

· 临床研究 ·

416例药物性肝损伤的临床特征及预后分析

何燕改,王颖,何悦,易小兰,黄雅慧,刘源*,李军

南京医科大学第一附属医院感染病科,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:分析药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)的临床特征及预后,提高DILI的早期诊断率和治疗效果。方法:收集2017年1月—2020年12月南京医科大学第一附属医院416例药物性肝损伤患者的临床资料,回顾性分析其临床特征及预后情况。结果:药物性肝损伤患者中女性较多(61.30%),40~59岁年龄段占比最大(46.39%),≥60岁次之(31.50%)。临床表现主要为乏力、纳差、尿黄、皮肤巩膜黄染、上腹不适等。临床分型中肝细胞型占比最大(52.64%),其余依次为混合型(23.80%)、胆汁淤积型(23.56%)。引起药物性肝损伤的可疑药物以中草药、中成药类占首位(56.25%)。肝细胞型患者的总体预后最佳,治愈率和好转率分别为10.05%、88.58%,无效率为1.37%。结论:引起药物性肝损伤的药物种类繁多,临床表现无特异性。大多患者经积极治疗后预后较好,但仍有部分患者病情进展或死亡,需引起临床重视。

[关键词] 药物性肝损伤;临床特征;预后;回顾性研究**[中图分类号]** R575.1**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2022)07-1012-06**doi:** 10.7655/NYDXBNS20220715

Clinical characteristics and prognosis of 416 patients with drug-induced liver injury

HE Yangai, WANG Ying, HE Yue, YI Xiaolan, HUANG Yahui, LIU Yuan*, LI Jun

Department of Infectious Diseases, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To analyze the clinical features and prognosis of patients with drug-induced liver injury (DILI), so as to provide basis for its prevention and treatment. **Methods:** The clinical materials of 416 patients with DILI in the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University between January 2017 to December 2020 were reviewed. The demographic data, suspicious drugs, clinical characteristics, laboratory examination results and prognosis were retrospectively analyzed. **Results:** Among 416 DILI patients, there were 161 males (38.70%) and 255 females (61.30%), and their ages mainly distributed between 40~59 years old (46.39%), followed by ≥60 years old (31.50%). The main clinical manifestations included fatigue, darker urine, yellow skin and sclera, and gastrointestinal symptoms. The main type of injuries was hepatocellular injury (52.64%), followed by mixed type (23.80%) and cholestatic type (23.56%). The most common drug causing DILI was Chinese herbal and patent medicine (56.25%). Patients with hepatocellular type had the best overall prognosis, with cure and improvement rates of 10.05% and 88.58% respectively, and a failure rate of 1.37%. **Conclusion:** A number of drugs may cause DILI, and the clinical manifestations were nonspecific. Most patients have a good prognosis after active treatment, but some patients still progress or die, which needs more clinical attention.

[Key words] drug-induced liver injury; clinical features; prognosis; retrospective study

[J Nanjing Med Univ, 2022, 42(07): 1012-1017]

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药、天然药、保健品、膳食补充剂及其代谢产

物乃至辅料等所诱发的肝损伤。DILI是最常见和最严重的药物不良反应之一,重者可致急性肝衰竭甚至死亡^[1]。由于药物性肝损伤发病原因多样,发病机制复杂,临床表现无特异性,目前尚无明确的药物性肝损伤的诊断标准。但由于各专业新药的不断问世和临床的日益广泛应用,以及广大人民群

[基金项目] 江苏省医学重点学科创新团队(CXTDA2017023)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: liuyuan@jsoh.org.cn

众安全用药意识的缺乏,我国药物性肝损伤的发病率逐年升高^[2]。本研究分析416例DILI患者的临床特征及预后情况,以期有助于实现DILI的早期诊断,最终有效改善患者的预后。

1 对象和方法

1.1 对象

2017年1月—2020年12月南京医科大学第一附属医院诊断为药物性肝损伤、药物性肝炎、药物性肝损害或药物性肝衰竭的患者416例。纳入标准:①根据Roussel Uclaf因果关系评价法(the Roussel Uclaf causality assessment method, RUCAM), ≥ 6 分的患者纳入研究;②病历资料完整的患者。排除标准:①其他病因导致的肝损伤,如病毒性肝炎、酒精性肝病及自身免疫性肝病等,当有基础肝病存在时,需鉴别肝损伤是否由基础肝病引起;②住院日期超过范围的病例。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

采用回顾性研究方法,收集病例以下数据:①人口学资料;②病史和饮酒史;③可能导致肝损伤的药物用药情况;④症状和体征;⑤DILI发生前后的血清生化指标,包括丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总胆红素(total bilirubin, TBiL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBiL)等;⑥用于排除其他肝损伤原因(包括甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、自身免疫性肝炎等)的检查结果。

1.2.2 临床分型标准

根据国际医学组织理事会建立的标准^[3],DILI临床上分为肝细胞型、胆汁淤积型和混合型。肝细胞型:ALT ≥ 3 倍正常值上限(upper limit of normal, ULN),且 $R \geq 5$;胆汁淤积型:ALP ≥ 2 倍ULN,且 $R \leq 2$;混合型:ALT ≥ 3 倍ULN,ALP ≥ 2 倍ULN,且 $2 < R < 5$ 。 $R = (\text{ALT 实测值} \times \text{ALP ULN}) / (\text{ALT ULN} \times \text{ALP 实测值})$ 。

1.2.3 疗效判断

治疗结局如下:①治愈:临床症状、体征完全消失或明显改善,ALT、ALP、GGT、TBiL等肝功能指标降至正常范围;②好转:临床症状好转,转氨酶或总胆红素下降大于50%;③无效:症状体征无改善,肝

功能指标改善不明显或病情加重、死亡。

1.3 统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行统计分析。计数资料以率(%)表示,服从正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,采用Mann-Whitney U 检验或Kruskal-Wallis秩和检验评估组间差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

416例药物性肝损伤患者中,男161例(38.70%),女255例(61.30%),男女比例为1:1.58。年龄范围为13~87岁,平均(51.3 \pm 15.3)岁。年龄分布情况如下: ≥ 60 岁131例(31.50%),40~59岁193例(46.39%),18~39岁88例(21.15%), < 18 岁的仅4例(0.96%)。DILI患者中有基础肝病的为55例(13.22%),常见的基础肝病主要为酒精性肝病、病毒性肝炎及脂肪肝,而361例(86.78%)患者无基础肝病(表1)。

2.2 临床特征及分型

在本研究的416例DILI患者初次生化检测中,ALT ≥ 5 倍ULN的患者290例(69.71%),ALT ≥ 3 倍ULN且 < 5 倍ULN的46例(11.06%),ALT < 3 倍ULN的80例(19.23%)。DILI患者的临床表现无特异性,常见的症状依次为乏力纳差229例(55.05%)、尿黄195例(46.88%)、皮肤巩膜黄染151例(36.30%)、上腹不适86例(20.67%)、恶心呕吐76例(18.27%)、发热58例(13.94%)、皮肤瘙痒39例(9.38%),其他少见症状如皮疹、齿龈出血等39例(9.38%)。416例患者中,肝细胞型最多见,共219例(52.64%),其余依次为混合型99例(23.80%)、胆汁淤积型98例(23.56%)(表1)。

2.3 不同性别、年龄及临床分型的肝功能指标比较

根据DILI患者的性别、年龄段及临床分型情况,比较不同组别患者住院期间所测肝功能指标的峰值,包括ALT、AST、GGT、ALP、TBiL及DBiL。经Mann-Whitney U 检验,不同性别的DILI患者血清TBiL、DBiL水平存在差异($P = 0.001$),男性患者血清胆红素水平明显高于女性。经Kruskal-Wallis秩和检验,年龄 < 18 岁的患者血清ALP水平高于其他年龄段($P = 0.011$)。而不同临床分型的DILI患者在ALT、AST、ALP、TBiL及DBiL等指标上均存在显著差异(P 均 < 0.05),其中肝细胞型患者的ALT、AST、

表1 416例药物性肝损伤患者的人口学特征及临床特征
Table 1 Demographic and clinical features of 416 DILI cases

特征	例数(n)	比例(%)	95%CI
性别			
男	161	38.70	34.02~43.38
女	255	61.30	56.62~65.98
年龄			
≥60岁	131	31.50	27.04~35.96
40~59岁	193	46.39	41.60~51.18
18~39岁	88	21.15	17.23~25.07
<18岁	4	0.96	0.02~1.90
基础肝病			
有	55	13.22	9.97~16.47
无	361	86.78	83.53~90.03
初次ALT值			
≥5倍ULN	290	69.71	65.29~74.13
≥3倍ULN且<5倍ULN	46	11.06	8.05~14.07
<3倍ULN	80	19.23	15.44~23.02
临床表现			
乏力纳差	229	55.05	50.27~59.83
上腹不适	86	20.67	16.78~24.56
皮肤巩膜黄染	151	36.30	31.68~40.92
恶心呕吐	76	18.27	14.56~21.98
发热	58	13.94	10.61~17.27
尿黄	195	46.88	42.08~51.68
皮肤瘙痒	39	9.38	6.58~12.18
其他	39	9.38	6.58~12.18
临床分型			
肝细胞型	219	52.64	47.84~57.44
胆汁淤积型	98	23.56	19.48~27.64
混合型	99	23.80	19.71~27.89

TbIL、DbIL水平明显高于混合型及胆汁淤积型。胆汁淤积型患者的ALP水平最高(图1)。

2.4 引起DILI相关药物分析

诱发药物性肝损伤的药物种类繁多。在本研究中,中草药、中成药类是引起药物性肝损伤最常见的药物,共234例(56.25%)患者服用中草药或中成药后出现DILI。其余较常见的药物类别依次为抗感染药物、心血管药物、解热镇痛药物、抗肿瘤药物、精神类药物及抗结核药物,构成比分别为9.38%、8.65%、4.33%、4.33%、2.40%、1.68%。常见代表药物及其他少见可疑药物见表2。

2.5 DILI预后情况

416例药物性肝损伤患者经住院治疗后的预后情况如下,治愈29例(6.97%),好转378例(90.87%),无效9例(2.16%),9例无效的患者中有8例进展为肝衰竭,1例死亡。不同临床分型的预

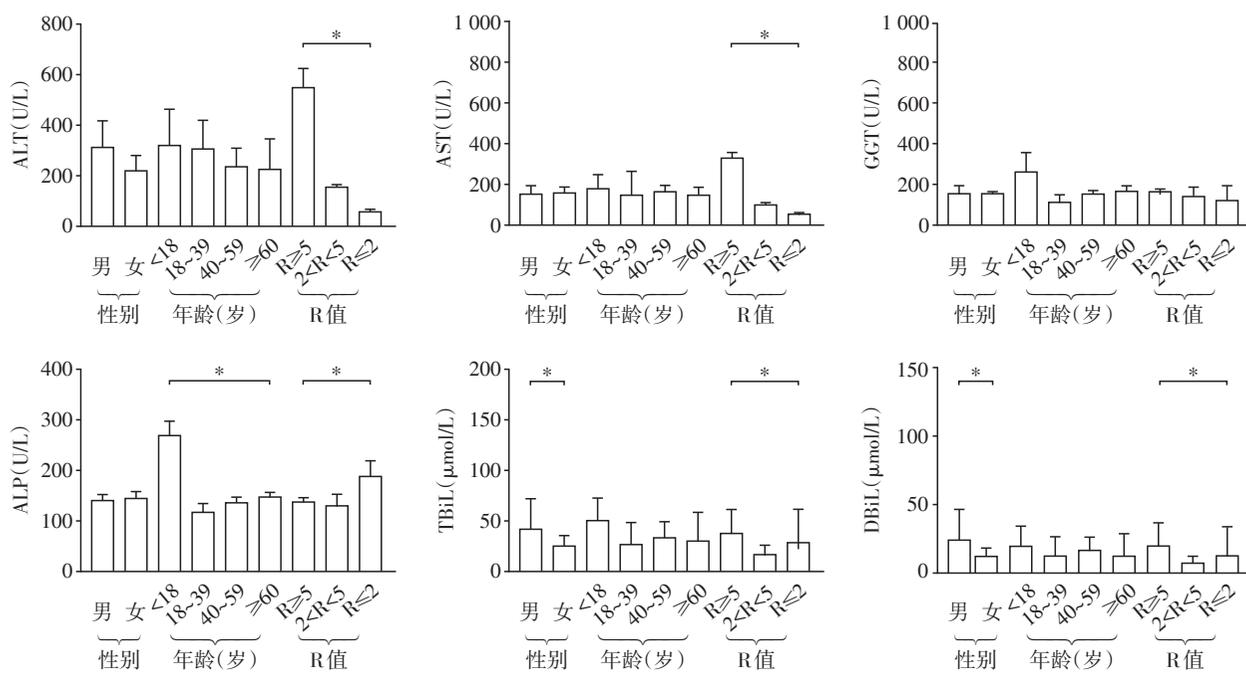
后情况见表3。通过Kruskal-Wallis秩和检验,认为不同临床分型的患者预后不同,差异具有统计学意义($H=8.28, P=0.016$)。进一步行两两比较,可以得出肝细胞型与混合型之间的预后存在明显差异($P=0.023$),肝细胞型DILI患者的预后好于混合型DILI,而胆汁淤积型患者的预后与前两者无明显差异。

3 讨论

肝脏是药物代谢的一个重要器官,肝损伤是药物的常见不良反应,也是导致药物撤出市场的最常见原因之一^[4]。有文献报道,在1969—2002年退出市场的76种药物中,有12种是由于肝脏损伤不良反应引起的^[5]。2019年中国大陆地区发布的大规模多中心回顾性研究显示,我国普通人群每年的DILI发生率至少为23.80/10万,高于西方国家^[2]。随着新药的不断开发,人们日常可接触的药物超过30 000种,明确可引起DILI的药物超过1 000种,且DILI在肝病中的占比有逐年上升趋势^[6]。因此,分析DILI的发病原因、临床特征及预后情况,对预防、早期诊断和及时治疗DILI均具有重要意义。

有研究表明女性是药物性肝损伤的危险因素^[7],本研究也发现女性在住院的DILI患者中占多数(61.30%)。有学者指出,女性雌激素和孕激素的特殊周期性变化可对人体免疫功能产生影响,且性激素可以调节药物的代谢与转运,从而影响宿主对外源性药物的反应^[8]。这可能是导致DILI性别分布存在差异的原因之一。也有研究表明年龄是DILI的影响因素^[9]。本研究结果也显示DILI中老年患者居多,可能与中老年人基础疾病较多,服用药物更多有关。另外,随着年龄增长,器官功能衰退,对某些药物的代谢排泄能力下降,也更易导致药物性肝损伤。DILI常表现为乏力、纳差、尿黄等肝病常见症状,与病毒性肝炎、酒精性肝炎等其他肝病临床表现无特异性。因此,诊断时应牢记DILI是排他性诊断,积极与其他肝病相鉴别。

生物标志物可帮助判断肝损伤的严重程度及预后情况,目前常用的指标有血清ALT、AST、GGT、ALP、TbIL、DbIL等。不同性别、年龄及临床分型的DILI患者的生化指标存在显著差异。相比于女性,男性DILI患者的胆红素水平明显较高,这与之前的研究结论一致^[10]。另一项研究证实男性比女性更易出现胆汁淤积,但是其潜在的机制仍不明确,需进一步研究^[11]。对于不同年龄段DILI患者的肝功



组间比较, * $P < 0.05$ 。

图1 不同性别、年龄及临床分型的肝功能指标比较

Figure 1 Comparison of liver function indicators according to gender, age and clinical types

表2 引起药物性肝损伤的药物种类与构成

Table 2 Categories and composition of drugs that cause DILI

种类	代表药物	例数(n)	构成比(%)
中草药、中成药	何首乌、雷公藤、土三七、鱼腥草、蒲公英、骨康胶囊、中药丸剂、仙灵骨葆胶囊等	234	56.25
西药			
抗感染药物	阿奇霉素、头孢呋辛、阿莫西林、头孢克肟、莫西沙星、伊曲康唑、克拉霉素、酮康唑等	39	9.38
抗结核药物	异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙醇丁胺	7	1.68
精神类药物	劳拉西泮、米氮平、氟西汀、安定、氯丙米嗪、苯巴比妥、盐酸舍曲林片、帕罗西汀、卡马西平等	10	2.40
心血管药物	倍他乐克、他汀类药物、普萘洛尔、氨氯地平、卡托普利、胺碘酮、硝苯地平	36	8.65
解热镇痛药物	双氯芬酸钠、西乐葆、扑热息痛、对乙酰氨基酚、布洛芬等	18	4.33
抗肿瘤药物	顺铂、奥沙利铂、索拉菲尼、长春新碱、力扑素、培美曲塞等	18	4.33
其他	丙硫氧嘧啶、甲巯咪唑、他克莫司、雷贝拉唑、密固达、非那雄胺等	87	20.91

表3 药物性肝损伤不同临床分型预后情况

Table 3 The prognosis of different clinical subtypes of DILI

临床分型	例数(n)	治愈[n(%)]	好转[n(%)]	无效[n(%)]
肝细胞型	219	22(10.05)	194(88.58)	3(1.37)
胆汁淤积型	98	4(4.08)	92(93.88)	2(2.04)
混合型	99	3(3.03)	92(92.93)	4(4.04)
总计	416	29(6.97)	378(90.87)	9(2.16)

能指标无明显差异,仅<18岁年龄组患者的ALP水平明显高于其他年龄组。虽然ALP水平在梗阻性黄疸、急性肝炎等肝胆疾病的诊断中起着重要作用,但是ALP的活性变化与生长速率和骨骼发育密切相关^[12]。因此,青少年DILI患者的ALP水平高于其他年龄组受多方面因素的影响,并不能完全表明其肝损伤或胆汁淤积程度高于其他年龄组患者。通过比较不同临床分型DILI的生化指标,可以发现不同临床分型患者的血清ALT、AST、ALP、TbIL、DbIL峰值存在显著差异($P < 0.05$)。肝细胞型患者的血清ALT、AST峰值明显高于胆汁淤积型及混合型,而胆汁淤积型患者的血清ALP峰值明显高于另外两种分型。对于TbIL、DbIL峰值水平,肝细胞型最高,胆汁淤积型次之,而混合型最低。杨焕芝等^[13]发现不同临床分型的ALT、AST、ALP峰值存在差异,而TbIL峰值在3种分型中差异无统计学意义。杨雯等^[14]研究也表明ALT、AST升高易出现肝细胞损伤型,ALP高者易出现胆汁淤积型。

在本研究中,DILI致病药物种类繁多,主要涉及中草药及中成药类、抗感染药、心血管系统药物、解热镇痛药物、抗肿瘤药物等。与西方国家DILI主要由处方化学药物(如解热镇痛药、抗生素等)引起不同,我国由中草药及中成药引起的DILI占比较大^[15]。由于中草药或中成药来自纯天然植物,使用历史悠久,被公众认为是天然与安全的。随着中草药的使用在全球范围内迅速增加,部分中草药的潜在毒性,特别是其肝毒性,作为医学问题日益突显。一些中草药由于自身理化特性,通过次级代谢产物表现出药理活性和毒性作用。除此之外,中草药种植环境、炮制方法、污染、制备工艺(获取和处理不当)和添加某些未标记物质、剂量、配伍等多种因素也都与其肝毒性相关^[16]。加强对中草药的监管对确保其质量及安全性至关重要。同时,抗菌药物仍然是全球引起特异质型DILI的主要原因,如西方国家常用的阿莫西林-克拉维酸和亚洲国家抗结核药物的使用^[17]。因此,应提高规范与合理用药意识,不可滥用抗生素,部分药物使用时需检测肝功能,若出现相关症状或实验室检查异常应停药并及时就诊。

DILI患者通常在停用可疑致病药物一段时间后恢复,但是在某些情况下DILI会发展为急性肝衰竭,导致严重的后果或需要肝移植,甚至死亡。此外,部分患者不能完全好转,导致慢性肝损伤。黄疸、腹水和脑病等临床表现的出现通常与较差的预

后相关^[18]。本研究中的416例DILI患者经住院治疗后大多数治愈或好转,仅有9例患者预后不良,因此没有进一步分析基础肝病对DILI预后的影响。但是有研究表明合并丙型肝炎病毒感染、非酒精性脂肪肝等基础肝病的DILI患者肝损伤更重,病死率更高^[19]。比较不同临床分型DILI患者的预后情况发现,肝细胞型比混合型DILI的总体预后要好。但是由于缺乏对出院患者的进一步随访,不能明确是否有部分患者出院后出现慢性肝损伤的情况。既往有研究表明黄疸水平与DILI预后相关,而胆汁淤积型的患者通常有较高的黄疸发生,因此胆汁淤积型预后较其他两种类型更差^[20]。但是关于不同临床分型对DILI预后的影响目前尚无定论,因此需要多中心大样本的研究来进一步分析总结。

综上,DILI患者以中老年人、女性为主。引起DILI的药物种类繁多,而中草药、中成药类是导致药物性肝损伤的常见病因,其代表药物主要有何首乌、雷公藤和土三七等。肝细胞型是DILI的主要临床类型,此分型的患者血清ALT、AST、TbIL、DbIL峰值明显高于胆汁淤积型和混合型DILI。ALT、AST、ALP、TbIL、DbIL等生化指标对识别肝功能损伤及判断临床分型等方面存在重要意义。因此,若服用中草药或某些有肝损伤不良反应的药物时,应注意定期监测肝功能,以期早期发现异常,实现早诊断、早治疗从而改善预后。

[参考文献]

- [1] 于乐成,茅益民,陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 实用肝脏病杂志,2017,20(2):257-274
- [2] SHEN T, LIU Y, SHANG J, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China[J]. Gastroenterology, 2019, 156(8): 2230-2241
- [3] ROBLES-DIAZ M, LUCENA M I, KAPLOWITZ N, et al. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury[J]. Gastroenterology, 2014, 147(1): 109-118
- [4] ORTLAND I, MIRJALILI M, KULLAK-UBLICK G A, et al. Drug-induced liver injury in Switzerland: an analysis of drug-related hepatic disorders in the WHO pharmacovigilance database VigiBase from 2010 to 2020[J]. Swiss Med Week, 2021, 151: w20503
- [5] WYSOWSKI D K, SWARTZ L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969-2002: the importance of reporting suspected reactions[J]. Arch Intern Med, 2005, 165(12): 1363-1369
- [6] 宋芳娇,翟庆慧,贺庆娟,等. 2820例药物性肝损伤临

- 床分析[J]. 中华肝脏病杂志,2020,28(11):954-958
- [7] PANG L L, YANG W N, HOU F Q. Features and outcomes from a retrospective study of 570 hospitalized Chinese patients with drug-induced liver injury [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2018, 42(1):48-56
- [8] WANG Q L, HUANG A, WANG J B, et al. Chronic drug-induced liver injury: updates and future challenges [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:627133
- [9] 陈智娴,秦刚. 老年与中青年药物性肝损伤的临床比较[J]. 中国老年学杂志,2017,37(9):2217-2218
- [10] 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 Baltim Md*, 2009, 49(6):2001-2009
- [11] SUZUKI A, BARNHART H, GU J Z, et al. Associations of gender and a proxy of female menopausal status with histological features of drug-induced liver injury [J]. *Liver Int*, 2017, 37(11):1723-1730
- [12] LÜ K L, XIE S S, LIU E, et al. Age-wise trends in alkaline phosphatase activity in 167, 625 Chinese children aged 0-18 years [J]. *Clin Biochem*, 2020, 79:34-40
- [13] 杨焕芝,李兴德,陈学平,等. 93例药物性肝损伤患者临床特征分析[J]. 中国药业,2021,30(15):122-125
- [14] 杨雯,王琦. 我院371例药物性肝损伤的临床特征及预后分析[J]. 中国药物警戒,2019,16(5):293-296, 300
- [15] LIU C X, FAN H R, LI Y Z, et al. Research advances on hepatotoxicity of herbal medicines in China [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016:7150391
- [16] SANTOS G, GASCA J, PARANA R, et al. Profile of herbal and dietary supplements induced liver injury in Latin America: a systematic review of published reports [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(1):6-19
- [17] 李晓芸,唐洁婷. 药物性肝损伤的流行病学[J]. 临床肝胆病杂志,2021,37(11):2510-2514
- [18] GARCIA-CORTES M, ROBLES-DIAZ M, STEPHENS C, et al. Drug induced liver injury: an update [J]. *Arch Toxicol*, 2020, 94(10):3381-3407
- [19] CHALASANI N, BONKOVSKY H L, FONTANA R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(7):1340-1352
- [20] 张丽媛,刘昌江,杜永国,等. 430例药物性肝损伤临床特点分析[J]. 肝脏,2019,24(5):519-521
- [收稿日期] 2022-01-04
(本文编辑:蒋莉)

(上接第1011页)

- hemodynamics in normotensive versus preeclamptic pregnancies: a prospective longitudinal study using a noninvasive cardiac system (NICaS™) [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2018, 18(1):229
- [12] 王清津,刘可,蔡晓玲,等. 子痫前期患者血浆儿茶酚胺与其新生儿脐血儿茶酚胺的研究[J]. 南方医科大学学报,2008,28(7):1309-1310
- [13] 茆庆洪,宋娟. 剖宫产腰麻痛觉阻滞平面上界的相关因素分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2009,29(9):1293-1295
- [14] ROOFTHOOF E, VAN D V M. Low-dose spinal anaesthesia for caesarean section to prevent spinal-induced hypotension [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2008, 21(3):259-262
- [15] MALHOTRA R, JOHNSTONE C, HALPERN S, et al. Duration of motor block with intrathecal ropivacaine versus bupivacaine for caesarean section: a meta-analysis [J]. *Int J Obstet Anesth*, 2016, 27:9-16
- [16] ANIM-SOMUAH M, SMYTH R M, CYNA A M, et al. Epidural versus non-epidural or no analgesia for pain management in labour [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 5(5):CD000331
- [收稿日期] 2022-01-17
(责任编辑:蒋莉)