

· 其他肝病 ·

DOI: 10.12449/JCH250317

美罗培南相关肝损伤的影响因素及其预测价值

贺艳^{1,2}, 柯洪琴³, 李洪亮^{1,2}, 朱建勇⁴, 赵利军^{1,2}, 于慧斌^{1,2}

1 湖北医药学院附属人民医院药学中心, 武当特色中药研究湖北省重点实验室, 湖北 十堰 442000

2 湖北医药学院药学院, 湖北 十堰 442000

3 十堰市太和医院(湖北医药学院附属太和医院)药学部, 湖北 十堰 442000

4 十堰市人民医院(湖北医药学院附属人民医院)呼吸内科, 湖北 十堰 442000

通信作者: 于慧斌, qingyun125@163.com (ORCID: 0009-0009-0901-5632)

摘要: **目的** 分析美罗培南相关肝损伤(MRLI)的影响因素,探讨其临床预测价值。**方法** 采用回顾性病例对照研究,使用中国医院药物警戒系统(CHPS)建立检索方案,收集2018年1月—2022年12月于十堰市人民医院就诊并使用美罗培南的住院患者1 625例。根据是否发生肝损伤分为病例组($n=62$)和对照组($n=1\ 563$),收集并分析两组患者的临床资料和实验室指标。符合正态分布的计量资料两组间比较采用 t 检验,不符合正态分布的计量资料两组间比较采用Mann-Whitney U 检验;计数资料两组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素Logistic回归分析MRLI的影响因素。建立逻辑回归方程,利用受试者操作特征曲线(ROC曲线)分析其预测价值。**结果** 单因素分析结果显示,病例组男性、低蛋白血症、休克、入住ICU、合并脓毒症和合并肝、胆、心血管疾病比率,以及ALT、ALP、GGT、AST、CREA、PCT水平和住院天数均高于对照组,PLT水平低于对照组,差异均具有统计学意义(P 值均 <0.05);多因素Logistic回归结果显示,男性($OR=2.080$, $95\%CI: 1.050 \sim 4.123$, $P=0.036$)、入住ICU($OR=8.207$, $95\%CI: 4.094 \sim 16.453$, $P<0.001$)、合并胆疾病($OR=8.240$, $95\%CI: 3.605 \sim 18.832$, $P<0.001$)、ALP($OR=1.012$, $95\%CI: 1.004 \sim 1.019$, $P=0.004$)、GGT($OR=1.010$, $95\%CI: 1.005 \sim 1.015$, $P<0.001$)、PLT($OR=0.997$, $95\%CI: 0.994 \sim 0.999$, $P=0.020$)是MRLI的独立影响因素。ROC曲线分析显示,ALP、GGT、PLT单独预测的ROC曲线下面积(AUC)分别为0.589、0.637和0.595,联合预测的AUC为0.837。**结论** 男性、入住ICU、合并胆疾病、ALP升高、GGT升高、PLT降低是MRLI的影响因素,联合预测对MRLI发生风险具有较好的预测价值。

关键词: 美罗培南; 肝损伤; 影响因素

基金项目: 湖北省自然科学基金(2023AFB925);“十四五”湖北省高等学校优势特色学科群(生物与医药)项目(2023BMXKQT5);武当特色中药研究湖北省重点实验室(湖北医药学院)开放课题(WDCM2023013)

Influencing factors for meropenem-related liver injury and their predictive value

HE Yan^{1,2}, KE Hongqin³, LI Hongliang^{1,2}, ZHU Jianyong⁴, ZHAO Lijun^{1,2}, YU Huibin^{1,2}

1. Department of Pharmacy of Renmin Hospital, Hubei Key Laboratory of Wudang Local Chinese Medicine Research, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China; 3. Department of Pharmacy, Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China; 4. Department of Respiratory Medicine, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China

Corresponding author: YU Huibin, qingyun125@163.com (ORCID: 0009-0009-0901-5632)

Abstract: Objective To analyze the factors influencing meropenem-related liver injury (MRLI) and to explore their clinical predictive value. **Methods** A retrospective case-control study was conducted, and the Chinese Hospital Pharmacovigilance System (CHPS) was used to establish a retrieval scheme. A total of 1 625 hospitalized cases using meropenem from January 2018 to December 2022 were collected. Patients were divided into case group ($n=62$) and control group ($n=1\ 563$) based on the presence or absence of liver injury. Clinical data and laboratory indicators from both groups were collected and analyzed. The t -test was used

for comparison of normally distributed continuous data between the two groups, while the Mann-Whitney U test was used for comparison of continuous data not conforming to a normal distribution. The chi-square test was used for comparison of categorical data between the two groups. A multivariate Logistic regression analysis was performed to identify the influencing factors for MRLI. A Logistic regression equation was established, and the predictive value of these factors was assessed using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The results of univariate analysis indicated that the rates of male patients, hypoproteinemia, shock, intensive care unit (ICU) admissions, sepsis, and liver, gallbladder, and cardiovascular diseases, the levels of alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), aspartate aminotransferase (AST), creatinine (CREA), and procalcitonin (PCT), and the number of hospitalization days were significantly higher in the case group than in the control group ($P<0.05$), and that the platelet levels in the case group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The multivariate Logistic regression analysis showed that male sex (odds ratio [OR]=2.080, 95% confidence interval [CI]: 1.050—4.123, $P=0.036$), admission to the ICU (OR=8.207, 95%CI: 4.094—16.453, $P<0.001$), comorbidity with gallbladder disease (OR=8.240, 95%CI: 3.605—18.832, $P<0.001$), ALP (OR=1.012, 95%CI: 1.004—1.019, $P=0.004$), GGT (OR=1.010, 95%CI: 1.005—1.015, $P<0.001$), and PLT (OR=0.997, 95%CI: 0.994—0.999, $P=0.020$) were the influential factors for MRLI. The areas under the ROC curve of ALP, GGT, and PLT were 0.589, 0.637, and 0.595, respectively, and the AUC of them combined was 0.837. **Conclusion** Male sex, ICU admission, comorbidity with gallbladder disease, increased ALP, increased GGT, and decreased PLT were influencing factors for MRLI, and a combination of factors has a better predictive value for the occurrence of MRLI.

Key words: Meropenem; Liver Injury; Influencing Factors

Research funding: Natural Science Foundation of Hubei Provincial (2023AFB925); the Advantages Discipline Group (Biology and Medicine) Project in Higher Education of Hubei Province (2021-2025) (2023BMXXQT5); the Open Project of Hubei Key Laboratory of Wudang Local Chinese Medicine Research (Hubei University of Medicine) (WDCM2023013)

美罗培南为广谱的碳青霉烯类抗菌药物,对革兰阳性菌和革兰阴性菌有较好的治疗效果,主要用于中重度细菌感染、混合性感染、多重耐药菌感染等^[1]。随着美罗培南在临床上的广泛应用,相关肝损伤的报道日益增加^[2]。药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是临床上常见的严重药物不良反应之一^[3],严重者可导致肝衰竭甚至死亡。因此,本研究通过回顾性病例对照研究探讨美罗培南相关肝损伤(meropenem-related liver injury, MRLI)的影响因素,尽早评估用药风险,优化美罗培南抗感染治疗方案,提高用药的安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2018年1月—2022年12月于十堰市人民医院就诊并使用美罗培南的住院患者。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)用药前后有完整的肝脏生化检查;(3)用药前未发生DILI。排除标准:(1)其他引起肝功能异常的疾病,如脂肪肝、肝癌、病毒性肝炎、缺血/自身免疫性肝炎、酒精性肝病、恶性肿瘤等^[4];(2)死亡病例;(3)临床资料不完整病例。

1.2 研究方法

1.2.1 DILI的判定标准 根据《中国药物性肝损伤诊治

指南(2023年版)》^[4]中DILI的判定标准,肝生化指标满足以下之一:(1)ALT ≥ 5 倍正常值上限(ULN);(2)ALP $\geq 2 \times \text{ULN}$;(3)ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ 且TBil $\geq 2 \times \text{ULN}$ 。

1.2.2 分组 对于满足DILI判定标准的病例,采用RUCAM(Roussel Uclaf Causality Assessment Scale)评分系统评估肝损伤和美罗培南的因果关系。将RUCAM评分 ≥ 3 分^[5],因果关系评价结果为可能、很可能、极可能的病例作为病例组^[6];未发生肝损伤的病例作为对照组。

1.2.3 资料收集 根据纳入、排除标准,建立中国医院药物警戒系统(China hospital pharmacovigilance system, CHPS)检索方案^[7],收集住院患者一般资料,包括性别、年龄、基础疾病、既往史、联合用药、住院时长等;实验室检查资料,包括ALT、AST、ALP、TBil、GGT、白蛋白、肌酐(CREA)、血小板计数(PLT)、白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、血红蛋白(HGB)、凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)等。

1.3 统计学方法 使用SPSS 26.0进行统计分析,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料两组间比较采用 χ^2 检验。多因素分析采用二元Logistic回归分析,利用受试者操作特征曲线(ROC曲线)对预测因子的敏感度、特

异度以及最佳临界值进行分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CHPS检索病例 根据研究对象的纳入和排除标准,使用CHPS建立检索方案进行初步检索和筛选,对CHPS初步筛选的4 456例患者进行人工二次筛选,共纳入研究对象1 625例,发生MRILI病例62例,作为病例组;未发生肝损伤的病例1 563例,作为对照组,详见图1。

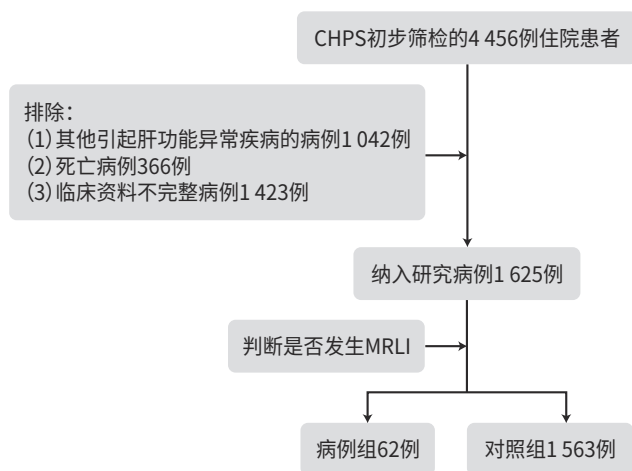


图1 纳入研究对象流程图

Figure 1 Inclusion of study object flow chart

2.2 单因素分析 病例组男性、低蛋白血症、休克、入住ICU、合并脓毒症和合并肝、胆、心血管疾病比率,以及ALT、ALP、GGT、AST、CREA、PCT水平和住院天数均高于对照组,PLT水平低于对照组,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05)(表1)。其他指标如年龄、饮酒史、过敏史、WBC等在两组间差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 以是否发生肝损伤为因变量,单因素分析中具有显著性的变量作为自变量,纳入多因素 Logistic 回归分析,男性($OR=2.080, 95\%CI: 1.050 \sim 4.123$)、入住ICU($OR=8.207, 95\%CI: 4.094 \sim 16.453$)、合并胆疾病($OR=8.240, 95\%CI: 3.605 \sim 18.832$)、ALP($OR=1.012, 95\%CI: 1.004 \sim 1.019$)、GGT($OR=1.010, 95\%CI: 1.005 \sim 1.015$)、PLT($OR=0.997, 95\%CI: 0.994 \sim 0.999$)为肝损伤的独立影响因素(P 值均 <0.05)(表2)。

2.4 建立 Logistic 回归方程 根据多因素 Logistic 回归分析结果,以性别、入住ICU、合并胆疾病、ALP、GGT、PLT 6个因素,建立逻辑回归方程: $\text{Logit}(P)=0.732X_1+2.105X_2+2.109X_3+0.011X_4+0.010X_5-0.003X_6-5.896$, 其中 X_1 为性别; X_2 为入住ICU; X_3 为合并胆疾病; X_4 为ALP;

X_5 为GGT; X_6 为PLT。对 Logistic 方程进行等式变换,使 X_1 的回归系数为1,可得到联合预测因子表达式, $Y_{\text{联合}}=X_1+2.876X_2+2.881X_3+0.015X_4+0.014X_5-0.004X_6$ 。

2.5 ROC 曲线对 MRILI 的预测分析 分别以ALP、GGT、PLT和联合预测因子为检验变量构建ROC曲线,计算ROC曲线下面积(AUC)以评估其预测效能。联合预测因子以及ALP、GGT、PLT预测的AUC分别为0.837、0.589、0.637和0.595(表3)。与单一指标相比,联合预测的假阳性值和假阴性值较低,敏感度和特异度较高。因此,联合预测对MRILI发生风险具有较好的预测效果(图2)。

3 讨论

本研究通过多因素 Logistic 回归分析得出,男性、入住ICU、合并胆疾病、ALP升高、GGT升高、PLT降低是MRILI的独立影响因素。

性别对DILI的影响一直存在争议。林良沫等^[8]研究认为性别对伏立康唑引起的相关肝损伤没有显著性影响;杨雪敏等^[9]研究认为,女性是抗结核药物相关肝损伤的影响因素。但Zhong等^[10]和Lin等^[11]研究认为,男性发生DILI的风险高于女性,是DILI发生的影响因素。本研究发现男性是MRILI的影响因素。在使用美罗培南的患者中,男性发生肝损伤的风险是女性的2.08倍。研究显示疾病严重程度也是DILI的危险因素^[12]。Yu等^[12]在一项多中心回顾性研究中发现,入住ICU是替加环素发生DILI的危险因素。本研究发现患者入住ICU是MRILI的影响因素。临床上,入住ICU的患者病情较严重,更容易出现缺血缺氧再灌注损伤、免疫损伤、全身炎症反应等,这些可增加DILI发生的风险^[13]。多项研究表明,合并胆疾病是DILI的危险因素。Eder等^[14]研究发现,胆囊疾病、胆管结石会增加DILI发生的风险。魏倩等^[15]分析DILI的危险因素,结果显示,发生DILI的风险与胆囊疾病密切相关。本研究发现,合并胆疾病是MRILI的影响因素,与上述研究结果一致。美罗培南的胆汁排泄率约为25%^[16],该药物或其代谢物需要通过胆道排泄,当机体胆管损伤时,可能引发炎症反应,直接波及肝组织,造成胆汁淤积和肝细胞损伤^[17]。MRILI多为胆汁淤积型肝损伤^[2,18-19]。胆汁淤积与ALP、GGT水平升高具有一定的关联性^[20]。吴雪娇等^[21]研究表明,ALP水平升高可增加DILI发生的风险。Lv等^[22]研究发现ALP是他克莫司引起DILI的影响因素。GGT是临床中常用的评价肝损伤程度和肝脏储备功能的生化指标,与DILI密切相关。朱玉菡等^[23]和贺毅等^[24]研究显示,GGT水平

表1 两组MRI患者单因素分析
Table 1 Single factor analysis of MRI in two groups

变量	对照组(<i>n</i> =1 563)	病例组(<i>n</i> =62)	统计值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]			$\chi^2=4.775$	0.029
男	1 026(65.64)	49(79.03)		
女	537(34.36)	13(20.97)		
住院天数(d)	17.00(11.71 ~ 26.15)	24.00(14.75 ~ 37.25)	$Z=-3.602$	<0.001
低蛋白血症[例(%)]			$\chi^2=9.572$	0.002
是	556(35.57)	34(54.84)		
否	1 007(64.43)	28(45.16)		
休克[例(%)]			$\chi^2=5.668$	0.017
是	250(15.99)	17(27.42)		
否	1 313(84.01)	45(72.58)		
入住ICU[例(%)]			$\chi^2=40.740$	<0.001
是	624(39.92)	50(80.65)		
否	939(60.08)	12(19.35)		
合并脓毒症或败血症[例(%)]			$\chi^2=4.137$	0.042
是	313(20.03)	19(30.65)		
否	1 250(79.97)	43(69.35)		
合并肝疾病[例(%)]			$\chi^2=6.804$	0.009
是	218(13.95)	16(25.81)		
否	1 345(86.05)	46(74.19)		
合并胆疾病[例(%)]			$\chi^2=41.714$	<0.001
是	43(2.75)	11(17.74)		
否	1 520(97.25)	51(82.26)		
合并心血管疾病[例(%)]			$\chi^2=5.414$	0.020
是	1 011(64.68)	49(79.03)		
否	552(35.32)	13(20.97)		
ALT(U/L)	16.75(11.00 ~ 27.92)	24.00(15.50 ~ 48.25)	$Z=-3.704$	<0.001
ALP(U/L)	56.00(43.00 ~ 73.00)	64.00(44.50 ~ 119.25)	$Z=-2.391$	0.017
GGT(U/L)	24.00(15.00 ~ 42.23)	45.50(19.75 ~ 81.75)	$Z=-3.670$	<0.001
AST(U/L)	21.00(15.00 ~ 35.00)	33.00(19.00 ~ 53.50)	$Z=-4.249$	<0.001
CREA($\mu\text{mol/L}$)	80.85(64.75 ~ 110.40)	93.85(74.63 ~ 122.63)	$Z=-2.591$	0.010
PLT($\times 10^9/\text{L}$)	180.00(125.00 ~ 245.00)	145.50(95.50 ~ 203.75)	$Z=-2.533$	0.011
PCT(ng/mL)	0.28(0.16 ~ 1.28)	0.52(0.21 ~ 2.00)	$Z=-2.789$	0.005

注:(1)实验室检查数据为使用美罗培南前最近一次的检查值;(2)合并肝病指排除甲型、乙型、丙型、戊型肝炎、自身免疫性肝炎、脂肪肝、酒精肝、肝恶性肿瘤等疾病,既往存在肝脓肿、肝囊肿、肝结节等轻微基础肝病;(3)合并胆疾病指排除原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎、胰胆管恶性肿瘤等疾病,既往存在胆囊炎、胆囊结石、胆囊切除术后等疾病;(4)合并心血管疾病指临床诊断为冠心病、心力衰竭、心肌梗死、心绞痛等疾病。

表2 多因素Logistic回归分析结果
Table 2 Multivariate Logistic regression analysis results

变量	β 值	<i>SE</i>	Wald	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
性别(男性)	0.732	0.349	4.403	2.080	1.050 ~ 4.123	0.036
入住ICU	2.105	0.355	35.186	8.207	4.094 ~ 16.453	<0.001
合并胆疾病	2.109	0.422	25.008	8.240	3.605 ~ 18.832	<0.001
ALP	0.011	0.004	8.509	1.012	1.004 ~ 1.019	0.004
GGT	0.010	0.003	14.499	1.010	1.005 ~ 1.015	<0.001
PLT	-0.003	0.001	5.378	0.997	0.994 ~ 0.999	0.020
常量	-5.896	0.575	105.087	0.003		<0.05

表3 影响因素对MRLI发生风险的预测价值

Table 3 Predictive value of influencing factors on the risk of MRLI

影响因素	临界值	约登指数	敏感度	特异度	AUC	95%CI	P值	假阳性值	假阴性值
联合预测	0.049	0.528	0.742	0.786	0.837	0.789 ~ 0.885	<0.001	0.214	0.258
ALP	116.5 U/L	0.206	0.258	0.948	0.589	0.506 ~ 0.673	0.017	0.052	0.742
GGT	43.05 U/L	0.292	0.532	0.760	0.637	0.560 ~ 0.715	<0.001	0.240	0.468
PLT	$148.5 \times 10^9/L$	0.205	0.548	0.657	0.595	0.518 ~ 0.671	0.011	0.343	0.452

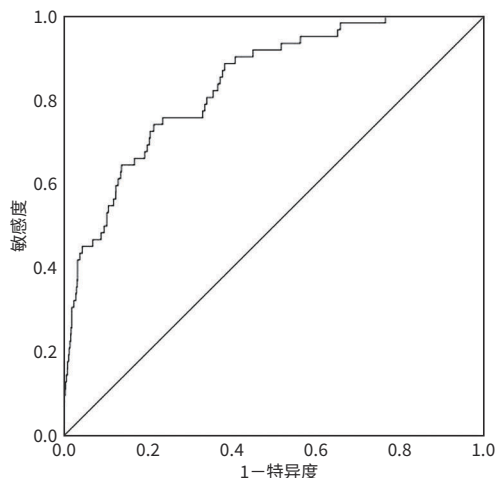


图2 联合预测因子的ROC曲线

Figure 2 ROC curves of the combined predictor

升高是诱发DILI的独立危险因素。本研究发现,ALP、GGT水平升高是MRLI的影响因素。ALP在体内随胆汁排泄,ALP水平升高提示患者存在肝胆排泄系统功能障碍^[25]。此外,ALP水平升高与氧化应激有关^[26]。肝脏在氧化应激状态下,导致氧自由基水平升高,机体抗氧化能力降低,体内的生物大分子如蛋白质、DNA、脂质等可能受到不可逆损伤,导致细胞死亡而引起肝损伤^[27]。这些都可能加重DILI发生的风险。GGT是体内氧化应激的标志物,与体内谷胱甘肽(glutathione, GSH)代谢有关^[28]。GSH是一种主要的抗氧化剂,具有保肝作用。GGT对GSH的分解代谢可导致活性氧和自由基的产生^[28]。因此,GGT水平升高可能导致体内GSH水平降低,活性氧和自由基产生增加,增加DILI发生的风险。此外,根据ROC曲线中约登指数最大值计算得到GGT、ALP的最佳临界值分别为43.05 U/L、116.5 U/L。高于此临界值时,发生MRLI的风险增加。在应用美罗培南时,应密切监测ALP、GGT等肝功能指标。PLT与肝脏疾病的严重程度呈负相关,可作为评估DILI的重要指标^[29]。张昭君等^[30]和王巧玲等^[31]指出PLT水平降低是DILI发生的危险因素。此外,耿俊玲等^[32]报道,PLT水平升高是抗结核药物发生DILI的保护因素。本研究发现PLT水平降低是MRLI的影响因素。肝损伤导致PLT在体内

合成减少^[33],消耗增加^[34]。PLT的产生主要由血小板生成素(thrombopoietin, TPO)调节,而TPO主要由肝脏分泌。肝损伤时,TPO分泌减少,导致PLT生成减少^[33]。肝损伤继发的炎症反应也可以诱导内皮细胞受损消耗PLT^[34],进一步引起PLT减少。因此,PLT可作为预测DILI风险的指标。根据ROC曲线分析,PLT的最佳临界值为 $148.5 \times 10^9/L$ 。低于此临界值,MRLI发生的风险增加。在应用美罗培南时,密切观察患者的PLT指标,及时采取措施,降低DILI发生的风险。

此外,一些研究显示,DILI的危险因素还有高龄、合并低蛋白血症、基线ALT水平等^[35-36],与本研究结果有差异,这可能与使用药物的患者群体、使用药物的种类、剂型等有关。

综上所述,本研究回顾性收集4年内使用美罗培南的住院病例数据,通过单因素分析和多因素Logistic回归分析发现男性、合并胆疾病、入住ICU、ALP升高、GGT升高和PLT降低是MRLI的独立影响因素,联合预测因子对MRLI发生风险具有较好的预测效果。此外,使用CHPS建立检索方案,设置住院患者年龄、入院时间、出院时间以及检查值,排除部分病例,初步筛选所需病例,提高了研究者工作效率。但本研究存在病例组样本量较少的局限性,结果可能存在偏倚。因此,研究结果还需大样本量以及使用其他医院数据集进行外部验证,以评估结果的准确性。

伦理学声明: 本研究方案于2024年1月1日经由十堰市人民医院伦理委员会审批,批号:SYSRMY-018。

利益冲突声明: 本研究不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 贺艳负责收集数据、资料分析、撰写论文;柯洪琴负责参与收集数据、统计分析;李洪亮、朱建勇、赵利军负责提供写作建议、指导论文撰写;于慧斌负责拟定写作思路、指导撰写、修改文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] GOBEZIE MY, HASSEN M, TESFAYE NA, et al. Prevalence of meropenem-resistant *Pseudomonas Aeruginosa* in Ethiopia: a systematic review

- and meta-analysis [J]. *Antimicrob Resist Infect Control*, 2024, 13(1): 37. DOI: 10.1186/S13756-024-01389-2.
- [2] XING G, LIU XL, HUANG JH. Meropenem induced cholestatic liver injury: a case report [J]. *Herald of Med*, 2018, 37(7): 913-914. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2018.07.033.
- 邢刚, 刘晓玲, 黄建华. 美罗培南致胆汁淤积性肝损伤1例[J]. *医药导报*, 2018, 37(7): 913-914. DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2018.07.033.
- [3] WEBER S, GERBES AL. Challenges and future of drug-induced liver injury research-laboratory tests [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 6049. DOI: 10.3390/ijms23116049.
- [4] Technical Committee of Prevention and Treatment of Drug-induced Liver Injury, Chinese Medical Biotechnology Association, Drug Hepatology Group, Hepatology Branch, Chinese Medical Association. Chinese guideline for diagnosis and management of drug-induced liver injury (2023 version) [J]. *Chin J Gastroenterol*, 2023, 28(7): 397-431. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176.
- 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会, 中华医学会肝病学会分会药物性肝病学组. 中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版) [J]. *胃肠病学*, 2023, 28(7): 397-431. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176.
- [5] HAN J, LIU J, YU Z, et al. Risk factors for irinotecan-induced liver injury: a retrospective multicentre cross-sectional study in China[J]. *BMJ Open*, 2023, 13(6): e069794. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-069794.
- [6] HAYASHI PH, LUCENA MI, FONTANA RJ, et al. A revised electronic version of RUCAM for the diagnosis of DILI[J]. *Hepatology*, 2022, 76(1): 18-31. DOI: 10.1002/hep.32327.
- [7] WANG SM, JIN S, LI JR, et al. Influencing factors for the prognosis of patients with drug-induced liver injury and establishment of a nomogram model[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(3): 562-567. DOI: 10.12449/JCH240320.
- 王诗美, 靳帅, 李俊儒, 等. 药物性肝损伤患者预后影响因素分析及列线图模型的建立[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(3): 562-567. DOI: 10.12449/JCH240320.
- [8] LIN LM, HONG MH, WU DN, et al. Incidence and risk factors of voriconazole-induced liver injury in the context of therapeutic drug monitoring[J]. *Chin J Infect Chemotherapy*, 2023, 23(6): 709-714. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2023.06.007.
- 林良沫, 洪绵慧, 吴丹娜, 等. 血药浓度监测与伏立康唑致肝损伤的发生情况及影响因素分析[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2023, 23(6): 709-714. DOI: 10.16718/j.1009-7708.2023.06.007.
- [9] YANG XM, SHEN BR, LIU PY, et al. Logistic regression analysis of risk factors of antituberculosis drug-induced liver injury[J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2019 39(1): 67-71. DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp-pharmacy.2019.01.15.
- 杨学敏, 沈宝荣, 刘鹏园, 等. 抗结核药致药物性肝损伤危险因素的 Logistic 回归分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(1): 67-71. DOI: 10.13286/j.cnki.chinhosp-pharmacy.2019.01.15.
- [10] ZHONG T, FAN YZ, DONG XL, et al. An Investigation of the risk factors associated with anti-tuberculosis drug-induced liver injury or abnormal liver functioning in 757 patients with pulmonary tuberculosis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 708522. DOI: 10.3389/fphar.2021.708522.
- [11] LIN YX, LI PP, ZHANG YP, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of acute liver injury in hospitalized adults with acute kidney injury: a large multicenter study[J]. *Hepatol Int*, 2024, 18(6): 1756-1769. DOI: 10.1007/s12072-023-10627-5.
- [12] YU ZW, ZHAO YH, JIN JY, et al. Prevalence and risk factors of tigecycline-induced liver injury: A multicenter retrospective study [J]. *Int J Infect Dis*, 2022, 120: 59-64. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.04.024.
- [13] LIU XZ, LIU JJ, FANG X, et al. A real-world study of azivudine tablets for drug-induced liver injury caused by novel coronavirus pneumonia [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2024, 44(9): 1082-1087. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2024.09.12.
- 刘秀珍, 刘建军, 方兴, 等. 阿兹夫定片治疗新型冠状病毒肺炎引起药物性肝损伤真实世界研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2024, 44(9): 1082-1087. DOI: 10.13286/j.1001-5213.2024.09.12.
- [14] EDER P, PERMODA-OSIP A, MAJEWSKI P, et al. Agomelatine-induced liver injury in a patient with choledocholithiasis[J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2014, 27(1): 56-59. DOI: 10.1017/neu.2014.28.
- [15] WEI Q, LI L, ZENG XQ, et al. Analysis of clinical features and prognostic risk factors in patients with drug-induced liver injury [J]. *Chin J Hepatol*, 2024, 32(3): 214-221. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240201-00072.
- 魏倩, 李蕾, 曾晓清, 等. 药物性肝损伤患者的临床特征及预后相关危险因素分析[J]. *中华肝脏病杂志*, 2024, 32(3): 214-221. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240201-00072.
- [16] PAPP-WALLACE KM, ENDIMIANI A, TARACILA MA, et al. Carbapenems: Past, present, and future[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(11): 4943-4960. DOI: 10.1128/AAC.00296-11.
- [17] DENG XY, HUANG JJ, SUN J, et al. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury in patients with novel coronavirus pneumonia[J]. *ADRJ*, 2020, 22(6): 360-365. DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20200331-00322.
- 邓轩宇, 黄娟娟, 孙吉, 等. 新型冠状病毒肺炎患者药物性肝损伤发生情况及其危险因素分析[J]. *药物不良反应杂志*, 2020, 22(6): 360-365. DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20200331-00322.
- [18] TATTERSALL T, WRIGHT H, REDMOND A. Meropenem-induced liver injury and beta-lactam cross-reactivity[J]. *BMJ Case Rep*, 2018, 11(1): e227124. DOI: 10.1136/bcr-2018-227124.
- [19] CHEUNG S, BULOVIĆ J, PILLAI A, et al. A case of meropenem-induced liver injury and jaundice[J]. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, 2021, 11(1): 143-144. DOI: 10.1080/20009666.2020.1845929.
- [20] YANG JQ, ZHAO WX, ZHOU C, et al. Risk factors for the development of advanced liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease and establishment of a nomogram model[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(8): 1579-1584. DOI: 10.12449/JCH240812.
- 杨金秋, 赵文霞, 周铨, 等. 非酒精性脂肪性肝病发生进展期肝纤维化的危险因素及列线图预测模型构建[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(8): 1579-1584. DOI: 10.12449/JCH240812.
- [21] WU XJ, PENG JL, FAN H, et al. Clinical features and prognostic factors of 310 patients with antituberculosis drug-induced liver injury [J]. *J Kunming Med Univ*, 2024, 45(3): 157-165. DOI: 10.12259/j.issn.2095-610X.S20240324.
- 吴雪娇, 彭江丽, 樊浩, 等. 310例抗结核药物性肝损伤患者临床特点及预后影响因素分析[J]. *昆明医科大学学报*, 2024, 45(3): 157-165. DOI: 10.12259/j.issn.2095-610X.S20240324.
- [22] LV BB, LIU LS, LIU XM, et al. Incidence, clinical features and risk factors of tacrolimus induced idiosyncratic liver injury in renal transplant recipients: A nested case-control study[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1126765. DOI: 10.3389/fphar.2023.1126765.
- [23] ZHU YH, WANG XS, SONG MF, et al. Characteristics of acute liver injury in elderly patients with sepsis in intensive care unit and its influencing factors[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2023, 22(5): 362-366. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.05.74.
- 朱玉茜, 王旭升, 宋麦芬, 等. 重症监护室老年脓毒症患者合并急性肝损伤的特征及影响因素[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2023, 22(5): 362-366. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.05.74.
- [24] HE Y, LI BL, LI H. Analysis of influencing factors on drug-induced liver injury induced by antituberculosis therapy in patients with newly treated pulmonary tuberculosis combined with hepatitis B virus infection[J]. *J Changchun Univ Chin Med*, 2024, 40(4): 450-454. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2024.04.023.
- 贺毅, 李榜龙, 李慧. 初治肺结核合并乙型肝炎病毒感染患者抗结核治疗诱发药物性肝损伤的影响因素分析[J]. *长春中医药大学学报*, 2024, 40(4): 450-454. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2024.04.023.
- [25] WANG JF, ZHAO L, WANG JJ, et al. The study of serum TBA, ALP and coagulation function in sepsis patients with liver injury[J]. *Chin Hepatol*, 2022, 27(5): 593-595. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2022.05.024.
- 王俊峰, 赵亮, 王俊杰, 等. 脓毒血症肝损伤患者血清TBA、ALP水平与

- 凝血功能特征观察[J]. 肝脏, 2022, 27(5): 593-595. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2022.05.024.
- [26] DAI XY, ZHENG YY, TANG JN, et al. Alkaline phosphatase-to-albumin ratio as a novel predictor of long-term adverse outcomes in coronary artery disease patients who underwent PCI[J]. Biosci Rep, 2021, 41(7): BSR20203904. DOI: 10.1042/BSR20203904.
- [27] VILLANUEVAPAZ M, MORAN L, LOPEZALCANTARA N, et al. Oxidative stress in drug-induced liver injury (DILI): From mechanisms to biomarkers for use in clinical practice[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(3): 390. DOI: 10.3390/antiox10030390.
- [28] JIANG YY, SHI L, LIU Y. Correlation between gamma-glutamyl transferase and coronary heart disease[J]. Chin Gen Pract, 2021, 24(2): 176-182. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.422.
- 蒋元英, 史玲, 刘瑶. γ -谷氨酰转移酶与冠心病的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(2): 176-182. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.422.
- [29] DENG Y, WANG CY, TAN WH, et al. High risk factors associated with relapse of chronic drug-induced liver injury[J]. Med J China PLA, 2021, 46(9): 928-934. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2021.09.14.
- 邓亚, 王春艳, 谭文辉, 等. 慢性药物性肝损伤复发的高危因素分析[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(9): 928-934. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2021.09.14.
- [30] ZHANG ZJ, LIU Y. Analysis of influencing factors of acute liver failure in 147 patients with liver injury induced by antituberculosis drugs[J]. Chin Hepatol, 2024, 29(5): 552-556. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2024.05.017.
- 张昭君, 刘跃. 抗结核药物性肝损伤患者急性肝功能衰竭的影响因素分析[J]. 肝脏, 2024, 29(5): 552-556. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2024.05.017.
- [31] WANG QL, LIANG QS, HUANG A, et al. Influencing factors for the prognosis of biopsy proven patients with chronic drug-induced liver injury: An analysis of 255 cases[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(6): 1334-1340. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.06.022.
- 王巧玲, 梁庆生, 黄昂, 等. 255例肝穿刺证实的慢性药物性肝损伤患者预后的影响因素分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(6): 1334-1340. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.06.022.
- [32] GENG JL, ZHANG YN, PAN HQ. Establishment and validation of a risk prediction model for drug-induced liver injury in patients with tuberculosis[J]. Chin J Antituberc, 2024, 46(6): 699-706. DOI: 10.19982/j.issn.1000-6621.20240030.
- 耿俊玲, 张伊楠, 潘洪秋. 结核病患者发生药物性肝损伤风险预测模型的构建与验证[J]. 中国防痨杂志, 2024, 46(6): 699-706. DOI: 10.19982/j.issn.1000-6621.20240030.
- [33] Committee of Neoplastic Supportive-care (CONS), China Anti Cancer Association. Chinese expert consensus on management of thrombocytopenia in cancer patients with liver injury (2022 edition) [J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(6): 1287-1294. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2023.23.0156.
- 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 肿瘤合并肝损伤患者血小板减少症管理中国专家共识(2022版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(6): 1287-1294. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2023.23.0156.
- [34] CHRISTOPHE L, JEAN-LOUIS V. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis[J]. Nat Rev Nephrol, 2018, 14(7): 417-427. DOI: 10.1038/s41581-018-0005-7.
- [35] JIANG F, YAN H, LIANG L, et al. Incidence and risk factors of anti-tuberculosis drug induced liver injury (DILI): Large cohort study involving 4652 Chinese adult tuberculosis patients[J]. Liver Int, 2021, 41(7): 1565-1575. DOI: 10.1111/liv.14896.
- [36] LI XY, TANG JT, MAO YM. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury[J]. Liver Int, 2022, 42(9): 1999-2014. DOI: 10.1111/liv.15262.

收稿日期: 2024-08-05; 录用日期: 2024-10-10

本文编辑: 王亚南

引证本文: HE Y, KE HQ, LI HL, et al. Influencing factors for meropenem-related liver injury and their predictive value[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(3): 506-512.

贺艳, 柯洪琴, 李洪亮, 等. 美罗培南相关肝损伤的影响因素及其预测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(3): 506-512.

· 消息 ·

《临床肝胆病杂志》入选“中国科技期刊卓越行动计划·中文领军期刊(2024—2028)”

2024年11月28日,中国科技期刊卓越行动计划(以下简称“卓越计划”)(2024—2028)公布,《临床肝胆病杂志》跻身“中文卓越期刊TOP100”第一梯队,入选“中文领军期刊”。

我国现有科技期刊总量超8 000种,经公开申报、资格审查,本期“卓越计划”有效申报1 340项,经陈述答辩、专家委员会复核、结果公示,最终入选中文领军期刊100种。

“卓越计划”由中国科协、教育部、科技部、财政部、国家新闻出版署、中国科学院、中国工程院等七部委联合组织实施,每5年为一个周期,是科技期刊界“国家队”的遴选,旨在支持我国最有代表性的杰出科技期刊进入世界一流行列。

十五年同心协力,十五年风雨兼程!衷心感谢各位编委、审稿专家及广大读者、作者一直以来的关注与支持!《临床肝胆病杂志》将以“卓越期刊”为契机,谱写高质量发展新篇章,为建设世界一流科技期刊及推动肝胆病学科发展作出更大贡献!

《临床肝胆病杂志》编辑部

2025年3月25日