

# 药物性肝损伤的发病机制研究进展

焦军霞

山东大学附属公共卫生临床中心, 山东 济南

收稿日期: 2022年4月7日; 录用日期: 2022年5月5日; 发布日期: 2022年5月12日

---

## 摘要

药物性肝损伤(DILI)是最常见和最严重的药物不良反应之一, 所涉及药物种类复杂, 其发生机制尚不十分明确, 治疗暂无特效药。本文对DILI的发病机制的相关研究进行综述, 以期为DILI的药物治疗提供依据。

## 关键词

药物性肝损伤, 发病机制, 药物治疗

---

# Advances in the Pathogenesis of Drug-Induced Liver Injury

Junxia Jiao

Public Health Clinical Center Affiliated to Shandong University, Jinan Shandong

Received: Apr. 7<sup>th</sup>, 2022; accepted: May 5<sup>th</sup>, 2022; published: May 12<sup>th</sup>, 2022

---

## Abstract

Drug-induced Liver Injury (DILI) is one of the most common and serious adverse drug reactions. The types of drugs involved in DILI are complex and the mechanism is not completely clear. There is no specific drug for the treatment of IDIL. In this review, the related researches on the pathogenesis of DILI are briefly reviewed in order to provide evidence for drug treatment of DILI.

## Keywords

Drug-Induced Liver Injury, Pathogenesis, Drug Therapy

---

Copyright © 2022 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. 概述

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI): 指由各类处方或者非处方的化学药物、生物制剂、传统中药、天然药、保健品、膳食补充剂及其代谢产物甚至辅料等所诱发的肝损伤。DILI 所涉及的药物种类复杂, 已知的有潜在肝毒性的化学或生物药物超过 1100 种。引起药物性肝损伤的药物复杂多样, 归纳起来主要有以下几类: 抗感染类药物(以抗结核药物居多)、解热镇痛抗炎药、神经精神系统用药、消化系统用药、心血管系统用药、激素类药物等[1] [2]。在欧美发达国家, 对乙酰氨基酚(acetyl aminophenol, APAP) 是引起急性肝衰竭的首要病因[3]。在我国引起肝损伤的最主要药物为各类保健品、传统中药和抗结核药[4]。我国人口基数庞大, 临床药物种类繁多, 加之不规范用药现象的普遍存在, 医务人员和公众对药物安全性问题和对 DILI 认知不够, DILI 的防控形势也越发严峻, 已成为临床不容忽视的问题。DILI 根据发病机制不同分为固有型药物性肝损伤和特异质型药物性肝损伤(idiosyncratic drug-induced liver injury, IDILI), 临床上大部分药物引起的肝损伤为特异质型。目前, 人们对 DILI 的发病机制所知甚少, 难以用动物模型去复刻, 体外试验检测方法难以实现, 这使得研究其机制更为困难。本文主要论述 IDILI 的发病机制, 以期对 DILI 的预防及药物治疗提供依据。

## 2. 发病机制

DILI 的发病机制尚未完全阐明, 往往是多种机制共同作用或先后作用的结果, 各种机制之间互为因果, 相互促进。可概括为药物的直接肝毒性作用和特异质性肝毒性作用。特异质性肝毒性作用是大部分药物的发病机制, 本文主要论述特异质性肝毒性作用。

### 2.1. 药物的直接肝毒性作用

药物和/或其代谢产物对肝脏的直接毒性作用, 也称为固有型药物性肝损害, 具有剂量依赖性和可预测性, 一般潜伏期较短, 再次用药时可出现与之前相同的症状, 且症状出现的时间也大致相同[5]。分为直接损伤和间接损伤。间接损伤主要通过干扰细胞代谢的某一过程, 导致蛋白合成障碍和胆汁酸分泌障碍[6]。非甾体类抗炎药对乙酰氨基酚所致的 DILI 则为此类, 对细胞无选择性, 不仅对肝脏具有损伤作用, 同时对其它脏器也有损伤[3] [4] [5]。此类药物大多不会被批准进入临床, 对乙酰氨基酚是一个特例, 其在治疗剂量是安全的。

### 2.2. 特异质性肝毒性作用

特异质性肝毒性作用具有不可预测性, 与剂量无明显相关性, 与用药时间无关, 潜伏期不固定, 再次用药, 肝损害的严重程度可加重, 潜伏期可缩短。越来越多的证据表明, IDILI 是由免疫反应所介导的, 由活性代谢产物所引起, 将此联系起来的主要假说是半抗原假说和危险假说。

大量证据表明, IDILI 的机制涉及药物的固有化学反应, 由活性代谢产物所引起[7]。活性代谢产物通常是细胞色素 P450 氧化和还原产生的, DILI 通常由活性代谢产物及其与细胞蛋白质的共价结合形成外来物启动[8]。大部分药物形成多种活性代谢产物, 临床上难以确定是由哪一种活性代谢产物所致的肝损伤。活性代谢产物的部位和反应性很大程度上决定了形成什么类型的药物不良反应。肝脏作为人体最

大的解毒器官,大部分药物的代谢和活性代谢产物在肝脏中,因此肝脏是常见的药物不良反应发生的部位。

越来越多的临床特征提示,大多数 IDILI 是由免疫反应所介导的。免疫反应包括固有免疫和适应性免疫。虽然大多数肝损伤是由适应性免疫所介导的,特别是细胞毒性 T 细胞[9],但适应性免疫反应的激活首先需要固有免疫反应来激活抗原提呈细胞,并产生 T 细胞增殖所需的细胞因子。先天免疫反应不依赖于特定的 HLA 基因或体细胞受体。药物和/或药物的活性代谢产物作为半抗原与肝细胞内特异质蛋白结合形成抗原,通过 MHC II 表达于细胞表面,被 CD4<sup>+</sup>T 细胞识别,释放大量的炎症介质或直接与抗原提呈细胞结合,通过 MHC I 激活特异性细胞毒性 T 细胞导致肝损伤[10]。适应性免疫的特点是在第一次出现免疫反应时出现延迟,可能是因为 T 细胞和/或 B 细胞特异性扩增需要时间,再次接触时可迅速反应,通常会导致更严重的反应。这一特点与 IDILI 的临床特点相吻合。IDILI 的通常发生在第一次用药后 1~3 月,但也可稍早发病,有些可在治疗一年以上发病,再次用药可发生更直接的反应[11][12]。这种更快发病的机制是免疫记忆,记忆免疫细胞能够产生比最初反应更强的免疫反应。也可有例外的情况发生,再次用药与第一次用药反应相同,出现时间相同,甚至不发生肝损伤。此外,停药后肝损伤仍可发生或进一步进展,这进一步证实了 IDILI 是由免疫反应介导的。肝脏的组织学特征是以 CD8<sup>+</sup>T 细胞毒性 T 细胞和巨噬细胞浸润为主,成熟 B 细胞和 NK 细胞水平较低,有时伴有嗜酸性粒细胞[13]。这也与免疫反应相符合,然而,很难确定这些浸润细胞是造成损伤的原因还是肝脏本身的炎症所致。

淋巴细胞转化试验(positive lymphocyte transformation tests, LTTs)阳性也表明 DILI 是免疫反应所介导的。LTT 包括在体外接触药物时测量淋巴细胞的增殖,这表明从 DILI 患者分离的淋巴细胞对引起肝损伤的药物敏感。例如,在应用异烟肼的患者中,轻度的肝损伤只有当淋巴细胞暴露于异烟肼修饰蛋白时,DILI 的 LTT 才呈阳性。而发生严重的肝损伤时患者对异烟肼修饰蛋白和异烟肼本身的 LTT 均为阳性[14]。这表明,是药物修饰的蛋白质引发了免疫反应,但表位的扩散导致了强烈的免疫反应,导致的更严重的损伤。

研究表明,特定药物引起的 IDILI 与特定人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)相关联[15][16],这为免疫机制提供了强有力的证据。对于大多数药物而言,由于具备特定基因型的 DILI 患者较少,这使得其相关性难以研究。由活性代谢产物形成的潜在抗原结构越多,免疫反应越不可能局限于一个或两个 HLA 基因型。虽然某些药物与特定的 HLA 基因型相关,但具备特定基因型的患者使用相关药物进行治疗,仍不太可能发展为 IDILI。有一个例外是 *HLA\*B5701* 和阿巴卡韦诱导的超敏反应之间的联系,也可以影响肝脏。携带 *HLA\*B5701* 基因的患者发生超敏反应的概率大于 50% [17]。

尽管上述理论都支持 DILI 是有免疫反应所介导的,但需由免疫耐受所平衡。免疫耐受是一个重要的特征,通常导致外来抗原的消除,而不会造成不必要的组织损伤,这可能是大多数患者 DILI 的最终反应,大多数患者不会有明显的损伤。相当大的一部分患者会出现轻度肝损伤,继续治疗,损伤会消失。这些患者肯有特定的药理学、遗传或环境因素导致轻度的损伤,进一步的损伤被免疫耐受所抑制。发生严重肝损伤的患者比例很小,可能与上述因素有关,也可能与未产生免疫耐受有关[11]。

目前,将活性代谢产物与免疫反应联系起来的主要假说是半抗原假说和危险假说。半抗原假说是指小分子修饰蛋白质导致的免疫反应,半抗原是指与蛋白质结合的小分子[18]。经典的研究认为,半抗原使蛋白质成为“外来物”,免疫系统的作用是识别和破坏外来物。然而,这一假设并不完整,如果没有佐剂等激活抗原提呈细胞,外源蛋白很少引起强烈的免疫反应[11]。这就需要危险假说发挥作用。危险假说假设除非外来蛋白质与机体的某些损伤有关,否认免疫系统会忽略它。这种损伤导致与危险相关的分子模式的释放,激活抗原提呈细胞(antigen presenting cells, APCs),没有抗原提呈细胞的激活,免疫反应就是耐受。T 细胞对抗原的识别被称为信号 1, APCs 的激活被称为信号 2,均为免疫反应所必须[19]。从而可以得出,肝脏中形成的活性代谢产物作为半抗原,与肝脏中的蛋白质所结合成为外来物,同时,活性代谢

产物对肝细胞造成一定损伤,导致了危险相关分子模式的释放,激活 APCs,否认强烈的免疫反应不会发生。

### 2.3. 线粒体损伤

线粒体在细胞死亡中起着关键作用,线粒体损伤可导致肝细胞损伤[20]。线粒体损伤是累计的,风险是剂量和治疗时间的函数,通常以脂肪变性和乳酸酸中毒为特质。一个常见例子是丙戊酸,丙戊酸通常与脂肪变性和乳酸酸中毒相关,同时线粒体 DNA 聚合酶的遗传多态性是丙戊酸 DILI 的主要危险因素[21]。有人提出,许多其他药物通过抑制线粒体电子传递链引起 DILI,抑制线粒体电子传递链引起乳酸酸中毒[22]。抑制线粒体电子传递链可导致细胞损伤,从而促进免疫反应,但其本身不会导致 DILI。

### 2.4. 抑制胆盐输出泵(BSEP)

胆汁酸是有毒物质,遗传缺陷导致胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)活性缺失,引起肝衰竭[23][24]。缺乏 BSEP 活性的患者最常见的临床表现是碱性磷酸酶升高的胆汁淤积性肝损伤。但与大多数胆汁淤积性肝损伤不同的是,血清  $\gamma$  谷氨酰转肽酶通常是正常的。大多数被认为通过这一机制引起的 DILI 是肝细胞性,而不是胆汁淤积性,因为碱性磷酸酶几乎没有增加。在碱性磷酸酶无显著升高的情况下,胆汁酸可引起谷丙转氨酶的升高[25]。导致 BSEP 活性受损程度较轻的基因缺陷并不会导致显著的肝脏损伤。抑制胆盐输出泵可能加重肝毒性,在某些情况下可引起胆汁淤积,然而,更为重要的是,可引起线粒体损伤和内质网应激,可能会扩大损伤或肝细胞对其损伤机制更敏感。

## 3. 对预防和药物治疗的影响

### 3.1. 预测哪些病人的风险增加

如果可以预测病人患 DILI 的风险,那么就可以很大程度上避免 DILI 的发生,在其他患者中安全使用该药物。DILI 是由免疫反应所介导的,或者可以通过预测免疫反应的发生来预测肝损伤的发生,然而,这一点很难通过动物实验和体外试验被证明,因此难以去证实。某些 DILI 的发生与特定 HLA 基因型有关,由此可知,在某些特定情况下,具备特定 HLA 基因型的患者可能会安全的使用某类药物。然而,大多数 IDILI 可能并不仅仅与一个 HLA 基因型有关,所以 HLA 基因分型不是一个实际的解决方案。然而,还没有发现其它遗传因素与 DILI 存在很强的关联。

从上可知,遗传因素不足以决定哪些患者可发展为 IDILI。可以肯定的说,存在其它危险因素。有人提出,炎症环境增加了 IDILI 的风险。炎症性肠病时肝脏暴露于大量的炎症分子中,但似乎并未显著增加肝损伤的风险[26]。有人提出非酒精性脂肪性肝炎增加了 IDILI 的风险,但很难去证实[27]。总的来说,尽管一些预先存在的疾病可能会增加 IDILI 的风险,但具体不详。免疫耐受受损似乎显著增加了 DILI 的风险,然而,但多数 DILI 患者的免疫耐受无明显受损。另一个可能影响 IDILI 风险的因素是微生物群。有证据表明,微生物群可以影响免疫反应[28]。

### 3.2. 筛选可能导致肝损伤的药物

如果 IDILI 是免疫反应介导的,那么免疫反应很可能成为很好的筛查试验。候选药物发生的 IDILI 风险将可以通过候选药物的免疫反应来衡量。但这很难去验证。受损的免疫耐受模型似乎揭示了药物引起 IDILI 的能力。但由于物种的差异,这不太可能完全符合。IDILI 发生的另一个关键是,药物导致肝细胞释放危险相关分子模式,激活抗原提呈细胞。或许可以通过此做体外试验预测 DILI 发生的风险,但准确性是未知的。

虽然大多数人在使用可能引起 DILI 的药物治疗时不会发展为严重的 DILI,但很有可能大多数患者

形成了发挥主要作用的活性代谢产物。特异性 HLA 和具有特异性 T 细胞受体的记忆 T 细胞可能需要强大的适应性免疫反应导致 IDILI，但它们不需要固有免疫反应。因此，引起 DILI 的药物可能在大多数患者中诱导亚临床固有免疫反应。例如氯氮平诱导的粒细胞缺乏症与特定的 HLA 有关，大部分患者会产生免疫反应，继续使用可能会消失，包括白细胞介素-6 及肿瘤坏死因子- $\alpha$  的升高及中性粒细胞的反常升高[29]。检测此反应通过每周抽血来实现。但还未在其他药物中进行。使用克氯松的小鼠可发生类似的反应[30]。因此，可以通过适当的检测方法去检测患者或者动物发生的免疫反应是合理的，就可以对可能引起 DILI 的药物进行筛选。这首先可以在动物身上进行。假如药物在大部分的人类或者动物中引起免疫反应，那么可以预测它们引起 DILI 的能力，而且可增加对 DILI 机制的认识。

### 3.3. 药物治疗

目前 IDILI 的最主要治疗是立即停止可疑药物。然而，在严重情况下，药物停止后肝损伤可继续进展，可能导致肝衰竭和死亡或肝移植。严重的病历通常用皮质类固醇治疗，研究发现，并不会降低死亡风险[31]。其它治疗方法或许也可以使用，但没有证据表明疗效。或许可以从免疫介导的其它药物不良反应中得到经验教训[32]。如严重的药物不良反应毒性表皮坏死松解症，可能是由细胞毒性 T 细胞介导的，皮质类固醇治疗并不能很好的控制其进展[33]。环孢素有可能会降低其死亡率，但目前并没有实质性证据[34]。另一种常见的药物不良反应是再生障碍性贫血，可能是特发的，也可为药物导致，大部分对抗胸腺球蛋白及环孢素有反应[35]。

目前，我们对 DILI 的发病机制的理解是非常浅显的，进一步研究 DILI 的机制可能会为治疗提供新的思路，但很难进行对照试验。但这样的研究是仍然十分重要，虽然我们不可能完全避免肝损伤的发生。

## 4. 结论

总的来说，我们目前对 DILI 的机制的理解是浅显的，大部分 DILI 是由适应性免疫反应所介导的，尚不清楚什么原因导致了免疫反应的发生，但由于其机制复杂，且各种机制相互作用，互为因果，很难用动物模型去复刻，体外检测方法也难以去实现，这使得其研究更为困难。当对 DILI 的机制的研究更为深入时，我们可以更好地筛选出可能导致肝损伤的药物，尽可能避免其使用，从而预防 DILI 的发生，减少死亡率。就目前而言，DILI 仍临床医生及药物研究所面临的一个重大问题，我们所能做到的就是规范用药，尽量避免其发生，对于已知肝损伤的药物，可以监测其肝脏生物化学指标，以做到早期发现，一旦发现 DILI，应立即停用可疑药物。

## 参考文献

- [1] Chalasani, N.P., Maddur, H., Russo, M.W., Wong, R.J. and Reddy, K.R. (2021) ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *The American Journal of Gastroenterology*, **116**, 878-898. <https://doi.org/10.14309/ajg.000000000001259>
- [2] Björnsson, E.S. (2014) Epidemiology and Risk Factors for Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Seminars in Liver Disease*, **34**, 115-122. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1375953>
- [3] Björnsson, E., Jerlstad, P., Bergqvist, A. and Olsson, R. (2005) Fulminant Drug-Induced Hepatic Failure Leading to Death or Liver Transplantation in Sweden. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **40**, 1095-1101. <https://doi.org/10.1080/00365520510023846>
- [4] Shen, T., Liu, Y., Shang, J., Xie, Q., Li, J., Yan, M., Xu, J., Niu, J., Liu, J., Watkins, P.B., Aithal, G.P., Andrade, R.J., Dou, X., Yao, L., Lv, F., Wang, Q., Li, Y., Zhou, X., Zhang, Y., Zong, P., Wan, B., Zou, Z., Yang, D., Nie, Y., Li, D., Wang, Y., Han, X., Zhuang, H., Mao, Y. and Chen, C. (2019) Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China. *Gastroenterology*, **156**, 2230-2241.e11. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.002>
- [5] Roth, R.A. and Ganey, P.E. (2010) Intrinsic versus Idiosyncratic Drug-Induced Hepatotoxicity—Two Villains or One? *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **332**, 692-697. <https://doi.org/10.1124/jpet.109.162651>

- [6] Zou, M., Wang, A., Wei, J., Cai, H., Yu, Z., Zhang, L. and Wang, X. (2021) An Insight into the Mechanism and Molecular Basis of Dysfunctional Immune Response Involved in Cholestasis. *International Immunopharmacology*, **92**, Article ID: 107328. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107328>
- [7] Thompson, R.A., Isin, E.M., Ogese, M.O., Mettetal, J.T. and Williams, D.P. (2016) Reactive Metabolites: Current and Emerging Risk and Hazard Assessments. *Chemical Research in Toxicology*, **29**, 505-533. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.5b00410>
- [8] Lynch, T. and Price, A. (2007) The Effect of Cytochrome P450 Metabolism on Drug Response, Interactions, and Adverse Effects. *American Family Physician*, **76**, 391-396.
- [9] Kim, S.H. and Naisbitt, D.J. (2016) Update on Advances in Research on Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, **8**, 3-11. <https://doi.org/10.4168/aaair.2016.8.1.3>
- [10] Martin-Murphy, B.V., Holt, M.P. and Ju, C. (2010) The Role of Damage Associated Molecular Pattern Molecules in Acetaminophen-Induced Liver Injury in Mice. *Toxicology Letters*, **192**, 387-394. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.11.016>
- [11] Uetrecht, J. (2007) Idiosyncratic Drug Reactions: Current Understanding. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **47**, 513-539. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105150>
- [12] Papay, J.I., Clines, D., Rafi, R., Yuen, N., Britt, S.D., Walsh, J.S. and Hunt, C.M. (2009) Drug-Induced Liver Injury Following Positive Drug Rechallenge. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **54**, 84-90. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2009.03.003>
- [13] Foureau, D.M., Walling, T.L., Maddukuri, V., Anderson, W., Culbreath, K., Kleiner, D.E., Ahrens, W.A., Jacobs, C., Watkins, P.B., Fontana, R.J., Chalasani, N., Talwalkar, J., Lee, W.M., Stolz, A., Serrano, J. and Bonkovsky, H.L. (2015) Comparative Analysis of Portal Hepatic Infiltrating Leucocytes in Acute Drug-Induced Liver Injury, Idiopathic Autoimmune and Viral Hepatitis. *Clinical & Experimental Immunology*, **180**, 40-51. <https://doi.org/10.1111/cei.12558>
- [14] Whritenour, J., Ko, M., Zong, Q., Wang, J., Tartaro, K., Schneider, P., Olson, E., Van Volkenburg, M., Serrano, J., Hayashi, P., Fontana, R., Chalasani, N. and Bonkovsky, H.L. (2017) Development of a Modified Lymphocyte Transformation Test for Diagnosing Drug-Induced Liver Injury Associated with an Adaptive Immune Response. *Journal of Immunotoxicology*, **14**, 31-38. <https://doi.org/10.1080/1547691X.2016.1254305>
- [15] Cacabelos, R., Cacabelos, N. and Carril, J.C. (2019) The Role of Pharmacogenomics in Adverse Drug Reactions. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, **12**, 407-442. <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1597706>
- [16] Osanlou, O., Pirmohamed, M. and Daly, A.K. (2018) Pharmacogenetics of Adverse Drug Reactions. *Advances in Pharmacology*, **83**, 155-190. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2018.03.002>
- [17] Mallal, S., Phillips, E., Carosi, G., Molina, J.M., Workman, C., Tomazic, J., Jägel-Guedes, E., Rugina, S., Kozyrev, O., Cid, J.F., Hay, P., Nolan, D., Hughes, S., Hughes, A., Ryan, S., Fitch, N., Thorborn, D., Benbow, A. and PREDICT-1 Study Team (2008) HLA-B\*5701 Screening for Hypersensitivity to Abacavir. *The New England Journal of Medicine*, **358**, 568-579. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706135>
- [18] Chipinda, I., Hettick, J.M. and Siegel, P.D. (2011) Haptenation: Chemical Reactivity and Protein Binding. *Journal of Allergy (Cairo)*, **2011**, Article ID: 839682. <https://doi.org/10.1155/2011/839682>
- [19] Matzinger, P. (1994) Tolerance, Danger, and the Extended Family. *Annual Review of Immunology*, **12**, 991-1045. <https://doi.org/10.1146/annurev.iv.12.040194.005015>
- [20] Banoth, B. and Cassel, S.L. (2018) Mitochondria in Innate Immune Signaling. *Translational Research*, **202**, 52-68. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2018.07.014>
- [21] Stewart, J.D., Horvath, R., Baruffini, E., Ferrero, I., Bulst, S., Watkins, P.B., Fontana, R.J., Day, C.P. and Chinnery, P.F. (2010) Polymerase  $\gamma$  Gene POLG Determines the Risk of Sodium Valproate-Induced Liver Toxicity. *Hepatology*, **52**, 1791-1796. <https://doi.org/10.1002/hep.23891>
- [22] Dykens, J.A. and Will, Y. (2007) The Significance of Mitochondrial Toxicity Testing in Drug Development. *Drug Discovery Today*, **12**, 777-785. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.07.013>
- [23] Morgan, R.E., van Staden, C.J., Chen, Y., Kalyanaraman, N., Kalanzi, J., Dunn, R.T., Afshari, C.A. and Hamadeh, H.K. (2013) A Multifactorial Approach to Hepatobiliary Transporter Assessment Enables Improved Therapeutic Compound Development. *Toxicological Sciences*, **136**, 216-241. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kft176>
- [24] Eyraud, D. (2015) Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **39**, 151-152. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2014.12.009>
- [25] Kleiner, D.E., Chalasani, N.P., Lee, W.M., Fontana, R.J., Bonkovsky, H.L., Watkins, P.B., Hayashi, P., Davern, T.J., Navarro, V., Reddy, R., Talwalkar, J.A., Stolz, A., Gu, J., Barnhart, H. and Hoofnagle, J.H. (2014) Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Hepatic Histological Findings in Suspected Drug-Induced Liver Injury: Systematic Evaluation and Clinical Associations. *Hepatology*, **59**, 661-670. <https://doi.org/10.1002/hep.26709>

- [26] Roth, R.A., Luyendyk, J.P., Maddox, J.F. and Ganey, P.E. (2003) Inflammation and Drug Idiosyncrasy—Is There a Connection? *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **307**, 1-8. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.041624>
- [27] Massart, J., Begriche, K., Moreau, C. and Fromenty, B. (2017) Role of Nonalcoholic Fatty Liver Disease as Risk Factor for Drug-Induced Hepatotoxicity. *Journal of Clinical and Translational Research*, **3**, 212-232.
- [28] Thaiss, C.A., Zmora, N., Levy, M. and Elinav, E. (2016) The Microbiome and Innate Immunity. *Nature*, **535**, 65-74. <https://doi.org/10.1038/nature18847>
- [29] Chowdhury, N.I., Remington, G., Kennedy, J.L. (2011) Genetics of Antipsychotic-Induced Side Effects and Agranulocytosis. *Current Psychiatry Reports*, **13**, 156-165. <https://doi.org/10.1007/s11920-011-0185-3>
- [30] Ng, W., Kennar, R. and Uetrecht, J. (2014) Effect of Clozapine and Olanzapine on Neutrophil Kinetics: Implications for Drug-Induced Agranulocytosis. *Chemical Research in Toxicology*, **27**, 1104-1108. <https://doi.org/10.1021/tx500183x>
- [31] Lee, T., Lee, Y.S., Yoon, S.Y., Kim, S., Bae, Y.J., Kwon, H.S., Cho, Y.S., Moon, H.B. and Kim, T.B. (2013) Characteristics of Liver Injury in Drug-Induced Systemic Hypersensitivity Reactions. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **69**, 407-415. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.03.024>
- [32] Stine, J.G. and Lewis, J.H. (2016) Current and Future Directions in the Treatment and Prevention of Drug-Induced Liver Injury: A Systematic Review. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **10**, 517-536. <https://doi.org/10.1586/17474124.2016.1127756>
- [33] Law, E.H. and Leung, M. (2015) Corticosteroids in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: Current Evidence and Implications for Future Research. *Annals of Pharmacotherapy*, **49**, 335-342. <https://doi.org/10.1177/1060028014560012>
- [34] Valeyrie-Allanore, L., Wolkenstein, P., Brochard, L., Ortonne, N., Maitre, B., Revuz, J., Bagot, M. and Roujeau, J.C. (2010) Open Trial of Ciclosporin Treatment for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *British Journal of Dermatology*, **163**, 847-853. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09863.x>
- [35] Young, N.S. (2013) Current Concepts in the Pathophysiology and Treatment of Aplastic Anemia. *Hematology: The American Society of Hematology Education Program*, **2013**, 76-81. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2013.1.76>