

基于回顾性队列的替加环素相关肝损伤危险因素分析

赵倩倩^{1,2}, 周敏², 曲婷丽^{1*} (¹山西医科大学药学院, 太原 030001; ²山西省人民医院药学部; *通讯作者, E-mail: qutingli@126.com)

摘要: 目的 探讨替加环素(TGC)相关药物性肝损伤(DILI)的发生率及其独立危险因素,为临床优化给药方案、建立风险预警体系提供依据。方法 收集在山西省人民医院接受TGC治疗 ≥ 3 d的成年患者临床资料,根据患者是否发生肝损伤分为肝损伤组和肝未损伤组,对比两组患者的人口学特征、用药情况和实验室检验指标等临床信息,采用单因素和多因素Logistic回归分析TGC相关肝损伤的独立危险因素,并通过受试者工作特征曲线(ROC)确定独立危险因素的阈值。结果 共纳入375例接受TGC治疗 ≥ 3 d的成年患者,TGC相关DILI发生率为14.4%(54/375)。肝损伤组和肝未损伤组患者的人口学信息、感染灶、基础疾病、基线肝脏生化指标等临床资料差异无统计学意义($P>0.05$)。单因素及多因素Logistic回归分析结果显示,年龄 ≥ 60 岁(OR=2.163, 95% CI: 1.179~3.969, $P=0.013$)、TGC用药时长(OR=1.102, 95% CI: 1.030~1.178, $P=0.005$)为TGC相关DILI的独立危险因素,而PLT水平(OR=0.997, 95% CI: 0.994~0.999, $P=0.008$)为TGC相关DILI的保护因素。ROC分析提示TGC用药时长 >13 d时DILI风险显著升高(AUC=0.623)。结论 TGC用药疗程超过13 d且 ≥ 60 岁的成年患者更可能发生TGC相关DILI,临床用药应密切监测此类患者肝功能变化,以保障TGC安全合理用药。

关键词: 替加环素; 药物性肝损伤; 危险因素; Logistic回归分析; 药物联用

中图分类号: R969 文献标识码: A 文章编号: 1007-6611(2026)03-0319-06 DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2026.03.010

A retrospective cohort study on risk factors for Tigecycline-associated liver injury

ZHAO Qianqian^{1,2}, ZHOU Min², QU Tingli^{1*} (¹College of Pharmacy, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; ²Department of Pharmacy, Shanxi Provincial People's Hospital; *Corresponding author, E-mail: qutingli@126.com)

Abstract: *Objective* To investigate the incidence and independent risk factors of Tigecycline (TGC)-associated drug-induced liver injury (DILI) for providing evidence for optimizing dosing strategies and risk early-warning systems. *Methods* Clinical data were collected from adult patients who received TGC for more than three days in Shanxi Provincial People's Hospital. Based on the occurrence of liver injury, the patients were divided into liver injury group and non-liver injury group. Demographic characteristics, medication details, laboratory parameters, and other clinical variables were compared between the two groups. Univariate and multivariate Logistic regression analyses were employed to identify independent risk factors for TGC-associated liver injury, and the cutoffs for the independent risk factors were determined using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. *Results* A total of 375 adult patients were included in this study. The incidence of TGC-associated DILI was 14.4% (54/375). No significant differences were observed in demographic data, infection sites, comorbidities, baseline liver biochemistry, or other clinical characteristics between the two groups (all $P>0.05$). Univariate and multivariate Logistic regression analyses identified age ≥ 60 years (OR=2.163, 95% CI: 1.179–3.969, $P=0.013$) and duration of TGC therapy (OR=1.102, 95% CI: 1.030–1.178, $P=0.005$) as independent risk factors for TGC-associated DILI. The baseline PLT count was identified as a protective factor (OR=0.997, 95% CI: 0.994–0.999, $P=0.008$). ROC curve analysis indicated a significant increase in DILI risk when the duration of TGC therapy exceeded 13 d (AUC=0.623). *Conclusion* Patients aged ≥ 60 years treated with TGC for more than 13 days are at an increased risk of developing TGC-associated DILI. Therefore, close monitoring of liver function is recommended in these patients to ensure the safe and effective use of TGC.

Keywords: Tigecycline; drug-induced liver injury; risk factors; Logistic regression analyze; drug combination

替加环素(tigecycline, TGC)作为首个获准用于临床的甘氨酸环类抗菌药物,通过对四环素核心结构的D-环9位进行N,N-二甲基甘氨酸胺修饰,成功克服了细菌外排泵及核糖体保护蛋白介导的经

典耐药机制,对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐万古霉素肠球菌以及多重耐药鲍曼不动杆菌在内的革兰阳性菌和革兰阴性菌均展现出强大的抗菌活性^[1-4]。自2005年获得美国FDA批准上市以来,

基金项目:山西省科技厅基础研究项目(20210302124586)

作者简介:赵倩倩,女,1989-01生,硕士,主管药师,E-mail:751068376@qq.com

收稿日期:2025-11-19

TGC已成为社区获得性肺炎、复杂性腹腔感染以及复杂性皮肤软组织感染等重症感染的重要治疗药物^[5]。在耐药菌感染的临床治疗中,TGC作为最后一道防线,常与其他抗生素联合使用以提升抗菌疗效,是临床多重耐药菌感染治疗的关键用药选择。

但近年来的研究逐渐揭示了TGC与肝功能障碍之间的潜在关联。临床病例报告表明,接受TGC治疗的患者可能会出现一系列肝损伤事件,包括血清天冬氨酸氨基转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)和丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高、高胆红素血症,甚至黄疸和肝功能衰竭等^[6-8],提示TGC存在诱发药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)的潜在风险。在临床中与TGC联用的头孢哌酮/舒巴坦、丙戊酸钠、左乙拉西坦、伏立康唑以及免疫抑制剂等药物^[9-14],也均被报道可能引起肝功能异常。例如,头孢哌酮/舒巴坦可能导致血清AST、ALT和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)升高以及高胆红素血症^[15];丙戊酸钠可通过氧化应激、反应性代谢产物生成、线粒体功能障碍、胆汁盐外排泵阻断等多途径诱导肝损伤^[16];左乙拉西坦虽以肾脏排泄为主,但偶有肝损伤病例报道^[17,18];伏立康唑可能通过引发氧化应激和脂质代谢异常,造成肝细胞损伤,从而导致功能障碍^[19,20];免疫抑制剂(如甲氨喋呤、环孢素A、他克莫司等)则在免疫抑制过程中诱发肝损伤^[21-23]。

基于上述研究空白,为系统阐明TGC相关DILI的风险特征,本研究通过一项单中心回顾性队列分析,识别TGC相关DILI的独立危险因素,重点探讨用药疗程、剂量及与潜在肝损伤药物联用的影响,对独立危险因素进一步利用ROC曲线分析量化其临床风险阈值,为优化TGC的给药策略与建立风险预警体系提供循证依据。

1 材料与方法

1.1 资料收集

通过医院信息系统检索山西省人民医院2020年1月至2024年4月接受TGC治疗成年患者的临床资料,包括性别、年龄、感染部位和基础疾病等信息,并记录合并用药情况(包括头孢哌酮钠/舒巴坦钠、丙戊酸钠、左乙拉西坦、伏立康唑,均与TGC联用不少于3 d)、实验室检验指标[包括总胆红素(total bilirubin, TBil)、ALT、AST、血清肌酐(serum creatinine, SCr)、凝血酶原时间(prothrombin time,

PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、WBC、RBC、PLT]。本研究经山西省人民医院伦理委员会批准(ID:2023-144)。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:接受TGC治疗的患者;年龄 ≥ 18 岁;用药时间 ≥ 3 d。排除标准:患者在用药前(入组前3个月内未使用替加环素,既往无替加环素所致肝损伤病史,且使用替加环素前72 h内检测肝功能相关指标)肝功能Child-Pugh分级 $> A$ 级^[24];患者的检查数据缺失;年龄 < 18 岁;妊娠或哺乳期。

1.3 TGC诱导的DILI的定义

参照《中国药物性肝损伤诊疗指南(2023版)》^[25]评估接受TGC治疗的患者是否发生DILI,定义如下:若患者用药前肝功能正常,用药后(停用替加环素后72 h内检测肝功能相关指标)满足 $ALT \geq 5 \times$ 正常值上限(upper limit of normal, ULN)、 $AST \geq 5 \times$ ULN、 $ALT \geq 3 \times$ ULN且 $TBil \geq 2 \times$ ULN、 $AST \geq 3 \times$ ULN且 $TBil \geq 2 \times$ ULN中的任意一项即判定为肝损伤;若患者用药前肝功能异常,用药后满足 $ALT_{\text{用药后}} \geq 2 \times ALT_{\text{用药前}}$ 、 $AST_{\text{用药后}} \geq 2 \times AST_{\text{用药前}}$ 、 $TBil_{\text{用药后}} \geq 2 \times TBil_{\text{用药前}}$ 中任意一项即判定为肝损伤。符合纳入标准,且出现药物性肝损伤的患者定义为病例组,其余患者定义为肝未损伤组。

1.4 统计学分析

使用SPSS 22.0(SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA)软件进行统计分析。对于定量数据,其正态性通过Kolmogorov-Smirnov检验进行评估。对于符合正态分布和方差齐性的连续型变量,两样本均数比较采用独立样本 t 检验,否则采用Wilcoxon符号秩和检验。计数资料用率(%)表示,组间比较采用卡方检验。应用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线确定DILI发生的最佳截断点,绘制ROC曲线,计算曲线下面积(area under the curve, AUC)。本研究设检验水平 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 时被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究人群的特征

本研究共纳入375例接受TGC治疗且符合纳入标准的患者,其中54例出现肝损伤(病例组),321例未出现肝损伤(对照组,见图1),TGC相关DILI发生率为14.4%。然后,比较了病例组与对照组在性别、

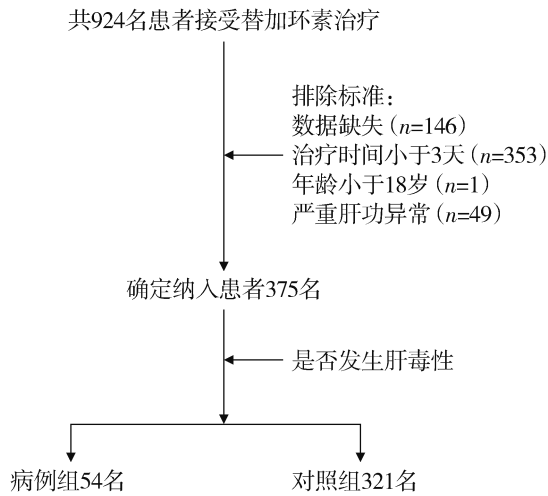


图1 替加环素相关药物性肝损伤的回顾性队列研究中患者筛选流程图

Figure 1 Flowchart of patient screening in the retrospective cohort study on tigecycline-associated drug-induced liver injury

年龄、感染部位、基础疾病及基线生化指标方面的差异。所有比较项目的 P 值均 >0.05 (见表1),表明两组在这些变量上差异均无统计学意义。

2.2 TGC相关DILI危险因素的Logistic分析

本研究筛选了可能与TGC相关DILI的潜在影响因素,包括性别、年龄、日剂量、疗程、合并用药以及实验室相关检验指标。单因素分析结果显示,两组患者性别、日剂量、合用药物以及实验室指标等因素进行比较差异无统计学意义($P>0.05$);而年龄 ≥ 60 岁($P=0.033$)、疗程($P=0.003$)和PLT($P=0.016$)的差异有统计学意义($P<0.05$,见表2)。多因素回归分析结果显示,年龄 ≥ 60 岁($OR=2.163$, 95%CI: 1.179~3.969, $P=0.013$)和疗程($OR=1.102$, 95%CI: 1.030~1.178, $P=0.005$)与TGC相关DILI发生风险呈正相关;而PLT($OR=0.997$, 95%CI: 0.994~0.999, $P=0.008$)与TGC相关DILI发生风险呈负相关(见表3)。

表1 肝损伤组与肝未损伤组患者的基线临床特征比较

Table1 Comparison of baseline clinical characteristics between the case and control groups

变量分组	肝未损伤组($n=321$)	肝损伤组($n=54$)	$\chi^2/t/z$	P
性别[例(%)]			0.075	0.784
男性	232(72.27)	40(74.07)		
女性	89(27.73)	14(25.93)		
年龄($X\pm S$,岁)	63.96 \pm 14.82	60.15 \pm 16.32	1.722	0.086
感染灶[例(%)]			1.897	0.168
肺部感染	253(78.82)	38(70.37)		
其他部位感染	68(21.18)	16(29.63)		
基础疾病[例(%)]			0.635	0.986
无基础疾病	26(0.08)	4(0.07)		
糖尿病	58(0.17)	8(0.15)		
恶性肿瘤	34(0.11)	5(0.09)		
粒细胞缺乏	25(0.08)	5(0.09)		
乙肝/慢性肝炎	60(0.19)	11(0.20)		
其他	118(0.37)	21(0.39)		
基线生化指标[median(IQR)]				
TBil($\mu\text{mol/L}$)	16.76(11.79, 26.89)	21.73(13.87, 34.49)	-1.676	0.094
ALT(U/L)	33.86(18.10, 68.28)	36.86(22.32, 44.15)	-0.071	0.943
AST(U/L)	39.82(25.66, 61.78)	39.59(24.43, 72.79)	-0.478	0.632

2.3 TGC用药疗程预测DILI风险的ROC曲线分析

为进一步评估用药疗程的预测效能并确定其临床预警阈值,绘制了ROC曲线。结果显示,用药疗程的曲线下面积AUC为0.623(95%CI: 0.538~0.700, 敏感度:0.320, 特异度:0.868)。治疗时间的最佳临界值为13 d(见图2)。

3 讨论

TGC作为一种重要的甘氨酸环类抗菌药物,因其对多重耐药菌的高效抗菌活性而被广泛应用。然而,近年来的研究逐渐揭示了TGC与肝功能障碍之间的潜在关联。为明确TGC相关DILI的临床特

表2 替加环素相关药物性肝损伤危险因素的单因素分析
Table 2 Univariate analysis of risk factors for Tigecycline-associated drug-induced liver injury

指标	赋值	OR(95% CI)	P
性别			
男性	1	1.000	
女性	2	1.096(0.569,2.112)	0.784
年龄			
<60岁	1	1.000	
≥60岁	2	1.883(1.052,3.372)	0.033
日剂量			
100 mg	1	1.000	
200 mg	2	0.803(0.441,1.464)	0.474
疗程		1.106(1.035,1.181)	0.003
合并用药			
无合并用药	1	1.000	
头孢哌酮钠舒巴坦钠	2	1.178(0.249,5.563)	0.836
丙戊酸钠	3	1.039(0.460,2.349)	0.926
左乙拉西坦	4	1.452(0.572,3.687)	0.433
伏立康唑	5	0.846(0.269,2.657)	0.775
其他	6	1.760(0.631,4.905)	0.280
实验室检验指标			
SCr(μmol/L)		1.003(0.999,1.006)	0.100
PT(s)		0.989(0.892,1.097)	0.834
APTT(s)		0.988(0.945,1.033)	0.603
FIB(g/L)		0.966(0.858,1.087)	0.568
WBC(×10 ⁹ /L)		0.961(0.914,1.011)	0.125
RBC(×10 ¹² /L)		1.003(0.681,1.479)	0.986
PLT(×10 ⁹ /L)		0.997(0.994,0.999)	0.016
CRP(mg/mL)		0.998(0.993,1.003)	0.503
PCT(ng/mL)		0.999(0.989,1.008)	0.795

表3 替加环素相关药物性肝损伤危险因素的多因素 Logistic 分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors for Tigecycline-associated drug-induced liver injury

变量	β	SE	Wald χ ²	P	OR(95% CI)
年龄≥60岁	0.772	0.310	6.205	0.013	2.163(1.179,3.969)
疗程	0.097	0.034	8.055	0.005	1.102(1.030,1.178)
PLT	-0.003	0.001	7.132	0.008	0.997(0.994,0.999)

征及危险因素,本研究回顾性分析了375例连续接受TGC治疗的成年住院患者的临床资料,TGC相关DILI的发生率与既往研究报道的5.7%~20.1%基本一致^[26-28],再次证实了在真实世界临床实践中TGC相关DILI并不罕见,长期用药时肝损伤风险需得到

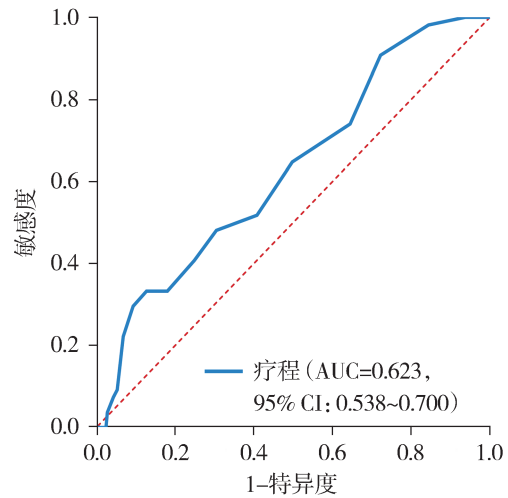


图2 用药疗程预测替加环素相关药物性肝损伤的ROC曲线

Figure 2 ROC curve of medication course for predicting Tigecycline-related drug-induced liver injury

临床高度重视。

本研究中,年龄≥60岁作为TGC相关DILI的独立危险因素,这与孙等^[29]的研究结果一致。这可能是由于老年群体的身体机能减退,肝细胞数量减少、肝血流量减少以及肝药酶活性下降导致肝脏解毒能力下降,使得药物在体内代谢减缓,进而加剧了其对肝脏的潜在毒性;同时,肾血流量及肾小球滤过效能降低,促使药物在体内蓄积,可进一步加剧肝毒性^[30]。因此,在针对老年人使用TGC时应当警惕DILI的发生。此外,疗程也是TGC相关DILI的独立危险因素。在既往研究中,Chen等^[31]认为TGC相关DILI可能与长疗程有关,平均发生在(10.28±6.25)d;Shi等^[27]首次报道了延长疗程(>14d)是TGC相关DILI的独立危险因素(OR=1.208, CI: 1.106~1.319, P<0.005);近期,Yu等^[26]和孙等^[29]的研究也表明疗程是TGC相关DILI的独立危险因素,与以下几种机制相关。一是与胆道排泄相关机制。TGC主要通过胆道/粪便途径排泄,胆汁中的药物浓度可高达血清浓度的38倍^[15,32],长期用药可能会导致胆汁淤积,进而诱发胆汁淤积型肝损伤。二是与免疫介导损伤相关机制。TGC长期用药会在体内积累,可能激活免疫介导的胆管损伤,伴有高胆红素血症和ALP显著升高^[33]。三是肠道菌群失调相关机制。TGC作为一种广谱抗生素,长期使用可能会引起肠道菌群失调,这种失调会使肠道屏障的通透性增加,肠道内细菌及其代谢产物可通过门静脉

进入肝脏,最终诱发肝损伤^[34]。因此,患者长期使用TGC时,应密切评估其疗效与安全性,避免不必要的长时间用药。

本研究中的另一个发现是,PLT是TGC相关DILI的独立保护因素。这可能是PLT在进入受损的肝脏后,与肝窦内皮细胞相互作用后可释放300多种生物活性蛋白(包括细胞因子、趋化因子等)^[35]。PLT通过分泌及释放多种生物活性分子后,参与了肝脏的生理过程,从调节炎症到纤维化到肝脏修复和再生^[36]。

此外,为明确疗程的警示阈值,本研究在对ROC曲线分析后得出最佳临界值为13 d(AUC=0.623,特异度=86.8%)。尽管AUC值提示疗程作为单一预测因子的判断能力有限,但高特异度表明,疗程超过13 d的患者发生TGC相关DILI的风险将显著升高。该临界值的主要意义在于为临床提供一个“风险管控时间窗”,提示对长疗程使用者应给予高度警惕和强化监测,而非将其视为一个绝对的预测工具。这一结果与Jiang等^[37]报道的11.5 d最佳临界值基本一致。因此,临床获得一个可操作的“时间窗”概念:一旦预计疗程>13 d,即应进行肝功能监测或果断改用替代方案。

值得注意的是,在本研究的多因素分析中,TGC与头孢哌酮/舒巴坦、伏立康唑、丙戊酸、左乙拉西坦以及免疫抑制剂等药物联用时,并未显示出显著增加DILI风险的作用。本研究结果与Zhang等^[38]的报道存在差异,他们认为伏立康唑是TGC相关DILI的独立危险因素,而与头孢哌酮/舒巴坦无关。造成这一差异的原因可能与样本量大小有关,所以对该结果的分析需格外审慎。尤其是在伏立康唑联用组中,尽管观察到了较高的OR值,提示可能存在潜在的肝损伤风险,但由于该亚组中发生肝损伤的病例数较少($n=8$),样本量不足易导致统计检验效能偏低、结果无统计学意义,据此得出联合用药未增加DILI风险的结论尚欠充分。

综上所述,本研究初步提示TGC相关DILI与年龄、疗程及PLT独立相关,>13 d为警戒阈值;联合使用头孢哌酮/舒巴坦等药物并未增加风险。这些发现为临床风险预警提供了依据。但是必需认识到本研究的局限性,回顾性设计可能会影响数据的全面性、单中心小样本量限制了结果的普适性以及变量筛选中存在的选择性偏倚。因此,在未来的工作中应当开展多中心、大样本的前瞻性研究,纳入更

多的变量,以优化TGC相关DILI的风险预测模型。

鉴于TGC在治疗多重耐药菌感染中的重要性以及其潜在的肝损伤,临床医生在使用TGC时应谨慎权衡治疗的必要性和潜在风险。建议根据患者的个体情况制定给药方案,在保证疗效的前提下尽可能地缩短疗程,并在治疗过程中密切监测肝功能相关指标。

参考文献:

- [1] Projan SJ. Preclinical pharmacology of GAR-936, a novel glycol-ycline antibacterial agent[J]. *Pharmacotherapy*, 2000, 20(9 Pt 2): 219S-223S.
- [2] Kasbekar N. Tigecycline: a new glycol-ycline antimicrobial agent[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2006, 63(13):1235-1243.
- [3] Cui N, Cai H, Li Z, *et al.* Tigecycline-induced coagulopathy: a literature review[J]. *Int J Clin Pharm*, 2019, 41(6):1408-1413.
- [4] Connell SR, Tracz DM, Nierhaus KH, *et al.* Ribosomal protection proteins and their mechanism of tetracycline resistance[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2003, 47(12):3675-3681.
- [5] Doan TL, Fung HB, Mehta D, *et al.* Tigecycline: a glycol-ycline antimicrobial agent[J]. *Clin Ther*, 2006, 28(8):1079-1106.
- [6] Tasina E, Haidich AB, Kokkali S, *et al.* Efficacy and safety of tigecycline for the treatment of infectious diseases: a meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2011, 11(11):834-844.
- [7] Shi X, Lao D, Xu Q, *et al.* A case report of drug-induced liver injury after tigecycline administration: histopathological evidence and a probable causality grading as assessed by the updated RUCAM diagnostic scale[J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1):368.
- [8] Zhang Y, Wang J, Tan Y, *et al.* Acute liver failure caused by high-dose tigecycline: a case report[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2024, 62(7):339-344.
- [9] Miao W, Guo J, Cheng H, *et al.* Risk factors for cefoperazone/sulbactam-induced coagulation disorder[J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16:6277-6284.
- [10] Guo J, Wang S, Zhou M, *et al.* Nomogram for the prediction of tigecycline-induced hypofibrinogenemia in a Chinese population[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2024, 63(2):107062.
- [11] Wang T, Miao L, Shao H, *et al.* Voriconazole therapeutic drug monitoring and hepatotoxicity in critically ill patients: a nationwide multi-centre retrospective study[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2022, 60(5-6):106692.
- [12] Wojciechowski D, Wiseman A. Long-term immunosuppression management: opportunities and uncertainties[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2021, 16(8):1264-1271.
- [13] Sun W, He Y, Li Z, *et al.* Analysis of the clinical characteristics of the liver injury induced by Levetiracetam[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2022, 74(3):409-414.
- [14] Das S, Juliana N, Yazit NAA, *et al.* Multiple myeloma: challenges encountered and future options for better treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3):1649.

- [15] 辉瑞公司. Tygacil (Tigecycline) for injection[EB/OL].(2025-12) [2026-02-08].https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/021821s0561bl.pdf.
- [16] Kadam R, Palkar M, Pingili RB. Mechanisms involved in the valproic acid-induced hepatotoxicity: a comprehensive review [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2025, 35(6):565-580.
- [17] Sun W, He Y, Li Z, *et al.* Analysis of the clinical characteristics of the liver injury induced by levetiracetam [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2022, 74(3):409-414.
- [18] Rogalewski A, Zuhorn F, Wilkens L, *et al.* Severe drug-induced liver injury caused by levetiracetam-a case report and review of the literature[J]. *Epilepsy Behav Rep*, 2021, 16:100464.
- [19] Wu SL, Wei TY, Lin SW, *et al.* Metabolomics investigation of voriconazole-induced hepatotoxicity in mice[J]. *Chem Res Toxicol*, 2019, 32(9):1840-1849.
- [20] Chen GY, Chiu HH, Lin SW, *et al.* Development and application of a comparative fatty acid analysis method to investigate voriconazole-induced hepatotoxicity[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 438:126-134.
- [21] Bath RK, Brar NK, Forouhar FA, *et al.* A review of methotrexate-associated hepatotoxicity [J]. *J Dig Dis*, 2014, 15(10):517-524.
- [22] Patocka J, Nepovimova E, Kuca K, *et al.* Cyclosporine A: chemistry and toxicity-a review[J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(20):3925-3934.
- [23] Terzi F, Ciftci MK. Protective effect of silymarin on tacrolimus-induced kidney and liver toxicity[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2022, 22(1):331.
- [24] 许少军,李师阳,熊华平,等.肝功能Child-Pugh分级与清醒时BIS值的相关性[J].*临床麻醉学杂志*,2015,31(12):1205-1207.
- [25] 马世武,刘成海,刘晓琰,等.中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)[J].*胃肠病学*,2023,28(7):397-431.
- [26] Yu Z, Zhao Y, Jin J, *et al.* Prevalence and risk factors of tigecycline-induced liver injury: a multicenter retrospective study[J]. *Int J Infect Dis*, 2022, 120:59-64.
- [27] Shi X, Zuo C, Yu 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.
- [28] Wei C, Liu Y, Jiang A, *et al.* A pharmacovigilance study of the association between tetracyclines and hepatotoxicity based on Food and Drug Administration adverse event reporting system data[J]. *Int J Clin Pharm*, 2022,44(3):709-716.
- [29] 孙雅,王旭,孙志,等.替加环素致药物性肝损伤风险预测模型构建及验证[J].*中国药理学杂志*,2025,60(10):1057-1063.
- [30] Luo X, Wang S, Li D, *et al.* Population pharmacokinetics of tigecycline in critically ill patients[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1083464.
- [31] Chen Z, Shi X. 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.
- [32] Frampton JE, Curran MP. Tigecycline[J]. *Drugs*, 2005,65(18):2623-2635.
- [33] Liang J, Zhao K, Zhu L, *et al.* Tigecycline induced cholestatic liver injury: a case report[J]. *J Infect Dis Epidemiol*, 2022,22(1):368.
- [34] Chen T, Li R, Chen P. Gut microbiota and chemical-induced acute liver injury[J]. *Front Physiol*, 2021,12:688780.
- [35] Rondina MT, Garraud O. Emerging evidence for platelets as immune and inflammatory effector cells[J]. *Front Immunol*,2014, 5:653.
- [36] Gruber R, Baron M, Busenlechner D, *et al.*Proliferation and osteogenic differentiation of cells from cortical bone cylinders, bone particles from mill, and drilling dust[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2005,63(2):238-243.
- [37] Jiang T, Huang X, Liu Q, *et al.* Risk factors for tigecycline-associated hepatotoxicity in patients in the intensive care units of 2 tertiary hospitals: a retrospective study [J]. *J Clin Pharmacol*, 2022, 62(11):1426-1434.
- [38] Zhang X, Li L, Zhang C, *et al.* A nomogram for predicting the risk of tigecycline-associated drug-induced liver injury in a Chinese population[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):22593.

(责任编辑:马艳霞)