

肝损伤药物目录及合理用药专家共识[△]

李健春^{1,2*}, 陈 颀¹, 金鹏飞^{1#}, 国家老年医学中心, 中国医药教育协会老年药专业委员会, 中国老年保健医学研究会药事管理与药学创新分会, 中国老年医学学会药事管理与药学服务分会, 北京药学会老年药专业委员会[1. 北京医院药学部/国家老年医学中心/中国医学科学院老年医学研究院/北京市药物临床风险与个体化应用评价重点实验室(北京医院), 北京 100730; 2. 航天中心医院药剂科, 北京 100049]

中图分类号 R969.3;R575 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)03-0273-08
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.03.01



摘要 目的 系统性梳理导致药物性肝损伤(DILI)的药物及其相关信息,制定《肝损伤药物目录及合理用药专家共识》(下文简称《共识》),为临床合理用药提供参考。**方法** 系统检索各文献数据库、指南检索网站和肝损伤专业网站等,提取所纳入文献和网站资源中导致DILI的药物并根据来源赋值——LiverTox A类药物计3分、B类药物计2分;Hepatox、指南来源药物各计2分;共识和综述来源药物各计1分。纳入LiverTox A、B类及其余来源中总得分 ≥ 4 分的药物形成导致DILI的药物初始目录。通过3轮德尔菲法(包括问卷调查和讨论会)收集并整合由全国27个省份的45名医学、药学专家组成的多学科专家组的意见,修订后形成《共识》终稿。**结果与结论** 本《共识》共纳入何首乌、麻黄等12种中药,胺碘酮、阿托伐他汀等151种西药及其合理用药信息。其中,中药的合理用药信息包括循证得分、基于发病机制的肝损伤分型、基于生物化学异常模式的肝损伤分型、临床表型、实验室检查表现、潜伏期、消退时间、应对措施8项;西药的合理用药信息在此基础上增加了肝功能监测、停药、禁忌、慎用、剂量调整、危险因素6项,共计14项。本《共识》对导致DILI的药物及其合理用药信息进行了系统性梳理,有助于增强临床对DILI的预防、识别和处理能力,降低肝损伤发生率,确保患者用药安全、有效。

关键词 肝损伤;合理用药;医院药学;专家共识

Expert consensus on the medication catalog for drug-induced liver injury and rational drug use

LI Jianchun^{1,2}, CHEN Di¹, JIN Pengfei¹, National Center of Gerontology, Geriatric Pharmacy Professional Committee of the China Medicine Education Association, Pharmacy Management and Pharmaceutical Innovation Branch of the Chinese Association of Geriatric Research, Pharmacy Management and Pharmacy Service Branch of the Chinese Geriatrics Society, Geriatric Pharmacy Professional Committee of the Beijing Pharmaceutical Association[1. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital/National Center of Gerontology/Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences/Beijing Key Laboratory of Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application (Beijing Hospital), Beijing 100730, China; 2. Dept. of Pharmacy, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China]

ABSTRACT OBJECTIVE To systematically sort out the drugs causing drug-induced liver injury (DILI) and their relevant information, and to develop the *Expert consensus on the medication catalog for drug-induced liver injury and rational drug use* (hereinafter referred to as the *Consensus*), so as to provide a reference for rational clinical use. **METHODS** Systematic searches were conducted across various literature databases, guideline retrieval websites and professional liver injury websites. Drugs identified as causing DILI from the included literature and online resources were extracted and assigned scores based on source credibility: three points for LiverTox A-class drugs and two points for B-class drugs; two points for drugs from Hepatox and guidelines; and one point for drugs from consensus and related literature sources. Drugs classified as LiverTox category A/B or with total scores ≥ 4 were included in the preliminary list of DILI-causing drugs. Opinions were collected and integrated from a multidisciplinary expert panel comprising 45 medical and pharmaceutical experts from 27 provinces across China through three rounds of the Delphi method (including questionnaires and discussion sessions), and after revision, the final version of *Consensus* was formed. **RESULTS & CONCLUSIONS** This *Consensus* included 12 traditional Chinese medicines (TCMs) such as Polygoni Multiflori Radix and Ephedrae Herba, 151 Western medicines including amiodarone and atorvastatin, along with rational use information. For TCM, eight rational use information were included: evidence-based score, liver

[△]基金项目 国家卫生健康委员会医药卫生科技发展研究中心项目(No. WKZX2023CX210007);首都卫生发展科研专项(No. 首发2024-1-4052)

* 第一作者 药师, 硕士。研究方向: 临床药学。E-mail: 17854160130@163.com

通信作者 主任药师, 博士生导师, 博士。研究方向: 医院药学。E-mail: j790101@163.com

injury classification based on pathogenesis, liver injury classification based on biochemical abnormality pattern, clinical phenotype, laboratory examination manifestations, latency period, recovery time, and management strategies. For Western medicines, six additional items were included based on the TCM, namely liver function monitoring, discontinuation, contraindications, cautions, dose adjustments, and risk factors, totaling 14 items. This *Consensus* systematically compiles DILI drugs and their rational use information, which will support clinicians in enhancing the prevention, identification, and management of DILI, reducing the incidence of liver injury, and ensuring patient medication safety and efficacy.

KEYWORDS liver injury; rational drug use; hospital pharmacy; expert consensus

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是指由化学药品、生物制品、中成药等按处方药或非处方药管理的药品,以及中药材、天然药物、保健品、膳食补充剂等产品,或其代谢产物乃至其辅料、污染物、杂质等所导致的肝损伤^[1]。其发生率和致病药物谱在不同国家和地区具有高度异质性。我国普通人群DILI年发生率约为23.80/10万^[2],高于欧美地区,如冰岛(19.1/10万)^[3]、法国(13.9/10万)^[4]和美国(2.7/10万)^[5]。在DILI的致病药物谱方面,亚洲地区最常见的药物类别是抗结核药物(26.6%)、草药和替代药物(25.3%)以及抗生素(15.7%),而欧美地区则是抗生素(34.9%)、心血管药物(17.3%)和非甾体抗炎药(12.5%)^[6-7]。上述差异提示,DILI风险可能受遗传背景、用药习惯等多种因素影响。近年来,新型生物制剂(如免疫检查点抑制剂)和靶向药物的广泛应用,进一步扩大了DILI的致病谱^[7]。

DILI严重危害患者健康,是临床常见药物不良反应和全球范围内急性肝衰竭的重要诱因^[8]。其病理机制复杂,涉及直接肝毒性、免疫介导损伤、线粒体功能障碍及胆汁转运异常等多种途径^[9]。DILI患者临床表现差异显著,轻者可仅为无症状的肝酶升高,重者可发生致命性肝衰竭,部分患者则呈慢性DILI病程,并可进一步发展为肝硬化^[10]。此外,DILI还可导致药物研发失败、撤市或限制使用,造成巨大的社会经济损失。1997—2016年,托卡朋、曲格列酮、曲伐沙星等8种药物就因肝毒性退出市场^[11]。鉴于DILI缺乏特异性生物标志物,目前的诊断仍主要采用排他法,即基于患者详细病史、临床症状和体征、血清生物化学指标、影像学和组织学检查等进行综合评估^[1],导致其早期诊断和治疗困难。DILI信息的分散性、不完整性和临床用药方案的复杂性则进一步增加了DILI患者临床管理的难度。

面对上述挑战,尽管国内外多个学术组织相继发布指南或专家共识,在整体管理层面有力地规范了DILI的预防、诊断、分型及治疗策略,但针对具体药物的系统性风险分级和临床用药建议仍显不足。鉴于此,笔者于2022—2023年联合全国27个省份的45名医学及药学专家,通过德尔菲法建立了《肝损伤药物目录及合理用药专家共识》(下文简称《共识》),旨在为DILI患者提供具体的预防、诊断与治疗参考,降低DILI发生率,改善患者临床结局。

1 《共识》的制定

《共识》编写组由执笔组、专家组及秘书组共同组成。本《共识》由北京医院(国家老年医学中心)、中国医

药教育协会老年药专业委员会、中国老年保健医学研究会药事管理与药学创新分会、中国老年医学学会药事管理与药学服务分会、北京药学会老年药专业委员会共同牵头,组织来自北京、上海、四川等27个省份的45名专家,形成专家组。84.4%的专家具有20年以上的工作经历;所有专家均具有高级职称,其中95.6%具有正高级职称;89.1%为药学专家,10.9%为医学专家。

1.1 《共识》制定流程

秘书组在专家组成员中开展3轮调查,每轮调查均包括1次会前问卷调查和1次讨论会,其中讨论会在秘书组完成问卷收集和结果统计后召开,以便专家组结合问卷结果进行充分研讨。第1、2轮调查时,专家组就执笔组所拟定的“导致DILI的药物初始目录(V1.0)”(下文简称“V1.0”)进行审阅、讨论,对药物是否入选达成一致意见。执笔组针对前2轮入选药物补充其合理用药信息,形成“导致DILI的药物目录及合理用药信息(V2.0)”(下文简称“V2.0”),并进入第3轮调查。第3轮调查中,专家组就V2.0进行审阅和讨论,达成一致意见。最终,执笔组根据专家组所达成的一致意见进行修改,形成本《共识》。

1.2 会前问卷调查内容

会前问卷调查以电子邮件和问卷星平台发送至专家组成员。问卷内容包括:(1)问卷说明,包括研究的内容、目的、填写说明、评分标准等。(2)专家信息,包括工作单位、从业年限、职称等。(3)药品评价及意见,其中药品评价包括对该药物的“认知程度”和“纳入肝损伤药物目录的必要性”。参考李克特5级量表,从1分“完全不了解/完全不赞同”至5分“非常熟悉/非常赞同”进行判断,其中“纳入肝损伤药物目录的必要性”≤3分的条目必须填写相关意见(即说明给出该评分的理由)。(4)共识建议,即针对本《共识》的架构、整体设计等的意见或建议。(5)专家权威系数(Cr),包括:①对内容的熟悉程度(Cs),分为“完全不了解(0.2分)”“不太了解(0.4分)”“一般(0.6分)”“比较熟悉(0.8分)”“非常熟悉(1.0分)”;②判断依据(Ca),分为理论分析、工作经验、循证证据、直觉判断4个维度,其影响程度分为小、中、大,具体量化值见表1。 $Cr = (Ca + Cs) / 2$,若 $Cr > 0.7$,则认为专家权威程度较高、结果可靠。(6)利益冲突说明:所有参与《共识》制定的专家必须声明3年内与本《共识》相关的所有利益冲突;存在利益冲突者的相关评价将被剔除,不计入统计结果。

表1 专家判断依据及其影响程度赋分

判断依据	大	中	小
理论分析	0.3	0.2	0.1
工作经验	0.5	0.4	0.3
循证依据	0.1	0.1	0.1
直觉判断	0.1	0.1	0.1

1.3 V1.0的制定

1.3.1 数据检索

执笔组通过预设策略进行系统检索。(1)数据来源:①文献数据库,包括PubMed、Embase、中国知网、万方数据库、中华医学期刊全文数据库;②指南检索网站,包括丁香园(<https://www.dxy.cn>)、医脉通(<https://www.medlive.cn>)等;③肝损伤专业网站,即LiverTox(<https://livertox.nih.gov>)和Hepatox(<https://www.hepatox.org/>)。(2)检索时间:建库起至2023年2月28日。(3)检索词:中文检索词为“肝”“损伤”“毒性”“药”;英文检索词为“liver toxicity”“liver injury”“hepatic injury”“drug”“medicine”。(4)纳排标准:纳入“①文献数据库”中相关指南、专家共识和收录于影响因子>5分的期刊中的综述,“②指南检索网站”中相关指南和专家共识,“③肝损伤专业网站”中导致DILI的药物清单;排除前述“①②”中导致DILI的药物未在文中形成单独表格或清单的文献,以及局限于特定领域的文献(如《抗结核药物性肝损伤诊治指南》)。

1.3.2 药物筛选

执笔组提取所纳入的导致DILI的药物清单内的药物,参考2020年版《中国药典》、国家药品监督管理局官网、国家医保目录等对药物名称进行统一,随后按下述赋值标准进行赋分并统计总得分。结合专业网站特点、文献权威程度和证据级别,经讨论评定后,执笔组拟定赋值标准如下:LiverTox A类药物计3分;LiverTox B类药物、Hepatox和指南来源药物各计2分;共识和综述来源药物各计1分。收录LiverTox中A、B类药物及其余来源中总得分≥4分的药物形成V1.0。

LiverTox由美国国家糖尿病、消化及肾病研究所开发,定期提供有关处方药、非处方药以及特定草药和膳食补充剂引起的肝损伤的诊断、原因、频率和处理等相关信息^[12]。LiverTox根据与DILI相关的可能性将药物分为5个等级,其中A类药物为已知可导致固有型或特异质型DILI、具有典型特征、文献报道>50例者;B类药物为已知或极有可能导致特异质型DILI、具有典型特征、文献报道有12~50例者^[13]。Hepatox为我国上海交通大学医学院附属仁济医院茅益民教授领衔建设的DILI数据库。2020年,国际医学科学组织理事会将Hepatox列为中国DILI登记库并与国际DILI数据库互相分享数据,标志着该数据库已成为全球DILI数据库的重要组成部分。该数据库提供药物的简介、背景(药理作用、适应证、规格、用法用量等)、肝毒性、肝损伤机制和药物管理等信息,但其对肝损伤分型不全面且未注明证据来源。

1.4 V2.0的制定

1.4.1 数据检索

执笔组遵循专家组意见,针对前2轮入选的药物按下述策略进行系统检索,补充其肝损伤分型、应对措施等合理用药信息(分类见“1.4.2”项下),形成V2.0。(1)数据来源:①药品说明书——从丁香园用药助手(<https://drugs.dxy.cn/pc>)、美国FDA官网、美康合理用药信息支持系统等渠道获取;②指南检索网站,包括丁香园、医脉通等;③肝损伤专业网站,即LiverTox和Hepatox;④文献数据库,包括PubMed、Embase、中国知网、万方数据库。(2)检索时间:建库起至2023年7月31日。(3)检索词:中文检索词为“肝损伤”“肝毒性”以及药物商品名、药物通用名;英文检索词为“liver toxicity”“liver injury”“hepatic injury”以及药物英文名。(4)纳排标准:中文文献仅纳入核心期刊来源文献,核心库包括科学引文索引、中文核心期刊要目总览、中国科学引文数据库、中文社会科学引文索引;英文文献仅纳入源自SCI且影响因子>1分的期刊文献;所有文献要求报道内容为人类数据,且排除病例数<3例者。

1.4.2 合理用药信息分类

(1)循证得分:为该药物根据赋值标准计算所得总分,分值越高表明其与DILI的因果关系越明确、相关报道越充分,但与DILI的发生频率和严重程度不存在必然联系。(2)基于发病机制的肝损伤分型:可将DILI分为固有型、特异质型和间接型。其中,固有型DILI具有剂量依赖性,其发病机制为药物或药物的代谢产物对肝细胞产生了直接毒性作用,可通过控制药物剂量来预防;特异质型DILI与药物剂量无关,具有不可预测性,其发病机制涉及宿主的特殊代谢反应或免疫应答,需关注个体差异和基因背景;间接型DILI通常由药物通过影响免疫系统或其他途径间接导致,常见于新型免疫调节药物^[1,7,10,14]。(3)基于生物化学异常模式的肝损伤分型:根据丙氨酸氨基转移酶(alanine amino-transferase, ALT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和R值将DILI分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型和混合型。 $R = \frac{[ALT \text{ 实测值} / ALT \text{ 的正常值上限} (\text{upper limit of normal, ULN})]}{[ALP \text{ 实测值} / ALP \text{ 的 ULN}]}$ 。肝细胞损伤型DILI的主要表现为肝细胞损伤,且 $ALT \geq 3 \times ULN$ 、 $R \geq 5$ ^[14-15];胆汁淤积型DILI主要表现为胆汁分泌和流动障碍,且 $ALP \geq 2 \times ULN$ 、 $R \leq 2$ ^[14,16];混合型肝损伤兼具二者特征,且 $ALT \geq 3 \times ULN$ 、 $ALP \geq 2 \times ULN$ 、 $2 < R < 5$ 。该分型可帮助临床正确选择治疗药物,如对乙酰氨基酚等造成的肝细胞损伤型DILI可选用N-乙酰半胱氨酸^[15],而胆汁淤积型DILI则可使用熊去氧胆酸等胆汁酸调节剂进行针对性治疗^[14,17]。(4)临床表型:指DILI在临床上表现出的不同形式和特征。其中生物化学异常模式和发病机制已在上文“(3)”中单独说明,其余归纳于此项。临床表型可为诊断和鉴别诊断、预测疾病严重程度和预后、确立治疗策略以及药物研发和上市后监管等提供参考。例如,

药物诱导的自身免疫样肝炎在临床和血清学上与自身免疫性肝炎高度相似,准确识别此表型可避免因误诊而错误地启动长期免疫抑制治疗^[18]。又如,肝细胞损伤型DILI+黄疸[总胆红素(total bilirubin, TBil) > 2×ULN]的情况符合“海氏法则(Hy's law)”,是预后不良的强预测指标,应立即干预,若在临床试验中有此发现,则提示新药具有潜在严重肝毒性,其后续的研发和上市应权衡利弊后再实施^[8]。(5)实验室检查表现:DILI的实验室检查指标主要包括天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、ALT、ALP、 γ -谷氨酰转移酶(γ -glutamyltransferase, GGT)、TBil、白蛋白等,这些指标可不同程度地反映DILI的性质和程度。例如,ALT和AST可反映肝细胞损伤程度;ALP \geq 2×ULN提示为胆汁淤积型DILI;TBil升高则是肝功能损害的重要指征,提示预后不佳^[7-8,19]。(6)潜伏期:是指从开始用药到出现DILI的时间,从1 d到数月不等,不同个体或药物的潜伏期差异显著,可作为DILI诊断的重要线索。(7)消退时间:是指停药后肝生化指标恢复正常的时间,这是DILI的重要诊断依据^[1,8]。(8)肝功能监测:规律监测是早期发现DILI、防止其进展为严重肝损伤的核心预防策略^[1]。(9)停药:出现DILI后,及时停用可疑肝损伤药物是首要措施和决定预后的关键步骤^[8,20]。(10)应对措施:出现DILI后,应采取支持治疗、药物治疗、减量、换药等应对措施^[17,20]。(11)危险因素:识别高危人群,有利于降低DILI风险和改善预后。危险因素包括宿主因素、药物因素、环境因素等^[1,7]。(12)禁忌:绝对禁止使用该药物的指征。本《共识》仅收录了与肝功能或疾病相关的禁忌情形。(13)慎用:指需充分权衡利弊后,当利大于弊时方可谨慎使用的警示。本《共识》仅收录了与肝功能或疾病相关的慎用情形。(14)剂量调整:指根据患者因素、疾病状态和药物特性对用药剂量或给药间隔等用药方案进行个体化调整的策略。本《共识》仅收录了与肝功能或疾病相关的剂量调整策略。

1.5 《共识》中药物及合理用药信息的遴选方法

本研究根据药物“药品评价”加权评分的算术均值、满分频率和变异系数对《共识》中药物及合理用药信息进行筛选^[21]。具体为:(1)以会前调查问卷中“药品评价”的“认知程度”评分对“纳入肝损伤药物目录的必要性”评分进行加权,然后分别计算各药物加权后的评分算术均值、变异系数和满分频率。(2)纳排标准:所有药物及其合理用药信息的评分算术均值和满分频率均值减去一个标准差为纳入界值;所有药物及其合理用药信息的变异系数均值加上一个标准差为排除界值。(3)满分频率、算术均值需高于纳入界值,变异系数需低于排除界值,3项指标均满足者直接进入第3轮调查;3项指标均不满足者直接剔除;其余药物进入下一轮调查。(4)第3轮调查结束后,仅同时满足3项指标者被纳入,其余药物被剔除。

1.6 筛选结果

1.6.1 V1.0数据来源及赋分

执笔组限定语言、研究类型、影响因素等条件进行检索,初筛后共得到714篇文献(包括指南、共识和综述)。剔除重复文献65篇,进一步阅读标题和全文后剔除不符合纳排标准的文献,最终纳入15篇文献。此外,肝损伤专业网站中的药物清单也被纳入其中。V1.0数据来源及赋分见表2、表3。

表2 V1.0数据来源及赋分(中药部分)

序号	数据来源	赋分说明	分值/分
1	LiverTox	LiverTox A类药物	3
		LiverTox B类药物	2
2	Hepatox	Hepatox来源药物	2
3	文献[22]	指南来源药物	2
4	文献[6,19,23-25]	综述来源药物	1

表3 V1.0数据来源及赋分(西药部分)

序号	数据来源	赋分说明	分值/分
1	LiverTox	LiverTox A类药物	3
		LiverTox B类药物	2
2	Hepatox	Hepatox来源药物	2
3	文献[7,22,26-27]	指南来源药物	2
4	文献[6,8,17,19-20,28-30]	综述来源药物	1

1.6.2 药物遴选结果

从所纳入文献中共提取得到导致DILI的药物798种,其中中药154种、西药644种。按照“1.3.2”项下方法筛选后形成V1.0,其涵盖中药24种、西药278种。第1轮调查共收集到共识建议17条、药品意见539条。18种中药(75.0%)和151种西药(54.3%)被直接纳入第3轮调查;2种中药(8.3%)和90种西药(32.4%)被剔除;4种中药(16.7%)和37种西药(13.3%)未达成专家共识,进入第2轮调查。

第2轮调查共收集到共识建议8条、药品意见72条。中药绿茶提取物和西药聚乙二醇干扰素 α -2b被纳入第3轮调查,其余药物被剔除。本轮中,Ca为(0.61±0.09)分,Cs为(0.79±0.11)分,Cr为(0.70±0.05)分。

针对前2轮纳入药物所补充的合理用药信息数据来自基于V1.0的15篇文献、2个DILI专业网站以及按照“1.4.1”项下标准新增的531篇文献(中药55篇、西药476篇)。第3轮调查共收集到共识建议2条、药品意见45条。前2轮入选的19种中药中,菊三七等7种未达成专家共识,被剔除;152种西药中,地诺孕素未达成专家共识,被剔除。本轮中,Ca为(0.90±0.09)分,Cs为(0.80±0.11)分,Cr为(0.85±0.10)分。

综上,本《共识》从302种可能引起DILI的药物中遴选出163种(中药12种、西药151种),并系统地整理了其循证得分、基于发病机制的肝损伤分型、基于生物化学异常模式的肝损伤分型、临床表型、实验室检查表现、潜伏期、消退时间、应对措施、肝功能监测、停药、禁忌、慎用、剂量调整、危险因素共14项合理用药信息(中药为前8项)。

2 《共识》内容

本《共识》共分为中药和西药两大部分,以解剖学、

治疗学及化学(Anatomical Therapeutic Chemical, ATC)系统分类,参考循证得分进行降序排列和目录化呈现。

2.1 中药

中药部分包含12种药物以及循证得分、基于发病机制的肝损伤分型、基于生物化学异常模式的肝损伤分型、临床表型、实验室检查表现、潜伏期、消退时间、应对措施8项合理用药信息,详见表4。

以PM为例对本部分内容进行介绍。人类服用其所引发的DILI属于特异质型肝损伤。PM导致DILI的机制包括:(1)破坏线粒体功能;(2)干扰胆汁酸合成、转运和排泄;(3)诱发免疫炎症反应;(4)激活内质网应激;(5)干扰细胞色素P450、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶表达^[31-32]。HLA-B*35:01等位基因是PM相关DILI的重要遗传风险因素——HLA-B*35:01携带者的发病率(37.5%)较非携带者(4.7%)提高了8倍(相对危险度为8.0,95%置信区间为1.9~33.2, $P<0.02$)^[33]。

在PM的病理类型中,肝细胞损伤型占主导地位,其次为混合型,较少以单纯的胆汁淤积型出现^[34]。PM可引起不同程度的DILI,临床以黄疸、乏力、食欲减退为主要症状;少数可引发肝衰竭,严重者需要进行肝移植甚至死亡^[35]。实验室检查可见ALT、GGT、ALP、DBiL、TBiL升高^[34]。绝大多数患者肝损伤程度为轻中度,预后良好,停药后症状可在2个月内自行恢复,部分可能发展为慢性肝损伤。

虽然许多研究表明炮制可以降低PM的肝毒性^[35],但所有PM相关产品都可能导致DILI,超量或长期使用是重要风险因素。建议PM生品的日用量不超过6g,连续服用不超过2周;PM炮制品的日用量不超过12g,连续服用不超过4周;同时,应尽量避免PM与其他具有肝毒性的药物一起使用;既往发生过PM肝损伤的患者,应避免再次使用该药^[35-37]。

在治疗上,轻度肝损伤者应尽早停用PM及其相关制剂并进行肝功能监测。中度及以上肝损伤者,在停药基础上,可给予保肝抗炎药物(如水飞蓟素制剂、甘草酸类制剂、双环醇等)以及抗氧化应激药物(如谷胱甘肽、硫普罗宁等);胆红素升高者还可给予促胆汁分泌药物(如熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸等)。对于重度肝损伤或肝衰竭患者,除停药、保肝抗炎及对症治疗外,还可考虑人工肝支持治疗;急性或亚急性肝衰竭患者,应考虑行肝移植^[36]。

2.2 西药

西药部分包含ATC系统分类中11个系统的151种药物,以及循证得分、基于发病机制的肝损伤分型、基于生物化学异常模式的肝损伤分型、临床表型、实验室检查表现、潜伏期、消退时间、肝功能监测、停药、应对措施、禁忌、慎用、剂量调整、危险因素14项合理用药信息,详见表5、附表1(限于篇幅,请扫描本文首页二维码,进入“增强出版”页面查看附表1)。

表4 导致DILI的药物目录及合理用药信息(中药部分)

药物	拉丁名或英文名	循证得分	基于发病机制的肝损伤分型	基于生物化学异常模式的肝损伤分型	临床表型	实验室检查表现	潜伏期	消退时间	应对措施
何首乌	Polygoni Multiflori Radix (简称为“PM”)	10	特异质型	肝细胞损伤型 ^a 、混合型、胆汁淤积型	急性肝炎、急性胆汁淤积性肝炎、肝衰竭	ALT、GGT、ALP、DBiL、TBiL升高	2个月	2个月	建议PM生品连续服用不超过2周,PM炮制品连续服用不超过4周。避免与肝毒性药物同时使用。肝损伤患者避免再次使用。可使用保肝药物、皮质类固醇进行治疗
麻黄	Ephedrae Herba	9	特异质型	肝细胞损伤型	急性肝细胞性肝炎、急性肝衰竭	-	12周	1~6个月	停药后可迅速恢复,但应避免再次使用
补骨脂	Psoraleae Fructus	7	-	肝细胞损伤型	急性胆汁淤积性肝炎、肝炎、肝衰竭	AST、ALT、ALP、TBiL升高	3个月	2个月	建议连续服用不超过1周,且服药期间进行肝功能监测。肝损伤患者应停药并避免再次使用
小柴胡汤	Xiaochaihu decoction	7	-	肝细胞损伤型	急性肝细胞性肝炎、慢性肝炎	-	3~8周	4~8周	肝毒性通常为轻至中度,其引起的肝损伤随着停药而迅速被逆转。再次暴露后常复发,应避免
番泻叶	Sennae Folium	6	固定型	肝细胞损伤型 ^a 、混合型、胆汁淤积型	急性胆汁淤积性肝炎、急性肝细胞性肝炎	AST、ALT、TBiL、DBiL升高	3~5个月	-	大多数患者具有自限性,停药后其引起的肝损伤可被迅速逆转。再次用药可能复发,应避免
黑升麻	Cimicifugae Racemosae Rhizoma et Radix	6	特异质型	肝细胞损伤型	急性胆汁淤积性肝炎、急性肝细胞性肝炎、自身免疫性肝炎、肝衰竭	转氨酶升高	2~12周	-	具有自身免疫性特征或长期无症状胆汁淤积者可使用泼尼松或硫唑嘌呤进行免疫抑制。应尽量减少泼尼松的剂量,并在肝炎缓解后尝试停用免疫抑制剂
雷公藤	Tripterygii Radix	5	-	肝细胞损伤型、胆汁淤积型	肝肿大、胆汁淤积、肝炎	AST、ALT升高	6个月	-	立即停药,并给予相关保肝治疗
千层塔	Huperziae Serratae Herb	5	特异质型	肝细胞损伤型 ^a 、混合型、胆汁淤积型	急性胆汁淤积性肝炎、急性肝细胞性肝炎、急性肝衰竭	-	2~24周	1~2个月	肝损伤通常具有自限性,且停药后可被迅速逆转。再次用药会导致肝损伤复发,应避免
千里光	Senecionis Scandentis Herba	5	固定型	-	肝窦阻塞综合征/肝小静脉闭塞病	-	-	-	-
芦荟	Aloe	5	特异质型	肝细胞损伤型	肝炎、胆汁淤积	-	2周~6个月	6个月	肝毒性少见,停药后患者具有自限性。再次用药可能会导致复发,应避免
白屈菜	Chelidonii Herba	5	特异质型	肝细胞损伤型 ^a 、混合型、胆汁淤积型	急性胆汁淤积性肝炎、急性肝细胞性肝炎、慢性肝炎、胆管炎、肝纤维化	AST、ALT、ALP升高	3周~5个月	1~5个月	通常在停药且无需皮质类固醇治疗后迅速消退
黄药子	Dioscoreae Bulbiferae Rhizoma	4	-	肝细胞损伤型、胆汁淤积型、混合型	-	AST、ALT、ALP、DBiL、TBiL升高	3个月	2周	停药并进行护肝利胆治疗,同时补充维生素尤其是维生素C和维生素B族

DBiL:直接胆红素;a:基于生物化学异常模式的DILI分型中占比更大者。

表5 导致DILI的西药及其ATC系统分类

ATC系统分类	药品名称(循证得分/分)
消化系统及代谢系统(A)	柳氮磺吡啶(6)、司坦唑醇(3)
血液及造血器官(B)	噻氯匹定(9)
心血管系统(C)	胺碘酮(18)、阿托伐他汀(14)、甲基多巴(13)、非诺贝特(11)、奎尼丁(10)、辛伐他汀(9)、依那普利(9)、脯屈嗪(8)、赖诺普利(8)、氟伐他汀(6)、卡托普利(6)、瑞舒伐他汀(6)、波生坦(5)、洛伐他汀(4)、普伐他汀(4)
皮肤病用药(D)	特比萘芬(11)、酮康唑(9)、四环素(7)、阿维A(2)
泌尿生殖系统药和性激素(G)	达那唑(7)、雌二醇(5)、甲睾酮(4)、环丙孕酮(4)、地诺孕素(3)、地屈孕酮(3)、黄体酮(3)、甲地孕酮(3)、甲羟孕酮(3)、炔诺酮(3)、依托孕烯(3)
体激素, 不包括性激素和胰岛素(H)	丙硫氧嘧啶(9)、倍他米松(3)、地塞米松(3)、甲泼尼龙(3)、甲硫咪唑(3)
全身用抗感染药(J)	呋喃妥因(19)、米诺环素(17)、异烟肼(17)、阿莫西林克拉维酸钾(14)、红霉素(13)、利福平(13)、司他夫定(13)、氟氯西林钠(11)、复方磺胺甲噁唑(11)、去羟肌苷(11)、吡嗪酰胺(10)、奈韦拉平(9)、阿奇霉素(8)、氨苯砜(7)、环丙沙星(7)、左氧氟沙星(7)、阿莫西林(6)、阿巴卡韦(5)、多西环素(5)、齐多夫定(5)、伏立康唑(4)、氟康唑(4)、克拉霉素(4)、伊曲康唑(4)、对氨基水杨酸(3)、磺胺嘧啶(3)、磺胺甲噁唑(3)、克拉维酸钾(3)、利奈唑胺(3)、索磷布韦(3)、氧氟沙星(3)、氟喹酮(2)
抗肿瘤药及免疫调节剂(L)	甲氨蝶呤(15)、他莫昔芬(15)、硫唑嘌呤(14)、奥沙利铂(13)、白消安(13)、氟他胺(12)、伊匹木单抗(11)、莫夫西单抗(11)、氟尿嘧啶(10)、环磷酰胺(10)、纳武利尤单抗(10)、疏嘌呤(10)、干扰素 α (9)、来氟米特(9)、氟脲苷(8)、伊立替康(8)、干扰素 β (7)、疏鸟嘌呤(7)、苯丁酸氮芥(6)、多柔比星(6)、利妥昔单抗(6)、帕博利珠单抗(6)、阿糖胞苷(5)、阿替利珠单抗(5)、博来霉素(5)、达卡巴嗪(5)、卡莫司汀(5)、美法仑(5)、沙利度胺(5)、替莫唑胺(5)、依那西普(5)、比卡鲁胺(4)、度伐利尤单抗(4)、培门冬酶(4)、聚乙二醇干扰素 α -2b(4)、伊马替尼(4)、拉帕替尼(4)、奥加伊妥珠单抗(3)、恩美曲妥珠单抗(3)、阿达木单抗(3)、厄洛替尼(3)、门冬酰胺酶(3)、吉非替尼(2)
肌肉骨骼系统(M)	别嘌醇(16)、双氯芬酸(15)、布洛芬(9)、丹曲林(7)、尼美舒利(6)、青霉胺(6)、苯溴马隆(4)、萘普生(4)、塞来昔布(4)、吡罗昔康(4)、舒林酸(3)、吡罗昔康(2)、氯唑沙宗(2)
神经系统(N)	托卡朋(5)、双水杨酯(3)、苯妥英钠(17)、对乙酰氨基酚(17)、丙戊酸钠(16)、卡马西平(14)、氯丙嗪(13)、苯巴比妥(8)、拉莫三嗪(8)、文拉法辛(8)、奥氮平(6)、可卡因(6)、磷苯妥英(5)、曲唑酮(5)、阿米替林(4)、丙米嗪(4)、度洛西汀(4)、氟哌啶醇(4)、氟西汀(4)、唑硫平(4)、舍曲林(4)、丙泊酚(3)
抗寄生虫药、杀虫药和驱虫药(P)	阿莫地喹(6)、阿苯达唑(4)、奎宁(4)

以阿托伐他汀为例对本部分内容进行介绍。阿托伐他汀是他汀类药物中DILI报告最多的药物^[38],其生物化学异常模式以胆汁淤积型和混合型为主,也可呈现为肝细胞型损伤^[39-40]。阿托伐他汀导致DILI的临床表现包括乏力、恶心、呕吐、食欲缺乏、黄疸、腹痛,严重时可进展为急性肝衰竭,甚至导致肝移植或死亡(罕见)^[41]。实验室检查可见ALT、AST、ALP、胆红素升高,其中胆红素水平超过 $2 \times \text{ULN}$ 意味着发生了严重的肝细胞型损伤^[40-41]。

阿托伐他汀导致的DILI多数在治疗开始后3~4个月内发生,以1~2周内居多,剂量增加可能缩短潜伏期^[39-40]。阿托伐他汀导致的DILI以轻度为主,通常具有自限性,可于1~4个月消退,保肝治疗(如采用N-乙酰半胱氨酸治疗)可加速恢复^[40]。ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ 、AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ 或TBil升高者应减量或停用阿托伐他汀^[42]。如果治疗期间患者出现以下任一情况应立即停药:(1)ALT或AST $> 10 \times \text{ULN}$;(2)ALT或AST $> 5 \times \text{ULN}$ 且持续2周以上;(3)ALT或AST $> 3 \times \text{ULN}$ 且伴有肝损伤症状^[42-43]。对于出现重症化或慢性化进展者,需给予必要

的对症支持治疗,可选择药物包括N-乙酰半胱氨酸、甘草酸制剂、水飞蓟素类制剂、多烯磷脂酰胆碱、双环醇等^[44]。

为避免出现严重的DILI,应于接受阿托伐他汀治疗前、治疗开始后12周和剂量增加后12周监测患者肝功能,之后定期(如每半年)监测。活动性肝病、原因不明的氨基转移酶持续升高、急性肝衰竭或失代偿性肝硬化的患者应禁止使用阿托伐他汀;过量饮酒和/或曾有肝脏疾病史的患者发生DILI的风险可能增加,应慎用该药。既往服用阿托伐他汀出现DILI的患者应避免再次使用该药,可改用其他他汀类药物,如瑞舒伐他汀、普伐他汀^[39,41]。患者在治疗期间出现急性肝毒性或肝功能恶化,如能排除阿托伐他汀引起的DILI,则可继续使用该药治疗,且无需调整剂量。

他汀类药物致DILI的影响因素有很多,其中高剂量可能是首要影响因素^[44]。高剂量阿托伐他汀及其代谢物通过ATP结合盒转运蛋白B1和ATP结合盒转运蛋白G2转运体从肝脏排入胆汁,而ABCBI基因rs2032582(2677G>T/A)位点的多态性(尤其是G等位基因)与该药导致的DILI显著相关^[45-46]。另有研究发现,高龄(≥ 65 岁)、有基础疾病也是他汀类药物发生DILI的危险因素^[38,40]。其原因可能在于高龄患者肝功能减退以及阿托伐他汀与合并有基础疾病的患者所用的CYP3A4抑制剂联用时,会导致体内药物浓度升高,从而增加了DILI的发生风险^[44]。

3 结语

DILI是临床常见且严峻的挑战,严重危害患者身心健康。本《共识》系统性梳理了163种导致DILI的药物及其合理用药信息,旨在增强临床对DILI的预防、识别和处理能力,降低DILI发生率,确保患者用药安全、有效。未来,随着DILI发病机制探讨、生物标志物开发、遗传易感性探索以及基于人工智能的预警模型构建等研究的不断深入,编写组将进一步结合新发布的高质量循证证据,组织专家组评估、更新与完善本《共识》,从而为临床实践提供更加全面和有价值的参考。

(利益冲突:本《共识》所有参与人员均声明不存在利益冲突)

《共识》编写组成员

执笔组:

李健春[北京医院(国家老年医学中心)/航天中心医院]
陈 頔[北京医院(国家老年医学中心)]
金鹏飞[北京医院(国家老年医学中心)]

秘书组:

赵 飞[北京医院(国家老年医学中心)]
朱愿超[北京医院(国家老年医学中心)]
赵紫楠[北京医院(国家老年医学中心)]
曹炜航[北京医院(国家老年医学中心)/北京大学]

专家组(按姓氏拼音排序):

陈孟莉(中国人民解放军总医院)

程勇前(中国人民解放军总医院第五医学中心)
董碧蓉(四川大学华西医院)
董得时(大连医科大学附属第一医院)
董占军(河北省人民医院)
杜广清(首都医科大学附属北京康复医院)
杜书章(郑州大学第一附属医院)
范国荣(上海交通大学医学院附属第一人民医院)
封卫毅(西安交通大学第一附属医院)
封宇飞(北京大学人民医院)
海鑫(哈尔滨医科大学附属第一医院)
侯锐钢(山西医科大学第二医院)
华国栋(北京中医药大学东直门医院)
黄琳(北京大学人民医院)
黄欣[山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)]
黄振光(广西医科大学第一附属医院)
贾乐川(宁夏医科大学总医院)
菅凌燕(中国医科大学附属盛京医院)
李新刚(首都医科大学附属北京友谊医院)
李正翔(天津医科大学总医院)
林芸竹(四川大学华西第二医院)
刘茂柏(福建医科大学附属协和医院)
刘炜(首都医科大学附属北京佑安医院)
邱峰(重庆医科大学附属第一医院)
沈爱宗[中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)]
施红[北京医院(国家老年医学中心)]
孙洲亮(厦门大学附属第一医院同安院区)
王亚峰(青海省人民医院)
魏玉辉(兰州大学第一医院)
伍三兰(华中科技大学同济医学院附属协和医院)
谢娟(贵州省人民医院)
熊爱珍(南昌大学第二附属医院)
徐珽(四川大学华西医院)
许东航(浙江大学医学院附属第二医院)
杨宏昕(内蒙古自治区人民医院)
杨建华(新疆医科大学第一附属医院)
杨毅恒(北京大学第三医院)
于倩(吉林大学中日联谊医院)
张健(上海交通大学医学院附属新华医院)
张峻(昆明医科大学第一附属医院)
张鹏(陕西省人民医院)
张蕾(天津医科大学总医院)
张蓉(陆军军医大学第二附属医院)
张亚同[北京医院(国家老年医学中心)]
周颖(北京大学第一医院)

参考文献

[1] 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.

- [2] SHEN T, LIU Y X, SHANG J, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in Chinese mainland[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(8):2230-2241.e11.
- [3] BJÖRNSSON E S, BERGMANN O M, BJÖRNSSON H K, 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.
- [4] 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.
- [5] VEGA M, VERMA M, BESWICK D, et al. The incidence of drug- and herbal and dietary supplement-induced liver injury: preliminary findings from gastroenterologist-based surveillance in the population of the state of Delaware[J]. *Drug Saf*, 2017, 40(9):783-787.
- [6] LOW E X S, ZHENG Q S, CHAN E, et al. Drug induced liver injury: East versus West: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2020, 26(2):142-154.
- [7] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(6):1222-1261.
- [8] ANDRADE R J, CHALASANI N, BJÖRNSSON E S, et al. Drug-induced liver injury[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5:58.
- [9] YUAN L Y, KAPLOWITZ N. Mechanisms of drug-induced liver injury[J]. *Clin Liver Dis*, 2013, 17(4):507-518.
- [10] BJÖRNSSON H K, BJÖRNSSON E S. Drug-induced liver injury: pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management[J]. *Eur J Intern Med*, 2022, 97:26-31.
- [11] BABAI S, AUCLERT L, LE-LOUËT H. Safety data and withdrawal of hepatotoxic drugs[J]. *Thérapie*, 2021, 76(6):715-723.
- [12] National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Clinical and research information on drug-induced liver injury[EB/OL]. [2023-02-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>.
- [13] National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Categorization of the likelihood of drug induced liver injury[EB/OL]. (2019-05-04) [2023-02-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548392/>.
- [14] ALLISON R, GURAKA A, SHAWA I T, et al. Drug induced liver injury: a 2023 update[J]. *J Toxicol Environ Health Part B*, 2023, 26(8):442-467.
- [15] VILLANUEVA-PAZ M, MORÁN L, LÓPEZ-ALCÁNTARA N, et al. Oxidative stress in drug-induced liver injury (DILI): from mechanisms to biomarkers for use in clinical practice[J]. *Antioxidants*, 2021, 10(3):390.
- [16] TIMOR-LÓPEZ E, TOLOSA L, DONATO M T. Cell-based approaches for the mechanistic understanding of drug-induced cholestatic liver injury[J]. *Arch Toxicol*, 2025, 99(6):2243-2260.

- [17] LI M, LUO Q, TAO Y Y, et al. Pharmacotherapies for drug-induced liver injury: a current literature review[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12:806249.
- [18] ANDRADE R J, AITHAL G P, DE BOER Y S, et al. Nomenclature, diagnosis and management of drug-induced autoimmune-like hepatitis (DI-ALH): an expert opinion meeting report[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(3):853-866.
- [19] LEISE M D, POTERUCHA J J, TALWALKAR J A. Drug-induced liver injury[J]. *Mayo Clin Proc*, 2014, 89(1):95-106.
- [20] CIOMS. Drug-induced liver injury (DILI): current status and future directions for drug development and the post-market setting[EB/OL]. [2023-02-28]. https://cioms.ch/wp-content/uploads/2020/06/CIOMS_DILI_Web_16Jun-2020.pdf.
- [21] 王春枝, 斯琴. 德尔菲法中的数据统计处理方法及其应用研究[J]. *内蒙古财经学院学报(综合版)*, 2011, 9(4):92-96.
- [22] DEVARBHAVI H, AITHAL G, TREEPRASERTSUK S, et al. Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of Study of Liver consensus guidelines[J]. *Hepatol Int*, 2021, 15(2):258-282.
- [23] ZHU J Q, CHEN M J, BORLAK J, et al. The landscape of hepatobiliary adverse reactions across 53 herbal and dietary supplements reveals immune-mediated injury as a common cause of hepatitis[J]. *Arch Toxicol*, 2020, 94(1):273-293.
- [24] BYEON J H, KIL J H, AHN Y C, et al. Systematic review of published data on herb induced liver injury[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 233:190-196.
- [25] LEE W J, KIM H W, LEE H Y, et al. Systematic review on herb-induced liver injury in Korea[J]. *Food Chem Toxicol*, 2015, 84:47-54.
- [26] CHALASANI N P, MADDUR H, RUSSO M W, et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(5):878-898.
- [27] FONTANA R J, 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.
- [28] STINE J G, CHALASANI N. Chronic liver injury induced by drugs: a systematic review[J]. *Liver Int*, 2015, 35(11):2343-2353.
- [29] KATAREY D, VERMA S. Drug-induced liver injury[J]. *Clin Med*, 2016, 16(Suppl.6):s104-s109.
- [30] CLINTON J W, KIPARIZOSKA S, AGGARWAL S, et al. Drug-induced liver injury: highlights and controversies in the recent literature[J]. *Drug Saf*, 2021, 44(11):1125-1149.
- [31] 梁子晗, 李佳辉, 程爽, 等. 何首乌致肝损伤的信号通路及其作用机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024(3):626-632.
- [32] GONG L P, SHEN X H, HUANG N N, et al. Research progress on hepatotoxicity mechanism of *Polygonum multiflorum* and its main components[J]. *Toxicol*, 2024, 248:108040.
- [33] LI C P, RAO T, CHEN X P, et al. HLA-B*35:01 allele is a potential biomarker for predicting *Polygonum multiflorum*-induced liver injury in humans[J]. *Hepatology*, 2019, 70(1):346-357.
- [34] 谭康安, 杨婉娜, 邱源旺, 等. 何首乌致药物性肝损伤与其他药物性肝损伤患者临床特征的比较[J]. *中华肝脏病杂志*, 2025, 33(5):463-469.
- [35] LIU Y, WANG W P, SUN M Y, et al. *Polygonum multiflorum*-induced liver injury: clinical characteristics, risk factors, material basis, action mechanism and current challenges[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:1467.
- [36] 马宁辉, 陈依, 许陈思涵, 等. 何首乌相关肝损伤研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(15):3594-3602.
- [37] 中华中医药学会中成药分会, 中华中医药学会肝胆病分会, 中国药学会临床中药专业委员会, 等. 何首乌安全用药指南[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(5):961-966.
- [38] 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.
- [39] AVERBUKH L D, TURSHUDZHIAN 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] 江林双, 陈茂伟. 阿托伐他汀药物性肝损伤的临床特征分析[J]. *中国全科医学*, 2024, 27(30):3772-3775, 3783.
- [41] BJÖRNSSON E, JACOBSEN E I, KALAITZAKIS E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(2):374-380.
- [42] 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.
- [43] National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Clinical and research information on drug-induced liver injury. Atorvastatin[EB/OL]. (2025-03-03) [2025-11-07]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548236/>.
- [44] 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.
- [45] QU K K, ZHANG C N, DONG L X, et al. Association of ABCB1 polymorphisms with lipid homeostasis and liver injury response to atorvastatin in the Chinese population[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2020, 98(1):15-22.
- [46] 张天栋, 武德珍, 李奎, 等. ABCB1(2677T>G)、SLCO1B1(521T>C)基因多态性与阿托伐他汀个体化用药的研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(23):2406-2409.

(收稿日期:2025-09-04 修回日期:2026-01-23)

(编辑:胡晓霖)