替加环素相关药物性胆汁淤积性肝病的影响因素分析及风险预测模型构建Δ

刘丽娜*，王建青#，张　伦，俞　军[安徽省公共卫生临床中心（安徽医科大学第一附属医院北区）药学部，合肥 230012]

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2025）20-2555-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.20.12

摘　要　目的　分析替加环素（TGC）相关药物性胆汁淤积性肝病（DIC）的影响因素，并建立风险预测模型。**方法**　收集2022年8月—2024年8月于我院接受TGC治疗的707例住院患者的临床资料，按8∶2的比例将其随机分为训练集（n=566）和测试集（n=141）。通过最小绝对收缩和选择算子回归分析筛选预测变量，采用多因素Logistic回归分析筛选TGC相关DIC的独立危险因素，并基于上述因素绘制列线图预测模型；采用受试者操作特征曲线（ROC曲线）及其曲线下面积（AUC）评估模型的预测性能，采用Hosmer-Lemeshow拟合优度检验和校准曲线评估模型的准确度，采用决策曲线分析评估模型的临床净收益。**结果**　707例患者中，93例患者发生DIC，发生率为13.15%。性别、年龄、TGC大剂量给药、入住重症监护室、TGC用药时间、合并使用抗真菌药伏立康唑是TGC相关DIC发生的独立危险因素（P<0.05）。训练集模型ROC曲线的AUC为0.745（95%置信区间为0.687～0.801），灵敏度为76.6%，特异度为60.3%；测试集模型ROC曲线的AUC为0.762（95%置信区间为0.650～0.900），灵敏度为81.3%，特异度为72.0%。训练集、测试集模型Hosmer-Lemeshow拟合优度检验的χ^2分别为5.187、9.980，P分别为0.737、0.266；校准曲线的平均绝对误差分别为0.012、0.038；风险阈值范围分别为4%～45%、4%～28%。**结论**　患者的年龄、性别、TGC大剂量给药、入住重症监护室、TGC用药时间、合并使用抗真菌药伏立康唑是TGC相关DIC发生的独立危险因素；基于以上因素所建的TGC相关DIC预测模型的预测性能、准确度均较好。

关键词　替加环素；药物性胆汁淤积性肝病；药物性肝损伤；影响因素；预测模型

Analysis of influential factors and the construction of a risk prediction model for tigecycline-related drug-induced cholestatic liver disease

LIU Lina, WANG Jianqing, ZHANG Lun, YU Jun[Dept. of Pharmacy, Anhui Public Health Clinical Center (the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University North District), Hefei 230012, China]

ABSTRACT　OBJECTIVE To analyze the influential factors of drug-induced cholestatic liver disease (DIC) related to tigecycline (TGC), and establish a prediction model for the risk of this adverse reaction. **METHODS** Data of 707 hospitalized patients who received TGC treatment in our hospital from August 2022 to August 2024 were collected and randomly divided into training set (n=566) and test set (n=141) at a ratio of 8∶2. Prediction variables were screened using the least absolute shrinkage and selection operator regression analysis. Multivariate Logistic regression analysis was used to screen the independent risk factors for TGC-related DIC, and a nomogram prediction model was drawn based on the above factors. The prediction performance of the model was evaluated by the receiver operator characteristic curve (ROC curve) and its area under the curve (AUC). The accuracy of the model was assessed by the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test and calibration curves. The clinical net benefit of the prediction model were evaluated by decision curve analysis. **RESULTS** Among the 707 patients, 93 patients developed DIC, with an incidence rate of 13.15%. Gender, age, high-dose administration of TGC, intensive care unit (ICU) admission, duration of medication of TGC, and concurrent use of antifungal drug voriconazole were independent risk factors for the occurrence of TGC-related DIC (P<0.05). The

Δ**基金项目**　国家自然科学基金项目（No.82073566）；安徽省卫生健康科研项目（No.皖卫传〔2023〕515号）；安徽省教育厅高等学校省级质量工程项目（No.皖教秘高〔2024〕55号）；安徽省公共卫生临床中心（安徽医科大学第一附属医院北区）院内临床重点专科（培育专科）建设项目（No.院医字〔2023〕17号）；院科研培育基金项目（No.院字〔2022〕4号）

*　**第一作者**　主管药师，硕士。研究方向：临床药学。E-mail：2146158060@qq.com

#　**通信作者**　主任药师，教授，博士。研究方向：临床药学。E-mail：jianqingwang81@126.com

AUC of the training set model was 0.745 (95%CI: 0.687-0.801), with a sensitivity of 76.6% and a specificity of 60.3%. The AUC of ROC curve of the test set model was 0.762 (95%CI: 0.650-0.900), with a sensitivity of 81.3% and a specificity of 72.0%. The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test for the training set, the χ^2 value was 5.187 and P was 0.737; and for the test set, the χ^2 value was 9.980 and P was 0.266. The mean absolute error of the calibration curve for the training set was 0.012, and for the test set, it was 0.038. The risk threshold range for the training set was 4%-45%, and for the test set, it was 4%-28%. **CONCLUSIONS** Age, gender, high-dose administration of TGC, ICU admission, duration of medication of TGC, and concurrent use of antifungal drug voriconazole are independent risk factors for TGC-related DIC. The established TGC-related DIC risk prediction model has good prediction performance and accuracy.

KEYWORDS tigecycline; drug-induced cholestatic liver disease; drug-induced liver injury; influential factors; prediction model

替加环素(tigecycline,TGC)是一种四环素类抗菌药物,具有广谱抗菌活性,能抑制耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、多重耐药鲍曼不动杆菌和耐万古霉素肠球菌等菌株的生长,已被美国FDA和欧洲药品管理局等批准用于复杂皮肤软组织感染、腹腔内感染及成人社区获得性肺炎等的治疗[1]。随着TGC的广泛使用,其所致不良反应备受临床关注。除常见的胃肠道反应外,TGC相关药物性肝损伤(drug-induced liver injury,DILI)的发生率高达5.7%～28.9%,尤以药物性胆汁淤积性肝病(drug-induced cholestasis liver disease,DIC)最为常见[2—3]。DIC是DILI中严重程度最高的类型,可进展为胆管消失综合征和硬化性胆管炎,最终可导致肝纤维化、肝硬化甚至肝功能衰竭。DIC的发生可能与药物诱导的胆管损伤致胆管细胞严重受损有关,一般涉及主要经胆汁排泄的药物[4]。DIC通常可在停药后数天至数个月内恢复,然而随着患者病程的发展,其病死率可高达10%左右[5—6]。TGC主要经胆道代谢排出,进入胆汁后,可能通过抑制胆汁盐输出泵功能而诱发DIC[7]。为避免药物不良事件发生、改善患者治疗结局,及时识别和治疗DIC显得尤为重要。尽管目前学界在DIC的机制研究方面取得了一些进展,但其诊断尚无统一的“金标准”且临床仍缺乏有效的治疗措施[6,8—9],亟须构建TGC相关DIC风险预测模型以协助临床早期识别高风险患者并准确评估其治疗风险及预后。基于此,本研究拟分析TGC相关DIC的影响因素,并建立该不良反应的风险预测模型,以期为TGC相关DIC的防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性收集2022年8月－2024年8月于我院接受TGC治疗的住院患者的临床资料(再入院患者仅选取首次住院的相关资料),按照8∶2的比例将所有患者随机分为训练集和测试集。本研究方案经我院伦理委员会审核批准(批件号为PJ-YX2025-30)。

1.2 纳入与排除标准

本研究患者的纳入标准为:(1)年龄≥18岁;(2)静脉使用TGC≥3 d;(3)治疗前肝功能指标异常≤1级(用药前根据《常见不良事件评价标准5.0》[10]进行判定);(4)临床资料完整,无缺失。

本研究患者的排除标准为:(1)合并病毒性肝病、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、自身免疫性肝病、胆汁淤积性疾病、遗传代谢性肝病者;(2)由脓毒症、血流动力学异常或使用药物或职业性接触毒素等引起的肝功能异常者;(3)胆道疾病(如原发性胆汁性胆管炎、胆总管结石、原发性硬化性胆管炎等)者;(4)死亡病例;(5)妊娠期或哺乳期妇女。

1.3 数据收集

通过医院信息系统收集患者的资料,具体包括:年龄、性别、合并疾病、TGC使用情况、合并用药情况、肝功能指标[天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase,AST)、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase,ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)、总胆红素(total bilirubin,TBil)、直接胆红素(direct bilirubin,DBil)、γ-谷氨酰转移酶(gamma glutamyltransfe-rase,GGT)]等。本文所用注射用TGC(规格50 mg,国药准字H20183198,扬子江药业集团有限公司)的用法用量为首剂100 mg,以50或100 mg、q12 h维持治疗。

1.4 DIC的诊断标准

根据《欧洲肝病学会临床实践指南:胆汁淤积性肝病的治疗(3)》[8]及《胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识(2015)》[9]建议,本研究将ALP＞1.5倍正常值上限(upper limit of normal,ULN)且GGT＞3倍ULN定义为DIC,并按下式计算DIC发生率:DIC发生率＝DIC发生例数/总例数×100%。

1.5 TGC与DIC的相关性评价

采用Roussel-Uclaf因果关系评估法(the Roussel-Uclaf causality assessment method,RUCAM)量表[11]评估

TGC与DIC的相关性。该量表包括用药至发病的时间、停药后的肝功能变化、潜在危险因素（如饮酒史、患者年龄）、合并用药、怀疑药物既往致肝损伤的发生情况、其他肝损伤原因以及再用药反应7个方面；评分＞8分为极可能，6～8分为很可能，3～5分为可能，1～2分为不太可能，≤0分为可排除[11]。本研究将符合DIC诊断标准且RUCAM量表评分≥6分的DIC判定为与TGC相关。

1.6 统计学方法

采用SPSS 22.0软件和R 4.0软件对数据进行统计分析。计数资料以例数或率表示，采用χ^2检验或Fisher's精确检验；非正态分布的计量资料以$M(P_{25},P_{75})$表示，采用Mann-Whitney U检验。以是否发生TGC相关DIC为结局变量、“1.3”项下收集的信息为自变量，采用最小绝对收缩和选择算子（least absolute shrinkage and selection operator，LASSO）回归分析从自变量中筛选非零系数预测变量；以方差膨胀系数（variance inflation factor，VIF）检验自变量之间的共线性（VIF＜10表示不存在共线性），再采用多因素Logistic回归模型分析TGC相关DIC的独立危险因素[12]。采用R 4.0软件中的“rms”包绘制列线图预测模型，采用受试者操作特征曲线（receiver operator characteristic curve，简称“ROC曲线”）及其曲线下面积（area under the curve，AUC）评估模型的预测性能，AUC越接近1，表明模型的预测准确度越高；若AUC＞0.7，则提示模型预测价值较高[13]。采用Hosmer-Lemeshow拟合优度检验和校准曲线评估模型的准确度，校准曲线的平均绝对误差越小，表明模型的准确度越高[14]。采用决策曲线分析（decision curve analysis，DCA）评估模型的临床净收益[15]。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 纳入患者的基本资料

共纳入707例患者，其中男性494例（69.87%），女性213例（30.13%）；平均年龄为（59.40±16.67）岁；平均合并疾病数为（19.60±7.38）种；TGC平均用药时间为（9.72±6.72）d。707例患者中，93例患者发生DIC，发生率为13.15%。

将707例患者分为训练集（566例）和测试集（141例）。训练集与测试集患者的年龄、性别等基本资料比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表1。

表1 训练集和测试集患者的基本资料比较

指标	训练集（n=566）	测试集（n=141）	χ^2/Z	P
年龄[$M(P_{25},P_{75})$]/岁	61（49，72）	63（50，76）	−1.453	0.146
性别/例（%）			0.267	0.605
男性	398（70.32）	96（68.09）		
女性	168（29.68）	45（31.91）		
合并疾病[a]/例（%）				
高血压	146（25.80）	45（31.91）	2.144	0.143
糖尿病	101（17.84）	23（16.31）	0.183	0.669
冠心病	20（3.53）	7（4.96）	0.629	0.428
呼吸衰竭	157（27.74）	48（34.04）	2.179	0.140
恶性肿瘤	147（25.97）	41（29.08）	0.558	0.455
高脂血症	1（0.18）	0（0）	−	1.000
高尿酸血症	2（0.35）	1（0.71）	−	0.487
心力衰竭	23（4.06）	8（5.67）	0.698	0.403
肾衰竭	15（2.65）	6（4.26）	0.529	0.467
脑梗死	128（22.61）	32（22.70）	＜0.001	0.984
合并用药[a]/例（%）				
质子泵抑制剂	305（53.89）	82（58.16）	0.830	0.362
碳青霉烯类	178（31.45）	41（29.08）	0.297	0.586
多黏菌素类	59（10.42）	14（9.93）	0.030	0.863
磷霉素类	79（13.96）	15（10.64）	1.079	0.299
氨基糖苷类	38（6.71）	5（3.55）	1.983	0.159
头孢菌素类	37（6.54）	5（3.55）	1.807	0.179
青霉素类	383（67.67）	105（74.47）	2.441	0.118
大环内酯类	13（2.30）	1（0.71）	0.762	0.383
抗真菌药伏立康唑	277（48.94）	76（53.90）	1.126	0.569
利奈唑胺	96（16.96）	18（12.77）	1.469	0.226
糖肽类	111（19.61）	26（18.44）	0.099	0.753
TGC大剂量给药[b]/例（%）	288（50.88）	70（49.65）	0.069	0.792
机械通气/例（%）	126（22.26）	28（19.86）	0.383	0.536
入住重症监护室/例（%）	126（22.26）	28（19.86）	0.383	0.536
合并用药种类[$M(P_{25},P_{75})$]/种	19（14，24）	19（15，23）	−0.425	0.671
TGC用药时间[$M(P_{25},P_{75})$]/d	9（5，13）	8（5，12）	−1.501	0.133
用药前肝功能				
AST[$M(P_{25},P_{75})$]/（U/L）	29（15，50）	27（17，41）	−0.618	0.537
ALT[$M(P_{25},P_{75})$]/（U/L）	25（13，55）	21（15，50）	−0.697	0.486
ALP[$M(P_{25},P_{75})$]/（U/L）	149（123，182）	136（101，258）	−0.995	0.320
GGT[$M(P_{25},P_{75})$]/（U/L）	78（56，110）	82（38，139）	−0.264	0.792
TBil[$M(P_{25},P_{75})$]/（μmol/L）	12（7，20）	12（8，19）	−0.481	0.630
DBil[$M(P_{25},P_{75})$]/（μmol/L）	7（4，14）	5（3，14）	−1.753	0.080

a：同一患者可能同时罹患多种合并症或同时使用多种药物，故合计值＞该组样本量；b：TGC以100 mg，q12 h维持治疗；“−”：采用Fisher's精确检验。

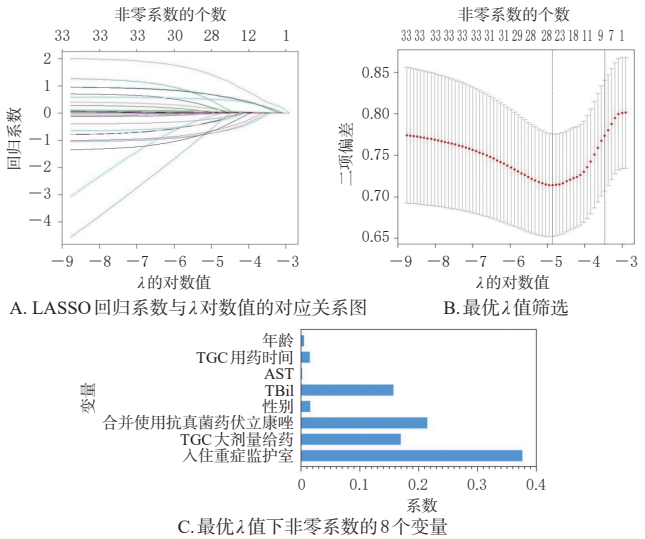
2.2 TGC相关DIC影响因素分析

2.2.1 非零系数预测变量的筛选

将训练集患者上述34个因素作为自变量，纳入LASSO回归分析。通过十折交叉验证确定最优λ值为0.037 6；在此最优λ值下，筛选得到8个非零系数预测变量，分别为性别、年龄、合并使用抗真菌药伏立康唑、入住重症监护室、TGC用药时间、AST、TBil、TGC大剂量给药。结果见图1。

2.2.2 TGC相关DIC的危险因素分析结果

共线性分析结果显示，“2.2.1”项下所得8个自变量的VIF均小于10，表明上述自变量之间不存在共线性。多因素Logistic回归分析结果显示，性别、年龄、合并使用抗真菌药伏立康唑、入住重症监护室、TGC用药时间、TGC大剂量给药是发生TGC相关DIC的独立危险



A. LASSO回归系数与λ对数值的对应关系图　　B. 最优λ值筛选

C. 最优λ值下非零系数的8个变量

注：因高脂血症样品量小，故实际分析仅纳入了33个变量。

图1　LASSO回归分析筛选非零系数预测变量的过程

因素（$P<0.05$），即女性、年龄越大、合并使用抗真菌药伏立康唑、入住重症监护室、TGC用药时间越长、大剂量使用TGC的患者更易发生TGC相关DIC。结果见表2。

表2　TGC相关DIC的多因素Logistic回归分析结果

变量	VIF	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI	
							下限	上限
性别	1.008	0.832	0.270	9.477	0.002	2.298	1.353	3.904
年龄	1.039	0.021	0.009	5.683	0.017	1.021	1.004	1.039
合并使用抗真菌药伏立康唑	1.042	0.546	0.247	4.881	0.027	1.727	1.064	2.803
入住重症监护室	1.051	0.747	0.281	7.081	0.008	2.110	1.217	3.656
TGC用药时间	1.013	0.048	0.016	9.079	0.003	1.049	1.017	1.082
AST	1.114	0.005	0.003	2.924	0.087	1.005	0.999	1.010
TBil	1.121	0.014	0.009	2.266	0.132	1.014	0.996	1.033
TGC大剂量给药	1.049	0.762	0.279	7.468	0.006	2.143	1.241	3.703

β：回归系数；SE：标准误；OR：比值比；CI：置信区间。

2.3　危险因素列线图预测模型的构建

以“2.2.2”项下所得6个独立危险因素为指标，构建TGC相关DIC的列线图预测模型，得到模型公式为：列线图总分=27×性别（女=1，男=0）+0.818×年龄（岁）+25×合并使用抗真菌药伏立康唑（是=0，否=0）+1.539×TGC用药时间（d）+32×入住重症监护室（是=0，否=0）+22×TGC大剂量给药（是=0，否=0）−8.229。在列线图总分刻度轴上定位该总分，对应图中最后一行读数即为患者的DIC发生风险。例如，1名女性患者（27分），年龄为30岁（24.54），合并使用抗真菌药伏立康唑（25分），TGC用药时间为10 d（15.39分），入住重症监护室（32分），TGC大剂量给药（22分）；通过公式可得总分为137.701分，对应的DIC发病概率约为28%。结果见图2。

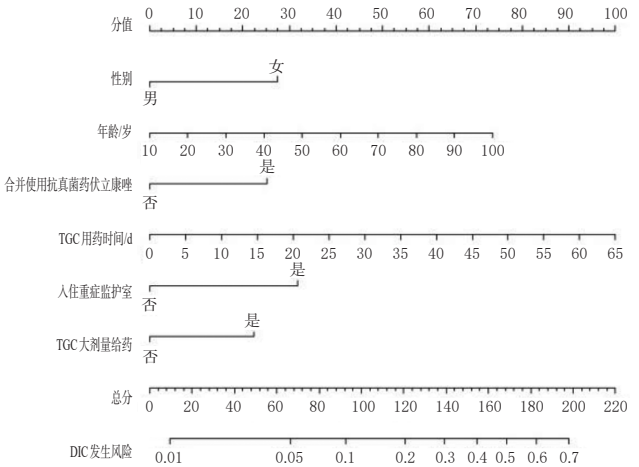


图2　TGC相关DIC预测模型的列线图

2.4　列线图预测模型预测性能的内部验证

ROC曲线结果（图3）显示，训练集模型ROC曲线的AUC为0.745（95%CI为0.687～0.801），灵敏度为76.6%，特异度为60.3%；测试集模型ROC曲线的AUC为0.762（95%CI为0.650～0.900），灵敏度为81.3%，特异度为72.0%，表明模型预测性能良好。训练集Hosmer-Lemeshow拟合优度检验的$\chi^2=5.187$（$P=0.737$），测试集上述检验的$\chi^2=9.980$（$P=0.266$）；校准曲线分析结果（图4）显示，训练集校准曲线的平均绝对误差为0.012，测试集校准曲线的平均绝对误差为0.038，表明模型的预测准确度较高。DCA结果（图5）显示，训练集的风险阈值范围为4%～45%，测试集的风险阈值范围为4%～28%，在阈值范围内患者能够获得显著的临床净收益[15]。

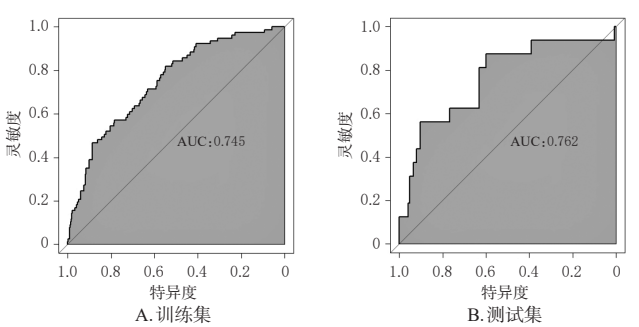


图3　列线图预测模型的ROC曲线分析

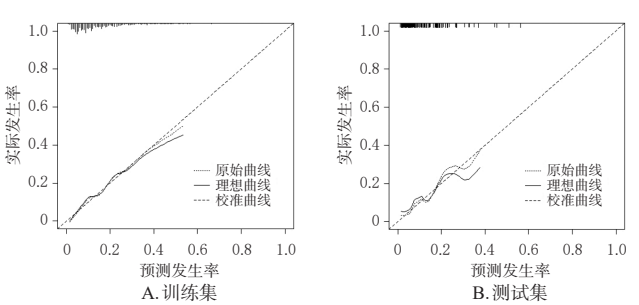


图4　列线图预测模型的校准曲线

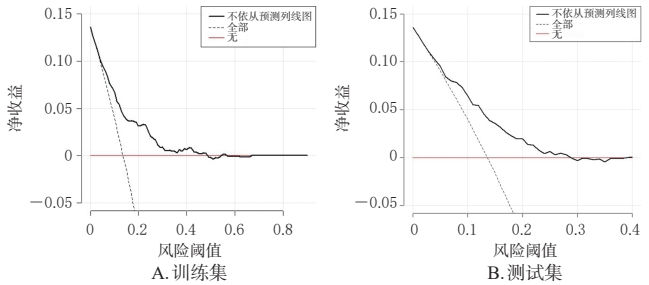


图5　列线图预测模型的DCA结果

3　讨论

真实世界研究结果显示，TGC相关DILI的发生率高达28.9%[16]，超过TGC Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期临床试验中肝功能异常的发生率（1%～2%）[17]。研究指出，TGC导致的DILI类型主要为DIC，TGC相关DIC较其他类型DILI预后差，恢复时间和总平均住院时间亦更长[2,4,18]。近年来，DIC发病率呈上升趋势，病死率达5%～14.3%[18−19]。本研究结果显示，我院纳入患者TGC相关DIC的发生率为13.15%。

3.1　独立危险因素分析

本研究结果显示，女性是TGC相关DIC发生的独立危险因素，这可能与激素水平及药物代谢酶、转运蛋白表达存在性别差异有关[20]，然而这一结论仍需进一步验证。年龄越大者越易发生TGC相关DIC，与Isabel等[21]既往研究的结果基本一致。这可能是因为随着年龄的增加，患者肝肾功能发生明显的退行性改变，表现为肝脏体积缩小、血供和肝细胞数量减少、药物代谢酶活性减弱、肾血流量下降及肾小球滤过功能减退，从而使药物排泄过程有所延缓，进而造成药物蓄积，这一系列的变化增加了DILI的发生风险。

本研究结果显示，合并使用抗真菌药伏立康唑是TGC相关DIC发生的独立危险因素。抗真菌药可能通过影响肠道菌群而使其代谢产物发生变化，而这一变化会进一步引起胆汁酸代谢紊乱，导致肝脏或血浆中各种胆汁酸含量异常增加，进而引发DIC[22−23]。因此，在联合使用抗真菌药时，临床必须全面评估伏立康唑等药物潜在的肝毒性风险以及药物间的相互作用，以保障治疗的安全性。

本研究结果显示，TGC用药时间延长是TGC相关DIC发生的独立危险因素，这一结论与既往研究报道[24]一致。对于长期使用TGC的患者，临床应密切监测其肝功能，并定期评估疗效与安全性，避免长期用药带来的潜在风险。大剂量使用TGC亦是TGC相关DIC发生的独立危险因素，可能是因为大剂量TGC可使肝细胞内药物浓度升高，超过肝脏代谢能力，从而直接损伤肝细胞或竞争性抑制胆汁排泄途径[11]。然而，现有研究对于何种剂量（大剂量vs.标准剂量）TGC更易影响肝功能的结论仍存在争议[1,24]，尚需更多研究予以验证。

此外，入住重症监护室也是TGC相关DIC发生的独立危险因素，与Yu等[25]的研究结果一致，表明严重疾病患者更易发生DIC。笔者分析认为，重症监护室患者可能因肠内禁食而致肠细胞发育不全，从而导致细菌移位、内毒素（如脂多糖）和炎症因子（如肿瘤坏死因子α、白细胞介素1β）释放增多，进而对胆汁酸的分泌产生影响，最终导致DIC的发生[23]。

3.2　列线图预测模型的预测性能分析

本研究所建列线图预测模型训练集和测试集ROC曲线的AUC均大于0.7，表明其具有良好的预测性能，能有效区分高风险和低风险人群。训练集的特异度为60.3%，表明该模型在临床应用中能预测潜在的高风险人群、强化TGC相关DIC的预警，但仍需进一步优化模型以提高特异度。校准曲线分析结果显示，训练集校准曲线的平均绝对误差为0.012，测试集校准曲线的平均绝对误差为0.038，表明模型预测发生率与实际发生率较为接近，具有较高的预测准确度。DCA结果表明，训练集的风险阈值范围为4%～45%，测试集的风险阈值范围为4%～28%，在上述阈值范围内使用TGC可使患者获得更多的临床净收益。

3.3　局限性

本研究的局限性为：（1）本研究为回顾性分析，由于患者均来自同一家医院，且测试集仅有141例患者，样本量较小。（2）测试集模型ROC曲线的AUC为0.762（95%CI为0.650～0.900），95%CI范围较宽，可能导致性能评估不稳定，后续将开展多中心的外部验证，增强模型的通用性。

综上所述，患者的年龄、性别、TGC大剂量给药、入住重症监护室、TGC用药时间、合并使用抗真菌药伏立康唑是TGC相关DIC发生的独立危险因素；基于以上因素所建的TGC相关DIC预测模型的预测性能、准确度均较好。

参考文献

[1] TAMMA P D, AITKEN S L, BONOMO R A, et al. Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of AmpC β-lactamase-producing *Enterobacterales*, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* infections[J]. Clin Infect Dis, 2022, 74(12): 2089-2114.

[2] SHI X P, ZUO C C, YU L L, et al. Real-world data of

tigecycline-associated drug-induced liver injury among patients in China: a 3-year retrospective study as assessed by the updated RUCAM[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 761167.

[3] OLIVEIRA P R, CARVALHO V C, SACONI E S, et al. Tigecycline versus colistin in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* complex osteomyelitis[J]. J Bone Jt Infect, 2020, 5(2): 60-66.

[4] 左成淳,许青,李晓宇,等. 替加环素肝功能异常风险的回顾性观察研究[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(18): 2146-2153.

[5] 章越,聂源,朱萱. 生物标志物在药物性肝损伤的应用进展[J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(4): 663-666.

[6] GUDNASON H O, BJÖRNSSON H K, GARDARSDOTTIR M, et al. Secondary sclerosing cholangitis in patients with drug-induced liver injury[J]. Dig Liver Dis, 2015, 47(6): 502-507.

[7] BESSONE F, HERNÁNDEZ N, TANNO M, et al. Drug-induced vanishing bile duct syndrome: from pathogenesis to diagnosis and therapeutics[J]. Semin Liver Dis, 2021, 41(3): 331-348.

[8] 陆伦根,田丽艳,徐铭益,等. 欧洲肝病学会临床实践指南:胆汁淤积性肝病的治疗:3[J]. 肝脏, 2010, 15(1): 44-48.

[9] 中华医学会肝病学分会,中华医学会消化病学分会,中华医学会感染病学分会. 胆汁淤积性肝病诊断和治疗共识:2015[J]. 实用肝脏病杂志, 2016, 19(6): 2-12.

[10] National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v5.0[EB/OL]. (2017-11-27) [2024-07-17]. https://ctep. cancer. gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.

[11] CHALASANI N P, MADDUR H, RUSSO M W, et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(5): 878-898.

[12] KIM J H. Multicollinearity and misleading statistical results [J]. Korean J Anesthesiol, 2019, 72(6): 558-569.

[13] HOO Z H, CANDLISH J, TEARE D. What is an ROC curve?[J]. Emerg Med J, 2017, 34(6): 357-359.

[14] SADATSAFAVI M, SAHA-CHAUDHURI P, PETKAU J. Model-based ROC curve: examining the effect of case mix and model calibration on the ROC plot[J]. Med Decis Making, 2022, 42(4): 487-499.

[15] ZHAO L Q, LENG Y S, HU Y B, et al. Understanding decision curve analysis in clinical prediction model research [J]. Postgrad Med J, 2024, 100(1185): 512-515.

[16] FAN G J, JIN L, BAI H S, et al. Safety and efficacy of tigecycline in intensive care unit patients based on therapeutic drug monitoring[J]. Ther Drug Monit, 2020, 42(6): 835-840.

[17] RELLO J. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of tigecycline[J]. J Chemother, 2005, 17 (Suppl. 1): 12-22.

[18] KADOYAMA K, SAKAEDA T, TAMON A, et al. Adverse event profile of tigecycline: data mining of the public version of the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System[J]. Biol Pharm Bull, 2012, 35(6): 967-970.

[19] LEONOR FERNÁNDEZ-MURGA M, PETROV P D, CONDE I, et al. Advances in drug-induced cholestasis: clinical perspectives, potential mechanisms and *in vitro* systems[J]. Food Chem Toxicol, 2018, 120: 196-212.

[20] LUCENA M I, ANDRADE R J, KAPLOWITZ N, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex[J]. Hepatology, 2009, 49(6): 2001-2009.

[21] ISABEL LUCENA M, SANABRIA J, GARCÍA-CORTES M, et al. Drug-induced liver injury in older people[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(9): 862-874.

[22] RE V L, 3rd, CARBONARI D M, LEWIS J D, et al. Oral azole antifungal medications and risk of acute liver injury, overall and by chronic liver disease status[J]. Am J Med, 2016, 129(3): 283-291.e5.

[23] CHEN T, LI R, CHEN P. Gut microbiota and chemical-induced acute liver injury[J]. Front Physiol, 2021, 12: 688780.

[24] CHEN Z H, SHI X Y. Adverse events of high-dose tigecycline in the treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant pathogens[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(38): e12467.

[25] YU Z W, ZHAO Y H, JIN J Y, et al. Prevalence and risk factors of tigecycline-induced liver injury: a multicenter retrospective study[J]. Int J Infect Dis, 2022, 120: 59-64.

(收稿日期:2025-06-04 修回日期:2025-09-17)

(编辑:陈 宏)