

· 述评 ·

# 药物性肝损伤治疗的进展与困惑

陈 帅, 杨长青

同济大学附属同济医院 消化内科, 上海 200065

**摘要:** 药物性肝损伤(DILI)是最常见、最严重的药物不良反应之一,严重者可引起急性肝衰竭甚至死亡。DILI发病机制尚未完全阐明,个体差异较显著,晚期DILI除肝移植外尚无有效的治疗方法,因此早期诊断、精准治疗显得尤为重要。现就近年来DILI治疗领域重要研究进展和难点问题进行了述评。

**关键词:** 化学性与药物性肝损伤; 治疗学; 预后

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81670571, 81820108006); 上海市临床重点专科建设项目(SHSLCZDK06801); 上海申康三年行动计划重大临床研究项目(SHDC2020CR203B)

中图分类号: R575

文献标志码: A

文章编号: 1001-5256(2021)11-2505-05

## Drug-induced liver injury: Advances and confusions in treatment

CHEN Shuai, YANG Changqing. (Department of Gastroenterology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200065, China)

**Abstract:** Drug-induced liver injury (DILI) is one of the most common and serious adverse drug reactions and can lead to acute liver failure and even death in severe cases. The pathogenesis of DILI has not been fully clarified, and there is significant individual difference. There is no effective treatment for advanced DILI except liver transplantation, and therefore, early diagnosis and precise treatment are of particular importance. This article reviews the important research advances and difficult issues in the treatment of DILI in recent years.

**Key words:** Chemical and Drug Induced Liver Injury; Therapeutics; Prognosis

**Research funding:** National Natural Science Foundation of China (81670571, 81820108006); Shanghai Clinical Key Specialty Project (SHSLCZDK06801); Clinical Research Plan of SHDC (SHDC2020CR2030B)

药物性肝损伤(DILI)是指由各类化学药物、中草药、生物制剂、保健品、膳食补充剂及其代谢产物等处方或非处方药物引起的肝损伤,是最常见、最严重的药物不良反应之一,严重者可引起急性肝衰竭甚至死亡<sup>[1]</sup>。据报道, DILI在发达国家的发生率为1/10万~20/10万<sup>[2]</sup>。冰岛一项前瞻性研究<sup>[3]</sup>资料显示, DILI在普通人群的年发病率约为19.1/10万。

由于我国人口基数庞大,老龄化日益加重,药物种类繁多,中草药及保健品普遍滥用,加之医务人员和公众对药品安全问题的认识仍然不足,近年来我国DILI的发病率呈逐年上升趋势。2019年由茅益民教授及陈成伟教授牵头的大型回顾性流行病学研究<sup>[4]</sup>为估算我国大陆地区药物性肝损伤的普通人群发病率提供了可靠详实的资料。研究结果显示,我国每年DILI的发生率至少为23.80/10万,高于西方国家报道,已成为亟需解决的重要问题。

DILI包括固有型和特异质型,特异质型在临床上较为多见。目前DILI的诊断主要是排他性诊断,首先需确

定存在肝损伤,在此基础上排除其他肝病病因,根据可疑药物接触史及因果关系评估进行诊断,仍缺乏简便、客观、特异的新型诊断标志物。

治疗DILI的首要原则是及时停止使用可疑肝损伤药物,尽可能避免再次使用可疑或同类药物,并根据肝损伤的具体临床类型给予适当的治疗。由于发病机制复杂,个体差异显著,目前虽然存在少数药物被广泛应用于DILI的治疗,但疗效有限,除了针对对乙酰氨基酚过量使用的N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)外,多数DILI并无特效解毒剂,一旦进展为急性肝衰竭,致死率高,必要时需进行紧急肝移植。可以认为, DILI的治疗目前仍是充满未知和挑战的领域,发病机制研究及临床研究相当匮乏,亟需加强基础机制研究及药物创新,有助于进一步推动我国DILI防治。笔者就近年来DILI领域的治疗进展进行了述评,并提出目前治疗领域存在的困难与挑战,以提高临床医师对其的关注度。期待随着基础研究的不断深入及大规模前瞻性随机对照研究的陆续开展, DILI治疗领域能迎来令人兴奋的研究成果与进展。

### 1 停用可疑肝损伤药物

目前DILI最有效的治疗方法仍是停用可疑的肝损伤药物并避免再次使用。大多数患者停药后症状会自行消退,仅有少部分患者出现病情进展和快速恶化。但

DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.11.001

收稿日期: 2021-08-30; 修回日期: 2021-08-30

通信作者: 杨长青: cqyang@tongji.edu.cn

在临床诊疗工作中, 停止使用可疑的肝损伤药物可能会使患者面临原发疾病进展的风险, 例如肿瘤患者和结核病患者。同时, 由于人体对于药物的肝毒性存在自我适应的特性, 经常会出现血清 ALT 及 AST 的短暂波动而无明显肝损伤症状, 因此, 是否立即停药也成为棘手的问题。

美国食品和药品监督管理局曾发布预防药物肝毒性的临床药物试验停药原则, 在新药的临床试验和上市后阶段, 是一个重要的指导性建议。尽管该原则仅适用于药物临床试验, 且缺乏多中心大样本前瞻性研究数据支持, 但也在临床诊疗工作中发挥了指导性作用。2015 年我国药物性肝病学组制定的指南<sup>[1]</sup>建议, 多数情况下血清 ALT 或 AST 升高  $\geq 3 \times \text{ULN}$  而无症状者并非立即停药的指征; 但出现 TBil 和/或 INR 升高等肝脏明显受损的情况时, 继续用药则有诱发急性肝衰竭(ALF) 的危险。

综上, 当患者原发病治疗情况紧急且没有可替代的安全药物时, 应充分权衡停药引起原发病进展和继续用药导致肝损伤加重的风险, 从而做出恰当的决策。

## 2 DILI 患者的高危药物再刺激

DILI 患者原则上应尽可能避免再次使用可疑的肝损伤药物, 研究<sup>[5]</sup>显示, 根据药物种类的不同, 再次接触同一肝损伤药物可导致 11% ~ 51% 的 DILI 患者复发, 在所有处方药物的前瞻性研究中, DILI 患者药物再刺激的病死率可高达 13%, 因此, 高危药物再刺激的决策制订应十分谨慎。只有当高危药物对于原发病治疗的客观收益超过 DILI 复发风险且目前没有更安全的替代药物时可以使用, 在患者完全知情同意并坚持密切随访监测肝功能的情况下, 可以进行药物再刺激。目前关于 DILI 患者高危药物再刺激的前瞻性研究仍十分匮乏, 一项纳入 103 例药物性肝损伤患者再次接受阳性药物刺激的研究<sup>[6]</sup>结果显示, 大多数患者表现出对药物毒性的适应, 其中 39 例仅出现肝功能异常, 未发现严重肝损伤。然而, 也有研究<sup>[7]</sup>报道高危药物再刺激后出现较高的复发率及临床显著的肝损伤, 可能与免疫反应、基因、联合用药等多种因素相关, 期待随着药物研发的创新、标准化剂量减少及密切的肝功能监测, 可以在临床上实现安全的高危药物再刺激, 但目前仍缺少足够的前瞻性研究数据指导临床实践。临床医生可以从对照临床试验、DILI 前瞻性注册研究和大型医疗保健数据库中获取数据, 以便更好地了解并识别高危药物再刺激的关键风险因素, 从而指导临床决策。

## 3 DILI 患者的治疗

3.1 N-乙酰半胱氨酸(NAC) NAC 是公认的对乙酰氨基酚(APAP) 过量的解毒剂, 临床上越早应用效果越好。近年来多项研究发现 NAC 在其他药物导致的 ALF

的预防和治疗中也有重要作用。一项随机对照研究<sup>[8]</sup>结果显示, 预防性使用口服 NAC 可降低与抗结核药物相关的肝损伤发生率。另一项包含 173 例非 APAP 相关 ALF 患者的双盲随机对照前瞻性研究<sup>[9]</sup>表明, 与安慰剂治疗的患者相比, NAC 治疗的患者无移植生存期有显著改善, 胆红素和 ALT 水平也较低, 但仅在早期有效。此外, NAC 联合强的松龙治疗严重特异质型 DILI 患者, 对于 ALT、AST 和 INR 也有显著改善作用<sup>[10]</sup>。目前包括我国 DILI 专家共识、欧洲肝病学会 DILI 指南及亚太肝病学会 DILI 指南均推荐 NAC 治疗早期 ALF 成人患者, 但 NAC 对中重度 DILI 患者及儿童 ALF 的治疗效果仍有待进一步研究。

3.2 糖皮质激素 糖皮质激素具有抗炎、抗过敏、抗休克、非特异性免疫抑制、解热等作用, 可能有助于减轻炎症和病理免疫反应<sup>[11]</sup>, 因此被认为在 DILI 治疗方面具有很大的潜力, 然而关于糖皮质激素在 DILI 中的治疗作用一直充满争议。由于免疫机制在 DILI 患者的发病机制中具有重要影响, 一些自身免疫症状明显的患者尝试使用糖皮质激素。多项研究<sup>[12-13]</sup>结果表明糖皮质激素在免疫检查点抑制剂、生物制剂和药物诱导的具有自身免疫性特征的 DILI 治疗中具有有益作用, 且停药后复发少见, 包括我国 DILI 指南、欧洲肝病学会 DILI 指南及亚太肝病学会 DILI 指南均将糖皮质激素作为具有自身免疫样症状 DILI 患者的有效治疗方法。然而, 也有部分研究<sup>[14-15]</sup>结果驳斥了糖皮质激素在 DILI 中的治疗作用, 认为其无法提高 DILI 患者缓解率及改善预后。这一争议的产生主要是因为目前缺乏高质量的关于糖皮质激素对 DILI 患者疗效的前瞻性对照研究, 大多数研究数据都是病例报告或回顾性研究, 且仅纳入了少量的患者, 此外在不同中心的临床诊疗工作中, 糖皮质激素的使用并不规范统一, 难以评估其疗效, 目前亟需多中心、大样本、前瞻性对照研究进一步确定可能受益于糖皮质激素治疗的 DILI 患者, 并将其治疗标准化。在临床诊疗工作中, 应充分权衡利弊, 仔细评估并严格掌握治疗适应证, 在患者知情同意且配合的基础上, 慎重进行经验性治疗。

3.3 异甘草酸镁 异甘草酸镁由中药甘草提炼而来, 在肝损伤中有较好的治疗效果。一项多中心双盲随机对照试验<sup>[16]</sup>结果显示异甘草酸镁可降低 DILI 患者血清 ALT 水平, 我国食品药品监督管理局批准急性肝细胞型或混合型 DILI 为异甘草酸镁的治疗适应证。近来, 由我国茅益民教授开展的一项多中心双盲随机对照临床试验<sup>[17]</sup>发现低剂量及高剂量异甘草酸镁治疗 DILI 患者均具有良好的疗效和安全性, 初步证实异甘草酸镁治疗中国人群急性药物性肝损伤是一种安全有效的治疗方法。未来临床试验需要在更大的 DILI 患者群体, 包括具有 ALF 倾

向的严重 DILI 患者群体中进一步验证该药物的有效性及安全性。

3.4 熊去氧胆酸 胆汁淤积型 DILI 通常使用熊去氧胆酸进行治疗,但目前对于其在 DILI 中的疗效研究多是对胆汁淤积型 DILI 患者的病例报告和回顾性研究<sup>[18]</sup>,缺乏令人信服的多中心前瞻性对照研究结果评估其确切疗效。

3.5 水飞蓟素 水飞蓟素作为经典的保肝药物,已经广泛应用于各种肝损伤的治疗,然而关于其在 DILI 中的疗效目前仍不明确。一项多中心前瞻性随机研究<sup>[19]</sup>结果表明,在服用抗结核药物的患者中预防性给予水飞蓟素,并未减少 DILI 的发生率。而另一项研究<sup>[20]</sup>却发现,与安慰剂相比,水飞蓟素能够在第 4 周降低抗结核药物 DILI 的发生率(3.7% vs 32.1%)。来自伊朗的一项随机对照研究结果提示水飞蓟素对于抗癫痫药物引起的 DILI 可能具有良好的疗效<sup>[21]</sup>。我国 DILI 指南建议对于肝细胞损伤型和混合型 DILI 炎症相对较轻者,可试用水飞蓟素,但仍需多中心大样本前瞻性对照研究证实其在 DILI 中的治疗作用。

3.6 治疗 DILI 的其他制剂 除了上述药物以外,还有许多其他药物被尝试应用于 DILI 的治疗。消胆胺对于慢性胆汁淤积性 DILI 引起的瘙痒有一定的缓解作用,由于其可影响来氟米特及其代谢物的肠肝循环从而加速其清除,目前已被用来治疗致命的来氟米特诱导的 DILI<sup>[22]</sup>。左旋肉碱是一种解毒剂,可用于丙戊酸盐诱导的肝损伤。双环醇被认为是治疗他汀类药物引起的肝损伤的有效治疗药物<sup>[23]</sup>。甘草酸制剂可经验性试用于炎症症状较重的肝细胞损伤型和混合型 DILI 患者。值得注意的是,上述药物在 DILI 中的确切疗效尚有待严格的前瞻性随机对照研究加以证实。

3.7 肝脏支持系统 目前治疗 DILI 诱导的 ALF 的方法旨在利用辅助设备提供暂时的肝功能替代和解毒,同时等待肝功能自发恢复或通过增强肝脏再生的方法恢复肝功能。在少有的随机对照试验<sup>[24]</sup>中,人工肝和生物人工肝支持系统改善了肝功能,但在降低肝衰竭患者病死率方面没有明显的作用。不同临床诊治中心之间人工肝治疗模式的差异,以及人工肝支持治疗难以进行随机对照试验的特殊性也限制了人工肝支持系统的深入研究。国外学者对不同病因的 ALF 患者进行了大容量血浆置换,结果显示大容量血浆置换可以通过增加无移植生存率来改善 ALF 患者的预后<sup>[25]</sup>,当患者病情严重、进展迅速且不具备肝移植条件时可能是一种较好的治疗选择,但它在 DILI 诱导的急性肝衰竭中的具体作用仍不清楚,尚有待进一步研究。此外,通过干细胞治疗或使用粒细胞集落刺激因子等方法增强肝脏再生能力的研究数据仍然十

分有限<sup>[26]</sup>。鉴于肝移植的高昂费用、供体来源稀少和漫长的等待时间,仅有少数患者能够接受肝移植。虽然目前肝脏支持治疗领域充满了未知和挑战,但作为挽救 ALF 患者肝功能的最大希望,仍值得深入研究。

3.8 肝移植 目前肝移植仍然是 ALF 的主要抢救措施,我国 DILI 指南<sup>[1]</sup>推荐对于伴有肝性脑病和严重凝血功能障碍、失代偿性肝硬化的 ALF 患者,应考虑进行肝移植。有报道<sup>[27]</sup>显示约 40% 的特异质型 DILI - ALF 需要进行肝移植,肝移植后生存率较高,DILI - ALF 的肝移植 1 年生存率为 83%,5 年生存率为 71%<sup>[28]</sup>。然而,供体短缺、移植费用高昂限制了其临床应用。由于 DILI - ALF 疾病的复杂性和快速进展恶化的特点,ALF 患者往往需要紧急转诊接受肝移植,但由于急诊肝移植的实施受到诸多现实因素限制,因此在没有好的替代治疗措施的情况下,未来研究应试图探索预测 DILI - ALF 患者紧急肝移植需求的临床和生化指标。

#### 4 目前的困惑与挑战

由于慢性乙型、丙型肝炎的可防可控,DILI 已成为临床上最常见的急性肝损伤原因。我国 DILI 的发病率正呈逐年上升趋势,目前 DILI 治疗领域面临着诸多问题和挑战,包括:(1) DILI 发病机制复杂,个体差异较显著,加之特异质型 DILI 在动物模型上难以复制,目前 DILI 基础研究相当匮乏;(2) DILI 多无明显的特殊临床症状,难以早期识别,部分患者病情复杂,可迅速进展为不可逆的肝衰竭,晚期 DILI 除肝移植外目前尚无有效的治疗方法;(3) 目前除了针对 APAP 过量使用的 NAC 外,多数肝损伤药物并没有特定的解毒剂,包括糖皮质激素、水飞蓟素、熊去氧胆酸、异甘草酸镁和其他一些细胞保护剂虽然被报道在 DILI 治疗方面取得了一定的疗效,但仍缺乏高质量的严格前瞻性对照研究数据支持,距离标准化规范应用还有很大的距离;(4) 当前我国临床诊疗工作中对于 DILI 的诊断标准较为混乱,各中心经验无从比较和推广,在目前无特异性诊断标志物的情况下,难以做到明确诊断、及时停用肝损伤药物;(5) 我国草药和膳食补充剂应用广泛,缺乏严格的药效观察和毒理学研究,其成分复杂,可疑毒性成分的毒理学评估及其与处方药的相互作用未明;(6) 病毒性肝炎、代谢相关脂肪性肝病、酒精性肝病、自身免疫性肝病等慢性肝病患者 DILI 及肿瘤患者、老年人、儿童等特殊人群 DILI 的临床管理尚有待探讨研究。面对 DILI 这一日益严峻的挑战,我国学者做了许多建设性工作,包括建立全球第二个 DILI 专业网络数据库 - HepaTox 网站([www.hepattox.org](http://www.hepattox.org))、在经典的临床 RUCAM 量表评分的基础上建立 DILI 因果关系评价“整合数据链法”<sup>[29]</sup>、建立全球首个安全用药信息共享共创网络查询平台、制订全球首部针对单品种中草药的安全用

药指南等。相信在未来通过临床医师、公卫部门、药学专家及药监部门的通力合作以及伴随着公众用药安全意识的提高,我国DILI防控将愈加精准化,建立起符合我国国情的DILI精准诊治体系,并为国际DILI研究贡献出“中国经验”。

## 5 总结与展望

总而言之,DILI是一种发病机制尚不明确、临床治疗棘手的疾病。临床医生应详细采集患者不良反应史,根据患者病情及药物适应证严格用药,减少不必要的药物,同时注意观察临床表现及肝功能指标,以便及时发现DILI并给予恰当的治疗。政府应加强DILI的公众教育和风险管理,帮助患者充分了解并预防DILI。此外,应开展更多严格标准的大规模多中心前瞻性临床对照研究,促进对DILI治疗策略及预后的深入了解,建立灵敏精准的预警系统,完善DILI大型数据库,并将其充分应用于临床实践及科学研究。近来外泌体<sup>[30]</sup>、纳米技术<sup>[31]</sup>、肠道微生物菌群<sup>[32]</sup>等新兴治疗方法在DILI治疗研究中取得了令人欣喜的突破,相信未来随着基础研究的不断深入及临床研究的广泛开展,DILI的治疗会有更大的进展。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:陈帅、杨长青负责起草和修改文章。

## 参考文献:

- [1] Drug-induced Liver Disease Study Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for the management of drug-induced liver injury[J]. J Clin Hepatol, 2015, 31(11): 1752-1769. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.11.002.  
中华医学会肝病学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. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.11.002.
- [2] BJÖRNSSON ES, BERGMANN OM, BJÖRNSSON HK, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland[J]. Gastroenterology, 2013, 144(7): 1419-1425. e1-3; quiz e19-20. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.006.
- [3] BJÖRNSSON ES. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Semin Liver Dis, 2014, 34(2): 115-122. DOI: 10.1055/s-0034-1375953.
- [4] 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. e11. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.02.002.
- [5] HUNT CM, PAPAY JI, STANULOVIC V, et al. Drug challenge following drug-induced liver injury[J]. Hepatology, 2017, 66(2): 646-654. DOI: 10.1002/hep.29152.
- [6] XU CF, JOHNSON T, WANG X, et al. HLA-B\*57:01 Confers Susceptibility to pazopanib-associated liver injury in patients with cancer[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(6): 1371-1377. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2044.
- [7] WATKINS PB, LEWIS JH, KAPLOWITZ N, et al. Clinical pattern of tolvaftan-associated liver injury in subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease: Analysis of clinical trials database[J]. Drug Saf, 2015, 38(11): 1103-1113. DOI: 10.1007/s40264-015-0327-3.
- [8] BANIASADI S, EFTEKHARI P, TABARSI P, et al. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2010, 22(10): 1235-1238. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32833aa11b.
- [9] KNOWLES SR, SHAPIRO LE, SHEAR NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: Incidence, prevention and management[J]. Drug Saf, 1999, 21(6): 489-501. DOI: 10.2165/00002018-199921060-00005.
- [10] BORLAK J, van BÖMMEL F, BERG T. N-acetylcysteine and prednisolone treatment improved serum biochemistries in suspected flupirtine cases of severe idiosyncratic liver injury[J]. Liver Int, 2018, 38(2): 365-376. DOI: 10.1111/liv.13538.
- [11] KAN M, HIMES BE. Insights into glucocorticoid responses derived from omics studies[J]. Pharmacol Ther, 2021, 218: 107674. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107674.
- [12] DARNELL EP, MOORADIAN MJ, BARUCH EN, et al. Immune-related adverse events (irAEs): Diagnosis, management, and clinical pearls[J]. Curr Oncol Rep, 2020, 22(4): 39. DOI: 10.1007/s11912-020-0897-9.
- [13] NISHIDA N, KUDO M. Liver damage related to immune checkpoint inhibitors[J]. Hepatol Int, 2019, 13(3): 248-252. DOI: 10.1007/s12072-018-9921-7.
- [14] TUJIOS SR, LEE WM. Acute liver failure induced by idiosyncratic reaction to drugs: Challenges in diagnosis and therapy[J]. Liver Int, 2018, 38(1): 6-14. DOI: 10.1111/liv.13535.
- [15] WAN YM, WU JF, LI YH, et al. Prednisone is not beneficial for the treatment of severe drug-induced liver injury: An observational study (STROBE compliant) [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(26): e15886. DOI: 10.1097/MD.00000000000015886.
- [16] MAO YM, ZENG MD, CHEN Y, et al. Magnesium isoglycyrrhizinate in the treatment of chronic liver diseases: A randomized, double-blind, multi-doses, active drug controlled, multi-center study[J]. Chin J Hepatol, 2009, 17(11): 847-851. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2009.11.013.  
茅益民, 曾民德, 陈勇, 等. 异甘草酸镁治疗ALT升高的慢性肝病的多中心、随机、双盲、多剂量、阳性药物平行对照临床研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2009, 17(11): 847-851. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2009.11.013.
- [17] WANG Y, WANG Z, GAO M, et al. Efficacy and safety of magnesium isoglycyrrhizinate injection in patients with acute drug-induced liver injury: A phase II trial[J]. Liver Int, 2019, 39(11): 2102-2111. DOI: 10.1111/liv.14204.
- [18] ZHAO Z, BAO L, YU X, et al. Acute vanishing bile duct syndrome after therapy with cephalosporin, metronidazole, and clotrimazole: A case report[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(36): e8009. DOI: 10.1097/MD.00000000000008009.
- [19] GU J, TANG SJ, TAN SY, et al. An open-label, randomized and multi-center clinical trial to evaluate the efficacy of Silybinin in preventing drug-induced liver injury[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(3): 4320-4327.
- [20] LUANGCHOSIRI C, THAKKINSTIAN A, CHITPHUK S, et al. A