

何首乌及其制剂导致药物性肝损伤的临床分析

朱 云¹ 刘树红² 王伽伯³ 宋海波⁴ 李永纲¹ 何婷婷¹ 马 骁³ 王仲霞¹
王丽革¹ 周 坤¹ 白云峰¹ 邹正升⁵ 肖小河^{1,3}

摘要 目的 分析何首乌肝毒性的客观真实性与何首乌及其制剂导致药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 的临床特征。**方法** 回顾性分析 2009 年 1 月—2014 年 1 月解放军第三〇二医院收治的 158 例发病前有何首乌及其制剂应用史 DILI 患者的临床特征及治疗预后等临床资料。**结果** 158 例发病前有何首乌及其制剂应用史的 DILI 患者中, 92 例 (58.2%) 与西药或不含何首乌中药制剂联合应用, 66 例 (41.8%) 仅应用何首乌及其制剂。在 66 例仅应用何首乌及其制剂导致 DILI 患者中, 51 例 (77.3%) 为何首乌复方, 15 例 (22.7%) 为单味何首乌; 4 例 (6.1%) 为生首乌及其制剂, 62 例 (93.9%) 为制首乌及其制剂; 61 例 (92.4%) 临床分型为肝细胞损伤型, 1 例 (1.5%) 为胆汁淤积型, 4 例为混合型 (6.1%)。32 例 (48.5%) 行肝脏穿刺组织病理学检查, 可见肝细胞变性坏死、纤维组织增生、含吞噬色素颗粒 Kupffer 细胞和大量嗜酸性粒细胞浸润等病理表现; 4 例患者进展为肝功能衰竭, 4 例肝硬化, 1 例死亡。**结论** 何首乌及其制剂可导致 DILI, 但何首乌肝毒性的临床诊断仍需谨慎。

关键词 何首乌; 肝毒性; 临床特征; 病理表现

Clinical Analysis of Drug-induced Liver Injury Caused by *Polygonum multiflorum* and Its Preparations ZHU Yun¹, LIU Shu-hong², WANG Jia-bo³, SONG Hai-bo⁴, LI Yong-gang¹, HE Ting-ting¹, MA Xiao³, WANG Zhong-xia¹, WANG Li-ping¹, ZHOU Kun¹, BAI Yun-feng¹, ZOU Zheng-sheng⁵, and XIAO Xiao-he^{1,3} 1 Integrative Medicine Center for Liver Diseases Diagnosis and Treatment, 302 Military Hospital, Beijing (100039); 2 Department of Pathology, 302 Military Hospital, Beijing (100039); 3 China Military Institute of Chinese Medicine, 302 Military Hospital, Beijing (100039); 4 Center for Drug Reevaluation, China Food and Drug Administration, Beijing (100045); 5 Diagnosis and Treatment Center for Non-infectious Liver Diseases, 302 Military Hospital, Beijing (100039)

ABSTRACT Objective To analyze hepatotoxicity of *Polygonum multiflorum* and clinical characteristics of drug-induced liver injury (DILI) caused by *Polygonum multiflorum* and its preparations. **Methods** A retrospective study was performed in 158 patients treated at 302 Military Hospital between January 2009 and January 2014. All of them had used *Polygonum multiflorum* and its preparations before the onset of DILI, and their clinical characteristics and prognoses were analyzed. **Results** Of the 158 DILI patients who used *Polygonum multiflorum* or its preparations, 92 (58.2%) combined with Western medicine or Chinese herbal preparations without *Polygonum multiflorum*; 66 patients (41.8%) used *Polygonum multiflorum* and its preparations alone. In 66 DILI patients induced by *Polygonum multiflorum* or its preparations alone, 51 cases (77.3%) were induced by *Polygonum multiflorum* compounds and 22.7% by single *Polygonum multiflorum*; 4 cases (6.1%) were caused by crude *Polygonum multiflorum* and 62 (93.9%) by processed *Polygonum multiflorum* and its preparations. Clinical injury patterns were hepatocellular 92.4% (61 cases), cholestatic 1.5% (1 case), and mixed 6.1% (4 cases). Pathological examination was per-

基金项目: 国家“十二五”科技重大专项 (No. 2012ZX10005010-002-002); 国家“重大新药创制”科技重大专项课题 (No. 2015ZX09501-004-001-008)

作者单位: 1. 解放军第三〇二医院中西医结合肝病诊疗与研究中心 (北京 100039); 2. 解放军第三〇二医院病理科 (北京 100039); 3. 解放军第三〇二医院全军中医药研究所 (北京 100039); 4. 国家食品药品监督管理总局药品评价中心 (北京 100045); 5. 解放军第三〇二医院非感染性肝病诊疗与研究中心 (北京 100039)

通讯作者: 肖小河, Tel: 010-66933322, E-mail: pharmacy302@126.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.12.1442

formed by liver biopsy in 32 cases (48.15%), manifested as hepatocellular degeneration and necrosis, fibroplasia, Kupffer cells with pigment granule, and a large number of eosinophil infiltration, were observed. Four patients were developed into liver failure, 4 into cirrhosis, and 1 died. Conclusion *Polygonum multiflorum* and its preparations could induce DILI, but clinical diagnosis of *Polygonum multiflorum* induced hepatotoxicity should be cautious.

KEYWORDS *Polygonum multiflorum*; hepatotoxicity; clinical characteristics; pathological manifestation

何首乌(*Polygonum multiflorum*)始载于宋代《开宝本草》,具有补肝肾、益精血、乌须发、强筋骨等功效,自古广泛应用于临床,中医药古籍极少记载其毒性。但近年逐渐增多的何首乌及其制剂肝毒性的报道^[1],使公众开始质疑何首乌的安全性,并对中药安全低毒的传统认知发起了挑战。本研究回顾性分析 2009 年 1 月—2014 年 1 月解放军第三〇二医院收治的何首乌及其制剂导致药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)患者的临床资料,了解何首乌肝毒性的客观真实性,以期指导何首乌及其制剂的临床合理用药。

资料与方法

1 诊断标准 采用美国胃肠病学会(American College of Gastroenterology, ACG)推荐的 DILI 诊断标准^[2]:(1)肝功能异常前有可疑损肝药物的应用史;(2)排除其他导致肝损伤的原因,如遗传、代谢、病毒、酒精、免疫等。DILI 分型标准^[3]:(1)肝细胞损伤型: $R[(\text{发病时 ALT}/\text{正常值上限})/(\text{发病时 ALP}/\text{正常值上限})] \geq 5$;(2)胆汁淤积型: $R < 2$;(3)混合型: $R: 2 \sim 5$ 。肝功能衰竭(简称肝衰竭)诊断标准^[4]:凝血功能障碍,国际标准化比值(INR) ≥ 1.5 ,并发肝性脑病,既往无慢性肝病基础;病程 26 周以内。慢性 DILI 诊断参照 ACG 标准^[2]:肝功能异常时间持续 6 个月以上。

2 纳入与排除标准 纳入标准:诊断为 DILI 且发病前应用何首乌及其制剂的患者。排除标准:诊断为 DILI 但与西药或不含何首乌中药制剂联合应用的患者。

3 一般资料 158 例均为 2009 年 1 月—2014 年 1 月入住解放军第三〇二医院诊断为 DILI 且有何首乌及其制剂应用史的患者,其中 92 例与西药或不含何首乌中药制剂联合应用,这类患者由于很难区分何首乌及其制剂或联合应用药物导致肝损伤而予以除外。在 66 例何首乌及其制剂导致 DILI 患者中,51 例(77.3%)由何首乌复方导致,15 例(22.7%)由单味何首乌导致。

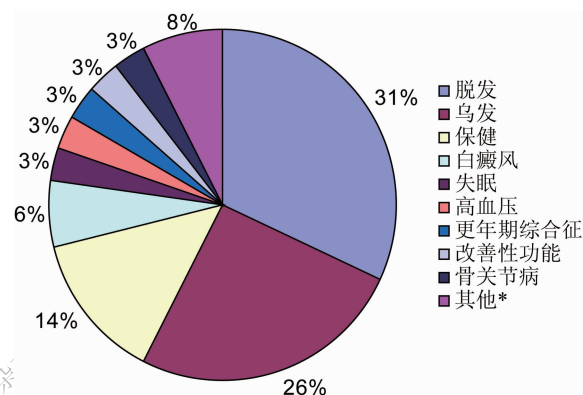
4 观察指标 采用回顾性调查研究方法,收集整

理患者性别、年龄、过敏史、饮酒史、再次发病、用药史、临床症状、生化指标、肝组织病理表现及预后等临床资料。对所有发病前应用何首乌及其制剂的 DILI 患者进行 DILI 因果关系评价表(the Roussel Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM)评分^[5]。其中在 RUCAM 评分系统“药物肝毒性已知情况”方面,中成药在说明书中已注明肝毒性计 2 分,曾有肝毒性报道但未在说明书中注明计 1 分,无肝毒性相关报道计 0 分;由于何首乌在《中国药典》(2010 年版)未记载“有毒”但有肝毒性相关报道,将含何首乌的中药汤剂、粉剂、药酒计 1 分。RUCAM 评分将肝损伤与某种可疑损肝药物的关系分为“高度相关”、“很可能相关”、“可能相关”、“可能无关”、“排除”。

5 统计学方法 采用 SPSS 16.0 软件进行数据处理,数据资料以 $\bar{x} \pm s$ 、中位数(M)、第 25、75 百分位数(P_{25} , P_{75})及率表示。组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 导致 DILI 的何首乌及其制剂的使用及与中药配伍情况(图 1、2,表 1) 何首乌制剂的使用目的见图 1,66 例导致 DILI 患者应用何首乌及其制剂分类见表 1,其中中成药 31 例(47.0%),中药汤剂 24 例(36.4%),



注: * 包括过敏性哮喘、便秘、心悸、月经不调、荨麻疹各

1 例

图 1 导致 DILI 的何首乌及其制剂的使用目的

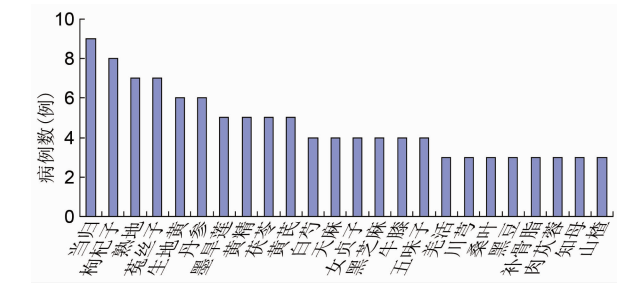


图2 何首乌复方中导致DILI中的何首乌常见配伍中药

中药粉剂7例(10.6%),中药药酒4例(6.0%);生首乌及其制剂导致DILI4例(6.1%),制首乌及其制剂导致DILI62例(93.9%)。何首乌复方中导致DILI中的何首乌常见配伍中药见图2。导致DILI何首乌复方中,何首乌常与当归、枸杞子、熟地、菟丝子等中药配伍。

31例患者服用的中成药中,按说明书规定剂量使用27例,超剂量使用2例(养血生发胶囊、活力苏口服液),2例同时服用2种含何首乌中成药(七宝美髯丸和斑秃丸、七宝美髯丸和天麻首乌片)。中药汤剂、粉剂及药酒中,仅5例明确记载何首乌用量,分别为中药汤剂中生何首乌15 g/d、制首乌30 g/d,中药药酒

中生首乌10 g/d,中药粉剂中制首乌15、100 g/d。

2 何首乌及其制剂导致DILI患者的临床特征及预后(表2) 15例单味何首乌导致DILI患者临床特征见表2,其中生首乌导致DILI2例。66例何首乌及其制剂导致DILI患者中,年龄8~63岁,≥55岁仅6例(9.1%)。何首乌用药时间为1天~1年;仅1例死亡,由含制首乌中药汤剂服用2周所致,死亡原因为感染性休克;4例药物性肝衰竭由延寿片(2例)和含制首乌中药汤剂(2例)导致,其中治愈3例,死亡1例;11例慢性DILI患者,分别由养血生发胶囊(2例)、延寿片(2例)、心元胶囊(1例)、中药汤剂(3例)和中药粉剂(3例)所致。

3 何首乌及其制剂导致DILI的病理特征 66例何首乌及其制剂导致DILI患者中,32例(48.5%)行肝脏穿刺组织病理学检查。肝组织病理表现包括:肝细胞水样变性(71.9%)、气球样变(31.3%)、脂肪变性(31.3%)、点灶状坏死(96.9%)、融合坏死(25.0%)、大量炎细胞浸润(93.8%)、轻/中度界面炎(71.9%)、纤维组织增生(75.0%)、纤维间隔形成(46.9%)、肝细胞及毛细胆管内淤胆(15.6%)。此

表1 66例导致DILI患者应用何首乌及其制剂分类

制剂分类	例数	具体药名及组成
中成药	31	养血生发胶囊(10例)、延寿片(4例)、精乌胶囊(2例)、益肾乌发口服液(2例)、七宝美髯丸(2例)、七宝美髯丸加斑秃丸、七宝美髯丸加天麻首乌片、活力苏口服液、复方苁蓉胶囊、更年安片、黄金赞育胶囊、回春如意胶囊、坤宝丸、三白乌黑丸、心元胶囊、制首乌颗粒(各1例)
中药汤剂	24	生首乌配伍其他中药(如生地、当归、党参、生白术、木香等,2例)、制首乌配伍其他中药(如当归、茯苓、熟地、枸杞子、三七等,11例)、单味生首乌汤剂(1例)、单味制首乌汤剂(10例)
中药粉剂	7	制首乌配伍其他中药(丹参、决明子、山楂、黑芝麻等,6例)、制首乌粉(1例)
中药药酒	4	制首乌配伍其他中药(杜仲、红花等,2例)、生首乌药酒、制首乌药酒(各1例)

表2 15例单味何首乌导致DILI患者的临床特征及预后

编号	性别	年龄(岁)	过敏史	致病药物	剂量	再次发病	用药时间(天)	临床分型	预后
1	男	38	无	制首乌颗粒	28 g/d	否	30	肝细胞损伤型	治愈
2	男	41	无	制首乌粉	15 g/d	否	90	肝细胞损伤型	治愈
3	男	22	无	制首乌药酒	不详	否	20	肝细胞损伤型	治愈
4	男	33	无	生首乌药酒	10 g/d	否	60	肝细胞损伤型	治愈
5	男	49	无	生首乌汤剂	不详	否	90	肝细胞损伤型	治愈
6	女	32	无	制首乌汤剂	不详	否	21	肝细胞损伤型	治愈
7	女	48	无	制首乌汤剂	30 g/d	否	30	肝细胞损伤型	治愈
8	女	39	无	制首乌汤剂	不详	是	1	肝细胞损伤型	无效出院
9	男	33	有	制首乌汤剂	不详	否	30	肝细胞损伤型	治愈
10	男	38	无	制首乌汤剂	不详	否	90	肝细胞损伤型	治愈
11	女	42	无	制首乌汤剂	不详	否	90	肝细胞损伤型	治愈
12	男	45	无	制首乌汤剂	不详	否	90	肝细胞损伤型	治愈
13	女	48	无	制首乌汤剂	不详	否	180	肝细胞损伤型	治愈
14	女	48	无	制首乌汤剂	不详	否	30	肝细胞损伤型	治愈
15	女	36	无	制首乌汤剂	不详	否	120	肝细胞损伤型	治愈

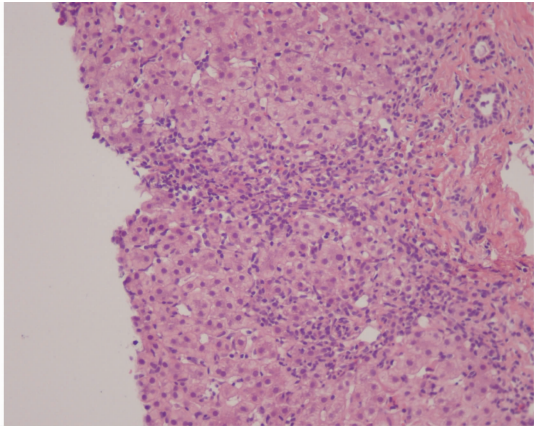
表 3 何首乌及其制剂导致 DILI 患者的临床特征及其预后

临床特征	总病例 (66 例)	单味何首乌 (15 例)	何首乌复方 (51 例)
女性[例(%)]	35(53.0)	7(46.7)	28(54.9)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	39 $\pm$ 12	39 $\pm$ 8	38 $\pm$ 14
过敏史[例(%)]	6(9.1)	1(6.7)	5(9.8)
饮酒史*[例(%)]	18(27.3)	6(40.0)	12(23.5)
再次发病[例(%)]	10(15.2)	1(6.7)	9(17.6)
用药时间[(例(%)), $M(P_{25}, P_{75})$]	35(20,90)	30(21,90)	40(20,60)
<5 天	2(3.0)	1(6.7)	1(1.9)
5 天~1 个月	31(47.0)	7(46.7)	24(47.1)
1 个月~3 个月	23(34.8)	5(33.3)	18(35.3)
3 个月~6 个月	8(12.2)	2(13.3)	6(11.8)
>6 个月	2(3.0)	0	2(3.9)
ALT 下降 50% 的时间[例(%), $M(P_{25}, P_{75})$]	7(5,9)	5(4,7)	7(5,10)
$\leq$ 8 天	49(74.3)	12(80.0)	37(72.5)
9~30 天	16(24.2)	3(20.0)	13(25.5)
>30 天	1(1.5)	0	1(2.0)
临床症状[例(%)]			
乏力	63(95.5)	14(93.3)	49(96.1)
消化道症状	58(87.9)	13(86.7)	45(88.2)
黄疸	56(84.8)	14(93.3)	42(82.4)
发热	4(6.1)	0	4(7.8)
皮疹	2(3.0)	0	2(3.9)
无临床症状体征	3(4.5)	1(6.7)	2(3.9)
生化指标($\bar{x} \pm s$)			
发病时 ALT(U/L)	1 129 $\pm$ 641	1 420 $\pm$ 478	1 044 $\pm$ 661
发病时 ALP(U/L)	167 $\pm$ 80	156 $\pm$ 45	171 $\pm$ 88
ALT 峰值(U/L)	1 186 $\pm$ 605	1 420 $\pm$ 478	1 113 $\pm$ 625
ALP 峰值(U/L)	177 $\pm$ 88	158 $\pm$ 45	183 $\pm$ 97
TBIL 峰值($\mu\text{mol/L}$)	196.7 $\pm$ 156.7	189.1 $\pm$ 103.9	198.9 $\pm$ 169.9
PT 峰值(s)	13.3 $\pm$ 5.1	11.9 $\pm$ 1.1	13.7 $\pm$ 5.7
INR 峰值	1.2 $\pm$ 0.3	1.2 $\pm$ 0.1	1.2 $\pm$ 0.4
嗜酸性粒细胞绝对值峰值($\times 10^9/\text{L}$)	0.2 $\pm$ 0.2	0.2 $\pm$ 0.2	0.2 $\pm$ 0.2
嗜酸性粒细胞绝对值异常升高($>0.5 \times 10^9/\text{L}$) [例(%)]	4(6.1)	1(6.7)	3(5.9)
临床分型[例(%)]			
肝细胞损伤型	61(92.4)	15(100.0)	46(90.2)
胆汁淤积型	1(1.5)	0	1(2.0)
混合型	4(6.1)	0	4(7.8)
预后[例(%)]			
肝衰竭	4(6.1)	0	4(7.8)
肝硬化	4(6.1)	0	4(7.8)
治愈	53(80.3)	14(93.3)	39(76.5)
慢性药物性肝损伤	11(16.7)	0	11(21.6)
无效出院	1(1.5)	1(6.7)	0
死亡	1(1.5)	0	1(2.0)

注: * 既往饮酒但肝损伤发病前 1 个月内无饮酒

外,还可见含吞噬色素颗粒 Kupffer 细胞(53.1%)、大量嗜酸性粒细胞浸润(43.8%)、肝细胞玫瑰花结样排列(3.1%)。图 3 为 1 例由于服用制首乌粉 3 个月(15 g/d)导致 DILI 患者的典型肝组织病理表现。

4 何首乌肝毒性的 RUCAM 评分(表 4) 由单味何首乌导致 DILI 的 15 例患者中,全部为“很可能相关”,但无 1 例为“高度相关”;51 例由何首乌复方导致的 DILI 患者中有 8 例判为“高度相关”。



注:肝细胞点灶状坏死,区域性水样变性;窦周炎明显,可见吞噬色素颗粒的Kupffer细胞;汇管区明显扩大,纤维组织增生,大量嗜酸性粒细胞浸润,轻度界面炎

图3 1例由于服用制首乌粉3个月(15 g/d)导致DILI患者的肝组织病理表现(HE染色,×100)

表4 何首乌肝毒性的RUCAM评分

项目	单味何首乌 (15例)	何首乌复方 (51例)
RUCAM评分(分, $\bar{x}\pm s$)	8±1	7±1
高度相关(%)	0.0	15.7
很可能相关(%)	100.0	72.5
可能相关(%)	0.0	11.8
可能无关(%)	0.0	0.0
排除(%)	0.0	0.0

讨 论

由于DILI无特异性临床和病理特征,以发病前有可疑损肝药物用药史并且排除其他肝损伤原因为诊断依据^[2],因此何首乌肝毒性的临床诊断仍需谨慎。本研究158例发病前有何首乌及其制剂应用史的DILI患者中,92例(58.2%)同时联合应用其他药物,51例(32.3%)由何首乌复方导致,仅15例(9.5%)由单味何首乌导致。由于何首乌复方中可能存在何首乌与其他中药的配伍增毒作用而不能完全将肝损伤直接归因于何首乌。但由于目前何首乌肝毒性的社会关注度高,临床医师或患者本人容易主观倾向于何首乌导致肝损伤,而忽略联合或配伍应用的其他药物,从而导致何首乌肝毒性临床研究的偏倚发生。

RUCAM评分是目前广泛应用于DILI临床诊断的评分系统^[6]。本研究中无1例患者判为“排除”和“可能无关”。由单味何首乌导致DILI患者中,全部为“很可能相关”,但无1例为“高度相关”,51例何首乌复方导致的DILI患者中有8例判为“高度相关”,因此

有待在RUCAM评分系统上进行改进以制定适合何首乌等中药特点的DILI诊断评分系统^[7]。

《本草汇言》中载何首乌“生用气寒,性敛,有毒;制熟气温,无毒”。现代研究证明,制首乌经炮制后的肝毒性低于生首乌^[8]。但本研究中制首乌及其制剂导致的DILI病例数明显多于生首乌及其制剂,制首乌导致肝损伤的临床报道也较多^[9],其原因可能包括:(1)剂量:《中国药典》(2010年版)规定生首乌剂量每日3~6 g,制首乌每日6~12 g。临床报道导致肝损伤的制首乌最大剂量为100 g/d^[1]。实验研究表明,大鼠灌服3个月相当于成人20、50、100、200倍剂量的制首乌后,大剂量组大鼠肝功能明显异常,肝细胞肿胀,血窦炎性细胞浸润^[10]。有较多患者在常规剂量下也出现肝损伤^[11,12],这可能与长期用药或特异体质有关。(2)炮制:研究证明,何首乌经炮制后能降低生首乌的肝毒性^[13],但至今制首乌的炮制工艺标准尚未确立,实际临床应用的炮制品质量也参差不齐^[14]。目前制首乌肝毒性的临床报道全部为回顾性研究,临床医师在诊断何首乌导致DILI过程中,极少会向患者获取其服用的制首乌样品,更难明确导致肝损伤制首乌的炮制质量,从而容易导致制首乌肝毒性研究的偏倚发生。(3)配伍:目前何首乌配伍集中于减毒研究,已证明配伍茯苓能减少何首乌毒性^[15],却较少见导致肝毒性增加的何首乌配伍研究的报道,仅有何首乌与莱菔子配伍可增加何首乌肝毒性的临床报道^[16]。本研究中导致DILI的何首乌复方中,何首乌常与当归、枸杞子、地黄、菟丝子、丹参配伍,这些配伍是否导致何首乌肝毒性的增加有待进一步研究。(4)特异体质:常规剂量的制首乌能导致肝脏损伤,提示何首乌肝毒性可能不存在显著的量—毒关系,而可能与特异体质有关。有研究表明,何首乌肝毒性与遗传性肝脏代谢酶缺陷、遗传多态性、免疫损伤有关^[17]。

本研究中,何首乌及其制剂导致的DILI患者平均年龄为(39±12)岁,男女比例各半,多因脱发、白发、保健等原因而服用何首乌及其制剂。肝损伤多发生于何首乌应用后第1个月,大部分不超过3个月,且肝功能恢复快,ALT下降50%的时间多在1周以内。何首乌及其制剂导致DILI以急性肝细胞损伤型为主,病理特征以肝细胞水样变性、点灶状坏死、炎细胞浸润、界面炎、纤维组织增生、大量嗜酸性粒细胞浸润等多见,无1例出现桥接坏死、大块坏死、重度界面炎,提示何首乌及其制剂导致的肝脏炎症坏死程度可能较轻,恢复也较快。另外,约50%患者出现含吞噬色素颗粒Kupffer细胞,动物实验中大剂量何首乌导致肝损伤

的病理特征亦可见 Kupffer 细胞增生活跃并含吞噬色素颗粒,而其他有关中药和西药导致 DILI 的病理特征文献报道中极少见含吞噬色素颗粒 Kupffer 细胞^[18-20],这是否为何首乌及其制剂导致 DILI 的特殊病理特征,有待进一步研究。何首乌及其制剂导致 DILI 的预后一般较好,但也可导致肝衰竭、慢性 DILI、肝硬化,甚至死亡。其中 4 例服用含制首乌的延寿片患者,2 例发生肝衰竭,另 2 例发展为慢性 DILI。

在何首乌及其制剂的临床应用中,临床医师应注意何首乌剂量、炮制质量、配伍以及特异体质等问题,在用药 3 个月内注意监测肝功能变化,出现肝功能异常立即停药并予以保肝治疗,避免肝功能衰竭、肝硬化等预后的发生。目前有关何首乌肝毒性报道多为个案报道或小样本回顾性描述性研究,在回顾性研究中很难获取到何首乌及其制剂的样品,且何首乌导致肝损伤的发生率至今尚未见统计报道,因此,为深入了解何首乌肝毒性的客观真实性,急需大样本多中心的前瞻性研究。

参 考 文 献

- [1] 孙震晓,张力. 何首乌及其制剂相关肝损害国内文献回顾与分析[J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(1): 26-30.
- [2] Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(7): 950-967.
- [3] Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting[J]. J Hepatol, 1990, 11(2): 272-276.
- [4] Reuben A, Koch DG, Lee WM. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study[J]. Hepatology, 2010, 52(6): 2065-2076.
- [5] Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse risks to drugs: a novel method based on the conclusions of international consensus meetings and applications to drug-induced liver injuries[J]. J Clin Epidemiol, 1993, 46(11): 1323-1330.
- [6] Rochon J, Protiva P, Seeff LB, et al. Reliability of

the Roussel Uclaf Causality Assessment Method for assessing causality in drug-induced liver injury[J]. Hepatology, 2008, 48(4): 1175-1183.

- [7] Teschke R, Frenzel C, Schulze J, et al. Herbal hepatotoxicity: challenges and pitfalls of causality assessment methods[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(19): 2864-2882.
- [8] 李奇,赵奎君. 何首乌的肝毒性研究进展[J]. 国际中医中药杂志, 2012, 34(8): 747-750.
- [9] 陈仕祥,范平,何维新,等. 何首乌致药物性肝损伤患者临床分析[J]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2012, 2(4): 266-268.
- [10] 胡锡琴,耿增岩,李巧兰,等. 制何首乌不同剂量与大鼠肝损伤程度的实验研究[J]. 陕西中医, 2007, 28(10): 1420-1421.
- [11] 刘茵,胡振斌,王秀峰. 制何首乌免煎颗粒致肝损害 1 例报告及文献复习[J]. 中西医结合肝病杂志, 2013, 23(3): 176-177.
- [12] 曹明雪,刘森,吴荣荣,等. 制何首乌致肝损害 1 例[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(8): 510.
- [13] 李卫先,张琦,王国仁,等. 何首乌不同炮制品致肝损害的研究[J]. 湖南中医杂志, 2011, 27(5): 129-130.
- [14] 李林福,刘振丽,宋志前,等. 何首乌炮制研究进展[J]. 中国药房, 2007, 18(30): 2377-2379.
- [15] 林飞,胡锡琴,谢人明. 何首乌配伍茯苓解毒机理的研究[J]. 中药药理与临床, 2010, 26(5): 79-80.
- [16] 蔡新荣. 莱菔子与何首乌、熟地配伍致不良反应 1 例[J]. 中国中西医结合杂志, 1996, 16(10): 633.
- [17] 申国庆,江丽,龚春燕. 何首乌致肝损害案例追溯分析与临床监控[J]. 中国医院用药评价与分析, 2010, 10(11): 1040-1042.
- [18] Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations[J]. Hepatology, 2014, 59(2): 661-670.
- [19] 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.
- [20] Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky HL, et al. Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network[J]. Hepatology, 2014, 60(4): 1399-1408.

(收稿:2015-03-23 修回:2015-09-18)