

新型冠状病毒肺炎治疗药物的肝毒性分析

朱愿超, 孙雪林*, 胡欣

北京医院 药学部 国家老年医学研究中心 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730

【摘要】 目前,尚无针对新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的特效治疗药物,因此针对COVID-19的药物治疗研究成为热点。国家卫生健康委员会和军队前方专家组也均结合临床治疗情况,推荐了各种可能有效的治疗药物。这些药物迅速在临床上广泛应用,同时药物不良反应引起了药学工作者们的关注。本文介绍了目前COVID-19主要的治疗药物可能引起的肝损伤,并总结了肝功能不全患者应用此类药物时的注意事项和剂量调整,为临床治疗提供参考信息。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; COVID-19; 药物不良反应; 肝损伤

【中图分类号】 R563.1; R575

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)10-0063-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.10.014

Hepatotoxicity analysis of the treatment of corona virus disease 2019 treatment

ZHU Yuan-chao, SUN Xue-lin*, HU Xin

Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)是一种新发的主要经呼吸道传播的急性病毒性疾病,主要特点是传播快、人群普遍易感,临床主要表现为发热、干咳和乏力,重症患者多在发病1周后出现急性呼吸困难和(或)低氧血症,其病死率约1%~3%^[1]。有关文献报道^[2]显示,COVID-19患者肝功能异常发生率可达39.1%。COVID-19合并肝损伤的可能机制为病毒对肝脏细胞的直接毒性作用、病毒感染所致的应激与全身炎症反应、COVID-19所致的肝脏缺血和低氧、原有基础肝病的激发或加重和药物性肝损伤(drug induced liver injury, DILI)^[3]。本文介绍了目前COVID-19主要的治疗药物可能引起的肝损伤,并总结了肝功能不全患者应用此类药物时的注意事项和剂量调整,为临床治疗提供参考信息。

1 氯喹和羟氯喹

氯喹(chloroquine)是4-氨基喹啉类药物,是治

疗疟疾的经典药物。目前主要用于风湿免疫性疾病的治疗。研究结果显示,氯喹通过不同机制发挥抗病毒效应。体外研究^[4]证实,氯喹具有抑制人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)、寨卡病毒、登革热病毒的作用。中国科学院武汉病毒研究所的联合研究^[5]结果表明,氯喹能够在细胞水平上有效抑制严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)引起的感染。磷酸氯喹治疗窗较窄。动物实验^[6]表明,氯喹的毒性是其结构类似物羟氯喹(hydroxychloroquine)的2~3倍,因此羟氯喹也经常代替氯喹用于临床。在COVID-19治疗中,氯喹和羟氯喹均有广泛的应用。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[7]推荐氯喹用药方案为“18~65岁成人,体重>50 kg者,每次500 mg,每日2次,疗程7 d;体重<50 kg者,第

基金项目:吴阶平医学基金会临床科研专项资助项目(项目编号:320.6750.2020-94-20)

*通信作者:孙雪林, E-mail: sx11220@163.com

1、2天每次500 mg、每日2次,第3天至第7天每次500 mg、每日1次”。

氯喹治疗窗窄,在临床应用中会面临不良反应等安全性问题。氯喹常见的不良反应通常轻微,不影响治疗的连续性且停药后可消失,以胃肠道和皮肤不良反应最为常见。此外也会引起心脏、视网膜、锥体外系毒性反应和低血糖等严重甚至致死性不良反应,而肝脏毒性不多见^[8]。严重肝病和酒精性肝中毒患者可能需要调整氯喹剂量,但目前尚无相关推荐的剂量调整方案,鉴于约50%的氯喹经肝脏代谢,推测肝功能受损会增加氯喹中毒的可能性,建议对肝功能受损者应减少氯喹给药剂量。约10%~15%的氯喹以原型经肾脏清除,其排泄速度可因尿液酸化而加快,因尿液碱化而降低。8%的氯喹经粪便排泄,也可由乳汁排出。肾功能衰竭的患者氯喹的清除率降低,生物利用度显著增加,对严重肾功能不全(肌酐清除率<10 mL/min)者,推荐将氯喹剂量减半^[9]。《新型冠状病毒肺炎及常见合并症药物治疗与药学监护指引》^[10]建议应用氯喹应全程注意监测肝功能,严重肝功能不全者禁用。羟氯喹药物不良反应较氯喹轻,且主要随尿液排泄,24 h尿液排泄量为给药量的83%,建议有条件情况下肝功能受损的COVID-19患者首选羟氯喹治疗,但目前并无羟氯喹针对肝功能不全患者的剂量推荐^[11]。

2 法匹拉韦

法匹拉韦(favipiravir)是一种新型RNA依赖的RNA聚合酶抑制剂,属于广谱抗流感病毒药物,已被证明能够有效抑制一系列RNA病毒(如流感、埃博拉、黄热病和肠道病毒)的RNA依赖性RNA聚合酶^[8]。目前,该药被寄予治疗COVID-19的厚望,多项临床试验正在进行中。

2020年3月20日,medRxiv公示了武汉大学中南医院、武汉雷神山医院等医疗机构使用法匹拉韦治疗COVID-19患者的临床研究。该研究纳入来自3家医院的240名患者。其中,120名患者接受常规治疗+法匹拉韦,120名患者接受常规治疗+阿比多尔。结果显示,对于普通型COVID-19患者,阿比多尔组7 d临床恢复率为55.86%,法匹拉韦组为71.43%。在安全性方面,最可能的不良事件是肝功能试验

(liver function test, LFT)异常、精神症状、消化道反应和血清尿酸升高(阿比多尔组发生3例,占比2.5%;法匹拉韦组发生16例,占比13.79%)。研究者根据上述试验得出结论:在未曾接受抗病毒治疗的普通型COVID-19患者中,法匹拉韦可以被视为首选治疗方法。理由是法匹拉韦有较高的7 d临床恢复率,还可更有效降低发热、咳嗽的发生率^[12]。法匹拉韦在COVID-19肝损伤患者中的安全性和有效性尚需进一步验证。

3 瑞德西韦

瑞德西韦(remdesivir)属于核苷类似物,是RNA依赖的RNA聚合酶抑制剂,细胞实验和动物实验均显示出抗冠状病毒活性。目前瑞德西韦在成人和青少年(体重≥40 kg)中的推荐给药方案^[13]为:治疗第1天首次静脉滴注瑞德西韦200 mg,每日1次(每次输注时间30 min以上),之后静脉滴注瑞德西韦100 mg,每日1次(每次输注时间30 min以上),维持9~13 d,推荐疗程为10 d,但若在治疗第10天病毒检测阳性,则可继续给药4 d,剂量100 mg,每日1次。

2020年4月29日《柳叶刀》发表了在我国湖北武汉开展的2项双盲试验结果。该试验共入组了237名患者,其中瑞德西韦组158名,安慰剂组79名。结果显示,与安慰剂组相比,瑞德西韦组并未显著提高COVID-19患者的临床改善时间、死亡率或病毒清除时间。瑞德西韦组的不良反应发生率为65.8%(102/155),肝损伤相关不良反应有总胆红素(total bilirubin, TBIL)升高(9.7%, 15/155)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)升高(4.5%, 7/155)^[14]。2020年5月22日《新英格兰医学杂志》网站上发表了由美国国立卫生研究院主导的一项瑞德西韦双盲、随机、安慰剂对照多中心临床试验(ACCT-1),该试验共入组了1063名患者,其中瑞德西韦组541名,安慰剂组522名。研究结果表明,与安慰剂组比较,瑞德西韦组患者恢复更快,但在降低病死率方面并无显著效果。在安全性方面,瑞德昔韦组21.1%(114/541)患者发生严重不良事件,安慰剂组27.0%(141/522)患者发生严重不良事件。肝损伤相关不良反应有肝酶升高,包括丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高(4.1%, 22/541)、AST升

高(5.9%,31/541)。目前并无肝损伤患者使用瑞德西韦的临床经验^[15]。

4 托珠单抗

托珠单抗(tocilizumab)是一种重组人源化抗人白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)受体单克隆抗体,托珠单抗可抑制可溶性IL-6受体(soluble IL-6 receptor, sIL-6R)和膜结合IL-6受体(membrane-bound IL-6 receptor, mIL-6R)介导的信号传导。IL-6是一个多功能细胞因子,可调节全身的生理和病理过程。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[7]推荐对于双肺广泛病变者及重型患者,且实验室检测IL-6水平升高者,可试用托珠单抗。注意过敏反应,有结核等活动性感染者禁用。不推荐轻症患者常规使用;对于2岁以下儿童的用药安全性和有效性尚不明确,故不推荐使用^[16]。

当ALT或AST大于1.5倍正常上限值(upper limit of normal, ULN)时,通常不推荐使用托珠单抗。但由于细胞因子风暴本身可引起肝功能不全,因此此时是否决定使用托珠单抗,取决于患者的获益与风险。治疗关节炎过程中出现肝功能不全时托珠单抗的剂量调整方案如下:当1倍ULN<ALT或AST≤3倍ULN时,适当调整联用药物的剂量;若ALT或AST在该范围内持续增加时,中断托珠单抗治疗,直到ALT或AST值正常化。当3倍ULN<ALT或AST≤5倍ULN时,适当调整联用药物的剂量;中断托珠单抗治疗,直到ALT或AST<3×ULN,且遵循1~3×ULN时的建议。当ALT或AST>5倍ULN时,中止托珠单抗治疗,是否需要继续治疗以患者的医学评估为基础。

5 α-干扰素

α-干扰素(α-interferon)为传统的抗病毒药物,还具有多重免疫调节作用^[17]。α-干扰素在抗肝炎病毒、疱疹病毒等方面有着较好的效果。临床研究^[18]结果显示,α-干扰素对SARS、中东呼吸综合征(Middle East respiratory syndrome, MERS)有效。国家卫生健康委员会发布的新型冠状病毒肺炎诊疗方案各版本^[7, 19]中均推荐α-干扰素雾化吸入用于成人患者,用法为每次500万U或相当剂量,加入灭菌注射用水2 mL,每日2次。《儿童新型冠状病毒感染诊断、治疗和预防

专家共识》^[20]推荐COVID-19患儿可每次予α-干扰素20~40万IU/kg,或2~4 μg/kg,加入生理盐水2 mL,雾化吸入,每日2次,疗程5~7 d。

在安全性方面,α-干扰素全身应用时有肝功能异常、肝毒性风险,对于严重肝功能不全者禁用。而雾化吸入的生物利用度与全身用相比低于1%,相对安全^[21]。《新型冠状病毒肺炎及常见合并症药物治疗与药学监护指引》^[10]建议雾化吸入时需要监测肝功能。综合指南和说明书建议:①有肝病史者应用时监测肝功能;②禁用于严重肝功能异常、失代偿性肝病或肝硬化肝炎者;③与抗癫痫药、红霉素、米诺环素等对肝功能有影响的药物合用有潜在的肝脏中毒风险,应注意监测。

6 洛匹那韦/利托那韦

洛匹那韦/利托那韦(lopinavir / ritonavir)主要用于HIV的治疗。洛匹那韦/利托那韦既往也曾应用于SARS和MERS的治疗,研究结果均倾向于其可抑制SARS-CoV和中东呼吸综合征冠状病毒(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV),因此也应用于COVID-19的治疗^[22-23]。国家卫生健康委员会发布的新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案各版本^[7, 19]中均推荐使用洛匹那韦/利托那韦。用法为成人每次400 mg/100 mg,每日2次,疗程不超过10 d。

洛匹那韦/利托那韦可引起肝损伤,常见不良反应有肝炎,包括AST、ALT和谷氨酰转氨酶(glutamyltransferase, GGT)升高,甚至可诱发胰腺炎等疾病。原有肝功能损害的患者应用时药物暴露量增加,发生肝功能异常的危险性会升高。曾有报道,HIV-1感染者与接触者接受洛匹那韦/利托那韦联合其他抗反转录病毒药物治疗7 d后即出现转氨酶水平升高,伴随或不伴随胆红素水平升高。应对这类患者用药期间需对肝功能状态进行监测。如果有证据表明这类患者的肝脏疾病恶化,应考虑中断或中止治疗。该药在有严重肝脏疾病患者中使用的安全性和有效性尚未确定,故重度肝功能不全的患者禁用本品^[24]。

7 达芦那韦/考比司他

本药为由达芦那韦和考比司他(darunavir / cobi-

cistat)组成的复方制剂,是获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)的治疗药物。目前推荐达芦那韦/考比司他试用于治疗COVID-19,口服给药,每次1片,每日1次,不建议同时使用3种及3种以上抗病毒药物^[25]。有肝功能障碍(包括慢性活动性乙型肝炎或丙型肝炎)者应用达芦那韦/考比司他后发生肝炎的相关报道,此类患者用药后出现肝功能异常(包括重度及可能危及生命的肝脏不良反应)的风险增加^[26]。轻度(Child-Pugh A级)至中度(Child-Pugh B级)肝功能损害者无需调整剂量,重度(Child-Pugh C级)肝功能损害者禁用。使用达芦那韦/考比司他治疗COVID-19前和治疗期间需监测肝功能,对有慢性肝炎、肝硬化或治疗前已出现氨基转移酶升高的患者,应考虑增加对ALT和AST的监测,尤其是开始治疗的数月^[27]。

8 利巴韦林

利巴韦林(ribavirin)为广谱抗病毒药,对DNA病毒和RNA病毒均有抑制复制作用。利巴韦林既往治疗SARS和MERS的疗效评价不一,该药也应用于COVID-19的治疗中。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》^[28]指出“利巴韦林建议与干扰素或洛匹那韦/利托那韦联合应用,成人500 mg/次,每日2~3次静脉滴注,疗程不超过10 d”。

利巴韦林是否对SARS-CoV-2有效还有待进一步证实,而在COVID-19治疗中利巴韦林的推荐剂量却饱受争议。相关研究^[29]显示,常规剂量利巴韦林不能达到有效抑制SARS-CoV-2的浓度,而大剂量应用时不良反应明显增加。利巴韦林可能会造成心脏、血液系统、肝脏、肾脏的损害。应用时应监测患者肝肾功能并及时调整给药剂量,以降低患者出现用药不良事件的风险。根据说明书,不建议在肌酐清除率<50 mL/min的患者使用。应密切监测患者的临床症状体征和肝功能,肝功能失代偿患者应立即停药。严禁与拉夫米定、去羟肌苷联用,可致线粒体中毒(乳酸中毒、胰腺炎、肝衰竭)。《新型冠状病毒肺炎及常见合并症药物治疗与药学监护指引》^[10]建议自身免疫性肝炎患者禁用利巴韦林。

9 阿比多尔

阿比多尔(arbidol)是一种血凝素抑制剂,为广谱抗病毒药,研究显示其对SARS-CoV、甲型H1N1流感病毒、MERS-CoV等多种病毒均有抑制作用^[30]。2020年2月4日李兰娟院士团队公布,阿比多尔在体外能有效抑制SARS-CoV-2。根据初步体外细胞实验^[31]结果显示:阿比多尔在10~30 μmol浓度下,与对照组比较,能有效抑制冠状病毒达到60倍,并且显著抑制病毒对细胞的病变效应。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》^[28]在试用药物中增加了阿比多尔,推荐用法为“成人200 mg,每日3次,疗程不超过10 d”,不建议同时应用3种及以上抗病毒药物。阿比多尔的不良事件发生率约为6.2%,主要表现为恶心、腹泻、头晕和血清转氨酶增高,引起严重肝损伤的报道少见。由于阿比多尔主要通过肝脏代谢,《新型冠状病毒肺炎及常见合并症药物治疗与药学监护指引》^[10]建议使用期间注意监测肝功能,严重肝功能不全者禁用。

综上所述,目前用于治疗COVID-19的抗病毒药物均存在一定的肝毒性,导致肝损伤的发生。DILI的首要治疗措施是及时停用可疑肝损伤药物,但对停药的理解不能绝对化,需充分权衡停药引起原发疾病进展和继续用药导致肝损伤加重的风险。为避免贸然停药可能导致原发疾病加重的风险,可参考美国食品药品监督管理局制定的关于药物临床试验中因肝损伤而需要立即停药的建议标准(出现下列条件之一需停药)^[32-33]:①ALT或AST>8倍ULN;②ALT或AST>5倍ULN,持续2周;③ALT或AST>3倍ULN,且TBIL>2倍ULN或国际标准化比值(international normalized ratio, INR)>1.5;④ALT或AST>3倍ULN,伴逐渐加重的疲劳、恶心、呕吐、右上腹痛或压痛、发热、皮疹,和/或嗜酸性粒细胞增多>5%。目前不推荐预防性用药来减少DILI的发生[弱推荐、中等质量(2B)],且尚缺乏预防性应用抗炎保肝药物来降低DILI发生风险的多中心大样本随机对照研究^[34]。

【参考文献】

- [1] Guan W J, Ni Z Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. N Engl J Med, 2020, 382(18):1708-1720.

- [2] 方丹,马敬东,官佳轮,等. 武汉地区新型冠状病毒肺炎住院患者消化系统表现的单中心、描述性研究[J]. 中华消化杂志, 2020,40(3):151-156.
- [3] 中国医师协会消化医师分会,中华医学会肝病学分会. 新型冠状病毒肺炎合并肝脏损伤的预防及诊疗方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(3):217-221.
- [4] Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, et al. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 323(1):264-268.
- [5] Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro[J]. Cell Res, 2020, 30(3):269-271.
- [6] Jordan P, Brookes J G, Nikolic G, et al. Hydroxychloroquine overdose: toxicokinetics and management[J]. J Toxicol Clin Toxicol, 1999, 37(7):861-864.
- [7] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)(国卫办医函[2020]184号)[EB/OL]. (2020-03-03) [2020-03-12]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989/files/ce3e6945832a438eaae415350a8ce964.pdf>.
- [8] Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) [J]. Nat Rev Drug Discov, 2020, 19(3): 149-150.
- [9] Tonnesmann E, Kandolf R, Lewalter T. Chloroquine cardiomyopathy—a review of the literature[J]. Immunopharmacol, 2013, 35(3): 434-342.
- [10] 中国药师协会治疗药物监测药师分会, 中华中医药学会医院药学会分会, 中国老年医学学会急诊医学分会, 等. 新型冠状病毒肺炎及常见合并症药物治疗与药学监护指引[J]. 药物不良反应杂志, 2020, 22(3):121-129.
- [11] 国家药品监督管理局. 硫酸羟氯喹片(赛能)药品使用说明书[EB/OL]. [2020-09-14]. <http://drugs.medlive.cn/drugref/html/11102.shtml>.
- [12] medRxiv. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial [EB/OL]. (2020-03-17) [2020-03-20]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v4.full.pdf>.
- [13] 刘淑娟, 于芳, 何宇鹏, 等. 抗新型冠状病毒药物——瑞德西韦[J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(2):50-55.
- [14] Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial[J]. Lancet, 2020, 395(10236): 1569-1578.
- [15] Beigel J H, Tomashek K M, Dodd L E, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19—preliminary report [J]. N Engl J Med, 2020. Doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Online ahead of print.
- [16] FDA. 托珠单抗药品说明书[EB/OL]. (2019-06-11) [2020-04-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125276s127,125472s040lbl.pdf.
- [17] 国家药品监督管理局. 重组集成干扰素 α 注射液(干复津)药品说明书[EB/OL]. [2020-04-05]. <http://drugs.medlive.cn/drugref/html/5855.shtml>.
- [18] Loutfy M R, Blatt L M, Siminovitch K A, et al. Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: a preliminary study[J]. JAMA, 2003, 290(24): 3222-3228.
- [19] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第五版 修正版)(国卫办医函[2020]117号)[EB/OL]. (2020-02-08) [2020-03-12]. <http://www.hzldzy.com/upload/file/20200214190203084.pdf>.
- [20] 姜毅, 陆小霞, 金润铭, 等. 儿童新型冠状病毒感染诊断、治疗和预防专家共识(第二版)[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(2):143-150.
- [21] 江荣高. 重组人干扰素 α -2b 干粉吸入剂的设计与评价[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2005.
- [22] Chan K S, Lai S T, Chu C M, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study[J]. Hong Kong Med J, 2003, 9(6):399-406.
- [23] Kim U J, Won E J, Kee S J, et al. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon- α for middle east respiratory syndrome[J]. Antivir Ther, 2016, 21(5):455-459.
- [24] Momattin H, Al-Ali A Y, Al-Tawfiq J A, et al. A systematic review of therapeutic agents for the treatment of the middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [J]. Travel Med Infect Dis, 2019, 30:9-18.
- [25] 国家药品监督管理局. 达芦那韦考比司他片(普泽力)药品使用说明书[EB/OL]. [2020-04-05]. <http://drugs.medlive.cn/drugref/html/21073.shtml>.
- [26] Lee S A, Kim S W, Chang H H, et al. Effectiveness, safety, and tolerability of a switch to dual therapy with dolutegravir plus cobicistat-boosted darunavir in treatment-experienced patients with human immunodeficiency virus [J]. Infect Chemother, 2018, 50(3):252-262.
- [27] FDA. 达芦那韦考比司他药品说明书[EB/OL]. (2019-06-11) [2020-04-05]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/205395s014lbl.pdf.
- [28] 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)(国卫办医函[2020]145号)[EB/OL]. (2020-02-18) [2020-03-12]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2/files/b218cfcb1bc54639af227f922bf6b817.pdf>.
- [29] 刘维, 于之恒, 谈志远, 等. 从药代动力学角度看利巴韦林的静脉输注[J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(2):67-70.
- [30] Mo Y, Fisher D. A review of treatment modalities for Middle East respiratory syndrome [J]. J Antimicrob Chemother, 2016, 71(12): 3340-3350.
- [31] 健康广东. 李兰娟团队发布重大研究成果! 两种药物效果显著! [EB/OL]. (2020-02-04) [2020-03-27]. https://www.sohu.com/a/370674713_456079.
- [32] Ford R, Schwartz L, Dancy J, et al. US Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry: Drug-Induced Liver Injury—Premarketing Clinical Evaluation [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2):268-274.
- [33] 茅益民, 刘晓林, 陈成伟. 2013年美国FDA药物性肝损伤指南介绍[J]. 肝脏, 2013, 18(5):325-330.
- [34] 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(11):810-827.

收稿日期:2020-04-07 本文编辑:任洁