

何首乌与首乌藤及其制剂致药物性肝损伤的临床特征和危险因素分析[△]

姚亚敏^{1*}, 沈杰¹, 叶刚毅², 顾晨晨¹, 刘力^{1#} (1. 上海中医药大学附属曙光医院药学部, 上海 200120; 2. 上海健康医学院药学院, 上海 201318)

中图分类号 R969.3;R932

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)09-1148-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.09.026



摘要 目的:了解何首乌与首乌藤及其制剂发生药物性肝损伤(DILI)的临床特征,探讨何首乌与首乌藤发生肝损伤的风险因素,为临床合理用药提供参考。方法:收集2018—2024年上海中医药大学附属曙光医院有何首乌、首乌藤及其制剂服药史,临床诊断为DILI的病例,记录患者的基本信息、服药原因、剂量、疗程及临床症状、生化指标、预后等,分析DILI的临床特征和可能的风险因素。结果:56例因服用何首乌和首乌藤及其制剂致DILI的患者中,服用何首乌及其制剂的有40例(占71.43%),服用首乌藤及其制剂的有16例(占28.57%);8例患者存在超剂量使用何首乌的现象;DILI的临床分型主要为肝细胞损伤型(46例,占82.14%),严重程度分级以轻度肝损伤为主(33例,占58.93%)。多因素分析结果显示,何首乌组的疗程($OR=1.164, 95\%CI=1.032\sim1.277, P=0.006$)和首乌藤组的疗程($OR=1.439, 95\%CI=1.116\sim1.855, P=0.005$)为风险因素。结论:首乌藤发生DILI的风险低于何首乌。何首乌引起DILI与药物使用的规范程度、疗程和患者基础疾病相关。应当正确评价中草药相关肝损伤,科学规范使用何首乌和首乌藤及其制剂。

关键词 何首乌;首乌藤;药物性肝损伤;临床特征;危险因素

Clinical Characteristics and Risk Factors of Drug-Induced Liver Injury Caused by *Polygonum Multiflorum*, *Caulis Polygoni Multiflori* and Their Preparations[△]

YAO Yamin¹, SHEN Jie¹, YE Gangyi², GU Chenchen¹, LIU Li¹ (1. Dept. of Pharmacy, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200120, China; 2. School of Pharmacy, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201318, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the clinical characteristics and risk factors of drug-induced liver injury (DILI) caused by *Polygonum multiflorum*, *Caulis polygoni multiflori* and their preparations, so as to provide references for clinical rational medication. **METHODS:** Data of patients diagnosed with DILI and received *Polygonum multiflorum*, *Caulis polygoni multiflori* and their preparations in Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine from 2018 to 2024 were collected, patients' basic information, reasons of medication, dosages, courses of treatment, clinical symptoms, biochemical indicators and prognoses were recorded to analyze the clinical characteristics and possible risk factors of DILI. **RESULTS:** Among the 56 patients with DILI caused by *Polygonum multiflorum*, *Caulis polygoni multiflori* and their preparations, 40 cases (71.43%) received *Polygonum multiflorum* and its preparations, 16 cases (28.57%) received *Caulis polygoni multiflori* and its preparations. There were 8 cases of off-label dose of *Polygonum multiflorum*; the clinical classification of DILI was mainly hepatocyte injury type (46 cases, 82.14%), and the severity grading was mainly mild liver injury (33 cases, 58.93%). Results of multivariate analysis showed that the treatment courses of the *Polygonum multiflorum* group ($OR=1.164, 95\%CI=1.032\sim1.277, P=0.006$) and the *Caulis polygoni multiflori* group ($OR=1.439, 95\%CI=1.116\sim1.855, P=0.005$) were risk factors. **CONCLUSIONS:** The risk of DILI caused by *Caulis polygoni multiflori* is lower than that of *Polygonum multiflorum*. DILI caused by *Polygonum multiflorum* is related to standard medication, treatment course and the patients' underlying diseases. Liver injury related to traditional Chinese medicine should be correctly evaluated, *Polygonum multiflorum*, *Caulis polygoni multiflori* and their preparations should be used scientifically and in a standardized manner.

KEYWORDS *Polygonum multiflorum*; *Caulis polygoni multiflori*; Liver injury; Clinical characteristics; Risk factor

△ 基金项目:上海市进一步加快中医药传承创新发展三年行动计划[No. ZY(2021-2023)-0203-02]

* 副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:yym-210@163.com

通信作者:主任药师,教授。研究方向:中药临床药学。E-mail:liuli2750@163.com

何首乌和首乌藤为常用中药,在临床治疗和预防保健中应用广泛。何首乌为蓼科植物何首乌 *Polygonum multiflorum* Thunb. 的干燥块根,根据炮制方法可分为生何首乌和制何首乌,生何首乌可通便、消痈肿、解疮毒,制何首乌可补肝肾、益精血、乌须发、强筋骨^[1]。首乌藤为蓼科植物何首乌除去残叶的干燥藤茎,具有养血安神、祛风通络的作用,常用于失眠、血虚身痛和风湿痹痛等^[2]。何首乌和首乌藤为同一植物基源,两者的有效成分相似,但是,两者有效成分的含量不尽相同,这也是其功效各异的原因。近年来,何首乌、首乌藤及部分相关制剂导致肝损伤的报道逐年增多^[3-4]。本研究采用真实世界的回顾性研究方法,分析何首乌与首乌藤及其相关制剂致药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 的临床特征,探讨相关危险因素,为临床安全用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

利用医院信息管理系统 (HIS 系统),提取 2018—2024 年上海中医药大学附属曙光医院 (以下简称“我院”)有何首乌与首乌藤及其制剂服药史、临床诊断为“药物性肝损伤”的住院病例 56 例,病史资料完整,可进行 Roussel Uclaf 因果关系评估法 (RUCAM) 评分。将 RUCAM ≥ 3 分的病例纳入 DILI 组。另外,选取 2018—2024 年服用过何首乌与首乌藤及其制剂未发生 DILI 的住院病例作为对照组。通过 SPSS 软件随机抽样,采用 1 : 4 的比例配对,采用单因素和多因素分析何首乌与首乌藤及其制剂致 DILI 的危险因素。

1.2 方法

收集患者的相关资料:(1) 基本资料,包括性别、年龄、出院诊断、基础疾病史、饮酒史、过敏史等;(2) 用药信息,包括可疑药物名称、炮制工艺、用药时间、用法用量、疗程、药物来源、联合用药、药物再刺激等;(3) 临床症状和体征;(4) 血清学指标 (首次异常结果、住院期间结果及出院时结果),包括肝功能指标 (丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、碱性磷酸酶、γ-谷氨酰转移酶、直接胆红素、总胆红素、白蛋白、总胆汁酸)、凝血功能指标 (凝血酶原时间、国际标准化比值),排除其他肝脏疾病的实验室检查指标 (甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、EB 病毒、巨细胞病毒、

单纯疱疹病毒、Wilson 病相关指标、自身免疫性肝炎相关指标、原发性胆汁性肝硬化相关指标等);(5) 疾病转归。根据《中草药相关肝损伤临床诊疗指南》(2016 年)^[5]中的评价标准,对 56 例患者进行 DILI 临床分型、严重程度分级和 RUCAM 评分。本研究已经通过我院伦理委员会审批 (伦理批号:2021-1062-137-01)。

1.3 统计学方法

运用 SPSS 26.0 统计软件对数据进行分析。对于计量资料,若数据服从正态分布,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,统计推断采用 *t* 检验;若数据不服从正态分布,用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,统计推断采用秩和检验。计数资料以频数或百分比 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。等级资料采用非参数检验。DILI 发生的多因素分析采用二元 Logistic 回归分析。

2 结果

2.1 患者基本资料

56 例临床诊断为 DILI 的患者中,男性患者 22 例 (占 39.29%),女性患者 34 例 (占 60.71%);年龄为 27 ~ 79 岁,平均年龄为 (51.73 ± 13.85) 岁。有 43 例患者伴有其他疾病,其中 7 例有高血压,7 例有 DILI 病史,5 例有肝功能不全史,5 例有甲状腺疾病。在用药原因方面,失眠 13 例 (占 23.21%),调理补益 8 例 (占 14.29%),脱发乌发 7 例 (占 12.50%),乏力 4 例 (占 7.14%),头晕 2 例 (占 3.57%),便秘 2 例 (占 3.57%);此外,因贫血、白细胞减少、不思饮食、不育症、更年期综合征、骨质疏松、过敏性鼻炎、脑梗死、皮肤瘙痒、脂肪肝、银屑病服用何首乌与首乌藤及其制剂的患者各 1 例,合计 11 例 (占 19.64%);有 9 例患者病史未记录使用原因 (占 16.07%)。

2.2 患者用药信息

2.2.1 患者使用的何首乌与首乌藤及其制剂:56 例患者中,何首乌相关的有 26 例 (占 46.43%),占比最大;首乌藤相关的有 15 例 (占 26.79%);何首乌与首乌藤制剂相关的有 15 例 (占 26.79%);何首乌及其制剂导致 DILI 共 40 例 (占 71.43%),首乌藤及其制剂导致 DILI 共 16 例 (占 28.57%),见表 1。

表 1 发生 DILI 患者使用的何首乌与首乌藤及其制剂

类别	药品 (例, %)	具体药品 (例)
中药饮片	何首乌 (26, 46.23) 首乌藤 (15, 26.79)	制何首乌 (5)、何首乌 ^a (20)、生何首乌 (1) 首乌藤 (15)
中成药制剂	含何首乌的中成药 (14, 25.00) 含首乌藤的中成药 (1, 1.79)	安神补脑液 (2)、生血宝合剂 (2)、补肾养血丸 (1)、活力苏口服液 (1)、培元通脑胶囊 (1)、润燥止痒胶囊 (1)、益脑心颗粒 (1)、黄精赞育胶囊 (1)、首乌片 (1)、芪骨胶囊 (1)、双地首贞片 ^b (1)、何首乌制剂 (1) 百乐眠胶囊 (1)

注:“^a”,此处的何首乌指制何首乌;“^b”,双地首贞片为院内制剂。

2.2.2 用法用量:26 例服用何首乌饮片的患者中,有 5 例可以查到何首乌的每剂用量,分别为 10 g 1 例,18 g 1 例,30 g 2 例,250 g 1 例;15 例服用首乌藤饮片的患者中,有 8 例可以查到首乌藤的每剂用量,分别为 10 g 1 例,15 g 3 例,20 g 1 例,30 g 3 例。根据《中华人民共和国药典 (一部)》(2020 年版)的规定,生何首乌用量为 3 ~ 6 g,制何首乌用量为 6 ~ 12 g,首乌藤

用量为 9 ~ 15 g。因此,何首乌和首乌藤各有 4 例超剂量使用。另外,使用何首乌的患者中有 4 例为自发用药,分别为何首乌 1 斤打粉、何首乌泡茶、何首乌药膳服用以及何首乌泡酒每日服用 50 mL。剩余患者因具体用法用量不详以及服用含何首乌与首乌藤的中成药剂量不明确无法进行统计分析。

2.2.3 疗程:56 例发生 DILI 的患者中,何首乌的疗程为 1 ~

150 d,首乌藤的疗程为 7~360 d。其中,疗程为 15~30 d 的患者居多,共 22 例,占 39.29%。何首乌在不同时间段均可发生 DILI,可能与患者的特异体质相关。服用何首乌仅 1 d 就发生 DILI 的患者,3 年前也因服用何首乌发生 DILI,此次服药属于再激发反应事件,根据中草药相关肝损伤诊断流程可以判定为确定诊断。

2.2.4 联合用药:56 例发生 DILI 的患者中,21 例患者有服用除何首乌与首乌藤及其制剂以外的其他药物,主要有镇静催眠药、抗高血压药和调节血脂药、中成药、中药饮片等,见表 2。

表 2 发生 DILI 患者的联合用药情况		
合用药物种类	例次数	具体药品
镇静催眠药	9	氯硝西泮、艾司唑仑、唑吡坦、舍曲林、度洛西汀、氯哌噻吨美利曲辛、文拉法辛、右佐匹克隆、普瑞巴林
抗高血压药和调节血脂药	9	氨氯地平(3 例次)、厄贝沙坦氢氯噻嗪、奥美沙坦氢氯噻嗪、尼群地平、胰激肽原酶、薯蓣皂苷、阿托伐他汀钙
中成药	6	女珍颗粒、疏肝解郁胶囊、生血宁片、天杞补肾胶囊、金水宝片、肾炎康复片
中药饮片	3	黄芩、补骨脂、淫羊藿
解热镇痛药	2	塞来昔布、酚麻美敏
抗过敏药	2	氯雷他定、依巴斯汀
内分泌系统用药	2	左甲状腺素、来曲唑
补血药	2	利可君、琥珀酸亚铁
抗糖尿病药	1	二甲双胍
激素类药物	1	溴隐亭
抗菌药物	1	左氧氟沙星
抗血栓药	1	氯吡格雷
外用药	1	米诺地尔搽剂
质子泵抑制剂	1	—

注:“—”表示药品名称未知。

2.3 患者的临床特征

2.3.1 RUCAM 评分:56 例发生 DILI 的患者中,RUCAM 评分>8 分(极可能)的有 16 例(占 28.57%),6~8 分(很可能)34 例(占 60.71%),3~5 分(可能)6 例(占 10.71%)。所有患者的 RUCAM 评分均>3 分,均被纳入 DILI 组,以分析发生 DILI 的可能风险因素。

2.3.2 临床分型和肝损伤严重程度:56 例发生 DILI 的患者中,临床分型为肝细胞损伤型的有 49 例(占 87.50%),胆汁淤积型 5 例(占 8.93%),混合型 2 例(占 3.57%);轻度损伤 35 例(占 62.50%),中度损伤 9 例(占 16.07%),重度损伤 12 例(占 21.43%)。提示何首乌与首乌藤及其制剂致 DILI 以肝细胞损伤型最常见,且主要为轻度损伤。

2.3.3 症状及转归:56 例发生 DILI 患者的临床表现并无特异性,主要表现为乏力(42 例),身目黄染、小便黄(24 例),其他还包括腹部不适、纳差、恶心、口干;其中有 3 例患者临床表现无异常,仅在例行体检中发现肝功能指标升高(同一患者不止 1 种临床表现)。56 例发生 DILI 的患者在确诊 DILI 后均停用具有肝损伤作用的药物,并给予复方甘草酸苷、还原型谷胱甘肽、熊去氧胆酸等保肝药物治疗后,所有患者均好转出院。

2.4 何首乌与首乌藤致 DILI 的风险因素分析

2.4.1 何首乌致 DILI 的单因素和多因素分析:将 26 例何首乌相关 DILI 患者作为何首乌 DILI 组,按照 1:4 的比例随机抽取同期服用何首乌但未发生 DILI 的 104 例住院患者作为对照

组,比较何首乌 DILI 组与对照组患者的年龄、性别、过敏史、基础疾病史、用药剂量、用药疗程、联合用药情况,结果见表 3。单因素分析结果显示,两组患者在年龄、高血压、甲状腺疾病、失眠、脱发、用药剂量、疗程、使用心血管系统用药等方面的差异有统计学意义($P<0.05$)。以单因素分析筛选所得的具有统计学意义的因素为考察指标,根据二元 Logistic 回归对自变量的要求,以年龄、用药剂量、疗程、高血压、甲状腺疾病、失眠、脱发、使用心血管系统用药作为协变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,疗程($OR=1.164,95\%CI=1.032\sim 1.277,P=0.006$)是何首乌导致 DILI 的危险因素,见表 4。

表 3 何首乌致 DILI 的单因素分析			
变量	何首乌 DILI 组($n=26$)	对照组($n=104$)	P
年龄/ $(\bar{x}\pm s,岁)$	50.46 $\pm$ 12.04	67.78 $\pm$ 12.24	<0.001
性别/例(%)			0.598
男性	11(42.31)	50(48.08)	
女性	15(57.69)	54(51.92)	
过敏史/例(%)			0.543
是	3(11.54)	17(16.35)	
否	23(88.46)	87(83.65)	
高血压/例(%)			<0.001
是	4(15.38)	73(70.20)	
否	22(84.62)	31(29.80)	
肝病史/例(%)			0.829
是	5(19.23)	22(21.25)	
否	21(80.77)	82(78.75)	
甲状腺疾病/例(%)			0.033
是	3(11.54)	34(32.69)	
否	23(88.46)	70(67.30)	
失眠/例(%)			0.003
是	4(15.38)	2(1.92)	
否	22(84.62)	102(98.08)	
脱发/例(%)			<0.001
是	4(15.38)	0(0)	
否	22(84.62)	104(100.00)	
用药剂量/ $[M(P_{25},P_{75}),g]$	30(18.00~25.00)	10(10.00~15.00)	<0.001
疗程/ $[M(P_{25},P_{75}),d]$	30(11.00~60.00)	7(3.25~7.00)	<0.001
使用心血管系统用药/例(%)			<0.001
是	1(3.85)	47(45.19)	
否	25(96.15)	57(54.81)	
使用镇静催眠药/例(%)			0.490
是	1(3.85)	8(7.69)	
否	25(96.15)	96(96.31)	

表 4 何首乌致 DILI 的多因素分析					
研究因素	对照组	SE	Wald	P	OR(95%CI)
年龄		0.044	3.599	0.042	0.907 (0.844~1.003)
疗程		0.054	6.430	0.006	1.164 (1.032~1.277)
剂量		0.134	2.721	0.099	1.143 (0.975~1.341)
高血压	无高血压	0.998	0.838	0.360	0.401 (0.057~2.835)
甲状腺疾病	无甲状腺疾病	1.428	1.901	0.168	0.140 (0.009~2.293)
失眠	不失眠	1.637	3.374	0.066	20.212 (0.818~499.000)
脱发	不脱发	1.573	0.002	0.967	1.067 (0.049~23.274)
使用心血管系统用药	不使用	1.255	2.406	0.121	0.143 (0.012~1.671)

2.4.2 首乌藤致 DILI 的单因素和多因素分析:将 15 例首乌藤相关 DILI 的患者作为 DILI 组,按照 1:4 的比例随机抽取同期服用首乌藤但未发生 DILI 的 60 例住院患者作为对照组,比较首乌藤 DILI 组与对照组的年龄、性别、基础疾病史、过敏史、用药剂量、用药疗程、联合用药等资料,结果见表 5。单因素分析结果显示,两组患者在高血压、失眠、疗程、使用心血管系统用药等方面的差异有统计学意义($P<0.05$)。以单因素分析筛

选所得的具有统计学意义的因素为考察指标,根据 Logistic 回归对自变量的要求,以疗程、高血压、失眠、使用心血管系统用药作为协变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,疗程 ($OR=1.439,95\%CI=1.116\sim1.855,P=0.005$) 为首乌藤导致 DILI 的危险因素,见表 6。

表 5 首乌藤致 DILI 的单因素分析

变量	首乌藤 DILI 组($n=15$)	对照组($n=60$)	P
年龄/ $(\bar{x}\pm s,岁)$	50.13 $\pm$ 15.73	54.77 $\pm$ 16.36	0.326
性别/例(%)			0.598
男性	6(40.00)	27(45.00)	
女性	9(60.00)	33(55.00)	
过敏史/例(%)			1.000
是	1(6.67)	6(10.00)	
否	14(93.33)	54(90.00)	
高血压/例(%)			0.018
是	2(13.33)	29(48.33)	
否	13(86.67)	31(51.67)	
肝病史/例(%)			0.215
是	4(26.67)	7(11.67)	
否	11(73.33)	53(88.33)	
甲状腺疾病/例(%)			1.000
是	3(20.00)	12(20.00)	
否	12(80.00)	48(80.00)	
失眠/例(%)			<0.001
是	5(33.33)	1(1.67)	
否	10(66.67)	59(98.33)	
用药剂量/ $[M(P_{25},P_{75}),g]$	17.50(15.00~30.00)	15(15.00~15.00)	0.197
疗程/ $[M(P_{25},P_{75}),d]$	30(23.50~75.00)	3(3.00~7.00)	<0.001
使用心血管系统用药/例(%)			0.038
是	2(13.33)	14(23.33)	
否	13(86.87)	46(76.67)	
使用镇静催眠药/例(%)			0.304
是	0(0)	4(6.67)	
否	15(100.00)	56(93.33)	

表 6 首乌藤致 DILI 的多因素分析

研究因素	对照组	SE	Wald	P	$OR(95\%CI)$
疗程		0.130	7.887	0.005	1.439(1.116~1.855)
高血压	无高血压	1.573	0.057	0.811	0.687(0.031~14.984)
失眠	不失眠	1.647	1.503	0.220	7.531(0.299~190.000)
使用心血管系统用药	不使用	1.582	0.098	0.754	1.640(0.074~36.400)

3 讨论

3.1 何首乌与首乌藤及其制剂致 DILI 的临床特征分析

3.1.1 患者因素:本研究结果显示,服用何首乌与首乌藤及其制剂发生 DILI 的患者中,女性患者所占比例高于男性患者,与其他何首乌致肝损伤的研究结果一致^[6]。可能与女性的生理特点使其对某些药物的敏感性比男性更高,且女性的服药依从性较好有关^[7]。服用何首乌与首乌藤及其制剂发生 DILI 患者的年龄跨度较大,各年龄段均可能发生 DILI,男性患者以 30~49 岁居多,女性患者以 40~69 岁居多。何首乌与首乌藤及其制剂致 DILI 多见于失眠、脱发、白发、慢性甲状腺炎、过敏性疾病、银屑病等疾病患者,这些患者大多伴有免疫紊乱。肖小河团队的研究发现,免疫紊乱是何首乌及其制剂导致肝损伤的重要风险因素^[8]。何首乌具有较强的免疫促进作用,可能进一步诱发免疫过度活化,增加肝损伤风险^[9]。另外,本研究发现,部分发生 DILI 的患者用药前存在慢性肝病,该类患者发生 DILI 的预后较差,应避免使用何首乌、首乌藤及其制剂^[10]。

3.1.2 药物因素:本研究发现,发生 DILI 的患者中,使用首乌藤及其制剂的患者所占比例(16 例,占 28.57%)低于使用何首乌及其制剂的患者(40 例,占 71.43%)。首乌藤为何首乌的干燥藤茎,但其化学成分却与何首乌有着较大的差异^[11]。相较于何首乌,首乌藤致 DILI 的报道案例较少。有研究报告,首乌藤中导致肝毒性的二苯乙烯苷的含量远远低于何首乌^[12]。这可能是首乌藤致 DILI 发生率低的原因。

用法用量方面,部分患者存在超量使用何首乌与首乌藤的情况。其中,1 例患者服用何首乌的日剂量达 250 g,属于用药错误,提示大剂量使用可能会增加何首乌致 DILI 的风险,因此,医师在开具含何首乌、首乌藤等中草药或制剂时,应严格把握剂量。另外,部分患者对中药材的用法用量并没有科学的认识,为滋补保健而自行购买何首乌打粉、代茶饮、泡酒或制作药膳使用。滥用以何首乌为原料的补益类中成药存在安全隐患,如误用混伪品、药材质量不佳、炮制不规范等可能与何首乌诱发肝损伤有关^[13]。镇静催眠药、抗菌药物、抗肿瘤药等药物本身也会导致肝损伤,与何首乌等联合应用时可以增加肝损伤的风险。例如,中药饮片片,补骨脂、淫羊藿均有发生肝损伤的文献报道^[14-15];西药中,调节血脂药如阿托伐他汀钙、解热镇痛药如塞来昔布、抗菌药物如左氧氟沙星等的药品说明书中有提及氨基转移酶升高、黄疸等不良反应。

3.2 何首乌与首乌藤致 DILI 的风险因素分析

多因素分析发现,疗程是何首乌与首乌藤致 DILI 的可能风险因素。本研究中,12 例(占 21.43%)患者存在 DILI 或肝功能不全病史,26 例患者(占 46.43%)可能存在免疫紊乱或自身免疫性疾病。何首乌安全用药相关指南中指出,何首乌致肝损伤可能与患者的机体因素特别是免疫和基因有关,对于这部分易感人群,疗程长短与肝损伤风险成正比^[16]。首乌藤致 DILI 的案例较少,但并不代表首乌藤绝对安全,医师开具处方时,疗程不宜过长,并应定期监测患者的肝功能。本研究中,发生 DILI 的患者大多是在外院服用何首乌或自行使用何首乌及其制剂导致肝损伤来我院治疗,患者使用何首乌的剂量和疗程数据存在缺失,统计结果可能存在一定的偏倚。

近年来,人们对何首乌与首乌藤的安全性存在疑虑,本研究基于 HIS 系统数据库对何首乌与首乌藤及其制剂致 DILI 进行真实世界回顾性研究,初步了解了何首乌与首乌藤及其制剂致 DILI 的临床特征,并探讨了其发生 DILI 的风险因素。本研究也存在局限性:HIS 系统数据库存在数据缺失等干扰因素;危险因素研究中,可能存在一些未纳入的指标,因此可能会使结果产生一定的偏倚。应科学评价何首乌与首乌藤相关 DILI,在规定剂量和疗程内使用何首乌与首乌藤及其制剂;另外,使用时也需要考虑患者的基础疾病和联合用药,尤其是自身免疫性疾病的患者应慎用,以保证何首乌与首乌藤及其制剂在临床的安全使用。

参考文献

[1] 陶丽宇,高月求,王建茹,等.何首乌的临床应用及其相关肝损伤的研究进展[J].湖南中医杂志,2018,34(11):194-198.
[2] 郑玉娇,张培,林家冉,等.首乌藤的临床应用及其用量[J].长春中医药大学学报,2020,36(2):225-227.

- [3] 陶丽宇, 高月求. 患者口服首乌藤与其发生肝损伤的相关性研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(3): 199-201.
- [4] ZHAI X R, ZOU Z S, WANG J B, et al. Herb-induced liver injury related to *Reynoutria multiflora* (thunb.) moldenke: risk factors, molecular and mechanistic specifics[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 738577.
- [5] 中华中医药学会肝胆病分会, 中华中医药学会中成药分会. 中草药相关肝损伤临床诊疗指南[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(7): 1165-1172.
- [6] 朱云, 李永纲, 王蓼, 等. 595 例中药导致肝损伤临床特征分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(1): 44-48.
- [7] 马燕, 张长平. 114 例中药致药物性肝损伤临床分析[J]. 北京医学, 2017, 39(9): 928-931.
- [8] 李春雨, 李晓菲, 涂灿, 等. 基于内毒素模型的何首乌特异质肝损伤评价[J]. 药学报, 2015, 50(1): 28-33.
- [9] 中华中医药学会中成药分会, 中华中医药学会肝胆病分会, 中国药学会临床中药学专业委员会, 等. 何首乌安全用药指南[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(5): 961-966.
- [10] JING J, WANG R L, ZHAO X Y, et al. Association between the concurrence of pre-existing chronic liver disease and worse prognosis in patients with an herb- *Polygonum multiflorum* thunb. induced liver injury: a case-control study from a specialised liver disease center in China[J]. BMJ Open, 2019, 9(1): e023567.
- [11] WANG G Y, SHANG J, WU Y, et al. Rapid characterization of the major chemical constituents from *Polygoni Multiflori* caulis by liquid chromatography tandem mass spectrometry and comparative analysis with *Polygoni Multiflori* radix[J]. J Sep Sci, 2017, 40(10): 2107-2116.
- [12] KONG W S, ZHOU G, XU L W, et al. Beware of the potential risks for *Polygoni Multiflori* caulis-induced liver injury[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 868327.
- [13] 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.
- [14] 陈超, 朱兰, 刘丽红, 等. 文献来源的补骨脂及其制剂引起药物性肝损伤特点探析[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(4): 449-453.
- [15] 张悦, 王佳艺, 刘慧敏, 等. 淫羊藿及其制剂主要化学成分与肝损伤作用研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(21): 7213-7221.
- [16] 涂灿. 中药特异质肝损伤易感人群识别及安全合理用药研究——以何首乌为例[D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.

(收稿日期:2025-03-31 修回日期:2025-05-26)

(上接第 1147 页)

- [6] FDA. Package Insert-CARVYKTI [EB/OL]. [2024-04-08]. <https://www.fda.gov/media/156560/download>.
- [7] U.S. Food & Drug Administration. FDA adverse event reporting system (FAERS) quarterly data extract files[EB/OL]. [2025-03-10]. <https://fis.fda.gov/extensions/FPD-QDE-FAERS/FPD-QDE-FAERS.html>.
- [8] CASTER O, AOKI Y, GATTEPAILLE L M, et al. Disproportionality analysis for pharmacovigilance signal detection in small databases or subsets: recommendations for limiting false-positive associations[J]. Drug Saf, 2020, 43(5): 479-487.
- [9] ANG P S, CHEN Z J, CHAN C L, et al. Data mining spontaneous adverse drug event reports for safety signals in Singapore—a comparison of three different disproportionality measures[J]. Expert Opin Drug Saf, 2016, 15(5): 583-590.
- [10] 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.
- [11] MALARD F, NERI P, BAHLS N J, et al. Multiple myeloma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2024, 10(1): 45.
- [12] RAJKUMAR S V, HAROUSSEAU J L, DURIE B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1[J]. Blood, 2011, 117(18): 4691-4695.
- [13] WANG B, LIU J, ZHAO W H, et al. Chimeric antigen receptor T cell therapy in the relapsed or refractory multiple myeloma with extramedullary disease—a single institution observation in china[J]. Blood, 2020, 136(Suppl 1): 6.
- [14] YANG S S, XU J, DAI Y T, et al. Neutrophil activation and clonal CAR-T re-expansion underpinning cytokine release syndrome during ciltacabtagene autoleucel therapy in multiple myeloma[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 360.
- [15] MI J Q, ZHAO W H, JING H M, et al. Phase II, open-label study of ciltacabtagene autoleucel, an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor-T-cell therapy, in Chinese patients with relapsed/refractory multiple myeloma (CARTIFAN-1)[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(6): 1275-1284.
- [16] MARTIN T, USMANI S Z, BERDEJA J G, et al. Ciltacabtagene autoleucel, an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor T-cell therapy, for relapsed/refractory multiple myeloma: CARTITUDE-1 2-year follow-up[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(6): 1265-1274.
- [17] COHEN A D, PAREKH S, SANTOMASSO B D, et al. Incidence and management of CAR-T neurotoxicity in patients with multiple myeloma treated with ciltacabtagene autoleucel in CARTITUDE studies[J]. Blood Cancer J, 2022, 12(2): 32.
- [18] LIU W, LIN S Z, ZHU X Y, et al. Safety assessment of anti-B cell maturation antigen chimeric antigen receptor T cell therapy: a real-world study based on the FDA adverse event reporting system database[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1433075.
- [19] HOLLAND N J, BERNSTEIN J M. Bell's palsy[J]. BMJ Clin Evid, 2014, 2014: 1204.
- [20] 刘朝侠, 张庆. 面瘫病因的研究进展[J]. 中国医药, 2019, 14(10): 1597-1600.
- [21] ZHAI Y H, YUAN L, FANG S H, et al. Neurotoxicity associated with chimeric antigen receptor T-cell therapy: a real-world study leveraging the FDA Adverse Event Reporting System[J]. Expert Opin Drug Saf, 2024: 1-9.

(收稿日期:2025-03-10 修回日期:2025-05-07)