分	指标	评分
1. 药物治疗与发生肝损伤的时间关系		5. 除外其他非药物因素	
①初次治疗 5 ~ 90 天后后续治疗 1 ~ 15 天	+2	6. 主要因素:甲型、乙型或丙型病毒性肝炎;胆道阻塞;乙醇性肝病,近期有血压急剧下降史。	
②初次治疗 < 5 天或 > 90 天;后续治疗 > 15 天	+1	其他因素:本身疾病并发症;巨细胞病毒、EB 病毒或 Herpes 病毒感染	
③停药时间 ≤ 15 天	+1	①除外以上所有因素	+2
2. 撤药反应		②除外 6 个主要因素	+1
①停药后 8 天内 ALT 从峰值下降 ≥ 50%	+3	③可除外 4 ~ 5 个主要因素	0
②停药后 30 天内 ALT 从峰值下降 ≥ 50%	+2	④除外主要因素 < 4 个	-2
③停药 30 天后,ALT 从峰值下降 ≥ 50%	0	⑤高度可能为非药物因素	-3
④停药 30 天后,ALT 峰值下降 < 50%	-2	7. 药物肝毒性的已知情况	
3. 危险因素		①在说明书中已注明	+2
①饮酒或妊娠	+1	②曾有报道但未在说明书中注明	+1
②无饮酒或妊娠	0	③无相关报告	0
③年龄 ≥ 55 岁	+1	8. 再用药反应	
④年龄 < 55 岁	0	①阳性(再用药后 ALT 升高 ≥ 2 倍正常值上限)	+2
4. 伴随用药		②可疑阳性(再用药后 ALT 升高 ≥ 2 倍正常值上限,但同时合并使用其他药物)	+1
①伴随用药肝毒性不明,但发病时间符合	-1	③阴性(再用药后 ALT 升高 < 2 倍正常值上限)	-2
②已知伴随用药的肝毒性且与发病时间符合	-2		
③有伴随用药导致肝损伤的证据(如再用药反应等)	-3		

RUCAM 量表目前虽然广泛应用,但还不能完全准确诊断 DILI,尤其是在用药史不详时,需要肝组织活检病理进行确诊。藤光菊等^[2]报道的 418 例药物性肝损伤患者中有 186 例(44.5%)是经肝病理活检明确诊断。我国 2015 年 DILI 指南也推荐使用 RUCAM 进行评分诊断。下列情况时均应使用 RUCAM 量表进行评分:① ALT ≥ 5ULN; ② ALT ≥ 3ULN, 伴 TBIl ≥ 2ULN 或 INR > 1.5; ③ ALT ≥ 3ULN, 继续用药

期间 ALT 持续不降(≥ 1 周);④ ALT ≥ 3ULN, 伴有乏力、纳减等症状,和(或)伴有外周血嗜酸性粒细胞计数 > 5%^[9]。病理诊断虽然有助于明确诊断,其操作相对简单,安全性较好,但是毕竟是有创操作,而且有出血风险,需要患者知情同意,患者接受度不高。因此耐心、细致询问病史,尤其是用药史对于临床诊断 DILI 是非常重要的,有些患者服用非处方药、保健品、偏方等非常随意,医生询问病史时很多患者坚决

否认用药史,但肝穿刺病理报告提示为药物性肝损伤后,再反复询问用药情况,往往能提供有诊断价值的用药信息,因此,有经验、负责任的医生对药物性肝损伤诊断率更高、结果更可靠。肝组织病理活检对确诊至关重要。

3. DILI 临床分型:临床常用的分型模式是按照损伤靶细胞类型进行分型,传统分型方法将 DILI 分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型、混合型,近年来发现肝小静脉闭塞病 (hepatic veno-occlusive disease, HVOD) 是独立于以上 3 种类型的疾病,临床上进展迅速,可很快出现门静脉高压、腹腔积液等表现,因此命名为第 4 种 DILI,为肝血管损伤型。

肝细胞损伤型 DILI 的临床及病理特征与病毒性肝炎相似, $ALT \geq 3ULN$, 且 $R \geq 5$; 胆汁淤积型 DILI 临床表现为黄疸、皮肤瘙痒,血清中梗阻酶升高,病理表现为毛细胆管型胆汁淤积, $AKP \geq 2ULN$, 且 $R \leq 2$; 混合型 DILI 的临床和病理表现介于以上两种类型之间, $ALT \geq 3 \times ULN$, $AKP \geq 2 \times ULN$, 且 $2 < R < 5$ 。 [$R = (ALT \text{ 实测值} / ALT \text{ ULN}) / (AKP \text{ 实测值} / AKP \text{ ULN})$] 肝血管损伤型 DILI 的临床表现为病程早期病情隐匿,可以快速进展,在几个月的时间内出现肝脾大、腹腔积液、明显食道胃底静脉曲张,患者往往因腹胀、腹腔积液甚至消化道出血入院。目前发现含吡咯烷生物碱的中药土三七、千里光、雏菊茶、款冬花等有较强的肝脏毒性。近 10 年来我国已报道土三七等引起的 HVOD 100 余例^[2,9-11]。

大多数 DILI 临床表现为急性过程,停药 1~2 个月可以恢复正常,少数患者(约占 10%~15%)肝损伤严重,可进展为肝衰竭,需要肝移植挽救生命。亦有部分患者病情迁延不愈,病程超过 6 个月,临床诊断为慢性 DILI。2019 年 EASL 药物性肝损伤指南指出,如果 DILI 发病 1 个月后, TBIL 和 ALP 仍持续性升高,应作为慢性 DILI 的标志。大多数慢性 DILI 临床表现不典型,肝功能正常轻度损伤,但肝纤维化持续进展,容易漏诊误诊,而且在病程中常存在多次、多种药物叠加反复 DILI,延误诊断治疗造成病情加重,发展成肝硬化或慢性肝衰竭。国外报道胆汁淤积型或混合型 DILI 更易发展为慢性 DILI^[12]。

三、药物性肝损伤发病因素及致病机制

全球已知 1100 多种上市药物具有潜在肝毒性,在我国中草药占 DILI 的第一位,其次为抗微生物药物(抗结核、抗生素等)、非甾体类抗炎药物及膳食补充剂等,近年来用于治疗多种恶性肿瘤的免疫检查点

抑制剂可诱导免疫相关的肝损害, CTLA-4 抑制剂 (ipilimumab) 比肝毒性更大,且二者联合治疗具有更大的风险。我国已批准 PD-1/PD-L1 抑制剂上市,随着临床应用病例数的增加,由该类药物导致的 DILI 必然呈增多趋势,临床医生应该提高防范意识。

DILI 临床表现多种多样,不同药物可导致相同类型 DILI,同一种药物也可导致不同类型的肝损伤,某些药物单独使用是安全的或者只是轻微肝损伤,但与其他药物联合使用则发生药物-药物相互作用,可能导致严重肝损伤甚至肝衰竭。DILI 发病机制复杂,主要分为直接肝毒性及特异质肝毒性、线粒体损伤、炎症反应等,也可以是多重损伤综合作用的结果^[13-15]。

1. 直接肝毒性:是药物本身或其代谢产物直接导致肝损伤,也称固有型损伤。药物的直接肝毒性导致的 DILI 病情严重程度与用药剂量呈正相关,潜伏期短、首次用药后最短 5 天就可以有纳差、恶心、尿黄等肝炎表现,药物说明书中应该有肝损伤发生率相关提示,因此具有可预测性,也可以用动物模型模拟。应用 DILI 发生率较高的药物应该按说明书提示定期检测肝功能。很多家庭常备的非甾体类抗炎药,如对乙酰氨基酚 (paracetamol) 就是直接肝损伤药物,正常剂量服用是比较安全的,但长期、大量服用时,产生过多的肝脏毒性物质 N-乙酰苯醌亚胺,超过了肝脏的解毒能力,与肝细胞大分子结合,造成肝细胞坏死,严重者可导致肝衰竭。

2. 特异质肝毒性:特异质型 DILI 是特异免疫反应相关的肝损伤,也称间接性肝损伤。其临床表现多样化,与用药剂量、时间关系不明确,具有不可预测性,动物实验难以复制。抗微生物药物阿莫西林/克拉维酸、异烟肼、环丙沙星等,抗肿瘤靶向药物酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 等可引起特异质型 DILI^[16-20]。随着药物分子生物学研究深入,某些致病机制不详的 DILI 也有了分子水平的新发现。比如近年来对中药何首乌导致肝损伤的病例报告增多,但其发病机制不清楚。Li 等采用完整证据链法研究,证明何首乌导致 DILI 与机体因素特别是免疫相关遗传差异有关,是由于 HLA-B*35:01 基因多态性决定的,人群中可引起 DILI 的仅占少数,是特异质反应型。今后有望通过基因多态性的常规检测,预测何首乌的特异质性 DILI。特异质 DILI 是导致肝衰竭的重要原因,希望有更多的遗传易感性、HLA 基因多态性研究,使得特异质 DILI 也可以准确

预测,真正达到精准治疗。

3. 线粒体损伤和炎症反应:机体细胞能量代谢所需要的能量主要是由线粒体提供的,大剂量的对乙酰氨基酚及其代谢产物 N-乙酰苯醌亚胺可以抑制线粒体 ATP 酶活性,降低肝脏线粒体酶流动性,从而引起肝损伤。Lucena 等研究发现,SOD2 和 GPX1 的基因多态性与 DILI 发生相关,携带 SOD2 Ala/Ala 和 GPX1 Leu/Leu 基因者更易患胆汁淤积型/混合型 DILI。Antoniades 等研究发现对乙酰氨基酚浓度过高时,肝细胞自噬功能明显下降,分泌型白细胞蛋白酶抑制剂通过调节单核细胞、巨噬细胞功能,成为急性药物性肝衰竭发生过程中的关键炎症介质。

4. 多种因素协同作用:近年来由于耐药结核菌越来越多,治疗结核病常通常是三、四种抗结核药物联合使用,明显增加了 DILI 发生的风险。如果患者有肝脏基础疾病,将会使 DILI 发生率进一步升高。雷建平报道,有肝脏基础疾病者,抗结核治疗过程中 DILI 发生率远高于无基础肝病者(40.4% vs 12.3%);有慢性 HBV 感染者 DILI 发生率高达 58.5%。细胞色素 P450 酶 CYP2E1 基因 c1/c1 型是诱导抗结核药发生 DILI 的危险因素,且合并慢速乙酰化的氮乙酰转移酶 2 基因型时 DILI 的发生率更高^[21]。

四、药物性肝损伤的治疗和预后

大多数 DILI 呈急性肝损伤病程,及时停用引起肝损伤的药物肝功能可很快恢复,预后良好。少数肝细胞损伤为主的特异质型药物肝损伤患者病情进展快,可发生急性肝衰竭,需要肝移植挽救生命。慢性 DILI 患者,由于临床表现隐匿,病程中可重叠多次肝损伤最终导致疾病进展为失代偿期肝硬化。

DILI 缺乏特效治疗。乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)是美国食品药品监督管理局(FDA)、美国肝病学会(AASLD)、美国胃肠病学会(ACG)唯一推荐的治疗对乙酰氨基酚、毒蕈类中毒的解毒药物,在病程早期使用有较好效果。我国 2015 年版《药物性肝损伤诊治指南》建议甘草酸制剂、双环醇、水飞蓟素、熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸等可以根据药物使用说明书适应证使用,但不推荐两种以上保肝抗炎药物联合使用。

糖皮质激素对 DILI 的疗效尚缺乏随机对照研究,仅建议用于超敏或自身免疫征象明显的药物性肝损伤,且病情好转后应尽早停药^[9,22]。

综上所述,大多数 DILI 是可防可治的。首先应

加强 DILI 的预防,加大对 DILI 的监管力度,提高对 DILI 的认识,扭转公众对保健品、食品添加剂、中草药无毒、无不良反应的错误认识。其次,加强临床用药安全的培训,做到早发现、早诊断、早治疗。同时,应建立临床与基础科研合作机制,对 DILI 的生物学标记、药物易感基因、临床治疗方案等进行研究,相信在不久的将来,将取得更多适用于指导安全用药的新成果,使得 DILI 的发生率更低,治疗效果更好^[23,24]。

参考文献

- 付懿铭,韩萍,纪冬,等. 21382 例肝活检患者的慢性肝病谱及变化趋势[J]. 肝脏,2019,24(1):16-19
- 滕光菊,孙颖,常彬霞,等. 418 例药物性肝损害临床特征及预后分析[J]. 肝脏,2013,18(1):11-14
- 邵翠萍,吴赤红,李俊,等. 122 例药物性肝损伤临床特点分析[J]. 肝脏,2012,17(9):451-453
- 张艳梅,孙文静,文良志,等. 近 5 年我国药物性肝损伤患者临床特征分析[J]. 临床肝胆病杂志,2018,3(5):562-566
- 李丹,高泉,江红,等. 近 10 年肝病住院患者疾病变化趋势分析[J]. 肝脏,2015,20(10):779-782
- 欧蔚妮,付艳,邢卉春,等. 2005~2013 年首都医科大学附属北京地坛医院住院肝病患者的肝病谱变化及相关因素分析[J]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2016,10(3):327-332
- 赵景民,周光德,孙艳玲,等. 25946 例肝穿刺检查肝病病例的临床病理,流行病学及转归的研究[J]. 解放军医学杂志,2008,33(10):1183-1187
- 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
- 中华医学会肝病学会分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志,2015,23(11):810-819
- Lewis JH. Drug-induced liver disease[J]. Med Clin North Am,2000,84(5):1275-1311
- 姚云洁,刘鸿凌,朱冰,等. 441 例药物性肝损伤患者临床和肝组织病理学特征分析[J]. 实用肝脏病杂志,2015,18(3):286-289
- Chalasan NP, Hayashi PH, Bonkovsky HJ, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Am J Gastroenterol,2014,109(7):950-966
- Chalasan NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Am J Gastroenterol,2014,109(7):950-966
- 许新,纪莉莎,芦琳琳,等. 药物性肝损伤发病机制的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志,2016,32(2):382-385
- Fisher K, Vuppalanchi R, Saxena R. Drug-induced liver injury[J]. Arch Pathol Lab Med,2015,139(7):876-887
- Hayashi PH, Fontana RJ. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury[J]. Semin Liver Dis,2014,34(2):134-144

(下转第 61 页)

分之间)比较差异有统计学意义,提示 TNIP1/ANXA6 基因多态性 rs17728338 和维吾尔族寻常型银屑病病情相关。而在性别、早发晚发、斑块状银屑病和点滴状银屑病、有无关节损害、有无指甲损害均未发现 TNIP1/ANXA6 基因多态性 rs17728338 的基因型、等位基因分布存在差异。

Yin 等^[16]研究发现, TNIP1/ANXA6 基因多态性 rs3762999 ($P = 0.0257$) 和 rs999556 ($P = 0.0071$) 在饮酒和不饮酒汉族银屑病人群中比较,差异有统计学意义,在吸烟和不吸烟的汉族银屑病人群中 CSMD1 基因多态性 rs7007032 ($P = 0.0023$) 和 rs10088247 ($P = 0.0023$) 比较,差异有统计学意义,此项研究进行了基因和环境交互作用的相关分析。本研究没有针对 TNIP1/ANXA6 基因多态性和维吾尔族银屑病人群的生活习惯相关性进行分析,可以在今后的研究中进一步证实。

综上所述, TNIP1/ANXA6 基因 rs17728338 与维吾尔族寻常型银屑病发病的易感性相关, rs17728338 对于家族史阳性的维吾尔族发病风险相对较大,且和维吾尔族寻常型银屑病病情相关。TNIP1/ANXA6 基因多态性 rs999556 和维吾尔族寻常型银屑病发病的易感性不相关,与汉族人群研究结果不同,进一步证明了不同种族人群的遗传异质性。

参考文献

- 1 Sun LD, Cheng H, Wang ZX, *et al.* Association analyses identify six new psoriasis susceptibility loci in the Chinese population [J]. *Nat Genet*, 2010, 42(11):1005 - 1009
- 2 Villarreal - Martínez A, Gallardo - Blanco H, Cerda - Flores R, *et al.* Candidate gene polymorphisms and risk of psoriasis: a pilot study [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(4):1217 - 1222
- 3 韩建文,白云花,孙志强,等. TNIP1 基因多态性与中国北方汉族寻常性银屑病关联性分析[J]. *中华皮肤科杂志*, 2015, 11(48): 756 - 760
- 4 Liang Y, Sarkar MK, Tsoi LC, *et al.* Psoriasis: a mixed autoimmune

- and autoinflammatory disease [J]. *Curr Opin Immunol*, 2017, 49(12):1 - 8
- 5 Xu X, Zhang HY. The immunogenetics of psoriasis and implications for drug repositioning [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12):1 - 12
- 6 Ippagunta SK, Gangwar R, Finkelstein D, *et al.* Keratinocytes contribute intrinsically to psoriasis upon loss of Tnfp1 function [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(41):E6162 - E6171
- 7 Liu X, Qin H, Wu J, *et al.* Association of TNFAIP3 and TNIP1 polymorphisms with systemic lupus erythematosus risk: a Meta - analysis [J]. *Gene*, 2018, 20(8):155 - 165
- 8 Teruel M, Alarcón - Riquelme ME. Genetics of systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: an update [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2016, 28(5):506 - 514
- 9 Woś M, Bandorowicz - Pikuła J. Participation of annexins in endocytosis and EGFR - mediated signal transduction [J]. *Postepy Biochem*, 2014, 60(1):55 - 61
- 10 Tebar F, Gelabert - Baldrich M, Hoque M, *et al.* Annexins and endosomal signaling [J]. *Methods Enzymol*, 2014, 535:55 - 74
- 11 Sun LD, Cheng H, Wang ZX, *et al.* Association analyses identify six new psoriasis susceptibility loci in the Chinese population [J]. *Nat Genet*, 2010, 42(11):1005 - 1009
- 12 张丽君,王培光,崔婧,等. ANXA6 基因多态性与汉族人寻常型银屑病临床表型的相关性 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2011, 27(6): 375 - 378
- 13 Han JW, Wang Y, Alatang C, *et al.* Tumor necrosis factor - alpha induced protein 3 interacting protein 1 gene polymorphisms and pustular psoriasis in Chinese Han population [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(13):1519 - 1524
- 14 Zhang C, Zhu KJ, Liu H, *et al.* The TNFAIP3 polymorphism rs610604 both associates with the risk of psoriasis vulgaris and affects the clinical severity [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2015, 40(4):426 - 430
- 15 Indhumathi S, Rajappa M, Chandrashekar L, *et al.* TNFAIP3 and TNIP1 polymorphisms confer psoriasis risk in South Indian Tamils [J]. *Br J Biomed Sci*, 2015, 72(4):168 - 173
- 16 Yin XY, Cheng H, Wang WJ, *et al.* TNIP1/ANXA6 and CSMD1 variants interacting with cigarette smoking, alcohol intake affect risk of psoriasis [J]. *J Dermatol Sci*, 2013, 70(2):94 - 98

(收稿日期:2018 - 11 - 27)

(修回日期:2018 - 12 - 20)

(上接第4页)

- 17 Zhao P, Wang C, Liu W, *et al.* Causes and outcomes of acute liver failure in China [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e80991
- 18 Fontana RJ. Pathogenesis of idiosyncratic drug - induced liver injury and clinical perspectives [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(4):914 - 928
- 19 Bożenna Karczmarek - Borowska, Agata Salek - Zań. Hepatotoxicity of molecular targeted therapy [J]. *Contemp Oncol*, 2015, 19(2): 87 - 92
- 20 Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, *et al.* Hepatic histological findings in suspected drug - induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations [J]. *Hepatology*, 2014, 59(2): 661 - 670
- 21 Lucena MI, Garcia - Marifn E, Andrade RJ, *et al.* Mitochondrial su-

- peroxide dismutase and glutathione peroxidase in idiosyncratic drug - induce liver injury [J]. *Hepatology*, 2010, 52(1): 303 - 312
- 22 Antoniadis CG, Khamri W, Abeles RD, *et al.* Secretory leukocyte protease inhibitor: a pivotal mediator of anti - inflammatory responses in acetaminophen - induced acute liver failure [J]. *Hepatology*, 2014, 59(4): 1564 - 1576
- 23 雷建平,邓国防,刘肖. 肝脏基础疾病对抗结核药物性肝损害的影响及防治措施评价 [J]. *中国防痨杂志*, 2014, 36(1): 9 - 13
- 24 盛云建,何鸿雁. CYP2E1 和 NAT2 基因多态性与抗结核药物诱导的药物性肝损伤关系的荟萃分析 [J]. *传染病信息*, 2017, 30(4): 212 - 215

(收稿日期:2018 - 05 - 21)

(修回日期:2018 - 05 - 21)