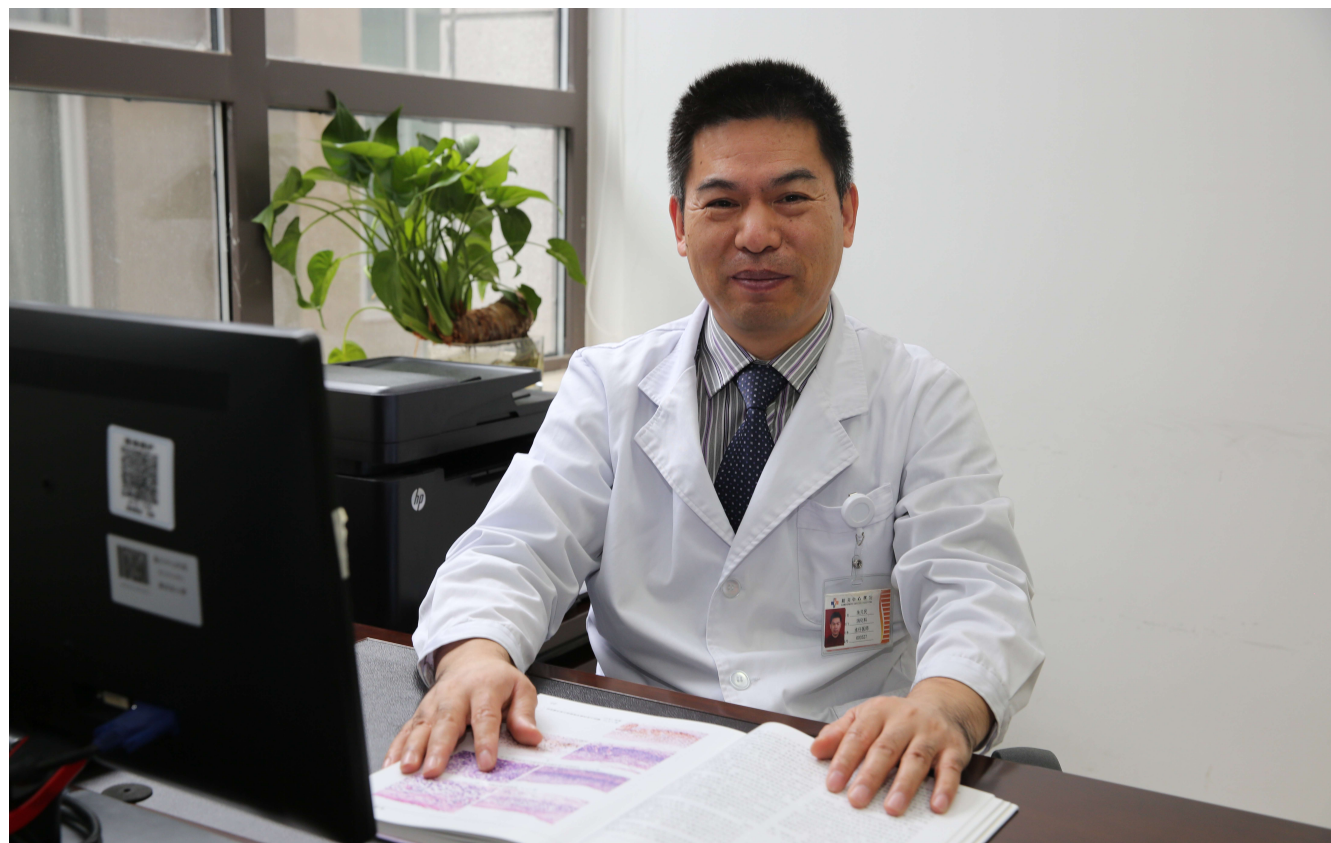


# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2018 年 7 月 28 日      第 26 卷      第 21 期      (Volume 26 Number 21)**



**21 / 2018**

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》和俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus 和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



### 述评

- 1273 中成药致急性肝损伤的原因析要及防范

杨全军, 陈力, 陈林林, 郭澄

- 1280 脂肪胰的研究现状

牛春燕, 吴方雄

- 1289 消化内镜麻醉风险评估现状及展望

封莉莉, 马苏, 丁文霞, 刘毅, 席惠君

### 基础研究

- 1295 大鼠胆汁性肝硬化模型的血流动力学特点

杜庆红, 徐雅, 刘芳, 李姝玉, 汤轶波

### 临床研究

- 1301 联合应用磁共振动态增强及弥散加权成像诊断进展期胃癌的效果及其应用研究

孙寿广

- 1307 结肠腺癌中ID-1、ID-3和NF- $\kappa$ B的表达及意义

李雪锋, 凌凯, 颜晓军

- 1313 家族性腺瘤性息肉病47例临床分析

胡平, 汤琪云

### 文献综述

- 1320 结直肠Dieulafoy病的诊断和治疗进展

刘欢宇, 孙林, 陈余, 许凌云, 陈宁宁, 厉英超

## 消 息

- 1279 《世界华人消化杂志》正文要求  
1294 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
1300 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
1312 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事  
1328 《世界华人消化杂志》外文字符标准

## 封面故事

朱元民, 主任医师, 副教授, 博士, 1991年毕业于北京大学医学部, 长期在北京大学人民医院消化内科工作, 2009年曾在美国国立癌症中心做访问学者, 2015年调至北京大学航天中心医院消化科工作担任科主任至今. 现任北京医学会消化分会委员, 北京医学会消化内镜学分会委员, 中国医师协会整合医学专业委员会整合消化病学专业委员会委员, 北京医师协会消化内科专科医师分会理事, 《世界华人消化杂志》编委. 北京大学医学部硕士生导师. 近年主要从事结直肠癌发病的流行病学、临床特点以及早期结直肠癌的发病机制的研究, 获得过国家自然科学基金及其他研究基金多项. 发表SCI论文3篇, 中文核心期刊论文近40篇.

## 本期责任人

编务 李香; 送审编辑 崔丽君; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 崔丽君; 形式规范审核编辑部主任 马亚娟; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(旬刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2018-07-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

程英升, 教授, 200233, 上海市, 上海交通大学附属第六人民医院放射科

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘连新, 教授, 150001, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院普外科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科  
王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjgd@wjgnet.com](mailto:wjgd@wjgnet.com)<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)<http://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室

电话: 010-85381892

传真: 010-85381893

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被美国《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、俄罗斯《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期90.67元 全年36期3264.00元

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## Contents

Volume 26 Number 21 July 28, 2018

### EDITORIAL

- 1273 Acute and chronic liver injury induced by Chinese patent medicine: Causes and precautions

*Yang QJ, Chen L, Chen LL, Guo C*

- 1280 Research status of fatty pancreas

*Niu CY, Wu FX*

- 1289 Research status and prospect on risk assessment of sedation and anesthesia in endoscopy

*Feng LL, Ma S, Ding WX, Liu Y, Xi HJ*

### BASIC RESEARCH

- 1295 Hemodynamic characteristics of biliary cirrhosis in rats

*Du QH, Xu Y, Liu F, Li SY, Tang YB*

### CLINICAL RESEARCH

- 1301 MRI dynamic enhancement combined with diffusion weighted imaging for diagnosis of advanced gastric cancer

*Sun SG*

- 1307 Significance of expression of ID-1, ID-3, and NF- $\kappa$ B in colorectal adenocarcinoma

*Li XF, Ling K, Yan XJ*

- 1313 Clinical analysis of 47 cases of familial adenomatous polyposis

*Hu P, Tang QY*

### REVIEW

- 1320 Progress in diagnosis and treatment of colorectal Dieulafoy's disease

*Liu HY, Sun L, Chen Y, Xu LY, Chen NN, Li YC*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 26 Number 21 July 28, 2018

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Yuan-Min Zhu, Associate Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Aero Space Center Hospital, Yuquan Road No. 15, Haidian District, Beijing 100049, China

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, and Scopus.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Li-Jun Cui* Electronic Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Li-Jun Cui* Proof Editor: *Ya-Juan Ma* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** July 28, 2018

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Ying-Sheng Cheng, Professor**, Department of Radiology, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Lian-Xin Liu, Professor**, Department of General Surgery, the First Clinical Medical College of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Fax: +1-925-223-8242

Telephone: +1-925-223-8243

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

#### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China

Telephone: +86-10-85381892

Fax: +86-10-85381893

#### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 90.67 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

#### COPYRIGHT

© 2018 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

#### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

#### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <http://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

## 中成药致急性慢性肝损伤的原因析要及防范

杨全军, 陈力, 陈林林, 郭澄

杨全军, 上海交通大学附属第六人民医院药剂科 上海市 200233

杨全军, 主管药师, 主要从事临床药理学和药物生物标志物的研究。

基金项目: 上海市临床药学重点专科建设项目, No. 2017-373; 上海卫计委重要薄弱学科建设项目, No. 2016ZB0302-01.

作者贡献分布: 本文由杨全军撰写; 陈力与陈林林补充素材; 郭澄修改校正。

通讯作者: 郭澄, 主任药师, 200233, 上海市宜山路600号, 上海交通大学附属第六人民医院药剂科. [guopharm@126.com](mailto:guopharm@126.com)  
电话: 021-24058789

收稿日期: 2018-05-16

修回日期: 2018-06-04

接受日期: 2018-06-09

在线出版日期: 2018-07-28

### Acute and chronic liver injury induced by Chinese patent medicine: Causes and precautions

Quan-Jun Yang, Li Chen, Lin-Lin Chen, Cheng Guo

Quan-Jun Yang, Li Chen, Lin-Lin Chen, Cheng Guo, Department of Pharmacy, Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Supported by: Shanghai Key Clinical Pharmacy Specialist Construction Project, No. 2017-373; Shanghai Health and Planning Commission Important Weak Discipline Construction Project, No. 2016zb0302-01.

Correspondence to: Cheng Guo, Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, 600 Yishan Road, Shanghai 200233, China. [guopharm@126.com](mailto:guopharm@126.com)

Received: 2018-05-16

Revised: 2018-06-04

Accepted: 2018-06-09

Published online: 2018-07-28

### Abstract

Chinese patent medicines are popular due to their definite clinical efficacy, reliable quality, and good safety. However, Chinese medicine and its preparations are one of the main causes of drug induced liver damage. The hepatotoxic ingredients of Chinese patent medicines and the irrational application of Chinese patent medicines are the two main reasons for their hepatotoxicity. However, there are no systematic studies on the causes, types, and preventive measures for liver injury caused by Chinese patent medicines. This article aims to briefly review the causes and preventive measures of acute and chronic liver injury caused by Chinese patent medicines.

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Chinese patent medicine; Hepatotoxicity; Drug-induced liver injury; Rational drug usage

Yang QJ, Chen L, Chen LL, Guo C. Acute and chronic liver injury induced by Chinese patent medicine: Causes and precautions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2018; 26(21): 1273-1279 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i21/1273.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v26.i21.1273>

### 摘要

中成药因其临床疗效确切、服用方便而广受欢迎。但中药及其制剂引起的肝损伤是药物性肝损伤的重要原因之一。中成药的不规范应用和其复杂成分被怀疑是导致肝损伤的重要因素。目前针对中成药导致肝损伤的原因、类型和防范措施尚无系统研究。本文拟简要评述中成药导致急性慢性肝损伤的原因和防范措施。

© The Author(s) 2018. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 中成药; 肝毒性; 药物性肝损伤; 合理用药

**核心提要:** 中成药因其疗效确切和应用性好而在临床得到广泛使用。然而, 因中成药成分复杂, 质量难以控制, 临床应用存在诸多不规范的情况, 已有较多因使用中成药引起急性肝损伤的报道, 但急性肝损伤形成的病因复杂, 使用不规范仅仅是其主要原因之一, 尚存药物性质、患者体质等因素, 本文拟从药物偏性、患者体质和临床用药规范等方面分析中成药导致急性肝损伤的原因和相应的防范措施。

杨全军, 陈力, 陈林林, 郭澄. 中成药致急性肝损伤的原因析要及防范. 世界华人消化杂志 2018; 26(21): 1273-1279 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v26/i21/1273.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v26.i21.1273>

## 0 引言

目前世界范围内缺乏中药导致肝损伤的发病率和流行病学数据, 特定地区一定时间段内统计中药导致药物性肝损伤的数据差异较大<sup>[1-3]</sup>。美国药物性肝损伤网络(drug-induced liver injury network, DILIN) 10年数据统计显示, 草药膳食补充剂引起的药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)占比达15%<sup>[4]</sup>; 而由药物所致肝衰竭大约占急性肝衰竭的13%<sup>[5,6]</sup>。我国关于DILI的确切发病率尚不清楚, 缺乏大样本的临床流行病学调查。有报道显示中草药和中成药是引起药物性肝损伤的重要组成部分, 占比约12%-40%<sup>[7-14]</sup>。中药及其制剂引发的药物性肝损伤引起社会广泛关注。

临床学者对传统中药及其制剂引起的药物性肝损伤存在较大分歧, 各家众说纷纭。传统中医认为疾病的发生是由于致病因素作用于人体引起脏腑功能失去协调, 阴阳气血偏倚而失去平衡。药物也具有偏阴偏阳、性味、归经、升降浮沉等不同偏性, 因此可以利用具有偏性的药物, 依据病邪的性质, 达到攻实补虚的治病目的。而偏性使用不当, 可加重人体偏性而致病或加重病情, 因此古代医家也将药物偏性称为“毒性”, 药物也被称为“毒药”。如《黄帝内经》中描述: “当今之世, 必齐毒药攻其中。”张景岳所著《类经》云: “药以治病, 因毒为能, 所谓毒药, 是以气味之有偏也……是凡可辟邪安正者, 均可称为毒药, 故曰毒药攻邪也。”中医学认为凡治病之药皆为毒药, 毒乃药性。因此, 有学者认为中药引起药物性肝损伤的原因是中药本身品种和药性引起的。比如, 现已明确何首乌<sup>[15,16]</sup>、升麻<sup>[17]</sup>、黄药子<sup>[18]</sup>、雷公藤<sup>[19]</sup>、白鲜皮<sup>[20]</sup>、土三七<sup>[21,22]</sup>等中药的肝毒性。综上所述, 辩证准确和避其毒性, 规范使用中药的配伍原则, 并规范剂量要求, 可大大减少中药导致的急性

性肝损伤的发生。

关于临床应用的中成药引起的DILI, 目前关注较少。中成药是在中医学理论指导下, 为了预防及治疗疾病, 以中药材为原料, 按规定的处方和制剂工艺制成的一定剂型, 并经国家药品监督管理部门批准的商品化的一类中药制剂<sup>[23-25]</sup>。中成药并不是现代药物发展的产物, 自古以来中医界就有丸散膏丹等剂型。随着临床实践和科研的发展, 一大批临床经方和验方也被开发为中成药, 并制成了现代制剂, 如片剂、胶囊剂和中药注射剂。中成药相对中药, 具有携带使用方便、质量可控性高、普适性好等优点, 并且可以结合现代科学技术成果, 如药效成分的溶解性、药物相容性和稳定性、药代动力学特性和药效学需求, 增强疗效, 减少毒性。因此中成药在临床应用中颇受欢迎, 我国2014年中成药产值5600余亿元<sup>[26]</sup>, 年平均增长率为18.14%, 占医药工业总产值的20%左右<sup>[27]</sup>。但是随着中成药的临床广泛应用, 中成药引起的肝损伤也屡见报道<sup>[20,28,29]</sup>。本文拟就中成药引起的急性肝损伤的原因和防治进行阐述。

## 1 中成药引起急性肝损伤的原因析要

中成药引起的肝损伤原因大致可分为药物因素、患者体质因素和临床用药因素三方面。

### 1.1 药物因素

1.1.1 中成药所含成分包含了肝毒性成分: 多种中成药含有毒性成分, 可能造成肝损伤, 如表1所示。鞣质类成分广泛存在于虎杖、五倍子、诃子、石榴皮等植物中<sup>[30,31]</sup>, 该类成分可直接诱导肝损伤, 引起肝小叶中央坏死, 长期大量应用甚至可能引起脂肪肝、肝硬化等。萜类化合物, 如川楝子, 含川楝素、异川楝素等多种三萜类成分, 可引起肝细胞水肿及脂肪变性, 以肝小叶中央区最显著, 或波及整个肝小叶, 并伴有坏死、炎症及淤胆; 黄药子萜类、管众萜类、决明子萜类成分均可引起肝损伤<sup>[32]</sup>。蒽醌类成分, 如大黄、何首乌、番泻叶所含大黄酸、大黄素甲醚等被认为是肝毒性成分, 可抑制肝细胞增殖, 引起线粒体膜电位降低, 导致细胞萎缩、空泡化和凋亡<sup>[33]</sup>。生物碱, 草乌中含有乌头碱等生物碱可致肝损伤<sup>[34]</sup>, 千里光、土三七含有吡咯里西啶类生物碱<sup>[35]</sup>, 可引起急性肝中毒, 表现为肝窦阻塞综合征和肝纤维化。毒性蛋白, 如天花粉、苍耳子、蓖麻子等中药含有毒性植物蛋白<sup>[36]</sup>, 蜈蚣含有毒性动物蛋白, 可引发细胞浆毒作用, 引起肝损伤。雷公藤是治疗多种风湿骨痛和皮肤病的常用药物, 其成分复杂, 如雷公藤生物碱、萜类和苷类成分均可导致肝损伤<sup>[19]</sup>。

1.1.2 中药基源因素: 一些中药的基源品种往往有数种之多, 其基源品种不同所含化学成分、生物活性和毒



表 1 中成药肝毒性成分汇总

分类	生药来源	具体成分	肝毒性表现
鞣质类	虎杖、五倍子、诃子、石榴皮等	缩合鞣质	直接诱导肝损伤, 引起肝小叶中央坏死, 长期大量应用甚至可能引起脂肪肝、肝硬化
蒽类	川楝子、黄药子、管众、决明子等	川楝素、异川楝素、黄药子蒽类、管众蒽类、决明子蒽类	肝细胞水肿及脂肪变性, 伴有肝小叶坏死、炎症及淤胆
蒽醌类	大黄、何首乌、番泻叶等	大黄酸、大黄素甲醚	抑制肝细胞增殖, 引起线粒体膜电位降低, 导致细胞萎缩、空泡化和凋亡
生物碱	草乌、千里光、土三七等	吡咯里西啶类生物碱	肝窦阻塞综合征和肝纤维化
蛋白类	天花粉、苍耳子、蓖麻子、蜈蚣等	毒性植物蛋白、毒性动物蛋白	细胞浆毒性作用

性成分也有所差异, 且中成药原料中药材质量受气候条件等多种因素影响, 中药基源对中成药质量有所影响。随着临床实践和科研的发展, 中成药的中药基源问题逐步得到规范。这方面最受关注的含马兜铃酸的中成药。2017年美国权威期刊《科学-转化医学》报道马兜铃酸可致肝癌<sup>[37]</sup>, 这一研究引起了国内外的广泛关注。由于马兜铃酸的肾毒性, 我国自2003年以来, 对含马兜铃酸的中成药进行了大幅度品种更新和质量更新, 毛茛科川木通代替马兜铃科关木通(含马兜铃酸 I), 防己科粉防己代替马兜铃科广防己(含马兜铃酸 I)的中成药, 细辛药用部位由全草改为根及根茎入药, 并对马兜铃酸 I 有限量要求, 不得超过干燥品的 0.001%<sup>[38]</sup>。受中药基源影响, 多种中成药的基源进行了调整, 如同仁堂的龙胆泻肝丸将关木通换成川木通以规避潜在肝毒性和肾毒性风险。

**1.1.3 中药炮制因素:** 中药炮制是我国传统的一项制药技术, 炮制的目的之一是降低或消除药物的毒性、烈性或副作用, 确保用药安全。中药在进入临床使用和制剂投料前均应经严格、规范的炮制, 炮制方法的不同可致中药质量相差悬殊, 同时毒性相差也大, 如含半夏、川乌、草乌、雷公藤等中成药大多采用炮制品<sup>[39-42]</sup>。但目前我国也无完整系统的中药炮制规范和质量标准, 中药炮制费时费力, 其科学性也缺乏系统阐述, 因此其对肝毒性的影响鲜有报道。朱砂是多种中成药的重要药效成分, 其传统炮制工艺采用水飞, 现在中成药制剂则广泛采用粉碎操作; 水飞过程除了粉碎作用外, 还可以利用水去除多种毒性汞化物。而关于水飞与粉碎操作, 对朱砂中药效成分和毒性成分的影响<sup>[43]</sup>, 也由于缺乏对照研究, 无法评估其对肝毒性的影响。

**1.1.4 中成药生产流通环节的因素:** 药品质量不合格导致中成药质量问题, 近年来备受关注, 特别是中药注射液, 如鱼腥草注射液、复方蒲公英注射液、炎毒清注射液等均由于多种复杂原因引起严重医疗事故<sup>[21,44]</sup>。这其

中, 既包括中药成分的因素, 也包含中药被微生物污染等其它因素。传统观念认为部分中药越陈越好, 另外, 中成药质量标准对中药材原料的新鲜程度未做详细规定, 而中药材极易霉变产生黄曲霉素等肝毒性物质<sup>[45]</sup>, 且中药膏剂和丸剂也极易霉变而产生黄曲霉素类成分, 可见, 中成药生产流通过程的污染也是引起肝毒性的重要因素之一。中成药生产工艺较为特殊, 有些中成药生产过程中包含发酵流程, 易于发生黄曲霉素的污染, 而目前黄曲霉素的检测尚不能覆盖药品生产和流通领域的多个环节, 因此中成药生产和流通过程中肝毒性成分微生物污染不容小觑。

**1.1.5 中成药相互作用因素:** 包括中成药与化学药物相互作用和中成药之间的相互作用两个方面。中成药与化学药物同时应用于患者, 可改变肝药酶、药物受体性质等引起药动学和药效学的改变, 进而引起肝损伤。如六神丸、雷公藤片、牛黄解毒片、千百鼻炎片、穿琥宁注射液和双黄连注射液等具有报道引起多种肝药酶活性改变<sup>[21]</sup>, 也有引起肝损伤的报道<sup>[9,10,13]</sup>。另外, 多种中成药中含有化学药物成分, 如异丙嗪、洛伐他丁、氢氯噻嗪、可乐定、氯苯那敏、对乙酰氨基酚、麻黄碱、依普拉酮、甲氧苄啶、磺胺林、咖啡因等<sup>[46]</sup>, 这些化学药物本身会引起肝损伤, 当含有化学药物的中成药与化学药物联合用药时, 尤其需要关注。此外, 中成药化学成分复杂, 中成药联合用药也是临床常用药物治疗方式, 中成药之间相互作用有可能会致肝损伤, 特别是风湿免疫性疾病、骨科疾病和血液系统疾病等, 多种具有强肝毒性中成药联合用药, 有可能导致肝毒性发生。

**1.2 患者体质因素** 由于药物性肝损伤诊断是采用一种排除性的诊断方式, 患者往往存在诸多其它因素, 因此很难判定肝毒性与学生体质的特异性关系。然而, 随着现代分子生物学和系统医学的发展, 患者的多种体质因素被证明与药物的不良反应相关。如某些缺乏葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase,



G6PD)的儿童服用含小檗碱的中药(黄连、黄柏), 会引起急性溶血和黄疸; 酒精的饮用增加中成药所致肝损伤发病率升高; 特异性细胞色素代谢酶活性减弱患者应用中成药时, 由于中成药所含的天然产物成分代谢和排泄减慢, 药物在体内蓄积, 进而引起急性肝损伤<sup>[47,48]</sup>。

1.3 临床用药因素 中成药属于中医学范畴, 使用中成药必须进行辨证施治, 且基于规范的药品说明书, 按照其适应症、用法用量、禁忌症、注意事项、特殊人群用药剂量调整和药物相互作用等要求使用。但由于诸多中成药存在说明书不明确和临床医者认知不足的限制, 根据目前中药引起肝损伤的部分报道, 中成药引起肝损伤与治疗疗程过长、剂量过大、过多药物联用、方证不对应等因素相关, 失治误治偶有发生, 引起肝损伤<sup>[11,21,41]</sup>。

## 2 中成药引起肝损伤的临床分型

目前尚未见中成药诱导肝损伤发病机制的研究报道, 考虑到药物与人体特点, 中成药诱导肝损伤作用大体可分为药物直接肝毒性作用和宿主特异质肝损伤作用2大类。(1)药物直接肝毒性作用具有剂量依赖性, 与服用中成药的成分和性质密切相关, 个体差异不大, 随着用药剂量的增大和用药时间的延长, 毒性反应逐步增加<sup>[49]</sup>;(2)宿主特异质肝损伤作用主要跟患者体质相关, 个体差异显著, 发病机制可能是由遗传-环境-药物暴露交叉作用导致, 与中成药产生过敏反应有关, 可以表现为伴随发热、皮疹、嗜酸性粒细胞增多的超敏性肝损伤, 或者表现为发病缓慢进展的自身免疫性肝病; 也可能与患者细胞色素P450酶的代谢能力弱引起药物代谢和排泄减慢, 药物在体内蓄积有关<sup>[47]</sup>。

依据受损靶细胞的病理特征, 中成药诱导的肝损伤可分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型、和混合型3类<sup>[50,51]</sup>。(1)肝细胞损伤型:  $ALT \geq 3 \times ULN$ , 且  $R \geq 5$ ; (2)胆汁淤积型:  $ALP \geq 2 \times ULN$ , 且  $R \leq 2$ ; (3)混合型:  $ALT \geq 3 \times ULN$ ,  $ALP \geq 2 \times ULN$ , 且  $2 < R < 5$ 。  $R = (ALT \text{实测值}/ALT \text{正常值上限})/(ALP \text{实测值}/ALP \text{正常值上限})$ 。中成药导致的肝细胞损伤型肝损伤主要原因是线粒体的损伤; 中成药诱导的胆汁淤积性黄疸型肝损伤主要原因是某些中成药成分阻塞胆道, 或胆汁酸盐输出泵损伤, 导致细胞毒性胆汁酸淤积在肝内, 造成胆管细胞和胆道的损伤。混合型是由于多种因素引起肝细胞和胆管细胞损伤<sup>[50]</sup>。

基于病程可将中成药诱导的肝损伤分为急性和慢性2大类。临床上中成药诱导的肝损伤大多数表现为急性。急性肝损伤表现为无症状的肝脏生化指标异常, 部分患者出现乏力、食欲不振、恶心、厌油腻、胃脘不适、肝区疼痛、腹胀等症状, 淤胆患者可出现皮肤和巩膜黄染、皮肤瘙痒、大便颜色变浅等。少数患者可出现

肝外过敏症状, 如发热、皮疹、外周血嗜酸性粒细胞异常升高。急性肝损伤患者仅6%-20%可发展为慢性<sup>[52,53]</sup>。慢性药物性肝损伤是指发生6 mo后, 血清ALT、AST、ALP及TBil仍持续异常, 或存在门静脉高压或慢性肝损伤的影像学和组织学证据<sup>[54-57]</sup>。慢性肝损伤表现为多种慢性肝病形式, 包括慢性肝炎、肝硬化、慢性肝内胆汁淤积型、硬化性胆管炎、脂肪肝、肝磷脂蓄积症、肝窦阻塞综合征/肝小静脉闭塞病、肝肿瘤、特发性门静脉高压症等<sup>[5,17,58]</sup>。

## 3 中成药致急性肝损伤的防范治疗

中成药引起肝毒性的原因很多, 除了中成药自身的毒性之外, 也与患者本身体质因素和临床用药因素相关。因此防范中成药所致急性肝损伤也应该从中成药自身因素、患者体质因素和临床用药因素考虑。

3.1 加强中成药质量建设 包括加强中药材生产规范化, 完善毒性中成药的质量标准, 从中草药的源头抓起, 建立科学、合理、规范化的中药材质量控制体系, 确立中药材的安全监测机制, 从源头上保证中药材的安全生产, 做到药材质量标准化。完善炮制加工生产和流通管理, 加强有毒中药炮制方法的研究, 采用新技术、新设备用于中药炮制, 制订科学的、规范化的中成药质量标准, 保证中成药的稳定性、客观性、合理性和科学性, 达到制毒和增效的目的, 以确保临床用药的安全有效。

3.2 开展中成药的规范化研究和安全性评价工作 作为供临床应用的中成药, 不但要具备相应的药名、用法用量、规格和特定的质量标准及检验方法, 而且要有确切的疗效, 明确的适用范围、应用禁忌与注意事项<sup>[25]</sup>。目前中成药毒副作用的研究如药物有效剂量、毒性剂量、毒副作用作用靶点、毒性产生机理及预防急救手段等方面尚很局限。有必要对中药毒性进行更加规范化研究, 明确其与体内基因、蛋白、代谢物的相关关系, 对其开展广泛、深入的安全性研究, 趋利避害地精准使用中成药, 建立规范的、系统的、科学的评价体系。

3.3 规范临床中成药的使用, 建立科学循证的中成药应用和评价体系 中成药本身是药品, 有严格的适应症、用法用量、禁忌症和注意事项, 特别是特殊人群用药尤其需要关注, 限制用药的剂量、用药的间隔、累积剂量, 做到中病即止, 不可超量使用, 防止药物在体内蓄积<sup>[41,59]</sup>。在中医药理论指导下, 辨证施治, 依中医法则选择中成药, 优化剂量, 因人、因地、因时用药, 减少和防止药物的不良反应, 提高临床医生用药水平, 依据中医配伍规律合理遣方用药, 减轻或消除中成药导致肝毒性的发生。

3.4 监测中成药不良反应,必要时发出警示和撤市 中成药不良反应事件(adverse drug event, ADE)已有多起相关报道,及时监测并上报肝损伤ADE可引起卫生医药管理部门的注意,从而发出警示、控制使用、甚至撤市等办法减小可疑中成药对患者造成更大范围的肝损伤。首先,患者在使用中成药治疗后,应定期通过检测血常规等办法监测肝功能的变化,一旦出现肝功能损伤指标,应通过立即停药等办法确认是否为该中成药所致,确认后应立即通过ADR报表方式反馈至相关管理部门。监督管理部门应对可疑中成药在一定时间内造成的肝损伤严重性和频率进行严格评估,及时通过官方网站,通知相关医疗部门、企业、社会群众对特定中成药引起警示,对发生中成药所致严重肝损伤重大事故,应按照ADE处理要求及时做撤市处理等。

中成药所致药物性肝损伤诊断困难,目前临床应用较广的药物性肝损伤诊断标准主要参考Roussel Uclaf因果关系评估法(Roussel Uclaf causality assessment method, RUCAM)量表<sup>[28,36]</sup>。但RUCAM是一种排他性的诊断方法,需要排除疾病因素和其它药物因素引起的肝损伤,但因患者经常应用多种药物,造成用药情况非常复杂,因此,中成药导致药物性肝损伤的诊断较为困难。中成药所致肝损伤的实验室指标、病理改变及严重程度存在多样性,且无特异性,往往在患者发生明显肝损伤后才能被发现。最直接有效的中成药所致肝损伤诊断方法是进行药物再激发反应,但该方法存在较大风险,不为临床所接受。

目前主要依据肝损伤的不同类型,采取有针对性的治疗措施。首先停药,然后进行保肝等药物治疗。保肝药物可减轻肝损伤,促进肝细胞再生,改善肝脏功能<sup>[7,51]</sup>。常用药物包括3大类:(1)抗炎保肝药物:甘草酸制剂,水飞蓟素,双环醇等;(2)抗氧化药物:谷胱甘肽,硫普罗宁等;(3)促进胆汁分泌药物:熊去氧胆酸,腺苷蛋氨酸等。进展至肝衰竭或肝功能失代偿的患者可考虑人工肝支持,必要时行肝移植治疗。

## 4 结论

防范中成药导致肝毒性的最主要措施,需要从药物质量标准建设和临床应用2个方面着手,提高中成药质量标准建设,完善中成药说明书,在此基础上,临床应用严格限制用法用量和适应症,通过辨证论治,对证用药,减低肝毒性风险,提高临床疗效。

## 5 参考文献

- 1 肖小河,李秀惠,朱云,王伽伯,李丽,张涛,刘成海,孙克伟,杨华升,郭玉明. 中草药相关肝损伤临床诊疗指南. 临床肝胆病杂志 2016; 32: 835-843 [DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256]

- 2 Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 3-17 [PMID: 23121117 DOI: 10.1111/apt.12109]
- 3 Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 145-155 [PMID: 12016546 DOI: 10.1055/s-2002-30105]
- 4 Navarro VJ, Barnhart H, Bonkovsky HL, Davern T, Fontana RJ, Grant L, Reddy KR, Seeff LB, Serrano J, Sherker AH, Stolz A, Talwalkar J, Vega M, Vuppalanchi R. Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology* 2014; 60: 1399-1408 [PMID: 25043597 DOI: 10.1002/hep.27317]
- 5 Chitturi S, Farrell GC. Herbal hepatotoxicity: an expanding but poorly defined problem. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 1093-1099 [PMID: 11106086 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2000.02349.x]
- 6 Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 95-106 [PMID: 24388027 DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.09.016]
- 7 于乐成,茅益民,陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南. 实用肝脏病杂志 2017; 20: 257-274 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2017.02.039]
- 8 张华,吕彩霞,武鑫,赵婷,王琦. 药物性肝损伤314例的临床特征风险因素及预后分析. 中国药物与临床 2016; 16: 719-722 [DOI: 10.11655/zgzywylc2016.05.048]
- 9 孙成春,徐建江. 152例药物性肝损伤临床分析. 药物流行病学杂志 2017; 26: 413-416
- 10 高廷明,陈学平,罗志刚,马爱波,赵云彬,唐映梅. 27例中成药及中药注射液所致急性药物性肝损伤临床分析. 医学理论与实践 2017; 30: 2453-2455 [DOI: 10.10381/j.issn.1001-7585.2017.16.065]
- 11 夏凯. 基于我院近5年临床病案数据库的急性中草药肝损伤流行病学调查及预后随访. 四川省:成都中医药大学, 2016
- 12 袁蒲. 87例药物性肝损害用药分析. 中国医院用药评价与分析 2012; 12: 993-996 [DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2012.11.007]
- 13 李大寿,艾远征,李伟,聂红秀,刘继伟. 中药致药物性肝损伤81例分析. 现代中西医结合杂志 2012; 21: 1632-1634
- 14 Zhu Y, Li YG, Wang JB, Liu SH, Wang LF, Zhao YL, Bai YF, Wang ZX, Li JY, Xiao XH. Causes, Features, and Outcomes of Drug-Induced Liver Injury in 69 Children from China. *Gut Liver* 2015; 9: 525-533 [PMID: 25717050 DOI: 10.5009/gnl14184]
- 15 Li C, Niu M, Bai Z, Zhang C, Zhao Y, Li R, Tu C, Li H, Jing J, Meng Y, Ma Z, Feng W, Tang J, Zhu Y, Li J, Shang X, Zou Z, Xiao X, Wang J. Screening for main components associated with the idiosyncratic hepatotoxicity of a tonic herb, *Polygonum multiflorum*. *Front Med* 2017; 11: 253-265 [PMID: 28315126 DOI: 10.1007/s11684-017-0508-9]
- 16 Lin L, Li H, Lin H, Zhang M, Qu C, Yan L, Yin X, Ni J. A New Perspective on Liver Injury by Traditional Chinese Herbs Such As *Polygonum multiflorum*: The Geographical Area of Harvest As an Important Contributory Factor. *Front Pharmacol* 2017; 8: 349 [PMID: 28676759 DOI: 10.3389/fphar.2017.00349]
- 17 Frenzel C, Teschke R. Herbal Hepatotoxicity: Clinical Characteristics and Listing Compilation. *Int J Mol Sci* 2016; 17 [PMID: 27128912 DOI: 10.3390/ijms17050588]
- 18 Zhao DS, Jiang LL, Fan YX, Wang LL, Li ZQ, Shi W, Li P, Li HJ. Investigation of *Dioscorea bulbifera* Rhizome-Induced Hepatotoxicity in Rats by a Multisample Integrated Metabolomics Approach. *Chem Res Toxicol* 2017; 30: 1865-1873 [PMID: 28899093 DOI: 10.1021/acs.chemrestox.7b00176]
- 19 罗岚,江振洲,张陆勇. 雷公藤多苷肝毒性发生机制及减毒相关研究进展. 药物评价研究 2017; 40: 1504-1509 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.10.030]
- 20 Liu C, Fan H, Li Y, Xiao X. Research Advances on

- Hepatotoxicity of Herbal Medicines in China. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 7150391 [PMID: 28078299 DOI: 10.1155/2016/7150391]
- 21 伍玉南, 张冬, 张涛, 孙克伟. 基于文献回顾性研究中药药物性肝损伤. *中西医结合肝病杂志* 2017; 27: 13-15 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2017.01.005]
- 22 Lin G, Wang JY, Li N, Li M, Gao H, Ji Y, Zhang F, Wang H, Zhou Y, Ye Y, Xu HX, Zheng J. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome associated with consumption of *Gynura segetum*. *J Hepatol* 2011; 54: 666-673 [PMID: 21146894 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.031]
- 23 吕爱平, 王丽颖. 加强中成药合理使用的建议. *中国中药杂志* 2011; 36: 2762-2763
- 24 李大寿, 艾远征. 中药致药物性肝损伤的原因与预防措施. *中国实用医药* 2011; 6: 251-253 [DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2011.28.027]
- 25 钟萌. 中成药说明书与用药安全相关探讨. *中国中医药信息杂志* 2011; 18: 94-95 [DOI: 10.3969/j.issn.1005-5304.2011.12.045]
- 26 王慧, 张小波, 赵宇平, 史婷婷, 杨光. 中成药产业区域分布特征及变化趋势分析. *中国中药杂志* 2017; 42: 2814-2819 [DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20170609.001]
- 27 侯福平, 李野, 许晶, 张红. 基于ARMA模型的我国“十二五”时期中成药工业产值预测分析. *中国新药杂志* 2013; 22: 17-19
- 28 Jing J, Teschke R. Traditional Chinese Medicine and Herb-induced Liver Injury: Comparison with Drug-induced Liver Injury. *J Clin Transl Hepatol* 2018; 6: 57-68 [PMID: 29577033 DOI: 10.14218/JCTH.2017.00033]
- 29 Wang R, Qi X, Yoshida EM, Méndez-Sánchez N, Teschke R, Sun M, Liu X, Su C, Deng J, Deng H, Hou F, Guo X. Clinical characteristics and outcomes of traditional Chinese medicine-induced liver injury: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 12: 425-434 [PMID: 29323538 DOI: 10.1080/17474124.2018.1427581]
- 30 Teschke R, Wolff A, Frenzel C, Schulze J. Review article: Herbal hepatotoxicity--an update on traditional Chinese medicine preparations. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 32-50 [PMID: 24844799 DOI: 10.1111/apt.12798]
- 31 Xue LM, Zhang QY, Han P, Jiang YP, Yan RD, Wang Y, Rahman K, Jia M, Han T, Qin LP. Hepatotoxic constituents and toxicological mechanism of *Xanthium strumarium* L. fruits. *J Ethnopharmacol* 2014; 152: 272-282 [PMID: 24447814 DOI: 10.1016/j.jep.2013.12.024]
- 32 熊印华, 刘晓杰, 王新堂, 杨莉, 王峰涛. 基于脂肪酸代谢轮廓分析川楝子的肝毒性研究. *中草药* 2017; 48: 3104-3109 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.15.014]
- 33 陶明宝, 张乐, 刘飞, 陈林, 刘友平, 陈鸿平. 含蒽醌类成分中药的安全性研究进展. *中药药理与临床* 2016; 32: 238-240 [DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.2016.06.069]
- 34 Teschke R, Eickhoff A. Herbal hepatotoxicity in traditional and modern medicine: actual key issues and new encouraging steps. *Front Pharmacol* 2015; 6: 72 [PMID: 25954198 DOI: 10.3389/fphar.2015.00072]
- 35 Liu SJ, Tang ZS, Liao ZX, Cui CL, Liu HB, Liang YN, Zhang Y, Xu HB, Zhang DB, Zheng YT, Shi HX, Li SY. The chemistry and pharmacology of *Ligularia przewalskii*: A review. *J Ethnopharmacol* 2018; 219: 32-49 [PMID: 29526703 DOI: 10.1016/j.jep.2018.03.002]
- 36 Teschke R, Larrey D, Melchart D, Danan G. Traditional Chinese Medicine (TCM) and Herbal Hepatotoxicity: RUCAM and the Role of Novel Diagnostic Biomarkers Such as MicroRNAs. *Medicines (Basel)* 2016; 3: [PMID: 28930128 DOI: 10.3390/medicines3030018]
- 37 Ng AWT, Poon SL, Huang MN, Lim JQ, Boot A, Yu W, Suzuki Y, Thangaraju S, Ng CCY, Tan P, Pang ST, Huang HY, Yu MC, Lee PH, Hsieh SY, Chang AY, Teh BT, Rozen SG. Aristolochic acids and their derivatives are widely implicated in liver cancers in Taiwan and throughout Asia. *Sci Transl Med* 2017; 9
- 38 高学敏, 张建军, 张德芹, 王景霞, 欧丽娜, 陈绍红. 中成药质量标准化建设的现状及展望. *中国中药杂志* 2007; 32: 868-872
- 39 陶玲, 管咏梅, 陈丽华, 肖芳, 金晨, 臧振中. 雷公藤配伍减毒研究进展. *中国实验方剂学杂志* 2018; 24: 229-234 [DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2018040229]
- 40 杨倩, 李晓宇, 赵新妹, 孙蓉. 含何首乌的中成药不良反应系统分析. *中草药* 2017; 48: 1878-1887 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.09.028]
- 41 吴亚男, 罗燕, 刘芽青, 梁先婷. 中药引起药物性肝损害原因探析. *亚太传统医药* 2017; 13: 157-159 [DOI: 10.11954/ytctyy.201713076]
- 42 邵丹, 李晓菲, 尹萍, 王伽伯, 孙洪胜, 李飞, 肖小河. 基于炮制减毒思想的何首乌肝毒性物质基础初步研究. *中草药* 2017; 48: 2044-2050 [DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.10.019]
- 43 Lu YF, Wu Q, Liang SX, Miao JW, Shi JS, Liu J. Evaluation of hepatotoxicity potential of cinnabar-containing An-Gong-Niu-Huang Wan, a patent traditional Chinese medicine. *Regul Toxicol Pharmacol* 2011; 60: 206-211 [PMID: 21435368 DOI: 10.1016/j.yrtph.2011.03.007]
- 44 刘睿, 李新宇, 刘昌孝. 网络毒理学及其在中药毒性成分预测中的应用研究. *药物评价研究* 2017; 48: 1-7 [DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.05.e001]
- 45 Melchart D, Hager S, Dai J, Weidenhammer W. Quality Control and Complication Screening Programme of Chinese Medicinal Drugs at the First German Hospital of Traditional Chinese Medicine - A Retrospective Analysis. *Forsch Komplementmed* 2016; 23 Suppl 2: 21-28 [PMID: 27272353 DOI: 10.1159/000444983]
- 46 王丽霞, 李力, 谢燕霞, 陆丽珠. 含化学药(西药)成分中成药的安全使用. *药学服务与研究* 2002; 2: 211-214
- 47 Lin D, Li C, Peng Y, Gao H, Zheng J. Cytochrome p450-mediated metabolic activation of diosbulbin B. *Drug Metab Dispos* 2014; 42: 1727-1736 [PMID: 25024403 DOI: 10.1124/dmd.114.059261]
- 48 Stedman C. Herbal hepatotoxicity. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 195-206 [PMID: 12016550 DOI: 10.1055/s-2002-30104]
- 49 Wu H, Zhong RL, Xia Z, Huang HC, Zhong QX, Feng L, Song J, Jia XB. Research progress on potential liver toxic components in traditional Chinese medicine. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2016; 41: 3209-3217 [PMID: 28920372 DOI: 10.4268/cjcm.20161715]
- 50 何婷婷, 官嫚, 白云峰, 朱云, 王伽伯, 牛明, 刘冰, 李永钢, 肖小河. 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: 3096-3099
- 51 朱云, 王伽伯, 李丽, 张涛, 刘成海, 孙克伟, 杨华升, 郭玉明. 中草药相关肝损伤临床诊疗指南. *中国中西医结合杂志* 2016; 36: 645-653 [DOI: 10.7661/CJIM.2016.06.0645]
- 52 Lin TJ, Su CC, Lan CK, Jiang DD, Tsai JL, Tsai MS. Acute poisonings with *Breynia officinalis*--an outbreak of hepatotoxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41: 591-594 [PMID: 14514003]
- 53 Tsai CC, Kao CT, Hsu CT, Lin CC, Lin JG. Evaluation of four prescriptions of traditional Chinese medicine: syh-mo-yiin, guizhi-fuling-wan, shieh-qing-wan and syh-nih-sann on experimental acute liver damage in rats. *J Ethnopharmacol* 1997; 55: 213-222 [PMID: 9080342]
- 54 Tian T, Chen H, Zhao YY. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, toxicology and quality control of *Alisma orientale* (Sam.) Juzep: a review. *J Ethnopharmacol* 2014; 158 Pt A: 373-387 [PMID: 25446590 DOI: 10.1016/j.jep.2014.10.061]
- 55 Teschke R. Traditional Chinese Medicine Induced Liver Injury. *J Clin Transl Hepatol* 2014; 2: 80-94 [PMID: 26357619 DOI: 10.14218/JCTH.2014.00003]
- 56 Lee WJ, Kim HW, Lee HY, Son CG. Systematic review on



- herb-induced liver injury in Korea. *Food Chem Toxicol* 2015; 84: 47-54 [PMID: 26165727 DOI: 10.1016/j.fct.2015.06.004]
- 57 Zhang P, Ye Y, Yang X, Jiao Y. Systematic Review on Chinese Herbal Medicine Induced Liver Injury. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016; 2016: 3560812 [PMID: 27651817 DOI: 10.1155/2016/3560812]
- 58 赵凤娥, 石振东. 中药相关性肝损伤的临床研究进展. *世界华人消化杂志* 2017; 25: 2689-2694 [DOI: 10.11569/wcjd.v25.i30.2689]
- 59 刘莹, 仲青香, 邱辉辉, 汪刚, 王程成, 封亮, 贾晓斌. 基于肝毒性的雷公藤中药复方配伍减毒的研究进展. *中国中药杂志* 2017; 42: 3044-3048 [DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20170714.011]

编辑: 崔丽君 电编: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2018 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》正文要求

**本刊讯** 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献. 序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文. 以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系. (2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验. 对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可. (3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论. (4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾. 图表的数量要精选. 表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容. 表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出. 图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出. 同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述. 如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化. A: ...; B: ...; C: ...; D: ...; E: ...; F: ...; G: ... 曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号. 统计学显著性用: <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$  ( $P > 0.05$  不注). 如同一表中另有一套  $P$  值, 则<sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$ ; 第 3 套为<sup>e</sup> $P < 0.05$ , <sup>f</sup> $P < 0.01$ .  $P$  值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$ ,  $t = 4.56$  vs 对照组等, 注在表的左下方. 表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐. “空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等. 表图勿与正文内容重复. 表图的标目尽量用  $t/\text{min}$ ,  $c/(\text{mol/L})$ ,  $p/\text{kPa}$ ,  $V/\text{mL}$ ,  $t/^\circ\text{C}$  表达. 黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片. 彩色图片大小  $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$ , 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴. (5) 致谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐.





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

