·综 述·

他汀类降脂药致肝损害的诊断研究进展

马婷婷,范 鹰,张一娜*
(哈尔滨医科大学附属第二医院老年科,哈尔滨 150001)

【摘 要】 他汀类降脂药是一类选择性3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,也是目前临床上应用广泛的降低血脂进而减少心血管事件发生的药物。服用他汀类药物一段时间后,部分患者可能会出现转氨酶升高、肝脾肿大、黄疸等肝功能损害的临床表现,也可仅仅表现为无症状的转氨酶升高、直接胆红素升高、凝血酶原时间延长等。他汀类药物致肝损害(SILI)的诊断很大程度依靠临床医师经验,容易漏诊,因此本文对国内外SILI诊断进行了总结,以供临床医师参考,提高诊断水平。

【关键词】 他汀类药物;肝损害;诊断
【中图分类号】 R541.4 【文献标识码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.09.171

Advances in diagnosis of statin-induced liver injury

MA Ting-Ting, FAN Ying, ZHANG Yi-Na*
(Department of Geriatrics, the Second Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

【Abstract】 Statins, a group of selective 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzmye A (HMG-CoA) reductase inhibitors, are widely used in clinical practice as lipid lowering drugs to reduce cardiovascular events. However, after taking statins for some time, some patients may have elevated aminotransferases, hepatosplenomegaly, jaundice, and other clinical liver damaged manifestations, while others may be accompanied with asymptomatic elevated transaminases, increased direct bilirubin level, and prolonged prothrombin time. To a large extent, diagnosis of statin-induced liver injury (SILI) depends on the experience of clinicians, so missed diagnosis and misdiagnosis are common. In this article, we summarized the studies concerning SILI diagnosis to provide references for clinicians to improve diagnostic level.

【Key words】 statins; liver injury; diagnosis

Corresponding author: *ZHANG Yi-Na*, *E-mail*: *yinazhlu@163.com*

他汀类药物可抑制3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶,通过阻断HMG-CoA转变为胆固醇的前体甲羟戊酸,使得肝的低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)被反馈性激活,从而减少胆固醇合成,提高清除率,降低血清总胆固醇(total cholesterol, TC)及低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平。同时又通过抑制肝细胞合成载脂蛋白B-100,降低甘油三酯水平,预防和降低心脑血管疾病的发病率及病死率,是目前临床医师及患者较信赖的降脂及抗动脉粥样硬化首选药物,但部分患者服用他汀类药物一段时间后可出现他汀类药物致肝损害(statins induced liver injury, SILI)。SILI是指服用他汀类药物或同时服用几种药物后,由于联合用药、药物本身或其代谢产物而引起的肝损害。

随着心脑血管疾病发病率的升高,他汀类药物的使用频率明显增加,近年SILI的报道也越来越多,Demyen等[1]的研究数据表明肝损害率洛伐他汀(lovastatin)为0.6%,辛伐他汀(simvastatin)为0.7%,匹伐他汀(pitavastatin)为1.2%,氟伐他汀(fluvastatin)为1.3%。美国食品药品监督管理局(FDA)得出的结论是,个别患者发生SILI是罕见的,还不可预测,常规定期监测肝酶尚不能检测到或有效阻止严重肝损害[2]。Bays等[3]认为口服他汀类降脂药物之前应常规检查肝功能,之后不必复查。但美国和西班牙近期有关药物性肝损害的两大前瞻性研究中22例和47例肝损害与他汀类降脂药有关,

收稿日期:2016-03-01;修回日期:2016-05-26
通信作者:张一娜,E-mail:yinazhlu@163.com

阿托伐他汀(atorvastatin)在两组研究中出现的频率最高[3,4]。人群调查研究表明,他汀类药物中的阿托伐他汀药物性肝损害的风险为1/3693[5]。该药是一种高度亲脂性药物,由细胞色素P450(cytochrome,CYP)同工酶3A4代谢,增加药物剂量可使药物性肝损害发生的风险更高,鉴于它的严重肝损害情况,SILI仍是临床工作中不可轻视的问题。

1 他汀类药物致肝损害机制

目前SILI的机制尚未完全阐明,可能的机制如下。(1)药物本身的毒性所致。他汀类药物主要作用的靶器官是肝,在肝主要经CYP3A4酶代谢。(2)继发性效应。由于他汀类药物是HMG-CoA还原酶抑制剂,抑制HMG-CoA合成甲羟戊酸,从而使线粒体中辅酶Q10的浓度减少,因而损害细胞脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid,DNA)氧化、三磷酸腺苷(adenosine triphosphate,ATP)合成减少,最终导致细胞能量耗竭死亡[8,9]。(3)Mouawad等[10]的实验数据表明,他汀类降脂药物通过环氧合酶-2(cyclooxygenase,Cox-2)和微粒体前列腺素E合酶-1(microsomal prostaglandin E synthase-1,mPGES-1)依赖途径限制肝成纤维细胞扩散,同时法尼基化及异戊二烯参与蛋白质合成和细胞监管至关重要,他汀类药物在血管细胞和巨噬细胞中抑制法尼醇及异戊二烯表达mPGES-1和Cox-2。

2 他汀类药物致肝损害的诊断

2.1 SILI排除诊断

排除可能导致肝功能损害的药物:抗肿瘤、抗结核、抗生素、抗真菌、抗过敏、抗风湿、退热等药物;而中药则有何首乌、消核片、柴胡、克银丸、雷公藤、姜半夏、天花粉、泽泻等药物。

排除可能引起肝功能损害的其他疾病:肝炎、酒精性与非酒精性肝病和代偿性肝硬变。非肝源性转氨酶升高:病毒性心肌炎、皮肌炎、多发性肌炎、进行性肌营养不良、胰腺炎、甲状腺功能亢进等。严重基础疾病:急性和重症感染、严重内分泌和代谢疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤等。

2.2 SILI诊断标准

诊断SILI可参考以下几点[11-21]。(1)无职业性毒素暴露史,但有明确服用他汀类药物史,大多于1~4周内出现肝功能损害表现,也可于数月或更长的潜伏期(1~3个月)后才出现肝病的表现。(2)服他汀类药物时或服药以后出现发热、皮疹、瘙痒、皮肤或巩膜黄染、尿液颜色加深、食欲不振、厌油、消化不良、肝肿大、肝区胀痛不适、全身乏力等体征和症状。(3)服用他汀类药物前肝功能正常,服药后出现肝功能损害的临床症状,丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)和(或)天冬氨酸氨基转氨酶(aspartate aminotransferase,AST)水平升高,或轻微转氨酶升高的情况加重,血清胆红素正常或升高,乙型肝炎病毒表面抗原(hepatitis B surface antigen,HBsAg)、乙肝核心抗体(hepatitis B core antibody,anti-HBc)、甲肝病毒抗体IgM(anti-hepatitis A virus IgM,anti-HAV-IgM)、抗丙肝病毒抗体(hepatitis C virus antibody,anti-HCV)、抗丁肝病毒抗体(hepatitis D virus antibody,anti-HDV)和抗戊肝病毒抗体(hepatitis E virus antibody,anti-HEV)阴性。(4)无症状者ALT、AST中有任一项≥40 U/L,总胆红素(total bilirubin,TBil)≥201 μmol/L。(5)停用数天至数月后肝功能恢复正常,再次服药肝功能异常可再次出现。(6)服用一般剂量(20 mg/d)患者的血液检测结果转氨酶不升高或升高不明显,但加至中等剂量(40 mg/d)或大剂量(80 mg/d)时则转氨酶升高明显。(7)患者发病时有肝内胆汁淤积或肝实质细胞损害的病理和临床特点,外周血嗜酸性粒细胞>6%或白细胞增加,或巨噬细胞以及淋巴细胞转化实验阳性,药物敏感实验阳性。(8)转氨酶升高,ALT、AST >1正常值上限(upper limit of normal,ULN)但<3 ULN,总胆红素正常,肌酸激酶(creatine kinase,CK)正常(可能非酒精性脂肪肝),可开始口服他汀类药物或不用减量,不怀疑药物性肝损害。以往间接胆红素升高,CK正常(可能非酒精性脂肪肝),可开始口服他汀类药物或不用减量,不怀疑药物性肝损害。新发直接胆红素或间接胆红素升高,停止或减少他汀类药物剂量进行评估,怀疑药物性肝损害。ALT、AST >3ULN刚开始口服时停止或减少他汀类药物剂量,进一步的评价包括:①停止其他药物与潜在的肝毒性药物,评估合成功能;②检测白蛋白、凝血酶原时间和完整的血细胞计数(complete blood count,CBC);③生活方式改变如减轻体质量。可考虑实验室评估病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬变、抗胰蛋白酶缺乏症、威尔逊病。腹部超声评估解剖异常。如其他影像或诊断模糊可肝活检确诊。(9)在前3个月,口服他汀类药物致ALT和AST升高后,调整他汀类药物剂量,转氨酶经常回到基线或不会再升高,重新用同样的他汀类药物。ALT、AST >3 ULN发生于<1%普通人和2%~3%的患者,与联合用药治疗有关。如胆红素约是2 ULN,药物毒性可能不大。

(10) Agouridis 认为心脏病保护研究2——减少血管事件发生率的高密度脂蛋白(HDL)治疗(Heart Protection Study 2—Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events, HPS2-THRIVE)评估试验中对口服辛伐他汀的25 673例成人延长释放烟酸,并未显著降低主要血管事件的风险。但被迫停止这个试验是由于增加严重不良事件如肝、肌肉骨骼系统、皮肤、感染和出血。检测人体内烟酸水平对未来诊断他汀类降脂药物肝损害具有参考价值。(11)根据国际医学科学组织理事会(Councils for International Organizations of Medical Sciences)药源性肝损害分类指南,细胞毒型肝损害 ALT > 2 ULN,或 ALT 与碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)比值(R) ≥ 5;胆汁淤积型肝损害 ALP > 2ULN,或 R ≤ 2, TBil、ALP 或谷氨酰转肽酶升高;混合型肝损害 ALT > 2 ULN,且2 < R < 5。David 等[21]认为,转氨酶升高的同时伴有肝肿大、黄疸、直接胆红素升高、凝血酶原时间延长提示为他汀类药物肝毒性所致。

2.3 SILI 诊断新型标志物

SILI 诊断常用的生物标志物主要是 ALT、AST、ALP 和 TBil。这些指标都是反映已发生的肝损害,缺乏组织特异性。寻找新的 SILI 生物标志物可有利于临床医师进一步诊断。

目前研究发现,微小核糖核酸(microRNA, miRNA)在药物性肝损害(drug induced liver injury, DILI)中可作为无创检测的生物标志[21]。Petra 的研究发现对乙酰氨基酚性严重肝损害(acetaminophen induced liver injury, AILI)患者血清样本中,miRNA122 和角蛋白-18 标记 M65 的变化与 ALT 活性改变相关,且早期可出现,无论敏感度还是特异度都远优于 ALT[22]。科学家正在积极发现新型生物标志物,如苹果酸脱氢酶(malate dehydrogenase, MDH)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、对氧磷酶-1(paraoxonase-1, PON-1)、嘌呤核苷酸磷酸化酶(purine nucleotide phosphorylase, PNP)和谷氨酸脱氢酶(glutamate dehydrogenase, GDH),其他还有血清总胆酸、活性氧、炎症生物标志物等[24,25]。载脂蛋白 E(apoprotein E, APOE)变体、LPA、ABCG2、SLCO1B1 4个基因位点都与他汀类药物降低低密度脂蛋白反应相关[26]。未来这4个基因对于 SILI 在临床实践具有很大的检测价值。随着药物基因组学、代谢组学及蛋白组学等研究的不断进展,若把 miRNA及新型生物标志物用于 SILI 诊断,则可为临床医师提供可靠的特异性诊断依据。

2.4 辅助检查

肝活检可提供肝损害病因的进一步线索,例如嗜酸性粒细胞增多或肉芽肿可能提示药物反应[25]。超声诊断 DILI 研究表明,长期服药患者的门静脉增宽占62%,而肝回声增加仅占24%[26]。

3 SILI 的防治

Plakogiannis 等[29]认为口服他汀类降脂药物的患者都应监测血糖、肌酶、肝功以预防新发糖尿病、肌痛和肝功能损害。Thai 等[30]证实他汀类药物与同时服用的其他药物相互作用,特别是那些涉及 CYP3A4 酶代谢途径的药物,对于他汀类药物的相互作用以及如何减少与他汀类药物相互作用关联的潜在不良事件(肌病、肝损害、糖尿病),监测血糖、肌酶、肝功能也是必不可少的。我国《血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识》中,使用他汀类前、使用后1个月复查肝功酶学、血脂、肌酶及肾功能,3~6个月未达标应调整他汀药物种类或减少原他汀类药物剂量,肝功能正常后6~12个月检测[31],预防 SILI 发生的行之有效的措施包括:严格掌握用药剂量、避免使用较高剂量(80 mg/d)、用药期间禁酒;加强用药期间的实验室监测,避免过多的药物联合应用,尤应避免与对乙酰氨基酚、非诺贝特、氯吡格雷等合用;注意休息,适当加强营养。

一旦发生 SILI,应立即停用引起肝脏损害的药物,采取保肝利胆降黄的综合方案,选用还原性谷胱甘肽、甘草酸苷、茵栀黄等药物,同时多饮开水,食富含维生素 B 及维生素 C 的食物或对症处理,肝功能一般经较短的时间即可恢复。

4 小 结

SILI 对人体的危害已逐渐引起人们的重视,但目前国内外尚未有明确的诊断标准,同时 SILI 的发病机制复杂,诊断仍很困难。本文对 SILI 诊断、排除诊断、辅助检查、临床症状及体征进行了总结,旨在协助临床医师提高诊断水平。

【参考文献】

[1] Demyen M, Alkhalloufi K, Pyrsopoulos NT. Lipid-lowering agents and hepatotoxicity[J]. Clin Liver Dis, 2013, 17(4): 699-714.

[2] US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs[S]. [2014-01-29] http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm.

[3] Bays H, Cohen DE, Chalasani N, *et al*. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update[J]. J Clin Lipidol,

2014, 8(3 Suppl): S72 - S81.

[4] Russo MW, Hoofnagle JH, Gu J, *et al*. Spectrum of statin hepatotoxicity: experience of the drug-induced liver injury network[J]. Hepatology, 2014, 60(2): 679 - 686.

[5] Perdices EV, Medina I, Hernando S, *et al*. Hepatotoxicity associated with statin use: analysis of the cases included in the Spanish Hepatotoxicity Registry [J]. Rev Esp Enferm Dig, 2014, 106(4): 246 - 254.

[6] Bjornsson ES, Bergmann OM, Bjornsson HK, *et al*. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland[J]. Gastroenterology, 2013, 144(7): 1419 - 1425.

[7] Talaie R, Motevallian MB. Evaluation of atorvastatin safety on liver function tests, a prospective study [J]. Novel Biomed, 2015, 3(3): 99 - 102.

[8] Golomb BA, Evans MA. Statin adverse effects: a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2008, 8(6): 373 - 418.

[9] Tavintharan S, Ong CN, Jeyaseelan K, *et al*. Reduced mitochondrial coenzyme Q10 levels in HepG2 cells treated with high-dose simvastatin: a possible role in statin-induced hepatotoxicity[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2007, 223(2): 173 - 179.

[10] Mouawad CA, Mrad MF, El-Achkar GA, *et al*. Statins modulate cyclooxygenase-2 and microsomal prostaglandin E synthase-1 in human hepatic myofibroblasts[J]. J Cell Biochem, 2016, 117(5): 1176 - 1185.

[11] Jose J. Statins and their hepatic effects: newer data, implications, and changing recommendations[J]. J Pharm Bioallied Sci, 2016, 8(1): 23 - 28.

[12] Escobar C, Echarri R, Barrios V. Relative safety profiles of high dose statin regimens[J]. Vasc Health Risk Manag, 2008, 4(3): 525 - 533.

[13] Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: report of idiosyncratic liver injury post-marketing[J]. J Hepatol, 2012, 56(2): 374 - 380.

[14] Miller PE, Martin SS. Approach to statin use in 2016: an update[J]. Curr Atheroscler Rep, 2016, 18(5): 20.

[15] Bhardwaj SS, Chalasani N. Lipid-lowering agents that cause drug-induced hepatotoxicity [J]. Clin Liver Dis, 2007, 11(3): 597 - 613.

[16] Calderon RM, Cubeddu LX, Goldberg RB, *et al*. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma[J]. Mayo Clin Proc, 2010, 85(4): 349 - 356.

[17] Kiortsis DN, Nikas S, Hatzidimou K, *et al*. Lipid-lowering drugs and serum liver enzymes: the effects of body weight and baseline enzyme levels [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2013, 17(4): 491 - 494.

[18] Leone A. Editorial: modifying cardiovascular risk factors: newer advances in cardiovascular metabolism and diagnostic technologies[J]. Curr Pharm Des, 2014, 20(39): 6215 - 6219.

[19] Agouridis P, Aris S, Moses R, *et al*. All for statins and statins for all: an update[J]. Curr Pharm Des, 2016, 22(1): 18 - 27.

[20] Herrick C, Bahrainy S, Gill EA. Statins and the liver [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2016, 45(1): 117 - 128.

[21] David S, Hamilton JP. Drug-induced liver injury [J]. US Gastroenterol Hepatol Rev, 2010, 1(6): 73 - 80.

[22] Hornby RJ, Starkey Lewis P, Dear J, *et al*. MicroRNAs as potential circulating biomarkers of drug-induced liver injury: key current and future issues for translation to humans[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2014, 7(3): 349 - 362.

[23] Dear JW, Antoine DJ, Starkey-Lewis P, *et al*. Early detection of paracetamol toxicity using circulating liver microRNA and markers of cell necrosis [J]. Br J Clin Pharmacol, 2014, 77(5): 904 - 905.

[24] Kong M, Dai J, Sun Y, *et al*. Research progress in drug-induced liver injury biomarkers[J]. Chin J New Drugs, 2013, 22(3): 290 - 293. [孔 明, 戴 菁, 孙 旖, 等. 药物性肝损伤生物标志物研究进展[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(3): 290 - 293.]

[25] Gao XC, Chai ZH, Zhang ZP. Biomarkers of drug-induced liver injury and research progress in its evaluation [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2012, 26(5): 692 - 696. [高绪聪, 柴振海, 张宗鹏. 药物性肝损伤的生物标志物及其评价的研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2012, 26(5): 692 - 696.]

[26] Leusink M, Onland-Moret NC, de Bakker PI, *et al*. Seventeen years of statin pharmacogenetics: a systematic review [J]. Pharmacogenomics, 2016, 17(2): 163 - 180.

[27] Ju HY, Jang JY, Jeonq SW, *et al*. The clinical features of drug-induced liver injury observed through liver biopsy: focus on relevancy to autoimmune hepatitis[J]. Clin Mol Hepatol, 2012, 18(2): 213 - 218.

[28] Tang AL, Shen SR, He DR. Diagnostic thinking of drug-induced liver damage[J]. J Med Philosophy (Clin Dec BBS Ed), 2009, 30(11): 63 - 65. [唐岸柳, 沈守荣, 贺达仁. 药物性肝损伤的诊断思维[J]. 医学与哲学(临床决策论坛版), 2009, 30(11): 63 - 65.]

[29] Plakogiannis R, Arif SA. Women *versus* men: is there equal benefit and safety from statins[J]? Curr Atheroscler Rep, 2016, 18(2): 11 - 15.

[30] Thai M, Reeve E, Hilmer SN, *et al*. Prevalence of statin-drug interactions in older people: a systematic review[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2016, 72(5): 513 - 521.

[31] Chinese Experts Consensus Groups of Dyslipidemia Elderly Taking Statins. Chinese Experts Consensus of Dyslipidemia Elderly Taking Statins[J]. Chin J Intern Med, 2015, 54(5): 467 - 477. [血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识组. 血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(5): 467 - 477.]

(编辑: 王彩霞)