阿托伐他汀致肝损伤的多维机制与防治研究进展

王丽艳[1,2]，刘长杰[3#]，宋淑亮[1*]

1. 山东大学 海洋学院，山东 威海 264200
2. 莒县人民医院 药学部，山东 莒县 276500
3. 山东第二医科大学附属医院 药学部，山东 潍坊 261035

摘 要：阿托伐他汀是心血管疾病（CVD）防治的基础调脂药物，肝损伤是影响其长期用药的主要问题。系统梳理其致药物性肝损伤（DILI）的影响因素、机制与防治策略。影响因素方面，给药剂量、代谢性药物相互作用等药物因素与年龄、基础疾病、饮酒史、乙型肝炎病毒感染等个体差异，以及药物代谢、转运及免疫相关基因多态性等宿主因素共同构成风险谱系；分子机制方面，毒性中间体介导的直接损伤、胆汁酸稳态失衡、免疫介导损伤与线粒体功能障碍 4 条通路协同作用，汇聚于线粒体功能障碍与氧化应激的恶性循环。结合《中国药物性肝损伤诊治指南（2023 年版）》及最新临床证据，提出用药前风险分层、用药中早期预警、损伤后机制靶向的管控策略，并按肝损伤类型归纳保肝药物的选用原则（单药优先、靶点匹配、避免叠加），为阿托伐他汀的个体化用药、DILI 的早期预警及精准干预提供理论支撑与临床参考。

关键词：阿托伐他汀；药物性肝损伤；线粒体功能障碍；保肝药物；基因多态性；精准防治

中图分类号：R969.3 **文献标志码：**A **文章编号：**1674 - 6376(2026)11 - 4088 - 09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.11.023

Research progress on multidimensional mechanisms and prevention and treatment of atorvastatin-induced liver injury

WANG Liyan[1,2], LIU Changjie[3], SONG Shuliang[1]

1. College of Oceanography, Shandong University, Weihai 264200, China
2. Pharmacy Department, Juxian People's Hospital, Juxian 276500, China
3. Pharmacy Department, Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University, Weifang 261035, China

Abstract: Atorvastatin is a basic lipid-lowering drug for the prevention and treatment of cardiovascular disease (CVD), and liver injury is the main problem affecting its long-term use. This article systematically reviews the influencing factors, mechanisms, and prevention and treatment strategies of atorvastatin-induced drug-induced liver injury (DILI). In terms of influencing factors, drug-related factors such as dosage and metabolic drug interactions, together with host-related factors including individual differences (age, underlying diseases, alcohol consumption, and hepatitis B virus infection) and polymorphisms of genes related to drug metabolism, transport, and immunity, jointly constitute a risk spectrum. In terms of molecular mechanisms, four pathways—direct injury mediated by toxic intermediates, disturbance of bile acid homeostasis, immune-mediated injury, and mitochondrial dysfunction—act synergistically and converge on the vicious cycle between mitochondrial dysfunction and oxidative stress. Combined with the Chinese Guideline for Diagnosis and Management of Drug-Induced Liver Injury (2023 version) and the latest clinical evidence, management strategies of risk stratification before medication, early warning during medication, and mechanism-targeted therapy after injury are proposed, and the principles for selecting hepatoprotective drugs according to the type of liver injury are summarized (single-agent priority, target matching, and avoidance of drug stacking), so as to provide theoretical support and clinical reference for the individualized use of atorvastatin, early warning of DILI, and precision intervention.

Key words: atorvastatin; drug-induced liver injury; mitochondrial dysfunction; hepatoprotective drugs; gene polymorphism; precision prevention and treatment

收稿日期：2026-06-19

作者简介：王丽艳，主管药师，研究方向为临床药理学。E-mail: wly416110@126.com

#共同第一作者：刘长杰，硕士研究生，研究方向为心血管药理学。E-mail: 27549470@qq.com

***通信作者：**宋淑亮，博士，高级实验师，研究方向为药理学。E-mail: songshuliang@sdu.edu.cn

心血管疾病（CVD）是全球首位死因，世界卫生组织《2025 年世界卫生统计报告》指出，以心脏病、卒中为主的非传染性疾病过早死亡人数仍在上升，其负担加重主要与人口增长和老龄化相关[1]。血脂异常是 CVD 重要的可控危险因素，降低低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）是 CVD 防治的首要策略；他汀类药物具有调节血脂、抗炎及稳定动脉粥样硬化斑块等作用，可显著降低不良心血管事件风险，是国内外血脂管理指南推荐的基础调脂药物[2]。阿托伐他汀属指南推荐的高强度他汀，调脂强度与总体耐受性均较好，临床应用广泛；2022 年，《集中带量采购政策下山东省调脂药物临床综合评价专家共识》对 15 个调脂药物的量化评价中，阿托伐他汀评分居首，被列为强推荐[3]。然而，随着应用人群不断扩大，该药的获益与风险并存，肝损伤是影响其长期应用的主要安全性问题。

他汀类药物所致药物性肝损伤（DILI）约占全部药物 DILI 的 5.3%，其中阿托伐他汀引起的 DILI 占比最高，达 42.7%[4]。阿托伐他汀相关 DILI 多为无症状性转氨酶升高，临床上易被忽视，部分可进展为胆汁淤积型或混合型肝损伤，少数严重者可发生急性肝衰竭[4]。我国 DILI 发生率呈逐年上升趋势，其识别与防控仍面临挑战；《中国药物性肝损伤诊治指南（2023 年版）》据此要求对具有潜在肝毒性的药物开展基线与服药期间的肝功能监测[5]。对需要长期服用阿托伐他汀的 CVD 患者而言，这一风险的临床处理并不轻松：减量或停药意味着失去他汀类药物带来的心血管获益，继续原方案治疗则需承担肝功能进一步恶化的风险。如何在保障降脂疗效的同时控制肝损伤，已成为阿托伐他汀临床应用中亟待回答的安全性命题。

阿托伐他汀肝损伤的已有研究多集中于单一风险因素或单一损伤通路，影响因素、分子机制与临床防治三者之间缺乏系统串联，临床上亦缺少可与阿托伐他汀协同使用的保肝用药方案。针对这一缺口，本文在归纳药物相关因素与宿主相关因素的基础上，系统梳理阿托伐他汀致 DILI 的多维分子机制，并据此提出预防策略与针对性保肝药物的选用原则，以期为阿托伐他汀的个体化用药、DILI 的早期预警及精准干预提供理论依据，并为开发兼具降脂与保肝活性的联合用药方案提供参考。

1　阿托伐他汀致 DILI 的影响因素

近年来多项大样本临床研究与系统综述证实，阿托伐他汀诱发 DILI 是药物相关因素与宿主相关因素共同作用的结果[6]，其中给药剂量、药物代谢相互作用属于临床可调控因素，而年龄、基础疾病、饮酒史等个体差异及药物代谢/转运/免疫相关基因多态性是决定个体易感性差异的核心内因，四者共同构成阿托伐他汀致 DILI 的核心风险谱系[7-8]。2025 年 1 项基于 FAERS 数据库的 7 779 例他汀相关 DILI 的回顾性研究显示，高剂量、联用细胞色素 P450 酶（CYP）3A4 抑制剂、高龄（≥65 岁）、*ABCB1* 基因风险型是阿托伐他汀相关 DILI 的 4 大独立危险因素，可解释 81.2%的肝损伤发生风险[9]。明确这些影响因素，不仅能为临床精准识别肝损伤高危人群、加强用药监测提供依据，更能为筛选适配的联合用药对象、制定个体化联合用药方案奠定基础，是实现阿托伐他汀安全用药的关键环节。

1.1　剂量因素

给药剂量是阿托伐他汀致 DILI 的首要可控因素，随着剂量增加，肝功能异常发生率显著上升。高强度阿托伐他汀治疗已被证实是偶发性转氨酶升高和 DILI 的最常见诱因[10]。

Cai 等[11]纳入 120 456 例受试者的 Meta 分析证实，阿托伐他汀引起的肝功能障碍与剂量显著相关，高剂量治疗组肝损伤风险显著高于低剂量组。张金秀等[12]对 500 例住院患者开展的回顾性研究结果显示，阿托伐他汀临床使用率为 84.0%（420 例），其中 38.0%（190 例）的用药患者发生 DILI，且进一步分析表明 47%的肝损伤可归因于给药剂量不合理，主要为超推荐剂量使用，即使在 10～20 mg 常规剂量内，剂量使用不当仍为导致肝损伤的主要风险因素。上述研究一致提示高剂量用药人群是阿托伐他汀肝损伤的高危群体，也是临床联合用药干预的重点对象，需在常规肝功能监测的基础上，考虑联合保肝与调脂药物，进而降低肝损伤风险。

1.2　代谢因素

阿托伐他汀主要经 CYP3A4 代谢，口服后经肠道吸收进入血液循环，被肝细胞摄取后转化为极性更大的代谢产物，通过胆汁或尿液排出体外。其独特的药动学特征［血浆消除半衰期约 14 h，而对 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A（HMG-CoA）还原酶抑制作用的半衰期达 20 h 以上］导致药物在肝脏内代谢清除时间长，相较于辛伐他汀、洛伐他汀，其肝损伤潜在风险更高[13]。

临床实践中，阿托伐他汀常与其他药物联合使

用（尤其老年共病患者），易发生代谢途径竞争。当与 CYP3A4 竞争性拮抗剂（如大环内酯类抗生素、贝特类调脂药、部分抗真菌药）联用时，可导致阿托伐他汀血药浓度升高，显著增加 DILI 风险。Su 等[14]对 1 211 例他汀类相关 DILI 病例的多因素分析显示，联合用药是重度 DILI 的独立危险因素，风险较单用他汀类药物增加 2.08 倍，且阿托伐他汀联合用药组严重肝损伤发生率最高。这一结果提示，临床联合用药需规避代谢途径冲突的药物，同时优先选择与阿托伐他汀无代谢竞争、且兼具保肝调脂活性的药物，实现安全用药与协同治疗的双重目标。

1.3 个体差异因素

个体差异是导致阿托伐他汀致 DILI 易感性差异的重要原因，主要涉及年龄、基础疾病、饮酒史及乙肝病毒感染状态等。Zhou 等[9]基于美国 FAERS 数据库 7 779 例他汀类相关 DILI 病例的分析显示，阿托伐他汀相关 DILI 发生率最高（53.48%），且高龄（≥65 岁）患者发生率显著高于低龄（＜65 岁）患者。这一现象与老年患者肝肾功能退化、药物代谢能力下降及共病较多有关[15]。

基础疾病状态同样显著影响 DILI 风险。陈崇泽等[16]对 74 例阿托伐他汀相关 DILI 病例的分析显示，93.2%（69 例）患者合并基础疾病（冠心病、糖尿病、脑梗死等），仅 6.8%（5 例）无基础疾病，差异具有统计学意义（P＜0.05）。合并基础疾病患者常需多药联合治疗，可能通过药物代谢酶竞争、肝细胞氧化应激增强等机制增加肝脏代谢负担，提升 DILI 易感性[17-18]。此外，饮酒史、乙肝病毒感染等因素可进一步加重肝脏损伤，与阿托伐他汀的肝毒性产生协同作用，需在用药前充分评估[15,19]。存在个体差异的高危人群，是临床联合使用保肝调脂药物的主要适用人群，通过联合用药，可针对性降低肝损伤风险，保障阿托伐他汀的持续用药。

1.4 基因多态性

基因多态性是阿托伐他汀致 DILI 个体差异的核心遗传基础，主要涉及药物代谢酶、转运蛋白及免疫相关基因的单核苷酸多态性（SNPs），可通过影响药物代谢效率、转运过程及免疫应答强度调控肝损伤风险[20]。

药物基因组学研究表明，*SLCO1B1*、*CYP3A4*、*ABCB1* 等基因多态性是调控阿托伐他汀肝脏暴露与肝损伤易感性的关键遗传因素。系统综述显示，*SLCO1B1* c.521T＞C（rs4149056）CC 基因型降低肝脏摄取功能，使阿托伐他汀系统暴露升高 2～4 倍，DILI 风险升高约 2.1 倍；CYP3A4*22（rs35599367）慢代谢型使药物清除率下降 20%～30%，与 CYP3A4 抑制剂联用时风险放大 3～4 倍[15]。1 项纳入 242 名健康志愿者的全基因组关联研究证实，*SLCO1B1* 功能缺失型使阿托伐他汀的药时曲线下面积（AUC）升高 2.45 倍（P＝5.6×10^{-11}），CYP3A4 中间代谢型使 2-羟基阿托伐他汀暴露增加 33%（P＝0.022），并首次发现 LPP rs1975991 与阿托伐他汀药动学相关，拓展了遗传变异对药物暴露影响的认识[21]。

Fukunaga 等[22]针对 444 例患者的研究进一步证实，*ABCB1* 基因 rs2032582 位点（2677G>T/A）的 G 等位基因与阿托伐他汀诱导性肝损伤（AILI）风险增加显著相关。申利娜等[23]对 110 例高脂血症患者的研究显示，*ABCB1* 基因 2677T＞G 位点基因型分布为 GG 型（54.55%）、GT 型（23.64%）及 TT 型（21.82%），其中 GG 基因型携带者肝损伤发生率显著高于 GT 型与 TT 型（P＜0.05），提示该位点可作为 DILI 风险预测的潜在遗传标志物。

综上，剂量、药物相互作用及饮酒等为阿托伐他汀肝损伤的可控危险因素，个体差异与基因多态性为易感性核心内因。因此，系统明确各类因素的作用特点，不仅可为风险分层提供依据，更能为优化阿托伐他汀用药方案、制定针对性的肝损伤防控策略、提升临床用药安全性提供直接支撑。

2 阿托伐他汀致 DILI 的分子机制

目前，阿托伐他汀致 DILI 的确切分子机制尚未完全阐明。现有研究提示，其肝毒性发生可能与药物代谢毒性中间体蓄积、肝脏胆汁酸稳态失衡、肝细胞线粒体功能障碍、机体免疫介导损伤等多条通路相关，且各通路之间相互关联、协同作用，共同介导肝细胞的损伤（图 1）[24-25]。其中线粒体功能障碍引发的氧化应激是主要病理环节，而深入阐明上述机制，不仅能为阿托伐他汀致 DILI 的早期预警标志物筛选提供理论依据，更能为筛选具有针对性保护作用的联合用药候选药物奠定分子基础。

2.1 毒性中间体介导的直接损伤

肝脏作为阿托伐他汀的主要代谢场所，其亲脂性结构使其易进入肝细胞，经 CYP3A4 代谢生成亲电子物质及自由基等活性中间体。这些代谢产物可通过 2 种途径导致肝细胞损伤：一是亲电子代谢物与肝细胞内功能蛋白（酶、结构蛋白）的巯基等亲

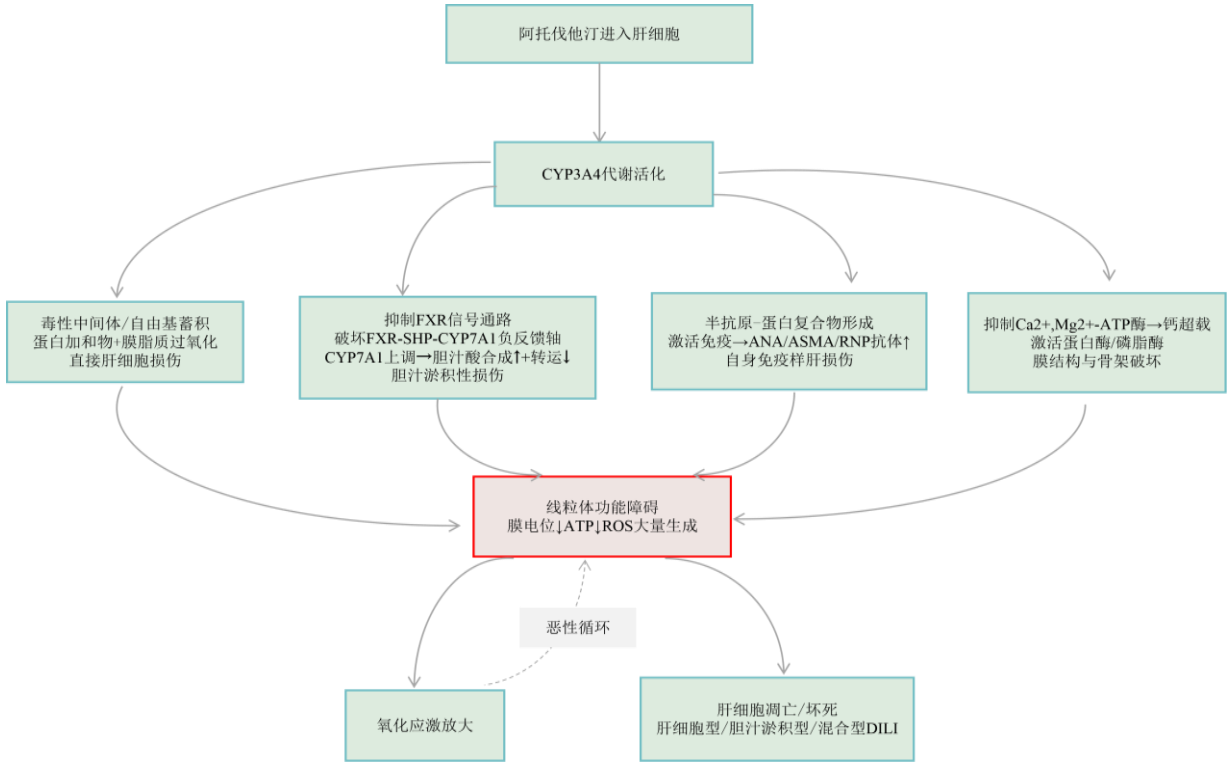


图 1　阿托伐他汀致 DILI 的分子机制

Fig. 1　Molecular mechanisms of atorvastatin-induced DILI

核位点发生共价结合，形成加合物，导致蛋白质失活或功能障碍；二是自由基引发细胞膜及细胞器膜脂质过氧化反应，破坏膜结构完整性、流动性与通透性[26]。2 种途径共同作用导致肝细胞死亡，引发 DILI。这一机制已被多项体外实验证实，阿托伐他汀代谢中间体的蓄积量与肝细胞损伤程度呈正相关[27]。

2.2　胆汁酸稳态失衡

胆汁酸稳态失衡是阿托伐他汀致胆汁淤积型 DILI 的核心机制。阿托伐他汀及其活性代谢产物可通过特异性结合肝细胞胆管膜转运蛋白，干扰法尼醇 X 受体（FXR）信号调控通路，导致下游胆汁酸转运体功能失调，引发肝内胆汁淤积[28]。临床研究已证实，阿托伐他汀可诱导长期胆汁淤积，他汀相关 DILI 中胆汁淤积型占比突出[29-30]。

具体而言，阿托伐他汀对胆汁酸代谢的干扰主要体现在 2 个方面：一是下调肝细胞胆管侧膜及血窦侧膜上关键转运蛋白的表达与功能，抑制胆汁酸排泄，导致其在肝细胞内滞留；二是通过破坏 FXR-小异二聚体伴侣（SHP）-CYP7A1 负反馈轴，使 CYP7A1 持续高表达、酶活性显著增强，从而加速胆汁酸生物合成，进一步加重排泄负担[15,31-32]。Li 等[33]研究显示，阿托伐他汀可显著上调肝脏 CYP7A1 活性，加速胆汁酸合成，引发排泄障碍，为胆汁淤积型 DILI 提供了分子层面的解释。

2.3　免疫介导损伤

免疫介导机制是阿托伐他汀致自身免疫样肝炎（DI-ALH）的核心原因，临床研究已证实阿托伐他汀是他汀类药物诱导 DI-ALH 最常见的致病药物[25]。部分患者血清中可检测到抗核抗体（ANA）、抗平滑肌抗体（ASMA）等自身免疫标志物，提示药物代谢产物可能作为半抗原，与肝细胞内蛋白结合形成抗原复合物，触发异常免疫应答，导致肝细胞损伤。

Pelli 等[34]报道，阿托伐他汀 20 mg·d^{-1} 治疗可导致转氨酶升高、血清免疫球蛋白 G（IgG）水平上升、补体 C3/C4 水平降低，且 ANA/ASMA 滴度≥ 1∶1 280，停药后症状缓解，提示免疫机制参与损伤过程。Tse 等[35]的病例报告进一步证实，长期阿托伐他汀治疗可诱发 ANA 滴度 1∶640 阳性及抗核糖核蛋白（RNP）抗体阳性，伴随转氨酶、胆红素升高，再次验证了免疫介导的肝损伤机制。

2.4　线粒体功能障碍

值得注意的是，上述多种损伤途径最终均会汇

聚于线粒体功能紊乱这一关键环节，也是阿托伐他汀致肝损伤的关键分子机制。已有研究报道，阿托伐他汀为亲脂性药物，更容易渗透进入 β 细胞并到达线粒体，导致线粒体功能障碍、氧化应激等[36]。线粒体是肝细胞能量代谢的关键所在，通过参与三磷酸腺苷（ATP）合成、凋亡信号传导及活性氧（ROS）调节维持细胞稳态[37]。大剂量阿托伐他汀可通过直接损伤线粒体膜结构、抑制酶活性等途径，导致线粒体膜电位降低、ATP 生成减少及 ROS 堆积，而异常的 ROS 蓄积则会引发氧化应激，最终引发肝细胞凋亡或坏死[24]。

苏萍等[38]的体外实验证实，阿托伐他汀在 125、250、500 μmol·L^{-1} 浓度下均能显著抑制肝细胞 Ca^{2+}, Mg^{2+}-ATP 酶活性（$P<0.01$），并降低线粒体膜电位（$P<0.001$），且呈浓度相关性。其中 Ca^{2+}, Mg^{2+}-ATP 酶是维持肝细胞钙离子稳态、细胞膜稳定性及能量代谢的关键分子，其活性受抑将直接引发细胞内钙超载，进而激活钙依赖性蛋白酶、磷脂酶与核酸内切酶，造成细胞骨架解聚、膜结构破坏及线粒体损伤；钙超载还可进一步诱发 ROS 大量堆积，加剧氧化应激与脂质过氧化，共同推动肝细胞凋亡与坏死，构成阿托伐他汀肝毒性的重要病理环节[39]。Li 等[27]对 HepG2 细胞的研究进一步显示，阿托伐他汀处理 24 h 内可诱导浓度相关性细胞毒性，当浓度≥50 μmol·L^{-1} 时，线粒体毒性显著增强，表现为 ROS 大量生成、线粒体膜电位下降及凋亡率升高，提示线粒体功能障碍在阿托伐他汀致 DILI 中发挥关键作用。

综上，阿托伐他汀致 DILI 是多机制协同作用的结果，其中线粒体功能障碍作为关键主导机制，贯穿于肝损伤的全过程，并且线粒体功能紊乱会启动氧化应激，而氧化应激则进一步加剧线粒体损伤，二者双向调控、协同作用，共同驱动肝损伤的发生与进展。

3 阿托伐他汀致 DILI 的防治策略

阿托伐他汀在 CVD 治疗中的临床获益显著高于潜在肝损伤风险，因此仍可安全用于临床实践[40]。但当前临床针对阿托伐他汀相关肝损伤的处理仍以停药、减量与基础保肝治疗为主，缺乏统一、标准化的干预方案，且缺乏可与阿托伐他汀协同应用的联合用药方案，导致部分患者因肝损伤被迫中断降脂治疗，影响 CVD 的防治效果。所以制定精准防治的策略是保证阿托伐他汀持续用药的关键，而精准防治的关键在于风险分层、早期预警及靶向干预，结合《中国药物性肝损伤诊治指南（2023 年版）》推荐，可从预防与治疗 2 方面构建综合管控体系，而发现兼具调脂与保肝效果的联合用药方案，是实现阿托伐他汀肝损伤精准防治、保障降脂治疗连续性的关键。

3.1 预防策略

阿托伐他汀应用前需首先全面评估患者的风险谱系，包括宿主因素（年龄≥65 岁、合并基础疾病、饮酒史、乙肝病毒感染）与药物因素（剂量、联合用药）[5]。对高龄、共病较多的高风险患者，优先选择低剂量起始治疗，避免与 CYP3A4 抑制剂、肝毒性药物（如对乙酰氨基酚、贝特类降脂药）联合使用[41]。若需联合用药，优先选择代谢途径不重叠的药物，降低药物相互作用风险。

其次，用药前需测定肝功能生化指标与肌酸激酶活性基线，显著异常者推迟治疗直至指标复常[42]。初始治疗阶段（6 周内）评估安全性及血脂控制情况，3 个月时进行疗效复核，方案调整后 6 周内完成安全性再评估，达标后转为每 6～12 个月定期复查[43]。尽管部分指南不再要求常规监测肝酶，但对高风险患者仍需保持警惕，及时识别异常[2,44]。

目前，国内外临床已开始应用 *SLCO1B1* 基因检测指导他汀类药物的选择，但多限于疾病风险预测，对肝病史患者的 DILI 风险预测尚处于探索阶段[45]。随着药物基因组学证据的积累，基因型检测有望成为 DILI 的特异性诊疗方式之一。目前对于高风险人群，最理想的预防策略是联合兼具降脂与保肝活性的药物，在不中断阿托伐他汀降脂治疗的前提下，针对性降低肝损伤风险，实现调脂与保肝同步。

3.2 靶向治疗方案

阿托伐他汀致 DILI 的治疗关键是早期干预、阻止病情进展，根据肝损伤程度采取个体化策略，包括停药观察、支持治疗及保肝药物干预。一旦发现肝酶异常，首先排除其他肝损伤原因，若明确归因于阿托伐他汀，需遵循以下原则：转氨酶升高≥3 倍正常上限并伴胆红素升高（警戒性联合升高），建议减量或停药；非警戒性孤立升高（＜3 倍正常上限）者，可在密切监测下继续原方案或减量使用，亦可换用其他代谢途径的他汀类药物[40]。多数患者停药后肝功能可自行恢复，无需额外干预，重点在于监测指标变化。

在此基础上，依据毒性中间体蓄积、胆汁酸稳态失衡、线粒体功能障碍、免疫介导损伤 4 大核心机制，结合《中国药物性肝损伤诊治指南（2023 年版）》针对不同类型 DILI 可选择针对性保肝药物。异甘草酸镁可强效抗炎、稳定细胞膜、清除 ROS、恢复线粒体膜电位，是干预急性 DILI 的首选药物，尤其适用于以肝细胞损伤为主、伴随氧化应激增强的患者[46-47]。*N*-乙酰半胱氨酸（NAC）则可提升谷胱甘肽水平、直接清除 ROS、减轻脂质过氧化，针对性逆转阿托伐他汀所致 ROS 堆积与线粒体损伤，故针对发生线粒体功能障碍与氧化应激的患者，也可选用 NAC[48]。双环醇可抑制炎症信号通路、改善线粒体呼吸功能、减少肝细胞凋亡，对轻中度肝细胞损伤型及混合型 DILI 疗效确切，与阿托伐他汀所致毒性中间体损伤、线粒体损伤通路高度匹配[49-50]。甘草酸二铵、复方甘草酸苷等甘草酸制剂则可通过抗炎、膜保护作用协同减轻肝损伤，适合用于中度炎症反应病例；另外对于胆汁淤积型或混合型迁延病例优先选用熊去氧胆酸、*S*-腺苷蛋氨酸，可调节胆汁酸转运、改善胆管排泄、修复 FXR 通路功能，针对性缓解阿托伐他汀所致胆汁淤积与肝细胞内毒性蓄积[51]；对于伴自身抗体阳性（ANA、ASMA）的自身免疫样肝炎，则需要在停药基础上选用兼具免疫调节作用的保肝药物，必要时按指南给予短期干预，避免异常免疫持续放大损伤。

依据阿托伐他汀致 DILI 的具体机制，精准治疗强调“单药优先、靶点匹配、避免叠加”，不建议盲目联用多种保肝药，以防止增加肝脏代谢负担，提升用药安全性与疗效。阿托伐他汀致 DILI 的常用防治药物见表 1。

表 1　阿托伐他汀致 DILI 防治药物

Table 1　Preventive and therapeutic drugs for atorvastatin-induced DILI

肝损伤类型/核心机制	推荐保肝药物	药物作用优势
肝细胞损伤型、氧化应激增强	异甘草酸镁（首选）	强效抗炎、稳定细胞膜、清除 ROS、恢复线粒体膜电位
线粒体功能障碍、ROS 堆积	NAC	提升谷胱甘肽水平、清除 ROS、减轻脂质过氧化
轻中度肝细胞损伤型、混合型 DILI	双环醇	抑制炎症信号通路、改善线粒体呼吸、减少肝细胞凋亡
中度炎症反应	甘草酸二铵、复方甘草酸苷	抗炎、细胞膜保护，协同减轻肝损伤
胆汁淤积型、混合型迁延病例	熊去氧胆酸、*S*-腺苷蛋氨酸	调节胆汁酸转运、改善胆管排泄、修复 FXR 通路，减少毒性蓄积
自身免疫样肝炎（ANA、ASMA 阳性）	免疫调节类保肝药，必要时短期规范干预	抑制异常免疫反应，避免免疫介导损伤持续放大

4　结语与展望

阿托伐他汀是 CVD 防治的关键药物，盲目停药会显著增加不良心血管事件风险，因此在控制肝损伤与维持降脂获益之间寻找平衡点，成为临床亟待解决的问题[40]。本文系统分析表明，阿托伐他汀致 DILI 受剂量、药物相互作用、个体差异、基因多态性多维因素调控，前 3 者为可控因素，后 2 者为易感性核心；分子机制以毒性中间体蓄积、胆汁酸稳态失衡、线粒体功能障碍及免疫介导损伤协同作用为特征，各通路交叉汇聚，线粒体-氧化应激恶性循环为核心驱动；防治关键则在于用药前风险分层、用药中早期预警、损伤后机制靶向治疗。

尽管现有研究已取得一定进展，但仍存在不足：一是机制研究多局限于体外细胞或动物实验，临床转化证据不足；二是基因多态性的预测价值仍需大样本队列验证；三是不同保肝药物的个体化选择缺乏明确标准。未来研究应聚焦基础与临床的转化应用，通过多中心队列研究明确高风险人群的精准筛查指标，探索机制靶点的靶向干预药物，优化保肝药物的个体化治疗方案，进一步提升阿托伐他汀的用药安全性与有效性。

目前，临床主要缺乏兼具降脂活性与保肝功效、可与阿托伐他汀协同增效以实现 CVD 综合防治的候选物质，这也成为制约精准干预方案优化的关键瓶颈。近年来，随着中医药现代化研究的持续推进，中药活性组分因其良好的药理效应及较低的

不良反应风险，已成为当前研究的热点[52]。并且中药在 DILI 治疗中展现出显著疗效，临床应用日趋普及，已成为该领域备受关注的干预策略[53]。从中药中寻找可与阿托伐他汀联合用药的理想候选药物，有望实现降脂不中断、肝损伤可防控的临床目标，为 CVD 全程安全管理提供新策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] World Health Organization. World health statistics 2025: Monitoring health for the SDGs, sustainable development goals [R/OL]. (2025-05-15) [2026-05-12]. https://www.who.int/publications/i/item/9789240110496.

[2] 王增武, 郭远林. 中国血脂管理指南 (基层版 2024 年) [J]. 中国循环杂志, 2024, 39(4): 313-321.
Wang Z W, Guo Y l. Chinese guideline for lipid management (primary care version 2024) [J]. Chin Circ J, 2024, 39(4): 313-321.

[3] 山东省医院协会药物经济学专业委员会. 集中带量采购政策下山东省调脂药物临床综合评价专家共识 [J]. 中国药房, 2022, 33(15): 1793-1798.
Pharmacoeconomics Committee of Shandong Hospital Association. Expert consensus on the comprehensive clinical evaluation of lipid-lowering drugs under the centralized drug volume-based procurement policy in Shandong Province [J]. China Pharm, 2022, 33(15): 1793-1798.

[4] 李智, 魏栋, 万梅绪, 等. 他汀类药物致药物性肝损伤的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(5): 941-950.
Li Z, Wei D, Wan M X, et al. Research progress on drug-induced liver injury induced by statins [J]. Drug Eval Res, 2024, 47(5): 941-950.

[5] 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, 2023, 28(7): 397-431.
Ma S W, Liu C H, Liu X Y, et al. Chinese guideline for diagnosis and management of drug-induced liver injury (2023 version) [J]. Chin J Gastroenterol, 2023, 28(7): 397-431.

[6] 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.

[7] Ma M M, Xu Y Y, Sun L H, et al. Statin-associated liver dysfunction and muscle injury: Epidemiology, mechanisms, and management strategies [J]. Int J Gen Med, 2024, 17: 2055-2063.

[8] 李健春, 陈頔, 金鹏飞, 等. 肝损伤药物目录及合理用药专家共识 [J]. 中国药房, 2026, 37(3): 273-280.
Li J C, Chen D, Jin P F, et al. Expert consensus on the medication catalog for drug-induced liver injury and rational drug use [J]. China Pharm, 2026, 37(3): 273-280.

[9] Zhou L, Wu B, Bian Y, et al. Hepatotoxicity associated with statins: A retrospective pharmacovigilance study based on the FAERS database [J]. PLoS One, 2025, 20(7): e0327500.

[10] Saha A, Garg A. Severe liver injury associated with high-dose atorvastatin therapy [J]. J Investig Med High Impact Case Rep, 2021, doi: 10.1177/23247096211014050.

[11] Cai T, Abel L, Langford O, et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: Systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses [J]. BMJ, 2021, 374: n1537.

[12] 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 on the application of statins in 500 inpatients in a hospital [J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2022, 15(36): 168-171.

[13] 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. An analysis of biochemical characteristics of liver injury induced by statins [J]. J Kunming Med Univ, 2018, 39(8): 13-17.

[14] 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, 56(6): 419-423.

[15] Abdel-Rasol M A, El-Sayed W M. Mechanistic insights into atorvastatin-induced hepatotoxicity: Molecular pathways, clinical relevance, and strategies for safer personalized therapy [J]. Clin Exp Med, 2026, 26(1): 178.

[16] 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 factors related to adverse reactions of atorvastatin-induced liver injury in Fuzhou Changle District Hospital from 2010 to 2021 [J]. Drugs Clin, 2022, 37(8): 1860-1865.

[17] Badria F. *Polypharmacy and Inappropriate Medication Use* [M]. London: IntechOpen, 2025: 1-30.

[18] Gazzaniga G, Menichelli D, Poli D, et al. Drug-related hepatotoxicity risk in elderly patients with atrial fibrillation: Insights from the nationwide Italian START registry [J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 45782.

[19] Guo M Z, Zhao J L, Zhai Y J, et al. A prospective study of

hepatic safety of statins used in very elderly patients [J]. BMC Geriatr, 2019, 19(1): 352.

[20] León-Cachón R B R, Bamford A D, Meester I, et al. The atorvastatin metabolic phenotype shift is influenced by interaction of drug-transporter polymorphisms in Mexican population: Results of a randomized trial [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 8900.

[21] Mykkänen A J H, Tarkiainen E K, Taskinen S, et al. Genome-wide association study of atorvastatin pharmacokinetics: Associations with SLCO1B1, UGT1A3, and LPP [J]. Clin Pharmacol Ther, 2024, 115(6): 1428-1440.

[22] Fukunaga K, Nakagawa H, Ishikawa T, et al. ABCB1 polymorphism is associated with atorvastatin-induced liver injury in Japanese population [J]. BMC Genet, 2016, 17(1): 79.

[23] 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. Effect of ABCB1 gene polymorphism on lipid-lowering efficacy and adverse reactions related to abnormal liver function of atorvastatin [J]. Chin J Drug Abuse Prev Treat, 2022, 28(8): 1022-1025.

[24] Mollazadeh H, Tavana E, Fanni G, et al. Effects of statins on mitochondrial pathways [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2021, 12(2): 237-251.

[25] 谢翀, 肖影群. 阿托伐他汀诱导的自身免疫样肝炎 1 例及文献复习 [J]. 南昌大学学报 (医学版), 2024, 64(5): 103-106, F0003.
Xie C, Xiao Y Q. Atorvastatin-induced autoimmune hepatitis: A case report and literature review [J]. J Nanchang Univ Med Sci, 2024, 64(5): 103-106, F0003.

[26] 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]. Adverse Drug React J, 2012, 14(4): 232-236.

[27] Li L Z, Zhao Z M, Zhang L, et al. Atorvastatin induces mitochondrial dysfunction and cell apoptosis in HepG2 cells via inhibition of the Nrf2 pathway [J]. J Appl Toxicol, 2019, 39(10): 1394-1404.

[28] 夏斐斐, 宋冰雪, 宋雨晴, 等. 高剂量阿托伐他汀对肝损伤小鼠胆汁酸代谢的影响及其机制 [J]. 精准医学杂志, 2023, 38(5): 383-386.
Xia F F, Song B X, Song Y Q, et al. Influence of high-dose atorvastatin on bile acid metabolism in mice with liver injury and related mechanism [J]. J Precis Med, 2023, 38(5): 383-386.

[29] Merli M, Bragazzi M C, Giubilo F, et al. Atorvastatin-induced prolonged cholestasis with bile duct damage [J]. Clin Drug Investig, 2010, 30(3): 205-209.

[30] 陈步宽. 他汀类药物致肝损伤临床特点及影响因素分析 [J]. 肝脏, 2017, 22(10): 885-887, 903.
Chen B K. Clinical characteristics and associated factors in patients with statins induced liver injury [J]. Chin Hepatol, 2017, 22(10): 885-887, 903.

[31] Trauner M, Fuchs C D, Halilbasic E, et al. New therapeutic concepts in bile acid transport and signaling for management of cholestasis [J]. Hepatology, 2017, 65(4): 1393-1404.

[32] Kim K H, Choi J M, Li F, et al. Xenobiotic nuclear receptor signaling determines molecular pathogenesis of progressive familial intrahepatic cholestasis [J]. Endocrinology, 2018, 159(6): 2435-2446.

[33] Li W K, Li H, Lu Y F, et al. Atorvastatin alters the expression of genes related to bile acid metabolism and circadian clock in livers of mice [J]. PeerJ, 2017, 5: e3348.

[34] Pelli N, Setti M, Ceppa P, et al. Autoimmune hepatitis revealed by atorvastatin [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2003, 15(8): 921-924.

[35] Tse J, Natla S, Mekala R, et al. Atorvastatin-induced autoimmune hepatitis: A case report [J]. Cureus, 2023, 15(10): e47807.

[36] Salimi A, Khezri S, Vahabzadeh Z, et al. Hesperidin, vanillic acid, and sinapic acid attenuate atorvastatin-induced mitochondrial dysfunction via inhibition of mitochondrial swelling and maintenance of mitochondrial function in pancreas isolated mitochondria [J]. Drug Dev Res, 2024, 85(4): e22199.

[37] Coulson S Z, Duffy B M, Staples J F. Mitochondrial techniques for physiologists [J]. Comp Biochem Physiol Part B Biochem Mol Biol, 2024, 271: 110947.

[38] 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 hepatotoxic mechanism of atorvastatin [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(11): 2174-2179.

[39] Averbukh L D, Turshudzhyan A, Wu D C, et al. Statin-induced liver injury patterns: A clinical review [J]. J Clin Transl Hepatol, 2022, 10(3): 543-552.

[40] 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.

[41] 康雷, 林孝威, 王国栋, 等. 药物性肝损伤药学实践探

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 for drug-induced liver injury [J]. China Pharmacist, 2017, 20(11): 2025-2029.

[42] 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. Liver dysfunction caused by statins and its treatment strategy [J]. Chin J New Drugs Clin Remedies, 2021, 40(4): 246-250.

[43] 北京高血压防治协会, 北京糖尿病防治协会, 北京慢性病防治与健康教育研究会, 等. 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): 23-26.
Beijing Hypertension Association, Beijing Diabetes Prevention and Treatment Association, Beijing Research for Chronic Diseases Control and Health Education,et al. Practise guideline (2020) for integrated management of cardiovascular diseases in primary hospitals [J]. Chin J Front Med Sci (Electronic Version), 2020, 12(8): 23-26.

[44] 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(2): 191.
Xia X M. Major changes have been made to the safety policy of statins for lowering blood lipid [J]. Acad J Guangdong Coll Pharm, 2012(2): 191.

[45] Knežević S, Filippi-Arriaga F, Belančić A, et al. Metabolic syndrome drug therapy: the potential interplay of pharmacogenetics and pharmacokinetic interactions in clinical practice: a narrative review [J]. Diabetology, 2024, 5(4): 406-429.

[46] Wang Y F, Wang Z H, Gao M Q, et al. Efficacy and safety of magnesium isoglycyrrhizinate injection in patients with acute drug-induced liver injury: A phase II trial [J]. Liver Int, 2019, 39(11): 2102-2111.

[47] 姜歆蕾. 异甘草酸镁注射液治疗药物性肝损伤的效果及安全性 [J]. 中国药物经济学, 2022, 17(12): 51-53, 57.
Jiang X L. Efficacy and safety of magnesium isoglycyrrhizinate injection in the treatment of drug-induced liver injury [J]. China J Pharm Econ, 2022, 17(12): 51-53, 57.

[48] Abdoli N, Azarmi Y, Ali Eghbal M. Protective effects of *N*-acetylcysteine against the statins cytotoxicity in freshly isolated rat hepatocytes [J]. Adv Pharm Bull, 2014, 4(3): 249-254.

[49] Wu N Q, Wang L S, Han Z Y, 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] Tang J T, Gu J, Chu N H, et al. Efficacy and safety of bicyclol for treating patients with idiosyncratic acute drug-induced liver injury: A multicenter, randomized, phase II trial [J]. Liver Int, 2022, 42(8): 1803-1813.

[51] Yu Y C, Mao Y M, Chen C W, et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury [J]. Hepatol Int, 2017, 11(3): 221-241.

[52] 于冬冬, 韩乐, 王建明, 等. 中医药防治化疗药物性肝损伤的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2025, 40(1): 318-321.
Yu D D, Han L, Wang J M, et al. Research progress on prevention and treatment of chemotherapy-induced liver injury with traditional Chinese medicine [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2025, 40(1): 318-321.

[53] 张梦杰, 杨伟丽, 王茜, 等. 中医药治疗药物性肝损伤的用药规律分析 [J]. 中医药临床杂志, 2023, 35(3): 503-509.
Zhang M J, Yang W L, Wang X, et al. Analysis of the medication rule of traditional Chinese medicine for drug-induced liver injury [J]. Clin J Tradit Chin Med, 2023, 35(3): 503-509.

[责任编辑 刘东博]