

降脂药物诱导自身免疫性肝炎的系统评价

朱 振, 曹海龙, 朱海杭, 徐永居, 印 健

背景资料

降脂药物临床应用广泛, 有无症状性肝功能异常和药物性肝损伤等潜在的肝脏毒性。近年来, 研究发现降脂药物还可以诱发自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)。本研究主要系统评价国内外降脂药物诱导AIH的临床特点, 为全面认识该病提供依据。

朱振, 朱海杭, 徐永居, 印健, 扬州大学临床医学院附属医院 苏北人民医院消化科 江苏省扬州市 225001

曹海龙, 天津医科大学总医院消化科 天津市 300052

朱振, 主要从事慢性肝病和消化系早期癌变的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81300272

作者贡献分布: 主要数据分析和文章起草由朱振完成; 病例选择、临床资料整理由朱海杭、徐永居及印健完成; 课题设计、文章修改和审阅由曹海龙完成。

通讯作者: 曹海龙, 副主任医师, 博士, 300052, 天津市和平区鞍山道154号, 天津医科大学总医院消化科。

cao_hailong@163.com

电话: 0514-87373385 传真: 0514-87373385

收稿日期: 2015-02-11 修回日期: 2015-03-12

接受日期: 2015-03-18 在线出版日期: 2015-05-08

Lipid-lowering agents-induced autoimmune hepatitis: A systematic review

Zhen Zhu, Hai-Long Cao, Hai-Hang Zhu, Yong-Ju Xu, Jian Yin

Zhen Zhu, Hai-Hang Zhu, Yong-Ju Xu, Jian Yin, Hospital Affiliated to Clinical Medical College of Yangzhou University; Department of Gastroenterology, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Hai-Long Cao, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81300272

Correspondence to: Hai-Long Cao, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, 154 Anshan Road, Heping District, Tianjin 300052, China. cao_hailong@163.com

Received: 2015-02-11 Revised: 2015-03-12

Accepted: 2015-03-18 Published online: 2015-05-08

Abstract

AIM: To identify the clinical characteristics of lipid-lowering agents-induced autoimmune

hepatitis (AIH).

METHODS: The clinical data for patients with lipid-lowering agents-induced AIH were retrieved from Chinese Biomedical Database, VIP Medical information resource system and PubMed (January 1983 to October 2014) to conduct a systematic review.

RESULTS: Multiple lipid-lowering agents could induce AIH. A total of 14 cases due to 7 kinds of drugs were identified, and 64.3% (9/14) of the patients were females. No significant differences were found in clinical manifestations or liver histology compared to sporadic AIH, and lipid-lowering agents-induced AIH patients might have extrahepatic manifestations such as systemic lupus erythematosus and rhabdomyolysis. Different statins might have cross-toxicity, liver injury with a shorter latency period and more serious symptoms could occur when other statins were reused. Discontinuation of offending drugs was the essential treatment when the diagnosis was established; however, liver function in 6 patients was even worse although the drugs were stopped and 28.6% (4/14) of the patients finally developed cirrhosis. Immunosuppressive therapy was needed in 92.9% (13/14) of patients. Most patients responded well and the liver function was gradually improved, while antinuclear antibody titer might also significantly decrease and even turn negative. Long-term immunosuppressive therapy was not needed generally because relapse seldom occurred.

CONCLUSION: Different characteristics can be

同行评议者

姚定康, 教授, 中国人民解放军第二军医大学附属长征医院内科

found in lipid-lowering agents-induced AIH patients compared to sporadic AIH patients. Liver function and antinuclear antibody tests with intensive follow-up may promote an immediate diagnosis and treatment.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Lipid-lowering agents; Autoimmune hepatitis; Systematic review

Zhu Z, Cao HL, Zhu HH, Xu YJ, Yin J. Lipid-lowering agents-induced autoimmune hepatitis: A systematic review. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(13): 2130-2134 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2130.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2130>

摘要

目的: 系统评价国内外关于降脂药物诱导的自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)的临床特点。

方法: 在中国生物医学文献光盘数据库、维普医药信息资源系统和PubMed数据库中检索1983-01/2014-10所有降脂药物诱导的AIH中英文病例资料进行分析。

结果: 多种降脂药物可诱导AIH发生, 共检索到7种药物14例报道, 女性占64.3% (9/14)。与散发性AIH相比, 临床表现及肝组织学改变相似, 还可引起系统性红斑狼疮、横纹肌溶解等肝外表现。他汀类降脂药物之间可能存在交叉毒性, 再用不同他汀类药物后仍可发生肝损害, 潜伏期更短且症状更严重。确诊后需立即停药, 6例停药后肝功能异常仍继续加重, 其中28.6%(4/14)进展为不同程度肝硬化, 92.9%(13/14)患者经免疫抑制治疗。该病较少复发, 通常不需长期治疗。

结论: 降脂药物诱导的AIH特点与散发性AIH存在异同之处, 监测肝功能和自身抗体的动态变化以及加强随访便于及时发现和诊治。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 降脂药物; 自身免疫性肝炎; 系统评价

核心提示: 多种降脂药物可诱导自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)发生, 以女性多见, 其临床表现及肝组织学改变与散发性AIH相似。

确诊后需立即停药, 大多数经免疫抑制治疗有效。长期服用降脂药物需详细记录患者用药情况, 动态监测肝功能和自身抗体。

朱振, 曹海龙, 朱海杭, 徐永居, 印健. 降脂药物诱导自身免疫性肝炎的系统评价. *世界华人消化杂志* 2015; 23(13): 2130-2134 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2130.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i13.2130>

0 引言

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)的病因并不明确, 目前认为是存在遗传易感性的个体在环境因素作用下激发针对肝脏抗原特异性免疫应答反应所导致的炎症病变。近年来, 有报道多种药物包括降脂药物、抗微生物药物和生物制剂等均可诱导AIH, 统称药物诱导的自身免疫性肝炎(drug-induced autoimmune hepatitis, DAIH)^[1-3]。降脂药物临床应用广泛, 其肝脏毒性日益受到重视。本研究主要系统评价国内外降脂药物诱导AIH的临床特点, 为全面认识该病提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 检索1983-01/2014-10中国生物医学文献光盘数据库、维普医药信息资源系统和PubMed数据库, 通过参考文献追溯检索相关资料, 并与相关参考文献通讯作者联系索取详细病例资料。检索词为“自身免疫性肝炎、药物诱导(的)自身免疫性肝炎、药物诱导的自身免疫性肝损害、Autoimmune hepatitis、AIH、Drug-induced autoimmune hepatitis、Drug-induced autoimmune-like hepatitis、Drug-related autoimmune hepatitis及DAIH”。收集所有相关病例报道的文献, 从中逐一筛选出降脂药物诱导的AIH。

1.2 方法 收集符合纳入标准的中英文文献, 排除无详细病例描述、与本研究无关及同一单位和相同作者的文献, 全部查找到原文。逐篇复习文献全文, 进行质量评估。对一般人口学特征、用药史、临床表现、肝穿刺病理、诊断及治疗转归等有关变量特征的数据进行转换和摘录。结合国际AIH组的简化诊断标准重新进行评分核对, 评分 ≥ 7 分: 确诊AIH; ≥ 6 分: AIH可能^[4]。2个评论员独立提取资料, 如遇不一致, 通过讨论协商解决。

研究前沿

多种药物包括降脂药物、抗微生物药物和生物制剂等均可诱导AIH, 降脂药物诱导AIH临床报道较少, 其确切发病机制和临床特点目前尚未完全明了。

相关报道

John等报道1例75岁女性服用辛伐他汀后出现腹胀、黄疸和下肢乏力等症状, 经肝功能、免疫球蛋白、病毒性肝炎、自身抗体、肝穿刺活检等检查诊断为降脂药物诱导AIH, 经硫唑嘌呤和强的松治疗后症状缓解。

创新盘点

国内外关于降脂药物诱导AIH的研究多为个案或少数病例的报道, 本文通过文献再回顾, 对国内外降脂药物诱导AIH病例的临床表现、实验室检查、肝穿刺病理及治疗转归进行详细汇总, 具有一定的临床参考价值。

表 1 降脂药物诱导的AIH临床资料

药物	性别/年龄 (岁)	服药时间 (mo)	黄疸	自身抗体	肝脏病理积分	AIH简化评分	治疗	治疗反应
阿托伐他汀 ^[8-12]	男/71	36 ¹	有	ANA: 1 : 40 SMA: 1 : 320	1	7	激素	良好
	女/55	3	有	ANA: 1 : 160 SMA: 1 : 80	1	7	激素+硫唑嘌呤	良好
	男/47	5	有	SMA: 1 : 40	2	7	激素+硫唑嘌呤	良好
	男/51	4	有	SMA: 1 : 160	1	7	激素+麦考酚酸酯	良好
	女/65	1	有	ANA: 1 : 1280 SMA: 1 : 1280	1	7	激素	良好
	女/58	7	有	ANA: 1 : 640 抗核小体抗体+	1	7	激素+他克莫司+ 麦考酚酸酯	差
瑞舒伐他汀 ^[8]	女/58	3	有	ANA: 1 : 640 SMA+	1	7	激素	良好
氟伐他汀 ^[13]	男/67	4	无	ANA: 1 : 640 抗甲状腺抗体+	1	6	激素+硫唑嘌呤	良好
辛伐他汀 ^[10,14]	女/51	4	有	ANA: 1 : 80 SMA: 1 : 40	1	7	激素+硫唑嘌呤	良好
	女/76	12 ¹	有	ANA: 1 : 320 抗双链DNA抗体+	1	7	激素+硫唑嘌呤	良好
罗舒伐他汀 ^[15]	女/46	2 ¹	有	SMA: 1 : 160	1	7	激素	良好
洛伐他汀 ^[16]	女/64	24	有	ANA: 1 : 640	-	-	激素	良好
依折麦布 ^[17,18]	男/58	3	无	SMA +	1	6	激素	良好
	女/50	3	有	ANA: 1 : 160 抗双链DNA抗体+	-	-	仅停药对症治疗	良好

¹超过: 超过36 mo, 超过12 mo等. AIH: 自身免疫性肝炎; ANA: 抗核抗体; SMA: 抗平滑肌抗体.

统计学处理 对每篇文章中涉及临床、病理及诊断等有关变量特征的描述性资料数据采用Excel统计软件进行分类汇总分析. 计数资料采用卡方检验或确切概率计算法. 应用SPSS13.0统计软件包处理, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 一般资料 关于降脂药物诱导AIH的文献共18篇, 其中中文文献2篇, 1篇报道的药物和临床资料不明确无法进行评价^[5], 另1篇报道的降脂药物诱导AIH未做具体分析^[6]; 2篇关于氯贝特和非诺贝特诱导AIH的报道为法语文献; 1篇为氟伐他汀诱导AIH合并原发性胆汁性肝硬化的重叠综合征^[7]; 1篇阿托伐他汀的报道系重复报道, 均予以剔除, 累计获取14例降脂药物诱导AIH的详细资料. 其中根据AIH简化诊断标准评分结果, 确诊AIH 10例, AIH可能2例, 其余2例的资料记录不完整, 结合临床综合分析考虑符合AIH的诊断. 本组资料女性9例, 占

64.3%(9/14), 年龄46-76岁(58.36岁±9.17岁), 发病前用药时间在1-36 mo, 常在服药后隐匿发生. 多种降脂药物能诱导AIH发生, 其中他汀类包括: 阿托伐他汀^[8-12]、舒瑞伐他汀^[8]、氟伐他汀^[13]、辛伐他汀^[10,14]、罗舒伐他汀^[15]和洛伐他汀^[16]; 还有选择性胆固醇吸收抑制剂依折麦布^[17,18], 如表1.

2.2 临床表现 降脂药物诱导AIH患者通常无慢性活动性肝病病史, 其发生与药物剂量无关. 其中3例患者为服用氟伐他汀或普伐他汀引起肝损伤, 停用后改服阿托伐他汀而发病, 发生肝损害的潜伏期更短, 症状更严重(该3例患者服用氟伐他汀或普伐他汀后出现肝损伤, 查自身抗体、病毒性肝炎均阴性, 仅为药物性肝损伤, 不考虑为药物诱导的自身免疫性肝炎. 停用后改服阿托伐他汀再次出现肝损伤, 查抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)、抗平滑肌抗体(anti-smooth muscle antibody, SMA)阳性, 故考虑为阿托伐他汀诱导的自身免疫性肝炎)^[9-11]. 临床表现与散发性AIH相似, 主要包

应用要点

长期服用降脂药物时需要警惕其诱导AIH的可能性, 建议对此类患者动态监测肝功能和自身抗体的变化、加强随访. 如发现降脂药物诱导AIH, 需立即停药、及时应用免疫抑制治疗并进行长期随访观察.

括: (1)肝功能异常的表现: 患者出现恶心、乏力、疲劳、厌食、黄疸及肝大等表现. 多数停药后可缓解, 1例患者停药2 mo后再次出现肝功能异常^[8], 6例患者出现停药后短期内肝功能异常继续加重^[9-13], 4例停药后仍进展为不同程度肝硬化^[9,11,12], 显著高于国外一组关于抗微生物药物诱导AIH的报道(4/14 vs 0/22, $P = 0.033$)^[1]. 85.7%(12/14)患者出现肝细胞性黄疸或肝内胆汁淤积, 严重者还可引起肝衰竭^[12]; (2)肝外表现: 可出现发热、关节痛及血白细胞减少等表现, 阿托伐他汀、洛伐他汀和依折麦布还可同时引起系统性红斑狼疮样症状^[12,16,18], 辛伐他汀可同时引起横纹肌溶解症状^[14].

2.3 实验室检查 (1)肝功能: 主要表现为谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)和谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)明显升高, ALT波动在263-3074 U/L, AST波动在95-2566 U/L, 总胆红素波动在15.0-239.4 $\mu\text{mol/L}$, γ -谷氨酰转肽酶(gamma glutamyltransferase, GGT)和碱性磷酸酶亦可升高; (2)自身抗体: 血清中可检测到多种自身抗体, 最常见的是ANA和SMA, 滴度较高, 通常 $>1:80$, 3例患者治疗后自身抗体滴度可显著下降甚至转阴^[9,15,18]. 另外, 有些患者还可检测出抗甲状腺抗体、抗核小体抗体和抗双链DNA抗体等^[12,14,18]; (3)免疫球蛋白: 患者血清免疫球蛋白G(IgG)升高, 多为正常高值的1.1倍以上; (4)人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA): 6例患者进行HLA检测, 均为DR3、DR4或DR7型.

2.4 肝穿刺病理学检查 共12例患者进行肝穿刺病理学检查, 仅1例同时存在汇管区和小叶内淋巴细胞和浆细胞浸润、界面性炎症以及玫瑰花结形成3项表现, 为典型AIH病理表现积2分^[10], 其余为符合AIH表现积1分, 如表1. 汇管区还可出现少量嗜酸性粒细胞浸润; 严重者还可表现为桥接坏死、显著胆汁淤积以及不同程度的肝纤维化和肝硬化. 与散发性AIH患者肝组织病理改变无明显差别^[1], 未见其他特殊病理改变.

2.5 治疗及转归 所有病例均有治疗和转归记录. 92.9%(13/14)患者需要使用糖皮质激素或联合免疫抑制剂(硫唑嘌呤及麦考酚酯)治疗, 肝功能可显著改善或者恢复正常. 一般不需长期治疗, 免疫抑制治疗撤药后进行随访, 3例停用糖皮质激素后肝酶再次升高, 其中2例加用

硫唑嘌呤后恢复正常^[9,10], 其余均未见复发. 1例联合应用多种免疫抑制剂才避免进行肝移植, 但最终仍进展为肝硬化^[14].

3 讨论

在应用药物治疗过程中, 由药物本身或其代谢产物引起的肝损伤被称为药物性肝损伤, 表现为各种类型的急慢性肝病. AIH是由自身免疫反应介导的慢性肝脏炎症性疾病, 以血清转氨酶升高、自身抗体阳性、肝组织学特征性改变(界面性肝炎、汇管区淋巴浆细胞浸润和玫瑰花结样变)及对免疫抑制治疗应答为特点. 药物触发自身免疫反应而引起的肝细胞损伤并出现自身免疫性肝炎的临床和病理表现即为DAIH^[1-3].

随着血脂异常症及相关疾病的日益增多, 降脂药物特别是他汀类成为临床上最常用的处方药之一, 目前对其肝脏毒性包括无症状性肝功能异常以及致死性肝损伤等已有充分认识^[12]. 近年来, 临床发现降脂药物还可以诱发AIH, 可能的发病机制是在某些特异质个体中, 药物直接在肝脏或通过肠肝循环进行代谢的产物作为半抗原与内源性蛋白质结合形成药物-蛋白质加合物, 具有免疫原性. 转运到肝细胞膜后, 形成具有抗原性的靶位, 能诱导产生抗肝细胞抗体, 最终导致自身免疫反应^[1-3]. 本组资料还显示调控免疫反应的HLA均为DR3、DR4或DR7型, 这也提示降脂药物可能更易对有遗传易感性人群触发AIH.

国内外的研究多为个案或少数病例的报道, 未见对所有降脂药物诱导AIH病例的临床特点以及治疗转归的详细汇总. 本系统评价发现降脂药物诱导的AIH仍以女性多见, 通常无慢性活动性肝病病史, 其发生与药物剂量无关. 起病较为隐蔽, 与散发性AIH相比临床表现及肝组织学改变相似, 还可以引起系统性红斑狼疮、横纹肌溶解等肝外表现. 另外, 值得注意的是他汀类药物之间可能存在交叉肝脏毒性, 再用不同他汀类药物后仍可发生肝损害, 潜伏期更短且症状更严重, 可能是通过免疫回忆应答更快地导致严重肝损害^[9-11]. 因此, 服药史的详细记录、分析服药与AIH的关系、停药后和再用药的反应以及长期的随访对于DAIH准确诊断至关重要^[1-3]. 然而本组资料病例较少, 可

■名词解释

AIH: 是由自身免疫反应介导的慢性肝脏炎症性疾病, 以血清转氨酶升高、自身抗体阳性、肝组织学特征性改变(界面性肝炎、汇管区淋巴浆细胞浸润和玫瑰花结样变)及对免疫抑制治疗应答为特点; 药物诱导的自身免疫性肝炎(drug-induced autoimmune hepatitis, DAIH): 药物触发自身免疫反应而引起的肝细胞损伤并出现自身免疫性肝炎的临床和病理表现即为DAIH.

□ 同行评价

药物触发自身免疫反应而引起的肝细胞损伤并出现自身免疫性肝炎的临床和病理表现即为DAIH. 降脂药物可以引起DAIH, 本文通过文献再回顾, 系统阐述了降脂药物诱导AIH特点, 内容较新, 有临床参考价值.

能与临床上对该病认识不足以及未能规范报道有关, 充分认识其临床特点可能有助于更多病例的及时发现.

一旦确诊应立即停药, 部分患者停药后肝功能即可逐渐恢复正常. 治疗方案与散发性AIH类似, 通过激素或免疫抑制剂治疗, 数月后肝功能可以改善或者恢复正常. 大多数患者治疗反应较好, 自身抗体可显著下降甚至转阴, 往往不需要长期治疗, 停用免疫抑制治疗后较少复发, 这与散发性AIH显著不同^[1,2]. 然而由于自身免疫机制一旦被激活很难停止, 有些患者停用降脂药物后病情仍可继续进展^[9-13], 甚至激素联合免疫抑制剂治疗还可进展为不同程度肝硬化, 进展为肝硬化的比例明显高于抗微生物药物诱导AIH的报道^[1], 这也提示降脂药物激活的自身免疫反应往往更严重更易造成持续的肝脏损伤, 需要引起足够重视.

由此可见, 长期服用降脂药物时需要警惕其诱导AIH的可能性, 临床特点与散发性AIH存在异同之处. 有必要对患者的用药情况详细记录, 监测肝功能和自身抗体的动态变化, 及时应用免疫抑制治疗并进行长期随访观察.

4 参考文献

- 1 Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, Neuhauser M, Lindor K. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010; 51: 2040-2048 [PMID: 20512992 DOI: 10.1002/hep.23588]
- 2 Czaja AJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 958-976 [PMID: 21327704 DOI: 10.1007/s10620-011-1611-4]
- 3 江宇泳. 药物诱导的自身免疫性肝炎. 药物不良反应杂志 2008; 10: 199-204
- 4 Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, Porta G, Boberg KM, Hofer H, Bianchi FB, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Galle PR, McFarlane I, Dienes HP, Lohse AW. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 169-176 [PMID: 18537184 DOI: 10.1002/hep.22322]
- 5 郭希菊. 药物诱导的自身免疫性肝炎5例临床分析. 临床医学 2009; 29: 49-50
- 6 柳芳芳, 段学章, 臧红, 申力军, 赵攀, 胡瑾华, 郭晓

- 东, 辛绍杰. 药物诱导自身免疫样肝炎的临床病理分析. *肝脏* 2013; 7: 444-447
- 7 Nakayama S, Murashima N. Overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis triggered by fluvastatin. *Indian J Gastroenterol* 2011; 30: 97-99 [PMID: 21503830 DOI: 10.1007/s12664-011-0092-x]
- 8 Russo MW, Hoofnagle JH, Gu J, Fontana RJ, Barnhart H, Kleiner DE, Chalasani N, Bonkovsky HL. Spectrum of statin hepatotoxicity: experience of the drug-induced liver injury network. *Hepatology* 2014; 60: 679-686 [PMID: 24700436 DOI: 10.1002/hep.27157]
- 9 Russo MW, Scobey M, Bonkovsky HL. Drug-induced liver injury associated with statins. *Semin Liver Dis* 2009; 29: 412-422 [PMID: 19826975 DOI: 10.1055/s-0029-1240010]
- 10 Alla V, Abraham J, Siddiqui J, Raina D, Wu GY, Chalasani NP, Bonkovsky HL. Autoimmune hepatitis triggered by statins. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 757-761 [PMID: 16940892 DOI: 10.1097/0004836-200609000-00018]
- 11 Pelli N, Setti M, Ceppa P, Toncini C, Indiveri F. Autoimmune hepatitis revealed by atorvastatin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 921-924 [PMID: 12867804 DOI: 10.1097/00042737-200308000-00014]
- 12 Graziadei IW, Obermoser GE, Sepp NT, Erhart KH, Vogel W. Drug-induced lupus-like syndrome associated with severe autoimmune hepatitis. *Lupus* 2003; 12: 409-412 [PMID: 12765306 DOI: 10.1191/0961203303lu313cr]
- 13 Castiella A, Fernandez J, Zapata E. Autoimmune hepatitis after treatment with fluvastatin. *Liver Int* 2007; 27: 592 [PMID: 17403199 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2007.01498.x]
- 14 John SG, Thorn J, Sobonya R. Statins as a potential risk factor for autoimmune diseases: a case report and review. *Am J Ther* 2014; 21: e94-e96 [PMID: 23782756 DOI: 10.1097/MJT.0b013e31828e5bfb]
- 15 Wolters LM, Van Buuren HR. Rosuvastatin-associated hepatitis with autoimmune features. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 589-590 [PMID: 15827453 DOI: 10.1097/00042737-200505000-00019]
- 16 Ahmad S. Lovastatin-induced lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1667-1668 [PMID: 1872674 DOI: 10.1001/archinte.1991.0040080147030]
- 17 Stolk MF, Bex MC, Kuypers KC, Seldenrijk CA. Severe hepatic side effects of ezetimibe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 908-911 [PMID: 16797241 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.04.014]
- 18 van Heyningen C. Drug-induced acute autoimmune hepatitis during combination therapy with atorvastatin and ezetimibe. *Ann Clin Biochem* 2005; 42: 402-404 [PMID: 16168199 DOI: 10.1258/0004563054890105]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

