

595 例中药导致肝损伤临床特征分析

朱 云¹ 李永纲¹ 王 蓁¹ 王丽苹¹ 王伽伯^{1,2} 王睿林¹
王立福¹ 孟雅坤¹ 王仲霞¹ 肖小河^{1,2}

摘要 目的 观察中药导致肝损伤 (herb-induced liver injury, HILI) 临床特征。**方法** 回顾性分析 2009 年 1 月—2014 年 1 月解放军第 302 医院 595 例 HILI 住院患者一般情况、用药史、临床表现、生化指标、预后、因果关系评分 (Roussed Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM)。**结果** 423 例 (71.1%) HILI 患者为女性, 多发年龄段为 41~50 岁, 中药开始应用至发生肝损伤的中位时间为 30 (15, 75) 天, 511 例 (85.9%) 临床分型为肝细胞损伤型; 导致 HILI 中药主要用于治疗皮肤病 102 例 (17.1%)、骨关节疾病 57 例 (9.6%)、消化道系统疾病 49 例 (8.2%) 等, 涉及 207 种中成药, 中药组方中常见何首乌、补骨脂、延胡索; RUCAM 评分中, 451 例 (75.8%) HILI 与中药关联性为“很可能有关”; 47 例 (7.9%) 出现肝衰竭, 45 例 (7.6%) 发生肝硬化, 80 例 (13.4%) 形成慢性, 27 例 (4.5%) 死亡, 2 例 (0.3%) 行肝移植。**结论** 中药可导致肝损伤甚至死亡, 应重视中药肝毒性, 完善 HILI 监测体系。

关键词 中药; 肝损伤; 临床特征; 因果关系评估; 预后

Analysis of Clinical Characteristics in 595 Patients with Herb-induced Liver Injury ZHU Yun¹, LI Yong-gang¹, WANG Yao¹, WANG Li-ping¹, WANG Jia-bo^{1,2}, WANG Rui-lin¹, WANG Li-fu¹, MENG Ya-kun¹, WANG Zhong-xia¹, and XIAO Xiao-he^{1,2} 1 Integrative Medicine Center for Liver Disease Diagnosis and Treatment, 302 Military Hospital, Beijing (100039); 2 China Military Institute of Chinese Medicine, 302 Military Hospital, Beijing (100039)

ABSTRACT Objective To observe clinical characteristics of herb-induced liver injury (HILI). **Methods** General conditions, medical history, clinical manifestations, biochemical indices, prognosis, and Roussed Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) scores were retrospectively analyzed in 595 inpatients at 302 Military Hospital between January 2009 and January 2014. **Results** There were 423 cases (accounting for 71.1%) were females with multiple onset age ranging 41 to 50 years old. The median time from starting Chinese herbs to the occurrence of liver injury (LI) was 30 days (15–75 days), and 511 cases (85.9%) were classified as hepatocellular injury. Chinese herbs inducing HILI were mainly used for skin disease (102 cases, 17.1%), osteoarticular disease (57 cases, 9.6%), and gastrointestinal disease (49 cases, 8.2%), covering 207 kinds of Chinese patent medicines. *Polygonum multiflorum*, *Psoralea corylifolia*, and *Corydalis ambigua* were often seen in Chinese prescriptions. In RUCAM scoring, 451 HILI patients (accounting for 74.1%) were very possibly associated with Chinese herbs. Liver failure occurred in 47 HILI patients (accounting for 7.9%), cirrhosis in 45 patients (accounting for 7.6%), chronic HILI in 80 patients (accounting for 13.4%), 27 (4.5%) died, and only 2 (0.3%) underwent liver transplantation. **Conclusions** Chinese herbs could cause LI or even death. Attention should be paid to herbal hepatotoxicity and improving monitoring system of HILI.

KEYWORDS Chinese herbal medicine; liver injury; clinical characteristics; Roussed Uclaf Causality Assessment Method; prognosis

基金项目:北京市自然科学基金资助项目(No. 7152142);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 302 医院中西医结合肝病诊疗与研究中心(北京 100039);2.解放军第 302 医院全军中医药研究所(北京 100039)

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

DOI: 10.7661/CJIM.2016.01.0044

近年来中药导致肝损伤(herb-induced liver injury, HILI)的报道逐年增多。我国多中心回顾性药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)调查中,中药导致急性肝损伤占 21.5%,导致肝衰竭占 27.2%^[1,2]。中药肝毒性研究已成为我国中药安全性评价面临的重要问题。本研究回顾性分析 2009 年 1 月—2014 年 1 月 595 例解放军第 302 医院 HILI 住院患者临床特征及预后,报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 根据美国胃肠病学会推荐的 DILI 诊断标准^[3,4]:肝功异常前有可疑损肝药物的应用史;排除其他导致肝损伤的原因,如遗传、代谢、病毒、酒精、免疫等。HILI 诊断标准:诊断为 DILI 且发病前仅有中药应用史,HILI 诊断流程如图 1。临床分型标准^[5]:肝细胞损伤型: $R \geq 5$;胆汁淤积型: $R < 2$;混合型: $2 \leq R < 5$,其中 $R = (\text{发病时 ALT/正常值上限})/(\text{发病时 ALP/正常值上限})$ 。药物性肝衰竭诊断标准^[6]:发病前有肝损伤药物应用史,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。慢性化诊断标准^[3,4]:肝功异常时间持续 6 个月以上。

(43.0%),另外 565 例由中药联合西药导致。

4 研究方法 采用回顾性调查研究方法,收集整理患者一般情况、用药史、临床表现、生化指标、预后、因果关系评分(Roussed Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM)。对 HILI 患者进行 RUCAM 评分时^[7],在“药物肝毒性已知情况”方面,中药方剂中含有《中国药典》(2010 年版)^[8]记载“有毒”并有肝毒性相关报道的中草药类比为“在说明书中已注明肝毒性”,计 2 分;含有《中国药典》(2010 年版)未记载“有毒”但有相关肝毒性报道的中草药,类比为“曾有肝毒性报道,但未在说明书中注明”,计 1 分。

5 统计学方法 采用 SPSS 16.0 软件,资料用 $\bar{x} \pm s$ 、中位数和第 25、75 百分位数、率进行统计描述,采用 One-way ANOVA 检验和 Kruskal-Wallis H 检验进行统计分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各型患者一般临床特征比较(图 2,表 1) 患者年龄 0.7~89 岁,见于各年龄段,多发年龄 41~50 岁。中药开始应用至发生肝损伤时间为 1 天~20 年,61 例(10.3%)患者用药时间超过 6 个月。各型性别、发病年龄、饮酒史、消化道症状、用药时间比较,差异有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$)。其中女性比例由高至低为混合型、肝细胞损伤型、胆汁淤积型($P < 0.05$);饮酒比例由高至低为胆汁淤积型、肝细胞损伤型、混合型($P < 0.05$);出现消化道症状比例由高至低为肝细胞损伤型、混合型、胆汁淤积型($P < 0.01$);用药时间最长为胆汁淤积型,明显长于肝细胞损伤型和混合型($P < 0.01$)。

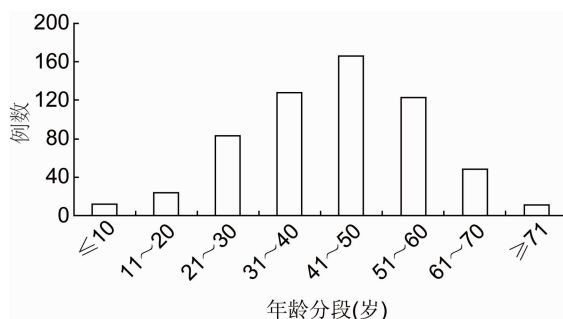


图 2 患者年龄分布

2 各型患者生化指标比较(表 2) 发病时 ALT 和 ALT 峰值由高至低为肝细胞损伤型、混合型、胆汁淤积型($P < 0.01$);发病时 ALP 和 ALP 峰值由高至低为胆汁淤积型、混合型、肝细胞损伤型($P < 0.01$);ALT 下降 50% 时间依次为肝细胞损伤型、胆汁淤积型、混合型($P < 0.01$)。

图 1 中药导致肝损伤诊断流程

2 纳入及排除标准 纳入标准:住院时间 2009 年 1 月—2014 年 1 月;诊断为 HILI。排除标准:住院时间少于 1 周;临床资料严重不全。

3 一般资料 2 035 例 2009 年 1 月—2014 年 1 月解放军第 302 医院诊断为 DILI 患者,由中药导致 595 例(29.2%),诊断为 HILI,由西药导致 875 例

表 1 各型患者一般临床特征比较

类型	例数	女性 [例(%)]	发病年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	过敏史			饮酒史*			再次发病			临床症状 [例(%)]						用药时间 [日, M(P ₂₅ , P ₇₅)]
				[例(%)]			[例(%)]			[例(%)]			乏力	消化道症状	黄疸	发热	皮疹	无临床症状	
肝细胞损伤	511	360(70.5)	43 ± 15	79(15.5)	62(12.1)	49(9.6)	444(86.9)	403(78.9)	407(79.6)	31(6.1)	17(3.3)	67(13.1)	30(14.60)						
胆汁淤积	37	22(59.5)	42 ± 14	9(24.3)	5(13.5)	0(0)	32(86.5)	19(51.4)	27(73.0)	1(2.7)	1(2.7)	5(13.5)	60(30, 1100)						
混合	47	41(87.2)	50 ± 18	7(14.9)	0(0)	3(6.4)	45(95.7)	29(61.7)	35(74.5)	4(8.5)	3(6.4)	2(4.3)	30(14, 90)						
合计	595	423(71.1)	49 ± 16	95(16.0)	67(11.3)	52(8.7)	521(87.6)	451(75.8)	469(78.8)	36(6.1)	21(3.5)	74(12.4)	30(15, 75)						
P 值	—	0.014	<0.001	0.356	0.038	0.115	0.208	<0.001	0.472	0.541	0.533	0.208	0.002						

注: * 既往饮酒但肝损伤发病前 1 个月内无饮酒

表 2 各型患者生化指标比较

类型	例数	发病时 ALT(U/L)	发病时 ALP(U/L)	ALT 峰值 (U/L)	ALP 峰值 (U/L)	TbIL 峰值 (μmol/L)	PT 峰值 (s)	INR 峰值	嗜酸细胞 绝对值峰 (×10 ⁹ /L)	ALT 下降 50% 时间 [日, M(P ₂₅ , P ₇₅)]
		$\bar{x} \pm s$								
肝细胞损伤	511	1 008 ± 630	160 ± 74	1 049 ± 642	173 ± 87	181 ± 156	14 ± 7	1.6 ± 6.3	0.23 ± 0.26	7(5, 8)
胆汁淤积	37	86 ± 84	276 ± 222	149 ± 249	332 ± 251	188 ± 185	16 ± 8	2.9 ± 9.8	0.23 ± 0.17	18(10, 30)
混合	47	262 ± 183	238 ± 162	320 ± 247	282 ± 187	188 ± 175	15 ± 7	1.3 ± 0.5	0.24 ± 0.45	30(14, 90)
合计	595	890 ± 655	175 ± 108	936 ± 665	191 ± 124	182 ± 159	14 ± 7	1.7 ± 6.3	0.23 ± 0.28	7(5, 11)
P 值	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.900	0.209	0.429	0.977	<0.001

表 3 各型患者预后比较 [例(%)]

类型	例数	肝衰竭	肝硬化	慢性化	治愈	因肝损伤死亡	肝移植
肝细胞损伤	511	24(7.0)	24(4.7)	50(9.8)	439(85.9)	20(3.9)	2(0.4)
胆汁淤积	37	13(10.8)	13(35.1)	18(48.6)	15(40.5)	3(8.1)*	0(0.0)
混合	47	8(14.9)	8(17.0)	12(25.5)	31(66.0)	4(8.5)	0(0.0)
合计	595	45(7.9)	45(7.6)	80(13.4)	485(81.5)	27(4.5)	2(0.3)
P 值	—	0.128	<0.001	<0.001	<0.001	0.196	0.848

注: * 1 例因原发病(限制型心肌病)死亡而排除

3 各型患者预后比较(表 3) 在 27 例因肝损伤死亡患者中,死于感染性休克 15 例,脑水肿 9 例,消化道出血 2 例,肝肾综合征 1 例。治愈率由高至低为肝细胞损伤型、混合型、胆汁淤积型($P < 0.01$);肝硬化和慢性化比例由高至低为胆汁淤积型、混合型、肝细胞损伤型($P < 0.01$)。

4 患者用药目的(图 3) 导致 HILI 中药用于治疗皮肤疾病 102 例(17.1%)、骨关节疾病 57 例(9.6%)、消化道系统疾病 49 例(8.2%),前 5 位基础疾病为银屑病 37 例(6.2%)、胃炎 20 例(3.4%)、高血压病 19 例(3.2%)、湿疹 18 例(3.0%)、椎间盘

突出 17 例(2.9%)。

5 导致 HILI 中药情况(表 4,图 4,5) 314 例应用中药汤剂,其中 3 例明确中药组成及剂量,64 例明确中药组成而剂量不详。232 例应用中成药,共 207 种,其中涉及无肝毒性相关报告的中成药有养血清脑颗粒、消银颗粒、虎力散胶囊、乳癖散结胶囊、感冒清热颗粒、七宝美髯丸、精乌胶囊、藿香正气软胶囊等。导致 HILI 中药组方中常见何首乌(66 例)、补骨脂(40 例)、延胡索(36 例)既往有肝毒性报道中草药,其中 66 例含有何首乌中药组方中,生首乌 4 例(6.1%),

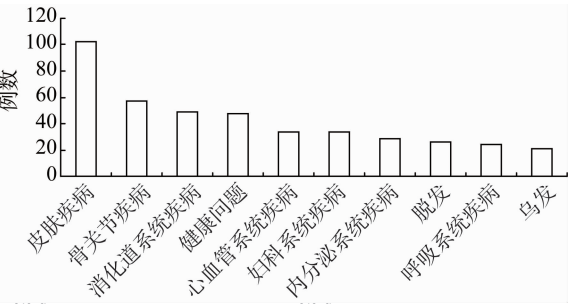


图 3 患者用药目的

表 4 导致 HILI 有肝毒性报道中成药 (例)

肝毒性	中成药
在说明书中已注明肝毒性	克银丸(6)、复方青黛丸(4)、昆明山海棠片、雷公藤片、血脂康胶囊
曾有肝毒性报道但未在说明书中注明	骨康胶囊(10)、养血生发胶囊(10)、丹鹿通督片(9)、牛黄解毒片(丸)(5)、延寿片(4)、消银片(3)、癰疽舒胶囊(3)、皮肤病毒毒片(丸)(3)、血塞通注射液(2)、益肾乌发口服液(2)、逍遥丸(2)、仙灵骨葆胶囊(2)、金剛藤胶囊(2)、感冒胶囊、乳癖消片、感冒冲剂、活力苏口服液、制首乌颗粒

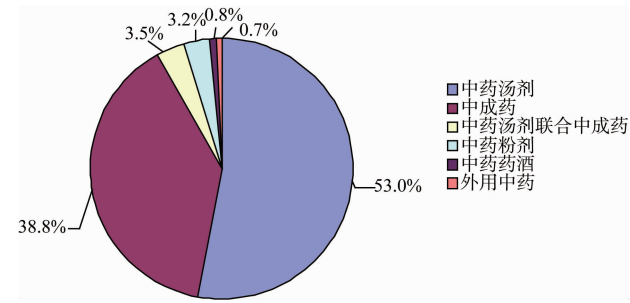
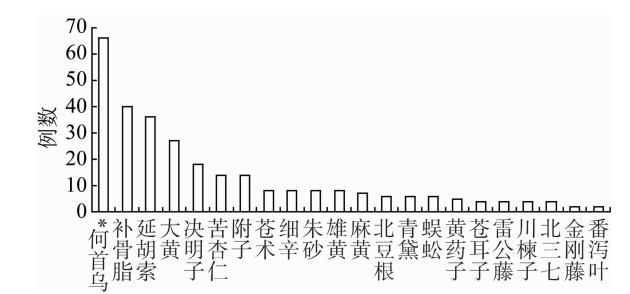


图 4 导致 HILI 的中药分类



注：* 其中 4 例由生何首乌导致

图 5 HILI 涉及有肝毒性报道的常见中草药

制首乌 62 例(93.9%)；《药典》记载“有毒”中草药有苦杏仁(14 例)、附子(14 例)、雄黄(8 例)、朱砂(8 例)、北豆根(6 例)、蜈蚣(6 例)、苍耳子(4 例)、川楝子(4 例)。

6 各型 RUCAM 评分比较(表 5) HILI 与中药关联性为“极有可能相关”、“很可能有关”、“可能有关”分别占 13.4%、75.8%、10.8%。其中在“药物肝毒性已知情况”方面，计 0、1、2 分分别为 63.7%、25.5%、10.8%。

表 5 各型 RUCAM 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)		
类型	例数	RUCAM 评分
肝细胞损伤	511	7 ± 1
胆汁淤积	37	5 ± 2
混合	47	6 ± 2
合计	595	7 ± 2
P 值	—	<0.001

讨 论

中药及西药均具有药物双重作用,即在治病同时产生毒副作用。在对待中药肝毒性的问题上,既不能回避、过度强调中药的安全性,也不能盲目夸大中药毒性。在 2009—2014 年期间本院诊断为 DILI 的 2 035 例住院患者中,仅由中药导致 595 例(29.2%),远低于由西药导致的 875 例(43.0%)。

目前许多报道将中药作为一个整体与某一类西药如抗结核药物、抗肿瘤药物进行比较^[1,2],忽视中药也存在功效不同的分类,从而得出中药占损肝药物首位的结论有失偏颇。另外 565 例由中药联合西药导致,由于不能明确区分两者的肝毒性以及是否存在肝脏协同损伤作用,此类患者不能归为 HILI 范畴,但目前中药肝毒性社会关注度较高,容易引起临床医师主观倾向中药,从而导致中药与肝损伤关系研究的偏倚发生。

HILI 以女性(71.1%)为主,以 41~50 岁中青年多见,用药时间长短不一,最短有应用 1 次血塞通注射液或藿香正气软胶囊等即出现肝损伤,最长有因慢性咽炎服用复方甘草片 10 年而导致肝硬化。HILI 临床症状以乏力、消化道症状、黄疸多见,但发热、皮疹、嗜酸性粒细胞异常升高等过敏反应症状少见。导致 HILI 中药主要应用于皮肤、骨关节、消化道系统等疾病以及保健问题。临床分型以肝细胞损伤型为主,肝细胞损伤型与胆汁淤积型、混合型在性别、年龄、用药时间、生化指标、预后、RUCAM 评分等方面存在统计学差异。其中肝细胞损伤型肝功更快恢复正常,更易治愈;胆汁淤积型用药时间较长,具有较高 ALP 值,更易发生肝硬化和慢性化;混合型发病年龄较大,肝功恢复时间较长,也可发生肝衰竭和死亡;而且 HILI 的 RUCAM 评分多集中于“很可能有关”,“极有可能相关”仅占 13.4%,评估胆汁淤积型和混合型的肝损伤与中药因果关联性的分值低于肝细胞损伤型。在预后方面,大部分 HILI 患者可治愈,但也可导致肝衰竭、慢性化、肝硬化甚至死亡的发生。肝移植率(0.3%)低于美国 DILIN 报道(2.1%)^[4],这与我国 HILI 治疗以内科治疗为主而较少采用肝移植有关。

HILI 临床研究近年才开始重视,中药肝毒性资料严重不足,本研究中 207 种中成药,仅 5 种在说明书中注明肝毒性,18 种有肝毒性相关报道。此外,临床记录资料也严重缺失,314 例中药汤剂导致 HILI 患者中,仅 3 例明确记载中药组成及剂量,其原因包括临床医师不能详细记录患者病史以及某些中医师出于处方保密未提供具体处方等,这些因素使得 HILI 临床研究的开展极为困难,也导致 RUCAM 评分难以真实客观反映中药与肝损伤的关联性^[9]。导致 HILI 中药组方中常见何首乌、补骨脂、延胡索等既往有肝毒性报道的中草药^[10,11],配伍增毒减毒、个体特异质差异、中药超量超长使用、中草药质量参差不齐等因素也与 HILI 有关^[12,13]。因此急需开展中药肝毒性的临床研究,制定适应中药特点的 HILI 诊断评分系统。

目前我国已经建立了中药产品注册、中药不良反应

报告等系统,在中药肝毒性管理水平走在世界前列,但是仍需要不断完善中药不良反应的监测体系,加强对中药特别是中成药安全性及毒副作用的监测。对于有可疑肝毒性中药,要详细完整地记录临床资料,最好能留有中药及血清样本以深入研究,不能仅依靠简单笼统文字记载就冠以肝毒性;对于明确有肝毒性的中药,需加强其毒理学研究。本研究是单中心回顾性研究,观察对象均为住院患者,导致 HILI 临床特征的代表性欠佳,为深入研究中药肝毒性的客观真实性以及 HILI 临床特征,急需开展大样本多中心前瞻性研究。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 急性重症药物性肝损伤全国多中心调查分析[J]. 中华消化杂志, 2013, 33(2): 80-83.
- [3] 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): 950-967.
- [4] 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.
- [5] Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting[J]. J Hepatol, 1990, 11(2): 272-276.
- [6] 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.
- [7] Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse risks to drugs. 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.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010.
- [9] 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.
- [10] Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 37(1): 3-17.
- [11] 徐列明, 林庆勋. 正确认识中药的肝毒性[J]. 中华肝脏病杂志, 2007, 15(7): 534-535.
- [12] Teschke R, Frenzel C, Glass X, et al. Herbal hepatotoxicity: a critical review[J]. Br J Clin Pharmacol, 2013, 75(3): 630-636.
- [13] 胡义扬, 黄甫. 中草药与药物性肝损伤[J]. 中华肝脏病杂志, 2012, 20(3): 173-175.

(收稿: 2015-07-01 修回: 2015-10-10)

《中国中西医结合杂志》获 2015“百强报刊”荣誉称号

2015 年中国“百强报刊”入选名单日前揭晓, 99 种报纸、100 种社科期刊、100 种科技期刊入选。《中国中西医结合杂志》获得“百强科技期刊”荣誉称号。此次百强报刊评选活动, 经各省(区、市)新闻出版广电局、各中央报刊主管单位组织推荐, 共上报 694 种报刊参评 2015 年中国“百强报刊”, 其中报纸 213 种、社科期刊 292 种、科技期刊 189 种。为保证推荐工作公平公正, 国家新闻出版广电总局专门成立了领导小组及工作机构, 制定了严谨科学的评审规则、程序和标准, 组织专家进行了三轮严格评审, 并将推荐名单在网上进行公示。

中西医结合医学, 是我国经历了半个多世纪的自主创新研究, 在世界上首创的一门新兴交叉学科, 是我国为数不多的在世界上独创的新学科之一。《中国中西医结合杂志》是我国中西医结合学术交流的重要园地, 是中西医结合事业和学术发展的重要载体, 促进着我国中西医结合的进程, 培养了一大批优秀的专业技术人才, 具有良好的社会影响。刊登文章反映了中西医结合学科的最高学术水平、研究前沿和研究热点; 具有创新性、实用性、导向性; 具有重要思想价值、科学价值和学术价值。在医学领域具有较大的影响, 具有较强的国际影响力, 荣获了重大众多奖项或荣誉。

我刊在未来将继续秉持“实事求是, 诚信第一”的原则, 力争为广大读者刊登科学性及可读性更强的文章。同时, 希望广大作者积极投稿, 共同推动中西医结合事业不断发展。