保肝药物合理用药专家指引

广东省药学会(2025年9月11日发布;在线出版时间:2025-09-11)

摘要:肝脏疾病的进展主要由肝脏炎症、坏死及其引起的肝纤维化、肝硬化和肝衰竭等病理过程推动。病因治疗和控制肝脏炎症是减少肝细胞损伤和延缓肝纤维化的关键。保肝药物通过促进肝细胞再生、增强肝脏解毒和提高免疫力,起到了保护肝脏的作用。然而,保肝药物种类繁多,其临床应用存在较大争议,缺乏统一的诊疗标准,且不当使用可能引发不良反应。为此,本指引总结了最新的研究成果,梳理了保肝药物的分类、作用机制、在临床的应用以及特殊人群使用和用药监护要点,旨在为临床医生和药师提供科学、规范的用药指导,以确保保肝药物的安全、合理使用。

关键词:保肝药物;临床应用;药学监护;专家指引

中图分类号:R95　　**文献标志码:**A　　**文章编号:**1674-229X(2026)02-0081-12

Doi:10.12048/j.issn.1674-229X.2026.02.001

Expert Consensus on Rational Use of Hepatoprotective Drugs

Guangdong Pharmaceutical Association

ABSTRACT: The progression of liver diseases is primarily driven by hepatic inflammation, necrosis, the subsequent development of liver fibrosis, cirrhosis, and liver failure. Etiological treatment and the control of liver inflammation are key strategies in reducing hepatocellular damage and slowing the progression of liver fibrosis. Hepatoprotective drugs play a crucial role in liver protection by promoting hepatocyte regeneration, enhancing liver detoxification, and boosting immune function. However, these drugs are highly heterogeneous, and their clinical use remains controversial due to the lack of standardized diagnostic and therapeutic guidelines. Furthermore, improper use of these drugs may lead to adverse reactions. Therefore, this expert consensus summarizes the latest research, the classification, mechanisms of action, and clinical applications of hepatoprotective agents. It also highlights key considerations for their use in special populations and under monitoring, aiming to provide clinicians and pharmacists with scientific, standardized medication guidance to ensure the safe and rational use of hepatoprotective drugs.

KEYWORDS: hepatoprotective drugs; clinical application; pharmaceutical care; expert consensus

肝脏炎症坏死及其所致的肝纤维化、肝硬化以及肝衰竭是肝脏疾病进展的主要病理学基础。如能找出病因,在对病因治疗的基础上有效控制肝脏炎症,可减少肝细胞破坏以及延缓肝纤维化的发展[1]。对于这类肝病,祛除病因是关键,保肝治疗是其综合治疗的一部分。然而,并非所有的肝病都能找到病因治疗的方法,如自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化等自身免疫性肝病或是某些先天性肝病等[2],对于这类缺乏有效病因治疗的肝病,保肝治疗则成为了主要治疗方法。

保肝药物是指具有肝脏保护功能、促进肝细胞再生、增强肝脏解毒功能、提高机体免疫力等功效的药物[3]。目前,临床上保肝类药物种类繁多,但关于是否需要使用以及如何使用保肝类药物国内外仍存在较大争议,对于药物种类和疗程的选择等具体问题缺乏统一标准,因此可能会存在不合理用药的现象[4]。保肝药物使用不当容易引起不良反应,严重者将导致肝脏器官功能衰竭,甚至死亡[5]。因此,为规范和优化保肝类药物的临床应用,本指引针对上述问题,结合最新的指南和文献进行总结,梳理了保肝药物的分类和作用机制、合理用药原则、临床应用、特殊人群应用、药学监护等要点,为广大临床医生和药师合理使用保肝药物提供参考。

1　保肝药物的分类及药理作用机制

常见保肝药物根据不同的药理作用机制可分为以下7类,见表1。

*共同通信作者:伍俊妍,二级主任药师,研究方向:临床药学,E-mail:wujunyan@mail.sysu.edu.cn;麦海燕,主任药师,研究方向:药品综合评价和临床研究、医院药事管理、医院制剂,E-mail:maihy@mail.sysu.edu.cn

表1　保肝药物的分类及代表药物

分类	代表药物
抗炎保肝类药物	甘草酸二铵、复方甘草酸苷、异甘草酸镁
肝细胞膜修复保护剂及促肝细胞再生药物	多烯磷脂酰胆碱、促肝细胞生长素
解毒类药物	还原型谷胱甘肽、*N*-乙酰半胱氨酸、硫普罗宁、葡醛内酯
抗氧化及降酶类药物	水飞蓟素、双环醇、联苯双酯
利胆保肝类药物	熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸、茴三硫
促进能量代谢类药物	辅酶A、门冬氨酸鸟氨酸、门冬氨酸钾镁
中成药	五酯胶囊、护肝片、复方益肝灵片、益肝灵片、肝炎灵注射液、垂 盆草冲剂、茵栀黄注射液、肝苏颗粒、双虎清肝颗粒等、清肝利胆 片、胆宁片、叶下珠片、强肝胶囊、安络化纤丸、扶正化瘀胶囊、复方鳖甲软肝片

1.1　抗炎保肝类药物

甘草酸类制剂在化学结构上与醛固酮的类固醇环相似，具有类似糖皮质激素的非特异性抗炎作用而无抑制免疫功能的不良反应，有较强的抗炎、保护肝细胞膜及改善肝功能的作用[6]。可广泛抑制各种病因介导的相关炎症反应，如抑制由炎症刺激诱导的磷脂酶A2/花生四烯酸（PLA2/AA）、核因子-κB（NF-κB）及丝裂原活化蛋白激酶/激活蛋白1（MAPK/AP1）关键炎性反应信号的活性，减轻肝脏的病理损害，改善受损的肝细胞功能[1]。代表药物有复方甘草酸苷、异甘草酸镁和甘草酸二铵。

1.2　肝细胞膜修复保护剂及促肝细胞再生药物

多元不饱和磷脂胆碱是肝细胞膜的天然成分，可进入肝细胞，并以完整的分子与肝细胞膜相结合，增加膜的完整性、稳定性和流动性，使受损肝功能和酶活性恢复正常，加速修复肝细胞，促进肝细胞再生[7]。而促肝细胞再生药物可以明显刺激新生肝细胞DNA合成，促进损伤的肝细胞线粒体、粗面内质网恢复，促进肝细胞再生，加速肝脏组织的修复从而恢复肝功能。也可改善肝脏固有巨噬（Kupffer）细胞的吞噬功能，抑制肿瘤坏死因子（TNF）和三磷酸腺苷（Na^+-K^+-ATP）酶活性抑制因子的相关活性，从而促进肝坏死后的修复[8]。代表药物有多烯磷脂酰胆碱和促肝细胞生长素。

1.3　解毒类药物

主要是为肝脏提供巯基或葡萄糖醛酸，或者络合重金属，将有毒物质转变成为水合物，通过尿液或胆汁排出体外，减少有害物质对肝脏的损害从而发挥保肝护肝的作用[9,10]。代表药物有还原型谷胱甘肽、*N*-乙酰半胱氨酸、硫普罗宁、葡醛内酯。

1.4　抗氧化及降酶类药物

主要通过对自由基的捕获发挥抗氧化活性，也可以阻断或预防脂类化合物过氧化造成细胞膜的破坏。降酶类药物可以降低四氯化碳代谢过程中还原型辅酶Ⅱ及氧的消耗，从而保护肝细胞生物膜的结构和功能[11-13]。代表药物有水飞蓟素、双环醇、联苯双酯。

1.5　利胆保肝类药物

代表药物有熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸、茴三硫。熊去氧胆酸主要作用机制包括[14,15]：（1）防止胆汁酸对受损胆管细胞的毒性影响；（2）促进胆汁分泌功能的恢复；（3）加速疏水性胆汁酸的解毒；（4）减少肝细胞凋亡。*S*-腺苷蛋氨酸是人体的一种天然成分，在胆汁淤积性肝病中的治疗作用机制主要包括以下几点：（1）本品作为重要的甲基供体，调节细胞膜磷脂的甲基化，从而改善细胞膜的流动性、代谢物的运输以及跨膜信号传递，这对维持细胞功能具有重要意义[16-18]；（2）通过增强胆盐排出泵的活性，促进胆盐的排出，缓解胆汁淤积的发生[19]；（3）在胆汁淤积性肝病中，常伴有谷胱甘肽耗竭和氧化应激，*S*-腺苷蛋氨酸可通过补充谷胱甘肽减少氧化损伤，从而保护肝细胞免受损伤[20,21]。

1.6　促进能量代谢类药物

通过促进肝细胞能量代谢，保持代谢所需各种酶的正常活性。参与体内乙酰化反应，对糖、蛋白质及脂肪的代谢起重要作用[3,22]。代表药物有辅酶A、门冬氨酸鸟氨酸、门冬氨酸钾镁。

1.7　中成药

在中医辨证论治体系中，肝病的发生往往与湿热、气滞、血瘀、阴虚等病理因素密切相关。因此，保肝中成药的分类与应用必须严格遵循辨证施治的原则，以便有效地调理肝脏功能。这些药物的临床应用不仅基于传统经验，还须兼顾现代药理学的研究成果，力求在临床上实现中西医结合的最佳效果。

常用的保肝中成药按功能分为3类：恢复肝功能、消除病毒感染指标、改善肝脏病理[23]。恢复肝

功能的中成药包含降低转氨酶和消退胆红素为主2类。降低转氨酶：①含五味子提取物：五酯胶囊、护肝片、复方益肝灵片等；②含水飞蓟素提取物：益肝灵片、复方益肝灵片等；③含山豆根提取物-苦参碱提取物：肝炎灵注射液；④含垂盆草、蚤休、虎杖、龙胆草等降酶的中成药：垂盆草冲剂。消退胆红素：①用于慢性乙肝急性发作黄疸：茵栀黄注射液、肝苏颗粒、双虎清肝颗粒等；②用于淤胆型肝炎的黄疸：清肝利胆片、胆宁片等。消除病毒感染指标：肝炎灵注射液、叶下珠片等。改善肝脏病理：强肝胶囊、安络化纤丸、扶正化瘀胶囊、复方鳖甲软肝片等。

由于中药辨证处方，因此上述各药功能是基于一定的中医证型，例如护肝片可用于肝胆湿热证，症见痞满、胁痛、乏力、纳差、尿黄、腹胀，或大便黏腻不爽，舌苔厚或苔黄腻者。益肝灵片适用于肝肾阴虚、湿毒未清引起的胁痛、纳差、腹胀、腰酸乏力、尿黄等症。茵栀黄用于肝胆湿热所致的黄疸患者。安络化纤丸用于肝脾两虚、瘀热互结证候的慢性乙型肝炎，乙肝后早、中期肝硬化患者。

2 保肝药物合理用药原则

2.1 保肝药物选用原则

保肝药物的选择应建立在明确肝损伤病因的基础上，病因治疗是根本，保肝治疗仅作为辅助手段。在病因治疗的前提下，应根据肝损伤的病理生理机制选择相应药物，如炎症反应明显者首选抗炎保肝药（如甘草酸类制剂）；胆汁淤积者宜选用利胆药（如熊去氧胆酸）[4]。选药时应严格遵循循证医学原则，优先选择有高质量临床研究支持的药物，避免使用疗效不明确或缺乏循证医学证据的保肝药物。

2.2 联合用药原则

联合使用保肝药物需严格遵循个体化需求与循证医学证据，避免无指征的叠加用药。合理的联合方案应选择作用机制互补、靶点不同的药物组合，以达到协同增效的目的。联合用药种类原则上不超过3种，以减轻肝脏代谢负担和降低药物相互作用风险。不推荐选用主要成分相同或相似的药物进行联用。用药期间需定期监测肝功能，根据指标变化及时调整方案。用疗程应根据不同病因及病情而定，对已取得疗效者，应逐渐减量、维持治疗后缓慢停药，停药后仍需注意监测病情变化[4,24]。

2.3 中成药保肝药物使用原则

中成药保肝药物使用需秉持辨证施治与现代药理学证据相结合的原则，既要依据中医证候精准匹配药物，又要明确其针对的西医病理靶点，避免“药证不符”或“病证脱节”。临床应用时需杜绝重复与叠加用药，避免同类中成药（如均含五味子提取物的护肝片与五酯胶囊）或多途径给药导致的无效叠加。同时，需严格规避禁忌证，例如肝癌患者不宜用活血化瘀类中成药，以防癌细胞扩散和转移，腹水患者慎用甘草制剂以免水钠潴留。此外，应充分关注中成药与化学药的相互作用，如含五味子成分的中成药与CYP450代谢酶底物类药物联用时需警惕血药浓度波动[25]。

2.4 药师审方原则

药师审方应建立系统化评估体系，重点把控以下环节：①严格审核用药指征，杜绝无明确适应证的保肝药物使用；②全面评估药物相互作用风险，特别注意注射剂的配伍禁忌（如多烯磷脂酰胆碱禁用生理盐水稀释）；③规范用法用量，中成药必须按说明书推荐剂量使用，避免超剂量或长期使用导致的肝肾功能损害；④严格把控联合用药指征，避免3种以上且无明确协同作用的药物联用；⑤建立有效的医-药沟通机制，对不合理用药及时干预，确保治疗方案的科学性和安全性。

3 保肝药物的临床应用

3.1 病毒性肝炎

病毒性肝炎的发病过程涉及病毒与宿主的相互作用，包括宿主的抗病毒免疫反应、细胞因子释放、细胞凋亡、脂质过氧化等多个机制。急性病毒性肝炎（急性丙型肝炎和重症乙型肝炎除外）通常具有自限性，因此不需抗病毒治疗，此类患者的保肝治疗尤为重要。对于慢性病毒性肝炎（慢性乙型肝炎和慢性丙型肝炎），抗病毒治疗是主要手段，保肝治疗可作为抗病毒治疗的有效辅助措施，也适用于不适合抗病毒治疗的患者[5,26,27]。中华医学会《慢性乙型肝炎防治指南（2022年版）》[27]指出，甘草酸制剂、水飞蓟素制剂、多不饱和卵磷脂制剂和双环醇等保肝药物具有抗炎、抗氧化和保护肝细胞等作用，有望减轻肝脏炎症损伤。

1项随机对照研究[28]（n=60）显示，与单独使用替诺福韦（n=30）相比，替诺福韦联合静脉甘草酸制剂（n=30）可显著降低慢性乙型肝炎（HBV）严重急

性加重患者第3、5、8及15天的血清丙氨酸转氨酶（ALT）和天冬氨酸转氨酶（AST）水平（均$P<0.05$），并降低终末期肝病模型（MELD）评分，表明早期使用甘草酸制剂对慢性乙型肝炎严重急性加重患者安全有效。炎症较重的患者可在甘草酸注射剂型治疗后，改用口服剂型进行序贯治疗4~12周[6]。另1项纳入12项随机对照研究的Meta分析[29]（共1 678例慢性乙型肝炎患者）表明，双环醇片联合抗病毒药物治疗慢性乙型肝炎，显著改善血清生化指标，不影响抗病毒治疗效果，且未发现与药物相关的严重不良事件。1项随机双盲平行对照研究[30]纳入122例伴有ALT升高的慢性乙型肝炎患者，治疗组给予水飞蓟素联合恩替卡韦（$n=62$），对照组仅给予恩替卡韦（$n=60$），结果显示：治疗组血清肝纤维化指标（如透明质酸、层粘蛋白、Ⅳ型胶原）和肝功能指标（如GGT、TBil）明显改善，且白蛋白水平显著上升，差异具有统计学意义（$P<0.05$）。两组患者在治疗3、6个月时HBV-DNA转阴率差异无统计学意义（$P>0.05$）。1项纳入6 052例患者的多中心、回顾性真实世界研究[31]显示，无论HBV感染状态如何，多烯磷脂酰胆碱均能显著降低肝病患者的ALT和AST水平（$P<0.05$），且与谷胱甘肽和异甘草酸镁相比，多烯磷脂酰胆碱显示出相当或更好的效果，高剂量治疗效果更佳。

3.2 酒精性肝病

酒精性肝病（ALD）是长期大量饮酒引起的肝脏代谢性疾病。初期通常表现为单纯性脂肪肝，随后可进展为酒精性肝炎、肝纤维化或肝硬化[32]。酒精所致肝损伤主要与酒精代谢过程中产生的还原型辅酶Ⅰ改变肝细胞的氧化还原状态，从而导致肝细胞受损；另一方面，酒精代谢中生成的乙醛也可与多种蛋白质结合，影响肝细胞功能，进而导致肝细胞脂肪变性[4]。戒酒是ALD治疗的最有效措施，若戒酒后ALT、AST等肝酶仍异常升高，可适当选择保肝药物[4]。中华医学会《酒精性肝病基层诊疗指南（实践版·2019）》[33]推荐常用的保肝药物包括*S*-腺苷蛋氨酸、多烯磷脂酰胆碱、双环醇、甘草酸制剂、还原型谷胱甘肽和水飞蓟素，这些药物可改善ALD患者的肝脏生物化学指标。

1项系统评价纳入10项随机对照研究，共745例酒精性肝病患者，分析结果提示*S*-腺苷蛋氨酸可能改善ALD患者的ALT、AST、谷氨酰转肽酶（GGT）等肝脏生物化学指标，并可能改善肝纤维化，亦可能提高Child-PughA级和Child-Pugh B级酒精性肝硬化患者的生存率，且无严重不良反应[34]。然而，由于该系统评价纳入的多为较低质量的小样本研究，且用药时间不同，因此未能进行效应合并分析，仍需更多高质量文献支持。1项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究（$n=789$）评估了多烯磷脂酰胆碱治疗酒精性肝纤维化的疗效。该研究亚组分析显示，治疗12个月时，丙型肝炎病毒（HCV）RNA阳性患者中，多烯磷脂酰胆碱组的ALT/AST改善显著优于安慰剂组[35]。1项前瞻性、随机、盲法临床研究（$n=86$）观察了多烯磷脂酰胆碱治疗ALD的疗效，结果显示其可改善ALD患者的肝功能、胰岛素敏感性，减少脂肪变性和纤维化[36]。1项纳入9项随机对照研究，共723例酒精性肝病患者的Meta分析显示，双环醇治疗能显著改善ALD患者的ALT、AST、GGT及碱性磷酸酶（ALP）水平，且治疗安全性良好[37]。另1项纳入12项随机对照研究，共838例患者的Meta分析评价了复方甘草酸苷治疗酒精性肝病的疗效，结果显示复方甘草酸苷对酒精性肝病患者肝功能有显著改善，治疗后ALT和AST水平显著降低[38]。1项随机对照研究（$n=126$）评价了水飞蓟素治疗酒精性脂肪肝的疗效，结果显示治疗组（常规治疗基础上应用水飞蓟素，$n=66$）在降低ALT、AST、GGT方面明显优于对照组（常规治疗基础上应用益肝乐胶囊，$n=60$，$P<0.05$）。但治疗组与对照组在临床症状、体征改善方面的差异无统计学意义（$P>0.05$）[39]。1项随机对照研究（$n=174$）发现，*N*-乙酰半胱氨酸联合泼尼松龙（$n=85$）与泼尼松龙单药治疗（$n=89$）相比，可显著提高急性重度酒精性肝炎患者一个月的生存期（$P=0.006$），并降低肝肾综合征和感染的发生率（$P=0.02$），但6个月时生存率未显著提高（$P=0.07$）[40]。

3.3 非酒精性脂肪性肝病

非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）的疾病谱包括非酒精性单纯性肝脂肪变、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）、肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌[41]。NAFLD的发病机制目前尚未完全阐明，肝内的固有免疫细胞与NAFLD的发病相关，氧化应激脂质过氧化损伤为导致脂肪变的肝细胞炎症坏死的重要机制之一[4]。目前常用改变不良生活方式（例如减重和调整膳食结构）、针对代谢综合征（MetS）的药物（例如他汀类和二甲双胍）以及减肥手术等方式治疗。《代谢相关（非酒精性）脂肪性肝病防治指南（2024年版）》[42]建议在综合治疗的前提下，保肝药物可作为

辅助治疗用于下列NAFLD患者：(1)肝活检组织学确诊的NASH；(临床表现及辅助检查提示可能存在NASH或进展性肝纤维化；(3)药物治疗引起ALT、AST等肝酶指标异常；(4)合并病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、药物性肝损伤等。

1项Meta分析纳入5项共362例甘草酸苷治疗NASH的随机对照研究[43]，结果显示试验组治疗后转氨酶复常率、症状好转率、肝脏影像学改善效果优于对照组(P<0.05)。甘草酸苷治疗NASH安全有效，但由于所纳入随机对照研究方法学质量均较低，需要开展更为严格的随机对照研究以提供充分证据支持临床应用甘草酸苷治疗NASH。1项纳入18项随机对照研究的系统评价[44]，分析结果提示多烯磷脂酰胆碱联合二甲双胍可有效改善NAFLD患者的肝功能指标、血糖和血脂水平，但仍需更多高质量的临床研究对此进行验证。另外1项Meta分析纳入8项共873例双环醇治疗NAFLD的随机对照研究[45]，结果显示：双环醇可有效降低NAFLD患者血清中ALT、TG、TC水平(P=0.003；P=0.04；P=0.007)，但纳入的文献整体质量不高，研究存在不足和局限性。1项Meta分析纳入14项共1 337例水飞蓟素治疗NAFLD的随机对照研究[46]，结果显示：目前有限证据提示水飞蓟素可改善NAFLD患者ALT、AST、TG、BMI水平，且不良反应少。根据指南推荐[42]，可根据肝脏损害类型、程度及药物效能、价格等选择上述1种保肝药物作为NAFLD辅助治疗，用药的疗程一般为1年以上，对于血清氨基酸转移酶高于正常上限的患者，口服某种保肝药物6个月，血清氨基酸转移酶仍无明显下降，则可改用其他保肝药物。

3.4 自身免疫性肝炎

自身免疫性肝炎(AIH)是由自身免疫反应介导的进展性肝脏疾病，具有转氨酶升高、免疫球蛋白G(IgG)升高、界面性肝炎等特征。AIH患者常用的治疗药物为糖皮质激素和免疫抑制剂等[47]。AIH患者使用保肝药物的指征如下：(1)无法耐受糖皮质激素或免疫抑制剂治疗者；(2)对糖皮质激素和免疫抑制剂治疗应答欠佳者；(3)轻微炎症活动[转氨酶<310×ULN、IgG<1.5×ULN]、轻度界面性肝炎患者。建议AIH患者选择的保肝药物为熊去氧胆酸或甘草酸制剂，其他保肝药物治疗AIH患者的疗效有待高质量临床研究进一步加以验证[48]。熊去氧胆酸对AIH的治疗机制尚不明确，研究表明，熊去氧胆酸通过糖皮质激素受体依赖途径来调控不同靶基因的表达，对刀豆蛋白-A诱导的AIH小鼠的肝脏淋巴细胞产生免疫调节作用[48-50]。

1项随机对照研究[51]纳入37例经激素治疗应答不佳的I型AIH患者，随机加用熊去氧胆酸(13~15 mg·kg^{-1}·d^{-1}，n=21)或安慰剂(n=16)治疗6个月。结果发现试验组血清AST(70% *vs.* 31%，P=0.04)和ALP(47% *vs.* 7%，P=0.02)较对照组改善得更明显。然而治疗组患者的治疗前与治疗后各指标的平均血清水平并无明显改善。研究表明熊去氧胆酸联合治疗可以改善部分难治性Ⅰ型AIH患者特定的生化指标，但是短期疗程并不能降低激素用量或激素的撤退，也不会改善临床预后及减轻肝脏炎症的活动性。甘草酸制剂的调节免疫和类固醇样的作用对AIH的治疗具有一定的价值[6]。1项单中心、前瞻性、阳性对照、非随机研究[52]评价了复方甘草酸苷降低急性发作AIH降低ALT的疗效。研究纳入31例患者，其中治疗组17例患者仅采用复方甘草酸苷治疗，对照组14例采用复方甘草酸苷联合糖皮质激素治疗，平均治疗时间1个月，结果表明甘草酸苷治疗组与联合治疗组生化指标应答率差异无显著统计学意义，初步提示甘草酸苷对于改善AIH患者肝脏炎症具有一定价值，建议早期足量应用。

3.5 肝硬化

肝硬化是各种慢性肝病进展的终末阶段，常见病因包括病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病等。肝硬化重视病因治疗，但某些肝病无法消除病因，例如原发性胆汁性肝硬化。中华医学会肝病学分会《肝硬化诊治指南》[53]建议对于不能进行病因治疗或病因治疗效果欠佳，仍存在肝脏炎症损伤或肝纤维化的肝硬化患者，给予保肝药物治疗。常用的保肝药物有甘草酸制剂、多烯磷脂酰胆碱、还原型谷胱甘肽、熊去氧胆酸、*S*-腺苷蛋氨酸、水飞蓟素类、双环醇等[53]。这些药物可通过抑制炎症反应、解毒、免疫调节、清除活性氧和自由基、调节能量代谢、改善肝细胞膜稳定性、完整性及流动性等途径，达到减轻肝组织损害，促进肝细胞修复和再生，减轻肝内胆汁淤积，改善肝功能的目的[4]。目前为止，熊去氧胆酸已被美国FDA批准用于治疗原发性胆汁性肝硬化的药物[54]。既往研究已经证实[55]，甘草酸制剂能够通过作用于转化生长因子(TGF-β)/Smad信号通路来改善肝纤维化。甘草酸制剂在肝纤维化阶段也能有效减轻门静脉高压和门静脉-全身侧支分流，作用机制可能是通过调血管

内皮生长因子（VEGF）通路来抑制肝外血管生成[56]。在抗肝纤维化治疗中，目前西药的抗纤维化作用还未经过临床有效验证，中医中药发挥了重要作用[57,58]。中医学认为肝纤维化基本病机是本虚标实，主要治疗原则有活血化瘀法、扶正补虚法和清热（解毒）利湿法等。目前常用的抗肝纤维化药物包括安络化纤丸、扶正化瘀胶囊、复方鳖甲软肝片等，在中医辨证基础上给予药物效果更佳，其方药组成均体现了扶正祛邪、标本兼治的原则[53]。

3.6 肝癌

肝癌患者在自然病程中或治疗过程中可能会伴随肝功能异常，《原发性肝癌诊疗指（2024年版）》[59]推荐及时适当地使用具有抗炎、抗氧化、解毒、利胆和肝细胞膜修复保护作用的保肝药物，如复方甘草酸苷、异甘草酸镁注射液、甘草酸二铵、双环醇、水飞蓟素、还原型谷胱甘肽、腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸、多烯磷脂酰胆碱等。这些药物可以保护肝功能提高治疗安全性，降低并发症和改善生活质量。

3.7 胆汁淤积性肝病

肝内外各种原因导致胆汁形成、分泌、排泄障碍，使得胆汁不能正常流入十二指肠而进入血液病理状态，称为胆汁淤积，可表现为瘙痒、乏力、尿色加深和黄疸等。由各种原因使肝脏发生病变，从而引起胆汁淤积为主要表现的肝胆疾病称为胆汁淤积性肝病[60]。治疗原则为病因治疗和对症治疗，药物治疗目的是为了改善由于胆汁淤积所引起的临床症状和肝脏损伤。国内说明书已批准熊去氧胆酸用于治疗胆汁淤积性肝病，腺苷蛋氨酸用于治疗肝硬化前和肝硬化后所致的和妊娠期肝内胆汁淤积。《肝内胆汁淤积症诊治专家共识（2021年版）》[60]推荐可使用胆汁分泌类保肝药物如熊去氧胆酸和*S*-腺苷蛋氨酸，用于治疗原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎、妊娠肝内胆汁淤积、囊性纤维化、肝移植后淤胆、药物性胆汁淤积、进行性家族性肝内胆汁淤积（PFIC）和Alagille综合征等。熊去氧胆酸一般治疗剂量为10~15 mg·kg^{-1}·d^{-1}，根据病情可增加至20 mg·kg^{-1}·d^{-1}，最高每日900 mg。*S*-腺苷蛋氨酸对肝内胆汁淤积症引起的肝病，特别是对于伴有明显炎症的患者有较好的疗效，推荐初始剂量为每日0.5~1.0 g，肌肉或静脉注射，共两周，后改为口服剂型维持治疗，每日1.0~2.0 g。

3.8 围手术期肝功能异常

肝功能损害是围手术期可能发生的严重并发症之一，尤其是肝胆外科手术。围手术期缺血再灌注、手术创伤引起的机体免疫功能变化而导致过度炎症反应、药物、感染等是肝脏损伤的主要因素，炎症是肝损伤的病理基础[6]。因此，围手术期肝功能障碍的患者，为避免肝功能恶化，术前应系统全面的评估肝功能，术中避免麻醉药物、感染等加重肝损伤，术后加强监测肝功能和适当的保肝治疗[61]。保肝药物的选择应综合考虑药物的作用机制、剂量、配伍禁忌以及不良反应。抗炎保肝药物，如甘草酸制剂，可作为术后保肝治疗的基础药物，在此基础上也可联合作用机制不同的保肝药物[61]。《肝癌肝切除围手术期管理中国专家共识（2021年版）》[62]推荐术前有肝功能明显异常的情况时应进行护肝治疗，术后高胆红素血症的患者可首选利胆保肝类药物如熊去氧胆酸、*S*-腺苷蛋氨酸。

3.9 药物性肝损伤

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，或其代谢物、辅料、污染物、杂质引起的肝损伤，统称为药物性肝损伤（DILI）[24]。在我国，草药和膳食补充剂、抗结核药物、抗肿瘤药物以及免疫调节剂是DILI的主要诱因[63]。据报道，最常导致DILI的草药包括何首乌、黄药子、雷公藤、淫羊藿、补骨脂、千里光、菊三七等，以及含有上述成分的汤剂和中成药。抗结核药物引发的DILI较为常见，其中常用的一线抗结核药物如异烟肼、利福平和吡嗪酰胺，以及部分二线药物如乙硫异烟胺、丙硫异烟胺和对氨基水杨酸等均具有较强的肝毒性。抗肿瘤药物是DILI的重要病因之一。我国调查数据显示，DILI患者中抗肿瘤药物所占比例约为10%[64]。传统化疗药物、小分子或大分子靶向药物，以及免疫检查点抑制剂（ICIs）均可能导致DILI。

DILI可根据发病机制分为固有型、特异质型和间接型。固有型由药物或其代谢物对肝脏的固有毒性引起；特异质型与代谢或免疫特异质相关；间接型则是药物通过改变患者原有的肝脏疾病或免疫状态间接导致肝损伤[65]。抗肿瘤药物、糖皮质激素、单克隆抗体（如抗肿瘤坏死因子抗体、抗CD20单克隆抗体、免疫检查点抑制剂）及蛋白激酶抑制剂引起的肝损伤通常属于间接型损伤，其它典型药物可参见《中国药物性肝损伤诊治指南（2023年版）》[24]。

DILI的治疗通常是在停药的基础上联合保肝

药物进行治疗，根据DILI引起的不同肝损伤类型、表型和严重程度，选择适宜的保肝药物[4]。乙酰半胱氨酸被FDA批准用来治疗对乙酰氨基酚所致的固有型DILI的唯一解毒药物。目前，乙酰半胱氨酸静脉注射已广泛应用于治疗药物引起的成人急性肝衰竭，并且建议尽早使用，推荐剂量为50~150 mg·kg^{-1}·d^{-1}。对于儿童患者，乙酰半胱氨酸治疗并不推荐[66]。国家药品监督管理局（CFDA）已正式批准异甘草酸镁用于DILI的适应证。随机对照试验研究表明[66]，异甘草酸镁能够有效促进肝损伤的恢复，显著降低急性患者的ALT和AST水平，并帮助其恢复至正常范围。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1项多中心、随机、II期临床研究显示[67]，低剂量组双环醇（25 mg tid）和高剂量组（50 mg tid）分别治疗急性DILI患者4周均可使患者ALT明显下降且高剂量组使得肝损伤恢复疗效更佳。

《中国药物性肝损伤基层诊疗与管理指南（2024年）》[68]推荐，对于ALT明显升高的急性肝细胞损伤型或混合型DILI患者，使用异甘草酸镁或双环醇进行治疗；ALT/AST升高的轻、中度肝细胞损伤型DILI患者，合理选择甘草酸二铵、复方甘草酸苷等其他甘草酸类、水飞蓟素类、多烯磷脂酰胆碱、谷胱甘肽、护肝片和五灵胶囊（丸）等药物治疗；不推荐2种或以上降低ALT为主的药物联合应用；ALP升高的胆汁淤积型DILI患者，可选择熊去氧胆酸或*S*-腺苷蛋氨酸治疗；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，对于有药物和患者个体高风险因素的人群，可考虑预防性使用。

3.10 脓毒症肝功能异常

脓毒症是由宿主感染反应失调所致的威胁生命的器官功能障碍[69]。急性肝功能障碍可发生于脓毒症的任何阶段，其发生并非由肝炎病毒或细菌等微生物直接损害引起，而是由严重感染、缺氧、休克、创伤、缺血/再灌注损伤等因素诱发的炎症反应和氧化应激导致肝细胞死亡[70-72]。由于肝脏具有广泛的功能，它是脓毒症患者生存的关键器官。临床研究表明[73,74]，脓毒症引起的肝损伤与脓毒症患者死亡率的升高密切相关。针对脓毒症并发肝损伤的治疗，病因治疗至关重要，同时联合使用保肝药物可有效保护肝脏，改善患者的病情和预后。研究发现，异甘草酸镁通过抑制肝细胞炎性反应，谷胱甘肽通过减轻肝脏氧化应激，在脓毒症相关肝功能不全的治疗中均显示出良好的肝保护作用[75-78]。此外，多烯磷脂酰胆碱能够通过稳定肝细胞膜、减轻炎症反应、降低氧化应激和抑制肝细胞凋亡，从多途径保护脓毒症相关的肝细胞损伤[72]。

脓毒症相关胆汁淤积是脓毒症早期常见的并发症，发生率可达20%，其主要机制可能与 循环促炎性细胞因子导致的肝细胞和胆管损伤相关[72]。细菌感染释放的内毒素（如脂多糖）通过循环引发胆汁淤积。脂多糖由革兰阴性菌从感染部位释放至循环中，激活库普弗细胞释 放炎症因子如肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白细胞介素-6（IL-6），进而导致胆汁分泌障碍[79,80]。动物模型研究显示[80]，熊去氧胆酸可通过稳定肝细胞膜、增强膜转运体的合成及胆盐输送，显著改善脓毒症肝功能异常模型中大鼠的肝酶水平（GGT、ALP和AST）；改善肝脏组织学特征，并显著减少肝组织凋亡。然而，目前熊去氧胆酸对脓毒症相关胆汁淤积的研究仍局限于动物模型，其临床疗效尚需进一步研究验证。

3.11 肝移植术后肝功能异常

肝功能异常可以出现在肝移植术后的任何阶段，是肝移植患者术后最为常见的表现。一般情况下肝移植患者肝功能异常通常在术后9~13 d可恢复至正常水平[81]。然而，如果肝功能指标在术后持续升高、未见明显下降，或在恢复后再次升高，则需要考虑多种潜在的病因，主要包括肝脏因素、血管因素、胆道因素、药物因素及环境因素。肝移植术后肝功能异常的治疗原则是明确病因，并针对病因进行治疗，这一策略至关重要。保肝退黄药物可作为辅助性治疗措施[81]。

1项大鼠肝移植术后动物模型研究显示，异甘草酸镁在缺血/再灌注损伤后具有显著的肝功能保护作用[82]。此外，1项单中心、前瞻性、随机、非盲法对照研究（n=60）[83]，肝移植患者术后接受复方甘草酸苷治疗，术后第7天肝功能指标ALT、TBIL和ALB恢复情况明显优于对照组（P<0.05）。*S*-腺苷蛋氨酸和多烯磷脂酰胆碱均能有效保护大鼠肝脏免受缺血后线粒体损伤，并促进肝细胞增殖。*S*-腺苷蛋氨酸、多烯磷脂酰胆碱均可保护大鼠肝脏缺血后线粒体损伤促进肝细胞增殖，*S*-腺苷蛋氨酸还可对移植后早期胆管损伤具有保护作用[84-86]。1项纳入了15项研究的荟萃分析[87]，显示肝移植术后早期使用熊去氧胆酸可显著降低胆道并发症（OR=0.70，95%*CI*=0.52~

0.93，P=0.01）、胆汁淤积的风险（OR=0.49，95%CI=0.24～0.77，P=0.004）以及减少复发性原发性胆管炎的发生率（33.8%，95%CI=28.7%～38.9%）。对于原发性胆汁性肝硬化患者，肝移植术后长期使用熊去氧胆酸（剂量为10～15 mg·kg^{-1}·d^{-1}）可显著降低疾病的复发风险（HR=0.32，95%CI=0.11～0.91）[88]。

3.12 *肠外营养相关肝功能异常*

长期接受全肠外营养（TPN）治疗的患者容易出现肝脏疾病等并发症。TPN最常见的肝外并发症包括胆结石、胆汁淤积和无结石性胆囊炎。长期TPN相关性肝病的原因是多因素的：剩余小肠的长度（<50 cm）、TPN的组成成分、脓毒症复发、菌血症以及缺乏肠内营养等[89]。在TPN治疗的早期，患者可能会出现脂肪变性，继而发展为脂肪肝，最终可能演变为不同程度的全肠外营养相关性胆汁淤积（TPNAC）。研究发现，TPN中提供过量热量，特别是碳水化合物超过5 mg·kg^{-1}·d^{-1}或脂肪乳超过1 g·kg^{-1}·d^{-1}，会增加发生肠外营养相关肝病的风险[89]。

熊去氧胆酸是一种天然亲水性、无毒的胆汁酸，能够通过竞争性抑制毒性胆盐在肠道中的吸收来发挥作用，同时它具有细胞保护、抗凋亡、抗氧化和免疫调节等特性，能够刺激肝细胞中肝胆运输系统的表达和功能[90]。1项回顾性研究[91]，13例出生极低体重婴儿每天15～20 mg·kg^{-1}熊去氧胆酸治疗难治性TPNAC后血清直接胆红素（DBil）、总胆红素（TBil）和AST水平均显著降低。另外1例前瞻性研究[92]显示，短期给予熊去氧胆酸能够显著降低接受家庭全肠外营养治疗的短肠综合征患者的GTT和ALT水平，改善肝功能。

熊去氧胆酸对婴儿TPNAC具有预防作用，能够延长胆汁淤积性肝病的发生时间。在1项RCT研究[93]，预防性给予熊去氧胆酸治疗的TPN早产新生儿组的血清胆红素水平显著低于对照组（P<0.05），且胆汁淤积患者的比例也显著降低（0.0% *vs.* 11.7%，P<0.05）。另1项回顾性研究[94]显示，对照组患儿出现胆汁淤积的平均TPN持续时间为25 d，而接受熊去氧胆酸预防的患儿出现胆汁淤积和需要手术的时间分别延长至39 d和34 d。

4 保肝药物在特殊人群中的应用

作为特殊用药群体，老年、儿童、妊娠及哺乳期患者使用保肝药物安全性尤其值得关注。

4.1 *老年患者*

老年患者往往合并较多的基础疾病，且随着年龄的增加，机体器官功能也随之减退，因此发生药物不良反应的风险也相应增加。Xu等[95]通过建立一个基于生理的药代动力学（PBPK）药效动力学（PD）模型，监测甘草酸制剂发生假性醛固酮症的高风险因素，显示年龄是危险因素之一，老年人应用甘草酸制剂发生假性醛固酮症的风险可能会增加，原因主要与老年人11β-羟基类固醇脱氢酶（11βHSD2）功能的降低有关[96]。因此，高龄患者应用保肝药物期间应加强监测。对于老年脂肪肝患者，研究显示多烯磷脂酰胆碱、双环醇治疗疗效显著，且安全性良好，可作为老年脂肪肝患者的保肝治疗药物，改善肝脏生化指标[97,98]。

4.2 *儿童患者*

儿童正处于生长发育阶段，身体各方面比较娇嫩，组织、器官尚不成熟，功能尚不完善，抵御外界侵害的能力极弱，因此，用药需极其谨慎。目前，有儿童适应证及用法用量的保肝药物并不多，大部分保肝药物在儿童患者中仍缺乏高质量研究数据，安全性和有效性尚不明 确，不推荐使用，有部分保肝药物更是明确禁用于儿童患者，需引起重视。

说明书明确记载具有儿童适应证及用法用量的保肝药物包括：复方甘草酸苷、多烯磷脂酰胆碱（12岁以上）、葡醛内酯、联苯双酯。另外，熊去氧胆酸可用于非酒精性脂肪伴肝功能异常或经组织学证实为非酒精性脂肪肝炎的儿童[99]。双环醇可用于儿童EB病毒性肝炎和儿童巨细胞病毒性肝炎的治疗[100]。儿童患者禁用的保肝药物有硫普罗宁，此外，多烯磷脂酰胆碱注射液禁用于3岁以下儿童，由于辅料中含苯甲醇，禁止用于儿童肌肉注射。*N*-乙酰半胱氨酸在用于非对乙酰氨基酚所致药物性急性肝衰竭的治疗时，患儿未观察到显著获益，特别在2岁以下的儿童患者[24,68]。

4.3 *妊娠患者*

因缺乏高质量研究数据，保肝药物在妊娠妇女中使用的安全性未知，大多数不推荐使用，硫普罗宁和联苯双酯更是被说明书记载明确禁用于妊娠期。国内药品说明书中不推荐多烯磷脂酰胆碱用于妊娠期患者。但鉴于目前临床研究的结果，妊娠期使用多烯磷脂酰胆碱安全性较好，法国等国家批准可用于治疗妊娠期肝功能损伤。根据《多烯磷脂酰胆碱在肝病临床应用的专家共识》[101]，在常规治疗妊娠期肝内胆汁淤积症的基础上，考虑加用多烯

磷脂酰胆碱，以进一步改善患者的生化指标以及治疗妊娠期肝酶异常。因此，对于妊娠期肝病患者超说明书使用本药时，建议在医生和药师的指导下，充分权衡药物的风险与获益，谨慎用药。葡醛内酯、多烯磷脂酰胆碱、腺苷蛋氨酸、还原型谷胱甘肽注射液、门冬氨酸钾镁被推荐作为妊娠合并病毒性肝炎的保肝药物选择[102]。熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸常用于妊娠期肝内胆汁淤积症的保肝治疗。研究显示，熊去氧胆酸在妊娠中晚期使用安全性良好[103]，尚未发现腺苷蛋氨酸存在对胎儿的毒副作用和对新生儿远期的不良影响[104]，但目前仍缺乏人妊娠前3个月的实验数据，妊娠前3个月应权衡利弊使用。

4.4 *哺乳期患者*

大部分保肝药物在哺乳期患者中缺乏相关研究资料，相关风险数据仍未知，暂不推荐在该类患者中使用。硫普罗宁可通过乳汁分泌，1项已发表的研究[105]表明，硫普罗宁可能抑制泌乳，且由于该药物潜在的严重不良反应，包括肾病综合征，不建议患者进行母乳喂养期间使用。联苯双酯说明书也明确禁用于哺乳期。熊去氧胆酸随乳汁排泄的量极少，但仍不推荐哺乳期妇女使用，只有在治疗原发性胆汁肝硬化时，无需限制哺乳[106]。

5 保肝药物的药学监护

5.1 *药物相互作用*

保肝药物与部分药物存在相互作用（见本指引知网页面附表），如甘草酸制剂可能导致低钾血症（乏力感、肌力低下），与排钾药物合用时需密切监测血清钾值，此外有较多药物相互作用的保肝药物有*N*-乙酰半胱氨酸、熊去氧胆酸、门冬氨酸钾镁等。

5.2 *不良反应的监测与处理*

在安全性方面，保肝药物存在发生不良反应的风险（见表2），大多症状较轻，不影响治疗，例如胃肠道反应如纳差、恶心、呕吐、腹胀等，一般症状较轻，通常不用停药，减量或停药后可消失；静脉制剂可减慢静脉输液速度以减少用药部位不良反应；不同类别的保肝药物不良反应有所不同，如甘草酸制剂会引起低钾血症、门冬氨酸钾镁却会引起高钾血症，还有部分药物会出现假性醛固酮症、过敏反应等，可根据患者病情选择不同的保肝药物并进行不良反应监测。

5.2.1 假性醛固酮症　长期持续服用甘草和含有甘草酸制剂可导致收缩压和舒张压升高以及血浆钾、血浆肾素活性和血浆醛固酮的抑制，表现为血钾降低、血压升高、血浆肾素活性与醛固酮水平降低，出现假性醛固酮症[108]。对于老年患者、肾脏功能受损、心脑血管疾病的患者长期服用此药物需密切监测电解质、血压、醛固酮水平，如出现严重不良反应，应根据病情停药或调整改用其他保肝药物[6]。

表2　保肝药物的不良反应汇总（依据相关药品说明书信息）

系统器官分类	不良反应
心脑血管系统疾病	心悸*、血压升高*、心律失常
代谢/内分泌系统疾病	水钠潴留、水肿*
免疫系统疾病	瘙痒*、荨麻疹*、皮疹*、过敏性休克
神经系统疾病	头痛*、头晕*
胃肠系统疾病	纳差、恶心*、呕吐*、腹胀、腹痛、腹泻、食欲减退
呼吸系统疾病	呼吸困难、咳嗽
全身系统	胸闷、胸痛、高热、寒战、面部潮红*、横纹肌溶解
电解质相关	低钾血症、高钾血症、高钠血症
其他	注射部位静脉炎、注射部位疼痛

注：*为常见不良反应。其他不良反应发生频率各药物不同。

5.2.2 过敏反应　保肝药物会导致过敏反应，其中甘草酸制剂、硫普罗宁、门冬氨酸钾镁发生率较高，轻度的有皮肤瘙痒、荨麻疹、皮疹等，减量或停药可消失，或者可选择采用抗组胺药物治疗；严重过敏反应可能出现过敏性休克等，表现为血压下降、意识不清、呼吸困难、心肺衰竭、潮红、颜面浮肿，抢救不及时能引起休克甚至危及生命，所以在用药期间应需密切监测，一旦发现异常应立即停药并给予处理。

6 展望

目前关于保肝药物的研究多处于较为初级的，研究者应对保肝药物进行进一步的作用机制研究，以探讨保肝药物的用药适应证、疗程以及联合用药的必要性、方案优化等，进一步支持保肝药物的规范化应用，从而提高广大临床工作者诊疗水平，为广大患者提供高质量的服务。

附表见本共识知网页面。

《保肝药物合理用药专家指引》起草专家组

执笔：

伍俊妍（中山大学孙逸仙纪念医院　主任药师）、麦海燕（中山大学附属第三医院　主任药师）

药学专家（以姓氏拼音排序）：

黎小妍（中山大学附属第六医院　主任药师）、唐洪梅（广州中医药大学附属第一医院　主任药师）、王景浩（暨南大学附属第一医院　主任药师）、万宁（中国人民解放军南部战区总医院　副主任药师）、魏理（广州医科大学附属第一医院　主任药师）、徐乐加（中山大学附属第三医院　副主任药师）、曾英彤（广东省人民医院　主任药师）

医学专家(以姓氏拼音排序):
何清(中山大学孙逸仙纪念医院　主任医师)、揭育胜(中山大学附属第三医院　主任医师)、商昌珍(中山大学孙逸仙纪念医院　主任医师)、王顺清(广州市第一人民医院　主任医师)、谢德荣(中山大学孙逸仙纪念医院　主任医师)、周杰(南方医科大学南方医院　主任医师)、周永健(广州市第一人民医院　主任医师)
秘书:
梁丹(中山大学孙逸仙纪念医院　主管药师)、付昱(中山大学附属第三医院　主管药师)

参考文献

[1] 王宇明.抗炎保肝药物的作用机制及地位[J].中华肝脏病杂志,2011,19(1):76-77.
[2] 中华医学会肝病学分会,中华医学会消化病学分会,中华医学会感染病学分会.肝纤维化诊断及治疗共识(2019年)[J].中华肝脏病杂志,2019,27(9):657-667.
[3] 黎规丰,张周英,杨成密,等.常见保肝药的分类及作用[J].中国实用医药,2012,7(26):236-238.
[4] 中华医学会感染病学分会,肝脏炎症及其防治专家共识专家委员会.肝脏炎症及其防治专家共识[J].中华传染病杂志,2014,32(2):65-75.
[5] 曲建慧,张玲霞.抗炎保肝药物在病毒性肝炎治疗中的应用[J].中华肝脏病杂志,2011,19(2):153-154.
[6] 甘草酸制剂肝病临床应用专家委员会.甘草酸制剂肝病临床应用专家共识[J].临床肝胆病杂志,2016,32(5):844-852.
[7] 刘梅,陆伦根,曾民德.多烯磷脂酰胆碱对肝细胞保护机制的研究进展[J].肝脏,2006,11(1):43-45.
[8] 于岩岩,斯崇文,曾争,等.促肝细胞生长素治疗重型肝炎及慢性重度肝炎的临床研究[J].中华传染病杂志,2003,21(1):54-56.
[9] 余进.还原型谷胱甘肽在非酒精性脂肪肝患者治疗中的作用[J].中国医药导报,2011,8(35):84-85.
[10] 汤金焰,徐琦敏,卢甜,等.N-乙酰半胱氨酸对肝脏保护作用的研究进展[J].中西医结合肝病杂志,2022,32(8):759-762.
[11] 邵爽,刘春燕,高沿航.水飞蓟宾治疗药物性肝损伤的研究进展[J].临床肝胆病杂志,2017,33(6):1179-1182.
[12] 张倩,游云.联苯双酯的药理作用机制研究综述[J].中国药物评价,2017,34(4):267-271.
[13] Li H,Li J R,Huang M H,*et al*.Bicyclol attenuates liver inflammation induced by infection of hepatitis C virus via repressing ROS-mediated activation of MAPK/NF-kappaB signaling pathway[J].Front Pharmacol,2018,9:1438.
[14] 黄黎黎,刘佐忠,田文广,等.熊去氧胆酸对慢性乙型肝炎肝硬化患者肝功能的影响[J].检验医学与临床,2017,14(7):972-975.
[15] 周鸿缘,王萌,李春亭,等.牛磺熊去氧胆酸的药理作用及应用研究进展[J].动物医学进展,2022,43(8):102-105.
[16] Hirata F,Axelrod J. Phospholipid methylation and biological signal transmission[J].Science,1980,209(4461):1082-1090.
[17] Hirata F,Toyoshima S,Axelrod J,*et al*.Phospholipid methylation:a biochemical signal modulating lymphocyte mitogenesis[J].Proc Natl Acad Sci,1980,77(2):862-865.
[18] Hirata F,Viveros O H,Diliberto E J,*et al*.Identification and properties of two methyltransferases in conversion of phosphatidylethanolamine to phosphatidylcholine[J].Proc Natl Acad Sci,1978,75(4):1718-1721.
[19] Lieber C S. S-adenosyl-L-methionine:its role in the treatment of liver disorders[J].Am J Clin Nutr,2002,76(5):1183-1187.
[20] Bhattacharyya A,Chattopadhyay R,Mitra S,*et al*.Oxidative stress:an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases[J].Physiol Rev,2014,94(2):329-354.
[21] Golovanova E V,Petrakov A V,Noskova K K. Intrahepatic cholestasis in chronic liver diseases[J].Eksp Klin Gastroenterol,2011(2):58-67.
[22] 杨尚儒,王烯冬.门冬氨酸-鸟氨酸对常见肝脏疾病作用的研究进展[J].世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊),2019,19(3):144,148.
[23] 戴薇.中成药治疗慢性肝病应用浅识[J].实用中医内科杂志,2006,20(5):458-459.
[24] 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.
[25] 尹常健.肝病中成药的合理应用[J].中西医结合肝病杂志,2015(2):65-68.
[26] Sun Z G,Zhao T T,Lu N,*et al*.Research Progress of Glycyrrhizic Acid on Antiviral Activity[J].Mini Rev Med Chem,2019,19(10):826-832.
[27] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南(2022年版)[J].中华肝脏病杂志,2022,30(12):1309-1331.
[28] Hung C H,Kee K M,Chen C H,*et al*.A randomized controlled trial of glycyrrhizin plus tenofovir vs. tenofovir in chronic hepatitis b with severe acute exacerbation[J].Clin Transl Gastroenterol,2017,8(6):e104.
[29] 王爱华,冯欣.双环醇片联合核苷(酸)类似物治疗慢性乙型肝炎疗效和安全性Meta分析[J].胃肠病学和肝病学杂志,2016,25(6):652-657.
[30] 李传生.利加隆联合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎疗效观察[J].深圳中西医结合杂志,2015,25(22):73-74.
[31] Xu J,Fan Y,Yu Y,*et al*.A multicenter real-world study evaluating the hepatoprotective effect of polyene phosphatidylcholine against chronic hepatitis B[J].Front Med (Lausanne),2022,9:842098.
[32] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会.酒精性肝病防治指南(2018更新版)[J].中华肝脏病杂志,2018,26(3):188-194.
[33] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会消化病学分会,等.酒精性肝病基层诊疗指南(实践版·2019)[J].中华全科医师杂志,2020,19(11):997-1001.
[34] 白冰,何清,唐尉,等.S-腺苷蛋氨酸治疗酒精性肝病的系统评价[J].中国肝脏病杂志(电子版),2012,4(2):1-9.
[35] Lieber C S,Weiss D G,Groszmann R,*et al*.I. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease:effects on drinking behavior by nurse/physician teams[J].Alcohol Clin Exp Res,2003,27(11):1757-1764.
[36] Sas E,Grinevich V,Kravchuk U,*et al*.Polyunsaturated phosphatidylcholine reduces insulin resistance and hepatic fibrosis in patients

with alcoholic liver disease: results of randomized blinded prospective clinical study[J].J Hepatol,2011,54(11): 207.
[37] 周成炜,叶晓光.双环醇治疗酒精性肝病Meta分析[J].中华肝脏病杂志,2019,27(2):140-142.
[38] 孟巍,余良主,王利.复方甘草酸苷改善酒精性肝病患者肝功能的Meta分析[J].中国药房,2013,24(12):1116-1118.
[39] 孙德荣,陈继旺,孙立秋.水飞蓟素治疗酒精性脂肪肝疗效观察[J].中国医学创新,2014,11(23):38-40.
[40] Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet M A, *et al*. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis[J].N Engl J Med, 2011,365(19):1781-1789.
[41] Nadasdi A, Somogyi A, Igaz P, *et al*. Non-alcoholic fatty liver disease — a summary and update based on the EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines of 2016[J].Orv Hetil,2018,159(45): 1815-1830.
[42] 中华医学会肝病学分会,范建高,南月敏,等.代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)[J].实用肝脏病杂志,2024,27(4):494-510.
[43] 孙晓红,张良登,魏玮,等.甘草酸苷治疗非酒精性脂肪性肝炎的系统评价与Meta分析[J].世界中西医结合杂志,2015(2): 265-271.
[44] 魏重操,刘娜,邢欣,等.多烯磷脂酰胆碱联合二甲双胍治疗非酒精性脂肪性肝病患者疗效和安全性Meta分析[J].实用肝脏病杂志,2020,23(1):46-49.
[45] 李贲,纪世博,赵莹莹,等.双环醇治疗非酒精性脂肪性肝病疗效的meta分析[J].肝脏,2021,26(4):424-434.
[46] 康娜玲,黄倩,吴银莲.水飞蓟素治疗非酒精性脂肪肝效果和安全性的Meta分析[J].中国当代医药,2017,24(25):8-12.
[47] 中华医学会肝病学分会.自身免疫性肝炎诊断和治疗指南(2021)[J].临床肝胆病杂志,2022,38(1):42-49.
[48] 张红霞,周璐,王邦茂.抗炎保肝药在自身免疫性肝炎治疗中的应用进展[J].临床肝胆病杂志,2017,33(3):588-592.
[49] Weitzel C, Stark D, Kullmann F, *et al*. Ursodeoxycholic acid induced activation of the glucocorticoid receptor in primary rat hepatocytes[J].Eur J Gastroenterol Hepatol,2005,17(2):169-177.
[50] Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis[J]. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol,2006,3(6):318-328.
[51] Czaja A J, Carpenter H A, Lindor K D. Ursodeoxycholic acid as adjunctive therapy for problematic type 1 autoimmune hepatitis: a randomized placebo-controlled treatment trial[J]. Hepatology, 1999,30(6):1381-1386.
[52] Yasui S, Fujiwara K, Tawada A, *et al*. Efficacy of intravenous glycyrrhizin in the early stage of acute onset autoimmune hepatitis[J]. Dig Dis Sci,2011,56(12):3638-3647.
[53] 中华医学会肝病学分会.肝硬化诊治指南[J].中华肝脏病杂志,2019,27(11):846-865.
[54] Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, *et al*. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2020[J].Hepatol Res,2021, 51(7):725-749.
[55] Qu Y, Zong L, Xu M, *et al*. Effects of 18alpha-glycyrrhizin on TGF-beta1/Smad signaling pathway in rats with carbon tetrachloride-induced liver fibrosis[J].Int J Clin Exp Pathol,2015,8(2):1292-1301.
[56] Pun C K, Huang H C, Chang C C, *et al*. Glycyrrhizin attenuates portal hypertension and collateral shunting via inhibition of extrahepatic angiogenesis in cirrhotic rats[J].Int J Mol Sci,2021,22(14):7662.
[57] Zhang L, Schuppan D. Traditional Chinese Medicine (TCM) for fibrotic liver disease: hope and hype[J].J Hepatol,2014,61(1): 166-168.
[58] 南月敏,孔令波.肝硬化的中西医结合诊治进展[J].中华肝脏病杂志,2018,26(5):328-331.
[59] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司.原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J].中国实用外科杂志,2024,44(4):361-386.
[60] 国家感染性疾病临床医学研究中心.肝内胆汁淤积症诊治专家共识(2021年版)[J].中华肝脏病杂志,2022,30(2):137-146.
[61] 马晓春,栾正刚.围手术期肝功能障碍类型及处理[J].中国实用外科杂志,2014,34(2):123-126.
[62] 肝癌肝切除围手术期管理中国专家共识(2021年版)[J].中华肿瘤杂志,2021,43(4):414-430.
[63] Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers W K, *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.
[64] Li X, Tang J, Mao Y. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury[J].Liver Int,2022,42(9):1999-2014.
[65] Andrade R J, Lucena M I, Fernandez M C, *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.
[66] 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.
[67] 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.
[68] 中国药物性肝损伤基层诊疗与管理指南(2024年)[J].中华全科医师杂志,2024,23(8):813-830.
[69] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, *et al*. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J].Intensive Care Med,2021,47(11):1181-1247.
[70] Li L, Zhang Q, Zhang X, *et al*. Protective effects of Nrf2 against sepsis-induced hepatic injury[J].Life Sci,2021,282:119807.
[71] Dkhil M A, Al-Quraishy S, Moneim A. Ziziphus spina-christi leaf extract pretreatment inhibits liver and spleen injury in a mouse model of sepsis via anti-oxidant and anti-inflammatory effects[J]. Inflammopharmacology,2018,26(3):779-791.
[72] Whitehead M W, Hainsworth I, Kingham J G. The causes of obvious jaundice in South West Wales: perceptions versus reality[J].Gut, 2001,48(3):409-413.
[73] Schuler A, Wulf D A, Lu Y, *et al*. The impact of acute organ dysfunction on long-term survival in sepsis[J].Crit Care Med,2018, 46(6):843-849.

[74] Kramer L, Jordan B, Druml W, *et al*. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients—a prospective multicenter study[J].Crit Care Med,2007,35(4):1099-1104.
[75] 朱华勇,刘向红,周宇明.异甘草酸镁治疗脓毒症合并肝功能不全疗效观察[J].白求恩军医学院学报,2011,9(2):116-117.
[76] 韩晓庆,张盼盼,王红阳.异甘草酸镁治疗脓毒症合并肝功能损害的疗效及其对TNF-α、IL-6水平的影响[J].慢性病学杂志,2014,15(7):563-565.
[77] 张阿锦,曾萍,王鹂.谷胱甘肽联合维生素C治疗脓毒症休克合并肝损伤的临床疗效[J].临床合理用药杂志,2021,14(36):102-105.
[78] 张蓉,李灵丰,张兵,等.异甘草酸镁联合谷胱甘肽治疗脓毒血症合并肝功能损害45例临床观察[J].实用肝脏病杂志,2013,16(5):460-461.
[79] Geier A, Fickert P, Trauner M. Mechanisms of disease: mechanisms and clinical implications of cholestasis in sepsis[J].Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol,2006,3(10):574-585.
[80] Ainosah R H, Hagras M M, Alharthi S E, *et al*.The effects of ursodeoxycholic acid on sepsis-induced cholestasis management in an animal model[J].J Taibah Univ Med Sci,2020,15(4):312-320.
[81] 陈虹,李俊,王旭,等.肝移植术后肝功能异常的诊断分析及治疗原则[J].实用器官移植电子杂志,2015,3(3):150.
[82] Zhang W, Li F, Ye Y, *et al*. Isoglycyrrhizinate Magnesium Enhances Hepatoprotective Effect of FK506 on Ischemia-Reperfusion Injury Through HMGB1 Inhibition in a Rat Model of Liver Transplantation[J].Transplantation,2017,101(12):2862-2872.
[83] 赵炜.异甘草酸镁在肝移植术后的应用[J].肝脏,2009,14(1):83-84.
[84] Jeon B R, Lee S M. S-adenosylmethionine protects post-ischemic mitochondrial injury in rat liver[J].J Hepatol,2001,34(3):395-401.
[85] Tang Y, Chu H, Cao G, *et al*.S-Adenosylmethionine attenuates bile duct early warm ischemia reperfusion injury after rat liver transplantation[J].Mol Immunol,2018,95:83-90.
[86] 李光华,王娜,冯震.多烯磷脂酰胆碱对大鼠肝移植术后肝细胞增殖的影响[J].中国现代普通外科进展,2013,16(1):15-18.
[87] Pedersen M R, Greenan G, Arora S, *et al*. Ursodeoxycholic acid decreases incidence of primary biliary cholangitis and biliary complications after liver transplantation: a meta-analysis[J].Liver Transpl,2021,27(6):866-875.
[88] Bosch A, Dumortier J, Maucort-Boulch D, *et al*.Preventive administration of UDCA after liver transplantation for primary biliary cirrhosis is associated with a lower risk of disease recurrence[J].J Hepatol,2015,63(6):1449-1458.
[89] Raman M, Allard J P. Parenteral nutrition related hepato-biliary disease in adults[J].Appl Physiol Nutr Metab,2007,32(4):646-654.
[90] Trauner M, Wagner M, Fickert P, *et al*. Molecular regulation of hepatobiliary transport systems: clinical implications for understanding and treating cholestasis[J].J Clin Gastroenterol,2005,39(4 Suppl 2):S111-S124.
[91] Al-Hathlol K, Al-Madani A, Al-Saif S, *et al*.Ursodeoxycholic acid therapy for intractable total parenteral nutrition-associated cholestasis in surgical very low birth weight infants[J].Singapore Med J,2006,47(2):147-151.
[92] Beau P, Labat-Labourdette J, Ingrand P, *et al*.Is ursodeoxycholic acid an effective therapy for total parenteral nutrition-related liver disease?[J].J Hepatol,1994,20(2):240-244.
[93] Liu S Y, Chang L W, Wang J, *et al*.Ursodeoxycholic acid prevention on cholestasis associated with total parenteral nutrition in preterm infants:a randomized trial[J].World J Pediatr,2022,18(2):100-108.
[94] Simic D, Milojevic I, Bogicevic D, *et al*.Preventive effect of ursodeoxycholic acid on parenteral nutrition-associated liver disease in infants[J].Srp Arh Celok Lek,2014,142(3-4):184-188.
[95] Xu R, Liu X, Yang J. A semi-physiologically based pharmacokinetic pharmacodynamic model for glycyrrhizin-induced pseudoaldosteronism and prediction of the dose limit causing hypokalemia in a virtual elderly population[J].PLoS One,2014,9(12):e114049.
[96] Yoshino T, Shimada S, Homma M, *et al*.Clinical risk factors of licorice-induced pseudoaldosteronism based on glycyrrhizin-metabolite concentrations: a narrative review[J].Front Nutr,2021,8:719197.
[97] 叶国良,吕雪幼.多烯磷脂酰胆碱治疗老年中重度脂肪肝的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(15):1370-1373.
[98] 韩莉.双环醇片联合肌苷片治疗老年脂肪肝疗效及对肝功能和血脂水平的影响[J].北方药学,2018,15(3):148-149.
[99] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,中华医学会儿科学分会消化学组,中华医学会儿科学分会青春期医学专业委员会,等.儿童非酒精性脂肪肝病诊断与治疗专家共识[J].中国实用儿科杂志,2018,33(7):487-492.
[100] 双环醇临床应用专家委员会.双环醇临床应用专家共识2020版[J].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2020,14(3):177-185.
[101] 多烯磷脂酰胆碱在肝病临床应用专家委员会.多烯磷脂酰胆碱在肝病临床应用的专家共识[J].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2017,11(4):313-319.
[102] 谢幸,孔北华,段涛.妇产科学[M].北京:人民卫生出版社,2018.
[103] Smolarczyk R, Grymowicz M, Sienko J, *et al*.Successful perinatal outcome in an early onset intrahepatic cholestasis of pregnancy with extremely high serum hepatic function tests[J].Gynecological endocrinology,2009,25(7):475-476.
[104] 中华医学会妇产科学分会产科学组.妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)[J].中华妇产科杂志,2015(7):481-485.
[105] Akrivis C, Vezyraki P, Kiortsis D N, *et al*.Inhibition of puerperal lactation with 2-mercaptopropionyl-glycine[J].European journal of clinical pharmacology,2000,56(9-10):621-623.
[106] 舍费尔,彼得斯,米勒.孕期与哺乳期用药指南[M].山丹等译.第2版.北京:科学出版社,2010. 654.
[107] Rajnarayana K, Reddy M S, Vidyasagar J, *et al*. Study on the influence of silymarin pretreatment on metabolism and disposition of metronidazole[J].Arzneimittelforschung,2004,54(2):109-113.
[108] Penninkilampi R, Eslick E M, Eslick G D. The association between consistent licorice ingestion, hypertension and hypokalaemia: a systematic review and meta-analysis[J].J Hum Hypertens,2017,31(11):699-707.