药物性肝损伤自动监测与评估系统的研发与应用Δ

艾　超[1*],冀召帅[1],张雅鑫[1],刘　岸[1],周学思[2],陈忠昊[2],吴　及[2#](1.清华大学附属北京清华长庚医院/清华大学临床医学院药学部,北京　102218;2.清华大学电子工程系,北京　100084)

中图分类号　R975+.5　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2023)19-2409-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.19.18

摘　要　目的　建立药物性肝损伤(DILI)自动监测与评估系统(DILI-SAS),提升临床DILI的诊断效率。**方法**　利用自然语言处理技术对全部住院病历数据进行挖掘和利用,并结合Roussel Uclaf因果关系评价法(RUCAM)构建DILI-SAS。对2022年8月—2023年1月期间在清华大学附属北京清华长庚医院住院的19 445例患者病历进行检测,验证系统性能并人工分析DILI患者基本资料及第一怀疑药物分布情况。**结果**　DILI-SAS整体准确率为91.95%,召回率为93.20%;共监测出75例DILI病例,DILI发生率为385.70/10万人;通过人机耦合的方式开展DILI监测效率比人工独立监测约提高了60倍;75例DILI中主要以男性(61.33%)、60岁以上(56.00%)患者为主,肝损伤临床分型主要是肝细胞损伤型(69.33%),潜伏期主要集中在用药后5～90 d(62.67%),RUCAM评分在3～5分之间最多(66.67%);第一怀疑药物的药理分布主要为二氢吡啶类、羟甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶抑制剂、质子泵抑制剂等,具体药物有阿托伐他汀、奥美拉唑、头孢曲松、甲硝唑等。**结论**　建立的DILI-SAS在保障系统准确度的基础上,能提升DILI评价时效性,可为临床DILI的早期识别、诊断、评价提供解决方案。

关键词　药物性肝损伤;自然语言处理技术;自动监测与评估系统;不良反应;因果关系评价

Development and application of drug-induced liver injury surveillance and assessment system

AI Chao[1], JI Zhaoshuai[1], ZHANG Yaxin[1], LIU An[1], ZHOU Xuesi[2], CHEN Zhonghao[2], WU Ji[2][1. Dept. of Pharmacy, Beijing Tsinghua Changgung Hospital (BTCH) Affiliated to Tsinghua University/School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China; 2. Dept. of Electronic Engineering, Tsinghua University, Beijing 100084, China]

ABSTRACT　OBJECTIVE To establish the drug-induced liver injury (DILI) surveillance and assessment system (DILI-SAS), and to improve the diagnostic efficiency of clinical DILI. **METHODS** The DILI-SAS was constructed by using natural language processing technology to mine and utilize all inpatient medical record data, and combined with Roussel Uclaf causality assessment method (RUCAM). The medical records of 19 445 hospitalized patients from August 2022 to January 2023 were detected to verify the performance of the system and manually analyze the basic data of patients with DILI and the distribution of the first suspected drugs. **RESULTS** The overall accuracy rate of the DILI-SAS system was 91.95%, and the recall rate was 93.20%. Seventy-five DILI cases were detected, and the DILI incidence rate was 385.70/100 000 people. The efficiency of DILI monitoring by human-computer coupling was increased by about 60 times of manual monitoring; males (61.33%) and patients over 60 years old (56.00%) were the most common in the 75 cases of DILI. The clinical type of liver injury was hepatocyte injury (69.33%), the incubation period was mainly 5-90 days after treatment (62.67%), and the RUCAM score between 3 and 5 was the most common (66.67%); pharmacological distribution of the first suspected drugs was mainly dihydropyridines, HMG CoA reductase inhibitors, proton pump inhibitors, etc. The specific drugs were atorvastatin, omeprazole, ceftriaxone, metronidazole and other drugs. **CONCLUSIONS** The establishment of DILI-SAS can improve the evaluation efficiency on the basis of ensuring the accuracy degree, and provide a solution for the early identification, diagnosis and evaluation of clinical DILI.

KEYWORDS　drug-induced liver injury; natural language processing; surveillance and assessment system; adverse drug reactions; causality evaluation

Δ**基金项目**　中国工程院研究课题(No. 12019C9001)

***第一作者**　副主任药师,硕士。研究方向:医工交叉、智慧药学、药事管理。E-mail:aichao@btch.edu.cn

\#**通信作者**　教授,博士。研究方向:人工智能、机器学习、自然语言处理、模式识别数据挖掘。E-mail:wuji_ee@tsinghua.edu.cn

药物性肝损伤(drug-induced liver injury,DILI)是临床常见的药物不良反应之一;严重的DILI可进展至急性肝衰竭,甚至发生死亡[1],是药物研发失败、增加警示和撤市的重要原因,受到医药行业的高度重视[2—3]。据

2019年的一项国内多中心研究显示，我国DILI的发生率为23.80/10万[4]，且近年来呈上涨趋势，漏诊、误诊对患者原疾病治疗和预后均会带来多种不良影响。早期肝损伤信号主动预警、精准诊断、及时停用怀疑药物并采取干预措施，是DILI诊治的关键[5]。随着人工智能技术的发展，自然语言处理技术能够模仿人类理解病历中的语义知识从而解决病历文本数据识别处理难题[6—7]。本研究利用自然语言处理技术结合Roussel Uclaf因果关系评价法（Roussel Uclaf causality assessment method，RUCAM）[8]建立药物性肝损伤自动监测与评估系统（drug-induced liver injury surveillance and assessment system，DILI-SAS），对临床全部住院病历开展主动性监测，以期提升DILI的监测与评价效率。

1 技术路线

DILI-SAS是利用自然语言处理技术结合DILI评价方法，实现对全部住院病历数据（实验室检查等数值型、病程记录/护理记录等文本型数据）的有效信息挖掘和利用，通过设定肝损伤信号识别条件，当满足判断条件的肝损伤信号被识别时，启动目标药物判断、肝损伤类型判断以及关联性评估等。图1为本系统开展DILI信号监测及因果关系评估技术路线图。

DILI-SAS系统实现自动评分的技术步骤包括2个步骤。步骤1——全部住院病历信息挖掘和利用。主要包括3个部分内容：（1）重要指征类，基于自然语言处理技术对全部住院病历资料解析及判断患者有无某体征，基于通用中文语料进行预训练，然后在此基础上，针对重要指征匹配任务构建新的数据集，对预训练模型进行微调，得到适应该任务的相似度计算模型，尤其是实现对别名、简写、口语等情况的有效识别；（2）用药序列，提取目标药嘱并合并为连续用药序列；（3）检验序列插值与趋势分析，提取检验项并基于插值补全患者住院期间检验数据，基于循环神经网络进行趋势分析。步骤2——DILI分析。以步骤1结果作为自变量，采用RUCAM量化评分表为依据，从服药至发病时间、病程、危险因素、伴随用药、非药物性肝损伤因素、药物既往肝损伤毒性、再用药反应7个维度点评用药与肝损伤之间的关联性，汇总各个角度分数并按照可能性排序，判断DILI可能性及怀疑药物。

1.1 肝损伤信号识别条件的设定

肝损伤识别信号的设定是启动本系统初始环节，需同时兼顾结果的准确率、灵敏度等方面。本研究经过多次的测试，暂定肝损伤识别信号条件见表1。

表1 肝损伤信号识别条件

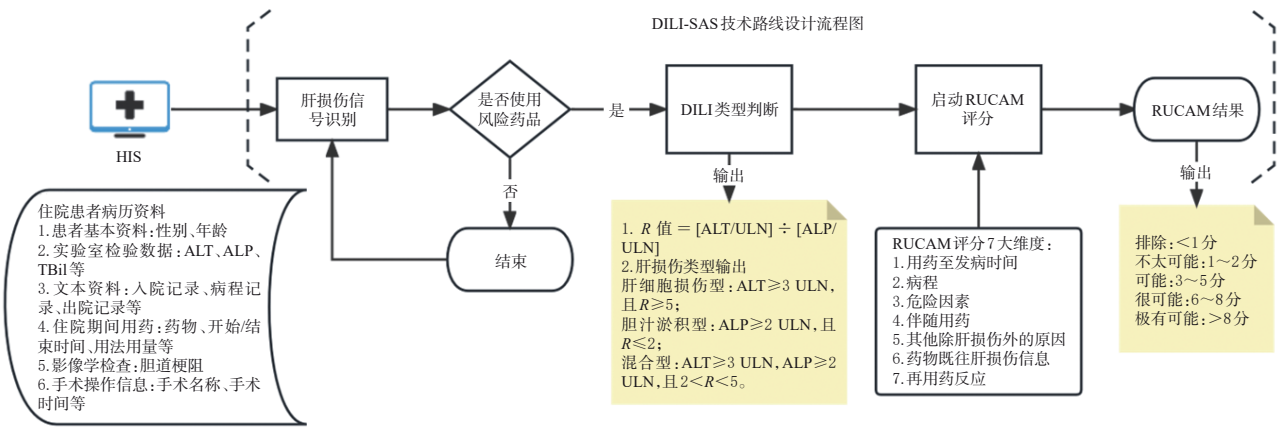
项次	具体条件	肝损伤信号识别
条件1	ALT>ULN； ALP>ULN	条件1满足1项且条件2至少满足3项
条件2	ALT较入院时升高超过50% AST较入院时升高超过50% TBil较入院时升高超过50% ALP较入院时升高超过50% 出现DILI相关体征（包括恶心、厌食、乏力等）	

1.2 DILI分类及因果关系评价

参照《药物性肝损伤基层诊疗指南（2019年）》[9]，根据R值对DILI的损伤类型进行划分，R=[ALT/ULN]÷[ALP/ULN]。肝细胞损伤型：ALT≥3 ULN，且R≥5；胆汁淤积型：ALP≥2 ULN，且R≤2；混合型：ALT≥3 ULN，ALP≥2 ULN，且2<R<5。根据DILI国内外多项指南推荐[9—10]，本研究采用RUCAM量化评分表对药物与DILI的因果关系进行判断。根据总分，将DILI的可能性分为排除（<1分）、不太可能（1～2分）、可能（3～5分）、很可能（6～8分）或极有可能（>8分）。

1.3 DILI风险分级目录的建立

参照中国药物性肝损伤专业网Hepatox（http://www.hepatox.org/enTypeDrug）、美国药物性肝损伤专业网Livertox（http://livertox.nih.gov/）以及药品说明书和文献报道等建立DILI药品目录。根据证据来源不同，按



HIS：医院信息系统（hospital information system）；ALT：丙氨酸转氨酶（alanine transaminase）；ALP：碱性磷酸酶（alkaline phosphatase）；TBil：总胆红素（total bilirubin）；ULN：正常值上限（upper limit of normal）。

图1 DILI-SAS技术路线设计流程图

照证据来源对药品进行风险分级，并与RUCAM量化评分表中“伴随用药”和“药物既往肝损伤”2项评分标准进行比照及赋分。DILI风险分级标准及RUCAM评分如表2所示。

表2　DILI风险分级标准及RUCAM评分

项次	作为伴随用药时归类(RUCAM评分)	药物既往肝损伤信息(RUCAM评分)	药物(部分示例)	证据来源
1	已知有肝毒性，有时间相关性，再用药反应阳性(−3分)	肝损伤反应已在产品中标明(2分)	对乙酰氨基酚、利福平、别嘌呤醇、苯溴马隆、利培酮、曲格列酮、丙戊酸、氨苄西林、阿奇霉素、左氧氟沙星、两性霉素B、他达拉非、奥利司他、青霉素G、氨苄西林、罗格列酮、比卡鲁胺、阿托伐他汀、头孢曲松、奥美拉唑、氯康唑、伊曲康唑、利巴韦林、非诺贝特、非布司他、卡托普利、阿卡波糖等	1. Hepatox收录；2. Livertox药物肝损伤评估为A、B、C、D；3. 药品说明书明确记载
2	已知有肝毒性，有时间相关性(−2分)			
3	肝损伤反应未在产品中标明，但曾有报道(1分)		左卡尼汀、多潘立酮、丙氨酰谷氨酰胺、复方氨基酸注射液、阿立哌唑、帕利哌酮、Paxlovid、司库奇尤单抗、地舒单抗、尿毒清、百乐眠胶囊等	1. Livertox药物肝损伤评估为E或E*；2. 既往仅有个案报道
4	有时间相关性(−1分)		根据研究需要纳入的药品	自行监测

2　系统验证与系统应用

2.1　研究对象

为了验证和评价该系统在真实医疗环境中的应用效果，本研究调取了清华大学附属北京清华长庚医院（以下称为我院）2022年8月－2023年1月期间出院的19 445份住院病历数据。先使用DILI-SAS对全部病历进行测试，筛选出全部DILI病历再经过临床药师人工复评（假设人工点评的结果均为100%正确），收集RUCAM评分≥3分的所有病例，如同一病例被检出仅有1种怀疑药物则记为1例DILI事件，如果同一病例存在2种怀疑药物（各药物的RUCAM评分≥3）时按照2例DILI事件处理，以此类推。记录每个DILI事件的基本资料、怀疑药物、发生时间、肝损伤类型、肝损伤评分等资料。以RUCAM评分大小来确定第一怀疑药物，当RUCAM评分一致时以药物风险级别、用药疗程结合人工评价来判定第一怀疑药物。

2.2　系统性能验证

2.2.1　评价指标定义

从准确度和召回率2个指标对系统的性能进行评价；准确度定义为A（系统正确检出的DILI例数）/B（系统检出的DILI总例数）×100%；召回率定义为A/C（真实世界DILI总例数）×100%。其中需要特别说明：真实世界DILI的总例数确定相对比较困难，需要人工对全部病历均开展评估后获得，本研究在执行时采用了一种近似评估的模式，即将系统正确检出的DILI例数和系统未检出的DILI例数按照10%进行抽样，由5名临床药师开展人工评估后检出的DILI总例数来估算全部住院病历的漏检例数，两者取总数。

2.2.2　性能测试

使用DILI-SAS对19 445份病历数据进行监测，共检出DILI病例75例，发生率为385.70/10万人；共发现DILI事件149例；再经过人工复核后正确检出DILI事件为137例，真实世界检出的DILI事件为147例。系统整体准确率为91.95%，召回率为93.20%；RUCAM＞8分的准确率和召回率均为100%，具体见表3。

表3　系统性能验证分析结果

RUCAM评分	A	B	C	准确率/%	召回率/%
＞8	4	4	4	100	100
6~8	28	31	28	90.32	100
3~5	105	114	115	92.11	91.30
总分	137	149	147	91.95	93.20

2.2.3　时效性分析

采用人机耦合的方式对19 445份病历进行筛选和评估，即先使用本系统进行全部住院病历筛选和评估，筛选149例DILI事件再由5名临床药师复核，耗时4.91 h，平均每份病历耗时0.075 min；而同期5名临床药师对100份随机抽取的病历开展纯人工评分时，共耗时1.55 h，测算开展全部住院病历（19 445例）数据需耗用301.40 h。基于本系统采用人机耦合的方式开展DILI监测的效率比人工监测提升约60倍。

2.3　DILI分析

75例发生DILI患者中男性46人（61.33%）；60岁以上年龄患者42人（56.00%）；肝细胞损伤型52例，占比69.33%，详见表4。按照《中国医师药师临床用药指南》对第一怀疑药物进行药理分类，其中发生频次大于2例的药理分类有14种，主要为二氢吡啶类7例、羟甲基戊二酸单酰辅酶A（HMG CoA）还原酶抑制剂6例、质子泵抑制剂6例；从具体药物来看，主要为阿托伐他汀6例、奥美拉唑6例、头孢曲松5例、甲硝唑5例，具体见表5。

表4　75例DILI患者基本资料

项目	病例数	占比/%
男性	46	61.33
年龄/岁		
≥60	42	56.00
45~59	17	22.67
<45	16	21.33
体重指数(n=57)/(kg/m^2)		
≥24	16	28.07
18.5~24	36	63.16
<18.5	5	8.77
DILI分型		
肝细胞损伤型	52	69.33
胆汁淤积型	21	28.00
混合型	2	2.67
潜伏期/d		
<5	27	36.00
5~90	47	62.67
>90	1	1.33
RUCAM评分		
>8	4	5.33
6~8	21	28.00
3~5	50	66.67

表5　75例DILI第一怀疑药物药理分布

排序	药理分类	例数(占比/%)	药物(例数)
1	二氢吡啶类	7(9.33)	氨氯地平(4)、贝那普利(1)、硝苯地平(2)
2	HMG CoA还原酶抑制剂	6(8.00)	阿托伐他汀钙(6)
3	质子泵抑制剂	6(8.00)	奥美拉唑(6)
4	三代头孢菌素	5(6.67)	头孢曲松(5)
5	硝咪唑类	5(6.67)	甲硝唑(5)
6	苯胺类	4(5.33)	氨酚羟考酮(4)
7	利胆药	4(5.33)	熊去氧胆酸(4)
8	青霉素类	4(5.33)	哌拉西林他唑巴坦(4)
9	β受体阻滞剂	3(4.00)	美托洛尔(3)
10	环氧酶抑制剂	3(4.00)	布洛芬(1)、双氯芬酸(1)、吲哚美辛(1)
11	抗癫痫药及抗惊厥药	3(4.00)	丙戊酸钠(2)、普瑞巴林(1)
12	喹诺酮类	3(4.00)	莫西沙星(1)、左氧氟沙星(2)
13	潴钾利尿剂	3(4.00)	螺内酯(3)
14	α-糖苷酶抑制剂	2(2.67)	阿卡波糖(2)

3　讨论

无特异性生物标志物和低发病率是导致DILI诊断困难的主要原因，临床诊断DILI时通常需要根据既往史、病程、功能化验、肝脏相关检查排除其他可能的肝损伤原因以及结合用药史等因素综合评判。目前可用于DILI的诊断方法主要有《中草药相关肝损伤临床诊疗指南》[11]推荐的整合证据链（integrated evidence chain，IEC）、RUCAM和美国胃肠病学会指南推荐的结构化专家观点程序（structured expert opinion procedure，SEOP）[12]。其中RUCAM因其客观性、诊断准确性以及易操作性[13-14]，被国内外指南和研究推荐使用。RUCAM量表分为服药至发病时间、病程、危险因素、伴随用药、非药物性肝损伤因素、药物既往肝损伤毒性、再用药反应7项，其中服药至发病时间、伴随用药2项评分数据来源相对简单、客观，但其他5项评分的开展均需要对全部住院病历数据资料进行检索，且存在遗漏和主观判断差异，最终影响RUCAM的客观性和准确率。此外，人工利用RUCAM开展DILI的监测工作，也面临着时效性差和人力成本高的问题，这也制约着临床DILI的早期诊断和治疗。

本研究利用自然语言处理技术及医学/药学知识库技术，实现对全部住院病历数据挖掘和利用，基于RUCAM开发首套DILI-SAS。本研究采用人机耦合的方式对19 445例住院病历进行监测和系统性能验证，准确率为91.95%，召回率为93.20%。按照RUCAM评分进行分层后，发现系统共监测出4例RUCAM＞8分的DILI事件，准确率和召回率均为100%，表明系统对于临床证据确切、干扰因素较少的DILI事件的监测和评估能力与人工一致，但目前只有4例，数据量较少，有待后续验证及完善。此外，采用人机耦合的方式开展全部住院病历监测的效率仅为0.075 min/(份·人)，较人工独立评审的效率提升约60倍。这是因为住院病历内容复杂，人工独立评审需要查阅所有病历资料再进行逐项评判，其工作量巨大；而相反，如果先通过系统预先评审，再由药师有目的地进行问题确认，其工作相对而言会简化很多，可以极大提高审核效率。采用人机耦合的方式开展全部住院病历DILI的监测工作，在保证准确率、召回率的基础上，同时也提升了时效性，有助于DILI的早期确诊和干预。

19 445例住院病历共检出DILI病例75例，DILI的发生率为385.70/10万人，而据2019年的一项多中心研究结果显示，我国DILI的发生率为23.80/10万人[4]。两者差异较大，分析原因可能为：(1)人工监测通常是在肝损伤中后期才会发现，而本系统可以对全部住院病历数据进行主动监测，尤其是对肝损伤早期的信号识别更及时，提升了DILI早期诊断率；(2)通过制定高风险药品目录，系统可以同时对目录内全部药物开展DILI的评价并进行对比；(3)目前药物不良反应包括DILI的上报主要以医师/护士主动上报为主，存在人为漏报的可能性。

75例DILI患者中，以男性为主(61.33%)；60岁以上年龄患者多见(56.00%)；临床分型以肝细胞损伤型为主(69.33%)，其次为胆汁淤积型(28.00%)，混合型相对少见(2.67%)；潜伏期主要集中在5～90 d(62.67%)，＜5 d次之(36.00%)，＞90 d仅有1例。RUCAM评分在3～5分之间的最多(66.67%)，6～8分之间的次之(28.00%)，＞8分仅有4例(5.33%)。75例DILI中第一怀疑药物的药理分类主要为二氢吡啶类、HMG CoA还原酶抑制剂、质子泵抑制剂等，主要药物有阿托伐他汀、奥美拉唑、头孢曲松、甲硝唑等，这提醒医师/临床药师使用此类药物时应关注DILI的发生，及早发现、及早干预。

本研究也有一定的局限性，比如系统早期的肝损伤信号识别主要靠转氨酶等指标异常提升来响应，而对于肝功能检查、临床症状表现上已存在肝损伤表现的病例的识别存在一定的延迟；此外本系统目前的数据主要来源于同一家医院6个月的住院病历，尚未开展多中心数据的测试。以上问题，本研究团队会继续完善并积极开展多中心测试，期望协助临床进行DILI的早监测、早诊断、早干预。

4　结语

DILI是临床常见的药物不良反应之一，但缺乏特异性标志物以及开展人工独立监测效率低等因素是导致临床DILI诊断困难的主要原因。通过医学自然语言技术开发DILI监测与评价系统，以人机耦合的方式开展DILI的监测和药物关联性评价，有助于发掘真实世界下的DILI事件，在保障准确率和召回率的基础上，同时提升了工作效率。DILI-SAS的研发为临床DILI的早期识别、诊断、评价提供了解决方案。

参考文献

[1] XIAO X H, TANG J Y, MAO Y M, et al. Guidance for the clinical evaluation of traditional Chinese medicine-induced liver injury issued by China Food and Drug Administration[J]. Acta Pharm Sin B, 2019, 9(3): 648-658.

[2] 茅益民. 加强基于大数据的药物性肝损伤的科学研究和监管[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(6): 1166-1168.
MAO Y M. Strengthening the scientific research and supervision of drug-induced liver injury based on big data [J]. J Clin Hepatol, 2018, 34(6): 1166-1168.

[3] 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 肝脏, 2015, 20(10): 750-767.
YU L C, MAO Y M, CHEN C W. Guidelines for the management of drug-induced liver injury[J]. Chin Hepatol, 2015, 20(10): 750-767.

[4] SHEN T, LIU Y, SHANG J, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China[J]. Gastroenterology, 2019, 156(8): 2230-2241.

[5] 肖小河. 医药结合, 助力药物性肝损伤精准防控[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(3): 489-490.
XIAO X H. Combination of medicine and pharmacy assists for precise prevention and control of drug-induced liver injury[J]. J Clin Hepatol, 2020, 36(3): 489-490.

[6] WU J, LIU X E, ZHANG X, et al. Master clinical medical knowledge at certificated-doctor-level with deep learning model[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 4352.

[7] 李强, 周佳雯, 崔好胜, 等. 基于人工智能的病案首页诊断漏写检查技术应用研究[J]. 中国数字医学, 2022, 17(6): 56-61.
LI Q, ZHOU J W, CUI H S. Research and application of the word missing checking technology for the first page diagnosis of medical records based on artificial intelligence [J]. China Digit Med, 2022, 17(6): 56-61.

[8] DANAN G, TESCHKE R. Roussel Uclaf causality assessment method for drug-induced liver injury: present and future[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 853.

[9] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会消化病学分会, 等. 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.
Chinese Medical Association, Chinese Medical Journals Publishing House, Chinese Society of Gastroenterology, et al. Guideline for primary care of drug-induced liver injury: 2019[J]. Chin J General Practitioners, 2020, 19(10): 868-875.

[10] DEVARBHAVI H, AITHAL G, TREEPRASERTSUK S, et al. Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of study of liver consensus guidelines[J]. Hepatol Int, 2021, 15(2): 258-282.

[11] 中华中医药学会肝胆病分会, 中华中医药学会中成药分会. 中草药相关肝损伤临床诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(5): 835-843.
Branch of Hepatobiliary Diseases of China Association of Chinese Medicine, Branch of Chinese Patent Medicine of China Association of Chinese Medicine. Guideline for diagnosis and treatment of herb-induced liver injury[J]. J Clin Hepatol, 2016, 32(5): 835-843.

[12] CHALASANI N P, HAYASHI P H, BONKOVSKY H L, et al. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(7): 950-967.

[13] 何婷婷, 梁庆升, 王丽苹, 等. 整合证据链、Roussel Uclaf因果关系评价法、结构化专家观点程序对药物性肝损伤的诊断效用分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 141-147.
HE T T, LIANG Q S, WANG L P, et al. Diagnostic values of integrated evidence chain, Roussel Uclaf causality assessment method, and structured expert opinion process method for drug-induced liver injury[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(1): 141-147.

[14] 袁琳娜, 那恒彬, 李武. 《2021年亚太肝病学会共识指南: 药物性肝损伤》摘译[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(6): 1291-1294.
YUAN L N, NA H B, LI W. An excerpt of *Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of Study of Liver Consensus Guidelines* (*2021*)[J]. J Clin Hepatol, 2021, 37(6): 1291-1294.

（收稿日期：2023-03-28　修回日期：2023-08-18）

（编辑：刘明伟）