

DRUG-INDUCED LIVER DISEASE

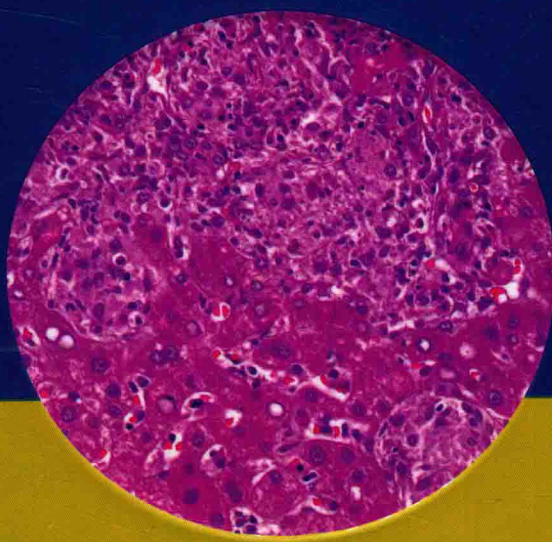
(Third Edition)

药物性肝病

主编 Neil Kaplowitz[美] Laurie D. DeLeve[美]

顾问 曾民德 策划 / 主审 陈成伟

主译 茅益民 于乐成 副主译 马洪年 马世武 刘鸿凌



上海科学技术出版社

DRUG-INDUCED
LIVER DISEASE
(Third Edition)

药物性肝病

主编
Neil Kaplowitz [美]
Laurie D.DeLeve [美]

顾问 曾民德
策划/主审 陈成伟
主 译 茅益民 于乐成
副主译 马洪年 马世武 刘鸿凌

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

药物性肝病 / (美) 尼尔·卡普洛维茨
(Neil Kaplowitz), (美) 劳瑞·迪莱维
(Laurie D. DeLeve) 著; 茅益民, 于乐成译. —上海:
上海科学技术出版社, 2017. 1
ISBN 978-7-5478-2970-7

I. ①药… II. ①尼… ②劳… ③茅… ④于… III.
①中毒性肝炎—诊疗 IV. ①R575. 1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 135735 号

药物性肝病

主编 Neil Kaplowitz [美]

Laurie D. DeLeve [美]

主译 茅益民 于乐成

上海世纪出版股份有限公司 出版
上海科学技术出版社

(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235)

上海世纪出版股份有限公司发行中心发行

200001 上海福建中路 193 号 www.ewen.co

上海中华商务联合印刷有限公司印刷

开本 889×1194 1/16 印张 40.25 插页 9

字数 980 千字

2017 年 1 月第 1 版 2017 年 1 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5478-2970-7/R·1145

定价: 268.00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题, 请向工厂联系调换

Drug-Induced Liver Disease, 3e

Neil Kaplowitz, Laurie DeLeve

ISBN: 9780123878175

Copyright © 2013 by Elsevier. All rights reserved.

Authorized Simplified Chinese translation edition published by Elsevier
(Singapore) Pte Ltd. and Shanghai Scientific & Technical Publishers.

Copyright © 2016 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd. and Shanghai Scientific &
Technical Publishers.

All rights reserved.

Published in China by Shanghai Scientific & Technical Publishers under
special arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

This edition is authorized for sale in China only, excluding Hong Kong,
Macau and Taiwan.

Unauthorized export of this edition is a violation of the Copyright Act.
Violation of this Law is subject to Civil and Criminal Penalties.

本书简体中文版由 Elsevier (Singapore) Pte Ltd. 授予上海科学技术出版社
在中国大陆地区(不包括香港、澳门以及台湾地区)出版与发行。未经许可之
出口,视为违反著作权法,将受法律之制裁。

本书封底贴有 Elsevier 防伪标签,无标签者不得销售。

献 给

我们可亲可爱的大家庭，
并纪念以睿智和奉献精神在本领域开拓进取、
并带给我们灵感的 Hy Zimmerman 教授！
我们以秉承他的足迹而自豪！

译校人员

顾问 曾民德

策划/主审 陈成伟

主 译 茅益民 于乐成

副主译 马洪年 马世武 刘鸿凌

译校者 (按姓氏笔画排序)

丁 洋 吉林医科大学第一附属医院

于乐成 南京解放军八一医院全军肝病研究所

于岩岩 北京大学医学院第一附属医院

马世武 昆明军区总医院

马洪年 上海化工职业病防治研究所

王 豪 北京大学医学院附属人民医院

王晓今 上海解放军八五医院

尤 红 首都医科大学附属北京友谊医院

牛丽洁 北京大学医学院第一附属医院

丛文铭 第二军医大学第三附属医院

毕海珊 上海《肝脏》杂志社

曲 颖 上海交大附属第一人民医院

朱小霞 复旦大学附属华山医院

朱明娇 北京大学医学院第一附属医院

刘 伟 上海交通大学医学院附属仁济医院

- 刘 磊 复旦大学附属华山医院
- 刘玉凤 首都医科大学附属地坛医院
- 刘成海 上海中医药大学肝病研究所
- 刘秀峰 南京解放军八一医院全军肿瘤研究所
- 刘映霞 深圳市第三人民医院
- 刘晓琳 上海交通大学医学院附属仁济医院
- 刘鸿凌 北京解放军三〇二医院
- 阮巧玲 复旦大学附属华山医院
- 孙宇珏 上海交通大学医学院附属仁济医院
- 严粉琴 南京中医药大学第二附属医院
- 李 智 第二军医大学附属长征医院
- 李芳芳 杭州邵逸夫医院
- 杨 帆 上海交通大学医学院附属仁济医院
- 杨长青 上海同济大学附属同济医院
- 杨东亮 华中科技大学附属协和医院
- 何 奔 上海交通大学医学院附属仁济医院
- 邹和建 复旦大学附属华山医院
- 张 力 北京中医药大学附属东方医院
- 张文宏 复旦大学附属华山医院
- 陆伦根 上海交通大学附属第一人民医院
- 陈 军 中南大学湘雅二医院
- 陈成伟 上海《肝脏》杂志社
- 陈金军 南方医科大学附属南方医院
- 邵福源 第二军医大学附属长征医院
- 范 晔 北京中医药大学附属东方医院
- 茅益民 上海交通大学医学院附属仁济医院
- 明雅南 上海交通大学医学院附属仁济医院
- 赵 红 首都医科大学附属地坛医院
- 赵 雷 华中科技大学附属协和医院
- 赵文姗 首都医科大学附属北京友谊医院
- 胡 鹏 重庆医科大学附属第二医院
- 南月敏 河北医科大学第三附属医院
- 秦叔逵 南京解放军八一医院全军肿瘤研究所
- 莫瑞东 上海交通大学医学院附属瑞金医院

倪流达 上海解放军第八五医院
徐明昕 上海同济大学附属同济医院
龚新雷 南京解放军八一医院全军肿瘤研究所
崔恒夫 北京大学医学院第一附属医院
董 莹 上海交通大学医学院附属仁济医院
董 辉 第二军医大学第二附属医院
傅青春 上海解放军八五医院
谢 青 上海交通大学医学院附属瑞金医院
谢 雯 首都医科大学附属地坛医院
赖荣陶 上海交通大学医学院附属瑞金医院
鲍春德 上海交通大学医学院附属仁济医院

英文版作者

Guruprasad P. Aithal National Institute for Health Research Biomedical Research Unit, Nottingham University Hospitals, Nottingham, United Kingdom

Raúl J. Andrade Gastroenterology Unit, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, School of Medicine, Málaga, and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, Spain

Mark I. Avigan Office of Surveillance and Epidemiology, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland, USA

Mark Barnes Liver Disease Research Center, Department of Pathobiology, Cleveland Clinic and Department of Molecular Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland Ohio, USA

Leslie Z. Benet University of California-San Francisco, San Francisco, California, USA

Einar S. Björnsson Department of Internal Medicine, The National University Hospital of Iceland, 101 Reykjavik, Iceland

Urs A. Boelsterli Department of Pharmaceutical Sciences, University of Connecticut School of Pharmacy, Storrs, Connecticut, USA

Naga Chalasani Division of Gastroenterology and Hepatology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, USA

Shivakumar Chitturi Gastroenterology and Hepatology Unit, Australian National University Medical School at the Canberra Hospital, Yamba Drive, Garran, ACT 2605, Australia

Anthony S. Dalpiaz University of Utah School of Medicine and College of Pharmacy, Salt Lake City, Utah, USA

Ann K. Daly Institute of Cellular Medicine, Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, United Kingdom

Lily Dara Research Center for Liver Diseases, and Department of Medicine, Division of Gastrointestinal and Liver Diseases, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, California, USA

Christopher P. Day Institute of Cellular Medicine, Faculty of Medical Sciences, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, United Kingdom

Laurie D. DeLeve Division of Gastrointestinal and Liver Diseases, Keck School of Medicine of the University of Southern California, Los Angeles, California, USA

Laura J. Dixon Liver Disease Research Center, Department of Pathobiology, Cleveland Clinic and Department of Molecular Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland Ohio, USA

François Durand Service d'Hépatologie, INSERM CRB3 U773 and University Paris 7, Hôpital Beaujon, Clichy, France

Geoffrey C Farrell Gastroenterology and Hepatology Unit, Australian National University Medical School at the Canberra Hospital, Yamba Drive, Garran, ACT 2605, Australia

Robert J. Fontana Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, Michigan, USA

Patricia E. Ganey Department of Pharmacology and Toxicology and Center for Integrative Toxicology, Michigan State University, East Lansing, Michigan, USA

Miren García-Cortés Gastroenterology Unit, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, School of Medicine, Málaga, and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, Spain

F. Peter Guengerich Department of Biochemistry and Center in Molecular Toxicology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee, USA

Dina Halegoua-De Marzio Department of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania, USA

Derick Han Research Center for Liver Diseases, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, USA

Jack A. Hinson Department of Pharmacology and Toxicology, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas, USA

Jay H. Hoofnagla Liver Disease Research Branch, Division of Digestive Diseases and Nutrition, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA

Howard Horng University of California-San Francisco, San Francisco, California, USA

Hartmut Jaeschke Department of Pharmacology, Toxicology and Therapeutics, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas, USA

Laura P. James Department of Pediatrics, University of Arkansas for Medical Sciences, and Clinical Pharmacology and Toxicology, Arkansas Children's Hospital, Little Rock, Arkansas, USA

Neil Kaplowitz Research Center for Liver Diseases, and Department of Medicine, Division of Gastrointestinal and Liver Diseases, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, California, USA

J. Gerald Kenna AstraZeneca Global Safety Assessment, Alderley Park, Macclesfield, United Kingdom

David E. Kleiner Laboratory of Pathology, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA

Gerd A. Kullak-Ublick Department of Clinical Pharmacology and Toxicology, University Hospital, Zurich, Switzerland

Dominique Larrey Liver and Transplantation Unit, Montpellier School of Medicine and IRB - INSERM 1040, Montpellier, France

J. Steven Leeder Chief, Division of Clinical Pharmacology and Medical Toxicology, Department of Pediatrics, Children's Mercy Hospital and Clinics, Kansas City, Missouri, USA

John J. Lemasters Center for Cell Death, Injury & Regeneration, Departments of Pharmaceutical & Biomedical Sciences and Biochemistry & Molecular Biology, and Hollings Cancer Center, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina, USA

James H. Lewis Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Hepatology Section, Georgetown University Medical Center, Washington, DC, USA

Zhang-Xu Liu Division of Gastroenterology and Liver Diseases, University of Southern California, Los Angeles, California, USA

M. Isabel Lucena Clinical Pharmacology Service, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, School of Medicine, Málaga, and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, Spain

Willis C. Maddrey University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA

Mitchell R. McGill Department of Pharmacology, Toxicology and Therapeutics, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas, USA

Harihara M. Mehendale Department of Toxicology, College of Pharmacy, University of Louisiana at Monroe, Monroe, Louisiana, USA

Richard H. Moseley Veterans Affairs, Ann Arbor Healthcare System, and Department of Internal Medicine, University of Michigan Health System, Ann Arbor, Michigan, USA

Laura E. Nagy Liver Disease Research Center, Department of Pathobiology, Department of Gastroenterology, Cleveland Clinic and Departments of Molecular Medicine and Nutrition, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, USA

Victor J. Navarro Chairman, Division of Hepatology, Einstein Healthcare Network, Philadelphia, Pennsylvania, USA

Marina Núñez Department of Internal Medicine, Wake Forest University Health Sciences, Medical Center Boulevard, Winston-Salem, North Carolina, USA

Munir Pirmohamed NHS Chair of Pharmacogenetics, Department of Molecular and Clinical Pharmacology, Wolfson Centre for Personalised Medicine, Institute of Translational Medicine, University of Liverpool, United Kingdom

Marie-Pierre Ripault Liver and Transplantation Unit, Montpellier School of Medicine and IRB - INSERM 1040, Montpellier, France

Robert A. Roth Department of Pharmacology and Toxicology and Center for Integrative Toxicology, Michigan State University, East Lansing, Michigan, USA

Leonard Seeff The Hill Group, Bethesda, and US Food and Drug Administration, 10903 New Hampshire Ave, Silver Spring, Maryland, USA

Hilde Spahn-Langguth University of California-San Francisco, San Francisco, California, USA

Camilla Stephens Clinical Pharmacology Service, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, School of Medicine, Málaga, and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Barcelona, Spain

Felix Stickel Department of Visceral Surgery and Medicine, Inselspital, University of Bern, Bern, Switzerland

Bruno Stieger Department of Clinical Pharmacology and Toxicology, University Hospital, Zurich, Switzerland

Jonathan G. Stine Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Hepatology Section, Georgetown University Medical Center, Washington, DC, USA

Hui Tang Liver Disease Research Center, and Department of Pathobiology, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA

Keith G. Tolman University of Utah School of Medicine and College of Pharmacy, Salt Lake City, Utah, USA

Jack Uetrecht Leslie Dan Faculty of Pharmacy, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Dominique Valla Service d'Hépatologie, INSERM CRB3 U773 and University Paris 7, Hôpital Beaujon, Clichy, France

Sumita Verma Brighton and Sussex Medical School, Brighton, United Kingdom

Raj Vuppalanchi Division of Gastroenterology and Hepatology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, USA

Paul B. Watkins Schools of Medicine, Pharmacy, and Public Health, University of North Carolina at Chapel Hill, and the Hamner-UNC Institute for Drug Safety Sciences, Research Triangle Park, North Carolina, USA

中文版前言

药物诱导性肝病 (drug-induced liver disease, DILD) 或药物诱导性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 通常简称为“药物性肝病”或“药物性肝损伤”, 是最常见和最严重的药物不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 之一, 病情严重者可致急性肝衰竭 (acute liver failure, ALF) 甚至死亡。DILI 是药物研发中断或上市后遭遇退市最常见的原因, 也是西方发达国家 ALF 最主要的病因。目前已知全球有 1 100 多种上市药物具有潜在肝毒性。以往曾认为 DILI 是一个小概率事件, 但随着人类寿命的延长、环境污染和突发公共卫生事件的增加, 各种肿瘤、感染病及慢性病发病的增多, 导致人群药物应用持续上升, 加之对药物肝毒性认识的不断加深, 以及各国 ADR 报告系统的完善, DILI 的重要性越来越引起医学界、药品监管部门及公众的关注。

美国于 2003 年创立了 DILI 网络 (DILI network, DILIN), 2004 年启动了 DILIN 前瞻性研究。2012 年发布了 LiverTox 网站 (<http://www.livertox.nih.gov>), 2014 年美国胃肠病学会 (American College of Gastroenterology, ACG) 基于有限证据出台了全球首个针对特异质性 DILI (idiosyncratic DILI, IDILI) 的临床指南。我国于 2014 年发布了中国 HepaTox 网站 (<http://www.hepatox.org>), 随后启动了关于 DILI 的全国性大型流行病学调查。2015 年 10 月中华医学会肝病学分会发布了我国首部《药物性肝损伤诊治指南》。这一系列重大事件和进展均显示了国内外对 DILI 的重视。然而, DILI 发病机制复杂, 许多问题有待深入阐明。同时, 迄今仍缺乏简便、客观、特异的 DILI 诊断指标和特效治疗手段。这些均表明 DILI 的防治任重道远。

由尼尔·卡普洛维茨 (Neil Kaplowitz) 和劳瑞·迪莱维 (Laurie DeLeve) 教授主编的这本 *Drug-Induced Liver Disease (Third Edition)*, 正是在上述背景下面世的一部重要专著。本书首先详细阐述了当前所认识的 DILI 发病机制, 然后介绍了对 DILI 的诊断和处理现状 (包括临床表现、病理学评估、生物标志物、发病危险因素、因果关系评估方法及治疗等), 继而各类具体药物的肝毒性进行了专门介绍, 最后阐述了药物监管、药物性肝损伤网络 (DILIN) 及 LiverTox 网站等方面的内容。通读本书, 将对 DILI 各方面的研究现状有一个全貌性的、具体而深入的认识, 因而是临床肝病及相关专业医师、研究者和学生, 药物

研发和生产单位,以及 ADR 管理者的良师益友。另外需要指出的是,本书原版于 2013 年出版,因此读者在阅读本书获取相关基本知识的同时,应注意近年来有关 DILI 的最新研究进展。

本中文版于 2014 年 2 月开始组织相关学者进行翻译。由于 DILI 涉及众多临床专业,其基础部分涵盖领域也极广泛,为保证译文质量,我们组织了对译文的双重交叉互审,因而耗时较多,历时 2 年方能完成,耽误了本译文版与广大读者的及时见面,在此我们表示深深的歉意!同时恳请广大读者对译文质量给予批评指正。最后,衷心感谢各位译校者付出的辛勤劳动!

陈成伟 于乐成 茅益民

2016 年 2 月

Preface to the Third Edition

This is a very fast moving field that has shown tremendous growth in recent years. The stimulus for this has been the recognition that drug-induced liver disease is the most common cause of acute liver failure and one of the major contributors to withdrawal of drugs developed by the pharmaceutical industry. A further indication of the importance is that United States National Institutes of Health has established a network of researchers to study the topic.

Consistent with the need to keep up with changes in the field, this edition required significant renewal. Half of the chapters have new authorship or cover new topics compared to the previous edition and the remaining chapters have been updated.

The book is organized into four sections. The first section begins with a chapter that introduces the major shift in concepts about the etiology of drug-induced liver injury has undergone since the last edition, followed by chapters on the basic science underlying mechanisms of toxicity. The second section reviews general concepts of clinical and histological presentation, causality assessment, predisposition

to hepatotoxicity, and the potential application of genomics, proteomics, and metabolomics for diagnosis. The third section consists of chapters that review the toxicity of classes of drugs or toxins. The fourth section contains a completely rewritten chapter on regulatory perspectives, and new chapters on the various drug-induced liver injury networks and the LiverTox initiative.

Although there are electronic resources available to quickly review whether or not a drug may cause liver injury, we believe this book provides invaluable information that is not collected elsewhere. This multiauthor volume, written by internationally recognized experts in the field, provides in-depth information on general and drug-specific mechanisms and manifestations of injury that will benefit hepatologists, gastroenterologists, pathologists, toxicologists, members of the pharmaceutical industry, and government regulators involved in hepatotoxicity.

Neil Kaplowitz
Laurie DeLeve

英文版前言

药物性肝病(drug-induced liver disease, DILD)是一个研究进展十分迅速的领域,近年来成果丰硕。其推动因素是人们认识到 DILD 是急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)最常见的病因,也是制药工业研制的药品遭遇退市的主要原因之一。美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)建立的关于 DILD 这一主题的研究者网络进一步彰显了 DILD 研究的重要性。

为了与该领域的新变化保持一致,本版《药物性肝病》的内容也进行了重要更新。与以前的版本相比,本版半数章节由新的作者撰写或涵盖新的论题,其余章节也进行了更新。

本书分为四大部分。第一部分首先在第一章介绍了自上一版本出版以来有关药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)病原学概念的主要变迁,其后的章节则着重阐述关于药物毒性机制的基础科学。第二部分回顾了临床和组织学表现的一般概念、因果关系评估、肝毒性的易感因素,以及基因组学、蛋白质组学和代谢组学在 DILI 诊断中的潜在应用。第三部分由综述药物和毒素毒性分类的多个章节组成。第四部分包含完全重写的关于管控方法的章节,以及关于各种 DILI 网络(DILI networks, DILINs)及初步创立的 LiverTox 网站的新章节。

虽然有电子化的资源可供快速回顾某种药物是否能导致肝损伤,但我们仍然相信本书可提供其他资源未能包含的非常宝贵的信息。本卷宗由在 DILI 领域得到国际公认的多名专家合作撰写,提供了关于 DILI 的一般性和药物特异性机制以及损伤的临床表现等全面深入的信息,必将成为肝病学家、胃肠病学家、病理学家、毒理学家、制药工业人员及药物肝毒性政府管控者的良师益友。

尼尔·卡普洛维茨 (Neil Kaplowitz)

劳瑞·迪莱维 (Laurie DeLeve)

(于乐成 译 陈成伟 校)

目 录

第一部分 肝损伤的机制

第1章

药物性肝损伤：序言和概述 · 3

前言 · 3

临床概述 · 3

发病机制 · 6

诊断 · 9

药物研发 · 9

药物上市后的监管 · 10

结论 · 11

参考文献 · 11

第2章

细胞色素 P450 对毒素的活化与肝细胞毒性 · 14

前言 · 14

细胞色素 P450 酶 · 15

毒性知识背景 · 18

生物活化反应 · 20

药物研发中的筛选策略 · 25

人类特异性代谢物问题 · 27

结论 · 27

参考文献 · 27

第3章

酰基葡萄糖醛酸苷 (AGN) 的作用机制 · 31

前言 · 31

AGN 化学反应主要类型概述 · 32

乙酰葡萄糖醛酸苷化的生化学方面 · 34

AGN 的合成、分离及特征描述 · 35

AGN 的稳定性 · 39

AGN 与蛋白质的可逆结合 · 42

AGN 和蛋白质的共价结合 · 42

AGN 的立体化学特性 · 49

酸性药物共价键结合的可预测性 · 51

利用亲核捕获剂屏蔽体外反应性 · 52

活性 AGN 的潜在毒理学意义 · 54

致谢 · 55

参考文献 · 55

第4章

氧化应激、抗氧化防御与肝损伤 · 62

前言 · 62

肝内主要的活性氧、活性氮及其来源 · 63

氧化应激的病理生理后果 · 64

抗氧化剂 · 66

药物引起的肝内氧化应激 · 69

参考文献 · 70

第5章

线粒体损伤导致的肝毒性 · 75

前言 · 75

线粒体概述 · 75

线粒体通透性转变 · 78

线粒体与药物诱导的肝脂肪变性 · 82

结论 · 84

致谢 · 84

参考文献 · 84

第6章

细胞死亡机制及其与药物毒性的关系 · 90

前言 · 90

细胞死亡的分类 · 91

凋亡 · 92

自噬 · 95

坏死：一个程序性过程？ · 96

DILI 的细胞死亡 · 99

结论 · 104

参考文献 · 104

第7章

膜转运在肝毒性和药物性胆汁淤积发病机制中的作用 · 111

前言 · 111

胆汁形成 · 111

药物性胆汁淤积的临床特征 · 112

肝细胞药物吸收和细胞内药物浓度 · 112

BSEP 抑制的机制 · 113

细胞内胆盐水平升高对转运体表达的影响 · 114

药物性胆汁淤积的易感因素 · 115

结论 · 116

参考文献 · 117

第8章

肝窦内皮细胞和肝损伤 · 121

前言 · 121

肝窦内皮细胞 · 121

毛细血管化、伪毛细血管化和药物代谢 · 122

肝窦内皮细胞和肝纤维化 · 123

骨髓肝窦内皮祖细胞和肝脏再生 · 123

肝窦内皮细胞损伤的表现 · 124

非均质灌注性损伤 · 124

紫癜性肝病 · 125

肝窦阻塞综合征 · 125

对乙酰氨基酚 · 127

吉妥珠单抗奥唑米星 · 127

奥沙利铂 · 128

结论 · 128

参考文献 · 128

第9章

巨噬细胞和库普弗细胞在药物性肝损伤中的作用 · 132

前言 · 132

DILI 中固有免疫的激活 · 133

DILI 时肝内巨噬细胞和其他细胞的相互作用 · 134

DILI 中危险信号的产生及其信号通路 · 135

DILI 时巨噬细胞活化涉及的其他 DAMP/PAMP · 136

补体和巨噬细胞的活化 · 136

DILI 的诊断和治疗：巨噬细胞能否成为靶点 · 136

DILI 的遗传易感性 · 137

结论 · 137

参考文献 · 137

第10章

炎症在药物性肝损伤中的作用 · 140

前言 · 140

炎症是固有性 DILI 的进展因子 · 142

炎症在特异质性 DILI 中的作用 · 147

外源性炎症是 DILI 的易感因子 · 148

结论 · 151

致谢 · 151

参考文献 · 151

第11章

适应性免疫系统在特异质性药物性肝损伤中的作用 · 156

前言 · 156

特异质性药物反应的临床特点 · 157

免疫介导特异质性 IDILI 的证据 · 158

其他假说 · 161

趋于统一的特异质性 IDILI 发病机制假说 · 162

结论 · 168

致谢 · 168

参考文献 · 168

第12章

组织修复和死亡蛋白在肝损伤中的作用 · 173

前言 · 173

两阶段中毒模型 · 174

组织修复的剂量应答性 · 174

混合肝毒物诱导的剂量应答性组织修复 · 176

组织修复是肝中毒最终结果的决定因素之一	· 176
较重的初始肝损伤与组织修复之间的关系	· 177
影响组织修复的因素	· 178
肝损伤的进展	· 181
肝损伤的消退	· 184
组织修复的意义	· 184
死亡蛋白在肝损伤扩展中的意义	· 185
结论	· 186
参考文献	· 186

第13章	
药物性肝损伤发病机制中的遗传因素	· 190
前言	· 190
识别 DILI 遗传因素的方法与途径	· 190
预测 DILI 易感性的遗传因素	· 191
结论	· 196
参考文献	· 196

第二部分 诊断和处理

199

第14章	
药物性肝病的临床表现及治疗	· 201
前言	· 201
易感因素：药物性肝损伤	· 202
疑似或可能 DILI 的临床认知	· 202
临床及实验室表现	· 203
DILI 的临床表现	· 203
DILD 的非特异性临床及实验室表现	· 203
严重 DILI 的指征：Hy's 法则的重要性	· 204
药物性自身免疫性肝炎的重要特征	· 204
相关药物	· 205
DILD 的管理和治疗	· 207
激发试验	· 208
参考文献	· 208

第15章	
药物性肝病的组织病理学评估	· 211
前言	· 211
病理学在评估 DILD 中的作用	· 211
DILD 的损伤模式	· 212
肝穿刺活检评估 DILD	· 226
结论	· 228
致谢	· 228
参考文献	· 228

第16章	
药物性肝病的危险因素	· 231
前言	· 231
宿主危险因素	· 232

环境危险因素	· 234
药物相关性危险因素	· 235
结论	· 236
致谢	· 236
参考文献	· 237
第17章	
药物性肝损伤的生物标志物	· 240
前言	· 240
肝细胞型 DILI 生物标志物现状	· 241
更理想的 DILI 标志物探索之路	· 242
代谢组学	· 243
转录组学	· 244
蛋白质组学	· 244
新的生物标志物在临床试验中的应用举例：肝素	· 246
血清蛋白加合物	· 246
抗肝抗体	· 247
淋巴细胞转化试验	· 247
结论	· 247
参考文献	· 248

第18章	
因果关系评估	· 251
前言	· 251
诊断所需临床条件	· 252
DILI 诊断及文献发表的基本要素	· 257
因果关系评估	· 258
结论	· 262
参考文献	· 263