

润燥止痒胶囊与氯雷他定片所致药物性肝损伤比较的真实世界队列研究



龙子临¹, 赵厚宇¹, 郑泳祺¹, 王连心², 孙 凤¹

1. 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系/重大疾病流行病学教育部重点实验室(北京大学)(北京 1000191)

2. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所(北京 100700)

【摘要】目的 比较润燥止痒胶囊与氯雷他定片所致药物性肝损伤(DILI)的风险差异。**方法** 基于药品安全性主动监测获取的电子病历数据,采用回顾性队列研究,提取2004—2021年口服润燥止痒胶囊或氯雷他定片患者的临床资料。按1:1倾向性评分均衡2组的混杂因素后,采用logistic回归模型分析2组人群DILI的发生风险。同时对匹配前及逆概率加权法后的数据进行敏感性分析。**结果** 共纳入31 636例患者,其中口服润燥止痒胶囊的患者26 840例。匹配后2组各4 072例,润燥止痒胶囊组发生DILI的风险明显低于氯雷他定片组(0.12% vs. 0.83%),OR=0.15 [95%CI (0.06, 0.38)]。匹配前及逆概率加权后,润燥止痒胶囊组DILI发生率仍低于氯雷他定片组,差异均有统计学意义($P < 0.001$)。**结论** 润燥止痒胶囊在肝损伤安全性方面优于氯雷他定片。科学评价并理性对待何首乌及其制剂的肝毒性对于保障用药安全和健康至关重要。

【关键词】 润燥止痒胶囊; 氯雷他定片; 药物性肝损伤; 真实世界研究; 回顾性队列研究

Comparison of Runzao Zhiyang capsules and loratadine tablets in drug-induced liver injury: a real-world cohort study

LONG Zilin¹, ZHAO Houyu¹, ZHENG Yongqi¹, WANG Lianxin², SUN Feng¹

1. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University/Key Laboratory of Epidemiology of Major Diseases (Peking University), Ministry of Education, Beijing 100191, China

2. Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Corresponding author: SUN Feng, Email: sunfeng@bjmu.edu.cn

【Abstract】Objective To compare the difference in risk of drug-induced liver injury (DILI) between Runzao Zhiyang capsules and loratadine tablets. **Methods** Based on electronic medical records obtained through active drug safety monitoring in China, a retrospective cohort study was conducted to collect clinical data of patients who took oral Runzao Zhiyang capsules or loratadine tablets between January 1, 2004, and December 31, 2021. After balancing

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202311040

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81973982); 中国毒理学会2022年临床毒理专项课题(CST2022CT102); 中国药品监管科学行动计划第二批重点项目([2021]37-10)

通信作者: 孙凤, 博士, 研究员, 博士研究生导师, Email: sunfeng@bjmu.edu.cn

the confounding factors with a 1 : 1 propensity score, the logistic regression model was used to analyze the risk of DILI between the two groups. Additionally, the sensitivity analysis of the data before matching and after inverse probability weighting method was conducted. **Results** A total of 31 636 patients were included, with 26 840 patients taking Runzao Zhiyang capsules orally. After matching there were 4 072 patients in each group, the risk of DILI in the Runzao Zhiyang capsules group was significantly lower than in the loratadine tablets group (0.12% vs. 0.83%), OR=0.15 (95% CI 0.06 to 0.38). Before matching and after inverse probability weighting, the incidence of DILI in the Runzao Zhiyang capsules group was still lower than that in the loratadine tablets group, and the difference was statistically significant ($P<0.001$). **Conclusion** Runzao Zhiyang capsules have a better safety profile in terms of liver injury compared to the loratadine tablets. The hepatotoxicity of Polygonum multiflorum and its preparations should be scientifically evaluated and rationally treated to ensure medication safety and health.

【Keywords】 Runzao Zhiyang capsules; Loratadine tablets; Drug-induced liver injury; Real-world study; Retrospective cohort study

润燥止痒胶囊是根据苗族民间验方研制而成的中成药,主要由生何首乌、制何首乌、生地黄、桑叶、苦参及红活麻组成,味微苦,具有养血滋阴、祛风止痒、润肠通便的功效,用于血虚风燥所致的皮肤瘙痒、痤疮、便秘等病证^[1-8]。作为皮肤科常用的含何首乌中成药,润燥止痒胶囊潜在的肝损伤风险值得高度关注。既往虽有用药后发生肝功能异常的不良反应该案报道^[9-12],但尚缺乏基于真实世界数据的润燥止痒胶囊相关肝损伤研究。

氯雷他定作为第二代抗组胺药物,具有较好的抗过敏疗效,且其消除半衰期较短,对机体肝脏无明显不良反应,广泛应用于荨麻疹等多种皮科疾病^[13]。故本研究将其作为对照药物。本研究拟纳入使用润燥止痒胶囊或氯雷他定片的患者,提取其真实世界数据(10家药品安全性主动监测协作医院在常规临床诊疗环境下产生的检验、检查诊断及治疗等信息)进行回顾性队列研究,旨在比较两者诱发肝损伤的风险差异,为临床用药提供安全性证据,也为进一步开展前瞻性研究提供依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究的数据来自10家药品安全性主动监测协作医院2004年1月1日—2021年12月31日的电子病历数据。10家医院均为三级甲等医院,包括1家中医医院、1家专科医院及8家综合医院。本研究使用匿名化的常规收集电子病历数据,研

究方案已获得山东大学齐鲁医院医学伦理委员会批准[批件编号:伦审第(2017121)号],其他参与医院均完成伦理备案,并豁免患者知情同意。

1.2 研究对象

采用回顾性队列研究,纳入使用润燥止痒胶囊(润燥止痒胶囊组)或氯雷他定片(氯雷他定片组)的18~80岁患者。排除标准:①联合使用润燥止痒胶囊和氯雷他定片的患者;②用药前肝功能检查提示肝功能异常或有肝衰竭、肝损伤、肝功能不全等明确诊断的患者;③关键信息(如年龄、性别等)记录缺失(未测、医院未提供、结果表示错误等)的患者。

1.3 混杂变量

通过查阅既往有关药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)发病风险的研究文献^[14-15]、咨询内科专家,并结合本研究数据库中数据的可用性,本研究确定的潜在混杂包括4个类别,分别是人口特征变量(年龄、性别)、基础疾病(高脂血症、高血压、糖尿病、糖尿病肾病、肝胆疾病、心血管疾病、肿瘤、脑血管疾病、甲状腺疾病及结缔组织病)、潜在导致DILI的用药史(非甾体抗炎药、抗菌药、抗癫痫药、抗抑郁药、免疫调节剂、镇痛药、中成药、中药饮片及包含抗心律失常药、抗结核药等在内的其他药物)及服用保肝药物史。

1.4 观察时间

观察起点至观察终点之间为观察时间。观察起点定义为:口服润燥止痒胶囊或氯雷他定片的时间;观察终点定义为以下3种情况最先发生的

时间：①研究时间截止（2021 年 12 月 31 日或距观察起点满 6 个月）；②死亡；③发生结局的时间。

1.5 结局的定义

本研究的结局为发生 DILI。DILI 的发生定义为观察时间内患者被医生明确诊断，或肝功能检查结果达到 2011 年国际严重不良反应协会制定的诊断标准^[16]：①丙氨酸氨基转移酶（ALT） ≥ 5 倍正常值上限（upper limits of normal, ULN）；②碱性磷酸酶（AKP） ≥ 2 ULN；③ ALT ≥ 3 ULN 且总胆红素（TBiL） ≥ 2 ULN。发生以上任何一项，即可诊断为 DILI。

1.6 统计学分析

采用 SAS 9.4 软件进行数据分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述，组间比较采用独立样本 *t* 检验；偏态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 进行描述，组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以 *n*(%) 描述，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。

采用倾向性评分匹配法（propensity score matching, PSM）对润燥止痒胶囊组和氯雷他定片组的潜在混杂因素进行平衡处理：PSM 模型将人口学特征、基础疾病及用药史等作为自变量，利用 logistic 回归模型估算出倾向性评分值；然后

采用 1:1 最近邻匹配法进行匹配，卡钳值设为 0.1，无放回；之后针对匹配后的数据采用条件 logistic 回归进行分析并计算比值比（OR）。此外，采用逆概率加权法（inverse probability of treatment weighting, IPTW）和基于全数据集的多因素回归分析并计算 OR 值及 95% 置信区间（CI），以对比确定关联的稳定性。利用绝对标准化均值差（absolute standardized mean differences, ASMD）评估组间协变量的均衡程度，若 ASMD < 0.1 ，则认为相应协变量在组间达到均衡。

2 结果

2.1 基线特征

经过数据清理和筛选（图 1），本研究最终纳入润燥止痒胶囊组 26 840 例，氯雷他定片组 4 796 例。相比氯雷他定片组，润燥止痒胶囊组患者年龄偏小（年龄分布详见图 2），女性占比高，合并高血压、糖尿病、高脂血症、高尿酸、糖尿病肾病、心血管疾病及肿瘤等基础疾病的患者比例较低（ $P < 0.001$ ），见表 1。

研究数据主要分布于华北地区（5 家医院，共纳入 26 005 例患者）、西南地区（4 家医院，纳入 5 215 例患者）及华东地区（1 家医院，共

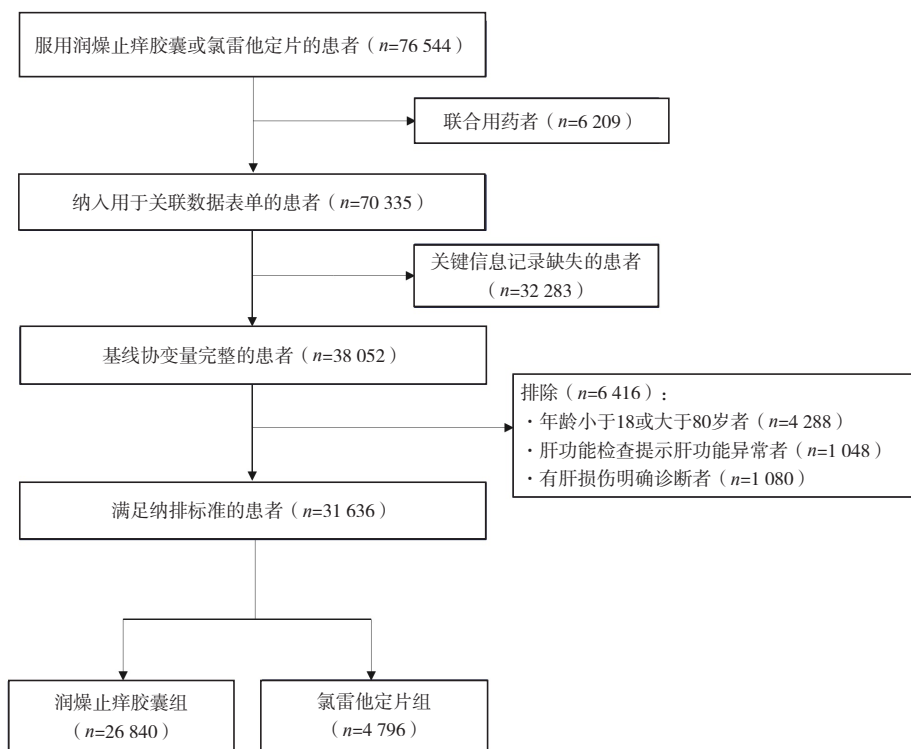


图1 筛选流程图

Figure 1. Screening flow chart

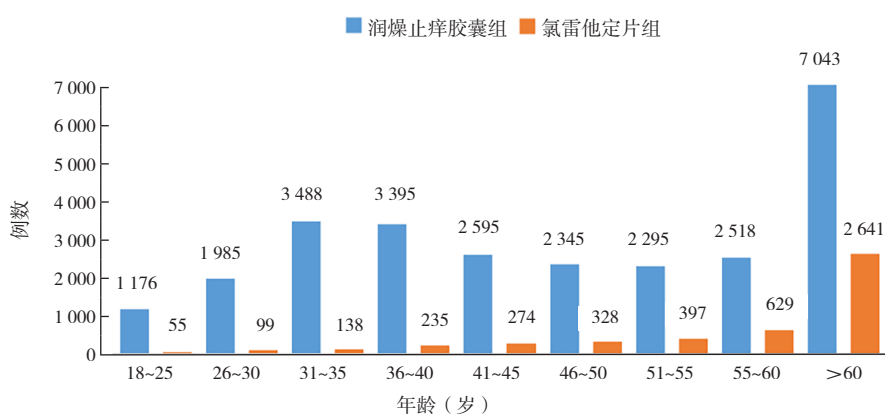


图2 润燥止痒胶囊组与氯雷他定片组PSM前年龄分布图

Figure 2. Age distribution before PSM between Runzao Zhiyang capsules group and loratadine tablets group

表1 润燥止痒胶囊组与氯雷他定片组PSM前基线特征[$\bar{x} \pm s$, n , n (%)]Table 1. Basic information before PSM between Runzao Zhiyang capsules group and loratadine tablets group [$\bar{x} \pm s$, n , n (%)]

项目	润燥止痒胶囊组 ($n=26\ 840$)	氯雷他定片组 ($n=4\ 796$)	t/χ^2	P
年龄 (岁)	59.69 ± 13.46	48.56 ± 15.42	46.89	<0.001
男/女	10 913/15 927	2 511/2 285	227.89	<0.001
基础疾病				
高脂血症	2 352 (8.76)	1 621 (33.80)	2 322.49	<0.001
高血压	3 468 (12.92)	2 165 (45.14)	2 886.37	<0.001
糖尿病	1 453 (5.41)	1 040 (21.68)	1 483.97	<0.001
糖尿病肾病	228 (0.85)	222 (4.63)	414.49	<0.001
肝胆疾病	1 058 (3.94)	725 (15.12)	955.41	<0.001
心血管疾病 (高血压除外)	3 385 (12.61)	2 159 (45.02)	2 956.20	<0.001
肿瘤	1 332 (4.96)	904 (18.85)	1 194.53	<0.001
高尿酸	362 (1.35)	165 (3.44)	108.67	<0.001
脑血管疾病	1 565 (5.83)	1 029 (21.46)	1 319.66	<0.001
甲状腺疾病	1 192 (4.44)	431 (8.99)	172.74	<0.001
结缔组织病	301 (1.12)	226 (4.71)	320.28	<0.001
潜在DILI用药史				
非甾体抗炎药	3 006 (11.20)	2 349 (48.98)	4 129.85	<0.001
抗菌药	22 729 (84.68)	4 601 (95.93)	438.02	<0.001
抗癫痫药	867 (3.23)	688 (14.35)	1 075.58	<0.001
抗抑郁药	934 (3.48)	362 (7.55)	171.40	<0.001
免疫调节剂	1 304 (4.86)	707 (14.74)	667.66	<0.001
镇痛药	909 (3.39)	946 (19.72)	1 967.70	<0.001
其他	6 875 (25.61)	2 674 (55.75)	1 754.03	<0.001
中成药	1 547 (5.76)	622 (12.97)	330.79	<0.001
中药饮片	5 042 (18.78)	282 (5.88)	484.17	<0.001
服用保肝药	5 819 (21.68)	1 312 (27.36)	75.07	<0.001

纳入 416 例患者)。

2.2 PSM结果

基于年龄、性别、基础疾病及用药史等变量按照 1:1 匹配,根据匹配后 ASMD 图(图 3)可知,匹配效果良好。2 组各匹配 4 072 例,39 例(1.24%)发生 DILI。其中,润燥止痒胶囊组 DILI 发生例数为 5 例(0.12%),氯雷他定片组发生 DILI 例数为 34 例(0.83%)。对匹配后的样本行条件 logistic 回归分析,结果显示润燥止痒胶囊组发生 DILI 的风险较氯雷他定片组减少 85%[OR=0.15, 95%CI (0.06, 0.38)]。见表 2。

2.3 IPTW结果

基于年龄、性别、基础疾病及用药史等变

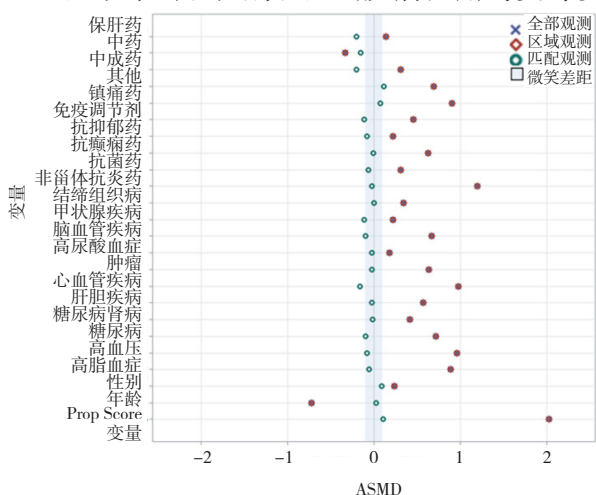


图3 PSM后润燥止痒胶囊组和氯雷他定片组绝对标准化均值差图

Figure 3. Absolute standardized mean difference after PSM between Runzao Zhiyang capsules group and loratadine tablets group

量计算倾向得分,采用 IPTW 方法,根据加权后 ASMD 图(图 4)可知,组间协变量的均衡性良好。对加权后的样本行条件 logistic 回归分析,结果显示润燥止痒胶囊组发生 DILI 的风险较氯雷他定片组减少 87%[OR=0.13, 95%CI (0.08, 0.19)],见表 2。

2.4 基于全数据集的多因素回归分析

本研究中共有 62 例(0.20%)患者发生 DILI。其中,润燥止痒胶囊组 17 例(0.06%)发生 DILI,氯雷他定片组 45 例(0.94%)发生 DILI。采用 logistic 回归分析显示,润燥止痒胶囊组发生 DILI 的风险较氯雷他定片组减少 88% [OR =0.12, 95%CI (0.06, 0.23)]。见表 2。

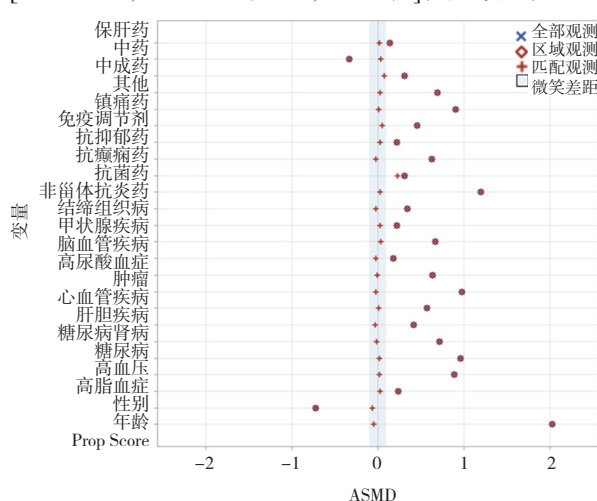


图4 IPTW后润燥止痒胶囊组和氯雷他定片组绝对标准化均值差图

Figure 4. Absolute standardized mean difference after IPTW between Runzao Zhiyang capsules group and loratadine tablets group

表2 润燥止痒胶囊组和氯雷他定片组肝损伤结果

Table 2. Results of DILI between Runzao Zhiyang capsules group and loratadine tablets group

项目	润燥止痒胶囊组	氯雷他定片组	OR (95%CI)	P
PSM	5/4 072	34/4 072	0.15 (0.06, 0.38)	<0.001
IPTW	17/26 840	45/4 796	0.13 (0.08, 0.19)	<0.001
全数据集	17/26 840	45/4 796	0.12 (0.06, 0.23)	<0.001

3 讨论

何首乌相关肝损伤时有文献报道^[17-18],作为含何首乌的代表中成药,润燥止痒胶囊的安全性成为药品监管部门的关注重点。本研究基于药品安全性主动监测获取的电子诊疗数据开展回顾性队列研究,比较润燥止痒胶囊与氯雷他定片所致

DILI 的风险差异。对年龄、性别、基础疾病及用药史等变量进行 1:1 的 PSM,发现润燥止痒胶囊组发生 DILI 的比例(0.12%)低于氯雷他定片组(0.83%);并对 IPTW 后数据及全数据集进行敏感性分析,均表明润燥止痒胶囊组发生 DILI 的风险明显低于氯雷他定片组,提示其在诱发肝损伤安全性方面优于氯雷他定片。

3.1 合理配伍，增效解毒

本研究发现润燥止痒胶囊相关肝损伤的发生率较低，这可能与合理配伍、增效解毒有关。方中地黄甘寒质润而养阴，乃凉血养血之要药，且其主要药效成分梓醇可通过抑制氧化应激和炎症反应达到保护肝脏的作用^[19]；桑叶凉血祛风，现代药理研究^[20-22]证明其可通过调节炎症因子、抑制肝细胞凋亡、稳定肝细胞内环境等改善肝损伤；苦参清热凉血、祛风胜湿止痒，其活性成分可通过提高机体抗氧化能力及抗炎起到保护肝功能的作用^[23-24]；多药配伍不仅可助何首乌养血祛风、凉血润燥之功，还能减轻其肝细胞毒性。

3.2 科学评价何首乌及其制剂的肝毒性

何首乌具有生泻熟补的特点，生用可凉血解毒、祛风除湿，用于治疗疮疥顽癣、皮肤瘙痒；制则养血滋阴、补精益肾，用于治疗肝肾精血不足所致腰膝酸软、遗精耳鸣等虚损诸症；但由于其可能诱发肝损伤，限制了何首乌及其制剂在临床上的应用。因此，科学评价何首乌及其制剂的肝毒性尤为重要。何首乌及其制剂诱发肝损伤与机体的免疫状态、基础疾病、遗传背景等因素密切相关，对于遗传携带 *HLA-B*35:01* 等位基因、免疫异常活化（患有免疫相关性疾病，中医辨证属阴虚火旺、湿热内蕴者）的人群具有易感性^[25-27]；而对于绝大多数人群则是比较安全的，其导致的肝损伤通常属于偶见不良反应^[28-29]。当前有关何首乌及其制剂所致 DILI 多为案例报道或横断面研究，存在未控制混杂因素、信息收集不全面、样本量小等局限性，难以客观评价何首乌及其制剂的肝毒性。本研究基于真实世界数据，控制年龄、性别、基础疾病、潜在 DILI 用药史及保肝药物使用情况等混杂因素，为后续科学评价何首乌及其制剂的肝毒性研究提供参考。

3.3 理性对待何首乌及其制剂的肝毒性

近年来不少学者从毒性物质基础、药物代谢酶、肝线粒体能量代谢、肝细胞凋亡等角度，结合转录组学、蛋白组学、代谢组学等科学技术，探讨了何首乌及其制剂引发肝损伤的可能机制^[30-33]。患者的特异质体质、自发用药（未在医师指导下自行打粉、代茶饮、泡酒、煲粥等）、长期大剂量用药、超药品说明书用药、生制不分、滥用以何首乌为原料的补益类中成药和保健品及药源性因素（误用混伪品、采收时机不合理、药

材质量不佳等）可能与何首乌及其制剂诱发肝损伤有关^[34-38]。而规范炮制^[39-43]则能降低肝毒性。因此，临床用药当理性对待何首乌及其制剂的肝毒性。且有研究^[44-46]发现何首乌可导致正常动物肝损伤，但对于慢性肝损伤模型动物却具有肝保护和治疗作用，这说明何首乌是否导致肝损伤与机体状态相关，这与《黄帝内经》的“有故无殒”理论相契合。正所谓“有病病受之，无病人受之”，有其病用其药，辨证论治使用何首乌及其制剂可提高临床安全性。

3.4 大数据为药物安全性评价带来机遇和挑战

随着信息技术的不断发展，医学研究逐步进入大数据时代。医院信息系统、居民健康档案、医疗保险索赔、药物警戒等数据库产生了海量的医疗大数据，使得研究者能够基于真实世界数据快速开展药物流行病学研究，为客观评价药物安全性带来机遇。但由于数据具有多源异构（如同一检验检查的称谓及单位因来源不同而表达各异）、重要信息缺失（如吸烟饮酒史、行为习惯等）等特点，导致从原始“数据源”到分析“数据库”之间还有很大的差距，这给药物安全性的临床循证研究带来诸多挑战。本研究的数据来源于药品安全性主动监测获取的电子诊疗数据，采用多源数据汇聚分析方法，对数据进行清洗及整合，采用 PSM 方法尽可能地降低偏倚与混杂的影响，进而如实地评价润燥止痒胶囊对肝功能的影响。

3.5 研究局限性

本研究采用 3 种统计方法客观分析了润燥止痒胶囊对肝功能的影响程度，由于数据库的局限性无法对润燥止痒胶囊组发生肝损伤的病例从中医证型、转归预后等方面进行评价，也未对服药剂量、肝损伤类型、肝损伤严重程度等进行研究，后续可进一步分析数据，开展多中心前瞻性主动监测并研究收集相应患者的生物样本，从临床角度、生物学角度等多维度探讨 DILI 机制。

参考文献

- 1 刘耀华, 李林梅, 陈海燕, 等. 润燥止痒胶囊配合氯雷他定片与氟芬那酸丁酯软膏治疗慢性湿疹的疗效及对生活质量的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(11): 2765-2767. [Liu YH, Li LM, Chen HY, et al. Effect of Runzao Zhiyang capsule combined with

- loratadine tablet and butyl fluufenamate ointment in treatment of chronic eczema and its influence on quality of life[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2019, 37(11): 2765–2767.] DOI : [10.13193/j.issn.1673-7717.2019.11.050](https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2019.11.050).
- 2 Huang D, Chen K, Zhang FR, et al. Efficacy and safety of Run Zao Zhi Yang capsule on chronic eczema: a multiple-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study[J]. J Dermatolog Treat, 2019, 30(7): 677–684. DOI: [10.1080/09546634.2019.1571267](https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1571267).
 - 3 许孟月, 左永杰, 刘红霞. 润燥止痒胶囊联合常规疗法治疗寻常型银屑病的系统评价 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(12): 1507–1512. [Xu MY, Zuo YJ, Liu HX. Systematic evaluation of Runzao Zhiyang capsules combined with conventional therapy in the treatment of psoriasis vulgaris[J]. Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China, 2022, 22(12): 1507–1512.] DOI: [10.14009/j.issn.1672-2124.2022.12.018](https://doi.org/10.14009/j.issn.1672-2124.2022.12.018).
 - 4 郑淇, 顾云东, 曹艳云, 等. 润燥止痒胶囊治疗寻常痤疮的系统评价 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2018, 32(6): 689–696. [Zheng Q, Gu DY, Cao YY, et al. Runzaozhiyang capsules in the treatment of acne vulgaris: a systematic review[J]. The Chinese Journal of Dermatovenereology, 2018, 32(6): 689–696.] DOI: [10.13735/j.cjdv.1001-7089.201711076](https://doi.org/10.13735/j.cjdv.1001-7089.201711076).
 - 5 袁彩莲. 润燥止痒胶囊联合枸地氯雷他啶片治疗神经性皮炎的疗效观察 [J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(14): 162–163. [Yuan CL. Effect of Runzaozhiyang capsules combined with loratadine tablet in the treatment of neurodermatitis[J]. Chinese Journal of Modern Drug Application, 2018, 12(14): 162–163.] DOI: [10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2018.14.094](https://doi.org/10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2018.14.094).
 - 6 王海亮, 阿米娜·哈布力, 木尼热阿·卡马里, 等. 润燥止痒胶囊联合 NB-UVB 照射治疗成人特应性皮炎的临床观察 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(11): 94–96. [Wang HL, Amina H, Munire K, et al. Clinical observation on Runzao Zhiyang capsule combined with NB-UVB radiation in the treatment of atopic dermatitis in adults[J]. Chinese Medicine Modern Distance Education of China, 2018, 16(11): 94–96.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-2779.2018.11.044](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-2779.2018.11.044).
 - 7 张梁宇, 朱晓杨, 庞天平, 等. 润燥止痒胶囊治疗老年性皮肤瘙痒临床研究 [J]. 新中医, 2020, 52(6): 101–103. [Zhang LY, Zhu XY, Pang TP, et al. Clinical study on Runzao Zhiyang capsules for senile pruritus[J]. New Chinese Medicine, 2020, 52(6): 101–103.] DOI: [10.13457/j.cnki.jncm.2020.06.032](https://doi.org/10.13457/j.cnki.jncm.2020.06.032).
 - 8 刘钟, 李东升. 润燥止痒胶囊治疗几种常见皮肤疾病的现状 [J]. 中国医学文摘 (皮肤科学), 2015, 32(6): 690–694. [Liu Z, Li DS. The situation of Runzaozhiyang capsules for the treatment of several common dermatosis[J]. Dermatology Bulletin, 2015, 32(6): 690–694.] DOI: [CNKI:SUN:ZYXW.0.2015-06-025](https://doi.org/CNKI:SUN:ZYXW.0.2015-06-025).
 - 9 陈莉莉, 蔡之幸, 陈越. 润燥止痒胶囊致肝损伤 1 例 [J]. 肝脏, 2021, 26(12): 1423. [Chen LL, Cai ZX, Chen Y. A case of liver injury induced by Runzao Zhiyang capsule[J]. Chinese Hepatology, 2021, 26(12): 1423.] DOI: [10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2021.12.035](https://doi.org/10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2021.12.035).
 - 10 田璐璐, 周陶然, 吴涓, 等. 润燥止痒胶囊致药物性肝损 1 例 [J]. 上海医药, 2017, 38(17): 35–37. [Tian LL, Zhou TR, Wu J, et al. A case of liver injury induced by Runzao Zhiyang capsule[J]. Shanghai Medical & Pharmaceutical Journal, 2017, 38(17): 35–37.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-1533.2017.17.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-1533.2017.17.011).
 - 11 孙雪林, 张攀, 胡欣. 依巴斯汀联合润燥止痒胶囊治疗荨麻疹致肝损伤一例 [J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(9): 90–92. [Sun XL, Zhang P, Hu X. A case of liver injury caused by ebastin and Runzao Zhiyang capsule in the treatment of urticaria[J]. Clinical Medication Journal, 2022, 20(9): 90–92.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-3384.2022.09.018](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-3384.2022.09.018).
 - 12 王冬初, 周荣. 润燥止痒胶囊反复导致肝损伤 1 例并文献复习 [J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(4): 19–22. [Wang DC, Zhou R. Liver injury induced by Runzao Zhiyang capsule: a case report and literature review[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2018, 11(4): 19–22.] DOI: [10.15887/j.cnki.13-1389/r.2018.04.010](https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2018.04.010).
 - 13 Hunto ST, Kim HG, Baek KS, et al. Loratadine, an antihistamine drug, exhibits anti-inflammatory activity through suppression of the NF-κB pathway[J]. Biochem Pharmacol, 2020, 177: 113949. DOI: [10.1016/j.bcp.2020.113949](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113949).
 - 14 周婷婷, 张燕, 杨晓丽, 等. 我院药物性肝损伤回顾性调查分析 [J]. 医学理论与实践, 2023, 36(12): 2107–2108. [Zhou TT, Zhang Y, Yang XL, et al.

- Retrospective investigation and analysis of drug-induced liver injury in our hospital[J]. The Journal of Medical Theory and Practice, 2023, 36(12): 2107–2108.] DOI: [10.19381/j.issn.1001-7585.2023.12.050](https://doi.org/10.19381/j.issn.1001-7585.2023.12.050).
- 15 刘茹佳, 辛小娟. 药物性肝损伤发生机制、危险因素、监测以及再用药的研究进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(4): 968–973. [Liu RJ, Xin XJ. Research advances in pathogenesis, risk factors, monitoring, and retreatment of drug-induced liver injury[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2023, 39(4): 968–973.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.034](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.034).
 - 16 Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury[J]. Clin Pharmacol Ther, 2011, 89(6): 806–815. DOI: [10.1038/clpt.2011.58](https://doi.org/10.1038/clpt.2011.58).
 - 17 Shao YL, Ma M, Wu JM, et al. Concurrent severe hepatotoxicity and agranulocytosis induced by Polygonum multiflorum: a case report[J]. World J Clin Cases, 2022, 10(27): 9921–9928. DOI: [10.12998/wjcc.v10.i27.9921](https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i27.9921).
 - 18 刘苗苗, 潘留兰, 魏玉统, 等. 服用生何首乌粉致肝损害 2 例报告 [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(1): 110–111. [Liu MM, Pan LL, Wei YT, et al. Liver damage induced by Polygonum multiflorum powder: a report of 2 cases[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2015, 31(1): 110–111.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-5256.2015.01.024](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2015.01.024).
 - 19 张月月, 王君明, 巫晓慧, 等. 地黄梓醇对组织损伤的保护作用研究 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(8): 76–79. [Zhang YY, Wang JM, Wu XH, et al. Study on protective effect of Catalpol from Dihuang (Rehmanniae Radix) on tissue damage[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2022, 40(8): 76–79.] DOI: [10.13193/j.issn.1673-7717.2022.08.016](https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2022.08.016).
 - 20 杨忠敏, 沈以红, 黄先智, 等. 桑叶生物碱对氧化应激小鼠糖脂代谢异常及肝损伤的改善作用 [J]. 食品科学, 2021, 42(7): 156–161. [Yang ZM, Shen YH, Huang XZ, et al. Improvement effect of mulberry leaf alkaloids on abnormal glucose and lipid metabolism and liver injury induced by oxidative stress in mice[J]. Food Science, 2021, 42(7): 156–161.] DOI: [10.7506/spkx1002-6630-20200302-032](https://doi.org/10.7506/spkx1002-6630-20200302-032).
 - 21 王祖文, 杨忠敏, 杨敏, 等. 桑叶生物碱对高脂饮食诱导小鼠肝损伤的改善作用及机理 [J]. 食品科学, 2019, 40(19): 210–216. [Wang ZW, Yang ZM, Yang M, et al. Effect and mechanism of mulberry leaf alkaloids on the improvement of high-fat diet induced liver injury in mice[J]. Food Science, 2019, 40(19): 210–216.] DOI: [10.7506/spkx1002-6630-20180910-096](https://doi.org/10.7506/spkx1002-6630-20180910-096).
 - 22 刘庆普, 陈燕, 谢彩侠, 等. 桑叶生物碱对小鼠酒精性肝损伤的保护作用 [J]. 现代食品科技, 2022, 38(6): 1–8. [Liu QP, Chen Y, Xie CX, et al. Ameliorative effect of mulberry leaf alkaloids on alcoholic liver injury in mice[J]. Modern Food Science and Technology, 2022, 38(6): 1–8.] DOI: [10.13982/j.mfst.1673-9078.2022.6.1003](https://doi.org/10.13982/j.mfst.1673-9078.2022.6.1003).
 - 23 常乐乐, 王思源, 窦乐, 等. 苦参碱对对乙酰氨基苯酚诱导的小鼠药物性肝损伤的保护作用及机制 [J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(19): 58–63. [Chang LL, Wang SY, Dou L, et al. Protective mechanism of matrine against liver injury induced by acetaminophen in mice[J]. China Journal of Modern Medicine, 2021, 31(19): 58–63.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-8982.2021.19.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-8982.2021.19.011).
 - 24 张明发, 沈雅琴. 苦参碱抗急性肝损伤的药理作用研究进展 [J]. 抗感染药学, 2018, 15(10): 1657–1662. [Zhang MF, Shen YQ. Research advances of pharmacological action of matrine against acute liver injury[J]. Anti-Infection Pharmacy, 2018, 15(10): 1657–1662.] DOI: [10.13493/j.issn.1672-7878.2018.10-001](https://doi.org/10.13493/j.issn.1672-7878.2018.10-001).
 - 25 Li C, Rao T, Chen X, et al. *HLA-B*35:01* allele is a potential biomarker for predicting polygonum multiflorum-induced liver injury in humans[J]. Hepatology, 2019, 70(1): 346–357. DOI: [10.1002/hep.30660](https://doi.org/10.1002/hep.30660).
 - 26 黄德良, 李超鹏, 王伽伯, 等. 何首乌导致药物性肝损伤与 *HLA-B*35 : 01* 等位基因的相关性验证 [J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(11): 1106–1108. [Huang DL, Li CP, Wang JB, et al. Correlational verification of drug-induced liver injury with *HLA-B*35 : 01* allele due to Polygonum multiflorum[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2021, 29(11): 1106–1108.] DOI: [10.3760/cma.j.cn501113-20210702-00312](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20210702-00312).
 - 27 周元园, 牛明, 涂灿, 等. 中药特异质肝损伤易感因素的代谢组学研究: 以何首乌制剂为例 [J]. 科学通报, 2019, 64(9): 948–962. [Zhou YY, Niu M, Tu C, et al. Metabolomic study on the susceptible factors of idiosyncratic traditional Chinese medicine-induced liver injury: exemplification of a Polygonum multiflorum preparation[J]. Chinese Science Bulletin, 2019, 64(9): 948–962.] DOI: [10.1360/N972018-00995](https://doi.org/10.1360/N972018-00995).

- 28 赖潇潇, 欧爱华, 翁衡, 等. 基于 18265 例次患者分析制何首乌使用现状及肝功能异常率 [J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(13): 8–11. [Lai XX, Ou AH, Weng J, et al. Analysis the current status of the use of Radix polygoni multiflori and the rate of abnormal liver function, based on 18265 cases[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2022, 15(13): 8–11.] DOI: [10.15887/j.cnki.13-1389/r.2022.13.003](https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2022.13.003).
- 29 周桂, 王坤, 徐俐伟, 等. 2019–2020 年上海中医药大学附属龙华医院首乌藤、何首乌和制何首乌临床应用分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(2): 227–231. [Zhou G, Wang K, Xu WL, et al. Clinical application of Polygoni multiflori caulis, Polygoni multiflori radix and Polygoni multiflori radix preparata in Longhua Hospital Shanghai University of traditional Chinese medicine from 2019 to 2020[J]. Evaluation and Analysis of Drug-use in Hospitals of China, 2021, 21(2): 227–231.] DOI: [10.14009/j.issn.1672-2124.2021.02.024](https://doi.org/10.14009/j.issn.1672-2124.2021.02.024).
- 30 马喆, 赵珺睿, 董冉冉, 等. 基于高内涵分析技术的何首乌提取物及其主要成分肝毒性研究 [J]. 中草药, 2016, 47(22): 4021–4029. [Ma Z, Zhao JR, Dong RR, et al. Hepatotoxicity study of extracts and main components in Polygonum multijorum using high content analysis[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2016, 47(22): 4021–4029.] DOI: [10.7501/j.issn.0253-2670.2016.22.015](https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2016.22.015).
- 31 李炯侠, 郭延丽, 刘巧, 等. 基于药物代谢酶途径的何首乌“时-毒-效”变化规律研究 [J]. 四川中医, 2021, 39(11): 48–53. [Li DX, Guo YL, Liu Q, et al. Study on the change law of “Time-Toxicity-Effect” for Polygonum multiflorum based on drug metabolic enzyme pathway[J]. Journal of Sichuan of Traditional Chinese Medicine, 2021, 39(11): 48–53.] <http://qikan.cqvip.com/Qikan/Article/Detail?id=7106225415>.
- 32 Ma J, Zheng L, He YS, et al. Hepatotoxic assessment of Polygoni multiflori radix extract and toxicokinetic study of stilbene glucoside and anthraquinones in rats[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 162: 61–68. DOI: [10.1016/j.jep.2014.12.045](https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.12.045).
- 33 汪祺, 杨建波, 王莹, 等. 基于转运体的何首乌致肝损伤作用机制探讨 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(9): 1720–1726. [Wang Q, Yang JB, Wang Y, et al. Transporter-based mechanism of liver injury caused by Polygoni multiflori radix[J]. Modern Chinese Medicine, 2022, 24(9): 1720–1726.] DOI: [10.13313/j.issn.1673-4890.20220114006](https://doi.org/10.13313/j.issn.1673-4890.20220114006).
- 34 中华中医药学会中成药分会, 中华中医药学会肝病分会, 中国药学会临床中药专业委员会, 等. 何首乌安全用药指南 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(5): 961–966. DOI: [10.19540/j.cnki.cjcm.20191230.501](https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20191230.501).
- 35 马宁辉, 陈依, 许陈思涵, 等. 何首乌相关肝损伤研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(15): 3594–3602. [Ma NH, Chen Y, Xu CSH, et al. Research progress of liver injury induced by Polygoni multiflori radix[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2020, 45(15): 3594–3602.] DOI: [10.19540/j.cnki.cjcm.20200512.301](https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20200512.301).
- 36 王奕博, 邓玉莹, 杜媛媛, 等. 何首乌功效衍变及其应用分析 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(11): 97–101. [Wang YB, Deng YY, Du YY, et al. The evolution of the efficacy of Polygonum multiflorum and the analysis of its application[J]. Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2019, 21(11): 97–101.] DOI: [10.13194/j.issn.1673-842x.2019.11.024](https://doi.org/10.13194/j.issn.1673-842x.2019.11.024).
- 37 赖潇潇, 吴俊标, 陈设, 等. 基于回顾性研究的何首乌风险因素分析与安全应用建议 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(15): 3205–3210. [Lai XX, Wu JB, Chen S, et al. Risk factors analysis and security application discussion of Polygonum multiflorum based on retrospective study[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2018, 43(15): 3205–3210.] DOI: [10.19540/j.cnki.cjcm.20180529.002](https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20180529.002).
- 38 付琪备, 刘天晨, 雷宇, 等. 140 例何首乌及其制剂所致药物性肝损伤的流行病学和临床特征 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2020, 30(1): 6–9. [Fu QB, Liu TC, Lei Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 140 cases of drug-induced liver injury caused by Polygonum multiflorum and its preparations[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Liver Diseases, 2020, 30(1): 6–9.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-0264.2020.01.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-0264.2020.01.002).
- 39 黄超文, 刘艳娟, 王璐, 等. 基于转录组学探讨何首乌不同炮制品的肝细胞毒性作用机制 [J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 6(43): 1–15. [Huang CW, Liu YJ, Wang L, et al. Hepatocytotoxic mechanism of different processing products of Heshouwu (Polygonum multiflorum) based on

- transcriptomics[J]. Journal of Hunan University of Chinese Medicine, 2023, 6(43): 1-15.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-070X.2023.06.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-070X.2023.06.010).
- 40 周杨静, 唐俊峰, 高峰, 等. 基于“九蒸九晒”炮制法的何首乌主要化学成分含量变化及对大鼠肝脏的影响实验研究[J]. 中南药学, 2020, 18(4): 543-548. [Zhou YJ, Tang JF, Gao F, et al. Determination of main chemical constituents in *Polygoni multiflori radix* after nine steamings and nine sun-dryings and their effect on rat liver[J]. Central South Pharmacy, 2020, 18(4): 543-548.] DOI: [10.7539/j.issn.1672-2981.2020.04.005](https://doi.org/10.7539/j.issn.1672-2981.2020.04.005).
- 41 刘亚蕾, 郜丹, 李晓菲, 等. 不同辅料对何首乌炮制减毒效果对比研究[J]. 中草药, 2020, 51(2): 330-337. [Liu YL, Gao D, Liao XF, et al. Preliminary study on hepatotoxic components in *Polygoni multiflori radix* based on different adjuvants processing for detoxification[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2020, 51(2): 330-337.] DOI: [10.7501/j.issn.0253-2670.2020.02.008](https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2020.02.008).
- 42 庞晶瑶, 李雨萌, 柏兆方, 等. 基于高内涵分析的何首乌对肝窦内皮细胞损伤的配伍减毒研究[J]. 中国现代中药, 2015, 17(4): 331-334. [Pang JY, Li YM, Bai ZF, et al. Compatibility attenuated detoxification study on *Radix Polygoni multiflori*-caused hepatic sinus endothelial cell injury based on high content analysis[J]. Modern Chinese Medicine, 2015, 17(4): 331-334.] DOI: [10.13313/j.issn.1673-4890.2015.4.008](https://doi.org/10.13313/j.issn.1673-4890.2015.4.008).
- 43 Gao D, Pang JY, Zhang CE, et al. *Poria* attenuates idiosyncratic liver injury induced by *Polygoni multiflori radix praeparata*[J]. Front Pharmacol, 2016, 7: 386. DOI: [10.3389/fphar.2016.00386](https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00386).
- 44 庞晶瑶, 柏兆方, 牛明, 等. 基于“有故无殒”的何首乌对正常和肝损伤大鼠的毒性与保护作用对比研究[J]. 药学学报, 2015, 50(8): 973-979. [Pang JY, Bai ZF, Niu M, et al. The toxic and protective effects of *Polygonum multiflorum* on normal and liver injured rats based on the symptom-based prescription theory[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2015, 50(8): 973-979.] DOI: [10.16438/j.0513-4870.2015.08.009](https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2015.08.009).
- 45 高峰, 焦晨莉, 余金花, 等. 基于“有故无殒”理论探讨何首乌对肾阴虚大鼠肝线粒体能量代谢的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(11): 5159-5162. [Gao F, Jiao CL, Yu JH, et al. Effects of *Polygonum multiflorum* Thunb. on energy metabolism of liver mitochondria in rats with kidney yin deficiency syndrome based on the theory of 'no meteorite'[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2018, 33(11): 5159-5162.] DOI: [CNKI:SUN:BXYY.0.2018-11-104](https://doi.org/CNKI:SUN:BXYY.0.2018-11-104).
- 46 王丽平, 罗文佳, 欧莉, 等. “有故无殒”理论指导下基于肝细胞 Bax/Bcl-2 凋亡通路的何首乌“毒-证”机制研究[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(6): 82-87. [Wang LP, Luo WJ, Ou L, et al. Study on "Toxic-targeted syndrome" mechanism of *Polygonum multiflorum* based on the Bax/Bcl-2 apoptosis pathway in hepatocyte under TCM theory "Youguwusun"[J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2019, 35(6): 82-87.] DOI: [10.3389/fphar.2016.00386](https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00386).

收稿日期: 2023 年 11 月 23 日 修回日期: 2024 年 01 月 22 日
本文编辑: 洗静怡 杨 燕