

炎症应激条件下特异质药物性肝损伤发生机制研究进展

蒋欣¹, 李丹², 斯陆勤¹, 龚卫静^{3,4}, 伍三兰^{3,4*}, 黄建耿¹

(1. 华中科技大学同济医学院药学院, 湖北 武汉 430030; 2. 深圳大学总医院, 广东 深圳 518000; 3. 华中科技大学同济医学院附属协和医院药学部, 湖北 武汉 430022; 4. 湖北省重大疾病精准用药临床医学研究中心, 湖北 武汉 430022)

摘要: 特异质药物性肝损伤 (idiosyncratic drug-induced liver injury, IDILI) 是一种发生在少数特殊易感个体, 且无法预测的严重药物不良反应。虽然对 IDILI 发生机制尚未完全了解, 但人们提出了多种假说来解释 IDILI 的作用模式和具体机制, 其中炎症应激假说是最重要假说之一。炎症应激条件下, 药物与炎症相互作用, 可通过诱导炎症细胞因子产生、激活凝血系统、影响代谢物活性、诱导胆汁淤积以及影响线粒体损伤等多种机制介导 IDILI 的发生。本文将就炎症应激条件下 IDILI 的主要发生机制和影响因素进行综述, 以期为临床前药物开发和药物性肝损伤的基础研究提供参考。

关键词: 炎症应激; 特异质药物性肝损伤; 脂多糖; 发生机制

中图分类号: R967 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2021)06-1544-07

Research progress in mechanisms of idiosyncratic drug-induced liver injury mediated by inflammatory stress

JIANG Xin¹, LI Dan², SI Lu-qin¹, GONG Wei-jing^{3,4}, WU San-lan^{3,4*}, HUANG Jian-geng¹

(1. School of Pharmacy, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; 2. Shenzhen University General Hospital, Shenzhen 518000, China; 3. Department of Pharmacy, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; 4. Hubei Province Clinical Research Center for Precision Medicine for Critical Illness, Wuhan 430022, China)

Abstract: Idiosyncratic drug-induced liver injury (IDILI) is an unpredictable serious adverse drug reaction, which only occurs in a minority of special susceptible individuals. Although the mechanism of IDILI has not been fully understood, several hypotheses have been proposed to explain the action mode and specific mechanism of IDILI. Of these hypotheses, inflammatory stress hypothesis is one of the most important theories. Under the condition of inflammatory stress, drugs interact with inflammation and mediate the occurrence of IDILI through a variety of mechanisms, which can induce the production of inflammatory cytokines, activate coagulation system, affect the activity of metabolites, induce cholestasis, affect mitochondrial damage, and others. This review will summarize the main mechanisms and influencing factors of IDILI mediated by inflammatory stress, in order to provide a reference for preclinical drug development and basic research on drug-induced liver injury.

Key words: inflammatory stress; idiosyncratic drug-induced liver injury; lipopolysaccharide; mechanism

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是

指在药物使用过程中, 由药物或其代谢物所诱发的肝损伤, 是全球安全用药的热点问题, 同时也是药物临床试验失败和批准上市后撤药的主要原因。近年来, 随着各种新药的广泛应用和人们对药物 (特别是中草药和膳食补充剂) 的不合理使用, DILI 的发病率呈迅速上升趋势。据报道全球有超过 1 100 种药物与 DILI 有

收稿日期: 2020-12-21; 修回日期: 2021-01-16.

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81803619, 81803834, 81302837); 湖北省卫生计生委科研基金资助项目 (WJ2017M118); 中央高校基本科研业务费资助项目 (2020kfyXGYJ061).

*通讯作者 Tel: 86-27-85726073, E-mail: sanlan2000@163.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2020-1949

关。一项关于中国大陆地区 DILI 发病率和病因的回顾性研究发现,我国普通人群中每年 DILI 的发病率不少于 23.80/10 万人,高于西方国家;造成 DILI 的药物依次为:中药或中草药及膳食补充剂 (26.81%)、抗结核药物 (21.99%)、抗肿瘤或免疫调节剂 (8.34%) 和抗感染药物 (6.08%) 等^[1]。

根据发病机制, DILI 一般可分为固有型及特异质型药物性肝损伤 (idiosyncratic drug-induced liver injury, IDILI) 两大类^[2]。随着新药上市后的安全性监测加强和对特殊人群 IDILI 的研究深化, Hoofnagle 等^[3]提出了间接型肝损伤的新类型和概念。由于导致固有型肝损伤的药物通常在临床前就会被发现,间接型肝损伤的定义和范畴还不太清晰,所以临床上药物引起的肝损伤大部分是 IDILI。IDILI 诱因繁多,一般可概括为非遗传因素和遗传因素。非遗传因素主要包括药物特性和环境因素,而对遗传因素的研究主要集中在药物代谢酶、转运体及人白细胞抗原基因多态性等方面^[4]。人们已提出多种假说来解释 IDILI 的发病机制,如获得性免疫假说、线粒体损伤假说、胆盐输出泵抑制假说、炎症应激假说、多重决定因素假说以及中药免疫应激“三因致毒”假说等^[5,6],但这些假说无法完全解释 IDILI 的潜在发生机制。最近有研究发现,相较其他假说,多重决定因素假说和炎症应激假说会导致更为严重的肝损伤^[7]。本文旨在归纳总结 IDILI 炎症应激假说的具体机制研究进展,以期为探索 IDILI 更深入的发病机制提供参考。

1 IDILI 与炎症应激假说

固有型肝损伤被认为是剂量依赖性,在接近阈值剂量上是可预测的,可在动物身上复制,如对乙酰氨基酚诱发的肝损伤^[8]。间接型肝损伤是由药物本身的药理作用引起,与剂量无关,部分可预测,通常发生在有基础疾病(如肝病)或易感性的特殊人群中,最常涉及的药物如抗肿瘤药和糖皮质激素等^[3]。而 IDILI 通常依赖于个体的适应性免疫反应,没有明显的剂量依赖性,不可预测,只影响极少数接受治疗剂量的个体,常涉及的药物如抗结核药物、非甾体抗炎类药物、何首乌和大黄等^[3]。炎症应激假说认为某些 IDILI 是药物暴露与急性炎症相互作用所致。有学者提出炎症应激既是 IDILI 的独立易感因素,又是 IDILI 的促进因素。一方面,某些与 IDILI 相关的轻微肝损伤可能会伴随炎症介质的产生,其再生和修复受到抑制或延迟,发展成更为严重的肝损伤;另一方面,炎症应激可增加患者对某些药物肝毒性的敏感性,加重肝损伤的发生,而抑制炎症介质的产生则可减轻这些药物引起的肝损伤^[9]。

近年来发现无毒剂量脂多糖 (lipopolysaccharide,

LPS) 所致的炎症和药物相互作用可降低机体对药物产生肝损伤的应答阈值,增加 IDILI 发生的风险。Luyendyk 等^[10,11]首次利用无毒剂量 LPS 与雷尼替丁联用,发现会引起 IDILI,而雷尼替丁单独使用或 LPS 与具有相同药理作用的法莫替丁联用却未引起肝损伤。肖小河团队^[12]发现在 LPS 模型上给予大鼠临床低剂量的何首乌会引起肝损伤,而在正常大鼠上即使给予超大剂量的何首乌也未见明显肝损伤;另外该团队^[13]利用 LPS 模型对含有淫羊藿与补骨脂的中成药制剂进行研究,发现 LPS 诱导的免疫炎症应激会增加淫羊藿与补骨脂联合应用引起的特异质肝损伤。LPS 是革兰阴性菌细胞壁毒性成分,能激活存在于炎症细胞上的 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4), 启动一种强有力的炎症反应,并诱导多种细胞因子的级联表达^[14]。虽然 LPS 本身可能不足以引起明显的疾病,但它可通过激活多种炎症细胞因子如多形核中性白细胞 (polymorphonuclear neutrophils, PMN)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白细胞介素 (interleukin, IL)-1 β 和 IL-6 等来增强外源性药物的肝毒性。炎症应激状态下,药物与炎症相互作用,可通过诱导炎症细胞因子的产生、激活凝血系统、影响代谢物的活性、诱导胆汁淤积以及影响线粒体损伤等多种机制介导 IDILI 的发生。

2 炎症应激下药物致 IDILI 的机制

2.1 诱导 TNF- α 的产生和 PMN 的激活,介导肝损伤

TNF- α 和 PMN 是炎症组织损伤的常见介质。炎症应激诱导 TNF- α 的产生和 PMN 的激活是介导肝损伤的关键因素^[15]。TNF- α 是一种促炎细胞因子,具有杀伤靶细胞、促进细胞凋亡和激活炎症级联反应的作用。LPS 可激活 Kupffer 细胞迅速释放 TNF- α 进入循环系统发挥作用,某些药物能增强 LPS 诱导 TNF- α 的生物合成和减缓其消除来介导肝细胞损伤。TNF- α 还能通过激活内皮细胞促进 PMN 的外渗和激活,但对 PMN 的积聚没有影响。活化的 PMN 对肝细胞有细胞毒性,这种细胞毒性依赖于 PMN 从脉管系统向实质细胞的迁移和浸润以及释放毒性蛋白酶。另外 TNF- α 和 PMN 在炎症应激下药物诱导的肝损伤中不是相互独立,而是相互作用的,且在不同的模型中相互作用的方式有所不同。

TNF- α 是导致肝细胞坏死级联事件的关键介质。诸多研究表明,舒林酸^[16]、曲伐沙星^[17]、雷尼替丁^[15]或胺碘酮^[18]处理后,炎症刺激下将诱导 TNF- α 清除率降低,血浆中 TNF- α 浓度升高, TNF- α 诱导的炎症应激和细胞死亡信号被放大,肝脏损伤加重。而经 TNF- α 抑制剂依那西普预处理后可减轻肝脏损伤,这表明炎症应激状态下血浆 TNF- α 浓度的升高可能是这些药物诱

导 IDILI 的一个共同点。血浆中 TNF- α 浓度的升高可能是炎症应激通过激活药物及其代谢物增强 TNF- α 转录、翻译或干扰 TNF- α 清除造成的^[19]。另外 PMN 的激活也会对肝脏损伤产生很大影响。Lu 等^[20]研究发现, LPS 或胺碘酮+LPS 处理后都使 PMN 在肝脏中积聚, 但 PMN 的激活仅在胺碘酮+LPS 处理的大鼠中观察到, 说明经 LPS 处理后诱导的 PMN 在肝脏内的单独积累不足以造成肝脏损伤, PMN 必须在 LPS 和胺碘酮的共同作用下被激活才能导致肝损伤。这种现象在双氯芬酸^[21]、舒林酸^[22]或雷尼替丁^[23]所致肝损伤研究中也得到验证, 肝脏 PMN 仅在 LPS 与药物联合使用后被激活, 单用 LPS 时均未激活, 使用 PMN 耗竭剂或 PMN 蛋白酶抑制剂可保护肝脏免受损害。可见, 这些药物增强了 LPS 诱导的炎症细胞活化和促炎细胞因子反应, 在炎症应激条件下具有明显的肝毒性。

2.2 诱导凝血酶的产生和 PAI-1 的激活, 介导肝损伤
凝血系统和纤溶系统是血管止血的重要调控系统。正常情况下, 凝血系统通过暴露于血液中的组织因子途径导致凝血酶原形成凝血酶, 凝血酶可将纤维蛋白原转化为不溶性纤维蛋白。纤溶系统主要由纤溶酶介导, 并受纤溶酶原激活物抑制剂-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 控制。PAI-1 除了在纤维蛋白溶解中发挥作用外, 还可通过 JNK (c-Jun N-terminal kinase) 介导的通路增强 LPS 诱导的炎症应激来调控宿主体内的炎症发生情况^[24]。凝血系统和纤溶系统中的成分在炎症应激条件下药物诱导的肝损伤中发挥着重要作用。例如, 炎症能引起组织因子的表达与活化, 激活凝血系统, 诱导凝血酶的产生和 PAI-1 表达, 导致纤维蛋白沉积和闭塞性血栓的产生, 进而改变血流特性, 导致局部组织缺氧。缺氧不仅能产生大量的活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS), 耗尽细胞内的 ATP, 干扰细胞内的 pH 值及离子 (如 Na⁺ 和 Ca²⁺) 稳态, 而且还能激活 PMN, 增加 PMN 弹性蛋白酶对肝细胞的杀伤活性, 加重炎症诱导下的 IDILI^[25]。部分药物自身并不影响凝血系统, 但却能明显增强炎症诱导的凝血系统激活和纤溶系统损伤, 从而导致 IDILI 的发生。

Shaw 等^[26]发现, 曲伐沙星在炎症条件下可引起小鼠凝血系统的改变, 选择性增加凝血酶的产生、PAI-1 的激活和肝窦内纤维蛋白沉积; 而左氧氟沙星在炎症状态时则不会导致上述效应的发生^[27]。舒林酸、雷尼替丁和胺碘酮在炎症应激时诱导大鼠肝损伤的研究也得到了类似的结果。舒林酸和胺碘酮自身并不影响凝血系统, 但却能明显增加炎症诱导的凝血系统的激活和纤溶系统损伤, 从而导致肝内纤维蛋白沉积和缺氧的发生^[20,28]。雷尼替丁与 LPS 联用可使血浆中 PAI-1

浓度升高, 肝窦内皮细胞受损, 使用抗凝肝素或 PAI-1 抑制剂可降低雷尼替丁+LPS 引起的肝细胞损伤, 而法莫替丁与 LPS 共处理的大鼠没有发生明显变化^[11]。由此提示, IDILI 是药物与炎症相互作用的结果。然而凝血酶和 PAI-1 的激活在炎症应激状态下诱导 IDILI 的作用方式是不一样的^[26]。抗凝肝素抑制凝血酶活性, 显著降低纤维蛋白沉积, 保护肝脏免受曲伐沙星+LPS、舒林酸+LPS 诱导肝细胞坏死的影响, 但肝素的使用不能降低血浆中炎症细胞因子的浓度。而经 PAI-1 抑制剂处理后, 可降低曲伐沙星+LPS、舒林酸+LPS 处理大鼠的血浆中炎症细胞因子的浓度, 明显减少肝细胞损伤, 但纤维蛋白沉积没有改变。这说明凝血酶可能通过增强纤维蛋白沉积, 而 PAI-1 通过与凝血系统无关的机制参与肝损伤。综上, 凝血酶的产生和 PAI-1 的激活在炎症诱导药物产生肝损伤的过程中发挥着关键作用。

2.3 诱导活性代谢产物触发免疫反应, 介导肝损伤
Walgren 等^[29]发现大多数被黑框警告或撤市药物的肝毒性是由其活性代谢物引起的, 许多药物致 IDILI 可能与该药物向活性中间体的代谢活化有关。一方面, 这些活性代谢产物可能会与肝蛋白、脂质或 DNA 共价结合形成半抗原, 触发适应性免疫反应, 进而介导肝细胞死亡; 另一方面, 活性代谢物还能触发炎症应激来加剧肝损伤的发生。反之, 伴随的炎症应激可通过影响药物代谢酶的表达而影响药物本身在体内的毒性。对啮齿动物的体内外研究发现, 促炎细胞因子的释放和 Toll 样受体的激活会降低肝脏中细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 酶的 mRNA 和蛋白表达及活性, 这可能会导致药物在肝脏积累或清除障碍, 增加肝损伤风险。另外, 炎症相关的细胞信号通路和核受体或与下游转录调节因子相互作用在调节 CYP450 方面也起着重要作用。如核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路既可以通过 NF- κ B 与核受体相互抑制, 间接调节 CYP450 基因的表达, 也可以通过与 CYP450 基因启动子区域的 NF- κ B 反应元件结合, 直接调节 CYP450 的表达, 导致 CYP450 活性发生改变, 从而增加 IDILI 发生的风险^[30]。

Xie 等^[31]发现在 LPS 诱导的炎症作用下, 何首乌醇提液可能通过抑制肝脏 CYP450 的活性及蛋白的表达来诱导大鼠发生 IDILI。另外, 非甾体抗炎药双氯芬酸和舒林酸在治疗以炎症症状为特征的类风湿性关节炎时也易导致 IDILI。两药所致的肝损伤主要由于其活性代谢物引起, 炎症应激则通过影响其代谢过程或其代谢物进一步加重肝损伤。双氯芬酸在体内被 CYP3A4 酶代谢为 5-OH-双氯芬酸, 后者因具有较高生化活性, 可与肝蛋白形成半抗原, 诱导免疫反应的发生, 导致肝

损伤^[32]。炎症应激时, LPS下调了CYP450酶的总含量和谷胱甘肽的浓度, 使双氯芬酸羟化活性以及5-OH-双氯芬酸与谷胱甘肽的解毒反应降低, 延迟了代谢物的清除, 这可能是炎症应激加重双氯芬酸所致肝损伤的原因之一。而舒林酸在体内经含黄素单加氧酶和甲硫氨酸亚砷还原酶分别代谢为舒林酸砷和毒性更强的舒林酸硫化物。炎症应激时, LPS虽然可显著调节这两种酶的表达而影响舒林酸的代谢, 但通过测定血浆和肝脏中的舒林酸代谢物发现, 舒林酸硫化物的浓度并未增加, 但在给予LPS后1 h, 血浆中的TNF- α 浓度显著增加, 而TNF- α 可增强舒林酸硫化物在原代肝细胞和HepG2细胞中的毒性, 说明舒林酸在炎症状态下导致大鼠肝损伤可能是通过TNF- α 增强其代谢物舒林酸硫化物的肝细胞毒性产生的^[16]。

2.4 诱导肝内胆淤积, 介导肝损伤 胆汁淤积是药物致肝损伤的常见临床表现。许多药物已被证明通过抑制胆汁酸转运、直接损伤胆管及损伤线粒体等来破坏胆汁酸稳态平衡, 造成胆汁生成、流动或排泄障碍, 导致胆汁淤积, 进而引发肝细胞损伤^[33]。胆汁酸稳态失衡是造成胆汁淤积性肝损伤的重要原因。近年来发现, 炎症应激在药物诱导胆汁淤积性肝损伤中起着重要作用, 促炎细胞因子可单独或联合药物破坏胆汁酸的生物转化和肝胆排泄机制, 抑制胆小管和肝细胞基底外侧膜转运蛋白及其调节性核受体基因的表达, 从而加重胆汁淤积。淤积的胆汁酸又能作为损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 刺激一系列细胞因子和黏附因子的mRNA表达, 过度激活中性粒细胞、免疫细胞以及炎症小体, 触发肝细胞的炎症信号传导通路, 在胆汁淤积期间诱导肝细胞特异性炎症反应造成肝损伤^[34]。

Hassan等^[35,36]发现在给予LPS的动物中, 异烟肼以剂量依赖性方式显著升高了血清中的胆固醇、甘油三酯和总胆汁酸水平, 同时上调了胆汁酸生成限速酶CYP7A1的表达, 而相关调控核受体基因水平以及胆汁酸转运蛋白 [如钠离子牛磺胆酸共转运蛋白 (sodium-taurocholate co-transporting polypeptide, NTCP) 和多药耐药相关蛋白2 (multidrug resistance-associated protein 2, MRP2)] 的表达显著降低, 这表明炎症应激通过调控与胆汁酸相关的核受体、代谢酶及转运蛋白的表达在异烟肼诱导的肝损伤中发挥重要作用。在体外HepaRG细胞上也发现促炎细胞因子IL-1 β 和IL-6诱导炎症应激下调了NTCP的mRNA和活性, 并改变HepaRG细胞中其他几个胆汁酸内流和外排转运蛋白的表达, 这种现象在与氯丙嗪联合使用时被放大, 加重了氯丙嗪引起的胆汁淤积^[37]。Saab等^[38]在LPS和TNF- α 共

同诱导HepG2细胞时, 考察药物对肝脏转运体外排活力的影响, 发现在炎症状态下, LPS+TNF- α 能介导曲伐沙星、尼美舒利和奈法唑酮对MRP2蛋白表达和活性的下调, 显著抑制了MRP2外排活性, 导致胆红素、谷胱甘肽和胆汁盐的结合物管道排泄受阻。这些研究结果表明, 炎症应激时药物介导胆汁酸转运体致胆汁酸清除障碍可能是药物触发IDILI的一个重要潜在机制。

2.5 诱导肝细胞线粒体损伤和氧化应激, 介导肝损伤 肝细胞线粒体是介导细胞死亡的关键分子, 也是外源性药物的常见靶点。肝细胞线粒体损伤被认为是药物诱导肝毒性的重要机制之一。药物对肝细胞线粒体的损伤通常是多途径和多机制共同作用的结果。药物可选择性地直接抑制肝细胞线粒体呼吸和脂肪酸 β 氧化; 或影响肝细胞线粒体DNA、mRNA及蛋白的合成; 或破坏肝细胞线粒体膜等, 损害肝细胞线粒体功能, 电子泄漏增加, 产生过量的ROS, 诱发氧化应激激活细胞死亡信号通路, 导致IDILI的发生^[39]。此外, 受损的肝细胞线粒体还可能通过释放DAMPs、产生更多的线粒体ROS以及其他促炎性免疫信号来激活下游的炎症信号通路 [如NF- κ B通路和MAPK (mitogen-activated protein kinase) 通路等], 引起机体的炎症反应^[40]。炎症过程中肝细胞线粒体作为ROS的重要来源, 又是外源性药物诱导肝损伤的一个重要靶点, 两者相互作用形成恶性循环, 可能成为炎症应激下药物诱导肝损伤的一个潜在因素。

一些药物 (如双氯芬酸、胺碘酮和雷尼替丁等) 在炎症状态下, 可通过激活血液凝固诱导肝脏短暂缺血缺氧, 引发肝细胞线粒体功能障碍, 破坏呼吸链的复杂活性, 增加线粒体中ROS的产生以及诱导线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, MPTP) 开放^[41]。MPTP开放是线粒体功能障碍的一个关键指标。当MPTP被打开时, 肝细胞线粒体DNA作为DAMPs从线粒体释放到细胞质中, 激活TLR9, 导致肝细胞释放趋化因子和细胞因子, 招募PMN进入肝脏杀死肝细胞。使用MPTP打开抑制剂环孢素可保护肝脏免受炎症应激下双氯芬酸引起的肝损伤^[41]。研究表明, 在LPS预处理的大鼠模型中, 舒林酸也会导致肝细胞线粒体功能障碍和诱导氧化应激。Zou等^[42]通过基因序列分析发现舒林酸与LPS共处理会选择性地调节与氧化应激相关的基因, 使肝细胞线粒体中蛋白质羰基浓度升高, 细胞的抗氧化应激防御系统受到损伤, 引起大鼠肝脏中的氧化应激, 而单独给予舒林酸和LPS都没有发生此现象。舒林酸硫化物在体外通过降低线粒体膜电位和增加ROS的产生而导致肝细胞毒性, 与TNF- α 协同作用杀死HepG2细胞。TNF- α 在舒林酸硫

Table 1 Mechanisms of idiosyncratic drug-induced liver injury (IDILI) mediated by inflammatory stress. PMN: Polymorphonuclear neutrophils; TNF- α : Tumor necrosis factor alpha; IFN- γ : Interferon gamma

Drug	Pharmacological class	Mechanism	Reference
Diclofenac	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	PMN, reactive metabolites, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress	[21,32]
Sulindac	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	TNF- α , PMN, hemostatic system, reactive metabolites, and oxidative stress	[16,22,28,42]
Trovaflaxacin	Fluoroquinolone antibiotic drugs	TNF- α , PMN, hemostatic system, and cholestasis	[17,26,38,43]
Ranitidine	Histamine-2-receptor antagonist drugs	TNF- α , PMN, hemostatic system, and mitochondrial dysfunction	[11,15,23,41]
Isoniazid	Antituberculosis drugs	TNF- α , cholestasis, and oxidative stress	[35,36]
Chlorpromazine	Antipsychotic drugs	TNF- α and cholestasis	[44,45]
Amiodarone	Antiarrhythmic drugs	TNF- α , PMN, hemostatic system, and mitochondrial dysfunction	[18,20,41]
Halothane	Inhaled anesthetic drugs	TNF- α	[46]
Amodiaquine	Antimalarial drugs	Reactive metabolites and oxidative stress	[47]
Chloroquine	Antimalarial drugs	Reactive metabolites and oxidative stress	[47]
Doxorubicin	Anti-cancer drugs	IFN- γ	[48]
Methimazole	Antithyroid drugs	Reactive metabolites and oxidative stress	[49]
<i>Polygonum multiflorum</i>	Chinese medicines	Reactive metabolites and cholestasis	[12,31,50]
<i>Cortex Dictamni</i>	Chinese medicines	Inflammatory cytokine	[51]
Zhuangguguanjiewan pills	Chinese patent medicines	Inflammatory cytokine and metabolic dysfunctions	[13]

化物诱导的氧化应激条件下,通过引起 caspase 3/7 的激活来介导肝细胞损伤,使用抗氧化剂处理可减轻舒林酸+LPS、舒林酸硫化物+TNF- α 引起的肝损伤,这表明 IDILI 的潜在机制可能与炎症应激条件下药物影响肝线粒体氧化应激有关^[42]。

3 总结及展望

目前, IDILI 仍是肝病学领域的一个棘手问题,由于难以预测且具有个体敏感性, IDILI 带来的危害相对于固有型肝损伤来说更为严重。 IDILI 的发生是环境因素、药物和个体因素综合作用的结果。近年来许多研究发现,采用与临床实际情况更相似的炎症应激(如 LPS 刺激)动物模型,有助于更好地理解 and 预测 IDILI 的机制。药物在炎症状态下可增强炎症细胞的激活和炎症介质的产生。这些炎症介质与药物协同作用,引发一系列复杂的级联事件(主要包括炎症细胞因子的释放、凝血系统的激活、代谢酶活性的改变、胆汁淤积、线粒体功能障碍以及氧化应激等)导致 IDILI,部分药物在炎症应激下致 IDILI 的机制总结见表 1^[11-13,15-18,20-23,26,28,31,32,35,36,38,41-51]。

值得注意的是:炎症应激虽然会增加肝脏对部分药物的易感性,但上述多个因素往往相互关联、互为因果,诱导药物-炎症触发 IDILI,而不仅仅涉及单一因素,如线粒体损伤和氧化应激可同时作为危险因素影响药物代谢酶和胆汁酸转运蛋白的活性,各种损伤机制最终都能导致肝脏线粒体损伤;某些中药(如何首乌)从机体免疫炎症、药物活性成分及肝损伤易感物质 3 个方面协同作用诱导 IDILI。遗憾的是,目前对炎

症应激假说的探究大部分基于炎症动物模型,通过给予急性炎症“爆发”来引发药物-炎症相互作用诱导 IDILI,而对慢性潜在的炎症缺乏更深入的探讨。炎症的暴露与药物相互作用也存在随机性,且不同个体对炎症应激和药物的反应程度也有差异,这也解释了 IDILI 的发生率低和机制复杂等原因。因此,评价炎症应激条件下药物致 IDILI 的发病机制时应从多角度、多因素综合考虑。随着更多新的影响因素逐步被发现, IDILI 与炎症应激的关联性得到了更多的阐释,有待更进一步探索研究。在药物评价的初期阶段,探索炎症应激与 IDILI 之间的关系将有助于为临床前药物安全筛选提供科学基础,减少具有炎症应激下 IDILI 倾向的候选药物开发,提升药物临床应用的安全性。

作者贡献: 论文中所有作者对论文均有实质性贡献。蒋欣负责文献检索和文章撰写;李丹、龚卫静和斯陆勤协助文献检索并负责核对参考文献;伍三兰负责文章的构思、设计框架和文章修改;黄建耿负责文章的构思和框架设计。

利益冲突: 本论文所有作者均声明无利益冲突。

References

- [1] Shen T, Liu Y, Shang J, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156: 2230-2241.e11.
- [2] Roth RA, Ganey PE. Intrinsic versus idiosyncratic drug-induced hepatotoxicity—two villains or one? [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 332: 692-697.
- [3] Hoofnagle JH, Bjornsson ES. Drug-induced liver injury - types and phenotypes [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381: 264-273.

- [4] Tailor A, Faulkner L, Naisbitt DJ, et al. The chemical, genetic and immunological basis of idiosyncratic drug-induced liver injury [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2015, 34: 1310-1317.
- [5] Utrecht J. Mechanistic studies of idiosyncratic DILI: clinical implications [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 837.
- [6] Bai ZF, Gao Y, Zuo XB, et al. Progress in research on the pathogenesis of immune regulation and idiosyncratic drug-induced liver injury [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2017, 52: 1019-1026.
- [7] Roth RA, Ganey PE. What have we learned from animal models of idiosyncratic, drug-induced liver injury? [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2020, 16: 475-491.
- [8] Jaeschke H. Acetaminophen: dose-dependent drug hepatotoxicity and acute liver failure in patients [J]. *Dig Dis*, 2015, 33: 464-471.
- [9] Ganey PE, Luyendyk JP, Maddox JF, et al. Adverse hepatic drug reactions: inflammatory episodes as consequence and contributor [J]. *Chem Biol Interact*, 2004, 150: 35-51.
- [10] Luyendyk JP, Maddox JF, Cosma GN, et al. Ranitidine treatment during a modest inflammatory response precipitates idiosyncrasy-like liver injury in rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2003, 307: 9-16.
- [11] Luyendyk JP, Lehman-McKeeman LD, Nelson DM, et al. Coagulation-dependent gene expression and liver injury in rats given lipopolysaccharide with ranitidine but not with famotidine [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 317: 635-643.
- [12] Li CY, Li XF, Tu C, et al. The idiosyncratic hepatotoxicity of *Polygonum multiflorum* based on endotoxin model [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2015, 50: 28-33.
- [13] Gao Y, Wang Z, Tang J, et al. New incompatible pair of TCM: epimedii folium combined with psoraleae fructus induces idiosyncratic hepatotoxicity under immunological stress conditions [J]. *Front Med*, 2020, 14: 68-80.
- [14] Nijland R, Hofland T, van Strijp JAG. Recognition of LPS by TLR4: potential for anti-inflammatory therapies [J]. *Mar Drugs*, 2014, 12: 4260-4273.
- [15] Tukov FF, Luyendyk JP, Ganey PE, et al. The role of tumor necrosis factor alpha in lipopolysaccharide/ranitidine-induced inflammatory liver injury [J]. *Toxicol Sci*, 2007, 100: 267-280.
- [16] Zou W, Beggs KM, Sparkenbaugh EM, et al. Sulindac metabolism and synergy with tumor necrosis factor-alpha in a drug-inflammation interaction model of idiosyncratic liver injury [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 331: 114-121.
- [17] Shaw PJ, Beggs KM, Sparkenbaugh EM, et al. Trovafloxacin enhances TNF-induced inflammatory stress and cell death signaling and reduces TNF clearance in a murine model of idiosyncratic hepatotoxicity [J]. *Toxicol Sci*, 2009, 111: 288-301.
- [18] Lu J, Jones AD, Harkema JR, et al. Amiodarone exposure during modest inflammation induces idiosyncrasy-like liver injury in rats: role of tumor necrosis factor-alpha [J]. *Toxicol Sci*, 2012, 125: 126-133.
- [19] Deng X, Lu J, Lehman-McKeeman LD, et al. P38 mitogen-activated protein kinase-dependent tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme is important for liver injury in hepatotoxic interaction between lipopolysaccharide and ranitidine [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 326: 144-152.
- [20] Lu J, Roth RA, Malle E, et al. Roles of the hemostatic system and neutrophils in liver injury from co-exposure to amiodarone and lipopolysaccharide [J]. *Toxicol Sci*, 2013, 136: 51-62.
- [21] Deng X, Stachlewitz RF, Liguori MJ, et al. Modest inflammation enhances diclofenac hepatotoxicity in rats: role of neutrophils and bacterial translocation [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 319: 1191-1199.
- [22] Zou W, Roth RA, Younis HS, et al. Neutrophil-cytokine interactions in a rat model of sulindac-induced idiosyncratic liver injury [J]. *Toxicology*, 2011, 290: 278-285.
- [23] Deng X, Luyendyk JP, Zou W, et al. Neutrophil interaction with the hemostatic system contributes to liver injury in rats cotreated with lipopolysaccharide and ranitidine [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 322: 852-861.
- [24] Fang WF, Chen YM, Lin CY, et al. Histone deacetylase 2 (HDAC2) attenuates lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation by regulating PAI-1 expression [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2018, 15: 3.
- [25] Luyendyk JP, Shaw PJ, Green CD, et al. Coagulation-mediated hypoxia and neutrophil-dependent hepatic injury in rats given lipopolysaccharide and ranitidine [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 314: 1023-1031.
- [26] Shaw PJ, Fullerton AM, Scott MA, et al. The role of the hemostatic system in murine liver injury induced by coexposure to lipopolysaccharide and trovafloxacin, a drug with idiosyncratic liability [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2009, 236: 293-300.
- [27] Shaw PJ, Hopfensperger MJ, Ganey PE, et al. Lipopolysaccharide and trovafloxacin coexposure in mice causes idiosyncrasy-like liver injury dependent on tumor necrosis factor-alpha [J]. *Toxicol Sci*, 2007, 100: 259-266.
- [28] Zou W, Devi SS, Sparkenbaugh E, et al. Hepatotoxic interaction of sulindac with lipopolysaccharide: role of the hemostatic system [J]. *Toxicol Sci*, 2009, 108: 184-193.
- [29] Walgren JL, Mitchell MD, Thompson DC. Role of metabolism in drug-induced idiosyncratic hepatotoxicity [J]. *Crit Rev Toxicol*, 2005, 35: 325-361.
- [30] Gandhi A, Moorthy B, Ghose R. Drug disposition in pathophysiological conditions [J]. *Curr Drug Metab*, 2012, 13: 1327-1344.
- [31] Xie LH, Fan X, Wu CQ, et al. Effects of ethanol extract from *Polygonum multiflorum* on CYP450s during LPS activated in rats [J]. *Drug Eval Res (药物评价研究)*, 2016, 39: 175-182.
- [32] Kishida T, Onozato T, Kanazawa T, et al. Increase in covalent

- binding of 5-hydroxydiclofenac to hepatic tissues in rats co-treated with lipopolysaccharide and diclofenac: involvement in the onset of diclofenac-induced idiosyncratic hepatotoxicity [J]. *J Toxicol Sci*, 2012, 37: 1143-1156.
- [33] Kolaric TO, Nincevic V, Smolic R, et al. Mechanisms of hepatic cholestatic drug injury [J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2019, 7: 86-92.
- [34] Li M, Cai SY, Boyer JL. Mechanisms of bile acid mediated inflammation in the liver [J]. *Mol Aspects Med*, 2017, 56: 45-53.
- [35] Hassan HM, Guo H, Yousef BA, et al. Role of inflammatory and oxidative stress, cytochrome p450 2E1, and bile acid disturbance in rat liver injury induced by isoniazid and lipopolysaccharide cotreatment [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60: 5285-5293.
- [36] Su Y, Zhang Y, Chen M, et al. Lipopolysaccharide exposure augments isoniazide-induced liver injury [J]. *J Appl Toxicol*, 2014, 34: 1436-1442.
- [37] Bachour-El Azzi P, Sharanek A, Abdel-Razzak Z, et al. Impact of inflammation on chlorpromazine-induced cytotoxicity and cholestatic features in heparg cells [J]. *Drug Metab Dispos*, 2014, 42: 1556-1566.
- [38] Saab L, Peluso J, Muller CD, et al. Implication of hepatic transporters (MDR1 and MRP2) in inflammation-associated idiosyncratic drug-induced hepatotoxicity investigated by microvolume cytometry [J]. *Cytometry A*, 2013, 83: 403-408.
- [39] Pessayre D, Fromenty B, Berson A, et al. Central role of mitochondria in drug-induced liver injury [J]. *Drug Metab Rev*, 2012, 44: 34-87.
- [40] West AP. Mitochondrial dysfunction as a trigger of innate immune responses and inflammation [J]. *Toxicology*, 2017, 391: 54-63.
- [41] Arakawa K, Ikeyama Y, Sato T, et al. Functional modulation of liver mitochondria in lipopolysaccharide/drug co-treated rat liver injury model [J]. *J Toxicol Sci*, 2019, 44: 833-843.
- [42] Zou W, Roth RA, Younis HS, et al. Oxidative stress is important in the pathogenesis of liver injury induced by sulindac and lipopolysaccharide cotreatment [J]. *Toxicology*, 2010, 272: 32-38.
- [43] Shaw PJ, Ganey PE, Roth RA. Trovafloxacin enhances the inflammatory response to a gram-negative or a gram-positive bacterial stimulus, resulting in neutrophil-dependent liver injury in mice [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 330: 72-78.
- [44] Gandhi A, Guo T, Ghose R. Role of c-jun N-terminal kinase (JNK) in regulating tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) mediated increase of acetaminophen (APAP) and chlorpromazine (CPZ) toxicity in murine hepatocytes [J]. *J Toxicol Sci*, 2010, 35: 163-173.
- [45] Buchweitz JP, Ganey PE, Bursian SJ, et al. Underlying endotoxemia augments toxic responses to chlorpromazine: is there a relationship to drug idiosyncrasy? [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 300: 460-467.
- [46] Dugan CM, MacDonald AE, Roth RA, et al. A mouse model of severe halothane hepatitis based on human risk factors [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 333: 364-372.
- [47] Niknahad H, Heidari R, Firuzi R, et al. Concurrent inflammation augments antimalarial drugs-induced liver injury in rats [J]. *Adv Pharm Bull*, 2016, 6: 617-625.
- [48] Hassan F, Morikawa A, Islam S, et al. Lipopolysaccharide augments the *in vivo* lethal action of doxorubicin against mice *via* hepatic damage [J]. *Clin Exp Immunol*, 2008, 151: 334-340.
- [49] Heidari R, Ahmadi F, Rahimi HR, et al. Exacerbated liver injury of antithyroid drugs in endotoxin-treated mice [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2019, 42: 615-623.
- [50] Jing X, Wu CQ, Han G, et al. Study on cholestasis and related protein expression in rats with liver injury induced by *Polygonum multiflorum* [J]. *Drug Eval Res (药物评价研究)*, 2017, 40: 612-619.
- [51] Shi W, Gao Y, Guo YM, et al. Idiosyncratic hepatotoxicity evaluation of *Cortex Dictamni* based on immune stress [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2019, 54: 678-686.