

2010—2021 年福州市长乐区医院阿托伐他汀致肝损伤不良反应相关性因素分析

陈崇泽¹, 吴川龄², 刘敏惠¹, 刘熙¹, 靳洪涛^{3,4*}

1. 福州市长乐区医院 药剂科, 福建 福州 350200
2. 福州市长乐区医院 康复医学科, 福建 福州 350200
3. 中国医学科学院 北京协和医学院药物研究所 新药安全评价研究中心, 北京 100050
4. 北京协和建昊医药技术开发有限责任公司, 北京 100176

摘要: **目的** 分析阿托伐他汀致肝损伤不良反应的发生规律及特点, 并进行相关性因素分析, 为其安全使用提供参考。**方法** 对福州市长乐区医院 2010—2021 年 74 例阿托伐他汀致肝损伤不良反应报告病例进行回顾性分析, 统计分析患者的一般情况、临床症状、临床分型、严重程度和转归情况等临床资料。**结果** 收集到的 74 例阿托伐他汀致肝损伤患者, 男女比例 1.74 : 1; 患者年龄 33~93 岁; 原患疾病主要是心脑血管疾病 (93.24%), 发生时间平均为用药后 (42.78±75.98) d, 临床表现主要为乏力、纳差、皮肤巩膜黄染、腹部不适, 53 例患者无症状; 临床分型中肝细胞损伤型比例最高为 29 例 (39.19%), 混合型次之为 27 例 (36.49%), 胆汁淤积型最少为 18 例 (24.32%), RUCAM 量表评分均在 3 分以上, 14 例 (18.92%) ≥ 6 分; 3 种临床分型之间的丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、碱性磷酸酶 (ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶 (GGT) 水平比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 严重程度分级中轻度肝损伤 63 例 (85.13%), 中度肝损伤 9 例 (12.17%), 重度肝损伤 2 例 (2.70%); 停药/减量并给予保肝及对症治疗后, 临床转归结果良好。**结论** 临床医师应重视阿托伐他汀所致的肝损伤, 应加强干预和肝功能生化指标监测, 避免严重药物性肝损伤的发生。

关键词: 阿托伐他汀; 药品不良反应; 肝损伤; 临床特点; RUCAM 量表

中图分类号: R972 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2022)08 - 1860 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.08.033

Analysis of factors related to adverse reactions of atorvastatin-induced liver injury in Fuzhou Changle District Hospital from 2010 to 2021

CHEN Chong-ze¹, WU Chuan-ling², LIU Min-hui¹, LIU Xi¹, JIN Hong-tao^{3, 4}

1. Department of Pharmacy, Fuzhou Changle District Hospital, Fuzhou 350200, China
2. Department of Rehabilitation Medicine, Fuzhou Changle District Hospital, Fuzhou 350200, China
3. New Drug Safety Evaluation Center, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China
4. Beijing Union-Genius Pharmaceutical Technology Development Co., Ltd., Beijing 100176, China

Abstract: Objective To analyze the occurrence regularity and characteristics of adverse reactions of liver injury caused by atorvastatin, and to analyze the correlation factors, so as to provide reference for its safe use. **Methods** A total of 74 reported cases of adverse reactions of liver injury caused by atorvastatin in Fuzhou Changle District Hospital from 2010 to 2021 were retrospectively analyzed. The general condition, clinical symptoms, clinical classification, severity, and outcome of the patients were statistically analyzed. **Results** A total of 74 patients with atorvastatin-induced liver injury were collected, with a male to female ratio of 1.74 : 1. The age of the patients was 33 to 93 years old, the primary disease was cardiovascular and cerebrovascular disease (93.24%), and the average occurrence time was (42.78 ± 75.98) days. The main clinical manifestations were fatigue, anorexia, yellowing of skin and sclera, abdominal discomfort, and 53 patients were asymptomatic. In the clinical classification, the highest proportion of hepatocyte

收稿日期: 2022-06-15

基金项目: 中国毒理学会临床毒理课题 (CST2021CT101)

作者简介: 陈崇泽, 男, 副主任药师, 硕士, 主要从事药品不良反应监测与临床药学研究。E-mail: chongze@126.com

*通信作者: 靳洪涛, 男, 研究员, 博士, 从事药物毒害因素识别及有效防控。E-mail: jinhongtao@imm.ac.cn

injury type was 29 cases (39.19%), mixed type was 27 cases (36.49%), the least cholestasis type was 18 cases (24.32%), the RUCAM scale scores were all above 3 points, and 14 cases (18.92%) were more than 6 points. There were statistically significant differences in the levels of ALT, ALP, and GGT ($P < 0.05$). There were 63 cases (85.13%) of mild liver injury in severity classification, 9 cases (12.17%) of moderate liver injury, 2 cases of severe liver injury (2.70%). After drug withdrawal/reduction and liver protection and symptomatic treatment, the clinical outcome was good. **Conclusion** Clinicians should pay attention to the liver injury caused by atorvastatin, and should strengthen the intervention and monitoring of biochemical indicators of liver function to avoid the occurrence of serious drug-induced liver injury.

Key words: atorvastatin; adverse drug reactions; liver injury; clinical features; RUCAM scale

药物性肝损伤是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药、天然药、保健品、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝损伤^[1]。阿托伐他汀是一种常用的羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 适用于治疗高脂血症、冠状动脉疾病和其他动脉粥样硬化疾病^[2], 且对动脉粥样硬化及其相关性疾病患者带来巨大的获益^[3]。随着阿托伐他汀在福州市长乐区医院临床上广泛应用于动脉粥样硬化性心血管疾病、脑卒中、周围动脉疾病、糖尿病血脂异常、家族性高胆固醇血症及冠脉血管重建术等, 虽然阿托伐他汀的整体安全性较高, 但仍会产生一些不良反应, 从其在临床多年的应用来看, 阿托伐他汀的不良反应主要表现为转氨酶/肝酶升高、肝损伤、肌肉酸痛、关节痛、血糖异常等; 肝损伤是其最常见和严重的药品不良反应之一, 而肝损伤严重者可导致急性肝衰竭甚至死亡^[4-5]。Wang 等^[6]报道, 2012—2016 年国家药品不良反应监测系统监测数据排名前 10 位的相关肝损伤药物中, 阿托伐他汀位于第 4 位; Parra 等^[7]报道阿托伐他汀引发临床上转氨酶升高的发生率为 1.53%; 较其他他汀类药物安全性低。美国心脏病协会在 2018 年 12 月发表了 1 篇关于他汀类药物安全性和相关不良事件的科学声明^[8], 这篇声明审核了大量相关研究数据, 发现他汀类药物引起严重肝毒性反应的发生率仅约为 0.001%。

本研究采取回顾性分析的方法, 通过对福州市长乐区医院 2010—2021 年报告的阿托伐他汀所致肝损伤不良反应的发生规律和临床特点进行统计分析, 旨在为其安全使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

从 2010 年 1 月—2021 年 12 月福州市长乐区医院上报至国家药品不良反应监测系统中药品名称为“阿托伐他汀”及不良反应/事件名称为“肝损伤、肝功能异常、肝酶/转氨酶升高、碱性磷酸酶升高”

等涉及肝功能指标的 80 份不良反应报告病例中筛选符合药物性肝损伤诊断标准的病例。

1.2 诊断标准

按照《药物性肝损伤诊治指南》^[9]推荐的药物性肝损伤标准进行诊断, 药物性肝损伤分为 3 型, 肝细胞损伤型: 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) $\geq 3 \times$ 正常上限值 (ULN) 且 $R \geq 5$ [$R = (\text{ALT 实测值}/\text{ALT ULN}) / (\text{ALP 实测值}/\text{ALP ULN})$]; 胆汁淤积型: 碱性磷酸酶 (ALP) $\geq 2 \times$ ULN 且 $R \leq 2$; 混合型: ALT $\geq 3 \times$ ULN, ALP $\geq 2 \times$ ULN, 且 $2 < R < 5$ 。排除不符合诊断标准的病例, 共 74 例患者纳入研究。

1.3 不良反应类型判定

阿托伐他汀致肝损伤不良反应类型判定参照美国癌症研究所 2017 年发布的常见不良事件评价标准 (CTCAE) 5.0 版^[10]。对每例肝损伤不良反应报告类型进行划分, ALT $> 5 \times$ ULN, 为严重的肝损伤不良反应报告类型; $1.5 \text{ ULN} \leq \text{ALT} \leq 5 \times \text{ULN}$ 为一般的肝损伤不良反应报告类型。

1.4 肝损伤与药物的因果关系评价

根据 RUCAM 评分表^[9]标准, 对每例患者使用阿托伐他汀治疗与症状出现时间关系、病程特点、危险因素、伴随用药、非药物因素、药物既往肝损伤信息、再用药反应等方面信息进行打分。根据分值进行判断: 分值 > 8 分为极可能; $6 < \text{分值} \leq 8$ 分为很可能; $3 < \text{分值} \leq 5$ 分为可能; $1 < \text{分值} \leq 3$ 分为不太可能; ≤ 0 表示可排除。

1.5 药物性肝损伤严重程度分级

采用《药物性肝损伤诊治指南》^[9]进行药物性肝损伤严重程度分级。0 级 (无肝损伤): 患者对暴露药物可耐受, 无肝毒性反应; 1 级 (轻度肝损伤): 血清 ALT 和/或 ALP 呈可恢复性升高, 血清总胆红素 (TBil) $< 2.5 \text{ ULN}$ (2.5 mg/dL 或 $42.75 \mu\text{mol/L}$), 且国际标准化比值 (INR) < 1.5 。多数患者可适应。可有或无乏力、虚弱、恶心、厌食、右上腹痛、黄疸、瘙痒、皮疹或体质量减轻等症状。2 级 (中度

肝损伤): 血清 ALT 和/或 ALP 升高, TBil ≥ 2.5 ULN, 或虽无 TBil 升高但 INR ≥ 1.5 。上述症状可有加重。3 级 (重度肝损伤): 血清 ALT 和/或 ALP 升高, TBil ≥ 5 ULN (5 mg/dL 或 85.5 μ mol/L), 伴或不伴 INR ≥ 1.5 。症状进一步加重, 需要住院治疗, 或住院时间延长。4 级 (急性肝衰竭): 血清 ALT 和/或 ALP 水平升高, TBil ≥ 10 ULN (10 mg/dL 或 171 μ mol/L) 或每日上升 ≥ 1.0 mg/dL (17.1 μ mol/L), INR ≥ 2.0 或凝血酶原活动度 (PTA) $< 40\%$, 可同时出现 (1) 腹水或肝性脑病; 或 (2) 与药物性肝损伤相关的其他器官功能衰竭。5 级 (致命): 因药物性肝损伤死亡, 或需接受肝移植才能存活。

1.6 研究方法

采用回顾性研究方法, 对不良反应报告类型、患者一般情况、给药剂量、临床表现、Naranjo 评分、临床分型、RUCAM 评分、严重程度分级、临床转归等进行统计分析。

1.7 伦理学审查

本研究方案经由福州市长乐区医院伦理委员会审批, 批文号: 长医伦[2022-001KT]。

1.8 统计学处理

采用 Stata 12.0 对获取的临床数据进行描述性

统计。使用 Shapiro Wilk 检验样本正态性, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 呈偏态分布的计量资料以 M (P25, P75) 表示; 组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验; 计数资料以例 (占比) 表示, 组间比较使用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况和不良反应报告类型

74 例中男性 47 例 (63.51%), 女性 27 例 (36.48%), 男女比例为 1.74 : 1; 严重与一般的不良反应和性别无显著差异 ($\chi^2 = 1.065, P = 0.302 > 0.05$)。患者年龄最小 33 岁, 最高龄 93 岁, 平均年龄 (69.94 \pm 12.70) 岁, 平均体质量 (62.71 \pm 8.44) kg; 在合并症中, 69 例合并有基础疾病, 主要是心脑血管疾病 (93.24%), 5 例无合并基础疾病, 是否合并基础疾病的肝损伤发生率有显著差异 ($\chi^2 = 55.351, \chi^2_{0.05} = 3.84; P < 0.05$)。

74 例肝损伤患者中一般的不良反应报告类型 17 例 (22.97%), 严重的不良反应报告类型 57 例 (77.03%)。2 种不良反应报告类型患者的年龄均无显著性差异 ($t = -1.134 6, P = 0.260 3 > 0.05$), 见表 1。

表 1 患者基本资料及不良反应报告类型分布

Table 1 Basic data of patients and distribution of reported types of adverse reactions

年龄/岁	男性[例 (占比/%)]	女性[例 (占比/%)]	不良反应报告类型		合计[例 (占比/%)]
			一般[例 (占比/%)]	严重[例 (占比/%)]	
≤ 40	1 (50.00)	1 (50.00)	0 (0.00)	2 (100.00)	2 (2.70)
40~50	4 (100.00)	0 (0.00)	1 (25.00)	3 (75.00)	4 (5.41)
51~60	8 (80.00)	2 (20.00)	1 (10.00)	9 (90.00)	10 (13.51)
61~70	9 (45.00)	11 (55.00)	5 (25.00)	15 (75.00)	20 (27.03)
71~80	15 (65.22)	8 (34.78)	5 (21.74)	18 (78.26)	23 (31.08)
81~90	7 (58.33)	5 (41.67)	4 (33.33)	8 (66.67)	12 (16.22)
≥ 91	3 (100.00)	0 (0.00)	1 (33.33)	2 (66.67)	3 (4.05)
合计	47 (63.51)	27 (36.49)	17 (22.97)	57 (77.03)	74 (100.00)

2.2 给药剂量、Naranjo 评分^[11]

本次调查给药途径均为口服, 1 次/d, 共涉及 4 种不同给药剂量, 不同给药剂量引起的不良反应类型无显著性差异 ($\chi^2 = 0.624, P = 0.891 > 0.05$), 20 mg 剂量所引起的严重不良反应比例较高, 占比为 85.14%。

Naranjo 评分中 1~4 分有 55 例 (74.32%), 5~8 分有 19 例 (25.68%); 不同给药剂量组间 Naranjo 评分无显著性差异 ($\chi^2 = 0.471, P = 0.925 > 0.05$), 见表 2。

2.3 临床表现、临床分型和 RUCAM 评分

74 例患者中, 因大部分患者为中老年人, 体格较弱, 反应性偏差, 有 53 例 (71.62%) 患者无临床表现, 与肝损伤相关的主要临床症状为乏力 13 例次 (17.57%)、纳差 8 例次 (10.81%)、皮肤巩膜黄染 4 例次 (5.41%)、腹部不适 3 例次 (4.05%) 等, 因 1 例患者可能出现多种临床表现, 故总例次数 (计 37 例次) 大于病例数。大部分患者是在住院期间通过临床生化检查发现肝功能异常。

74 例患者中, 肝细胞损伤型 29 例 (39.19%),

胆汁瘀积型 18 例(24.32%),混合型 27 例(36.49%), 评分(包括很可能/可能)有显著性差异, ($\chi^2=11.008, P=0.004<0.05$), 见表 3。

表 2 给药剂量及 Naranjo 评分
Table 2 Dosage and Naranjo score

给药剂量/ (mg·d ⁻¹)	不良反应报告类型		Naranjo 评分		合计[例 (占比/%)]
	一般[例(占比/%)]	严重[例(占比/%)]	1~4 分[例(占比/%)]	5~8 分[例(占比/%)]	
10	1 (33.33)	2 (66.67)	2 (66.67)	1 (33.33)	3 (4.05)
20	14 (22.22)	49 (77.78)	47 (74.60)	16 (25.40)	63 (85.14)
40	2 (28.57)	5 (71.43)	5 (71.43)	2 (28.57)	7 (9.46)
80	0 (0.00)	1 (100.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	1 (1.35)
合计	17 (22.97)	57 (77.03)	55 (74.32)	19 (25.68)	74 (100.00)

表 3 阿托伐他汀所致肝损伤患者的分型与 RUCAM 量表评分情况

Table 3 Classification of atorvastatin induced liver injury and RUCAM scale score

临床分型	RUCAM 量表评分			合计[例(占比/%)]
	极可能(≥8 分)	很可能(6~8 分)	可能(3~5 分)	
肝细胞型[例(占比/%)]	0 (0.00)	10 (34.48)	19 (65.52)	29 (39.19)
胆汁瘀积型[例(占比/%)]	0 (0.00)	4 (22.22)	14 (77.78)	18 (24.32)
混合型[例(占比/%)]	0 (0.00)	0 (0.00)	27 (100.00)	27 (36.49)
合计[例(占比/%)]	0 (0.00)	14 (18.92)	50 (67.57)	74 (100.00)

2.4 不同临床分型的肝损伤患者临床资料比较

74 例中,起始用药至肝损伤的平均用药时间为(42.78±75.98) d。比较不同临床分型的肝损伤患者血清 ALT、AST、ALP、GGT、TBIL、ALB、用药时间数据,使用 Shapiro Wilk 检验,ALT、AST、ALP、GGT、TBIL、用药时间不符合正态分布,以 M(P25, P75)表示,采用 Kruskal-Wallis H 检验;ALB 符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方

差分析;临床分型的肝损伤患者血清 ALT、ALP、GGT 水平比较差异具有统计学意义($P<0.05$),AST、TBiL、ALB、用药时间无显著差异,见表 4。

2.5 临床分型与严重程度分级

根据肝损伤严重程度分级标准,具体的肝损伤严重程度为轻度肝损伤 63 例(85.13%),中度肝损伤 9 例(12.17%),重度肝损伤 2 例(2.70%),临床分型与严重程度分布见表 5。

表 4 不同临床分型肝损伤患者肝功能比较

Table 4 Comparison of liver function among patients with different clinical types of liver injury

临床类型	n/例	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	ALP/(U·L ⁻¹)	GGT/(U·L ⁻¹)	TBiL/(μmol·L ⁻¹)	ALB/(g·L ⁻¹)	用药时间/d
肝细胞损伤型	29	3 44 (212, 554)	224 (127, 532)	96 (71, 132)	100 (53, 215)	17.95 (10.16, 28.6)	36.09±5.22	9 (5, 34)
胆汁瘀积型	18	141 (107, 225)	155.5 (69, 188)	289.5 (227, 455)	374 (168, 520)	19.75 (13.21, 26.78)	33.51±4.81	12.5 (8, 30)
混合型	27	236 (190, 295)	160 (92, 300)	193 (127, 258)	197 (82, 280)	14.96 (8.9, 28.6)	34.29±5.16	12 (5, 34)
P 值		0.000 1	0.095 7	0.000 1	0.000 3	0.573 3	0.201 6	0.641 2

表 5 临床分型与严重程度分布

Table 5 Clinical classification and severity distribution

临床分型	药物性肝损伤严重程度分级[例(%)]					总计
	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级	
肝细胞损伤型	24 (32.43)	4 (5.41)	1 (1.35)	0 (0.00)	0 (0.00)	29 (39.19)
胆汁瘀积型	14 (18.92)	4 (5.41)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	18 (24.33)
混合型	25 (33.78)	1 (1.35)	1 (1.35)	0 (0.00)	0 (0.00)	27 (36.48)
总计	63 (85.13)	9 (12.17)	2 (2.70)	0 (0.00)	0 (0.00)	74 (100.00)

2.6 肝损伤的处置和临床转归情况

74 例中临床转归情况不详共计 8 例；剩余 66 例中好转 57 例 (86.36%)，未好转 9 例 (13.64%)；平均治疗时间 (5.59±2.51) d，治疗时间与转归存

在显著性差异 ($t=2.7521$, $P=0.0077 < 0.05$)，临床分型与好转率存在无显著差异 ($\chi^2=0.6065$, $P=0.738 > 0.05$)，3 种处置方式与好转率存在显著差异 ($\chi^2=7.6114$, $P=0.022 < 0.05$)，见表 6。

表 6 不同预后患者临床资料比较

Table 6 Comparison of clinical data of patients with different prognosis

项目	转归[例 (占比/%)]		统计值	P 值	
	好转 (n=57)	未好转 (n=9)			
治疗时间/d	5.91±2.47	3.56±1.67	$t=2.7521$	0.0077	
临床分型	肝细胞型	25 (89.29)	3 (10.71)	$\chi^2=0.6065$	0.738
	胆汁瘀积型	14 (87.50)	2 (12.50)		
	混合型	18 (81.82)	4 (18.18)		
处置方式	停药/减量并对症治疗	55 (88.71)	7 (11.29)	$\chi^2=7.6114$	0.022
	仅对症治疗	1 (100.00)	0 (0.00)		
	仅停药/减量	1 (33.33)	2 (66.67)		

3 讨论

他汀类药物是目前应用最广泛的降脂药，是治疗患者血脂异常、心脑血管疾病一级和二级预防最有效的方案。阿托伐他汀是当前治疗高脂血症、冠状动脉疾病和其他动脉粥样硬化疾病最常见的处方药之一，其主要通过抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶发挥治疗作用，但其对肝功能具有一定的影响，常引起肝损伤的发生^[7]。

本研究中阿托伐他汀引起肝损伤的报告中以男性为主，占比为 63.51%，与 Shen 等^[12]研究结果一致，这可能不同性别肝药酶 CYP3A4 代谢差异有关；本研究结果显示，阿托伐他汀致肝损伤与患者年龄无显著差异 ($t=-1.1346$, $P=0.2603 > 0.05$)，但也不能排除是研究例数相对偏少导致的随机事件，故需要更大样本数据的研究。

在合并症方面，有 69 例患者有基础疾病，5 例无基础疾病；是否合并基础疾病与药物性肝损伤发生率有显著差异 ($\chi^2=55.351$, $\chi^2_{0.05}=3.84$, $P < 0.05$)。这可能与合并有基础疾病的患者可能同时服用多种药物治疗，而药物之间会有相互作用的影响，这种药物相互作用的结果可能增加了肝损伤的风险^[13]。

本研究阿托伐他汀致肝损伤临床症状多无特异性，仅有轻度或中度的生化异常，从起始用药至出现肝损伤的平均用药时间多为 2 个月以内，总体预后较好；临床分型以肝细胞损伤型最多，其次为混合型和胆汁瘀积型，3 组间 RUCAM 量表评分 (包括很可能/可能) 有显著性差异 ($\chi^2=11.008$, $P=$

$0.004 < 0.05$)；本研究中患者的 ALT、AST、ALP、GGT、TbIL 均有不同程度的升高，肝细胞损伤型患者 ALT、AST 水平升高显著，胆汁瘀积型以 ALP、GGT、TbIL 水平升高显著，混合型以 ALT、ALP、GGT、水平升高显著，各型之间的 ALT、ALP、GGT 水平比较差异有统计学意义。

阿托伐他汀致肝损伤发病机制较为复杂，目前报道的机制包括：(1) 细胞毒性肝损伤：阿托伐他汀致细胞毒型肝损伤的机制可能是通过竞争性抑制 HMG-COA 还原酶，引起肝细胞染色体 DNA 断裂和细胞形态学变化，导致肝细胞凋亡所致^[14]。(2) 胆汁瘀积型肝损伤：阿托伐他汀致胆汁瘀积型肝损伤的机制可能是使肝细胞窦状隙膜或胆管侧膜上转运体表达减少或功能障碍，或通过抑制胆盐和胆汁酸排泄相关转运蛋白的活性所致^[14]。(3) HepG2 细胞的毒性作用：苏萍等^[15]通过不同剂量组的阿托伐他汀对雄鼠肝损伤作用及机制研究，发现在体内实验中，高剂量阿托伐他汀可导致雄鼠血清中 ALT 和 AST 的升高，肝组织病理发生损伤；在体外实验中，阿托伐他汀能明显抑制肝细胞活性，破坏细胞的线粒体膜电位，抑制 Na^+ , K^+ -ATP 酶、 Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATP 酶活性，细胞膜脂质过氧化，从而破坏细胞内微环境的平衡，导致细胞凋亡和坏死，最终表现为阿托伐他汀对 HepG2 细胞的毒性作用。而 Phulukharee 等^[16]通过阿托伐他汀对 HepG2 细胞中 microRNA 表达的细胞毒性和影响研究，发现阿托伐他汀上调 miR-124a 水平并因此调节肝细胞中 GAMT 表达的研究。

阿托伐他汀致肝损伤发生受多种因素因素影响、部分起病隐匿、临床表现无特异性、缺乏特异性诊断标志物,诊断上缺乏金标准,易出现误诊、漏诊;因此,对于存在心脑血管疾病、糖尿病、不良嗜好等高危因素的患者,应结合肝损伤风险筛查评估,预测发生肝损伤的风险,制定合理、有效的早期预警处置流程。

总之,患者在使用阿托伐他汀期间应严遵医嘱和说明书,定期监测肝功能并密切注意与肝损伤相关的体征表现,如观察到恶心、呕吐、巩膜黄染等可能的肝损害体征表现立即停药并就医,临床医师在使用阿托伐他汀治疗过程中应及时监测转氨酶、碱性磷酸酶及总胆红素,尽早发现并及时处理,减少药物性肝损伤的发生。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Fernandez-Checa J C, 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.
- [2] Alvarez-Jimenez L, Moreno-Cabañas A, Ramirez-Jimenez M, *et al.* Effectiveness of statins vs. exercise on reducing postprandial hypertriglyceridemia in dyslipidemic population: A systematic review and network meta-analysis [J]. *J Sport Health Sci*, 2021, S2095-2546(21) 00077-6.
- [3] Hiro T, Kimura T, Morimoto T, *et al.* Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: A multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (Japan-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(4): 293-302.
- [4] Santos G, Figueira E R R, D'Albuquerque L A C, *et al.* Evaluation of drug-induced liver injury as etiology for acute liver failure in Brazil [J]. *Ann Hepatol*, 2021, 23: 100310.
- [5] 李晓芸, 唐洁婷. 药物性肝损伤的流行病学 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(11): 2510-2514.
- [6] Wang J B, Song H B, Ge F L, *et al.* Adverse drug reactions reported to liver injury in China: Database and reporting outlines [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(5): 1-14.
- [7] Parra J L, Reddy K R. Hepatotoxicity of hypolipidemic drugs [J]. *Clin Liver Dis*, 2003, 7(2): 415-433.
- [8] Newman C B, Preiss D, Tobert J A, *et al.* Statin safety and associated adverse events: A scientific statement from the American Heart Association [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(2): e38-e81.
- [9] 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(11): 1752-1769.
- [10] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5 [EB/OL]. U S Bethesda: U S Department of Health and Human Services, (2017-11-27) [2022-05-14]. <https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>.
- [11] 刘翔, 赵秀, 冯筱雅, 等. 诺氏评估量表在注射用丹参酚酸盐不良反应评价中作用 [J]. *中国医药科学*, 2021, 11(9): 58-62.
- [12] Shen T, Liu Y, Shang J, *et al.* Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(8): 2230-2241.
- [13] 赖荣陶, 陈成伟, 于乐成. 欧洲肝病学会 2019 版药物性肝损伤指南值得借鉴和讨论的若干问题 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2019(11): 910-912.
- [14] 曾含清, 张琼, 彭文兴. 阿托伐他汀致肝损伤的机制 [J]. *药物不良反应杂志*, 2012, 14(4): 232-235.
- [15] 苏萍, 陈影, 张广平, 等. 阿托伐他汀的肝毒性机制研究 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(11): 2174-2179.
- [16] Phulukdaree A, Moodley D, Khan S, *et al.* Atorvastatin increases miR-124a expression: A mechanism of Gamt modulation in liver cells [J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(11): 2620-2627.

[责任编辑 高源]