

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2017 年 10 月 28 日 第 25 卷 第 30 期 (Volume 25 Number 30)



30 / 2017

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. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 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)》数据库收录.



述评

2665 ABO血型不合肝移植的现状和最新进展

朱世凯, 许甜

2672 慢性乙型肝炎病毒母婴阻断的研究现状与争议

李舫婷, 林潮双

2681 肝脏损伤新的血清学标志物的研究进展

宋华峰, 胥萍

2689 中药相关性肝损伤的临床研究进展

赵凤娥, 石振东

2695 单纯性肥胖与肠道菌群相关性研究现状

闫鸣, 于兆鹏, 白日星

基础研究

2702 高原地区不同海拔下大鼠SAP相关肾损伤变化的研究

贺贝贝, 郭亚民, 朱海宏, 杨效, 白云燕

临床研究

2708 不同新辅助化疗方案对进展期胃癌患者近期疗效、根治切除率及生存时间的影响

蒋先明, 文强, 叶瑞智, 刘丽丹

文献综述

2714 间充质干细胞移植治疗胰腺炎的研究进展

金相任, 徐铂然, 侯国方, 孙备, 白雪巍

临床实践

2721 食管异物临床特点及规范化诊疗

史文松, 苏争艳, 魏创业, 陈小放, 刘帅帅, 付校, 刘东雷, 崔广晖

2731 重度脂肪肝患者胆囊结石超声诊断结果及其影响因素260例分析

张含君

2735 老年人早期胃癌及高级别上皮内瘤变ESD治疗的疗效评价

李世华, 吴正奇, 张志镒, 卢林芝, 赵光源

2741 前列地尔联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎临床疗效及其对患者炎症因子的影响

陆丽娜, 汤志娟, 蒋国法, 黄伟, 於敏

附录

- 《世界华人消化杂志》投稿须知
- 2017年国内国际会议预告

志谢

- 志谢《世界华人消化杂志》编委

消 息

- 2671 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 2680 《世界华人消化杂志》修回稿须知
- 2688 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费
- 2694 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 2713 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事
- 2720 《世界华人消化杂志》外文字符标准
- 2730 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 2740 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

《世界华人消化杂志》编委, 朱世凯, 副教授, 副主任医师, 硕士生导师, 610072, 四川省成都市青羊区一环路西二段32号, 电子科技大学附属医院·四川省人民医院肝胆胰脾外科·器官移植中心. 主要致力于胰腺癌发病机制的研究, 尤为擅长lncRNA对胰腺癌发生发展调控机制的研究. 现担任四川省医学会器官移植专委会委员、四川省医师协会器官移植医师分会委员、四川省科技青年联合会理事、四川省卫计委学术技术带头人后备人选. 主持或参与4项国家自然科学基金项目, 1项博士后科学基金和4项四川省卫计委科研课题, 发表SCI论文10余篇及中文核心期刊论文20余篇.

本期责任人

编务 李香; 送审编辑 闫晋利, 李瑞芳; 组版编辑 杜冉冉; 英文编辑 王天奇; 责任编辑 闫晋利; 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 2017-10-28

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](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: wjcd@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

<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. 本刊被中国知网《中国期刊全文数据库》, 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)》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

© 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Contents

Volume 25 Number 30 October 28, 2017

EDITORIAL

2665 Recent advances in ABO incompatible liver transplantation

Zhu SK, Xu T

2672 Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Research progress and controversy

Li YT, Lin CS

2681 New serological markers for liver damage

Song HF, Xu P

2689 Advances in clinical research of traditional Chinese medicine-related liver injury

Zhao FE, Shi ZD

2695 Intestinal flora and obesity

Yan M, Yu ZP, Bai RX

BASIC RESEARCH

2702 Severe acute pancreatitis-related renal injury in rats at different altitudes

He BB, Guo YM, Zhu HH, Yang X, Bai YY

CLINICAL RESEARCH

2708 Effect of two neoadjuvant chemotherapy regimens on short-term curative effect, radical resection rate and survival time of patients with advanced gastric cancer

Jiang XM, Wen Q, Ye RZ, Liu LD

REVIEW

2714 Mesenchymal stem cell transplantation for treatment of pancreatitis

Jin XR, Xu BR, Hou GF, Sun B, Bai XW

CLINICAL PRACTICE

- 2721 Clinical features and standardized diagnosis and treatment of esophageal foreign bodies

Shi WS, Su ZY, Wei CY, Chen XF, Liu SS, Fu X, Liu DL, Cui GH

- 2731 Gallbladder stones in patients with severe fatty liver: Ultrasound diagnosis and influencing factors

Zhang HJ

- 2735 Efficacy and safety of endoscopic submucosal dissection vs surgery for treatment of early gastric cancer and high-grade intraepithelial neoplasia in elderly patients

Li SH, Wu ZQ, Zhang ZY, Lu LZ, Zhao GY

- 2741 Alprostadil combined with somatostatin for treatment of severe acute pancreatitis: Clinical efficacy and impact on inflammatory factors

Lu LN, Tang ZJ, Jiang GF, Huang W, Yu M

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 25 Number 30 October 28, 2017

APPENDIX

- Instructions to authors
- Calendar of meetings and events in 2017

ACKNOWLEDGMENT

- Acknowledgments to reviewers for the *World Chinese Journal of Digestology*

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Shi-Kai Zhu, Associate Professor, Associate Chief Physician, Organ Transplant Center; Department of Hepatobiliary Surgery, Sichuan Provincial People's Hospital, 32 Yihuan Road, Qingyang District, Chengdu 610072, Sichuan Province, China

Indexed/Abstracted by

Chinese Journal Full-text Database, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, and Abstract Journals.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Xiang Li* Review Editor: *Jin-Li Yan*, *Rui-Fang Li* Electronic Editor: *Ran-Ran Du*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang* Editor-in-Charge: *Jin-Li Yan* 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 October 28, 2017

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
<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
<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

© 2017 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.

中药相关性肝损伤的临床研究进展

赵凤娥, 石振东

赵凤娥, 石振东, 沈阳医学院附属第四医院(铁法煤业集团总医院)老年病科 辽宁省铁岭市 112700

赵凤娥, 主任医师, 主要从事消化系统疾病的临床研究。

作者贡献分布: 石振东负责文献收集与论文撰写; 赵凤娥负责选题、文献整理及论文审校。

通讯作者: 石振东, 副主任医师, 112700, 辽宁省铁岭市调兵山振兴路3号, 沈阳医学院附属第四医院(铁法煤业集团总医院)老年病科. shiminghan666@163.com
电话: 024-76835863

收稿日期: 2017-07-19

修回日期: 2017-08-15

接受日期: 2017-08-23

在线出版日期: 2017-10-28

Advances in clinical research of traditional Chinese medicine-related liver injury

Feng-E Zhao, Zhen-Dong Shi

Feng-E Zhao, Zhen-Dong Shi, Department of Geriatrics, the Fourth Affiliated Hospital of Shenyang Medical College (Tiefa Coal Industry Group General Hospital), Tieling 112700, Liaoning Province, China

Correspondence to: Zhen-Dong Shi, Associate Chief Physician, Department of Geriatrics, the Fourth Affiliated Hospital of Shenyang Medical College (Tiefa Coal Industry Group General Hospital), 3 Zhenxing Road, Diaobingshan District, Tieling 112700, Liaoning Province, China. shiminghan666@163.com

Received: 2017-07-19

Revised: 2017-08-15

Accepted: 2017-08-23

Published online: 2017-10-28

Abstract

With the wide application of traditional Chinese medicine (TCM), the number of reports of

TCM-related liver injury (TCM-LI) is gradually increasing. The causes and mechanisms of TCM-LI are complex, and may be related to direct toxicity of TCM and its metabolites to the liver or idiosyncratic reactions of the body to TCM and its metabolites. The diagnosis of TCM-LI is mainly based on medical history, onset time, disease course, clinical manifestations, auxiliary examination, and the exclusion of other hepatopathies. Glutathione, glycyrrhizic acid preparation, polyene phosphatidyl choline, S-adenosylmethionine, ursodeoxycholic acid, silymarin, N-acetyl cysteine, and other drugs can be used as therapies, and artificial liver support therapy is required for severe cases. Attention should be paid to TCM-LI by both doctors and patients, and active measures of prevention and risk management should be taken.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Liver injury; Drug-induced disease; Traditional Chinese medicine; Diagnosis; Treatment

Zhao FE, Shi ZD. Advances in clinical research of traditional Chinese medicine-related liver injury. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(30): 2689-2694 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i30/2689.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i30.2689>

摘要

随着中药(traditional Chinese medicine, TCM)在临床的广泛应用, 有关TCM相关性肝损伤(TCM-related liver injury, TCM-LI)的报道也逐渐增多。TCM-LI的原因和机制较为复杂, 可能与TCM及其代谢物对肝脏的直接毒性

背景资料

虽然传统中药(traditional Chinese medicine, TCM)有悠久的历史, 但目前临床上TCM导致肝损伤的报道逐渐增多, 将其称之为中药相关性肝损伤(TCM-related liver injury, TCM-LI)。由于TCM尤其是复方制剂组分相当复杂, 很多民众和部分医生对TCM-LI的认识和警惕性严重欠缺, TCM-LI的临床表现、实验室及影像学检查缺乏特异性等原因, 容易导致TCM-LI延误诊治。因此, 应加强对TCM-LI的充分认识和积极防治。

同行评议者

高雅, 桂林医学院药学院; 李勇, 教授, 主任医师, 上海中医药大学附属中医医院消化科; 马赞, 副教授, 副主任医师, 首都医科大学; 张西波, 副教授, 副主任医师, 天津市南开医院肝胆胰外科; 张永生, 副研究员, 浙江中医药大学药学院

■ 研发前沿

HepaTox和Liver-Tox等网络互动平台的建立和应用是近年来药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)研究领域之一, 其提供的药物(包括TCM)肝毒性信息、专业术语、诊断量表、最新资讯以及病例报告-管理-随访互动系统, 有助于医药专业人员和公众提高对TCM-LI的认知, 并在临床实践和科研中加以运用, 充分警觉和规避TCM-LI风险.

或机体的特异质反应有关. TCM-LI的诊断主要依据用药史、发病时间和过程、临床表现及辅助检查, 并排除其他肝病. TCM-LI的治疗可选择还原型谷胱甘肽、甘草酸制剂、多烯磷脂酰胆碱、S-腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸、水飞蓟素和N-乙酰半胱氨酸等药物, 重症需进行人工肝支持治疗. TCM-LI应引起医患双方的极大重视, 并采取积极的预防及风险管理措施.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝损伤; 药源性疾病; 中药; 诊断; 治疗

核心提要: 中药相关性肝损伤起病隐匿, 临床表现、实验室及影像学检查无特异性, 易被忽视和误诊, 临床上提高认识、合理用药、加强监测对防止误诊误治至关重要.

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(30): 2689-2694 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i30/2689.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i30.2689>

0 引言

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药(traditional Chinese medicine, TCM)、天然药、保健品、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝损伤^[1-3]. 其中TCM是指在中医等传统民族医药学理论指导下生产和使用的各种草药和非草药类的中药材、饮片和中成药^[3]. 随着TCM在中国乃至国际的广泛应用, 许多临床疾病的疗效得以提高, 但有关TCM不良反应的报道也逐渐增多, 其中肝损伤占有较大比例, 被称之为TCM相关性肝损伤(TCM-related liver injury, TCM-LI)^[4].

据统计, TCM-LI占有所有DILI的21.15%-25.37%^[5,6], 已成为现阶段中国DILI的重要病因之一, 在其他亚洲国家、美国亦有一定的发病率^[7,8], 并引起关注. 目前临床报道的可导致肝损伤的单味TCM、中成药(包括汤剂)均有100余种^[9-17], 其中前者较多见的有雷公藤、何首乌、土三七、黄药子和苍耳子等, 后者较多见的有壮骨关节丸、雷公藤多甙片、克银丸、消核片(丸)和小柴胡汤等. TCM-LI的病因、发病机制较为复杂, 多数学者^[18,19]认为可

能与TCM及其代谢物的直接毒性或机体的特异质反应有关, 但目前各单药的致病机制尚未完全阐明, 临床上也难以判定中成药(包括汤剂)导致肝损伤的确切成份. TCM-LI临床表现为急性或慢性肝损伤, 多为可逆性, 但严重者可进展为肝硬化, 甚至因肝衰竭致死^[8,20], 这改变了既往认为的TCM“无毒无害”的陈腐观念. 临床研究^[4]显示, 临床上常见的可导致肝损伤的TCM, 即包括真正意义上有毒的TCM, 也有传统观念认为“无毒”的TCM, 并且以后者居多, 易被忽视和延误诊治. 因此, 应加强对TCM-LI的正确认识及有效防治.

1 诊断和鉴别诊断

1.1 临床特点 TCM-LI以女性多见^[21-26], 起病隐匿, 潜伏期差异较大, 可短至1-2 d^[25,27], 也可长达6 mo-1年^[23], 47.47%-73.60%的患者发生于用药后1-4 wk^[14,28]. TCM-LI临床分型与DILI相同, 亦分为急性和慢性DILI两类, 其中急性DILI最常见^[3,29], 而慢性DILI容易被忽视, 病情更严重^[29].

1.1.1 急性DILI: 病程<6 mo^[3,30], 依据其临床表现及病理特征可分为3种类型^[3,29,31-40]: (1)肝细胞损伤型: 此型在TCM-LI中最常见(占46.2%-82.4%)^[27,40]. 部分患者出现乏力、食欲不振、厌油腻、恶心、呕吐、上腹不适、肝区隐痛和腹胀等类似病毒性肝炎的临床表现, 亦可仅仅出现无症状的肝功能检验异常, 血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)常增至正常上限3倍以上, 或ALT/碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)≥5; 常于停药后1-2 mo恢复正常; 病理特征为轻者仅见少量肝细胞肿胀、变性; 重者肝细胞坏死, 汇管区内嗜酸粒细胞、淋巴细胞浸润^[3,29]; (2)胆汁淤积型: 主要表现为黄疸、皮肤瘙痒及大便颜色变浅, ALP增高比ALT增高更早、更明显, ALP多增至正常上限2倍以上, 且ALT/ALP比值≤2; 病理特征为毛细胆管型胆汁淤积^[29]. 此型相对容易进展为慢性DILI^[3]; (3)混合型: 临床和病理兼有肝细胞损伤和淤胆的表现, ALT和ALP分别增至3倍和2倍正常值上限以上, 且ALT/ALP比值介于2-5^[29]. 少数TCM-LI患者还可出现发热、皮疹及外周血嗜酸性粒细胞计数增高等变态反应表现, 以及合并肾损伤等多器官损伤^[14,24].

1.1.2 慢性DILI: 病程>6 mo^[3], 临床上有慢性肝

炎、肝纤维化、肝硬化、自身免疫性肝炎、肝内胆管淤积、胆管消失综合征和肝脏肿瘤等改变及相应的临床表现^[41], 上述病变之间可能重叠. 少数患者还可出现肝窦阻塞综合征、肝小静脉闭塞病, 二者亦可呈急性, 并有黄疸、肝肿大及腹水等表现^[41], 与肝窦和肝脏终末小静脉内皮损伤有关^[3,19].

1.2 实验室检查 血清ALT水平是评价肝细胞损伤的敏感指标^[29], 但也应注意某些TCM-LI患者未必出现ALT显著增高. 天冬氨酸氨基转移酶主要存在于线粒体中, 其增高反映肝细胞受损更为严重. ALP对于肝细胞损伤并不敏感, 但对于干扰胆汁流动的肝内、外因素十分敏感^[29], 需排除生长发育期儿童和骨病患者的非胆源性ALP增高. 当肝内合成亢进或胆汁排出受阻时, 血清 γ -谷氨酰转肽酶增高, 对本病胆汁淤积型、混合型诊断的敏感性和特异性常不逊于ALP. TCM致肝细胞或胆管受损可导致血清胆红素增高^[29]. 血清总胆汁酸增高、尤其是牛磺酸结合型胆汁酸对本病胆汁淤积型的诊断也具有一定的意义^[26,42,43]. 另外, 血清白蛋白降低和凝血功能下降均提示肝损伤较严重^[3], 但亦需同时排除肾病、营养不良及凝血系统疾病等病因. 少数患者还存在外周血嗜酸性粒细胞计数增高和血清自身抗体阳性^[44,45]. 总体而言, 上述检验有助于确定本病严重程度及预后, 但对诊断缺乏特异性.

目前发现吡咯-蛋白加合物是诊断土三七引起肝窦阻塞综合征、肝小静脉闭塞病的重要生物标志物^[3]. 近年来临床还出现多种与DILI相关的血清学、生化学和组织学生物标志物的报道, 包括与细胞凋亡及坏死相关的生物标志物、线粒体特异性生物标志物、针对细胞色素P450等药物代谢酶的循环自身抗体、反映胆汁淤积的生物标志物、反映对DILI易感性的遗传学生物标志物, 但这些标志物对DILI诊断也缺乏特异性^[3], 其临床应用价值尚需广泛验证.

1.3 影像学检查 超声检查时急性DILI患者多无明显改变或仅有轻度肿大, 并发急性肝衰竭者可出现肝脏体积缩小^[3], 其对肝硬化、肝占位性病变和肝血管病变亦具有一定诊断价值. 计算机断层扫描(computed tomography, CT)对于肝硬化、肝占位性病变的诊断价值优于超声检查. 影像学检查对肝窦阻塞综合征、肝小静

脉闭塞病的诊断有重要价值, CT平扫可见肝脏肿大、腹水, CT增强扫描门静脉期可见肝脏密度不均匀, 呈斑片状, 形似地图状改变, 门静脉则显示不清^[3]. 超声、CT或磁共振成像等检查对鉴别胆汁淤积型DILI与胆道疾病或胆管恶性肿瘤有较大价值, 对仍难鉴别者可经内镜逆行胰胆管造影检查.

1.4 病理组织学检查 为明确诊断和评估病情, 下列情况应考虑进行肝活检病理组织学检查^[3,29]:

(1)经临床、实验室及影像学检查仍难以确诊TCM-LI时, 尤其是仍不能完全排除自身免疫性肝炎时; (2)停用可疑药物后, 肝脏生化指标仍持续增高或出现肝功能恶化的其他征象; (3)停用可疑药物1-3 mo, 肝功能指标仍未降至峰值的50%以下; (4)怀疑慢性DILI或伴有其他慢性肝病时. TCM-LI的组织病理表现如前所述. 与西药导致的肝损伤相比, TCM-LI更易出现融合性坏死、界面炎、纤维间隔形成和汇管区淋巴细胞、浆细胞浸润, 即自身免疫反应和慢性肝炎改变更趋于严重^[22,45].

1.5 诊断策略 目前TCM-LI的诊断仍属排他性诊断. 首先, 应结合发病过程、临床表现、特点和肝脏生化指标确定存在肝损伤; 其次, 通过影像学检查, 甚至肝穿刺活体组织检查排除其他肝病; 最后, 通过因果关系(用药史、停用可疑药物后的恢复情况及再用药反应等)评估来明确肝损伤与可疑药物的相关程度^[3,29,46,47].

1.6 鉴别诊断 TCM-LI临床表现、实验室及影像学检查无特异性, 需与各型病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝病、酒精性肝病、自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、代谢性/遗传性疾病(肝豆状核变性、血友病及 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症)等相鉴别^[3,29]. 因此, 临床上需通过细致的病史询问、体格检查、临床特征分析、生化检验、病原学检查、影像学检查乃至病理组织学检查等进行鉴别诊断.

当临床诊断TCM-LI有困难时, 可采用国际上常用的RUCAM评分系统协助鉴别诊断^[2,48]:

(1)药物治疗与发生肝损伤的时间关系: (a)初次治疗5-90 d, 后续治疗1-15 d者, 加2分; (b)初次治疗<5 d 或>90 d; 后续治疗>15 d者, 加1分; (c)停药 ≤ 15 d者, 加1分; (2)撤药反应: (a)停药后8 d内ALT从峰值下降 $\geq 50\%$ 者, 加3分; (b)停药30 d内ALT从峰值下降 $\geq 50\%$ 者, 加2分; (c)停药30 d后ALT从峰值下降 $\geq 50\%$, 记0分; (d)停

□ 相关报道
TCM-LI的临床诊断目前仍为排他性诊断. 汪月娥、任晓非等均推荐采用国际上公认的RUCAM评分系统进行TCM-LI的因果关系评价, 对临床有一定的指导作用.

创新盘点

TCM-LI是目前中国DILI的重要病因之一, 但TCM中各单药的致病机制尚未完全阐明, 临床诊断也缺乏特异指标, 因此积极开展大规模、多中心、前瞻性和随机对照的临床研究将成为今后该领域的主要方向。

药30 d后ALT从峰值下降<50%, 减2分; (3)危险因素: (a)饮酒或妊娠者, 加1分; (b)非妊娠期或无饮酒史者, 均记0分; (c)年龄≥55岁者, 加1分; (d)年龄<55岁者, 记0分; (4)伴随用药: (a)伴随用药肝毒性不明, 但发病时间符合者, 减1分; (b)已知伴随用药具有肝毒性且与发病时间符合者, 减2分; (c)有伴随用药导致肝损伤的证据(如再用药反应等)者, 减3分; (5)排除其他非药物因素: 主要因素包括甲型、乙型或丙型病毒性肝炎、胆道阻塞、酒精性肝病、近期有血压急剧下降史; 其他因素有本身疾病的并发症、巨细胞病毒、EB病毒或Herpes病毒感染。 (a)排除以上所有因素者, 加2分; (b)排除6个主要因素者, 加1分; (c)排除4-5个主要因素者, 记0分; (d)排除主要因素<4个者, 减2分; (e)高度可能为非药物因素者, 减3分; (6)药物肝毒性的已知情况: (a)在说明书中已注明者, 加2分; (b)曾有报道, 但未在说明书或处方时注明者, 加1分; (c)无相关报道者, 记0分; (7)再用药反应: (a)阳性(再用药后ALT增高>2倍正常值上限)者, 加2分; (b)可疑阳性(再用药后ALT增高>2倍正常值上限, 但同时合并应用其他药物)者, 加1分; (c)阴性(再用药后ALT增高<2倍正常值上限)者, 减2分。根据评分结果将药物与肝损伤的相关性分为5级: >8分为极可能; 6-8分为很可能; 3-5分为可能; 1-2分为不太可能; ≤0分为可排除^[1]。

2 治疗

TCM-LI治疗原则首先是立即停用和防止再使用导致肝损伤的相关药物, 早期清除和排泄体内药物; 其次是对已存在肝损伤或肝衰竭患者进行对症、支持治疗^[3,29,49,50]。目前推荐TCM-LI的治疗药物与DILI相同, 包括^[3,29]: (1)还原型谷胱甘肽: 为体内主要的抗氧化剂, 具有清除自由基、抑制细胞膜脂质过氧化作用, 可减轻肝损伤; (2)甘草酸制剂: 除具有抗脂质过氧化作用外, 还能降低血清转氨酶水平。异甘草酸镁被中国食品药品监督管理局新增为急性DILI的适应证, 可应用于ALT显著增高的肝细胞损伤型或混合型DILI患者; (3)多烯磷脂酰胆碱: 可与肝细胞膜结合, 起到修复、稳定、保护生物膜的作用; (4)S-腺苷蛋氨酸: 通过转硫基作用, 促进谷胱甘肽和半胱氨酸的生成, 从而对抗自由基导致的肝损伤; 其在体内合成牛磺酸与胆酸结合后可增加胆酸的可溶性, 对肝

内胆汁淤积有一定的防治作用; (5)熊去氧胆酸: 为内源性亲水性胆汁酸, 可改善肝细胞和胆管细胞的分泌, 并有免疫调节作用, 尤其适用于胆汁淤积型DILI患者; (6)N-乙酰半胱氨酸: 能够清除多种自由基, 适用于重症患者, 并且越早应用效果越好; (7)其他: 对轻、中度肝细胞损伤型或混合型DILI患者, 炎症较重的还可试用双环醇, 炎症较轻者可试用水飞蓟素。目前无证据显示两种以上抗炎保肝药物对本病有更好的疗效, 因此尚不推荐两种以上抗炎保肝药物联用^[3]。糖皮质激素治疗本病尚缺乏随机对照研究, 目前仅建议用于超敏反应、自身免疫征象显著或停用导致肝损伤药物后肝功能指标继续恶化的患者。并发肝衰竭的治疗包括: 对症、支持治疗、清除毒性药物(人工肝治疗)、防治并发症, 对出现严重凝血功能障碍和肝性脑病的急性或亚急性肝衰竭患者可考虑肝移植治疗^[3,29]。

3 结论

肝脏是药物代谢的重要器官, TCM及其复方制剂多是在肝内进行氧化、还原、羟化和水解等代谢过程, 同时由于药物本身、机体反应和不规范用药等因素的影响, 因此某些TCM可引起肝损伤。流行病学资料显示TCM-LI是一种最常见和最严重的药物不良反应, 但目前仍然被很多民众和部分医生所忽略, 而TCM-LI的临床表现及常规辅助检查又缺乏特异性, 所以临床上容易导致漏诊、误诊^[51]。TCM-LI重在预防, 医患双方均应加强认识, 提高警惕性, 临床医师应慎用已知具有肝毒性的药物, 忌用肝毒性较大的药物, 患者应杜绝盲目性、长时间、超剂量及非处方用药, 做到真正合理使用TCM。临床上儿童、老年、女性、慢病体质者、肝肾疾病患者相对更容易出现TCM-LI, 应被视为重点观察人群; 应用TCM疗程较长者需严密观察病情变化, 定期检测肝功能指标, 一旦出现TCM-LI的征象, 应及时就诊, 早发现、早诊断、早停药和早治疗。目前TCM和TCM-LI仍有许多临床问题尚未完全阐明, 深入探讨TCM的肝毒性和TCM-LI的发生机制, 积极开展TCM-LI的临床研究(特别是大规模、多中心、前瞻性和随机对照的临床研究), 努力提高TCM-LI诊断的准确性, 逐渐完善TCM-LI预防及风险管理措施^[52-55], 对于保证TCM用药

安全, 减少和防止药源性疾病具有积极意义; 而正确评价TCM的肝损伤, 安全有效地应用TCM, 对进一步发扬TCM的优势同样也有重要意义。

4 参考文献

- Fontana RJ, Watkins PB, Bonkovsky HL, Chalasani N, Davern T, Serrano J, Rochon J; DILIN Study Group. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct. *Drug Saf* 2009; 32: 55-68 [PMID: 19132805 DOI: 10.2165/00002018-200932010-00005]
- Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 950-966; quiz 967 [PMID: 24935270 DOI: 10.1038/ajg.2014.131]
- 中华医学会肝病学会药物性肝病工作组. 药物性肝损伤诊治指南. *中华肝病杂志* 2015; 23: 810-819
- 李秀玉, 李超群, 张志敏, 王晓静, 腰向颖. 中药相关性肝损害研究 - 从理论到临床. *转化医学杂志* 2015; 4: 244-248
- 梁雁, 鲁云兰, 车文玺. 111例药物性肝损害病例分析. *药物不良反应杂志* 2004; 6: 374-378
- 邓培媛, 傅琪. 116例药源性肝损害分析. *药物流行病学杂志* 1998; 7: 142-145
- Wai CT. Presentation of drug-induced liver injury in Singapore. *Singapore Med J* 2006; 47: 116-120 [PMID: 16435052]
- 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]
- 王玉华. 常见的引起肝损害药物与临床治疗. *中国医刊* 2007; 42: 16-18
- 胡义扬, 黄甫. 中草药与药物性肝损伤. *中华肝脏病杂志* 2012; 20: 173
- 张平, 柯玉满, 樊小春, 李玉红. 药物性肝损伤临床分析324例. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 3720-3723
- 徐国荣. 中药致肝损害110例分析. *中国医药用药评价与分析* 2014; 14: 563-565
- 汤海林, 陈超, 石俊. 50例中药致肝损害病例分析. *中西医结合研究* 2015; 7: 36, 38
- 李俊, 黄绍萍, 陆基华, 殷科珊, 樊贞瑜, 唐荣, 徐烈, 程计林. 药物性肝损伤临床特点及致病药物回顾性分析. *胃肠病学和肝病杂志* 2016; 25: 164-167
- 龚小慧, 陈良良. 中草药所致药物性肝损害的原因及对策. *湖北中医杂志* 2011; 33: 70-72
- 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: 251-252
- 黄道林, 向娟, 刘晓东, 张勉. 药源性肝损伤中药的研究进展. *海峡药学* 2012; 24: 13-14
- 夏琳, 周新民, 吴开春. 中药所致的肝损害. *临床内科杂志* 2012; 29: 82-84
- 李岩. 要注意中药对肝的损伤作用. *医学与哲学* 2013; 34: 21-22
- 任晓非, 许建明. 中药导致急性肝损伤临床研究. *安徽医药* 2015; 19: 1997-2000
- Elinav E, Pinsker G, Safadi R, Pappo O, Bromberg M, Anis E, Keinan-Boker L, Broide E, Ackerman Z, Kaluski DN, Lev B, Shouval D. Association between consumption of Herbalife nutritional supplements and acute hepatotoxicity. *J Hepatol* 2007; 47: 514-520 [PMID: 17692424 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.06.016]
- 郑俊福, 刘晖, 丁惠国. 中草药致药物性肝损伤的临床特点与病理分析. *中华临床医师杂志(电子版)* 2011; 5: 720-725
- 苏尊玮, 聊宗琳. 中药与西药所致药物性肝损伤的临床对比分析. *实用肝脏病杂志* 2009; 12: 137-138
- 邵颖, 李灼燮, 谭漫红, 陈海平, 李敏, 王慧吉. 中药与西药所致急性药物性肝损伤临床特点对比分析. *临床内科杂志* 2010; 27: 827-829
- 严俊, 茹仁萍. 102例中药及中药制剂引起的药物性肝损害的分析. *中国中医药科技* 2011; 18: 537-538
- 刘丽娜, 陈婉, 郭海燕, 陆原, 何晶, 孙志广. 78例中药与西药引发药物性肝损伤的临床特性研究. *中国肝脏病杂志(电子版)* 2015; 7: 46-50
- 闫亚玲, 周莉. 中药致药物性肝损伤的机制及临床诊治. *肝脏* 2014; 19: 684-686
- 焦琳. 中药致肝损害报道病例分析. *解放军医药杂志* 2013; 25: 53-54
- 葛均波, 徐永健. *内科学*. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 416-418
- 姚光弼. *临床肝脏病学*. 上海: 上海科学技术出版社, 2011: 482-486
- Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990; 11: 272-276 [PMID: 2254635]
- Efferth T, Kaina B. Toxicities by herbal medicines with emphasis to traditional Chinese medicine. *Curr Drug Metab* 2011; 12: 989-996 [PMID: 21892916]
- 赖荣陶, 王晖, 桂红莲, 叶敏贞, 戴维佳, 项晓刚, 赵钢德, 王伟静, 谢青. 138例药物性肝损伤患者的临床特征及肝脏组织学改变. *中华肝脏病杂志* 2012; 20: 185-189
- 许建明. 全国多中心急性药物性肝损伤住院病例调研分析. *中国临床药理学杂志* 2013; 12: 684-686
- 藏红, 游绍莉, 柳芳芳, 申力军, 刘鸿凌, 荣义辉, 朱冰, 辛绍杰. 中药药物性肝损害的临床特征及预防. *实用预防医学* 2013; 20: 1025-1027
- 王欣欣, 刘燕敏, 刘晖, 孙琳, 廖慧钰, 吕福东. 自身抗体阳性的药物性肝损害临床病理特点分析. *中国医药导报* 2013; 10: 85-87
- Navarro VJ, Lucena MI. Hepatotoxicity induced by herbal and dietary supplements. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 172-193 [PMID: 24879982 DOI: 10.1055/s-0034-1375958]
- 刘有理, 周政, 陈兆夷. 45例药物性肝损伤临床分析. *中国药业* 2015; 24: 375-376
- 任张青, 王进海, 李浩, 杨宝龙, 白玉茹, 杨宝龙. 药物性肝损伤临床特征及预后多学科专家共识. *世界华人消化杂志* 2016; 24: 1257-1263
- 王新发, 刘映霞. 中药与西药源性药物性肝损害的临床特点分析. *肝脏* 2016; 21: 13-16
- Hayashi PH, Fontana RJ. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2014; 34: 134-144 [PMID: 24879979 DOI: 10.1055/s-0034-1375955]
- 徐英, 陈崇崇, 杨莉, 王君明, 季莉莉, 王铮涛, 胡之

应用要点

临床应用TCM时, 应提高对TCM-LI的认知和警惕性, 慎用具有肝毒性的TCM, 并注意加强肝功能监测。

□ 同行评价

本文对中草药相关性肝损伤的临床研究进行了系统地整理, 有一定的临床实用价值.

- 璧. 基于胆汁酸代谢网络分析中药黄药子的肝毒性. 药理学学报 2011; 46: 39-44
- 43 Luo L, Schomaker S, Houle C, Aubrecht J, Colangelo JL. Evaluation of serum bile acid profiles as biomarkers of liver injury in rodents. *Toxicol Sci* 2014; 137: 12-25 [PMID: 24085190 DOI: 10.1093/toxsci/kft221]
- 44 刘燕敏, 闫惠平, 韩莹, 张立洁, 刘妍, 廖慧钰, 陈义森, 黄云丽, 赵国庆, 丁惠国. 急性及慢性药物性肝损害患者肝功能及自身抗体检测的临床意义. 中华肝脏病杂志 2010; 18: 37-40
- 45 柳芳芳, 段学章, 藏红, 郭晓东, 申力军, 赵攀, 胡瑾华, 辛绍杰. 中药和西药致急性药物性肝损伤临床和肝组织病理学特征对比分析. 实用肝脏病杂志 2013; 16: 317-319
- 46 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]
- 47 朱云, 李永纲, 王蓼, 王丽苹, 王伽伯, 王睿林, 王立福, 孟雅坤, 王仲霞, 肖小河. 595例中药导致肝损伤临床特征分析. 中国中西医结合杂志 2016; 36: 44-48
- 48 Teschke R, Eickhoff A, Wolff A, Frenzel C, Schulze J. Herbal hepatotoxicity and WHO global introspection method. *Ann Hepatol* 2013; 12: 11-21 [PMID: 23293189]
- 49 陈芸, 庞洁, 盛梅笑. 治疗肾病常用中药的肝毒性及其防治. 辽宁中医药大学学报 2012; 14: 64-66
- 50 Stickel F, Shouval D. Hepatotoxicity of herbal and dietary supplements: an update. *Arch Toxicol* 2015; 89: 851-865 [PMID: 25680499 DOI: 10.1007/s00204-015-1471-3]
- 51 滕光菊, 孙颖, 常彬霞, 张伟, 赵军, 田辉, 梁庆升, 尚丽丹, 邹正升, 李保森. 418例药物性肝损害患者临床特征及预后分析. 肝脏 2013; 18: 11-14
- 52 吕剑敏, 程锐, 吴伟东. 导致药物性肝损害的相关因素分析及针对性干预措施. 世界华人消化杂志 2008; 16: 2225-2228
- 53 冯红云. 浅谈中药致肝损害的现状及其风险管理. 中国药物警戒 2010; 7: 356-358
- 54 Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Pharmacol* 2014; 4: 177 [PMID: 24454289 DOI: 10.3389/fphar.2013.00177]
- 55 吴艳, 马明华, 年华. 中药不良反应产生原因以及临床对策综合分析. 世界中西医结合杂志 2016; 11: 360-363

编辑: 闫晋利 电编: 杜冉冉



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序. 提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码. 文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号. 如马连生^[1]报告……, 研究^[2-5]认为……; PCR方法敏感性高^[6,7]. 文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]. 所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.htm>)和 *World Journal of Gastroenterology* (<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.htm>). 期刊: 序号, 作者(列出全体作者). 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页.



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
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

