

中草药相关肝损伤临床诊疗指南

中华中医药学会肝胆病分会 中华中医药学会中成药分会

中草药相关肝损伤(herb-induced liver injury, HILI)是指由中药、天然药物及其相关制剂引发的肝损伤。近年来,随着中草药在全球的广泛应用及药品不良反应监测体系的不断完善,HILI 报道呈升高趋势,中草药相关因素引起的药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)越来越受到关注^[1]。影响 HILI 发生的因素复杂多样,有药物方面因素,也有药物应用不合理及机体差异性等因素^[2]。由于缺少体现中草药复杂性特点的 HILI 诊断规范和标准,造成目前 HILI 临床诊断不准确等问题。此外,肝损伤药物的分类比较方式缺少统一认识,造成 HILI 占 DILI 构成比增高^[3]。因此,建立符合中医药特点的 HILI 诊疗指南,对于明确患者肝损伤与中草药之间的相关性,科学研判国内外 HILI 发生的客观性,提高 HILI 科学诊断和治疗水平,指导临床合理用药,减少肝损伤的发生,同时促进中医药事业健康持续发展等具有重要意义。

由于 HILI 在诊断和治疗领域尚有诸多问题亟待解决,本指南需要在所获得循证医学证据的支持下不断修订完善。

1 范围 本标准规定了 HILI 临床诊疗的策略、方法及流程。本标准适用于使用中药、天然药物及其相关制剂引发的肝损伤患者的临床诊疗。

2 规范性引用文件 下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅所注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

中华医学会肝病学分会药物性肝病学组 2015 年 10 月发布的《药物性肝损伤诊治指南》^[4]。

Reliability of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method for assessing causality in drug-induced liver injury, 2008^[5]。

GRADE 工作组发布的 Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (GRADE) 系统, 2004^[6]。

ACG Clinical Guideline: the diagnosis and

management of idiosyncratic drug-induced liver injury, 2014^[1]。

3 术语和定义 下列术语和定义适用于本文件。

3.1 HILI 定义 HILI 是指由中药、天然药物及其相关制剂引发的肝损伤。

3.2 中草药及其相关制剂再激发事件 应用同等剂量曾导致肝损伤的中草药及其相关制剂后又发生肝损伤。

4 推荐意见和证据质量的定义 本指南参考“推荐意见分级的评估、制定和评价(Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation, GRADE) 系统”^[6],对推荐意见的级别(表 1)和循证医学证据的质量(表 2)进行评估。

表 1 GRADE 系统推荐强度等级	
推荐强度	具体描述
强推荐(1 级)	明确显示干预措施利大于弊或者弊大于利
选择性推荐(2 级)	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当

表 2 GRADE 系统证据质量及其定义	
证据级别	定义
高质量(A)	非常确信估计的效应值接近真实的效应值,进一步研究也不可能改变该估计效应值的可信度
中等质量(B)	对估计的效应值确信程度中等,估计值有可能接近真实值,但仍存在二者不相同的可能性,进一步研究有可能改变该估计效应值的可信度
低质量(C)	对估计的效应值的的确信程度有限,估计值与真实值可能大不相同。进一步研究极有可能改变该估计效应值的可信度
极低质量(D)	对估计的效应值几乎没有信心,估计值与真实值很可能完全不同。对效应值的任何估计都很不确定

5 流行病学

5.1 HILI 发病率 世界范围内仍缺乏对 DILI 及 HILI 发病率权威的流行病学数据,现有数据只是对特定地区一定时间段内发病人口的预估。由于非商业性及非处方因素,HILI 发病率较 DILI 更难估计,HILI 总体发病率仍然未知^[7],只能统计中草药在所有导致肝损伤药物中所占的构成比。

5.2 HILI 占 DILI 的构成比 HILI 在 DILI 所占构成比在不同国家和地区的报道差异很大^[8-15],可能与这些文献多为单中心回顾性调查研究和各中心 HILI 鉴别诊断水平不一有关。此外,也与导致肝损伤药物的统计方式有关。目前大多数文献报道将中草药作为一个整体与某一类化学药(如抗结核药物)、甚至某一种化学药(如对乙酰氨基酚)进行比较,忽视中草药也存在功效不同的分类,从而得出中草药占导致肝损伤药物比例较高的片面结论^[3]。中草药按功效分为解表药、清热药等 21 大类,化学药分为抗结核药物、抗肿瘤药物等 11 大类,将中草药和化学药分别作为一个整体进行并列比较,中草药引起的肝损伤低于化学药^[3]。因此,为避免因分类不科学而导致中草药占全部肝损伤药物的比例统计不准确,本指南建议对导致肝损伤药物进行科学合理的分类。一级分类将导致肝损伤药物分为中草药、化学药和生物制剂;二级分类中草药可按功效分为解表、清热、补益等类别,对应于化学药分为抗结核药物、抗肿瘤药物等。三级分类将中草药和化学药的某一具体品种进行对比。

5.3 HILI 的发病人群特征 HILI 的发病人群与性别的关系国内外存在争议,国外文献报道女性是 HILI 的独立危险因素,女性显著高于男性^[16],而国内数据显示男性 HILI 的发生率稍高于女性^[17,18]。HILI 的发病年龄无特异性,国内外报道均以大于 40 岁的人群居多^[11,15],可能与药物使用频率有关,也可能与肝脏药物代谢酶 CYP450 的表达随年龄变化有关^[19]。

推荐意见 1:建议对导致肝损伤药物进行科学合理的分类比较:一级分类将导致肝损伤药物分为中草药、化学药和生物制剂;二级分类将中草药、化学药分别按功效进行分类比较;三级分类将中草药和化学药的某一具体品种进行对比。(1A)

6 影响因素

6.1 中草药因素 (1)某些中草药本身对肝脏有损伤作用:如菊三七(又名土三七)^[20]、雷公藤^[21]等。(2)品种混用:某些中草药同名异物、伪品混用,如临床误以土三七作为三七使用而造成肝脏损伤^[22]。(3)加工炮制不当:不合理炮制可能增加中草药肝损伤的风险,如生首乌或不规范炮制何首乌的肝损伤发生风险高于规范炮制的何首乌^[23]。(4)外源性有害物质污染:中草药在生长、加工、炮制、储藏、运输等环节上受到污染或发生变质,导致中草药农药残留、重金属和微生物毒素等严重超标而引发肝脏损伤^[24,25]。

6.2 临床使用不合理 中草药使用应遵循中医理论,根据辨证论治选药组方。用药对证、剂量疗程恰当、配伍得当,毒剧药可以安全治疗疾病。药不对证(症)、超常规剂量或疗程、药物配伍不当等可能增加肝损伤风险^[26]。

6.3 患者机体因素 体质、基础疾病、遗传差异等因素可能增加肝损伤风险^[27]。

6.4 中西药联合应用问题 某些中草药和西药可能存在相互作用而导致肝损伤风险增加;部分患者虽然服用中药,但同时服用可致肝损伤的化学药如他汀类降血脂药物;某些中成药实际为中西药复方制剂,并且含有可致肝损伤的化学药,如个别治疗感冒的中西药复方制剂含有可致肝损伤的对乙酰氨基酚。严格意义上说,这部分中西药联合应用导致的肝损伤不属于中草药及其相关制剂导致的肝损伤,并且容易出现临床误诊和舆论误导,应注意区别。

7 临床表现和临床分型

7.1 临床表现 中草药开始应用至发生肝损伤的中位时间为 1~3 个月。HILI 的临床表现无特异性,可以引起目前已知的所有急性、亚急性和慢性肝损伤类型^[11]。

急性和亚急性 HILI 临床表现差异较大,可以仅仅表现为无症状的肝脏生化指标异常,部分患者出现乏力、食欲不振、恶心、厌油腻、胃脘不适、肝区疼痛、腹胀等症状,胆汁淤积型患者可出现皮肤和巩膜黄染、皮肤瘙痒、大便颜色变浅等。少数患者可出现肝外过敏症状,如发热、皮疹、外周血嗜酸性粒细胞异常升高^[15],严重者可进展为肝衰竭,甚至发生死亡。

慢性 HILI 可表现为多种慢性肝病形式,包括慢性肝炎、肝硬化、慢性肝内胆汁淤积型、硬化性胆管炎、脂肪肝、肝磷脂蓄积症、肝窦阻塞综合征/肝小静脉闭塞病(sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease, SOS/VOD)、肝肿瘤、特发性门脉高压症等^[4]。

7.2 临床分型

7.2.1 根据发病机制分型 分为固有型、特异质型。固有型肝损伤程度与用药剂量呈正比,潜伏期短,个体差异不显著。特异质型只对少数特异质机体产生肝毒性,与用药剂量无相关性,某些中草药所致的肝损伤可同时存在固有型和特异质型^[1,4,28]。

7.2.2 根据病程分型 分为急性、慢性两类。急性 HILI 指发病 6 个月以内肝功能恢复到发病前水平,通常起病急,肝功能恢复较快;慢性 HILI 指发病 6 个月后,肝功能未恢复到发病前水平或出现慢性肝损

伤或门脉高压的症状、体征、影像学和组织学证据^[1,4]。

7.2.3 根据损伤靶细胞类型分型 分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型、混合型和肝血管损伤型。(1)肝细胞损伤型:ALT≥3×ULN(正常值上限),且R≥5;(2)胆汁淤积型:ALP≥2×ULN,R≤2;(3)混合型:ALT≥3×ULN,ALP≥2×ULN,2<R<5;(4)肝血管损伤型靶细胞可为肝窦、肝静脉及门静脉的内皮细胞,其中相对常见的临床类型为SOS/VOD^[4]。其中肝细胞损伤型是HILI最常见的临床类型。R=(ALT实测值/ALT ULN)/(ALP实测值/ALP ULN)。

7.2.4 中医辨证分型 HILI中医辨证分型目前尚无统一标准,可供参考文献也极为有限,本指南参照《中医学内科学》^[29]中“黄疸”、“胁痛”、“积聚”等病症。中医学认为,肝藏血主疏泄,药物随血入肝,受肝之疏泄而解毒。若先天禀赋异常,肝脏已经亏损,药物易积于肝体蓄积成毒,渐而伤肝,致肝失疏泄,气机郁滞;或肝郁及脾,脾失健运。另外,药毒可直接损伤肝体,致气滞湿阻,肝胆郁热,或久病入络化瘀,肝肾阴血亏虚。HILI病位在肝,也与脾、胆、胃、肾密切相关。常见中医证型有湿热黄疸、肝郁脾虚、寒湿瘀阻、气滞血瘀、肝肾阴虚等^[30]。

8 肝组织病理特点 HILI肝组织病理表现包括肝细胞损伤、炎细胞浸润、纤维组织增生、胆管损伤和血管病变等非特异性病理改变。与化学药导致的肝损伤相比,HILI更易出现融合性坏死、纤维间隔形成和汇管区淋巴细胞-浆细胞浸润^[31]。某些中草药导致的HILI可表现出相对特异的肝组织病理特征,如土三七导致SOS/VOD^[32]。

9 严重程度分级 采用中华医学会肝病学分会药物性肝病学组制定的DILI诊治指南^[4],HILI严重程度分级见表3。

表3 HILI严重程度分级

分级	程度	定义
0	无	患者对暴露中草药及其制剂可耐受,无肝毒性反应
1	轻度	血清ALT和(或)ALP呈可恢复性升高,TBil<42.75 μmol/L(2.5 mg/dL)且INR<1.5
2	中度	血清ALT和(或)ALP升高,且TBil≥42.75 μmol/L(2.5 mg/dL)或虽无TBil升高但INR≥1.5
3	重度	血清ALT和(或)ALP升高,TBil≥85.5 μmol/L(5 mg/dL),伴或不伴INR≥1.5
4	肝衰竭	血清ALT和(或)ALP升高,且TBil≥171 μmol/L(10 mg/dL)或每日上升17 μmol/L(1 mg/dL),INR≥1.5,或PTA<40%,可同时出现:(1)腹水或肝性脑病;或(2)与HILI相关的其他器官功能衰竭
5	致死性	因HILI死亡或需接受肝移植才能存活

推荐意见2:HILI临床分型根据肝毒性机制分为固有型、特异质型(1A);根据病程长短分为急性、慢性(1A);根据损伤靶位分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型、混合型和肝血管损伤型(1A);中医证型常见肝郁脾虚、湿热黄疸、气滞血瘀、寒湿瘀阻、肝肾阴虚等证型(2C)。

推荐意见3:HILI严重程度分级分为0~5级:无、轻度、中度、重度、肝衰竭、致死性。(1A)

10 鉴别诊断

10.1 鉴别诊断原则 在临床表现和肝组织病理等方面,HILI与病毒、免疫、酒精、遗传代谢、胆管、血管等因素及全身性疾病导致的肝损伤相类似,其鉴别诊断应基于详细询问病史、体格检查、实验室检查及影像学检查等,必要时行肝组织病理检查^[1,4]。

10.2 需要鉴别的主要疾病

10.2.1 病毒性肝炎 检测抗HAV IgM、HBsAg、抗HCV抗体与HCV RNA定量、抗HEV IgM、抗EBV IgM、抗CMV IgM、抗HSV IgM等血清学标志物,并结合流行病学病史及查体化验检查,排除甲、乙、丙、戊型肝炎病毒、EB病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒感染导致的肝功能异常。其中甲、戊型肝炎病毒感染注意询问不洁饮食史或疫区居住史,乙、丙型肝炎病毒感染注意冶游史、拔牙史或共用静脉史,EB病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒感染注意淋巴结肿大、皮疹和非典型性淋巴细胞增多症等症状。

10.2.2 自身免疫性肝病 包括自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis,AIH)、原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis,PBC)、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis,PSC)、IgG4相关疾病等。检测相关自身抗体(抗核抗体、抗平滑肌抗体、抗肝肾微粒体抗体、抗可溶性肝抗原抗体阳性有助于AIH诊断,抗线粒体抗体及亚型M2阳性有助于PBC诊断)以及免疫球蛋白IgA、IgM、IgG,肝脏MR影像学检查鉴别原发性硬化性胆管炎。

少数HILI与AIH的临床表现相似,且可出现自身抗体,导致两者鉴别困难。以下3种情况需特别注意:AIH基础上出现HILI;中草药诱导的AIH;自身免疫性肝炎样HILI(AIH-HILI)。肝组织病理是其重要鉴别诊断手段,此外谨慎使用糖皮质激素、观察患者的应答及复发情况,也是鉴别方法及治疗手段之一。

10.2.3 酒精性肝病 HILI与酒精性肝病的鉴别侧重于饮酒史的询问。HILI患者的饮酒量应低于酒精性肝病诊断标准(折合乙醇量男性≥40 g/d,女性≥20 g/d,持续5年以上;或2周内有大量饮酒史,折合

乙醇量 ≥ 80 g/d)。

10.2.4 非酒精性脂肪性肝病 通过 BMI、血脂、腹部 B 超等排除非酒精性脂肪性肝病。

10.2.5 遗传代谢性肝病 检测铜蓝蛋白、 α -抗胰蛋白酶、血清铁蛋白、转铁蛋白等,排除肝豆状核变性、 α -抗胰蛋白酶缺乏症、血色病等遗传代谢疾病。

10.2.6 胆道疾病 胆汁淤积型 HILI 患者,通过腹部 B 超、CT 或 MR 等影像学检查排除肝内外胆管阻塞如结石、肿瘤等疾病,必要时行内窥镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde pancreatic duct radiography, ERCP)。

10.2.7 血管疾病 通过腹部 B 超、CT 或 MR 等影像学检查鉴别 Budd-Chiari 综合征、肝窦阻塞综合征等血管性疾病。

10.2.8 其他 通过个人史调查及体内铅、汞等毒物含量检测,排除工业、生活环境毒物或食物中毒;排除肝脏局部感染、全身性感染(脓毒症);排除心功能不全、低血压、休克致肝脏血流动力学异常引起的肝脏损伤。

推荐意见 4:通过详细询问病史、体格检查、实验室检查及影像学检查等,将 HILI 与病毒、免疫、酒精、遗传代谢、胆管、血管等因素及全身性疾病导致的肝损伤相鉴别(1B),必要时行肝组织病理检查(2C)。

11 诊断策略和方法

11.1 诊断策略 原则上,HIIL 的诊断可参考 ACG 推荐的 DILI 诊断模式及中华医学会肝病学会药物性肝病学组 2015 年 10 月发布的《药物性肝损伤诊治指南》^[4]。由于目前几乎所有的 DILI 缺乏特异性临床特点和病理表现,ACG 推荐的 DILI 诊断主要依靠“排除法”,即肝损伤发生前有药物应用史并排除病毒、酒精、免疫、遗传代谢等其他导致肝损伤原因^[1],如果再次应用导致肝损伤药物后出现肝损伤,即再激发事件是评价 DILI 关联性非常强的诊断依据^[33,34]。中华医学会肝病学会药物性肝病学组推荐 Roussel Uclaf 因果关系评估法(the Roussel Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM)用于药物和肝损伤之间因果关系的评价^[4]。

事实上,与西药导致的 DILI 相比,中草药与肝损伤之间的因果关系判断更加复杂,HIIL 诊断难度更大,更需慎重^[3,7]。除常见的不合理使用原因外,中草药常常与化学药联合应用,但有时不易发现和区分,我国有相当数量的中西药复方制剂从药品名称上看不出含有化学药成分(如维 C 银翘片、感冒灵颗粒等均含可致肝损

伤的对乙酰氨基酚),还存在一些中药制剂或产品非法添加化学药成分的情况,台湾地区也有报道 24% 的中成药混杂有化学药成分^[35],因而临床上很难确定致病药源是否为中草药,容易发生 HILI 误诊。此外,部分中草药药名混乱、质量参差不齐导致中草药混伪品存在;某些中草药存在残留农药及重金属和微生物毒素等有毒物质;特别是 HILI 临床诊断过程中,病史采集主要依据无医学背景患者的口述,对可能导致肝损伤的中草药组成、来源、剂量等资料记录不详,更缺少对导致肝损伤中草药进行生药学溯源鉴定和质量检测,也是导致 HILI 误诊的重要原因;中草药肝毒性相关资料较少,机制尚未阐释清楚,加大了 HILI 诊断难度。可将临床标本送至有条件的单位,通过检测可疑中草药的体内特征代谢物及特异性生物标志物有可能确定致肝损伤的具体药源^[20],但目前这部分研究开展较少。

针对存在的上述问题,建议在 DILI 诊断流程的基础上,加强中草药应用史的详细调查,将中西药联合应用情况的甄别、可疑导致肝损伤中草药的生药学溯源鉴定和质量检测、有害物质污染的检测、中草药体内特征代谢物和生物标志物的分析等纳入 HILI 诊断中,形成 HILI 客观诊断证据链,诊断的可靠性取决于证据的客观性及完整性,HIIL 证据链越完整,诊断结果越可靠^[36]。

11.2 诊断方法

11.2.1 HILI 生化学诊断标准 HILI 生化学诊断标准采用 2011 年国际严重不良反应协会(The International Serious Adverse Event Consortium, iSAEC)建议的 DILI 生化学诊断标准^[37]:(1) ALT $\geq 5 \times$ ULN;或者(2) ALP $\geq 2 \times$ ULN,特别是伴有 5'-核苷酸酶或 γ -GGT 升高且排除骨病引起的 ALP 升高;或者(3) ALT $\geq 3 \times$ ULN 且 TBil $\geq 2 \times$ ULN。

11.2.2 排除 其他导致肝损伤的原因 HILI 鉴别诊断需要排除病毒性、免疫性、酒精性、遗传代谢性、胆道疾病、血管疾病等原因导致的肝损伤。同时要注意鉴别慢性肝病急性发作与慢性肝病基础上合并 HILI。

11.2.3 HILI RUCAM 评分标准(表 4) RUCAM 评分是目前广泛应用于 DILI 临床诊断的评分系统,中华医学会肝病学会药物性肝病学组制定的 DILI 诊治指南推荐 RUCAM 评分用于药物和肝损伤之间因果关系的评价。RUCAM 评分将肝损伤与药物的关系分为“高度相关”(≥8 分)、“很可能相关”(6~8 分)、“可能相关”(3~5 分)、“可能无关”(1~2 分)、“排除”(≤0 分)^[5]。本指南推荐 RUCAM 评分 ≥ 3 分

表 4 Roussel Uclaf 因果关系评分表

计分项目	肝细胞型			胆汁淤积型或混合型			分值
	初次用药	非初次用药		初次用药	非初次用药		
服药至起病时间(d)	5~90	1~15	+2	5~90	1~90	+2	
	<5 或 >90	>15	+1	<5 或 >90	>90	+1	
停药至起病时间(d)	≤15	≤15	+1	≤30	≤30	+1	
停药后病程	ALT 自峰值的降幅			ALP 或胆红素自峰值的降幅			
	8 d 内下降≥50%ULN			<180 d 内下降≥50%ULN			+2
	30 d 内下降≥50%ULN			<30 d 内下降<50%ULN			+1
	<30 d 后下降≥50%ULN			持续存在或升高或无资料			0
	<30 d 后下降<50%ULN						-2
危险因素	有饮酒		+1	有饮酒或妊娠		+1	
	无饮酒		0	无饮酒或妊娠		0	
年龄(岁)	≥55		+1	≥55		+1	
	<55		0	<55		0	
其他药物	无合并用药或缺少相关资料			无合并用药或缺少相关资料			0
	有合并用药且时间有提示性			有合并用药且时间有提示性			-1
	肝毒性药物且时间有提示性			肝毒性药物且时间有提示性			-2
	有其他致肝损伤证据的药物(如再激发反应阳性)			有其他致肝损伤证据的药物(如再激发反应阳性)			-3
其他原因	完全排除组I*及组II**			完全排除组I及组II			+2
	完全排除组I			完全排除组I			+1
	排除组I中4~5项			排除组I中4~5项			0
	排除组I中不足4项			排除组I中不足4项			-2
	非药物性因素高度可能			非药物性因素高度可能			-3
既往信息	产品说明有相关记载			产品说明有相关记载			+2
	有文献报道,但产品说明无记载			有文献报道,但产品说明无记载			+1
	未知			未知			0
药物再激发反应	阳性		+3	阳性		+3	
	可疑阳性		+1	可疑阳性		+1	
	阴性		-2	阴性		-2	
	未做或无法判断		0	未做或无法判断		0	
总分							

判断标准: >8 高度相关;6~8 很可能有关;3~5 可能有关;1~2 可能无关;≤0 无关

注: * 组 I 包括 HAV、HBV、HCV(急性),胆道梗阻、酒精中毒,2 周内有无低血压、休克或肝脏缺血史; ** 组 II 包括自身免疫性肝病、CMV、EBV、疱疹病毒感染;此表格修改自 Reliability of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method for assessing causality in drug-induced liver injury, 2008

考虑为肝损伤与中草药存在相关性。

11.2.4 排除联合用药 临床治疗中,中草药常与化学药联合应用,由于不能明确分辨两者的肝毒性,临床诊断只能归为不明药源 DILI。目前排除 HILI 主要依靠病史采集方法,由于大部分患者无医学背景,临床医师在病史采集过程中可能存在一定的主观偏倚。故推荐使用“DILI 用药调查表”(表 5)进行病史采集。

11.2.5 获取并核实导致肝损伤的中草药及其相关制剂资料 获取并核实中草药及其相关制剂的批准文号、处方组成、购买来源、炮制方法、用法用量及余留药材等信息。

11.2.6 排除中草药混伪品以及有害物质污染 对于中成药或中草药保健品,通过查询产品批准文号核实真伪。对于中药材和饮片、粉剂、提取物等,送至

有中草药鉴定或检验条件的机构,进行动植物基原或矿物种类鉴定、排除混伪品,包括 DNA 分子标记鉴定、药材性状鉴别、组织或粉末显微鉴别、化学成分分析、外来有害物质检测等生药学鉴定和质量检测方法。其中,对于中药材和饮片,可主要采用药材性状鉴别、组织或粉末显微鉴别,以及 DNA 分子标记鉴定、化学成分分析等;对于粉碎的中草药,可主要采用粉末显微鉴别或 DNA 分子标记鉴定、化学成分分析等;对于提取物,可通过化学成分分析方法如色谱法、色谱-质谱联用法等加以鉴别。中草药混伪品鉴定过程中,注意某些中草药相关制剂,特别是粉剂和胶囊剂可能非法掺入西药成分。

中草药及其相关制剂可能残留农药、重金属和微生物毒素等有害物质,由于这些有害物质本身具有肝

表 5 DILI 用药调查表

ID 号:___本次是第 ___次因服用药物不适入院就诊				
您近 6 个月是否因为某种疾病或某些原因服用药物或保健品:□否,□是,请填写下表				
药物或保健品名称	①	②	③	④
购药来源(医院或诊所请在对应的等级、种类打“√”)	☐ 医院: ☐ 三级 ☐ 二级 ☐ 不详 ☐ 诊所: ☐ 个体 ☐ 特色 ☐ 不详 ☐ 药店	☐ 医院: ☐ 三级 ☐ 二级 ☐ 不详 ☐ 诊所: ☐ 个体 ☐ 特色 ☐ 不详 ☐ 药店	☐ 医院: ☐ 三级 ☐ 二级 ☐ 不详 ☐ 诊所: ☐ 个体 ☐ 特色 ☐ 不详 ☐ 药店	☐ 医院: ☐ 三级 ☐ 二级 ☐ 不详 ☐ 诊所: ☐ 个体 ☐ 特色 ☐ 不详 ☐ 药店
基础疾病(或用药原因)				
开始服用时间	__年 __月 __日	__年 __月 __日	__年 __月 __日	__年 __月 __日
最后一次服用时间	__年 __月 __日	__年 __月 __日	__年 __月 __日	__年 __月 __日
总服用时间(天)				
是否服药到本次就诊	☐ 有 ☐ 无	☐ 有 ☐ 无	☐ 有 ☐ 无	☐ 有 ☐ 无
用法	☐ 口服 ☐ 注射 ☐ 外用	☐ 口服 ☐ 注射 ☐ 外用	☐ 口服 ☐ 注射 ☐ 外用	☐ 口服 ☐ 注射 ☐ 外用
用量	__次, __次/日	__次, __次/日	__次, __次/日	__次, __次/日
第一次出现不适的时间(天)	__年 __月 __日	__年 __月 __日	__年 __月 __日	__年 __月 __日
从服药起到发病的时间(天)				
出现什么不适 (请描述,如恶心、呕吐等)				
有无药物相关的皮疹	☐ 有 ☐ 无	☐ 有 ☐ 无	☐ 有 ☐ 无	☐ 有 ☐ 无
停药后不适是否改善	☐ 有 ☐ 无	☐ 有 ☐ 无	☐ 有 ☐ 无	☐ 有 ☐ 无
是否向主管医师提供相关物品, 如有请打“√”	☐ 余留药物 ☐ 药物说明书 ☐ 处方 ☐ 药盒包装 ☐ 当地就诊病历复印件	☐ 余留药物 ☐ 药物说明书 ☐ 处方 ☐ 药盒包装 ☐ 当地就诊病历复印件	☐ 余留药物 ☐ 药物说明书 ☐ 处方 ☐ 药盒包装 ☐ 当地就诊病历复印件	☐ 余留药物 ☐ 药物说明书 ☐ 处方 ☐ 药盒包装 ☐ 当地就诊病历复印件

毒性,因此建议将中草药及其相关制剂(尤其是非正规渠道购买)送至有资质的检测机构,根据《中国药典》(2015 年版)相关规定检测农药残留、重金属和微生物毒素,以排除有害物质污染对 HILI 的误诊。

11.2.7 检测体内中草药特征代谢物 对于无法获得导致肝损伤中草药及其相关制剂余留药物或资料的情况,在条件允许的情况下,收集患者血液、尿液等临床生物标本,检测体内中草药特征代谢物,以辅助诊断 HILI 并确定致病中草药药源。

11.2.8 检测 HILI 的特异性生物标志物 在条件允许的情况下,收集患者血液、尿液等临床生物标本,筛查和检测 HILI 的体内特异性生物标志物,以确定诊断 HILI。

11.2.9 确定中草药及其相关制剂再激发事件发生 中草药及其相关制剂再激发事件定义为应用同等剂量曾导致肝损伤的中草药及其相关制剂后又发生肝损伤。发生中草药及其相关制剂再激发事件患者,确定诊断 HILI。

11.3 HILI 诊断方法和流程(图 1)

12 诊断标准 (1)肝功能异常前有中草药及其

相关制剂应用史,生化学诊断标准为出现以下情况之一:ALT≥5×ULN;ALP≥2×ULN,特别是伴有 5′-核苷酸酶或 γ-GGT 升高且排除骨病引起的 ALP 升高;ALT≥3×ULN 且 TBil≥2×ULN;

(2)排除其他导致肝损伤的原因,如病毒、免疫、酒精、遗传代谢、胆管、血管等;

(3)RUCAM 评分≥3 分;

(4)排除联合应用中有明确肝毒性或相互作用引发药物肝毒性的西药;

(5)能够获取并核实导致肝损伤的中草药及其相关制剂资料(包括余留药材、批准文号、处方组成、用法用量等);

(6)能够鉴定中草药基原,排除中草药混伪品以及有害物质污染;

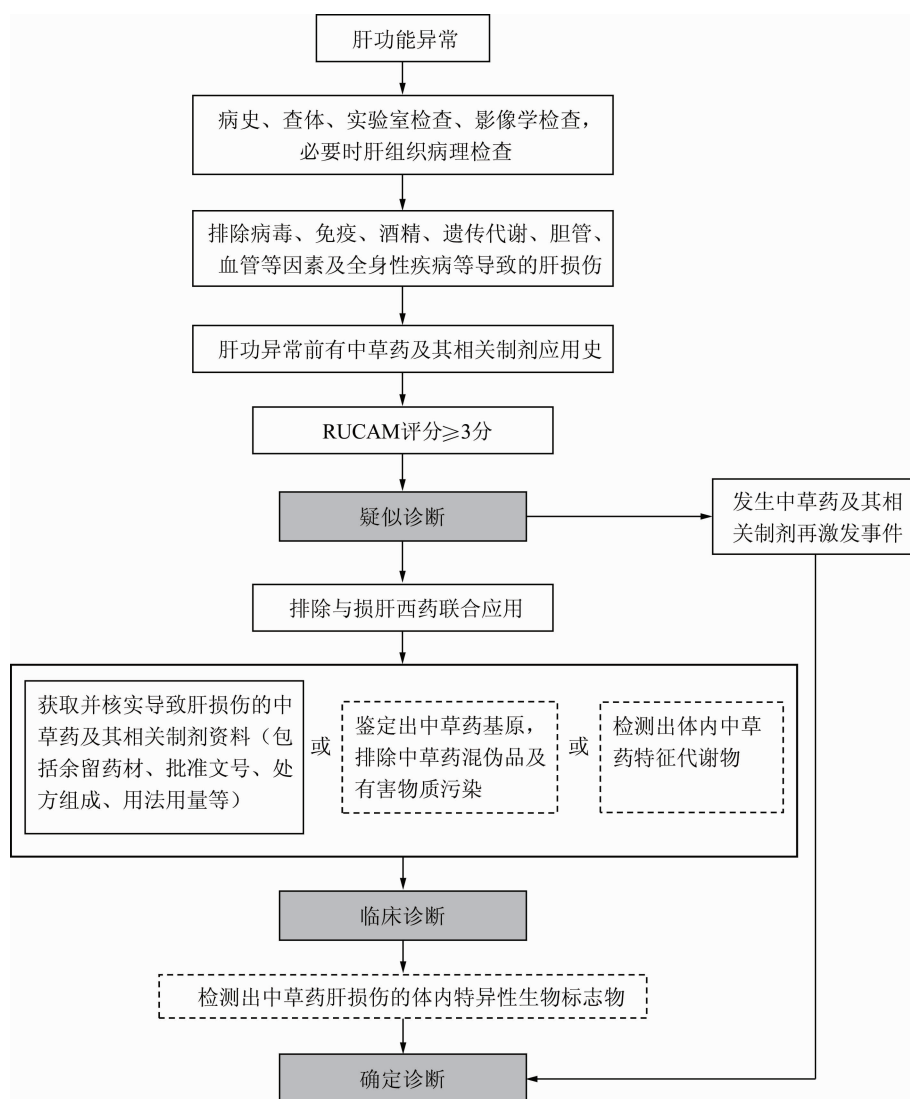
(7)检测出体内中草药特征代谢物;

(8)发生中草药及其相关制剂再激发事件;

(9)检测出 HILI 体内特异性生物标志物。

疑似诊断:(1)+(2)+(3);

临床诊断:疑似诊断+(4)+(5)[或(6)或(7)];



注:虚框内部分可在有条件的实验室开展

图 1 HILI 诊断流程图

确定诊断:疑似诊断 + (8);临床诊断 + (9)。

推荐意见 5: HILI 临床诊断在 DILI 诊断流程的基础上,加强中草药应用史的详细调查,将中西药联合应用情况甄别、可疑导致肝损伤中草药溯源鉴定和质量检测、有害物质污染检测、中草药体内代谢物和生物标志物分析等纳入 HILI 诊断中,形成 HILI 客观诊断证据链,诊断的可靠性取决于证据的客观性及证据链的完整性。(1A)

推荐意见 6: 在用药史调查方面,推荐使用“DILI 用药调查表”方式进行客观的病史采集,获取并核实导致肝损伤中草药及其相关制剂的批准文号、处方组成、购买来源、炮制方法、用法用量及余留药材等信息。(1B)

推荐意见 7: 对于能收集到的导致肝损伤中草药及其相关制剂,排除中草药混伪品以及有害物质污染。

可收集患者血尿等临床标本,到有实验室条件的单位,筛选和检测导致肝损伤中草药体内特征代谢物及特异性生物标志物。(1A)

推荐意见 8: 中草药及其相关制剂再激发事件有助于 HILI 确定诊断。(1A)

13 治疗原则 HILI 治疗方案与 DILI 基本相同^[4],包括停药、药物治疗等,进展至肝衰竭或肝功能失代偿可考虑人工肝支持,必要时行肝移植治疗。

13.1 停药 对于疑似 HILI 患者,当肝脏生化指标迅速升高时,应立即停用可疑中草药,大部分 HILI 患者在停用导致肝损伤中草药后预后较好,肝功能可恢复正常,如因病情需要不能停药者,应予减量。

13.2 药物治疗
13.2.1 保肝药物 可减轻肝脏损伤、促进肝细胞再生、改善肝脏功能,常用药物包括:(1) 抗炎保肝

药物:甘草酸制剂、水飞蓟素、双环醇等;(2)抗氧化药物:谷胱甘肽、硫普罗宁等;(3)促进胆汁排泌药物:熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸等;尽管上述药物已有一些临床试验证实其对于 DILI 的有效性,但仍缺乏高级别循证医学研究证据^[1,4]。

13.2.2 中医辨证论治 目前中医药治疗 HILI 有一些文献报道,但多见于单中心、小样本的病例对照研究,尚缺少高级别的循证医学证据^[30]。中医治疗 HILI 以辨证论治为原则,辨证分型治疗可参考本指南。黄疸湿热型治则为清热利湿退黄,寒湿瘀阻型治则为温化寒湿、活血化瘀,气滞血瘀型治则为疏肝理气、活血化瘀,肝肾阴虚型治则为滋补肝肾。治疗宜选用安全性好、疗效确切的中药汤剂或中成药制剂。也可采用辨证与辨病相结合方法进行诊治。

13.2.3 糖皮质激素 尚缺乏随机对照研究,应严格掌握治疗适应证,可用于超敏反应,或自身免疫征象明显,或停用肝损伤药物后生化指标继续恶化的患者,应充分权衡治疗获益和可能的不良反应^[1]。

13.3 其他方法 人工肝支持治疗可应用于重度 HILI 或肝衰竭患者,但有待高级别循证医学证据支持。对于急性和(或)亚急性肝衰竭患者,应考虑紧急肝移植治疗。

推荐意见 9:治疗 HILI 包括停药(1A)、保肝药物治疗(2B),进展至肝衰竭或肝功能失代偿可考虑人工肝支持(2B),必要时肝移植(1B)。

14 预防 减少 HILI 发生重在预防。首先要重视中草药的肝毒性,加强医务人员的培训及广大群众的宣教,提高对 HILI 的认识。提高中医医师的中医辨证论治整体水平,对开中成药的西医医师进行中医辨证论治的相关培训,以避免因辨证论治失误导致的 HILI。对已有肝损伤报道的中草药慎重选用,严格限制剂量与疗程,用药过程中定期监测肝功能。对长期服用中草药的既往有慢性肝病基础或老年患者,加强肝功能监测。对既往出现 HILI 患者应避免再次使用与导致肝损伤中草药有相同或相似化学成分的其他中草药。

指南起草单位:中国人民解放军第三〇二医院、首都医科大学附属北京佑安医院、湖南中医药大学第一附属医院、上海中医药大学附属曙光医院

指南起草人:

起草组负责人:肖小河 李秀惠

主要执笔人:朱云 王伽伯 李丽 张涛
刘成海 孙克伟 杨华升 郭玉明

参与论证专家(按姓氏笔划排序):

马安林 王立福 王华宁 王贵强 王宪波 王睿林
王融冰 车念聪 毛德文 勾春燕 尹燕耀 卢秉久

过建春 刘华宝 刘金民 池晓玲 孙凤霞 孙学华
孙晓波 李丰衣 李永纲 李芹 李保森 李勇
李晓东 李筠 邹正升 汪晓军 宋海波 张玮
张俊华 张俊富 张萍 陈晓蓉 罗生强 赵文霞
赵艳玲 胡建华 宫嫚 姚树坤 贺劲松 贾建伟
徐春军 高月 高月求 高秀梅 郭朋 扈晓宇
技术顾问:陈可冀 张伯礼 王永炎 周宏灏
刘昌孝 李连达 钱英 汪承柏
王灵台 翁维良 叶祖光

参 考 文 献

- [1] Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7): 950 - 966; quiz 967.
- [2] Teschke R, Wolff A, Frenzel C, et al. Review article: Herbal hepatotoxicity—an update on traditional Chinese medicine preparations [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40(1): 32 - 50.
- [3] Zhu Y, Niu M, Chen J, et al. Comparison between Chinese herbal medicine and Western medicine-induced liver injury of 1 985 patients [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016. DOI: 10.1111/jgh.13323.
- [4] 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南 [J]. *临床肝胆病杂志*. 2015, 31(11): 1752 - 1769.
- [5] Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries [J]. *J Clin Epidemiol*, 1993, 46(11): 1323 - 1330.
- [6] GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations [J]. *BMJ*, 2004, 328(7454): 1490 - 1497.
- [7] Teschke R, Schwarzenboeck A, Eickhoff A, et al. Clinical and causality assessment in herbal hepatotoxicity [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2013, 12(3): 339 - 366.
- [8] Zhou Y, Yang L, Liao Z, et al. Epidemiology of drug-induced liver injury in China: a systematic analysis of the Chinese literature including 21 789 patients [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 25(7): 825 - 829.
- [9] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 全国多中心急性药物性肝损伤住院病例调研分析 [J]. *中华消化杂志*, 2007, 27(7): 439 - 442.
- [10] 陈昶铭, 常冰, 张岱, 等. 沈阳地区药物性肝损伤病因和损伤类型 [J]. *世界华人消化杂志*. 2008, 16(22):

- 2525–2528.
- [11] Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky HL, et al. Liver injury from herbals and dietary supplements in the US Drug-Induced Liver Injury Network [J]. *Hepatology*, 2014, 60(4): 1399–1408.
- [12] Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: The DILIN Prospective Study [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(7): 1340–52.e7.
- [13] Suk KT, Kim DJ, Kim CH, et al. A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(9): 1380–1387.
- [14] Takikawa H, Murata Y, Horiike N, et al. Drug-induced liver injury in Japan: An analysis of 1 676 cases between 1997 and 2006 [J]. *Hepatol Res*, 2009, 39(5): 427–431.
- [15] 朱云, 李永纲, 王婁, 等. 595 例中药导致药物性肝损伤临床分析 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(1): 38–42.
- [16] Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States [J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(6): 1924–1934. e1–4.
- [17] 陈一凡, 蔡皓东. 中药引起肝损害的调查分析 [J]. *药物不良反应杂志*, 1999, 1(1): 27–31.
- [18] 吴晓宁, 尤红, 贾继东. 2003–2007 年国内药物性肝损伤临床特点文献综合分析 [J]. *肝脏*, 2008, 13(6): 463–466.
- [19] Pelkonen O, Turpeinen M, Hakkola J, et al. Inhibition and induction of human cytochrome P450 enzymes: current status [J]. *Arch Toxicol*, 2008, 82(10): 667–715.
- [20] Lin G, Wang JY, Li N, et al. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome associated with consumption of *Gynura segetum* [J]. *J Hepatol*, 2011, 54(4): 666–673.
- [21] 邓文龙. 雷公藤中毒及毒副反应报告研究 [J]. *中药药理与临床*, 2001, 17(3): 42–47.
- [22] Teschke R. Traditional Chinese medicine induced liver injury [J]. *J Clin Translat Hepatol*, 2014, 2(2): 80–94.
- [23] 涂灿, 蒋冰倩, 赵艳玲, 等. 何首乌炮制前后对大鼠肝脏的损伤比较及敏感指标筛选 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(4): 654–660.
- [24] Efferth T, Kaina B. Toxicities by herbal medicines with emphasis to traditional Chinese medicine [J]. *Curr Drug Metab*, 2011, 12(10): 989–996.
- [25] Stickel F, Shouval D. Hepatotoxicity of herbal and dietary supplements: an update [J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89(6): 851–865.
- [26] 胡义扬, 皇甫. 中草药与药物性肝损伤 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2012, 20(3): 173–175.
- [27] Navarro VJ, Lucena MI. Hepatotoxicity induced by herbal and dietary supplements [J]. *Semin Liver Dis*, 2014, 34(2): 172–193.
- [28] 中华医学会肝脏病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南解读 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2015: 1–6.
- [29] 吴勉华, 王新月主编. 中医内科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 243–265.
- [30] 朱云, 成佳黛, 王立福, 等. 中医药治疗药物性肝损伤的研究概况 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2014, 24(4): 254–256.
- [31] 柳芳芳, 段学章, 臧红, 等. 中药和西药致急性药物性肝损伤临床和肝组织病理学特征对比分析 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2013, 16(4): 317–319.
- [32] Li C, Liang XS, Li CZ. Sinusoidal obstruction syndrome associated with the ingestion of *Gynura* root [J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2010, 48(9): 962–964.
- [33] Teschke R, Genthner A, Wolff A, et al. Herbal hepatotoxicity: analysis of cases with initially reported positive re-exposure tests [J]. *Dig Liver Dis*, 2014, 46(3): 264–269.
- [34] Teschke R, Frenzel C, Schulze J, et al. Herbalife hepatotoxicity: Evaluation of cases with positive re-exposure tests [J]. *World J Hepatol*, 2013, 5(7): 353–363.
- [35] Ernst E. Adulteration of Chinese herbal medicines with synthetic drugs: a systematic review [J]. *J Intern Med*, 2002, 252(2): 107–113.
- [36] Wang J, Ma Z, Niu M, et al. Evidence chain-based causality identification in herb-induced liver injury: exemplification of a well-known liver-restorative herb *Polygonum multiflorum* [J]. *Front Med*, 2015, 9(4): 457–467.
- [37] Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89(6): 806–815.

(收稿: 2016-03-24)