

RECAM 量表和 RUCAM 量表在药物性肝损伤诊断中的应用

李勤荣, 海珊, 徐智媛, 杨晋辉(昆明医科大学第二附属医院 消化内科, 云南 昆明 650033)

摘要: 目的 探讨电子因果关系评估方法(revised electronic causality assessment method, RECAM)与鲁塞尔-尤克拉夫因果关系评估法(Roussel-Uclaf causality assessment method, RUCAM)在药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)因果关系评估及诊断性能中的一致性与差异。方法 通过医院电子病历系统,以“药物性肝炎”、“药物性肝损害”、“药物性肝衰竭”及“药物性肝炎伴胆汁淤积”等为关键词,检索2021年1月1日至2023年12月31日在昆明医科大学第二附属医院消化内科住院的所有患者。研究初始共检索出466例带有DILI相关诊断的患者,随后依据纳入与排除标准进行筛选,最终纳入244例确诊DILI患者。根据靶细胞受损类型将DILI患者分为肝细胞损伤型(130例)、胆汁淤积型和混合型(114例);根据患者发病前的可疑肝毒性药物将患者分为中草药及中成药组(116例)和其他组(128例)。对患者分别采用RECAM与RUCAM量表进行评估。比较两量表评估结果(极可能、很可能、可能、不可能)的差异以及与实际诊断的一致性(符合、疑似符合、不符合)。结果 ①所有DILI患者的量表评估结果显示,“高度可能”(极可能+很可能)占比最高,其中RECAM量表“极可能”占比最高(49.6%),RUCAM量表“很可能”占比最高(52.5%),两量表评估结果分布存在显著差异($z = -12.002, P < 0.001$)。RECAM量表评估结果与实际诊断符合、疑似符合、不符合的例数分别为206例、35例、3例,RUCAM量表分别为142例、87例、15例,两种量表评估结果与实际诊断的符合情况分布存在统计学差异($\chi^2 = 76.605, P < 0.001$)。两量表诊断DILI一致性的加权Kappa系数为0.333(95%CI: 0.236~0.429, $P < 0.001$)。②对于肝细胞损伤型DILI患者,RECAM量表评估结果中“高度可能”比例高于RUCAM量表(91.5%比69.3%),而RUCAM量表评估结果中“可能”比例高于RECAM量表(25.4%比7.0%),两种量表评估结果分布的差异有统计学意义($z = -8.416, P < 0.001$)。RECAM量表评估结果与实际诊断符合、疑似符合、不符合的例数分别为119例、9例、2例,RUCAM量表分别为94例、33例、3例,两种量表评估结果与实际诊断的符合情况分布存在统计学差异($\chi^2 = 26.635, P < 0.001$)。两量表诊断DILI一致性的加权Kappa系数为0.302(95%CI: 0.108~0.495, $P < 0.001$)。③对于胆汁淤积型和混合型DILI患者,RECAM量表评估结果中“高度可能”的比例高于RUCAM量表(76.3%比42.1%),两种量表评估结果分布的差异有统计学意义($z = -8.591, P < 0.001$)。RECAM量表评估结果与实际诊断符合、疑似符合、不符合的例数分别为87例、26例、1例,RUCAM量表分别为48例、54例、12例,两种量表评估结果与实际诊断的符合情况分布存在统计学差异($\chi^2 = 43.845, P < 0.001$)。两量表诊断DILI一致性的加权Kappa系数为0.302(95%CI: 0.195~0.410, $P < 0.001$)。④对于中草药及中成药所致DILI患者,RECAM量表评估结果中“高度可能”比例高于RUCAM量表(83.6%比44.0%),两种量表评估结果分布的差异有统计学意义($z = -8.686, P < 0.001$)。RECAM量表评估结果与实际诊断符合、疑似符合、不符合的例数分别为97例、18例、1例,RUCAM量表分

别为 51 例、57 例、8 例, 两种量表评估结果与实际诊断的符合情况分布存在统计学差异 ($\chi^2 = 37.745, P < 0.001$)。两量表诊断 DILI 一致性的加权 Kappa 系数为 0.259 (95%CI: 0.153~0.366, $P < 0.001$)。⑤对于其他药物所致 DILI 患者, RECAM 量表评估结果中“极可能”分类结果的比例高于 RUCAM 量表 (59.4% 比 10.9%), 而 RUCAM 量表评估结果中“很可能”占比高于 RECAM 量表 (60.2% 比 25.8%)。两种量表评估结果分布的差异有统计学意义 ($z = -8.273, P < 0.001$)。RECAM 量表评估结果与实际诊断符合、疑似符合、不符合的例数分别为 109 例、17 例、2 例, RUCAM 量表分别为 91 例、30 例、7 例, 两种量表评估结果与实际诊断的符合情况分布存在统计学差异 ($\chi^2 = 41.632, P < 0.001$)。两量表诊断 DILI 一致性的加权 Kappa 系数为 0.424 (95%CI: 0.264~0.584, $P < 0.001$)。结论 RECAM 量表与实际诊断的符合程度更高。对于中草药及中成药制剂所致 DILI 患者, RECAM 量表的诊断效力优于 RUCAM 量表, RECAM 量表可能为此类患者提供更高的诊断精确度。

关键词: 药物性肝损伤; 中草药; 诊断; 因果关系评估; 电子因果关系评估方法; 鲁塞尔-尤克拉夫因果关系评估法

Application of RECAM and RUCAM scales in the diagnosis of drug-induced liver injury

Li Qinrong, Hai Shan, Xu Zhiyuan, Yang Jinhui (Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Kunming 650033, China)

Abstract: Objective To investigate the consistency and differences between the revised electronic causality assessment method (RECAM) and the Roussel-Uclaf causality assessment method (RUCAM) in causality assessment and diagnostic performance for drug-induced liver injury (DILI). **Methods** Through the hospital electronic medical record system, a retrieval was conducted for all patients admitted to the Department of Gastroenterology of the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University from January 1st, 2021 to December 31st, 2023, with keywords including drug-induced hepatitis, drug-induced liver injury, drug-induced liver failure and drug-induced hepatitis with cholestasis. A total of 466 patients with DILI-related diagnoses were initially retrieved. Screening was subsequently performed in accordance with pre-specified inclusion and exclusion criteria, and 244 patients with confirmed DILI were finally enrolled in this study. DILI patients were classified into three categories according to the type of target cell injury: hepatocellular injury type (130 cases), cholestatic type and mixed type (114 cases). Patients were further divided into Chinese herbal medicine and Chinese patent medicine group (116 cases) and other drug group (128 cases) based on suspected hepatotoxic drug exposure before disease onset. All enrolled patients were assessed using the RECAM scale and RUCAM scale respectively. Differences in assessment results (definite, highly probable, probable, unlikely) between the two scales, as well as their consistency with the actual clinical diagnosis (consistent, suspected consistent, inconsistent) were compared. **Results** ①The scale assessment results of all DILI patients showed that the proportion of the “highly likelihood” (sum of “probable” and “highly probable” grades) was the highest. Among them, the “highly probable” grade accounted for the largest proportion (49.6%) in RECAM scale assessment results, while the “probable” grade accounted for the largest proportion (52.5%) in RUCAM scale assessment results. A significant difference was observed in the distribution of assessment results between the two scales ($z = -12.002, P < 0.001$). For consistency with the actual clinical diagnosis, the number of cases with consistent, suspected consistent and inconsistent results was 206, 35 and 3 respectively for the RECAM scale, and 142, 87 and 15 respectively for the RUCAM scale. A statistically significant

difference was detected in the diagnostic consistency distribution between the two scales ($\chi^2 = 76.605, P < 0.001$). The weighted Kappa coefficient for DILI diagnostic consistency between the two scales was 0.333 (95%CI: 0.236~0.429, $P < 0.001$). ②For patients with hepatocellular injury-type DILI, the proportion of “highly likelihood” cases in the RECAM scale assessment was higher than that in the RUCAM scale (91.5% vs. 69.3%), whereas the proportion of “probable” cases in RUCAM scale was higher than that in the RECAM scale (25.4% vs. 7.0%). The difference in the distribution of assessment results between the two scales was statistically significant ($z = -8.416, P < 0.001$). The number of cases with RECAM assessment results were consistent, suspected to be consistent and inconsistent with the actual diagnosis were 119, 9 and 2, respectively; while the corresponding numbers for the RUCAM scale were 94, 33 and 3, respectively. The distribution of consistency between the assessment results of the two scales and the actual diagnosis showed a statistically significant difference ($\chi^2 = 26.635, P < 0.001$). The weighted Kappa coefficient for the consistency of DILI diagnosis between the two scales was 0.302 (95%CI: 0.108~0.495, $P < 0.001$). ③For patients with cholestatic and mixed type DILI, the proportion of “highly likelihood” in RECAM scale assessment was higher than that in RUCAM scale (76.3% vs. 42.1%). The difference in the distribution of assessment results between the two scales was statistically significant ($z = -8.591, P < 0.001$). The number of cases with RECAM assessment results were consistent, suspected to be consistent and inconsistent with the actual diagnosis were 87, 26 and 1, respectively, while the corresponding numbers for the RUCAM scale were 48, 54 and 12, respectively. The distribution of consistency between the assessment results of the two scales and the actual diagnosis showed a statistically significant difference ($\chi^2 = 43.845, P < 0.001$). The weighted Kappa coefficient for the consistency of DILI diagnosis between the two scales was 0.302 (95%CI: 0.195~0.410, $P < 0.001$). ④For patients with DILI induced by traditional Chinese herbs and proprietary Chinese medicines, the proportion of “highly likelihood” cases in RECAM scale assessment was higher than that in the RUCAM scale (83.6% vs. 44.0%). The difference in the distribution of assessment results between the two scales was statistically significant ($z = -8.686, P < 0.001$). The number of cases with RECAM assessment results were consistent, suspected to be consistent and inconsistent with the actual diagnosis were 97, 18 and 1, respectively, while the corresponding numbers for the RUCAM scale were 51, 57 and 8, respectively. The distribution of consistency between the assessment results of the two scales and the actual diagnosis showed a statistically significant difference ($\chi^2 = 37.745, P < 0.001$). The weighted Kappa coefficient for the consistency of DILI diagnosis between the two scales was 0.259 (95%CI: 0.153~0.366, $P < 0.001$). ⑤For patients with DILI induced by other drugs, the proportion of “highly probable” classification results in RECAM scale assessment was higher than that in RUCAM scale (59.4% vs. 10.9%), whereas the proportion of “probable” cases in RUCAM scale was higher than that in RECAM scale (60.2% vs. 25.8%). The difference in the distribution of assessment results between the two scales was statistically significant ($z = -8.273, P < 0.001$). The number of cases with RECAM assessment results were consistent, suspected to be consistent and inconsistent with the actual diagnosis were 109, 17 and 2, respectively, while the corresponding numbers for the RUCAM scale were 91, 30 and 7, respectively. The distribution of consistency between the assessment results of the two scales and the actual diagnosis showed a statistically significant difference ($\chi^2 = 41.632, P < 0.001$). The weighted Kappa coefficient for the consistency of DILI diagnosis between the two scales was 0.424 (95%CI: 0.264~0.584, $P < 0.001$).

Conclusions The RECAM scale had a higher degree of conformity in practical diagnosis. For patients with liver injury caused by Chinese herbal and proprietary medicines, the diagnostic efficacy of RECAM scale was better than that of RUCAM scale. The RECAM scale might provide higher diagnostic accuracy for such patients.

Keywords: Drug induced liver injury; Chinese herbal medicine; Diagnosis; Causality assessment; Revised electronic causality assessment method; Roussel-Uclaf causality assessment method

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是药物不良反应中较常见且严重的类型, 在临床中日益受到关注。目前 DILI 的诊断仍为排他性诊断^[1]。DILI 诊断建立的前提在于判断患者肝损伤的发生是否与某种特定药物的暴露存在时间与效应关系^[2,3], 且停药后患者的肝损伤是否得到明显改善, 以及药物的再暴露是否导致肝损伤的再次发生, 因此评估某种药物是否与肝损伤的发生存在因果关系是诊断 DILI 的重要环节。本研究旨在利用单中心数据对电子因果关系评估方法 (revised electronic causality assessment method, RECAM)^[4] 进行验证, 并将其评估结果、诊断的准确性与鲁塞尔-尤克拉夫因果关系评估法 (Roussel-Uclaf causality assessment method, RUCAM)^[5,6] 进行对比, 分析两者间的一致性及存在的差异, 并进一步探讨 RECAM 的诊断性能是否优于 RUCAM 量表以及二者在 DILI 患者中的适用性。

1 资料与方法

1.1 研究对象 通过医院电子病历系统, 以“药物性肝炎”、“药物性肝损害”、“药物性肝衰竭”及“药物性肝炎伴胆汁淤积”等为关键词, 检索 2021 年 1 月 1 日至 2023 年 12 月 31 日在昆明医科大学第二附属医院消化内科住院的所有患者。研究初始共检索出 466 例带有 DILI 相关诊断的患者, 随后依据纳入与排除标准进行严格筛选, 最终纳入 244 例确诊 DILI 患者进入本研究。该研究经昆明医科大学第二附属医院伦理委员会审批同意 (审-PJ-科-2024-210)。

1.2 纳入排除标准

1.2.1 纳入标准 ① 2021 年 1 月 1 日至 2023 年 12 月 31 日期间在昆明医科大学第二附属医院消化内科住院治疗的患者; ② 出院诊断明确包含药物性肝损伤、药物性肝炎、药物性肝损害或药物性肝衰竭等 DILI 相关诊断; ③ 具备基本的病史资料及肝功能检查结果。

1.2.2 排除标准^[2,7,8] ① 合并其他明确肝病: 经临床及辅助检查确诊存在各型病毒性肝炎 (如甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、戊型肝炎)、自身免疫

性肝病活动期、肝恶性肿瘤、酒精性肝病、遗传代谢性肝病 (如肝豆状核变性、血色病、代谢相关脂肪性肝病) 或肝硬化等其他原因导致的肝损伤患者; ② 药物暴露史不明: 病历中缺乏明确的用药记录, 无法追溯可疑致病药物 (包括处方药、非处方药、中草药或毒物) 的名称、时间及剂量的患者; ③ 数据缺失影响评估: 辅助检查未全部完善或不能观察肝功能动态变化而影响量表评估的患者; ④ 依从性或认知障碍: 患有严重精神疾病、智力障碍或依从性极差, 导致病史采集不可信的患者。

1.3 研究方法

1.3.1 分组

1.3.1.1 根据 DILI 类型分组 根据靶细胞受损类型可将 DILI 分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型、混合型^[2]。① 肝细胞损伤型: 丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) > 5 倍正常值上限 (upper limit of normal, ULN)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 正常, 或 ALT、ALP 均升高且 $R \geq 5$ [$R = (\text{ALT 实测值} / \text{ALT 的 ULN}) / (\text{ALP 实测值} / \text{ALP 的 ULN})$], 本研究中 ALT 的 ULN 为 40 U/L, ALP 的 ULN 为 125 U/L]; ② 胆汁淤积型: ALP > 2 × ULN、ALT 正常, 或 ALT、ALP 均升高且 $R \leq 2$; ③ 混合型: ALT > 5 × ULN、ALP > 2 × ULN, 且 $2 < R < 5$ 。由于在 RUCAM 量表与 RECAM 量表中胆汁淤积型及混合型均根据 ALP 下降情况评估停药后肝损伤恢复情况, 故在本研究中将二者归为一组, 即将患者分为肝细胞损伤型组及胆汁淤积型和混合型组。

1.3.1.2 根据导致患者肝损伤的可疑药物分组 根据患者发病前的可疑肝毒性药物将患者分为: ① 中草药及中成药组, 其中中草药包括单种中草药及中药组方; ② 其他组, 包括各类处方药、非处方药、保健品、化学毒物等。

1.3.2 临床资料收集

1.3.2.1 患者病史信息 ① 患者一般资料, 包括年龄、性别、体重指数 (body mass index, BMI); ② 药物暴露种类、使用时间 & 发病时间, 可疑药物的既往暴露史或再用药反应; ③ 基础疾病情况; ④ 患者

临床表现及体征; ⑤治疗方法、激素和免疫抑制剂的使用情况及使用方案; ⑥住院时间。

1.3.2.2 实验室及影像检查 ①血常规; ②急性感染指标: 白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、C反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、降钙素原 (procalcitonin, PCT); ③肝功能指标: ALT、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素 (total bilirubin, TBil)、ALP、 γ -谷氨酰转氨酶 (γ -glutamyl transferase, GGT); ④自身免疫性肝病抗体谱: 抗核抗体 (anti-nuclear antibody, ANA)、ANA谱; ⑤免疫球蛋白: IgG、IgM、IgA; ⑥肝脏影像学、肝组织穿刺结果 (共有67例完善肝穿刺)。

1.3.2.3 RUCAM量表和RECAM量表评分 根据RUCAM量表评分, 对结果进行分类定义: >8分: 极可能; 6~8分: 很可能; 3~5分: 可能; \leq 2分: 不可能。根据RECAM量表评分, 对结果进行分类定义: \geq 8分: 极可能; 4~7分: 很可能; -3~3分: 可能; \leq -4分: 不可能。在上述评分基础上进一步定义评估结果是否与实际诊断相符: 将“极可能”和“很可能”视为符合诊断, 将“可能”视为疑似符合诊断, 将“不可能”视为不符合诊断。为确保评估结果的一致性及准确性, RUCAM量表和RECAM量表评分时由同一研究人员在不同时间点 (根据病历资料第1次评估, 随后在患者随访时再次综合评估) 对每例病例进行2次评分。经仔细核对后, 本研究中的患者2次评分结果完全一致, 确保了评估结果的可靠性。

1.4 统计学处理 所有数据均采用SPSS 29.0软件进行统计分析。RECAM与RUCAM量表的评分机制、标准及分值范围存在差异, 原始分数不等距, 不具备直接进行配对样本差值检验的条件, 因此采用Mann-Whitney U 检验对两组评估结果的等级分布 (极可能、很可能、可能、不可能) 进行分析。计数资料以例数和百分数表示, 两组间比较采用 χ^2 检验。采用线性加权Kappa评估两量表的一致性 (Kappa \leq 0.2为一致性较差, $0.2 < \text{Kappa} \leq 0.4$ 为一致性一般, $0.4 < \text{Kappa} \leq 0.6$ 为一致性中等, $0.6 < \text{Kappa} \leq 0.8$ 为一致性较强, $0.8 < \text{Kappa} \leq 1.0$ 为一致性很强)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总体DILI患者的因果关系评估

2.1.1 量表评估结果的差异 根据RECAM量表评估结果, “高度可能” (极可能+很可能) 占比最高, 尤其是“极可能”, 占49.6% (121/244)。“可能及

不可能”比例相对较低, 特别是“不可能”, 仅占1.2% (3/244)。而根据RUCAM量表, “高度可能”也占多数 [58.2% (142/244)], 但以“很可能”为主, 占52.5% (128/244)。与RECAM量表相比, RUCAM量表中“极可能”占比下降, 而“可能及不可能”占比升高, 特别是“不可能”的比例有所增加 (6.1%比1.2%)。两种量表评估结果分布的差异有统计学意义 ($z = -12.002, P < 0.001$), 见表1。

表1 总体DILI患者RECAM量表和RUCAM量表的评估结果[例(%)]

量表	例数	不可能	可能	很可能	极可能
RECAM量表	244	3 (1.2)	35 (14.3)	85 (34.8)	121 (49.6)
RUCAM量表	244	15 (6.1)	87 (35.7)	128 (52.5)	14 (5.7)
z 值				-12.002	
P 值				< 0.001	

2.1.2 量表评估结果与实际诊断的一致性 将所有DILI患者的量表评估结果与实际诊断进行比较, 发现RECAM量表评估结果中共206例患者与实际诊断相符, 35例疑似相符, 仅3例不相符。根据RUCAM量表评估结果, 共142例患者与实际诊断相符, 87例疑似符合, 15例不符合。RECAM量表的诊断符合率高于RUCAM量表 (84.4%比58.2)。在疑似符合诊断方面, RUCAM量表较RECAM量表更为敏感 (35.7%比14.3%)。两种量表评估结果与实际诊断的符合情况分布存在统计学差异 ($\chi^2 = 76.605, P < 0.001$)。见表2。对于全体DILI患者, RECAM量表与RUCAM量表评估结果得出的一致诊断占所有DILI患者的66% (161/244), 两量表诊断DILI一致性的加权Kappa系数为0.333 (95%CI: 0.236~0.429, $P < 0.001$), 一致性程度一般。

表2 全体DILI患者的因果评估关系量表结果与实际诊断符合情况[例(%)]

量表	例数	符合	疑似符合	不符合
RECAM量表	244	206 (84.4)	35 (14.3)	3 (1.2)
RUCAM量表	244	142 (58.2)	87 (35.7)	15 (6.1)
χ^2 值			76.605	
P 值			< 0.001	

2.2 不同靶细胞受损类型DILI患者的因果关系评估 在所有DILI患者中肝细胞型130例, 混合型65例, 胆汁淤积型49例。

2.2.1 肝细胞损伤型DILI患者的因果关系评估

2.2.1.1 量表评估结果的差异 共130例患者为肝细胞损伤型DILI, RECAM量表评估结果中“高度可能”比例高于RUCAM量表 (91.5%比69.3%), 而RUCAM量表评估结果中“可能”比

例高于 RECAM 量表 (25.4% 比 7.0%), 两种量表评估结果分布的差异有统计学意义 ($z = -8.416$, $P < 0.001$), 见表 3。

表 3 肝细胞损伤型 DILI 患者 RECAM 量表和 RUCAM 量表的评估结果 [例 (%)]

量表	例数	不可能	可能	很可能	极可能
RECAM 量表	130	2 (1.5)	9 (7.0)	38 (29.2)	81 (62.3)
RUCAM 量表	130	3 (2.3)	33 (25.4)	82 (63.1)	12 (9.2)
z 值				-8.416	
P 值				< 0.001	

2.2.1.2 量表评估结果与实际诊断的一致性 肝细胞损伤型 DILI 患者使用 RECAM 量表评估结果与实际诊断结果的诊断符合率高于 RUCAM 量表 (91.5% 比 72.3%), 而 RUCAM 量表疑似符合诊断比例高于 RECAM 量表 (25.4% 比 7.0%), 两种量表评估结果与实际诊断的符合情况分布存在统计学差异 ($\chi^2 = 26.635$, $P < 0.001$), 在一定程度上表明对于肝细胞损伤型 DILI 患者, RECAM 量表评估结果与实际诊断的符合情况优于 RUCAM 量表, 见表 4。对于肝细胞损伤型 DILI 患者, RECAM 量表与 RUCAM 量表评估结果得出的一致诊断占所有 DILI 患者的 74.6% (97/130), 两量表诊断 DILI 一致性的加权 Kappa 系数为 0.302 (95%CI: 0.108~0.495, $P < 0.001$), 一致性程度一般。

表 4 肝细胞损伤型 DILI 患者 RECAM 量表和 RUCAM 量表结果与实际诊断符合情况 [例 (%)]

量表	例数	符合	疑似符合	不符合
RECAM 量表	130	119 (91.5)	9 (7.0)	2 (1.5)
RUCAM 量表	130	94 (72.3)	33 (25.4)	3 (2.3)
χ^2 值			26.635	
P 值			< 0.001	

2.2.2 胆汁淤积型和混合型 DILI 患者的因果关系评估

2.2.2.1 量表评估结果的差异 共 114 例患者为胆汁淤积型和混合型 DILI, RECAM 量表评估结果中“高度可能”的比例高于 RUCAM 量表 (76.3% 比 42.1%), 两种量表评估结果分布的差异有统计学意义 ($z = -8.591$, $P < 0.001$), 见表 5。

表 5 胆汁淤积型和混合型 DILI 患者 RECAM 量表和 RUCAM 量表的评估结果 [例 (%)]

量表	例数	不可能	可能	很可能	极可能
RECAM 量表	114	1 (0.9)	26 (22.8)	47 (41.2)	40 (35.1)
RUCAM 量表	114	12 (10.5)	54 (47.4)	46 (40.4)	2 (1.7)
z 值				-8.591	
P 值				< 0.001	

2.2.2.2 量表评估结果与实际诊断的一致性 胆汁淤积型和混合型 DILI 患者使用 RECAM 量表评估结果与实际诊断结果的诊断符合率高于 RUCAM 量表 (76.3% 比 10.5%), 而 RUCAM 量表的疑似诊断比例高于 RECAM 量表 (47.4% 比 22.8%), 两种量表评估结果与实际诊断的符合情况分布存在统计学差异 ($\chi^2 = 43.845$, $P < 0.001$), 在一定程度上表明对于胆汁淤积型和混合型 DILI 患者, RUCAM 量表的评估效力较差, RECAM 量表评估结果与实际诊断的符合情况更优, 见表 6。对于胆汁淤积型和混合型 DILI 患者, RECAM 量表与 RUCAM 量表评估结果得出的一致诊断占所有 DILI 患者的 56.1% (64/114), 两量表诊断 DILI 一致性的加权 Kappa 系数为 0.302 (95%CI: 0.195~0.410, $P < 0.001$), 一致性程度一般。

表 6 胆汁淤积型和混合型 DILI 患者 RECAM 量表和 RUCAM 量表结果与实际诊断符合情况 [例 (%)]

量表	例数	符合	疑似符合	不符合
RECAM 量表	114	87 (76.3)	26 (22.8)	1 (0.9)
RUCAM 量表	114	48 (10.5)	54 (47.4)	12 (42.1)
χ^2 值			43.845	
P 值			< 0.001	

2.3 不同药物暴露条件下 DILI 患者因果关系评估

2.3.1 所有 DILI 患者的用药情况 所有 DILI 患者的用药类别及占比见图 1, 244 例患者中, 中药及中成药导致的药物暴露占比高达 47.5% (116/244), 其中单药、中成药和组方分别占 5.7% (14/244)、11.1% (27/244) 和 30.7% (75/244)。单药中涉及的中草药包括丹参、草乌、何首乌、重楼、罗布麻叶、雷公藤、麻黄、附子。中成药及组方制剂包括虎杖、土茯苓、菟丝子、骨碎补、乳香、没药、桃仁、补骨脂、三七、川乌、草乌、吴茱萸、半夏、黄芩、川芎、杜仲、雷公藤、苍术等多种药物的组合使用, 但由于成分复杂, 无法判定患者的肝损伤具体由何种成分或辅料引起。其他导致药物暴露的因素包括抗感染药物、解热镇痛药物、抗肿瘤药物等, 共占 52.5% (128/244)。

2.3.2 中草药及中成药所致 DILI 的因果关系评估

2.3.2.1 量表评估结果的差异 共 116 例患者为中草药及中成药引起的 DILI, RECAM 量表评估结果中“高度可能”比例高于 RUCAM 量表 (83.6% 比 44.0%), 且 RUCAM 量表中“可能”占主要部分 (49.1%), 没有病例被评估为“极可能”。两种量表评估结果分布的差异有统计学意义 ($z = -8.686$,

药物暴露的种类统计

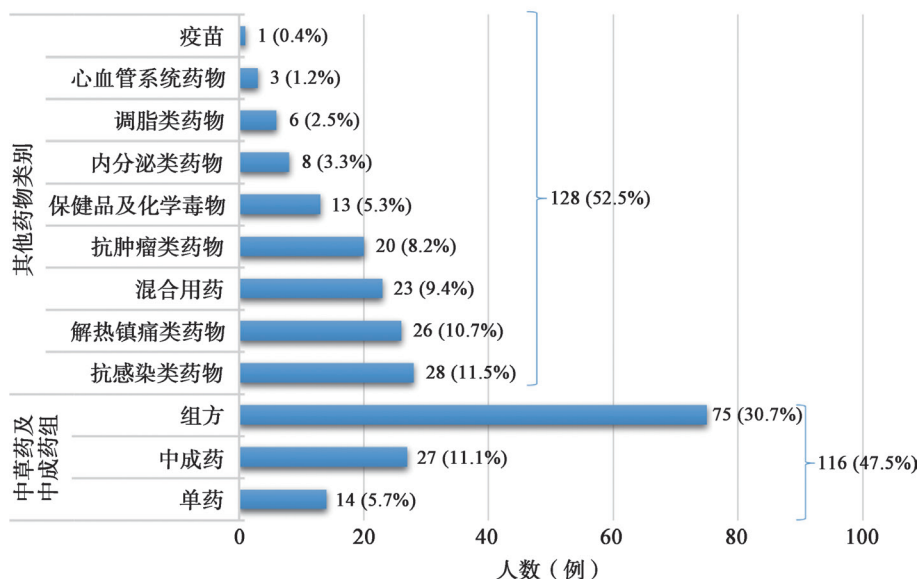


图1 所有DILI患者的药物暴露情况

$P < 0.001$), 见表7。

表7 暴露于中草药及中成药的DILI患者RECAM量表和RUCAM量表的评估结果[例(%)]

量表	例数	不可能	可能	很可能	极可能
RECAM量表	116	1 (0.9)	18 (15.5)	52 (44.8)	45 (38.8)
RUCAM量表	116	8 (6.9)	57 (49.1)	51 (44.0)	0 (0)
z 值				-8.686	
P 值				< 0.001	

2.3.2.2 量表评估结果与实际诊断的一致性 暴露于中草药及中成药的DILI患者使用RECAM量表评估结果与实际诊断结果的诊断符合率高于RUCAM量表(83.6%比44.0%), 而RUCAM量表的疑似诊断比例高于RECAM量表(49.1%比15.5%), 两种量表评估结果与实际诊断的符合情况分布存在统计学差异($\chi^2 = 37.745$, $P < 0.001$), 在一定程度上表明对于中草药及中成药所致的DILI患者, 使用RECAM量表评估因果关系的诊断效力优于RUCAM量表, 见表8。对于暴露于中草药及中成药的DILI患者, RECAM量表与RUCAM量表评

表8 暴露于中草药及中成药的DILI患者RECAM量表和RUCAM量表结果与实际诊断符合情况[例(%)]

量表	例数	符合	疑似符合	不符合
RECAM量表	116	97 (83.6)	18 (15.5)	1 (0.9)
RUCAM量表	116	51 (44.0)	57 (49.1)	8 (6.9)
χ^2 值			37.745	
P 值			< 0.001	

估结果得出的一致诊断占有所有DILI患者的55.2% (64/116), 两量表诊断DILI一致性的加权Kappa系数为0.259 (95%CI: 0.153~0.366, $P < 0.001$), 一致性程度一般。

2.3.3 其他药物所致DILI患者的因果关系评估

2.3.3.1 量表评估结果的差异 共128例患者为其他药物所致DILI, RECAM量表评估结果中“极可能”分类结果的比例高于RUCAM量表(59.4%比10.9%), 而RUCAM量表评估结果中“很可能”占比高于RECAM量表(60.2%比25.8%)。两种量表评估结果分布的差异有统计学意义($z = -8.273$, $P < 0.001$), 见表9。

表9 暴露于其他药物的DILI患者RECAM量表和RUCAM量表的评估结果[例(%)]

量表	例数	不可能	可能	很可能	极可能
RECAM量表	128	2 (1.6)	17 (13.3)	33 (25.8)	76 (59.4)
RUCAM量表	128	7 (5.5)	30 (23.4)	77 (60.2)	14 (10.9)
z 值				-8.273	
P 值				< 0.001	

2.3.3.2 量表评估结果与实际诊断的一致性 暴露于其他药物的DILI患者使用RECAM量表评估结果与实际诊断结果的诊断符合率稍高于RUCAM量表(85.1%比71.1%)。两种量表评估结果与实际诊断的符合情况分布存在统计学差异($\chi^2 = 41.632$, $P < 0.001$), 见表10。对于暴露于其他药物的DILI患者, RECAM量表与RUCAM量表评估结果得

出的一致诊断占有所有 DILI 患者的 75.8% (97/128), 两量表诊断 DILI 一致性的加权 Kappa 系数为 0.424 (95%CI: 0.264~0.584, $P < 0.001$), 一致性程度中等。

表 10 暴露于其他药物 DILI 患者 RECAM 量表和 RUCAM 量表结果与实际诊断符合情况 [例 (%)]

量表	例数	符合	疑似符合	不符合
RECAM 量表	128	109 (85.1)	17 (13.3)	2 (1.6)
RUCAM 量表	128	91 (71.1)	30 (23.4)	7 (5.5)
χ^2 值			41.632	
P 值			< 0.001	

3 讨论

本研究表明, RECAM 量表评估结果与实际诊断符合的比例高于 RUCAM 量表, 这与目前主流研究结果相符^[10,11]。两量表在评估结果与诊断符合程度的一致性方面表现一般, 这一差异主要来源于二者在极端可能性分类(“极可能”“不可能”)中的评估存在差异。具体而言, RECAM 量表对于极端可能性分类的评估敏感性更高^[11,12]。这一表现可能与两量表的计分规则相关, RECAM 量表的计分范围更广, 特别是 RECAM 评分 ≥ 8 分便被归入“极可能”分类, 而 RUCAM 量表则需要 > 8 分才计为“极可能”, 这使得 RUCAM 量表在一定程度上将部分 8 分的病例划分为“很可能”分类。此外, 在“不可能”分类中, RECAM 量表的评分范围是 ≤ -3 分, RUCAM 量表则为 ≤ 2 分, 这也使得两量表在“不可能”分类的病例纳入上存在差异。

在本研究的单中心 DILI 数据中, 对于不同损伤类型亚组, RECAM 量表的总体表现优于 RUCAM 量表。对于肝细胞损伤型病例, RECAM 量表的表现优于 RUCAM 量表, 其评估结果中更多为“极可能”, 符合诊断的比例较 RUCAM 高, 在实际应用中, 对于这类患者, 使用 RECAM 量表评估可能更精确。而对于胆汁淤积型和混合型病例, 两量表的极端可能性(“很可能”“极可能”)评估比例均有所下降, 且 RUCAM 量表更低, 使用 RECAM 量表评估此类患者带来的获益可能更多。RECAM 量表与 RUCAM 量表均能有效评估传统处方药物和非处方药物引发的肝损伤, 在评估传统药物、毒物以及保健品等引起的肝损伤方面, 两种量表显示出近似且良好的诊断效能, 但仍需多中心、大样本的研究进一步验证。

研究表明, 我国约 27% 的 DILI 病例是由中草药和膳食补充剂引起^[13,14]。在韩国等其他亚洲地区

的研究中, 也有约 40.1% 的 DILI 病例与草药及其相关制剂有关^[15,16]。草药及膳食补充剂引起的肝损伤在其他西方国家也时有发生^[17-20], 其发生率为 4%~8%。而本研究中近一半(约 47.5%)的患者是在服用中草药及相关制剂后出现的肝损伤。由此可见中草药及相关制剂的发生率不容忽视^[21]。本研究表明, RECAM 量表对该类患者的诊断效力优于 RUCAM 量表, 提示 RECAM 量表在中草药及相关制剂引起的肝损伤的诊断中具有更高的适用性和临床诊断率。为进一步验证该结论的适用性, 未来需开展多中心、大样本研究, 以期为临床医生提供更准确且符合我国实际情况的诊断工具。

值得注意的是, 本研究中涉及的部分中草药及组合制剂并未包含在 Liver Tox 网站的数据库中, 这表明并非所有中草药都有相关的肝损伤分级信息^[22]。因此, 未来研究亟需补充和完善中草药引起肝损伤的详细信息。我国可依托 HepaTox 数据库^[23]进一步开发和完善易导致肝损伤的中草药评级分类系统。这不仅对提升中草药的安全性评价具有重要意义, 还对指导临床合理用药和保障患者用药安全至关重要。

本研究尚存在以下局限性: 首先, 本研究为回顾性研究, 该方法固有一定的选择偏倚, 可能影响结果的广泛适用性; 其次, 受限于样本量及单中心数据, 本研究结论需进一步通过多中心、大样本的试验或已有的国际数据库进行验证, 以确保结论的可靠性和在更广泛的患者群体中的适用性; 最后, 本研究并未针对某些 DILI 特殊表型, 如肝血管病变、肝硬化等进行讨论, 未来有必要对此类患者进行研究, 开发出适合的评估工具。

综上, 本研究证实 RECAM 量表对 DILI 尤其是中草药相关 DILI 的诊断效力整体优于 RUCAM 量表, 后续需通过多中心大样本研究验证结论, 同时加快完善中草药肝损伤数据库的建设, 为临床 DILI 的准确评估提供支撑。

利益冲突声明 所有作者声明不存在利益冲突

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字、表格及图片进行处理

参考文献

- [1] AHMED T, AHMAD J. Recent advances in the diagnosis of drug-induced liver injury[J]. World J Hepatol, 2024, 16(2): 186-192.
- [2] 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, 中华医学会肝病学会分会药物性肝病学组. 中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2023, 31(4): 355-384.
- [3] MAO Y M, TANG J T, LU Z H, et al. Chinese guideline for the

- diagnosis and management of drug-induced liver injury in primary care (2024)[J]. *J Dig Dis*,2025,26(1-2):2-21.
- [4] HAYASHI P H, LUCENA M I, FONTANA R J, et al. A revised electronic version of RUCAM for the diagnosis of drug induced liver injury[J]. *Hepatology*,2022,76(1):18-31.
- [5] DANAN G, BÉNICHOU C. Causality assessment of adverse reactions to drugs—I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings:application to drug-induced liver injuries[J]. *J Clin Epidemiol*,1993,46(11):1323-1330.
- [6] DANAN G, TESCHKE R. RUCAM in drug and herb induced liver injury:the update[J]. *Int J Mol Sci*,2015,17(1):14.
- [7] 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/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2023,15(4):1-5.
- [8] 中华医学会肝病学会. 自身免疫性肝炎诊断和治疗指南(2021)[J]. *临床肝胆病杂志*,2022,38(1):42-49.
- [9] 中华医学会肝病学会. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)[J]. *中华肝脏病杂志*,2024,32(5):418-434.
- [10] CIRICILLO J, MYER A, YEBOAH-KORANG A, et al. Improving the diagnostic accuracy of RECAM in North American patients with suspected idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *Am J Gastroenterol*,2024,120(6):1325-1333.
- [11] ZHAO X, WANG Y, LAI R, et al. Validation of the revised electronic version of RUCAM for diagnosis of DILI in Chinese patients[J]. *Hepatol Commun*,2024,8(4):e0235.
- [12] GARCÍA-CORTÉS M, MATILLA-CABELLO G, LUCENA M I. Methods for causality assessment of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *Liver Int*,2025,45(3):e16083.
- [13] 沈弢,黄昕,王誉雅,等.我国药物性肝损伤流行病学研究现状[J]. *临床肝胆病杂志*,2018,34(6):1152-1155.
- [14] YU S, LI J, HE T, et al. Age-related differences in drug-induced liver injury:a retrospective single-center study from a large liver disease specialty hospital in China, 2002—2022[J]. *Hepatol Int*,2024,18(4):1202-1213.
- [15] SUK K T, KIM D J, KIM C H, et al. A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea[J]. *Am J Gastroenterol*,2012,107(9):1380-1387.
- [16] OH S J, CHO J H, SON C G. Systematic review of the incidence of herbal drug-induced liver injury in Korea[J]. *J Ethnopharmacol*,2015,159:253-256.
- [17] BESSONE, F, GARCÍA-CORTÉS, M, MEDINA-CALIZ, I, et al. Herbal and dietary supplements-induced liver injury in Latin America:experience from the LATINDILI network[J]. *Clin Gastroenterol*,2021,20(3):e548-e563.
- [18] 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.
- [19] MEDINA-CALIZ I, GARCIA-CORTES M, GONZALEZ-JIMENEZ A, et al. Herbal and dietary supplement-induced liver injuries in the Spanish DILI registry[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*,2018,16(9):1495-1502.
- [20] GREWAL P, AHMAD J. Severe liver injury due to herbal and dietary supplements and the role of liver transplantation[J]. *World J Gastroenterol*,2019,25(46):6704-6712.
- [21] HALEGOUA-DEMARZIO D, NAVARRO V. Challenges in herbal-induced liver injury identification and prevention[J]. *Liver Int*,2025,45(3):e16071.
- [22] TESCHKE R. Top-ranking drugs out of 3312 drug-induced liver injury cases evaluated by the Roussel Uclaf causality assessment method[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*,2018,14(11):1169-1187.
- [23] LI J, ZHANG J, XU X, et al. Huga tablets for the treatment of RUCAM based drug-induced liver injury:a propensity score matching analysis using a nationwide database[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*,2021,14(12):1543-1550.

收稿日期: 2025-05-22

李勤荣,海珊,徐智媛,等. RECAM量表和 RUCAM量表在药物性肝损伤诊断中的应用 [J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2026, 18 (1):16-24.