

260 例临床试验药物肝损伤 SUSAR 报告分析

Characteristics and risk factors of drug – induced liver injury in clinical trials: Analysis of 260 SUSAR reports

苏 娴, 王海学

(国家药品监督管理局 药品审评中心, 北京,
100163)

SU Xian, WANG Hai – xue

(Center of Drug Evaluation, National
Medical Products Administration, Beijing
100076, China)

摘要:目的 分析药物性肝损伤(DILI)在药物临床试验中的特征、风险因素及管理策略。方法 系统分析国家药监局药审中心临床试验药物警戒系统2020年1月至2025年2月期间收集的260例药物性肝损伤相关的可疑且非预期的严重不良反应(SUSAR)报告。结果 本研究显示目前药物临床试验发生的DILI中,试验特征中肿瘤适应症(86.92%)、联合用药方案(48.85%)、受试者50岁以上人群(76.89%)、试验分期Ⅲ期(45.00%)等因素占比较高;事件中严重程度主要为住院或延长住院(75.00%),申办者与研究者因果关系评估一致率91.54%,同时44.62%“未好转/持续”,而永久停药作为终局性处理方案占比最低(8.08%)。结论 本研究提示应对DILI强化早期预警、加强动态监测、规范因果关系评估并探索个体化风险管控措施,为完善临床试验安全信息风险管理提供了实证依据。

关键词:药物性肝损伤;临床试验;风险控制

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.20.023

中图分类号:R979 **文献标志码:**A

文章编号:1001-6821(2025)20-2988-05

Abstract: Objective To characterize clinical features, identify risk factors, and propose risk management strategies for drug – induced liver injury (DILI) in clinical trials. **Methods** 260 drug – induced liver injury suspected unexpected serious adverse reaction (SUSAR) reports were systematically extracted from China’s National Medical Products Administration Pharmacovigilance System in Clinical Trials (January 2020 – February 2025). **Results** Key risk profiles included anticancer drug trials (86.92%), combination therapies (48.85%), elderly participants (≥ 50 years, 76.89%), phase III studies (45.00%). Hospitalization/prolonged hospitalization occurred in 75.00% of cases. Sponsor – investigator causality assessments showed 91.54% concordance. Outcomes remained unresolved in 44.62% of cases, while permanent treatment discontinuation was the least frequent intervention (8.08%). **Conclusion** Implementation of early – warning systems, dynamic liver monitoring, standardized causality assessment, and personalized risk control should be enforced in clinical trial safety information risk management.

Key words: drug – induced liver injury; clinical trials; risk control

基金项目:药品监管科学全国重点实验室基金
资助项目(2023SKLDRS0150)

作者简介:苏娴(1984 –),女,副主任药师,
主要从事新药临床试验工作

通信作者:王海学,主任药师

Tel: (010) 85243285

E – mail: wanghx@ cde. org. cn

药物性肝损伤(drug – induced liver injury, DILI)是药物临床试

验中不可忽视的安全性事件,严重时可导致治疗中断甚至患者死亡。其中,因其不易预测性和潜在高风险性,成为药物警戒的核心关注点。尽管现有研究对DILI的流行病学特征有所探讨,但针对药物临床试验可疑且非预期的严重不良反应(suspected unexpected serious adverse reaction, SUSAR)事件中的药物性肝损伤系统分析仍显不足。

本研究基于国家药监局药审中心临床试验药物警戒系统(2020年1月至2025年2月)的260例药物性肝损伤相关SUSAR报告,旨在揭示此类事件的临床特征、风险因素及管理策略,为优化药物安全性监测体系提供了实证依据。

材料与方法

1 资料来源

收集2020年1月1日至2025年2月28日期间,国家药品监督管理局药品审评中心临床试验药物警戒系统中登记的所有SUSAR报告。筛选其中与DILI相关的报告进行分析。另外,老年人年龄标准是指六十周岁及以上的公民。

2 方法

纳入标准 ① 报告中不良反应术语为“药物诱导的肝损伤”(编码10072268)、“药物性肝损害”(编码10013705)或“疑似药物性肝损伤”(编码10088572);② 报告来源于中国境内开展的临床试验。

排除标准 ① 重复报告;② 非药物相关肝损伤(如病毒性肝炎、酒精性肝病等);③ 信息不全或无法确认与试验药物相关性的报告。

3 统计学处理

使用Microsoft Excel 2019软件对数据进行整理与统计描述。通过SPSS 27.0软件进行统计分析,分类变量以频数(n)和百分比(%)表示,连续变量以均值、中位数及四分位数表示。使用GraphPad Prism 9.5软件进行图形绘制与展示。

结 果

1 数据概况

本研究对260份SUSAR报告进行了分析。报告涉及191种不同的试验药物,报告来源以药物注册研究为主(229例;88.08%),非干预试验、文献和研究者发起的临床试验数量分别为18例、9例和4例,占比相对较小,分别为6.92%、3.46%和1.54%,三者

合计仅约11.92%。

其中,肿瘤适应症的病例数达226例。在计算比例时,采用的公式为(特定适应症的病例数/SUSAR报告总数) $\times 100\%$ 。据此计算,肿瘤适应症占SUSAR报告总数的86.92%。相比之下,非肿瘤适应症有34例,占比为13.08%。

2 药物性肝损伤报告特征分析

2.1 试验特征分析

受试者特征 受试者年龄的平均值为(56.82 ± 12.41)岁,中位数为60岁。从分位数来看,以60岁以上受试者为主。具体百分比方面,76.89%的患者年龄在50岁及以上,33.86%的患者年龄在60岁及以上,其中儿童2例。患者性别分布显示,女性患者有131人,男性患者有129人,性别比例未呈现出显著差异。

临床试验特征分析 各临床试验分期中,Ⅲ期临床试验的肝损伤发生数量最多,占比接近45.00%。这一现象可能归因于该阶段试验通常具有较大的样本规模和更广泛的受试人群,使得药物在更接近实际应用场景下接受检验,从而潜在的肝损伤风险更容易暴露。Ⅱ期临床试验的肝损伤发生数量次之,占比约为28.85%。此阶段主要聚焦于探索药物的有效性和安全性,受试人群对药物的反应开始显现,因此也会出现一定比例的肝损伤情况。与之形成对比的是,Ⅰ期肝损伤发生数量较少,占比极低。推测原因在于这些分期的试验样本量相对有限,导致肝损伤事件的发生频率较低。

其中127份报告源自试验方案采用联合用药设计的临床试验(48.85%)。

2.2 事件特征分析

严重程度分析 本研究中,报告按照严重程度被划分为死亡、危及生命、住院或住院时间延长、永久性或显著性功能丧失、致畸或出生缺陷以及其他重要医学事件等类别。“住院或住院时间延长”共195例,占总数的75.00%;相比之下,“死亡”和“危及生命”的情况相对少见,“死亡”病例数为4例,占总数的1.54%，“危及生命”的病例数为7例,占总数的2.69%;“其他重要医学事件”也占了相当比例,有54例,占总数的20.77%。“死亡”和“危及生命”的报告均来源于肿瘤适应症。

因果关系分析 报告中238例申办者与研究者对药物与反应/事件的相关性的评估结果一致,占比约91.54%。而在其余22例评估结果不一致的报告里,均呈现申办者相较研究者的评估结果为较弱相关

层级的特征。

转归分析 在所有转归情况中,“未好转”或“症状持续”的占比最高,达到 44.62% ,“好转”占 33.85% ,“痊愈”占比 16.15% 。此外,仍有 5.38% 的患者转归情况不详。从适应症维度来看,在肿瘤患者群体中未好转和症状持续的占比 48.23% ;而非肿瘤患者未好转和症状持续的占比 20.59% 。在严重程度维度,不同类别间转归情况也有所不同,在“住院或住院时间延长”类别中,未好转和症状持续合并的人数占比为 51.28% ;“其他重要医学事件”类别里,这一占比为 22.22% ,而“危机生命”类别中,未好转和症

状持续合并的人数占比高达 85.71% (6 人)。这表明随着病情严重程度的增加,未好转和症状持续合并的比例总体呈上升趋势。从数据来源维度分析,“非干预”数据中转归不详人数占比最高,达 44.44% (8 人),“药物注册研究”3 人转归情况不详,占比 1.31% ,这可能与非干预的研究方法、样本特征等多种因素有关,见表 1。

综上所述,该表格清晰展示了不同维度下研究对象转归情况的多样性和复杂性,为深入研究相关问题提供了重要的数据基础,有助于进一步探讨影响转归的因素及制定相应的干预措施。

表 1 转归分析

Table 1 Analysis of prognosis

Category		Recovered	Improved	Not Recovered/Ongoing	Unknown	Total
Indication	Tumor	38 (16.81%)	71 (31.42%)	109 (48.23%)	8 (3.54%)	226 (100.00%)
	Non - Tumor	4 (11.76%)	17 (50.00%)	7 (20.59%)	6 (17.65%)	34 (100.00%)
Severity	Hospitalization/Prolonged Hospitalization	24 (12.31%)	68 (34.87%)	100 (51.28%)	3 (1.54%)	195 (100.00%)
	Significant Event	15 (27.78%)	16 (29.63%)	12 (22.22%)	11 (20.37%)	54 (100.00%)
	Life - Threatening	1 (14.29%)	0 (00.00%)	6 (85.71%)	0 (0.00%)	7 (100.00%)
	Death	0 (0.00%)	0 (0.00%)	4 (100.00%)	0 (0.00%)	4 (100.00%)
Data Source	Investigator - Initiated	1 (25.00%)	1 (25.00%)	2 (50.00%)	0 (0.00%)	4 (100.00%)
	Registration Study	35 (15.28%)	78 (34.06%)	113 (49.34%)	3 (1.31%)	229 (100.00%)
	Non - Interventional	6 (33.33%)	3 (16.67%)	1 (5.56%)	8 (44.44%)	18 (100.00%)
	Literature	0 (0.00%)	6 (66.67%)	0 (0.00%)	3 (33.33%)	9 (100.00%)

2.3 事件处理分析

在申办者层面采取的安全性事件处理措施分析显示($n=260$),药物暂停使用(drug interruption)为最常见干预方式,占比 69.23% (180 例/260 例)。次要处理策略包括密切临床观察(11.54%,30 例/260 例)和恢复用药(11.15%,29 例/260 例),而永久停药(permanent discontinuation)作为终局性处理方案占比最低(8.08%,21 例/260 例)。

2.4 相关事件监管实践案例

在药物临床试验监管实践中,某颗粒剂药物的安全性事件为 DILI 的风险管控提供了典型范例。国家药监局药审中心发布的《临床试验中的药物性肝损伤识别、处理及评价指导原则》^[1]明确要求,需依据非临床研究结果预判肝脏毒性风险,制定受试者筛选标准与风险控制方案。某颗粒剂药物在非临床研究中已显示肝脏毒性信号,在其临床试验健康受试者中发生多例 3 级急性肝损伤的严重不良事件,且部分受试者出现腹痛、恶心等多系统症状。经评估认为本品临床试验中

出现的急性肝损伤考虑与剂量相关,发生率较高,程度为严重,且非临床安全性数据有提示肝脏毒性,存在明确因果关系,获益风险评估认为对该受试者人群风险较大,应实施暂停临床试验。此案例凸显了监管部门对临床试验全流程监管的必要性,严格落实 DILI 监测、停药标准及受试者保护措施,确保药物研发过程中安全性与有效性的科学平衡^[2]。

讨 论

本研究基于 260 例药物性肝损伤相关 SUSAR 报告的系统分析,阐释了此类事件的流行病学特征、风险因素及管理策略,为优化药物安全性监测提供了重要依据。

1 肿瘤适应症联合用药的高风险特征

本研究发现,肿瘤适应症占 SUSAR 报告的 86.92% (226 例/260 例),显著高于非肿瘤适应症

(13.08%)。这一结果可能与抗肿瘤药物的固有特性以及我国临床试验适应症中肿瘤适应症分类占比较高相关。本研究显示 48.85% (127 例/260 例) 的肝损伤报告源自联合用药方案, 机制^[3]可能包括: ①肝毒性代谢物累积(如烷化剂代谢产物); ②多药竞争肝酶(如 CYP3A4 诱导剂/抑制剂); ③肿瘤患者肝储备下降(合并肝转移或免疫抑制)。建议临床试验设计中对非指南推荐的联合用药方案充分论证, 可考虑提供机制依据并制定额外风险管控计划。

2 肝损伤风险暴露在不同的临床试验分期中演变

Ⅲ期临床试验的肝损伤发生率显著高于Ⅱ期和Ⅰ期, 这与Ⅲ期试验纳入大规模、多样化人群(含合并肝基础疾病患者)、长疗程及真实世界用药模式密切相关^[4]。Ⅰ期试验因健康受试者占比高、暴露时间短, 难以充分评估肝毒性风险, 尤其是迟发性肝损伤风险。而Ⅱ期试验中, 即使受试者经严格筛选, 肝毒性信号(如剂量依赖性转氨酶升高)仍可能显现, 提示需在此阶段强化肝功能动态监测(如基线/每周丙氨酸氨基转移酶/天门冬氨酸氨基转移酶), 为Ⅲ期风险管控提供依据^[5]。

3 处理措施的有效性与动态监测的必要性

在申办者层面的处理策略中, 药物暂停使用和密切观察占主导地位, 同时转归为“好转”或者“痊愈”的事件比例占 50.00%, 表明多数肝损伤事件具有可逆性, 通过及时干预可有效控制风险。然而, 恢复用药(11.15%)与永久停药(8.08%)比例相近, 提示约 19.23% 的病例需重新评估给药方案。这一发现凸显了动态监测的重要性: 暂停用药后需结合肝功能指标(如丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、胆红素)及患者整体状况, 综合判断是否恢复治疗或永久停药。对于肿瘤患者, 尤其是晚期患者, 永久停药可能影响生存获益, 因此需权衡肝损伤风险与抗肿瘤疗效, 探索个体化剂量调整策略^[6]。

4 转归差异的启示

转归分析显示, 44.62% 的病例未好转或症状持续, 且肿瘤患者该比例显著高于非肿瘤患者。这一差异可能源于两方面: 其一, 肿瘤患者肝损伤常伴随疾病进展, 肝功能恢复能力受限; 其二, 抗肿瘤治疗的不可替代性可能导致肝损伤后仍需继续用药, 从而延缓恢复^[7]。此外, 严重程度与转归呈显著相关性——“危及生命”事件中 85.71% 的病例未好转, 而“住院延长”类别中 51.28% 的病例症状

持续, 提示肝损伤严重程度是预后的关键预测因子^[8-10]。因此, 未来建议强化肿瘤患者及重症肝损伤的分层监测与停药标准。

5 因果关系评估一致性的监管意义

本研究显示, 91.54% 的 SUSAR 报告中, 申办者与研究者的因果关系评估结果一致, 但 23 例(8.46%)存在分歧, 且申办者均倾向于弱化相关性。这一现象反映了临床实践中因果关系判定的复杂性(如合并用药干扰、基础疾病混淆)。建议监管机构保留目前对 SUSAR 的研究者判定的认定标准, 强化研究者向申办者报告严重不良事件时的因果关系评估, 以减少偏倚并提升报告的可信度^[11]。

6 研究局限与未来方向

本研究存在以下局限性: 首先, 数据来源于境内单一系统, 可能存在报告偏倚, 尤其是非干预性研究的数据完整性不足; 其次, 样本涵盖 191 种药物, 异质性较高, 难以深入分析特定药物的肝损伤机制; 此外, 转归信息中 5.38% 的病例数据缺失可能影响结论的稳健性。未来研究可通过以下方向深化: ①开展多中心、跨区域合作, 扩大样本量并纳入国际数据; ②利用组学技术(如代谢组学、基因组学)探索肝损伤的分子机制; ③构建基于机器学习风险预测模型, 整合临床参数与生物标志物, 实现个性化风险管理^[12-14]。

目前, 在我国药物临床试验中的药物性肝损伤 SUSAR 事件集中发生于肿瘤适应症联合用药方案及Ⅲ期临床试验, 暂停用药与动态监测是核心管理手段, 但未好转病例的高占比提示了更精准的药物性肝损伤预警策略的必要性^[2]。建议在新药临床试验中, 需要加强肝损伤的风险管理。通过强化早期监测、早期识别、规范因果关系评估、及时制定风险管理措施, 包括加强救治措施、修订研究者手册和知情同意书, 加强风险交流与风险教育宣传, 完善药物临床研究的全过程安全信息风险管理, 提升临床试验质量和效率, 保护受试者安全与权益。

声明

本论文仅代表作者观点, 不代表药审中心观点或政策。

参考文献:

- [1] 国家药监局药审中心. 临床试验中的药物性肝损伤识别、处理及评价指导原则 [EB/OL]. 2023-07-12 [2025-08-04]. http://www.cqn.com.cn/zj/content/2023-07/12/content_

8958724. htm
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 药物性肝损伤基层诊疗指南(2023 年) [J]. 中华全科医师杂志, 2023, 22 (11): 1075—1084.
- [3] SHEN T, LIU Y, SHANG J, *et al.* Incidence and etiology of drug - induced liver injury in mainland China [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156 (8): 2230—2241.
- [4] ROBLES - DÍAZ M, LUCENA MI, KAPLOWITZ N, *et al.* Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug - induced liver injury [J]. *Gastroenterology*, 2014, 147 (1): 109—118.
- [5] ORLANDI I, MIRJALILI M, KULLAK - UBLICK GA, *et al.* Drug - induced liver injury in Switzerland: An analysis of drug - related hepatic disorders in the WHO pharmacovigilance database VigiBase from 2010 to 2020 [J]. *Swiss Med Week*, 2021, 151: w20503.
- [6] WYSOWSKI DK, SWARTZ L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969 - 2002: The importance of reporting suspected reactions [J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165 (12): 1363—1369.
- [7] 宋芳娇, 翟庆慧, 贺庆娟, 等. 2820 例药物性肝损伤临床分析 [J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28 (11): 954—958.
- [8] WANG QL, HUANG A, WANG JB, *et al.* Chronic drug - induced liver injury: Updates and future challenges [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 627133. 2021 - 03 - 08 [2025 - 08 - 04]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33762948>.
- [9] SUZUKI A, BARNHART H, GU JZ, *et al.* Associations of gender and a proxy of female menopausal status with histological features of drug - induced liver injury [J]. *Liver International*, 2017, 37 (11): 1723—1730.
- [10] 杨焕芝, 李兴德, 陈学平, 等. 93 例药物性肝损伤患者临床特征分析 [J]. 中国药业, 2021, 30 (15): 122—125.
- [11] 杨雯, 王琦. 我院 371 例药物性肝损伤的临床特征及预后分析 [J]. 中国药物警戒, 2019, 16 (5): 293—296, 300.
- [12] SANTOS G, GASCA J, PARANA R, *et al.* Profile of herbal and dietary supplements induced liver injury in Latin America: A systematic review of published reports [J]. *Phytotherapy Research*, 2021, 35 (1): 6—19.
- [13] 李晓芸, 唐洁婷. 药物性肝损伤的流行病学 [J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37 (11): 2510—2514.
- [14] 张丽媛, 刘昌江, 杜永国, 等. 430 例药物性肝损伤临床特点分析 [J]. 肝脏, 2019, 24 (5): 519—521.

(收稿日期 2025 - 08 - 04)

· 科学文摘 ·

慢性疲劳综合征患者的肠道微生物组成与健康对照者存在差异

引自: PRYLIŃSKA - JĄSKOWIAK M, TABISZ H, KUJAWSKI S, *et al.* The gut microbial composition is different in chronic fatigue syndrome than in healthy controls. *Sci Rep*, 2025, 15 (1): 33075.

慢性疲劳综合征(chronic fatigue syndrome, CFS)的发病机制尚未明确。本研究旨在比较 CFS 患者与健康对照者(healthy controls, HCs)的肠道微生物组成。通过 Illumina 测序技术,针对 V3 - V4 细菌基因区域扩增 16S rRNA 基因,分析了 25 名 CFS 患者和 16 名 HCs 的粪便菌群。结果显示,143 个(占总数 46%)微生物属仅在 CFS 患者中被检出。此外,CFS 患者肠道菌群中最常见的 10 种细菌的相对丰度显著高于 HCs 组。与 HCs 相比,CFS 患者中观察到的操作分类单元(operational taxonomic units, OTUs)数量显著降低($P = 0.045$)。两组间肠道微生物组成存在显著差异,其中三个最具区分度的扩增子序列变异(amplicon sequencing variants, ASVs)——ASV 191、ASV 44 和 ASV 75,在健康对照组中的丰度显著高于患者组。此外,神经网络(多层感知器)模型能够以优异性能区分 CFS 患者与 HCs 的肠道微生物组成。这表明 CFS 患者的肠道微生物组成与健康人群存在差异。未来研究应进一步探讨这些差异的病理生理学意义,以及通过调节肠道菌群治疗 CFS 的潜在有效性。