

国家药品监督管理局关于发布中药药源性肝损伤临床评价技术指导原则的通告（2018年第41号）



发布时间：2018-06-19

为控制中药用药的安全风险，推动中药新药研发，促进中药产业健康发展，国家药品监督管理局组织制定了《中药药源性肝损伤临床评价技术指导原则》，现予发布。特此通告。

- 附件：1.中药药源性肝损伤临床评价技术指导原则
- 2.《中药药源性肝损伤临床评价技术指导原则》起草说明

国家药品监督管理局
2018年6月12日

国家药品监督管理局2018年第41号通告附件1.doc

国家药品监督管理局2018年第41号通告附件2.doc

本站由国家药品监督管理局主办 版权所有：国家药品监督管理局
Copyright © NMPA All Rights Reserved
网站标识码bm35000001 备案序号:京ICP备13027807号 京公网安备11010202008311号
地址：北京市西城区展览路北露园1号 | 邮编：100037 | [联系我们](#)



中药药源性肝损伤临床评价技术指导原则

一、前言

药源性肝损伤，亦称药物性肝损伤（Drug-induced liver injury, DILI），是指由药物本身及/或其代谢产物等所导致的肝脏损伤，为临床常见的药物不良反应之一，严重者可致急性肝衰竭甚至死亡。药源性肝损伤已成为药物研发包括中药研发失败、增加警示和撤市的重要原因，受到医药界、制药业、管理部门及公众的高度重视。

数千年来，中医药为中华民族防病治病与繁衍生息作出了历史性贡献，至今仍发挥着难以替代的作用。随着中药在全球范围内的广泛应用，药品不良反应监测体系的不断完善以及人们对药品安全问题越来越重视，近年来以药源性肝损伤为代表的中药不良反应/事件频发，为中药新药研发、中药产业健康发展及临床安全用药带来了重大挑战。

长期以来，由于缺少特异性诊断指标，药源性肝损伤主要采取排除性诊断，误诊率和漏诊率较高。中药因其本身复杂性、研究基础薄弱、联合用药较普遍等因素，其肝损伤往往较为隐匿，肝损伤与中药的因果关系难以厘清，加之人们对中药存在“天然、无毒副作用”等认识误区，研发者和企业对药品不良反应尚未予以足够的重视，中药安全性风险防范与控制难度大。因此，亟需建立一套科学、客观的中药药源性肝损伤评价与风险防控技术体系，从而更好地发现、规避和防范中药药源性肝损伤风险。

为此，国家药品监督管理局组织全国相关专业专家，融合医学与药学、临床与科研等领域的国内外专家共识和研究进展，以

加强药品全生命周期风险管理为主要导向，起草制定了《中药药源性肝损伤临床评价指导原则》，旨在指导和帮助相关机构及人员有效捕捉和识别中药药源性肝损伤风险信号，科学评估患者肝损伤与中药的因果关系，有效减少误判，全面评估相关中药的安全性以及风险与获益情况，有针对性地制定中药药源性肝损伤风险防控措施，降低中药新药研发的失败率及临床使用风险，促进我国中医药产业健康持续发展。

本指导原则主要用于中药全生命周期的药源性肝损伤评价与风险管控，包括新药研制和上市使用两个阶段，供中药研发、生产、医疗和监管机构使用。其中，药品上市许可持有人须履行好产品第一责任人的主体责任，加强产品的全生命周期管理，采取切实有效的风险控制措施，确保公众用药安全。

本指导原则中的中药（含民族药）是指在研和已上市的中药制剂。临床使用的中药饮片、中药配方颗粒、中药提取物和民间草药等，以及含中药的保健品、中药保健食品及相关辅料等可参考执行。

中药药源性肝损伤领域尚有诸多问题亟待深入研究并加以解决，本指导原则将根据中药药源性肝损伤的研究进展和监管需要不断修订和完善。

二、中药药源性肝损伤的定义及流行病学概况

（一）中药药源性肝损伤的定义

中药药源性肝损伤是指由中药本身和/或其代谢产物等所导致的肝脏损伤，属于药源性肝损伤的范畴，是临床常见的中药不良反应。

中药药源性肝损伤可分为固有型和特异质型两类。一般来说，固有型肝损伤与药物剂量、疗程等密切相关，个体差异不显著，具有可预测性；特异质型肝损伤与药物剂量、疗程等常无明

显的相关性，与免疫、代谢、遗传等机体因素关联密切，个体差异较大，常常难以预测。

（二）中药药源性肝损伤的流行病学概况

根据国外发表的流行病学数据，药源性肝损伤在普通人群中的发生率估计介于 1/100000 ~ 20/100000。目前国内外中药药源性肝损伤的确切发生率尚不清楚，现有数据主要通过统计中药药源性肝损伤在全部药源性肝损伤中的构成比来评判中药药源性肝损伤的形势和趋势，但不同国家和地区的统计数据差异较大。来自美国药物性肝损伤网络研究数据显示，草药和膳食补充剂引起的肝损伤快速增加，其肝损伤构成比从 2005 年 7% 陡升至 2012 年 19%。来自亚太的数据显示，中草药是韩国和新加坡引起药源性肝损伤最为主要的药物。我国较大样本的单中心和多中心临床回顾性研究表明，中药药源性肝损伤在全部药源性肝损伤中的构成比约为 20%。目前尚缺乏多中心、大样本的前瞻性药物流行病学调查资料。

为了科学客观地评判中药药源性肝损伤的总体形势和趋势，建议采取分层比较法统计药源性肝损伤的中西药构成比，即：一级分类将导致肝损伤的药物分为中药、化学药和生物制品；二级分类将中药、化学药、生物制品分别按功效或适应症进行分类比较，如中药可分为清热解毒、活血化瘀等类别，相应地，化学药可分为抗生素、抗肿瘤药物等类别；三级分类将中药、化学药和生物制品的某一具体品种进行对比。有关中医方药类别的划分参见《中华人民共和国药典临床用药须知》。

三、中药药源性肝损伤的主要风险因素

中药药源性肝损伤的风险因素较为复杂，应从药物和机体及其相互作用等方面分析，特别是特异质型肝损伤应考虑免疫、代谢、遗传等机体因素的影响，以便更有针对性地获取肝损伤风险

因素信息。中药药源性肝损伤评价时应排除药品质量不合格和用药差错等干扰因素。

（一）药物因素

1. 中药材、饮片及辅料的来源和质量

同名异物、掺杂使假、炮制加工不当等常常是影响中药药源性肝损伤评价的重要干扰因素。在评价中药药源性肝损伤风险因素时，应综合考察药材基原、产地、药用部位、采收时间和加工炮制方法，并严格控制杂质、农药、重金属残留及微生物毒素等外源性污染物。此外，还应考虑中药生产过程中所涉及的辅料，如炮制辅料、制剂辅料以及直接接触药品的包装材料和容器等因素的影响。

在考察中药质量安全性时，建议在常规质量检测基础上，采用生物评价特别是生物效（毒）价、生物标志物等方法进行质量评价与控制；针对易混淆中药的基原鉴定，可采用分子遗传标记技术进行鉴定。相关方法参见中华中医药学会《中药品质评价方法指南》。

2. 肝损伤相关风险物质

中药药源性肝损伤相关风险物质既包括中药的原型成份，也包括体内生成的药物代谢产物。目前发现了多种导致肝损伤的中药原型成份和代谢成份，如雷公藤（*Tripterygium wilfordii* Hook.f.）中的雷公藤甲素等二萜类成份、菊三七（*Gynura japonica* (Thunb.) Juel）中的野百合碱等吡咯里西啶类生物碱。如果处方含有潜在损肝中药或相关成份，建议评估用药的风险与获益情况。

3. 处方合理性

针对中药复方所致肝损伤，应结合中医药传统理论和现代研究资料，从理、法、方、药方面对方合理性进行系统分析，探

寻其可能的肝损伤风险因素。从安全用药角度，中药处方需注意“相恶”“相反”等配伍禁忌。其中，“十八反”“十九畏”是中医药传统理论对配伍禁忌的重要认识，新药研制原则上不建议使用“相恶”“相反”的中药配伍。如果处方涉及配伍禁忌，研发者需提供必要的研究证据证实其合理性及安全性，可从化学、生物学等方面分析处方中不同中药成份之间的不良相互作用。

此外，中药的用量、用法、品规、调剂等也是评估处方合理性的重要方面。

4. 给药方式

给药方式的改变会影响中药在体内外的吸收、分布、代谢以及有效性和安全性。如改变给药途径和剂型，特别是外用改为内服、局部用药改为全身用药、口服给药改为注射用药等，可能增加安全性风险。新型释药技术或新型给药系统亦可能会增加肝损伤风险。如存在上述情况，研发者需提供必要的研究证据证实其合理性及安全性。

（二）机体因素

1. 个体差异

中药药源性肝损伤尤其是中药特异质型肝损伤评价应考虑患者机体因素对肝损伤易感性的影响，包括免疫、遗传、代谢、基础疾病、中医体质等。如免疫异常活化或免疫耐受缺陷等机体免疫紊乱状态可能增加肝脏对药物毒性的易感性，从而诱发中药药源性肝损伤。在服用潜在肝损伤风险药物时，要考察免疫、遗传和基础疾病等机体因素对中药药源性肝损伤的影响。

2. 特殊人群

高龄是药源性肝损伤的重要易感因素，同时也是慢性药源性肝损伤的独立危险因素。儿童对某些药物的代谢解毒能力相对较低，可能增加肝损伤风险。尽管尚无中药在妊娠期妇女及胎儿中

的肝损伤风险数据,但仍应充分考虑妊娠期妇女应用中药的安全性风险。

如果所评价的中药在临床上可能用于儿童、高龄人群、妊娠期和哺乳期妇女等,建议研究者在临床前、临床试验阶段以及上市后评价中注意考察特殊人群的用药风险,根据研究结果在产品说明书中予以说明,指导临床安全用药。

3.有基础肝病的患者

有基础肝病的患者使用中药发生肝损伤时,应注意区分是药源性肝损伤还是基础性肝病再复发。如果所评价的中药在临床上可能用于基础性肝病患者,建议研究者在临床前、临床试验阶段以及上市后再评价中注意考察有基础性肝病患者的用药风险,根据研究结果在产品说明书中予以说明,指导临床安全用药。

(三) 临床用药因素

针对不同疾病、患者个体特点,应当重视中药临床使用的适应症、禁忌、剂量、疗程、途径以及特殊人群用药等对中药药源性肝损伤的影响。

1.剂量和疗程

中药的剂量和疗程与其安全性密切相关。中药临床超剂量、超疗程使用应有安全性研究数据支持。对于同一患者或受试者,除了监控单一处方的中药用量外,还应当关注联合用药或其他疾病治疗用药的中药用量。

2.方证相应

方(药)不对证是中药不合理用药的常见情形之一,也是诱发中药不良反应的重要因素。临床上应遵循辨证论治的基本原则,规避不合理用药。

3.联合用药

联合用药包括中药与中药(包括中成药、汤剂)、中药与化

学药、中药与生物制品等的联合使用，除基于医生处方的联合用药外，还应特别注意患者自行服用的其他药品或保健品。

不适宜的联合用药可能会增加中药药源性肝损伤风险。在调查分析中药相关肝损伤不良反应时，不能孤立地看待中药处方的组成、功效及合理性，还应考虑在治疗实践中不同治疗手段之间、不同药物之间的相互作用。如两种及两种以上药物的组成、功效或适应症相同或相近时，可能增加中药不良反应风险。

目前我国有相当数量的中西药复方制剂，单从药品名称上往往难以评判是否含有化学药成份，还有一些中药制剂或产品存在非法添加化学药成份的情况，在中药药源性肝损伤风险因素分析时应注意鉴别并加以排除。

（四）其他因素

不当饮食或环境因素可能引发肝损伤或增加部分中药的肝损伤风险，如酒精、染发剂、装修污染和其他环境毒物等，在中药药源性肝损伤风险因素分析时应注意鉴别并加以排除。

四、中药药源性肝损伤的相关风险信号及收集

药源性肝损伤的风险信号是用于指示肝脏损伤或功能异常的指标，主要包括临床症状、体征、生化指标、肝脏组织病理表现、影像学改变和生物标志物等。风险信号来源包括：文献查考、临床前安全性评价、上市前临床试验、上市后不良反应监测以及安全性相关的使用经验等。充分收集中药药源性肝损伤的风险信号，有助于实现中药药源性肝损伤风险的早发现、早防控。

（一）中药药源性肝损伤的相关风险信号

1.临床症状及体征

药源性肝损伤临床表现轻重不一，部分患者可无明显的临床不适。常见的临床表现包括乏力、食欲减退、恶心、厌油、小便深黄或褐、上腹部胀痛、肝区不适等，有时可伴发热、皮疹，病

情严重者可出现凝血功能障碍（如柏油样便），甚至昏迷等表现；病情轻者可无明显体征，病情严重者可出现皮肤及巩膜黄染、面色晦暗、肝掌、腹水征、腹壁静脉曲张等。

2. 主要生化指标

药源性肝损伤相关的主要指标有反映肝细胞损伤的丙氨酸氨基转移酶（ALT）和天冬氨酸氨基转移酶（AST），有反映胆管损伤的碱性磷酸酶（ALP）和 γ 谷氨酰转肽酶（GGT），有反映肝脏功能障碍的血清总胆红素（TBil）、白蛋白、胆碱酯酶、凝血酶原时间（PT）、凝血酶原活动度（PTA）以及国际标准化比值（INR）等。

3. 肝组织病理表现

肝组织病理表现包括肝细胞变性坏死、炎细胞浸润、纤维组织增生、胆管损伤和血管病变等非特异性病理改变。菊三七、欧洲千里光（*Senecio vulgaris* L.）等引起的药源性肝损害表现出相对特异的肝组织病理特征，可导致肝窦阻塞综合征（HSOS）/肝小静脉闭塞征（HVOD），典型病理表现为以肝小叶III区为主的肝窦扩张、充血、血栓；肝细胞肿胀、坏死、肝板萎缩；肝内小静脉内膜下纤维增生，管壁增厚，管腔狭窄。

4. 影像学改变

B超、计算机断层扫描（CT）或核磁共振成像（MRI）等影像学检查可作为药源性肝损伤风险信号收集的辅助手段。急性肝损伤患者肝脏B超多无明显改变或仅有轻度肿大，急性肝衰竭患者可出现肝脏体积缩小。慢性患者可有肝硬化、脾脏肿大与门脉高压等影像学表现。CT/MRI对于菊三七等引起的HSOS/HVOD有较大诊断价值，可见肝肿大，增强的门脉期可见地图状改变，肝静脉显示不清，腹水等。肝脏瞬时弹性成像检查可反映肝脏硬度改变。

5.生物标志物

目前尚未有公认的可用于药源性肝损伤鉴别诊断的生物标志物,但特异性生物标志物的筛选和开发是药源性肝损伤临床评价值得期待和鼓励的。研究较多且有一定价值的生物标志物有:细胞角蛋白 18 (CK-18)、高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、微小核糖核酸 122 (miR-122)、谷氨酸脱氢酶 (GLDH)、肾损伤分子 1(KIM-1)以及集落刺激因子 1(CSF-1)等。对乙酰氨基酚(APAP)-半胱氨酸加合物 (APAPA) 对 APAP 引起的肝损伤具有特异性,可用于掺杂有 APAP 的中药复方制剂肝毒性成份的鉴别,但临床检测不便,目前仅限研究应用。

(二) 中药药源性肝损伤风险信号的收集

中药药源性肝损伤风险信号的收集应贯穿药品研发、生产和使用的全过程。新药研制方、药品上市许可持有人等相关机构和人员应从文献信息、临床前安全性评价、临床试验及上市后评价等方面收集中药药源性肝损伤风险信号,充分利用我国各级药品不良反应和合理用药监测机构、医疗和科研机构等药品安全性相关数据,全面了解其安全性潜在风险。

1.基于文献、经验或媒体的中药药源性肝损伤风险信息收集

通过调研,发现所评估中药如存在以下情况,在临床前安全性评价、上市前临床试验和上市后不良反应监测中应重点关注其可能的肝损伤风险。

(1) 文献记载有肝损伤风险的中药及其亲缘关系相近的中药品种;

(2) 含有与文献或已知数据库中肝损伤风险物质相同或相似结构的中药;

(3) 国内外药用或食用经验提示有肝损伤风险的中药或草药;

(4) 国内外媒体信息提示有肝损伤风险的中药或草药。

2. 基于临床前安全性评价的中药药源性肝损伤风险信号收集

临床前毒理学评价是肝损伤风险信号收集的重要环节。临床前安全性评价需按照人用药品注册技术要求国际协调会议 (ICH) 的要求, 进行基础毒性、靶器官毒性、毒性作用机制与药 (毒) 代动力学研究, 尤其应密切关注肝脏功能相关的生化指标和病理改变等。对临床前安全性评价已获知肝损伤风险的药物, 应注意收集其风险物质、肝损伤类型、作用机制和量-时-毒-效关系等研究数据。还应关注实验动物个体差异、种属差异以及在不同病证模型上的肝损伤风险差异。针对中药引起的特异质型药源性肝损伤, 应考虑收集基于病证模型或易感模型的肝损伤研究数据。

3. 基于临床的中药药源性肝损伤风险信号收集

无论在上市前临床试验还是在上市后临床应用阶段, 均要注意收集与中药药源性肝损伤相关的所有可能信息。在临床上除收集患者年龄、性别、民族、体质、过敏史、饮酒史、基础疾病史等信息外, 应重点收集患者肝损伤临床表现及详细的服药史。具体可参照《中药药源性肝损伤调查报告表》(参见本指导原则附表 1)。

患者用药史包括所用的药物种类、处方组成、用法用量、疗程等信息, 特别要注意厘清用药与发病的时序关系等。正在服用的化学药、生物制品、保健品、食品等信息也要详细收集, 为鉴别诊断与合并用药肝损伤诊断提供依据。对于用药史的时限, 主要以 6 个月内的用药为主, 必要时可延长到 1 年及以上。此外, 还要注意收集是否存在药不对证等不合理用药情况。

五、中药药源性肝损伤的临床诊断

中药药源性肝损伤缺少特异性诊断指标, 主要采取排除性诊

断。可参照中华医学会《药物性肝损伤诊治指南》和中华中医药学会《中草药相关肝损伤临床诊疗指南》，通过细致了解病史（特别是用药史）、体格检查、病原学检查、免疫学检查、遗传学检查、生化学检查及影像检查等，以与其他原因引起的肝病进行鉴别。肝脏病理组织学检查对药源性肝损伤的诊断和鉴别诊断，特别是与自身免疫性肝病的鉴别诊断，具有重要意义。对于疑似诊断为中药药源性肝损伤的病例，建议由肝病和临床药学专家共同会诊。

（一）鉴别诊断

需要注意鉴别的肝病主要有：各型病毒性肝炎（特别是散发性戊型肝炎）、非酒精性脂肪性肝病、酒精性肝病、自身免疫性肝炎、原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎、免疫球蛋白G4（IgG4）相关疾病，以及肝豆状核变性（Wilson病）、 α -抗胰蛋白酶缺乏症、血色病等遗传代谢性肝病。胆汁淤积型药源性肝损伤患者应注意与肝内外胆管阻塞如结石、肿瘤、肝吸虫病等疾病进行鉴别。

需要注意鉴别的其他易混淆疾病主要有：EB病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒等非嗜肝病毒感染，布加氏综合征、急性小叶中心细胞缺氧坏死（缺氧性肝炎）等血管疾病，以及甲状腺功能亢进等。应排除细菌等其他病原体感染、心力衰竭、低血压或休克、血管闭塞以及肺功能不全等引起的全身组织器官缺氧性损伤。此外，还应与工业、生活环境毒物或食物中毒等鉴别区分。

（二）临床分型

常见的临床分型包括肝细胞损伤型、胆汁淤积型和混合型，其中肝细胞损伤型是药源性肝损伤最常见的临床类型。临床上主要根据临床表型及血清ALT、ALP和R值进行判断，其中 $R = (\text{ALT 实测值} / \text{ALT ULN}) / (\text{ALP 实测值} / \text{ALP ULN})$ ，ULN是指正常值

上限。

(1) 肝细胞损伤型: $R \geq 5$;

胆汁淤积型: $R \leq 2$;

(3) 混合型: $2 < R < 5$ 。

近年趋向于应用新 R 值 (new R, nR), 亦即取“ALT 实测值/ALT ULN)”和“AST 实测值/AST ULN”之较高比值者计算的比值。

2015 年中华医学会《药物性肝损伤诊治指南》增加了肝血管损伤型。其典型代表是服用菊三七等引起的 HSOS/HVOD, 损伤靶细胞可为肝窦、肝静脉及门静脉的内皮细胞。

(三) 临床分期

根据病程的不同可分为急性和慢性, 其中急性肝损伤起病急, 肝功能恢复较快, 通常发病 6 个月内肝功能可恢复到发病前水平; 慢性肝损伤指发病 6 个月后, 肝功能未恢复到发病前水平, 或出现慢性肝损伤或门脉高压的症状、体征、影像学和组织学证据。

(四) 严重程度分级

建议参照中华医学会《药物性肝损伤诊治指南》及中华中医药学会《中草药相关肝损伤临床诊疗指南》进行评估, 严重程度分级见下表。

表 药源性肝损伤严重程度分级

分级	程度	定义
0	无肝损伤	患者对暴露药物可耐受, 无肝毒性反应
1	轻度肝损伤	血清 ALT 和 (或) ALP 呈可恢复性升高, $\text{TBil} < 2.5 \times \text{ULN}$ 且 $\text{INR} < 1.5$

2	中度肝损伤	血清 ALT 和 (或) ALP 升高, 且 TBil $\geq 2.5 \times \text{ULN}$ 或虽无 TBil 升高但 INR ≥ 1.5
3	重度肝损伤	血清 ALT 和 (或) ALP 升高, TBil $\geq 5 \times \text{ULN}$, 伴或不伴 INR ≥ 1.5
4	急性肝衰竭	血清 ALT 和 (或) ALP 升高, 且 TBil $\geq 10 \times \text{ULN}$ 或每日上升 $\geq 17.1 \mu\text{mol/L}$ (1.0mg/dl), 且 INR ≥ 2.0 , 或 PTA $< 40\%$ 。可同时出现: ①腹水或肝性脑病; 或②与中药药源性肝损伤相关的其他器官功能衰竭
5	致命	因中药药源性肝损伤死亡, 或需接受肝移植才能存活

(五) 药物临床试验中肝损伤严重程度的评估

严重肝损伤可能导致新药临床试验失败。海氏法则 (Hy's Law) 是药物临床试验中严重肝损伤预后评估的重要手段。符合海氏法则的病例大约有 10% 可发展为致死性肝损伤。海氏法则的病例应满足以下 3 项条件:

1. 该药引起肝细胞型损伤, 患者血清 ALT (或 AST) 升高 $\geq 3 \times \text{ULN}$;
2. 患者同时出现血清 TBil 升高 $> 2 \times \text{ULN}$, 但无胆道阻塞的证据 (血清 ALP 升高);
3. 可排除其他导致血清 ALT (或 AST) 和 TBil 同时升高的原因。

根据美国食品药品监督管理局 (FDA) 经验, 在药物临床试验中出现 1 例海氏法则病例, 则需高度警惕其发生致死性肝损伤的风险; 如出现 2 例海氏法则病例, 则强烈提示该药在扩大人群使用时, 极有可能将发生致死性肝损伤。临床应用海氏法则评估时, 可采用美国 FDA 推荐的 eDISH 软件辅助判断。

六、中药药源性肝损伤因果关系的系统评估

因果关系评估是中药药源性肝损伤临床评价的关键，也是中药药源性肝损伤风险防控的基础。在本指导原则中，中药药源性肝损伤因果关系评估包括三个层级：一是肝损伤与药物的关系；二是肝损伤与中药的关系；三是肝损伤与某种中药的关系。

（一）中药药源性肝损伤因果关系的评估方法和标准

根据《中药新药临床研究一般原则》，结合中药药源性肝损伤的特点和中药新药研发需求，参照中华中医药学会《中草药相关肝损伤临床诊疗指南》，建议中药药源性肝损伤因果关系评估采取以下策略和方法，具体流程见图示。也可采用 RUCAM 评分量表（参见本指导原则附表 2）对中药与药源性肝损伤之间的因果相关程度进行评估。

1. 肝脏生化实验异常，且可排除非药物性致肝损伤病因（参见本指导原则“鉴别诊断”部分）。肝脏生化指标异常的判断参考药源性肝损伤的生化学标准，即出现以下任一情况：① $ALT \geq 5 \times ULN$ ；② $ALP \geq 2 \times ULN$ ，特别是伴有 5'-核苷酸酶或 GGT 升高且排除骨病引起的 ALP 升高；③ $ALT \geq 3 \times ULN$ 且 $TBil \geq 2 \times ULN$ 。

应注意两种情况：第一，并非所有的药物性或中药肝损伤患者的 ALT 均大于 $5 \times ULN$ 。在中药新药临床试验中，若患者出现 $ALT \geq 3 \times ULN$ ，尤其是伴有 TBil 升高、INR 升高和/或明显的临床症状，且肝脏生化指标异常与服药或停药时序关系合理，并可排除其他非药物性致肝损伤病因时，应考虑药源性肝损伤的可能性。第二， $3 \times ULN \leq ALT < 5 \times ULN$ 时，若不伴有 TBil、INR 的异常及乏力、食欲减退等临床表现，则应动态观察 ALT 水平变化，若能自行恢复正常，则提示为机体对中药的“适应性反应”，而非典型的药源性肝损伤。

2. 患者陈述有可疑损肝中药应用史且时序关系合理，同时评

估其他联合或序贯用药与肝损伤的因果关系。应充分注意患者有时并不会向医生或研究者报告全部服药情况，特别是非处方药、中草药、验方偏方、保健品等，故应仔细询问。用药史调查的时间跨度应从肝损伤发生到之前的6个月及以上。联合用药既要考虑药物种类、用法用量，还要考虑联合用药的起止日期与肝损伤是否有合理的时序关系。推荐使用《中药药源性肝损伤调查报告表》（参见本指导原则附表1）进行服药史采集。

3.能够获取并核实可疑损肝中药，同时排除中药质量问题、用药差错等。核实所评估中药及其相关资料，包括余留中药及其生产供应商名称、批准文号、生产批号、产品说明书等。中药质量检测包括基原鉴定、质量合格性检测，排除中药混伪品以及外来有害物质污染、非法化学添加物等。排除用药差错包括处方差错、配方差错、给药差错等。

4.能够从患者血清、尿液、肝脏组织或毛发等生物标本中检测出可疑损肝中药的原型成份和/或代谢产物。在中药新药临床试验中，疑似损肝中药为临床试验中药，且可确定受试者按要求服用了所评价的中药时，可免做生物标本中原型成份和/或代谢产物检测。

5.获取实验室和临床再评价证据。采用多种毒理学和组学等手段，包括关联临床病证的中药安全性评价模型和方法，获得实验室再评价证据；采用前瞻性和回顾性临床研究，结合临床生物标本分析，获得临床再评价证据。

6.发生再激发反应。药物再激发反应阳性是可靠的药源性肝损伤因果关系临床评价依据，但再激发反应阴性不能作为排除药源性肝损伤的证据。

依据以上6项评估内容，可将中药药源性肝损伤因果关系评估分为五级：排除、可疑、可能、很可能、肯定，评估标准如下：

- 可疑：(1) + (2)；

- 可能：可疑+ (3)；
- 很可能：可能+ (4)；
- 肯定：很可能+ (5) 或 (6)；可能+ (5) 或 (6)；
- 以下情况因果关系评估为“排除”：肝损伤的因果关系可归因于明确的非药物性致病因素；肝损伤发生与所评估中药的服药时间顺序关系不合理；肝损伤的因果关系可归因于所评估中药以外的其他药物。

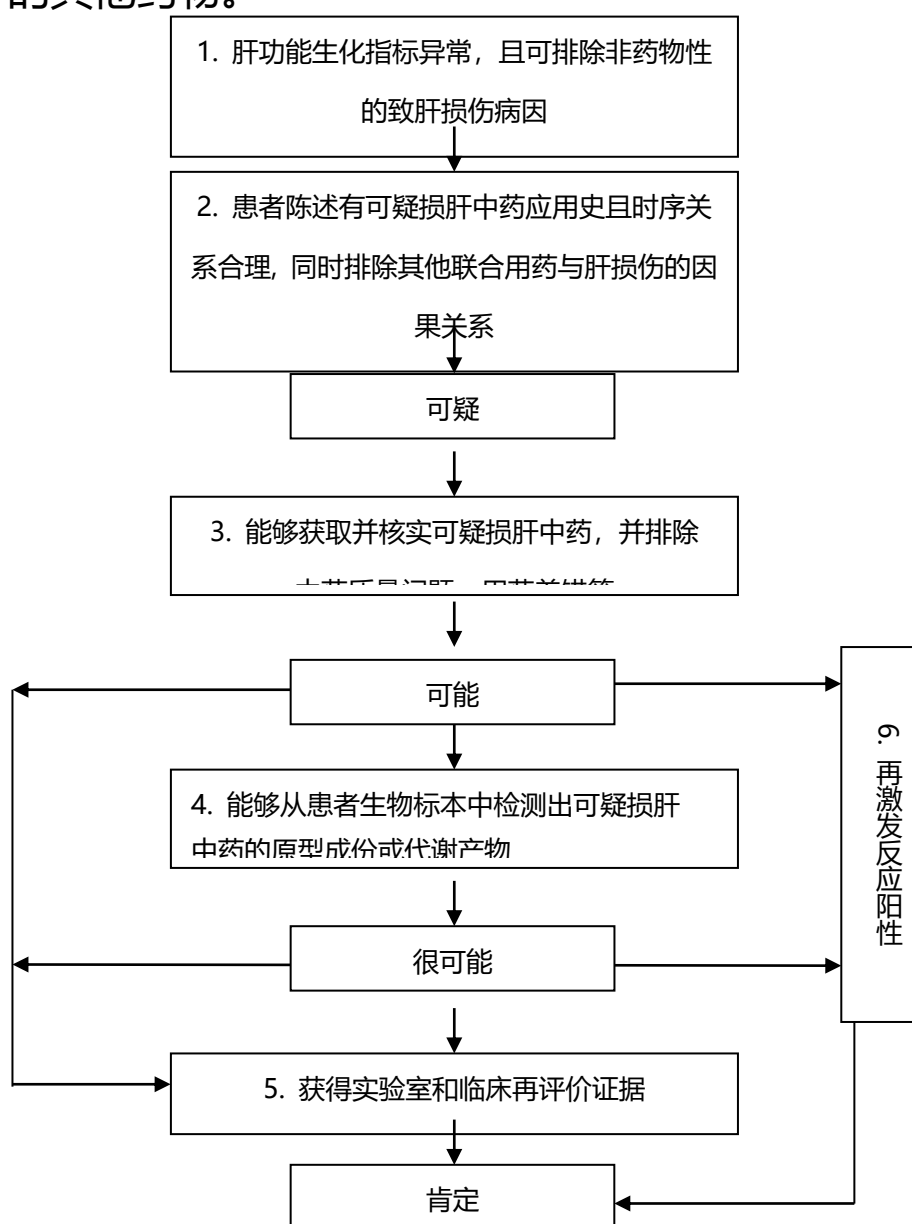


图 中药药源性肝损伤因果关系评估流程

（二）中药药源性肝损伤因果关系评估报告的基本要求

中药药源性肝损伤的因果关系评估报告包括两部分：

1.肝损伤诊断结论，如诊断命名、临床类型、病程、严重程度分级等；

2.肝损伤与中药的因果关系评估结论，如损肝中药名称及因果关系评估结果等。应准确记录损肝中药名称、组成等信息，如中药材、中药饮片或中药配方颗粒应记录名称及用量，中药汤剂应记录药味组成和配比，中成药或相关制剂应记录其产品信息及企业信息。

七、中药药源性肝损伤的风险防控

对有肝损伤风险的中药，根据其临床治疗价值以及肝损伤发生率或报告例次、损伤程度、临床分型、预后情况等，结合患者体质、治疗目的、可替代药物情况等，开展临床和实验室再评价，进一步确证肝损伤风险信号和肝损伤类型，阐明易感人群、风险物质、损伤机制及影响因素，系统考察中药风险与获益情况。针对中药上市前和上市后的特点及要求，分别制定其风险控制措施，包括密切观察、调整治疗方案或停药、临床试验中止、修改说明书、限制流通和使用、药品撤市等，以实现中药安全性风险全生命周期监测与管控。

（一）上市前中药药源性肝损伤风险的主要防控措施

针对上市前中药临床试验过程出现的肝损伤风险，应采取如下控制措施：

1.密切观察

一旦出现药源性肝损伤相关风险信号，应进行严密观察，初次检查应包括 ALT、AST、ALP、GGT、TBil、PTA 和/或 INR 等。根据药源性肝损伤的严重程度，确定好监测指标和监测频次（每周、每半月、每月等）以持续监测肝脏生化指标变化，监测

指标如无变化或停药后症状消失，监测频次可酌情减少。建议随访至全部异常指标恢复正常或达到基线水平后半年。长时间随访发现患者在停药后出现肝脏生化指标反复异常，提示可能进展为慢性药源性肝损伤。

有研究提示，相较于化学药引起的肝损伤，中药引起的肝损伤潜伏期相对较长，隐匿性更强，且发生慢性肝损伤的比例相对较高。对于已有肝损伤风险提示的中药，在临床试验和上市后评价中应考虑是否需要延长随访观察时间等。

2. 停药

当患者或受试者健康利益受损，参考美国 FDA 关于药物临床试验中因肝损伤而需要立即停药的建议标准，符合下列情形之一，应立即停药：

- (1) 血清 ALT 或 AST $> 8 \times \text{ULN}$ ；
- (2) ALT 或 AST $> 5 \times \text{ULN}$ ，且持续 2 周；
- (3) ALT 或 AST $> 3 \times \text{ULN}$ ，且 TBil $> 2 \times \text{ULN}$ 或 INR > 1.5 ；
- (4) ALT 或 AST $> 3 \times \text{ULN}$ ，伴逐渐加重的疲劳、恶心、呕吐、右上腹痛或压痛、发热、皮疹和（或）嗜酸性粒细胞 $> 5\%$ 。

临床试验中出现上述情况时，需采取紧急揭盲，受试者应退出该临床试验，接受治疗和随访。研究者依据药物临床试验质量管理规范，第一时间上报临床试验的申办方、伦理委员会和/或国家药品监督管理部门。

3. 调整研究方案、研究者手册和知情同意书

申办方、临床研究者和伦理委员会应根据药物临床试验期间的安全性风险，结合新药研制前景和拟定适应症的治疗现状，综合评估其风险与获益，如果风险因素可控，当前用药风险小于潜在获益时，可以通过调整研究方案、研究者手册和知情同意书进一步加强受试者保护，如更加严格地限制受试人群或采取减小剂

量、缩短疗程等措施改变给药方案以最小化已知风险。同时，还应基于所暴露出的风险信号，及时完善研究者手册和知情同意书，提请所有临床研究者和即将参加临床试验的受试者注意临床试验期间的可能风险。申办方应将调整后的研究方案、研究者手册和知情同意书及时上报国家药品审评机构备案。

4.中止临床试验

当中药药源性肝损伤程度较重和/或发生频次较高，对受试者的健康可能造成严重损害时，建议申办方、临床研究者、伦理委员会等相关机构，可结合新药研制前景和拟定适应症的治疗现状，综合评估其风险与获益。当风险大于潜在获益时应及时中止该临床试验。国家药品审评机构也会根据药物研发期间的安全性监测情况，责令研制者立即中止新药临床试验。

（二）上市后中药药源性肝损伤风险的主要防控措施

中药新药上市后使用人群广泛，用药情况复杂，建议药品上市许可持有人、药品生产企业、药品经营企业等参照《药品不良反应报告和监测管理办法》（卫生部令第81号），针对临床前安全性评价和/或新药上市前临床试验中出现的肝损伤风险信号，进行大规模人群观察与确认。针对新药上市前临床试验周期短、风险信号未充分暴露的不足，可通过上市后长时间和大规模人群监测，收集其可能的肝损伤风险信号，并及时确认信号和处置风险。对于上市后中药，还应加强中药质量安全性控制、临床合理用药指导等。上市后中药药源性肝损伤风险防控措施主要如下：

1.避免超药品说明书使用

中药新药上市后，应避免超适应症使用、超剂量使用、超疗程使用以及超人群用药。尤其应注意特殊人群（妊娠期妇女、儿童、老年人等）以及超临床试验受试者年龄范围人群的用药安全性风险。此外，要注意防止用药差错。

2.开展安全性相关的上市后评价与研究

针对确有肝损伤风险的中药，药品上市许可持有人、生产经营企业等应持续开展药品不良反应监测，并按规定及时上报。药品安全监管部门必要时可采取重点监测和抽查的办法，全面了解中药药源性肝损伤发生情况，评估其风险与获益；结合实验室研究，开展中药药源性肝损伤特定易感人群、风险物质、损伤机制等研究，制定降低中药药源性肝损伤风险的措施，修改和完善上市后风险管理计划。相关风险信息和防控措施应尽可能地在中药研发、生产、使用、经营、监管等机构和个人及患者之间实现共享。

3.修改药品说明书

当该药的获益大于风险时，最常见的风险管理手段是修改药品说明书，增加药品可能导致肝损伤的高风险人群、临床表现及严重程度等相关信息，并建议对用药者进行定期或不定期的肝功能监测。对于明确可诱发肝损伤的药品，视其肝损伤发生率或频次、严重程度，在其药品说明书中增加必要的警示，并制定相应的风险预防措施，如加强医护人员、药师或患者对风险产品的安全性教育，以增强风险意识。

4.限制使用

针对已明确可诱发肝损伤的中药，根据其发生率或频次、严重程度、预后情况、可替代药物、风险与获益情况等，可修订产品的风险控制措施，采取限制使用（如限制医生处方权、药师施药权等）的方法，以控制医疗机构或人群使用这类药品时可能引起的风险。

5.暂停生产销售或直接撤市

如果发生严重药品不良事件，通过上述措施依然不能有效解决药品安全性风险，且该产品从市场退出不会明显影响到相关适应症领域的治疗现状，国家药品监管机构可以依法暂停其生产销售或直接取缔产品批准文号。

附表 1

中药药源性肝损伤调查报告表

ID: _____ 本次是第 _____ 次因服用药物不适入院就诊 填写日期: _____ 年 _____ 月 _____ 日 姓名 _____ 性别 _____ 年龄 _____ 体重指数 BMI _____ 您近六个月是否因为某种疾病或者某些原因服用药物或保健品: ☐ 否 ☐ 是, 请填写下表				
药物或保健品名称	①	②	③	④
购药来源 (医院或诊所请在对应的 等级/种类打“√”)	☐ 医院: 三级 二级 一级 不 详 ☐ 诊所: 个体 特色 不详 ☐ 药店	☐ 医院: 三级 二级 一级 不 详 ☐ 诊所: 个体 特色 不详 ☐ 药店	☐ 医院: 三级 二级 一级 不 详 ☐ 诊所: 个体 特色 不详 ☐ 药店	☐ 医院: 三级 二级 一级 不 详 ☐ 诊所: 个体 特色 不详 ☐ 药店

基础疾病（或用药原因）				
开始服用时间	____年____月____日	____年____月____日	____年____月____日	____年____月____日
最后一次服用时间	____年____月____日	____年____月____日	____年____月____日	____年____月____日
总服用时间（天）				
是否服药到本次就诊	☐ 是 ☐ 否	☐ 是 ☐ 否	☐ 是 ☐ 否	☐ 是 ☐ 否
用法	☐ 口服 ☐ 注射 ☐ 外用	☐ 口服 ☐ 注射 ☐ 外用	☐ 口服 ☐ 注射 ☐ 外用	☐ 口服 ☐ 注射 ☐ 外用
用量	____/次, ____次/日	____/次, ____次/日	____/次, ____次/日	____/次, ____次/日
第一次出现不适的时间	____年____月____日	____年____月____日	____年____月____日	____年____月____日
从服药起到发病的时间				
出现什么不适（请描述，				

如恶心、呕吐等)				
有无药物相关的皮疹	☐ 有 ☐ 无	☐ 有 ☐ 无	☐ 有 ☐ 无	☐ 有 ☐ 无
停药后不适是否改善	☐ 是 ☐ 否	☐ 是 ☐ 否	☐ 是 ☐ 否	☐ 是 ☐ 否
是否向主管医师提供相关物品，如有请打“√”	☐ 余留药物 ☐ 药物说明书 ☐ 处方 ☐ 药盒包装 ☐ 当地就诊病历复印件	☐ 余留药物 ☐ 药物说明书 ☐ 处方 ☐ 药盒包装 ☐ 当地就诊病历复印件	☐ 余留药物 ☐ 药物说明书 ☐ 处方 ☐ 药盒包装 ☐ 当地就诊病历复印件	☐ 余留药物 ☐ 药物说明书 ☐ 处方 ☐ 药盒包装 ☐ 当地就诊病历复印件
药物与肝损伤因果关系判断	☐ 排除 ☐ 可疑 ☐ 可能 ☐ 很可能 ☐ 肯定	☐ 排除 ☐ 可疑 ☐ 可能 ☐ 很可能 ☐ 肯定	☐ 排除 ☐ 可疑 ☐ 可能 ☐ 很可能 ☐ 肯定	☐ 排除 ☐ 可疑 ☐ 可能 ☐ 很可能 ☐ 肯定
诊断名称		临床类型		
病程	☐ 急性 ☐ 慢性	疾病严重程度	☐ 0级 ☐ 1级 ☐ 2级 ☐ 3级 ☐ 4级 ☐ 5级 ☐ 6级	

RUCAM 评分		临床转归	☐ 痊愈 ☐ 转为慢性 ☐ 死亡
----------	--	------	---

附表 2

RUCAM 因果关系评分表

计分项目	肝细胞型			胆汁淤积型或混合型			分值
	初次用药	非初次用药		初次用药	非初次用药		
服药至起病时间	5d ~ 90d	1d ~ 15d	+2	5d ~ 90d	1d ~ 90d	+2	
	< 5d 或 > 90d	> 15d	+1	< 5d 或 > 90d	> 90d	+1	
停药至起病时间	≤15d	≤15d	+1	≤30d	≤30d	+1	
停药后病程	ALT 自峰值的降幅			ALP 或胆红素自峰值的降幅			
	8d 内下降 ≥50%ULN		+3	< 180d 内下降 ≥50%ULN		+2	
	30d 内下降 ≥50%ULN		+2	< 180d 内下降 < 50%ULN		+1	
	> 30d 后下降 ≥50%ULN		0	持续存在或升高或无资料		0	
	> 30d 后下降 < 50%ULN		-2				
危险因素	有饮酒		+1	有饮酒或妊娠		+1	
	无饮酒		0	无饮酒或妊娠		0	
年龄 (岁)	≥55		+1	≥55		+1	
	< 55		0	< 55		0	
其他药物	无合并用药或缺少相关资料		0	无合并用药, 或缺少相关资料		0	
	有合并用药且时间有提示性		-1	有合并用药且时间有提示性		-1	
	肝毒性药物且时间有提示性		-2	肝毒性药物且时间有提示性		-2	
	有其他致肝损伤证据的药物		-3	有其他致肝损伤证据的药物		-3	
	(如再刺激反应阳性)			(如再刺激反应阳性)			
其他原因	完全排除组 I*及组 II**		+2	完全排除组 I*及组 II**		+2	

	完全排除组 I	+1	完全排除组 I	+1	
	排除组 I 中 4~5 项	0	排除组 I 中 4~5 项	0	
	排除组 I 中不足 4 项	-2	排除组 I 中不足 4 项	-2	
	非药物性因素高度可能	-3	非药物性因素高度可能	-3	
既往信息	药签中有相关记载	+2	药签中有相关记载	+2	
	有文献报告，但药签中无说明	+1	有文献报告，但药签中无说明	+1	
	未知	0	未知	0	
药物再刺激	阳性	+3	阳性	+3	
	可疑阳性	+1	可疑阳性	+1	
	阴性	-2	阴性	-2	
	未做或无法判断	0	未做或无法判断	0	
总分					
判断标准：> 8 极有可能；6~8 很可能有关；3~5 可能有关；1~2 可能无关；≤0 无关					
注：此表格修改自 Reliability of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method for assessing causality in drug – induced liver injury. 2008.					
*组 I 包括 HAV、HBV、HCV（急性）、胆道梗阻、酗酒、新近发生过低血压（休克肝）；**组 II 包括：自身免疫性肝病、CMV、EBV、疱疹病毒感染。					

参考文献

- 1.国家食品药品监督管理总局《中药新药临床研究一般原则》. 2015.
- 2.中华人民共和国卫生部.《药品不良反应报告和监测管理办法》(卫生部令第81号), 2011.
- 3.国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知. 中国医药科技出版社. 北京, 2010.
- 4.中华医学会《药物性肝损伤诊治指南》. 2015.
- 5.中华中医药学会《中草药相关肝损伤临床诊疗指南》. 2016.
- 6.中华中医药学会《中药品质评价方法指南》. 2017.
- 7.U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for industry drug-induced liver injury: Premarketing clinical evaluation. 2009.
- 8.U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for industry good pharmacovigilance practices and pharmacoepidemiologic assessment. 2005.
- 9.U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for industry postmarketing studies and clinical trials-implementation of section 505(o)(3) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. 2011.

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. *Gastroenterology*, 2013, 144(7): 1419-1425.
11. Miguel A, Azevedo LF, Araújo M, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta- analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2012, 21(11): 1139- 1154.
12. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis*, 2002, 22(2):145-155.
13. 许建明. 全国多中心急性药物性肝损伤住院病例调研分析. *中华消化杂志*, 2007, 27(7): 439-442.
14. 钱英, 王秀娟. 肝病中医治疗合理用药与常用中药肝损伤. 人民卫生出版社. 北京, 2008.
15. 陈成伟, 马洪年, 傅青春, 等. 药物与中毒性肝病. 上海科学技术出版社. 上海, 2013.
16. 刘成海, 朱春雾. 中草药相关药物性肝损伤的流行特点、主要原因与诊断评估. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33 (5): 829-832.
17. 娄玮蓓, 陈成伟. 药物性肝损伤诊断与风险评估最新进展. *肝脏*, 2017, 22(9): 774-778.
18. 朱云, 李永纲, 王夔, 等. 595 例中药导致肝损伤临床特征分析. *中西医结合杂志*, 2016, 36(1): 44-48.
19. Zhu Y, Niu M, Chen J, *et al.* Comparison between Chinese herbal medicine and western medicine-induced liver injury of 1985 patients. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(8): 1476-1482.
20. Zhang P, Ye YA, Yang XZ, Jiao Y. Systematic review on Chinese

Herbal Medicine induced liver injury. Evid Based Complement Alternat Med. 2016, 2016: 3560812.

21.Miguel A, Azevedo LF, Araújo M, Pereira AC . Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta- analysis. Pharmacoevidemiol Drug Saf, 2012, 21(11): 1139- 1154.

22.王伽伯, 李春雨, 朱云, 等.基于整合证据链的中草药肝毒性客观辨识与合理用药:以何首乌为例. 科学通报, 2016, 61(9), 971-980.

23.何婷婷, 宫嫚, 白云峰, 等. 2种药物性肝损伤诊断指南的应用分析. 中国中药杂志, 2016, 41(16): 3096-3099.

24.柏兆方, 高源, 左晓彬, 等. 免疫调控与特异质型药物性肝损伤发生机制研究进展. 药学学报, 2017, 52 (7): 1019-1026.

25.Bjornsson ES. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. Semin Liver Dis, 2014, 34(2):115-122.

26.Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, *et al.* ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. Am J Gastroenterol, 2014, 109 (7): 950-967.

27.Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, *et al.* Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. Hepatology, 2006, 44(6): 1581 - 1588.

28.Pais R, Rusu E, Ratziu V. The impact of obesity and metabolic syndrome on chronic hepatitis B and drug-induced liver disease. Clin Liver Dis, 2014, 18(1):165-178.

29.Amin MD, Harpavat S, Leung DH. Drug-induced liver injury in children. Curr Opin Pediatr, 2015, 27(5): 625-633.

30. Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, *et al.* Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology*, 2009, 49 (6): 2001-2009.
31. Wang JB, Zhao HP, Zhao YL, *et al.* Hepatotoxicity or hepatoprotection Pattern recognition for the paradoxical effect of the Chinese herb *Rheum palmatum* L. in treating rat liver injury. *PLoS One*, 2011, 6(9): e24498.
32. Li CY, Niu M, Bai ZF, *et al.* Screening for main components associated with the idiosyncratic hepatotoxicity of a tonic herb *Polygonum multiflorum*. *Front Med*, 2017, 11(2): 253–265
33. He LZ, Yin P, Meng YK, *et al.* Immunological synergistic mechanisms of trans-/cis-stilbene glycosides in Heshouwu related idiosyncratic liver injury. *Sci Bull*, 2017, 62(11): 748-751.
34. Xing XY, Zhao YL, Kong WJ, *et al.* Investigation of the "dose-time-response" relationships of rhubarb on carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. *J Ethnopharmacol*, 2011, 135(2): 575-581.
35. Chalasani N, Regev A. Drug-induced liver injury in patients with preexisting chronic liver disease in drug development: How to identify and manage? *Gastroenterology*, 2016, 151(6): 1046-1051.
36. Clarke JI, Dear JW, Antoine DJ . Recent advances in biomarkers and therapeutic interventions for hepatic drug safety – false dawn or new horizon? *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(5): 625-634.
37. Zhang L, Wong LY, He Y, Wong IC. Pharmacovigilance in China: current situation, successes and challenges. *Drug Saf*, 2014, 37(10): 765-770.
38. Nicoletti P, Aithal GP, Bjornsson ES, *et al.* Association of liver

injury from specific drugs, or groups of drugs, with polymorphisms in *hla* and other genes in a genome-wide association study. *Gastroenterology*, 2017, 152:1078–1089.

39.Tan EH, Low EXS, Dan YY, *et al.* Systematic review and meta-analysis of algorithms used to identify drug-induced liver injury (DILI) in health record databases. *Liver Int*, 2017, Doi: 10.1111/liv.13646.

40.国家食品药品监督管理总局.《中药、天然药物急性毒性研究技术指导原则》. 2007.

41.国家食品药品监督管理总局.《中药、天然药物长期毒性研究技术指导原则》. 2007.

42.江振洲, 王欣之, 孙丽新, 等. 中药毒性评价的技术方法与应用. *药学进展*, 2013, 37(11): 545-547.

43.王伽伯, 崔鹤蓉, 柏兆方, 等. 精准医学下的中药安全性评价策略和方法: 病证毒理学. *药学学报*, 2016, 51 (11): 1681-1688.

44.王伽伯, 张乐, 郭玉明, 等. 中药药源性肝损伤因果关系的评价策略和方法. *药学学报*, 2018.

45.肖小河.药源性疾病及其风险防控. *药学进展*, 2018,42 (3):161-163.

46.Ayako Suzuki, Elizabeth M. Brunt, David E. Kleiner, *et al.* The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. *Hepatology*, 2011, 54 (3): 931-939.

47.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 Clin Epidemiol*, 1993, 46(11): 1323-1330.

- 48.Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M, *et al.* Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment. *Gut*, 2017, 66(6): 1154-1164.
- 49.Shahbaz O, Mahajan S, Lewis JH. Highlights of drug - and herb-induced liver injury in the literature from 2016: how best to translate new information into clinical practice? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2017, 13(9): 935-951.
- 50.Cho JH, Oh DS, Hong SH, *et al.* A nationwide study of the incidence rate of herb-induced liver injury in Korea. *Arch Toxicol*, 2017, 91(12): 4009-4015.
- 51.López-Gil S, Nuño-Lámbarri N, Chávez-Tapia N, *et al.* Liver toxicity mechanisms of herbs commonly used in Latin America. *Drug Metab Rev*, 2017, 49(3): 338-356.
- 52.Valdivia-Correa B, Gómez-Gutiérrez C, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Herbal medicine in Mexico: A cause of hepatotoxicity. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(2): 235.
- 53.Wang J, Ma Z, Niu M, *et al.* Evidence chain-based causality identification in herb-induced liver injury: exemplification of a well-known liver-restorative herb *Polygonum multiflorum*. *Front Med*, 2015, 9(4): 457-467.
- 54.Raschi E, De Ponti F. Drug- and herb-induced liver injury: Progress, current challenges and emerging signals of post-marketing risk. *World J Hepatol*, 2015, 7(13): 1761-1771.
- 55.Medina-Caliz I, Garcia-Cortes M, Gonzalez-Jimenez A, *et al.* Herbal and Dietary Supplement-induced liver injuries in the Spanish DILI registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, pii: S1542-3565(18)30010-7. Doi: 10.1016/j.cgh.2017.12.051.

- 56.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. *Drug Saf*, 2017, 40(9): 783-787.
- 57.Navarro VJ, Khan I, Björnsson E, *et al.* Liver injury from herbal and dietary supplements. *Hepatology*, 2017, 65(1): 363-373.
- 58.Farah MH, Edwards R, Lindquist M, *et al.* International monitoring of adverse health effects associated with herbal medicines. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2000, 9(2): 105-112.
- 59.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. *Liver Int*, 2018, Doi: 10.1111/liv.13746.
- 60.Dakhoul L, Ghabril M, Chalasani N. Drug-induced chronic liver injury. *J Hepatol*, 2018, pii: S0168-8278(18)30004-7. Doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.001.
- 61.Jing J, Teschke R. Traditional Chinese Medicine and herb-induced liver injury: Comparison with drug-induced liver injury. *J Clin Transl Hepatol*, 2018, 6(1): 57-68.
- 62.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. *Hepatology*, 2018, Doi: 10.1002/hep.29802.
- 63.Wang JB, Zhu Y, Bai ZF, *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of herb-induced liver injury. *Chin J Integr Med*, 2018, Doi: 10.1007/s11655-018-3000-8.

《中药药源性肝损伤临床评价技术指导原则》 起草说明

一、制修订的目的和意义

随着《“健康中国 2030”规划纲要》和《中华人民共和国中医药法》的公布，中医药上升为国家战略。党的十九大报告明确指出，我国社会的主要矛盾转变为人民日益增长的美好生活需要和不平衡不充分的发展之间的矛盾。但是，中药安全性屡屡成为社会热点问题，越来越受到社会关注。2017 年，中共中央办公厅、国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》（厅字〔2017〕42 号），中药相关配套文件和制度规范等亟需进一步调整。因此控制中药用药安全风险，科学保护中药产业，科学推动中药研发被提上议事日程。

由于中药物质基础和作用机制的复杂性、非临床安全性研究薄弱、临床不合理用药和药源性肝损伤的特异性诊断指标缺乏等因素导致中药药源性肝损伤具有较大的隐匿性，误诊率较高，中药药源性肝损伤的预测和防控面临极大难题。此外，我国的医药卫生保障条件存在一定的资源配备不平衡问题，大众对于中药的安全性防范意识较为薄弱，药品安全风险防控能力建设相对滞后。

因此，亟需建立一套符合中国国情和中药特点的药源性肝损伤风险评价与管理体系，以指导和帮助中药研发、审评、监管、使用相关人员，有效捕捉和识别中药药源性肝损伤风险信号，科

学厘定患者肝损伤与中药之间的因果关系,系统评价相关中药的安全性及风险获益比,有针对性制定中药药源性肝损伤的风险控制措施,提高中药新药研发的成功率,实现中药产品全生命周期安全性风险管控,促进我国中医药产业健康持续发展。

二、起草背景和起草过程

药源性肝损伤是常见的药物严重不良反应之一,重者可致急性肝衰竭甚至死亡;药源性肝损伤也是国内外药物研发失败、增加警示和撤市的重要原因。目前,国内外药源性肝损伤的临床诊断和研究方法主要是针对临床诊断而研制,目标使用人群主要是临床医师,对于新药研发中的中药药源性肝损伤的临床评价均具有一定局限性,主要表现在由于中药组方和用药的复杂性,难以将每味药物单独评价打分,对因果关系评价关键证据的缺失(计0分)可能对评价结果带来重大偏倚,且/或难以根据分值的高低明确与诊断的正相关性,对于中药药源性肝损伤的因果关系评价的判断强度和可信度有待提高。

国内药源性肝损伤和中药安全性评价的专家学者围绕中药药源性肝损伤的临床评价开展了大量扎实可靠的研究工作,积累了卓为显著的成果,并形成了一支多学科交叉融合的专家团队,为本指导原则的编制提供了坚实的工作基础和专业的智囊团队。编制专家学术专长覆盖中药临床安全性评价、中西医肝病临床诊疗、中药药理毒理、中医基础理论、系统生物学等多个学科。

编制工作自2017年11月7日正式启动,先后召开现场讨论会5次、网络电话会议1次(见附表),完成讨论稿6份、征集意见稿1份,并于2018年3月16日开始网上公示。2018年4月27日召开指导原则定稿会,特邀张伯礼院士、陈香美院士等十多位医药行业专家、企业代表等对本指导原则进行集中审读、

修改，历经 6 个月最终形成正式稿。

三、指导原则起草细节考量

（一）本指导原则与既往临床诊疗指南的差异

本指导原则针对药品全生命周期（临床前、临床试验期间、上市后）的肝损伤进行风险识别和评估，用于指导新药研制和临床使用过程中有效防控中药药源性肝损伤，供中药研发、生产、医疗和监管机构使用。而既往发布的临床诊疗指南主要用于指导临床应用中药发生肝损伤病例的诊断和治疗，主要面向的是医生，明确特定的损肝中药种类并非必需要求。

（二）突出中药特点

指导原则强调了中药药物因素的影响，包括中药材、中药饮片的来源、炮制和质量；强调了处方合理性，包括配伍、用量、用法、品规、调剂和方证相应等方面。

考虑到我国中药药源性肝损伤相关研究基础薄弱的现实问题，本指导原则鼓励结合系统毒理学、毒代动力学等研究手段，开展临床和实验室的再评价，进一步确证肝损伤风险信号和肝损伤类型，阐明易感病证、风险物质、作用机制及影响因素，从而为肝损伤风险防控提供更多的科学依据支撑，体现风险信号在新药研发过程中双向传递的指导思想。

（三）风险信号的概念和内涵

本指导原则以肝损伤风险信号作为串联药品全生命周期监管的具体抓手，目的是为了实现在中药新药研发的各个阶段早期发现、有效识别、客观评估肝损伤风险。因此，本指导原则所指的肝损伤风险信号是广义的风险信号或信息，包括但不同于药品上市后不良反应数据的风险信号。为此，在本指导原则第三部分“中药药源性肝损伤的主要风险因素”专门列述了中药药源性肝

损伤的主要风险因素，并在第四部分“中药药源性肝损伤的相关风险信号及收集”专门列述了可作为中药药源性肝损伤风险信号的指标种类，以及中药药源性肝损伤风险信号的收集途径和方法，以期指导新药研发人员尽早全面系统地发现中药药源性肝损伤风险信号，及时采取风险防控措施，提高新药研发成功率。

（四）中药药源性肝损伤因果关系评估

中药药源性肝损伤因果关系评估是此次编制工作的重点及亮点。与临床诊断不同，在中药新药研发过程中，对疑似肝损伤的评价需要尽可能得到明确的因果关系结论，也即在明确诊断为药源性肝损伤的基础上，其目的不仅要甄别患者肝损伤是否由中药所致，而且还要甄别是否由所评估中药所致。国内外针对药物不良反应因果关系评价的方法大致可以分为三类：专家判断法、评分算法、概率法或贝叶斯法。其中针对药源性肝损伤的临床诊断，常用的方法有 Roussel Uclaf 评分法（RUCAM）和结构化专家意见流程法（SEOP）等。但这些方法对中药特点和复杂性的关注不多，对于中药药源性肝损伤因果关系评价还存在证据的客观性不足或易受评估者主观性影响的问题；而 RUCAM 和 SEOP 主要是针对临床医生诊断而不是针对新药研发设计的。为此，本指导原则在前期中华中医药学会《中草药相关肝损伤临床诊疗指南》的基础上，以中药新药研发和因果关系评价为主要导向，提出四步递进的因果关系判断过程即“肝损伤→药物→中药→具体中药”，将临床指标、用药史、药物鉴定、生物标志物、再激发等多方面的肝损伤风险信息进行串联整合，形成具有客观性和方向性的证据链条，进而根据可获取的证据链的可靠性程度，将因果关系可靠性分级分为“排除、疑似、可能、很可能、肯定”五级。此五级划分方式，与世界卫生组织（WHO）以及我国药监部门

广泛采用的药品不良反应因果关系可靠性级别划分也是一致的，同时又提供了以客观证据链为依据的判断方式，避免了 WHO 方法作为专家判断法的主观性问题。该方法既参照了药源性肝损伤临床诊断的最新方法和规范，又参照了 WHO 和我国药物不良反应因果关系评价的基本原则和分级惯例，突出新药研发者和企业在因果关系评价中的主体作用和责任，兼顾科学性和可操作性。

（五）中药药源性肝损伤风险防控

针对中药上市前和上市后的特点及要求，本指导原则分别制定其风险控制措施，包括密切观察、调整治疗方案或停药、临床试验中止、修改说明书、限制流通和使用、药品撤市等，以实现中药安全性风险全生命周期监测与管控，保障受试者的安全。

四、本指导原则的特点

（一）坚持两个紧密结合

一是紧密结合中国新药研发与审评的实际情况。针对国内新药研发现状，尤其是研发者对于风险预测和评估能力的局限性，注重适用性，特别关注指导原则的可操作性，邀请工业界专家参与制修订工作。

二是紧密结合中药的复杂性和肝损伤发生的特点。中药自身的复杂性以及临床用药的复杂性，是中药临床肝损伤评价的突出特点，也是关键难点。采用整合证据链思想和方法，科学辨识肝损伤风险信号和中药的因果关系，提高中药临床肝损伤评价的准确性和可靠性，提高中药新药研发成功率。

（二）实现药品全生命周期的肝损伤评价与监管

立足上市前、辐射上市后，贯穿全生命周期，涵盖了风险信号的发现、中药药源性肝损伤因果关系的评估，以及严重程度的分级，并给予临床诊疗方案的支持。既鼓励药品研发者创新，同

时践行药品监管“四个最严”要求，维护人民用药安全。

（三）建立中药药源性肝损伤风险信号的“双向传导”机制

既注重从临床前、到上市前、再到上市后评价阶段的肝损伤风险信号“正向”传导，指导新药研发进程；又注重从临床阶段发现的肝损伤风险信号的“反向”传导，开展实验室再评价研究，通过基础研究证据对所发现的肝损伤风险信号进行科学确认。中药药源性肝损伤风险信号的“双向传导”研究鼓励企业在中药新药研发过程中主动研究，提高中药临床安全性以及合理用药水平。

五、本指导原则与国内外可参考技术要求的异同

针对药源性肝损伤，国内外可参考技术要求或指南主要有中华医学会发布的《药物性肝损伤临床诊治指南》、中华中医药学会发布的《中草药相关肝损伤临床诊疗指南》、美国食品药品监督管理局（FDA）发布的《Guidance for Industry Drug-induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation》。本指导原则与这些技术要求或指南在研制目的和应用范畴（是否针对中药新药研发）、评价内容（风险信号、损害程度、因果关系、风险防控）、是否针对中药特点等方面存在差异（详见表 1）。

总的来说，中华医学会发布的《药物性肝损伤临床诊治指南》和中华中医药学会发布的《中草药相关肝损伤临床诊疗指南》均是针对药源性肝损伤的临床诊断和治疗，其中后者针对中药药源性肝损伤的复杂性进行了侧重和改进，但这两个临床指南均不是为指导新药研发而研制的。美国 FDA 发布的《Guidance for Industry Drug-induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation》是针对指导新药研发而研制的，但该文件主要是针对上市前的肝损伤评价，且没有考虑中药药源性肝损伤的复杂性。而本指导原则是针对中药新药研发中的中药药源性肝损伤评

价问题，以加强药品全生命周期风险管理为主要导向，旨在指导和帮助相关机构及人员有效捕捉和识别中药药源性肝损伤风险信号，科学评估患者肝损伤与中药的因果关系，“早期发现、早期干预、科学防控”，从而达到降低中药新药研发的失败率及临床使用风险的目的。本指导原则与国内外可参考技术要求或指南的异同点如下：

相关指南	新药研发 为主导向	临床处置 为主导向	DILI 风险信号	DILI 损害程度	DILI 因果关系	药物本身及 用药复杂性	中药DILI因果关系		安全用药 风险防控
							是否为 中药所致	由何种 中药所致	
RUCAM+SEOP 中华医学会 DILI指南	X	√ √	√	√ √	√	√	X	X	X
中华中医药学会 HILI指南	X	√ √	√	√ √	√ √	√ √	√ √	√	X
FDA上市前 DILI指南	√ √	X	√ √	√	√	X	X	X	√
国家药审中心 HILI指南	√ √	X	√ √	√	√ √	√ √	√ √	√ √	√ √

注：HILI， herb-induced liver injury。