

36例药物性肝损伤病例的特征及保肝药物合理应用分析[△]

袁颀捷^{1*}, 邱季^{1#}, 熊杰²(1. 合肥市第一人民医院药学部, 合肥 230601; 2. 合肥市第一人民医院肝胆胰外科, 合肥 230601)

中图分类号 R975+.5; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)08-0995-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.08.020



摘要 目的:探讨某院药物性肝损伤(DILI)患者的临床特征及保肝药物使用合理性,为临床合理用药提供依据。方法:回顾性分析2023年7月至2024年6月该院收治的DILI患者,收集其年龄、性别、用药史、临床表现、肝脏生化指标、DILI分型、保肝药物使用情况、临床结局等数据,并进行统计分析。结果:2023年7月至2024年6月该院57 089例出院患者中,有36例DILI患者,DILI发病率为0.63%;可疑药物以中药饮片或中成药、抗肿瘤药和抗感染药为主;DILI分型以肝细胞损伤型为主(28例,占77.78%),严重程度多为轻度(20例,占55.56%)和中度(14例,占38.89%)。保肝药物使用不合理现象较普遍,共35例患者使用保肝药物,其中48.57%的患者(17例)存在适应证不适宜,80.00%的患者(28例)存在联合用药不适宜,45.71%的患者(16例)同时存在适应证不适宜及联合用药不适宜。结论:该院DILI患者的临床特征与国内既往研究一致,但保肝药物的使用存在较多不合理现象。建议依据最新指南规范DILI的诊断和治疗,减少不必要的联合用药,优化医疗费用结构并提高治疗效果。

关键词 药物性肝损伤; 临床特征; 保肝药物; 合理用药; 回顾性分析

Clinical Characteristics of 36 Cases of Drug-Induced Liver Injury and Rational Application of Hepatoprotective Drugs[△]

YUAN Yijie¹, QIU Ji¹, XIONG Jie²(1. Dept. of Pharmacy, Hefei First People's Hospital, Hefei 230601, China; 2. Dept. of Hepatopancreatobiliary Surgery, Hefei First People's Hospital, Hefei 230601, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the clinical characteristics of patients with drug-induced liver injury (DILI) in a hospital and to evaluate the application rationality of hepatoprotective drugs, so as to provide references for clinical rational medication. **METHODS:** Retrospective analysis was performed on patients with DILI admitted into the hospital from Jul. 2023 to Jun. 2024, ages, genders, medication histories, clinical manifestations, liver biochemical indicators, DILI classifications, application of hepatoprotective drugs and clinical outcomes were collected and statistically analyzed. **RESULTS:** Among 57 089 discharged patients from Jul. 2023 to Jun. 2024, there were 36 DILI patients, with an incidence of 0.63%. The suspected drugs were mainly traditional Chinese herbal pieces or Chinese patent medicine, antitumor drugs and anti-infective drugs. The type of DILI was mainly hepatocyte injury (28 cases, 77.78%), and the severity was mild (20 cases, 55.56%) and moderate (14 cases, 38.89%). Irrational application of hepatoprotective drugs was common, 35 patients received hepatoprotective drugs, of which 48.57% (17 cases) with inappropriate indications, 80.00% (28 cases) with inappropriate combined medication, 45.71% (16 cases) with both inappropriate indications and inappropriate combined medication. **CONCLUSIONS:** The clinical characteristics of DILI in the hospital are consistent with previous domestic studies, while there are some irrational issues with the application of hepatoprotective drugs. It is recommended to standardize the diagnosis and treatment of DILI according to the latest guidelines, reduce unnecessary combined medication, optimize medical cost structures and improve therapeutic effects.

KEYWORDS Drug-induced liver injury; Clinical characteristics; Hepatoprotective drugs; Rational medication; Retrospective analysis

[△] 基金项目:安徽省卫生健康科研项目(No. AHWJ2022b104)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:71748811@qq.com

通信作者:主任药师。研究方向:临床药学和药事管理。E-mail:

ahqjuji@163.com

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是指由化学药、生物制品、中成药等药品,以及中药材、天然药物、保健品、膳食补充剂等产品,或其代谢产物乃至其辅料、污染物、杂质等所导致的肝损伤^[1]。一项涵盖我国主要城市300余家医疗

中心的回顾性多中心研究结果指出,我国大陆普通人群中 DILI 的年发病率估计约为每 10 万人 23.80 例,而实际发病率可能更高^[2]。DILI 正成为全球急性肝衰竭的主要病因,且在急性肝衰竭病因中的占比仍在不断增加^[3]。2023 年 4 月,《中国药物性肝损伤诊治指南(2023 年版)》(以下简称“2023 年版指南”)发布,对 2015 年版指南有较大的更新^[1,4]。故本研究对该指南发布后合肥市第一人民医院滨湖院区(以下简称“该院”)的 DILI 病例进行回顾性分析,总结 DILI 患者的临床特征并分析、评价保肝药物的应用是否合理,为临床用药监护、识别 DILI 患者及合理应用保肝药物提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

根据国际疾病分类(ICD-10)疾病编码,收集 2023 年 7 月至 2024 年 6 月该院含有以下出院诊断的患者:K71.001 药物性肝炎伴胆汁淤积、K71.100x011 药物性肝炎伴肝功能衰竭、K71.101 药物性肝炎伴肝衰竭、K71.102 急性药物性肝衰竭、K71.104 亚急性药物性肝衰竭、K71.601 药物性肝炎、K71.701 药物性肝硬化、K71.901 药物性肝损害。纳入标准:根据 2023 年版指南,诊断急性 DILI 时,肝脏生物化学阈值需达到以下标准之一,(1)丙氨酸转氨酶(ALT)≥5 倍正常值上限(ULN);(2)碱性磷酸酶(ALP)≥2 倍 ULN[尤其是伴随 γ-谷氨酰转氨酶(GGT)水平升高且排除骨骼疾病引起的 ALP 水平升高];(3)ALT≥3 倍 ULN 同时总胆红素≥2 倍 ULN^[1]。排除标准:未达上述阈值标准而因果关系评估为药物引起者,可界定为药物性肝脏生物化学异常^[1]。排除达到药物性肝脏生物化学异常但未达 DILI 阈值标准的病例,以及有肝脏基础疾病无法判断肝脏生物化学指标升高是否与药物相关者。

1.2 方法

采用回顾性分析方法,在电子病历系统中通过相关诊断检索并按照上述排除标准排除病例,为每例存在相关诊断的患者赋予唯一编号,识别在 1 年期间多次就诊或再入院的情况,避免重复。查阅电子病历确定纳入研究的患者后,详细记录年龄等基本信息、用药史、临床表现、肝脏生化指标、DILI 分型、保肝药物应用合理性及病情转归等,最后进行汇总分析。相关标准:(1)根据《肥胖症诊疗指南(2024 年版)》,基于体重指数(BMI)的诊断标准,BMI 达到或超过 28 kg/m² 为肥胖症^[5]。(2)根据 2023 年版指南,基于肝脏损伤生物化学异常模式的临床分型是以首次异常肝脏生物化学检查结果计算 R 值,将急性 DILI 病例分为肝细胞损伤型(R≥5)、胆汁淤积型(R≤2)和混合型(2<R<5),严重程度评估分为 1 级(轻度)、2 级(中度)和 3 级(重度)^[1]。(3)根据 2023 年版指南评估用药合理性,该指南指出,肝损伤的治疗药物分为 2 大类,A 类以降低 ALT 和(或)天冬氨酸转氨酶(AST)水平为主,B 类以降低 ALP 和(或)GGT 水平为主;异甘草酸镁是目前唯一具有急性 DILI 适应证的药物^[1]。轻中度肝细胞损伤型 DILI 可选择 A 类药物,胆汁淤积型可选择 B 类药物,不推荐 2 种或以上 A 类药物联合应用,但混合型 DILI 选择一种 A 类并同时选择

一种 B 类药物是可接受的。

2 结果

2.1 患者一般情况

2023 年 7 月至 2024 年 6 月该院共有出院患者 57 089 例,有 DILI 相关出院诊断的患者为 161 例。经查看病历,其中 98 例为药物性肝脏生物化学异常,并未达到急性 DILI 诊断标准;27 例肝脏功能指标恶化不能排除与基础肝病相关。排除上述 125 例患者后,最终纳入的 DILI 病例数为 36 例,DILI 发病率为 0.63‰。其中,院外获得 25 例,占 69.44%;院内获得 11 例,占 30.56%。收治 DILI 患者最多的科室为感染性疾病科(16 例),多为院外获得;其次为肿瘤内科(6 例),多为院内获得;其余患者分布于介入科、肝胆胰外科和多个内科科室;感染性疾病科及肝胆胰外科以外的科室 DILI 患者多为院内获得。3 例男性患者有饮酒史,其中 2 例偶尔饮酒,1 例长期饮酒,每日 2 两;4 例男性患者有长期吸烟史;2 例肥胖症患者;4 例糖尿病患者。既往不良反应史中,4 例患者既往曾因服用药物导致 DILI,其中 2 例此次系因服用与既往相同的药物再次发生 DILI 导致住院,1 例为中药饮片,1 例为阿托伐他汀钙。36 例患者的性别、年龄分布见表 1。

表 1 不同年龄段患者的性别分布[例(%)]

年龄/岁	女性	男性	合计
<18	0	0	0
18~<45	2(5.56)	4(11.11)	6(16.67)
45~<60	9(25.00)	4(11.11)	13(36.11)
60~<90	9(25.00)	8(22.22)	17(47.22)
≥90	0	0	0
合计	20(55.56)	16(44.44)	36(100.00)

2.2 临床症状和体征

36 例发生 DILI 的患者中,有 10 例发现肝功能异常时并未出现明显症状,18 例出现多种症状。最常出现的症状为食欲减退(14 例)、乏力(14 例)、尿色加深(13 例)以及巩膜和皮肤黄染(9 例);其他症状还有皮肤瘙痒、厌油、肝区胀痛、上腹不适、口干、口苦、恶心、呕吐、腹泻、皮疹等。

2.3 DILI 分型及严重程度评估

36 例发生 DILI 的患者中,28 例(占 77.78%)为肝细胞损伤型,5 例(占 13.89%)为胆汁淤积型,3 例(占 8.33%)为混合型,见表 2。

表 2 DILI 分型及严重程度评估(例)

DILI 分型	严重程度			合计
	1 级	2 级	3 级	
肝细胞损伤型	17	10	1	28
胆汁淤积型	3	2	0	5
混合型	0	2	1	3
合计	20	14	2	36

2.4 引起 DILI 的可疑药物分类

36 例发生 DILI 的患者中,有 12 例服用了中药饮片或中成药,但中药饮片成分未明确记录;6 例使用了抗肿瘤药,其中 5 例为恶性肿瘤多药联合治疗,无法区分具体为何种药物引发 DILI,1 例为口服阿帕替尼单药治疗;4 例使用了抗感染

药,其中1例为哌拉西林钠他唑巴坦钠,另外3例均为抗菌药物联合应用;4例长期口服神经系统用药;3例长期间断服用非甾体抗炎药镇痛治疗,其中1例在长期间断服用双氯芬酸的同时长期服用氟他胺;2例服用消化系统用药,见表3。其中,12例患者在使用可疑药物后1周内发现肝功能异常,

1个月内发现肝功能异常的有29例;共35例患者在使用药后6个月内发现肝功能异常;仅有1例为超过6个月发现,但患者长期服用治疗阿尔茨海默病的药物,为肝细胞损伤型伴胆红素轻度升高,可能是患者主诉不清,导致家属未及时发现。

表3 引起DILI的可疑药物分类

可疑药物种类	具体可疑药品	病例数/%
中药饮片或中成药	中药饮片名称不详、蟾毒素、感冒灵颗粒	12 (33.33)
抗肿瘤药	阿帕替尼、奥沙利铂、顺铂、卡铂、替吉奥、卡培他滨、信迪利单抗、曲妥珠单抗、贝伐珠单抗、紫杉醇(白蛋白结合型)、氟他胺	6 (16.67)
抗感染药	哌拉西林钠他唑巴坦钠、β-内酰胺类药物联合大环内酯类药物、β-内酰胺类药物联合左氧氟沙星	4 (11.11)
神经系统用药	丙戊酸钠、卡马西平、帕利培酮、多奈哌齐+甘露醇	4 (11.11)
非甾体抗炎药	双氯芬酸、布洛芬等	3 (8.33)
消化系统用药	雷贝拉唑、曲美布汀	2 (5.56)
其他药物	复合维生素、氯吡格雷、阿托伐他汀钙等	5 (13.89)
合计		36 (100.00)

2.5 保肝药物应用合理性分析

36例发生DILI的患者中,1例患者拒绝用药,故使用保肝药物的患者共35例,使用的药物有异甘草酸镁、多烯磷脂酰胆碱、谷胱甘肽、水飞蓟素、甘草酸二铵、舒肝宁注射液、茵栀黄颗粒、熊去氧胆酸和腺苷蛋氨酸。使用病例数排序居前5位的药品中,第1位为异甘草酸镁(31例),其次为多烯磷脂酰胆碱(18例)、腺苷蛋氨酸(13例)、熊去氧胆酸(11例)和谷胱甘肽(9例)。保肝药物使用评价见表4。由表4可见,用药合理率<20%。以降低ALT和(或)AST水平为主的A类药物联合应用最多,最常用的联合用药方案为异甘草酸镁联合多烯磷脂酰胆碱±腺苷蛋氨酸或熊去氧胆酸。有16例同时存在适应证不适宜及联合用药不适宜,占比高达45.71%。联合用药最多的科室为感染性疾病科,其中有1例肝细胞损伤型、严重程度为2级的患者联合使用了6种保肝药物,即异甘草酸镁+多烯磷脂酰胆碱+水飞蓟素+茵栀黄颗粒+腺苷蛋氨酸+熊去氧胆酸。药物治疗的疗程为3~42d(含出院带药计算疗程),平均疗程为(16.51±9.77)d。保肝药品费用为171.65~4 837.00元;保肝药品费用占住院总费用的比例为3.34%~96.60%。

表4 保肝药物使用评价(n=35)

合理性评价	病例数/%	具体用药情况/例
合理	6(17.14)	肝细胞损伤型单用异甘草酸镁(5)、单用舒肝宁注射液(1)
适应证不适宜	17(48.57)	肝细胞损伤型使用B类药物(13)、胆汁淤积型使用A类药物(4)
联合用药不适宜	28(80.00)	2A(9)、2A+1B(6)、3A+2B(4)、1A+1B(4)、3A(2)、2A+2B(1)、3A+1B(1)、4A+2B(1)

注:A和B前面的数字代表n种药物,如2A+1B表示同时使用2种A类药物和1种B类药物。

2.6 临床结局

36例发生DILI的患者中,有17例在1个月内肝脏生物化学指标恢复正常或肝酶降至<2倍ULN,另有10例在6个月内恢复正常,还有1例在8个月内恢复正常;7例住院期间肝脏生物化学指标未恢复正常,出院后失访;1例5d后死亡,该患者为88岁老年男性,入院前1周受凉后出现呼吸道症状,自行服用感冒灵颗粒1次2袋、1日3次+连花清瘟胶囊1次4粒、1日3次治疗,呼吸道症状有好转,后出现腹泻,逐步发展为意识障碍入院,急诊查ALT为1 674 U/L,AST为3 388 U/L,治疗

5d后死亡。

3 讨论

既往研究报道,我国导致DILI的药物主要有传统中药、抗结核药、抗肿瘤药或免疫调节剂、抗菌药物、消化系统用药等^[3,6-8]。本研究收集的病例中,导致DILI的药物类别与已有研究报道相似。但因该院非传染病专科医院,不收治结核病患者,故没有抗结核药导致DILI的病例。可疑药物中占比最高的为中药饮片或中成药,但病历中都没有记录具体的中药饮片名称。收集病例过程中发现含有DILI相关诊断的病例较多,但大部分患者仅轻度肝脏生物化学指标升高,实际并没有达到急性DILI的诊断标准,需予以排除。有专家指出,药物导致未达到建议标准的轻度肝酶升高多是肝脏对药物暴露后的一种适应性反应,继续用药并不会导致严重的肝损伤,甚至可以自行恢复正常,故这种适应性反应不应归于DILI范畴^[9]。从临床医师层面,今后应注意实时学习指南更新的疾病诊断标准,给予患者更准确的诊断;在病历书写中,对于怀疑DILI的患者,应明确记录具体的药品名称。临床药师也应主动参与了解患者用药史;特别是对于院外获得性DILI的患者,药师发挥自身药学专业优势,比医师更容易获得详细的既往用药史,能有效帮助医师完善DILI的诊断。

在保肝药物的使用方面还存在较多不合理现象。绝大部分患者都使用了有急性DILI适应证的药物异甘草酸镁,但因病历中未规范地对DILI计算R值、进行分型、评价严重程度,造成大部分肝细胞损伤型和胆汁淤积型患者存在不合理用药,例如,将以降低ALT和(或)AST水平为主的A类药物与以降低ALP和(或)GGT水平为主的B类药物联合应用;A类药物多药联合应用也非常普遍;ALT或AST水平升高幅度较大的患者中,联合用药的品种数更多。说明医师对于保肝药物的药理作用和适用范围可能并不了解。尚无证据显示,≥2种保肝药物联合应用会有更好的疗效和成本效益^[1];且对于严重肝损伤患者,过多使用保肝药物可能还会增加肝脏代谢负担。尤其是当下疾病诊断相关分组(DRG)支付实施以来,完善医疗项目成本、病组成本核算,优化病组费用结构,对于医院的运营管理十分重要^[10]。本研究收集的病例中,保肝药品费用差别

高达几十倍之多,保肝药品费用占住院总费用的比例差别也非常大。临床药师可以依据 2023 年版指南,将本院常见的导致 DILI 的可疑药品及保肝药物使用不合理的病例及时反馈给临床科室,并在院内做好合理用药宣教工作。还可以利用智能化手段对患者提供用药指导及用药后随访,尽早发现疑似 DILI 病例,利用前置审方系统拦截非必要的保肝药物联合使用,减少保肝药物的不合理应用,能有效地节约药品费用,对于 DRG 支付背景下优化病组费用结构很有指导意义。

参考文献

[1] 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分会药物性肝病学组. 中国药物性肝损伤诊治指南(2023 年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(4): 355-384.

[2] SHEN T, LIU Y X, SHANG J, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(8): 2230-2241. e11.

[3] LI X Y, TANG J T, MAO Y M. Incidence and risk factors of drug-

induced liver injury[J]. *Liver Int*, 2022, 42(9): 1999-2014.

[4] 中华医学会肝病学会分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(11): 1752-1769.

[5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 肥胖症诊疗指南(2024 年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2024, 23(10): 1237-1260.

[6] 马晓瑞, 李红霞, 马利. 348 例药物性肝损伤的临床分析[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2021, 42(6): 909-914.

[7] 苏风云, 潘恩, 卓龙冉, 等. 山东省 570 家医疗机构 5066 例药物性肝损伤不良反应报告分析[J]. 中国药物警戒, 2021, 18(8): 784-788.

[8] 黄芳. 宁德市近 10 年药物性肝损伤不良反应报告分析[J]. 药物评价研究, 2024, 47(12): 2874-2880.

[9] 茅益民. 《中国药物性肝损伤诊治指南(2023 年版)》解读[J]. 中华肝脏病杂志, 2024, 32(4): 312-317.

[10] 赵玉芬, 杜业珊, 袁征. 浙江某医院实施 DRG 支付制度改革实践[J]. 中国医院, 2024, 28(2): 90-94.

(收稿日期:2025-03-14 修回日期:2025-04-14)

(上接第 994 页)

[36] BODE B W, CENGIZ E, WADWA R P, et al. Effects of sotagliflozin combined with intensive insulin therapy in young adults with poorly controlled type 1 diabetes: the JDRF sotagliflozin study [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2021, 23(1): 59-69.

[37] BUSE J B, GARG S K, ROSENSTOCK J, et al. Sotagliflozin in combination with optimized insulin therapy in adults with type 1 diabetes: the north American inTandem1 study[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(9): 1970-1980.

[38] DANNE T, CARIOU B, BANKS P, et al. HbA1c and hypoglycemia reductions at 24 and 52 weeks with sotagliflozin in combination with insulin in adults with type 1 diabetes: the European inTandem2 study[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(9): 1981-1990.

[39] GARG S K, HENRY R R, BANKS P, et al. Effects of sotagliflozin added to insulin in patients with type 1 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(24): 2337-2348.

[40] SANDS A T, ZAMBROWICZ B P, ROSENSTOCK J, et al. Sotagliflozin, a dual SGLT1 and SGLT2 inhibitor, as adjunct therapy to insulin in type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(7): 1181-1188.

[41] Lexicon Pharmaceuticals. Efficacy and safety of sotagliflozin versus placebo in participants with type 2 diabetes mellitus on background of sulfonylurea alone or with metformin [EB/OL]. (2021-05-11) [2024-03-31]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03066830?cond=NCT03066830&rank=1&tab=results>.

[42] Lexicon Pharmaceuticals. Efficacy and safety of sotagliflozin versus placebo in participants with type 2 diabetes mellitus who have inadequate glycemic control while taking insulin alone or with other oral antidiabetic agents (SOTA-INS) [EB/OL]. (2021-05-11) [2024-03-31]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03285594?cond=NCT03285594&rank=1&tab=results>.

[43] LIU J L, LI L, LI S Y, et al. Sodium-glucose co-transporter-2

inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(9): 1619-1627.

[44] BLAU J E, TELLA S H, TAYLOR S I, et al. Ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitor treatment: analysis of FAERS data [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017, 33(8): 2924.

[45] SAMPANI E, SARAFIDIS P, PAPAGIANNI A. Euglycaemic diabetic ketoacidosis as a complication of SGLT-2 inhibitors: epidemiology, pathophysiology, and treatment [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2020, 19(6): 673-682.

[46] VITALE R J, VALTIS Y K, MCDONNELL M E, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis with COVID-19 infection in patients with type 2 diabetes taking SGLT2 inhibitors [J]. *AACE Clin Case Rep*, 2021, 7(1): 10-13.

[47] 孔德华, 李敬文, 周红. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂对 2 型糖尿病患者酮症酸中毒影响的 Meta 分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2023, 15(2): 144-151.

[48] ZELNIKER T A, BRAUNWALD E. Cardiac and renal effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in diabetes: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(15): 1845-1855.

[49] PLOSKER G L. Dapagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes[J]. *Drugs*, 2014, 74(18): 2191-2209.

[50] LANE S, PASKAR D, HAMED S, et al. When guidelines fail: euglycemic diabetic ketoacidosis after bariatric surgery in a patient taking a sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor: a case report [J]. *A A Pract*, 2018, 11(2): 46-48.

[51] VALLON V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus[J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66: 255-270.

[52] PERRY R J, RABIN-COURT A, SONG J D, et al. Dehydration and insulinopenia are necessary and sufficient for euglycemic ketoacidosis in SGLT2 inhibitor-treated rats [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 548.

(收稿日期:2024-04-11 修回日期:2024-08-08)