

[文章编号] 1007-7669(2024)09-0686-05

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.09.10

获得性免疫缺陷综合征患者应用复方磺胺甲噁唑致药物性肝损伤危险因素分析

邱新野¹, 尹月², 刘炜¹

(1. 首都医科大学附属北京佑安医院 药学部, 北京 100069; 2. 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 药剂科, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142)

[关键词] 复方磺胺甲噁唑; 获得性免疫缺陷综合征; 药物性肝损伤; 危险因素

[摘要] 目的 研究复方磺胺甲噁唑(SMZ-TMP)致获得性免疫缺陷综合征(AIDS)患者药物性肝损伤(DILI)的危险因素,为临床药物警戒及合理用药提供参考。方法 回顾性收集2020年12月至2022年12月在本院住院并服用SMZ-TMP治疗的AIDS患者的病例资料,将服用SMZ-TMP后发生DILI患者与未发生DILI患者的一般资料进行比较,并构建二分类logistic回归方程,筛选出AIDS患者应用SMZ-TMP致药物性肝损伤的危险因素。结果 271例服用SMZ-TMP治疗的AIDS患者中,共有29例发生DILI,均为男性,其中27例为肝细胞损伤型,2例为胆汁淤积型,经对症治疗后全部患者临床症状均好转或痊愈。相关因素分析显示,患者合并过敏史(OR=15.334, 95%CI: 3.147~74.710)、未进行抗病毒治疗或使用替诺福韦+拉米夫定+洛匹那韦/利托那韦(TDF+3TC+LPV/r)方案(OR=56.123, 95%CI: 10.797~291.719)、SMZ-TMP日剂量 ≥ 12 片(OR=52.809, 95%CI: 9.894~281.868)、丙氨酸转氨酶(ALT) ≥ 23 U·L⁻¹(OR=18.514, 95%CI: 3.993~85.843)、CD4⁺T淋巴细胞数 ≤ 110 个· μ L⁻¹(OR=40.586, 95%CI: 6.625~248.634)及CD8⁺T淋巴细胞数 ≤ 920 个· μ L⁻¹(OR=135.978, 95%CI: 11.190~1652.303),均可增加AIDS患者SMZ-TMP相关DILI的发生风险($P < 0.05$)。结论 AIDS患者SMZ-TMP相关DILI发生率较高,过敏史、抗病毒治疗方案的选择、SMZ-TMP剂量、ALT水平、CD4⁺及CD8⁺T淋巴细胞数为AIDS患者发生SMZ-TMP相关DILI的独立危险因素,应加强高风险人群监测,并及早采取干预措施。

[中图分类号] R512.91; R575.1

[文献标志码] A

Risk factors analysis on drug-induced liver injury in acquired immunodeficiency syndrome patients treated with compound sulfamethoxazole

QIU Xin-ye¹, YIN Yue², LIU Wei¹

(1. Department of Pharmacy, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, BEIJING 100069, China; 2. Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Department of Pharmacy, Peking University Cancer Hospital & Institute, BEIJING 100142, China)

[KEY WORDS] compound sulfamethoxazole; acquired immunodeficiency syndrome; drug-induced liver injury; risk factor

[收稿日期] 2023-08-30

[接受日期] 2024-08-07

[基金项目] 首都医科大学附属北京佑安医院2021年度中青年人才孵育项目(YNKTGL2021002)

[作者简介] 邱新野,男,副主任药师,硕士,主要从事临床药学工作, E-mail: qixinye@163.com。尹月,女,主管药师,硕士,主要从事临床药学工作, E-mail: yinyue_1108@sina.com.cn。刘炜,男,主任药师,硕士生导师,硕士,主要从事临床药学工作, E-mail: liuwei8090@126.com

[责任作者] 刘炜,尹月

[**ABSTRACT**] **AIM** To explore the risk factors of drug-induced liver injury (DILI) of compound sulfamethoxazole (sulfamethoxazole-trimethoprim, SMZ-TMP) in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients and provide reference for clinical pharmacovigilance and rational drug use. **METHODS** The data of AIDS patients treated with SMZ-TMP in our hospital from December 2020 to December 2022 were collected retrospectively. The general information of patients with DILI after taking SMZ-TMP was compared with that of patients without DILI, and binary logistic regression equation was constructed to screen out the risk factors of DILI in AIDS patients induced by SMZ-TMP. **RESULTS** Totally 271 AIDS patients were involved, and 29 patients had DILI, all of whom were male. Among them, 27 patients were of hepatocellular injury pattern and 2 patients were of cholestatic injury pattern. All DILI patients were cured or improved after symptomatic treatment. Relevant factor analysis showed that, allergy history (OR=15.334, 95%CI: 3.147 to 74.710), no receiving antiviral treatment or tenofovir+lamivudine+lopinavir/ritonavir (TDF+3TC+LPV/r) regimen (OR=56.123, 95% CI: 10.797 to 291.719), daily dose of SMZ-TMP ≥ 12 tablets (OR=52.809, 95% CI: 9.894 to 281.868), alanine transaminase (ALT) $\geq 23 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ (OR=18.514, 95% CI: 3.993 to 85.843), CD4^+ T cell $\leq 110 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ (OR=40.586, 95%CI: 6.625 to 248.634), and CD8^+ T cell $\leq 920 \cdot \mu\text{L}^{-1}$ (OR=135.978, 95%CI: 11.190 to 1 652.303) can increase the risk of SMZ-TMP related DILI in AIDS patients ($P < 0.05$). **CONCLUSION** The incidence of SMZ-TMP related DILI is relatively high in AIDS patients. Allergy history, selection of antiviral treatment regimens, dose of SMZ-TMP, ALT level, and CD4^+ and CD8^+ T lymphocyte counts are the independent risk factors for SMZ-TMP related DILI in AIDS patients. Monitoring of high-risk population should be strengthened and early intervention measures should be taken.

获得性免疫缺陷综合征 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) 即艾滋病, 已成为严重威胁我国公众健康的重要公共卫生问题之一^[1]。AIDS 患者由于免疫功能异常, 导致卡氏肺孢子菌肺炎等机会性感染发生率增加。磺胺甲恶唑 (sulfamethoxazole, SMZ) 与甲氧苄啶 (trimethoprim, TMP) 的复方制剂, 复方磺胺甲恶唑 (SMZ-TMP), 是治疗和预防 AIDS 患者卡氏肺孢子菌肺炎的重要药物, 然而, 与非 AIDS 患者使用该药 6%~8% 的不良反应发生率^[2]相比, 该药在 AIDS 患者中不良反应发生率高达 65%, 且多为严重不良反应, 甚至约 50% 的 AIDS 患者因为药物不良反应而停用该药治疗^[3,4]。SMZ-TMP 引起的药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 发生率较高, SMZ-TMP 的剂量、疗程以及药物相互作用可影响 DILI 的潜伏期、临床表型、病程及结局^[5,6], 甚至会影响到高效抗逆转录病毒治疗 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 的使用, 延误患者的整体治疗^[7-9]。本研究回顾性分析应用 SMZ-TMP 治疗的 AIDS 患者的临床资料, 分析该药所致 DILI 的危险因素, 以期为临床提供合理、科学的用药建议, 降低患者治疗风险。

资料与方法

病例来源 统计 2020 年 12 月至 2022 年 12 月在首都医科大学附属北京佑安医院住院且服用 SMZ-TMP 治疗的 AIDS 患者的临床资料。排除标准: (1) 临床资料不全患者; (2) 基础肝功能异常患者。

资料收集 通过医院电子病历系统收集整理患者资料。(1) 基本信息: 姓名、病历号、性别、年龄、既往史、过敏史及 HAART 方案。(2) SMZ-TMP 用药情况: 剂量、频次及疗程。(3) 合并用药情况。(4) SMZ-TMP 治疗前实验室检查: 丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、总胆红素 (TBIL)、碱性磷酸酶 (ALP)、红细胞沉降率 (ESR)、 CD4^+ T 淋巴细胞计数、 CD8^+ T 淋巴细胞计数及人类免疫缺陷病毒 (HIV) 载量。(5) SMZ-TMP 治疗结束后实验室检查: ALT、AST、TBIL、ALP。

DILI 诊断及关联性评价 DILI 诊断及分型标准参考《药物性肝损伤诊治指南 (2023 年)》^[4]。诊断标准: (1) 有可疑药物应用史。(2) 除外其他肝损伤病因。(3) Roussel Uclaf 因果关系评估法 (RUCAM) 评分 ≥ 3 分 (药物与肝损伤的因果相关性分为 5 个等级: >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)。DILI 病理分型: (1) 肝细胞损伤型——ALT ≥ 3 倍正常值上限 (ULN), 且 $R \geq 5$; (2) 胆汁淤积型——ALP $\geq 2\text{ULN}$, 且 $R \leq 2$; (3) 混合型——ALT $\geq 3\text{ULN}$, ALP $\geq 2\text{ULN}$, 且 $2 < R < 5$ 。 $R = (\text{ALT 实测值} / \text{ALT ULN}) / (\text{ALP 实测值} / \text{ALP ULN})$ 。

SMZ-TMP 致 DILI 关联性评价参考我国《药品不良反应报告和监测管理办法》及《药物性肝损伤诊治指南 (2023 年)》: (1) DILI 与使用 SMZ-TMP 存在明确时间相关性; (2) 减量或停用 SMZ-TMP, 或经对症治疗后, 临床症状缓解或消失; (3) DILI 与其他合并

用药时间相关性较差 (DILI 发生在其他合并用药停药后 15 d, 或合并用药为患者长期使用且未发生任何药物不良反应); (4) 停用其他合并用药, 且经对症治疗后, 临床症状未缓解; (5) 除外疾病因素导致的肝脏损伤。

统计学方法 运用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。符合正态分布计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 非正态分布计量资料采用中位数和四分位数 [$M(Q_1, Q_3)$] 表示。计量资料正态分布组间比较采用 t 检验, 非正态分布采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用 Pearson χ^2 检验 / Yate 校正 χ^2 检验 / Fisher 确切概率法进行组间比较。将单因素分析差异有统计学意义的指标进行二分类 logistic 回归分析, 计算比值比 (OR), 分析独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有显著意义。

结 果

一般资料 共纳入服用 SMZ-TMP 的 AIDS 患者 271 例, 其中有 29 例发生 DILI, 发生率为 10.7%, 一般资料见表 1。发生 DILI 的患者全部为男性, 年龄 27~57 岁,

既往均无肝脏基础疾病。

DILI 分型及 RUCAM 评分 29 例 SMZ-TMP 致 DILI 患者中, 27 例为肝细胞损伤型, 2 例为胆汁淤积型, 无混合型。RUCAM 评分显示, 药物与肝损伤的因果相关性为极可能有 5 例, 很可能 22 例, 可能 2 例。

DILI 转归 29 例 SMZ-TMP 致 DILI 患者中, 经抗炎保肝治疗, 25 例患者临床症状及实验室检查恢复正常, 痊愈; 4 例患者临床症状及实验室检查较治疗前好转。

DILI 相关因素分析 将服用 SMZ-TMP 后发生 DILI 患者与未发生 DILI 患者进行单因素比较, 在基本情况方面, 2 组患者过敏史、基础疾病、HAART 方案及 SMZ-TMP 日剂量比较, 差异有显著意义 ($P < 0.05$); 实验室检查方面, 2 组患者 ALT、AST、红细胞沉降率、 $CD4^+$ T 淋巴细胞数、 $CD8^+$ T 淋巴细胞数及 HIV 病毒载量比较, 差异有显著意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

对基本情况中的危险因素构建二分类 logistic 回归方程, 结果显示, 合并过敏史 (OR=15.334, 95%CI: 3.147~74.710)、未进行抗病毒治疗或使用替诺福韦 + 拉米夫定 + 洛匹那韦 / 利托那韦 (TDF+3TC+LPV/r) 方案

表 1 2 组服用复方磺胺甲噁唑的 AIDS 患者一般资料比较

项目	肝损伤组 (n=29)	未肝损伤组 (n=242)	统计量	P 值
性别 / 例			$\chi^2=1.780$	0.182
男	29	220		
女	0	22		
年龄 / 岁	32 (29, 47)	32 (31, 47)	$Z=1.614$	0.107
过敏史 / 例			$\chi^2=22.849$	0.000
有	9	11		
无	20	231		
基础疾病 / 例			$\chi^2=13.688$	0.000
有 (白血病、CMV、梅毒)	10	22		
无	19	220		
HAART 方案 / 例			$\chi^2=83.961$	0.000
未治疗	8	0		
TDF+3TC+LPV/r	16	22 ^a		
TAF/FTC/EVG/c	2	110 ^{bc}		
TDF+3TC+EFV	3	44 ^{bc}		
TDF+3TC+DTG	0	66 ^{bc}		
复方磺胺甲噁唑日剂量 / 片	12 (12, 12)	2 (2, 6)	$Z=8.255$	0.000
实验室检查				
丙氨酸转氨酶 / $U \cdot L^{-1}$	35 (24, 46)	23 (16, 27)	$Z=5.432$	0.000
天冬氨酸转氨酶 / $U \cdot L^{-1}$	31 (27, 34)	26 (19, 29)	$Z=4.713$	0.000
碱性磷酸酶 / $U \cdot L^{-1}$	75 (61, 110)	70 (49, 93)	$Z=1.605$	0.109
总胆红素 / $\mu mol \cdot L^{-1}$	8 (5.0, 8.4)	7.4 (3.3, 9.9)	$Z=0.028$	0.978
红细胞沉降率 / $mm \cdot h^{-1}$	71 (56, 81)	38 (21, 67)	$Z=5.090$	0.000
$CD4^+$ T 淋巴细胞数 / $个 \cdot \mu L^{-1}$	26 (11, 39)	110 (86, 314)	$Z=5.505$	0.000
$CD8^+$ T 淋巴细胞数 / $个 \cdot \mu L^{-1}$	270 (209, 440)	921 (468, 1101)	$Z=6.334$	0.000
HIV 病毒载量 / $copies \cdot mL^{-1}$	800 000 (709 000, 950 000)	500 (0, 126 800)	$Z=8.019$	0.000

CMV: 巨细胞病毒, HAART: 高效抗逆转录病毒治疗, TDF+3TC+LPV/r: 替诺福韦 + 拉米夫定 + 洛匹那韦 / 利托那韦, TAF/FTC/EVG/c: 艾维雷韦 / 考比司他 / 恩曲他滨 / 丙酚替诺福韦, TDF+3TC+EFV: 替诺福韦 + 拉米夫定 + 依非韦伦, TDF+3TC+DTG: 替诺福韦 + 拉米夫定 + 多替拉韦, HIV: 人类免疫缺陷病毒。经 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法: 与未治疗比较, ^a $P > 0.05$, ^b $P < 0.05$; 与 TDF+3TC+LPV/r 比较, ^c $P < 0.05$

(OR=56.123, 95%CI: 10.797~291.719) 及 SMZ-TMP 日剂量 ≥ 12 片 (OR=52.809, 95%CI: 9.894~281.868), 均增加患者发生 DILI 风险, 差异有显著意义 ($P < 0.05$), 见表 2。对实验室检查中的危险因素构建二分类 logistic 回归方程, 结果显示, ALT $\geq 23 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ (OR=18.514, 95%CI: 3.993~85.843)、CD4⁺ T 淋巴细胞数 $\leq 110 \text{ 个} \cdot \mu\text{L}^{-1}$ (OR=40.586, 95%CI: 6.625~248.634) 及 CD8⁺ T 淋巴细胞数 $\leq 920 \text{ 个} \cdot \mu\text{L}^{-1}$ (OR=135.978, 95%CI: 11.190~1 652.303) 也可增加患者发生 DILI 风险, 差异有显著意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

讨 论

研究认为, SMZ-TMP 是引起 AIDS 患者 DILI 的最常见因素^[8,10]。本研究中 SMZ-TMP 致 AIDS 患者 DILI 发生率为 10.7%, 低于其他研究数据^[11], 这可能与本研究纳入患者合并其他疾病较少、用药简单相关。部分研究认为^[12], 男性性别与 SMZ-TMP 诱发的不良反应存在一定相关性, 这可能与我国男性 AIDS 患者相关报告率和流行率的峰值分别是女性的 4.0 倍和 2.86 倍^[13] 相关。本研究与刘维等^[11] 的研究均认为, 虽然男性 DILI 发生率高于女性, 但两者间无统计学差异。本研究中 DILI 病理类型主要为肝细胞损伤型, 少量为胆汁淤积型, 一般认为肝脏中经过代谢的药物具有细胞杀伤作用, 可直接激活细胞凋亡途径, 进而诱发免疫应答, 且药物本身或其代谢产物影响肝细胞代谢和胆汁分泌的某些环节, 从而会引起肝细胞损伤或胆汁淤积相关的 DILI^[14]。从 DILI 的年龄结构分析, 由于 AIDS 在老年人群中流行率低, 本研究入组患者均为中青年, 无法进行比较; 但对非 AIDS 患者的研究发现, 青年患者使用 SMZ-TMP 导致 DILI 发

生率显著高于老年患者^[15]。在转归和预后方面, 本研究中大多数患者肝功能完全恢复正常, 符合相关指南^[5,6] 对急性 DILI 预后的判断。

本研究发现, 患者合并过敏史、未进行抗病毒治疗或使用 TDF+3TC+LPV/r 方案、SMZ-TMP 日剂量 ≥ 12 片、ALT $\geq 23 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 、CD4⁺ T 淋巴细胞数 $\leq 110 \text{ 个} \cdot \mu\text{L}^{-1}$ 及 CD8⁺ T 淋巴细胞数 $\leq 920 \text{ 个} \cdot \mu\text{L}^{-1}$, 均是增加 SMZ-TMP 相关 DILI 风险的独立危险因素。过敏与遗传因素相关, 药物代谢酶、药物转运蛋白和人类白细胞抗原系统等遗传因素与 DILI 的发生也存在一定相关性。药物经过肝脏代谢, 多种药物联用加重肝脏负担, 几乎所有的 HAART 药物均有潜在肝毒性, 在治疗 AIDS 患者并发症的基础上应用 HAART 可在一定程度上增加 DILI 的风险^[8,10], 这与本研究中 TDF+3TC+LPV/r 方案是 AIDS 患者使用 SMZ-TMP 治疗发生 DILI 的危险因素相一致。指南^[5] 指出, 无论是固有型还是特异质型 DILI, 均与药物剂量相关, SMZ-TMP 日剂量 ≥ 12 片为 DILI 的高风险因素与此相符。研究认为, SMZ-TMP 的血清浓度与不良反应的发生密切相关^[16]。血液系统毒性、肾毒性及高血钾的发生与 SMZ-TMP 剂量无相关性^[17]; 肝功能异常与 SMZ-TMP 剂量存在一定相关^[3,18], 且在 AIDS 患者中更为显著, 这与本研究结果一致。低 CD4⁺ T 淋巴细胞及 CD8⁺ T 淋巴细胞计数, 通常提示 AIDS 患者进入感染最终阶段, 各器官功能均明显异常, 药物吸收、分布、代谢、排泄等均发生变化^[19], 导致此类患者 SMZ-TMP 相关不良反应发生率显著增加。另外, 刘维等^[11] 认为, AIDS 患者合并巨细胞病毒感染, 会增加 SMZ-TMP 相关 DILI 的风险, 主要与联合使用药物相关, 但本研究未发现相关性, 这可能由于本研究入组患者合并巨细

表 2 复方磺胺甲噁唑致 AIDS 患者药物性肝损伤的二分类 logistic 回归分析 (基本情况)

因素	B	SE	Wald	OR (95%CI)	P
合并过敏史	2.730	0.808	11.418	15.334 (3.147~74.710)	0.001
合并基础疾病 (白血病、CMV 感染、梅毒)	1.754	1.452	1.459	5.780 (0.335~99.571)	0.227
未抗病毒治疗或使用 TDF+3TC+LPV/r 方案	4.028	0.841	22.937	56.123 (10.797~291.719)	0.000
复方磺胺甲噁唑日剂量 ≥ 12 片	3.967	0.854	21.550	52.809 (9.894~281.868)	0.000

CMV: 巨细胞病毒, TDF+3TC+LPV/r: 替诺福韦 + 拉米夫定 + 洛匹那韦 / 利托那韦

表 3 复方磺胺甲噁唑致 AIDS 患者药物性肝损伤的二分类 logistic 回归分析 (实验室检查)

因素	B	SE	Wald	OR (95%CI)	P
丙氨酸转氨酶 $\geq 23 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$	2.919	0.783	13.906	18.514 (3.993~85.843)	0.000
天冬氨酸转氨酶 $\geq 26 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$	-1.994	1.033	3.722	0.136 (0.018~1.032)	0.054
红细胞沉降率 $\geq 38 \text{ mm} \cdot \text{h}^{-1}$	17.087	2 343.337	0.000	26 348 260.75	0.994
CD4 ⁺ T 淋巴细胞数 $\leq 110 \text{ 个} \cdot \mu\text{L}^{-1}$	3.703	0.925	16.037	40.586 (6.625~248.634)	0.000
CD8 ⁺ T 淋巴细胞数 $\leq 920 \text{ 个} \cdot \mu\text{L}^{-1}$	4.912	1.274	14.863	135.978 (11.190~1 652.303)	0.000
HIV 病毒载量 $\geq 500 \text{ copies} \cdot \text{mL}^{-1}$	10.465	2 343.337	0.000	35 064.877	0.996

HIV: 人类免疫缺陷病毒

胞病毒感染较少,且并未进行针对性治疗相关。

合理用药是对 SMZ-TMP 导致 AIDS 患者 DILI 最有效的干预措施。医务人员处方该药时应充分评估和识别潜在高风险人群,避免联合使用肝毒性较强的药物,并对高风险人群密切监测肝功能等相关指标。临床药师也应加入决策团队,避免 SMZ-TMP 与其他药物的相互作用而导致血药浓度增加^[5]。由于 SMZ-TMP 导致的 DILI 为剂量相关性,高风险人群使用 SMZ-TMP 应从低剂量开始。患者教育也至关重要,应避免错误的服药习惯,如使用茶、饮料等送服药物。

综上所述,AIDS 患者 SMZ-TMP 相关 DILI 发生率较高,过敏史、抗病毒治疗方案的选择、SMZ-TMP 剂量、ALT 水平、CD4⁺及 CD8⁺T 淋巴细胞数为此类患者发生 SMZ-TMP 相关 DILI 的独立危险因素,对于合并高危因素的患者,应给予警惕并采取适当的干预措施。本研究也存在一定局限性,如未纳入门诊患者、相关实验室检查时间不完全一致等,后续会通过扩大样本数量,加强随访,对研究结论进行验证。

[参考文献]

- [1] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组,中国疾病预防控制中心.中国艾滋病诊疗指南(2021版)[J].中国艾滋病性病,2021,27(11):1182-1200.
- [2] ARONOFF GR, BENNETT WM, BERNS JS, *et al.* Drug prescribing in renal failure [M]. 5th ed. Portland, OR: American College of Physicians, 2007: 154.
- [3] MASTERS PA, O'BRYAN TA, ZURLO J, *et al.* Trimethoprim-sulfamethoxazole revisited [J]. Arch Intern Med, 2003, 163(4): 402-410.
- [4] 曹明雪,朱丽丽,蔡华丹.复方磺胺甲噁唑片在人类免疫缺陷病毒感染者的不良反应分析[J].中国医院用药评价与分析,2019,19(6):647-655. CAO MX, ZHU LL, CAI HD. Analysis of adverse drug reactions of compound sulfamethoxazole tablets in human immunodeficiency virus infected patients [J]. Eval Anal Drug-Use Hosp China, 2019, 19(6): 647-655.
- [5] 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会,中华医学会肝病学会药物性肝病学组.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.
- [6] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury [J]. J Hepatol, 2019, 70(6): 1222-1261.
- [7] EVY Y, ALVINA W, HARJONO KT. Drug hypersensitivity in human immunodeficiency virus-infected patient: challenging diagnosis and management [J]. Asia Pacific Allergy, 2014, 4(1): 54-67.
- [8] 孙娜,郝桂菊,梁洪远,等. AIDS 患者肝功能异常的原因及预后分析[J].传染病信息,2021,34(1):71-74. SUN N, GAO GJ, LIANG HY, *et al.* Analysis of causes and prognosis of abnormal liver function in AIDS patients [J]. Infect Dis Inf, 2021, 34(1): 71-74.
- [9] ANTONIOU T, HOLLANDS S, MACDONALD EM, *et al.* Trimethoprim-sulfamethoxazole and risk of sudden death among patients taking spironolactone [J]. CMAJ, 2015, 187(4): E138-E143.
- [10] 杨君洋,齐唐凯,张仁芳,等.119例艾滋病患者并发药物性肝损伤的临床特点及预后分析[J].临床肝胆病杂志,2017,33(8):1537-1542. YANG JY, QI TK, ZHANG RF, *et al.* Clinical features and prognosis of AIDS complicated by drug-induced liver injury: an analysis of 119 cases [J]. J Clin Hepatol, 2017, 33(8): 1537-1542.
- [11] 刘维,张雯,赵红心.复方新诺明在 AIDS/PCP 患者中引起肝损伤的相关因素分析[J].中国处方药,2020,18(9):77-78.
- [12] KHAN DA, SOLENSKY R. Drug allergy [J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125(2 Suppl 2): S126-S137.
- [13] China CDC Weekly. Preplanned studies: trends in mortality and prevalence of reported HIV/AIDS cases—China, 2002–2021 [EB/OL]. (2023-10-20)[2024-07-04]. <https://weekly.chinacdc.cn/en/article/doi/10.46234/ccdcw2023.177>.
- [14] 毛霖,汪习成,杨欣平,等. AIDS 患者药物性肝损伤 98 例临床分析[J].皮肤病与性病,2015,37(2):95-96.
- [15] FONTANA RJ, KLEINER DE, CHALASANI N, *et al.* The impact of patient age and corticosteroids in patients with sulfonamide hepatotoxicity [J]. Am J Gastroenterol, 2023, 118(9): 1566-1575.
- [16] DAVIS CM, SHEARER WT. Diagnosis and management of HIV drug hypersensitivity [J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 121(4): 826-832.
- [17] ICE LL, BARRETO JN, DAO BD, *et al.* Relationship of sulfamethoxazole therapeutic drug monitoring to clinical efficacy and toxicity: a retrospective cohort study [J]. Ther Drug Monit, 2016, 38(3): 319-326.
- [18] 卢张阳,梁培,祁慧,等.重症患者复方磺胺甲噁唑血药峰浓度与不良反应的相关性研究[J].中国医院药学杂志,2023,43(2):207-210. LU ZY, LIANG P, QI H, *et al.* The relationships of peak plasma concentration with toxicity of trimethoprim-sulfamethoxazole in ICU patients [J]. Chin J Hosp Pharm, 2023, 43(2): 207-210.
- [19] 辅海平,孙强.浙江省桐乡市 2005—2019 年 HIV/AIDS 患者 CD4⁺T 淋巴细胞检测情况分析[J].中国皮肤性病杂志,2021,35(9):1007-1011. FU HP, SUN Q. Analysis of CD4⁺T lymphocyte test in patients with HIV/AIDS in the Tongxiang city of Zhejiang province from 2005 to 2019 [J]. Chin J Dermatovenereol, 2021, 35(9): 1007-1011.