

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.07.007

中药药物性肝损伤报告中存在的问题及建议

冉姍¹, 方忠宏^{1✉}, 黄海茵², 吕小群¹, 刘玉娟¹

1. 复旦大学附属金山医院, 上海市金山区龙航路 1508 号, 201508; 2. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院

摘要 目的 评估国内报告的中药药物性肝损伤 (DILI) 文献, 为中药 DILI 报告的标准操作规程提供建议。方法 分别以“中药”并含“肝损伤”为关键词在中国知网进行检索, 再以“药物”并含“肝损伤”为关键词检索, 排除非 DILI 原始报告论文与无中药 DILI 文献后, 逐篇查阅中药 DILI 相关报道的具体信息资料, 对其疾病史、保健品史、饮酒史、中药史、西药史、药材来源及其鉴定信息等资料列表登记, 整理、总结、报告中药 DILI 报告中存在的问题, 并提出中药 DILI 报告的标准操作规范相关建议。结果 以“中药”与“肝损伤”为关键词检索到文献 220 篇, 纳入 115 篇。以“药物”与“肝损伤”为关键词检索到文献 399 篇, 纳入 212 篇。共纳入分析 327 篇文献。在中药 DILI 报告中, 报告多种疾病史者 186 篇 (56.9%), 说明多种药物用药史 180 篇 (55.0%)、保健品应用史 57 篇 (17.4%)、饮酒史 110 篇 (33.6%)、中药用药史 192 篇 (58.7%)、西药用药史 171 篇 (52.3%), 报告中药生产商 21 篇 (6.4%)、批号 15 篇 (4.6%)、用量用法 95 篇 (29.1%)、用药持续时间 253 篇 (77.4%)、药材来源 9 篇 (2.8%), 提供中药鉴定信息 8 篇 (2.4%), 说明 DILI 相关性 140 篇 (42.8%)。在 327 篇中药 DILI 报告中, 作者为诊疗者的 69 篇, 查病历的研究 257 篇, 借药物不良反应报告的研究 1 篇。结论 在已有中药 DILI 报告中, 作为药物不良反应/事件报告存在严重缺项, 提示其研究结果可信度低。建议报告中药 DILI 需有相关中药的完整信息, 给出中药 DILI 的因果论证, 严格参照药物不良反应的报告规则, 并经多学科专家进行判定。

关键词 药物性肝损伤; 中药; 药物不良反应; 不良事件报告

近年药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 问题引起广泛关注。有报告^[1]提出中药 DILI 占 DILI 的 74.1%, 而近来的大数据研究^[2]表明中药、草药与保健品合计占 DILI 的 26.8%。本研究基于文献分析, 总结国内中药 DILI 的情况, 分析其中存在的问题, 并依此提出中药 DILI 报告的标准操作规程建议。

1 资料与方法

1.1 文献检索

登录中国知网, 以关键词“中药”并含“肝损伤”检索; 再以关键词“药物”并含“肝损伤”检索。文献发表时间: 1985 年 1 月 1 日至 2020 年 3 月 31 日。

1.2 文献纳入标准

文献中含有独立的、原始的中药 DILI 的病例资料。

1.3 文献排除标准

综述、总结、评论性文献及 DILI 内容全部为化学药物肝损伤的研究。

1.4 资料分析与提取

文献下载后, 初查排除非原始研究文献, 再逐篇阅读, 查找并记录中药 DILI 相关具体信息资料, 记录患者的病史、多药合用史、保健品史、饮酒史、中药史、西药史, 相关中药的生产商、批号、用量用法、用药持续时间, 中药药材来源、中药的鉴定信息、中药使用与肝损伤药物的论证分析。将诸项列表登记于 Microsoft Excel 2010 表格中, 然后进行归类、分析。

此外, 按药物不良反应/药物不良事件 (ADR/ADE) 报告要求、药源性疾病的判断标准^[3], 以中、西药理学与药理学知识、肝病知识为基础, 审查 DILI 的判定依据及其相关影响因素, 评价中药 DILI 报告中存在的问题, 论证已有中药 DILI 报告结果是否可信。由两人查阅原文后, 对

基金项目: 上海市临床药学重点专科项目 (2019-1229)

✉ 通讯作者: selfcareno1@163.com

诸项进行登记。如有分歧则由第三人进一步判断,以三人中两人意见一致为准。

2 结果

以“中药”并含“肝损伤”为关键词下载文献 220 篇,删除非 DILI 原始报告论文 105 篇,保留 115 篇。以“药物”并含“肝损伤”为关键词下载文献 399 篇,删除非 DILI 原始报告论文与无中药 DILI 的论文 130 篇,删去重复论文 56 篇、重复发表论文 1 篇,保留 212 篇。最后详查全文共 327 篇。

2.1 中药 DILI 报告中的信息不全问题

在纳入的 327 篇文献中,报告多种疾病史 186 篇 (56.9%)、多种药物用药史 180 篇 (55.0%)、保健品应用史 57 篇 (17.4%)、饮酒史 110 篇 (33.6%)、中药应用史 192 篇 (58.7%)、西药应用史 171 篇 (52.3%)。说明中药生产商 21 篇 (6.4%)、批号 15 篇 (4.6%)、中药用量用法 95 篇 (29.1%)、中药用药时间 253 篇 (77.4%); 中药药材来源 9 篇 (2.8%); 提供中药鉴定信息 8 篇 (2.4%); 说明中药与 DILI 相关性 140 篇 (42.8%)。需要强调的是,论文中的多种疾病史、多种药物用药史的内容基本为简单笼统的概括,无详细内容。

2.2 中药 DILI 报告的规则问题

纳入分析的 327 篇文献中,作者为诊疗者的 69 篇,占 21.1%; 而作者为查病历的研究者的 257 篇,借助 ADR 报告的研究 1 篇,共计 258 篇,占 78.9%。中药 DILI 的大多数报告是基于查病历记录的研究,而病历中记录的用药资料通常不全面,故文献中的用药资料常缺失,相关结论的可靠性差。因为大多数研究报告不是作者诊治的资料,故对病情变化不熟悉,结论存在盲目性,做法不严谨的问题较为突出。

DILI 与所患疾病,药物、保健品的使用,以及饮酒均有密切关系,报告者必须提供准确的相关信息。中药 DILI 报告属于 ADR/ADE 的报告范围,故中药生产商、批号、用量用法、用药时间、药材的合法来源及中药鉴定,中药 DILI 相关的因果分析都是必需的。然而,目前中药 DILI 报告基本上不符合 ADR/ADE 的报告原则。还有部分植物产品、保健品、民间不明制品等混用,被报告者视为中药,违背了中医药的概念。

3 讨论

3.1 DILI 的概念及其相关因素

DILI 是指由各类处方或非处方的化学药物、

生物制剂、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 是临床常见的也是严重的 ADR/ADE, 重者可致急性肝衰竭甚至死亡; 迄今, DILI 无简便、客观、特异的诊断指标和特效治疗手段^[4]。中药是在中医药学理论指导下生产、使用的草药等天然药品类的中药材、饮片和中成药。中药 DILI 是指由中药本身和 (或) 其代谢产物等所导致的肝损伤, 属于 DILI 范畴^[5], 但要确定为中药 DILI, 则须排除由非中药的其他因素所导致的肝损伤。

ADR 是在合理用药下的有害反应。ADE 泛指用药过程中出现不适与人体健康的损害, 包括 ADR、因药品质量问题和违规使用造成的有害事件。中药 DILI 报告必须符合 ADR/ADE 的报告原则。在报告中药 DILI 时, 相关中药及其他影响因素必须报告全面、具体^[6], 包括事件相关中药的名称、剂量、给药方法、治疗时间, 还包括药物稀释情况或煎剂加水量、熬制方法 (是否为外包代煎)、是否为中药颗粒剂, 中药的适应症与禁忌症, 停药后的病情变化。患者信息应包括年龄、性别、疾病史、其他用药史、特殊饮食习惯、吸烟饮酒嗜好等。报告还应包括对 ADR/ADE 的可能原因或机制的说明。作为国际 ADR/ADE 报告常规^[7], 所有相关药物的用量、用法、用药时间、ADR/ADE 发生的时间, 以及患者年龄、性别、易感性因素等, 用药与 ADR/ADE 关联证据、已知或假设的机理, 用药后病情随时间变化, 这些情况都必须表述清楚。DILI 的因果分析、论证也是必要的。很多重要的中药 DILI 信息在国内报告中缺失, 在已有的中药 DILI 报告中, 说明生产商者仅为 6.4%, 有批号者仅为 4.6%。

3.2 致 DILI 的中药必须有准确的中药标志

临床患者病情复杂, 用药种类繁多, 中、西药多药并用多见, 保健品等也被广泛使用。如未将相关因素调查完整, 也未充分排除西药等因素的影响, 就将肝损伤定义为中药 DILI 是不妥的。蒋淼等^[8]报告 DILI 见于合并多种疾病、用多种药物的老年人, 除 DILI 外, 患疾病 ≥ 2 种者为 100%, ≥ 3 种者为 93.4%, 患者人均用药 5.7 种, 经过充分调查论证, 排除干扰后, 能确定的中药 DILI 仅为 3.3%, 而解热镇痛药是 DILI 的主因。本研究结果显示, 78.9% 的 DILI 报告是通过查阅病历取得的二手资料, 研究者未接触患者, 不熟悉患者病情变化, 且大部分研究不是前瞻性研究, 此类报告结果

真实性较差,可信度低。

中药 DILI 报告的项目完整性非常重要。除了要符合国际上的 ADR/ADE 报告要求,还要论证报告中中药为 DILI 病因的真假。植物药不是中医独有,在国内外民间都有使用植物制品的现象^[8]。正规中药(材)必须有正规批文、生产商与批号,如为不明来源,必须有中药的鉴定信息,如专业鉴定机构或中药专业人员的鉴定信息。有研究^[14]提出,中药 DILI 为中草药相关肝损伤(herb-induced liver injury, HILI),是指由中药、天然药物和相关制剂引发的肝损伤。但我们认为,草药不等于中药,中药是中医临床按中医理论治病使用的药物。中药的发现与使用在中国有悠久历史,有系统、严密、独特的理论体系与用药规定。依据中医药理论指导采集、炮制、制剂,说明作用机理,用于治病的药物为中药^[11]。在当前发表的中药 DILI 报告中,说明中药鉴定信息者占 2.4%。

3.3 现有中药 DILI 报告存在过度化的问题

从我们的临床查证与分析国内中药 DILI 报告结果看,目前国内中药 DILI 报告存在中药关键信息缺失、盲目下结论的现象。在“一项中药诱导肝损伤报道^[12]”中,有“不明成分中药史 36 人”的描述,但不明成分视为中药显然是不妥的。在“一项 27 例中药 DILI 报告^[13]”中,言“原发疾病是风湿和骨关节病 19 例,呼吸系统病 5 例,皮肤病 1 例”,未排除西药 DILI,而治疗这些疾病的西药都有引发 DILI 的可能性。在“一项 114 例中药 DILI 报告^[14]”中,疾病史以心血管病、皮肤病、上呼吸道感染、骨关节病为主,长期用药,未排除西药 DILI,其中中药 DILI 的因果就无法确立。在另一项 187 例中草药 DILI 报告^[14]中,言“保健目的排在首位,部分患者服用偏方、祖传秘方,不知具体用药,大部分患者未保留所用中药处方”,这也不应视为中药 DILI。

非法使用药材与超剂量用药等导致的肝损害也不能随意定为 DILI。某些以三七作为 DILI 唯一病因的文献^[15-16]均未报告相关病因论证,也无药材信息,故判定为三七所导致的 DILI 并不妥当。三七是常用名贵药材,吞服剂量为 1 次 1~3 g^[17]。研究^[18]表明,三七总皂苷可治疗酒精肝损伤、改善肝脏脂质堆积、减少 CYP2E1 介导的氧化应激。土三七有明确的肝毒性,泡酒饮用则肝毒性更大,临床应用较少。除此之外,三七粉自行超剂量服用也可能引起不良反应,但这并不能判定为三七所导

致的 DILI。如有三七 DILI 报告^[19]中,未提及疾病史,也无其他药物、保健品的使用情况及药材来源与鉴定信息,未排除饮酒,未对发生 DILI 的相关性进行论证,只有“口服生三七约 5~10 g,2 天后出现巩膜黄染、血尿”的论述,以此判定三七导致的 DILI 不够严谨。

3.4 中药 DILI 报告标准操作规程的建议

基于 DILI 患者通常服用多种中西药物、保健品等,故报告 DILI 需详察患者信息,应凭借丰富的中西药药理学知识、肝病知识及良好的临床思维和经验,通过周密论证来判定病因药物。在中西药合用时,应报告 DILI 患者的全部用药,厘清患者诊疗史与全部用药史等,确定 DILI 病因宜慎重。

建议制定严谨的中药 DILI 报告的标准操作规程:1) 须登记中药 DILI 患者详尽准确信息,包括基本信息、疾病史、全部用药情况、保健品史、烟酒史、中西药的用量用法及用药时间,中药生产厂家及药物批号,非正规药品需说明准确来源或中药鉴定信息,无权威机构鉴定意见时,需提供专业人员的意见并注明情况。2) 需给出中药 DILI 的因果论证。在复杂情形中,应设立取舍标准,因果关系明确、时间顺序关系的合理为最重要依据^[20]。3) 应参照 ADR 的报告规则,给出完整的合并用药记录,详细报告停药、用药前后肝生化指标的变化并进行对比分析,不能因为在用中药前无肝生化检验,就认定为中药 DILI。4) 作者未亲自查证患者资料时不宜作为中药 DILI 的可信报告。5) 建议进行多学科专家,包括社会伦理专家、西医肝病专家、熟悉肝病的临床药师、中医专家、中药专家共同参与的中药 DILI 研究,避免由一方进行判定。多方判定分歧大者,应经讨论后投票决定。

参考文献

- [1] 王蜀. 药物性肝损伤临床分析 [J]. 实用肝脏病杂志, 2008, 11(6): 413-414.
- [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] American Society of Hospital Pharmacy. ASHP guidelines on adverse drug reaction monitoring and reporting [J]. Am J Health Syst Pharm, 1995, 52(4): 417-419.
- [4] 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]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(2): I-XVIII.
- [5] 国家药品监督管理局. 中药药源性肝损伤临床评价技术指导原则 [J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(7): 1403-1409.

- 〔1〕 吴泰相, 商洪才, 卞兆祥, 等. 中药不良反应/不良事件报告规范建议 〔J〕. 中国循证医学杂志, 2010, 10 (2): 215-219.
- 〔2〕 ARONSON JK. Publishing histories of adverse reactions to medicaments anecdotally: the PHARMA guidelines for reporting suspected adverse drug reactions 〔J〕. Drug Saf, 2008, 31 (4): 355-356.
- 〔3〕 蒋淼, 方忠宏, 刘玉娟, 等. 药(含中药)源性肝损伤的病因溯源 〔J〕. 北京中医药大学学报, 2019, 42 (2): 149-159.
- 〔4〕 BYARD RW, MUSGRAVE I, MAKER G, et al. What risks do herbal products pose to the Australian community? 〔J〕. Med J Aust, 2017, 206 (2): 86-90.
- 〔5〕 马燕, 张长平. 114 例中药致药物性肝损伤临床分析 〔J〕. 北京医学, 2017, 39 (9): 928-931.
- 〔6〕 国家药典委员会. 临床用药须知(2010 年版): 中药饮片卷 〔M〕. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 3.
- 〔7〕 吴欣, 郭杨志, 杜霄壤, 等. 75 例中药诱导的肝损伤患者临床特征分析 〔J〕. 实用肝脏病杂志, 2019, 22 (5): 668-671.
- 〔8〕 高廷明, 陈学平, 罗志刚, 等. 27 例中成药及中药注射液所致急性药物性肝损伤临床分析 〔J〕. 医学理论与实践, 2017, 30 (16): 2453-2455.
- 〔9〕 何婷婷, 钟学文, 张宁, 等. 187 例中草药及其制剂导致肝损伤病例前瞻性临床研究 〔J〕. 肝脏, 2018, 23 (8): 666-669.
- 〔10〕 孟佩佩, 刘世坤, 何阳, 等. 144 例药物性肝损伤的临床特点及影响因素分析 〔J〕. 中国临床药理学杂志, 2017, 33 (5): 467-469, 473.
- 〔11〕 戴维佳, 赖荣陶, 王晖, 等. 113 例药物性肝损伤临床特征及影响因素分析 〔J〕. 临床肝胆病杂志, 2011, 27 (10): 1058-1061, 1065.
- 〔12〕 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部(2015 年版) 〔M〕. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 11.
- 〔13〕 侯艳宁, 吴红海, 张志华, 等. 三七皂苷对异烟肼和利福平合用肝细胞毒性及 CYP2E1 活性的影响 〔J〕. 中国药理学通报, 2009, 25 (Suppl): 257-258.
- 〔14〕 肖云卿. 口服中药三七致肝肾功能受损 1 例 〔J〕. 中国危重病急救医学, 1993, 5 (4): 217.
- 〔15〕 国家药品监督管理局. 中药药源性肝损伤临床评价技术指导原则 〔J〕. 临床肝胆病杂志, 2018, 34 (7): 1403-1409.

Problems in the Report of Traditional Chinese Medicine Drug-Induced Liver Injury and Recommendations RAN Shan¹, FANG Zhonghong¹, HUANG Haiyin², LYU Xiaoqun¹, LIU Yujuan¹

1. Jinshan Hospital of Fudan University, Shanghai, 201508; 2. Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To evaluate the papers reporting traditional Chinese medicine (TCM) drug-induced liver injury (DILI) in China, and to provide references for developing reporting standards of TCM DILI. **Methods** Terms including “Chinese herbal medicine (中药)”, “drugs (药物)”, and “liver damage (肝损伤)” were searched in CNKI for papers reporting TCM DILI. The basic characteristics regarding to the disease history, use of health-care products, drinking history, medications of both TCM and western medicine, source of Chinese medicinals and its identification were collected, and the problems in reporting TCM DILI were summarized. **Results** Totally, 327 reports on TCM DILI were included. The number of papers reporting history of multiple diseases was 186 (56.9%), while that of history of multiple drugs, use of health-care products, drinking history, TCM medication history, use of western medicine drugs was 180 (55.0%), 57 (17.4%), 110 (33.6%), 192 (58.7%), and 171 (52.3%), respectively. Information on manufacturers, batch numbers, dosage, duration, source of Chinese medicinals, and identification were reported in 21 (6.4%), 15 (4.6%), 95 (29.1%), 253 (77.4%), 9 (2.8%) and 8 (2.4%) papers respectively. One hundred and forty (42.8%) papers reported the correlation between TCM and DILI. Sixty nine papers were by clinical researchers, while 257 were retrospective studies based on medical records, and one was based on adverse drug reaction report (78.9%). **Conclusion** Current TCM DILI papers have not comprehensively reported both DILI-related patients' information and TCM information, and mostly lacked the information on drug-related adverse reactions or adverse events, indicating a low reliability of the reporting. In future studies, full information on Chinese herbal medicine should be reported, confounding factors of western medicine should be excluded, and the standard procedures for reporting TCM DILI must be implemented.

Keywords drug-induced liver injury; traditional Chinese medicine; adverse drug reactions; standard procedures

(收稿日期: 2020-05-21; 修回日期: 2020-09-11)

编辑: 焦爽