2026, 51(2) DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2026.250442

中药和西药所致药物性肝损伤的发生机制、诊断标志物及干预策略的差异

朱嘉霖[1]，李文静[2]，朱彧[3]，邵宁宁[1]，祝金超[4]，胡雅琦[1]，董津睿[1,4]

(1. 天津大学医学院，天津 300072；2. 南开大学生命科学学院生物活性材料教育部重点实验室，天津 300071；3. 天津大学中心医院检验科，天津 300170；4. 天津大学卫生应急学院医学救援关键技术装备应急管理部重点实验室，天津 300072)

[摘 要] 药物性肝损伤(drug-induced liver injury，DILI)是由药物及其代谢产物或其他外源性物质引起的肝损伤，严重者可致急性肝衰竭(acute liver failure，ALF)，严重威胁患者生命。DILI的发生涉及多种机制，如氧化应激、线粒体功能障碍、炎症和免疫反应、胆汁淤积和转运蛋白功能异常。中药与西药所致DILI的发病机制既有相似之处，也存在显著差异。DILI的临床诊断仍使用传统的血液生化肝损伤指标，但随着新兴生物标志物的探索，特别是多组学与肠道微生态研究的联合应用，诊断方法正不断发展。治疗方面，西药所致DILI通常采用停药、服用保肝药和肝移植等措施进行治疗，而中药所致DILI由于其成分复杂、机制多样，治疗难度相对较大。益生菌、抗氧化剂、中药复方、遗传易感性分析等新兴诊断或干预手段受到了广泛关注，有望成为预测或治疗DILI的更有效的策略。总结DILI的机制、诊断与治疗进展，对比分析中药和西药所致DILI的不同发病机制及临床治疗策略，可为DILI防治提供新思路。未来应关注个体化用药、遗传易感性分析及新兴干预策略在防治中的应用前景，提高临床对药物安全性的关注，加强患者对DILI和合理用药的重视。

[关键词] 药物性肝损伤；西药；中药；急性肝衰竭；诊断标志物；遗传易感性；个体化用药

Differences in the mechanisms, diagnostic biomarkers, and therapeutic strategies of drug-induced liver injury caused by traditional Chinese and Western medicines

ZHU Jialin[1], LI Wenjing[2], ZHU Yu[3], SHAO Ningning[1], ZHU Jinchao[4], HU Yaqi[1], DONG Jinrui[1,4]

(1. School of Medicine, Tianjin University, Tianjin 300072; 2. Key Laboratory of Bioactive Materials, Ministry of Education, School of Life Sciences, Nankai University, Tianjin 300071; 3. Department of Laboratory Medicine, Tianjin University Central Hospital, Tianjin 300170; 4. Key Laboratory of Medical Rescue Key Technology and Equipment, School of Disaster and Emergency Medicine, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

ABSTRACT Drug-induced liver injury (DILI) is liver damage caused by drugs, their metabolites, or other exogenous substances. In severe cases, it may progress to acute liver failure (ALF),

收稿日期(Date of reception)：2025-08-01
第一作者(First author)：朱嘉霖，Email: zhujialin_0407@tju.edu.cn, ORCID: 0009-0000-4298-1618
通信作者(Corresponding author)：董津睿，副教授，Email: jinrui_dong@tju.edu.cn, ORCID: 0009-0000-8377-4973
基金项目(Foundation item)：国家自然科学基金(82200655)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82200655).
开放获取(Open access)：本文遵循知识共享许可协议，允许第三方用户按照署名-非商业性使用-禁止演绎4.0(CC BY-NC-ND 4.0)的方式，在任何媒介以任何形式复制、传播本作品(https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)。

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

posing a significant threat to patient survival. The pathogenesis of DILI involves multiple mechanisms, including oxidative stress, mitochondrial dysfunction, inflammatory and immune responses, cholestasis, and dysfunction of transport proteins. The mechanisms underlying DILI induced by traditional Chinese medicines (TCM) and Western medicines share certain similarities but also exhibit notable differences. Currently, the clinical diagnosis of DILI still relies on conventional biochemical indicators of liver injury. However, with the exploration of novel biomarkers, particularly through the integration of multi-omics approaches and gut microbiota research, diagnostic strategies are continuously evolving. In terms of treatment, DILI caused by Western medicines is generally managed through drug withdrawal, hepatoprotective therapy, and liver transplantation when necessary. In contrast, TCM-induced DILI presents greater therapeutic challenges due to the complex of its components and diverse mechanisms. Emerging diagnostic and therapeutic approaches, such as probiotics, antioxidants, compound herbal formulas, and genetic susceptibility analysis, have attracted increasing attention and are expected to become more effective strategies for the predicting and managing DILI. A comprehensive understanding of the mechanisms, diagnostic advances, and therapeutic strategies of DILI, along with a comparative analysis of DILI induced by TCMs and Western medicines, may provide new insights for its prevention and treatment. Future research should focus on individualized medication, genetic susceptibility, and emerging intervention strategies to improve drug safety awareness and promote rational drug use in clinical practice.

KEY WORDS drug-induced liver injury; Western medicine; traditional Chinese medicine; acute liver failure; diagnostic biomarkers; genetic susceptibility; individualized medication

药物性肝损伤(drug-induced liver injury，DILI)是由化学药物、生物制剂、医用草药、膳食补充剂等药物或产品及其代谢产物结合环境因素和宿主因素所诱发的肝损伤[1-2]。全球DILI的年发病率为12.0/10万~23.8/10万，中国DILI的年发病率为23.8/10万[3]。其中，草药和膳食补充剂诱发的DILI病例约占总DILI病例的21.1%[4]。DILI是最常见和最严重的药物不良反应之一，也是导致药物研发失败及撤市的重要原因。

DILI的诊断具有挑战性，由于缺乏专门的诊断标志物，需要肝活检、影像学、血清学标志物检测等多种检测手段排除其他肝损伤原因，同时大量可导致肝损伤的药物加大了检测难度[5]。目前，针对肝损伤疾病的预防和治疗主要集中在病毒性、自身免疫性和遗传性肝损伤[3, 5]，无针对DILI特异性的治疗方法，停药和对症治疗一般只能缓解病情，部分患者病情仍持续恶化，可致急性肝衰竭(acute liver failure，ALF)甚至死亡。因此，开发DILI的治疗手段、阻止其进展为ALF是重大临床需求之一[6]。

本文系统性地探讨DILI的发病机制、诊断方法及治疗进展，并针对中药和西药引起DILI的发病机制的异同进行解析。通过总结多组学技术及肠道微生态的最新研究，探索新的诊断标志物和治疗策略，以期为DILI的早期诊断和精准治疗提供新的思路。

1 DILI的分类与机制概述

1.1 DILI的分类

DILI通常可分为3类：固有型(直接型)、特异质型和间接型[7]。固有型DILI与药物及其代谢产物的细胞毒性相关，潜伏期较短，可预测，症状相对一致，并具有剂量依赖性。例如，使用对乙酰氨基酚(acetaminophen，APAP)诱导肝损伤是最常用的DILI造模手段。特异质型DILI由药物、药物与环境以及药物与宿主的基因互作决定，不可预测，只有当暴露剂量达到阈值时才会引发肝损伤，但损伤程度不具备剂量依赖性，潜伏期较长且变化多样，从而导致用药与肝损伤临床症状出现之间存在时间延迟。间接型DILI由药物对肝脏或免疫系统的间接作用引起，引发新的肝病或加剧已有的肝病，例如加重病

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

毒引起的乙型或丙型肝炎[8-9]。根据临床表现特征，DILI还可分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型、混合型和肝血管损伤型[10]。

1.2 DILI的机制

多数DILI以特定的某个机制为主，但部分药物也可能通过多种机制引发肝损伤。DILI的常见机制汇总见附图1(https://doi. org/10.57760/sciencedb.xbyxb.00139)。

1.2.1 氧化应激

药物代谢过程中产生的反应性代谢物是导致肝细胞线粒体氧化应激急剧增加的主要原因。活性氧(reactive oxygen species，ROS)是正常代谢产物，在细胞信号转导和体内平衡中起重要作用。ROS水平的升高可以直接损害DNA、蛋白质、酶和脂质，并诱导免疫反应介导的肝损伤。特别是在DILI中，细胞功能的改变加剧ROS的生成，进一步导致肝细胞功能丧失，受损的肝细胞又产生更多ROS，造成整体氧化应激的加重。ROS水平的升高还可激活线粒体通透性过渡孔(permeability transition pore，PTP)，从而进一步增加ROS的生成，并导致线粒体肿胀、细胞死亡，最终激活凋亡和坏死途径[11]。

APAP诱导的DILI中，ROS的过度积累会导致内质网应激并扰乱Ca^{2+}平衡，从而诱发未折叠蛋白反应(unfolded protein response，UPR)[12]。这一反应由肌醇需求酶1、蛋白激酶RNA样内质网激酶和激活转录因子6等因子调控。在正常情况下，这些因子与免疫球蛋白结合蛋白质(immunoglobulin binding protein，IGBP)结合并处于失活状态，但未折叠蛋白增加时会与IGBP竞争性结合并激活UPR，并引起内质网应激，继而诱导胱天蛋白酶(caspase)激活、内质网Ca^{2+}泄漏和线粒体损伤，导致细胞程序性死亡[7]。而丙戊酸等药物通过诱导ROS生成及c-Jun氨基端激酶的磷酸化，引发肝细胞死亡和肝损伤[13]。

此外，药物在体内的化学反应中间产物可能与解毒酶及内源性抗氧化物发生反应。当氧化物和抗氧化物失衡时，就会产生氧化应激。多种抗氧化物[如谷胱甘肽(glutathione，GSH)、超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶]对解毒过程至关重要[14]。当肝脏中GSH水平不足时，线粒体内的H_2O_2水平升高，进而引发氧化应激。此外，APAP经酶代谢产生的未结合GSH的N-乙酰对苯醌亚胺(N-acetyl-p-benzoquinone imine，NAPQI)会与肝细胞内的半胱氨酸和赖氨酸残基上的巯基反应，形成NAPQI蛋白加合物，进一步导致线粒体功能障碍和细胞死亡[15]。此外，Kelch样ECH相关蛋白1(Kelch-like ECH-associated protein 1，Keap1)/核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，Nrf2)抗氧化系统也在调节氧化应激中起关键作用[16]。在正常情况下，Nrf2与Keap1结合并保持失活状态；而在病理状态下，硫醇的氧化导致Nrf2转位至细胞核，激活抗氧化反应元件，并促进抗氧化酶[如血红素氧化酶-1、谷胱甘肽S-转移酶(glutathione S-transferase，GST)和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate，NADPH)依赖的醌氧化还原酶1]的表达[17-18]。因此，氧化应激的失衡可能与DILI的易感性及其严重程度密切相关，影响线粒体功能和DNA的完整性，进而诱导细胞死亡和免疫反应介导的肝损伤。

1.2.2 线粒体功能障碍

在DILI的发生过程中，药物代谢产物可通过损伤线粒体DNA、抑制线粒体呼吸链功能及改变线粒体膜通透性等途径，诱导生成大量ROS，并干扰线粒体内膜氧化磷酸化过程，最终导致线粒体功能障碍[19]。GSH作为重要的内源性抗氧化剂，在DILI中可通过直接结合有害代谢产物并减轻氧化应激，在维持线粒体稳态和保护肝细胞方面发挥关键作用[20]。氧化磷酸化会导致腺苷三磷酸(adenosine triphosphate，ATP)的耗竭和ROS的积累，从而激活细胞死亡信号通路。GSH作为一种内源性抗氧化剂，若数量不足，无法有效中和ROS，便会导致细胞损伤。ATP水平的下降会加剧线粒体ROS的产生，B淋巴细胞瘤-2基因(B cell lymphoma/leukemia-2，Bcl-2)相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein，Bax)表达水平升高，进一步促进细胞死亡。在线粒体内，Bcl-2通过BH3结构域与Bax相互作用，启动线粒体外膜的通透性变化，导致细胞色素(cytochrome，CY)C的外泄，与细胞凋亡蛋白酶激活因子1结合，激活caspase-9，最终激活caspase-3和caspase-7，导致细胞死亡[21]。

通过直接诱导线粒体功能障碍引发DILI的药物包括托卡朋、曲格列酮、奈法唑酮、尼美舒利和辛伐他汀[7]。其中，曲格列酮和尼美舒利可通过诱导线粒体氧化应激和通透性改变来引发肝损伤。线粒体通透性改变会引起细胞肿胀、细胞膜完整性丧失、细胞自噬，最终导致细胞死亡[22]。线粒体通过自噬选择性清除受损区域并促进组织再生的相关机制是DILI治疗中的一个有前景的靶点。此外，鱼藤酮(线粒体复合物I抑制剂)与异烟肼(抗结核药物，线粒体复合物II抑制剂)联合使用时，可协同引发小鼠线粒体功能障碍，加剧肝细胞损伤，进而加重药物诱导的肝损伤[23]。

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

1.2.3 炎症和免疫反应

药物治疗过程中，药物及其代谢产物可能诱发炎症和免疫反应，从而导致肝损伤。炎症细胞因子可通过与Toll样受体(Toll-like receptor，TLR)或T细胞受体结合，诱导更多炎症介质的表达。已观察到在DILI患者中免疫系统被激活。同时，关于药物诱导的免疫系统激活的机制，已有多种假说。例如，药物及其活性代谢产物通过与肝脏蛋白质共价结合，形成“半抗原”，这些半抗原被抗原呈递细胞识别并加工成新抗原[24]。新抗原由主要组织相容性复合体II呈递给$CD8^+$ T细胞，上调转录因子Fas和肿瘤坏死因子-α，募集免疫细胞，最终促使肝细胞死亡[8]。此外，细胞应激反应可能导致损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern，DAMP)的释放，DAMP可激活免疫细胞，从而促进免疫反应的发生。受损的肝细胞通过释放细胞因子和其他免疫激活因子，进一步加强免疫反应和DILI的进程[25]。

人类白细胞抗原(human leukocyte antigen，HLA)分子通过向淋巴细胞呈递抗原，在免疫反应中起关键作用，而HLA基因型与DILI的发生密切相关[26]。根据免疫反应的不同，特异质型DILI还可分为代谢型和免疫型DILI，其中免疫型DILI与HLA基因型相关[27]。此外，在肝细胞损伤型和胆汁淤积型DILI中，特定的HLA单倍型与药物诱导的肝损伤之间存在较强关联[28]。尽管已有研究[28]证实HLA基因型与DILI之间的关系，但由于检测成本较高，通过检测HLA基因型预测DILI的价值仍较低。例如，*HLA-B*5701*与氟氯西林诱导的DILI有较强的关联性，但其阳性预测率仅为0.12%[29]。目前仅对阿巴卡韦的潜在使用者进行*HLA-B*5701*筛查，以规避携带风险等位基因患者的用药风险[30]。

1.2.4 胆汁淤积和转运蛋白功能异常

DILI中的胆汁淤积型损伤通常表现为碱性磷酸酶(alkaline phosphatase，ALP)水平显著升高，主要与肝细胞的胆盐输出泵(bile salt export pump，BSEP)功能损害有关。BSEP是一种位于肝细胞膜上的转运蛋白，负责将初级胆盐从肝细胞排入胆管。BSEP被抑制是药物诱导的胆汁淤积型肝损伤和肝衰竭的常见机制之一[31]。抑制BSEP或其他胆盐转运蛋白可能通过直接激活免疫反应或通过释放DAMP间接激活免疫反应，进一步加剧肝损伤[25]。

ATP结合盒转运蛋白(ATP-binding cassette transporter，ABC)家族在DILI的发病中也起重要作用，与胆汁酸(bile acids，BAs)和药物的运输密切相关。ABC家族具有高度保守的ATP结合结构域，能够利用ATP驱动底物的跨膜运输。*ABCB11*[编码胆盐输出泵(bile salt export pump，BSEP]、*ABCB4*[编码多药耐药蛋白3(multidrug resistance protein 3，MDR3)]及*ABCC2*[编码多药耐药相关蛋白2(multidrug resistance-associated protein 2，MRP2)]是与DILI发生最相关的转运蛋白[15]。胆汁分泌障碍会导致这些转运蛋白功能受损，并与胆汁淤积型DILI的发生风险增加密切相关。当这些基因发生突变时，胆汁淤积型DILI的发生风险会显著上升。

2 DILI的诊断与生物标志物

2.1 传统指标

目前，临床诊断DILI主要依赖肝损伤有关的血液生化指标，包括丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase，ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate transferase，AST)、ALP、γ-谷氨酰转移酶(γ glutamyl transferase，GGT)、直接胆红素(direct bilirubin，DBil)和总胆红素(total bilirubin，TBil)等。然而，这些指标并不是DILI的特异性生物标志物。ALT主要存在于肝细胞的细胞质中，是较敏感的肝损伤标志物。当肝细胞损伤时，ALT容易释放入血液，导致血清ALT水平升高。但血清ALT检测缺乏特异性，无法区分来自不同器官或亚型的ALT。AST主要存在于心肌和肝细胞的线粒体中，AST/ALT比值大于1常提示肝实质细胞的坏死。GGT在肾脏分泌最多，其次为胰腺和肝脏；GGT在肝脏中主要分布于肝细胞的细胞质和肝内胆管上皮。ALP则主要分布在肝细胞的血窦侧和毛细胆管侧的微绒毛上。血清GGT和ALP水平的升高表明肝内外胆道梗阻，亦可见于急性肝炎、肝硬化、慢性肝炎及酒精性肝病等其他病变。TBil作为胆红素的总和，包括DBil和间接胆红素(indirect bilirubin，IBil)，主要反映肝脏的胆红素代谢水平，也常用于衡量患者黄疸的严重程度。固有型肝损伤的特异性生物标志物虽已在少数药物中应用，但其灵敏度和特异度仍不理想[32]。尽管这些传统生物标志物在临床上广泛应用，但其特异性较低，且无法在DILI发生前进行准确预测[11, 29]。

2.2 新兴生物标志物

近年来，基于蛋白质组学、转录组学、药物基因组学和代谢组学的研究进展，推动了多种潜在新型生物标志物在DILI诊断中的应用。谷氨酸脱氢酶(glutamate dehydrogenase，GLDH)是一种与线粒体功能障碍相关的酶，主要分布于肝脏、肾脏和骨骼肌，相较于ALT和AST，GLDH的组织特异性更高[33]。当肝细胞发生坏死且线粒体膜受损时，GLDH会释放入血。在APAP过量所致肝损伤中，GLDH水平被证

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

明与ALT升高密切相关[29]。琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase，SDH)是一种线粒体酶，主要存在于肝脏和睾丸；血清SDH水平在检测轻度肝损伤时较为敏感，且具有较强的抗干扰能力[29]。GST是肝脏特异性的细胞质酶，其同工酶GSTα在肝毒性损伤时水平明显上升，相较于AST或ALT，GSTα在肝损伤中具有更强的特异性，能有效降低因肝外组织中ALT水平升高导致的假阳性率[34]。高迁移率族蛋白B1(high-mobility group box 1，HMGB1)作为一种核蛋白，可通过结合DNA和调控转录调节DILI的炎症反应。当肝细胞坏死或免疫细胞激活时，HMGB1可释放入血液，成为检测急性肝损伤的敏感生物标志物。研究[35]表明，血清HMGB1水平与肝坏死程度密切相关，并且血清乙酰化HMGB1与肝脏炎症细胞的浸润程度相关，HMGB1在DILI的早期就明显升高，其变化早于ALT，具有较好的早期预警价值。细胞角蛋白18(cytokeratin-18，CK-18)是肝脏中表达的主要中间丝家族成员，当肝细胞坏死时，CK-18以全长形式释放到血液中；而在细胞凋亡过程中，caspase剪切生成的CK-18(caspase-cleaved cytokeratin-18，cc-CK18)是另一种有前景的肝损伤标志物[36]。cc-CK18和CK-18的升高通常比ALT更快，并且能更好地预测发生肝衰竭的风险[37]。脂肪酸结合蛋白是参与脂质代谢的分子，随着脂质的沉积而表达上调，具有较高的灵敏度和生物标志物潜力，可以作为DILI的早期筛查指标[29]。巨噬细胞集落刺激因子受体1可预测急性DILI的恶化预后[38]。还有研究[2]表明，APAP代谢产生的NAPQI是DILI易感性的关键预测因子，NAPQI生成量越多，发生DILI的风险也越高。

此外，近年来的研究[2]也发现了微RNA(microRNA，miRNA)和外泌体(exosomes，EV)有望成为DILI诊断的新型生物标志物。miRNA是一类短小的(含18~25个核苷酸)非编码RNA分子，通过抑制靶向信使RNA的表达，调节细胞的基因表达[39]。健康个体的循环血液中，miRNA的含量较低，但在多种疾病中，患者体内的miRNA水平显著升高。因此，miRNA有望作为一种潜在的生物标志物，在传统指标改变之前实现肝损伤的早期评估[40]。然而，其具体作用机制尚未完全阐明。以中药川楝子为例，在动物实验中发现其改变了8个miRNA和1 723个信使RNA的表达水平。同时，靶基因预测分析显示这8个差异表达的miRNA主要影响细胞的基因表达、增殖和发育等功能。值得注意的是，研究[41]表明，在APAP所致肝损伤中，当血清miR-122和miR-192水平显著升高时，ALT水平仍处于正常范围。此外，在一项大量运动诱导的肌肉损伤实验[42]中，血清miR-122的水平相对稳定，而ALT水平则明显升高。这些结果表明，miR-122较ALT具有更高的肝脏特异性，miRNA特别是miR-122和miR-192在肝损伤早期即可出现异常，有望成为APAP等药物引起肝毒性反应的有力预测因子，并为肝移植的临床评估和决策提供参考依据。尽管miRNA作为肝损伤早期诊断生物标志物具有一定的潜力，现阶段的临床前试验和临床应用尚未充分支持其广泛应用[43]。EV是一种细胞外囊泡，参与细胞间的通讯。研究[44]表明，APAP诱导的DILI可能通过释放携带miR-122/192的EV(EV-miR-122/192)来发挥作用，这些EV具有肝脏特异性。然而，EV的具体机制尚未完全阐明，且其相较于血清游离miR-122是否具有更多优势仍有待进一步研究。

2.3 中药所致DILI的潜在生物标志物探索

目前，较少有基于发病机制发现的生物标志物能够用于诊断中药所致肝损伤。但针对部分特定的中药，已有一些初步的诊断标志物被提出。例如，石蚕引起的肝损伤可通过检测特异性抗体(如抗微粒体环氧化物水解酶抗体)进行诊断；含有吡咯里西啶类生物碱(pyrrolizidine alkaloids，PAs)的中药以其与蛋白质的加合物(如吡咯-蛋白质加合物)作为标志物；何首乌引起的肝损伤则主要通过其特征性代谢物进行诊断[45]。

石蚕中含有新克罗烷二萜类化合物，这类化合物可被肝细胞微粒体的CYP3A酶系统氧化为反应性代谢物。该反应性代谢物与微粒体的环氧化物水解酶反应，诱导机体产生特异性的抗体，这些抗体随后进入血液循环，并能够识别石蚕苷A与环氧化物水解酶的烷基化产物，是检测石蚕所致肝损伤的特异性指标[46]。

含PAs的中药所致固有型肝损伤，可以通过超高效液相色谱-质谱联用技术检测血液中的吡咯蛋白加合物(pyrrole-protein adducts，PPAs)。不饱和PAs在肝脏实质细胞的微粒体CYP酶系统作用下生成反应性代谢物PAAs，这些代谢物与DNA、白蛋白等大分子共价结合，形成可进入循环的PPAs[47]。电镜观察发现，PAs处理后的动物其肝细胞膜破裂，并在肝窦内皮细胞附近形成广泛的水泡状肝窦结构。虽然已有证据[48]表明PAs在肝窦内皮细胞中经过CYP酶系统依赖性代谢激活，但后续仍需要进一步阐明PAs或PAAs中间体如何从肝细胞转移至肝窦内皮细胞及其具体机制。

针对何首乌引起的肝损伤，代谢组学分析可检测血液中多种相关化学物质，包括溶血磷脂酰胆碱、磷脂酰胆碱、前列腺素、脂肪酸及2,3,5,4'-四羟基反式二苯乙烯-2-O-β-d-葡萄糖苷等。这些变化的代谢物

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

为何首乌引起的肝损伤提供了潜在的诊断生物标志物[24]。

除诊断DILI的生物标志物外，用于早期识别肝损伤或评估个体易感性的生物标志物也具有重要意义。然而，目前针对固有型肝损伤的标志物仍较为稀缺，主要因为其致病中间体在肝细胞中的生成量较少，使得相关的诊断生物标志物难以被发现和广泛应用。

2.4 多组学与肠道微生态在DILI诊断中的潜力

肠道菌群的平衡与DILI密切相关。研究[49]表明，肠道微生物通过增加肠道通透性、破坏肠道代谢物的平衡(包括BAs、脂质及其他代谢物)、直接影响药物的代谢、调节免疫反应及促进炎症和氧化应激等多种机制调控DILI的发生。

药物可能通过破坏肠道菌群的稳态，诱发“肠漏”现象，进而导致内毒素外漏并迁移至肝脏，引发炎症性损伤[50]。当肠道菌群的结构失衡时，肠道中负责BAs转化的细菌数量减少，导致BAs代谢异常[51]。这一变化提示BAs可能成为DILI的潜在生物标志物。例如，雷公藤内酯醇通过影响肠道菌群，引发肝脏和肠道之间的BAs代谢紊乱，从而诱发DILI[51]。

脂质代谢与肠道菌群之间的相互作用同样值得关注。脂质代谢异常与肝细胞线粒体功能障碍密切相关，而肠道菌群失衡可能通过与脂质代谢的相互作用，共同推动DILI的进程[52]。肠道微生物的代谢产物，特别是1-苯基-1,2-丙二酮，能够消耗肝脏中的GSH，并积累更多的APAP加合物，从而加重APAP所致DILI。在体内GSH水平降至30%以下时，APAP通过肝脏CYP450代谢生成的反应性中间体NAPQI无法与GSH结合解毒，反而与肝脏的大分子结合产生毒性反应，导致肝细胞坏死和ALF[29]。

此外，肠道细菌代谢产物如多氯联苯(polychlorinated biphenyls，PCBs)及其代谢物能够转化为高活性配体，进而激活外源性生物敏感转录因子，如芳烃受体、组成型雄甾烷受体和孕烷X受体，从而加重PCBs诱发的肝损伤。对肠道菌群代谢产物的进一步分析[51]显示，暴露于阿特拉津(atrazine，ATR)等药物中的个体，其尿苷5’-二磷酸、丙烯酰肉碱等40种代谢物的水平显著上调，这些代谢物通过影响*Bcl-2*、*caspase-3*和*Bax*等基因的表达，可能参与细胞凋亡和自噬过程，从而介导ATR的肝毒性。

这些研究表明，肠道菌群与其代谢产物在DILI的发生机制中扮演着重要角色，但其具体作用机制仍有待进一步探索。口服药物进入体内后需经过复杂的代谢过程，肠道菌群在其中通过还原、水解、官能团转移和裂解等反应，直接影响药物的激活、失活、耐受或产生毒性反应。因此，肠道菌群对药物代谢的直接影响也成为DILI的一个重要机制。

3 DILI的干预与治疗策略

3.1 西药所致DILI的治疗

西药所致DILI的治疗原则主要为立即停药，并评估停药对原发疾病的影响及DILI恶化的风险。一般根据DILI的类型进行相应的药物干预，通过支持治疗、保肝措施甚至必要时的肝移植来改善病情[1]。保肝药可以分为解毒类、利胆类、抗炎类和降酶类[38]。解毒类保肝药通过提供巯基或葡萄糖醛酸，促进肝脏的氧化、还原和水解等代谢反应，将有毒物质转化为水溶性物质，从而通过尿液或胆汁排出体外。常见的解毒类保肝药包括N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine，NAC)、GSH、硫普罗宁、葡萄糖醛酸内酯、青霉胺和水飞蓟素等。其中，NAC是唯一被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration，FDA)批准用于治疗APAP过量引起的固有型DILI的药物[53]。利胆类保肝药通过促进胆汁分泌减轻胆汁淤滞，从而改善肝脏功能。常见的利胆类保肝药包括熊去氧胆酸和S-腺苷甲硫氨酸，以及抗胆汁淤积药物(如考来烯胺)。抗炎类保肝药主要包括免疫抑制剂(如糖皮质激素)和以甘草酸为主要成分的药物(如甘草酸二铵、甘草酸镁、甘草酸二钠等)，用于减轻肝脏的炎症反应[30, 38]。降酶类保肝药主要通过降低肝脏氨基转移酶水平来缓解肝损伤。代表性药物包括联苯双酯和双环醇，但其具体的降酶机制尚未完全明确，仍存在一定的争议[54]。

目前，APAP所致DILI是欧洲和美国ALF最常见的原因[15]。然而，尚未发现显著改变DILI病程的特异性疗法，治疗DILI最重要的措施仍是及时停药[53]。除停药外，对症支持治疗也非常关键，例如使用考来烯胺来缓解瘙痒等不适症状。对于伴有黄疸的DILI患者，应加强监测并动态复查肝功能相关生化指标；出现明显凝血障碍[国际标准化比值(international normalized ratio，INR)>1.5]的患者通常需要住院治疗。临床研究[5]表明，NAC在特异质型DILI引起的ALF中有显著疗效，尤其是在早期治疗中；NAC治疗APAP诱发的ALF患者时，无需肝移植的生存率为52%。

3.2 中药所致DILI的处理难点与防控建议

中药所致DILI的治疗原则与西药所致DILI相似，但其风险管理与预防面临更大挑战。治疗的关

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

键在于评估肝损伤的严重程度，尽可能减少DILI对原发疾病的影响，并决定是否停药。此外，应依据DILI的损伤类型和严重程度进行处理，以防止肝损伤的进一步恶化和终止性事件的发生，从而降低死亡风险[9]。停药决策需要综合考虑药物与DILI的关系、患者的基础疾病、肝损伤的严重程度、药物信息以及临床经验等因素。此过程中，风险与获益比的权衡至关重要。多个国家和地区已经制定了相关的DILI临床诊疗指南和规范[53, 55-56]，FDA也针对药物临床试验中的停药原则提供了具体指引[57-58]，因此，停药决策应依据这些标准化指南来实施[59]。

针对草药诱导的肝损伤(herb-induced liver injury，HILI)的治疗应根据肝损伤的严重程度来选择合适的药物。常见的治疗药物包括：1)肝细胞保护剂，包括抗炎、抗氧化药物以及能增强肝细胞膜稳定性的药物。这些药物能减轻肝细胞损伤，帮助恢复肝脏功能。2)抗胆汁淤积药物，此类药物能够调节BAs代谢，促进胆汁排泄，从而减轻胆汁淤积引起的肝损伤。3)免疫抑制剂，用于抑制免疫系统过度反应，减少肝脏的免疫介导损伤。4)抗凝药物，用于防止肝损伤进一步加重，特别是存在凝血障碍的情况下。5)特异性治疗药物，一些针对特定机制或药物的治疗手段也有助于缓解DILI[10]。

由于草药产品及其应用的复杂性，HILI的治疗常面临高质量临床试验数据匮乏的挑战，可能导致其风险评估和作用机制解析产生偏差。因此，从草药的质量控制到临床应用的全过程都需要进行全链条的风险管理和防控。在临床实践中，为了有效防控HILI，需及时识别风险信号并采取合理措施。具体而言，临床应用时应加强对患者的安全宣教、合理配伍和用药、定期监测，以及在发现肝损伤风险时及时采取有效的预防和治疗措施。通过这些综合手段，可以有效降低HILI的发生率，并最大程度地减少其对患者健康的影响[60]。

3.3 现有策略的局限性及新干预方向

目前，DILI的具体机制尚未完全阐明。临床上，针对DILI的处理主要通过停药和给予保肝药物进行对症治疗，但这些方法并未能从根本上解决或提前预防该类不良反应的发生，导致许多药物的临床应用受限。为了有效应对DILI，研究者正在探索新的干预策略，尤其是基于肠道菌群的干预、天然化合物的应用及中药复方的治疗方向。

首先，通过补充特定益生菌或进行粪菌移植等方法干预肠道菌群，能够纠正DILI引发的肠道菌群失衡[50]。肠道菌群在药物代谢、免疫反应及肝脏保护中起至关重要的作用[20]，因此通过调节肠道菌群来改善肝脏功能，有望成为有前景的DILI治疗策略。

此外，天然药物中的有效成分，如姜黄素[61]、红景天苷[62]、水飞蓟素[63]、白藜芦醇[64]、枸杞多糖[65]等，已被证明具有抗炎、抗氧化及免疫调节作用。这些成分不仅可以通过增强肝脏的抗氧化能力来减轻肝损伤，还可以调节肝脏的免疫反应，从而防治DILI[51]。一些食物或药物中富含的抗坏血酸、GSH、类胡萝卜素和具有抗氧化活性的肽等，也展示出良好的抗氧化及抗炎作用，有助于减轻肝损伤[66]。

尽管中药在抗氧化治疗DILI方面的研究已取得一定进展[66]，但仍存在一些局限性。主要问题包括缺乏大规模临床试验和多中心研究，以及对其潜在机制的深入探讨尚显不足。特别是中药复方的使用，虽然在理论上具有较强的肝脏保护作用，但由于其成分复杂且包含多种活性物质，尚未有足够的循证医学证据支持其在中药所致DILI治疗中的普遍应用。尤其需要注意的是，某些中药复方可能含有与导致DILI的中药毒性相似的成分，因此在治疗过程中应谨慎使用，以避免再次诱发肝损伤，并警惕药物毒性蓄积或药物性胆汁淤积型肝损伤等慢性肝损伤的发生[66]。

3.4 个体化用药与遗传易感性分析的前沿探索

个体遗传变异在药物代谢过程中扮演着关键角色，部分药物引起的DILI具有显著的遗传易感性[28]。因此，DILI的治疗需要根据肝损伤的严重程度及患者的个体差异进行个性化用药。在此背景下，遗传易感性分析和个体化药物治疗的探索正逐渐成为研究的热点。目前，*HLA*基因型检测是一种潜在的预测肝损伤易感性的方法。尽管如此，*HLA*基因型检测的阳性和阴性预测值仍然较低，因此其作为常规临床筛查工具的有效性尚未得到充分验证[41]。但近年研究[28]发现，特定的*HLA*单倍型与多种药物引发的肝损伤之间存在显著的相关性，这一发现揭示了DILI的基因易感性特征。例如，已明确罗美昔布与*HLA-DQA10102*的关系，氟氯西林与*HLA-B5701*的关系，以及阿巴卡韦、拉帕替尼、抗结核药物等与特定*HLA*基因型的关联[28-29]。这些研究表明，特定的*HLA*基因型可能在某些药物引起的肝损伤中发挥重要作用。尽管如此，目前尚未明确*HLA*基因型是否可以作为诊断生物标志物、风险预测指标或疾病分型依据，仍需深入研究以进一步阐明*HLA*基因型在DILI中的作用及其临床应用潜力。此外，随着个体化医学的发展，结合遗传信息与药物代谢特征以指导个体化治疗决策，可能成为DILI管理的重要策略。

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

4 西药和中药所致DILI的异同

4.1 西药所致DILI

西药引起的DILI包括固有型、特异质型和间接型3种类型。总体来看，固有型DILI常见于APAP、抗结核药、化疗药物及部分抗病毒和代谢类药物；特异质型DILI多见于抗生素(如阿莫西林-克拉维酸钾、头孢菌素、喹诺酮类抗生素)、他汀类及部分免疫和抗癫痫药物；而间接型DILI主要与抗肿瘤药物、糖皮质激素、单克隆抗体及免疫检查点抑制剂相关[10]。然而，西药所致DILI的机制仍未完全明确，已知的潜在危险因素包括年龄、性别、遗传因素、青春期发育、荷尔蒙变化、营养状况、怀孕、联合用药、潜在的疾病状态以及肠道微生物群的失调[67]。

西药及其反应性代谢物通过直接损伤或与线粒体共价结合引起细胞损伤。细胞损伤过程中，氧化应激、线粒体功能障碍、内质网应激、BSEP抑制等机制的参与，导致细胞肿胀、细胞膜破裂，并释放细胞内的DAMP。这些分子，如HMGB1、热激蛋白(heat shock protein，HSP)、S100蛋白质等，能够刺激强烈的炎症/免疫反应[8]。炎症小体的激活进一步促进细胞因子的分泌，进而招募和激活巨噬细胞及中性粒细胞，导致肝损伤。此外，药物还可通过改变肠道微生物群，增加肠道通透性，释放病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern，PAMP)等细菌产物进入血液。PAMP(如内毒素、鞭毛蛋白等)作为免疫系统激活的刺激信号，能够与先天免疫细胞的TLR结合，进一步增强免疫反应[68]。某些药物还可能通过与蛋白质结合形成新抗原，并通过HLA特定亚型呈递，诱发针对肝细胞的T细胞反应，通常是$CD8^+$ T细胞通过识别主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex，MHC)I类分子上的药物肽段，引发适应性免疫反应。细胞损伤还会引发宿主的适应性防御机制，如自噬、抗氧化反应和组织修复。而肝脏长期接触外源抗原时会产生免疫耐受，以避免化学损伤下出现过度免疫反应。因此，临床相关的肝损伤往往源自肝脏免疫耐受的失调[69]。

药物代谢过程中产生的反应中间体，若解毒不充分，且与大分子共价结合，可能导致肝毒性。CYP450是位于线粒体内膜或肝细胞滑面内质网中的膜结合蛋白，负责药物的氧化、过氧化和还原代谢。CYP酶具有双重作用，一方面能代谢药物并清除体内毒物，另一方面则可产生ROS，进而导致细胞损伤或促进DAMP的释放，从而诱发免疫反应介导的损伤。CYP450家族酶的活性增加，或解毒酶的活性降低[包括尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶(uridine dphosphate glucuronosyl transferase，UGT)、N-乙酰转移酶、GST]都可能导致活性代谢物的蓄积，增加肝毒性的风险。此外，转运蛋白在药物和代谢产物的排泄过程中发挥关键作用，若排泄过程受到抑制，可能导致肝细胞长时间暴露于药物或其反应性代谢物，进一步加剧肝损伤。因此，药物代谢、解毒基因及转运蛋白的遗传易感性是研究西药所致DILI的重要领域。

4.2 中药所致DILI

由于中药成分的多样性及产品质量不均一性，其所致肝损伤的机制较西药所致DILI更复杂且不明确。中药通过肠道吸收后，通常需要经过CYP450酶系统[24]进行代谢，涉及药物的生物激活(I期)、与其他分子的偶联(II期)以及最终的排泄和转运(III期)[70]。经CYP1A2、CYP2C8/CYP2C9和CYP3A5代谢的中药成分与DILI的发生密切相关[60]。与西药不同的是，引发肝损伤的中药提取物常含多种化合物成分，其中至少有一种具有直接肝毒性[71]，且一般通过多种成分、多条代谢路径诱发肝损伤[44]。此外，中药的亲脂性、高剂量使用以及代谢程度等因素均可能增加肝损伤的风险[72]。

同时，中药所致特异质型DILI的遗传和免疫机制尤为值得关注[24]。中药所致DILI多属特异质型，且往往具有遗传易感性。中药复方中多成分代谢间的相互作用亦是导致肝损伤的重要因素。由于中药通常按推荐剂量使用，难以在动物实验中完全模拟，加之存在显著的遗传易感性和环境差异，因此目前中药所致特异质型DILI的病理生理学机制尚未完全明确[73]。

中药所致固有型DILI可预测，表现出明显的剂量依赖性，高剂量且食用高风险中药者的患病率较高。由于可在动物模型中复现，中药所致固有型肝损伤已得到较深入的研究。例如，何首乌中的蒽醌类成分和2,3,5,4'-四羟基反式二苯乙烯-2-O-β-葡萄糖苷被认为与其肝毒性有关；艾叶挥发油、蓖麻子中的蓖麻毒素、苍耳子中的贝壳杉烯及常山中的生物碱也被认为具有肝毒性[44]。含不饱和吡咯里西啶生物碱(pyrrolizidine alkaloids，PAs)的中药会导致固有型肝损伤，引起肝窦阻塞综合征(hepatic sinusoidal obstruction syndrome，HSOS)[45]。肝脏CYP450的3A、2B亚家族分别参与了千里光碱的C-氧化和N-氧化过程，分别形成活性吡咯酸酯代谢物和PAs N-氧化物。这些代谢物首先损害肝窦状内皮细胞，并减少肝内血流量[1]。

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

4.3 中药与西药所致DILI的相似性和差异性

西药可引起多种类型肝损伤，而中药多引起特异质型肝损伤，但二者的临床诊断均主要依赖排除法，Roussel Uclaf因果关系评估法(Roussel Uclaf Causality Assessment Method，RUCAM)可用于辅助评估DILI的因果关系[1, 74]。RUCAM相关研究[11]显示，西药所致DILI的发生频率较低，女性构成比较低，且多以肝细胞损伤型为主。需要注意的是，中药复方成分的复杂性及成分的不稳定性可能使中药所致DILI的临床诊断较为复杂。

中药和西药引起的DILI均涉及氧化应激、炎症、线粒体损伤等机制[45, 75]。但与西药相比，中药成分更为复杂，质量标准差异较大，产品常存在质量不均一及杂质残留等问题。中药剂量的个体化差异较大，且难以在动物模型中稳定复现，因此中药所致DILI的研究相对滞后，其具体机制及临床特征尚不明确[33]。相比之下，西药引起的DILI机制较为明确，且动物实验可重复性较好，相关研究更为系统和深入[76]。中药与西药所致DILI的对比汇总见表1和附图2(https://doi.org/10.57760/sciencedb.32811)。

表1　西药和中药所致DILI的差异和相似之处

Table 1　Differences and similarities between DILI induced by Western medicine and traditional Chinese medicine

病因	常见药物	特点	机制	关键分子与标志物	易感或危险因素	诊断	治疗和预防
西药所致DILI	1)抗菌药物：包括阿莫西林、克拉维酸、环丙沙星、异烟肼 2)分子靶向治疗药物：包括酪氨酸激酶抑制剂、肿瘤坏死因子-α抑制剂	固有型肝特异质型和间接型DILI均有	1)药物代谢产生反应性代谢物，直接损伤细胞或与线粒体结合 2)氧化应激、线粒体功能障碍、内质网应激 3)改变肠道微生物群，导致过度免疫反应 4)通过特定HLA亚型诱导$CD8^+$ T细胞反应，激活免疫系统反应 5)诱导炎症反应，通过激活巨噬细胞、中性粒细胞等加重肝损伤	1)DAMP：包括HMGB1、HSP、S100蛋白质 2)CYP450活性增加或解毒酶活性下降会增加肝毒性风险 3)GLDH、SDH、GST、CK18、NAPQI、miRNA、EV、脂肪酸结合蛋白、巨噬细胞集落刺激因子受体1	基因变异、免疫反应差异、药物代谢途径、性别、年龄、肠道微生物群、药物剂量及联合用药	排除法、RUCAM	无特异性疗法，一般停药和采用保肝措施如使用解毒类、利胆类、抗炎类和降酶类保肝药，其中NAC用于APAP中毒，肝移植可能是最后手段，必要时肝移植
中药所致DILI	1)含有不饱和PAs的草药 2)何首乌、艾叶、蓖麻子	以特异质型DILI为主，具有遗传易感性，多种成分共同、多种通路共同作用，机制复杂	通过CYP代谢后产生毒性代谢物，通过激活免疫系统导致免疫耐受失调，引发肝损伤	1)PPAs、吡咯酸酯代谢物、新克罗烷二萜类化合物等可能是潜在的生物标志物 2)CYP1A2、CYP2C8/CYP2C9、CYP3A5等代谢通路与DILI风险增加相关	遗传易感性、环境因素	排除法、RUCAM，但同时需要考虑中药的复方成分及其复杂性，且由于其成分不稳定，临床诊断较为复杂	无特异性疗法，一般停药和采用肝细胞保护剂、抗胆汁淤积药、免疫抑制剂治疗；需要谨慎使用中药，避免过度剂量或不当混合使用

DILI：药物性肝损伤；HLA：人类白细胞抗原；DAMP：损伤相关分子模式；HMGB1：高迁移率族蛋白B1；HSP：热休克蛋白；CY：细胞色素；GLDH：谷氨酸脱氢酶；SDH：琥珀酸脱氢酶；GST：谷胱甘肽S-转移酶；CK：细胞角蛋白；NAPQI：N-乙酰对苯醌亚胺；miRNA：微RNA；EV：外泌体；RUCAM：Roussel Uclaf因果关系评估法；NAC：N-乙酰半胱氨酸；APAP：对乙酰氨基酚；PAs：吡咯里西啶生物碱；PPAs：吡咯蛋白加合物。

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

5 结 语

尽管目前DILI的研究已取得一定进展，但其引发肝损伤的具体机制仍未完全阐明。未来研究应继续聚焦DILI的发病机制，以推动高效、便捷、灵敏、特异的诊断生物标志物的发现。新型诊断生物标志物的发现不仅有助于早期风险预测，提高诊断的准确性，还能为临床管理和治疗决策提供支持。此外，开展高质量、系统性的循证医学研究，拓展保肝治疗药物的应用也将是未来的重点方向。未来应在中药、西药所致DILI的机制对比分析的基础上，建立涵盖中药、西药的DILI系统数据库和不良反应监测体系。通过整合真实世界研究的大数据和临床实践经验，推动基于机制的精准诊断和靶向干预策略的应用[27, 77-78]，从而为DILI的防治提供更有效的解决方案。

作者贡献声明：朱嘉霖、李文静 论文选题、构思和撰写；朱彧 论文选题和构思；邵宁宁、祝金超、胡雅琦 论文撰写；董津睿 论文选题、构思、指导和修改。所有作者阅读并同意最终的文本。

利益冲突声明：作者声称无任何利益冲突。

参考文献

[1] Patel-Rodrigues PA, Cundra L, Alhaqqan D, et al. Herbal- and dietary-supplement-induced liver injury: a review of the recent literature[J]. Livers, 2024, 4(1): 94-118. https://doi.org/10.3390/livers4010008.

[2] Fernandez-Checa JC, Bagnaninchi P, Ye H, et al. Advanced preclinical models for evaluation of drug-induced liver injury-consensus statement by the European Drug-Induced Liver Injury Network [PRO-EURO-DILI-NET][J]. J Hepatol, 2021, 75(4): 935-959. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.06.021.

[3] Li D, Wang D, Huang G, et al. Drug-induced liver injury: a real-world pharmacovigilance study using the FDA Adverse Event Reporting System database (2004 − 2024) [J]. Ann Hepatol, 2026, 31(1): 102156. https://doi.org/10.1016/j.aohep.2025.102156.

[4] Halegoua-DeMarzio D, Navarro V. Challenges in herbal-induced liver injury identification and prevention[J/OL]. Liver Int, 2025, 45(3): e16071[2025-07-01]. https://doi.org/10.1111/liv.16071.

[5] Kozielewicz DM, Stalke P, Skrzypek J. Drug-induced liver injury. Part I: Classification, diagnosis and treatment[J]. Ceh, 2025, 11(1): 25-33. https://doi.org/10.5114/ceh.2025.148329.

[6] Maiwall R, Kulkarni AV, Arab JP, et al. Acute liver failure[J]. Lancet, 2024, 404(10454): 789-802. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00693-7.

[7] Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-induced liver injury: types and phenotypes[J]. N Engl J Med, 2019, 381(3): 264-273. https://doi.org/10.1056/nejmra1816149.

[8] Villanueva-Paz M, Morán L, López-Alcántara N, et al. Oxidative stress in drug-induced liver injury (DILI): from mechanisms to biomarkers for use in clinical practice[J]. Antioxidants, 2021, 10(3): 390. https://doi.org/10.3390/antiox10030390.

[9] 国家药品监督管理局药品审评中心. 临床试验中的药物性肝损伤识别、处理及评价指导原则[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(8): 1811-1816. https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2023.08.007.
Center for Drug Evaluation, National Medicine Products Administration. Guidelines for identification, management, and assessment of drug-induced liver injury in clinical trials [J]. Journal of Clinical Hepatology, 2023, 39(8): 1811-1816. https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2023.08.007.

[10] 茅益民. 规范药物性肝损伤诊治，加强临床和转化研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(4): 337-338. https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176.
MAO Yimin. Standardize the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury, and strengthen clinical and translational research[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2023, 31(4): 337-338. https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176.

[11] Tiwari V, Shandily S, Albert J, et al. Insights into medication-induced liver injury: Understanding and management strategies [J]. Toxicol Rep, 2025, 14: 101976. https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2025.101976.

[12] Chen XY, Shi CR, He MH, et al. Endoplasmic reticulum stress: molecular mechanism and therapeutic targets[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 352. https://doi.org/10.1038/s41392-023-01570-w.

[13] Cobert B, Gregory WW, Thomas JL, et al. Council for international organizations of medical sciences (CIOMS)[M/OL]// Cobert's manual of drug safety and pharmacovigilance. 4th ed. Singapore: World Scientific, 2025: 67-86[2025-07-01]. https://doi.org/10.1142/9789811297724_0006.

[14] Rani J, Dhull SB, Rose PK, et al. Drug-induced liver injury and anti-hepatotoxic effect of herbal compounds: a metabolic mechanism perspective[J]. Phytomedicine, 2024, 122: 155142. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155142.

[15] Skat-Rørdam J, Lykkesfeldt J, Gluud LL, et al. Mechanisms of drug induced liver injury[J]. Cell Mol Life Sci, 2025, 82(1): 213. https://doi.org/10.1007/s00018-025-05744-3.

[16] Björnsson H, Björnsson E. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management[J]. Eur J Intern Med, 2022, 97: 26-31. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.10.035.

[17] Chilvery S, Yelne A, Khurana A, et al. Acetaminophen induced hepatotoxicity: an overview of the promising protective effects of natural products and herbal formulations[J]. Phytomedicine, 2023, 108: 154510. https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154510.

[18] Triantafyllou E, Gudd CLC, Possamai LA. Immune-mediated liver injury from checkpoint inhibitors: mechanisms, clinical characteristics and management[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2025, 22(2): 112-126. https://doi.org/10.1038/s41575-024-01019-7.

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

[19] Mihajlovic M, Vinken M. Mitochondria as the target of hepatotoxicity and drug-induced liver injury: molecular mechanisms and detection methods[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (6): 3315. https://doi.org/10.3390/ijms23063315.

[20] Pan H, Song D, Wang Z, et al. Dietary modulation of gut microbiota affects susceptibility to drug-induced liver injury [J]. Gut Microbes, 2024, 16(1): 2439534. https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2439534.

[21] Allison R, Guraka A, Shawa IT, et al. Drug induced liver injury—a 2023 update[J]. J Toxicol Environ Health Part B, 2023, 26(8): 442-467. https://doi.org/10.1080/10937404.2023.2261848.

[22] Xu X, Pang Y, Fan X. Mitochondria in oxidative stress, inflammation and aging: from mechanisms to therapeutic advances[J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 190. https://doi.org/10.1038/s41392-025-02253-4.

[23] Cho T, Wang X, Uetrecht J. Rotenone increases isoniazid toxicity but does not cause significant liver injury: implications for the hypothesis that inhibition of the mitochondrial electron transport chain is a common mechanism of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Chem Res Toxicol, 2019, 32(7): 1423-1431. https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.9b00116.

[24] Wu J, Zhu Y, Du X, et al. Review on traditional Chinese medicine-induced liver injury[J]. J Ethnopharmacol, 2026, 358: 120949. https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.120949.

[25] Sernoskie SC, Jee A, Uetrecht JP. The emerging role of the innate immune response in idiosyncratic drug reactions [J]. Pharmacol Rev, 2021, 73(3): 861-896. https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000090.

[26] Fontana RJ, Liou I, Reuben A, et al. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury[J]. Hepatology, 2023, 77(3): 1036-1065. https://doi.org/10.1002/hep.32689.

[27] Uetrecht J. DILI prediction in drug development: present and future[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2025, 21(6): 665-676. https://doi.org/10.1080/17425255.2025.2495955.

[28] Daly AK. Genetic and genomic approaches to the study of drug-induced liver injury[J/OL]. Liver Int, 2025, 45(1): e16191 [2025-07-01]. https://doi.org/10.1111/liv.16191.

[29] 李应懿, 陈挥昂, 谢青, 等. 药物性肝损伤的生物标志物研究进展[J]. 肝脏, 2022, 27(12): 1258-1263. https://doi.org/10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2022.12.006.
LI Yingyi, CHEN Huiang, XIE Qing, et al. Research progress on biomarkers of drug-induced liver injury[J]. Chinese Hepatology, 2022, 27(12): 1258-1263. https://doi.org/10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2022.12.006.

[30] Stine JG, Lewis JH. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 10(4): 517-536. https://doi.org/10.1586/17474124.2016.1127756.

[31] Bjornsson ES, Devarbhavi HC. Drug-induced cholestatic liver diseases[J]. Hepatology, 2025, 82(4): 996-1015. https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000001052.

[32] 孟尧, 张萌萌, 郭甜甜, 等.《中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)》更新要点解读[J/OL]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2023, 15(4): 1-5[2025-07-01]. https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7380.2023.04.001.
MENG Yao, ZHANG Mengmeng, GUO Tiantian, et al. Interpretation of the updated key points of Chinese guideline for diagnosis and management of drug-induced liver injury (2023 version) [J/OL]. Chinese Journal of Liver Diseases (Electronic Version), 2023, 15(4): 1-5[2025-07-01]. https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-7380.2023.04.001.

[33] Woo SM, Alhaqqan DM, Gildea DT, et al. Highlights of the drug-induced liver injury literature for 2021[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2022, 16(8): 767-785. https://doi.org/10.1080/17474124.2022.2101996.

[34] Garcia-Cortes M, Robles-Diaz M, Stephens C, et al. Drug induced liver injury: an update[J]. Arch Toxicol, 2020, 94(10): 3381-3407. https://doi.org/10.1007/s00204-020-02885-1.

[35] Umbaugh DS, Jaeschke H. Biomarkers of drug-induced liver injury: a mechanistic perspective through acetaminophen hepatotoxicity[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 15 (4): 363-375. https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1857238.

[36] Korver S, Bowen J, Pearson K, et al. The application of cytokeratin-18 as a biomarker for drug-induced liver injury [J]. Arch Toxicol, 2021, 95(11): 3435-3448. https://doi.org/10.1007/s00204-021-03121-0.

[37] Fontana RJ. Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspectives[J/OL]. Gastroenterology, 2014, 146(4): 914-928.e1[2025-07-01]. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.12.032.

[38] 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, 2019, 69(2): 760-773. https://doi.org/10.1002/hep.29802.

[39] Yang X, Chen C, Li L, et al. Current research advances in microRNA-mediated regulation of Krüppel-like factor 4 in cancer: a narrative review[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(11): 948. https://doi.org/10.21037/atm-21-2347.

[40] Cione E, Abrego Guandique DM, Caroleo MC, et al. Liver damage and microRNAs: an update[J]. Curr Issues Mol Biol, 2023, 45(1): 78-91. https://doi.org/10.3390/cimb45010006.

[41] Teschke R, Larrey D, Melchart D, et al. Traditional Chinese medicine (TCM) and herbal hepatotoxicity: RUCAM and the role of novel diagnostic biomarkers such as microRNAs[J]. Medicines, 2016, 3(3): 18. https://doi.org/10.3390/medicines3030018.

[42] Thulin P, Nordahl G, Gry M, et al. Keratin-18 and microRNA-122 complement alanine aminotransferase as novel safety biomarkers for drug-induced liver injury in two human cohorts [J]. Liver Int, 2014, 34(3): 367-378. https://doi.org/10.1111/liv.12322.

[43] Hosack T, Damry D, Biswas S. Drug-induced liver injury: a comprehensive review[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2023, 16: 17562848231163410. https://doi.org/10.1177/17562848231163410.

[44] Pan XQ, Zhou J, Chen Y, et al. Classification, hepatotoxic mechanisms, and targets of the risk ingredients in traditional Chinese medicine-induced liver injury[J]. Toxicol Lett, 2020, 323: 48-56. https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.01.026.

[45] Ma ZT, Shi Z, Xiao XH, et al. New insights into herb-induced

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

liver injury[J]. Antioxid Redox Signal, 2023, 38(16/17/18): 1138-1149. https://doi.org/10.1089/ars.2022.0134.

[46] Larrey D, Faure S. Herbal medicine hepatotoxicity: a new step with development of specific biomarkers[J]. J Hepatol, 2011, 54(4): 599-601. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.12.003.

[47] 刘成海. 中草药相关肝损伤的研究进展与挑战[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(8): 1505-1511. https://doi.org/10.12449/JCH240801.
LIU Chenghai. Research advances and challenges in herb-induced liver injury[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2024, 40(8): 1505-1511. https://doi.org/10.12449/JCH240801.

[48] DeLeve LD. Vascular liver disease and the liver sinusoidal endothelial cell[M]//Vascular Liver Disease. New York, NY: Springer New York, 2011: 25-40. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-8327-5_2.

[49] Chen T, Li R, Chen P. Gut microbiota and chemical-induced acute liver injury[J]. Front Physiol, 2021, 12: 688780. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.688780.

[50] Gu X, Lu Q, Zhang C, et al. Clinical application and progress of fecal microbiota transplantation in liver diseases: a review [J]. Semin Liver Dis, 2021, 41(4): 495-506. https://doi.org/10.1055/s-0041-1732319.

[51] 曾鸿岸, 向丽萍, 龚卫静, 等. 肠道菌群介导药物性肝损伤的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(1): 107-111. https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2023.01.18.
ZENG Hongan, XIANG Liping, GONG Weijing, et al. Research progress in intestinal microbiota-mediated drug-induced liver injury[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2023, 43(1): 107-111. https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2023.01.18.

[52] 向丽萍, 龚卫静, 刘婉玉, 等. 三唑类抗真菌药物致肝损伤的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(14): 1475-1480. https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2021.14.18.
XIANG Liping, GONG Weijing, LIU Wanyu, et al. Research advances of liver injury induced by triazole antifungal agents [J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2021, 41(14): 1475-1480. https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2021.14.18.

[53] Chalasani NP, Maddur H, Russo MW, et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(5): 878-898. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001259.

[54] Björnsson ES. Clinical management of patients with drug-induced liver injury (DILI)[J]. U Eur Gastroenterol J, 2021, 9 (7): 781-786. https://doi.org/10.1002/ueg2.12113.

[55] 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, 茅益民. 中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)[J]. 胃肠病学, 2023, 28(7): 397-431. https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176.
Technology Committee on DILI Prevention and Management, Chinese Medical Biotechnology Association; Study Group of Drug-Induced Liver Disease, Chinese Medical Association for the Study of Liver Diseases. Chinese Guideline for Diagnosis and Management of Drug-induced Liver Injury (2023 Version) [J]. Chinese Journal of Gastroenterology, 2023, 31(4): 355-384. https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176.

[56] 李容容, 李盟, 罗琼, 等. 国内外药物性肝损伤临床诊疗指南的比较分析[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(4): 433-439. https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20220810-00415.
LI Rongrong, LI Meng, LUO Qiong, et al. Comparative analysis of clinical diagnosis and treatment guidelines for drug-induced liver injury at home and abroad[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2023, 31(4): 433-439. https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20220810-00415.

[57] Hey-Hadavi J, Seekins D, Palmer M, et al. Overview of causality assessment for drug-induced liver injury (DILI) in clinical trials[J]. Drug Saf, 2021, 44(6): 619-634. https://doi.org/10.1007/s40264-021-01051-5.

[58] Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation[EB/OL]. FDA, 2019[2025-07-01]. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/drug-induced-liver-injury-premarketing-clinical-evaluation.

[59] 孙鑫, 罗琼, 杨涛, 等. 中草药相关肝损伤的管理与治疗[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(8): 1538-1542. https://doi.org/10.12449/JCH240806.
SUN Xin, LUO Qiong, YANG Tao, et al. Management and treatment of herb-induced liver injury[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2024, 40(8): 1538-1542. https://doi.org/10.12449/JCH240806.

[60] Teschke R, Uetrecht J. Mechanism of idiosyncratic drug induced liver injury (DILI): unresolved basic issues[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(8): 730. https://doi.org/10.21037/atm-2020-ubih-05.

[61] Li Y, Deng X, Tan X, et al. Protective role of curcumin in disease progression from non-alcoholic fatty liver disease to hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1343193. https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1343193.

[62] Xu J, Zhang X, Zhang Z. Transcription factor EB agonists from natural products for treating human diseases with impaired autophagy-lysosome pathway[J]. Chin Med, 2020, 15(1): 123. https://doi.org/10.1186/s13020-020-00402-1.

[63] Jiang G, Sun C, Wang X, et al. Hepatoprotective mechanism of *Silybum marianum* on nonalcoholic fatty liver disease based on network pharmacology and experimental verification[J]. Bioengineered, 2022, 13(3): 5216-5235. https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2037374.

[64] Wei H, Fang G, Song W, et al. Resveratrol's bibliometric and visual analysis from 2014 to 2023[J]. Front Plant Sci, 2024, 15: 1423323. https://doi.org/10.3389/fpls.2024.1423323.

[65] da Graça Miguel M. Chemical and biological properties of three poorly studied species of *Lycium* genus-short review[J]. Metabolites, 2022, 12(12): 1265. https://doi.org/10.3390/metabo12121265.

[66] Zhao J, Liang H, Li Y, et al. Impact of traditional Chinese medicine antioxidants on oxidative stress and drug-induced liver injury: a review[J/OL]. Med Sci Monit, 2024, 30: e945147 [2025-07-01]. https://doi.org/10.12659/msm.945147.

[67] McAtee C. Drug-induced liver injury[J]. Crit Care Nurs Clin N Am, 2022, 34(3): 267-275. https://doi. org/10.1016/j. cnc. 2022. 04.007.

[68] Kato R, Uetrecht J. Supernatant from hepatocyte cultures with

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.

drugs that cause idiosyncratic liver injury activates macrophage inflammasomes[J]. Chem Res Toxicol, 2017, 30(6): 1327-1332. https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.7b00065.

[69] Fontana RJ, Bjornsson ES, Reddy R, et al. The evolving profile of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21(8): 2088-2099. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.12.040.

[70] Li M, Wang Y, Chen Y, et al. A comprehensive review on pharmacokinetic mechanism of herb-herb/drug interactions in Chinese herbal formula[J]. Pharmacol Ther, 2024, 264: 108728. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2024.108728.

[71] da Conceição Marçal Alves Nunes DR, de Jesus Monteiro CS, dos Santos JL. Herb-induced liver injury: a challenging diagnosis[J]. Healthcare, 2022, 10(2): 278. https://doi.org/10.3390/healthcare10020278.

[72] Teschke R, Danan G. Idiosyncratic drug induced liver injury, cytochrome P450, metabolic risk factors and lipophilicity: highlights and controversies[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(7): 3441. https://doi.org/10.3390/ijms22073441.

[73] Teschke R, Danan G. Idiosyncratic drug-induced liver injury (DILI) and herb-induced liver injury (HILI): diagnostic algorithm based on the quantitative roussel uclaf causality assessment method (RUCAM) [J]. Diagnostics, 2021, 11(3): 458. https://doi.org/10.3390/diagnostics11030458.

[74] García-Cortés M, Matilla-Cabello G, Lucena MI. Methods for causality assessment of idiosyncratic drug-induced liver injury [J/OL]. Liver Int, 2025, 45(3): e16083[2025-07-01]. https://doi.org/10.1111/liv.16083.

[75] Norman BH. Drug induced liver injury (DILI). mechanisms and medicinal chemistry avoidance/mitigation strategies[J]. J Med Chem, 2020, 63(20): 11397-11419. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00524.

[76] Gerussi A, Natalini A, Antonangeli F, et al. Immune-mediated drug-induced liver injury: immunogenetics and experimental models[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4557. https://doi.org/10.3390/ijms22094557.

[77] 陈帅, 杨长青. 药物性肝损伤治疗的进展与困惑[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(11): 2505-2509. https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2021.11.001.
CHEN Shuai, YANG Changqing. Drug-induced liver injury: Advances and confusions in treatment[J]. Journal of Clinical Hepatology, 2021, 37(11): 2505-2509. https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2021.11.001.

[78] 于乐成, 陈成伟. 药物性肝损伤的发生机制: 当前认识和未来需求[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(11): 2515-2524. https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2021.11.003.
YU Yuecheng, CHEN Chengwei. Pathogenesis of drug-induced liver injury: Current understanding and future needs [J]. Journal of Clinical Hepatology, 2021, 37(11): 2515-2524. https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2021.11.003.

（责任编辑　游毅）

©Journal of Central South University (Medical Science). All rights reserved.