

· 基层常见疾病诊疗指南 ·

中国药物性肝损伤基层诊疗与管理指南
(2024 年)

中华医学会 中华医学杂志社 中华医学会肝病分会药物性肝病学组 中华医学会
全科医学分会 中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会 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 中国初级卫生保健基金会药物肝脏安全性专业
委员会 中国药物性肝损伤基层诊疗与管理指南制定专家组

通信作者:茅益民,上海交通大学医学院附属仁济医院消化内科 上海市消化疾病研究所
上海市脂肪性肝病诊治研究中心,上海 200001, Email:maoym11968@163.com

【关键词】 药物性肝损伤; 诊断; 治疗; 疾病管理; 指南; 基层

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC35022101); 国家科技部“十三五”科技重大专项
(2017ZX09304016); 国家自然科学基金(81970513, 82270619)

Chinese guideline for diagnosis and management of drug-induced liver injury in primary care (2024)

Chinese Medical Association, Chinese Medical Association Publishing House, Study Group of
Drug-Induced Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Society of General Practice,
Editorial Board of Chinese Journal of General Practitioners of Chinese Medical Association, Committee
on Prevention and Management of Drug-Induced Liver Injury, Chinese Medical Biotechnology
Association, Committee on Drug Safety of Liver, China Primary Health Care Foundation, Expert Group
of Chinese Guideline for Diagnosis and Management of Drug-Induced Liver Injury in Primary Care

Corresponding author: Mao Yimin, Department of Gastroenterology, Renji Hospital, School of Medicine,
Shanghai Jiao Tong University, Shanghai Institute of Digestive Disease, Shanghai Research Center of
Fatty Liver Disease, Shanghai 200001, China, Email: maoym11968@163.com

Fund program: National Key R & D Program of China (2022YFC35022101); Ministry of
Science and Technology Major Project of National Thirteenth Five-Year Plan (2017ZX09304016);
Natural Science Foundation of China (81970513, 82270619)

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是指由化学药品、生物制品、中成药等药品,以及中药材、天然药物、保健品、膳食补充剂等产品,或其代谢产物乃至其辅料、污染物、杂质等所导致的肝损伤。基层医疗机构所管理的患者中,普遍存在老年患者较多、多种疾病并存、多药联合治疗的现状,都可能增加DILI的发生风险。而且,对肝损伤机制、风险因素和临床表型等认识的局限,以及缺乏

特异性诊断生物标志物和有效干预措施,使DILI的及时识别、建立诊断、预后预测、临床管理和风险防范面临巨大挑战。

2018年,中华医学会受国家卫生健康委员会基层卫生健康司委托组织制定系列基层常见疾病诊疗指南,其中《药物性肝损伤基层诊疗指南(2019年)》刊载于《中华全科医师杂志》^[1-2],是第一部由全科医学专家参与制定的面向基层的药物性

DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20240408-00225

收稿日期 2024-04-08 本文编辑 白雪佳 刘岚

引用本文:中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会肝病分会药物性肝病学组,等.中国药物性肝损伤基层诊疗与管理指南(2024年)[J].中华全科医师杂志,2024,23(8):813-830. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20240408-00225.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



肝损伤诊疗指南。5 年来,关于 DILI 诊治的内容有了更多的循证医学证据。为进一步加强基层医疗机构医务人员对 DILI 的认识,帮助其及时识别、规范诊治和管理 DILI 并更新其对 DILI 的认识,我们开展了指南的更新修订工作。制定组专家根据最新研究进展提供的循证医学证据,并以《中国药物性肝损伤诊疗指南(2023 年版)》^[3]和《药物性肝损伤基层诊疗指南(2019 年)》^[1-2]为指导编写了本部《中国药物性肝损伤基层诊疗与管理指南(2024 年)》(以下简称“本指南”)。

鉴于 DILI 诊断和鉴别诊断的复杂性和困难性,DILI 的特殊表型、慢性肝病基础上的 DILI 和药物导致的病毒性肝炎再激活等问题,不在本指南中阐述,可参考《中国药物性肝损伤诊疗指南(2023 年版)》^[3]的管理建议。本指南无法涵盖或解决临床实践中 DILI 诊疗的所有问题,也非强制性标准。因此,基层医疗机构的医务人员应充分了解相关研究证据,做出合理诊疗决策。本指南适用于基层医疗机构全科、消化内科、感染科、肝病科等医务人员使用,且将根据研究进展适时更新。

本指南的制定遵循国内外权威学术组织制定指南的基本流程和程序,所有执笔专家均签署了利益冲突声明。采用英国牛津大学循证医学中心证据分级和推荐标准(2011 年版)^[4]进行证据评估(表 1)。在指南各部分前列出了相应推荐意见。此外,为帮助基层医师阅读学习,在附录部分列出了相关名词解释(附录 1)。

第一部分 可导致肝损伤的药物和信息

推荐意见:

- 处方时可通过 LiverTox (www.livertox.org) 和 Hepatox (www.hepattox.org) 网络平台了解可导致肝损伤的药物信息。(4,B)
- 加强中药、保健品和膳食补充剂所致肝损伤的科学宣教,避免不合理使用和民众自行采集、购买和服用中药,尤其是非药食同源的中药。(4,C)

1. 可导致肝损伤的药物有哪些?

可导致肝损伤的药物有 1 000 种以上,LiverTox (www.livertox.org) 和 Hepatox (www.hepattox.org) 网站有详细记载^[5-6]。基层医疗机构中广泛应用的一些药物,如抗感染药物(含抗结核药)、非甾体类抗炎药、中枢神经系统药物和心血管系统药物(如降

表 1 英国牛津大学循证医学中心证据分级和推荐标准(2011 年版)^[4]

级别	描述
证据级别	
1	基于 RCTs 的系统评价、全或无研究、效应量大的观察性研究
2	单个 RCT、效应量大的观察性研究
3	非随机对照的队列研究,随访研究
4	病例系列、病例对照研究、回顾性对照研究
5	机制研究
推荐级别	
A	证据级别为 1 的一致研究
B	证据级别为 2、3 的一致研究;证据级别为 1 的间接研究
C	证据级别为 4 的一致研究;证据级别为 2、3 的间接研究
D	证据级别为 4 的研究或任何级别的不一致或不确定的研究

注:分级可根据证据质量、不精确性、间接性(所引用研究的 PICO 与指南推荐意见所涉及的 PICO 不匹配)、效应量小而降级;也可以根据效应量大进行升级;推荐强度以 2011 版牛津分级为原则,但在部分推荐强度的形成过程中考虑了临床实践的具体情况并参考了欧美药物性肝损伤诊疗指南得出最终分级;RCT 随机对照试验;PICO: participants, interventions, comparisons, outcomes(对象,干预,对照,预后)

脂药等),是导致肝损伤的主要病因^[7-12];近年广泛应用的靶向和免疫治疗等新型抗肿瘤药也可导致肝损伤^[11]。因此,基层医务人员在面对使用上述药物的患者时,应提醒其注意监测其肝损伤情况。

2. 中药、保健品和膳食补充剂会引起肝损伤吗?

中药、保健品和膳食补充剂可导致肝损伤,其导致肝毒性的原因复杂。目前报道引起肝损伤的常见中药有何首乌、雷公藤、淫羊藿、补骨脂、千里光、黄药子、菊三七等及其汤药或成药,见附录 2^[3, 10, 12-13]。需要特别注意的是,一些特定的中药可以导致特殊表型的急性 DILI,如土三七可导致肝脏血管损伤引起肝窦阻塞综合征;另外,有含绿茶提取物、藤黄果等成分或酵素成分的保健品和膳食补充剂造成肝损伤的报道^[14-16]。基层医务人员应避免不合理用药,并加强科学宣教,避免民众自行采集、购买、服用中草药。

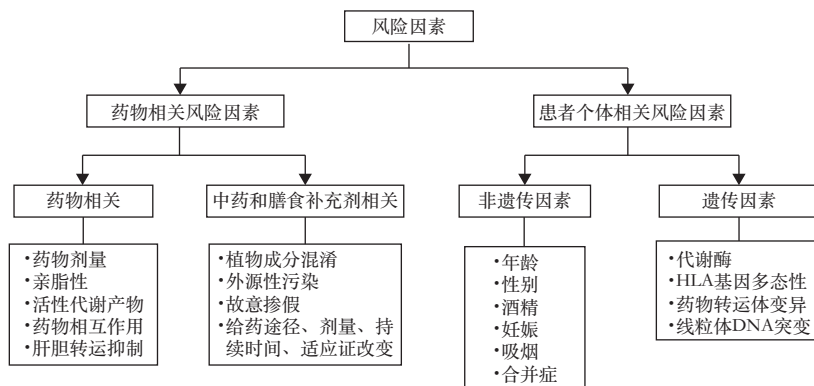
第二部分 DILI 的风险因素

3. DILI 的风险因素有哪些?

已知的风险因素可归纳为药物和患者个体



相关两大类,见图1。目前尚无充分的证据表明已报道的风险因素可增加所有药物导致肝损伤的风险。然而,一些风险因素可能会增加某些特定药物的肝损伤风险,遗传易感性可能是重要的决定因素^[17-18]。基层医疗机构中,老年和多病共存患者较多,多药联合治疗的现象普遍,应特别注意药物相互作用、多风险因素叠加导致的肝损伤风险^[19-23]。



注:HLA 人类白细胞抗原;DNA 脱氧核糖核酸

图1 药物性肝损伤的风险因素

第三部分 DILI的临床分型和临床表型

推荐意见:

- 临床医生应计算R值明确疑似急性DILI患者的临床分型。以疑似DILI事件的首次异常肝脏生物化学检查结果计算,R值=[丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)实测值/ALT的正常值上限 (upper limit of normal, ULN)]/[碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)实测值/ALP的ULN]。(2,C)

4.DILI如何进行分型?

实践中常用的急性DILI分型是基于肝脏生物化学异常模式,通过计算R值,急性DILI可分为:(1)肝细胞损伤型: $R \geq 5$; (2)胆汁淤积型: $R \leq 2$; (3)混合型: $2 < R < 5$ 。R值通常以急性DILI事件首次可获得的异常肝脏生物化学检查结果计算。R值=(ALT实测值/ALT的ULN)/ALP实测值/(ALP的ULN)。

对于疑似急性DILI患者,临床医生可通过计算R值快速判断患者的急性DILI是以ALT或天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)显著升高为主要表现的肝细胞损伤型,还是以ALP显著升高为主要表现的胆汁淤积型,抑或是ALT或AST和ALP均显著升高的混合型。这对临床医生在建立DILI诊断时更有效地做出鉴别诊断,尽快排除可表现为相同表型的其他病因,具有框架性的指导意义。3种类型急性DILI的比较见表2。

此外,根据发病机制DILI可分为固有型、特异质型和间接型^[24]。尽管多数药物以某一特定机制导致肝损伤,但有的药物可通过不同机制对不同个体造成损伤,如他汀类药物可通过固有型、特异质型和间接型的不同机制导致肝损伤。

表2 3种类型急性药物性肝损伤的比较^[3]

项目	肝细胞损伤型	胆汁淤积型	混合型
R值	$R \geq 5$	$R \leq 2$	$2 < R < 5$
受损的靶细胞	以肝细胞受损为主	以肝内胆管细胞受损为主,或损伤肝外胆管	既有肝细胞受损,又有胆管细胞受损
肝脏生物化学异常	以ALT和/或AST显著升高为主要表现,可伴或不伴ALP、GGT轻度升高,严重者可伴总胆红素和直接胆红素升高	以ALP和/或GGT显著升高为主要表现,可伴或不伴ALT、AST轻度升高,严重者可伴总胆红素和直接胆红素升高	ALT和/或AST、ALP和/或GGT均显著升高,严重者可伴总胆红素和直接胆红素升高
临床表现	轻者可无症状,重者可出现黄疸,如全身皮肤和/或巩膜黄染、尿色加深等表现,伴或不伴不同程度的乏力、食欲减退、厌油、肝区胀痛及上腹不适等非特异性消化道症状	轻者可无症状,重者可出现黄疸、大便颜色变浅和瘙痒	轻者可无症状,重者可出现肝细胞损伤型和或胆汁淤积型的临床表现
常见典型表型列举	类似“急性肝炎”	急性或慢性胆汁淤积	可出现肝细胞损伤和胆汁淤积的表型
慢性化或延迟恢复风险	低	高	中
常见药物例举	异烟肼、阿莫西林克拉维酸、甲氧苄啶/磺胺甲噁唑、氟喹诺酮类药物、大环内酯类、呋喃妥因、米诺环素、苯妥英钠、卡马西平、拉莫三嗪、丙戊酸钠、非甾体类抗炎药、双氯芬酸、 α -干扰素、 β -干扰素、抗TNF药物、硫唑嘌呤、别嘌醇、胺碘酮、吸入麻醉剂、柳氮磺吡啶、质子泵抑制剂(少见)	阿莫西林克拉维酸、甲氧苄啶/磺胺甲噁唑、氟喹诺酮类药物、大环内酯类、苯妥英钠、卡马西平、硫唑嘌呤、胺碘酮、含雄激素类固醇、柳氮磺吡啶	氟喹诺酮类药物、苯妥英钠、卡马西平、别嘌醇、胺碘酮、柳氮磺吡啶

注:ALT 丙氨酸转氨酶;AST 天冬氨酸转氨酶;ALP 碱性磷酸酶;GGT γ -谷氨酰转氨酶;TNF 肿瘤坏死因子



三者的定义见附录 1, 临床特点、典型药物等可参见《中国药物性肝损伤诊治指南(2023 年版)》^[3]。

5. DILI 的临床表型包括哪些?

DILI 的临床表型复杂, 包括急性、亚急性、慢性肝损伤类型^[7, 9-10, 25-28], 还包括一些特殊的临床表型^[29-30]。见表 3。

表 3 药物性肝损伤(DILI)的临床表型

临床表型	临床特征
急性 DILI	DILI 最常见表型, 多数患者为此表型, DILI 事件急性发作。其中, 以 ALT/AST 短时间内显著升高的肝细胞损伤型最常见, 以 ALP/GGT 显著升高的胆汁淤积型次之, 临床类似于“急性肝炎”或急性胆汁淤积等发作。少数患者可进展为急性或亚急性肝衰竭, 尤其是伴有黄疸的符合海氏法则的患者
慢性 DILI	部分患者可表现为此表型。其原因包括: 1. 急性 DILI 后的慢性化演变。急性 DILI 事件后的 6 个月或 1 年, 肝酶仍未恢复至正常或基线水平, 提示急性的肝损伤可能转化为慢性或肝损伤延迟恢复 2. 药物长期治疗后出现的长期、反复肝酶轻度升高, 无急性 DILI 发作, 临床类似于慢性肝炎或慢性肝病 3. 抗肿瘤药导致的一些特殊临床表型, 如药物相关脂肪性肝病、药物导致的肝纤维化/肝硬化、结节性再生性增生等
特殊表型 DILI	特殊表型复杂, 涵盖了常见或相对少见的肝损伤类型, 包括: 免疫介导的肝损伤(伴嗜酸粒细胞增多和系统症状的药物反应、药物诱导的自身免疫样肝炎、免疫检查点抑制剂相关肝毒性)、肝细胞脂肪变(急性脂肪肝、药物相关脂肪性肝病)、胆管损伤(继发性硬化性胆管炎、胆管减少或消失综合征)、肝脏血管损伤(肝窦阻塞综合征、结节性再生性增生)和其他(肉芽肿性肝炎、肝纤维化/肝硬化、肝脏肿瘤)等

注: ALT 丙氨酸转氨酶; AST 天冬氨酸转氨酶; ALP 碱性磷酸酶; GGT γ -谷氨酰转氨酶

第四部分 DILI 的临床表现

6. DILI 有特异性的临床表现吗?

DILI 的临床表现无特异性, 与其他各种急、慢性肝病类似。部分患者可伴或不伴不同程度的乏力、食欲减退、厌油、肝区胀痛及上腹不适等非特异性消化道症状。

急性起病的肝细胞损伤型患者, 轻者可无任何症状; 重者则可出现黄疸, 如全身皮肤和巩膜黄染、尿色加深等表现。胆汁淤积明显者可出现黄疸、大便颜色变浅和瘙痒等表现。

进展为急性或亚急性肝衰竭者则可出现黄疸、凝血功能障碍、腹水、肝性脑病等相关症状。

特殊表型患者, 可呈现不同的临床表现, 如伴嗜酸粒细胞增多和系统症状的药物反应患者可出现发热、皮疹等肝外症状^[31]。

第五部分 DILI 的监测、诊断和鉴别诊断的常用检查

推荐意见:

- 用药前和服药期间的常规监测中, 至少应检查 ALT、AST、ALP、 γ -谷氨酰转氨酶(γ -glutamyltransferase, GGT)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、直接胆红素(direct bilirubin, DBil)、白蛋白, 必要时加测凝血酶原时间或国际标准化比值(international normalized ratio, INR)。(3, B)

7. DILI 监测、诊断和鉴别诊断的常用实验室、影像学和组织学检查有哪些?

完整的肝脏生物化学检查是治疗前评估和定期监测的重要措施, 常用的肝脏生物化学检查指标及可能的临床意义见附录 3。用于 DILI 诊断的常用实验室、影像学和组织学检查见表 4。超声、X 线、计算机断层摄影术(computed tomography, CT)或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)是包括 DILI 在内各种肝脏疾病诊断或鉴别诊断的常用影像学检查手段, 所有疑似 DILI 患者应行腹部超声常规检查进行初步排查, 其他影像学检查应视患者的具体情况而定。

DILI 缺乏特征性组织学改变, 通常情况下, 无法仅依靠组织病理学独立做出诊断, 病理学提示的损伤类型和严重程度需紧密结合临床表现、用药史和实验室检查等作出诊断。肝活组织检查可提供肝损伤组织学类型、范围及严重程度等信息, 在鉴别诊断时具有重要价值^[32-34]。

第六部分 DILI 的筛查和疑似患者发现

推荐意见:

- 应主动筛查和监测下列患者(5, B):
1. 应用已知具有肝毒性风险药物的患者;
2. 存在已知风险因素而又需使用特定药物者;
3. 多药联合或合并治疗患者;
4. 老年患者;
5. 曾发生过免疫介导的 DILI 患者;
6. 伴有基础肝病的患者。
- 下述情况应怀疑 DILI 的可能(5, B):
1. 用药后出现肝酶显著升高或出现非特异性肝病相关症状者;
2. 基线肝酶异常者, 用药后出现肝酶较可获得的基线平均水平升高超过 1 倍;
3. 不明原因肝损伤或肝病。药物应用史不明确者应详细追问是否存在可疑药物、保健品、膳食补充剂或化学毒物暴露史。



表 4 用于 DILI 诊断的常用实验室、影像学和组织学检查

项目	内容
用于评估和监测肝损伤的实验室检查	
肝脏生物化学检查	至少包括 ALT、AST、ALP、GGT、TBil、DBil、白蛋白
凝血功能	凝血酶原时间或国际标准化比值(INR),损伤严重者尤应检查,有助于肝脏功能受损情况的评估
影像学检查	
B 超	所有疑似 DILI 患者的常规检查
CT/MRI 或超声内镜	视情况而定
MRCP/ERCP	视情况而定,如需排除胆总管结石、原发性硬化性胆管炎和胰胆管恶性肿瘤等
组织学检查	
肝活组织检查	符合肝活组织检查指征者,有助于鉴别诊断并评估组织学损伤的范围和严重程度等
用于排除其他常见病因的评估和实验室检查	
甲型、乙型、丙型、戊型病毒性肝炎	抗-HAV(IgM); HBsAg, 抗-HBc, HBV DNA; 抗 HCV、HCV RNA; 抗 HEV(IgM 和 IgG)
CMV、HSV、EBV 感染	抗-CMV(IgM 和 IgG); 抗-HSV(IgM 和 IgG); 抗 EBV(IgM 和 IgG)
自身免疫性肝炎	抗核抗体和抗平滑肌抗体等, IgG, IgM, IgA
原发性胆汁性胆管炎	抗线粒体抗体和抗线粒体 M2 抗体, IgG, IgM, IgA
酒精性肝病	饮酒史、AST 与 ALT 的比值、GGT、MCV
非酒精性脂肪性肝病	超声
缺氧/缺血性肝病	可通过病史了解是否有急性或慢性充血性心力衰竭、低血压、缺氧和肝静脉阻塞等,超声或 MRI
胆道疾病	超声或 MRI、ERCP(视情况而定)
威尔逊病	铜蓝蛋白
血色沉着症	铁蛋白、转铁蛋白饱和度

注:DILI 药物性肝损伤;CT 计算机断层扫描;MRI 核磁共振成像;ALT 丙氨酸转氨酶;AST 天冬氨酸转氨酶;ALP 碱性磷酸酶;GGT γ -谷氨酰转酐酶;TBil 总胆红素;DBil 直接胆红素;CMV 巨细胞病毒;HSV 单纯疱疹病毒;EBV EB 病毒;MRCP 磁共振胰胆管造影;ERCP 内镜下逆行胰胆管造影术;HAV 甲型肝炎病毒;IgM 免疫球蛋白 M;HBsAg 乙型肝炎表面抗原;抗-HBc 乙型肝炎核心抗体;HBV 乙型肝炎病毒;DNA 脱氧核糖核酸;HCV 丙型肝炎病毒;RNA 核糖核酸;HEV 戊型肝炎病毒;IgG 免疫球蛋白 G;IgA 免疫球蛋白 A;MCV 平均红细胞容积

8. 需要对哪些患者加强监测和筛查,以及早发现疑似 DILI 患者?

应对下列患者加强监测和筛查:

- (1)应用已知具有潜在肝毒性风险药物的患者,如抗肿瘤、抗结核、抗感染、他汀类药物等;
- (2)存在已知风险因素而又需使用特定药物者;
- (3)可能存在药物相互作用的多药联合或合并治疗患者;
- (4)老年患者;
- (5)曾发生过免疫介导的 DILI 患者;
- (6)伴有基础肝病(如乙型病毒性肝炎、脂肪性肝病、酒精性肝病、肝硬化等)的患者。

9. 什么情况应怀疑 DILI 的可能性?

用药后的监测中如出现 ALT、AST、ALP、GGT、TBil 等肝酶 1 项或多项指标水平显著升高,或出现非特异性肝病相关症状者,排除肝损伤的其他常见病因后,应怀疑 DILI 的可能性。疑似 DILI 患者的及时发现流程图见图 2。

需注意的是,临床上的部分 DILI 患者可能并

无非特异性肝病相关症状,只是在常规监测中发现肝酶水平升高,因此,基层医务人员不应仅根据患者是否出现相应症状来识别疑似的 DILI 患者,应同时结合监测中的肝酶水平是否显著升高来早期识别疑似患者。

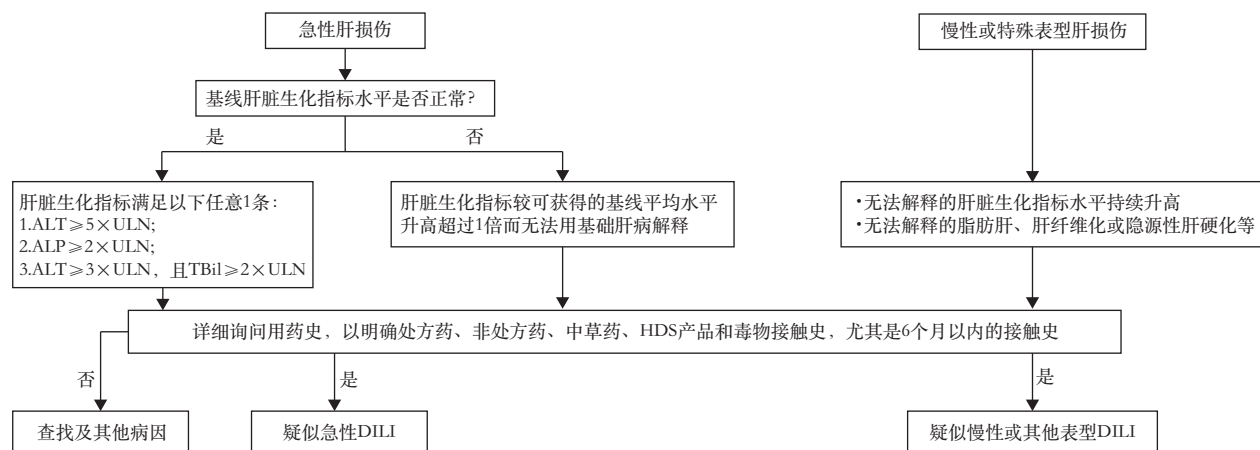
第七部分 疑似 DILI 患者的病史采集

推荐意见:

- 疑似 DILI 患者,需采集的病史信息应至少足以评估:
 - 1.可疑药物的使用是否和疑似 DILI 事件存在明确、合理的时效关系;
 - 2.可疑药物和/或同类药物的既往应用史及反应;
 - 3.是否存在和疑似 DILI 事件有明确、合理时效关系的其他合并用药;
 - 4.是否能排除肝损伤其他病因;
 - 5.停用可疑药物后的反应等。(4,B)

10. 为建立正确的诊断,疑似 DILI 患者至少需采集哪些病史信息?

DILI 事件通常发生于使用了某一特定可疑药物的 6 个月内,但也有例外。明确可疑药物的使用



注: ALT 丙氨酸转氨酶; ULN 正常值上限; ALP 碱性磷酸酶; TBil 总胆红素; HDS 膳食补充剂; DILI 药物性肝损伤

图2 疑似DILI患者的发现流程

与肝损伤事件存在明确、合理的时效关系, 仅是建立 DILI 诊断的第一步, 尚需综合其他信息才能明确肝损伤的真正病因, 如需评估或排除合并肝胆系疾病(急性病毒性肝炎、伴随的基础肝病、胆道疾病等)和其他全身性疾病造成肝损伤, 以及其他合并用药造成肝损伤等的可能性; 需了解可疑药物和/或同类药物的既往应用史及反应; 需了解停用可疑药物后的反应等。鉴于患者通常不会主动告知, 临床医生应对疑似 DILI 患者仔细了解、询问与 DILI 事件可能存在时效关系的其他各种化学药品、生物制剂、中草药和保健品等应用史, 以及可能的化学毒物接触或暴露史, 临床上的少数病例可能通过吸入、外用等途径导致肝损伤。上述信息只有通过详细的病史采集(包括可疑药物应用史)才能获得。详细的病史采集对评估因果关系、最终建立 DILI 诊断至关重要。

对所有疑似 DILI 患者, 至少需采集的病史信息包括: 人口学资料、饮酒史、过敏史、可疑药物信息、合并用药、疑似 DILI 事件的相关病史、伴随疾病、既往肝损伤史, 见表 5。

第八部分 DILI 的诊断和鉴别诊断

推荐意见:

- 诊断急性 DILI 时, 肝脏生物化学指标的阈值需达到下列 3 个标准之一:
 1. ALT ≥ 5 × ULN;
 2. ALP ≥ 2 × ULN (尤其是伴随 GGT 升高且排除骨骼疾病引起的 ALP 水平升高);
 3. ALT ≥ 3 × ULN 同时 TBil ≥ 2 × ULN。(4, B)

- 所有疑似 DILI 患者应常规行腹部超声进行初步排查。其他影像学手段 CT/MRI、磁共振胰胆管造影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)/内镜下逆行胰胆管造影术(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP), 视患者的具体情况而定。(3, B)
- ALT 显著升高的疑似肝细胞损伤型或混合型者, 需常规排除急性甲型、乙型、丙型、戊型等病毒性肝炎和自身免疫性肝炎。ALP/GGT 显著升高的疑似胆汁淤积型者, 需常规排除胆道疾病和原发性胆汁性胆管炎。少见病因视患者具体情况选择排查。(4, B)
- 下述情况建议进行肝活组织检查:
 1. 其他竞争性病因无法排除;
 2. 停用可疑药物后肝酶仍持续升高, 或 ALT 在 30~60 d、ALP 在 180 d 内, 未下降 > 50% 者;
 3. 持续肝酶升高超过 180 d 者;
 4. 伴随基础肝病, 病因无法甄别者;
 5. 器官移植后出现的肝损伤。(4, B)
- 长期、反复肝酶轻度升高的患者, 不明原因慢性肝损伤或肝硬化患者, 在排除其他常见病因后, 需警惕慢性 DILI 的可能性, 应详细询问药物或化学毒物暴露史。(4, B)
- 推荐 RUCAM 量表作为因果关系评估的主要方法。在疑似两种或多种可疑药物导致的肝损伤, 疑似中药、保健品和膳食补充剂导致的肝损伤, 疑似慢性肝病基础上的 DILI 等场景中, 建议结合专家意见进行因果关系评估。(3, B)

11. DILI 的诊断原则是什么?

DILI 的诊断缺乏特异性生物标志物, 目前仍是基于详细的病史采集、临床症状和体征、血清生物化学指标、影像学和组织学等排他性策略。根据药品不良反应/事件关联性评价的原则, 建立诊断最



表5 对疑似DILI患者的病史信息采集建议

病史	建议采集的病史信息	备注
人口学资料	性别、年龄、种族	尤其是与竞争性病因相关
饮酒史	过去与现在饮酒的变化;每日/每周估计的酒精量;饮酒年限	尤其是与疑似DILI事件发生可能相关的饮酒史;排除酒精性肝病可能
过敏史	是否有过敏史	尤其是药物过敏史
可疑药物	化学名/商品名	发病前6个月内开始使用的药物、生物制剂或HDS产品/中草药的完整清单
	开始/停止用药时间	用药疗程/暴露时间
	剂量/用药方法	每日剂量/口服、静脉、肌肉注射等
	既往暴露史及反应/既往同类药物暴露史及反应	评估可能存在的再激发或特定交叉反应
合并用药	要求同“可疑药物”项	评估或排除合并用药导致DILI的可能性
疑似DILI事件的相关病史	疑似DILI事件开始发生时间	评估与可疑药物是否存在明确、合理的时效关系
	潜伏期	开始/停止用药到首次发病的时间
	症状/体征	是否存在肝病相关或肝外症状体征,及出现时间
	首次异常的肝脏生化检查	检查日期、指标,评估肝损伤分型和特点
	去激发/再激发	停药后肝损伤恢复/演变情况,是否存在再激发,及再激发的时间、反应
	排除肝损伤其他病因的实验室检查/影像学检查	病毒性肝炎标志物、自身免疫性肝炎抗体及IgG水平等,超声、CT或MRI或MRCP
	组织学检查(如有)	与DILI事件相关的活检时间、组织学特征
	临床转归	恢复、好转或达到相应临床结局事件及时间
伴随疾病	原发疾病	明确服用可疑药物指征,评估或排除原发疾病进展造成肝损伤的可能
	慢性肝病史	明确伴随的慢性肝病史、治疗及目前情况,以甄别疑似DILI事件病因,以及评估与特定药物DILI风险增加相关的慢性肝病
	其他伴随疾病	尤其是与竞争性病因相关的全身其他疾病,或与特定药物DILI风险增加的伴随疾病
既往肝损伤史	既往DILI史及转归	明确既往DILI事件的可疑药物及转归
	既往的其他肝病/肝损伤史	明确既往的肝病史或肝损伤的可能病因、治疗及转归,评估与疑似DILI事件相关性

注:DILI 药物性肝损伤;HDS 草药和膳食补充剂;IgG 免疫球蛋白G;CT 计算机断层扫描;MRI 核磁共振成像;MRCP 磁共振胰胆管造影

终很大程度上依赖于:

(1)药物暴露或停药与肝脏生物化学的改变有明确、合理的时效关系;

(2)肝损伤的临床和/或病理表现与可疑药物已知的肝毒性一致;

(3)停药或减少剂量后肝损伤显著改善或恢复正常;

(4)再次用药后肝损伤再次出现;

(5)排除了肝损伤的其他病因和基础肝病的活动或复发,且无法用其他合并用药、治疗手段和原发疾病进展来解释。

DILI的总体诊断思路见图3。

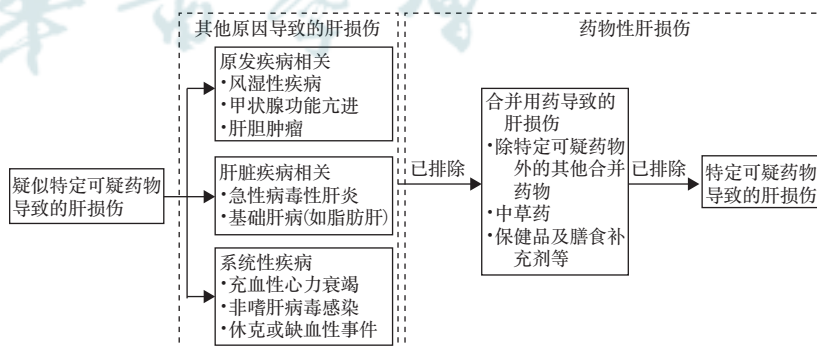


图3 药物性肝损伤的总体诊断思路

12. 如何进行鉴别诊断?

疑似DILI患者排除其他病因的鉴别诊断策略,可根据肝损伤的临床类型,优先排查表现为相同肝损伤类型的其他常见肝病。必要时,



应考虑肝活组织检查以获得利于鉴别诊断的重要信息。DILI 的诊断和鉴别诊断流程见图 4。

13. 诊断急性 DILI 时, 异常的肝脏生物化学指标需要达到一定的阈值吗?

诊断急性 DILI 时, 肝脏生物化学阈值需达到下述标准之一:

- (1) $ALT \geq 5 \times ULN$;
- (2) $ALP \geq 2 \times ULN$ (尤其是伴随 GGT 升高且排除骨骼疾病引起的 ALP 水平升高);
- (3) $ALT \geq 3 \times ULN$ 同时 $TBil \geq 2 \times ULN$ [25, 30]。

上述肝脏生物化学阈值标准仅适用于急性 DILI 的诊断, 不适用于慢性和特殊表型 DILI 的临床诊断。对于未达上述阈值标准而因果关系评估为药物引起者, 可界定为药物引起的肝脏生物化学指标异常, 尽管多数情况下是一种适应性反应, 通常不会导致严重的肝损伤, 异常的指标甚至可自行恢复正常, 但对这些患者应加强监测和随访, 以了

解其演变和预后。

14. 慢性 DILI 的诊断依据是什么?

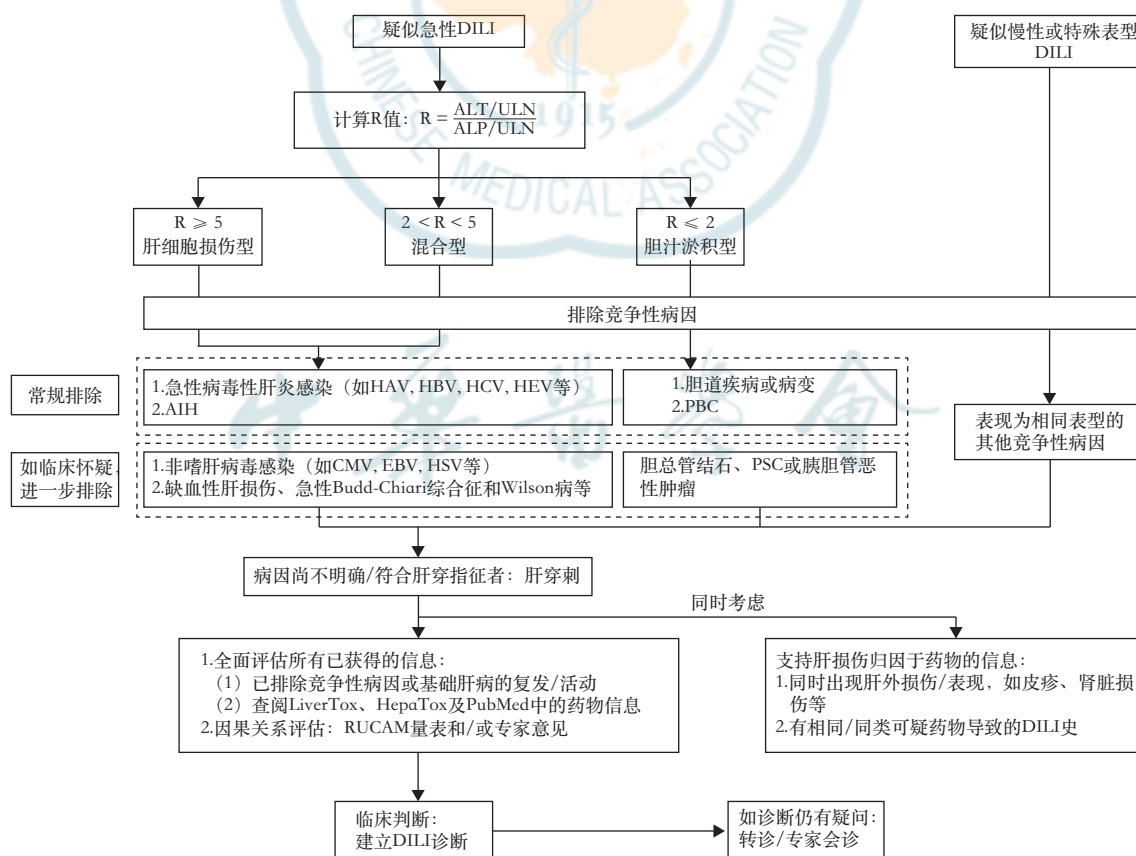
药物导致的慢性肝脏炎症、肝纤维化、肝硬化或门静脉高压等的实验室、影像学和组织学证据, 是慢性 DILI 的诊断依据。长期、反复肝酶水平轻度升高的患者, 在排除其他病因后, 应警惕药物导致慢性 DILI 的可能性, 医务人员应详细询问药物或化学毒物暴露史。

慢性 DILI 的部分患者, 即使已停用了可疑药物或脱离了化学毒物的暴露环境, 仍可能进展为不同程度的肝纤维化甚至肝硬化, 成为隐源性肝硬化的重要病因。临床上的部分病例可能以不明原因慢性肝损伤/慢性肝炎甚至肝硬化首诊。

15. 何时应考虑肝活组织检查?

下述情况时建议进行肝活组织检查 [35]:

- (1) 其他竞争性病因无法完全排除, 尤其是自



注: DILI 药物性肝损伤; ALT 丙氨酸转氨酶; ALP 碱性磷酸酶; ULN 正常值上限; HAV 甲型肝炎病毒; HBV 乙型肝炎病毒; HCV 丙型肝炎病毒; HEV 戊型肝炎病毒; AIH 自身免疫性肝炎; PBC 原发性胆汁性胆管炎; CMV 巨细胞病毒; EBV EB 病毒; HSV 人类疱疹病毒; PSC 原发性硬化性胆管炎

图4 DILI 的诊断和鉴别诊断流程



身免疫性肝炎仍无法排除而且考虑采用免疫抑制治疗。

(2)停用可疑药物后,如果肝脏生化指标持续升高或有肝功能恶化的征象;停用可疑药物后,肝细胞损伤型患者的 ALT 峰值水平在 30~60 d 未下降>50%,或胆汁淤积型患者的 ALP 峰值水平在 180 d 内未下降>50%。

(3)如果肝脏生物化学指标异常持续超过 180 d,临床怀疑存在慢性肝病和慢性 DILI 者。

(4)疑似慢性肝病基础上的 DILI,病因无法甄别者。

(5)肝移植、骨髓移植等器官移植后出现的肝损伤。

16. 需要什么方法进行因果关系评估?

在排除了肝损伤的其他常见病因后,应对疑似 DILI 患者进行因果关系评估。因果关系评估是界定肝损伤是否由药物引起,建立 DILI 诊断的关键和必要步骤。

RUCAM 因果关系评估量表(附录 4)可对疑似患者提供系统性、框架性评估指导意见,可作为临床实践中的主要方法^[25, 30, 35-36]。

17. 什么情况下应结合专家意见进行因果关系评估?

在中药、保健品、膳食补充剂、多种可疑药物和伴随基础肝病的 DILI 等临床场景中,Roussel Uclaf 因果关系评估法(the Roussel Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM)量表的可靠性可能降低,机械应用可能会造成误诊或漏诊,应结合其他工具如专家意见进行综合评估^[37]。专家意见通常是由专业的、对肝损伤诊治经验丰富的消化科、肝病科专家承担,基层医疗机构可通过转诊或会诊对疑难病例进行协助评估、诊断。专家意见因果关系评估标准可参照下述标准:明确:可能性>95%;极可能:可能性 75%~95%;很可能:可能性 50%~74%;可能:可能性 25%~49%;不太可能:可能性<25%^[37]。

第九部分 避免再次应用可疑药物

推荐意见:

- 严格避免通过再激发验证 DILI 的诊断,并强烈建议临床医生提醒患者避免再次应用致肝损伤的可疑药物,尤其初次应用后导致了较为严重的肝损伤。(4, A)

18. 肝损伤恢复后,是否能再次使用导致肝损伤的可疑药物以验证诊断的准确性?

当患者在使用某一特定药物后出现了肝损伤,再次使用后再次引起肝损伤,且再次肝损伤时的 ALT>3×ULN^[30],称之为再激发阳性。

再激发阳性几乎可以明确 DILI 的诊断,但是,其具有潜在的严重后果,可能会导致快速、更严重的再次肝损伤甚至急性肝衰竭,尤其是对于首次的药物暴露已导致严重肝损伤,如符合海氏法则的患者,或者由免疫反应或免疫介导为基础的肝损伤患者。因此,临床医生应严格避免通过再激发来验证 DILI 的诊断。

第十部分 严重程度评估

19. DILI 的严重程度应如何评估?

可按以下国际 DILI 专家工作组标准^[25],对肝损伤的严重程度进行评估:

1 级(轻度): ALT≥5×ULN 或 ALP≥2×ULN 且 TBil<2×ULN;

2 级(中度): ALT≥5×ULN 或 ALP≥2×ULN 且 TBil≥2×ULN,或有症状性肝炎;

3 级(重度): ALT≥5×ULN 或 ALP≥2×ULN 且 TBil≥2×ULN,或有症状性肝炎并达到下述任何 1 项:

(1) INR≥1.5;

(2) 腹水和/或肝性脑病,病程<26 周,且无肝硬化;

(3) DILI 导致的其他器官功能衰竭;

4 级(致命): 因 DILI 死亡,或需接受肝移植才能存活。

第十一部分 标准诊断格式

20. DILI 的标准诊断格式包括哪些要素?

完整的 DILI 诊断应包括诊断名称、临床类型、病程、RUCAM 评分结果或专家意见评估结果、严重程度分级。

诊断举例:

药物性肝损伤,肝细胞损伤型,急性,RUCAM 9 分(极可能),严重程度 3 级。

药物性肝损伤,胆汁淤积型,慢性,RUCAM 7 分(很可能),严重程度 2 级。

药物性肝损伤,肝细胞损伤型,急性,



RUCAM 4 分(可能),专家意见:极可能,严重程度 3 级。

第十二部分 急性 DILI 的预后预测和随访

推荐意见:

- 急性 DILI 患者,可用海氏法则预测并识别具有重症化倾向发生急性肝衰竭风险的患者。急性损伤后的 6 个月仍未恢复者和胆汁淤积型患者,损伤慢性化或延迟恢复的风险增加。(3,B)
- 对所有急性 DILI 患者,应坚持随访到肝损伤恢复正常,或达到相应的临床结局事件,如转化为慢性肝损伤、肝衰竭、接受肝移植或死亡等。(4,C)

21. 急性 DILI 的预后?

急性 DILI 事件的预后和自然史可呈现不同的临床结局,包括:

(1) 肝损伤完全恢复:及时停用可疑药物后,在 6 个月内或更长时间的随访中,急性 DILI 事件导致的肝损伤完全恢复,肝酶恢复正常或基线水平,预后良好,这是多数急性 DILI 患者的临床结局。

(2) 发生急性肝衰竭或致死性事件:少数患者病程中可出现重症化或病情恶化,进展为急性肝衰竭需接受肝移植治疗,甚至导致死亡等致死性不良临床结局。约 10% 符合海氏法则的急性 DILI 患者具有进展为急性肝衰竭的风险^[26, 38]。

(3) 演变为慢性 DILI 或延迟恢复:部分患者在急性 DILI 事件发生后,可呈现慢性化表现,最终演变为慢性 DILI,作为其临床结局。急性 DILI 事件后的 6 个月或 1 年,肝脏生物化学指标仍未恢复至正常或基线水平,提示急性肝损伤可能转化为慢性或肝损伤延迟恢复^[10]。高龄、血脂异常和急性发作时的严重程度,可能是肝损伤慢性化或延迟恢复的风险因素^[30, 39-40]。胆汁淤积型 DILI 患者肝损伤慢性化或延迟恢复的风险更高,可能需要更长的时间恢复^[9, 41]。

22. 急性 DILI 患者,应如何随访?

对所有急性 DILI 患者,应坚持随访到肝损伤恢复或达到相应的临床结局事件(如慢性化、急性肝衰竭、接受肝移植和死亡等)。完整的肝脏生化检查是随访的主要手段,病情显著改善、稳定的患者,可 1~2 个月监测 1 次。随访中,即使肝酶已恢复正常或基线水平,也至少应随访到急性 DILI 事件

后的半年或 1 年,以确认其转归。

如在半年或 1 年的随访后,患者的肝酶仍未恢复正常或基线水平,临床上考虑已转化成慢性 DILI,在后续的随访中,除了定期完整的肝脏生化检查,还应定期进行影像学检查,如每 3~6 个月行腹部 B 超检查,有条件的医疗机构可每年进行肝脏瞬时弹性成像等检查,以评估肝纤维化的进展情况并及时发现肝硬化可能。

第十三部分 DILI 的治疗

推荐意见:

- 一旦发生 DILI,应及时停用可疑药物。停药标准可参考美国食品药品监督管理局发布的药物临床试验中的细则。(4,A)
- 药物性肝衰竭患者:建议转诊,应考虑肝移植治疗(2,B);有条件的机构,人工肝可作为一种选择(4,C);成人患者,建议尽早给予静脉注射 N 乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)治疗(2,B);门冬氨酸鸟氨酸可能有助于降低重症或肝衰竭患者的血氨水平(4,C)。
- 糖皮质激素可用于由免疫介导的伴有超敏和自身免疫特征的 DILI,以及免疫检查点抑制剂肝毒性的治疗(3,B)。不建议将其作为 DILI 的常规治疗手段。(4,C)
- 异甘草酸镁和双环醇可用于治疗 ALT 明显升高的急性肝细胞损伤型或混合型 DILI 患者。(1,A)
- ALT/AST 升高的轻、中度肝细胞损伤型 DILI 患者,合理选择甘草酸二铵、复方甘草酸苷等其他甘草酸类、水飞蓟素类、多烯磷脂酰胆碱、谷胱甘肽、护肝片和五灵胶囊(丸)等药物治疗(4,C)。不推荐 2 种或以上降低 ALT 为主的药物联合应用(4,B)。
- ALP 升高的胆汁淤积型 DILI 患者,可选择熊去氧胆酸或 S-腺苷蛋氨酸治疗。(4,C)
- 在抗肿瘤药和抗结核药等高风险药物治疗中,不建议常规对每个患者预防性使用肝损伤治疗药物(2,B)。但对于有药物和患者个体高风险因素的人群,可考虑预防性使用(4,C)。

23. DILI 的治疗目标是什么?

DILI 的治疗目标应包括:

(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 DILI 甚至肝硬化等终点事件的发生。



生,最终降低由此导致的全因或肝脏相关死亡风险;

(3)减少 DILI 事件对原发疾病治疗的影响。

24. DILI 的基本治疗原则是什么?

及时停用可疑肝损伤药物,尽量避免再次使用可疑或同类药物,是针对肝损伤病因的最主要措施,也是 DILI 的最基本治疗原则^[42]。

25. 何时应考虑停用可疑药物?

美国食品药品监督管理局制定了药物临床试验中的停药原则^[43],出现下列情况之一应考虑停用可疑药物,在临床实践中可供参考:

(1)血清 ALT 或 AST $>8\times$ ULN;

(2)ALT 或 AST $>5\times$ ULN,持续 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,伴逐渐加重的疲劳、恶心、呕吐、右上腹疼痛或压痛、发热、皮疹和/或嗜酸粒细胞增多($>5\%$)。

26. 药物性急性肝衰竭如何治疗?

如患者的肝损伤达到 3 级(重度)的标准,提示可能发生药物性急性肝衰竭,急性肝衰竭的患者建议尽快转诊。肝移植是目前最有效的治疗手段。门冬氨酸鸟氨酸可能有助于重症或肝衰竭患者的高血氨治疗^[44-48]。人工肝可提高无移植生存率^[49],在有条件的基层医疗机构可作为一种选择。NAC 是被美国食品药品监督管理局批准用来治疗对乙酰氨基酚引起的固有型 DILI 的唯一解毒药物。目前,NAC 静脉注射被普遍接受用于药物导致急性肝衰竭的成人患者的治疗,且应尽早使用,建议推荐用法:50~150 mg $\cdot$ kg⁻¹ $\cdot$ d⁻¹。儿童患者不推荐 NAC 治疗^[50]。

27. 糖皮质激素是否能用于 DILI 的治疗?

糖皮质激素在 DILI 治疗中的常规应用,尚缺乏高级别循证医学证据支持。因此,糖皮质激素不应成为 DILI 的常规治疗方案。确需应用时应严格掌握适应证,充分权衡可能的获益和风险。伴随超敏或自身免疫征象的免疫介导的 DILI 是糖皮质激素应用的指征,如伴嗜酸粒细胞增多和系统症状的药物反应、药物诱导的自身免疫样肝炎、免疫检查点抑制剂相关肝毒性,但其最佳剂量和疗程尚不清楚,需进一步研究。

28. 急性肝细胞损伤型或混合型 DILI 患者,治疗药物应如何选择?

异甘草酸镁是目前唯一具有急性 DILI 适应证

的药物。双环醇是首个开展治疗急性 DILI 适应证注册研究的口服药物。在随机对照试验研究中,异甘草酸镁和双环醇被证明可促进肝损伤恢复,有效降低急性患者的 ALT 和 AST 水平,促进 ALT 和 AST 水平恢复正常^[51]。因此,对于 ALT 显著升高的急性肝细胞损伤型或混合型 DILI 患者,推荐异甘草酸镁或双环醇治疗。

29. 降低 ALT 水平的其他肝损伤治疗药物,是否可治疗肝细胞损伤型或混合型 DILI 患者?

其他肝损伤治疗药物对 DILI 的有效性证据多来自小样本随机对照试验或基于真实世界的回顾性研究^[52-56],其确切疗效有待进一步研究提供的高级别循证医学证据证实^[57]。鉴于这些药物多具有良好的安全性,对于不伴黄疸的轻、中度肝细胞损伤型和混合型 DILI 患者,可合理使用甘草酸二铵、复方甘草酸苷等其他甘草酸类、水飞蓟素类、谷胱甘肽、多烯磷脂酰胆碱等口服或静脉注射药物,以及国内广泛应用的中成药,如护肝片、五灵胶囊(丸)等,以降低 ALT 水平^[3, 54-55]。

30. 胆汁淤积型 DILI 患者,应选择哪些药物治疗?

尽管确切疗效有待高级别循证医学证据证实,胆汁淤积型 DILI 患者,尤其是严重或恢复缓慢的胆汁淤积型或混合型 DILI 患者可使用熊去氧胆酸或 S-腺苷蛋氨酸治疗,用以降低 ALP 水平。

31. 2 种及以上肝损伤治疗药物联合应用,是否疗效更好?

目前无证据显示 2 种及以上肝损伤治疗药物的联合应用有更好疗效,因此,不推荐 2 种及以上降低 ALT 为主的肝损伤治疗药物联合应用。尽管缺乏证据,但对于混合型 DILI 患者,选择一种以降低 ALT 为主的药物,同时选择另一种改善胆汁淤积表现的药物,是可接受的。

32. 预防性应用肝损伤治疗药物是否会减少 DILI 发生风险?

在抗肿瘤药和抗结核药等高风险药物治疗中,预防性应用肝损伤治疗药物减少 DILI 发生的证据尚不充分,因此,不建议常规对每例患者预防性用药。但对于有药物和患者个体高风险因素的人群,如首次暴露后曾导致了肝损伤、伴有基础肝病或使用有明确证据会导致 DILI 的药物等,应在综合评估 DILI 发生风险的基础上,有选择地考虑预防性用药,应尽可能选择曾开展过较大样本量



预防性研究和具有较好药物经济学证据的药物^[58-66]。

测肝脏生化,并及时向医生报告用药后出现的不适症状。

第十四部分 DILI的预防

推荐意见:

- 处方时应评估或识别 DILI 的潜在风险因素或高风险患者,尽可能避免处方肝毒性药物,临床药师应加入治疗决策团队。加强针对公众的健康和合理用药教育,指导患者按药品说明书用药,纠正错误的用药习惯。(4,B)

33. 基层医务人员应如何减少 DILI 的发生风险?

基层医务人员在处方药物时应评估或识别 DILI 的潜在风险因素或 DILI 高风险患者,充分权衡获益/风险,尽可能避免处方肝毒性药物。治疗中应定期监测,及时识别疑似 DILI 患者。临床药师应加入治疗决策团队,对临床常见的 DILI 高风险处方定期反馈,以期有效指导临床,以确保符合药物配伍原则并避免配伍禁忌,避免药物-药物相互作用导致 DILI 风险增加。

34. 哪些常见的错误用药习惯可能会增加 DILI 的风险?

错误的用药习惯可能会增加 DILI 风险。如茶类及咖啡饮料中含有的儿茶酚、咖啡因等可导致阿昔洛韦、喹诺酮类抗菌药等经细胞色素 P450 酶 (cytochrome P450, CYP) CYP2E1 代谢的药物浓度升高;西柚汁可导致免疫抑制剂、他汀类药物等经 CYP3A4 代谢的药物浓度升高。此外,多种不同品牌感冒药短时间内重复服用,导致对乙酰氨基酚摄入过量;饮酒后应用头孢类抗菌药物或用含酒精的饮料服药等错误用药方式,是导致肝损伤的常见原因,严重者可威胁生命。

35. 基层医务人员如何指导患者减少 DILI 风险?

临床医生和药师应加强针对公众的健康和合理用药教育,指导患者按药品说明书合理用药,提醒患者避免自行服用有潜在肝毒性的药物,避免自行滥用保健品,避免民众自行采集、购买、服用中草药。确需使用有潜在肝毒性的药物,医务人员应充分告知可能的风险,提醒患者配合,定期监

第十五部分 转诊/协助会诊

推荐意见:

- 严格执行双向转诊制度,符合转诊或会诊协助诊治情况的,建议及时转诊或会诊协助诊治。(5,B)

36. 何时应转诊或者会诊协助诊治?

鉴于不同基层医疗机构的定位、学科设置、医疗条件和人员配备等软硬件条件差异较大,应执行双向转诊制度。包括但不限于下列情况者,建议转诊或者会诊协助诊治:

- (1) 无病房条件的基层医疗机构,而肝损伤诊治又需住院的患者;
- (2) 无消化、肝病或感染科等学科设置,或缺乏肝病专业的医务人员,无法承担疑似 DILI 患者的诊治;
- (3) 基层医疗机构无条件开展疑似 DILI 患者诊断或鉴别诊断的相关检查,如用于鉴别自身免疫性肝炎的自身免疫性肝病相关的自身抗体检测、肝活检和 ERCP/MRCP 等;
- (4) 存在肝损伤的多种潜在病因如伴随基础肝病,或鉴别诊断有困难;
- (5) 多药联合治疗中出现的 DILI,可疑药物无法确定;
- (6) 疑似慢性或特殊表型的 DILI 患者;
- (7) 无法承担乙型肝炎病毒再激活的诊治和管理,或抗病毒药物不可及;
- (8) 3 级以上严重肝损伤患者;
- (9) 原发疾病治疗和肝损伤获益/风险评估有困难,尤其是重启针对原发疾病治疗时;
- (10) 无条件对疑似 DILI 患者采取指南推荐药物治疗或其他治疗手段;
- (11) DILI 伴肝外并发症,如伴皮疹、伴嗜酸粒细胞增多和系统症状的药物反应和肾脏损伤等,临床诊治有困难;
- (12) 无法承担疑似 DILI 患者诊治的其他情况。



中国药物性肝损伤基层诊疗与管理指南(2024年)制定专家组

组长:茅益民

副组长(按姓氏拼音排序):郭晓燕 何英利 陆伦根 南月敏 谢青 杨长青 杨永峰 曾永毅 詹俊 赵卫峰

成员(按姓氏拼音排序):蔡大川(重庆医科大学附属第二医院);蔡庆贤(深圳市第三人民医院);曹爱平(上海交通大学医学院附属仁济医院);曹海芳(青海第四人民医院);陈恩强(四川大学华西医院);陈江(长兴县人民医院);陈金军(南方医科大学南方医院);陈军(深圳市第三人民医院);陈立刚(厦门大学附属中山医院);陈丽红(福建医科大学孟超肝胆医院);陈林(诸暨市人民医院);陈晓宇(上海交通大学医学院附属仁济医院);陈展峰(石狮市医院);丁洋(中国医科大学附属盛京医院);丁雯瑾(上海交通大学医学院附属新华医院);杜绍山(天津市津南医院);杜一江(天水市第一人民医院);段英伟(北京市西城区什刹海社区卫生服务中心);冯玫(山西白求恩医院);傅蕾(中南大学湘雅医院);郭春辉(江阴市人民医院);郭晓燕(西安交通大学第二附属医院);何英利(西安交通大学第一附属医院);郝坤艳(解放军第八十一医院);郝彦琴(山西医科大学第一医院);黄婷婷(重庆市梁平区人民医院);黄祖雄(福建医科大学孟超肝胆医院);宦红梅(上海市闵行区古美社区卫生服务中心);贾子会(高碑店市医院);孔慙(北京市丰台区方庄社区卫生服务中心);雷浩强(中山市黄圃人民医院);李东良(解放军联勤保障部队第九〇〇医院肝胆内科);李海(天津市西青医院);李军(南京医科大学第一附属医院);李磊(首都医科大学附属北京佑安医院);李明(苏州市第五人民医院);李庭红(天津市第三中心医院);李异玲(中国医科大学附属第一医院);李用国(重庆医科大学附属第一医院);李政伟(神木市医院);林振德(安溪县医院);刘波(彰武县人民医院);刘成海(上海中医药大学附属曙光医院);刘家俊(厦门大学附属第一医院);刘锦锋(西安交通大学第一附属医院);刘士荣(曲阜市人民医院);刘晓琳(苏州大学附属第一医院);刘晓清(中国医学科学院北京协和医院);吕述华(遂川县人民医院);鲁晓岚(上海市浦东医院);陆伦根(上海市第一人民医院);陆忠华(江南大学附属无锡五院);路青华(青海第四人民医院);马岩(北京市朝阳区潘家园第二社区卫生服务中心);马世武(解放军联勤保障部队第九二〇医院);茅益民(上海交通大学医学院附属仁济医院);苗静(天津市第二人民医院);闵颖(通辽市传染病医院);南月敏(河北医科大学第三医院);牛庆慧(青岛大学附属医院);牛涛(武汉市东西湖区人民医院);牛中元(绥化市第一医院);彭真(河南省人民医院感染科);彭忠田(南华大学附属第一医院);浦永兰(太仓市第一人民医院);钱云松(宁波市第二医院);乔路(武冈市人民医院);屈莉红(同济大学附属东方医院);饶建国(六安市人民医院);邵鸣(运城惠仁医院);沈小明(嘉兴市第二医院);史玲(上海市普陀区卫生健康事务管理中心);

苏明华(广西医科大学第一附属医院);孙伟(重庆医科大学附属巴南医院);田勇(北京怀柔医院);唐洁婷(上海交通大学医学院附属仁济医院);王洪武(华中科技大学附属同济医院);王琦(首都医科大学附属北京地坛医院);王晓忠(新疆维吾尔自治区中医医院);王永增(沈丘县人民医院);魏学娟(北京市丰台区方庄社区卫生服务中心);温晓玉(吉林大学白求恩第一医院);吴浩(首都医科大学全科医学与继续教育学院);吴晓鹭(厦门大学附属第一医院);吴志学(丰县人民医院);谢青(上海交通大学医学院附属瑞金医院);谢松松(石河子大学第一附属医院);谢雯(首都医科大学附属北京地坛医院);辛晓恩(青海省第四人民医院);薛建军(洪洞县人民医院);杨长青(同济大学附属同济医院);杨东亮(华中科技大学同济医学院附属协和医院);杨丽(同济大学附属同济医院);杨永峰(南京市第二医院);杨亚云(蒙自市人民医院);杨瑗(西安交通大学第一附属医院);杨政(荆州市中心医院);杨忠慧(太仓市第一人民医院);游先念(金沙县人民医院);曾永毅(福建医科大学孟超肝胆医院);詹俊(中山大学孙逸仙纪念医院);张军(宜兴市人民医院);张晶(首都医科大学附属北京佑安医院);张清格(邢台市人民医院);赵景民(解放军第五医学中心);赵素贤(河北医科大学第三医院);赵卫峰(苏州大学附属第一医院);赵新颜(首都医科大学附属北京友谊医院);郑丽青(福建医科大学孟超肝胆医院);钟巍(上海交通大学医学院附属仁济医院);周静平(厦门大学附属中山医院);诸葛宇征(南京大学医学院附属鼓楼医院);朱兰(上海市徐汇区斜土街道社区卫生服务中心);朱月永(福建医科大学附属第一医院);祝卫东(常熟市第二人民医院);庄严(农安县人民医院);邹正升(解放军第三〇二医院)

本指南执笔专家(按姓氏拼音排序):

总执笔:陆忠华 茅益民 邵鸣 詹俊 赵卫峰

执笔专家:陈林;陈展峰;郭春辉;黄祖雄;贾子会;李海;刘波;刘晓琳;鲁晓岚;陆忠华;茅益民;苗静;牛庆慧;牛涛;彭忠田;浦永兰;屈莉红;沈小明;邵鸣;孙伟;唐洁婷;王洪武;薛建军;杨政;杨忠慧;杨亚云;詹俊;张清格;赵卫峰;钟巍;祝卫东

独立第三方证据评估组专家:兰州大学健康数据科学研究院(陈耀龙、贺洪峰、兰慧、刘辉、王子君、王玲、张海绒、张娟娟、赵俊贤)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

志谢 上海交通大学医学院附属仁济医院支阳、李晓芸、董一诺等在指南编写过程中的协助工作

参 考 文 献

- [1] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会消化病学分会,等. 药物性肝损伤基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19 (10): 868-875. DOI: 10.3760/cma.j.



- cn114798-20200812-00900.
Chinese Medical Association, Chinese Medical Journals Publishing House, Chinese Society of Gastroenterology, et al. Guideline for primary care of drug-induced liver injury (2019) [J]. Chin J Gen Pract, 2020, 19(10): 868-875. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20200812-00900.
- [2] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会消化病学分会, 等. 药物性肝损伤基层诊疗指南(实践版·2019)[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(10): 876-881. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20200812-00901.
Chinese Medical Association, Chinese Medical Journals Publishing House, Chinese Society of Gastroenterology, et al. Guideline for primary care of drug-induced liver injury: practice version(2019) [J]. Chin J Gen Pract, 2020, 19(10): 876-881. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20200812-00901.
- [3] 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]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(4): 355-384. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176-1.
Technology 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 Hepatol, 2023, 31(4): 355-384. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176-1.
- [4] OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 Levels of Evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine[EB/OL]. (2011) [2024-04-02]. <https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>.
- [5] Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury [EB/OL]. (2012) [2024-04-02]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>.
- [6] 茅益民. Hepa Tox: 促进中国药物性肝损伤临床和转化研究的专业网络平台 [J]. 肝脏, 2014, 19(8): 575-576. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2014.08.005.
Mao YM. Hepa Tox: Professional network platform of promoting clinical and translational research on drug-induced liver injury in China [J]. Chinese Hepatology, 2014, 19(8): 575-576. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2014.08.005.
- [7] Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study [J]. Hepatology, 2002, 36(2): 451-455. DOI: 10.1053/jhep.2002.34857.
- [8] Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers WK, et al. Single-center experience with drug-induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality [J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(11): 2396-2404. DOI: 10.1038/ajg.2010.287.
- [9] 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): 1340-1352. e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.006.
- [10] Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland [J]. Gastroenterology, 2013, 144(7): 1419-1425. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.006.
- [11] Li X, Tang J, Mao Y. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury [J]. Liver Int, 2022, 42(9): 1999-2014. DOI: 10.1111/liv.15262.
- [12] 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. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835f6889.
- [13] 朱春露, 王海南, 袁继丽, 等. 445 例药物性肝损伤的临床分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(2): 354-358. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.02.027.
Zhu CW, Wang HN, Yuan JL, et al. Clinical features of drug-induced liver injury: an analysis of 445 cases [J]. J Clin Hepatol, 2018, 34(2): 354-358. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.02.027.
- [14] Hoofnagle JH, Bonkovsky HL, Phillips EJ, et al. HLA-B*35: 01 and green tea-induced liver injury [J]. Hepatology, 2021, 73(6): 2484-2493. DOI: 10.1002/hep.31538.
- [15] Oketch-Rabah HA, Roe AL, Rider CV, et al. United States Pharmacopeia (USP) comprehensive review of the hepatotoxicity of green tea extracts [J]. Toxicol Rep, 2020, 7: 386-402. DOI: 10.1016/j.toxrep.2020.02.008.
- [16] Vuppalanchi R, Bonkovsky HL, Ahmad J, et al. Garcinia cambogia, either alone or in combination with green tea, causes moderate to severe liver injury [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(6): e1416-e1425. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.08.015.
- [17] Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation [J]. Pharmacol Ther, 2013, 138(1): 103-141. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007.
- [18] Stephens C, Lucena MI, Andrade RJ. Genetic risk factors in the development of idiosyncratic drug-induced liver injury [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2021, 17(2): 153-169. DOI: 10.1080/17425255.2021.1854726.
- [19] Natarajan SK, Thangaraj KR, Eapen CE, et al. Liver injury in acute fatty liver of pregnancy: possible link to placental mitochondrial dysfunction and oxidative stress [J]. Hepatology, 2010, 51(1): 191-200. DOI: 10.1002/hep.23245.
- [20] Tavill AS, Qadri AM. Alcohol and iron [J]. Semin Liver Dis, 2004, 24(3): 317-325. DOI: 10.1055/s-2004-832943.
- [21] Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment [J]. J Hepatol, 2007, 46(6): 1111-1118. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.01.024.
- [22] deLemos AS, Foureau DM, Jacobs C, et al. Drug-induced liver injury with autoimmune features [J]. Semin Liver Dis, 2014, 34(2): 194-204. DOI: 10.1055/s-0034-1375959.
- [23] Yu K, Geng X, Chen M, et al. High daily dose and being a substrate of cytochrome P450 enzymes are two important predictors of drug-induced liver injury [J]. Drug Metab Dispos, 2014, 42(4): 744-750. DOI: 10.1124/dmd.113.056267.
- [24] Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-induced liver



- injury-types and phenotypes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(3):264-273. DOI: 10.1056/NEJMra1816149.
- [25] Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Drug-induced liver injury (DILI): Current status and future directions for drug development and the post-market setting. A consensus by a CIOMS Working Group[M]. Geneva, Switzerland: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 2020.
- [26] Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period [J]. *Gastroenterology*, 2005, 129(2): 512-521. DOI: 10.1016/j.gastro.2005.05.006.
- [27] Takikawa H, Murata Y, Horiike N, et al. Drug-induced liver injury in Japan: an analysis of 1676 cases between 1997 and 2006[J]. *Hepatol Res*, 2009, 39(5): 427-431. DOI: 10.1111/j.1872-034X.2008.00486.x.
- [28] Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(7): 1419-1425, 1425. e1-3; quiz e19-20. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.006.
- [29] 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. DOI: 10.1038/clpt.2011.58.
- [30] EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(6): 1222-1261. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.
- [31] Peyrière H, Dereure O, Breton H, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? [J]. *Br J Dermatol*, 2006, 155(2):422-428. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07284.x.
- [32] Kleiner DE. The pathology of drug-induced liver injury[J]. *Semin Liver Dis*, 2009, 29(4): 364-372. DOI: 10.1055/s-0029-1240005.
- [33] 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. DOI: 10.1002/hep.26709.
- [34] Tian QJ, Zhao XY, Wang Y, et al. Histologic pattern is better correlated with clinical outcomes than biochemical classification in patients with drug-induced liver injury[J]. *Mod Pathol*, 2019, 32(12): 1795-1805. DOI: 10.1038/s41379-019-0314-9.
- [35] Chalasani NP, Maddur H, Russo MW, et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(5):878-898. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001259.
- [36] Devarbhavi H, Aithal G, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of study of liver consensus guidelines[J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(2): 258-282. DOI: 10.1007/s12072-021-10144-3.
- [37] Rockey DC, Seeff LB, Rochon J, et al. Causality assessment in drug-induced liver injury using a structured expert opinion process: comparison to the Roussel-Uclaf causality assessment method[J]. *Hepatology*, 2010, 51(6): 2117-2126. DOI: 10.1002/hep.23577.
- [38] Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease[J]. *Hepatology*, 2005, 42(2):481-489. DOI: 10.1002/hep.20800.
- [39] Medina-Caliz I, Robles-Diaz M, Garcia-Muñoz B, et al. Definition and risk factors for chronicity following acute idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(3):532-542. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.003.
- [40] Wang CY, Deng Y, Li P, et al. Prediction of biochemical nonresolution in patients with chronic drug-induced liver injury: a large multicenter study[J]. *Hepatology*, 2022, 75(6):1373-1385. DOI: 10.1002/hep.32283.
- [41] Fontana RJ, Hayashi PH, Gu J, et al. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset[J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(1):96-108.e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.045.
- [42] Patel KP. Drug-related hepatotoxicity[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(20):2191-2193; author reply 2191-2193.
- [43] U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation [EB/OL]. (2009) [2024-04-02]. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/drug-induced-liver-injury-premarketing-clinical-evaluation>.
- [44] Goh ET, Stokes CS, Sidhu SS, et al. L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 5(5): CD012410. DOI: 10.1002/14651858.CD012410.pub2.
- [45] Schmid M, Peck-Radosavljevic M, König F, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of intravenous L-ornithine-L-aspartate on postural control in patients with cirrhosis[J]. *Liver Int*, 2010, 30(4): 574-582. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02213.x.
- [46] Jain A, Sharma BC, Mahajan B, et al. L-ornithine L-aspartate in acute treatment of severe hepatic encephalopathy: a double-blind randomized controlled trial[J]. *Hepatology*, 2022, 75(5):1194-1203. DOI: 10.1002/hep.32255.
- [47] Sidhu SS, Sharma BC, Goyal O, et al. L-ornithine L-aspartate in bouts of overt hepatic encephalopathy[J]. *Hepatology*, 2018, 67(2): 700-710. DOI: 10.1002/hep.29410.
- [48] Acharya SK, Bhatia V, Sreenivas V, et al. Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(7): 2159-2168. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.02.050.
- [49] McPhail MJ, Farne H, Senvar N, et al. Ability of King's College Criteria and model for end-stage liver disease scores to predict mortality of patients with acute liver failure: a meta-analysis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2016, 14(4): 516-525.e5; quiz e43-e45. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.10.007.
- [50] Squires RH, Dhawan A, Alonso E, et al. Intravenous N-acetylcysteine in pediatric patients with nonacetaminophen acute liver failure: a placebo-controlled clinical trial[J]. *Hepatology*, 2013, 57(4):1542-1549. DOI: 10.1002/hep.26001.
- [51] Wang Y, Wang Z, Gao M, et al. Efficacy and safety of



- magnesium isoglycyrrhizinate injection in patients with acute drug-induced liver injury: a phase II trial[J]. *Liver Int*, 2019, 39(11): 2102-2111. DOI: 10.1111/liv.14204.
- [52] Yao L, Zhang J, Jin J, et al. An analysis of the efficacy and safety of compound glycyrrhizin injections in the treatment of drug-induced liver injury using a nationwide database[J]. *Int J Clin Pharm*, 2022, 44(3): 731-740. DOI: 10.1007/s11096-022-01402-x.
- [53] Zhang B, Jiang G, Wang L, et al. An analysis of silybin meglumine tablets in the treatment of drug-induced liver injury as assessed for causality with the updated Roussel Uclaf Causality Assessment Method using a nationwide database[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2023, 89(4): 1329-1337. DOI: 10.1111/bcp.15575.
- [54] Li J, Zhang J, Xu X, et al. Hugin tablets for the treatment of RUCAM based drug-induced liver injury: a propensity score matching analysis using a nationwide database[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2021, 14(12): 1543-1550. DOI: 10.1080/17512433.2021.1981859.
- [55] 刘文, 陈兆辉, 陈靖责. 五灵丸在门诊抗结核药物治疗过程中的保肝疗效观察[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2012, 22(2): 122-123. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2012.02.023.
- Liu W, Chen ZH, Chen JZ. Hepatoprotective effect of Wuling Pill in the outpatient treatment of tuberculosis with anti-tuberculosis drugs[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Diseases*, 2012, 22(2): 122-123. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2012.02.023.
- [56] Lei X, Zhang J, Xu Q, et al. Exploring the efficacy and safety of polyene phosphatidylcholine for treatment of drug-induced liver injury using the Roussel Uclaf causality assessment method: a propensity score matching comparison[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(8): 3000605211039810. DOI: 10.1177/03000605211039810.
- [57] Niu H, Sanabria-Cabrera J, Alvarez-Alvarez I, et al. Prevention and management of idiosyncratic drug-induced liver injury: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 164: 105404. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105404.
- [58] Li X, Zhou J, Chen S, et al. Role of bicyclol in preventing chemotherapeutic agent-induced liver injury in patients over 60 years of age with cancer[J]. *J Int Med Res*, 2014, 42(4): 906-914. DOI: 10.1177/0300060514527058.
- [59] Chen Y, Ye P, Ren C, et al. Pharmacoeconomics of three therapeutic schemes for anti-tuberculosis therapy induced liver injury in China[J]. *Open Med (Wars)*, 2018, 13: 53-63. DOI: 10.1515/med-2018-0010.
- [60] Chu NH, Li L, Zhang X, et al. Role of bicyclol in preventing drug-induced liver injury in tuberculosis patients with liver disease[J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2015, 19(4): 475-480. DOI: 10.5588/ijtld.14.0579.
- [61] 吴玉娇, 张晶, 杨艳玲. 异甘草酸镁预防恶性肿瘤化疗药致肝损伤的有效性和安全性的系统评价[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(3): 333-337. DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.03.018.
- Wu YJ, Zhang J, Yang YL. Systematic review of efficacy and safety of magnesium isoglycyrrhizinate in the prevention of liver injury induced by chemotherapy[J]. *Evaluation and analysis of drug-use in hospitals of China*, 2021, 21(3): 333-337. DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.03.018.
- [62] 冷楠楠, 刘永军, 邱玉, 等. 5 种保肝药物治疗药物性肝损伤的网状 meta 分析[J]. *中国医药科学*, 2022, 12(8): 42-47, 106. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2022.08.011.
- Leng NN, Liu YJ, Qiu Y, et al. Network meta-analysis of five liver protective drugs in the treatment of drug-induced liver injury[J]. *China Medicine and Pharmacy*, 2022, 12(8): 42-47, 106. DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2022.08.011.
- [63] 李国辉, 陈任安, 王文清, 等. 异甘草酸镁注射液预防血液肿瘤化疗相关肝损伤多中心临床协作研究[J]. *陕西医学杂志*, 2019, 48(6): 787-790. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2019.06.029.
- Li GH, Chen RA, Wang WQ, et al. A multicenter study of magnesium isoglycyrrhizinate injection to prevent liver injury induced by chemotherapy in hematological malignancies[J]. *Shaanxi Medical Journal*, 2019, 48(6): 787-790. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2019.06.029.
- [64] 李特, 陈蓉, 李静蓉, 等. 保肝降酶方案治疗丙氨酸氨基转移酶升高的慢性乙型肝炎的经济学评价[J]. *中国药房*, 2013, 24(46): 4321-4324. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.46.01.
- Li T, Chen R, Li JR, et al. Economic evaluation of protecting liver and lowering transaminase regimens for chronic hepatitis B with elevated ALT[J]. *China Pharmacy*, 2013, 24(46): 4321-4324. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.46.01.
- [65] 秦叔逵, 杨柳青, 王科明, 等. 异甘草酸镁注射液预防抗肿瘤化疗相关性急性肝损伤的随机对照、全国多中心临床研究[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2017, 22(2): 97-106. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2017.02.001.
- Qin SK, Yang LQ, Wang KM, et al. Efficacy and safety of magnesium isoglycyrrhizinate injection to prevent chemotherapy-induced acute liver injury (MAGIC-301): a multicenter, randomized, controlled clinical study[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2017, 22(2): 97-106. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2017.02.001.
- [66] 尹海庆, 陈万贞. 异甘草酸镁对化疗药物致初治食管癌患者肝损害的预防作用[J]. *中国实用医刊*, 2016, 43(19): 40-42. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2016.19.013.
- Yin HQ, Chen WZ. Prevention of magnesium isoglycyrrhizinate for chemotherapy-induced liver damage during initial treatment of patients with esophageal cancer[J]. *Chin J Pract Med*, 2016, 43(19): 40-42. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2016.19.013.



附录 1 药物性肝损伤相关名词解释

药物性肝损伤相关名词解释	
名词	解释
固有型 DILI	由药物或其代谢产物对肝脏的直接毒性造成,与剂量相关,达到一定剂量阈值或暴露水平的个体可发生肝损伤,具有可预测的特点
特异质型 DILI	仅在暴露该药物的少数人群发生,通常被认为与药物剂量无关,且无法根据已知的药理作用预测,其发生主要与独特的宿主特征相关,如代谢特异质和免疫特异质
间接型 DILI	因为某些药物通过改变或加剧先前存在的肝脏疾病(如慢性病毒性肝炎或脂肪肝),或通过改变患者的免疫系统状态而间接导致的肝损伤。例如大剂量激素或某些单抗导致的病毒性肝炎再激活,激发免疫导致的免疫介导的肝损伤,如免疫检查点抑制剂(ICIs)导致的肝损伤、药物诱导的自身免疫性肝炎(DI-ALH)等
海氏法则	符合海氏法则的案例被定义为肝细胞损伤型 DILI,其血清 ALT 或 AST≥3×ULN,同时血清总胆红素升高≥2×ULN;起病时无胆汁淤积表现(ALP≥2×ULN);排除 ALT、AST 和 TBil 同时升高的其他原因(如病毒性肝炎、大量酒精摄入等)
乙型肝炎病毒再激活	是指乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性/乙型肝炎核心抗体(抗-HBc)阳性,或 HBsAg 阴性/抗-HBc 阳性患者在接受免疫抑制剂或其他相关风险药物治疗时,HBV DNA 较基线升高≥2 log IU/ml,或基线 HBV DNA 阴性者转为阳性,或 HBsAg 由阴性转为阳性

注:DILI 药物性肝损伤;ALT 丙氨酸转氨酶;AST 天冬氨酸转氨酶;ULN 正常值上限;ALP 碱性磷酸酶;TBil 总胆红素;HBV 乙型肝炎病毒;DNA 脱氧核糖核酸

附录 2 可能导致肝损伤的中草药

可能导致肝损伤的中草药			
中药学功效	中草药	中药学功效	中草药
发散风寒	麻黄、苍耳子、细辛、紫菀	凉血止血	羊蹄、地榆
		收敛止血	白及
清热泻火	天花粉	温经止血	艾叶
清热燥湿	黄芩、白鲜皮、苦参	活血调经	番红花、益母草、泽兰
清热解毒	千里光、青黛、金果榄、山豆根、土茯苓、贯众、鸦胆子、板蓝根、白花蛇舌草、穿心莲、相思子、大白顶草、望江南子	活血疗伤	马钱子、及己
		破血消癥	莪术、水蛭、斑蝥、喜树
清热凉血	牡丹皮、紫草	理气	川楝子、香附、乌药
祛风寒湿	川乌、昆明山海棠、丁公藤、草乌	开窍	石菖蒲
祛风湿热	雷公藤、防己、黑骨藤	平抑肝阳	刺蒺藜
补血	何首乌	息风止痉	全蝎、蜈蚣、牛黄
活血止痛	延胡索、乳香、没药	重镇安神	朱砂
清热化痰	黄药子	养心安神	缬草、合欢皮
化湿	苍术、佩兰	敛肺涩肠	五味子、五倍子、罂粟壳、石榴皮
补阳	补骨脂、淫羊藿	驱虫	苦楝皮
止咳平喘	白屈菜、款冬花	涌吐	常山、石蒜
温化寒痰	八角莲、半夏	攻毒杀虫止痒	雄黄、蟾蜍、木鳖子、土荆皮、大风子
温里	吴茱萸	拔毒化腐生肌	黄丹、钩吻
峻下逐水	京大戟、芫花、商陆	其他	土三七
利尿通淋	木通		

附录 3 常用肝脏生物化学检查指标及可能的临床意义

常用肝脏生物化学检查指标及可能的临床意义		
指标	异常可能的临床意义	对肝脏疾病的特异性
丙氨酸转氨酶	肝细胞损伤	>3×ULN 具有一定肝脏特异性,肝外组织受损常为低水平升高,如骨骼肌
天冬氨酸转氨酶	肝细胞损伤	非肝脏特异性(骨骼肌、心脏、胰腺、血液)
总胆红素	胆汁淤积,摄取受损,结合或排泄受损,胆道梗阻,溶血	非肝脏特异性
碱性磷酸酶	胆汁淤积,浸润性疾病,胆道梗阻	非特异性(骨骼、唾液腺、肠、胆)
γ-谷氨酰转氨酶	胆汁淤积,胆道梗阻	非特异性(肾、肝、胰腺、胃肠道、肺)
谷氨酸脱氢酶	肝细胞(线粒体)损伤	肝脏特异性,有助于区分肌肉损伤和肝损伤
白蛋白	肝细胞功能受损	营养不良、肾病综合征、肝硬化(任何原因)
国际标准化比值	肝细胞功能受损	维生素 K 缺乏症;抗凝剂
肌酸激酶	肌肉损伤	对区分肌肉损伤和肝损伤至关重要

附录4 RUCAM因果关系评估量表

RUCAM因果关系评估量表

药物: _____ 初始 ALT: _____ 初始 ALP: _____ R 值=[ALT/ULN]÷[ALP/ULN]= _____

肝损伤类型: 肝细胞型(R≥5.0), 胆汁淤积型(R≤2.0), 混合型(2.0<R<5.0)

肝细胞损伤型		胆汁淤积型或混合型		评价	
1. 用药至发病的时间	初次用药	再次用药	初次用药	再次用药	评分
○从用药开始					
●提示	5~90 d	1~15 d	5~90 d	1~90 d	+2
●可疑	<5 d 或 >90 d	>15 d	<5 d 或 >90 d	>90 d	+1
○从停药开始					
●可疑	≤15 d	≤15 d	≤30 d	≤30 d	+1

注: 若肝损伤反应出现在开始服药前, 或停药后 >15 d (肝细胞损伤型) 或 >30 d (胆汁淤积型), 则应考虑肝损伤与药物无关, 不应继续进行 RUCAM 评分

2. 病程

ALT 在峰值和 ULN 之间的变化	ALP (或 TBil) 在峰值和 ULN 之间的变化	评价	
○停药后			
●高度提示	8 d 内下降 ≥50%	不适用	+3
●提示	30 d 内下降 ≥50%	180 d 内下降 ≥50%	+2
●可疑	不适用	180 d 内下降 <50%	+1
●无结论	无资料或 30 d 后下降 ≥50%	不变、上升或无资料	0
●与药作用相反	30 d 后下降 <50% 或再次升高	不适用此指标评价	-2
○若继续用药			
●无结论	出现以上任何情况	出现以上任何情况	0

3. 危险因素

○饮酒或妊娠	饮酒 有 无	饮酒或妊娠 (任意 1 种) 有 无	+1 0
○年龄	≥55 岁 <55 岁	≥55 岁 <55 岁	+1 0

4. 伴随用药

○无伴随用药, 或无资料, 或伴随用药至发病时间不相符	0
○伴随用药至发病时间相符	-1
○伴随用药已知有肝毒性, 且至发病时间提示或相符	-2
○伴随用药的肝损伤证据明确 (再刺激反应呈阳性, 或与肝损伤明确相关并有典型的警示标志)	-3

5. 除外其他肝损伤原因

第 I 组 (6 种病因)

○急性甲型肝炎 [抗-HAV(-) IgM(+)] 或 HBV 感染 [HBsAg 和/或抗-HBc(-) IgM(+)] 或 HCV 感染 [抗-HCV(+) 和/或 HCV RNA(+)], 伴有相应的临床病史]

○胆道梗阻 (影像检查证实)

○酒精中毒 (有过量饮酒史且 AST/ALT ≥ 2)

○近期有低血压、休克或肝脏缺血史 (发作 2 周以内)

第 II 组 (2 类病因)

○合并自身免疫性肝炎、脓毒症、慢性乙型或丙型肝炎、原发性胆汁性胆管炎 (PBC) 或原发性硬化性胆管炎 (PSC) 等基础疾病

○临床特征或血清学和病毒学检测提示急性 CMV、EBV 或 HSV 感染

●排除组 I 和组 II 中的所有病因	+2
●排除组 I 中的所有病因	+1
●排除组 I 中的 5 或 4 种病因	0
●排除组 I 中的少于 4 种病因	-2
●非药物性因素高度可能	-3

6. 药物既往肝损伤信息

○肝损伤反应已在说明书中标明	+2
○肝损伤反应未在说明书中标明, 但曾有报道	+1
○肝损伤反应未知	0

7. 再用药反应

○阳性	再次单用该药后 ALT 升高 2 倍	再次单用该药后 ALP (或 TBil) 升高 2 倍	+3
○可疑	再次和首次发生肝损伤时使用的另一药物联合应用, ALT 升高 2 倍	再次和首次发生肝损伤时使用的另一药物联合应用, ALP (或 TBil) 升高 2 倍	+1
○阴性	再次单用该药后 ALT 升高, 但低于 ULN	再次单用该药后 ALP (或 TBil) 升高, 但低于 ULN	-2
○未再用药或无法判断	其他情况	其他情况	0

总分意义判定: >8 分为极可能; 6~8 分为很可能; 3~5 分为可能; 1~2 分为不太可能; ≤0 分可排除

注: ALT 丙氨酸转氨酶; ALP 碱性磷酸酶; ULN 正常值上限; TBil 总胆红素; HBV 乙型肝炎病毒; IgM 免疫球蛋白 M; HCV 丙型肝炎病毒; RNA 核糖核酸; AST 天冬氨酸转氨酶; CMV 巨细胞病毒; EBV EB 病毒; HSV 单纯疱疹病毒

