

唑类抗真菌药物致药物性肝损伤50例分析^Δ

钟 皎*,裴泽军(无锡市第二人民医院/南京医科大学附属无锡第二医院药剂科,江苏 无锡 214002)

中图分类号 R96 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)11-1496-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.11.18

摘要 目的:了解唑类抗真菌药物致药物性肝损伤的现状,探讨有效的防治措施,为临床安全、合理使用唑类抗真菌药物提供参考。方法:收集1989年1月—2014年12月我国公开发表的医药学期刊中有关唑类抗真菌药物致药物性肝损伤的个案报道,对唑类抗真菌药物致药物性肝损伤患者的年龄、性别、药品名称、用法用量、出现症状时间、转归等情况进行统计、分析。结果:共收集到相关文献36篇共50例个案报道,包括酮康唑致肝损伤29例(58%)、氟康唑致肝损伤9例(18%)、伊曲康唑致肝损伤8例(16%)、伏立康唑致肝损伤4例(8%)。药物性肝损伤患者的肝损伤与患者年龄、性别、用药疗程不相关,治愈率为88%。转归较差的患者6例(12%),其中4例经治疗无效死亡,2例因病情危重放弃治疗。因联合用药致药物性肝损伤的患者2例。结论:患者在服用唑类抗真菌药物时应定期检测肝功能和监测血药浓度,有条件时行基因检测,可降低肝损伤风险。确诊的药物性肝损伤患者应立即停药,及时进行退黄、降酶等保肝治疗或人工肝血浆置换、肝移植等手术治疗。

关键词 唑类抗真菌药物;药物性肝损伤;病例分析

Analysis of 50 Cases of Drug-induced Liver Injury Caused by Azole Antifungal Drug

ZHONG Jiao, PEI Zejun (Dept. of Pharmacy, Wuxi Second People's Hospital/The Affiliated Wuxi Second Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Wuxi 214002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the situation of drug-induced liver injury caused by azole antifungal drug and discuss effective prevention and treatment measures, to provide reference for safe and rational use of azole antifungal drug in the clinic. METHODS: Drug-induced liver injury caused by azole antifungal drug were collected from published medical and pharmaceutical periodicals in China during Jan.1989-Dec. 2014, and then analyzed statistically in respects of patient's age and gender, drug name, usage and dosage, onset time, outcome, etc. RESULTS: A total of 36 literatures were collected, involving 50 cases. Drug-induced liver injury were not related to patient's age, gender and treatment duration with cure rate of 88%. There were 29 cases of ketoconazole-induced liver injury (58%), 9 cases of fluconazol-induced liver injury (18%), 8 cases of itraconazole-induced liver injury (16%) and 4 cases of voriconazole-induced liver injury (8%). There were 6 cases of poor outcome (12%), of which 4 patients died due to treatment failure and 2 patients gave up treatment because of critical condition. 2 patients suffered from drug-induced liver injury caused by drug combination. CONCLUSIONS: Regular liver function detection and drug concentration monitoring should be provided for the patients when they use azole antifungal drug, and gene detection should be conducted when available to reduce the risk of liver injury. The patients diagnosed as drug-induced liver injury should stop taking medicine immediately and receive supportive liver protection therapy as removing jaundice, enzyme reduction, artificial liver plasma exchange, liver transplantation and other surgery.

KEYWORDS Azole antifungal drug; Drug-induced liver injury; Case analysis

- [2] 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组.抗癫痫药物应用专家共识[J].中华神经科杂志,2011,44(1):56.
- [3] 王来成,王涛,韩强,等.RP-HPLC法测定人血浆中拉莫三嗪的浓度[J].中国药房,2011,22(10):887.
- [4] 杨洁,徐晓华,贺晴,等.癫痫儿童奥卡西平活性代谢物血药浓度监测与临床评价[J].南京医科大学学报:自然科学版,2010,30(10):1485.
- [5] 何益峰,程钢,周述香,等.高效液相色谱法测定人血浆中奥卡西平活性代谢物利卡西平的浓度[J].中南药学,2011,9(9):683.
- [6] 朱雪萍,陈晓萌,秦玉花,等.建立同时测定人血浆中拉莫三嗪和奥卡西平的HPLC法[J].中国药房,2013,24(6):526.
- [7] Saracino MA, Tallarico K, Raggi MA. Liquid chromatographic analysis of oxcarbazepine and its metabolites in plasma and saliva after a novel microextraction by packed sorbent procedure[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2010, 661(3):222.
- [8] 林志燕,刘海涛,舒扬,等.HPLC法同时测定血中拉莫三嗪、奥卡西平活性代谢物药物浓度及其在儿童癫痫中的应用[J].儿科药学杂志,2013,19(2):4.
- [9] Contin M, Mohamed S, Candela C, et al. Simultaneous HPLC-UV analysis of rufinamide, zonisamide, lamotrigine, oxcarbazepine monohydroxy derivative and felbamate in deproteinized plasma of patients with epilepsy [J]. *J Chromatogr B*, 2010, 878(3/4):461.

^Δ 基金项目:无锡市医院管理中心2013年度医学科研药项目(No.YGZXY1301)

* 副主任药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:0510-68563496。E-mail: zhong112@126.com

(收稿日期:2015-05-02 修回日期:2016-01-04)

(编辑:李 劲)

20世纪80年代以来,广谱抗生素大量使用,人类免疫缺陷病毒(HIV)感染以及癌症化学治疗和器官移植等因素导致真菌感染率逐年上升^[1],由此引发了抗真菌药物的大量使用;而抗真菌药物的肝毒性也为抗真菌感染的治疗带来了困难,其风险效益比有待重新衡量。目前,唑类抗真菌药物对深部真菌和浅表真菌感染都具有良好的疗效,在临床被广泛使用,按其化学结构分为咪唑类和三唑类,均有广谱抗真菌作用。其抗菌机制为选择性抑制真菌甾醇-14 α -去甲基酶,阻滞细胞膜麦角固醇合成,破坏细胞膜屏障。唑类抗真菌药物在肝脏代谢,可不同程度抑制细胞色素P₄₅₀(CYP)酶系统。笔者拟通过对唑类抗真菌药物致药物性肝损伤个案的诊断、临床表现、治疗和预后等情况进行分析,进一步了解唑类抗真菌药物的肝毒性,以提高预防、诊断和治疗药物性肝损伤的水平,通过提前干预来减少药物性肝损伤的发生,降低死亡率,为科学使用和管理唑类抗真菌药物提供参考。

1 数据来源与筛选

以“唑类抗真菌药物”“药物性肝损伤”为关键词,通过检索中国知网、万方、维普等数据库,查阅原始文献,收集1989年1月—2014年12月我国公开发表的医药学期刊中有关唑类抗真菌药物致药物性肝损伤的个案报道,剔除重复个案后,共收集到相关文献36篇,包括50例个案报道;对文献报道中的药品名称、患者年龄与性别、用法用量、联合用药、出现症状时间及转归等情况进行分析。

2 病例基本情况

唑类抗真菌药物中的克霉唑、咪康唑等仅用于局部治疗,经皮吸收少,未见由其导致的药物性肝损伤的个案报道。笔者检索的致药物性肝损伤的唑类抗真菌药物主要涉及酮康唑(29例,占58%)、氟康唑(9例,占18%)、伊曲康唑(8例,占16%)、伏立康唑(4例,占8%)。50例唑类抗真菌药物致药物性肝损伤患者的基本情况见表1。

表1 50例唑类抗真菌药物致药物性肝损伤患者的基本情况

Tab 1 General information of 50 patients with drug-induced liver injury caused by azole antifungal drug

药品名称	参考文献	例数	年龄,岁	性别	用法用量	联合用药	乙肝表面抗原(HBsAg)	出现症状时间	转归	
酮康唑	[2]	1	58	男	0.2 g, po, bid	无	阴性	用药后3个月	治疗8周后恢复正常	
	[2-5]	6	36~66	男	0.2 g, po, qd	无	阴性	用药后1~7个月	治疗4~10周后恢复正常	
	[3-4, 6-14]	12	22~57	女	0.2 g, po, qd	无	阴性	用药后25 d~6个月	治疗2~10周后恢复正常	
	[7]	1	35	女	0.2 g, bid, qd	无	阳性	用药后3.5个月	死亡	
	[9]	1	36	男	0.2 g, po, qd	无	无	用药后4 d	死亡	
	[11]	1	63	男	0.2 g, bid, qd	无	阳性	用药后30 d	死亡	
	[15]	1	40	女	0.2 g, po, bid(30 d)	无	阴性	停药后2周	治疗4周后恢复正常	
	[16]	1	32	女	0.2 g, po, qd	无	阴性	用药后2个月	死亡	
	[17]	1	31	女	0.2 g, po, qd	无	阴性	用药后50 d	治疗10周后恢复正常	
	[18]	1	67	女	0.4 g, po, qd(60 d)	无	阴性	停药后40 d	治疗9周后恢复正常	
	[19]	1	45	女	0.2 g, po, qd(8 d)	无	阳性	用药后2 d	治疗4周后恢复正常	
	[20]	1	38	女	0.2 g, po, qd	无	阴性	用药后2.5个月	治疗8周后恢复正常	
	[21]	1	27	女	0.2 g, po, pd	无	阴性	用药后2.5个月	治疗4周后恢复正常	
	氟康唑	[22]	1	50	男	0.1 g, po, bid	青霉素、头孢他啶	阴性	用药后9 d	治疗8周后恢复正常
		[23]	2	28, 52	男	0.15 g, po, qw	无	无	用药后3~14 d	治疗后恢复正常
		[24]	1	68	女	50 mg, po, bid(3 d)	无	阴性	停药后5 d	治疗39 d后恢复正常
		[25]	1	46	男	50 mg, po, qd	无	阴性	用药后10 d	
[26-27]		2	33, 76	男	0.2~0.4 g, ivgtt, qd	头孢类抗菌药物、华法林	无	用药后2~3 d	治疗7, 37 d后恢复正常	
[28]		1	76	男	0.4 g, ivgtt, qd	阿莫西林克拉维酸钾	无	用药后3 d	治疗2周后恢复正常	
[29]		1	81	女	0.2 g, ivgtt, qd	哌拉西林钠他唑巴坦钠	阴性	用药后2 d	治疗3周后恢复正常	
伊曲康唑		[30-31]	4	37~62	女	0.1 g, po, bid	无	无	用药后4~5周	治疗4~8周后恢复正常
	[30-31]	2	46, 75	男	0.2 g, po, bid	无	无	用药后5~6周	治疗10周后恢复正常	
	[32]	1	34	男	0.1 g, po, qd(3 d)	无	阴性	停药后3 d	治疗4周后恢复正常	
	[33]	1	38	男	0.2 g, po, bid(7 d)	无	阴性	停药后3个月	治疗4周后恢复正常	
伏立康唑	[34]	1	54	男	0.2 g, ivgtt, q12 h(d1~4); 0.1 g, po, q12 h(d5~15)	埃索美拉唑	阳性	用药后15 d	病情危重	
	[35]	1	65	男	0.2 g, ivgtt, q12 h	无	无	用药后30 d	治疗2周后恢复正常	
	[36]	1	78	男	0.2 g, ivgtt, q12 h	奥美拉唑	无	用药后4 d		
	[37]	1	81	男	0.2 g, ivgtt, q12 h(d1~5); 0.1 g, po, q12 h(d6~11)	头孢噻利、左氧氟沙星	无	用药后5 d	病情危重	

3 药物性肝损伤

目前,药物性肝损伤的诊断标准主要参考日本2004年的《药物性肝损害诊断标准》^[38],其评分 ≥ 5 分,且符合下文中6项判断标准的任意2项,且排除酒精性肝炎、感染中毒性肝炎、自身免疫性肝病、遗传性肝病,即可诊断为药物性肝损伤。6项判断标准为:(1)平均用药1~4周,有数月甚至更长服药史;(2)初发症状伴发热、皮疹、皮肤瘙痒等;(3)末梢血嗜酸性粒细胞 $> 6\%$;(4)肝内胆汁淤积或有肝实质细胞损害的病理和临床征象;(5)各种病毒性肝炎的标志物均为阴性;(6)再次给

药又发生肝损伤。药物性肝损伤按照受累部位可分为3种类型^[39]:(1)肝细胞损伤型:丙氨酸转氨酶(ALT) > 2 倍正常值上限(ULN)或ALT/碱性磷酸酶(ALP) > 5 ;(2)胆汁淤积型:ALP > 2 倍ULN或ALT/ALP ≤ 2 ;(3)混合型:ALT和ALP均 > 2 倍ULN,且ALT/ALP介于2~5。药物性肝损伤按病程可分为急性肝损伤和慢性肝损伤,肝功能异常持续 < 3 个月者为急性, ≥ 3 个月者为慢性。临床并无特定的检查技术或方法来确诊药物性肝损伤,故医务人员对药物性肝损伤的诊断仍有一定难度。患者就诊时,医师需提高对药物性肝损伤的认识,特

别是对诊断不清的肝脏疾病,应警惕药物性肝损伤的可能,可根据患者有无明确用药史、发病时间、临床表现与停药后症状有无缓解等信息综合诊断药物性肝损伤。

药物性肝损伤的症状主要有乏力、腹胀、食欲减退、肝区不适、发热、皮疹、肤黄、眼黄等;实验室检查指标早期以转氨酶升高为特征,也可表现胆红素及ALP升高;体格检查一般有腹痛不适;B超检查有肝肿大,或弥散性非占位性病变^[9,18,32]。由于药物性肝损伤与其他急性病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、酒精性肝炎的临床症状及实验室检查指标无明显区别,无特异性,故诊断较为困难,且易与其他类型的肝炎相混淆,故早发现、早诊断、早治疗是药物性肝损伤的治疗重点。确诊的药物性肝损伤患者,应立即停用有关药物及可疑药物,及时进行退黄、降酶等保肝治疗,主要治疗药物有硫普罗宁、多烯磷脂酰胆碱、甘草酸二胺、还原型谷胱甘肽等。轻度药物性肝损伤患者短期内即可康复,严重及发生肝衰竭的药物性肝损伤患者应按肝衰竭进行积极处理,如人工肝血浆置换术治疗药物性肝衰竭可在短时间内去除原药及毒性代谢产物,并有促进肝细胞再生及肝功能恢复的作用,能延长患者生存期。另外,肝细胞移植及肝移植也是治疗肝衰竭的有效方法,且术后处理已取得一定进展,但因肝源提供的困难性和高额的医疗费用等因素,使得移植手术的实施存在难度,故在重症患者的治疗上仍较多选择人工肝血浆置换术。大部分患者经治疗后可痊愈,但仍有1%的患者由药物性肝损伤最后发展为肝硬化^[40]。Czaja AJ^[41]的研究发现,部分药物性肝损伤患者再次服用同种或不同种致肝损伤药物时,易触发“危险信号”或通过T细胞受体酶激活的替代途径产生继发性免疫介导性肝损伤,故此类型人群需要谨慎对待。笔者统计本次收集的50例个案,经治疗后88%的患者恢复正常,但仍有4例死亡,2例因病情危重放弃治疗,2例转归未提及。

4 讨论

酮康唑作为较早的抗真菌药物,其致肝功能损伤的报道较多,本次个案分析中共29例(58%);而新一代的唑类抗真菌药物伏立康唑致肝功能损伤的报道仅有4例(8%)。国家食品药品监督管理局(CFDA)网站提醒应警惕酮康唑的严重肝毒性,必须使用时医师应谨慎选择,患者应知情同意。由表1可见,药物性肝损伤患者中男性24例,女性26例,性别分布未见差异,年龄分布较均匀,提示药物性肝损伤的发生与患者年龄和性别无特殊相关性。所有病例使用的药物剂量都在治疗剂量范围内,肝损伤潜伏期长短不一,最早在用药2d后即显现,最晚在用药后7个月才出现症状,提示症状出现的时间与用药疗程不存在固定规律。药物性肝损伤的恢复时间,症状较轻患者治疗1周,症状较重患者需治疗10周,损伤大多可逆。本次个案分析中有3例HBsAg阳性的患者^[7,11,34],最终均未能治愈,提示该类患者对导致肝功能损伤的外来因素极其敏感,因此在原有慢性肝脏疾病的基础上使用唑类抗真菌药物时更易发生药物性肝损伤,需谨慎对待。

本次个案分析中,转归较差的有6例(12%),其中4例经治疗无效死亡,2例因病情危重放弃治疗。4例死亡病例均是使用酮康唑的患者:1例因急性肝损伤后导致肝衰竭而死亡^[16];1例乙肝患者因病情恶化,出现肝性脑病而死亡^[11];1例因治疗过程中不明原因的突发呼吸急促,心跳骤停^[9];1例最终因肝性

脑病及肝/肾综合征,抢救无效死亡^[7]。2例放弃治疗的患者均是使用伏立康唑后出现的药物性肝损伤:1例患者伴有乙型肝炎硬化并自发腹膜炎和肺部感染^[34];1例老年患者基础疾病较多,出现多脏器衰竭^[37]。以上病例都说明唑类抗真菌药物致药物性肝损伤具有危险性,尤其是患者在伴有其他疾病时,肝损伤的治疗具有一定的难度,死亡率较高。

曲彩虹等^[34]的研究中,患者使用伏立康唑联用埃索美拉唑肠溶片(20 mg, po, qd)后发生肝功能异常、肌炎、肌溶解。这是由于埃索美拉唑对肝药酶CYP2C19的抑制作用导致伏立康唑血药浓度升高、埃索美拉唑代谢降低,致使两种药物同时在体内蓄积,毒性加大。患者本身患有肝硬化,肝功能严重受损,对外来的可能损害肝功能的因素极其敏感;也可能与患者本身为肝药酶CYP2C19的弱代谢型导致伏立康唑血药浓度升高有关。李国栋等^[36]的研究中,患者使用伏立康唑联用奥美拉唑肠溶片后发生肝功能异常。患者本身为CYP2C19慢代谢型,致伏立康唑在体内大量蓄积引起肝功能异常。以上2例病例均为因联合用药致药物性肝损伤的患者,均是伏立康唑与质子泵抑制剂发生了药物相互作用。伏立康唑与质子泵抑制剂均是肝药酶CYP2C19的抑制剂,易发生代谢竞争,最终导致药物蓄积而发生药品不良反应。且CYP2C19具有基因多态性,Weiss J等^[42]的研究发现15%~20%的亚洲人群属于慢代谢型,该类型的人群服药后会导致伏立康唑的血药浓度异常升高,加重其肝毒性。医师在开具处方时需联合用药,需注意药物间相互作用。唑类抗真菌药物是CYP3A4和CYP2C19等肝药酶的抑制剂,联用药物若也经CYP3A4和CYP2C19代谢,则易发生药物间的相互作用。因此,建议在条件允许的前提下为患者进行基因检测,则可降低唑类抗真菌药物联用时的药物性肝损伤风险。

药物性肝损伤发病隐匿,早期无特征性的临床表现,建议患者服药期间定期检测肝功能,是早期诊断肝损伤的主要方法。在药物性肝损伤早期及时停用致肝损伤的药物,是预后良好的关键。唑类抗真菌药物在停用几周后仍有病情加重甚至死亡的风险^[43],在停药后仍需定期复查。血药浓度监测也是预防药物性肝损伤的有效方法,翁心华等^[44]的研究显示,血药浓度与肝损伤的发生率呈正相关关系。本次个案分析中,均在发现肝损伤时即停用了抗真菌药物,并结合临床症状给予保肝药物治疗,治愈率高。

本文的不足之处在于检索病例数较少,未能全面反映问题,且个案中的保肝治疗方案未进行详细叙述,限制了对保肝药物使用的进一步评价。后续研究可以进一步检索外文数据库,联合药品不良反应评价部门共同收集病例,以完善和拓展结论。

参考文献

- [1] 张宇平,崔健.108株深部真菌医院感染耐药性分析[J].中华医院感染学杂志,2010,20(8):1186.
- [2] 张玉韩,孙彩云.里素劳致肝脏损害2例[J].中国医刊,1991,2(7):53.
- [3] 金祖余,傅得兴.酮康唑引起的中毒性肝炎[J].中国药学杂志,1991,26(7):423.
- [4] 徐慧珍,陈冠蓉.酮康唑引起的药物性肝炎4例[J].医药导报,1992,11(3):26.

- [5] 盛士芳,郑立农.酮康唑引起肝损害和男性乳房女性化1例[J].药学实践杂志,1992,10(1):67.
- [6] 朱瑞龙,胡和平,陈士葆.酮康唑性肝炎1例报告[J].第二军医大学学报,1993,14(2):142.
- [7] 逢晓云,刘晓琰,沈金芳.酮康唑致严重肝损1例[J].中国医院药学杂志,2009,29(18):1579.
- [8] 余玉娥.酮康唑引起严重肝损伤1例[J].中国社区医师,1994,8(5):41.
- [9] 满辉.酮康唑引发亚急性肝坏死[J].药物不良反应杂志,2007,9(3):208.
- [10] 任一鸣,何琦娜,冯子坛.酮康唑致中毒性肝炎1例报告[J].胃肠病学和肝病学杂志,1995,4(3):219.
- [11] 余进东,罗斌.再次服里素劳(酮康唑)片致严重肝损害1例[J].健康大视野:医学分册,2006,2(3):13.
- [12] 计叔钧,梁扩寰.酮康唑所致之药物性肝损害:附2例报告及24例综合分析[J].胃肠病学和肝病学杂志,1995,4(3):204.
- [13] 宋荷玲.酮康唑致中毒性肝炎并发多器官损害的护理[J].华北煤炭医学院学报,2002,4(4):499.
- [14] 郭新云,万龙江,石黎明,等.酮康唑致肝损伤伴粒细胞减少2例[J].新医学,1996,27(2):73.
- [15] 阎双缓,吕胜益,封会茹.酮康唑致肝损害1例[J].河北医科大学学报,2001,2(4):88.
- [16] 张沈英.口服酮康唑致肝损害低蛋白血症1例[J].中国新药杂志,2003,12(5):354.
- [17] 崔淮西.酮康唑引起肝脏损伤1例[J].蚌埠医学院学报,1996,21(1):26.
- [18] 付红刚,张天.酮康唑致急性肝损害死亡[J].药物不良反应杂志,2001,3(3):159.
- [19] 郑韵.酮康唑用于HBsAg阳性者致急性重症肝损伤1例报告[J].江西医学院学报,1995,35(2):62.
- [20] 潘慧云.酮康唑引起急性肝损害1例[J].中国现代应用药学,1994,11(5):51.
- [21] 裘雨林,裘恹剑.酮康唑致急性重症肝损伤1例报告[J].临床肝胆病杂志,1994,10(2):114.
- [22] 余秉翔,徐萍,王淑敏,等.氟康唑致药物性肝病1例[J].北京医学,1995,17(5):272.
- [23] 谢志宏.口服氟康唑引起药疹及肝功能异常2例[J].中国皮肤性病学杂志,1996,10(6):381.
- [24] 米润昭,孙晓云,耿素辉,等.氟康唑引起急性药物性肝炎[J].药物不良反应杂志,2002,4(1):28.
- [25] 卞长旺,丁元江,刘东科.氟康唑致肝损害1例报告[J].皮肤病与性病,2005,27(4):57.
- [26] 刘俊平,魏学兰,孙宏伟.氟康唑静脉注射致肝病毒性反应1例[J].医药产业资讯,2005,2(23):154.
- [27] 兰安杰,丁春雷,罗静.氟康唑注射液与华法林片合用致药物性肝损伤及凝血功能异常1例[J].中国药物警戒,2011,8(1):61.
- [28] 马丽娜,冀冰心,赵弘,等.氟康唑致严重肝功能损害1例[J].药物流行病学杂志,2010,19(9):540.
- [29] 徐锦龙,胡东军,陈武,等.氟康唑致急性肝损害1例[J].实用药物与临床,2013,16(9):882.
- [30] 袁浩龙.伊曲康唑致肝损害[J].药学进展,1993,17(1):57.
- [31] 骆予依,方海丹.伊曲康唑致肝损害[J].医药导报,1998,17(2):81.
- [32] 郭龙,郑琳琴.伊曲康唑胶囊引起中毒性肝炎1例[J].海峡药学,1999,11(2):71.
- [33] 曹传梅.伊曲康唑胶囊引起肝炎[J].药物不良反应杂志,2005,7(4):314.
- [34] 曲彩虹,雷姿颖.伏立康唑与埃索美拉唑联用致乙肝肝硬化并肺部侵袭性真菌感染患者横纹肌溶解症[J].今日药学,2011,21(11):686.
- [35] 阎维维,张永莉.临床药师对1例伏立康唑致肝损害的脑血管病患者的药学监护[J].中国药房,2012,23(34):3260.
- [36] 李国栋,刘震,冯端浩.伏立康唑致CYP2C19慢代谢型患者肝损害1例[J].药物流行病学杂志,2012,21(9):463.
- [37] 蔡小军,宋惠珠,赵敏.伏立康唑致严重肝损害1例[J].中国临床药理学杂志,2013,29(10):795.
- [38] Hoofnagle JH. Drug-induced liver injury network[J]. *Hepatology*, 2004,40(4):773.
- [39] Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders: report of an international consensus meeting[J]. *J Hepatol*, 1990,11(2):272.
- [40] Bjornsson E, Davidsdottir L. The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice [J]. *J Hepatol*, 2009,30(3):511.
- [41] Czaja AJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2011,56(4):958.
- [42] Weiss J, Ten Hoevel MM, Burhenne J, et al. CYP2C19 genotype is a major factor contributing to the highly variable pharmacokinetics of voriconazole[J]. *J Clin Pharmacol*, 2009,9(2):196.
- [43] 于乐成,陈成伟.药物性肝损伤[J].肝脏,2008,13(3):238.
- [44] 翁心华,朱利平.重视抗真菌药物的肝脏安全性[J].国际流行病学传染病学杂志,2008,35(3):147.

(收稿日期:2015-04-11 修回日期:2015-12-29)

(编辑:陶婷婷)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅