

中药药源性肝损伤因果关系的评价策略和方法

王伽伯¹, 张乐¹, 郭玉明¹, 柏兆方¹, 肖小河^{2*}

(中国人民解放军第三〇二医院 1. 全军中医药研究所; 2. 中西医结合诊疗与研究, 北京 100039)

摘要: 中药药源性肝损伤是中药临床应用中常见的严重不良反应之一, 一直困扰着中药新药研发、临床安全用药及产业化发展。阐明肝损伤与中药之间的因果关系是极具挑战的国际性难题, 也是正确认识中药安全性问题的前提和关键。然而, 由于中药自身的复杂性以及临床上影响中药药源性肝损伤的因素众多, 患者肝损伤与中药之间的因果关系更是难以评价; 同时现有的评价方法主要是针对临床诊疗设计的, 不适用于中药新药的研发以及上市后再评价。为此, 本文综述分析了国内外主要因果关系评价方法的类型和优缺点, 进一步以新药研发中的药源性肝损伤因果关系评价为目标, 结合中药复杂性特点, 提出基于整合证据链的中药药源性肝损伤因果关系评价新策略和新方法, 以期科学厘定患者肝损伤与中药之间的因果关系, 提高中药新药研发成功率, 更好地发现、规避和防范中药药源性肝损伤风险, 为公众健康服务。

关键词: 中药; 药源性肝损伤; 因果关系评价; 整合证据链

中图分类号: R285

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2018) 06-0920-09

Causality assessment strategies and methods for Chinese medicines-induced liver injury

WANG Jia-bo¹, ZHANG Le¹, GUO Yu-ming¹, BAI Zhao-fang¹, XIAO Xiao-he^{2*}

(1. China Military Institute of Chinese Medicines, 2. Integrative Medicine Center, 302 Military Hospital of China, Beijing 100039, China)

Abstract: Chinese medicines (CM)-induced liver injury is one of the severe adverse drug reactions (ADRs) in clinical application, which restricts new drug research and development (R&D), clinical safe usage and industry development of CM. The issue, to elucidate the causality between liver injury and CM, is either a globally challenging problem or the precondition of CM safety evaluation. However, owing to the complexity of CM and various influencing factors to CM-induced liver injury, the causality assessment for CM is much difficult, compared to synthetic drugs. Besides, the current assessment methods, primarily designed for clinical diagnosis, are difficult to be used in new drug R&D of CM. Hereinto, we reviewed the current ADR causality methods and proposed a new strategy called integrated evidence chain-based causality assessment method for CM-induced liver injury. The new causality method is designed for new drug R&D based on the complexity of CM, to provide methodology in scientific assessment of causality of CM-induced liver injury and to promote success rate of new drug R&D. The new method could also raise our ability to find, avoid and prevent the risk of CM-induced liver injury.

Key words: Chinese medicines; drug-induced liver injury; causality assessment; integrated evidence chain

收稿日期: 2018-05-14; 修回日期: 2018-05-21.

基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (81630100); 国家公益性行业专项课题资助项目 (201507004-04).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-10-66933252, E-mail: pharmacy302@126.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2018-0439

中药药源性肝损伤是指由中药本身及/或其代谢产物等所导致的肝脏损伤,属于药源性肝损伤 (drug-induced liver injury) 范畴,是中药临床应用中常见的严重不良反应之一。尽管药源性肝损伤的发生率通常较低^[1,2],但严重者可致急性肝衰竭甚至死亡^[3,4],是国际上药物研发失败、增加警示和撤市的首要原因之一,受到医药界、制药业、管理部门及公众的高度重视。然而,由于公众对中药存在“天然安全、无毒副作用”的认识误区,研发者和制药企业对中药不良反应亦存在重视不足的现象,在我国由于药源性肝损伤导致中药新药研发失败或上市后警示、撤市的实例亦不鲜见。

阐明药物与疑似药源性损伤之间的因果关系,是药源性损伤评估的关键和前提,也是药物安全性评价的国际难点问题之一。在多种药源性损伤中,药源性肝损伤由于发生率低、影响因素多、缺少特异性诊断指标,其因果关系评价的难度相对更大。中药因其自身成分复杂、研究基础薄弱、联合用药较普遍等因素^[5-7],其肝损伤往往较为隐匿,导致中药药源性肝损伤因果关系评价比化学药更为困难,存在较高的误判率和漏判率。而现有的药源性损伤因果关系评价方法,对中药的特点和复杂性关注不多,或是针对临床医生诊断而不是针对新药研发设计的,导致在中药新药研发过程中的肝损伤因果关系评价时,存在证据的客观性不足或易受评估者主观性影响等问题。

为此,本文在前期中华中医药学会《中草药相关肝损伤临床诊疗指南》^[8]的基础上,进一步以因果关系评价为目标,结合中药特点,提出基于整合证据链的中药药源性肝损伤因果关系评价新策略和新方法,以期科学厘定患者肝损伤与中药之间的因果关系,提高中药新药研发成功率,为针对性建立中药临床使用风险防控对策提供技术支撑,同时也为肝损伤以外的其他药源性损伤因果关系评价提供研究思路和方法学参考。

1 中药药源性肝损伤因果关系评价的难点和挑战

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,即在明确诊断为药源性肝损伤的基础上,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。然而,由于临床上影响中药药源性肝损伤的因素众多,均导致患者肝损伤与中药之间的因果关系难以明确,其难度主要体现在以下几个方面:

一是缺少特异性诊断指标。药源性肝损伤临床

表型复杂,几乎涵盖已知的所有急性、亚急性、慢性肝损伤表型,其临床症状、生化指标、影像学、肝组织病理改变等尚缺少特异性的指标,临床上主要采取排除性诊断^[9],误诊率和漏诊率高。根据欧洲和美国权威研究团队的数据,药源性肝损伤的误诊率分别达到 47.1%^[10]和 28.5%^[11]。中药与化学药或生物制剂引起的药源性肝损伤并无特别的差异,尽管有研究发现了中药与化学药肝损伤临床特征的一些差异性^[12],但尚不足以作为临床区分诊断的指标和依据。近年来研究显示,谷氨酸脱氢酶 (GLDH)、微小核糖核酸 122 (miR-122) 等生物标志物比常规的转氨酶、碱性磷酸酶等生化指标具有更好的敏感性和一定的特异性^[13-15],但离临床应用尚需要更多研究验证。

二是可预测性往往较低。药源性肝损伤按发病机制不同分为固有型和特异质型两类^[16]。其中,固有型肝损伤与药物剂量、疗程等密切相关,往往可以预测,因果关系评价相对较易;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,个体差异大,可预测性差。已知的损肝药物有很大部分为特异质型^[17-23],临床表现多样化,与药物暴露量的关系相对不显著,动物实验难以复制,大多数情况下不可预测。

三是混杂因素较难排除。影响中药药源性肝损伤的混杂因素众多,主要包括①药名混淆导致误用:由于中药品种繁多、产区广泛,名称不规范,混用现象普遍存在^[24]。如五加科三七与菊科土三七,仅一字之差,但土三七具有肝毒性,误作三七用后会导致肝窦阻塞综合征 (HSOS)^[25];②外源性有害物质污染:目前外源性毒物主要包括重金属及有害元素、黄曲霉毒素、二氧化硫、农药、有机染色剂等^[26],如若残留超标在药材上,过量服用后给中药安全带来很大隐患;③药物联用:在我国临床上广泛存在中西药联用以及多种中药同时使用的情况,而中西药联用也可能引起肝损伤^[27],诊断时如果存在“非西药,即中药”的片面思维,时常会使中药或者某味中药蒙受不白之冤。

2 药源性损伤因果关系评价方法的国内外研究进展

药源性损伤或药物不良反应因果关系评价是药物安全性评价领域的国际难点和热点问题之一,国内外学者围绕这一问题持续开展方法学创新和改进。据统计,目前世界上已有 30 多种方法用于评价药源性损伤或药物不良反应因果关系^[28]。根据这些方法的属性,可大致分为三类^[28,29]:专家判断法 (expert judgement)、评分算法 (algorithms)、概率法或贝叶斯

法 (probabilistic or Bayesian approaches)。

专家判断法 (Expert Judgement) 是基于临床医生或临床药理学家已有的知识和经验, 在没有使用标准化工具的情况下, 对药源性损伤因果关系做出定性评价结论^[30, 31]。最具代表性的是 WHO Uppsala Monitoring Center 提出的因果关系判断方法^[32]。专家判断法使用历史最悠久但同时也存在一些局限性: ①专家是基于自身医学知识和临床经验进行评价, 且专家之间也存在分歧, 评价结论时常不一致^[33]; ②受专家知识背景影响, 诊断时主观倾向性较严重, 临床常存在“非西药, 即中药”的思想, 即如果不是西药导致不良反应, 则推断为中药导致; ③很多中药的毒理学研究基础薄弱, 专家仅凭已有知识和临床经验很难判断患者服药后出现的损伤与中药之间的因果关系。

评分算法 (algorithms) 是根据药物与不良反应之间的影响因素, 设置一系列有相应分数的特定问题, 通过问卷形式回答并计算分数来判断药源性损伤因果关系的可能性^[34]。该方法操作规范详细, 具有一定结构化、标准化的因果判断评分项, 方法简便临床可操作性强, 是目前为止药源性损伤因果评价较为常用的一类方法; 其局限性在于评价结果高度依赖于各个问题的分值权重, 而分值大小由该方法的作者主观设置, 其科学性和合理性缺乏客观依据支撑。

概率法 (probabilistic approaches) 是以贝叶斯定理为基础, 通过利用个案报告的相关信息, 估算药物原因的先验概率和后验概率, 进而得出因果关系具有最大可能性原因的定量结论^[35]。先验概率是基于流行病学信息及临床数据计算得来; 后验概率将这种背景信息与个案中的证据结合起来以得出因果关系的可能性, 可能性大小从 0% (与药物无关) 到 100% (与药物肯定有关)。该方法被视为最具逻辑性的药源性损伤因果判定方法, 但其最大的局限性在于它需要精确地量化信息来模拟每个参数的概率分布, 涉及大量且复杂的计算, 适用于数据库大量数据的建模分析, 难以在常规临床评价中使用^[36]。

除了上述通用的药源性损伤因果关系评价方法外, 国内外还发展了一些专门针对药源性肝损伤诊断及因果关系评价的方法, 并被相关临床诊疗指南采用, 主要有 Roussel Uclaf 评分法 (Roussel Uclaf causality assessment method, RUCAM) 和结构化专家意见流程法 (structured expert opinion process, SEOP), 我国学者最近还发展了中草药肝损伤客观诊断整合证据链法 (integrated evidence chain, iEC)。

RUCAM 法是由国际医学科学组织理事会 (the Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) 在 1989 年 Roussel Uclaf 制药公司组织的巴黎会议上首次推出, 1993 年进一步修改完善 (称为 Danan 方案) 并在科学研究中广泛应用^[37, 38]。最近研发者对 RUCAM 法又进行了优化^[39], 其较完整地归纳了药源性肝损伤诊断和因果关系评价的基本要素, 并通过对各诊断要素赋予权重打分值, 进而以所有要素打分求和的总分值大小作为因果关系判断可靠性程度分级的依据。由此可见, RUCAM 法属于前述对药物不良反应因果关系评价方法分类中的评分算法, 类似的方法还有 Maria & Victorino 评分法^[40]、Naranjo 评分法^[41]等, 因此这些方法也具有评分算法的优势和缺点。根据国际上药源性肝损伤的主要研究团队统计, 尽管 RUCAM 法是目前研究文献中最为常用的药源性肝损伤因果关系评价方法^[42], 且优于 Maria & Victorino 评分法和 Naranjo 评分法, 但由于 RUCAM 法评分量表的复杂性, 其在临床实际诊断中的应用率仍不高, 并且由于使用者在对各评价要素评分的过程中存在较大的主观差异性, 导致 RUCAM 法在不同使用者间的重现性还存在不足。

为了弥补 RUCAM 法的局限性, 美国药源性肝损伤网络 (US Drug-induced Liver Injury Network, DILI Network) 在其开展的前瞻性研究项目中, 专门设计了一种专家判断法即 SEOP^[43]。显然, 该方法同样具有专家判断法的优势和缺点。根据 DILI Network 的对比研究, 在良好组织的研究者团队中 SEOP 法与 RUCAM 法具有总体一致性, 且 SEOP 法相对于 RUCAM 法可以取得更高的因果关系评价可靠性等级^[43]。SEOP 法最主要的局限性表现在临床可操作性不强。由于 SEOP 的初衷是为前瞻性研究项目设计, 故其要求 3 个肝病专家对疑似病例进行独立评价, 如果评价结果一致则得出因果关系结论; 如果评价结果不一致, 则再通过该前瞻性研究项目的评价委员会讨论, 如果可达成一致则得出因果关系结论, 如果仍然不一致, 则依据委员会投票取多数人的结果作为因果关系评价结论。在我国基层医疗机构往往难以找到 3 个肝病专家以及评价专家委员会进行因果关系评价, SEOP 法的实际可操作性不足。

既往发布的药源性肝损伤临床诊疗指南主要面向的是医生, 目的是指导临床药源性肝损伤病例的诊断和治疗, 是以提高对患者的临床处置收益为目标, 而是否能够明确判定特定的损肝中药并非必需要求。临床诊疗指南也不包括临床前研发和上市后再

评价阶段。针对中药新药研发的需求, 中药药源性肝损伤因果关系评价主要面向的是中药新药研发者、生产企业和监管者, 是对药品全生命周期 (临床前、临床试验、上市后监测) 的肝损伤风险的识别和评估, 确定肝损伤与所评估中药的因果关系是重点, 从而针对性地采取肝损伤风险防控措施, 提高中药新药研发成功率, 降低上市后肝损伤不良反应发生率。由此可见, 中药药源性肝损伤因果关系评价仍然是当前中药新药研发尚未解决的难点问题, 亟待建立针对中药特点以及结合中药新药研发需求的药源性肝损伤因果关系评价策略和方法。

3 基于整合证据链的中药药源性肝损伤因果关系评价新策略

针对中药新药研发中对于肝损伤因果关系评价新策略和新方法的迫切需求, 笔者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, 进一步以因果关系评价为目标, 结合中药的复杂性特点, 提出基于整合证据链的中药药源性肝损伤因果关系评价策略和方法 (图 1)。整合证据链 (iEC) 是我国学者针对中药药源性肝损伤的复杂性问题建立的客观诊断新方法^[44], 被中华中医药学会《中草药相关肝损伤临床诊疗指南》(以下简称《指南》) 推荐。该方法针对中药复杂性特点和临床诊断的需求, 更注重加强中药应用史的详细调查, 增加了中药溯源排查和特异性指标的实验室检测, 形成完整证据链; 通过对中西药用药史的甄别, 排除中西药联合用药致肝损伤的不明药源诊断, 通过溯源排查和生物标志物分析, 根据可获取的证据可靠度将诊断结果分为疑似诊断、临床诊断和确定诊断 3 个级别, 最大程度地提高中药药源性肝损伤临床诊断的客观性和可行性。但《指南》中推荐的 iEC 诊断流程和方法的出发点, 仍然是面向医生, 以临床诊断为目标, 但在中药新药研发、药物上市后评价阶段, 对临床肝损伤与中药之间的因果关系评价的要求更高, 《指南》中的诊断方法在用于中药新药研发各阶段的因果关系评价时仍存在一些不适用的情况。

考虑到上述中药药源性肝损伤因果关系评价的难点和挑战, 若仅凭现有的可疑药物与不良反应之间的因果关系评价方法, 难以突出新药研发者和生产企业的责任, 常常会出现证据力度不足甚至误判的情况。为此, 为了更好地适应中药药源性肝损伤的复杂特性, 本文根据中药新药研发中对于不良反应因果关系评价的需求, 提出 4 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

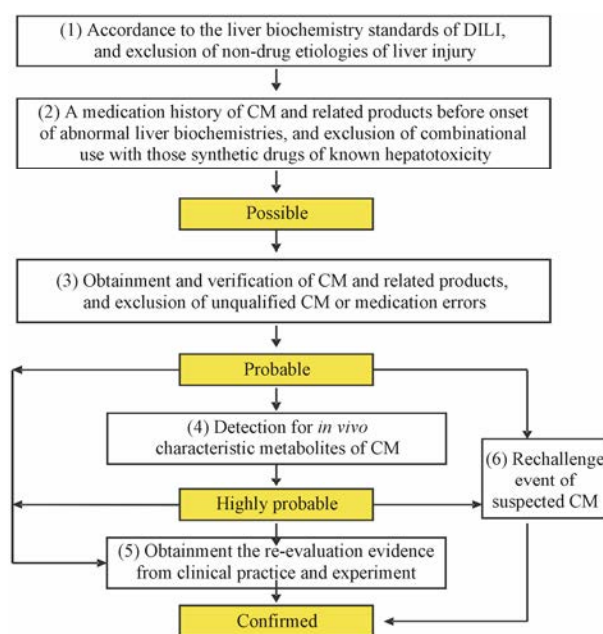


Figure 1 Integrated Evidence Chain-based causality assessment flowchart for Chinese Medicines-induced liver injury

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为“排除、疑似、可能、很可能、肯定”5级。这一5级划分方式, 与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。

具体来说, 基于整合证据链的中药药源性肝损伤因果关系评价策略包括以下6点判断内容, 具体评估流程见图1。

(1) 肝脏生化实验异常、且可排除非药物性的致肝损伤病因。肝功能异常的判断参考药源性肝损伤的生化标准, 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,同时可排除其他联合用药与肝损伤的因果关系。应注意患者有时并不会向医生或研究者报告全部的服药情况,特别是非处方药、中草药、验方偏方、保健品等,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、用量用法,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》(参见中华中医药学会《中草药相关肝损伤临床诊疗指南》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,包括患者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、监测差错等。

(4) 能够从患者生物标本中检测出可疑损肝中药的原型成分和/或代谢产物。患者生物标本包括血清、尿液、肝脏组织或毛发^[45-47]等。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临床试验中药时,可免做生物标本中原型成分和/或代谢产物检测。

(5) 获得实验室和临床再评价证据。以肝损伤评价为主要导向,采用毒理学和多种组学等手段,包括关联临床病证的中药安全性评价模型和方法,获取实验室再评价证据;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5级:排除、可疑、可能、很可能、肯定,评估标准如下:①可疑:(1)+(2);②可能:可疑+(3);③很可能:可能+(4);④肯定:很可能+(5)或(6);可能+(5)或(6);⑤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。

中药药源性肝损伤的因果关系评估报告包括两

部分:一是肝损伤诊断结论,如诊断命名、临床类型、病程、严重程度分级等;二是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、饮片或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。

4 应用实例

为了方便读者应用整合证据链方法评估中药药源性肝损伤的因果关系,本文对近年来中药新药研发中实际发生的肝损伤案例进行分析。某治疗非酒精性脂肪性肝病的含何首乌中药复方制剂(产品名称和研制企业略),在II期临床试验中发现大量血清转氨酶异常的病例,经统计在216例受试者中有23例被认为有肝损伤不良反应(血清转氨酶异常等),其中高剂量试验组有10例、低剂量组9例、安慰剂组4例。在该案例中,该临床试验中药含有何首乌,已知何首乌可能引起部分患者发生特异质型肝损伤,故怀疑这些肝损伤不良反应/事件与该中药有关。从总体上来看,试验结束时该中药低、高剂量组的肝功能生化指标异常患者数目(分别9和10例)高于安慰剂组(4例),且高剂量组的数目更多,提示肝损伤可能与该药有关。但由于该药所治疗疾病为非酒精性脂肪性肝病,患者本身就存在肝功能异常波动的可能性,故不能仅从试验结束时的肝功能生化指标异常作为肝损伤因果关系评价的依据。

为此,应用上述基于整合证据链的中药药源性肝损伤因果关系评估流程,对该案例进行案例调查,根据前述6点判断内容逐一进行评估,具体评估结果如下。

判断内容1:评价所观察到的肝功能生化指标异常是否达到了肝损伤的标准,且是否可排除非药物性的致肝损伤病因。在本案案例中,由于非酒精性脂肪性肝病患者本身就存在肝功异常波动的可能性,故在肝损伤因果关系评价中应重点关注。通过评价发现,23例发生肝功能生化指标异常的患者中,有4例是安慰剂组,显然其肝功能生化指标异常与药物无关,因果关系应为“排除”。19例发生肝功能生化指标异常的给药组患者中,其中有15例均是转氨酶(ALT)波动小于3倍正常值上限(ULN),ALP、TbIL亦未达到 $2\times$ ULN,且在未停药情况下ALT有降低趋势或恢复正常,而且安慰剂组肝功能生化指标异常的4例患者也出现了 $3\times$ ULN以内的ALT波动,综合提示这15例患者未达到药源性肝损伤相关生化学

标准,且不能排除非药物性的致肝损伤因素,ALT波动可能与基础肝病病情波动有关,故因果关系应为“排除”;其他4例给药组患者服药1~3个月后ALT升高均大于 $3\times\text{ULN}$ (分别为3.4、5.3、10.8、17.9 $\times\text{ULN}$),服药结束或停药后ALT呈恢复趋势,且可排除非药物性的致肝损伤因素,故可进入后续因果关系评价流程。

判断内容2:该案例为中药新药临床试验,上述4例疑似药源性肝损伤的给药组患者,调查表明均按照临床试验要求服用了所评价中药,且经过病例逐一排查,可排除其他联合用药与肝损伤的因果关系,故可进入后续因果关系评价流程。

判断内容3:该案例为中药新药临床试验,调查表明可核实所评价的中药,且可排除中药质量问题、用药差错等,故可进入后续因果关系评价流程。

判断内容4:在本案例中疑似损肝中药即为临床试验中药,且调查表明4例出现肝功能生化指标异常的患者均按临床试验要求服用了该中药,免做生物标本中药成分检测,故因果关系达到“很可能”。

判断内容5、6:该中药尚未开展实验室和临床再评价研究,且未发生再激发反应/事件。

综上,所评估临床试验中药的23例发生肝功能生化指标异常的患者中,有19例的因果关系为“排除”,有4例的因果关系为“很可能”,高、低剂量组各2例。通过该案例分析,说明上述基于整合证据链的中药药源性肝损伤因果关系评估新方法可以有效地应用于中药药源性肝损伤的临床评价,基于图表化的评价流程,可以方便地指导新药研发人员开展系统评估,将临床指标、用药史、药物鉴定、实验室再评价证据、再激发等多方面的肝损伤风险信息进行串联整合,构建客观证据链条,有效提高了因果关系评估的客观性和可操作性,有效降低评估者主观性和专业知识局限性对评估结果的影响。

根据因果关系评估结果,建议研制企业对该中药的肝损伤风险进行实验室再评价研究,充分考察其肝损伤风险信号和指标,紧密结合临床治疗病证,开展病证毒理学^[48]研究阐明其量-时-毒-效关系,关注实验动物和临床患者的肝损伤个体差异、种属差异以及在不同病证模型上的肝损伤风险差异,结合已知何首乌致特异质肝损伤的相关研究,开展基于易感模型的肝损伤评价研究,全面了解该药的肝损伤类型、损伤机制、易感人群、风险物质及风险因素,从而建立针对性的肝损伤风险防控措施,评估其临床应用的风险获益情况,综合权衡是否继续以及如何

开展III期临床试验研究,降低肝损伤不良反应发生风险,避免新药研发失败。

5 展望

我国是全球最大的中药研发、生产和消费大国,发展中医药是实施“健康中国”战略的重要内容,中药安全性问题既是医疗和科技的问题,也是社会和经济问题,具有最广泛的利益共同体。然而,我国中药安全性研究特别是中药药源性肝损伤评价研究起步较晚,近年来虽然取得了长足的进展,但临床误诊率和漏报率高、肝损伤物质及致病机制不清、防控措施缺乏针对性和系统性等现象和问题仍然突出,以肝损伤为代表的中药安全性问题一直困扰着中药新药研发、临床安全用药及产业化发展。

随着中药在全球范围内广泛应用以及药品不良反应监测体系的日趋完善,中药相关不良反应/事件的报道不断增加。特别是近年来,一些传统不认为有毒且被用做补益药的中药(如何首乌、补骨脂、淫羊藿等)频有致肝损伤的报道^[49-51],其引起肝损伤的客观真实性问题引起业内外广泛关注和讨论。一些大众媒体报道认为中草药是导致中国大陆药源性肝损伤的首要原因。还有国外高影响的科学刊物报道马兜铃酸与亚洲(中国)肝癌高发的相关性^[52]。这些报道引起国内外热点关注,一些媒体任意延伸、故意夸大中药药源性肝损伤问题,意图抹黑中医药,限制中医药发展。面对外界对中医药的质疑和诋毁,因果关系评价的科学性和可信度,是正确认识中药安全性问题的前提和关键。

本文系统回顾分析了国内外药品不良反应因果关系评价的主要方法类型,以及各类方法的适用性和局限性。结合中药的复杂性特点以及中药新药研发中肝损伤因果关系评价的需求,在前期《中草药相关肝损伤临床诊疗指南》的基础上,提出建立了基于整合证据链的中药药源性肝损伤因果关系评价新策略和流程,使临床中药药源性肝损伤判断从主观排除法向客观证据链评价模式转变,并以中药新药研制过程的实际案例进行示例分析,解读了该方法的操作性和适用性。所提出的新策略和方法为中药新药研发的相关机构及人员科学评估患者肝损伤与中药的因果关系,避免误判或漏判,及时发现中药药源性肝损伤风险从而建立有效的风险防控措施,降低中药新药研发的失败率提供技术支撑。同时,通过提高因果关系评价的准确性和客观性,将有助于减少相关中药及其制剂被质疑、限制和排斥带来的各种经济损失,促进我国中药产业健康可持续发展。

在今后的研究中, 中药药源性肝损伤评价还需要在以下几个方面进一步开展和加强: ①建立并完善结合中国国情且符合中药特点的中药药源性肝损伤评价体系。重点将针对中药药源性肝损伤因果关系评估难题, 应进一步强化证据意识, 寻找和建立具有良好专属性和灵敏度的中药药源性肝损伤生物标志物, 科学地厘定患者肝损伤与中药之间的因果关系, 最大限度地避免误诊、误判和误导。②尽快建立全国性的药源性肝损伤监测与研究专业协作网络, 开展我国药源性肝损伤特别是中药药源性肝损伤的“家底”调查与监测, 全面了解中药药源性肝损伤的流行病学趋势及其在全部药源性肝损伤的构成比, 及时发布权威的与中药药源性肝损伤相关的安全用药风险信息。③针对肝损伤高风险中药, 特别是传统无毒中药的肝损伤问题, 采取临床与基础研究相结合方式, 深入系统地开展其肝损伤客观性、毒效物质基础和毒理学机制研究, 从易感人群、风险物质、合理用药等方面, 系统建立其临床安全用药风险防控策略和措施。④加强中药安全用药宣传和教育, 科学理性地看待中药安全性问题, 既不要以偏概全、肆意夸大, 也不要轻视甚至完全否认, 不断提高临床医生和公众的安全用药意识, 有效防止中药的滥用和误用。

References

- [1] Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144: 1419–1425.
- [2] Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver [J]. *Semin Liver Dis*, 2002, 22: 145–155.
- [3] Li L, Jiang W, Wang J. Clinical analysis of 275 cases of acute drug-induced liver disease [J]. *Front Med*, 2007, 1: 58–61.
- [4] Jung KA, Min HJ, Yoo SS, et al. Drug-induced liver injury: twenty five cases of acute hepatitis following ingestion of *Polygonum multiflorum* thumb [J]. *Gut and Liver*, 2011, 5: 493–499.
- [5] Navarro VJ, Lucena MI. Hepatotoxicity induced by herbal and dietary supplements [J]. *Semin Liver Dis*, 2014, 34: 172.
- [6] Teschke R, Frenzel C, Glass X, et al. Herbal hepatotoxicity: a critical review [J]. *Brit J Clin Pharmacol*, 2013, 75: 630–636.
- [7] Song HB, Han L. Epidemiologic characteristics, risk factors and safety evaluation of traditional Chinese medicine induced liver injury [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol* (中国药理学与毒理学杂志), 2016, 30: 291–305.
- [8] China Association of Chinese Medicine. Guideline for Diagnosis and Treatment of Herb-Induced Liver Injury (T/CACM 005-2016) (中草药相关肝损伤临床诊疗指南) [S]. Beijing: Chinese Press of Traditional Chinese Medicine, 2016: 4.
- [9] Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109: 950–966.
- [10] Aithal GP, Rawlins MD, Day CP. Accuracy of hepatic adverse drug reaction reporting in one English health region [J]. *BMJ*, 1999, 319: 1541.
- [11] Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the dilin prospective study [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148: 1340–1352 (e7).
- [12] Zhu Y, Niu M, Chen J, et al. Hepatobiliary and pancreatic: comparison between Chinese herbal medicine and Western medicine-induced liver injury of 1985 patients [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31: 1476–1482.
- [13] Church RJ, Kullak-Ublick GA, Aubrecht J, et al. Candidate biomarkers for the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury: an international collaborative effort [J]. *Hepatology*, 2018. DOI: 10.1002/hep.29802.
- [14] Wang K, Zhang S, Marzolf B, et al. Circulating microRNAs, potential biomarkers for drug-induced liver injury [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106: 4402–4407.
- [15] Starckx S, Batheja A, Verheyen GR, et al. Evaluation of miR-122 and other biomarkers in distinct acute liver injury in rats [J]. *Toxicol Pathol*, 2013, 41: 795–804.
- [16] Yu YC, Mao YM, Chen CW. Guidelines for the management of drug-induced liver injury [J]. *Chin Hepatol* (肝脏), 2015, 23: 1752–1769.
- [17] Vuilleumier N, Rossier MF, Chiappe A, et al. CYP2E1 genotype and isoniazid-induced hepatotoxicity in patients treated for latent tuberculosis [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2006, 62: 423–429.
- [18] Daly AK, Aithal GP, Leathart JB, et al. Genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatotoxicity: contribution of UGT2B7, CYP2C8, and ABCC2 genotypes [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132: 272–281.
- [19] Luyendyk JP, Lehmanmckeeman LD, Nelson DM, et al. Unique gene expression and hepatocellular injury in the lipopolysaccharide-ranitidine drug idiosyncrasy rat model: comparison with famotidine [J]. *Toxicol Sci*, 2006, 90: 569–585.

- [20] Shaw PJ, Ganey PE, Roth RA. Idiosyncratic drug-induced liver injury and the role of inflammatory stress with an emphasis on an animal model of trovafloxacin hepatotoxicity [J]. *Toxicol Sci*, 2010, 118: 7–18.
- [21] Donaldson PT, Daly AK, Henderson J, et al. Human leucocyte antigen class II genotype in susceptibility and resistance to co-amoxiclav-induced liver injury [J]. *J Hepatol*, 2010, 53: 1049–1053.
- [22] Li CY, Li YF, Tu C, et al. The idiosyncratic hepatotoxicity of *Polygonum multiflorum* based on endotoxin model [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2015, 50: 28–33.
- [23] Tang JF, Wang XY, Wen Q, et al. Idiosyncratic hepatotoxicity evaluation of Zhuangguoguanjie wan mediated by immune stress [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2017, 52: 1033–1040.
- [24] Zhang P, Li MH, Liu W, et al. National quality evaluation and analysis of Chinese medicinal materials and decoction pieces in 2015 [J]. *Chin Med Mat (中药材)*, 2016, 39: 2400–2406.
- [25] Xu J, Zheng WK, Li P, et al. Clinical analysis of 20 cases with gynura segetum-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome [J]. *Chin Hepatol (肝脏)*, 2016, 21: 905–907.
- [26] Ma SC, Jin HY, Liu LN, et al. Risk control of exogenous harmful residues in traditional Chinese medicines [J]. *Chin Pharm J (中国药学报)*, 2015, 50: 99–103.
- [27] Kong XY, Chen Q, Wu X, et al. The research progress of interaction between Chinese and Western medicine combination [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med (南京中医药大学学报)*, 2018, 34: 5–11.
- [28] Agbabiaka TB, Savović J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: a systematic review [J]. *Drug Safety*, 2008, 31: 21–37.
- [29] Wei X, Xie YM. Principle of adverse drug reaction causality judgement of causality assessment method both in China and interpretation and abroad [J]. *China J Chin Mater Med (中国中药杂志)*, 2012, 37: 2744–2747.
- [30] Hoskins RE, Mannino S. Causality assessment of adverse drug reactions using decision support and informatics tools [J]. *Pharmacoepidem Drug Saf*, 1992, 1: 235–249.
- [31] Arimone Y, Bégau B, Miremont-Salamé G, et al. A new method for assessing drug causation provided agreement with experts' judgment [J]. *J Clin Epidemiol*, 2006, 59: 308–314.
- [32] Tantikul C, Dhana N, Jongjarearnprasert K, et al. The utility of the World Health Organization-the Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) system for the assessment of adverse drug reactions in hospitalized children [J]. *Asian Pac J Allergy*, 2008, 26: 77–82.
- [33] Venulet J. Aspects of standardization as applied to the assessment of drug-event associations [J]. *Drug Inf J*, 1984, 18: 199–210.
- [34] Pande S. Causality or relatedness assessment in adverse drug reaction and its relevance in dermatology [J]. *Indian J Dermatol*, 2018, 63: 18–21.
- [35] Hutchinson TA. Computerized Bayesian ADE assessment [J]. *Drug Inf J*, 1991, 25: 235–241.
- [36] Théophile H, Arimone Y, Miremontsalamé G, et al. Comparison of three methods (consensual expert judgement, algorithmic and probabilistic approaches) of causality assessment of adverse drug reactions: an assessment using reports made to a French pharmacovigilance centre [J]. *Drug Safety*, 2010, 33: 1045–1054.
- [37] Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs – I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries [J]. *J Clin Epidemiol*, 1993, 46: 1323–1330.
- [38] Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs – II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge [J]. *J Clin Epidemiol*, 1993, 46: 1331–1336.
- [39] Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 17: 14–46.
- [40] Maria VA, Victorino RM. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis [J]. *Hepatology*, 1997, 26: 664–669.
- [41] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30: 239–245.
- [42] Yu YC, Fan Y. Advances in Roussel Uclaf causality assessment method for diagnosis of drug-induced liver injury and its comparison with structured expert opinion process [J]. *J Clin Hepatol (临床肝胆病杂志)*, 2016, 32: 1706–1713.
- [43] Rockey DC, Seeff LB, Rochon J, et al. Causality assessment in drug-induced liver injury using a structured expert opinion process: comparison to the Roussel-Uclaf causality assessment method [J]. *Hepatology*, 2010, 51: 2117–2126.
- [44] Wang JB, Li CY, Zhu Y, et al. Integrated evidence chain-based identification of Chinese herbal medicine-induced hepatotoxicity and rational usage: exemplification by *Polygonum Multiflorum* (He shouwu) (in Chinese) [J]. *Chin Sci Bull (科学通报)*, 2016, 61: 971–980.
- [45] Chèze M, Duffort G, Deveaux M, et al. Hair analysis by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in toxicological investigation of drug-facilitated crimes: report of 128 cases

- over the period June 2003-May 2004 in metropolitan Paris [J]. *Forensic Sci Int*, 2005, 153: 3–10.
- [46] Kintz P, Salomone A, Vincenti M. *Hair Analysis in Clinical and Forensic Toxicology* [M]. London: Academic Press, 2015.
- [47] Ye HY, Zheng SQ, Liang C, et al. Analysis of seven drugs in human hair by hybrid linear ion Trap/orbitrap mass spectrometry [J]. *Chin J Anal Chem (分析化学)*, 2012, 40: 1674–1679.
- [48] Wang JB, Cui HR, Bai ZF, et al. Precision medicine-oriented safety assessment strategy for traditional Chinese medicines: disease-syndrome-based toxicology [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2016, 51: 1681–1688.
- [49] Liu C, Fan H, Li Y, et al. Research advances on hepatotoxicity of herbal medicines in China [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 1–14.
- [50] Zhu Y, Liu SH, Wang JB, et al. Clinical analysis of drug-induced liver injury caused by *Polygonum multiflorum* and its preparations [J]. *Chin J Integr Tradit West Med (中国中西医结合杂志)*, 2015, 35: 1442–1447.
- [51] Wang J, Jiang Z, Ji J, et al. Evaluation of hepatotoxicity and cholestasis in rats treated with EtOH extract of Fructus Psoraleae. [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 144: 73–81.
- [52] Ng A, Poon SL, Huang MN, et al. Aristolochic acids and their derivatives are widely implicated in liver cancers in Taiwan and throughout Asia [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9: eaan6446.