

老年药物性肝损伤的研究进展

谭辉, 凌宁

重庆医科大学附属第二医院感染科, 重庆

收稿日期: 2023年11月25日; 录用日期: 2023年12月19日; 发布日期: 2023年12月26日

摘要

药物性肝损伤是由药物及其代谢产物等所引起的肝脏损伤, 是临床常见的不良反应之一, 其可引起各种急性、慢性肝病, 导致肝衰竭, 甚至死亡, 严重威胁人们的健康。由于药物性肝损伤发病机制复杂, 临床表现多样, 缺乏特异性生物诊断标志物, 防治难度较大, 已受到更多的关注。随着我国人口老龄化的趋势和疾病谱的改变、新药的应用、保健品和中药的滥用、老年人生理功能减退、合并基础疾病, 使老年人发生药物性肝损伤的风险增加。基于此, 本文从老年药物性肝损伤的流行病学、分型和易感因素、临床表现、常见药物等方面介绍其特点。

关键词

药物性肝损伤, 老年, 临床特征

Research Progress on Drug-Induced Liver Injury in the Elderly

Hui Tan, Ning Ling

Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Nov. 25th, 2023; accepted: Dec. 19th, 2023; published: Dec. 26th, 2023

Abstract

Drug-induced liver injury is the liver injury caused by drugs and their metabolites, is one of the common clinical adverse reactions, it can cause a variety of acute, chronic liver disease, leading to liver failure, and even death, a serious threat to people's health. Due to the complex pathogenesis of drug-induced liver injury, diverse clinical manifestations, lack of specific biondiagnostic markers, and great difficulty in prevention and treatment, it has received more attention. With the trend of population aging in China and the change of disease spectrum, the application of new drugs, the abuse of health care products and traditional Chinese medicine, the decline of physiological func-

tion in the elderly, and the combined basic diseases, the risk of drug-induced liver injury in the elderly increases. Based on this, this paper introduces the characteristics of drug-induced liver injury from the epidemiology, classification and susceptibility factors, clinical manifestations and common drugs in the elderly.

Keywords

Drug-Induced Liver Injury, Old People, Clinical Features

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

药物性肝损伤(Drug-Induced Liver Injury, DILI), 是指由于化学药物、生物制剂、中成药、中药、天然药、保健品、膳食补充剂或其代谢物乃至辅料、污染物等所诱发的肝损伤[1]。目前 DILI 的总体发生率呈上升趋势, 是药物研发终止、药品撤回等主要原因[2]。研究表明, DILI 的病因在不同人群和地区具有差异, 在我国人群中, 引起 DILI 的常见药物为中草药或膳食补充剂、抗结核药物、抗肿瘤或免疫调节剂; 而在欧美人群中, 引起 DILI 的常见药物为抗菌药物、抗惊厥药物和精神药物[3]。

随着我国逐渐步入老龄化社会、药物种类繁多及使用、老年人群对药品安全问题的相关知识缺乏、老年人常常合并多种基础疾病, 使得越来越多的老年人发生 DILI。据统计, 截止 2022 年, 我国 60 岁以上老年人口为 2.8 亿, 占比达到 19.8%, 未来老年人口占比会更多。研究表明, 目前全球有 1100 多种被报道具有肝毒性, 年龄与特定的药物引起的 DILI 的风险有一定相关性[4]。同时研究表明, 近年来我国 DILI 的总体发生率呈上升趋势[5]。此外, 老年人常喜欢自服对症药物, 偏爱中草药和保健品等行为易造成肝损伤, 且 DILI 早期往往无明显症状, 患者不易发觉, 老年患者器官功能减退及合并其他疾病, 预后较年轻患者差。尽管老年人的 DILI 已经受到临床工作者的日益关注, 但目前 DILI 仍是排除性诊断、无有效的治疗手段; 只有早发现、早对症处理尽可能改善其预后, 减轻疾病负担。老年人 DILI 带来的疾病负担大, 已成为我国不可忽视的问题。本文就老年人 DILI 的流行病学、临床表型、常见临床表现及药物等进行介绍。

2. 老年 DILI 的流行病学

关于 DILI 的发生率, 在一般人群中有一些数据。早期法国的一项前瞻性研究报告显示, DILI 在一般人群的发生率为 13.9/100,000 [6]。冰岛的一项为期两年的前瞻性研究显示, DILI 的发生率为 19.1/100,000。此外, 年龄似乎是 DILI 的一个危险因素, 因为年龄标准化发病率从 15~25 岁的 8.5/100,000 增加到 80 岁及以上的 41/100,000 人; 这种发病率的增加与老年人多药治疗相关。然而, 没有其他研究提供了类似的数据, 这些数据可能无法推广, 因为该研究队列规模小, 而且该国家 42% 的人口年龄是 60 岁及以上[7]。最近, 我国的一项多中心回顾性研究[5], 纳入 2012 年到 2014 年 308 个医疗中心共 25,927 例 DILI 的住院患者, 估算出我国一般人群每年 DILI 的平均发生率为 23.8/100,000, 且呈逐年上升的趋势; 并且该研究统计住院患者的发病率, 一般人群真实的发病率应更高。此外, 并未发现年龄是 DILI 的独立危险因素, DILI 患者的比例最高是 40 至 50 岁的患者, 其次为 18 至 39 岁、≥ 60 岁和 < 18 岁的患者, 其中 ≥ 60 岁的病例数占总数的 22.09%。而英国 DILI 的发生率为 2.4/100,000 [8], 美国的发生率为 2.7/100,000 [9], 我国

DILI 的发生率明显高于西方国家, DILI 已成为我国不可忽视的问题。

既往研究表明, 我国老年人群中药物性肝损伤占肝病的比例高达 20%。老年人因急性肝病入院的患者中 40%为 DILI [10], 国外报道 DILI 患者中老年人占 45% [11]。截至目前, 关于老年人 DILI 的流行病学信息少, 主要来自一些前瞻性、回顾性研究或病例报道, 这些队列在 DILI 定义标准和样本量方面有所不同。总之, 老年人 DILI 的实际发生率及分布情况难以确定, 其实际发生率可能高于目前的报道。期待未来有更多的大样本、多中心、前瞻性的研究来补充老年 DILI 的流行病学资料。

3. 老年 DILI 临床表现及分型

3.1. 临床表现

DILI 临床表现多种多样, 但老年人 DILI 的临床表现较年轻人 DILI 无明显特异性, 较常见的临床症状为: 乏力、恶心、呕吐、厌油、乏力、黄疸、皮肤瘙痒等, 皮疹、发热等全身症状较少见, 另外有一部分患者为无症状及体征, 仅生化学检查异常[12] [13]。

此外, 老年人 DILI 往往起病隐匿, 潜伏期较年轻人长, 结合老年人自身特点, 考虑与老年人生理因素相关, 导致潜伏期延长; 其次, 老年人临床症状不典型, 延长了就诊时间, 导致潜伏期长。因此, 老年人在服用药物期间, 特别是可能导致肝损伤药物时应定期监测肝功能。

3.2. 分型

3.2.1. 根据病程分型

分为急性和慢性 DILI, 针对慢性 DILI 的定义, 不同指南有差异。我国 2015 年《药物性肝损伤诊治指南》[14]和 2016 年《中草药相关肝损伤临床诊疗指南》[15]均推荐肝损伤持续时间 > 6 月为慢性 DILI; 2019 年欧洲指南认为肝损伤持续时间 > 12 月为慢性 DILI [16]。王丽苹等[17]研究中显示, 2107 例老年患者中急性 DILI 为 63 例(3.0%), 慢性 DILI 为 960 例(45.6%)。

3.2.2. 根据受损靶细胞分型

目前 DILI 临床最常见的应用是基于肝损伤生物化学异常模式和 R 值的分类。其中 R 值为基线血清 (ALT 实测值/ALT ULN)和(ALP 实测值/ALP ULN)的比值, 根据 R 值, 急性 DILI 可分为[18]: 肝细胞损伤型: $R \geq 5$; 混合型: $2 < R < 5$; 胆汁淤积型: $R \leq 2$ 。

任慧琼等[19]研究中, 共纳入 162 例老年 DILI, 其中以胆汁淤积型为主(76 例, 46.91%)。王丽苹等[16]研究共收集 2107 例老年 DILI, 其中胆汁淤积型 439 例, 占 68.3%; 肝细胞损伤型 358 例(17.0%)和混合型 310 例(14.7%)。杨雪等[20]的一项回顾性研究, 纳入 498 例确诊 DILI, 其中以肝细胞型为主, 以 37~52 岁多见(133 例, 26.7%), 胆汁淤积型以 53~68 岁多见(36 例, 7.2%)。郭甜甜等[21]研究中, 共纳入 620 例 DILI, 分为青年组(16.3%)、中年组(44%)、老年组(39.7%), 老年组胆汁淤积型肝损伤的比例明显高于青年及中年组(13% vs. 3% vs. 5.5%; $p = 0.001$)。总之, 目前多项研究表明, 老年 DILI 临床分型以胆汁淤积型为主, 且既往有报道称年龄可能会影响 DILI 的表型, 年轻人易发生肝细胞损伤, 而老年人倾向于发生胆汁淤积, 也更易出现持续性或慢性肝生化指标异常[22] [23]。另外, 有研究提示, 老年人发生胆汁淤积性肝损伤的比例较一般年轻人高[24] [25]。

3.2.3. 根据发病机制分型

分为固有型、特异质型和间接型 DILI [26]。固有型 DILI: 是由药物或其代谢产物直接导致的肝损伤, 呈剂量依赖性, 具有潜伏期短、可预测性的特点, 停药后再次使用致病药物可以再次引起肝脏损伤。对乙酰氨基酚(APAP)是此类药物中的代表, 其摄入量 > 4 g/d 会发生肝损伤, 如果 >10 g/d, 可导致肝脏衰

竭。特异质型 DILI: 与药物剂量无关, 难以预测, 与药物、个体、环境等因素相关, 发病过程不可重复。又可分为免疫特异质性和遗传特异质性。其中遗传特异质性 DILI 无免疫反应特征, 起病缓慢, 再次用药未必快速导致肝损伤。如, HLA-DRB1*15:01 与阿莫西林-克拉维酸导致的肝损伤相关, 且得到了后续的药物基因组学研究证实[27] [28]。我国的一项研究显示, HLA-B*35:01 位点与何首乌所致肝损伤密切相关[29]。间接型 DILI: 曾被称为第三种类型 DILI, 其基于药物的作用, 是因为某些药物通过改变或加剧先前存在的肝脏疾病(如慢性病毒性肝炎或脂肪肝), 或通过改变患者的免疫系统状态而间接导致的肝损伤, 有多种类型。例如, 大剂量激素或某些单抗导致的病毒性肝炎再激活、激发免疫导致的免疫介导的肝损伤, 如免疫检查点抑制剂(ICIs)导致的肝损伤、药物诱导性自身免疫性肝炎(DI-ALH)、他汀类药物等。

4. 老年 DILI 的影响因素

目前药物性肝损伤的发病机制尚不明确, 但常常认为是一个多因素共同的结果。老年人由于自身机体的变化、合并用药等, 会影响药物的吸收、分布、代谢、排泄等方面, 使其更容易发生 DILI, 其易感因素如下所述。

4.1. 药代动力学的改变

随着年龄的增长, 人体的功能逐渐衰退, 使药物的吸收、分布、代谢和排泄等药代动力均可发生改变, 从而损害药物的分布和敏感性。如, 老年人体中水的减少和脂肪含量的增加, 从而脂溶性药物分布体积广, 半衰期缩短。老年人胃酸分泌减少, 胃蠕动减慢, 可能延迟药物的吸收; 老年人肾脏功能减退, 在应用相关肾脏排泄药物时, 则应调整剂量[30]。

4.2. 肝脏功能的减退

肝脏作为主要的药物转化器官, 随着年龄的增长, 肝脏生理功能发生退行性改变, 肝脏体积缩小, 实质细胞数量减少, 血流量也逐渐减少, 从而导致蛋白质合成能力下降、肝内代谢酶活性减退及肝脏的摄取功能下降, 导致肝脏代谢功能下降[31] [32]。

4.3. 共病和多药治疗

老年患者作为一特殊人群, 常常有一种或多种疾病, 需服用多种药物控制疾病进展。我国的一项研究显示, 在 416 老年人中, 平均用药为 4.9 种[33]。荷兰的一项前瞻性研究, 在老年人中约 94.2% 使用 1 种以上药物[34]。德国的研究发现, 平均每个老年患者服用 3.7 种处方药和 1.4 种非处方药[35]。另外, 我国一项研究发现, 患有高血脂症、心血管疾病的患者发生 DILI 的风险更高[36]。并且研究发现, 慢性基础疾病和多药治疗与老年 DILI 患者非肝脏相关性死亡率增加有关[37]。

5. 老年 DILI 的常见药物

最近, 一项针对中国大陆地区的多中心回顾性研究显示, 我国 DILI 的常见药物中药或中草药和膳食补充剂(26.81%)、抗结核药物(21.99%)、抗肿瘤或免疫抑制剂(8.34%)、抗感染药物中药(6.08%) [7]; 西方国家引起 DILI 的主要是非甾体抗炎药、抗感染药物、中草药和膳食补充剂[38]。同时, 研究表明, 引起老年人 DILI 的常见药物为中草药、心血管药物、抗感染药物等药物[19] [39]。这可能与老年人偏爱中药, 合并多种慢性基础疾病, 易发生感染的情况相关。

5.1. 中草药

中草药的应用在我国有悠久的历史, 我国中草药引起的肝损伤较其他国家高, 主要原因是中草药在我

国普遍应用, 人们存在中草药为天然植物, 无副作用的错误。其实中草药多为复方制剂, 成分复杂, 引起肝损伤的机制尚不清楚, 且具有一定隐匿性, 往往早期不易发现[40]。一项回顾性研究显示[38], 在 334 例确定由单一中草药引起的肝损伤中, 占比最多为何首乌, 其次为补骨脂、延胡索、大黄、雷公藤等。关于中草药成分导致的 DILI 报道较多, 通过生物信息学技术发现, 导致中草药引起肝损伤最多的成分为生物碱和萜类化合物[41]。此外中药致肝损伤的机制、成分较复杂, 难以针对性治疗, 且中草药引起的肝损伤较其他药物更严重, 易导致肝衰竭, 甚至死亡。老年人往往更容易自行购买中草药, 这表明其对中药导致的 DILI 认识不足。因此, 应加强 DILI 基础知识的宣传及中草药的监管, 改变老年人对中药的认知, 减少不必要的中药的使用。若必须长期服用中草药, 应警惕 DILI 的发生, 应定期监测肝脏功能, 以期及早发现及诊治, 从而减少不良后果。

5.2. 心血管药物

老年人群由心血管药物导致的 DILI 明显高于其他人群, 可能与老年人群心血管疾病患病率高相关。他汀类药物是目前心血管疾病的常见药物, 临床常常用于高胆固醇血症和冠心病的预防, 较少出现不良反应。但研究发现, 他汀类药物可导致血清转氨酶水平的升高, 一般多为无症状和自限性, 停药后可恢复正常[42]。

5.3. 其他药物

在引起老年 DILI 的药物中, 较常见还有抗感染药物、抗结核药物、抗肿瘤药物和非甾体类抗炎药等。这可能与老年人免疫低下易合并感染、我国结核病发生率较西方国家更高、一线抗结核药物中的异烟肼、利福平和吡嗪酰胺肝脏毒性较强、恶性肿瘤发病率升高、老家人群器官生理功能减退等密切相关。

6. 老年 DILI 诊断、治疗和预后

6.1. 老年 DILI 诊断

目前尚无明确的研究或实验室手段证实某种药物是肝损伤的原因, 针对 DILI 的诊断仍为排除性诊断。根据病史、实验室检验、肝脏影像学检查或肝脏穿刺排除其他可能导致肝脏损伤的病因, 再通过因果关系评估来确定肝损伤与可疑药物的相关程度。

6.2. 老年 DILI 的治疗

针对 DILI 的治疗, 其原则为及时停用可疑肝损伤的药物, 同时尽可能避免再次使用可疑或同类药物; 选择合理的对症支持药物, 促进肝脏损伤尽早恢复, 防止肝损伤演变为重症及慢性化; 必要时 ALF 等重症者可考虑肝移植。目前临床使用较常见的药物: N-乙酰半胱氨酸(NAC)、糖皮质激素、异甘草酸镁、熊去氧胆酸、水飞蓟素等。

6.3. 老年 DILI 预后

在预后方面, 老年 DILI 的预后情况与其自身的基础情况及是否合并其他肝脏疾病密切相关, 在及时停用可疑肝毒性药物后总体预后良好[19]。有研究表明, 年龄是影响患者预后的独立危险因素[43] [44]。由此可见, 在针对老年患者, 特别是合并基础疾病的情况下, 用药需高度警惕药物性肝损伤的发生, 对临床工作者起到一定的提示作用。

7. 小结及展望

随着老龄化趋势的发展, 老年群体 DILI 的发生必须予以重视和加强。但老年 DILI 发展机制复杂, 缺乏特异性诊断标志物及有效治疗方法, 重点仍在预防。在临床工作中应了解药物的药理和药代动力学特

性, 综合患者基础情况, 谨慎选择药物, 某些特殊药物用药期间密切监测血药浓度和肝功能指标。同时加强对老年人的健康宣教, 指导老年人合理用药, 避免多用、滥用和大量用药, 争取早发现、早治疗。

参考文献

- [1] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会全科医学分会, 中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会, 消化系统疾病基层诊疗指南编写专家组. 药物性肝损伤基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(10): 868-875.
- [2] Yao, K.Y., Zhang, S.Q., Jin, R., et al. (2023) Comparative Study on Date Set of Drug-Induced Liver Injury. *Chinese Journal of Pharmacovigilance*, **20**, 568-573.
- [3] Li, X., Tang, J. and Mao, Y. (2022) Incidence and Risk Factors of Drug-Induced Liver Injury. *Liver International*, **42**, 1999-2014. <https://doi.org/10.1111/liv.15262>
- [4] 沈弢, 黄昕, 王誉雅, 庄辉. 我国药物性肝损伤流行病学研究现状[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(6): 1152-1155.
- [5] Shen, T., Liu, Y., Shang, J., et al. (2019) Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China. *Gastroenterology*, **156**, 2230-2241. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.002>
- [6] Sgro, C., Clinard, F., Ouazir, K., et al. (2002) Incidence of Drug-Induced Hepatic Injuries: A French Population-Based Study. *Hepatology*, **36**, 451-455. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.34857>
- [7] Björnsson, E.S., Bergmann, O.M., Björnsson, H.K., et al. (2013) Incidence, Presentation, and Outcomes in Patients with Drug-Induced Liver Injury in the General Population of Iceland. *Gastroenterology*, **144**, 1419-1425.E3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.006>
- [8] Abajo, F.J.D., Montero, D., Madurga, M. and García Rodríguez, L.A. (2015) Acute and Clinically Relevant Drug-Induced Liver Injury: A Population Based Case-Control Study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **58**, 71-80. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02133.x>
- [9] Vega, M., Verma, M., Beswick, D., et al. (2017) The Incidence of Drug- and Herbal and Dietary Supplement-Induced Liver Injury: Preliminary Findings from Gastroenterologist-Based Surveillance in the Population of the State of Delaware. *Drug Safety*, **40**, 783-787. <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0547-9>
- [10] 刘玉兰, 王晶桐. 老年人药物性肝损害的诊治[J]. 中华老年医学杂志, 2009, 28(4): 274-275.
- [11] Mitchell, S.J. and Hilmer, S.N. (2010) Drug-Induced Liver Injury in Older Adults. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, **1**, 65-77. <https://doi.org/10.1177/2042098610386281>
- [12] 袁玲, 杨永耿, 马颖才. 老年人药物性肝损伤临床特点分析[J]. 肝脏, 2021, 26(4): 442-443, 463.
- [13] 李亚飞, 闫华楠, 韩少静, 郭永泽, 韩书香, 李淑霞, 吉丽, 张宏伟. 老年急性药物性肝损伤临床特征及预后影响因素分析[J]. 肝脏, 2020, 25(3): 319-322.
- [14] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(11): 810-820.
- [15] 中华中医药学会肝胆病分会, 中华中医药学会中成分分会. 中草药相关肝损伤临床诊疗指南[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(7): 1165-1172.
- [16] European Association for the Study of the Liver (2019) EASL Clinical Practice Guide Lines: Drug-Induced Liver Injury. *Journal of Hepatology*, **70**, 1222-1261. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>
- [17] 王丽草, 何婷婷, 崔延飞, 等. 解放军总医院第五医学中心 2009 年-2019 年老年药物性肝损伤患者的临床特征及变化趋势[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(10): 2248-2252.
- [18] Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) (2020) Drug-Induced Liver Injury(DILI): Current Status and Future Directions for Drug Development and the Post-Market Setting. A Consensus by a CIOMS Working Group. Geneva.
- [19] 任慧琼, 姚均迪, 赵红信, 等. 基于 RUCAM 评估量表的高龄老年药物性肝损伤 162 例临床分析[J]. 肝脏, 2021, 26(11): 1276-1278.
- [20] 杨雪, 涂荣芳, 杨晋辉. 498 例药物性肝损伤患者的临床特点及其预后分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(7): 735-740.
- [21] 郭甜甜, 马子坤, 王昱, 等. 老年药物性肝损伤的临床特征及预后分析[J]. 药物不良反应杂志, 2023, 25(6): 345-351.
- [22] 张平, 柯玉满, 樊小春, 等. 药物性肝损伤临床分析 324 例[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(33): 3720-3723.
- [23] Chalasani, N., Bonkovsky, H.L., Fontana, R., et al. (2015) Features and Outcomes of 899 Patients with Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology*, **148**, 1340-1352. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.03.006>

- [24] Lucena, M.I., *et al.* (2009) Phenotypic Characterization of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury: The Influence of Age and Sex. *Hepatology*, **49**, 2001-2009. <https://doi.org/10.1002/hep.22895>
- [25] Reuben, A., Koch, D.G. and Lee, W.M. (2010) Drug-Induced Acute Liver Failure: Results of a U.S. Multicenter, Prospective Study. *Hepatology*, **52**, 2065-2076. <https://doi.org/10.1002/hep.23937>
- [26] Hoofnagle, J.H. and Björnsson, E.S. (2019) Drug-Induced Liver Injury: Types and Phenotypes. *The New England Journal of Medicine*, **381**, 264-273. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1816149>
- [27] O'donohue, J., Oien, K.A., Donaldson, P., *et al.* (2000) Co-Amoxiclav Jaundice: Clinical and Histological Features and HLA Class II Association. *Gut*, **47**, 717-720. <https://doi.org/10.1136/gut.47.5.717>
- [28] Donaldson, P.T., Daly, A.K., Henderson, J., *et al.* (2010) Human Leucocyte Antigen Class II Genotype in Susceptibility and Resistance to Co-Amoxiclav-Induced Liver Injury. *Journal of Hepatology*, **53**, 1049-1053. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.05.033>
- [29] Li, C.P., Rao, T., Chen, X.P., *et al.* (2019) HLA-B*35: 01 Allele Is a Potential Biomarker for Predicting Polygonum Multiflorum-Induced Liver Injury in Humans. *Hepatology*, **70**, 346-357. <https://doi.org/10.1002/hep.30660>
- [30] Hunt, C.M., Yuen, N.A., Stirnadel-Farrant, H.A. and Suzuki, A. (2014) Age-Related Differences in Reporting of Drug-Associated Liver Injury: Data-Mining of WHO Safety Report Database. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **70**, 519-526. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2014.09.007>
- [31] 丁惠国. 重视老年人药物性肝损伤[J]. 药物不良反应杂志, 2014(3): 132-133.
- [32] 崔金英. 老年人常见药物性肝损伤研究进展[J]. 中国误诊学杂志, 2017(5): 116-118.
- [33] 赵欢, 刘建秋, 薛鹏. 石家庄社区老年多重用药患者生命质量及其影响因素[J]. 中国老年医学杂志, 2013, 33(5): 1137-1139.
- [34] Tulner, L.R., Kuper, I.M., Frankfort, S.V., *et al.* (2009) Discrepancies in Reported Drug Use in Geriatric Outpatients: Relevance to Adverse Events and Drug-Drug Interactions. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*, **7**, 93-104. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2009.04.006>
- [35] Junnius-Walker, U., Theile, G. and Hummers-Pradier, E. (2007) Prevalence and Predictors of Polypharmacy among Older Primary Care Patients in Germany. *Family Practice*, **24**, 14-19. <https://doi.org/10.1093/fampra/cml067>
- [36] Kong, X., Guo, D., Liu, S., Zhu, Y. and Yu, C.X. (2021) Incidence, Characteristics and Risk Factors for Drug-Induced Liver Injury in Hospitalized Patients: A Matched Case-Control Study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **87**, 4304-4312. <https://doi.org/10.1111/bcp.14847>
- [37] Weersink, R.A., Alvarez-Alvarez, I., Medina-Cáliz, I., *et al.* (2021) Clinical Characteristics and Outcome of Drug-Induced Liver Injury in the Older Patients: From the Young-Old to the Oldest-Old. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **109**, 1147-1158. <https://doi.org/10.1002/cpt.2108>
- [38] Byeon, J.H., Kil, J.H., Ahn, Y.C. and Son, C.G. (2019) Systematic Review of Published Data on Herb Induced Liver Injury. *Journal of Ethnopharmacology*, **233**, 190-196. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.01.006>
- [39] 姬琛华, 张竹青, 王晓媛, 卢书明. 老年药物性肝损伤患者临床特征分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2017(3): 502-506.
- [40] 彭朋, 元唯安. 中药药源性肝毒性的研究进展[J]. 药物评价研究, 2021, 44(8): 1783-1792.
- [41] He, S., Zhang, C., Zhou, P., *et al.* (2019) Herb-Induced Liver Injury: Phylogenetic Relationship, Structure-Toxicity Relationship, and Herb-Ingredient Network Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 3633. <https://doi.org/10.3390/ijms20153633>
- [42] 蒋美纯, 朱莹. 他汀类药物治疗慢性肝病有效性及安全性研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(5): 423-427.
- [43] 陆玮婷, 李军, 欧宁, 等. 276 例药物性肝损伤的病因和临床表现分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2006, 14(11): 832-834.
- [44] 王亚南. 药物性肝损伤 78 例临床分析[J]. 青岛医药卫生, 2022, 54(5): 325-329.