

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.16.032

药物性胆汁淤积症研究进展*

孙诗钰,钱徐萍,王 雨,胡艳东,葛文迪,王永庆[△]

(南京医科大学第一附属医院,江苏 南京 210029)

摘要:目的 为药物性胆汁淤积症(DIC)的临床合理用药、鉴别诊断及治疗提供依据。方法 总结 DIC 的分类、与肝脏损伤的关系、发生机制、相关致病药物和作用机制,以及其诊治及护理的研究进展。结果 DIC 分为急性和慢性,与肝脏损伤密切相关;发生机制包括转运蛋白改变、肝细胞变化、胆小管动力学改变等;致病药物包括精神类药物、抗菌药物、抗肿瘤药物、非甾体抗炎药物、抗真菌药物、性激素及类固醇等;临床主要用熊去氧胆酸治疗,一些新的药物也在研发中。结论 需更重视针对 DIC 致病机制药物的研发,并加强预防和监测,确保用药安全。

关键词: 药物性胆汁淤积症;肝损伤;发病机制;进展

中图分类号:R975*.5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)16-0123-06

Research Progress of Drug-Induced Cholestasis

SUN Shiyu, QIAN Xuping, WANG Yu, HU Yandong, GE Wendi, WANG Yongqing

(The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China 210029)

Abstract: **Objective** To provide a basis for clinical rational drug use, differential diagnosis and treatment of drug-induced cholestasis (DIC). **Methods** The classification of DIC, its relationship with liver injury, its mechanism, DIC-related pathogenic drugs and mechanism, and the research progress of its diagnosis, treatment and nursing were summarized. **Results** DIC is divided into acute and chronic DIC, which is closely related to liver injury. The mechanism includes the changes in transporters, hepatocytes and bile duct dynamics. Causative drugs include psychotropic drugs, antibiotics, anti-neoplastic drugs, non-steroidal anti-inflammatory drugs, anti-fungal drugs, sex hormones, steroids, etc. Ursodeoxycholic acid is mainly used in clinical treatment, and some new drugs are also being in research and development. **Conclusion** Clinical practice should pay more attention to the research and development of drugs for the pathogenesis of DIC, and strengthen prevention and monitoring to ensure medication safety.

Key words: drug-induced cholestasis; liver injury; pathogenesis; progress

药物性胆汁淤积症(DIC)是药物性肝损伤(DILI)的常见表现。据报道,超过1 000种药物(含中草药)、毒素会导致肝毒性,这给卫生系统、制药行业和药品监管机构均带来了挑战^[1]。DIC约占DILI的17%,其特征是胆小管胆汁流动受阻,胆汁成分在血液和组织积聚异常导致有害反应^[2]。近年来,胆汁淤积性肝病的分子病理生理学和免疫机制及新治疗方法逐渐受到研究人员重视。临床治疗该病的方法常与单纯肝病或慢性肝病不同,故需准确诊治。在此,总结DIC的分类、其与肝脏损伤的关系、致病药物及其机制,以及其诊断治疗与护理方面的研究进展。

1 DIC 的分类

DIC可分为急性DIC和慢性DIC。急性DIC较常见,包括无肝炎的胆汁淤积,即单纯或轻度胆汁淤积,几乎无实质性损害;合并肝炎的胆汁淤积,常表现为门静脉炎症和不同程度的肝细胞损伤和坏死;合并胆管损伤,常表现为胆管炎症或胆管溶解消失^[2]。慢性DIC是指胆

管损伤或胆汁淤积持续时间超过1年^[3],其发展通常遵循急性胆管性肝炎的特征,其可能一开始表现为无症状的轻度胆管紊乱,随后出现进行性炎症、纤维化和小叶间胆管丢失,从而导致胆管消失综合征,还会引发慢性肝损伤、肝硬化^[3]。

2 DIC 与肝损伤的关系

2.1 胆汁淤积性肝病的特点

胆汁淤积是基于肝细胞或胆管细胞水平发生的胆汁形成和/或胆汁流动障碍,会导致胆汁的有毒成分(包括胆盐)滞留在细胞内。与肝细胞损伤相比,胆汁淤积症的临床特征是血液中碱性磷酸酶(ALP)和胆红素水平的升高,肝细胞损伤通常导致丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平升高^[4]。原发性胆管炎(PBC)和原发性硬化性胆管炎(PSC)均为常见的慢性胆汁淤积性肝病。胆汁淤积引起肝脏和胆管病变的基础为,胆汁在肝脏中蓄积,增加氧化应激发生的可能,诱导线粒体损伤,最终导致肝脏和胆管上皮细胞凋亡并出现炎症和纤维

*基金项目:国家自然科学基金[81870436]。

第一作者:孙诗钰,女,硕士研究生,研究方向为临床药物治疗学,(电子信箱)1804284836@qq.com。

[△]通信作者:王永庆,男,博士,主任药师,研究方向为临床药理学与临床药学,(电子信箱)wyqjsh@163.com。

化^[5-6]。在大多数情况下,停药后相关症状会基本消失。然而,由于胆管上皮细胞和胆汁分泌功能需要时间恢复,胆汁淤积反应常会在停用致病剂后继续发生^[7]。各种遗传、环境和内源性因素可能参与慢性胆汁淤积性肝病的发生发展,但确切发病机制尚未明确^[8]。

2.2 胆管损伤与肝损伤的关系

药物性胆管损伤、DIC与肝损伤密切相关。国际医学科学组织理事会(CIOMS)制定的肝毒性国际标准使用R值定义肝损伤类型,计算公式为 $R = (ALT / ULN) / (ALP / ULN)$,其中ULN为相应指标的正常上限值。 $R \geq 5$ 时为肝细胞型, $2 < R < 5$ 时为混合型, $R \leq 2$ 时为胆汁淤积型^[9]。PETROV等^[10]的研究显示,三者的占比分别为42%~61%,21%~26%,18%~32%。与肝细胞型相比,后两种肝损伤类型有更多共同之处。

在大多数药物性胆管损伤病例中,最初的特征是混合型肝损伤,表现为多种轻微的胆管和肝脏炎症。慢性胆汁淤积症患者的胆管被破坏,胆管周围出现纤维化,胆管减少,甚至在某些情况下胆管消失,导致胆管消失综合征,进一步加重胆管病变。如不及时治疗,胆汁淤积可能导致肝细胞损伤、胆管破坏及纤维化,最终导致肝硬化和肝功能衰竭。

表1 导致DIC的危险因素

Tab.1 Risk factors of drug-induced cholestasis		
危险因素		药物
年龄	>55岁	阿莫西林克拉维酸钾、氟氯西林
性别	女性更常见	氟氯西林、氯丙嗪、阿莫西林克拉维酸钾
遗传	基因型:HLADRB1*1501-DRB5*0101-DQB1*0602	硫普罗宁
肥胖		曲格列酮
长期饮酒	酒精对肝脏长期低剂量的肝毒性加剧肝脏损害	对乙酰氨基酚、甲氨蝶呤、异烟肼
潜在肝病	如乙型、丙型肝炎病毒感染	布洛芬、抗结核药物
其他疾病	艾滋病、系统性红斑狼疮、霍奇金病	

3 DIC的发生机制及致病药物^[11]

3.1 发生机制

3.1.1 转运蛋白改变

如转运蛋白表达减少、胆汁转运蛋白在细胞内定位异常。许多DIC是由母体药物或药物代谢物介导的肝细胞转运系统紊乱引起的^[12-13]。胆汁成分通过小管膜运输,这一过程受ABC基因超家族成员的调控,它们的功能障碍可能由基因编码或基因调控受损所致,这会导致遗传性胆汁淤积症(如良性和进行性的家族性肝内胆汁淤积症)^[14]。可能引起药物性胆汁淤积的靶点包

括基底外侧摄取转运体($Na^+, K^+ - ATP$ 酶)、牛磺胆酸钠转运多肽(NTCP)^[15]、有机阴离子转运蛋白OATP1和OATP2^[13],以及多药耐药相关蛋白MRP2和MRP3、MRP4^[16],多药耐药蛋白MDR1和MDR3、胆盐输出泵(BSEP)^[13,17-19]。这些转运体有的能吸收血窦中的化学物质,如NTCP可摄取超80%的结合胆汁酸;有的能影响药物、胆汁酸及其他胆汁成分的清除和排泄,如OATP家族成员主要将未结合的胆汁酸运输至肝脏^[5]。因此,任何与药物有关的对这些运输系统的影响,均可能抑制或降解转运蛋白,使潜在的有害胆汁酸积聚^[20]或增加肝脏对异物的摄取,影响肝脏分泌胆汁的能力,进而可能引起胆汁淤积损伤^[16,21]。

目前BSEP抑制所致DIC的研究较多,但有关药物与其他靶点相互作用的研究有限;几种抗真菌药物可抑制MDR3介导的磷脂酰胆碱分泌,而对BSEP无抑制作用。这说明某些DIC可能源于对MDR3的抑制^[22]。OATP活性的增强可能会增加某些药物在细胞内的浓度,从而使肝细胞更易受损;药物导致MRP3和/或MRP4的功能丧失,可能导致细胞内胆汁酸浓度急剧升高,引起胆汁淤积。

3.1.2 肝细胞变化

包括紧密连接中断、细胞骨架结构受损^[23]和膜流动性降低^[24]。

3.1.3 胆小管动力学改变

即胆小管的扩张或收缩。胆小管自发性节律收缩是胆汁流动的关键,这一过程与肌球蛋白轻链2磷酸化和去磷酸化的频率有关。这些信号转而由Rho相关蛋白激酶(ROCK)/肌球蛋白轻链激酶/肌球蛋白通路调控^[13,25]。

3.2 致病药物

3.2.1 精神类药物

胆汁淤积性黄疸是公认的氯丙嗪治疗并发症。长期使用氯丙嗪可能导致胆汁淤积和胆管炎症,若不及时干预或停药,则会引起胆汁性肝硬化,表现为胆管缺失、严重黄疸、剧烈瘙痒、发热、ALP水平升高和高胆固醇血症^[26]。氯丙嗪激活ROCK和肌球蛋白轻链2磷酸化,引发胆小管的不可逆收缩,导致胆管细胞死亡,从而引发胆汁淤积^[12]。长期使用卡马西平,也可观察到与急性胆道阻塞和胆管炎相似的情况,常伴有皮疹(对诊断有很大帮助)。其肝脏毒性与急性细菌性胆管炎的特殊临床症状类似,并伴有发热、僵硬、腹痛、黄疸和胆汁淤积。该类药物导致胆管损伤的原因是 CD_3^+T 淋巴细胞明显增多,积聚于汇管区附近^[27]。

3.2.2 抗菌药物

这是DIC最常发生的药物类别。 β -内酰胺类抗菌

药物阿莫西林是引起胆汁淤积性损伤最常见的药物。此外,四环素、氨苄青霉素、红霉素、氟氯西林、呋喃妥因、甲氧嘧啶磺胺甲噁唑等也被证明能引起DIC^[28]。广泛使用的阿莫西林克拉维酸钾主要导致胆汁淤积性损伤,但也会出现孤立的或混合性的肝细胞损害。组织病理学检查通常显示小叶中心或全小叶胆汁淤积和炎症。阿莫西林导致胆汁淤积的原因尚未明确,但特殊的免疫过敏机制是公认的潜在原因^[28]。阿莫西林导致的药物性胆管损伤还可能与遗传基因有关^[28]。其他 β -内酰胺类抗菌药物中,氨苄西林、亚胺培南等易导致急性胆管病;氟氯西林激活蛋白激酶C/P38,可导致热休克蛋白磷酸化,这种必需的蛋白质能激活磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3激酶和使蛋白激酶B磷酸化,伴随着ROCK抑制,从而扩张胆小管,导致胆汁淤积^[12,29]。临床也有患者同时使用头孢菌素类、甲硝唑和克霉唑后出现急性胆管消失综合征的报道^[30]。

四环素类药物常引起胆管缺失及重度可逆性胆汁淤积,长期用药在肝组织学检查中显示胆管缺失并伴有局部胆管炎性坏死及严重胆汁淤积^[31]。阿奇霉素、美罗培南导致胆汁淤积、肝炎及胆管缺失的病例也有报道^[32-33]。抗革兰阳性菌的夫西地酸钠可抑制MRP2,导致用药患者出现胆汁淤积和黄疸^[12,34]。利福平导致胆汁淤积的可能原因是抑制了NTCP, OATP1A1和OATP1A4^[35],以及BSEP和MRP2介导的转运体转运^[36]。

3.2.3 抗肿瘤药物

5-氟尿嘧啶被认为是内源性的伤胆药物^[37],以剂量依赖的方式选择性地损害大胆管。他莫昔芬为乳腺癌一线用药,可抑制转运蛋白BSEP,MRP2,MRP3和MRP4,其半衰期长,经代谢转换后,仍大量存在于体内,且能与酶或药物转运体相互作用,引起胆汁淤积^[38-39]。

3.2.4 非甾体抗炎药物

尽管该类药导致DIC的病例不多,但临床使用布洛芬治疗成人高脂血症后出现胆汁淤积和胆管消失综合征,以及布洛芬过量后需要肝移植的亚重型肝炎病例均有报道^[40]。布洛芬引起DIC的机制尚未明确,但其对核受体FXR有拮抗作用^[41],可能因此抑制相关转运蛋白的表达;也可能是布洛芬通过相关通路引起肝脏损伤,进而引起肝细胞和/或胆小管的改变,诱发DIC^[42]。

3.2.5 抗真菌药物

酮康唑可导致胆汁淤积性肝炎;伊曲康唑可显著抑制MDR3介导的磷脂酰胆碱的分泌^[43],但对BSEP无抑制作用^[36]。因此目前普遍认为,抗真菌药物引起的DIC主要与MDR3的抑制有关。

3.2.6 性激素及类固醇

主要包括雌二醇、甲基睾酮等,其导致DIC的特点是部分呈剂量依赖性^[12,17]。雌激素和合成类固醇可引起罕见的单纯胆汁淤积(孤立性胆淤症),这是一种少见的与类固醇激素有关的疾病,涉及胆汁分泌的多个环节,包括抑制 Na^+ , K^+ -ATP酶,增加胆汁成分细胞旁通透性,损伤细胞骨架功能,改变细胞内钙稳态,阻塞胆管以及造成胆管功能障碍^[44]。雌二醇为MRP2和BSEP的抑制剂,可导致胆汁流量和胆汁酸分泌减少。另外,在雌激素诱导的DIC中,胆小管细胞膜游离胆固醇和胆固醇酯水平升高,降低膜的流动性,干扰胆汁分泌^[24,45]。

3.2.7 其他

不少降糖药物、抗甲状腺药物、抗过敏药物和降压药物也可导致DIC^[7]。已有报道显示,抗甲状腺药物硫唑嘌呤能引起严重的胆汁淤积性肝炎^[46]。免疫抑制剂环孢素A引发DIC可能的机制是通过抑制NTCP, OATP1B1、OATP1B3及MDR3和MDR1介导的相关转运,引起胆小管收缩甚至消失^[35]。肺动脉高压治疗药物波生坦呈剂量依赖性地抑制BSEP;降糖药曲格列酮、二甲双胍能通过降低核受体FXR的活性,抑制BSEP和MRP2介导的转运,从而引发胆汁淤积^[36,47]。此外,曲格列酮还能抑制MRP4介导的脱氢表雄酮(DHEA)转运,肝细胞更易受到毒性的潜在影响^[48]。

4 DIC的诊治及处理

DIC的诊断很难,且容易被低估或忽视,临床常以肝功能测试来判断。在正常ALT值条件下,当ALP水平升高到正常上限值的2倍以上,同时 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)水平也有相应升高;或当ALT和ALP水平均升高,但 $\text{ALT}/\text{ALP} < 2:1$,则认为胆汁淤积占主导地位^[17]。肝脏病理学检查作为诊断DIC的“金标准”,可准确评估胆汁淤积程度,有助于了解DIC的发生并对其进行鉴别。目前,血清/肝脏自体荧光光谱分析(AF)^[49]、磁共振胆管造影^[50]等技术以及一些新的可靠的生物标记物正在研究中,期望未来能用于DIC的诊断。

及早发现、辨别并及时停药是应对DIC的基本原则。熊去氧胆酸是原发性胆汁性肝硬化(PBC)的标准治疗药物,能有效减少胆汁淤积,也可用于包括原发性硬化性胆管炎(PSC)在内的其他胆汁淤积症^[8]。起初其被认为主要通过中和胆汁中的成分治疗胆汁淤积症,但使用过程中发现其具有抗炎和免疫调节作用,故分析其治疗DIC的机制主要是增加胆汁酸的亲水性,促进胆汁转运,保护细胞免受细胞因子诱导的损伤^[51]。但由于部分患者对熊去氧胆酸治疗反应不完全,故需寻找新的药物或开发新的治疗方法。

去甲熊去氧胆酸为熊去氧胆酸的同系物,前者结构相对后者缺少1个亚甲基,对酰胺化有较强的抵抗力。实验发现,去甲熊去氧胆酸不仅可逆转肝脏和胆管损伤,还具有抗脂毒性、抗增殖、抗纤维化和抗炎作用,有助于改善胆管损伤^[52]。CHIANG等^[53]的研究显示,一种新研发的钠依赖性胆汁酸转运蛋白ASBT抑制剂可减少肠道胆盐吸收,降低胆盐负荷,适用于胆汁淤积症的治疗。核受体FXR激活剂乙酰胺酸在临床前期和临床研究中已被证明具有抗胆汁淤积、抗炎和抗纤维化的作用。过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) α 通过下调胆汁酸合成限速酶CYP7A1活性而抑制胆汁酸的合成,且通过上调MDR3的表达来促进肝细胞的胆汁排泄。贝特类药物作为PPAR α 的激活剂(但激活能力较弱),具有一定的抗胆汁淤积、抗脂肪变性和抗炎作用。目前,作用更强的PPAR α 激动剂正在研发中,未来可能有希望用于治疗PBC和PSC^[54]。此外,维生素K作为脂溶性维生素,也被认为是治疗胆汁淤积有效补充剂^[55]。如果出现呕吐症状,要注意及时纠正血容量,并服用止吐药。最后,对于终末期继发性胆汁性肝硬化患者,肝移植必须考虑作为治疗选择^[55]。

5 展望

尽管DIC的相关研究很多,但该病仍是医学界面临的一个严重问题,其也是药品撤市及新药研发失败的重要原因。随着对胆汁淤积分子病理生理学及免疫发病机制的深入了解,DIC的治疗取得了一定进展。期待未来研究出针对胆汁淤积病理机制的药物组合,以有效阻止疾病进展并改善患者的生活质量。此外,深入了解DILI和DIC的机制有助于识别更合适的生物标志物来预测毒性,提高以人为基础的肝脏体外模型的预测能力。

参考文献

[1] NORRIS W, PAREDES AH, LEWIS JH. Drug - induced liver injury in 2007[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2008, 24(3): 287 - 297.
[2] FERNÁNDEZ - MURGA ML, PETROV PD, 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.
[3] MEDINA - CALIZ I, ROBLES - DIAZ M, GARCIA - MUÑOZ B, et al. Definition and risk factors for chronicity following acute idiosyncratic drug - induced liver injury[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(3): 532 - 542.
[4] GARZEL B, ZHANG L, HUANG SM, et al. A Change in Bile Flow: Looking Beyond Transporter Inhibition in the Development of Drug - induced Cholestasis[J]. *Curr Drug Metab*, 2019, 20(8): 621 - 632.
[5] 吴文晓, 王 婷, 耿兴超, 等. 药物性胆汁淤积型肝损伤的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2020, 29(2): 143 - 151.

[6] 厉 文, 袁 芳, 王来友. 药物性胆汁淤积发生机制与防治研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2019, 21(27): 1295 - 1303.
[7] SUNDARAM V, BJÖRNSSON ES. Drug - induced cholestasis[J]. *Hepatol Commun*, 2017, 1(8): 726 - 735.
[8] DE VRIES E, BEUERS U. Management of cholestatic disease in 2017[J]. *Liver Int*, 2017, 37(Suppl 1): 123 - 129.
[9] BÉNICHOU C. Criteria of drug - induced liver disorders. Report of an international consensus meeting[J]. *J Hepatol*, 1990, 11(2): 272 - 276.
[10] PETROV PD, FERNÁNDEZ - MURGA ML, LÓPEZ - RIERA M, et al. Predicting drug - induced cholestasis: preclinical models[J]. *Expert Opin Drug Metab*, 2018, 14(7): 721 - 738.
[11] MOHI - UD - DIN R, LEWIS JH. Drug - and chemical - induced cholestasis[J]. *Clin Liver Dis*, 2004, 8(1): 95 - 132.
[12] GIJBELS E, VINKEN M. Mechanisms of Drug - Induced Cholestasis[J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1981: 1 - 14.
[13] PAULI - MAGNUS C, MEIER PJ. Hepatobiliary transporters and drug - induced cholestasis[J]. *Hepatology*, 2006, 44(4): 778 - 787.
[14] DIETRICH CG, GEIER A. Effect of drug transporter pharmacogenetics on cholestasis[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2014, 10(11): 1533 - 1551.
[15] LU XY, LIU L, SHAN WY, et al. The Role of the Sodium - taurocholate Co - transporting Polypeptide (NTCP) and Bile Salt Export Pump (BSEP) in Related Liver Disease[J]. *Curr Drug Metab*, 2019, 20(5): 377 - 389.
[16] KEPLER D. The roles of MRP2, MRP3, OATP1B1, and OATP1B3 in conjugated hyperbilirubinemia[J]. *Drug Metab Dispos*, 2014, 42(4): 561 - 565.
[17] VELAYUDHAM LS, FARRELL GC. Drug - induced cholestasis[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2003, 2(3): 287 - 304.
[18] HALILBASIC E, CLAUDEL T, TRAUNER M. Bile acid transporters and regulatory nuclear receptors in the liver and beyond[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(1): 155 - 168.
[19] STICOVA E, JIRSA M. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(38): 6398 - 6407.
[20] EVANGELAKOS I, HEEREN J, VERKADE E, et al. Role of bile acids in inflammatory liver diseases[J]. *Semin Immunopathol*, 2021, 43(4): 577 - 590.
[21] MISZCZUK GS, BAROSSO IR, LAROCCA MC, et al. Mechanisms of canalicular transporter endocytosis in the cholestatic rat liver[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(4 Pt A): 1072 - 1085.
[22] DIXON PH, WEERASEKERA N, LINTON KJ, et al. Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking[J]. *Hum Mol Genet*, 2000, 9(8): 1209 - 1217.
[23] SONG JY, VAN MARLE J, VAN NOORDEN CJ, et al. Redis-

- tribution of Ca^{2+} , Mg^{2+} - ATPase activity in relation to alterations of the cytoskeleton and tight junctions in hepatocytes of cholestatic rat liver[J]. *Eur J Cell Biol*, 1996, 71(3):277 - 285.
- [24] SMITH DJ, GORDON ER. Membrane fluidity and cholestasis[J]. *J Hepatol*, 1987, 5(3):362 - 365.
- [25] SHARANEK A, BURBAN A, BURBANK M, et al. Rho - kinase / myosin light chain kinase pathway plays a key role in the impairment of bile canaliculi dynamics induced by cholestatic drugs[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:24709.
- [26] MORADPOUR D, ALTORFER J, FLURY R, et al. Chlorpromazine - induced vanishing bile duct syndrome leading to biliary cirrhosis[J]. *Hepatology*, 1994, 20(6):1437 - 1441.
- [27] JOSHI N, KOPEC AK, CLINE - FEDEWA H, et al. Lymphocytes contribute to biliary injury and fibrosis in experimental xenobiotic - induced cholestasis [J]. *Toxicology*, 2017, 377: 73 - 80.
- [28] BERALDO DO, MELO JF, BONFIM AV, et al. Acute cholestatic hepatitis caused by amoxicillin / clavulanate[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(46):8789 - 8792.
- [29] BURBAN A, SHARANEK A, HÜE R, et al. Penicillinase - resistant antibiotics induce non - immune - mediated cholestasis through HSP27 activation associated with PKC / P38 and PI3K / AKT signaling pathways[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):1815.
- [30] ZHAO Z, BAO L, YU X, et al. Acute vanishing bile duct syndrome after therapy with cephalosporin, metronidazole, and clotrimazole[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2017, 96(36):e8009.
- [31] HUNT CM, WASHINGTON K. Tetracycline - induced bile duct paucity and prolonged cholestasis [J]. *Gastroenterology*, 1994, 107(6):1844 - 1847.
- [32] ZUBAREV A, HAJI K, LI M, et al. Meropenem - induced vanishing bile duct syndrome: A case report [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(8):300060520937842.
- [33] DANICA J, IRENA H, DAVOR R, et al. Vanishing Bile Duct Syndrome Associated with Azithromycin in a 62 - Year - Old Man[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2010, 106(1):62 - 65.
- [34] ZOLLNER G, TRAUNER M. Mechanisms of cholestasis [J]. *Clin Liver Dis*, 2008, 12(1):1 - 26.
- [35] STIEGER B. The role of the sodium - taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) and of the bile salt export pump (BSEP) in physiology and pathophysiology of bile formation[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2011(201):205 - 259.
- [36] DEFERN N, DE VOCHT T, QI B, et al. Current insights in the complexities underlying drug - induced cholestasis [J]. *Crit Rev Toxicol*, 2019, 49(6):520 - 548.
- [37] GEUBEL AP, SEMPOUX CL. Drug and toxin - induced bile duct disorders [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2000, 15(11): 1232 - 1238.
- [38] POTMEŠIL P, SZOTKOWSKÁ R. Drug - induced liver injury after switching from tamoxifen to anastrozole in a patient with a history of breast cancer being treated for hypertension and diabetes[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2020, 11:2040622320964152.
- [39] YANG K, KÖCK K, SEDYKH A, et al. An updated review on drug - induced cholestasis: mechanisms and investigation of physicochemical properties and pharmacokinetic parameters[J]. *J Pharm Sci*, 2013, 102(9):3037 - 3057.
- [40] XIE W, WANG Q, GAO Y, et al. Vanishing bile duct syndrome with hyperlipidemia after ibuprofen therapy in an adult patient: a case report[J]. *BMC Gastroenterol*, 2018, 18(1):142.
- [41] LU W, CHENG F, JIANG J, et al. FXR antagonism of NSAIDs contributes to drug - induced liver injury identified by systems pharmacology approach[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:8114.
- [42] ZOUBEK ME, GONZÁLEZ - JIMENEZ A, MEDINA - CÁLIZ I, et al. High Prevalence of Ibuprofen Drug - Induced Liver Injury in Spanish and Latin - American Registries [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(2):292 - 294.
- [43] MAHDI ZM, SYNAL - HERMANN S U, YOKER A, et al. Role of Multidrug Resistance Protein 3 in Antifungal - Induced Cholestasis [J]. *Mol Pharmacol*, 2016, 90(1):23 - 34.
- [44] GEUBEL AP, SEMPOUX C, RAHIER J. Bile duct disorders [J]. *Clin Liver Dis*, 2003, 7(2):295 - 309.
- [45] HYOGO H, TAZUMA S, KAJIYAMA G. Transcytotic vesicle fusion is reduced in cholestatic rats: redistribution of phospholipids in the canalicular membrane [J]. *Dig Dis Sci*, 1999, 44(8): 1662 - 1668.
- [46] BJÖRNSSON ES, GU J, KLEINER DE, et al. Azathioprine and 6 - Mercaptopurine - induced Liver Injury: Clinical Features and Outcomes [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2017, 51(1):63 - 69.
- [47] GARZEL B, HU T, LI LH, et al. Metformin Disrupts Bile Acid Efflux by Repressing Bile Salt Export Pump Expression [J]. *Pharm Res*, 2020, 37(2):26.
- [48] FARADONBEH FA, SA II, LASTUVKOVA H, et al. Metformin impairs bile acid homeostasis in ethinylestradiol - induced cholestasis in mice [J]. *Chem Biol Interact*, 2021, 345:109525.
- [49] CROCE AC, BOTTIROLI G, DI PASQUA LG, et al. Serum and Hepatic Autofluorescence as a Real - Time Diagnostic Tool for Early Cholestasis Assessment [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9):2634.
- [50] INAN I, SIRIK M. Diagnostic value of the choledochal sphericity index in the diagnosis of obstructive cholestasis using magnetic resonance c - holangiopancreatography [J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2020, 83(4):571 - 575.
- [51] RAZORI MV, MAIDAGAN PM, CIRIACI N, et al. Anticholestatic mechanisms of ursodeoxycholic acid in lipopolysaccharide - induced cholestasis [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 168:48 - 56.
- [52] DENK GU, MAITZ S, WIMMER R, et al. Conjugation is essential for the anticholestatic effect of NorUrsodeoxycholic acid