

妊娠期药物性肝损伤研究进展

王猛, 沈爱宗*

(中国科学技术大学附属第一医院 / 安徽省立医院药学部, 安徽 合肥 230001)

[摘要] 妊娠期药物性肝损伤 (DILI) 在临床上较其他人群少见, 重者可出现急性肝衰竭, 导致患者接受肝移植或死亡, 严重威胁母婴结局。近年来, 妊娠期 DILI 越发引起临床重视, 因缺乏妊娠期用药安全性研究, 以及妊娠期 DILI 影响因素复杂、诊断困难等原因致使妊娠期 DILI 的管理面临挑战。综述妊娠期 DILI 的流行病学、类型、影响因素、常见药物及临床诊断与管理, 以期为妊娠期 DILI 的诊疗管理提供参考。

[关键词] 妊娠期药物性肝损伤; 母婴结局; 诊断与管理

[中图分类号] R575; R969.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2023) 02-0101-07

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2023.02.004

Research Progress of Drug-induced Liver Injury during Pregnancy

WANG Meng, SHEN Aizong

(Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China / Anhui Provincial Hospital, Hefei 230001, China)

[Abstract] Drug-induced liver injury during pregnancy (DILI), one of the key causes of acute liver failure and even death in pregnant women, seriously impairs maternal and infant outcomes. Nowadays, DILI has received increasing clinical attention due to its uncommon yet serious consequences. The management of DILI faces great challenges due to the lack of studies on the safety of medication during pregnancy, the complex influencing factors, and the difficulty in diagnosis. In this article, the epidemiology, types, influencing factors, common drugs, clinical diagnosis and management of DILI are reviewed to provide a valuable basis for clinical practice.

[Key words] drug-induced liver injury during pregnancy; maternal and infant outcome; diagnosis and management

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是由于药物和 (或) 其代谢产物所诱发的肝损伤, DILI 隐匿性强, 且缺乏特异性治疗方案, 已成为国内外常见且较严重的药源性疾病^[1-2]。流行病学研究显示, DILI 占全球药物不良反应的 3%~9%^[3]。据相关报告称, DILI 的年发病率高达每 10 万人中 14~19 例^[4]。事实上临床报道的 DILI 发生率差异较大。女性在妊娠期摄入如抗高血压药、抗甲状腺药、抗感染药等较为多见, 可潜在诱发肝损伤。然而关于妊娠期 DILI 的现有文献大多采用个案报告的形式,

很难确定该类人群 DILI 的真正发病率。孕妇对药物的代谢、转化等功能与其他人群有诸多不同, 很多药物缺乏妊娠期患者应用安全性相关数据, 而妊娠本身亦为 DILI 发生的危险因素^[5]。同时 DILI 的临床表现差异较大, 尚缺乏独立的诊断标准, 一旦发生严重的 DILI 可危及母婴生命。本文从妊娠期女性 DILI 的流行病学、类型、发病因素、常见诱发 DILI 药物及临床诊断与管理等方面作一综述, 以期为促进孕妇 DILI 的管理提供建议和依据。

1 妊娠期药物性肝损伤流行病学

有关研究显示, 约 90% 女性在妊娠期间至少服用过一种处方药或非处方药^[6]。从孕产妇药物使用频率上推测临床有关妊娠期 DILI 的报道数应处于较高水平, 但国内外针对妊娠期 DILI 的研究资料十分有限。美国一项研究报告称, 2002—2010 年全国住

接受日期: 2022-07-21

项目资助: 安徽省高校协同创新项目 (No. GXXT-2021-068, No. GXXT-2020-062)

* **通信作者:** 沈爱宗, 教授, 主任药师;

研究方向: 药事管理、药物经济学;

Tel: 0551-62283299; **E-mail:** 1649441800@qq.com

院分娩的女性妊娠期肝病发生率约为 4.65/1 000^[7]。Ch'ng 等^[8] 纳入了威尔士多个医疗中心共 4 377 例孕妇进行前瞻性研究, 结果显示 142 例肝功能异常的孕妇中仅有 4 例 (2.82%) 患者为 DILI。研究显示, 1998—2001 年新加坡约 2.1% 妊娠期女性显示肝功能指标异常, 其中约 3.4% 肝功能检查异常的孕妇为 DILI^[9]。目前国内外尚缺乏大样本横断面以及前瞻性妊娠期 DILI 队列研究, 总体而言, 妊娠期 DILI 研究主要以个体报告的形式。造成妊娠期 DILI 流行病学研究较少的原因有: 孕妇本身较少服用明确有肝毒性的药物; 因使用非处方药或草药而引起的亚临床性肝损伤造成的诊断困难或漏报; 药物暴露后数周或数月后出现症状难以诊断等。因此, 受诸多因素影响, 目前妊娠期 DILI 的确切发生率很难确定, 但类似于其他人群, 一旦发生重型 DILI 可出现急性肝衰竭, 导致孕产妇接受肝移植, 严重影响母婴结局。

国内相关研究发现, 在我国引起 DILI 的排名前 5 位的致病药物分别为中药、抗结核药、抗感染药、抗肿瘤药、解热镇痛药^[10]。值得注意的是, 我国为中草药消费大国, 然而国内有关草药引起的妊娠期 DILI 却鲜有报道。然而引起妊娠期 DILI 的药物如解热镇痛药 (如对乙酰氨基酚)、抗高血压药 (如甲基多巴)、抗感染药 (如头孢菌素类)、抗甲状腺药 (如甲硫咪唑、丙硫氧嘧啶) 等均是孕期常见疾病治疗药物^[11]。

2 妊娠期药物性肝损伤类型及影响因素

药物引起的妊娠期 DILI 根据发病机制可分为直接型及特异质型, 并呈现不同的临床特征。直接型肝损伤是药物最常见的肝损伤类型, 其呈现明显的剂量依赖性, 可以影响任何个体。特异质型肝损伤存在不可预测特点, 具有可变的特征, 并影响易感个体^[12]。妊娠期间女性往往服用认为可安全使用的药物, 因此多引起特异质型肝损伤, 而直接型 DILI 的发生往往由孕产妇误服或超剂量服用导致。肝损伤类型主要为肝细胞损伤型、胆汁淤积型和混合型^[13]。虽然目前妊娠期 DILI 的具体发病机制尚不明确, 但诸多因素共同影响药物及其代谢物

在体内积累及应激反应导致其发生。研究表明, 从宿主因素角度上, 妊娠合并营养不良、肥胖、糖尿病或既往肝病者可能增加发生 DILI 的风险^[14-15]。药物因素如剂量、药物代谢途径、亲脂性及多药联合也可能导致妊娠期 DILI 风险增加^[14-15]。此外, 妊娠期女性肝脏血流、微粒体酶活性水平、体液分布和血清白蛋白水平等生理变化均可改变药物的药代动力学。一般认为孕产妇肝脏总血流明显增加, 尤其是静脉回流增加, 可影响肝提取率较高的药物代谢, 使药物潜在肝毒性风险增大。同样, 妊娠期机体循环血容量增加导致的血清白蛋白水平下降, 可显著影响依非韦伦等高蛋白结合率药物的药代动力学^[16]。此外, 雌激素、孕酮激素等在妊娠期激素环境的变化对肝脏代谢酶亦有显著影响。通常表现为肝微粒体尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A4 (UDP-glucuronosyltransferase 1A4, UGT1A4)、UGT2B7、细胞色素酶 2A6 (cytochrome enzyme 2A6, CYP2A6) 及 CYP3A4 等细胞色素酶活性升高, 而 CYP1A2 和 CYP2C19 活性降低, 值得注意的是 DILI 由母药还是代谢物引起决定孕期肝药酶影响的大小^[17]。在一些回顾性研究中发现, 与未怀孕女性相比, 孕妇使用异烟肼或奈韦拉平发生肝毒性风险更高, 提示妊娠本身可增加某些特定药物发生 DILI 易感性^[18-19]。

3 常见妊娠期药物性肝损伤药物

3.1 解热镇痛药物

解热镇痛药如对乙酰氨基酚因解热作用持久, 无明显胃肠道刺激, 对胎儿安全性较好等优点, 临床适用于孕妇。然而, 对乙酰氨基酚及其代谢物已被证实一定程度上可穿透胎盘屏障, 若超剂量服用, 可损伤母体和胎儿的肝细胞^[20]。国外学者们先后报道了 2 例孕 20 周以内过量服用对乙酰氨基酚的孕妇, 服用剂量均大于 $6 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$, 使用时间达 10 d 左右, 均导致患者暴发性肝衰竭发生; 组织病理学主要特征为肝小叶中心性坏死, 伴有肝淤血症状, 治疗方法均为采用肝移植治疗并提前终止妊娠^[21-22]。成人对乙酰氨基酚在治疗剂量 ($\leq 4 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$) 内是安全, 以上病例均为不经意间过剂量摄入药物导致 DILI 的

发生。对乙酰氨基酚的肝毒性主要由代谢物 *N*-乙酰基-对-苯醌亚胺直接毒性所致, 具有浓度依赖性, 呈现典型的直接型 DILI 临床表现。胎儿肝细胞表现为混合功能的氧化酶活性可将乙酰氨基酚分解成多种代谢产物, 其中一些具有毒性活性的代谢产物, 可直接损伤胎儿肝细胞。研究认为, 解毒剂 *N*-乙酰半胱氨酸 (NAC) 可透过胎盘屏障, 结合胎儿肝细胞中的有毒代谢物, 有效减轻胎儿肝损伤^[23]。Reale 等^[24] 报道的病例提示, 如果在过量服用对乙酰氨基酚后 16 h 内开始对孕妇进行 NAC 治疗, 可降低不良妊娠结局的发生。为保证解毒效果, 需在中毒早期即丙氨酸转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 大量产生之前使用 NAC。

3.2 抗甲状腺药物

甲状腺机能亢进症是一种临床常见的妊娠期合并症, 会导致死产、新生儿低出生体质量等不良妊娠结局。抗甲状腺药物是治疗甲状腺功能亢进的主要手段, 可出现少见、严重的副作用, 如发生致命性肝损伤和肝衰竭等^[25]。通过尸检肝组织显示, 丙硫氧嘧啶 (propylthiouracil, PTU) 可引起肝细胞大面积坏死同时伴出血性浸润, 提示发生急性肝细胞损伤^[26]。Kontoleon 等^[27] 报道了 1 例妊娠期间甲状腺机能亢进的女性因使用 PTU 发生 DILI, 主要表现为肝酶升高。Taylor 等^[28] 报道了 1 例孕妇在妊娠第 4 周接受 PTU 治疗, 第 20 周出现明显黄疸。以上 2 例患者均停用 PTU 改为卡比马唑, 肝损伤均得到有效缓解。在另一些病例报道中, PTU 所引起孕妇暴发性肝衰竭需肝移植来治疗, 大多数病例严重程度不呈剂量相关性, 且难以预测, 表现为特异质型肝损伤的特点^[29-31]。从既往报道来看, PTU 所导致的孕妇肝损伤临床表现差异较大, 从轻微、可逆的肝损伤到暴发性肝衰竭。在欧美一些国家, 患者使用甲巯咪唑 (methimazole, MMI) 代替治疗甲状腺机能亢进症后较少出现肝功能异常, 因此, MMI 被认为是一种可替代 PTU 的有效药物^[32], 然而孕早期服用 MMI 发生新生儿先天畸形的风险远高于孕早期服用 PTU 患者。近年相关指南进行更新, 妊娠早期仍推荐使用 PTU, 出于对其严重肝毒性的担忧, 妊娠早期过后, 再改换为 MMI^[33]。

3.3 抗逆转录病毒药物

非核苷类逆转录酶抑制剂奈韦拉平在妊娠期引起女性 DILI 的报道较为多见, 而其他抗逆转录病毒药物相关报道较为少见。Natarajan 等^[34] 对 1997—2003 年英国 5 个医疗中心 170 例服用奈韦拉平的艾滋病合并妊娠女性进行回顾性分析发现, 有 8 人 (4.7%) 出现 DILI, 其中有 6 例 ALT 超过正常值上限 45 倍以上。在一项 1996—2003 年荷兰艾滋病研究中心进行抗艾滋病治疗的孕妇进行的回顾性队列研究中, 结果发现 58 名使用奈韦拉平的孕妇中有 11 例 (18.9%) 肝酶升高 3 倍以上, 而仅 4.2% 使用奈韦拉平的非孕妇出现肝酶异常现象, 提示孕妇出现肝毒性的频率更高^[35]。一项系统性文献荟萃分析显示, 当妊娠期妇女的 CD4⁺ T 淋巴细胞的计数大于 250 个/mm³ 时, 启动奈韦拉平为基础的抗逆转录病毒疗法会增加患者发生肝毒性风险, 这可能与奈韦拉平超敏反应有关^[36]。一般认为奈韦拉平引起的 DILI 机制可能为其中间代谢产物 12-羟基化-奈韦拉平作为抗原物质, 激活 CD4⁺ T 淋巴细胞依赖的免疫反应^[37]。此外, Snijdewind 等^[38] 研究发现肝毒性在采用联合抗逆转录病毒治疗艾滋病合并丙型肝炎的孕妇中较为常见, 可能与其本身肝功能水平较差相关。

3.4 抗高血压药物

甲基多巴是治疗妊娠期高血压疾病的一线药物, 具有较高安全性。甲基多巴诱导妊娠期肝毒性较为罕见, 仅有少数病例报道。在所报道的病例中, 孕产妇均在接受甲基多巴治疗 2~9 周后发生黄疸、肝酶升高等症状, 肝损伤的严重程度与甲基多巴的剂量无关, 停药后患者临床症状均得到有效改善^[39-41]。目前甲基多巴诱导妊娠期患者肝毒性的确切致病机制尚不清楚, 患者通常出现如皮疹、嗜酸性粒细胞增多症等过敏症状, 考虑可能与免疫介导反应有关^[39, 41]。值得注意的是, Kashkooli 等^[42] 报道了 1 例孕 24 周开始服用甲基多巴的女性患者, 产前检查提示肝功能正常, 产后 8 周陆续出现乏力、恶心、皮肤黄染等肝毒性症状, 提示甲基多巴所致妊娠期女性 DILI 发生时间跨度可能较大, 难以预测。

拉贝洛尔因不影响胎儿及子宫的血流灌注, 亦是治疗妊娠期高血压的首选药物。拉贝洛尔致 DILI

发病机制尚不完全清楚, 有研究发现 P450 酶基因多态性与拉贝洛尔致 DILI 具有一定关联, 另一些研究发现自身免疫和炎症反应可介导其发生肝损伤^[43]。Whelan 等^[44]报道了 1 例孕前 1 个月服用拉贝洛尔的患者, 在怀孕第 27 周出现 ALT、天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 升高, 停用拉贝洛尔并改用硝苯地平, 患者转氨酶逐渐趋于正常并顺利分娩。该患者肝活检显示, 少量淋巴细胞和不同程度的弥漫性肝细胞坏死和凋亡, 然而未检出嗜酸性粒细胞, 且从用药到发病时间间隔较长, 认为免疫性反应可能性较小。

3.5 抗结核药物

相关研究表明, 相较女性非妊娠患者, 妊娠期女性感染结核杆菌更易发展成为活动性结核病, 可导致严重不良结局的发生^[45]。因此, 女性一旦在孕期确诊为活动性结核, 抗结核药物治疗是首选方法。目前未发现异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺等一线抗结核类药物对胎儿有明显的致畸性, 孕期均可安全使用。然而除乙胺丁醇外多数抗结核类药物均有潜在的肝毒性, 可能偶发 DILI, 甚至发展为暴发型肝炎, 导致不良妊娠结局的发生。在一线抗结核药中, 异烟肼较易引起妊娠期 DILI, 一般认为其经 N-乙酰转移酶最终代谢为有毒的乙酰肼而造成直接肝损伤, 因此, 患者肝损伤发生的危险性一般与乙酰化快慢具有相关性。一项瑞典西部 4 家医院针对接受活动性结核病治疗的孕妇和非孕妇采用了回顾性病例对照研究, 发现孕妇肝毒性的发生率高于非孕妇, 其中大多数病例转氨酶升高发生在用药后的前 8 周, 停药后除 1 例患者死亡外, 其他均转归良好^[46]。2021 年有研究者报道了 1 例孕 11 周孕妇因肺结核接受含异烟肼 $0.3 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 、利福喷汀 $0.45 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 、利福平 $1.5 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ 的抗结核药物方案, 第 10 天患者出现乏力、发热, ALT 轻微上升等症状, 第 16 天后即出现暴发性肝衰竭, 随即引产并接受了肝移植手术^[47]。提示, 出现暴发性肝衰竭患者可能前期症状并不明显, 可预测性差。Hamada 等^[48]通过 meta 分析发现, 采用异烟肼预防性治疗的妊娠期女性发生肝毒性风险高于非妊娠期患者, 提示抗结核药致 DILI 发生与妊娠本身可能相关, 但具体机制还需进一步研究。

3.6 抗菌药物

抗菌药物引起的肝损伤较为常见, 但在妊娠期女性中鲜有报道。四环素类药物所引起的肝损伤类型个体差异较大, 较早有文献报道在妊娠期间给予患者四环素抗感染治疗可引起严重肝毒性, 尸检显示患者肝组织呈现大面积坏死^[49]。现该类物质被各国列为孕妇禁用, 近年来其相关 DILI 报道较少见。有研究者于 2017 年报道了一例由阿奇霉素引起的孕 38 周患者胆汁淤积性肝病, 伴总胆汁酸水平升高至正常值 10 倍以上, 而肝转氨酶水平正常; 该患者在服用阿奇霉素第 4 天出现严重瘙痒, 停用后经水飞蓟素和联苯双酯治疗后 4 周内各项肝功能指标逐渐恢复正常^[50]。陈涛等^[51]报道一例妊娠合并阑尾炎患者使用头孢噻利发生轻度 DILI 的患者, 停药 4 d 后 ALT 下降 66%。目前关于头孢噻利致肝损伤的确切机制尚不清楚, 有研究指出头孢菌素类 DILI 主要由免疫反应介导为主^[52]。

3.7 精神类药物

目前尚无任何一种精神类药物可以绝对安全的用于孕期女性, 原则上不主张妊娠期患者使用精神类药物。当使用利大于弊时往往应用单一药物的最低有效剂量, 亦可能是该类物质相关妊娠期 DILI 报道较少的原因。抑郁症为妊娠期常见并发症, 舍曲林等选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂是妊娠期患者的一线抗抑郁药物。有小规模数据集表明, 虽然孕妇使用舍曲林可能增加胎儿心室中隔缺损的风险, 但舍曲林使用的总体数据显示较安全^[53]。一项个案报道称舍曲林可引起妊娠期重症抑郁患者 DILI, 可能与该药引起肝细胞线粒体功能障碍有关^[54]。精神类药物的使用前应多考虑是否有致畸性, 也应关注妊娠状态下机体免疫状态、激素水平变化等因素可能所致 DILI 风险增加。

3.8 草药和膳食补充剂

草药和膳食补充剂在世界各地所引起的肝损伤越来越多见, 一项 meta 分析研究显示绿茶、卡痛叶提取物、黑升麻、黄芩、何首乌、天葵、藤黄果、麻黄、塞纳叶等 79 种草本类药物与肝毒性相关, 其中 17.0% 病例结局为肝移植或死亡^[55]。与此同时, 一项 2011—2019 年在中国台湾地区为期 9 年的多中心前瞻性研究发现, 占 22% 的 DILI 与草药和膳食

补充剂有关,同时草药和膳食补充剂致 DILI 患者死亡率较常规西药高(12.6% vs 8.0%, $P=0.016$)^[56]。临床有关妊娠期女性因中草药和膳食补充剂所引起的 DILI 相关报道较少见。狭叶香料属于石蚕属植物,其在欧洲传统医药中被认为具有催乳和缓解产后胃肠道不适的作用。土耳其学者报道了 3 例女性患者在分娩前开始服用狭叶香料,服用时间 40 d 至 3 个月,均因产后发生黄疸和肝酶显著升高入院,停药并对症治疗后,3 个月内 3 例患者的肝功能指标均降至正常,同时婴儿均未出现先天性畸形或肝毒性^[57]。草药所导致的肝毒性可能与使用剂量、质量水平和代谢途径等因素有关,且引起 DILI 的组分相对复杂,基于化学药 DILI 发生的机制是否完全适用于草药尚未可知。然而膳食补充剂通常被认为非药品,不需处方即能获得,一般没有特别的用药监管。Matsubara 等^[58]报道了一例妊娠期连续服用 17 d 叶酸而发生胆汁淤积型肝炎损伤的女性,其碱性磷酸酶最高达 $1\ 753\ \text{U}\cdot\text{L}^{-1}$,停药后 5 周各项肝功能指标恢复正常并足月顺产健康婴儿。目前叶酸导致肝损伤的机制尚不清楚,相反有研究认为,叶酸可能通过介导氧化应激反应减轻药物肝毒性^[59]。DILI 发生初期可能出现呕吐、厌食等症状,往往被认为妊娠期生理性反应。结合相关研究,建议妊娠合并乙肝病毒携带者、基线肝酶水平升高者应尽量避免使用草药和膳食补充剂^[56]。

4 妊娠期药物性肝损伤诊断与管理

临床尚缺乏诊断 DILI 的特异性标志物,妊娠期 DILI 的诊断是一个极具挑战性的问题。多数妊娠期 DILI 患者的临床表现与孕期急性脂肪肝、自身免疫性肝病和胆道疾病等肝脏疾病相似,因此需使用肝脏影像学检查、肝活检、自身抗体特异性检测等手段排除其他病因,以确定孕妇是否伴发 DILI,进而通过因果关系评估判断 DILI 的可能性。目前妊娠期 DILI 的研究多采用罗素优克福因果关系评估量表(Roussel Uclaf Causality assessment method, RUCAM)标准诊断,实践证明,RUCAM 仍是迄

今为止适用范围最广、诊断准确率较高的 DILI 诊断工具^[60]。然而由于孕妇生理、病理特点及疾病谱特殊性等因素的影响,如健康孕妇碱性磷酸酶一般随孕期增加而波动不宜用来评估淤胆情况,以及在 RUCAM 中再次用药的评分权重过重等原因,造成其针对于妊娠期 DILI 的评估还不够准确。

妊娠期 DILI 通常较罕见,孕妇 DILI 的发生往往与所服药物无明显剂量相关性,一般与易感者的代谢或过敏特异质相关,对动物模型无法复制,临床上也无法预测。出于伦理和安全性考虑,上市前药物临床试验很少纳入孕妇人群,较难判断某种药物在妊娠期女性中 DILI 发生与否。当药物缺乏怀孕女性患者相关临床试验数据时,其给药策略便是基于非怀孕患者的有效性和安全性相匹配的剂量,给孕期妇女用药安全带来隐患。考虑妊娠期患者给药策略个体化考量以及用药期间连续监测肝功能方案的制定均基于对于易感人群的精准识别。因此,尽快开展更多高质量的涉及 DILI 早期诊断、易感人群识别等研究,建立灵敏精准的预警机制,才能有效避免妊娠期 DILI 发生、DILI 重症化进展及妊娠不良结局的发生。

5 结语

妊娠期发生的 DILI 因这一时期的特殊性,一旦发生严重 DILI 临床尚缺乏特异性的治疗手段,严重危及母婴结局。妊娠期 DILI 的因素多而复杂,国内外缺乏针对妊娠期患者大样本、多中心的前瞻性 DILI 流行病学研究,药物引起的 DILI 多以特异质型为主,难以预测。因此,药物性肝损伤的预警是妊娠期 DILI 未来研究的重点。研究人员应开展更多深入的流行病学调查,旨在了解妊娠期 DILI 发病趋势、危险因素等。还应改进和验证新的评分系统为妊娠期 DILI 评估提供新方向。同时,政府应加强妊娠期 DILI 的科学知识普及和风险管理,以便及时发现 DILI 给予恰当的治疗。相信将来随着针对孕妇人群 DILI 早期诊断、易感性识别以及预警系统等更深入研究,妊娠期 DILI 的防治管理会有更大的进展。

[参考文献]

- [1] Weber S, Gerbes A L. Challenges and future of drug-induced liver injury research-laboratory tests[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 6049. DOI:

- 10.3390/ijms23116049.
- [2] Gerbes A L. Drug-induced liver injury (DILI): a major challenge[J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2021, 71(S 1): S7. DOI: 10.1055/a-1606-5411.
- [3] Saithanyamurthi H, Faust A J. Drug-induced liver dis-ease: clinical course[J]. *Clin Liver Dis*, 2017, 21(1): 21–34.
- [4] Björnsson H K, Olafsson S, Bergmann O M, et al. A prospective study on the causes of notably raised alanine aminotransferase (ALT)[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2016; 51(5): 594–600.
- [5] 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(2): 257–274.
- [6] Wyszynski D F, Shields K E. Frequency and type of medications and vaccines used during pregnancy[J]. *Obstet Med*, 2016, 9(1): 21–27.
- [7] Ellington S R, Flowers L, Legardy-Williams J K, et al. Recent trends in hepatic diseases during pregnancy in the United States, 2002–2010[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 212(4): 524.e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.10.1093.
- [8] Ch'ng C L, Morgan M, Hainsworth I, et al. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales[J]. *Gut*, 2002, 51(6): 876–880.
- [9] Wong H Y, Tan J Y, Lim C C. Abnormal liver function tests in the symptomatic pregnant patient: the local experience in Singapore[J]. *Ann Acad Med Singap*, 2004, 33(2): 204–208.
- [10] 张艳梅, 孙文静, 文良志, 等. 近 5 年我国药物性肝损伤患者临床特征分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(3): 562–566.
- [11] Kamath P, Kamath A, Ullal S D. Liver injury associated with drug intake during pregnancy[J]. *World J Hepatol*, 2021, 13(7): 747–762.
- [12] Fontana R J. Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspectives[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(4): 914–928.
- [13] Lao T T. Drug-induced liver injury in pregnancy[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2020, 68: 32–43. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.03.005.
- [14] Sandhu N, Navarro V. Drug-induced liver injury in GI practice[J]. *Hepatol Commun*, 2020, 4(5): 631–645.
- [15] Ahmad J, Odin J A. Epidemiology and genetic risk factors of drug hepatotoxicity[J]. *Clin Liver Dis*, 2017, 21(1): 55–72.
- [16] Schalkwijk S, Ter Heine R, Colbers A C, et al. A mechanism-based population pharmacokinetic analysis assessing the feasibility of efavirenz dose reduction to 400 mg in pregnant women[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(11): 1421–1433.
- [17] Jeong H. Altered drug metabolism during pregnancy: hormonal regulation of drug-metabolizing enzymes[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2010, 6(6): 689–699.
- [18] Beck-Friis J, Studahl M, Yilmaz A, et al. Increased risk of hepatotoxicity and temporary drug withdrawal during treatment of active tuberculosis in pregnant women[J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 98: 138–143. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.06.069.
- [19] Ouyang D W, Brogly S B, Lu M, et al. Lack of increased hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving nevirapine compared with other antiretrovirals[J]. *AIDS*, 2010, 24(1): 109–114.
- [20] Wilkes J M, Clark L E, Herrera J L. Acetaminophen overdose in pregnancy[J]. *South Med J*, 2005, 98(11): 1118–1122.
- [21] Thornton S L, Minns A B. Unintentional chronic acetaminophen poisoning during pregnancy resulting in liver transplantation[J]. *J Med Toxicol*, 2012, 8(2): 176–178.
- [22] Franko K R, Mekeel K L, Woelkers D, et al. Accidental acetaminophen overdose results in liver transplant during second trimester of pregnancy: a case report[J]. *Transplant Proc*, 2013, 45(5): 2063–2065.
- [23] Wiest D B, Chang E, Fanning D, et al. Antenatal pharmacokinetics and placental transfer of *N*-acetylcysteine in chorioamnionitis for fetal neuroprotection[J]. *J Pediatr*, 2014, 165(4): 672–677.e2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.06.044.
- [24] Reale S C, Gray K J, Boyer E W, et al. Toxic ingestion of acetaminophen and acetylsalicylic acid in a parturient at 33 weeks gestation: a case report[J]. *AA Pract*, 2019, 12(9): 302–304.
- [25] Livadas S, Xyrafis X, Economou F, et al. Liver failure due to antithyroid drugs: report of a case and literature review[J]. *Endocrine*, 2010, 38(1): 24–28.
- [26] Ruiz J K, Rossi G V, Vallejos H A, et al. Fulminant hepatic failure associated with propylthiouracil[J]. *Ann Pharmacother*, 2003, 37(2): 224–228.
- [27] Kontoleon P, Ilias I, Koutras D A, et al. Successful treatment with carbimazole of a hyperthyroid pregnancy with hepatic impairment after propylthiouracil administration: a case report[J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2002, 29(4): 304–305.
- [28] Taylor P, Bhatt S, Gouni R, et al. A case of propylthiouracil-induced hepatitis during pregnancy[J]. *Eur Thyroid J*, 2012, 1(1): 41–44.
- [29] Sequeira E, Wanyonyi S, Dodia R. Severe propylthiouracil-induced hepatotoxicity in pregnancy managed successfully by liver transplantation: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2011, 5: 461. DOI: 10.1186/1752-1947-5-461.
- [30] Miyamura T, Kanda T, Minemura S, et al. Acute liver failure associated with propylthiouracil in a pregnant 26-year-old woman[J]. *Case Rep Gastroenterol*, 2013, 7: 240–244. DOI: 10.1159/000351877.
- [31] Bartnik C M, Maheshwari R N, Subramanian R M. Beating the odds: a full-term delivery after liver transplantation of a pregnant hyperthyroid patient at 19 weeks' gestation for propylthiouracil-induced acute liver failure[J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(10): 3995–3999.
- [32] 韩耕愚, 刘冰, 沈骏. 丙硫氧嘧啶 (PTU) 诱导药物性肝损伤的研究进展[J]. 肝脏, 2018, 23(9): 831–833.
- [33] 《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》(第 2 版) 编撰委员会, 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第 2 版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(8): 636–665.
- [34] Natarajan U, Pym A, McDonald C, et al. Safety of nevirapine in pregnancy[J]. *HIV Med*, 2007, 8(1): 64–69.
- [35] Timmermans S, Tempelman C, Godfried M H, et al. Nelfinavir and

- nevirapine side effects during pregnancy[J]. *AIDS*, 2005, 19(8): 795-799.
- [36] Rathi S, Kumar P. Drug-induced liver injury-types and phenotypes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(14): 264-273.
- [37] Bera E, Mia R. Safety of nevirapine in HIV-infected pregnant women initiating antiretroviral therapy at higher CD4 counts: a systematic review and meta-analysis[J]. *S Afr Med J*, 2012, 102(11): 855-859.
- [38] Snijdewind I, Smit C, Godfried M H, et al. HCV coinfection, an important risk factor for hepatotoxicity in pregnant women starting antiretroviral therapy[J]. *J Infect*, 2012, 64(4): 409-416.
- [39] Smith G N, Piercy W N. Methylodopa hepatotoxicity in pregnancy: a case report[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 172(1): 222-224.
- [40] Phadnis S V, Sangay M R, Sanusi F A. Alpha-methylodopa-induced acute hepatitis in pregnancy[J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2006, 46(3): 256-257.
- [41] Slim R, Salem C B, Hmouda H, et al. Hepatotoxicity of α -methylodopa in pregnancy[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2010, 35(3): 361-363.
- [42] Kashkooli S, Baraty B, Kalantar J. α -Methylodopa-induced hepatitis during the postpartum period[J]. *BMJ Case Rep*, 2014, 2014: bcr2014203712. DOI: 10.1136/bcr-2014-203712.
- [43] Long R C, Wofford M R, Harkins K G, et al. Hepatocellular necrosis associated with labetalol[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2007, 9(4): 287-290.
- [44] Whelan A, Izewski J, Berkelhammer C, et al. Labetalol-induced hepatotoxicity during pregnancy: a case report[J]. *AJP Rep*, 2020, 10(3): e210-e212. DOI: 10.1055/s-0040-1713789.
- [45] Kourtis A P, Read J S, Jamieson D J. Pregnancy and infection[J]. *New Engl J Med*, 2014, 371(23): 1075-1076.
- [46] Beck-Friis J, Studahl M, Yilmaz A, et al. Increased risk of hepatotoxicity and temporary drug withdrawal during treatment of active tuberculosis in pregnant women[J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 98: 138-143. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.06.069.
- [47] Zhu Z, Zhang M, Li Y. Anti-tuberculosis drug-induced acute liver failure requiring transplantation in the second trimester of pregnancy: a case report[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2021, 21(1): 592. DOI: 10.1186/s12884-021-04065-0.
- [48] Hamada Y, Figueroa C, Martín-Sánchez M, et al. The safety of isoniazid tuberculosis preventive treatment in pregnant and postpartum women: systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Respir J*, 2020, 55(3): 1901967. DOI: 10.1183/13993003.01967-2019.
- [49] Davis J S, Kaufman R H. Tetracycline toxicity. A clinicopathologic study with special reference to liver damage and its relationship to pregnancy[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1966, 95(4): 523-529.
- [50] Han B, Sheng Y, Wang L, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy or azithromycin-induced intrahepatic cholestasis: a case report[J]. *Medicine*, 2017, 96(52): e9346. DOI: 10.1097/MD.0000000000009346.
- [51] 陈涛, 饶志威, 姜琼, 等. 妊娠合并阑尾炎患者药物性肝损伤 1 例[J]. *医药导报*, 2020, 39(4): 578-580.
- [52] Alqahtani S A, Kleiner D E, Ghabril M, et al. Identification and characterization of cefazolin-induced liver injury[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(7): 1328-1336.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.11.036.
- [53] Pedersen L H, Henriksen T B, Vestergaard M, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and con-genital malformations: population based cohort study[J]. *BMJ*, 2009, 339: b3569. DOI: 10.1136/bmj.b3569.
- [54] Suen C F, Boyapati R, Simpson I, et al. Acute liver injury secondary to sertraline[J]. *BMJ Case Rep*, 2013, 2013: bcr2013201022. DOI: 10.1136/bcr-2013-201022.
- [55] Ballotin V R, Bigarella L G, Brandão A, et al. Herb-induced liver injury: systematic review and meta-analysis[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(20): 5490-5513.
- [56] Huang Y S, Chang T T, Peng C Y, et al. Herbal and dietary supplement-induced liver injury in Taiwan: comparison with conventional drug-induced liver injury[J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(6): 1456-1465.
- [57] Dag M, Öztürk Z, Aydın M, et al. Postpartum hepatotoxicity due to herbal medicine *Teucrium polium*[J]. *Ann Saudi Med*, 2014, 34(6): 541-543.
- [58] Matsubara S, Imai K, Murayama K, et al. Severe liver dysfunction during nausea and vomiting of pregnancy: folic acid supplement as a suggested culprit[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2012, 32(7): 701-702.
- [59] 徐苑苑, 王惠惠, 李革新, 等. 叶酸对亚砷酸钠致 Chang 肝细胞毒性和氧化应激的影响[J]. *环境与健康杂志*, 2009, 26(12): 1056-1058.
- [60] 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.



【专家介绍】 沈爱宗：安徽省学术和技术带头人，中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）药剂科副主任（主持工作）。专业方向：药事管理与药物经济学。主要社会兼职包括：中国智慧药学联盟副主席，中国医学装备协会药事装备分会副会长，中国老年保健医学研究会老年合理用药分会副主委，全国卫生产业企业管理协会医药政策与评价专委会副主委，中国医药教育协会临床合理用药专委会副主委，中国医药教育协会药事管理专委会副主委，现代医院管理能力建设专家委员会药事管理分会委员，中国药学会药物经济学专委会、医院药学专委会、药物流行病学专委会、药学服务专委会委员，中国药理学会药源性疾病专委会常委、临床药理专委会常委、治疗药物监测研究专委会委员，中国药师协会居家药学服务分会委员；《中国临床保健杂志》副总编，《中国药房》副主编，《中国药业》副主编，《中国临床药学杂志》常务编委，《医药导报》《肿瘤药学》《药学进展》等杂志编委。