· 指南与共识 ·

中国药物性肝损伤诊治指南（2023年版）

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

通信作者：茅益民，上海交通大学医学院附属仁济医院 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，maoym68@qq.com

【摘要】 药物性肝损伤(DILI)是重要的药物不良反应,严重者可导致急性肝衰竭甚至死亡。目前，DILI 的诊断仍是排他性的策略，因此，详细的病史采集、全面仔细地排除肝损伤的其他潜在病因，是建立正确诊断的关键。本指南根据最新研究进展提供的循证医学证据制定，旨在为临床医生在实践中如何及时识别疑似 DILI 患者，规范诊断和管理提供专业的指导。根据我国的实际情况，指南也专门重点阐述了慢性肝病基础上的 DILI、药物导致的肝炎病毒再激活、DILI 的常见病因（草药和膳食补充剂、抗结核药物、抗肿瘤药物），以及临床试验中 DILI 的信号和评估等内容。

【关键词】 药物性肝损伤； 指南； 诊断； 治疗； 管理

基金项目：国家重点研发计划（2022YFC3502101）；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 (2023 version)

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

Corresponding author: Mao Yimin, 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, maoym68@qq.com

【Abstract】 Drug-induced liver injury (DILI) is an important adverse drug reaction that can lead to acute liver failure or even death in severe cases. Currently, the diagnosis of DILI still follows the strategy of exclusion. Therefore, a detailed history taking and a thorough and careful exclusion of other potential causes of liver injury is the key to correct diagnosis. This guideline was developed based on evidence-based medicine provided by the latest research advances and aims to provide professional guidance to clinicians on how to identify suspected DILI timely and standardize the diagnosis and management in clinical practice. Based on the clinical settings in China, the guideline also specifically focused on DILI in chronic liver disease, drug-induced viral hepatitis reactivation, common causing agents of DILI (herbal and dietary supplements, anti-tuberculosis drugs, anti-neoplastic drugs), and signal and assessment of DILI in clinical trials.

【Key words】 Drug-induced liver injury; Guidelines; Diagnosis; Treatment; Management

Fund program: National Key R&D Program of China (2022YFC3502101); Major Project of National Thirteenth Five Plan (2017ZX09304016); National Natural Science Foundation of China (81970513,

DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176

收稿日期 2023-04-19 **本文编辑** 孙宇航

引用本文：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.

82270619)

前言与背景

药物性肝损伤（drug-induced liver injury，DILI）是指由化学药品、生物制品、中成药等按处方药或非处方药管理的药品，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。复杂的药物种类，不同的处方和用药习惯，对人群异质性、损伤机制、风险因素、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的现状，使DILI的及时识别、建立诊断、预后预测、临床管理和风险防控面临巨大的挑战。

自2015年版“药物性肝损伤诊治指南”发布以来，DILI领域的研究取得了较大进展，提出了一些新观点和新证据。此外，草药和膳食补充剂（HDS）导致的肝损伤在西方国家的快速增长，使其成为全球关注的问题。而且，随着新药研发的进展，特别是近年肿瘤领域靶向药物和免疫检查点抑制剂（ICIs）的成功上市，DILI领域面临新的挑战，尤其是免疫介导的ICIs相关肝损伤。在此背景下，过去的3年中，欧洲国家、美国、亚太肝病学会和国际医学科学组织理事会（CIOMS）等国际组织纷纷发布或更新DILI诊疗指南。

为此，我们组织专家根据最新研究进展提供的循证医学证据对2015年版“指南”进行更新，旨在为临床医生提供DILI识别、诊断和临床管理的专业指导。本指南同样适用于制药企业和药品监管部门从事新药研发、药品评价、药物警戒等专业的从业人员。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，临床医生在实践中，应充分了解相关研究证据，做出合理诊疗决策。本指南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，所有执笔的专家均签署了利益冲突声明。指南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）进行证据评估（表1、表2），所有的证据采集、评估均由独立的第三方兰州大学健康数据科学研究院完成。

表1　英国牛津大学循证医学中心证据分级（2011年版）

证据级别	描述
1	基于RCT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

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；RCT：随机对照试验；PICO：participants，interventions，comparisons，outcomes（对象，干预，对照，预后）

表2　英国牛津大学循证医学中心推荐标准（2011年版）[a]

推荐级别	描述
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：[a]：推荐强度以2011年版牛津分级为原则，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

DILI概述

一、流行病学

普通人群中的发生率：DILI在普通人群中的真实发生率常很难确认。由于研究方法、研究人群、诊断标准、处方习惯等不同，目前报道的各国基于普通人群的流行病学数据差异较大，真实发生率可能更高[1]。法国和冰岛基于人群的前瞻研究结果显示，普通人群中DILI的年发生率分别为13.9/10万和19.1/10万[2-3]，而美国、西班牙和瑞典的年发生率均低于4.0/10万[4-6]。在亚洲，韩国普通人群中的DILI年发生率约为12/10万[7]。我国估算的年发生率至少为23.80/10万，高于其他国家，且呈逐年上升的趋势[1]。

住院患者中的发生率：住院患者中的DILI发生率约1%～6%，显著高于普通人群[1]。此外，DILI是不明原因肝损伤的重要病因。因黄疸就诊的患者中，DILI约占2%～10%[8]；因急性肝损伤住院的患者中急性DILI约占20%[9]。值得关注的是，DILI正成为全球急性肝衰竭（ALF）的主要病因，其占比正在逐渐增加[1]。在美国，约50%的ALF由对乙酰氨基酚（APAP）和其他药物导致[10]。

二、引起DILI的药物

据报道可导致肝损伤的药物至少1 000种，LiverTox（www.livertox.org）和Hepatox（www.hepatox.org）网站有详细信息[11-12]。由于原发疾病的流行病学状况、处方和用药习惯、人群异质性等不同，各国或各地区导致肝损伤的药物存在差异。在欧美国家，非甾体类抗炎药（NSAIDs）、抗感染药物（如阿莫西林-克拉维酸钾等）、HDS等是最常见的致DILI原因[13]。在亚洲，传统中药（TCM）、抗结核药物、抗感染药物等是最主要病因[14]。我国引起肝损伤的最常见药物包括TCM/HDS、抗结核药物、抗肿瘤药物和免疫调节剂等。

三、DILI分型

基于发病机制的DILI分型：根据发病机制，DILI分为固有型、特异质型和间接型[15]。三者的临床特点、典型药物等见表3。尽管多数药物导致的肝损伤以某一特定机制为主，但某些药物可能会以不同的机制造成肝损伤。

基于肝损伤生物化学异常模式的临床分型和*R*值：*R*值计算通常是基于首次可获得的异常肝脏生物化学检查结果，可大致反映肝损伤时的生物化学异常模式。根据*R*值，急性DILI可分为[16]：（1）肝细胞损伤型：$R \geqslant 5$；（2）胆汁淤积型：$R \leqslant 2$；（3）混合型：$2 < R < 5$。发病起始时的*R*值可随着肝损伤的演变而发生变化，病程中动态监测*R*值，有助于更全面地了解和判断肝损伤的演变过程。

表3 固有型、特异质型和间接型DILI的临床特点与典型药物等

指标	固有型	特异质型	间接型
损伤机制	药物或代谢产物对肝脏的固有毒性	代谢或免疫特异质	药物通过改变患者原来的肝脏疾病或免疫状态而间接导致的肝损伤
剂量相关性	与剂量呈正相关	通常无关，但可能需达到一定的剂量阈值	不清楚
潜伏期	通常很快（数日）	不等（数日至数年）	延迟（数月）
临床表型	肝细胞型、胆汁淤积型、混合型、特殊表型	肝细胞型、胆汁淤积型、混合型、特殊表型	肝细胞型、胆汁淤积型、混合型、特殊表型
常见典型表型列举	急性肝炎	急性肝炎、混合或胆汁淤积型肝炎	急性肝炎、肝炎病毒再激活、DI-AIH、ICIs相关肝损伤、脂肪肝
常见药物	对乙酰氨基酚、胺碘酮、他汀类药物、烟酸、阿司匹林、可卡因、环孢素、甲氨蝶呤、肿瘤化学治疗药物、抗逆转录病毒药物、丙戊酸、消胆胺、肝素等	阿莫西林-克拉维酸钾、头孢菌素类、异烟肼、呋喃妥因、米诺环素、氟奎诺酮类、大环内酯类抗生素、酮康唑、来氟米特、非诺贝特、胺碘酮、他汀类药物、赖诺普利、苯妥英等	抗肿瘤药、糖皮质激素、单克隆抗体（抗肿瘤坏死因子、抗CD20单克隆抗体、免疫检查点抑制剂）、蛋白激酶抑制剂

注：DI-AIH：药物诱导的自身免疫性肝炎；ICIs：免疫检查点抑制剂；DILI：药物性肝损伤

推荐意见1：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，*R*值=[丙氨酸转氨酶（ALT）实测值/ALT的正常值上限（ULN）]/[碱性磷酸酶（ALP）实测值/ALP的ULN]。ALT缺失时，可用天冬氨酸转氨酶（AST）取代进行计算。（2，C）

四、临床表型

DILI的临床表型复杂，几乎涵盖已知的所有急性、亚急性、慢性肝损伤类型。轻者仅表现为轻、中度肝酶升高，重者可进展为急性或亚急性肝衰竭（ALF/SALF）。肝细胞损伤型约占42%～59%，用药后出现ALT或AST显著升高，类似“急性肝炎”发作，是DILI最常见的临床表型；以ALP和/或γ-谷氨酰转移酶（GGT）升高为主要表现的胆汁淤积型也是较常见的临床表型，约占20%～32%；7%～13%的急性DILI患者可转化为慢性，临床上呈现慢性DILI的表现[2-3, 5, 13, 17]。此外，某些药物可导致一些特殊的临床表型[18-19]。

五、风险因素

已知的风险因素可归纳为药物相关和宿主相关两大类。尚无充分的证据表明，目前文献报道的药物和宿主相关风险因素可增加全因DILI的易感性。然而，对某些特定药物，一些风险因素可能会增加DILI易感性[1]。

（一）药物相关风险因素

具有潜在肝毒性风险的药物特性：（1）剂量和亲脂性：对固有型DILI而言，肝损伤的发生风险与剂量呈正相关。特异质型DILI（idiosyncratic DILI，IDILI）传统上被认为与剂量无关。然而，一些研究结果提示，IDILI的发生可能需达到一定的剂量阈值[20-21]。高亲脂性药物可能会增加IDILI的发生风险[22]。高亲脂性（油水分配系数＞3）和/或高日剂量（＞100 mg）的药物，即“两因素法则”（RO2），可能与IDILI风险增加有关[23]。（2）活性代谢产物（RM）：体内RM形成在IDILI发生中可能发挥重要作用。将RM纳入RO2的新评分模型，可更准确预测IDILI的风险和严重程度[23]。（3）药物影响胆汁酸盐输出泵（BSEP）和线粒体功能：同时影响三磷酸腺苷（ATP）依赖性BSEP和线粒体功能的药物诱发DILI的风险更高[24]，如环孢素A、波生坦、曲格列酮和伊马替尼的肝毒性均与其抑制BSEP功能相关[25-26]。

药物相互作用：一些药物在联合使用时可增加肝毒性。联合用药时的药物相互作用可通过诱导、抑制或底物竞争调节活性代谢物的产生，特别是通过CYP450对某些药物的反应，从而影响个体发生IDILI的风险[27]。联合使用CYP450酶诱导剂卡马西平或苯妥英钠时，可增加丙戊酸的肝毒性风险。同样，利福平作为一种强效的CYP450酶诱导剂，与异烟肼联合使用时可增加抗结核治疗时肝毒性风险。

（二）宿主相关风险因素

非遗传因素：（1）年龄：年龄并非是所有药物引起DILI的一般风险因素，但可能与特定药物有关。例如，高龄可增加异烟肼、阿莫西林-克拉维酸钾、呋喃妥因等药物引起肝损伤的风险[28]。（2）性别：目前尚无充分的证据表明女性对所有药物引起DILI的风险更高。但女性对某些特定药物的易感性更高，如米诺环素和呋喃妥英诱导的自身免疫性肝炎（AIH）[29]。（3）酒精（乙醇）和妊娠：目前无证据表明长期饮酒是全因DILI的风险因素。但大量饮酒可增加特定药物（如APAP、异烟肼、甲氨蝶呤和氟烷）的DILI风险[30]。由于很少用药，孕妇发生DILI整体少见，四环素是目前已知的唯一可增加妊娠期DILI风险的药物[31]。（4）伴随疾病：伴随疾病增加DILI风险的整体证据有限。现有证据并不支持糖尿病和肥胖会增加全因DILI的易感性[5]，但可能会增加某些特定药物的DILI风险，如他莫昔芬和甲氨蝶呤相关的脂肪性肝病[32-33]。

遗传因素：DILI的遗传易感性涉及药物代谢酶、药物转运蛋白和人类白细胞抗原系统（HLA）等的基因多态性，可能是DILI的重要决定因素。CYP450的遗传多态性，可能与某些药物的DILI风险增加相关[34-35]。HLA基因多态性与一些特定药物的DILI风险也被报道[1]。最近的大型全基因组关联研究（GWAS）结果显示，PTPN22的rs2476601变异增加了多种药物的DILI风险，包括阿莫西林-克拉维酸钾、特比萘芬、氟氯西林和氟哌酸等[36]。需提醒的是，目前报道的与特定药物DILI风险增加相关的HLA或非HLA

的基因多态性，可能还与某些生理或其他疾病状态相关，在推广到临床应用前尚需进一步验证。

六、DILI 的诊断和鉴别诊断

（一）临床表现

DILI 的临床表现无特异性，与其他各种急、慢性肝病类似。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／或巩膜黄染、尿色加深等，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。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 ALF/SALF 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，可呈现各自不同的临床表现，如药物超敏反应综合征患者可出现发热、皮疹等肝外症状[37]。

（二）实验室、影像学和组织学检查

1. 实验室检查：完整的肝脏生物化学检查及诊断阈值：完整的肝脏生物化学检查包括：ALT、AST、ALP、GGT、总胆红素（TBil）、直接胆红素（DBil）、白蛋白等。血清 ALT、AST、ALP 是可反映肝损伤的指标，结合反映肝脏功能受损的指标如 TBil、白蛋白、凝血酶原时间或国际标准化比值（INR），有助于判断肝损伤严重程度。

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 ⩾ 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[16, 19]。未达上述阈值标准而因果关系评估为药物引起者，可界定为药物性肝脏生物化学异常。需提醒的是，上述肝脏生物化学阈值标准仅适用于急性 DILI 时的诊断，不适用于慢性和特殊表型 DILI 的临床诊断。

排除其他病因的实验室检查：排除其他常见病因的实验室检查见表 4。

2. 影像学检查：超声、X 线计算机断层摄影术（CT）或磁共振成像（MRI）是包括 DILI 在内各种肝脏疾病诊断或鉴别诊断中的常用影像学检查手段。所有疑似 DILI 患者应行腹部超声的常规检查进行初步排查。CT/MRI 或超声内镜等常规影像学检查应视患者的具体情况而定，必要时可考虑进行磁共振胰胆管造影（MRCP）或内镜下逆行胰胆管造影术（ERCP）。

3. 组织学检查：DILI 的组织学表现复杂多样，几乎涵盖了肝脏病理改变的全部范畴。根据受损的靶细胞，如肝细胞、胆管上皮细胞、肝窦和肝内静脉系统的血管内皮细胞，组织学上可呈现炎症坏死、胆汁淤积、肝细胞脂变及脂肪性肝炎样改变、血管炎及血管病变、不同程度的肝纤维化乃至肝硬化、肝脏肿瘤等各种急、慢性类型的病变。DILI 发生时受损的靶细胞类别在很大程度上决定了其临床表型为常见的肝细胞损伤型、胆汁淤积型、混合型，还是以血管损伤等为表现的特殊临床表型。迄今尚无统一的 DILI 组织学评分系统，DILI 的常见组织病理学类型见附表 1[38-40]。

DILI 缺乏特征性组织学改变，因此，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、实验室检查等作出 DILI 的诊断。在 DILI 病程的不同阶段进行肝活组织检查，组织学的改变可能不尽相同。此外，对于有基础肝病的患者，组织学改变可与基础肝病重叠，在描述和解读 DILI 组织学表现时应注意区分，以利于更好地做出鉴别诊断。

推荐意见 2：在基线和服药期间的常规监测中，应开展完整的肝脏生物化学检查，至少包括：ALT、AST、ALP、GGT、TBil、DBil、白蛋白，必要时应加测凝血酶原时间或 INR。（3，B）

推荐意见 3：诊断急性 DILI 时，肝脏生物化学阈值需达到下列 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）

推荐意见 4：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、MRCP/ERCP 视患者的具体情况而定。（3，B）

（三）诊断和鉴别诊断流程

表 4　DILI 诊断中排除其他常见病因的实验室检查

疾病	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），HEV RNA
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	ANA 和 ASMA 滴度，IgG，IgA，IgM
原发性胆汁性胆管炎	AMA（尤其 AMA-M2）滴度，IgG，IgA，IgM
酒精性肝病	饮酒史、GGT、MCV
非酒精性脂肪性肝病	超声或 MRI
缺氧／缺血性肝病	病史：急性或慢性充血性心衰、低血压、缺氧、肝静脉阻塞。超声或 MRI
胆道疾病	超声或 MRI、ERCP（视情况而定）
Wilson's 病	铜蓝蛋白
血色素沉着症	铁蛋白、转铁蛋白饱和度
α1- 抗胰蛋白酶缺乏症	α1- 抗胰蛋白酶

注：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；HCV：丙型肝炎病毒；HEV：戊型肝炎病毒；IgG：免疫球蛋白 G；CMV：巨细胞病毒；HSV：单纯疱疹病毒；EBV：EB 病毒；ANA：抗核抗体；ASMA：抗平滑肌抗体；AMA：抗线粒体抗体；GGT：γ- 谷氨酰转移酶；MCV：平均红细胞容积；MRI：磁共振成像；ERCP：内镜下逆行胰胆管造影术；DILI：药物性肝损伤

1. 疑似 DILI 患者的发现：完整肝脏生物化学检查的定期监测是及时发现疑似 DILI 患者的重要措施，尤其是对于服用已知具有肝毒性药物的患者，或 DILI 的高风险人群。出现下述情况，临床上应怀疑 DILI 的可能性：基线肝酶正常的患者，用药后出现 ALT/AST、ALP、TBil 等显著升高达到诊断急性 DILI 时的肝脏生物化学阈值者；有基础肝病基线肝酶异常的患者，用药后出现肝酶较可获得的基线平均水平升高超过 1 倍或反映肝脏功能受损的指标显著恶化而无法用基础肝病解释者；用药后出现明显肝病相关症状者；不明原因肝损伤或肝病，尤其是已排除了其他常见病因者。

2. 病史采集：详细、完整的包括可疑药物应用史在内的病史采集对评估因果关系，最终建立 DILI 诊断至关重要。准确的可疑药物暴露史、DILI 事件的发生和演变以及与药物暴露或停药的时效关系、既往肝损伤或肝病史、用于排除其他肝损伤病因的实验室检查等病程信息是关键。通常，DILI 事件发生于暴露某一特定可疑药物的 6 个月内，但也有例外。对所有疑似 DILI 患者，至少需采集的病史信息见表 5。

推荐意见 5：下述情况应怀疑 DILI 的可能：用药后出现 ALT、AST、ALP、TBil 显著升高；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 倍而无法用基础肝病解释者；用药后出现明显非特异性肝病相关症状者；不明原因肝损伤或肝病，尤其是已排除了其他常见病因者。药物暴露史不明确者应详细追问并明确是否存在可疑药物或化学毒物暴露史。（5，B）

推荐意见 6：疑似 DILI 患者，建立诊断或进行因果关系评估至少需采集的病史信息包括：（1）可疑药物信息及开始和停止用药时间；（2）可疑药物和 / 或同类药物的既往暴露史及反应；（3）其他合并用药信息及反应；（4）疑似 DILI 事件的起病时间、预后、去激发的反应等；（5）伴随疾病和基础肝病或既往肝损伤史；（6）排除肝损伤其他病因。（4，B）

3. 诊断原则和鉴别诊断：诊断原则：由于缺乏特异性的诊断生物标志物，DILI 的诊断目前仍是基于详细病史采集、临床症状和体征、血清生物化学、影像学和组织学等的排他性策略。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（型）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、原发疾病进展来解释。

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或表型，优先排查表现为相同肝损伤类型的其他常见肝病，DILI 的诊断和鉴别诊断流程

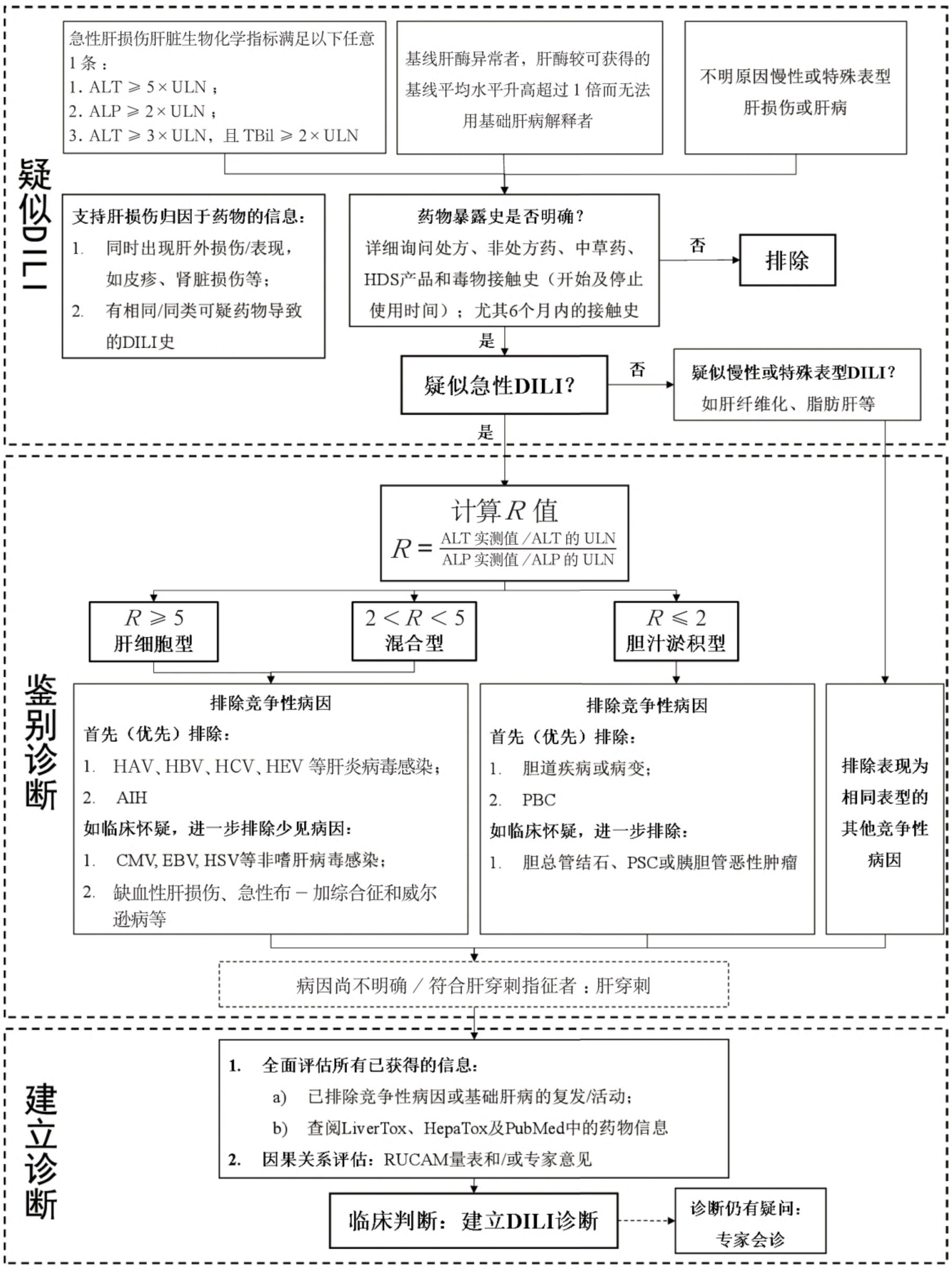
表 5　疑似 DILI 患者建议的病史信息采集

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（乙醇）量；饮酒时限	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
	首次异常的肝脏生物化学检查	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 ± 多普勒、CT 或 MRI±MRCP
	组织学检查（如有）	与 DILI 事件相关的活组织检查时间、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；CT：X 线计算机断层摄影术；MRI：磁共振成像；MRCP：磁共振胰胆管造影；Ig：免疫球蛋白

见图1。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。

尽管多数情况下无法仅依靠组织学独立做出DILI的诊断，但肝活组织检查可提供肝损伤组织学类型、范围及严重程度的大量信息，在鉴别诊断时具有重要价值。最近的研究指出，肝活组织检查可显著影响Roussel Uclaf因果关系评估量表（Roussel-Uclaf causality assessment method，RUCAM）的评分[41]。下述情况时建议进行肝活组织检查[42]：其他竞争性



注：ALT：丙氨酸转氨酶；ALP：碱性磷酸酶；TBil：总胆红素；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；CMV：巨细胞病毒；EBV：EB病毒；HSV：人类疱疹病毒；PBC：原发性胆汁性胆管炎；PSC：原发性硬化性胆管炎；DILI：药物性肝损伤；HDS：草药和膳食补充剂

图1　DILI的诊断和鉴别诊断流程

病因无法完全排除，尤其是 AIH 仍无法排除而且考虑采用免疫抑制治疗；停用可疑药物后，如果肝脏生物化学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%；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；疑似慢性肝病基础上的 DILI，病因无法甄别者；以及肝移植、骨髓移植等器官移植后出现的肝损伤。

推荐意见 7：疑似肝细胞损伤型或混合型者，可首先排查 ALT 显著升高的常见病因：（1）急性甲型、乙型、丙型、戊型等各种病毒性肝炎需常规排除;（2）AIH 需常规排除;（3）非嗜肝病毒感染（CMV、EBV 等）、缺血性肝损伤、急性布 - 加综合征和威尔逊病等少见病因，视患者具体情况选择排查。（4，B）

推荐意见 8：疑似胆汁淤积型者，可首先排查 ALP/GGT 显著升高的常见病因：（1）排除胆道疾病或病变，可选择常规影像学检查;（2）排除原发性胆汁性胆管炎（PBC）;（3）排除胆总管结石、PSC 或胰胆管恶性肿瘤等，可行 ERCP 或 MRCP，视患者具体情况选择。（4，B）

推荐意见 9：下述情况建议肝活组织检查：（1）其他竞争性病因无法排除，尤其是 AIH 仍无法排除；（2）停用可疑药物后，肝酶仍持续升高者；或肝细胞损伤型患者的 ALT 峰值在发病后的 30 ～ 60 d，胆汁淤积型患者的 ALP 峰值在 180 d 内，未下降＞ 50% 者；（3）持续肝酶升高超过 180d，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。（4，B）

4. 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。尽管已报道有多种方法用于包括 DILI 在内的药物不良反应因果关系评估，但非肝脏特异性评估方法的诊断价值有限 [43-44]。

RUCAM：RUCAM 因果关系评估量表包括 7 个部分评分，见附表 2[45]。2016 年，该量表进行了更新 [46]，但更新后的量表尚未经广泛的验证。尽管存在某些评分标准的界定含糊和可靠性较低等缺陷，但 RUCAM 可对疑似患者提供系统性、框架性评估指导意见，是所有 DILI 因果关系评估方法中应用最广泛的工具 [16, 19, 42, 47]。需注意的是，RUCAM 不应成为诊断 DILI 的唯一依据，在一些临床场景中，其可靠性可能会降低，机械应用可能会造成误诊或漏诊，如 TCM/HDS-DILI、多种可疑药物导致的 DILI、伴随基础肝病的 DILI、新药临床试验中肝毒性的评价等，此时应结合其他工具如专家意见进行综合评估。

电子因果关系评估方法（RECAM）：最近报道的基于证据更新的 RECAM，其诊断效能和 RUCAM 类似，但与专家意见的总体一致性更好，对检测极端诊断类别（极可能 / 高度可能；不可能 / 排除）DILI 患者时的灵敏度更高 [48]。尽管如此，该方法尚需外部验证。

专家意见：专家意见是重要的 DILI 因果关系评估方法之一。对疑似 DILI 的个体患者，专家意见是在综合考虑所有目前已知的相关信息后做出的专业判断，其优势是可进行更细致深入的鉴别诊断，有助于考虑到不同的或少见的 DILI 特殊表型。DILIN 开展的前瞻研究采用结构性专家意见（SEOP）进行因果关系评估 [49]。尽管 SEOP 可克服 RUCAM 量表的一些缺陷，但该方法尚未经外部验证，且流程复杂，不适合在临床实践中常规应用。在开展 DILI 相关研究、RUCAM 量表不适用或可靠性显著降低、新药临床试验等场景时可考虑应用。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%[49]。

5. 再激发：再激发阳性被定义为暴露后再次引起肝损伤，且 ALT ＞ 3 × ULN[19]。实践中，多数的再激发事件是无意的或认为药物对原发疾病的治疗至关重要。再激发阳性是疑似 DILI 事件中因果关系的最有力证据，有助于明确诊断，但是，再激发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 ALF，尤其是首次的药物暴露已导致严重肝损伤，如符合海氏法则（Hy's law），或者由免疫反应或免疫介导为基础的肝损伤患者。因此，除了药物对挽救患者生命可能有益且无其他替代治疗方案，不建议对 DILI 患者进行再激发，避免患者再次暴露于相同的可疑药物，尤其是非必需的药物。

6. 标准的诊断格式：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。

推荐意见 10：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 TCM/HDS-DILI、疑似慢性肝病基础上的 DILI、新药临床试验中肝毒性评价等场景中，建议结合专家意见进行因果关系评估。（3，B）

推荐意见 11：强烈建议临床医生提醒患者避免再次暴露于相同可疑药物，尤其初次暴露导致了较为严重的肝损伤。（4，A）

七、DILI 的严重程度评估和预后

（一）严重程度评估

急性 DILI 诊断建立后，需对其严重程度进行评估，可按以下国际 DILI 专家工作组标准：

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：

–INR ≥ 1.5，

– 腹水和 / 或肝性脑病，病程 < 26 周，且无肝硬化，

–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生存。

（二）预后、自然史和随访

多数急性 DILI 患者在停用可疑药物后的 6 个月内肝损伤可恢复正常，预后良好。然而，少数患者可出现病情重症化或恶化，进展为 ALF/SALF 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% 符合海氏法则的案例可进展为 ALF，这已得到至少 2 个大型队列研究的验证[5, 50]。基于病因和昏迷严重程度的 ALFSG 模型被报道可预测 ALF 的自发生存率[51]。由于研究设计、研究方法、研究人群等的不同，各国报道的致死性不良临床结局的患者比例各异。最近开发并经验证的包含了终末期肝病模型（MELD）评分、血清白蛋白和 Charlson 合并症指数（Charlson comorbidity index）为参数的模型，可能有助于预测 DILI 患者的 6 个月死亡风险[52]。此外，部分患者在急性 DILI 事件后可呈现慢性化表现，最终转化为慢性肝损伤，成为其临床结局。

因此，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（如转化为慢性肝损伤、急性肝衰竭、接受肝移植、死亡等）。

推荐意见 12：海氏法则可用于临床试验中评估新药潜在的严重肝毒性，有助于临床医生及早识别具有 ALF 发生风险的 DILI 患者。（3，B）

推荐意见 13：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、急性肝衰竭、接受肝移植、死亡等。（4，C）

八、慢性和特殊表型 DILI

（一）急性 DILI 后的慢性化和延迟恢复

7% ～ 13% 的患者在急性 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。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，而急性 DILI 发生后第 2 个月较高的 TBil 和 ALP 水平，以及 BNR-6 模型，可能有助于预测肝损伤的慢性化或延迟恢复风险[19, 53-54]。此外，现有证据提示，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[13, 55]。而且，长期的胆汁淤积，小叶间胆管的进行性减少可导致预后较差的胆管消失综合征[56]。

（二）慢性 DILI

药物导致的存在慢性肝脏炎症、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的慢性肝损伤，是慢性 DILI 的临床诊断依据。临床上的慢性 DILI，有的是由急性 DILI 后的慢性化演变而来，有的则是药物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、药物诱导的自身免疫样肝炎（drug-induced autoimmune-like hepatitis，DI-ALH）、肝紫癜病等。慢性 DILI 的部分患者，即使已停用了可疑药物，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。对慢性 DILI 患者的管理，应和其他慢性肝病一样进行长期随访并定期评估其进展风险。瞬时弹性成像技术如 Fibro-scan 和 Fibro-touch 等无创诊断技术是否适合慢性 DILI 的管理尚需研究，但实践中可考虑作为一种辅助手段定期评估患者的肝纤维化进展。

推荐意见 14：急性 DILI 后的 6 个月肝损伤仍未恢复，提示损伤延迟恢复或慢性化的风险增加。慢性化应被视为急性 DILI 的临床结局之一。胆汁淤积型患者的慢性化或延迟恢复的风险更高。（3，B）

推荐意见 15：慢性 DILI，以药物导致的存在慢性肝脏炎症、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，作为临床诊断依据，包括急性 DILI 后的慢性化和某些特殊表型。（4，B）

推荐意见 16：肝脏瞬时弹性成像等无创诊断技术可作为辅助手段定期评估慢性 DILI 患者的肝纤维化进展。（4，C）

（三）特殊表型 DILI

尽管药物导致的特殊临床表型少见，但临床医生在排除了肝损伤特殊表型的常见其他病因后，应考虑到药物因素的可能性。DILI 常见的特殊表型见表 6。

文献中描述伴随自身免疫特征 DILI 的相关术语不尽相同，如 DILI 伴随自身免疫特征（drug-induced liver injury with autoimmune features）、DI-ALH 等，最常用的是药物诱导的自身免疫性肝炎（drug-induced autoimmune hepatitis，DI-AIH）。不同的术语是否代表了不同的亚型和不同的预后，目前尚不清楚，根据最新的国际共识会议，倾向于使用 DI-ALH。由于具有类似的临床特征和实验室检查，DI-ALH 与 AIH 的鉴别诊断是实践中的难点，多数情况下即使通过肝穿刺可能也无法直接区分。不同于 AIH，多数 DI-ALH 患者在停用糖皮质激素或免疫抑制治疗后的长期随访中很少或几乎不会复发[57-58]，此病程特点是增加 DI-ALH 诊断权重的关键信息，尤其对于有经典药物暴露史的患者。在伴随自身免疫特征 DILI 的少数患者，药物可能是启动自身免疫性损伤的触发因素，起到“扳机效应”，患者即使停用可疑药物，后续的自然病程与 AIH 一致。因此，对伴随自身免疫特征的 DILI 患者需长期随访，且应采用标准化的自身抗体检测方法进行检测，如间接免疫荧光法，以避免假阳性和假阴性结果对诊断和管理上的影响。需注意的是，AIH 基础上的 DILI，临床上也表现为肝损伤伴随自身免疫特征，但其属于慢性肝病基础上的 DILI 范畴，损伤机制多数情况下不同于间接型的 DI-ALH，应注意鉴别。

在国内，服用含吡咯里西啶类生物碱（pyrrolizidine alkaloid，PA）的植物，如土三七，所致的血管性肝脏疾病肝窦阻塞综合征（HSOS）或肝小静脉闭塞病（HVOD）不少见[59]。PA-HSOS 目前诊断多采用“南京标准”[60]，即：有明确服用含 PA 植物史且排除了其他已知病因，通过病理确诊或符合以下 3 项：(1)腹胀和 / 或肝区疼痛、肝大和腹水；(2) 血清总胆红素升高或其他肝脏生物化学异常；(3) 典型

表6　常见的DILI特殊表型和相关药物

特殊表型	临床特点	典型药物例举
免疫介导的肝损伤		
DRESS综合征	药物超敏反应所致，肝损伤常在用药后较短时间甚至1～2 d内发生。常累及全身多个器官，可出现发热、皮疹、嗜酸性粒细胞增多和其他脏器损伤等肝外表现。病死率可高达10%，再激发风险极大。	卡马西平、苯妥英和苯巴比妥、米诺环素、别嘌醇、阿巴卡韦和奈韦拉平
药物诱导的自身免疫样肝炎（DI-ALH）	女性多见，可致急性、亚急性和慢性肝损伤，少数可进展为ALF。伴有实验室和／或组织学的自身免疫特征证据。糖皮质激素有效且停药后常无复发。	甲基多巴、米诺环素、呋喃妥因、他汀类药物、双氯芬酸、氟烷、吲哚美辛、英夫利西单抗、二甲胺四环素、干扰素
ICIs相关肝损伤	常发生在开始治疗的4～12周后。多数以ICIs肝炎为主，部分患者可表现为ICIs胆管炎，少数患者可表现为特殊临床表型，如结节再生性增生。	各类ICIs
肝细胞脂肪变		
急性脂肪肝	广泛小泡性脂肪变，引起肝脏和其他脏器衰竭的临床综合征。主要见于水杨酸制剂导致Reye综合征的儿童。出现急性肝酶升高和黄疸前可先有快速进展的器官衰竭。	胺碘酮、二苯胺、司他夫定、丙戊酸和扎西他滨
药物相关脂肪性肝病（DAFLD）	药物所致的小泡或大泡性脂肪变，伴或不伴炎症和纤维化。常通过影像学或组织学检查而被发现。	胺碘酮、甲氨蝶呤、他莫昔芬、5-氟尿嘧啶、伊立替康、皮质类固醇、氟哌啶醇、洛美他胺和米泊松
胆管损伤		
继发性硬化性胆管炎	临床、生物化学、影像学和／或组织学酷似PSC。ERCP是常用诊断方法。无特异性治疗方法，内镜治疗可改善部分患者症状。晚期患者需肝移植。	胺碘酮、阿托伐他汀、阿莫西林-克拉维酸钾、加巴喷丁、英夫利西单抗、6-巯基嘌呤、七氟醚和文拉法辛
胆管减少或消失综合征	药物或长期胆汁淤积导致的肝内小胆管的持续进行性破坏所致。以胆管减少和胆汁淤积为特征，临床表现为中至重度急性胆汁淤积或混合型肝损伤。组织学早期可表现为急性胆管炎、胆汁淤积，汇管区胆管减少或消失（胆管减少＞50%）。慢性期可见不同程度肝纤维化。预后不佳，常需要肝移植。	硫唑嘌呤、雄激素、阿莫西林-克拉维酸钾、卡马西平、氯丙嗪、红霉素、雌二醇、氟氯西林、苯妥英、特比萘芬和复方新诺明
肝脏血管损伤		
HSOS/HVOD	药物引起肝血窦、肝小静脉和小叶间静脉的血管内皮细胞损伤，进而形成微血栓堵塞血窦，引起肝内淤血、肝功能受损和门静脉高压。	奥沙利铂、白消安、环磷酰胺、含吡咯里西啶生物碱的草药、吉妥珠单抗
结节性再生性增生（NHR）	非肝硬化门静脉高压的原因之一，血管内皮细胞和血管损伤是其形成的驱动因素。多在长期（＞6个月）或反复多次（＞6个疗程）用药后发生。MRI诊断的敏感性和特异性可达75%～80%，组织学特征是广泛血管病变导致肝实质内弥漫性结节形成。	硫唑嘌呤、白消安、博莱霉素、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、阿糖胞苷、卡莫司汀、阿霉素、6-硫鸟嘌呤和奥沙利铂
其他		
肉芽肿性肝炎	可由感染、炎症、免疫因素和药物等多种因素引起，组织学是确诊的主要依据。	别嘌醇、苯妥英、奎尼丁、甲基多巴、磺胺类药物、卡介苗、阿莫西林-克拉维酸钾、美沙拉嗪、依那西普、罗格列酮、甲苯咪唑、维罗非尼、诺氟沙星、吡嗪酰胺和ICIs
肝纤维化／肝硬化	组织学／影像学检查明确诊断	甲氨蝶呤、异烟肼、甲基多巴、罂粟碱
肝脏肿瘤	可表现为肝细胞腺瘤、HCC、胆管癌及血管肉瘤等。口服避孕药的剂量和服药时间与腺瘤的发生风险有关，停药后腺瘤可能消退，但暴露时间延长，腺瘤消退的可能性降低。	合成代谢雄性激素、口服避孕药

注：DRESS：药物超敏反应综合征；DI-ALH：药物诱导的自身免疫样肝炎；ALF：急性肝衰竭；ICIs：免疫检查点抑制剂；DAFLD：药物相关脂肪性肝病；PSC：原发性硬化性胆管炎；ERCP：内镜下逆行胰胆管造影术；HSOS/HVOD：肝窦阻塞综合征／肝小静脉闭塞病；NHR：结节性再生性增生；MRI：磁共振成像；HCC：肝细胞癌；DILI：药物性肝损伤

的增强CT或MRI表现，如肝肿大、肝脏“地图状”、“花斑样”强化等。如在患者血液中检测到PA的代谢产物吡咯蛋白加合物，具有溯源性诊断意义。抗凝（低分子肝素和／或华法林）-经颈静脉肝内门体分流术（TIPS）阶梯治疗是目前推荐的标准治疗策略[60]，得到了多项回顾性研究的证实，基于2周抗凝治疗应答的“鼓楼严重度分级系统”可能有助于个体化治疗[61]，但仍需高质量前瞻性研究证实。骨髓造血干细胞移植后大剂量化疗药物预处理、实体瘤化学治疗、

器官移植术后应用免疫抑制剂等，也是造成 HSOS（HSCT-HSOS）的重要原因，其诊断可参照 Baltimore 或改良 Seattle 标准，去纤肽是目前推荐的治疗方法[62-64]。

推荐意见 17：伴随自身免疫特征的 DILI 患者，建议肝活组织检查并需长期随访。（2，B）撤用糖皮质激素后应密切监测，如无复发，可增加 DI-ALH 诊断权重。（3，B）

推荐意见 18：吡咯里西啶类生物碱诱导的肝窦阻塞综合征（PA-HSOS）的诊断可采用“南京标准”，抗凝 -TIPS 阶梯治疗是目前推荐的有效治疗策略。（2，B）

推荐意见 19：骨髓造血干细胞移植后大剂量化学治疗药物预处理、实体瘤化学治疗、器官移植术后应用免疫抑制剂等导致的 HSOS，可参照 Baltimore 或改良 Seattle 标准诊断，有条件时，可选择去纤肽治疗。（4，C）

慢性肝病基础上的 DILI

随着非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）的全球高发病率以及我国庞大的 HBV 感染和 NAFLD 基础人群，慢性肝病基础上的急性 DILI 事件并不少见。美国约 10% 的 DILI 患者伴随基础肝病，而我国则高达 23%[13]。尽管有研究提示，合并的慢性乙型和 / 或丙型肝炎可能增加获得性免疫缺陷综合征患者接受高效抗逆转录病毒治疗（HAART）或结核病患者接受抗结核治疗的 DILI 风险，但研究中存在诸多混杂因素，无法区分肝损伤的真正病因[65-67]。同样，一些研究者认为，NAFLD 可能会增加全因 DILI 的风险[68-71]，但在包括 NAFLD 的慢性肝病人群中，他汀类药物的 DILI 风险并未增加[72-74]。因此，目前尚无充分证据表明，伴随的基础肝病可增加全因 DILI 的风险。一些药物在这一群体中的肝毒性风险增加，可能与特定的药物或基础肝病导致的肝脏功能受损有关，尤其是后者。如，在 Child-Pugh B 级和 C 级肝硬化失代偿患者中，用于治疗丙型肝炎的蛋白酶抑制剂和用于治疗 PBC 的奥贝胆酸的肝毒性显著增加[75-76]。失代偿期肝硬化可能会影响药物的肝脏代谢以及发生急性肝损伤后的肝细胞再生，在此基础上发生急性 DILI 事件后重症化或需更长时间恢复的风险增大，现有的一些证据支持此观点[66，77-79]。因此，对于已有证据表明伴随的基础肝病很可能会增加 DILI 风险的药物，尤其是肝硬化失代偿期患者，在处方相关药物时应极其谨慎，充分评估可能的获益 / 风险后做出决策。

在慢性肝病基础上诊断 DILI 具有很大的挑战，其难度在于如何鉴别肝损伤的真正病因。在该人群中建立 DILI 的诊断应谨慎，尽管实践中可能存在包括 DILI 在内的 2 种或多种病因，但疑似 DILI 患者至少需排除其他更常见的病因、基础肝病的活动或复发等因素。RUCAM 量表在该人群中的可靠性可能降低，结合专家意见，可有助于在获得关于可疑药物、肝损伤和基础肝病的详细信息后做出综合判断。

伴随基础肝病的 DILI 患者 6 个月内的死亡风险增加[52]，因此，谨慎处方潜在肝毒性药物、密切监测、早期识别是控制其风险的主要措施。确需使用潜在肝毒性药物者，应在治疗前进行完整的肝脏生物化学检查，治疗期间的监测频率可根据风险大小制定或调整。基线肝酶异常的患者，作为 DILI 的潜在信号，监测中如发现用药后肝酶较可获得的平均基线水平升高一倍，或达到诊断急性 DILI 时的肝脏生物化学阈值时，应怀疑 DILI 的可能性，此时，建议排查其他的肝损伤病因并评估是否存在基础肝病的活动或复发，以便及早识别和发现 DILI。

推荐意见 20：伴随基础慢性肝病，尤其是肝脏功能严重受损的患者，在处方潜在肝毒性药物前，应进行获益 / 风险评估，治疗中应根据风险大小制定并调整监测策略。（5，C）建立诊断时应排除其他病因和基础肝病的复发或活动。（4，B）

药物导致的肝炎病毒再激活

在我国，由于存在大量 HBV 感染或携带的基础人群，药物导致的肝炎病毒再激活多见于乙型肝炎病毒再激活（HBV reactivation，HBVr）。其发生是因为一些风险药物如免疫抑制剂、高剂量糖皮质激素、细胞毒性化学治疗药物、抗 CD20 单克隆抗体和抗肿瘤坏死因子（TNF）药物等改变了 HBV 感染或携带者原来的肝脏和免疫状态，导致病毒复制增加，发生免疫介导的肝损伤。临床上可出现伴或不伴黄疸的 ALT 水平显著升高，HBV DNA 转阳或载量较暴露于风险药物前明显增高，严重者可导致 ALF 甚至死亡。

导致 HBVr 的常见药物包括抗代谢药物、免疫调节剂、糖皮质激素、小分子抑制剂、生物抗体、化学治疗药物等。根据导致 HBVr 的风险不同，将药物分为高、中、低和不确定风险 4 个不同等级，见表 7[80]。

由于可导致严重临床结局，而且一旦出现 HBVr ，通常会中断免疫抑制治疗（如化学治疗），从而延误原发疾病的治疗。因此，所有使用免疫抑制剂或其他相关风险药物的患者治疗前均应常规筛查 HBsAg 和抗 -HBc，若为阳性，则进一步检测 HBV DNA[81]。具有 HBV 感染或携带血清学证据（HBsAg 阳性或抗 -HBc 阳性）的患者，如（1）因多种血液系统肿瘤和实体肿瘤接受化学药物治疗；（2）因各种自身免疫性疾病接受免疫抑制剂治疗；（3）接受实体器官移植或造血干细胞移植，均应被视为 HBVr 的风险人群进行管理。

对不同风险的药物和患者进行分层管理可有效降低 HBVr 的发生。HBVr 高、中风险患者，建议在接受相关风险药物治疗前给予预防性抗病毒治疗，首选强效高耐药屏障的核苷（酸）类似物（NAs）恩替卡韦（ETV）、替诺福韦酯（TDF）、丙酚替诺福韦（TAF）或艾米替诺福韦（TMF）[82-83]。不建议首选拉米夫定，以免增加耐药风险。对既往接受过拉米夫定治疗的患者，优选 TDF、TAF 或 TMF，不建议使用 ETV。HBVr 低风险患者，不建议常规预防性抗病毒治疗，但应在治疗期间每 1 ～ 3 个月监测 ALT、HBV 感染血清标志物（HBsAg、抗 -HBc）及 HBV DNA 检测，对监测中出现 HBVr 征象者，应及时给予抗病毒治疗。若无法进行密切监测，即使再激活风险较低，也应预防性抗病毒治疗。当 HBVr 风险不确定时，是否预防性抗病毒治疗需要临床医师综合判断[84]。

表7 导致HBV再激活的药物风险分类

风险等级	HBV 血清标志物	
	HBsAg（+）/抗-HBc（+）	HBsAg（−）/抗-HBc（+）
高风险（> 10%）	抗CD20单克隆抗体：利妥昔单抗、奥法木单抗、奥比妥珠单抗 造血干细胞移植（同种异体和自体） 高剂量糖皮质激素治疗：≥ 20 mg/d，持续≥ 4 周 高效力抗TNF药物：阿达木单抗、英夫利西单抗、戈利木单抗、赛妥珠单抗 蒽环类：阿霉素、表阿霉素、柔红霉素等 HBV/HCV 合并感染的 DAA 治疗（注：HBsAg < 10 IU/ml 的非肝硬化患者除外） 免疫检查点抑制剂：抗PD-1：纳武单抗、派姆单抗；抗PD-L1：阿替利珠单抗；抗CTLA-4：伊匹木单抗 酪氨酸激酶抑制剂：伊马替尼、尼罗替尼、达沙替尼、厄洛替尼、吉非替尼、奥希替尼、阿法替尼等	抗CD20单克隆抗体：利妥昔单抗、奥法木单抗、奥比妥珠单抗 异基因造血干细胞移植
中风险（1% ~ 10%）	细胞毒性化学治疗药（蒽环类药物除外） 较低效力抗TNF药物：依那西普 中等剂量糖皮质激素治疗 10 ~ 20 mg/d，持续≥ 4 周 蛋白酶抑制剂	蒽环类：阿霉素、表阿霉素、柔红霉素等 自体造血干细胞移植 高效力抗 TNF 药物：阿达木单抗、英夫利西单抗、戈利木单抗、赛妥珠单抗
低风险（< 1%）	甲氨蝶呤、硫唑嘌呤 低剂量糖皮质激素 < 10 mg/d HBsAg < 10 IU/ml 的非肝硬化患者接受 HBV/HCV 合并感染的 DAA 药物治疗	蛋白酶抑制剂 细胞毒性化学治疗（蒽环类药物除外） 高剂量糖皮质激素治疗≥ 20 mg/d 较低效力的抗 TNF 药物 酪氨酸激酶抑制剂 HCV 感染 DAA 治疗
不确定风险（尚无相关临床研究）	阿巴西普、托珠单抗、依鲁替尼、阿仑单抗、那他珠单抗、奥瑞珠单抗、伊布单抗等新型生物制剂	免疫检查点抑制剂：抗PD-1：纳武单抗、派姆单抗；抗PD-L1：阿替利珠单抗；抗CTLA-4：伊匹木单抗

注：HBsAg：乙型肝炎表面抗原；抗-HBc：乙型肝炎核心抗体；TNF：肿瘤坏死因子；HBV：乙型肝炎病毒；HCV：丙型肝炎病毒；DAA：直接抗病毒药物；PD-1：程序性死亡受体-1；PD-L1：程序性死亡-配体1；CTLA-4：细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4

通常，在化学治疗和免疫抑制剂治疗结束后，应继续抗病毒治疗6 ~ 12个月。但对应用B细胞单克隆抗体或进行造血干细胞移植患者，在免疫抑制治疗结束后应继续使用 NAs 至少18 个月方可考虑停药。NAs停用可能会出现HBV 复发，因此，停药应在肝病专业医生的指导下进行，停止抗病毒治疗后应继续随访12个月，其间每1 ~ 3个月监测HBV DNA和肝脏生物化学[84]。

推荐意见21：开始免疫抑制治疗前或接受导致HBVr有风险的药物前，应常规筛查HBsAg和抗-HBc，若为阳性，进一步检测HBV DNA。（1，A）

推荐意见22：HBVr中-高风险者应予预防性抗病毒治疗。低风险者无需常规预防性抗病毒治疗，但治疗期间应严密监测。若无法密切监测，应预防性抗病毒治疗。（2，A）

推荐意见23：乙型肝炎抗病毒治疗首选强效高耐药屏障的NAs：ETV、TDF、TAF和TMF。（1，A）

推荐意见24：在化学和免疫抑制剂治疗结束后，应继续抗病毒治疗6 ~ 12个月。应用B细胞单克隆抗体或造血干细胞移植患者，在免疫抑制治疗结束后应继续抗病毒治疗至少18个月。停用抗病毒药应在肝病专科医生指导下进行，停药后应随访12个月，其间每1 ~ 3个月监测HBV DNA和肝脏生物化学指标。（4，C）

DILI的常见病因

草药和膳食补充剂

流行病学：由于缺乏高质量流行病学数据，草药和膳食补充剂导致肝损伤（HDS-DILI）的确切发生率目前尚不清楚。然而，HDS-DILI正在全球范围内快速增加，已成为学术界、监管部门重点关注的问题。美国HDS-DILI的占比已快速上升为约20%，排名第二[85]。在欧洲和拉丁美洲，其占比为8% ~ 16%[3, 86-87]。东亚与欧美国家的HDS-DILI病因存在显著差异，欧美国家大多与膳食补充剂相关，尤其是用于健美塑身的膳食补充剂，东亚国家包括我国主要与草药有关（herbal medicines induced liver injury，HILI）[47]。

在亚洲，传统治疗药物具有悠久的应用历史并广泛用于各类疾病的预防和治疗。由于很多患者存在草药“天然无毒”的错误认识，对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。韩国27.5%的DILI患者由草药（herbal medicines，HMs）引起[7]，日本约9%和6%的DILI患者分别由膳食补充剂和草药导致[88]，新加坡的报道其占比甚至高达71%[89]，而我国多数研究报道的占比约为20% ~ 30%[90-91]。在我国，据报道可能引起肝损伤的有何首乌、雷公藤、黄药子、补骨脂、千里光、淫羊藿、菊三七等HMs及其汤剂或成药，见附表3。

监管措施：多数国家对HDS产品的监管相对宽松，未将其纳入严格的药品注册监管体系，如欧美国家多将HDS产品作为膳食补充剂管理。我国的HMs包括中药材、中药饮片、中药提取物、中药配方颗粒、中成药，也包括民间习

用药材及含有中药组分的保健食品、食品等，对其监管要求也不尽相同，既有按药品审批管理的中成药等产品，按保健食品审批管理的含有中药组分的产品，也包括按农产品管理的中药材、地区性民间习用药材等产品，以及民间自采自用的草药等。不同管理类别的 HMs 产品的质量控制及安全性评价要求存在明显差别，这些现状给 HILI 的防范、临床评价与管理带来很大困难与挑战，也是目前全球范围内包括 HILI 在内的 HDS-DILI 快速增加的主要原因之一。

风险因素：整体上，HILI 的风险因素与化学药、生物制品等其他药物导致 DILI 的风险因素类似，包括药物相关和宿主相关的风险因素。然而，一些 HILI 特有的相关风险因素可能是造成肝损伤的原因[92-99]。（1）产品质量：如同一 HMs 来自不同产地可致成分差异继而增加肝毒性风险（如何首乌）、炮制处理过程不当等；（2）同名异物、药品伪品误用、混用或掺假；（3）环境污染：如药材种植过程中的农药残留、土壤和水源的重金属与化肥等的污染；（4）组方配伍不合理或存在配伍禁忌；（5）不合理用药：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，成分不一，因此，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。此外，在我国，中药常与化学药、生物制品联合使用，或与含有中药组分的保健食品、食品等同时使用。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[96]。

临床表型和临床诊断：多数 HDS-DILI 或 HILI 的临床表型呈现出以 ALT 显著升高为主要表现的肝细胞损伤型，但有些 HDS 产品或 HMs 也可导致胆汁淤积型或混合型肝损伤，甚至一些特殊临床表型，如 PA-HSOS。最近的报道提示，HDS-DILI 的肝损伤更严重，具有更高的死亡／肝移植风险[86]。此研究结果与美国报道的近 20 年来药物引起的 ALF 成人患者的可疑药物、临床特征和临床结局的长期趋势一致，在美国，DI-ALF 的病因正发生显著变化，HDS 导致的 ALF 显著增加且预后更差，而抗生素和其他病因导致的 ALF 则显著减少[100]。这些信息都提示了 HDS-DILI 可导致严重的临床结局，已成为一个全球性的问题。

诊断原则同其他药物导致的 DILI，也为排他性诊断策略。询问到可疑 HMs 或 HDS 产品应用史是建立诊断的基础[85]，然而，多数患者因认为该类产品“天然无毒”，通常并不会主动告知医生这些产品的应用史。因此，科学的宣教，医生的主动询问可鼓励患者提供相应产品的应用史，这对正确建立 HDS-DILI 或 HILI 诊断极为关键[42]。RUCAM 量表虽被推荐用于 DILI 的因果关系评估，但其并非专门针对 HDS-DILI 或 HILI 而开发。由于 HDS 或 HMs 成分多较复杂、可能含有说明书中未标识的成分、部分 HDS 或 HMs 产品的说明书缺乏关于包括肝毒性在内的不良反应警示、常与其他药物联合应用等现状，使得临床上通常很难界定到底哪些 HDS 或 HMs 成分与肝损伤有关，哪些中草药配伍后毒性增强。因此，对于疑似 HDS-DILI 或 HILI 患者的因果关系评估，RUCAM 量表的可靠性可能会降低[42]。证据整合链方法[101]强调了排除肝损伤时的化学药联合应用、可疑中草药的溯源，理论上有助于 HDS-DILI 或 HILI 的界定。但临床实践场景中广泛的中药－化学药、中药－保健食品等联合应用现状，多数的中草药成分复杂难以溯源，基源鉴定、排除伪品、明确并检测相关特征代谢物或特异生物标志物等对多数的中草药而言仍是当前无法解决的难题。因此，该方法在临床实践中的诊断效能和可操作性尚需进一步评估、验证[47]。RUCAM 量表结合专家意见可能是当前建立 HDS-DILI 或 HILI 诊断具有可操作性的因果关系评估方法[42, 47]，专家意见可根据所有已获得的信息进行综合判断，再激发阳性、出现与特定 HMs 已知的肝损伤典型特征或表型、去激发后肝损伤显著改善，可增加诊断的权重。

风险管理：风险管理的整体策略和措施同 DILI。HILI 特有的风险措施包括：（1）明确中药材、中药饮片及辅料的成分，明确其物质基础，规范其来源和质量控制标准，对相关风险物质进行含量限定是风险防范的首要措施；（2）确定组方配伍合理性，避免配伍禁忌或不合理配伍；（3）避免方不对证、超适应证、超剂量、超疗程等不合理使用；（4）避免不必要的联合用药，尤其避免不同 HMs 联合、重复使用而导致具有潜在肝毒性的单味药剂量增加；（5）需使用含已知具有肝毒性成分 HMs 制剂的患者，单独或联合使用其他 HMs、HDS 产品、化学药前，应评估整体的获益／风险；（6）加强科学宣教及用药指导，避免民众自行采集、服用中草药。

推荐意见 25：应避免药不对证（症）、超常规剂量或疗程、药物配伍不当、不必要的联合／重复使用而导致具有潜在肝毒性单味药剂量增加等可能增加 HILI 风险的不合理用药。加强科学宣教，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。（4，C）

推荐意见 26：疑似 HILI/HDS-DILI 患者，应加强中草药应用史的详细调查，医生应主动询问或鼓励患者告知相关中草药或 HDS 产品的暴露史。（4，B）

推荐意见 27：确需使用含已知肝毒性成分中草药制剂的患者，或既往有 HILI 史的患者，应在治疗前评估获益与风险，并在治疗中严密监测。（5，C）

推荐意见 28：疑似 HILI 或 HDS-DILI 患者，建议采用 RUCAM 量表结合专家意见进行因果关系评估。（4，B）

推荐意见 29：联合使用其他中草药、HDS 产品和化学药的疑似 HILI 或 HDS-DILI 患者，在甄别病因时，如再激发阳性、出现与特定中草药已知的肝损伤典型特征或表型、去激发后肝损伤显著改善等，可增加特定中草药肝损伤诊断时的权重。（5，B）

抗结核药物

流行病学：与西方国家相比，亚洲国家结核病的发病率

更高，因此，抗结核药物性肝损伤（anti-tuberculosis drug-induced liver injury，AT-DILI）的高发生率构成了亚洲国家DILI的另一特点，中国AT-DILI发生率9.5%～10.6%，印度3.8%～10.0%[102]。在中国，AT-DILI占被调查DILI人群的比例高达22.0%～31.3%[91]。因此，AT-DILI是亚洲国家DILI的最常见原因，也是导致ALF和慢加急性肝衰竭（ACLF）的常见原因[14, 103]。常用的一线抗结核药物中，异烟肼、利福平和吡嗪酰胺都具有较强的肝毒性，乙胺丁醇也报道了明显肝毒性的病例，部分二线药物如乙硫异烟胺、丙硫异烟胺、对氨基水杨酸等也都有较强的肝毒性。

风险因素：目前报道的AT-DILI风险因素包括高龄、女性、亚洲人群、合并HBV或HCV或人类免疫缺陷病毒（HIV）感染、联合使用多种具有肝毒性药物抗结核治疗（anti-tuberculosis treatment，ATT）等[16, 47]。遗传易感性可能与AT-DILI风险相关，携带HLA-B*52：01等位基因的人群、NAT2*6和NAT2*7变异的超慢代谢人群的AT-DILI风险增加[104]。

临床特点和临床诊断：通常，AT-DILI主要发生在接受ATT的前两个月，但在整个过程中肝损伤的风险始终存在[105-106]。有研究结果提示，相较于其他药物导致的DILI，AT-DILI患者反映肝脏功能受损的指标如血清胆红素、INR、白蛋白等更为严重[14]，但这仍需更多研究证实。多数患者预后良好，但仍有少数患者进展为ALF或ACLF。

临床诊断的整体原则、鉴别诊断和因果关系评估方法同其他药物导致的DILI。AT-DILI的诊断需排除结核病患者同时合并的由其他潜在肝毒性药物导致DILI的可能，如消炎镇痛药、抗生素、HDS产品或HMs等。伴随基础肝病的结核病患者，诊断需鉴别或除外基础肝病的影响。肝结核的患者，由于疾病本身引起的肝损伤常继发于肝实质浸润或淋巴结肿大造成的胆道梗阻，表现为胆汁淤积，这与AT-DILI的通常表现不同，因此，建立AT-DILI诊断时应注意鉴别或排除。

监测和管理：完整的肝脏生物化学检查和非特异性症状的定期有效监测有助于早期发现AT-DILI，是风险管理的重要措施，应贯穿于ATT的全程。所有接受ATT治疗的患者，应在治疗前进行完整的肝脏生物化学检查，并常规筛查慢性乙型、丙型病毒性肝炎的标志物，以获得基线数据并评估是否合并存在慢性病毒性肝炎。有风险因素者，如长期饮酒、合并HBV/HCV/HIV感染、同时使用其他具有肝毒性药物、基线肝酶异常的结核病患者，在开始ATT治疗后的前2个月内，每2周监测1次，其后每4周监测1次，是可接受的频率。无风险因素者，监测的频率可降低，如新出现非特异性症状，应增加监测频率[47, 107]。肝损伤恢复后重启ATT治疗时，治疗方案应慎重评估。如果接受ATT治疗后出现了伴有黄疸的严重肝损伤或急性肝衰竭，应严格避免再次尝试使用相同的ATT方案。对于接受ATT治疗后出现轻度肝酶异常的患者，尽管多数患者能适应并耐受重新引入的一线药物，但在做出使用相同的ATT方案决策前，应全面评估再暴露可能的获益和风险，并在治疗中增加监测频率。

推荐意见30：所有患者在开始抗结核治疗前都应进行基线HBsAg（如HBsAg阳性，进一步查HBV DNA）、抗-HCV和完整的肝脏生物化学检查，以及腹部超声检查。（1，A）

推荐意见31：应常规监测非特异性肝病相关症状，以早期发现或识别潜在的DILI患者。（3，B）

推荐意见32：无风险因素者，建议每月监测1次肝脏生物化学指标，出现症状或发生肝损伤后应增加监测频率。（4，C）有风险因素者，在抗结核治疗的前2个月，每2周监测1次肝脏生物化学指标；之后，每月监测1次，直到治疗结束。（2，B）

推荐意见33：如抗结核治疗后发生伴有黄疸的严重肝损伤或急性肝衰竭，应避免再次使用疑似的可疑药物。（4，B）如暴露后仅出现无症状的轻度肝酶异常，再次用药前，应评估再暴露可能的获益和风险，并在治疗中增加监测频率。（2，B）

抗肿瘤药物

流行病学：抗肿瘤药物是DILI的重要病因。在西方国家，抗肿瘤药物导致肝损伤的占比介于5%～8%[1]。在亚洲，日本和我国的数据显示，10%和8.34%的DILI患者由抗肿瘤药物导致[1]。无论是传统的化学治疗药物，大分子或小分子靶向药物，还是新近上市的ICIs，都可导致肝损伤。在临床试验中，不同小分子靶向药物如酪氨酸激酶抑制剂（TKI）导致所有级别肝损伤的发生率报道不一，介于5%～55%[108-113]。舒尼替尼、拉帕替尼、帕唑帕尼、瑞戈非尼、普纳替尼、培西达替尼和艾德拉尼等靶向药物因肝毒性，被美国食品药品监督管理局（FDA）加黑框警告[114-115]。ICIs肝炎的发生率取决于类别、剂量、以及是否单药或联合治疗[116-117]。单独使用时，任何级别ICIs肝炎的发生率通常低于10%，CTLA-4抑制剂高于PD-1抑制剂，尤其是高剂量的CTLA-4抑制剂。联合使用时，无论是CTLA-4/PD-1抑制剂的双免联合治疗，还是ICIs和靶向药物的靶免联合治疗，任何级别ICIs肝炎的发生率较ICIs单独使用显著升高[116]。

ICIs相关肝毒性：ICIs相关肝毒性通常发生在ICIs开始治疗的4～12周或1～3个周期后[118]。多数患者以ICIs肝炎为主，达到峰值时通常呈现以ALT/AST显著升高为主要表现的肝细胞损伤型[119]，也有表现为胆汁淤积型和混合型。除ICIs肝炎，部分患者则可呈现以胆汁淤积为主要表现的ICIs胆管炎，ALP/GGT显著升高[120]。少数患者的肝毒性可表现为特殊临床表型，如结节再生性增生[121]。

近半数ICIs肝毒性患者可伴有肝外器官的免疫相关不良事件（immune-related adverse events，irAEs）[122]，少数患者可检测到低滴度（1∶80）的抗核抗体[119]。尽管少见，但也有0.1%～0.2%的患者可引起ALF[123-126]。ICIs肝炎的组织学特征可能对其诊断和管理有重要价值，有助于了解肿瘤的肝脏转移情况和肝损伤的组织病理表型，并可提供区分AIH和DILI的组织学信息[119, 127]。建议对疑似或ICIs相关肝毒性尚无法完全排除的患者，尤其是糖皮质激素治疗应答不佳的患者进行肝穿刺。

传统化学治疗药物和靶向药物导致的肝损伤多为固有型

或特异质型，而 ICIs 肝毒性为免疫介导的肝损伤，属于间接型 DILI 范畴[15，116]。其确切机制尚不清楚，过度免疫激活造成类似自身免疫性的炎症反应[119，128]，是目前推测的可能机制，遗传易感性可能起重要作用。ICIs 肝毒性可能的风险因素包括：接受器官移植者、伴随自身免疫性疾病者、既往使用其他类别的 ICIs 出现 irAEs 者、接受高剂量 ICIs 尤其是高剂量 CTLA-4 抑制剂者、接受不同 ICIs 或 ICIs 和靶向药物联合治疗的患者[129-131]。

ICIs 相关肝毒性的管理应包括治疗前评估、治疗中监测、及时识别疑似患者、诊断 / 鉴别诊断、治疗和随访等多方面，见图 2。根据肝毒性严重程度，做出继续、暂停或永久停止 ICIs 治疗决策，以及是否启动糖皮质激素和或免疫抑制治疗。多数 3 级以上肝损伤的患者，根据目前指南推荐的每日高剂量糖皮质激素(1 ～ 2 mg/kg 甲基强的松龙或相当剂量激素)应答良好，停用激素后无反弹。但近期研究提示，每日低剂量激素（< 1.5 mg/kg 甲基强的松龙或相当剂量激素）的效果与每日高剂量相当，而安全性风险却明显降低[132]。少数患者尤其是胆汁淤积型或 ICIs 胆管炎患者则可能对激素应答不佳，此时可加用麦考酚酯、他克莫司或硫唑嘌呤等免疫抑制剂，不推荐英夫利西单抗作为激素治疗失败后的挽救治疗。对 ICIs 肝毒性的诊断 / 鉴别诊断、激素治疗剂量 / 疗程、肝损伤恢复后重启 ICIs 治疗等临床疑难问题，建议由包括肝病专业医生的多学科团队共同讨论后做出决策。

临床诊断的特殊考量：包括 ICIs 在内的所有抗肿瘤药物导致肝损伤的临床诊断整体原则、鉴别诊断和因果关系评估方法同其他药物导致的 DILI。在疑似抗肿瘤药物导致肝损伤患者的诊断和鉴别诊断流程中，应特别注意排除下列因素的影响：(1) 肿瘤的肝脏或胆道的转移、浸润；(2) HCC、胆道或壶腹部肿瘤患者的疾病进展；(3) 近期接受手术或局部介入治疗的围手术期肝损伤的影响；(4) 全身其他疾病状态的影响；(5) 包括抗感染、中草药、营养支持、姑息辅助治疗等其他合并药物导致 DILI 的潜在可能。由于可呈现类似的临床表现和肝脏生物化学异常特点，在靶向联合免疫治疗的患者中，仔细甄别肝损伤真正的可疑药物是靶向药物还是 ICIs，抑或两者皆可能，尽管具有很大的挑战，但在实践中很重要，因为这影响到患者是否需要接受免疫抑制的治疗，以及后续的抗肿瘤治疗策略。肝脏组织学可提供鉴别诊断的重要信息。此外，通常情况下，前一治疗方案中未出现肝损伤的患者，在引入后一方案后出现肝损伤，那么，后引入的方案导致 DILI 的可能性增大；同时出现其他脏器的 irAEs，可能会增加 ICIs 相关肝毒性的诊断权重；停用联合治疗的某一个方案（去激发）后，肝损伤显著改善并恢复，可有助于明确该治疗方案导致肝损伤的诊断。

需指出的是，在抗肿瘤药物导致肝损伤的严重程度分级标准中，通常是按照抗肿瘤药临床试验中的常见不良事件术语评定标准（CTCAE）[133] 对单个肝脏生物化学指标进行分级评估，此分级不同于 DILIN 或国际通用的 DILI 严重程度分级标准，可能无法真正反映肝脏不良事件的临床严重程度[116]。

风险管理：肿瘤患者 DILI 风险控制的建议包括：(1) 所有患者在接受化学治疗、靶向或免疫等抗肿瘤药物治疗前、治疗期间和治疗后应接受完整的血清肝脏生物化学检查，评估基线情况并进行定期监测；(2) 监测频率可根据药物的肝毒性风险高低、患者是否存在已知的风险因素、肝损伤的严重程度和演变等进行调整；(3) 抗肿瘤治疗策略(单药或联合)、具体药物的选择，以及是否推迟或停止治疗等，应根据基线或监测中的肝脏生物化学检查结果仔细评估潜在获益 / 风险后，做出临床决策。(4) 重新启动抗肿瘤治疗应慎重。如暴露后曾发生 3 级以上肝损伤或伴有黄疸的严重肝损伤或急性肝衰竭，应严格避免再次尝试使用相同的方案。如抗肿瘤药物治疗后仅出现无症状的轻度肝脏生物化学检查异常，尽管多数患者可耐受再次的治疗，但在做出使用相同的抗肿瘤药物方案决策前，应在肝病专业医生的指导下，全面评估再次治疗可能的获益和风险，并在治疗中增加监测频率。(5) 在接受导致病毒性肝炎再激活中、高风险的抗肿瘤药物前，所有患者应常规筛查 HBV 和 HCV 标志物，并根据不同风险给予预防性或治疗性的抗病毒药物治疗；(6) 对于有肿瘤肝脏转移风险的患者，建议在抗肿瘤药物治疗前，进行增强 MRI 或 CT 检查以完成治疗前评估。

推荐意见 34：抗肿瘤药物治疗前至少应完成的评估包括：(1) 完整的肝脏生物化学检查；(2) 有肿瘤肝脏转移风险或肝脏 / 胆管肿瘤的患者，应行腹部增强 MRI 或 CT 检查；(3) 是否伴随基础肝病（特别是 HBsAg、抗 -HBs、抗 -HBc 和抗 -HCV）和其他全身性疾病；(4) 既往抗肿瘤药物治疗方案及肝毒性情况。(4，B)

推荐意见 35：抗肿瘤药物治疗中和治疗后的监测可根据药物的肝毒性风险高低、患者是否存在已知的风险因素、肝损伤的严重程度和演变等进行调整。(3，B)

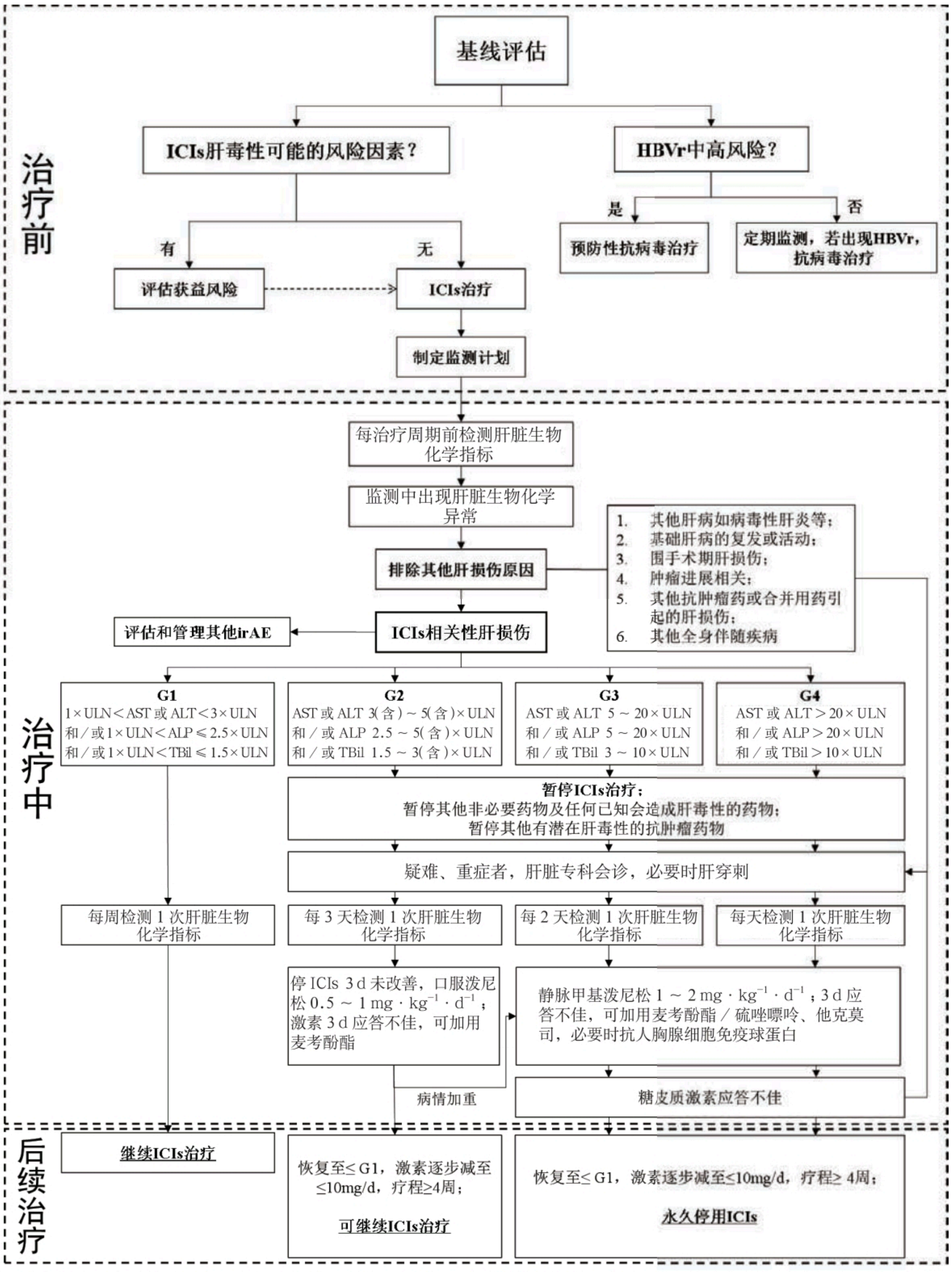
推荐意见 36：疑似抗肿瘤药 DILI 的诊断，应注意排除 HBV 再激活、HBVr 围手术期肝损伤、肿瘤肝脏 / 胆管转移、浸润，以及合并应用的抗感染药物、中草药、营养支持、姑息辅助治疗等导致的肝损伤。(4，C)

推荐意见 37：存在 ICIs 肝毒性可能的风险因素者，如器官移植术后、伴随自身免疫性疾病、曾发生过 irAE 等，在制定含 ICIs 抗肿瘤药物方案时应谨慎选择，并在治疗中严密监测。(4，B)

推荐意见 38：根据 ICIs 肝毒性严重程度，做出继续、暂停或永久停止 ICIs 的决策，以及是否启动糖皮质激素治疗。不推荐英夫利西单抗作为激素治疗失败后的挽救治疗。疑难、重症患者的诊断和管理，建议由包括肝病专业医生的多学科团队讨论决策。(2，C)

推荐意见 39：靶向联合免疫治疗中，ICIs 肝毒性尚无法确诊或排除，或存在包括 DILI 在内的肝损伤其他病因，鉴别诊断困难者，建议肝穿刺。(4，B) 出现其他脏器的 irAE，可能会增加 ICIs 肝毒性的诊断权重。(4，C)

推荐意见 40：如抗肿瘤药物治疗后发生 3 级以上或伴有黄疸的严重肝损伤或急性肝衰竭，应避免再次使用疑似的可疑药物。(4，B) 如暴露后仅出现无症状的轻度肝酶异常，再次用药前，应评估再暴露可能的获益和风险，并在治疗中



注：ICIs：免疫检查点抑制剂；HBVr：乙型肝炎病毒再激活；irAEs：免疫相关不良事件；AST：天冬氨酸转氨酶；ALT：丙氨酸转氨酶；ALP：碱性磷酸酶；TBil：总胆红素；ULN：正常值上限

图2 ICIs相关肝毒性的管理

增加监测频率。（2，B）

DILI的新型生物标志物

根据不同的临床适用目的，生物标志物可被分为不同类别，如预测风险因素、诊断、预测预后等。发展DILI的新型生物标志物有助于：（1）在新药研发的非临床研究中早期识别DILI，在临床试验中监测DILI的发生；（2）明确DILI的共性和特定药物个性的潜在肝毒性机制；（3）临床实践中

早期识别、诊断 DILI；(4) 预测风险和预后，达到精准用药和分层管理的风险控制目标；(5) DILI 治疗药物的开发。理想的生物标志物应考虑其敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值等以保证总体的准确性。

已报道多个 DILI 的潜在生物标志物。微小核糖核酸 122（miR-122）是肝细胞特异性的 miRNA，在 APAP 过量患者的血浆中，可早于 ALT 升高前即可明显升高，因此，被认为具有早期预测肝损伤发生的生物标志物[134]。谷氨酸脱氢酶（GLDH）是反映线粒体损伤机制的生物标志物，目前正在评估其在疑似肝外来源（如肌肉）ALT 升高时确认或排除肝细胞损伤的潜在价值[19, 135]。高迁移率族蛋白 B1（HMGB1）被报道与 DILI 的发生机制相关，充当损伤相关分子模式(DAMP)的分子作用[136]。细胞角蛋白 18(CK-18)、巨噬细胞集落刺激因子受体 1(MCSFR1)和骨桥蛋白(OPN)被鉴定为 DILI 的生物标志物，预测不良预后[137]。此外，一些与特定药物或特定中草药肝损伤风险相关的潜在生物标志物也被报道，如可能与何首乌肝损伤风险相关的人类白细胞抗原 HLA-B*35:01、免疫因子及代谢标志物等[138-140]。尽管取得了一定进展，而且，组学技术的成熟也为 DILI 生物标志物的研究提供了新思路和新方法[141]，然而，由于生物标志物分析方法及其临床验证是监管机构对生物标志物进行鉴定的必要步骤，因此，目前报道的生物标志物尚需严格的临床验证才能推广使用，而大型的 DILI 队列是生物标志物验证的首要方法，这突出说明了合作建立 DILI 注册研究的重要性[141-142]。

临床试验中 DILI 的信号和评估

在随机对照临床试验中，试验组和安慰剂组（或阳性对照组）之间肝酶升高的不平衡，或试验组中出现伴有明显的肝病相关症状，胆红素升高、黄疸和／或凝血功能障碍为特征的严重 DILI 案例，是试验药物具有潜在肝毒性的两个主要信号[16]。及早识别、评估新药的潜在肝毒性信号，不仅有利于个体受试者的新药肝脏安全性风险控制，改善预后，而且对新药研发的后续策略制定有重要的影响。

信号的检测：(1) 海氏法则：在临床试验中发现符合海氏法则的案例对新药相关肝毒性风险既有预测价值，也有预后价值。重要的是，若在临床试验中出现 1 ～ 2 例此类案例，意味着在同等条件下上市后扩大人群使用相同药物，发生 ALF 的风险增加。目前，FDA 使用海氏法则来严格评估潜在的严重肝毒性药物[143]。(2) 非海氏法则信号：为了在新药研发中尽早发现 DILI 的风险，不仅要确保正确识别出符合海氏法则的案例，还要在整个临床研发过程中密切关注其他潜在信号。临床试验中，如果受试者既往无肝病史，基线时肝脏生物化学指标正常，用药后 ALT 和／或 AST 超过 3×ULN（肝细胞型损伤）或 ALP ＞ 1.5×ULN，应怀疑 DILI 的可能性。如果受试者既往有肝病史，基线时肝脏生物化学指标已出现≥ 2×ULN 的异常，用药后超过可获得的基线平均水平 1 倍可被视为需要密切观察的阈值。由于慢性肝病基础上发生的 DILI，损伤通常更严重，因此，在这类人群中应使用更保守的阈值，尤其是对于在非临床和前期的临床研究中已发现具有潜在 DILI 风险的新药。暴露于特定新药的人群中，肝酶升高的频率是严重 DILI 可能性的一个必要但并非十分确切的信号。用药后转氨酶明显升高的幅度可能是预测严重 DILI 的一个更好的信号，更高的峰值（10 ～ 15×ULN）是一个特异性更强的信号。严重肝毒性较为明确的信号是用药后出现肝酶升高伴 TBil 升高。

信号的评估：在临床试验数据库中，试验组中出现海氏法则的病例，或试验组相较于对照组（或安慰剂组）ALT 或 AST 超过 3 倍或更高倍数 ULN 的发生率更高，通常提示试验药可能具有潜在肝毒性。试验组中出现 1 例或多例急性肝衰竭、死亡或需接受肝移植治疗的致死性严重肝损伤案例，是严重肝毒性的信号。下列标准可能有助于评估试验药是否可能会造成潜在的严重 DILI 风险[16, 143]：(1) 与对照组相比，试验组 ALT 升高到≥ 3×ULN 的患者比例更高；(2) 与对照组相比，试验组中部分受试者的 ALT 显著升高到 5×、10× 或 20×ULN；(3) 在排除其他肝损伤原因后，试验组出现 1 个或多个血清总胆红素升高超过 2×ULN 的肝细胞损伤型患者。对于疑似造成胆汁淤积型肝损伤的新药，应比较各组别 ALP ＞ 1.5×ULN，＞ 2×ULN 和 ＞ 3×ULN 的发生率，以判断试验药是否具有肝毒性。

信号的随访：在临床试验的安全性监测中，一旦发现 ALT，AST 和／或 ALP 升高，应在 48 ～ 72 h 内重复检查确认。如果确认肝损伤存在，需对受试者进行密切观察和随访，并甄别肝损伤的病因。随访的频率应根据新药肝毒性风险、肝损伤的严重程度而制定。无论肝损伤的病因最终是否被界定为与新药相关，对受试者出现的肝脏不良事件的随访应坚持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、死亡等)。

个体受试者 DILI 的诊断和管理：临床试验中个体受试者 DILI 的发现、识别、诊断和鉴别诊断，可参照本指南在临床实践中的建议原则。需指出的是，在多数情况下，新药在临床研发阶段中的 DILI 风险和相关风险因素未知，缺乏药物既往肝损伤信息和文献报道，而且，临床试验中受试者一旦出现肝损伤，通常不会再激发，因此，RUCAM 量表在新药临床试验场景中进行因果关系评估的可靠性可能会降低，结合专家意见可能是更好的选择[16, 143]。此外，在临床试验的场景中，包括 DILI 在内的肝脏相关不良事件的严重程度评估，通常是采用 CTCAE 分级，可能无法真正反映 DILI 的临床严重程度[16]。个体受试者发生 DILI 后的停药标准可参照 FDA 的指导原则[143]。

DILI 的治疗

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 ALF 或慢性 DILI 甚至肝硬化等终点事件的发生，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。下述基本治疗原则有助于临床医生采取合理的治疗和管理措施[144]。

及时停用可疑药物：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。绝大多数急性DILI患者在及时停药后肝损伤可自行改善甚至痊愈，少数患者可能出现重症化或慢性化进展，需结合其他治疗方案。FDA制定了药物临床试验中的停药原则[143]，出现下列情况之一应考虑停用可疑药物：(1) 血清ALT或AST＞8×ULN；(2) ALT或AST＞5×ULN，持续2周；(3) ALT或AST＞3×ULN，且TBil＞2×ULN或INR＞1.5；(4) ALT或AST＞3×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/或嗜酸性粒细胞增多（＞5%）。上述停药阈值的适用对象为临床试验受试者，在临床实践中仅供参考。需注意的是，即使停用了可疑药物，部分患者的肝损伤也可能并不会马上恢复，临床医生应继续密切随访并收集相关信息，做出是否采取其他治疗措施的决策。一旦停药，患者原则上不应再次暴露于该药物。

合理的药物治疗选择：除给予必要的对症支持治疗外，应结合目前的循证医学证据，合理选择治疗药物。DILI治疗中涉及的常用药物包括：

N-乙酰半胱氨酸（NAC）：NAC是被FDA批准用来治疗APAP引起的固有型DILI的唯一解毒药物。在一项非APAP所致成人ALF（包括DILI作为病因）的随机、安慰剂对照临床试验中，静脉注射NAC可显著提高Ⅰ～Ⅱ级早期昏迷患者的无移植生存率[145]。然而，在儿童非APAP所致ALF人群中，NAC并未观察到显著获益[146]。目前，NAC静脉注射被普遍接受用于药物导致ALF的成人患者治疗，且应尽早使用，用法：50～150 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$。

糖皮质激素：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支持。同样，也无明确的证据表明其可提高DI-ALF生存率、改善胆汁淤积型DILI尤其是胆管减少/消失综合征的预后。有些研究结果提示其可改善肝损伤[147-150]，但另一些研究者却指出，糖皮质激素不仅无显著获益，反而可增加不良事件[151-152]。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是其应用指征，如DRESS综合征、DI-ALH、ICIs肝毒性。

肝损伤治疗药物：不同于国外，国内临床上广泛应用的治疗各种病因造成肝酶升高的药物种类繁多。无论作用机制如何，整体上可归为两大类，一类以降低ALT和/或AST为主，另一类以降低ALP和/或GGT为主。

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（RCT）研究中，异甘草酸镁和双环醇被证明可有效降低急性DILI患者的ALT和AST水平，促进ALT和AST复常，以及肝损伤恢复[153-154]。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。

其他肝损伤治疗药物对DILI的有效性证据，多来自小样本RCT或基于真实世界的回顾性研究[155-159]，其确切疗效有待高级别循证医学证据证实[160]。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。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患者中可使用熊去氧胆酸或S-腺苷蛋氨酸，用以降低ALP水平。

目前无证据显示2种或以上上述药物的联合应用有更好疗效，因此，不推荐2种或以上都以降低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，选择一种以降低ALT为主，同时选择另一种改善胆汁淤积表现的药物，是可接受的。

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，不建议常规对每个患者预防性用药。但对于有药物和宿主等高风险因素的人群，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[161-169]。

DI-ALF/ACLF的肝移植治疗

DI-ALF/ACLF的整体预后较差，无移植生存率仅为27.1%，而移植可显著提高生存率（66.2%）[170-171]。因此，肝移植是DI-ALF/ACLF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[172-176]。有研究提示，人工肝（血浆置换、双重血浆分子吸附系统等）可提高无移植生存率[177]，可作为一种选择。

推荐意见41：一旦发生DILI，应及时停用可疑药物。FDA药物临床试验中的停药标准在实践中可供参考。（4，A）

推荐意见42：对药物导致的ALF和SALF成人患者，建议尽早给予静脉注射NAC治疗。儿童患者，暂不推荐。（2，B）

推荐意见43：无高质量证据推荐或反对糖皮质激素用于DILI的常规治疗。（4，C）其在DILI领域中的应用应谨慎，可用于由免疫介导的伴有超敏和自身免疫特征的DILI，以及ICIs肝毒性的治疗。（3，B）

推荐意见44：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。（1，A）

推荐意见45：以ALT/AST升高的轻、中症肝细胞损伤型DILI，应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、护肝片等药物。（4，C）以ALP升高的胆汁淤积型DILI，可选择熊去氧胆酸或S-腺苷蛋氨酸。（4，C）不推荐2种或以上都以降低ALT为主的药物联合应用。（4，B）

推荐意见46：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）但对于有药物和宿主等高风险因素的人群，如首次暴露后曾导致了肝损伤、伴有基础肝病或存在其他高风险因素等，可考虑预防性使用。（4，C）

推荐意见47：对药物性ALF/SALF和ACLF等重症患者，应考虑肝移植治疗。（2，B）人工肝（高容量血浆置换、双重血浆分子吸附系统等）可作为一种选择。（4，C）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）

DILI的预防、管理和展望

DILI防治的挑战：我国DILI防治形势较为严峻，原因主要是：（1）我国正步入老龄化社会，合并多种慢病服用多种慢病治疗药物的人群巨大；（2）不规范用药、不合理用药较为普遍；（3）非肝病专业的医务人员对DILI的诊断和管理尚不熟悉；（4）制药企业对药物上市后安全性的风险管理措施尚不完善；（5）公众普遍缺乏对药物安全性尤其是DILI的认知。因此，DILI的有效防治是一项系统性工程，需要药品监管机构对监测到的潜在肝毒性药物的科学合理处置（如暂停生产销售或直接撤市、修订药品说明书、限制使用等）、制药企业建立完善的风险管理措施（如建立药物安全性警戒部门、制定适宜的监测和风险管理策略、主动开展研究、说明书修订、风险信息沟通等）、医务人员在实践中的DILI风险管理措施（如治疗中定期监测，及时识别疑似DILI，明确诊断，做出停药、减少剂量等治疗决策），以及针对公众提高药物安全性风险意识和合理用药的科学宣教。

合理用药：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，LiverTox和HepaTox网络平台包含了大量肝毒性药物的信息，可供医务人员处方或公众服药时了解相关信息。临床药师应加入治疗决策团队，以确保符合药物配伍原则并避免配伍禁忌，避免DDI导致DILI风险增加，如口服靶向药物与CYP3A4抑制剂（红霉素、伊曲康唑等）联合用药时可能导致靶向药血药浓度增加而增加DILI风险。DDInter涵盖约24万个经临床药师审阅及校正的DDI药物，提供作用机制、严重程度、潜在风险及药物替换方案等实用信息[178]。对于安全窗口较窄或特定的高风险药物，必要时可开展血药浓度监测，如万古霉素抗感染[179]、拉莫三嗪抗癫痫[180]治疗中，规范化的血药浓度监测可减少不合理用药造成的毒性。此外，错误的服药习惯，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。因此，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。

展望：DILI领域的研究尽管取得了一定的进展，但仍有大量未被满足的临床需求。今后的研究，应重点关注：肝损伤发病机制的共性问题和特定药物导致肝损伤的个性问题，以及其背后的关联；不同特定药物导致肝损伤的流行病学、自然史、临床特点和风险因素；用于诊断、预测预后的生物标志物的转化研究；新型因果关系评估方法的建立和转化；药物治疗的新药开发等。为此，开展药物流行病学研究、前瞻性的大型登记和队列研究，建立大型DILI资源库是相关成果可以转化的基础。

推荐意见48：临床医生在处方时应评估或识别DILI的潜在风险因素或DILI高风险患者，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。（4，B）

推荐意见49：临床药师应加入治疗决策团队，通过审核药物配伍、提醒潜在的药物相互作用，以及必要时的血药浓度监测等，降低DILI风险。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，纠正错误的服药习惯。（4，B）

推荐意见50：医药专业人员和公众可利用LiverTox和HepaTox网络平台，了解肝毒性药物的信息并增加对DILI的认知。（4，B）

名词解释

固有型DILI：固有型DILI是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：特异质型DILI（IDILI）仅在接触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：间接型DILI是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样肝炎（DI-ALH）等。

*R*值和新*R*值（new R，NR）：*R*值＝（ALT实测值/ALT ULN）/（ALP实测值/ALP ULN）。ALT缺失时，可用AST取代进行计算。与*R*值不同的是，NR是取ALT或AST两者中的高值进行计算。

再激发：DILI恢复后，患者再次暴露于相同的可疑药物，称之为再激发。

乙型肝炎病毒再激活（HBV reactivation，HBVr）：HBVr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。

海氏法则：符合海氏法则的案例被定义为由药物引起的肝细胞损伤型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或AST和TBil同时升高的

其他原因[如病毒性肝炎、大量酒精（乙醇）摄入等]。

编写顾问组（按姓氏笔画排序）：
王吉耀（复旦大学附属中山医院）；
庄　辉（北京大学医学部基础医学院）；
邱德凯（上海交通大学医学院附属仁济医院）；
陈成伟（中国人民解放军海军第九〇五医院）；
徐小元（北京大学第一医院）；
曾民德（上海交通大学医学院附属仁济医院）

执笔专家（按姓氏笔画排序）：
马世武（中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院）；
刘成海（上海中医药大学附属曙光医院）；
刘晓琰（上海交通大学医学院附属第九人民医院）；
苏明华（广西医科大学第一附属医院）；
李东良（中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院）；
李异玲（中国医科大学附属第一医院）；
陈公英（杭州师范大学附属医院杭州市第二人民医院）；
陈　军（深圳市第三人民医院）；
陈金军（南方医科大学南方医院）；
茅益民（上海交通大学医学院附属仁济医院）；
赵景民（中国人民解放军总医院第五医学中心）；
郭晓燕（西安交通大学第二附属医院）；
唐洁婷（上海交通大学医学院附属仁济医院）；
诸葛宇征（南京大学医学院附属鼓楼医院）；
谢　青（上海交通大学医学院附属瑞金医院）；
谢　雯（首都医科大学附属北京地坛医院）；
赖荣陶（上海交通大学医学院附属瑞金医院）；
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）

编写组专家（按姓氏笔画排序）：
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）；
于乐成（中国人民解放军东部战区总医院）；
马世武（中国人民解放军联勤保障部队第九二〇医院）；
王晓忠（新疆维吾尔自治区中医医院新疆维吾尔自治区中医药研究院新疆医科大学第四附属医院）；
刘成海（上海中医药大学附属曙光医院）；
刘晓清（中国医学科学院北京协和医院）；
刘晓琰（上海交通大学医学院附属第九人民医院）；
刘家俊（厦门大学附属第一医院）；
苏明华（广西医科大学第一附属医院）；
李东良（中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院）；
李用国（哈尔滨医科大学附属一院）；
李　军（南京医科大学第一附属医院）；
李异玲（中国医科大学附属第一医院）；
李庭红（天津市第三中心医院）；
李　磊（首都医科大学附属北京佑安医院）；
杨长青（上海市同济医院）；
杨东亮（华中科技大学同济医学院附属协和医院）；
杨　丽（上海市同济医院）；
杨　瑗（西安交通大学第一附属医院）；
邹正升（中国人民解放军总医院第五医学中心）；
辛晓恩（青海省第四人民医院）；
张　晶（首都医科大学附属北京佑安医院）；
陆伦根（上海市第一人民医院）；
陈公英（杭州师范大学附属医院杭州市第二人民医院）；
陈　军（深圳市第三人民医院）；
陈金军（南方医科大学南方医院）；
茅益民（上海交通大学医学院附属仁济医院）；
赵景民（中国人民解放军总医院第五医学中心）；
郝坤艳（中国人民解放军第八十一医院）；
郝彦琴（山西医科大学第一医院）；
南月敏（河北医科大学第三医院）；
钱云松（宁波市第二医院）；
郭晓燕（西安交通大学第二附属医院）；
唐洁婷（上海交通大学医学院附属仁济医院）；
诸葛宇征（南京大学医学院附属鼓楼医院）；
黄祖雄（福建医科大学孟超肝胆医院）；
曹海芳（青海省第四人民医院）；
彭　真（河南省人民医院）；
傅青春（上海市公共卫生临床中心）；
傅　蕾（中南大学湘雅医院）；
温晓玉（吉林大学白求恩第一医院）；
谢　青（上海交通大学医学院附属瑞金医院）；
谢　雯（首都医科大学附属北京地坛医院）；
赖荣陶（上海交通大学医学院附属瑞金医院）；
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）

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

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专家委员会和中华医学会肝病学分会全体委员，以及肝病领域外的部分专家，完成了函审，在此致谢。特别感谢于世英（华中科技大学同济医学院附属同济医院）；王伽伯（首都医科大学中医药学院）；邓国宏（中国人民解放军陆军军医大学西南医院）；孙克伟（湖南中医药大学第一附属医院）；孙蓉（山东大学第二医院）；李秀慧（首都医科大学附属北京佑安医院）；杨志敏（国家药品监督管理局药品审评中心）；肖小河（中国人民解放军总医院第五医学中心）；宋海波（国家药品监督管理局药品评价中心）；高月求（上海中医药大学附属曙光医院）；张力（北京中医药大学东方医院）；陆舜（上海交通大学附属胸科医院）；侯健（上海交通大学医学院附属仁济医院）；顾瑾（上海市肺科医院）；韩涛（南开大学人民医院）；肇丽梅（中国医科大学附属盛京医院）等专家在本版指南外部审核过程中提出的富有建设性的意见和建议。同时感谢支阳、李晓芸、李静、钟巍、雷晓红、曹

爱平等在指南编写过程中大量的协助工作

参 考 文 献

[1] 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.

[2] 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.

[3] 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.

[4] De Valle MB, Av Klinteberg V, Alem N, et al. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 24(8): 1187-1195. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03117.x.

[5] 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.

[6] Vega M, Verma M, Beswick D, et al. The Incidence of Drug- and Herbal and Dietary Supplement-Induced Liver Injury: Preliminary Findings from Gastroenterologist-Based Surveillance in the Population of the State of Delaware[J]. Drug Saf, 2017, 40(9): 783-787. DOI: 10.1007/s40264-017-0547-9.

[7] Suk KT, Kim DJ, Kim CH, et al. A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea[J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(9): 1380-1387. DOI: 10.1038/ajg.2012.138.

[8] Vuppalanchi R, Liangpunsakul S, Chalasani N. Etiology of new-onset jaundice: how often is it caused by idiosyncratic drug-induced liver injury in the United States?[J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102(3): 558-562. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.01019.x.

[9] Li L, Jiang W, Wang J. Clinical analysis of 275 cases of acute drug-induced liver disease[J]. Front Med China, 2007, 1(1): 58-61. DOI: 10.1007/s11684-007-0012-8.

[10] Tujios SR, Lee WM. Acute liver failure induced by idiosyncratic reaction to drugs: Challenges in diagnosis and therapy[J]. Liver Int, 2018, 38(1): 6-14. DOI: 10.1111/liv.13535.

[11] 茅益民 . HepaTox: 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, (8): 575-576. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2014.08.005.

[12] Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury[Internet]. Categorization Of The Likelihood Of Drug Induced Liver Injury. Bethesda, Maryland: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases[J]. 2012.

[13] 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. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.006.

[14] 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.

[15] 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.

[16] 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. Geneva, Switzerland: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)[J]. 2020.

[17] 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.

[18] 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.

[19] EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury[J]. J Hepatol, 2019, 70(6): 1222-1261. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.

[20] Lammert C, Einarsson S, Saha C, et al. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals[J]. Hepatology, 2008, 47(6): 2003-2009. DOI: 10.1002/hep.22272.

[21] Carrascosa MF, Salcines-Caviedes JR, Lucena MI, et al. Acute liver failure following atorvastatin dose escalation: is there a threshold dose for idiosyncratic hepatotoxicity?[J]. J Hepatol, 2015, 62(3): 751-752. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.019.

[22] Hughes JD, Blagg J, Price DA, et al. Physiochemical drug properties associated with in vivo toxicological outcomes[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2008, 18(17): 4872-4875. DOI: 10.1016/j.bmcl.2008.07.071.

[23] Chen M, Borlak J, Tong W. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury[J]. Hepatology, 2013, 58(1): 388-396. DOI: 10.1002/hep.26208.

[24] Aleo MD, Luo Y, Swiss R, et al. Human drug-induced liver injury severity is highly associated with dual inhibition of liver mitochondrial function and bile salt export pump[J]. Hepatology, 2014, 60(3): 1015-1022. DOI: 10.1002/hep.27206.

[25] Tazuma S. Cyclosporin A and cholestasis: Its mechanism(s) and clinical relevancy[J]. Hepatol Res, 2006, 34(3): 135-136. DOI: 10.1016/j.hepres.2005.12.009.

[26] Morgan RE, Trauner M, van Staden CJ, et al. Interference with bile salt export pump function is a susceptibility factor for human liver injury in drug development[J]. Toxicol Sci, 2010, 118(2): 485-500. DOI: 10.1093/toxsci/kfq269.

[27] 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.

[28] Molleston JP, Fontana RJ, Lopez MJ, et al. Characteristics of idiosyncratic drug-induced liver injury in children: results from the DILIN prospective study[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2011, 53(2): 182-189. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31821d6cfd.

[29] 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.

[30] Zimmerman HJ. Effects of alcohol on other hepatotoxins[J]. Alcohol Clin Exp Res, 1986, 10(1): 3-15. DOI: 10.1111/j.1530-0277.1986.tb05605.x.

[31] Kunelis CT, Peters JL, Edmondson HA. Fatty liver of pregnancy and

its relationship to tetracycline therapy[J]. Am J Med, 1965, 38: 359-377. DOI: 10.1016/0002-9343(65)90145-2.

[32] Bruno S, Maisonneuve P, Castellana P, et al. Incidence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis: prospective study of 5408 women enrolled in Italian tamoxifen chemoprevention trial[J]. BMJ, 2005, 330(7497): 932. DOI: 10.1136/bmj.38391.663287.E0.

[33] 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.

[34] 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.

[35] 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.

[36] Cirulli ET, Nicoletti P, Abramson K, et al. A Missense Variant in PTPN22 is a Risk Factor for Drug-induced Liver Injury[J]. Gastroenterology, 2019, 156(6): 1707-1716. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.034.

[37] Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, 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, 2007, 156(3): 609-611. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07704.x.

[38] Kleiner DE. The pathology of drug-induced liver injury[J]. Semin Liver Dis, 2009, 29(4): 364-372. DOI: 10.1055/s-0029-1240005.

[39] 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.

[40] 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.

[41] Ahmad J, Barnhart HX, Bonacini M, et al. Value of liver biopsy in the diagnosis of drug-induced liver injury[J]. J Hepatol, 2022, 76(5): 1070-1078. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.043.

[42] 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.

[43] García-Cortés M, Lucena MI, Pachkoria K, et al. Evaluation of naranjo adverse drug reactions probability scale in causality assessment of drug-induced liver injury[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 27(9): 780-789. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03655.x.

[44] Lucena M I, Camargo R, Andrade R J, et al. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity[J]. Hepatology, 2001, 33(1): 123-130. DOI: 10.1053/jhep.2001.20645.

[45] Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. 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. DOI: 10.1016/0895-4356(93)90101-6.

[46] Danan G, Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update[J]. Int J Mol Sci, 2015, 17(1): 14. DOI: 10.3390/ijms17010014.

[47] 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.

[48] Hayashi PH, Lucena MI, Fontana RJ, et al. A revised electronic version of RUCAM for the diagnosis of DILI[J]. Hepatology, 2022, 76(1): 18-31. DOI: 10.1002/hep.32327.

[49] 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.

[50] 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.

[51] Koch DG, Tillman H, Durkalski V, et al. Development of a model to predict transplant-free survival of patients with acute liver failure[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016, 14(8): 1199-1206. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.03.046.

[52] Ghabril M, Gu J, Yoder L, et al. Development and Validation of a Model Consisting of Comorbidity Burden to Calculate Risk of Death Within 6 Months for Patients With Suspected Drug-Induced Liver Injury[J]. Gastroenterology, 2019, 157(5): 1245-1252. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.006.

[53] 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.

[54] 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.

[55] 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. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.045.

[56] Bonkovsky HL, Kleiner DE, Gu J, et al. Clinical presentations and outcomes of bile duct loss caused by drugs and herbal and dietary supplements[J]. Hepatology, 2017, 65(4): 1267-1277. DOI: 10.1002/hep.28967.

[57] Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis[J]. Hepatology, 2010, 51(6): 2040-2048. DOI: 10.1002/hep.23588.

[58] Björnsson ES, Bergmann O, Jonasson JG, et al. Drug-Induced Autoimmune Hepatitis: Response to Corticosteroids and Lack of Relapse After Cessation of Steroids[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15(10): 1635-1636. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.05.027.

[59] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组 . 吡咯生物碱相关肝窦阻塞综合征诊断和治疗专家共识意见 (2017 年 , 南京)[J]. 中华消化杂志 , 2017, 37(8): 513-522. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232.2017.08.001.

[60] Zhuge Y, Liu Y, Xie W, et al. Expert consensus on the clinical management of pyrrolizidine alkaloid-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(4): 634-

642. DOI: 10.1111/jgh.14612.

[61] Wang X, Zhang W, Zhang M, et al. Development of a Drum Tower Severity Scoring (DTSS) system for pyrrolizidine alkaloid-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome[J]. Hepatol Int, 2022, 16(3): 669-679. DOI: 10.1007/s12072-021-10293-5.

[62] Bonifazi F, Barbato F, Ravaioli F, et al. Diagnosis and Treatment of VOD/SOS After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation[J]. Front Immunol, 2020, 11: 489. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00489.

[63] Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation[J]. Br J Haematol, 2013, 163(4): 444-457. DOI: 10.1111/bjh.12558.

[64] Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives-a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)[J]. Bone Marrow Transplant, 2015, 50(6): 781-789. DOI: 10.1038/bmt.2015.52.

[65] Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson R E, et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection[J]. JAMA, 2000, 283(1): 74-80. DOI: 10.1001/jama.283.1.74.

[66] Núñez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity[J]. Hepatology, 2010, 52(3): 1143-1155. DOI: 10.1002/hep.23716.

[67] Wong WM, Wu PC, Yuen MF, et al. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection[J]. Hepatology, 2000, 31(1): 201-206. DOI: 10.1002/hep.510310129.

[68] Bessone F, Dirchwolf M, Rodil MA, et al. Review article: drug-induced liver injury in the context of nonalcoholic fatty liver disease - a physiopathological and clinical integrated view[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 48(9): 892-913. DOI: 10.1111/apt.14952.

[69] Lammert C, Imler T, Teal E, et al. Patients With Chronic Liver Disease Suggestive of Nonalcoholic Fatty Liver Disease May Be at Higher Risk for Drug-Induced Liver Injury[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019, 17(13): 2814-2815. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.12.013.

[70] Massart J, Begriche K, Moreau C, et al. Role of nonalcoholic fatty liver disease as risk factor for drug-induced hepatotoxicity[J]. J Clin Transl Res, 2017, 3(Suppl 1): 212-232. DOI: 10.18053/jctres.03.2017S1.006.

[71] Tarantino G, Saldalamacchia G, Conca P, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: further expression of the metabolic syndrome[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2007, 22(3): 293-303. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04824.x.

[72] Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, et al. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity[J]. Gastroenterology, 2004, 126(5): 1287-1292. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.02.015.

[73] Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists[J]. Am J Cardiol, 2006, 97(8A): 77C-81C. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.12.014.

[74] Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, et al. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: Results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial[J]. Hepatology, 2007, 46(5): 1453-1463. DOI: 10.1002/hep.21848.

[75] Hoofnagle JH. Hepatic decompensation during direct-acting antiviral therapy of chronic hepatitis C[J]. J Hepatol, 2016, 64(4): 763-765. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.01.007.

[76] Obeticholic acid. In: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury[J]. NIDDK: Bethesda, MD. 2012.

[77] Ungo JR, Jones D, Ashkin D, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157(6 Pt 1): 1871-1876. DOI: 10.1164/ajrccm.157.6.9711039.

[78] Dakhoul L, Ghabril M, Gu J, et al. Heavy Consumption of Alcohol is Not Associated With Worse Outcomes in Patients With Idiosyncratic Drug-induced Liver Injury Compared to Non-Drinkers[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(5): 722-729. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.12.036.

[79] Sobhonslidsuk A, Poovorawan K, Soonthornworasiri N, et al. The incidence, presentation, outcomes, risk of mortality and economic data of drug-induced liver injury from a national database in Thailand: a population-base study[J]. BMC Gastroenterol, 2016, 16(1): 135. DOI: 10.1186/s12876-016-0550-0.

[80] Lau G, Yu ML, Wong G, et al. APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy[J]. Hepatol Int, 2021, 15(5): 1031-1048. DOI: 10.1007/s12072-021-10239-x.

[81] Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy[J]. Gastroenterology, 2015, 148(1): 221-224. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.10.038.

[82] Wang G, Duan Z. Guidelines for Prevention and Treatment of Chronic Hepatitis B[J]. J Clin Transl Hepatol, 2021, 9(5): 769-791. DOI: 10.14218/JCTH.2021.00209.

[83] Liu Z, Jin Q, Zhang Y, et al. Randomised clinical trial: 48 weeks of treatment with tenofovir amibufenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for patients with chronic hepatitis B[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2021, 54(9): 1134-1149. DOI: 10.1111/apt.16611.

[84] Terrault NA, Lok A SF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance[J]. Hepatology, 2018, 67(4): 1560-1599. DOI: 10.1002/hep.29800.

[85] 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. DOI: 10.1002/hep.27317.

[86] Bessone F, García-Cortés M, Medina-Caliz I, et al. Herbal and Dietary Supplements-Induced Liver Injury in Latin America: Experience From the LATINDILI Network[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(3): e548-e563. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.01.011.

[87] Robles-Diaz M, Gonzalez-Jimenez A, Medina-Caliz I, et al. Distinct phenotype of hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 41(1): 116-125. DOI: 10.1111/apt.13023.

[88] Aiso M, Takikawa H, Tsuji K, et al. Analysis of 307 cases with drug-induced liver injury between 2010 and 2018 in Japan[J]. Hepatol Res, 2019, 49(1): 105-110. DOI: 10.1111/hepr.13288.

[89] Wai CT, Tan BH, Chan CL, et al. Drug-induced liver injury at an Asian center: a prospective study[J]. Liver Int, 2007, 27(4): 465-474. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01461.x.

[90] 朱春雾, 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.

[91] 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.

[92] Lin L, Li H, Lin H, et al. A New Perspective on Liver Injury by Traditional Chinese Herbs Such As : The Geographical Area of Harvest As an Important Contributory Factor[J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 349. DOI: 10.3389/fphar.2017.00349.

[93] 崔鹤蓉, 柏兆方, 宋海波, 等. 从古今炮制方法演变探讨何首乌毒性的潜在影响因素 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41 (02): 333-339. DOI: 10.4268/cjcmm20160227.

[94] Teschke R. Traditional Chinese Medicine Induced Liver Injury[J]. J Clin Transl Hepatol, 2014, 2(2): 80-94. DOI: 10.14218/JCTH.2014.00003.

[95] Fasinu PS, Bouic P J, Rosenkranz B. An overview of the evidence and mechanisms of herb-drug interactions[J]. Front Pharmacol, 2012, 3: 69. DOI: 10.3389/fphar.2012.00069.

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

[97] 宋海波, 韩玲. 中药肝损伤的流行特点、风险因素及评价 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(4): 291-305. DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2016.04.001.

[98] 吴淑馨, 孙宏峰, 杨晓晖, 等. 从柴胡制剂不良事件论如何围绕“有因再评价”开展中药上市后临床研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(15): 2983-2988. DOI: 10.4268/cjcmm20141536.

[99] 田代华. 黄帝内经·素问 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005, 189-190.

[100]Rao A, Rule JA, Hameed B, et al. Secular Trends in Severe Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury in North America: An Update From the Acute Liver Failure Study Group Registry[J]. Am J Gastroenterol, 2022, 117(4): 617-626. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001655.

[101] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2018.07.008.

[102] 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.

[103]Devarbhavi H, Choudhury AK, Sharma MK, et al. Drug-Induced Acute-on-Chronic Liver Failure in Asian Patients[J]. Am J Gastroenterol, 2019, 114(6): 929-937. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000201.

[104]Nicoletti P, Devarbhavi H, Goel A, et al. Genetic risk factors in drug-induced liver injury due to isoniazid-containing antituberculosis drug regimens[J]. Clin Pharmacol Ther, 2021, 109(4): 1125-1135. DOI: 10.1002/cpt.2100.

[105]Devarbhavi H, Singh R, Patil M, et al. Outcome and determinants of mortality in 269 patients with combination anti-tuberculosis drug-induced liver injury[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(1): 161-167. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07279.x.

[106]Abbara A, Chitty S, Roe JK, et al. Drug-induced liver injury from antituberculous treatment: a retrospective study from a large TB centre in the UK[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 231. DOI: 10.1186/s12879-017-2330-z.

[107]Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official american thoracic society/centers for disease control and prevention/infectious diseases society of america clinical practice guidelines: Treatment of drug-susceptible tuberculosis[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(7): e147-e195. DOI: 10.1093/cid/ciw376.

[108]Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 947-957. DOI: 10.1056/NEJMoa0810699.

[109]Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(2): 121-128. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70364-X.

[110]Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR[J]. N Engl J Med, 2010, 362(25): 2380-2388. DOI: 10.1056/NEJMoa0909530.

[111]Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(3): 239-246. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X.

[112]Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(2): 213-222. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70604-1.

[113]Shi YK, Wang L, Han BH, et al. First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (CONVINCE): a phase 3, open-label, randomized study[J]. Ann Oncol, 2017, 28(10): 2443-2450. DOI: 10.1093/annonc/mdx359.

[114]Zao Q, Wu ZE, Li B, et al. Recent advances in metabolism and toxicity of tyrosine kinase inhibitors[J]. Pharmacol Ther, 2022, 237: 108256. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2022.108256.

[115]Coutré SE, Barrientos JC, Brown JR, et al. Management of adverse events associated with idelalisib treatment: expert panel opinion[J]. Leuk Lymphoma, 2015, 56(10): 2779-2786. DOI: 10.3109/10428194.2015.1022770.

[116]Peeraphatdit TB, Wang J, Odenwald MA, et al. Hepatotoxicity from immune checkpoint inhibitors: a systematic review and management recommendation[J]. Hepatology, 2020, 72(1): 315-329. DOI: 10.1002/hep.31227.

[117] 雷晓红, 唐颖悦, 李静. 肿瘤免疫检查点抑制剂相关的肝毒性 [J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(2): 175-178. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2020.02.016.

[118]Suzman DL, Pelosof L, Rosenberg A, et al. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: An evolving picture of risk associated with a vital class of immunotherapy agents[J]. Liver Int, 2018, 38(6):

976-987. DOI: 10.1111/liv.13746.

[119]De Martin E, Michot JM, Papouin B, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors[J]. J Hepatol, 2018, 68(6): 1181-1190. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.033.

[120]Yildirim S, Deniz K, Dogan E, et al. Ipilimumab-associated cholestatic hepatitis: a case report and literature review[J]. Melanoma Res, 2017, 27(4): 380-382. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000366.

[121]LoPiccolo J, Brener MI, Oshima K, et al. Nodular Regenerative Hyperplasia Associated With Immune Checkpoint Blockade[J]. Hepatology, 2018, 68(6): 2431-2433. DOI: 10.1002/hep.30157.

[122]Huffman BM, Kottschade LA, Kamath PS, et al. Hepatotoxicity After Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Melanoma: Natural Progression and Management[J]. Am J Clin Oncol, 2018, 41(8): 760-765. DOI: 10.1097/COC.0000000000000374.

[123]Yervoy (Ipilimumab)[J]. Princeton, NJ: BristolMyers Squibb. 2019.

[124]Imfinzi (Durvalumab)[J]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP. 2018.

[125]Tecentriq (Atezolizumab)[J]. South San Francisco, CA: Genentech Inc. 2018.

[126]Bavencio (Avelumab)[J]. Rockland, MA: EMD Serono. 2019.

[127]Kleiner D E, Berman D. Pathologic changes in ipilimumab-related hepatitis in patients with metastatic melanoma[J]. Dig Dis Sci, 2012, 57(8): 2233-2240. DOI: 10.1007/s10620-012-2140-5.

[128]Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade[J]. N Engl J Med, 2018, 378(2): 158-168. DOI: 10.1056/NEJMra1703481.

[129]Johnson DB, Sullivan RJ, Ott PA, et al. Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Melanoma and Preexisting Autoimmune Disorders[J]. JAMA Oncol, 2016, 2(2): 234-240. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.4368.

[130]Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab[J]. Ann Oncol, 2017, 28(2): 368-376. DOI: 10.1093/annonc/mdw443.

[131]Abdel-Wahab N, Shah M, Lopez-Olivo MA, et al. Use of immune checkpoint inhibitors in the treatment of patients with cancer and preexisting autoimmune disease: a systematic review[J]. Ann Intern Med, 2018, 168(2): 121-130. DOI: 10.7326/M17-2073.

[132]Li M, Wong D, Vogel AS, et al. Effect of corticosteroid dosing on outcomes in high-grade immune checkpoint inhibitor hepatitis[J]. Hepatology, 2022, 75(3): 531-540. DOI: 10.1002/hep.32215.

[133] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03[J]. 2009.

[134]Dear JW, Clarke JI, Francis B, et al. Risk stratification after paracetamol overdose using mechanistic biomarkers: results from two prospective cohort studies[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018, 3(2): 104-113. DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30266-2.

[135]McGill MR, Staggs VS, Sharpe MR, et al. Serum mitochondrial biomarkers and damage-associated molecular patterns are higher in acetaminophen overdose patients with poor outcome[J]. Hepatology, 2014, 60(4): 1336-1345. DOI: 10.1002/hep.27265.

[136]Clarke JI, Dear JW, Antoine DJ. Recent advances in biomarkers and therapeutic interventions for hepatic drug safety - false dawn or new horizon?[J]. Expert Opin Drug Saf, 2016, 15(5): 625-634. DOI: 10.1517/14740338.2016.1160057.

[137]Church RJ, Kullak-Ublick GA, Aubrecht J, et al. Candidate biomarkers for the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury: an international collaborative effort[J]. Hepatology, 2019, 69(2): 760-773. DOI: 10.1002/hep.29802.

[138]Li C, Rao T, Chen X, et al. HLA-B*35: 01 allele Is a potential biomarker for predicting polygonum multiflorum-Induced liver injury in humans[J]. Hepatology, 2019, 70(1): 346-357. DOI: 10.1002/hep.30660.

[139]Tu C, Niu M, Wei AW, et al. Susceptibility-related cytokine panel for prediction of polygonum multiflorum-induced hepatotoxicity in humans[J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 645-655. DOI: 10.2147/JIR.S299892.

[140]Zhang L, Niu M, Wei AW, et al. Risk profiling using metabolomic characteristics for susceptible individuals of drug-induced liver injury caused by polygonum multiflorum[J]. Arch Toxicol, 2020, 94(1): 245-256. DOI: 10.1007/s00204-019-02595-3.

[141]Roth SE, Avigan MI, Bourdet D, et al. Next-generation DILI biomarkers: prioritization of biomarkers for qualification and best practices for biospecimen collection in drug development[J]. Clin Pharmacol Ther, 2020, 107(2): 333-346. DOI: 10.1002/cpt.1571.

[142]FDA letter of support for drug-induced liver injury (DILI) biomarkers[J]. 2016.

[143]Drug-induced livery injury: premarketing clinical evaluation[J]. U.S. FDA. Guidance for Industry.

[144]Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity[J]. N Engl J Med, 2006, 354(7): 731-739. DOI: 10.1056/NEJMra052270.

[145]Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure[J]. Gastroenterology, 2009, 137: 3. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.06.006.

[146]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.

[147]Hu PF, Wang PQ, Chen H, et al. Beneficial effect of corticosteroids for patients with severe drug-induced liver injury[J]. J Dig Dis, 2016, 17(9): 618-627. DOI: 10.1111/1751-2980.12383.

[148]Sundaram S, Vuppalanchi R, Saxena R, et al. Treatment of idiosyncratic drug-induced liver injury using steroids[J]. ACG Case Rep J, 2020, 7(2): e00319. DOI: 10.14309/crj.0000000000000319.

[149]Wree A, Dechêne A, Herzer K, et al. Steroid and ursodesoxycholic acid combination therapy in severe drug-induced liver injury[J]. Digestion, 2011, 84(1): 54-59. DOI: 10.1159/000322298.

[150]Wang JB, Huang A, Wang Y, et al. Corticosteroid plus glycyrrhizin therapy for chronic drug- or herb-induced liver injury achieves biochemical and histological improvements: a randomised open-label trial[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2022, 55(10): 1297-1310. DOI: 10.1111/apt.16902.

[151]Ma JGJ, Lammert C. Characterization of steroid therapy for drug-induced liver injury[J]. Gastroenterology, 2020, 158(6): S-1304. DOI: 10.1016/S0016-5085(20)33922-6.

[152]Wan YM, Wu JF, Li YH, et al. Prednisone is not beneficial for the treatment of severe drug-induced liver injury: an observational study (STROBE compliant)[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(26):

e15886. DOI: 10.1097/MD.0000000000015886.

[153]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.

[154]Tang J,Gu J,Chu N,et al.Efficacy and safety of bicyclol for treating patients with idiosyncratic acute drug-induced liver injury: a multicenter, randomized, phase II trial[J].Liver Int, 2022,42(8):1803-1813. DOI:10.1111/liv.15290.

[155]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.

[156]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.

[157]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.

[158]Li J, Zhang J, Xu X, et al. Hugan 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.

[159] 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.

[160]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.

[161]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.

[162]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.

[163] 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.1672-2124.2021.03.020.

[164]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.

[165] 冷楠楠 , 刘永军 , 邱玉 . 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.

[166] 李特，陈蓉，李静蓉 . 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.

[167] 李国辉 , 陈任安 , 王文清 . 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.

[168] 秦叔逵 , 杨柳青 , 王科明 . 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.

[169] 闫玉兰 , 莫永森 , 张冬梅 . 异甘草酸镁对化疗药物致初治胃肠道肿瘤患者肝损害的预防作用 [J]. 中华肝脏病杂志 , 2015, 23(3): 204-208. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.03.010.

[170]Hayashi PH, Rockey DC, Fontana RJ, et al. Death and liver transplantation within 2 years of onset of drug-induced liver injury[J]. Hepatology, 2017, 66(4): 1275-1285. DOI: 10.1002/hep.29283.

[171]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. DOI: 10.1002/hep.23937.

[172]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.

[173]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.

[174]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.

[175]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.

[176]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.

[177]McPhail MJW, 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. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.10.007.

[178]Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomised controlled trial[J]. J Hepatol, 2016, 64(1): 69-78. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.08.018.

[179]Xiong G, Yang Z, Yi J, et al. DDInter: an online drug-drug interaction database towards improving clinical decision-making and patient safety[J]. Nucleic Acids Res, 2022, 50(D1): D1200-D1207. DOI: 10.1093/nar/gkab880.

[180]He N, Su S, Ye Z, et al. Evidence-based guideline for therapeutic drug monitoring of vancomycin: 2020 update by the division of therapeutic drug monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(Suppl 4): S363-S371. DOI: 10.1093/cid/ciaa1536.

附表 1　药物性肝损伤的常见组织病理表型、病变特征及典型药物例举

类型	病变特征	药物 /HDS 例举
坏死性炎		
急性肝炎	以肝实质炎症为主，小叶结构紊乱，伴或不伴融合性或桥接坏死，无胆汁淤积	异烟肼、磺胺类、氟烷、双氯芬酸、麻黄、金不换、何首乌、石蚕、白屈菜、苍术、卡瓦胡椒、阿拉伯咖特、槲寄生、番泻叶、铁刀木、黑升麻、含地衣碱减肥药
重型肝炎、肝衰竭	严重的肝实质炎症坏死，或融合性坏死、桥接坏死，甚至全小叶坏死	对乙酰氨基酚
带状凝固性坏死	腺泡 3 带凝固性坏死，通常无明显炎症	四氯化碳、对乙酰氨基酚、氟烷、丁香油、薄荷油
	腺泡 1 带凝固性坏死，通常无明显炎症	甲酸烯丙酯、催产素
慢性肝炎	汇管区炎症为主，界面性肝炎，伴或不伴汇管区纤维化；无胆汁淤积	酚丁、甲基多巴、呋喃妥因、丹曲洛林、氯美辛、罂粟碱、硫胺类药剂、金不换、石蚕、白屈菜、卡瓦胡椒、槲寄生
单核细胞增多症样肝炎	肝窦淋巴细胞串珠样排列，Kupffer 细胞增生	苯妥英钠、对氨基水杨酸、氨苯砜
肉芽肿性肝炎	肉芽肿为主的炎症（通常无坏死），位于汇管区或小叶内	保泰松、磺胺、别嘌醇、吩噻嗪、青霉素
胆汁淤积		
急性（轻度、肝内）胆汁淤积	腺泡 3 带肝细胞和 / 或毛细胆管胆汁淤积，可见胆管损伤，但炎症轻微	C-17 烷基同化激素和孕固醇、何首乌、金不换
PBC 样胆管损伤	肝内小胆管损伤，伴或不伴胆管缺失，胆汁淤积，汇管区纤维化	氯丙嗪、氟哌啶醇、丙咪嗪、有机砷、噻苯咪唑、甲苯磺丁脲、石蚕、白屈菜
PSC 样胆管损伤	肝内中型胆管损伤及胆管周纤维化	氟尿苷
慢性胆汁淤积、胆管消失综合征	胆管缺失，胆汁淤积，汇管区纤维化	氯丙嗪、氟哌啶醇、丙咪嗪、有机砷、噻苯咪唑、甲苯磺丁脲、氟尿苷
胆汁淤积性肝炎	肝炎及腺泡 3 带胆汁淤积，可伴显著的炎症坏死	阿莫西林 - 克拉维酸钾、他汀类、白屈菜、苍术、卡瓦胡椒、番泻叶、铁刀木、黑升麻、波西鼠李皮、含地衣碱减肥药
肝细胞脂肪变		
小泡性脂肪变	小泡性脂肪变为主，炎症程度不一	乙硫氨酸、四环素、磷、乙醇
大泡性脂肪变	大泡性脂肪变为主，无明显汇管区或小叶炎症，无胆汁淤积	乙醇、甲氨蝶呤
脂肪性肝炎	3 带肝细胞脂变、气球样变，灶性炎，窦周纤维化	马来酸哌克昔林、乙胺碘酰酮
磷脂沉积症	肝细胞和 / 或枯否细胞磷脂类物质沉积，肝窦腔内可见簇状聚集的泡沫状细胞	二乙氨基氧基乙烷雌酚、马来酸、哌克昔林、乙胺碘酰酮
肝血管病变		
肝窦阻塞综合征（HSOS）/ 肝小静脉闭塞病（HVOD）	肝窦内皮损伤，中央静脉或小叶下静脉闭塞或消失，可见血栓形成	吡咯里西啶生物碱、抗肿瘤药、土三七、聚合草、含吡咯生物碱茶树
布 - 加综合征（BCS）	主要为较大的肝静脉或肝静脉流出道狭窄或阻塞，3 带肝窦高度扩张串通，肝细胞受压萎缩	口服避孕药
肝紫癜病	肝内直径 1.5 mm 以上血囊形成，无内皮衬附，周围无纤维膜包裹	合成代谢类固醇、氯乙烯、砷化合物
肝汇管区硬化（特发性门静脉高压症，IPH）	汇管区静脉消失等	砷化合物、硫酸铜、抗肿瘤药物
结节再生性增生（NRH）	弥漫性结节形成，伴或不伴轻度炎症或肝窦纤维化	6- 硫代鸟嘌呤、硫唑嘌呤
适应性改变	毛玻璃样肝细胞等	抗惊厥类药物
色素沉积	脂褐素、血色素、胆红素、黑色素等	非那西丁、氯丙嗪、二氧化钍造影剂等
肝纤维化、肝硬化		
肝纤维化	汇管区周围纤维化、窦周纤维化及桥接纤维化	甲氨蝶呤、维生素 A、致慢性肝损伤药物
肝硬化	大结节型或大小结节混合型肝硬化	导致慢性 DILI、慢加急性肝衰竭类药物
肝脏肿瘤		
肝细胞腺瘤	组织病理同普通肝细胞腺瘤，有报道避孕药物相关肝细胞腺瘤停药后可消退	口服避孕药、合成代谢类固醇
肝细胞癌	组织病理同普通肝细胞癌	合成代谢类固醇、全胃肠外营养、口服避孕药、二氧化钍造影剂、氯乙烯
血管肉瘤	组织病理同普通血管肉瘤	二氧化钍造影剂、氯乙烯、砷、硫酸铜、合成代谢类固醇

注：PBC：原发性胆汁性胆管炎；PSC：原发性硬化性胆管炎

附表2　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（$R \geqslant 5.0$），胆汁淤积型（$R \leqslant 2.0$），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	计分
○ 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）在峰值与ULN之间的变化		
○ 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
● 与药物作用相反	30 d后下降＜50%或再次升高		不适用		−2
○ 若继续用药					
● 无结论	所有情况		所有情况		0
3. 危险因素	酒精（乙醇）		酒精或妊娠（任意1种）		
○ 饮酒或妊娠	有		有		+1
	无		无		0
○ 年龄	≥55岁		≥55岁		+1
	＜55岁		＜55岁		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			● 排除组Ⅰ和组Ⅱ中的所有病因		+2
HBV感染[HBsAg和/或抗-HBc(−)IgM(+)]或			● 排除组Ⅰ中的所有病因		+1
HCV感染[抗-HCV(+)和/或HCV RNA(+)，伴有相应的临床病史]			● 排除组Ⅰ中的5或4种病因		0
○ 胆道梗阻（影像检查证实）			● 排除组Ⅰ中的少于4种病因		−2
○ 酒精（乙醇）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			● 非药物性因素高度可能		−3
○ 临床特征及血清学和病毒学检测提示急性CMV、EBV或HSV感染					
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

注：总分意义判定：＞8：极可能；6～8：很可能；3～5：可能；1～2：不太可能；≤0：可排除。ALP：碱性磷酸酶；ALT：丙氨酸转氨酶；CMV：巨细胞病毒；EBV：EB病毒；HSV：单纯疱疹病毒；TBil：总胆红素；ULN：正常值上限

附表3　报道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
清热泻火	天花粉	收敛止血	白及
清热燥湿	黄芩、白鲜皮、苦参	温经止血	艾叶
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	活血调经	番红花、益母草、泽兰
		活血疗伤	马钱子、及己
		破血消	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、蟾酥、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		

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中华肝脏病杂志》专家审稿说明

1．浏览器中输入 http://www.cma.org.cn/ywzx/ywzx.asp

2．点击“登录”，进入到中华医学会信息管理平台；

3．输入“登录名”“密码”点击“登录”，进入系统；专家的登录名和密码获得有两种途径：(1) 杂志编辑部提供给专家可以直接登陆，(2) 专家通过点击收到邮件中的链接激活登录名和密码；

4．点击左菜单栏中的【稿件远程管理系统】，相应的功能就显示在下方；

5．如果您是多个杂志的专家，请在系统上方杂志角色切换栏中选择您要处理的杂志名称和相应的角色，点击“确定”；

6．看到当前角色处您是要处理杂志稿件的专家后，点击“未审稿件”，可以查看当前杂志所有的未审稿件；

7．点击“稿件编号”一栏的链接，进入到提交审稿意见的页面；

8．填写相应的内容后点击“提交审稿意见”，审稿完成；

9．专家还可以通过系统进行定稿会审稿、查看审稿费以及申请成为作者进行投稿等操作。

编辑部建议作者首选网络在线投稿，如有任何问题请与编辑部联系，联系电话：023-63727251，Email：hepnet@163.com。

附表4 缩略词中英文对照表

缩略语	英文全称	中文全称
ACLF	acute-on-chronic liver failure	慢加急性肝衰竭
AIH	autoimmune hepatitis	自身免疫性肝炎
Alb	albumin	白蛋白
ALF	acute hepatic failure	急性肝衰竭
ALFSG	Acute Liver Failure Study Group	美国急性肝衰竭研究组
ALP	alkaline phosphatase	碱性磷酸酶
ALT	alanine aminotransferase	丙氨酸转氨酶
AMA	anti-mitochondrial antibody	抗线粒体抗体
ANA	anti-nuclear antibody	抗核抗体
APAP	acetaminophen	对乙酰氨基酚
ASMA	anti-smooth muscle antibody	抗平滑肌抗体
AST	aspartate aminotransferase	天冬氨酸转氨酶
ATP	adenosine triphosphate	三磷酸腺苷
AT-DILI	anti-tuberculosis drug-induced liver injury	抗结核药物性肝损伤
ATT	anti-tuberculosis treatment	抗结核治疗
BNR-6	biochemical nonresolution-6	生物化学未缓解-6模型
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸盐输出泵
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences	国际医学科学组织理事会
CK-18	cytokeratin 18	细胞角蛋白18
CLD	chronic liver disease	慢性肝病
CMV	cytomegalovirus	巨细胞病毒
CT	computed tomography	X线计算机断层摄影术
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	常见不良事件术语评定标准
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4	细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4
CYP	cytochrome P450	细胞色素P450酶系统
DAA	direct-acting antiviral agents	直接抗病毒药物
DAFLD	drug-associated fatty liver disease	药物相关脂肪性肝病
DAMP	damage associated molecular pattern	损伤相关分子模式
DBil	direct bilirubin	直接胆红素
DDI	drug-drug interaction	药物相互作用
DDInter	drug-drug interaction database	药物相互作用分析数据库
DI-AIH	drug induced-autoimmune hepatitis	药物诱导的自身免疫性肝炎
DI-ALH	drug-induced autoimmune-like hepatitis	药物诱导的自身免疫样肝炎
DILI	drug-induced liver injury	药物诱导性肝损伤(简称药物性肝损伤)
DILIN	DILI network	DILI网络（美国2003年创立）
DNA	deoxyribonucleic acid	脱氧核糖核酸
DRESS	drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	药物超敏反应综合征
EBV	Epstein Barr virus	EB病毒
ERCP	Endoscopic retrograde cholangio pancreatography	内镜下逆行胰胆管造影术
ETV	entecavir	恩替卡韦
FDA	food and drug administration	美国食品和药品监督管理局
GGT	gamma-glutamyl transpeptidase	γ-谷氨酰转移酶
GLDH	glutamate dehydrogenase	谷氨酸脱氢酶
GWAS	Genome-Wide Association Studies	全基因组关联研究
HAART	Highly Active Anti-Retroviral Therapy	高效抗逆转录病毒治疗
HAV	hepatitis A virus	甲型肝炎病毒
抗-HBc	hepatitis B virus core antibody	乙型肝炎核心抗体
HBsAg	hepatitis B virus surface antigen	乙型肝炎表面抗原
HBV	hepatitis B virus	乙型肝炎病毒
HBVr	hepatitis B virus reactivation	乙型肝炎病毒再激活
HCC	hepatocellular carcinoma	肝细胞癌
HCV	hepatitis C virus	丙型肝炎病毒
HDS	herbs and dietary supplements	草药和膳食补充剂
HEV	hepatitis E virus	戊型肝炎病毒
HILI	herbal medicines induced liver injury	中草药相关肝损伤
HIV	human immunodeficiency virus	人类免疫缺陷病毒

续附表4

缩略语	英文全称	中文全称
HLA	human leukocyte antigen	人类白细胞抗原系统
HMGB1	high mobility group box B1	高迁移率族蛋白B1
HMs	herbal medicines	草药
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation	造血干细胞移植
HSOS	hepatic sinusoidal obstruction syndrome	肝窦阻塞综合征
HSV	herpes simplex virus	单纯疱疹病毒
HVOD	hepatic venous occlusive disease	肝小静脉闭塞病
ICIs	immune checkpoint inhibitors	免疫检查点抑制剂
IDILI	idiosyncratic DILI	特异质型DILI
IgG	immunoglobulin G	免疫球蛋白G
IgM	immunoglobulin M	免疫球蛋白M
INR	international normalized ratio	国际标准化比值
irAEs	immune-related adverse events	免疫相关不良事件
MCSFR1	macrophage colony stimulating factor receptor 1	巨噬细胞集落刺激因子受体1
MCV	mean corpuscular volume	平均红细胞容积
MELD	model for end stage liver disease	终末期肝病模型
miR-122	MicroRNA-122	微小RNA-122
MRCP	magnetic resonance cholangiopancreatography	磁共振胰胆管造影
MRI	magnetic resonance imaging	核磁共振成像
NAC	N-acetylcysteine	N-乙酰半胱氨酸
NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease	非酒精性脂肪性肝病
NAs	nucleos(t)ide analogues	核苷（酸）类似物
NAT	N-acefyltransferase	N-乙酰转移酶
NR	new R	新R值
NRH	nodular regenerative hyperplasia	结节性再生性增生
NSAIDs	non-steroidal antiinflammatory drugs	非甾体类抗炎药
OPN	osteopontin	骨桥蛋白
PA	pyrrolizidine alkaloid	吡咯里西啶类生物碱
PBC	primary biliary cirrhosis	原发性胆汁性胆管炎(原称原发性胆汁性肝硬化)
PD-1	programmed cell death 1	细胞程序性死亡受体-1
PD-L1	programmed cell death 1 ligand 1	细胞程序性死亡-配体1
PICO	Participants, Interventions, Comparisons, Outcomes	对象、干预、对照、预后
PSC	primary sclerosing cholangitis	原发性硬化性胆管炎
PTPN22	protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22	蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 22 型
RCT	randomized controlled trial	随机对照试验
RECAM	revised electronic causality assessment method	改良电子化因果关系评估量表
RM	reactive metabolites	活性代谢产物
RUCAM	the Roussel Uclaf causality assessment method	Roussel Uclaf因果关系评估法
SALF	subacute liver failure	亚急性肝衰竭
SAMe	S-adenosyl methionine	S-腺苷蛋氨酸
SB	serum bilirubin	血清胆红素
SEOP	structured expert opinion process	结构性专家观点程序
TAF	tenofovir alafenamide fumarate	丙酚替诺福韦
TBil	total bilirubin	总胆红素
TCM	traditional Chinese medicine	传统中药
TDF	tenofovir disoprox	替诺福韦
TIPS	transjugular intrahepatic portosystemic shunt	经颈静脉肝内门体分流术
TKI	tyrosine kinase inhibitor	酪氨酸激酶抑制剂
TMF	tenofovir amibufenamide	艾米替诺福韦
TNF	tumor necrosis factors	肿瘤坏死因子
UDCA	ursodeoxycholic acid	熊去氧胆酸
ULN	upper limit of normal	正常值上限