

他汀类药物致药物性肝损伤的研究进展

李智¹, 魏栋², 万梅绪^{3,4}, 张燕欣^{3,4}, 李智^{3,4}, 原景^{3,4}, 李德坤^{3,4}, 高磊^{5*}, 鞠爱春^{3,4*}

1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010107
2. 天津中医药大学, 天津 301617
3. 天津天士力之骄药业有限公司, 天津 300410
4. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室, 天津 300410
5. 内蒙古自治区药物警戒中心, 内蒙古 呼和浩特 010010

摘要: 他汀类药物调脂作用显著, 是一类较全面的调脂药, 能高效降低血清总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白(LDL), 在心血管疾病预防和治疗中应用广泛。近年来, 随着他汀类药物的广泛应用, 对其不良反应的研究也日趋深入。肝毒性是此类药物产生的重要不良反应之一, 他汀类药物在使用过程中偶有药物性肝损伤(DILI)发生, 对他汀类药物致DILI影响因素、相关机制及防治策略的研究进展进行总结, 旨在为他汀类药物临床合理使用及DILI的预防提供依据。

关键词: 他汀类药物; 调脂作用; 不良反应; 药物性肝损伤; 合理用药

中图分类号: R965.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2024)05-0941-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.05.004

Research progress on drug-induced liver injury induced by statins

LI Zhi¹, WEI Dong², WAN Meixu^{3,4}, ZHANG Yanxin^{3,4}, LI Zhi^{3,4}, YUAN Jing^{3,4}, LI Dekun^{3,4}, GAO Lei⁵, JU Aichun^{3,4}

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010107, China
2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China
3. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China
4. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of TCM Injections, Tianjin 300410, China
5. Inner Mongolia Pharmacovigilance Center, Hohhot 010010, China

Abstract: Statins are a kind of comprehensive lipid-regulating drugs, which can effectively reduce serum total cholesterol (TC) and low density lipoprotein (LDL). Statins are widely used in the prevention and treatment of cardiovascular disease. In recent years, with the wide application of statins, the research on their adverse reactions is becoming increasingly in-depth. Hepatotoxicity is one of the important adverse reactions caused by such drugs. Drug-induced liver injury (DILI) occasionally occurs during the use of statins. This paper summarizes the research progress on the influencing factors, related mechanisms, and prevention and treatment strategies of DILI caused by statins, aiming to provide a basis for rational clinical use of statins and prevention of DILI.

Key words: statins; lipid-regulating effect; adverse reactions; drug-induced liver injury; rational drug use

我国心血管疾病(CVD)发病率和死亡率仍处在上升趋势, 估算患病人数为3.3亿, 死亡率为43%~45%^[1]。我国城乡居民疾病死亡构成中CVD所占比重最大, 严重威胁到生命健康^[2]。脂质代谢紊乱是CVD的最大危险因素, 因此在治疗CVD的

患者时, 防治该类患者的脂质代谢紊乱, 进行必要的调脂治疗具有重要意义。大量研究结果表明, 他汀类药物因具有调脂、抗炎和稳定斑块等作用, 因此作为治疗外周动脉硬化性疾病、心脑血管等疾病的一线药物, 在临床治疗中不仅可降低心肌梗死

收稿日期: 2023-12-10

第一作者: 李智, 硕士研究生, 研究方向为药品质量控制与安全。E-mail: 1298330440@qq.com

*共同通信作者: 高磊, 女, 主任药师, 研究方向为药品质量控制与安全。E-mail: nmyjsjl@sina.com

鞠爱春, 男, 正高级工程师, 主要从事中药工艺、质量控制及药物警戒研究。E-mail: Juac@tasly.com

率,还能有效防止脑卒中和心血管事件的发生,从而降低CVD患者的死亡率,因此各国指南均推荐他汀类药物作为CVD一级预防和二级预防的基本用药^[3]。

肝脏是人体最大的解毒器官,也是人体的最大免疫器官,大部分药物均需要在肝脏中经过氧化还原、聚合、脱甲基化等复杂过程的代谢并产生相应的代谢产物,因此药物性肝损伤(DILI)的报道日趋增多。中药制剂和化学药制剂均可引起肝毒性,目前已知具有肝毒性的药物已达1 000余种,其中化学药制剂引起肝损伤的种类较多,常见的有他汀类药物、消炎类药物、关节疼痛治疗药物、皮肤病和激素及抗甲状腺类治疗药物等。他汀类药物也被称为3羟基3甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,能够抑制胆固醇合成限速酶,减少胆固醇合成,加速血清LDL分解代谢。因此,他汀类药物能显著降低血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),轻度降低血清三酰甘油(TG)水平和升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)^[4],从而减少脂质在血管内皮细胞上的沉积和侵袭,抑制血管内皮平滑肌增殖,从而降低血脂水平。目前临床上常用的他汀类药物有阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀和辛伐他汀^[5]。他汀类药物用于临床已达数十年,发挥了较好疗效,总体来说其临床的不良反应的发生率很低,常见不良反应有肝损伤、肾损害、骨骼肌损害等^[6]。其中,他汀类药物致DILI的临床表现有食欲差、尿黄、乏力、无症状性转氨酶升高、胆汁淤积、肝炎、严重可致急性肝衰竭(ALF),其中以无症状性转氨酶升高最为常见^[7-8]。

本文对他汀类药物所致DILI的影响因素、作用机制及其防治措施等的研究进展进行综述,涉及到的他汀类药物有阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀,为他汀药物临床合理应用提供参考。

1 他汀类药物致DILI影响因素

他汀类药物致DILI的影响因素有很多,主要有药物因素和患者因素,药物因素主要是他汀类药物的给药剂量过高、联合用药引起的药物相互作用、他汀类药物的药动学差异3个方面,患者因素主要有个体差异性和基因多态性。

1.1 剂量因素

剂量因素可能是他汀类药物致DILI的首要影响因素,高剂量组他汀类药物患者的肝功能异常发生率明显高于低剂量组($P < 0.05$)^[9]。

1项对500例住院患者他汀类药物使用情况的回顾性研究^[10]提示,剂量不合理是他汀类药物用药期间产生不良反应的主要诱因。研究共涉及到的他汀类药物有阿托伐他汀(420例)、氟伐他汀(53例)和瑞舒伐他汀(21例)、辛伐他汀(6例)。多数患者在晚上8点前用药(占92%),不良反应中以消化系统症状最多(52.00%),肝损伤最为常见(38.00%);经分析,剂量因素为他汀类药物患者用药期间不良反应的主要诱因,占47.00%(235/500)。本研究中阿托伐他汀使用率较高,多为中等剂量用药,所产生DILI等消化系统不良反应主要因剂量不合理引起(47%),因此临床上应根据病情合理调整用药剂量,提升他汀类药物的安全性。

有相关病例报道^[11],患者使用辛伐他汀治疗CVD时,在剂量增加后发生了肝细胞性肝损伤。该患者2017年辛伐他汀使用剂量从10 mg增加至20 mg,剂量调整一段时间后的常规生化检查中发现血清谷氨酸氨基转移酶(AST)、天冬氨酸氨基转移酶(ALT)明显升高($AST\ 200\ U\cdot L^{-1}$ 、 $ALT\ 314\ U\cdot L^{-1}$)。该患者有高胆固醇血症及冠心病家族史,无吸烟饮酒史,自2012年开始服用降胆固醇药物,期间肝功能检查维持在正常范围内,腹部超声波检查未发现脂肪肝、梗阻性胆道疾病或肝硬化。停用他汀类药物一段时间后检查肝酶,转氨酶明显降低($AST\ 43\ U\cdot L^{-1}$ 、 $ALT\ 77\ U\cdot L^{-1}$),并在1个月内恢复正常。本报道中辛伐他汀诱导的肝损伤呈剂量相关,且发生在使用剂量增加之后,提示剂量因素可能是他汀类药物所致DILI的影响因素之一。

王映辉等^[12]纳入9项研究,共9 084例患者,对有关他汀类药物引起肝功能异常的随机对照试验(RCT)进行Meta分析,研究包含他汀类药物有辛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、瑞舒伐他汀、洛伐他汀。分析结果显示,使用他汀类药物治疗的患者肝功能异常发生率显著高于使用安慰剂治疗的患者[$OR = 2.00, 95\%CI(1.23, 3.25), P = 0.005$];并且他汀类药物高剂量组患者肝功能异常发生率显著高于低剂量组,差异亦有统计学意义[$OR = 1.84, 95\%CI(1.04, 3.27), P = 0.04$]。Jacobson^[13]研究也发现,他汀服用剂量在20~80 mg,所有患者的ALT水平随他汀剂量的增加而升高。因此,高剂量的他汀类药物时存在引起患者肝功能ALT异常升高的风险,临床上应注意用药剂量。

1.2 个体差异

有关研究表明,他汀致肝损伤的发生还与患者

个体差异性有关,如与患者的年龄、是否饮酒、是否多次用药、是否有基础疾病以及是否感染乙肝病毒等密切相关。

宁可欣^[14]对450例他汀类药物服用患者所致肝损害的影响因素进行分析,出现他汀肝损害的占比17.78%,主要影响因素为年龄(≥ 60 岁)、服用次数、饮酒(每日饮酒 ≥ 500 g)和乙肝病毒感染(HBsAg),肝损伤发生率分别为29.12%、24.19%、28.41%和40.32%,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。说明患者间个体差异致使出现肝损伤的风险不同,且高龄、多次用药、饮酒、感染乙肝病毒是其产生肝损伤的影响因素。

陈崇泽等^[15]分析了阿托伐他汀致肝损伤发生的规律及特点,对74例阿托伐他汀致肝损伤病例的相关临床资料进行回顾性分析。发现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DILI发生率有显著差异($P < 0.05$),与患者年龄无显著性差异。合并有基础疾病的患者可能会同服多种药物治疗,受到药物之间相互作用的影响,从而增加肝损伤发生的风险。因此是否有基础疾病也是他汀类药物发生肝损伤的影响因素之一。

1.3 药物相互作用

超过一半的他汀类药物不良反应与药物相互作用有关^[16]。他汀类药物作为心血管领域长期应用的基础性药物,患者常常伴随与其他药物并服的情况,尤其是基础合并症较多的老年患者。大部分他汀类药物经由肝脏代谢,口服肝首关效应较高,他汀类药物与其他药物相互作用对其所致DILI的影响需引起人们的关注。大部分他汀类药物通过细胞色素P450(CYP)系统代谢,阿托伐他汀、洛伐他汀和辛伐他汀主要经CYP3A4代谢,氟伐他汀主要经CYP2C9代谢。当他汀类药物与CYP竞争性拮抗或抑制剂联用时,体内药物浓度升高,增加DILI的发生风险^[17]。

Su等^[18]为研究严重他汀类DILI的危险因素。从1391例报告病例中,筛选出符合他汀DILI诊断标准的共1211例,其中重度DILI 157例,一般DILI 964例。采用单因素卡方检验和多因素非条件Logistic回归分析他汀类DILI的影响因素。单因素分析显示,年龄、联合用药、他汀类药物类别是重度DILI的影响因素($P < 0.1$)。多因素Logistic分析显示,联合用药和他汀类药物类别是重度DILI的影响因素($P < 0.05$)。本研究中,患者的主要疾病是冠心病、脑梗塞和糖尿病。他汀类药物主要与降压药、

抗血小板药、脑保护药、抗菌药物和中药联合应用,研究显示联合用药发生严重DILI的风险是单用他汀类药物的2.08倍。

他汀类药物与其他药物联用致DILI屡有报道^[19],有患者口服辛伐他汀(40 mg、每晚1次)进行降脂治疗。服药过程中肝肾功能均在正常范围,肌酸激酶(CK)、磷酸肌酸激酶同工酶(CK-MB)正常。在服用辛伐他汀第11周时,因患肺炎加服罗红霉素(150 mg、每日2次),第5天出现恶心、呕吐、全身乏力症状。经检查ALT 839.2 U·L⁻¹,碱性磷酸酶(ALP)402 U·L⁻¹,CK 289 U·L⁻¹,AST 389 U·L⁻¹,谷氨酰转氨酶(GGT)319.4 U·L⁻¹,诊断为DILI。停用辛伐他汀和罗红霉素,进行相关治疗后肝功能指标均恢复正常,无任何临床不适症状。患者无饮酒史和肝病史,排除其他原因,考虑产生DILI原因与辛伐他汀有关,且该患者在服用辛伐他汀的期间加用罗红霉素是造成其发生DILI的主要原因,长期服用他汀类降脂药时,应避免联合使用大环内酯类抗感染药。

1.4 药动学差异

他汀被人体吸收后,可通过内皮细胞的间隙最终到达肝细胞,并通过生物转化后被排泄。不同种类他汀类药物的药动学性质不同,其中洛伐他汀和辛伐他汀的生物利用度最低($< 5\%$),而匹伐他汀最高(约50%),一般来说,生物利用度低的他汀更容易与其他药物发生药物相互作用。喻明丽等^[20]分析并比较阿托伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀类药物致DILI的生化特点,发现阿托伐他汀所致肝损伤较严重,比较3种他汀药动学差异,阿托伐他汀的平均血浆半衰期大约为14 h,但受其活性代谢物的影响,实际对羟甲戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制作用的半衰期可延长至20 h以上,大部分通过代谢物的形式经胆汁排出体外。其在体内的代谢时间较辛伐他汀、洛伐他汀更长,这种代谢的差异性可能会引起肝损伤的差异性。

1.5 基因多态性

申利娜等^[21]探讨ABCB1(2677T>G)基因多态性对阿托伐他汀肝功能异常相关不良反应的影响。选择院内110例高脂血症患者作为研究对象,经阿托伐他汀治疗3个月,荧光原位杂交法测定ABCB1(2677T>G)基因多态性。结果显示110例患者中ABCB1(2677T>G)基因频率分别为GG(60例)54.55%、GT(26例)23.64%、TT(24例)21.82%,基因突变频率为78.18%。携带ABCB1 2677GG基因型

的患者肝功能异常发生率高于其他基因型($P < 0.05$)。携带 ABCB1 2677GG 基因型的患者接受阿托伐他汀治疗时肝功能异常发生率较高,可能是因为 ABCB1 2677GG 基因型对阿托伐他汀的转运能力强,血药浓度高,引起肝功能的变化较大,增加肝损伤发生风险。

Koya 等^[22]研究阿托伐他汀诱导的肝损伤与 8 个可能参与阿托伐他汀肝脏代谢(CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4、CYP3A5 和 UGT1A1)和膜转运(ABCB1、ABCG2 和 SLCO1B1)基因多态性之间的关系。共招募了 30 例 AILI 和 414 例非 AILI 患者,对 444 名患者 8 个候选基因中 15 个功能性单核苷酸多态性(SNPs)进行基因分型,没有其他多态性显示与 AILI 有显著关联。结果发现 ABCB1 基因多态性(rs2032582:2677G>T/A)与 AILI 显著相关($P = 0.00068$, G 等位基因与 T、A 等位基因相比), ABCB1 rs2032582 G 等位基因的频率在 AILI 患者中显著高于非 AILI 患者,而 ABCB1 rs2032582 T 和 A 等位基因的频率在 AILI 和非 AILI 组之间无显著差异,研究表明 G 等位基因可能是 AILI 的危险因素。

2 他汀类药物致 DILI 的机制

他汀致 DILI 的机制主要与其自身毒性、线粒体功能障碍、细胞凋亡和免疫介导有关。

2.1 自身毒性作用

肝脏是他汀类药物直接肝毒性的主要场所,也是其作用和代谢的靶器官。大部分他汀类药物经肝药酶 CYP3A4 代谢产生的亲电子基、自由基、氧自由基等发挥肝细胞的毒性作用。亲电子基与肝细胞大分子蛋白质巯基部位形成共价结合,使细胞结构和功能破坏。其他自由基、氧自由基则可使细胞膜和细胞器膜上的不饱和脂肪酸过氧化,膜的流动性和通透性改变,膜的完整性受到破坏,引发肝细胞死亡^[23]。

2.2 线粒体功能障碍

线粒体是 DILI 的直接作用靶点。药物经过肝脏代谢后产生的活性物质与线粒体蛋白结合后,抑制了线粒体功能,为维持功能稳态,阻止进一步细胞损伤,线粒体通过自噬、融合-裂变动力学的改变和细胞抗氧化等应激反应。可引起线粒体功能障碍的 DILI 药物主要有非甾体抗炎药、抗结核药和他汀类药物等。

苏宝亭等^[24]研究辛伐他汀对过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助活化因子-1 α (PGC-1 α)新生通

路的影响,阐明药物诱导肝脏线粒体毒性的可能机制。采用 Western blotting 检测 PGC-1 α 介导的线粒体新生通路相关蛋白的表达变化。结果发现辛伐他汀明显抑制 PGC-1 α 介导的线粒体新生通路,表现为诱导 PGC-1 α 及其下游通路相关蛋白核呼吸因子(1NRF1)和线粒体转录因子(ATFAM)的表达降低。结果表明辛伐他汀可能通过影响 PGC-1 α 通路介导的线粒体新生产生肝脏毒性,诱发肝损伤。

2.3 细胞凋亡

苏萍等^[25]研究阿托伐他汀肝损伤作用及机制。将 24 只 Wistar 雄性大鼠分为对照组和阿托伐他汀低(68.5 mg·kg⁻¹)、高剂量(205.5 mg·kg⁻¹)组,按 10 mL·kg⁻¹ 体积 ig 给药,对照组 ig 给予等体积 5% CMC-Na,连续给药 28 d。观察血清 AST、ALT、ALP、尿素氮(BUN)和血肌酐(CRE)水平变化,HE 染色观察肝组织病理变化。体外试验中,人肝癌 HepG2 细胞传代培养后给予阿托伐他汀干预,24 h 后检测细胞存活率,丙二醛(MDA)水平、Na⁺, K⁺-ATP 酶和 Ca²⁺, Mg²⁺-ATP 酶活性及线粒体膜电位。结果发现,与对照组比较,阿托伐他汀高剂量组给药后血清中 ALT 和 AST 显著升高,肝细胞弥漫性肿胀,核分裂多见,部分肝细胞极性消失,排列紊乱。体外研究显示,与对照组比较,阿托伐他汀 125、250、500 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 均能明显抑制细胞存活率。与对照组比较,阿托伐他汀 500 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 使 HepG2 细胞 MDA 含量明显升高($P < 0.01$)。与对照组比较,阿托伐他汀浓度为 125 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 可增强 Na⁺, K⁺-ATP 酶活性,500 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 可降低 Na⁺, K⁺-ATP 酶活性($P < 0.001$)。与对照组比较,阿托伐他汀浓度为 125、250、500 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 均能降低 Ca²⁺, Mg²⁺-ATP 酶活性($P < 0.01$ 、 0.001),且均能降低线粒体膜电位($P < 0.001$)。说明高剂量阿托伐他汀可造成肝组织损伤,通过破坏细胞的线粒体膜电位发挥其毒性作用,抑制 Na⁺, K⁺-ATP 酶、Ca²⁺, Mg²⁺-ATP 酶活性,细胞膜脂质过氧化,破坏胞内微环境的平衡,造成细胞凋亡和坏死。

2.4 免疫介导

他汀类药物引起的自身免疫性肝损伤也出现过相关报道,提示他汀类药物致 DILI 可能有免疫因素参与。

有研究发现^[26],在辛伐他汀引起的肝毒性中检测到自身抗体,患者表现出辛伐他汀引起的肝毒性,在使用辛伐他汀 20 mg·d⁻¹ 治疗 5 个月后进行血检随访,AST、ALT、胆红素(BIL)、ALP 均正常,并且无明显症状,体格检查也正常。两个月后,发现血

清AST、ALT有升高现象,抗核抗体(ANA)滴度为1/320,呈均一型。抗平滑肌抗体(ASMA)、抗线粒体抗体、免疫球蛋白以及肝脏超声扫描和剩余肝病检查都显示正常。停用辛伐他汀1个月后,ANA水平转为阴性,转氨酶水平也恢复正常。

另有患者在接受瑞舒伐他汀治疗后,表现出具有自身免疫特征的DILI。其在使用瑞舒伐他汀治疗10个月后,发现血清ALT、AST有升高现象,且检测出ANA、ASMA等自身免疫性抗体^[27]。另1项关于阿托伐他汀的研究发现,有患者在接受阿托伐他汀20 mg·d⁻¹治疗一段时间后,由转氨酶升高发展为具有自身免疫性特征的重症急性肝炎。其血清免疫球蛋白G(Ig G)水平升高,C3和C4水平下降,ANA和ASMA呈阳性,滴度均超过1:1 280。提示他汀类药物致DILI可能有免疫因素参与^[28]。

3 他汀类药物致DILI的预防及治疗策略

他汀类药物对肝脏的不良反应(ADR)主要是转氨酶的轻度升高,发生率低于3%,且多为孤立、无症状的一过性升高,约70%患者在他汀类药物剂量维持下肝酶也可以逐步复常。多数他汀所致DILI呈自限性,停药后可自行恢复,但少数患者肝损伤重症化或慢性化。服用他汀治疗的患者产生严重肝损伤的情况并不常见,ALF发生率1/100万~2/100万^[29]。总之,他汀类药物的整体安全性良好,可继续应用于临床,但了解相关的防治措施,有助于降低其引发DILI的风险,并为确诊的他汀类DILI患者提供治疗参考。

3.1 他汀类药物致DILI的预防

合理选用他汀对于他汀类药物致DILI的预防至关重要,结合DILI的影响因素如年龄、基础疾病、药物因素(种类、剂量、疗程、合并用药)、是否饮酒及是否乙肝病毒感染等情况,识别高风险人群,权衡整体获益及风险,制定个体化的药物治疗方案,减少因药物选择不当所致DILI的发生。老年人由于生理功能的改变,常患有高血压、糖尿病等多种慢性疾病,常伴随多种药物合用的情况,加之不同程度的肝肾功能减退及药物动力学特征的改变,成为发生ADR的高风险人群^[30]。如需合并用药时应严格掌握他汀类药物的适应证,尽量选择体内代谢途径不同的药品,减少与肝功能有损害药物的联用,包括CYP3A4抑制剂或其他具有肝损伤作用的药物(如大环内酯类抗菌药、对乙酰氨基酚、贝特类调脂药等),降低DILI的发生率及严重程度;合理控制使用剂量,应从小剂量开始,并根据临床疗效进

行适时调整^[31]。

他汀类药物治疗期间可以通过肝功能异常的监测预防DILI的发生,使用他汀类药物治疗前,应了解患者肝胆疾病史,并进行血清相关肝功能指标检测,如有转氨酶升高,需进行鉴别诊断和及时处理,在转氨酶恢复正常后再使用他汀类药物,以提高他汀类药物治疗的安全性和有效性^[32]。虽然美国食品药品监督管理局(FDA)2012年2月28日对他汀类药物的说明书中有关用药安全作出修改,删除了有关服用他汀类药品的患者需定期进行肝酶常规检查的条文,只建议患者在使用他汀类药物之前进行肝酶检查,用药后无需常规监测肝酶,临床治疗中有需要时也建议进行肝酶检查^[33],但在中国各类慢性肝病较为常见,根据《基层心血管病综合管理实践指南2020》^[34],他汀药物治疗前应常规进行肝功能和肌酸激酶测定,若出现明显异常,需暂缓他汀类药物,查找原因并治疗至基本正常后再开始药物治疗。并于首次治疗后6周内监测肝功能、肌酸激酶和血脂4项,初步评估安全性、有效性及患者的依从性。若患者依从性良好,3个月后再复查相关指标以决定是否调整用药方案,如有方案调整需在6周内监测安全性。如此进行反复监测,直至相关指标达到要求,然后每6~12个月进行复查。

3.2 治疗策略

使用他汀类药物发生DILI时应及时停药,这是针对肝损伤病因的最主要举措,停药后原则上不应再次暴露于该药品。关于停药原则,FDA建议出现以下情况可考虑停药:(1)血清ALT或AST>8×正常值上限(ULN);(2)ALT或AST>5×ULN,持续2周;(3)ALT或AST>3×ULN,且总胆红素(TBIL)>2×ULN或国际标准化比值(INR)>1.5;(4)ALT或AST>3×ULN,伴随逐渐加重的疲劳、恶心、呕吐、右上腹疼痛或压痛、发热、皮疹和(或)嗜酸性粒细胞增多(>5%)^[35]。他汀类药物DILI的治疗应促进肝损伤尽早恢复,避免因病情加重引起急性肝衰竭(ALF)或慢性DILI甚至肝硬化等不良事件的发生,降低由此导致的全因或肝脏相关死亡风险,减少DILI事件对原发疾病治疗的影响。大部分急性DILI患者在及时停药后肝损伤可改善甚至痊愈,少数患者可能出现重症化或慢性化进展,需给予必要的对症支持治疗^[36]。他汀类药物所致DILI的治疗需要合理选择治疗药物,常涉及以下几种保肝药物。

3.2.1 N-乙酰半胱氨酸(NAC) NAC是谷胱甘肽的前体物质,是临床治疗固有型DILI的首选药物,可通过补充体内缺失的谷胱甘肽,从而发挥解毒作用^[37]。

Abdoli等^[38]采用新分离的大鼠肝细胞,评价NAC对他汀类药物诱导的细胞毒性的保护作用。采用门静脉灌注胶原酶法制备肝细胞,测定他汀类药物处理肝细胞中细胞死亡、活性氧(ROS)形成、脂质过氧化、线粒体膜电位等指标的水平,此外,还评估了NAC存在时的上述指标。结果发现,用他汀类药物培养肝细胞导致细胞毒性,其特征是细胞死亡增加,ROS生成增加,从而导致脂质过氧化和线粒体功能损伤。NAC可减少ROS的形成和脂质过氧化,最终提高细胞活力和线粒体膜电位。该研究证实氧化应激和线粒体功能障碍是他汀类药物诱发肝损伤的机制之一,而用NAC($200\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)治疗肝细胞可减轻细胞毒性。

3.2.2 甘草酸类制剂 甘草酸类制剂可针对炎症通路,广泛抑制各种病因介导的相关炎症反应,减轻肝脏的病理损害,改善受损的肝细胞功能^[39-40]。

异甘草酸镁作为第4代甘草酸类制剂,具有类似非特异性抗炎作用,可改善肝功能^[41]。赵艳萍等^[42]进行了1项关于DILI针对性治疗的回顾性分析,比较异甘草酸镁注射液、注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸、多烯磷脂酰胆碱注射液3种保肝药物对不同类型DILI进行针对性治疗的效果。结果显示,对于肝细胞损伤型肝损伤的治疗,异甘草酸镁注射液治疗疗程最短 $[(5.47\pm 1.94)\text{d}, P<0.05]$,总有效率最高(95.5%, $P<0.05$)。

王晓艳等^[43]对复方甘草酸苷用于防治DILI的临床疗效和安全性进行了Meta分析。纳入关于复方甘草酸苷用于治疗或预防DILI的临床随机对照试验(RCT)文献24篇,共2 537例受试者,其中治疗组1 280例、对照组1 257例。分析结果显示,复方甘草酸苷防治DILI的总有效率明显高于对照组($P<0.01$),降低DILI患者ALT水平优于对照组($P<0.01$);肝损伤发生率低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。结果表明,复方甘草酸苷对DILI有较好的治疗效果,尤其是能够显著降低DILI患者ALT水平,促进肝功能迅速恢复,且安全性较好,无明显不良反应。

3.2.3 水飞蓟宾 水飞蓟宾为水飞蓟主要的活性成分,用来治疗肝胆疾病已有千年历史,它可以拮抗肝细胞坏死、稳定细胞膜结构及代谢、促进肝功

能的恢复^[44]。

赵红等^[45]采用多中心、回顾、非干预性队列研究的方法评价水飞蓟宾胶囊治疗DILI的临床疗效。将207例DILI患者纳入研究,水飞蓟宾胶囊单药治疗组84例,水飞蓟宾胶囊联合其他药物治疗组123例。观察两组患者基线特征、治疗后肝功能指标复常率及复常时间、治疗转归。结果显示,基线时水飞蓟宾单药组血清ALT、AST、ALP、TBIL显著低于联合治疗组($P<0.05$)。两组患者的临床分型、严重程度分级差别无统计学意义。分析治疗结束时两组患者的肝功能恢复情况,发现治疗组和联合其他药物治疗组的ALT、TBIL、ALP复常率均大于50%,且两组患者大多预后良好。提示水飞蓟宾单药或者联合其他药物治疗均可以改善DILI患者的肝功能。

3.2.4 多烯磷脂酰胆碱 多烯磷脂酰胆碱具有保护细胞黏膜的作用,被体内组织吸收后,形成能够与细胞器膜、肝细胞膜结合的高能状态,修复受损的肝细胞膜,并增强酶活力,有效调节肝脏能量的平衡,促进肝脏组织再生,起到保肝作用^[46]。

余娇等^[47]分析多烯磷脂酰胆碱对急性肝损伤患者的治疗效果,并观察治疗前后血清中一氧化氮(NO)、一氧化氮合酶(NOS)表达的变化。选取急性DILI患者90例,随机分为观察组($n=45$)、对照组($n=45$)。各组接受相同对症处理,观察组给予多烯磷脂酰胆碱(456 mg+5%葡萄糖溶液250 mL,静脉滴注,每天1次),对照组给予硫普罗宁(200 mg+5%葡萄糖溶液250 mL,静脉滴注,每天1次),两组疗程均为1个月,对各组疗效及不良反应发生情况进行评价。抽取患者治疗前后清晨空腹外周血,观察血清中ALT、AST、GCT、ALP、NO、NOS等指标水平变化。结果显示,观察组总有效率为82.22%;对照组总有效率为60.00%,两组比较具有统计学差异($P<0.05$)。提示观察组多烯磷脂酰胆碱疗效优于硫普罗宁。治疗前观察组与对照组患者血清指标差异无统计学意义。两组患者不良反应率无明显差别。治疗1个疗程后,两组患者肝功能指标及血清NO、NOS表达显著下降,具有统计学差异($P<0.05$)。其中,观察组ALT、AST、GCT、ALP、NO、NOS明显低于对照组($P<0.05$)。结果表明,多烯磷脂酰胆碱可明显改善患者肝功能以及血清NO、NOS水平,安全性好且无副作用,对肝脏具有保护作用。

3.2.5 双环醇 双环醇可减轻炎症反应和氧化应

激性损伤,有助于稳定肝细胞膜和细胞器膜,改善线粒体功能,保护肝细胞核DNA的结构和功能,抑制肝细胞凋亡和坏死,起到抗炎、保肝的作用^[48]。

Wu等^[49]评价双环醇治疗他汀类药物引起的肝损伤的疗效和安全性,对157例他汀类药物所致DILI患者进行了1项随机对照试验。将患者随机分为两组,治疗组79例、对照组78例。治疗组给予双环醇片(25 mg, po, 每天3次),对照组给予多烯磷脂酰胆碱胶囊(456 mg, po, 每天3次),治疗周期均为4周。观察治疗前后血清生化指标变化。治疗2、4周后,对照组患者ALT水平分别为(68.20±26.31)、(50.71±27.13)U·L⁻¹,显著高于双环醇组的(49.33±21.39)、(30.36±17.41)U·L⁻¹,两组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。治疗4周后,治疗组和对照组的血清ALT正常化率分别为74.68%和46.15%。治疗组的治疗效果显著优于对照组($P<0.05$)。治疗组和对照组不良反应发生率分别为2.53%和2.56%,差异无统计学意义。结果提示两组患者ALT变化趋势不同,且双环醇组ALT改善更为明显,双环醇在用于治疗他汀类药物引起的肝损伤时安全有效。

4 结语

作为一线调脂药,他汀类药物能很好地降低TG及TC,有效改善心脑血管疾病,从而减少心脑血管梗死等不良事件的发生,他汀类药物总体安全性好,ADR发生率低,在预防治疗一、二级心脑血管事件上发挥着重要作用^[50]。本文综合分析他汀类药物致DILI情况、影响因素及可能机制。发现他汀DILI发生与患者的年龄、是否饮酒、是否有基础疾病及是否肝脏表面抗原(HBsAg)阳性相关。药物相互作用以及他汀的药动学差异也是其DILI发生的重要因素,不同种类的他汀类药动学差异性致使了肝损伤情况的表现差异性。此外,基因多态性也是他汀类药物DILI的影响因素之一,携带相关突变型基因的患者,其肝损伤发生率较野生型高。

虽然关于他汀类药物肝脏安全性研究文献屡见不鲜,研究结果有时出现矛盾之处,总体来说他汀类药物在CVD中的获益远大于风险,临床上可以积极地应用这类药物。关于此类药物致DILI的防治措施,需深入了解他汀类药物致DILI发生情况、影响因素,结合患者年龄、是否饮酒、基础疾病等相关危险因素,选用合适的他汀类药物,合理确定他汀类药物的剂量。联合用药应注意药物的相互作用,治疗过程中需监测肝功能,早期发现肝功能异

常现象并积极处理。对于他汀类药物所致DILI除对症支持治疗外,还可选用合适的药物进行保肝治疗,减少或避免病情加重引发的不良后果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

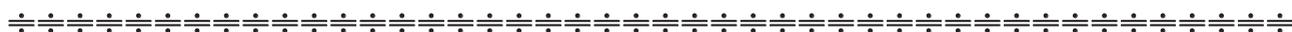
- [1] 中国心血管病预防指南(2017)写作组,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心血管病预防指南(2017) [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(1): 10-25. Chinese Cardiovascular Disease Prevention Guidelines (2017) Writing Group, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Chinese guidelines for the prevention of cardiovascular diseases (2017) [J]. Chin J Cardiol, 2018, 46(1): 10-25.
- [2] 胡盛寿,王增武. «中国心血管健康与疾病报告2022»概述 [J]. 中国心血管病研究, 2023, 21(7): 577-600. Hu S S, Wang Z W. Overview of report on cardiovascular health and diseases in China 2022 [J]. Chin J Cardiovasc Res, 2023, 21(7): 577-600.
- [3] 史威力,李明艳,段红艳. «他汀类药物用于成年人心血管疾病的一级预防:美国预防临床服务指南工作组推荐声明»解读 [J]. 中国全科医学, 2024, 27(12): 1405-1412. Shi W L, Li M Y, Duan H Y. Statin use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Interpretation of the US Preventive Services Task Force Recommendation Statement [J]. Chin Gen Pract, 2024, 27(12): 1405-1412.
- [4] 王增武,刘静,李建军,等. 中国血脂管理指南(2023年) [J]. 中国循环杂志, 2023, 38(3): 237-271. Wang Z W, Liu J, Li J J, et al. Chinese guidelines for lipid management (2023) [J]. Chin Circ J, 2023, 38(3): 237-271.
- [5] 朱扬媚,曹建刚,周玉生. 基因检测在降脂药物个体化治疗中的应用 [J]. 中国药房, 2023, 34(9): 1147-1152. Zhu Y M, Cao J G, Zhou Y S. Application of genetic testing in individualized treatment of lipid-lowering drugs [J]. J China Pharm, 2023, 34(9): 1147-1152.
- [6] 陈锐,王昊天,张抒扬. 他汀类药物安全性研究进展 [J]. 中国循环杂志, 2012, 27(2): 158-160. Chen R, Wang H T, Zhang S Y. Research progress on safety of statins [J]. Chin Circul J, 2012, 27(2): 158-160.
- [7] 宋媛媛,杜丽萍,王蕴怡,等. 他汀类药物在临床应用中的不良反应及产生机制 [J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(1): 174-177, 182. Song Y Y, Du L P, Wang Y Y, et al. Adverse reactions and mechanisms of statins in clinical application [J]. Chin J Biochem Pharm, 2016, 36(1): 174-177, 182.

- [8] Verma S K, Huang J, Hutchinson H G, et al. Statin use and severe acute liver injury among patients with elevated alanine aminotransferase [J]. *Clin Epidemiol*, 2022, 14: 1535-1545.
- [9] Amit S, Abhimanyu G. Severe liver injury associated with high-dose atorvastatin therapy [J]. *J Investig Med High Impact Case Rep*, 2021, 9: 23247096211014050.
- [10] 张金秀, 徐晖, 姜洪满. 某院500例住院患者他汀类药物应用情况分析 [J]. *临床合理用药杂志*, 2022, 15(36): 168-171.
- Zhang J X, Xu H, Jiang H M. Analysis of the application of statins in 500 inpatients in a hospital [J]. *Chin J Clin Ration Drug Use*, 2022, 15(36): 168-171.
- [11] Giovanna O, Fabio N, Francesca C. A case of statin-induced liver injury with positive rechallenge with a second statin. Is there a class effect? [J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2021, 32(6): 1151-1155.
- [12] 王映辉, 李桃, 廖绘云, 等. 他汀类药物引起肝功能异常的系统评价 [J]. *中国药房*, 2014, 25(24): 2234-2237.
- Wang Y H, Li T, Liao H Y, et al. Systematic review of statins-induced liver dysfunction [J]. *J China Pharm*, 2014, 25(24): 2234-2237.
- [13] Jacobson T A. Statin safety: lessons from new drug applications for marketed statins [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97(8A): 44C-51C.
- [14] 宁可欣. 他汀类药物导致肝损害的影响因素探讨 [J]. *心理月刊*, 2020, 15(1): 201.
- Ning K X. Discussion on the influencing factors of liver damage caused by statins [J]. *Psychol Magaz*, 2020, 15(1): 201.
- [15] 陈崇泽, 吴川龄, 刘敏惠, 等. 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 [J]. *现代药物与临床*, 2022, 37(8): 1860-1865.
- Chen C Z, Wu C L, Liu M H, et al. Analysis of the correlation factors of adverse reactions of atorvastatin-induced liver injury in Fuzhou Changle District Hospital from 2010 to 2021 [J]. *Drugs Clin*, 2022, 37(8): 1860-1865.
- [16] 王鹏, 严妍, 于文君, 等. 他汀类药物不良反应的研究进展 [J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(22): 2035-2039.
- Wang P, Yan Y, Yu W J, et al. Research progress on adverse reactions of statins [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2016, 36(22): 2035-2039.
- [17] 高海洋. 他汀类药物导致肝损伤的诊断和监测 [J]. *心血管病学进展*, 2017, 38(3): 271-276.
- Gao H Y. Diagnosis and monitoring of liver injury caused by statins [J]. *Adv Cardiovasc Dis*, 2017, 38(3): 271-276.
- [18] Su F Y, Li W H, Zhao X D, et al. Risk factors analysis of severe liver injury induced by statins [J]. *Horm Metab Res*, 2024..
- [19] 李军伟. 1例辛伐他汀与罗红霉素合用致严重肝损害的报告 [J]. *求医问药: 下半月*, 2012, 10(11): 470-471
- Li J W. A case report of severe liver damage caused by simvastatin combined with roxithromycin [J]. *Seek Med Ask Med*, 2012, 10(11): 470-471
- [20] 喻明丽, 陈洁, 陈永刚, 等. 他汀类药物致肝损伤的生化特征 [J]. *昆明医科大学学报*, 2018, 39(8): 13-17.
- Yu M L, Chen J, Chen Y G, et al. Biochemical characteristics of liver injury induced by statins [J]. *J Kunming Med Univ*, 2018, 39(8): 13-17.
- [21] 申利娜, 许铭娟, 姬利红. ABCB1基因多态性对阿托伐他汀降脂疗效与肝功能异常不良反应的影响 [J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2022, 28(8): 1022-1025.
- Shen L N, Xu M J, Ji L H. Effects of ABCB1 gene polymorphism on lipid-lowering efficacy of atorvastatin and adverse reactions of abnormal liver function [J]. *Chin Mag Drug Abuse Prev Treat*, 2022, 28(8): 1022-1025.
- [22] Koya F, Hiroshi N, Toshihisa I, et al. ABCB1 polymorphism is associated with atorvastatin-induced liver injury in Japanese population [J]. *BMC Genetics*, 2016, 17(1): 79.
- [23] 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): 232-236.
- Zeng H Q, Zhang Q, Peng W X. Mechanism of atorvastatin-induced liver injury [J]. *Adv Drug React J*, 2012, 14(4): 232-236.
- [24] 苏宝婷, 王以美, 周维, 等. 辛伐他汀诱导肝细胞线粒体毒性及机制研究 [A]// 2017(第三届)毒性测试替代方法与转化毒理学(国际)学术研讨会会议论文集 [C]. 南京: 中国毒理学会, 2017: 208-209.
- Su B T, Wang Y M, Zhou W, et al. Study on mitochondrial toxicity and mechanism of simvastatin-induced hepatocyte mitochondrial toxicity [A]// 2017 (3rd) Toxicity Testing Alternatives and Translational Toxicology (International) Symposium Proceedings [C]. Nanjing: China Society of Toxicology, 2017: 208-209.
- [25] 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.
- Su P, Chen Y, Zhang G P, et al. Study on the hepatotoxicity mechanism of atorvastatin [J]. *Drug Eval Res*, 2019, 42(11): 2174-2179.
- [26] Álvaro P. Drug-induced liver injury caused by simvastatin associated with antinuclear antibodies [J]. *Med Clin*, 2015, 144(4): 189-190.
- [27] Sánchez M, Castiella A, Zapata E, et al. Autoimmune hepatitis (immune-mediated liver injury) induced by rosuvastatin [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2018, 41(5): 311-313.

- [28] Pelli N, Setti M, Ceppa P, et al. Autoimmune hepatitis revealed by atorvastatin [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 15(8): 921-924.
- [29] 李晓芸, 钟巍, 茅益民. 他汀类药物相关药物性肝损伤 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(6): 659-663.
Li X Y, Zhong W, Mao Y M. Statin-related drug-induced liver injury [J]. *Chin J Hepatol*, 2023, 31(6): 659-663.
- [30] 杜望春, 杨涛, 高宁舟, 等. 老年人药品不良反应的监测和预防 [J]. *药物流行病学杂志*, 2014, 23(6): 385-388.
Du W C, Yang T, Gao N Z, et al. Monitoring and prevention of adverse drug reactions in the elderly [J]. *J Pharmacoepidemiol*, 2014, 23(6): 385-388.
- [31] 康雷, 林孝威, 王国栋, 等. 药物性肝损伤药理学实践探索 [J]. *中国药师*, 2017, 20(11): 2025-2029.
Kang L, Lin X W, Wang G D, et al. Exploration of pharmaceutical practice in drug-induced liver injury [J]. *China Pharm*, 2017, 20(11): 2025-2029.
- [32] 张学云, 郑松柏. 他汀类药物所致肝功能异常及其处理策略 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2021, 40(4): 246-250.
Zhang X Y, Zheng S B. Statins-induced liver dysfunction and its treatment strategies [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2021, 40(4): 246-250.
- [33] 夏训明. 他汀类降血脂药的安全政策作出重大修改 [J]. *广东药学院学报*, 2012, 28(2): 191.
Xia X M. The safety policy of statins has been significantly modified [J]. *Acad J Guangdong Coll Pharm*, 2012, 28 (2): 191.
- [34] 基层心血管病综合管理实践指南2020 [J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2020, 12(8): 1-73.
Practice Guideline for Comprehensive Management of Cardiovascular Diseases at the Grassroots Level 2020 [J]. *Chin J Front Med Sci: Electr Ed*, 2020, 12(8): 1-73.
- [35] 茅益民, 刘晓琳, 陈成伟. 2013年美国FDA药物性肝损伤指南介绍——医药研发企业上市前的临床评估 [J]. *肝脏*, 2013, 18(5): 325-330.
Mao Y M, Liu X L, Chen C W. Introduction to the US FDA guidelines for drug-induced liver injury in 2013-Pre-marketing clinical evaluation of pharmaceutical R & D companies [J]. *Chin Hepatol*, 2013, 18(5): 325-330.
- [36] 马世武, 刘成海, 刘晓琰, 等. 中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版) [J]. *胃肠病学*, 2022, 27(6): 341-375.
Ma S W, Liu C H, Liu X Y, et al. Chinese guideline for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury (2023 edition) [J]. *Chin J Gastroenterol*, 2022, 27(6): 341-375.
- [37] 张虹, 金艳蕾, 唐君. 疑似联合用药导致药物性肝损伤1例的诊治分析 [J]. *中国社区医师*, 2023, 39(16): 52-54.
Zhang H, Jin Y L, Tang J. Analysis of the diagnosis and treatment of 1 case of suspected drug-induced liver injury caused by drug combination [J]. *Chin Commun Doct*, 2023, 39(16): 52-54.
- [38] Abdoli N, Azarmi Y, Eghbal A M. Protective effects of N-acetylcysteine against the statins cytotoxicity in freshly isolated rat hepatocytes [J]. *Adv Pharm Bull*, 2014, 4(3): 249-254.
- [39] Wang C Y, Kao T C, Lo W H, et al. Glycyrrhizic acid and 18 β -glycyrrhetic acid modulate lipopolysaccharide-induced inflammatory response by suppression of NF- κ B through PI3K p110 δ and p110 γ inhibitions [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(14): 7726-7733.
- [40] Schrofelbauer B, Raffetseder J, Hauner M, et al. Glycyrrhizin, the main active compound in licorice, attenuates pro-inflammatory responses by interfering with membrane-dependent receptor signalling [J]. *Biochem J*, 2009, 421(3): 473-482.
- [41] 缪晓辉. 如何防护抗结核药所致肝损伤 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36(10): 729-731.
Miu X H. How to protect liver injury caused by anti-tuberculosis drugs [J]. *Chin J Tuberc Respir Dis*, 2013, 36 (10): 729-731.
- [42] 赵艳萍, 杨华, 黄艳辉, 等. 药物性肝损伤针对性治疗的回顾性分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(23): 2424-2427.
Zhao Y P, Yang H, Huang Y H, et al. Retrospective analysis of targeted treatment of drug-induced liver injury [J]. *Chin J Hosp Pharm*, 2019, 39(23): 2424-2427.
- [43] 王晓艳, 李伟霞, 张辉, 等. 复方甘草酸苷防治药物性肝损伤有效性与安全性的Meta分析 [J]. *实用中医内科杂志*, 2021, 35(1): 22-27.
Wang X Y, Li W X, Zhang H, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of compound glycyrrhizin in the prevention and treatment of drug-induced liver injury [J]. *Intern Med J Pract Tradit Chin Med Sci*, 2021, 35(1): 22-27.
- [44] 许雪飞, 林迎瑶, 陈铭臻, 等. 水飞蓟宾对利福平和异烟肼致肝损伤中胆汁酸转运体Ntcp与Bsep的影响 [J]. *解剖学研究*, 2023, 45(1): 34-39.
Xu X F, Lin Y Y, Chen M Z, and so et al. Effects of silibinin on bile acid transporters Ntcp and Bsep in rifampicin and isoniazid-induced liver injury [J]. *Anat Res*, 2023, 45(1): 34-39.
- [45] 赵红, 吕芳芳, 桑荣霞, 等. 水飞蓟宾胶囊治疗药物性肝损伤的临床疗效 [J]. *甘肃医药*, 2021, 40(6): 490-493.
Zhao H, Lv F F, Sang R X, et al. Clinical efficacy of silybin capsule in the treatment of drug-induced liver injury [J]. *Gansu Med J*, 2021, 40(6): 490-493.
- [46] 钟闽铭. 多烯磷脂酰胆碱治疗抗结核药物所致肝损伤患者疗效及其对血清抗氧化应激指标的影响 [J]. *临床*

- 合理用药杂志, 2022, 15(9): 93-96.
- Zhong M M. The efficacy of polyene phosphatidylcholine in the treatment of patients with liver injury caused by anti-tuberculosis drugs and its effect on serum anti-oxidative stress indicators [J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2022, 15(9): 93-96.
- [47] 余娇, 王伟. 多烯磷脂酰胆碱对急性肝损伤患者血清NO、NOS水平的影响 [J]. 肝脏, 2018, 23(3): 269-270.
- Yu J, Wang W. Effect of polyene phosphatidylcholine on serum NO and NOS levels in patients with acute liver injury [J]. Chin Hepatol, 2018, 23(3): 269-270.
- [48] 谢雯, 于乐成. 双环醇临床应用专家共识——2020版 [J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2020, 14(3): 177-185.
- Xie W, Yu L C. Expert consensus on clinical application of bicyclol-2020 edition [J]. Chin J Exp Clin Infect Dis: Electr Ed, 2020, 14(3): 177-185.
- [49] Wu N Q, Wang L, Han Z, et al. A multicenter and randomized controlled trial of bicyclol in the treatment of statin-induced liver injury [J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 5760-5766.
- [50] 胡俊贤, 龚明惠, 陈冬苗, 等. 阿托伐他汀钙与瑞舒伐他汀钙治疗高脂血症的疗效及安全性差异分析 [J]. 海峡药理学, 2020, 32(3): 151-152.
- Hu J X, Gong M H, Chen D M, et al. Analysis of the difference in efficacy and safety between atorvastatin calcium and rosuvastatin calcium in the treatment of hyperlipidemia [J]. Strait Pharm J, 2020, 32(3): 151-152.

[责任编辑 李红珠]



· 公益广告 ·

