

静脉滴注阿奇霉素致儿童药物性肝损伤的临床特征及影响因素分析^Δ

李婉慧^{1*}, 吕晓倩¹, 苏丹¹, 霍保凤¹, 陈赫军^{2#}, 闫平¹(1. 衡水市人民医院小儿内科, 河北衡水 053000; 2. 衡水市人民医院药学部, 河北衡水 053000)

中图分类号 R985;R978.1;R969.3

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2025)20-2566-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.20.14



摘要 **目的** 分析静脉滴注阿奇霉素致儿童药物性肝损伤(DILI)的临床特征及影响因素。**方法** 收集衡水市药品不良反应监测中心2015年1月—2025年1月报告的157例静脉滴注阿奇霉素致DILI的患儿的临床资料,作为观察组;按照1:1的比例,回顾性收集衡水市人民医院同期收治的静脉滴注阿奇霉素但未发生DILI的患儿的临床资料,作为对照组。分析观察组患儿DILI的临床分型、严重程度及预后。通过单因素分析和多因素Logistic回归分析筛选静脉滴注阿奇霉素致儿童DILI的独立危险因素。**结果** 157例DILI患儿中,92例(58.60%)为肝细胞损伤型,51例(32.48%)为胆汁淤积型,14例(8.92%)为混合型;DILI严重程度1、2、3级分别有117例(74.52%)、33例(21.02%)、7例(4.46%);经停药及对症治疗后,患儿的肝功能均恢复正常。合并使用对乙酰氨基酚[OR=3.769,95%CI(1.615,8.235), $P=0.021$]和阿奇霉素日剂量 $>10\text{ mg/kg}$ [OR=2.237,95%CI(1.075,4.655), $P=0.034$]是静脉滴注阿奇霉素致儿童DILI的独立危险因素。**结论** 阿奇霉素致儿童DILI以肝细胞损伤型和胆汁淤积型较为常见,多为轻度,且预后较好。合并使用对乙酰氨基酚、阿奇霉素日剂量 $>10\text{ mg/kg}$ 是阿奇霉素致儿童DILI的独立危险因素。

关键词 阿奇霉素;药物性肝损伤;儿童;临床特征;影响因素

Analysis of clinical characteristics and influential factors of drug-induced liver injury in children caused by intravenous azithromycin

LI Wanhui¹, LYU Xiaoqian¹, SU Dan¹, HUO Baofeng¹, CHEN Hejun², YAN Ping¹(1. Dept. of Pediatric Internal Medicine, Hengshui People's Hospital, Hebei Hengshui 053000, China; 2. Dept. of Pharmacy, Hengshui People's Hospital, Hebei Hengshui 053000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To analyze the clinical characteristics and influential factors of drug-induced liver injury (DILI) in children caused by intravenous azithromycin. **METHODS** Clinical data of 157 DILI pediatric cases caused by intravenous azithromycin, reported by the Hengshui Adverse Drug Reaction Monitoring Center from January 2015 to January 2025, were collected as the observation group. Clinical data of pediatric patients who received intravenous azithromycin but did not develop DILI during the same period at Hengshui People's Hospital were collected in a 1:1 ratio to serve as the control group. The clinical classification, severity and prognosis of DILI in pediatric patients from the observation group were analyzed. Univariate and multivariate Logistic regression analyses were used to screen the independent risk factors for DILI in children caused by intravenous azithromycin. **RESULTS** Among 157 DILI cases, 92 cases (58.60%) had hepatocellular injury-type, 51 cases (32.48%) had cholestatic-type, and 14 cases (8.92%) had mixed-type. DILI severity was grade 1 in 117 cases (74.52%), grade 2 in 33 cases (21.02%), and grade 3 in 7 cases (4.46%). Liver function had all recovered after stopping medication and symptomatic treatment. Combined with acetaminophen [OR=3.769, 95%CI (1.615, 8.235), $P=0.021$], daily dose of azithromycin $>10\text{ mg/kg}$ [OR=2.237, 95%CI (1.075, 4.655), $P=0.034$] were independent risk factors for DILI in children caused by intravenous azithromycin. **CONCLUSIONS** Hepatocellular injury-type and cholestatic-type are relatively common in children with DILI caused by intravenous azithromycin, with mild severity being predominant and showing a favorable prognosis. Combination with acetaminophen and daily

dose $>10\text{ mg/kg}$ are independent risk factors for azithromycin-induced DILI in children.

KEYWORDS azithromycin; drug-induced liver injury; children; clinical characteristics; influential factors

^Δ 基金项目 河北省医学科学研究课题计划项目(No.20220463)

* 第一作者 主管护师。研究方向:儿科临床合理用药。E-mail:

38477948@qq.com

通信作者 副主任药师。研究方向:临床药学、药物不良反应监

测。E-mail:blueair2022@163.com

阿奇霉素是临床应用广泛的大环内酯类抗菌药物,是治疗非典型病原体、细菌感染的常用药物之一。然而,随着该药临床应用的日益广泛,其所致药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)也备受临床关注。美国一项调查显示,每10万例使用阿奇霉素的患者中,有20例会发生DILI,发生率为0.02%^[1]。尽管阿奇霉素致DILI的发生率相对较低,但其起病较为隐匿:在疾病早期,患者并无明显临床症状,且缺乏特异性表现,仅可见肝功能指标异常,易被临床误诊;而严重者可进展为肝功能衰竭,甚至死亡^[2]。Conlon等^[3]对美国DILI网络收录的30例阿奇霉素致DILI患者的临床预后进行分析后发现,17%的患者进展为慢性肝功能不全,其中2例需要肝移植、1例死于肝功能衰竭。Liang等^[4]报道,尽管阿奇霉素已被证实是一种相对安全的抗菌药物,但DILI是其罕见且潜在的致命副作用之一。

儿童是阿奇霉素的主要用药人群。儿童作为一个特殊的用药群体,由于生理功能尚未发育完善,免疫功能较低下,对外界侵袭的防御能力较差,故较成人更易发生DILI。儿童DILI的临床表现多样,症状多不典型;部分年龄较小的患儿因无法表述自身的病情及自觉症状,使得儿童DILI难以被临床早期识别,从而增加DILI预后不良的风险^[5]。由此可见,早识别阿奇霉素致儿童DILI的临床特征并及时进行有效干预,可有助于减少药源性不良反应的发生、保证患儿用药安全。此外,相较于非静脉滴注给药方式,静脉滴注给药途径致不良反应的发生率和严重程度更高;与口服阿奇霉素比较,静脉滴注阿奇霉素所致DILI更易被临床识别、发现。基于此,本研究拟分析静脉滴注阿奇霉素致儿童DILI的临床特征及影响因素,旨在为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集衡水市药品不良反应监测中心2015年1月—2025年1月报告的静脉滴注阿奇霉素致DILI的患儿的临床资料,作为观察组。按照1:1的比例,回顾性收集衡水市人民医院同期收治的静脉滴注阿奇霉素但未发生DILI的患儿的临床资料,作为对照组。本研究收集的患儿信息包括:年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、基础疾病、阿奇霉素用量、合并用药情况、DILI发生时间、DILI临床分型、DILI严重程度及预后等。本研究方案经衡水市人民医院伦理委员会批准(编号20250610-6)。

1.2 纳入与排除标准

本研究患儿的纳入标准为:(1)年龄<18岁;(1)经医生、护士和临床药师共同确定DILI与静脉滴注阿奇霉

素相关;(3)阿奇霉素连续用药 ≥ 3 d;(4)临床资料完整。

本研究患儿的排除标准为:(1)早产儿及新生儿;(2)有肝功能不全病史者;(3)阿奇霉素静脉滴注与口服序贯用药者;(4)有病毒性肝炎、先天性肝脏疾病等者。

1.3 DILI诊断、临床分型及严重程度分级标准

按照《药物性肝损伤诊治指南》^[6]及其更新版的DILI诊断标准^[7],患儿肝功能指标需满足以下任一标准:(1)丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT) ≥ 5 倍正常值上限(upper limit of normal, ULN);(2)碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP) ≥ 2 倍ULN;(3)ALT ≥ 3 倍ULN,且总胆红素(total bilirubin, TBil) ≥ 2 倍ULN。

DILI的临床分型根据患儿R值判断。R值由疑似发生DILI患儿的首次异常肝功能指标检查结果计算: $R = (\text{ALT的实测值}/\text{ALT的ULN})/(\text{ALP的实测值}/\text{ALP的ULN})$ 。 $R \geq 5$,为肝细胞损伤型DILI; $R \leq 2$,为胆汁淤积型DILI; $2 < R < 5$,为混合型DILI^[6]。

DILI严重程度分1~4级,分别为——1级(轻度):ALT ≥ 5 倍ULN或ALP ≥ 2 倍ULN且TBil < 2 倍ULN;2级(中度):ALT ≥ 5 倍ULN或ALP ≥ 2 倍ULN且TBil ≥ 2 倍ULN,或有症状性肝炎;3级(重度):ALT ≥ 5 倍ULN或ALP ≥ 2 倍ULN且TBil ≥ 2 倍ULN,或有症状性肝炎并伴国际标准化比值(international normalized ratio, INR) ≥ 1.5 、肝腹水和/或肝性脑病中的任一项;4级(致命):需肝移植或因DILI死亡^[6]。

1.4 统计学方法

采用SPSS 25.0软件对数据进行统计分析。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。服从正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本t检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验。以是否发生DILI为自变量,将单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量纳入多因素Logistic回归分析,筛选影响静脉滴注阿奇霉素致儿童DILI的独立危险因素。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 患儿基本资料

观察组共纳入157例患儿,其中男性75例(47.77%),女性82例(52.23%);平均年龄为(10.27 \pm 4.41)岁。对照组亦纳入157例患儿,其中男性83例(52.87%),女性74例(47.13%);平均年龄为(11.13 \pm 4.27)岁。

2.2 DILI临床分型、严重程度及预后

157例患儿的DILI发生时间为用药后3~11 d,平均(6.72 \pm 3.18)d;临床分型中,肝细胞损伤型DILI有92例

(58.60%),胆汁淤积型DILI有51例(32.48%),混合型DILI有14例(8.92%);DILI严重程度中,1级有117例(74.52%),2级有33例(21.02%),3级有7例(4.46%)。所有患儿均在发生DILI后立即停药,根据DILI临床分型予异甘草酸镁等甘草酸制剂、谷胱甘肽、多烯磷脂胆碱、熊去氧胆酸等对症治疗;经治疗后,所有患儿的肝功能均恢复正常。

2.3 不同DILI临床分型患儿的临床特征比较

不同DILI临床分型患儿的性别、BMI、合并基础疾病、阿奇霉素日剂量及用药时间、合并用药的分布情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);但年龄、DILI严重程度分级、肝功能恢复时间的分布情况比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结果见表1。

表1 不同DILI临床分型患儿的临床特征比较[例(%)]

指标类型	项目	肝细胞损伤型 DILI(n=92)	胆汁淤积型 DILI(n=51)	混合型DILI (n=14)	χ^2	P
性别	男性	43(46.74)	26(50.98)	6(42.86)	0.385	0.825
	女性	49(53.26)	25(49.02)	8(57.14)		
年龄	1~3岁	22(23.91)	26(50.98)	4(28.57)	10.429	0.038
	>3~7岁	30(32.61)	13(25.49)	6(42.86)		
	>7~<18岁	40(43.48)	12(23.53)	4(28.57)		
BMI	<18.5 kg/m ²	29(31.52)	16(31.37)	7(50.00)	4.834	0.305
	18.5~24 kg/m ²	25(27.17)	20(39.22)	3(21.43)		
	>24 kg/m ²	38(41.30)	15(29.41)	4(28.57)		
合并基础疾病	有	30(32.61)	15(29.41)	4(28.57)	0.206	0.902
	无	62(67.39)	36(70.59)	10(71.43)		
阿奇霉素日剂量	≤10 mg/kg	42(45.65)	23(45.10)	6(42.86)	0.039	0.981
	>10 mg/kg	50(54.35)	28(54.90)	8(57.14)		
阿奇霉素用药时间	3~5 d	55(59.78)	33(64.71)	7(50.00)	1.043	0.594
	>5 d	37(40.22)	18(35.29)	7(50.00)		
合并用药 ^a	对乙酰氨基酚	36(39.13)	21(41.18)	4(28.57)	0.742	0.690
	布洛芬	23(25.00)	18(35.29)	2(14.29)		
	青霉素及含酶抑制剂	31(33.70)	20(39.22)	4(28.57)		
	头孢菌素及含酶抑制剂类	38(41.30)	25(49.02)	5(35.71)		
	氨基糖苷类	40(43.48)	24(47.06)	4(28.57)		
	中药注射剂	61(66.30)	33(64.71)	8(57.14)		
合并用药种类数	≤3种	45(48.91)	32(62.75)	8(57.14)	2.584	0.275
	>3种	47(51.09)	19(37.25)	6(42.86)		
DILI严重程度分级	1级	77(83.70)	31(60.78)	9(64.29)	11.929	0.018
	2级	14(15.22)	15(29.41)	4(28.57)		
	3级	1(1.09)	5(9.80)	1(7.14)		
肝功能恢复时间	≤5 d	71(77.17)	29(56.86)	8(57.14)	7.276	0.026
	>5 d	21(22.83)	22(43.14)	6(42.86)		

a:同一患儿可能同时使用多种药物,故合计值>该组样本量。

2.4 发生DILI的影响因素分析

2.4.1 单因素分析

单因素分析结果显示,观察组和对照组患儿的BMI、合并使用对乙酰氨基酚、合并用药种类数、阿奇霉素日剂量的分布情况比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结果见表2。

表2 静脉滴注阿奇霉素致儿童DILI的单因素分析结果[例(%)]

指标类型	项目	对照组(n=157)	观察组(n=157)	χ^2	P
性别	男性	83(52.87)	75(47.77)	1.274	0.259
	女性	74(47.13)	82(52.23)		
年龄	1~3岁	45(28.66)	52(33.12)	1.298	0.522
	>3~7岁	58(36.94)	49(31.21)		
	>7~<18岁	54(34.39)	56(35.67)		
BMI	<18.5 kg/m ²	31(19.75)	52(33.12)	8.232	0.016
	18.5~24 kg/m ²	66(42.04)	48(30.57)		
	>24 kg/m ²	60(38.22)	57(36.31)		
合并基础疾病	有	40(25.48)	49(31.21)	1.440	0.231
	无	117(74.52)	108(68.79)		
阿奇霉素日剂量	≤10 mg/kg	92(58.60)	71(45.22)	5.626	0.018
	>10 mg/kg	65(41.40)	86(54.78)		
阿奇霉素用药时间	≤5 d	102(64.97)	95(60.51)	0.668	0.414
	>5 d	55(35.03)	62(39.49)		
合并用药 ^a	对乙酰氨基酚	38(24.20)	61(38.85)	8.265	0.004
	布洛芬	52(33.12)	43(27.39)		
	青霉素及含酶抑制剂	61(38.85)	55(35.03)		
	头孢菌素及含酶抑制剂类	57(36.31)	68(43.31)		
	氨基糖苷类	75(47.77)	68(43.31)		
	中药注射剂	93(59.24)	102(64.97)		
合并用药种类数	≤3种	104(66.24)	85(54.14)	5.113	0.024
	>3种	53(33.76)	72(45.86)		

a:同一患儿可能同时使用多种药物,故合计值>该组样本量。

2.4.2 多因素Logistic回归分析

多因素Logistic回归分析结果显示,合并使用对乙酰氨基酚、阿奇霉素日剂量>10 mg/kg是静脉滴注阿奇霉素致儿童DILI的独立危险因素($P<0.05$)。结果见表3。

表3 静脉滴注阿奇霉素致儿童DILI的多因素Logistic回归分析结果

影响因素	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
BMI>24 kg/m ²	-0.234	0.180	1.126	0.776(0.545~1.105)	0.289
合并使用对乙酰氨基酚	0.884	0.399	5.317	3.769(1.615~8.235)	0.021
合并用药种类数>3种	0.665	0.445	1.332	1.729(0.723~4.135)	0.248
阿奇霉素日剂量>10 mg/kg	0.783	0.374	4.521	2.237(1.075~4.655)	0.034

β :回归系数;SE:标准误;OR:比值比;CI:置信区间。

3 讨论

3.1 静脉滴注阿奇霉素致儿童DILI的机制、严重程度及预后分析

阿奇霉素致DILI的机制目前尚未明确,但学界普遍认为与该药主要经肝脏代谢有关,即其代谢产物可能直接损伤肝细胞或诱发免疫反应,从而诱导肝细胞坏死和胆汁淤积^[8]。本研究结果显示,在静脉滴注阿奇霉素导致的儿童DILI中,肝细胞损伤型DILI占58.60%,胆汁淤积型DILI占32.48%。这与Conlon等^[9]报道的肝细胞损伤型DILI占60%、胆汁淤积型DILI占27%基本一致。157例患儿的DILI严重程度以轻度(1级)为主(74.52%),这可能与住院患儿DILI能被临床及时发现有关。文献报道,DILI患者临床转归良好,经及时停药

和对症治疗,多数患者的肝功能可在3个月内恢复正常^[9]。本研究结果显示,发生DILI的患儿经停药及对症治疗,其肝功能均恢复正常,无继发性慢性肝功能不全及肝功能衰竭,与上述研究结果一致。

3.2 静脉滴注阿奇霉素致儿童DILI的临床特征分析

本研究结果显示,1~3岁患儿以胆汁淤积型DILI发生率(50.98%)较高,>7岁患儿以肝细胞损伤型DILI发生率(43.48%)较高,>3~7岁患儿以混合型DILI发生率(42.86%)较高。这可能是因为1~3岁患儿的胆管系统发育尚不完善,更易出现胆汁淤积型DILI;而>7岁患儿的胆管系统发育日趋完善,阿奇霉素可直接损伤肝细胞结构并干扰其正常生化过程,故该年龄段患儿肝细胞损伤型DILI的发生率较高。此外,肝细胞损伤型DILI严重程度为1级的患儿比例(83.70%)显著高于胆汁淤积型DILI(60.78%)和混合型DILI(64.29%);肝细胞损伤型DILI肝功能恢复时间≤5 d的患儿比例(77.17%)显著高于胆汁淤积型DILI(56.86%)和混合型DILI(57.14%)。这说明肝细胞损伤型DILI的严重程度和肝功能恢复时间均小/短于胆汁淤积型DILI和混合型DILI。魏倩等^[10]对224例不同临床分型DILI患者的临床预后进行了分析,结果显示,胆汁淤积型DILI与严重、慢性DILI相关。同时,《中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)》也指出,胆汁淤积型DILI患者的慢性化或延迟恢复的风险更高,可能需要更长的时间恢复^[7]。

3.3 静脉滴注阿奇霉素致儿童DILI的独立危险因素分析

影响因素分析结果显示,BMI<18.5 kg/m²、合并使用对乙酰氨基酚、合并用药种类数>3种、阿奇霉素日剂量>10 mg/kg是静脉滴注阿奇霉素致儿童DILI的危险因素,其中合并使用对乙酰氨基酚和阿奇霉素日剂量>10 mg/kg是其独立危险因素。

本研究中,观察组BMI<18.5 kg/m²的患儿比例显著高于对照组,表明该组患儿可能存在不同程度的营养不良,而营养不良可能导致肝功能减弱,从而增加DILI的发生风险;此外,对于体重较轻的患者,某些药物的体内代谢较慢、排泄能力较弱,增加了药物在体内的积累,从而导致肝损伤的发生风险增加^[11-12]。陈芳等^[13]报道,BMI<18.5 kg/m²是抗结核药物致儿童DILI的独立危险因素。

本研究中,观察组合并用药种类数>3种的患儿比例显著高于对照组。研究指出,绝大部分药物经肝脏代谢,合并用药种类越多,越易增加肝脏负担,从而导致药物在体内蓄积,增加DILI的发生风险^[14];孙雅等^[14]报道,

合并用药种类数>3种是替加环素致DILI的独立危险因素。这提示临床应严格控制患儿合并用药种类数,避免药物滥用等,以降低DILI的发生风险。

本研究结果显示,合并使用对乙酰氨基酚是静脉滴注阿奇霉素致儿童DILI的独立危险因素,且DILI发生率为未使用对乙酰氨基酚患儿的3.769倍。对乙酰氨基酚是相关临床指南推荐的儿童常用解热镇痛药。文献报道,对乙酰氨基酚致肝损伤风险与服药剂量相关,过量使用会导致体内谷胱甘肽耗竭,从而引发肝损伤,甚至急性肝衰竭^[15]。本研究中,观察组和对照组患儿所用对乙酰氨基酚的用法用量均符合相关专家共识推荐(每次10~15 mg/kg;若持续发热,可间隔4~6 h重复1次;每24 h不超过4次,持续用药时间不超过72 h)^[16]。近年来有研究发现,即便在正常剂量下使用对乙酰氨基酚也可能引发肝毒性^[17]。Sobhonslidsuk等^[18]针对泰国2009—2013年6 516例DILI住院患者的调查结果显示,对乙酰氨基酚致DILI占35%,90 d死亡率为0.5%。此外,动物实验研究显示,阿奇霉素和对乙酰氨基酚联合干预可显著提高大鼠血清肝酶水平和肝脏氧化指标,从而产生肝毒性;此外,组织病理学检查也表明,阿奇霉素和对乙酰氨基酚联用可造成大鼠肝损伤^[19]。

相关专家共识推荐患儿静脉滴注阿奇霉素的日剂量不超过10 mg/kg,累积剂量不超过1 500 mg^[20]。儿童肝脏对药物的代谢能力不如成人,且阿奇霉素是弱碱性亲脂性药物,易在肝细胞内的酸性溶酶体体系中蓄积,高剂量(>10 mg/kg)的阿奇霉素可能导致溶酶体超载及功能障碍,进而释放溶酶体酶至细胞质中,造成肝细胞损伤;此外,高剂量阿奇霉素及其代谢产物可抑制肝细胞胆小管膜上的转运蛋白,从而阻碍胆汁酸和胆红素的排泄,最终导致肝内胆汁淤积^[21]。另有文献报道,高剂量的阿奇霉素可在早期上调肝细胞中凋亡相关蛋白胱天蛋白酶3的表达,使肝细胞凋亡增加;同时,随着药物诱导肝损伤的进行性加重,增殖细胞核抗原表达有所降低,肝细胞增殖可被进一步抑制,从而使DILI的发生风险增加^[2]。

综上所述,静脉滴注阿奇霉素致儿童DILI以肝细胞损伤型和胆汁淤积型较为常见,多数为轻度,且预后较好;合并对乙酰氨基酚和阿奇霉素日剂量>10 mg/kg是静脉滴注阿奇霉素致儿童DILI的独立危险因素。建议临床在使用阿奇霉素时,应严格按患儿体重计算阿奇霉素剂量(≤10 mg/kg,每天1次,疗程以3~5 d为宜);尽量避免与对乙酰氨基酚联用(退热可用布洛芬代替),若必须联用,则两药服用时间间隔不应低于2 h,联用时间

不宜超过 72 h,以减少肝脏瞬时代谢负担;用药前宜监测 ALT、ALP 等肝功能指标,确保患儿用药的安全有效。

参考文献

- [1] GU S P, RAJENDIRAN G, FOREST K, et al. Drug-induced liver injury with commonly used antibiotics in the all of us research program[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2023, 114(2):404-412.
- [2] 林赫妍,熊昊.阿奇霉素致药物性肝损伤临床误诊探析[J].*临床误诊误治*,2024,37(13):23-27.
- [3] CONLON C, LI Y J, AHMAD J, et al. Clinical characteristics and HLA associations of azithromycin-induced liver injury[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2024, 60(6):787-795.
- [4] LIANG R, RAMDASS A. Azithromycin-induced liver injury in an asthma exacerbation patient with autoimmune features[J]. *Cureus*, 2022, 14(5):e25447.
- [5] 黄育华.特殊人群的药物性肝损伤[J].*中西医结合肝病杂志*,2019,29(1):1-7.
- [6] 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].*中国病毒病杂志*,2015,5(5):321-341.
- [7] 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药物性肝病学组.中国药物性肝损伤诊治指南:2023年版[J].*中华肝脏病杂志*,2023,31(4):355-384.
- [8] 孙涛,陈曦,赵美,等.阿奇霉素注射液引起肝功能异常的回溯性分析[J].*中国药师*,2021,24(1):94-98.
- [9] 杜红丽,李旭,闪雪纯,等.145例药物性肝损伤患者的临床特征及预后因素分析[J].*海军军医大学学报*,2024,45(10):1259-1265.
- [10] 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.
- [11] BUDIMAN B, HARTANTRI Y, SUSANDI E, et al. Low body mass index as a risk factor for antiretroviral drug-related liver injury among HIV patients[J]. *Acta Med Indones*, 2019, 51(3):214-219.
- [12] ALI N, GUPTA N, SARAVU K. Malnutrition as an important risk factor for drug-induced liver injury in patients on anti-tubercular therapy: an experience from a tertiary care center in South India[J]. *Drug Discov Ther*, 2020, 14(3):135-138.
- [13] 陈芳,张小佛,周海依,等.儿童抗结核药物性肝损伤状况及相关影响因素分析[J].*中国防痨杂志*,2023,45(1):45-51.
- [14] 孙雅,王旭,孙志,等.替加环素致药物性肝损伤风险预测模型构建及验证[J].*中国药理学杂志*,2025,60(10):1057-1063.
- [15] 路晶慧,解鑫赫,刘润红,等.对乙酰氨基酚儿童用药认知情况调查研究[J].*儿科药理学杂志*,2022,28(11):18-21.
- [16] 罗双红,舒敏,温杨,等.中国0至5岁儿童病因不明急性发热诊断和处理若干问题循证指南:标准版[J].*中国循证儿科杂志*,2016,11(2):81-96.
- [17] TAJIRIKA S, YAMAMOTO M, MATSUSHITA T, et al. Acetaminophen-induced liver injury at therapeutic doses in a young adult: a case report[J]. *Clin J Gastroenterol*, 2024, 17(1):130-136.
- [18] SOBHONSLIDSUK A, POOVORAWAN K, SOONTHORNWORASIRI N, et al. The incidence, presentation, outcomes, risk of mortality and economic data of drug-induced liver injury from a national database in Thailand: a population-base study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2016, 16(1):135.
- [19] SINGH H, PRAKASH A, KALIA A N, et al. Synergistic hepatoprotective potential of ethanolic extract of *Solanum xanthocarpum* and *Juniperus communis* against paracetamol and azithromycin induced liver injury in rats [J]. *J Tradit Complement Med*, 2015, 6(4):370-376.
- [20] 赵晓东,吕传柱,于学忠,等.大环内酯类抗菌药物急诊成人及儿童临床应用指导意见[J].*中国急救医学*,2020,40(11):1036-1046.
- [21] LIANG L H, LI W T, ZHANG Z H, et al. Develop adult extrapolation to pediatrics and pediatric dose optimization based on the physiological pharmacokinetic model of azithromycin[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2023, 44(3):245-258.

(收稿日期:2025-06-12 修回日期:2025-09-25)

(编辑:陈宏)