ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

# 世界华人消化杂志®

# WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 9 月 28 日 第 30 卷 第 18 期 (Volume 30 Number 18)

18/2022

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

ISSN 1009-3079
18>
9 771009 307056

世界华人消化杂志
https://www.wjgnet.com
二零二二年九月二十八日
第三十卷
第十八期

WCJD 世界华人消化杂志®

目　次

2022年9月28日 第30卷 第18期 (总第710期)

## 消 息



## 封面故事

李德春, 主任医师, 硕士生导师, 徐州市中心医院放射科主任, 儿童生长发育中心主任. 科技部重点专项评审专家, 江苏省重点专科学科带头人, 江苏省"333工程"高层次人才, 江苏省卫生拔尖人才, 徐州市优秀专家. 获江苏省医学新技术引进奖4项; 徐州市科技进步奖5项; 徐州市医学新技术引进奖6项; 国家实用新型专利4项. 发表中华级论文26篇, SCI论文6篇, 主编专著5部. 重点研究方向为消化道影像、动力与消化道疾病介入治疗.

## 本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 郭旭; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(半月刊)
创 刊 1993-01-15
改 刊 1998-01-25
出 版 2022-09-28
原刊名 新消化病学杂志

**期刊名称**
世界华人消化杂志

**国际标准连续出版物号**
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)



**编辑部**
王金磊, 主任
《世界华人消化杂志》编辑部
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
http://www.wjgnet.com

**出版**
百世登出版集团有限公司
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

**制作**
北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(https://www.baishideng.com), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.



**定价**
每期136.00元 全年24期3264.00元

WCJD 世界华人消化杂志®

Contents Volume 30 Number 18 September 28, 2022

## EDITORIAL



## BASIC RESEARCH



## CLINICAL RESEARCH



## REVIEW

## COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, De-Chun Li, Chief Physician, Xuzhou Central Hospital, No. 199 Jiefang South Road, Quanshan District, Xuzhou 221009, Jiangsu Province, China. lidechun7878@sina.com

## Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

## RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang* Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Proof Editor: *Xu Guo* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*


## Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993
**Renamed** on January 25, 1998
**Publication date** September 28, 2022

**NAME OF JOURNAL**
*World Chinese Journal of Digestology*

**ISSN**
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)





**EDITORIAL OFFICE**
Jin-Lei Wang, Director
*World Chinese Journal of Digestology*
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: wcjd@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

**PUBLISHER**
Baishideng Publishing Group Inc
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com

**PRODUCTION CENTER**
Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

**PRINT SUBSCRIPTION**
RMB 136 Yuan for each issue
RMB 3264 Yuan for one year




**INSTRUCTIONS TO AUTHORS**
Full instructions are available online at https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36. If you do not have web access, please contact the editorial office.

WCJD 世界华人消化杂志®

在线投稿: https://www.baishideng.com
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i18.817

世界华人消化杂志 2022年9月28日; 30(18): 817-822
ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

文献综述 REVIEW

# 抗结核药物性肝损伤中肝细胞死亡方式研究新进展

郭雨晴, 张怡洁, 潘韵芝, 吴妹英, 刘 佳, 杨 薇

**郭雨晴, 张怡洁, 潘韵芝, 吴妹英, 刘佳, 杨薇,** 苏州大学附属传染病医院药剂科 江苏省苏州市 215131

郭雨晴, 中药师, 研究方向为药物性肝损伤.

**基金项目:** 第五批姑苏卫生人才培养项目, No. GSWS2019069, No. GSWS2020094; 江苏省药学会-天晴医院药学基金, No. Q202027; 苏州市科技计划项目, No. SLT2021010; 苏州市医疗卫生科技创新项目, No. SKJY2021139.

**作者贡献分布:** 本综述由郭雨晴完成; 张怡洁, 潘韵芝, 吴妹英, 刘佳协助本文撰写; 杨薇审校.

**通讯作者:** 杨薇, 主任药师, 215131, 江苏省苏州市相城区广前路10号, 苏州大学附属传染病医院药剂科. xu_wei_look@163.com

**收稿日期:** 2022-05-19
**修回日期:** 2022-07-18
**接受日期:** 2022-09-20
**在线出版日期:** 2022-09-28

## Recent advances in research of modes of hepatocyte death in anti-tuberculosis drug-induced liver injury

Yu-Qing Guo, Yi-Jie Zhang, Yun-Zhi Pan, Mei-Ying Wu, Jia Liu, Wei Yang

**Yu-Qing Guo, Yi-Jie Zhang, Yun-Zhi Pan, Mei-Ying Wu, Jia Liu, Wei Yang,** Department of Pharmacy, Hospital for Infectious Diseases, Soochow University, Suzhou 215131, Jiangsu Province, China

**Supported by:** The Fifth Batch of Gusu Health Talents Training Project, No. GSWS2019069 and No. GSWS2020094; Jiangsu Pharmaceutical Association-Tianqing Hospital Pharmaceutical Foundation, No. Q202027; Science and Technology Project of Suzhou, No. SLT2021010; Suzhou Medical Science and Technology Innovation Project, No. SKJY2021139.

**Corresponding author:** Wei Yang, Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Infectious Diseases, Soochow University, No.10 Guangqian Road, Xiangcheng District, Suzhou 215131, Jiangsu Province, China. xu_wei_look@163.com

**Received:** 2022-05-19
**Revised:** 2022-07-18
**Accepted:** 2022-09-20
**Published online:** 2022-09-28

## Abstract

Antituberculosis drug-induced liver injury (ATB-DILI) is the most common and most serious side effect of antituberculous drug therapy, which brings great challenges to drug treatment of tuberculosis. Isoniazid and rifampicin as first-line anti-tuberculosis drugs produce a variety of toxic metabolites that directly cause liver cell necrosis, and a large amount of free radicals that induce oxidative stress, leading to programmed death of liver cells such as apoptosis, ferroptosis, and autophagy. Iron death is a recently discovered mode of cell death, and its role in ATB-DILI has not been fully elucidated. Blocking the pathway of hepatocyte death is an important means to treat ATB-DILI. In this paper, we discuss the mechanism and characteristics of different cell death modes in order to help identify new diagnostic markers and therapeutic drug targets.



**Key Words:** Anti-tuberculosis drug-induced liver injury; Cell death; Oxidative stress; Apoptosis; Ferroptosis

**Citation:** Guo YQ, Zhang YJ, Pan YZ, Wu MY, Liu J, Yang W. Recent advances in research of modes of hepatocyte death in anti-tuberculosis drug-induced liver injury. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2022; 30(18): 817-822
**URL:** https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i18/817.htm
**DOI:** https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i18.817

## 摘要

抗结核药物性肝损伤(anti-tuberculosis drug-induced liver injury, ATB-DILI)是抗结核药物治疗中最常见也是最严重的副作用, 给结核病的药物治疗带来了巨大

的挑战. 异烟肼和利福平等一线抗结核药物在代谢过程中一方面产生多种毒性代谢产物直接造成肝细胞坏死, 另一方面产生大量自由基, 诱导细胞氧化应激, 导致肝细胞凋亡、铁死亡和自噬等程序性死亡. 铁死亡是最近发现的细胞死亡方式, 其在ATB-DILI中的作用尚未完全阐明. 阻断肝细胞死亡通路, 是治疗ATB-DILI的重要手段. 本文针对不同细胞死亡方式的机制和特点进行探讨, 以期寻找新的诊断标志物和治疗药物靶点.



**关键词**: 抗结核药物性肝损伤(ATB-DILI); 细胞死亡; 氧化应激; 凋亡; 铁死亡

**核心提要**: 抗结核药物性肝损伤(anti-tuberculosis drug-induced liver injury, ATB-DILI)是抗结核药物治疗中最常见也是最严重的副作用, 给结核病的药物治疗带来了巨大的挑战. 本文描述在抗结核药物代谢中肝细胞死亡方式的研究进展. 为阻断肝细胞死亡通路、针对不同细胞死亡方式寻找新的诊断标志物和治疗靶点.

**文献来源**: 郭雨晴, 张怡洁, 潘韵芝, 吴姝英, 刘佳, 杨薇. 抗结核药物性肝损伤中肝细胞死亡方式研究新进展. 世界华人消化杂志 2022; 30(18): 817-822
**URL**: https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i18/817.htm
**DOI**: https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v30.i18.817

## 0 引言

结核病(tuberculosis, TB)是由结核分枝杆菌(mycobacterium tuberculosis, MTB)引起的慢性传染病. 我国结核病患者总量居世界第三位, 是结核病高负担国家[1]. 药物治疗是结核病最主要的治疗手段, 而抗结核药物性肝损伤(anti-tuberculosis drug-induced liver injury, ATB-DILI)是临床治疗中最常见的不良反应, 也是我国药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)的常见原因之一[2]. ATB-DILI是指在抗结核药物使用过程中, 由于药物及其代谢产物引起的肝细胞毒性损害或肝脏对药物及其代谢产物的超敏反应所致的病理过程. 轻者表现为一过性的转氨酶升高, 重者可致肝衰竭, 甚至危及生命. 部分患者不得不中止抗结核治疗, 从而影响结核病的治疗效果[3,4]. 在肝脏中，抗结核药物可通过诱导内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)和激活死亡受体(death receptor, DR)等方式诱导肝细胞凋亡或坏死[5]. 除凋亡和坏死外, ATB-DILI的发病过程中也伴随着自噬、焦亡和铁死亡[5]. 然而不同药物引起的肝细胞死亡方式不同, 需要阻断的死亡通路也不同, 因此急需要研究抗结核药物性肝损伤中肝细胞死亡方式并寻找针对死亡通路的治疗性药物.

## 1 细胞坏死与ATB-DILI

异烟肼(isoniazid, INH)和利福平(rifampicin, RFP)等一线抗结核药物在肝脏代谢时会产生一系列代谢产物, 这些产物可与细胞内蛋白质、核酸等大分子物质共价结合, 导致细胞内外环境紊乱, 最终造成肝细胞死亡. 抗结核药物性肝损伤可分为肝细胞性、胆汁淤积型和混合型肝损伤[6]. 临床上, 异烟肼引起的肝损伤主要表现为转氨酶水平升高, 提示存在肝细胞的直接死亡, 而利福平的毒性作用表现为胆红素和血清碱性磷酸酶水平升高, 提示利福平诱导的肝损伤以胆汁淤积性肝损伤为主[7].

1.1 抗结核药物诱导的肝细胞直接坏死 异烟肼通过N-乙酰基转移酶2(N-acetyltransferase2, NAT2)的乙酰化作用生成乙酰异烟肼, 进而水解为异烟酸和乙酰肼. 乙酰肼进一步乙酰化成无毒的二乙酰肼. 除此之外, 异烟肼还可直接水解为异烟酸和肼, 后者也可继续乙酰化为乙酰肼. 异烟肼的代谢产物肼及乙酰肼具有明显的细胞毒性, 可与细胞内蛋白质、核酸等大分子物质共价结合, 引起肝细胞坏死[8]. 同时药物在代谢过程中产生大量自由基, 细胞内自由基的积累导致肝细胞出现空泡化和严重的斑片状坏死[9]. 因此, 异烟肼导致的肝损伤多为急性肝细胞损伤, 病理上表现为肝细胞脂肪变性和坏死(包括桥接样坏死和多小叶性坏死). 肝损害多发生于给药6 wk内, 少部分患者在用药1年后仍然发生肝损伤[8].

目前利福平的肝损害机制尚不完全清楚. 利福平在肝脏中的主要代谢物是去乙酰利福平, 与异烟肼相比, 利福平的直接肝毒性较低. 但是利福平是孕烷X受体(pregnane X receptor, PXR)的激动剂, PXR是重要的核受体, 在肝脏中表达较高, 可诱导肝脏中多种代谢酶的表达, 加重配伍药物的肝毒性[10]. 研究表明, 利福平与异烟肼联用, 不仅肝损害发生率增高, 程度加重且发生时间更早, 肝损伤在给药10 d之内便可发生[8].

此外, 原卟啉IX(protoporphyrin IX, PPIX)的毒性作用近年来也受到明显关注. PPIX是血红素生物合成的重要中间体, 具有一定的肝脏毒性, 因此PPIX的体内表达受到多方面的调控[11]. 氨基乙酰丙酸合成酶1(delta-aminolevulinate synthase 1, ALAS1)是PPIX的合成限速酶, 亚铁螯合酶(ferrochelatase, FECH)是PPIX的代谢限速酶[12]. 在生理条件下, 肝内PPIX的转化和转运速度很快, 在肝脏中的浓度很低, 一旦PPIX动态平衡被破坏, 肝脏会受到显著损伤甚至导致急性肝功能衰竭[13]. 有研究表明[14], 异烟肼/利福平联用后一方面通过抑制FECH降低PPIX的代谢, 另一方面通过上调ALAS1增加PPIX的表

达, 引起肝脏内PPIX的积累, 导致肝毒性明显增强, 最终引起肝损伤.

1.2 抗结核药物诱导胆汁转运失调引起胆汁淤积型坏死 胆汁在肝实质细胞形成, 分泌到排列成网状的小胆管或肝实质细胞之间的胆小管中. 肝细胞是一种高度极化的上皮细胞, 它的基侧膜面向肝窦, 顶端膜形成毛细胆管腔, 基侧膜和顶端膜上分布有不同的特异性转运体, 具有促进胆汁酸盐及其他化合物的吸收和分泌的作用[15,16]. 研究表明[17], 利福平通过多种方式抑制胆汁分泌, 持续的胆汁淤积可引起肝脏大面积坏死、肝纤维化、甚至导致肝功能衰竭.

利福平诱导的胆汁淤积可能与肝胆转运蛋白的抑制有关[18]. 肝胆转运蛋白多分布在肝细胞的小管膜上, 将胆汁酸和胆红素输送到胆道以减轻胆汁酸、胆红素和有毒物质在肝脏中的积聚[19]. 利福平可以引起胆盐输出泵蛋白(bile salt export pump, BSEP)、多药耐药相关蛋白2(multidrug resistance associated protein 2, MRP2)、多药耐药蛋白1(multidrug resistant transporter 1, MDR1)、$Na^+$牛磺酸共转运多肽(sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP)、有机阴离子转运多肽(organic anion-transporting polypeptides, OATPS)、有机溶质转运蛋白β(organic solute transporterβ, OSTβ)等胆汁酸转运蛋白的mRNA和蛋白水平的表达下降, 引起毒性物质在肝细胞中累积[20]. 这种调控可能是利福平通过抑制转录因子NRF2实现的. 敲除NRF2后, BSEP、MDR1、MRP2、NTCP、OATPS和OSTβ的mRNA和蛋白质的表达水平均有不同程度的下降, 引起胆汁转运的失衡和有毒物质在肝脏中的积累, 导致肝损伤[20].

异烟肼也可诱导胆汁酸转运的失调. SIRT1是烟酰胺腺嘌呤二核苷酸依赖的组蛋白去乙酰化酶, 参与脂质、葡萄糖和胆汁酸的代谢. SIRT1可调控FXR的转录从而控制FXR的激活[21]. 研究表明[21-23], 异烟肼可以通过抑制SIRT1进而抑制FXR信号通路, 引起MRP2和BSEP的表达降低引起胆汁酸转运失调最终导致肝细胞损伤.

## 2 氧化应激与ATB-DILI

在抗结核药物代谢过程中肝细胞内会产生大量自由基, 诱导细胞活性氧(reactive oxygen species, ROS)增加, 同时消耗大量的还原性物质, 导致超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)、过氧化氢酶(catalase, CAT)和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, D6PD)等抗氧化物酶的活性和含量降低, 引起显著的氧化应激状态[24]. 氧化应激被认为是抗结核药物诱导引起肝损伤的核心机制之一[25]. 目前, 与氧化应激有关的细胞死亡主要包括凋亡、铁死亡和自噬.

2.1 细胞凋亡与ATB-DILI 细胞凋亡(Apoptosis)是最早发现的细胞为维持内环境稳定, 由基因控制的自主性死亡[26]. 与细胞坏死不同, 细胞凋亡是一个主动过程, 它涉及一系列基因的激活、表达以及调控等作用, 具有明显的形态学特征: 细胞体积变小, 胞质浓缩, 核染色质固缩于边缘, DNA降解, 最后形成多个凋亡小体而被吞噬[26]. 研究表明[27-29]异烟肼主要通过改变线粒体膜电位诱导细胞凋亡. 在细胞模型中, 经异烟肼处理后线粒体膜电位明显降低, 抗凋亡蛋白(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)以特异性的剂量依赖方式下调, 同时促凋亡蛋白(BCL2-associated X, Bax)的表达上调, Bcl-2/Bax的比例明显下降, 最终引起细胞凋亡. 异烟肼还会诱导细胞色素C从线粒体转移到胞浆, 激活半胱氨酸蛋白酶(cysteinyl aspartate specific proteinase, Caspase)-9和Caspase-3引起线粒体功能障碍进而诱导细胞凋亡[30]. 在异烟肼和利福平诱导的小鼠模型中, 肝细胞的大量凋亡引起小鼠肝脏炎症细胞浸润增加, 引起肝星状细胞的活化最终导致小鼠肝脏纤维化[31]. 在异烟肼诱导的斑马鱼模型中, 斑马鱼的肝脏体积明显缩小, 凋亡相关因子(Bax、Cyt、Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9、p53和Cyt)以及Nrf2信号通路相关分子(Nrf2、Ho-1、Nqo1、Gclm和Gclc)的mRNA水平显著上调[32,33], 进一步说明异烟肼可通过诱导细胞凋亡引起肝损伤.

利福平也可以通过多种方式诱导氧化应激进而导致细胞凋亡. 研究表明, 利福平可在上皮来源的多种细胞(肾、肝、肺)中积聚, 诱导上皮细胞发生上皮样形态向成纤维细胞样改变. 在上皮细胞中可见线粒体向核周区域的显著聚集, 线粒体呈圆形, 嵴的大小和数量减小, 出现单一或环状嵴的线粒体, 部分线粒体甚至发生断裂, 引起线粒体功能障碍, 诱导ROS的过度产生和内部细胞色素C从线粒体的释放, 最终引起细胞凋亡[34]. 利福平处理人正常肝细胞L02细胞可以激活 PERK-ATF4-CHOP信号通路, 引起ERS, 诱导凋亡[35]. 经异烟肼和利福平处理后, 小鼠肝脏细胞发生氧化应激, 导致线粒体通透性转变, 引起脂肪变性和肝细胞凋亡[36]. 这些研究表明凋亡有可能成为治疗ATB-DILI的重要靶点.

2.2 铁死亡与ATB-DILI 铁死亡(Ferroptosis)是近年来新发现的细胞死亡方式, 在形态、生化特征和调控机制上与其他死亡方式明显不同. 在形态学上, 铁死亡表现为细胞膜起泡但不破裂、线粒体膜密度增加、线粒体嵴减少或消失、细胞核正常且不发生染色质凝聚; 其生化特性表现为铁离子和ROS水平异常升高、半胱氨酸摄取减少、花生四烯酸介导因子释放增多等[37]. 铁死亡是铁离子依赖性的脂质过氧化导致的程序性细胞死亡新

方式, 该过程中铁离子发生胞内转运和聚集, 细胞内谷胱甘肽耗竭, GPX4功能失活, 丧失对脂质过氧化物的清除功能, 最终导致脂质过氧化和细胞死亡.

脂质过氧化在铁死亡中具有重要作用, 以亚油酸(linoleic acid, LA)和花生四烯酸(arachidonic acid, AA)为代表的多不饱和脂肪酸的积累是引起细胞铁死亡的重要原因[38]. 长链脂酰辅酶A合成酶4(acyl-coa synthetase long-chain family member 4, ACSL4)和磷脂酰胆碱酰基转移酶3(lysophosphatidylcholine acyltransferase 3, LPCAT3)参与脂质过氧化物的产生[39,40].

ACSL4是长链脂酰COA合成酶(long-chain acyl-CoA synthetase, ACSLs)家族的一员, 在体内催化合成脂酰 COA, 作为脂肪酸分解代谢的第1步反应[41]. 已发现ACSL4是铁死亡通路中关键基因, ACSL4能将花生四烯酸和肾上腺酸分别合成为花生四烯酰COA和肾上腺酰COA, 以参与膜磷脂合成[42]. 在铁死亡诱导剂RSL3等处理下, 膜上的长链多不饱和脂肪酸容易被氧化, 从而引发细胞铁死亡[41]. 研究证实敲除ACSL4后, 细胞对铁死亡的激动剂Erastin表现出很高的抗性[43,44]. ACSL4通过参与易被氧化的膜磷脂而成为铁死亡发生的必需分子. 溶血磷脂酰胆碱酰基转移酶(lysophosphatidylcholine acyltransferases, LPCATs)是一组调节磷脂代谢的关键酶, 通过脱酰基-再酰化作用, 介导细胞内磷脂的合成和重构[45]. 在磷脂重塑酶中, LPCAT3 在脂质代谢中的作用是研究最为深入的. LPCAT3在肝、肠和脂肪组织等代谢组织中高表达, 参与极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)分泌和脂肪合成等脂代谢调节活动[46]. LPCAT3催化合成花生四烯酸磷脂酰胆碱和亚油酰基磷脂酰胆碱, 与 LPCAT1不同, LPCAT3催化多不饱和磷脂的生成[47]. 同时ACSL4和LPCAT3共同作用可以促进含有花生四烯酸的细胞膜磷脂酰乙醇胺(PE-AA)的合成诱导细胞铁死亡[48,49].

在抗结核药物代谢过程中, 肝细胞消耗大量谷胱甘肽(glutathione, GSH), 导致氧化应激和脂质过氧化, 符合铁死亡的相关指征. 鉴于此, 笔者课题组使用透射电镜观察发现ATB-DILI的小鼠肝细胞中存在线粒体萎缩变小, 线粒体脊减少, 膜密度增高, 而细胞核形态正常, 缺乏染色质凝集等铁死亡的形态学特征. 同时, 肝细胞中线粒体膜电位、ROS、脂质过氧化水平和铁离子浓度升高. 分子水平上, 铁死亡相关分子ACSL4的表达升高, 而GPX4表达显著降低. 笔者课题组进一步通过免疫组织化学方法检测了ATB-DILI患者的肝脏活检组织中GPX4和ACSL4的表达. 结果显示[50], GPX4在ATB-DILI区域的表达相对较低, 而ACSL4的表达相对较高. 这一系列结果表明, 在抗结核药物性肝损伤中存在铁死亡. 此外, 笔者课题组发现, 在ATB-DILI模型中, 补充外源性铁显著增加细胞脂质过氧化水平和肝损伤程度, 而谷胱甘肽的补充会逆转这一结果. 340例接受异烟肼和利福平联合治疗的结核病患者的回顾性分析结果显示, 服用铁补剂患者的肝损伤几率提高近三倍, 比服用谷胱甘肽保肝组的肝损伤几率高出七倍, 进一步说明额外补充铁会显著增强抗结核药物诱导的脂质过氧化以及铁死亡, 进而引起肝损伤[50]. 表明铁死亡有可能成为治疗ATB-DILI的重要靶点.

2.3 自噬与ATB-DILI 自噬是真核生物通过吞噬自身细胞质蛋白或细胞器并使其包被进入囊泡, 并与溶酶体融合形成自噬溶酶体, 降解其所包裹的内容物的过程, 借此实现细胞本身的代谢需要和某些细胞器的更新. 自噬发生需要经过以下几个阶段: (1)自噬前体形成; (2)自噬前体延长包裹自噬的底物, 自噬泡形成; (3)自噬泡与溶酶体融合完成底物降解[51]. 众多研究表明[52], 细胞在氧化应激状态下, 来源于线粒体的ROS是自噬的主要诱导者, ROS能通过介导自噬形成过程中的各个信号通路诱导自噬产生. mTOR是控制细胞自噬的关键蛋白, 能感受细胞的多种变化信号从而加强或降低自噬的发生. 在自噬诱导阶段中, ROS能通过调控mTOR而诱导自噬发生. 细胞自噬与许多病理过程密切相关, 如药物性肝损伤、神经退行性疾病、癌症、病原微生物感染等[51].

抗结核药物性肝损伤中自噬相关研究较少. 有研究发现异烟肼处理后细胞微管相关蛋白1轻链3-Ⅱ(microtubule associated protein 1 light chain 3-Ⅱ, LC3-Ⅱ)表达上调、GFP-LC3和单丹磺酰尸胺(monodansylcadaverine, MDC)的荧光强度升高, 说明异烟肼可以诱导肝细胞自噬[53]. 进一步的研究揭示, 在分子水平上, 异烟肼可以降低mTOR的蛋白磷酸化水平进而增强细胞自噬相关通路[53]. 在异烟肼处理后的斑马鱼模型中, 自噬相关因子(Beclin-1、LC3、Atg3和Atg12)的表达水平显著提高[54]. 自噬相关通路表明自噬有可能成为治疗AT-DILI的重要靶点.

## 4 结语

ATB-DILI的发病机制复杂, 目前对其机制研究较为匮乏. 抗结核药物在代谢过程中产生的毒物直接引起细胞坏死, 同时产生大量自由基, 消耗细胞内的还原性物质, 导致肝细胞发生氧化应激, 引起线粒体功能障碍, 导致细胞凋亡、铁死亡、自噬等程序性死亡. 在ATB-DILI中不只有一种细胞死亡方式, 其必然是多靶点诱导的多种细胞死亡共同作用的结果, 针对肝细胞的不同损伤机制, 在临床上要关注不同药物的综合使用: (1)通过还原型谷

胱甘肽、甘草甜素、苦参素、五味子等药物抗氧化、清除自由基; (2)通过水飞蓟素, 异甘草酸镁、复方甘草酸苷、甘草酸二铵等药物保护肝细胞生物膜; (3)通过熊去氧胆酸等药物促进肝脏分泌和排泄胆汁酸盐. 此外, 随着技术进步和理论创新, 近年来发现了诸多新的细胞死亡方式, 其在ATB-DILI中的作用和机制有待进一步研究, 以期寻找新的诊断标志物和治疗药物靶点.

## 5 参考文献


1 Harding E. WHO global progress report on tuberculosis elimination. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 19 [PMID: 31706931 DOI: 10.1016/s2213-2600(19)30418-7]

2 Devarbhavi H. An Update on Drug-induced Liver Injury. *J Clin Exp Hepatol* 2012; 2: 247-259 [PMID: 25755441 DOI: 10.1016/j.jceh.2012.05.002]

3 Su Q, Liu Q, Liu J, Fu L, Liu T, Liang J, Peng H, Pan X. Study on the associations between liver damage and antituberculosis drug rifampicin and relative metabolic enzyme gene polymorphisms. *Bioengineered* 2021; 12: 11700-11708 [PMID: 34872459 DOI: 10.1080/21655979.2021.2003930]

4 王黎霞, 成诗明, 陈明亭, 赵雁林, 张慧, 姜世闻, 何广学, 吕青, 杜昕, 陈伟, 刘小秋, 阮云洲, 王胜芬, 夏愔愔, 于兰, 李峻, 李雪. 2010年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告. 中国防痨杂志 2012; 8: 485-508 [DOI: 10.3969/j.issn.1000-6621.2019.10.001]

5 Iorga A, Dara L, Kaplowitz N. Drug-Induced Liver Injury: Cascade of Events Leading to Cell Death, Apoptosis or Necrosis. *Int J Mol Sci* 2017; 18 [PMID: 28486401 DOI: 10.3390/ijms18051018]

6 陈熙. 利福平引起的肝内胆汁淤积及其分子机理. 安徽医科大学 2009 [DOI: 10.7666/d.D129004]

7 Goodman ZD. Phenotypes and Pathology of Drug-Induced Liver Disease. *Clin Liver Dis* 2017; 21: 89-101 [PMID: 27842777 DOI: 10.1016/j.cld.2016.08.006]

8 张志华. 异烟肼和利福平合用致肝细胞毒性及药物保护机制探讨. 河北医科大学 2009 [DOI: 10.7666/d.y1637685]

9 Yue J, Dong G, He C, Chen J, Liu Y, Peng R. Protective effects of thiopronin against isoniazid-induced hepatotoxicity in rats. *Toxicology* 2009; 264: 185-191 [PMID: 19683030 DOI: 10.1016/j.tox.2009.08.006]

10 Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WC, van der Ven AJ, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 192-202 [PMID: 17995946 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05207.x]

11 Maitra D, Elenbaas JS, Whitesall SE, Basrur V, D'Alecy LG, Omary MB. Ambient Light Promotes Selective Subcellular Proteotoxicity after Endogenous and Exogenous Porphyrinogenic Stress. *J Biol Chem* 2015; 290: 23711-23724 [PMID: 26205816 DOI: 10.1074/jbc.M114.636001]

12 Ratajewski M, Grzelak I, Wiśniewska K, Ryba K, Gorzkiewicz M, Walczak-Drzewiecka A, Hoffmann M, Dastych J. Screening of a chemical library reveals novel PXR-activating pharmacologic compounds. *Toxicol Lett* 2015; 232: 193-202 [PMID: 25455453 DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.10.009]

13 Casanova-González MJ, Trapero-Marugán M, Jones EA, Moreno-Otero R. Liver disease and erythropoietic protoporphyria: a concise review. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4526-4531 [PMID: 20857522 DOI: 10.3748/wjg.v16.i36.4526]

14 Li F, Lu J, Cheng J, Wang L, Matsubara T, Csanaky IL, Klaassen CD, Gonzalez FJ, Ma X. Human PXR modulates hepatotoxicity associated with rifampicin and isoniazid co-therapy. *Nat Med* 2013; 19: 418-420 [PMID: 23475203 DOI: 10.1038/nm.3104]

15 Javitt NB. Hepatic bile formation: bile acid transport and water flow into the canalicular conduit. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2020; 319: G609-G618 [PMID: 32935994 DOI: 10.1152/ajpgi.00078.2020]

16 Eshmuminov D, Schuler MJ, Becker D, Bautista Borrego L, Mueller M, Hagedorn C, Häusler S, Steiger J, Tibbitt MW, Dutkowski P, Rudolf von Rohr P, Stieger B, Hefti M, Clavien PA. Bile formation in long-term ex situ perfused livers. *Surgery* 2021; 169: 894-902 [PMID: 33422346 DOI: 10.1016/j.surg.2020.11.042]

17 韩平, 田德安. 肝内胆汁淤积发病机制及药物治疗新进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2016; 5: 584-588 [DOI: 10.7666/d.y1504457]

18 Alrefai WA, Gill RK. Bile acid transporters: structure, function, regulation and pathophysiological implications. *Pharm Res* 2007; 24: 1803-1823 [PMID: 17404808 DOI: 10.1007/s11095-007-9289-1]

19 Schuetz JD, Swaan PW, Tweedie DJ. The role of transporters in toxicity and disease. *Drug Metab Dispos* 2014; 42: 541-545 [PMID: 24598705 DOI: 10.1124/dmd.114.057539]

20 Zhang W, Chen L, Feng H, Wang W, Cai Y, Qi F, Tao X, Liu J, Shen Y, Ren X, Chen X, Xu J, Shen Y. Rifampicin-induced injury in HepG2 cells is alleviated by TUDCA via increasing bile acid transporters expression and enhancing the Nrf2-mediated adaptive response. *Free Radic Biol Med* 2017; 112: 24-35 [PMID: 28688954 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.07.003]

21 Cariou B. The farnesoid X receptor (FXR) as a new target in non-alcoholic steatohepatitis. *Diabetes Metab* 2008; 34: 685-691 [PMID: 19195631 DOI: 10.1016/s1262-3636(08)74605-6]

22 Yang J, Sun L, Wang L, Hassan HM, Wang X, Hylemon PB, Wang T, Zhou H, Zhang L, Jiang Z. Activation of Sirt1/FXR Signaling Pathway Attenuates Triptolide-Induced Hepatotoxicity in Rats. *Front Pharmacol* 2017; 8: 260 [PMID: 28536529 DOI: 10.3389/fphar.2017.00260]

23 Qu X, Zhang Y, Zhang S, Zhai J, Gao H, Tao L, Song Y. Dysregulation of BSEP and MRP2 May Play an Important Role in Isoniazid-Induced Liver Injury via the SIRT1/FXR Pathway in Rats and HepG2 Cells. *Biol Pharm Bull* 2018; 41: 1211-1218 [PMID: 30068870]

24 Bhadauria S, Mishra R, Kanchan R, Tripathi C, Srivastava A, Tiwari A, Sharma S. Isoniazid-induced apoptosis in HepG2 cells: generation of oxidative stress and Bcl-2 down-regulation. *Toxicol Mech Methods* 2010; 20: 242-251 [PMID: 20433247 DOI: 10.3109/15376511003793325]

25 Ramappa V, Aithal GP. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *J Clin Exp Hepatol* 2013; 3: 37-49 [PMID: 25755470 DOI: 10.1016/j.jceh.2012.12.001]

26 Su Z, Yang Z, Xu Y, Chen Y, Yu Q. Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis. *Mol Cancer* 2015; 14: 48 [PMID: 25743109 DOI: 10.1186/s12943-015-0321-5]

27 Isoniazid. *Tuberculosis (Edinb)* 2008; 88: 112-116 [PMID: 18486045 DOI: 10.1016/s1472-9792(08)70011-8]

28 Fatima R, Ashraf M, Ejaz S, Rasheed MA, Altaf I, Afzal M, Batool Z, Saleem U, Anwar K. In vitro toxic action potential of anti tuberculosis drugs and their combinations. *Environ Toxicol Pharmacol* 2013; 36: 501-513 [PMID: 23806997 DOI: 10.1016/j.etap.2013.05.008]

29 Lee KK, Boelsterli UA. Bypassing the compromised mitochondrial electron transport with methylene blue alleviates efavirenz/isoniazid-induced oxidant stress and mitochondria-mediated cell death in mouse hepatocytes. *Redox Biol* 2014; 2: 599-609 [PMID: 25460728 DOI: 10.1016/j.redox.2014.03.003]

30 Zhang Y, Zhang W, Tao L, Zhai J, Gao H, Song Y, Qu X. Quercetin protected against isoniazide-induced HepG2 cell apoptosis by activating the SIRT1/ERK pathway. *J Biochem Mol Toxicol* 2019; 33: e22369 [PMID: 31332904 DOI: 10.1002/jbt.22369]

31 Biswas A, Santra S, Bishnu D, Dhali GK, Chowdhury A, Santra A. Isoniazid and Rifampicin Produce Hepatic Fibrosis through an

Oxidative Stress-Dependent Mechanism. *Int J Hepatol* 2020; 2020: 6987295 [PMID: 32373368 DOI: 10.1155/2020/6987295]
32 Jia ZL, Cen J, Wang JB, Zhang F, Xia Q, Wang X, Chen XQ, Wang RC, Hsiao CD, Liu KC, Zhang Y. Mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity in zebrafish larvae: Activation of ROS-mediated ERS, apoptosis and the Nrf2 pathway. *Chemosphere* 2019; 227: 541-550 [PMID: 31004821 DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.04.026]
33 Boelsterli UA, Lee KK. Mechanisms of isoniazid-induced idiosyncratic liver injury: emerging role of mitochondrial stress. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 678-687 [PMID: 24783247 DOI: 10.1111/jgh.12516]
34 Erokhina MV, Kurynina AV, Onishchenko GE. Mitochondria are targets for the antituberculosis drug rifampicin in cultured epithelial cells. *Biochemistry (Mosc)* 2013; 78: 1155-1163 [PMID: 24237150 DOI: 10.1134/s0006297913100106]
35 Zhang W, Chen L, Shen Y, Xu J. Rifampicin-induced injury in L02 cells is alleviated by 4-PBA via inhibition of the PERK-ATF4-CHOP pathway. *Toxicol In Vitro* 2016; 36: 186-196 [PMID: 27470132 DOI: 10.1016/j.tiv.2016.07.017]
36 Chowdhury A, Santra A, Bhattacharjee K, Ghatak S, Saha DR, Dhali GK. Mitochondrial oxidative stress and permeability transition in isoniazid and rifampicin induced liver injury in mice. *J Hepatol* 2006; 45: 117-126 [PMID: 16545483 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.01.027]
37 Wu Y, Zhang S, Gong X, Tam S, Xiao D, Liu S, Tao Y. The epigenetic regulators and metabolic changes in ferroptosis-associated cancer progression. *Mol Cancer* 2020; 19: 39 [PMID: 32103754 DOI: 10.1186/s12943-020-01157-x]
38 Yang WS, Kim KJ, Gaschler MM, Patel M, Shchepinov MS, Stockwell BR. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: E4966-E4975 [PMID: 27506793 DOI: 10.1073/pnas.1603244113]
39 Liu J, Kang R, Tang D. Signaling pathways and defense mechanisms of ferroptosis. *FEBS J* 2021 [PMID: 34092035 DOI: 10.1111/febs.16059]
40 Tang D, Chen X, Kang R, Kroemer G. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications. *Cell Res* 2021; 31: 107-125 [PMID: 33268902 DOI: 10.1038/s41422-020-00441-1]
41 Luoqian J, Yang W, Ding X, Tuo QZ, Xiang Z, Zheng Z, Guo YJ, Li L, Guan P, Ayton S, Dong B, Zhang H, Hu H, Lei P. Ferroptosis promotes T-cell activation-induced neurodegeneration in multiple sclerosis. *Cell Mol Immunol* 2022; 19: 913-924 [PMID: 35676325 DOI: 10.1038/s41423-022-00883-0]
42 Lei G, Horbath A, Li Z, Gan B. PKCβII-ACSL4 pathway mediating ferroptosis execution and anti-tumor immunity. *Cancer Commun (Lond)* 2022; 42: 583-586 [PMID: 35674490 DOI: 10.1002/cac2.12319]
43 Doll S, Proneth B, Tyurina YY, Panzilius E, Kobayashi S, Ingold I, Irmler M, Beckers J, Aichler M, Walch A, Prokisch H, Trümbach D, Mao G, Qu F, Bayir H, Füllekrug J, Scheel CH, Wurst W, Schick JA, Kagan VE, Angeli JP, Conrad M. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition. *Nat Chem Biol* 2017; 13: 91-98 [PMID: 27842070 DOI: 10.1038/nchembio.2239]
44 Cui Y, Zhang Y, Zhao X, Shao L, Liu G, Sun C, Xu R, Zhang Z. ACSL4 exacerbates ischemic stroke by promoting ferroptosis-induced brain injury and neuroinflammation. *Brain Behav Immun* 2021; 93: 312-321 [PMID: 33444733 DOI: 10.1016/j.bbi.2021.01.003]
45 Liu G, Kaneko M, Yoshioka K, Obara K, Tanaka Y. Platelet-activating factor (PAF) strongly enhances contractile mechanical activities in guinea pig and mouse urinary bladder. *Sci Rep* 2022; 12: 2783 [PMID: 35177680 DOI: 10.1038/s41598-022-06535-7]
46 Reed A, Ichu TA, Milosevich N, Melillo B, Schafroth MA, Otsuka Y, Scampavia L, Spicer TP, Cravatt BF. LPCAT3 Inhibitors Remodel the Polyunsaturated Phospholipid Content of Human Cells and Protect from Ferroptosis. *ACS Chem Biol* 2022; 17: 1607-1618 [PMID: 35658397 DOI: 10.1021/acschembio.2c00317]
47 Zhang X, Zhang X, Liu K, Li W, Wang J, Liu P, Ma W. HIVEP3 cooperates with ferroptosis gene signatures to confer adverse prognosis in acute myeloid leukemia. *Cancer Med* 2022 [PMID: 35535739 DOI: 10.1002/cam4.4806]
48 Kagan VE, Mao G, Qu F, Angeli JP, Doll S, Croix CS, Dar HH, Liu B, Tyurin VA, Ritov VB, Kapralov AA, Amoscato AA, Jiang J, Anthonymuthu T, Mohammadyani D, Yang Q, Proneth B, Klein-Seetharaman J, Watkins S, Bahar I, Greenberger J, Mallampalli RK, Stockwell BR, Tyurina YY, Conrad M, Bayır H. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. *Nat Chem Biol* 2017; 13: 81-90 [PMID: 27842066 DOI: 10.1038/nchembio.2238]
49 Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, Bush AI, Conrad M, Dixon SJ, Fulda S, Gascón S, Hatzios SK, Kagan VE, Noel K, Jiang X, Linkermann A, Murphy ME, Overholtzer M, Oyagi A, Pagnussat GC, Park J, Ran Q, Rosenfeld CS, Salnikow K, Tang D, Torti FM, Torti SV, Toyokuni S, Woerpel KA, Zhang DD. Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease. *Cell* 2017; 171: 273-285 [PMID: 28985560 DOI: 10.1016/j.cell.2017.09.021]
50 Pan Y, Tang P, Cao J, Song Q, Zhu L, Ma S, Zhang J. Lipid peroxidation aggravates anti-tuberculosis drug-induced liver injury: Evidence of ferroptosis induction. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 533: 1512-1518 [PMID: 33121683 DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.09.140]
51 Onorati AV, Dyczynski M, Ojha R, Amaravadi RK. Targeting autophagy in cancer. *Cancer* 2018; 124: 3307-3318 [PMID: 29671878 DOI: 10.1002/cncr.31335]
52 Filomeni G, De Zio D, Cecconi F. Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs. *Cell Death Differ* 2015; 22: 377-388 [PMID: 25257172 DOI: 10.1038/cdd.2014.150]
53 Zhang TG, Wang YM, Zhao J, Xia MY, Peng SQ, Ikejima T. Induction of protective autophagy against apoptosis in HepG2 cells by isoniazid independent of the p38 signaling pathway. *Toxicol Res (Camb)* 2016; 5: 963-972 [PMID: 30090405 DOI: 10.1039/c5tx00470e]
54 Zhang Y, Cen J, Jia Z, Hsiao CD, Xia Q, Wang X, Chen X, Wang R, Jiang Z, Zhang L, Liu K. Hepatotoxicity Induced by Isoniazid-Lipopolysaccharide through Endoplasmic Reticulum Stress, Autophagy, and Apoptosis Pathways in Zebrafish. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63 [PMID: 30858204 DOI: 10.1128/aac.01639-18]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁

Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
**Telephone:** +1-925-3991568
**E-mail:** bpgoffice@wjgnet.com
**https:**//www.wjgnet.com

ISSN 1009-3079
18 >
9 771009 307056