

中草药相关肝损伤的管理与治疗

孙 鑫^{1a,2}, 罗 琼^{1a}, 杨 涛^{1b,2}, 刘成海^{1a,2,3}

1 上海中医药大学附属曙光医院 a. 肝病研究所, b. 心血管病研究所, 上海 201203

2 上海市中医临床重点实验室, 上海 201203

3 肝肾疾病病证教育部重点实验室, 上海 201203

通信作者: 刘成海, chenghailiu@hotmail.com (ORCID: 0000-0002-1696-6008)

摘要: 由于我国中草药产品应用形式多样, 使用人群广泛, 用药情况复杂, 近年来中草药相关肝损伤等不良反应事件频发, 为进一步科学认识中草药相关肝损伤, 规范其风险管理与防治措施, 本文结合近年的临床研究进展与相关经验, 对中草药相关肝损伤的风险管理、临床评价、预防及治疗展开论述。在中药研发生产、上市后的临床应用等多环节, 建立涉及中药产品质量控制、患者安全教育、临床医师合理用药、定期监测、分级分型治疗等全方位的中草药相关肝损伤的管控体系, 对于预防和处理肝损伤等不良反应事件非常重要, 为中草药临床安全合理用药提供参考和借鉴。

关键词: 中草药; 化学性与药物性肝损伤; 治疗学

基金项目: 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目 (zyyzdxk-2023060); 上海市中医药事业发展三年行动计划 [ZY(2018-2020)-CCCX-5001]; 上海市科学技术委员会科技创新行动计划医学创新研究专项 (20Z21900100); 上海市临床重点专科建设项目 (shslczdsk01201)

Management and treatment of herb-induced liver injury

SUN Xin^{1a,2}, LUO Qiong^{1a}, YANG Tao^{1b,2}, LIU Chenghai^{1a,2,3}. (1. a. Institute of Liver Diseases, b. Institute of Cardiovascular Disease, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Shanghai Key Laboratory of Traditional Chinese Clinical Medicine, Shanghai 201203, China; 3. Key Laboratory of Liver and Kidney Diseases, Ministry of Education, Shanghai 201203, China)

Corresponding author: LIU Chenghai, chenghailiu@hotmail.com (ORCID: 0000-0002-1696-6008)

Abstract: Due to the diverse application forms of Chinese herbal medicine products, the wide range of users, and the complex conditions of medication in China, adverse events including herb-induced liver injury (HILI) occur frequently in recent years. In order to further understand HILI and standardize its risk management and prevention and treatment measures, this article discusses the risk management, clinical evaluation, prevention, and treatment of HILI based on related clinical research advances and experience in recent years. In the multiple links of traditional Chinese medicine including production and clinical application after marketing, the establishment of a comprehensive control system is of great importance for the prevention and treatment of HILI and other adverse events, involving product quality control, patient safety education, rational drug use by clinicians, regular monitoring, and graded and classified treatment, which provides a reference for the rational and safe clinical use of Chinese herbal medicine in the future.

Key words: Drugs, Chinese Herbal; Chemical and Drug Induced Liver Injury; Therapeutics

Research funding: High-level Key Discipline Construction Project from State Administration of Traditional Chinese Medicine of China (zyyzdxk-2023060); Shanghai TCM Development Three-Year Action Plan Project [ZY(2018-2020)-CCCX-5001]; Shanghai Science and Technology Innovation Action Plan Medical Innovation Research Special Project (20Z21900100); Shanghai Key Specialty of Traditional Chinese Clinical Medicine (shslczdsk01201)

中草药相关肝损伤(herb-induced liver injury, HILI)是常见的药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)病因与中草药不良反应。其中草药形式多样,包括已上市的中药制剂、临床使用的中药饮片、中药配方颗粒、中药提取物、民间草药、民族药及含中药保健品等;HILI的形成原因及其临床表现更是复杂多样,涉及中草药的质量、加工、应用,与机体体质、基础疾病等多个方面。虽然对于HILI的治疗原则与DILI基本一致,但是对HILI的风险管理与预防确有很多挑战。本文结合近年临床研究进展与笔者的相关观察经验,综述HILI的风险管理、预防措施与临床治疗,以期为促进中草药安全用药提供参考。

1 HILI的风险管理与预防

发现肝损伤风险信号,及时合理预防处理是防范HILI事件发生的关键。中药应用形式多样,除了中成药产品,尚有大量的饮片、膏方、院内制剂、中药成分制剂、中药代茶饮等在临床或市场中应用。对于上市的中成药产品,需要进行产品研发生产、上市前及上市后全方位的风险识别与评估,一般情况下上市前临床试验中严重DILI的病例可能报道极少,但如果能对临床试验的安全性数据进行恰当的分析,就有可能通过评估非严重DILI病例发现可能导致严重DILI的相关证据或信号,对DILI发生风险具有提示作用的前期研究数据主要来源于药物的非临床数据、前期临床研究数据、上市后数据,以及相同作用机制药物信息等^[1]。对于非中成药的其他中草药产品,同样需要从质量控制到临床应用的全过程全链条风险管控与预防。中草药种植、炮制工艺是HILI发生的重要风险因素,如同一中药品种来自不同产地可致成分差异(如何首乌)、中药原药饮片炮制处理过程不当、药材种植过程中的农药残留、土壤和水源的重金属与化肥、污染等因素均会增加肝毒性的可能^[2]。而对于临床应用而言,则更需重视安全宣教、合理配伍与用药、定期监测、预防及治疗等环节。

1.1 安全宣教,提高认识 由于大多数民众存在草药及相关产品“天然无毒”的错误认识,对中草药的肝损伤风险常缺乏警惕,由此导致的肝损伤也构成了亚洲国家DILI的主要病因之一。因此需加强中草药安全用药的公众健康宣教,避免民众自行采集、购买、服用中草药,尤其是非食药同源的中草药^[3]。要客观认识中草药及膳食补充剂的肝毒性及不良反应:(1)中草药包括保健品与膳食补充剂有肝毒性;(2)有毒性的中药如果有效

管控使用,也可减毒或无毒;(3)无毒的中药如果不合理使用,也可能导致治疗无效或肝毒性风险。如需长疗程或联合用药的情况,鼓励民众积极主动向专业医生咨询,医生也应主动询问或鼓励患者告知相关中草药产品的暴露史。

1.2 合理用药,避免发生 中药材、中药饮片、中药提取物、中药配方颗粒、中成药等产品的不合理使用也造成了HILI的风险增加^[3]:(1)组方配伍不合理或存在配伍禁忌。(2)方不对证、超适应证、超剂量、重复用药、超疗程等,尤其是中成药与中草药饮片、中成药与中成药间重复用药可导致单味药剂量增加,从而增加HILI风险。多数中成药和汤剂多为复方,其成分极为复杂而且不同成分间的药物相互作用等多不明确,这也是造成包括HILI风险在内的中草药不良反应的重要原因之一。(3)中草药产品常与化学药、生物制品联合使用,这些中药-化学药之间、中药-保健食品之间的相互作用非常复杂,可能通过改变药用成分的吸收、分布、代谢和排泄引起全身药代动力学变化,导致包括肝肾毒性等不良反应^[4]。因此,确定中药组方配伍的合理性,避免中药“十八反”“十九畏”等中药配伍禁忌、避免超适应证(包括方不对证)、超剂量、超疗程等不合理使用中草药、尽量减少不必要的联合用药(尤其避免不同中药产品联合、重复使用)、科学评估中药产品单独或联合应用的获益/风险等,是避免中草药相关肝毒性的重要防范措施。此外,在服用潜在肝损伤风险药物时,要充分考察机体免疫、遗传、基础疾病和特殊人群(如高龄、儿童、妊娠妇女)等因素对HILI的影响;美国食品药品监督管理局(FDA)、LiverTox和HepaTox等网站均记录有药物肝毒性信息的丰富资源,并可提供在线访问药物标签和药品说明书等信息文件和监测建议,对于指导临床医师做出识别和判断有很大帮助^[5]。

1.3 定期监测,及早发现 无论在临床试验阶段,还是在上市后的中药产品使用的全过程,定期对实验室生化指标的监测有利于HILI的及早发现。建议对所有单独或联合使用含已知具有肝毒性成分中药制剂(如雷公藤制剂等)的患者,用药前行包括ALT、AST、ALP、GGT、TBil、PTA和/或INR等肝生化检查,并评估整体的获益/风险。对于长期服用中药的患者,需要至少每3个月检测血清肝功能;一旦出现中药药源性肝损伤相关风险信号(即出现乏力、消化道症状、皮肤瘙痒等临床表现),应立即检查肝功能并进行严密观察。根据肝损伤的严重程度,确定好监测指标和监测频次(每周、每半月、每月

等),以持续观察肝脏生化指标变化,监测指标如无变化或停药后症状消失,监测频次可酌情减少,建议随访至全部异常指标恢复正常或达到基线水平后半年。对于有基础肝病或存在联合用药情况等高危个体应进行更为严密的实验室指标监测,建议用药期间每月监测肝功能1~2次,待肝功能恢复正常后每3个月检测1次。对于单独或联合使用类似甲氨蝶呤等可引起无症状性纤维化肝毒性药物的患者来说,每年1次的肝弹性成像监测也十分必要。此外,鼓励所有执业医师及时向国家药品不良反应监测数据库报告疑似HILI病例;目前亟待制订中药相关DILI的规范化报告程序方案,以优化和规范中药相关DILI报告程序^[6]。

1.4 预防用药,防止肝损伤 目前国内外颁布的DILI指南中并不推荐预防性应用抗炎保肝药以减少DILI的发生,但中华医学会制订的《抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019年版)》^[7]中建议对高危因素的患者给予预防性保肝治疗。中医药在辨证论治和“君臣佐使”的遣方原则的指导下,对于HILI的防治有着悠久传统和先进经验。张仲景在《伤寒杂病论》中载有112方,其中有70方配伍甘草,以期“调和诸药”,提示中医药可以通过配伍预防HILI等不良反应的发生。在现代医学理论和方法的指导下,中药炮制、配伍减毒增(存)效药性理论不断完善和创新^[8-14]:生何首乌配伍茯苓,吴茱萸与甘草、大枣、白芍、五味子、黄连等配伍,补骨脂与五味子、生地黄、黄芪、丹参等配伍,黄药子与五味子、当归、甘草、黄芩、黄柏、半枝莲等配伍,雷公藤与甘草、白芍、金钱草、绿豆、生地黄、藏红花素、芍药苷等配伍,淫羊藿配伍女贞子,川楝子配伍白芍,苍耳子配伍黄芪,雷公藤多苷片与白芍总苷片、复方甘草酸苷片等配伍,优化何首乌炮制工艺,汤剂改丸剂的剂型改良等等,均可有效减轻具有肝毒性中药的肝损伤及其他不良反应。近期一项纳入了18项研究、4 270例患者的Meta分析^[15]显示,预防性使用中成药护肝片可降低抗结核药DILI。以上这些配伍用药措施均体现了中医药在减控和预防HILI的发生方面独有的特色与优势。

2 HILI的临床评价与治疗

当HILI发生后,需评估肝损伤程度,并根据不同情况分类处理。部分患者在停用可疑中药后,血清肝功能仍不能恢复正常或长期异常,需考虑根据病情程度与临床分型进行分级、分类治疗。HILI总体治疗目标与DILI一致^[3]:(1)促进肝损伤尽早恢复;(2)防止肝损伤的重

症化或慢性化,避免急性肝衰竭或慢性HILI甚至肝硬化等终点事件的发生,降低相关死亡风险;(3)减少HILI事件对原发疾病治疗的影响。

2.1 分级诊断肝损伤程度,结合风险获益评估决定是否停药 无论是在中药临床试验过程还是上市后中药产品的使用环节,当出现HILI时,均应在充分考虑和评估HILI的因果关系、药物详细信息、既往积累的临床经验、患者基础疾病及肝损伤严重程度、风险获益比等因素的基础上决定是否停用可疑药物。世界范围内各个国家和地区均制定了相应的DILI临床诊疗指南和规范^[3, 16-17],停用可疑肝损伤药物的标准也大多参照借鉴FDA制定的药物临床试验停药原则^[18],HILI的停药和处理同样适用。对于基线肝功能正常的患者,出现下列4种情况之一应停用药物:(1)血清ALT或AST $>8\times$ ULN;(2)ALT或AST $>5\times$ ULN持续超过2周;(3)ALT或AST $>3\times$ ULN,且TBil $>2\times$ ULN(或INR >1.5);(4)ALT或AST $>3\times$ ULN并伴有疲劳、恶心、呕吐、右上腹痛或压痛、发热、皮疹或嗜酸性粒细胞增多($>5\%$);对于基线肝功能检查异常的患者,应根据疾病特点以及上述标准进行综合评估,制订合理的停药标准。此外,在患者别无替代治疗且药物的潜在获益大于风险、预期风险可控的情况下,在详细告知患者再次用药的潜在风险并取得其知情同意后,可在密切监测下谨慎进行再次用药^[1];对于出现血清肝功能一过性升高的自限性HILI,可在严密监测下继续用药;但对于再次用药后仍出现肝损伤的患者,应永久停药。在我国2016年颁布的《中草药相关肝损伤临床诊疗指南》^[19]中,除了停用可疑药物外,还提到减量用药的处理,但需结合患者病情综合考虑。

2.2 判定肝损伤的类型,结合严重程度制订治疗措施 结合目前的循证医学证据,DILI治疗中常涉及的药物包括可清除氧自由基、抗炎、抗氧化、增加肝细胞膜稳定性的肝细胞保护剂,具有调节胆汁酸代谢、促进胆汁排泄的抗胆汁淤积药,还包括免疫抑制剂、抗凝药、特异性治疗药物等,这些药物对于HILI的治疗同样适用,其涉及的主要药物名称和机制^[20]总结概括见表1。目前尚无充足证据显示2种或2种以上上述药物的联合应用有更好疗效,《中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)》^[3]并不推荐2种或以上肝细胞保护剂联合应用,但对于混合型HILI来说,一种肝细胞保护剂联合一种抗胆汁淤积药物的治疗是可行的;HILI预防性治疗的循证医学证据尚不充分,亦不作推荐。

此外,还要结合HILI的严重程度^[19],不同的分级采

表1 HILI药物治疗主要机制

Table 1 The main mechanisms of drug therapy for HILI

药物类别	药物名称	作用机制
保护肝细胞	N-乙酰半胱氨酸(NAC)	清除氧自由基
	甘草制剂	抗炎、抗氧化
	双环醇	抗炎、抗氧化
	多烯磷脂酰胆碱	增加肝细胞膜稳定性
	水飞蓟素	增加肝细胞膜稳定性、抗氧化
抗胆汁淤积	熊去氧胆酸	促进胆汁排泄
	腺苷蛋氨酸	促进胆汁排泄、抗氧化
免疫抑制剂	激素	免疫抑制、抗炎
特殊药物	肝素	抗凝血
	去纤苷	促进纤维蛋白溶解

注:(1)对肝细胞损伤型HILI,可选用以降低ALT和/或AST为主的NAC(短疗程静脉注射NAC不推荐用于儿童)、甘草酸制剂、双环醇、水飞蓟素、多烯磷脂酰胆碱等抗炎保肝药治疗。(2)对胆汁淤积型HILI,可选用以降低ALP和/或GGT为主的熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸治疗。(3)对混合型HILI,可选择一种肝细胞保护剂加一种抗胆汁淤积药物联合治疗。(4)对于其他特殊类型的HILI,如含吡咯烷类生物碱等中药引起的肝窦阻塞综合征或肝小静脉闭塞症的肝血管损伤型HILI,在排除禁忌证后应尽早使用低分子肝素等抗凝药物,中-重度肝窦阻塞综合征HILI患者也可使用去纤苷治疗;何首乌等中药引起的特异质型HILI,在予以适当剂量和疗程的糖皮质激素治疗的同时,还应对症采取止吐药、止痒药和补液等支持性治疗^[5]。

取相应的处理措施:0级无肝损伤,患者对暴露中草药及其制剂可耐受,无需药物治疗。1~2级轻中度肝损伤,可根据停药后肝功能恢复情况酌情使用相应的肝细胞保护剂和/或抗胆汁淤积药物治疗。3~4级重度肝损伤或肝衰竭,应在停药基础上及时予肝细胞保护剂联合抗胆汁淤积药物治疗。若同时出现肝性脑病可予门冬氨酸鸟氨酸,伴严重凝血功能障碍需输注血浆或血小板,伴腹水可予利尿等对症处理;若出现自身免疫征象明显的严重超敏反应,需在充分权衡治疗收益和可能的不良反应后,予以适当剂量和疗程的糖皮质激素治疗;如出现急性肝衰竭或与HILI相关的其他器官功能衰竭,应及时进行人工肝(血浆置换、双重血浆分子吸附系统等)治疗或肝移植。5级致死性肝损伤则需考虑紧急肝移植手术。

2.3 谨慎考虑中药复方治疗HILI,避免再激发,警惕慢性化 对于已经发生的HILI可否采用中药复方治疗,目前尚缺乏充足的循证医学证据。由于中药成分复杂,毒性成分不完全清楚,治疗HILI所用中药复方无法排除是否含有相同或相似的毒性成分,为避免HILI再激发情况的发生,故需谨慎使用中药复方治疗HILI。中药一般使用时间较长,出现HILI时可能已有长疗程药物使用史,

即使停用可疑中药也可能有药物毒性蓄积或出现药物性胆汁淤积型肝损伤等慢性化的临床表型。此外,中药成分可以半抗原等形式诱发自身免疫反应,引起药物诱导的自身免疫性肝炎,此种情况下也易发生慢性化。因此,即使已停用可疑中药产品,也需要注意长期随访,对于出现的慢性炎症、纤维化或门脉高压等表现,还应积极针对性抗炎保肝、抗肝纤维化等治疗。

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明:孙鑫负责资料收集和撰写论文;罗琼参与资料收集和整理;杨涛负责指导撰写和修改论文;刘成海负责拟定写作思路、指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

[1] Center for Drug Evaluation, National Medicine Products Administration. Guidelines for identification, management, and assessment of drug-induced liver injury in clinical trials[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(8): 1811-1816. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.08.007.
国家药品监督管理局药品审评中心. 临床试验中的药物性肝损伤识别、处理及评价指导原则[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(8): 1811-1816. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.08.007.

[2] LI M, LI RR, LIU CH. Clinic diagnosis and treatment of herb-induced liver injury[J]. Chin J Pharmacovigil, 2023, 20(2): 127-131. DOI: 10.19803/j.1672-8629.20220661.
李盟, 李容容, 刘成海. 中草药引起肝损伤的临床诊治与用药[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(2): 127-131. DOI: 10.19803/j.1672-8629.20220661.

[3] Committee on DILI Prevention and Management, Chinese Medical Biotechnology Association; Study Group of Drug-Induced Liver Disease, Chinese Medical Association for the Study of Liver Diseases. Chinese guideline for diagnosis and management of drug-induced liver injury (2023 version) [J]. Chin J Gastroenterol, 2023, 28(7): 397-431. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176.
中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会, 中华医学会肝病学会分会药物性肝病学组. 中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)[J]. 胃肠病学, 2023, 28(7): 397-431. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176.

[4] World Health Organization. Key technical issues of herbal medicines with reference to interaction with other medicines[M]. Geneva: World Health Organization, 2021.

[5] FONTANA RJ, LIOU I, REUBEN A, et al. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury[J]. Hepatology, 2023, 77(3): 1036-1065. DOI: 10.1002/hep.32689.

[6] LIU YJ, RAN S, CHEN ZD, et al. Exploration of the standardized reporting procedure for drug-induced liver injury related to Chinese materia medica[J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2023, 46(11): 1582-1586. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2023.11.013.
刘玉娟, 冉姗, 陈志东, 等. 关于中药相关药物性肝损伤的规范化报告程序的探讨[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(11): 1582-1586. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2023.11.013.

[7] Chinese Society for Tuberculosis, Chinese Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of antituberculous drug-induced liver injury (2019 edition) [J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2019, 42(5): 343-356. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.05.007.
中华医学会结核病学分会. 抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(5): 343-356. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.05.007.

[8] LIU SY, LI M, TANG Y, et al. Research progress on the mechanism

- of liver injury by polygonum multiflorum and attenuation and synergism[J]. Cent South Pharm, 2024, 22(4): 1008-1015. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2024.04.028.
- 刘思雨, 李敏, 唐瑜, 等. 何首乌肝损伤机制及减毒方法研究进展[J]. 中南药学, 2024, 22(4): 1008-1015. DOI: 10.7539/j.issn.1672-2981.2024.04.028.
- [9] HE N, MA ZZ, WANG QY, et al. Euodiae Fructus (Wuzhuyu): Exploring traditional Chinese medicine compatibility for reducing toxicity[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(6): 1812-1838. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.06.005.
- 何宁, 马珍珍, 王秋月, 等. 有毒中药吴茱萸及减毒配伍研究探讨[J]. 中草药, 2024, 55(6): 1812-1838. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.06.005.
- [10] ZHANG Y, WANG XY, DING ZH, et al. Systematic review on safety of Chinese medicines combined with Tripterygium wilfordii preparations in treatment of rheumatoid arthritis and exploration on underlying network regulatory mechanisms of enhancing efficacy and reducing toxicity[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2023, 29(5): 1-8. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20220943.
- 张依, 王晓月, 丁子禾, 等. 中药配伍雷公藤制剂治疗类风湿关节炎的安全性系统评价及其增效减毒网络调控机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(5): 1-8. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20220943.
- [11] LIU Q, GUO YL, DONG TW, et al. Research progress on hepatotoxicity mechanism and attenuation methods of psoraleae fructus[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2021, 27(11): 233-239. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20210626.
- 刘巧, 郭延丽, 董泰玮, 等. 补骨脂肝损伤机制及减毒方法研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(11): 233-239. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20210626.
- [12] GE XX, ZHANG PP, WU Q, et al. Study on the toxic reduction and mechanism of Huangyaozi compatibility based on liver injury[J]. Mod Chin Med, 2023, 43(3): 1-5. DOI: 10.13424/j.cnki.mtcm.2023.03.001.
- 葛肖肖, 张盼盼, 仵琼, 等. 基于肝损伤的黄药子配伍减毒及其作用机制研究[J]. 现代中医药, 2023, 43(3): 1-5. DOI: 10.13424/j.cnki.mtcm.2023.03.001.
- [13] WANG T, SUN K, LI JY, et al. Study of triptolide on liver injury and detoxification strategy[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2024, 30(6): 196-204. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20231126.
- 王婷, 孙珂, 李静颐, 等. 雷公藤甲素的肝损伤及减毒策略[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(6): 196-204. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20231126.
- [14] CAO YJ. The study of molecular mechanism for liver injury induced by epimedium based on metabolomics and network toxicology[D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2021.
- 曹一佳. 基于代谢组学和网络毒理学初步探究淫羊藿引发肝损伤的分子机制[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [15] WANG G, ZHANG D, CHEN X. Prophylactic treatment with Huguang Tablets for antituberculosis drug-induced liver injury: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2024, 34(1): 42-48. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2024.001.009.
- 王岗, 张丹, 陈新. 护肝片预防性治疗抗结核药物性肝损伤的Meta分析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2024, 34(1): 42-48. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2024.001.009.
- [16] 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; quiz967. DOI: 10.1038/ajg.2014.131.
- [17] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury [J]. J Hepatol, 2019, 70(6): 1222-1261. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.
- [18] U.S. Department of Health and Human Service Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry: Drug-induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation [R/OL]. (2009-07). <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/drug-induced-liver-injury-premarketing-clinical-evaluation>.
- [19] Branch of Hepatobiliary Diseases, China Association of Chinese Medicine, Branch of Chinese Patent Medicine, China Association of Chinese Medicine. Guideline for diagnosis and treatment of herb-induced liver injury[J]. J Clin Hepatol, 2016, 32(5): 835-843. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.05.003.
- 中华中医药学会肝胆病分会, 中华中医药学会中成药分会. 中草药相关肝损伤临床诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(5): 835-843. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.05.003.
- [20] LI M, LUO Q, TAO YY, et al. Pharmacotherapies for drug-induced liver injury: A current literature review[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 806249. DOI: 10.3389/fphar.2021.806249.

收稿日期: 2024-06-15; 录用日期: 2024-07-05

本文编辑: 刘晓红

引证本文: SUN X, LUO Q, YANG T, et al. Management and treatment of herb-induced liver injury[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(8): 1538-1542.

孙鑫, 罗琼, 杨涛, 等. 中草药相关肝损伤的管理与治疗[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(8): 1538-1542.