

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH241029

他汀类药物在慢性肝病中的作用

杨希坤^{1,2}, 李 晖¹, 曾子健^{1,2}, 吴 旋^{1,2}, 王凯鑫^{1,2}

1 成都中医药大学附属医院中心实验室, 成都 610072

2 成都中医药大学临床医学院, 成都 610072

通信作者: 李晖, 1400124746@qq.com (ORCID: 0000-0002-5919-1396)

摘要: 慢性肝病是肝脏由炎症、纤维化, 向肝硬化、肝癌进展的“魔鬼三部曲”, 是全球肝病科医生面临的巨大挑战。他汀类药物自问世以来, 在心血管疾病和高脂血症治疗中发挥了巨大作用, 近年来其同样显示出在慢性肝病中具有改善肝脂肪变性、抗炎、调节肝星状细胞表型、降低门静脉压力、改善肝脏微循环等关键环节的重要潜力。本文综述了他汀类药物在慢性肝病基础和临床研究中的最新进展, 为慢性肝病的研究和防治提供新的见解。

关键词: 羟甲基戊二酰基 CoA 还原酶抑制剂; 肝纤维化; 肝硬化; 癌, 肝细胞

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82274323)

Role of statins in chronic liver disease

YANG Xikun^{1,2}, LI Hui¹, ZENG Zijian^{1,2}, WU Xuan^{1,2}, WANG Kaixin^{1,2}. (1. Central Laboratory, The Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China; 2. School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China)

Corresponding author: LI Hui, 1400124746@qq.com (ORCID: 0000-0002-5919-1396)

Abstract: Chronic liver disease is the “devil’s trilogy” in which the liver progresses from inflammation and fibrosis to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma, which poses a great challenge for hepatologists worldwide. Statins have played a significant role in the treatment of cardiovascular diseases and hyperlipidemia since their introduction, and in recent years, they have also demonstrated the potential to improve hepatic steatosis, exert an anti-inflammatory effect, regulate the phenotype of hepatic stellate cells, reduce portal venous pressure, and improve hepatic microcirculation in chronic liver disease. This article reviews the latest advances in the basic and clinical studies of statins in chronic liver disease, in order to provide new insights into the research, prevention, and treatment of chronic liver disease.

Key words: Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors; Hepatic Fibrosis; Liver Cirrhosis; Carcinoma, Hepatocellular

Research funding: General Project of National Natural Science Foundation of China (82274323)

他汀类药物是以 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMG-CoA)抑制剂为代表的一类调脂药物,通过抑制 HMG-CoA 以及上调低密度脂蛋白受体的表达来降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)^[1],在高脂血症和心血管疾病中发挥着巨大的作用。在临床应用中,他汀类药物因为引起线粒体功能障碍、抑制呼吸链和抑制钙释放^[2],可能会产生肝损伤、肌肉疼痛和横纹肌溶解等副作用,因

此在肝病患者中使用仍存在许多顾虑。然而,最近的研究发现,他汀类药物不仅不会增加慢性肝病患者的临床风险,反而具有抗炎、抗纤维化等多重效用。鉴于慢性肝病中老年患者合并心血管疾病风险的增加,联合使用他汀类药物的可能性越来越大,因此进一步探讨他汀类药物在慢性肝病中的作用机制和利弊因素实属必要。本文就他汀类药物在慢性肝病中的作用机制进行综述。

1 他汀类药物减轻肝脂肪变性

在多个动物模型中,他汀类药物已被证实能够明显改善脂质在肝脏内的异常积聚。他汀类药物可减少脂质液滴在人类肝脏器官中的积累,并降低巨噬细胞中促炎细胞因子的表达^[3]。阿托伐他汀可通过增加蛋白激酶A介导的脂液滴相关蛋白 perilipin 5 (Plin5)的磷酸化,促进肝脏的脂肪分解并减少甘油三酯(TG)在肝细胞中的积累^[4]。分子机制层面的研究^[5]发现,肝细胞内 ASTER-B/C 蛋白介导的质膜胆固醇内化激活可溶性腺苷酸环化酶(sAC; ADCY10),触发钙-RhoA 介导的途径,抑制 β -TrCP/蛋白酶体介导的转录共激活因子的降解,加重非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的纤维化。辛伐他汀可以通过抑制 RhoA 改善 NASH 纤维化,这可能与其抑制胆固醇的合成有关。基因层面的研究^[6]发现,阿托伐他汀调节了参与脂肪生成和脂质代谢的靶基因的表达,可防止肝脂质积累,改善血脂异常。

肝脏 Nogo-B 受体(ngBR)表达不足会以单磷酸腺苷激活蛋白激酶 α (AMPK α)依赖的方式激活肝脏 X 受体 α (LXR α),从而诱发严重的肝脂质积聚和高甘油三酯血症。体内外实验研究^[7]发现,阿托伐他汀对细胞脂质积累的抑制与 AMPK α 的激活、LXR α 和致脂基因的失活有关,其诱导肝脏 ngBR 表达主要依赖于细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)和蛋白激酶 B(Akt)的失活。此外,他汀类药物还可能通过抑制胆固醇代谢相关的甲羟戊酸途径和 AMPK 途径的激活改善肝脂质积累^[8]。

2 他汀类药物减轻肝脏炎症

多种病因造成肝细胞损伤与破坏,受损的肝细胞释放活性氧(ROS)和损伤相关分子模式,与 Kupffer 细胞中的 Toll 样受体 4(TLR4)结合,导致 Kupffer 细胞激活,分化成为 M1 型并产生各种炎性细胞因子,如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-12、IL-18 和趋化因子,随后激活核因子- κ B(NF- κ B)通路,进而促进 NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3(NLRP3)的转录和组装引发肝脏的炎症反应,他汀类药物对于上述过程具有一定的调控作用;在高饱和脂肪、高果糖和高胆固醇饮食诱导的 NASH 小鼠模型^[9]和 APOE*3-Leiden 小鼠模型中^[10],阿托伐他汀通过抑制 TLR4 和 NF- κ B 信号通路,阻止 NLRP3 炎性小体的激活,减少促炎细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 的表达,从而减轻肝脏中的炎症反应;瑞舒伐他汀通过减少 HMGB1/TLR4 信号传导和 miR-21 的表达,抑制 NF- κ B 通路的激活及下游分子的产生,对胆总管结扎大鼠模型发挥抗炎作用^[11]。

核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)是抗氧化反应的主要调节因子,可抑制内质网应激和线粒体功能发生障碍时介导的 NF- κ B 通路的激活以及肝细胞中 NLRP3 炎性小体

的活化^[12];辛伐他汀通过 Nrf2 激活抗氧化酶,抑制肝细胞内质网应激和氧化应激,可减轻蛋氨酸和胆碱缺乏饮食诱导的非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)小鼠模型的肝脏炎症^[13]。当线粒体功能障碍时,也会导致脂肪酸氧化异常,加重氧化应激而加重肝脏的炎症反应。在小鼠模型中的研究^[14]发现他汀类药物能通过诱导过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)改善线粒体功能,避免肝细胞进一步损伤,减轻炎症反应。

氧化应激的增强、激活蛋白 1 的活化以及还原型辅酶 H 氧化酶复合物的氧化作用,均可刺激炎症细胞的激活而导致炎症反应。辛伐他汀可减轻高脂肪-高碳水化合物饮食构建的 NAFLD 小鼠模型的肝脏炎症,可能的作用机制是:一方面通过降低氧化应激和高级脂氧化终产物-高级糖化终产物受体途径应激,直接影响还原型辅酶 H 氧化酶复合物减少超氧阴离子的产生,从而抑制 Rac1 戊烯酰化进而抑制导致炎症和氧化反应的调节;另一方面,辛伐他汀可降低在内皮细胞炎症反应中起重要作用的激活蛋白 1 活性^[15]。

3 他汀类药物减轻肝纤维化

肝星状细胞(HSC)活化导致的细胞外基质异常沉积是肝纤维化的核心病理因素,抑制 HSC 活化是核心干预措施。许多实验已经证实他汀类药物可作用于 HSC 在抗肝纤维化方面表现出有益作用。在饮食性肥胖和 NAFLD 小鼠模型中,瑞舒伐他汀调节肝组织中 PPAR 平衡,增强 PPAR α /CPT-1 表达,减少 PPAR γ /SREBP-1c 表达,抑制 HSC 激活,避免 NAFLD 向 NASH 进展^[16];洛伐他汀同样可以通过调节 PPAR 平衡,使 PPAR α 的下游效应优于 PPAR γ ,从而减轻肝脂肪变性、胰岛素抵抗和 HSC 活化,避免 NAFLD 的发展和 NASH 的发生^[16]。辛伐他汀通过上调肝脏 KLF2-Nrf2 通路,使 HSC 失活,肝纤维化明显减轻^[17],此外,辛伐他汀还可通过抑制甲羟戊酸途径下调谷胱甘肽过氧化物酶 4,诱导铁氧化,进而抑制 HSC 活化^[18]。在饮食诱导的 NASH 大鼠模型中,他汀类药物可恢复肝窦内皮细胞(LSEC)表型,降低内皮素-1(ET-1)表达,进而阻止下游的 RAF/MEK/ERK 级联磷酸化,避免 HSC 活化^[19]。体外实验^[20]发现 HSC 经过氟伐他汀的预处理后,在棕榈酸酯诱导下通过肝细胞旁分泌的激活作用受到了明显抑制,促纤维化因子的分泌也相应减少;在体内,氟伐他汀可通过减轻炎症和氧化应激缓解脂肪变性引起的 HSC 激活和肝纤维化。

他汀类药物也可通过其抗炎作用而减轻纤维化。在硫代乙酰胺诱导的肝纤维化大鼠模型中,匹伐他汀可通过对 Nrf2/HO-1 信号通路上调以及 NF- κ B 和磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/Akt 的下调,减轻氧化应激和炎症反应进而有效的预防硫代乙酰胺诱导的肝纤维化^[21]。另外,他

汀也可通过降低小鼠肝脏内肝细胞和Kupffer细胞周围胆固醇结晶,改善肝脏炎症反应以延缓NASH纤维化^[22]。

4 他汀类药物改善肝硬化

4.1 改善肝脏微循环障碍 肝脏微循环障碍是肝硬化病理中的重要特征。由于细胞外基质的大量异常沉积,肝窦内结构异常,肝细胞缺血、缺氧,不能正常发挥功能;肝窦结构刚性改变,血细胞易受损伤;由于肠道屏障作用减弱,来自肠道的内毒素持续刺激肝内免疫系统,导致肝窦内免疫失稳,炎症反应反复、持续加重,病原体相关分子模式和损伤相关分子模式进一步激发免疫炎症反应;多重因素导致的肝脏微循环障碍逐渐进入恶性循环,加重肝脏的代谢负担。

作为对肝脏具有高度的选择性的辛伐他汀,改善肝脏微循环主要与以下几方面的机制有关:通过下调氧化应激和高级脂氧化终产物-高级糖化终产物受体途径应激,改善脂肪变性、纤维化和炎症指标,从而改善NAFLD小鼠肝脏的微循环功能障碍^[15];减轻肝脏炎症反应、抑制氧化应激和亚硝酸应激以及降低Rho/Rho激酶和肌球蛋白磷酸酶靶向亚基Thr-MYPT1(一种Rho激酶活性标志物)的表达,从而改善出血/复苏诱导的肝脏内皮功能障碍^[23-24];辛伐他汀的使用可使乙酰胆碱所引起的肝脏血管扩张反应完全正常化,并减轻肝脏炎症,对于脂多糖(LPS)诱导的肝内皮功能障碍起到有效的预防作用^[25]。

4.2 降低门静脉高压 门静脉高压的发生是LSEC释放的一氧化氮(NO)减少和ET-1增加、RhoA活性及其下游效应物RhoA激酶信号的增加共同作用的结果。他汀类药物可通过增加内皮NO合成酶(eNOS)活性,促进NO产生,降低肝内血管阻力,从而降低门静脉压力^[26]。一项探究由两种不同负荷载体装载辛伐他汀对慢性肝病大鼠模型治疗的实验^[27]中,检测辛伐他汀治疗期间大鼠LSEC和HSC的表型和基因表达:LSEC的基因图谱显示,eNOS分泌的增加和ET-1减少,而更容易扩张血管;HSC的基因图谱显示,与纤维化发展相关的基因减少,而更容易扩张血管;上述结果表明,辛伐他汀可通过eNOS上调导致的NO产生增加,显著降低慢性肝病大鼠模型的门静脉高压状态。在胆管结扎大鼠模型中,阿托伐他汀可抑制肝脏RhoA/Rho激酶信号传导,激活NO/PKG通路,降低了肝内阻力,从而降低门静脉压力^[28]。LPS通过加重肝内微血管功能障碍的严重程度,加剧肝脏炎症反应,加剧氧化应激,以及招募HSC和中性粒细胞,可加重肝硬化大鼠的门静脉高压。辛伐他汀可使大鼠肝脏微循环损伤较轻,减轻LPS所介导的肝硬化大鼠的门静脉高压的状态,似乎是通过增加肝窦功能,减轻炎症、氧化应激及抑制HSC的激活^[29]。

5 他汀类药物降低罹患肝细胞癌(HCC)的风险

HCC的发生涉及到多方面的因素,包括病毒性肝炎、肝纤维化及肝硬化,目前仍以病毒性肝炎为主导因素。他汀类药物对于HCC的具体作用机制尚不明确,Li等^[30]发现阿托伐他汀可诱发HepG2细胞线粒体功能障碍和细胞凋亡,可能是通过抑制Nrf2途径所实现;Benhammou等^[31]通过对Huh7和Hep3B HCC细胞处理后发现他汀类药物通过Rho GTPases调节Yes相关蛋白(YAP)抑制HCC的发生;辛伐他汀和阿托伐他汀可通过抑制转化生长因子 β 1(TGF- β 1)及c-Src的磷酸化,明显抑制了二甲基亚硝胺和六氯苯诱导的Hep-G2肝癌细胞的增殖作用^[32];他汀类药物也可通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路的失调和Akt及其下游通路的失调诱导肿瘤细胞的凋亡,阻断肿瘤的迁移^[33-34]。

5.1 他汀类药物降低HBV相关HCC风险 HBV相关HCC的发生和发展是一个复杂的多步骤过程,涉及宿主、病毒和环境因素。研究表明,HBV基因以及HBV蛋白可通过多种机制介导HCC的发生。HBV基因与宿主基因的整合可导致MAPK信号通路和Wnt/ β -catenin信号通路的激活。活化的 β -catenin可与TGF、HIF-1 α 等其他转录因子相互作用,调控靶基因表达,促进HCC进展^[35];他汀类药物可降低MAPK/ERK信号通路的表达^[36]以及HIF-1 α 及其下游分子的表达^[37],表现为增加肿瘤抑制因子的持久性和减少肝癌细胞增殖。

一些HBV结构蛋白,如HBx,通过激活蛋白激酶C和PI3K/Akt信号通路加重HBV相关的HCC^[38];他汀类药物通过抑制巨噬细胞蛋白激酶C信号通路和PI3K/AKT通路等机制增强抗炎作用,降低HCC发生的风险。ROS已被证明在病毒复制、疾病严重程度和恶性转化中具有直接促进作用^[39],HBx也可以诱导ROS的产生和氧化应激;阿托伐他汀能下调肝癌细胞中抗氧化剂的Nrf2的表达,降低线粒体膜电位,使ROS聚集,影响线粒体功能,促进肿瘤细胞凋亡^[31]。

5.2 他汀类药物降低其他病毒性肝炎相关HCC风险 YAP和具有PDZ结合基序(TAZ)的转录共激活因子已成为HCC中一个重要的促癌机制。Kim等^[40]研究发现,在亲脂性他汀(阿托伐他汀和辛伐他汀)和亲水性他汀(瑞舒伐他汀和普伐他汀)中,亲脂性他汀,尤其是阿托伐他汀,明显地抑制了HCV诱导的临床预后肝脏特征高危模式及与纤维化和癌变有关的YAP和AKT通路中的基因。他汀类药物亦可通过对TGF- β 和Krüppel样转录因子2等因子的调控而减缓丙型肝炎肝硬化的进展风险,进而对HCC的发生达到预防作用^[18,41]。HDV感染可能诱发慢性乙型肝炎患者的暴发性肝炎,或使慢性乙型肝炎快速发展为肝硬化或HCC。分子机制研究^[42]发现他汀类药物可抑制Twist启动子的表达和TGF- β 的分

泌,从而导致上皮-间质转化的下调,抑制肝纤维化和HCC的发生。

基础研究已经证实了他汀类药物对于HCC具有多重作用机制,因此,应该开展更丰富且证据充分的临床试验以证实他汀类药物在HCC患者中的效用,以期他汀类药物成为HCC一种新的治疗手段。

6 他汀类药物的临床效用及安全性

一项探究他汀类药物在治疗NAFLD和脂肪肝功效的Meta分析^[43],涉及1 247 503名参与者,研究发现他汀类药物能显著降低发生NAFLD的风险($OR=0.69$)和ALT、AST的水平,并且对于NAFLD患者的肝组织学也有明显改善;Vell等^[44]发现他汀类药物的使用者HCC发生风险比降低了42%($HR=0.58$),肝相关死亡的风险比降低了28%($HR=0.72$)。另有一项Meta分析^[45]证实了他汀类药物的使用与HCC低风险相关($OR=0.57$),与此同时,该研究还证实了他汀类药物使用者与非使用者相比,他汀类药物使用者与相关肌病发生的高风险并不相关($OR=1.07$)。

虽然他汀类药物在慢性肝病患者的使用已经被证实是安全的,但对于急性严重肝损伤和失代偿期肝硬化患者中的应用却尚无数据支持其安全性^[46]。因此,他汀类药物的使用最好避免急性严重肝损伤和失代偿期肝硬化的患者。此外,他汀类药物应避免与经CYP450酶代谢、影响P-糖蛋白的药物联用,例如胺碘酮、地尔硫卓等,因为这类药物会延缓他汀的药物代谢,从而使他汀类药物的血药浓度增加,进一步增加肝毒性的风险^[47]。

7 总结

他汀类药物在慢性肝脏疾病的基础研究中表现出改善肝细胞脂肪变性、抗炎、调节HSC表型、降低门静脉压力、改善肝脏微循环等多层次、多靶点作用,使其成为慢性肝脏疾病的潜在治疗药物,部分临床研究也显示出有益潜力。然而,鉴于不同病因导致的慢性肝脏疾病发病机制和进展过程同中有异,发病情形和病程迁延各有不同,他汀类药物的干预时机和获益机制有待进一步开展基础研究予以证实。此外,目前他汀类药物临床研究数据以来自心血管及高脂血症为主,仍有待于在慢性肝病患者中开展前瞻性研究及回顾性分析慢性肝病与心血管疾病合并患者中他汀类药物的获益和安全,探讨他汀类药物在慢性肝病中的用法与用量。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 杨希坤负责撰写论文;曾子键、吴旋、王凯鑫参与查找文献,修改论文;李晖负责拟定写作思路,指导论文撰写并最后定稿。

参考文献:

- [1] GERMAN CA, LIAO JK. Understanding the molecular mechanisms of statin pleiotropic effects[J]. Arch Toxicol, 2023, 97(6): 1529-1545. DOI: 10.1007/s00204-023-03492-6.
- [2] LI Z, WEI D, WAN MX, et al. Research progress on drug-induced liver injury induced by statins[J]. Drug Eval Res, 2024, 47(5): 941-950. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.05.004. 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. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.05.004.
- [3] AYADA I, VAN KLEEF LA, ZHANG H, et al. Dissecting the multifaceted impact of statin use on fatty liver disease: A multidimensional study[J]. EBioMedicine, 2023, 87: 104392. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104392.
- [4] GAO X, NAN Y, ZHAO YL, et al. Atorvastatin reduces lipid accumulation in the liver by activating protein kinase A-mediated phosphorylation of perilipin 5[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2017, 1862(12): 1512-1519. DOI: 10.1016/j.bbalip.2017.09.007.
- [5] WANG XB, CAI BS, YANG XM, et al. Cholesterol stabilizes TAZ in hepatocytes to promote experimental non-alcoholic steatohepatitis[J]. Cell Metab, 2020, 31(5): 969-986. e7. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.03.010.
- [6] CERDA A, BORTOLIN RH, MANRIQUEZ V, et al. Effect of statins on lipid metabolism-related microRNA expression in HepG2 cells[J]. Pharmacol Rep, 2021, 73(3): 868-880. DOI: 10.1007/s43440-021-00241-3.
- [7] ZHANG WW, YANG XX, CHEN YL, et al. Activation of hepatic Nogo-B receptor expression-a new anti-liver steatosis mechanism of statins[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2018, 1863(2): 177-190. DOI: 10.1016/j.bbalip.2017.12.002.
- [8] DEHNAVI S, KIANI A, SADEGHI M, et al. Targeting AMPK by statins: A potential therapeutic approach[J]. Drugs, 2021, 81(8): 923-933. DOI: 10.1007/s40265-021-01510-4.
- [9] LASTUVKOVA H, FARADONBEH FA, SCHREIBEROVA J, et al. Atorvastatin modulates bile acid homeostasis in mice with diet-induced nonalcoholic steatohepatitis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12): 6468. DOI: 10.3390/ijms22126468.
- [10] INIA JA, STOKMAN G, PIETERMAN EJ, et al. Atorvastatin attenuates diet-induced non-alcoholic steatohepatitis in APOE*3-leiden mice by reducing hepatic inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(9): 7818. DOI: 10.3390/ijms24097818.
- [11] NABIH ES, EL-KHARASHI OA. Targeting HMGB1/TLR4 axis and miR-21 by rosuvastatin: Role in alleviating cholestatic liver injury in a rat model of bile duct ligation[J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2019, 392(1): 37-43. DOI: 10.1007/s00210-018-1560-y.
- [12] GONG J, TU W, LIU J, et al. Hepatocytes: A key role in liver inflammation[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1083780. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1083780.
- [13] RODRIGUES G, MOREIRA AJ, BONA S, et al. Simvastatin reduces hepatic oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in non-alcoholic steatohepatitis experimental model[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 3201873. DOI: 10.1155/2019/3201873.
- [14] PARK HS, JANG JE, KO MS, et al. Statins increase mitochondrial and peroxisomal fatty acid oxidation in the liver and prevent non-alcoholic steatohepatitis in mice[J]. Diabetes Metab J, 2016, 40(5): 376-385. DOI: 10.4093/dmj.2016.40.5.376.
- [15] PEREIRA ENGDS, ARAUJO BP, RODRIGUES KL, et al. Simvastatin improves microcirculatory function in nonalcoholic fatty liver disease and downregulates oxidative and ALE-RAGE stress[J]. Nutrients, 2022, 14(3): 716. DOI: 10.3390/nu14030716.
- [16] MARINHO TS, KAWASAKI A, BRYNTESSON M, et al. Rosuvastatin limits the activation of hepatic stellate cells in diet-induced obese mice[J]. Hepatol Res, 2017, 47(9): 928-940. DOI: 10.1111/hepr.12821.
- [17] MARRONE G, MAESO-DÍAZ R, GARCÍA-CARDENA G, et al. KLF2 exerts antifibrotic and vasoprotective effects in cirrhotic rat livers: Behind the molecular mechanisms of statins[J]. Gut, 2015, 64(9): 1434-1443. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308338.
- [18] KITSUGI K, NORITAKE H, MATSUMOTO M, et al. Simvastatin inhib-

- its hepatic stellate cells activation by regulating the ferroptosis signaling pathway[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(7): 166750. DOI: 10.1016/j.bbdis.2023.166750.
- [19] BRAVO M, RAURELL I, HIDE D, et al. Restoration of liver sinusoidal cell phenotypes by statins improves portal hypertension and histology in rats with NASH[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 20183. DOI: 10.1038/s41598-019-56366-2.
- [20] CHONG LW, HSU YC, LEE TF, et al. Fluvastatin attenuates hepatic steatosis-induced fibrogenesis in rats through inhibiting paracrine effect of hepatocyte on hepatic stellate cells[J]. *BMC Gastroenterol*, 2015, 15: 22. DOI: 10.1186/s12876-015-0248-8.
- [21] ELBASET MA, MOHAMED BMSA, HESSIN A, et al. Nrf2/HO-1, NF- κ B and PI3K/Akt signalling pathways decipher the therapeutic mechanism of pitavastatin in early phase liver fibrosis in rats[J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(3): e18116. DOI: 10.1111/jcmm.18116.
- [22] IOANNOU GN, VAN ROOYEN DM, SAVARD C, et al. Cholesterol-lowering drugs cause dissolution of cholesterol crystals and disperse Kupffer cell crown-like structures during resolution of NASH[J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(2): 277-285. DOI: 10.1194/jlr.M053785.
- [23] MEIRELES CZ, PASARIN M, LOZANO JJ, et al. Simvastatin attenuates liver injury in rodents with biliary cirrhosis submitted to hemorrhage/resuscitation[J]. *Shock*, 2017, 47(3): 370-377. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000734.
- [24] RELJA B, LEHNERT M, SEYBOTH K, et al. Simvastatin reduces mortality and hepatic injury after hemorrhage/resuscitation in rats[J]. *Shock*, 2010, 34(1): 46-54. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181cd8d05.
- [25] MURA VL, PASARIN M, MEIRELES CZ, et al. Effects of simvastatin administration on rodents with lipopolysaccharide-induced liver microvascular dysfunction[J]. *Hepatology*, 2013, 57(3): 1172-1181. DOI: 10.1002/hep.26127.
- [26] LI YR, WANG M, HE FL, et al. Etiological and non-etiological therapies for cirrhotic portal hypertension[J]. *J Clin Hepatol*, 2022, 38(6): 1224-1228. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.06.003. 李悦榕, 王民, 何福亮, 等. 肝硬化门静脉高压的病因和非病因治疗[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(6): 1224-1228. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.06.003.
- [27] HIDE D, GIL M, ANDRADE F, et al. Simvastatin-loaded polymeric micelles are more effective and less toxic than conventional statins in a pre-clinical model of advanced chronic liver disease[J]. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2020, 29: 102267. DOI: 10.1016/j.nano.2020.102267.
- [28] SCHIERWAGEN R, MAYBÜCHEN L, HITTATIYA K, et al. Statins improve NASH via inhibition of RhoA and Ras[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 311(4): G724-G733. DOI: 10.1152/ajpgi.00063.2016.
- [29] TRIPATHI DM, VILASECA M, LAFOZ E, et al. Simvastatin prevents progression of acute on chronic liver failure in rats with cirrhosis and portal hypertension[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(5): 1564-1577. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.07.022.
- [30] LI LZ, ZHAO ZM, 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. DOI: 10.1002/jat.3825.
- [31] BENHAMMOU JN, QIAO B, KO A, et al. Lipophilic statins inhibit YAP coactivator transcriptional activity in HCC cells through Rho-mediated modulation of actin cytoskeleton[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2023, 325(3): G239-G250. DOI: 10.1152/ajpgi.00089.2023.
- [32] RIDRUEJO E, ROMERO-CAÍMI G, OBREGÓN MJ, et al. Potential molecular targets of statins in the prevention of hepatocarcinogenesis[J]. *Ann Hepatol*, 2018, 17(3): 490-500. DOI: 10.5604/01.3001.0011.7394.
- [33] LIU PC, LU G, DENG Y, et al. Inhibition of NF- κ B pathway and modulation of MAPK signaling pathways in glioblastoma and implications for lovastatin and tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) combination therapy[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0171157. DOI: 10.1371/journal.pone.0171157.
- [34] GHALALI A, MARTIN-RENEO J, HÖGBERG J, et al. Atorvastatin decreases HBx-induced phospho-akt in hepatocytes via P2X receptors[J]. *Mol Cancer Res*, 2017, 15(6): 714-722. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0373.
- [35] D'SOUZA S, LAU KC, COFFIN CS, et al. Molecular mechanisms of viral hepatitis induced hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(38): 5759-5783. DOI: 10.3748/wjg.v26.i38.5759.
- [36] FRANCIS P, FORMAN LM. Statins show promise against progression of liver disease[J]. *Clin Liver Dis*, 2021, 18(6): 280-287. DOI: 10.1002/cld.1143.
- [37] FENG J, DAI WQ, MAO YQ, et al. Simvastatin re-sensitizes hepatocellular carcinoma cells to sorafenib by inhibiting HIF-1 α /PPAR- γ /PKM2-mediated glycolysis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 24. DOI: 10.1186/s13046-020-1528-x.
- [38] KIM GW, IMAM H, KHAN M, et al. HBV-induced increased N6-methyladenosine modification of PTEN RNA affects innate immunity and contributes to HCC[J]. *Hepatology*, 2021, 73(2): 533-547. DOI: 10.1002/hep.31313.
- [39] IVANOV AV, VALUEV-ELLISTON VT, TYURINA DA, et al. Oxidative stress, a trigger of hepatitis C and B virus-induced liver carcinogenesis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(3): 3895-3932. DOI: 10.18632/oncotarget.13904.
- [40] KIM MH, KIM MY, SALLOUM S, et al. Atorvastatin favorably modulates a clinical hepatocellular carcinoma risk gene signature[J]. *Hepatol Commun*, 2022, 6(9): 2581-2593. DOI: 10.1002/hep4.1991.
- [41] YANG YH, CHEN WC, TSAN YT, et al. Statin use and the risk of cirrhosis development in patients with hepatitis C virus infection[J]. *J Hepatol*, 2015, 63(5): 1111-1117. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.006.
- [42] LIANG YJ, SUN CP, HSU YC, et al. Statin inhibits large hepatitis delta antigen-Smad3-twist-mediated epithelial-to-mesenchymal transition and hepatitis D virus secretion[J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1): 65. DOI: 10.1186/s12929-020-00659-6.
- [43] FATIMA K, MOEED A, WAQAR E, et al. Efficacy of statins in treatment and development of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2022, 46(4): 101816. DOI: 10.1016/j.clinre.2021.101816.
- [44] VELL MS, LOOMBA R, KRISHNAN A, et al. Association of statin use with risk of liver disease, hepatocellular carcinoma, and liver-related mortality[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(6): e2320222. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.20222.
- [45] WONG YJ, QIU TY, NG GK, et al. Efficacy and safety of statin for hepatocellular carcinoma prevention among chronic liver disease patients: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2021, 55(7): 615-623. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001478.
- [46] MEURER L, COHEN SM. Drug-induced liver injury from statins[J]. *Clin Liver Dis*, 2020, 24(1): 107-119. DOI: 10.1016/j.cld.2019.09.007.
- [47] BENES LB, BASSI NS, DAVIDSON MH. The risk of hepatotoxicity, new onset diabetes and rhabdomyolysis in the era of high-intensity statin therapy: Does statin type matter? [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2016, 59(2): 145-152. DOI: 10.1016/j.pcad.2016.08.001.

收稿日期: 2024-02-18; 录用日期: 2024-04-17

本文编辑: 王亚南

引证本文: YANG XK, LI H, ZENG ZJ, et al. Role of statins in chronic liver disease[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(10): 2104-2108.

杨希坤, 李晖, 曾子健, 等. 他汀类药物在慢性肝病中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(10): 2104-2108.