

· 综述 ·

## 异烟肼致肝损伤发病机制的研究进展

王玉鹏, 鲍 婕 (武警安徽省总队医院药剂科, 安徽 合肥 230041)

**[摘要]** 异烟肼(isoniazid, INH)是化学预防、治疗结核病的重要药物之一,是四大一线抗结核病药物中至关重要的首选药物。一系列研究表明异烟肼具有肝脏毒性,而其肝损伤机制仍未阐明。对异烟肼肝毒性与其代谢物、线粒体功能障碍、氧化应激、脂质过氧化物的关系进行阐述。综述现阶段潜在的异烟肼肝毒性机制研究,为后续深入揭示该方面研究工作提供参考。

**[关键词]** 异烟肼;肝损伤;机制;研究进展

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2019)04-0289-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.04.001

## Research progress on the pathogenesis of isoniazid induced liver injury

WANG Yupeng, BAO Jie (Department of Pharmacy, Anhui Provincial Corps Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Hefei 230041, China)

**[Abstract]** Isoniazid (INH) is one of the most important drugs for the prevention and treatment of tuberculosis, and is the first choice for the four major first-line anti-tuberculosis drugs. A series of studies have shown that isoniazid has hepatotoxicity, and the mechanism of liver injury remains unclear. The relationship between hepatotoxicity of isoniazid and its metabolites, mitochondrial dysfunction, oxidative stress and lipid peroxidation were described in this paper. Mechanism of isoniazid on hepatotoxicity at the current stage was reviewed, and the research progress was summarized, which provided reference for further revealing the mechanism of hepatotoxicity of isoniazid.

**[Key words]** isoniazid; liver injury; mechanism; research progress

结核病是由结核杆菌导致的、经呼吸道传染的威胁人类健康的一种重要传染病。尽管近年来已经有较为有效的治疗方法及药物,但结核病的发病率依然呈逐年升高的趋势。我国是仅次于印度的第二大结核病发病国,并且是耐药性结核病流行最严重的国家之一<sup>[1-2]</sup>。

抗结核病治疗的一线用药为异烟肼、利福平、链霉素、吡嗪酰胺和乙胺丁醇。其中,异烟肼(isoniazid, INH)通过抑制结核杆菌细胞所特有的分枝菌酸合成,使得结核杆菌失去疏水性、耐酸性和增殖能力而导致死亡,是一线抗结核药物中不可替代的首选药物。但抗结核病药物治疗中,最常见的不良反应是肝损伤<sup>[3-5]</sup>,一系列文献报道异烟肼具有肝脏毒性<sup>[6]</sup>,临床资料提示异烟肼的应用可以引起20%左右的患者出现肝功能改变,约1.6%的患者可发展

为症状性肝炎使抗结核病的治疗中断,更有较少数患者可引起肝功能衰竭甚至出现严重的肝损伤而导致死亡,但异烟肼的肝毒性机制至今仍未阐明。笔者对现阶段潜在的异烟肼肝毒性机制研究进行综述,为防治抗结核药物诱导的肝损伤提供新思路。

### 1 异烟肼代谢物与肝毒性

异烟肼是一种容易被氧化的酰肼类化合物,其代谢产物乙酰肼(acetylhydrazine)和肼(hydrazine)被普遍认为与异烟肼肝毒性有关<sup>[7]</sup>,这些毒性代谢产物可在大鼠肝细胞中诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)的过度产生。其中N-乙酰转移酶2(N-acetyltransferase 2, NAT2)和CYP2E1是异烟肼代谢为乙酰肼和肼的代谢关键酶。

#### 1.1 乙酰肼

早期有文献<sup>[8]</sup>表明,大鼠异烟肼单纯治疗组未表现出肝毒性,乙酰肼与苯巴比妥合用则可造成急性肝损伤。从代谢层面上看,异烟肼可被NAT2代谢为乙酰异烟肼后水解成乙酰肼,乙酰肼经由

**[作者简介]** 王玉鹏,副主任药师,研究方向:医院药学及药物制剂质量控制,Email: wangyupengwjyy@163.com

**[通讯作者]** 鲍 婕,主任药师,研究方向:新药研究与开发,Email: 806174028@qq.com

CYP2E1 的催化,氧化形成 N-羟基乙酰肼,其可进一步脱水形成乙酰二嗪,乙酰二嗪作为一种毒性代谢产物,可裂解为活性离子,共价结合肝脏中的大分子,从而造成肝损伤<sup>[9-10]</sup>。

## 1.2 肼

肼具有肝、肾、中枢神经等多器官毒性,是致癌、致突变的肝毒性物质<sup>[11]</sup>。肼可产生氧自由基和超氧化物,破坏蛋白质结构而造成多肽链降解<sup>[12]</sup>,有研究发现异烟肼治疗中超氧化物含量增加<sup>[13]</sup>。Garrod 等<sup>[14]</sup>对 SD 大鼠给予肼,采用 NMR 技术评估了肼对肝脏的生化影响。通过组织学检查发现肝细胞产生低毒至中毒的改变。肝脏中的三酰甘油和  $\beta$ -丙氨酸含量升高,而肝糖原、胆碱、葡萄糖、牛黄酸和三甲胺-N-氧化物含量降低,牛黄酸和  $\beta$ -丙氨酸相协同的变化被视为肝毒性的标志。Bando 等<sup>[15]</sup>运用基于 GC-MS 的代谢组学方法开展肼诱导肝损伤的毒性评估,结果显示肼诱导肝损伤大鼠的血液、尿液中谷胱甘肽前体和代谢产物的含量均呈现升高趋势。谷胱甘肽的耗竭已被证实可以诱发肝细胞的凋亡<sup>[16]</sup>。

## 2 线粒体功能障碍

近年来国内外研究表明,线粒体损伤是各类肝损伤,诸如肝功能衰竭、脂肪肝、肝硬化等病症的重要发病机制之一。线粒体是真核细胞能量供应和新陈代谢的主要场所,线粒体损伤会诱导产生细胞能量耗竭,诱发凋亡和坏死<sup>[17-18]</sup>。使用动物细胞系进行体外实验,异烟肼的肝毒性伴随着线粒体膜电位变化和 DNA 链断裂<sup>[19]</sup>。张炜等<sup>[20]</sup>体内实验显示异烟肼给药降低小鼠肝细胞线粒体中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶的活性,增加丙二醛(malondialdehyde, MDA)及 mtDNA 中 8-OH 脱氧鸟苷的含量,出现线粒体肿胀、基质疏松、嵴断裂、膜不完整甚至完全消失,空泡或内容物生成,表现出线粒体损伤。Bhadauria S 等<sup>[21-22]</sup>证实异烟肼可在人肝癌细胞株 HepG2 中诱导氧化应激,造成线粒体损伤,进而诱导凋亡。异烟肼及其毒性代谢产物肼通过产生氧化应激,抑制线粒体呼吸链中间酶活性,干扰细胞能量代谢,对线粒体膜发起攻击导致其功能异常,最终引起线粒体损伤,启动细胞凋亡程序<sup>[23]</sup>。

## 3 氧化应激

氧化应激是指细胞内氧化与抗氧化作用失衡,被认为是肝脏毒性最主要的机制之一<sup>[24]</sup>。临床数

据显示,接受异烟肼治疗的患者血浆中谷胱甘肽水平增加,MDA 含量减少,说明异烟肼可造成氧化应激<sup>[25]</sup>。异烟肼引起的氧化应激反应与 ROS 和 RNS 的产生有关,ROS 可以造成细胞内的基本复合体分子(如脂质、蛋白质、DNA)发生退化,引起线粒体损伤,致 DNA 变异,脂质过氧化,细胞因子生成增加,甚至细胞凋亡<sup>[26]</sup>。

CYP2E1 是细胞内诱导氧化应激的关键酶,CYP2E1 的诱导是发生氧化应激、产生 ROS、造成肝损伤的中心环节<sup>[27]</sup>。异烟肼可在小鼠<sup>[28]</sup>、大鼠<sup>[29]</sup>体内诱导 CYP2E1 的蛋白表达。有研究表明<sup>[30]</sup>,慢乙酰化者和携带 CYP2E1 c1/c1 基因型的患者较其他患者在抗结核药物诱导的肝损伤中具有更高的患病风险。

核因子 E2 相关因子 2-抗氧化反应元件信号通路(nuclear factor-E2-related factor 2-antioxidant response elements, Nrf2-ARE)是细胞内主要的氧化应激防御机制。Chen 等<sup>[31]</sup>证实异烟肼是有效的抗氧化反应元件活性抑制剂,在 3T3-L1 细胞, HepG2 细胞株中,它可以有效抑制许多抗氧化反应元件依赖性抗氧化剂和 II 相解毒酶的活性,此研究表明异烟肼造成的肝损伤的机制有可能是由于抑制抗氧化反应元件依赖性抗氧化剂的表达而导致的氧化应激。

## 4 脂质过氧化

内源性的脂质过氧化(lipid peroxidation)被认为是异烟肼产生细胞毒性的主要原因之一。异烟肼及其代谢产物生成高浓度的 ROS,ROS 是脂质过氧化的刺激物,造成细胞膜损伤,所以异烟肼作为脂质过氧化的刺激物造成细胞凋亡和肝脏坏死。同时脂质过氧化产生具有毒性的醛副产物,引起一系列下游效应,如破坏细胞膜完整性、线粒体和肌质网功能异常、钙稳态失衡等。

MDA 是脂质过氧化作用产生的脂质过氧化物,是评价脂质过氧化的主要参数,SOD 是体内唯一一个可以清除超氧阴离子的酶,对机体氧化与抗氧化作用平衡起到不可忽视的重要作用。谷胱甘肽的体内含量是衡量机体抗氧化能力的重要因素。文献报道<sup>[24, 34-36]</sup>,异烟肼治疗组 MDA 含量升高、SOD 活性降低,谷胱甘肽含量下降较对照组差异明显,大鼠肝脏损伤严重程度与脂质过氧化程度呈明显相关性。

## 5 异烟肼肝毒性的新理论

除了上面提及的异烟肼肝毒性机制的几种常见

假说,一些新的机制理论被业界广泛认同。

### 5.1 原卟啉是造成异烟肼肝毒性的关键物质

Li等<sup>[37]</sup>使用孕烷 X 受体(pregnane X receptor, PXR)-人源性小鼠模型揭示:异烟肼与利福平合用在肝中经由 PXR 介导的亚铁血红素生物合成途径造成原卟啉 IX(protoporphyrin IX)积聚,原卟啉 IX 是血红素生物合成的中间体,同时原卟啉 IX 也是一种内源性的肝毒性物质,大剂量的原卟啉 IX 具有一定的肝毒性,可以在肝脏中蓄积导致胆汁栓塞型肝损伤<sup>[38]</sup>。PXR 的激活可以上调氨基乙酰丙酸合成酶(aminolevulinic acid synthase, ALAS1)的表达,在体内以甘氨酸和琥珀酰辅酶 A 为原料,经 ALAS1 催化生成产物氨基乙酰丙酸(aminolevulinic acid, ALA)。氨基乙酰丙酸是原卟啉 IX 的前体物质,进入线粒体膜生成原卟啉 IX<sup>[39]</sup>。高浓度的原卟啉 IX 在异烟肼、利福平合用的 PXR-人源性小鼠肝脏中被检测出。PXR-ALAS1 是异烟肼、利福平造成肝损伤的一条关键性通路,通过 PXR 信号通路的激活,造成 ALAS1 上调和细胞色素 P450 酶基因的激活,增加亚铁血红素在肝脏中的生物合成和原卟啉 IX 的积聚,原卟啉 IX 在肝脏中蓄积导致肝损伤<sup>[40]</sup>。这一结果为异烟肼和利福平诱导的肝损伤机制提供了一个新思路。Sachar 等<sup>[41]</sup>进一步研究发现,异烟肼通过上调 ALAS1 水平和下调亚铁螯合酶(ferrochelatase, FECH)水平,通过抑制 FECH 的活性,使原卟啉 IX 转化为血红素的能力下降,导致原卟啉 IX 在细胞中积聚,诱导形成肝损伤。

### 5.2 免疫系统的相互作用

有证据表明,肝损伤是由适应性免疫系统介导的<sup>[42-43]</sup>。异烟肼可以诱发一种类似狼疮的综合征,表明它可以引起免疫反应<sup>[44-45]</sup>。事实上,异烟肼可以与体外的巨噬细胞结合,表明药物可以通过与巨噬细胞上的醛基结合并刺激白细胞介素-6 的产生,从而形成共价加合物并启动免疫反应<sup>[46]</sup>。

### 5.3 细胞色素 P450 酶作用

细胞色素 P450(cytochrome P450, CYPs)酶是一类广泛存在于生物体内的蛋白酶,目前已知的 CYPs 的种类超过 1000 多种,人肝脏中 CYP 3A4 的含量最丰富,约占 CYPs 总量的 40%,并参与 50%以上常用药物种类的代谢。有研究发现,CYP3A4 可能参与异烟肼的代谢、生物活化,同时与异烟肼肝损伤的形成有关。Vignati 等<sup>[47]</sup>发现将异烟肼与 CYP3A4 重组基因酶系共同孵育培养,细胞存活率显著降低,呈现出细胞毒性,在给予

CYP3A4 抑制剂后,这一现象出现逆转。在临床实验中,在异烟肼诱导的肝损伤患者体内检出抗-CYP3A4 抗体<sup>[46]</sup>,说明异烟肼诱导的肝损伤与 CYP3A4 有紧密联系。张志华<sup>[48]</sup>应用 QSG-7701 肝细胞株进行研究发现,应用异烟肼处理后,细胞 CYP3A4 活性显著升高,异烟肼和利福平合用时则使其活性进一步升高,表明异烟肼可作为 CYP3A4 诱导剂,异烟肼和利福平合用时产生协同作用,推测这种作用是其合用对肝细胞毒性增加的机制之一。相反,有报道认为异烟肼抑制 CYP3A4 的活性<sup>[49]</sup>。另有报道指出,未发现 CYP3A4 在小鼠体内参与异烟肼生物活化和造成肝毒性的依据<sup>[50]</sup>。说明 CYP3A4 在异烟肼诱导的肝脏毒性中产生的作用存在争议,有待进一步的研究论证。

## 6 结论与展望

目前的研究中,对异烟肼的肝毒性机制的讨论主要集中于:异烟肼代谢产物乙酰肼和肼具有肝毒性;异烟肼可诱导氧化应激,致线粒体损伤,进而诱导肝细胞凋亡;异烟肼及其代谢产物作为脂质过氧化物的刺激物会造成细胞凋亡和肝脏坏死。同时,一些新的机制理论也被研究者发现。但是,当前异烟肼致肝损伤的发病机制仍未完全阐明,尚存在争议。抗结核药物的肝损伤副作用是患者中断抗结核化疗的重要原因之一,所以异烟肼等抗结核药物的肝毒性机制亟待研究透彻,需要科研人员进一步的研究发现,为临床使用抗结核药物减少肝损伤不良反应,提供理论基础。

为预防和规避异烟肼等抗结核病药物的肝损伤不良反应,还需加强以下几方面的研究:第一,目前,预测和诊断抗结核病药物引起肝损伤的生物标志物仍以传统肝功能指标为主,如血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)<sup>[51]</sup>,但这些生物标志物存在早期预测差,特异性较低等不足<sup>[52]</sup>。因此,应加快寻找预测和诊断抗结核病药物诱导的肝损伤的特异性生物标志物,高特异性、高灵敏度的生物标志物有利于早期预测并规避抗结核药物引发的肝损伤不良反应,推动精准医疗的发展。第二,进一步加强药物浓度、患者基因型与肝损伤发生程度关系的相关研究,在临床使用中,对易诱发肝损伤的高危基因型结核病患者可考虑抗结核病化学治疗方案的调整。第三,早期研究发现水飞蓟素对于抗结核药物诱发的肝损伤有较好的治疗效果<sup>[53]</sup>,现已用于临

床。更多的类似化合物被发现,文献报道玉郎伞多糖、咖啡酸多巴胺等化合物可以有效对抗抗结核药物的肝毒性,具有一定的肝脏保护作用<sup>[54,36]</sup>。这种类似化合物对抗结核药物肝毒性的预防和保护作用研究,需要进一步深入研究其安全性和有效性。

### 【参考文献】

- [1] RAMAPPA V, AITHAL G P. Hepatotoxicity related to anti-tuberculosis drugs: mechanisms and management [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2013, 3(1): 37-49.
- [2] Williams C. Global tuberculosis control; WHO report 2011 [J]. *Austral New Zeal J Publ Health*, 2012, 36(5): 497-498.
- [3] DEVARBHAVI H, DIERKHISING R, KREMERS W K. Antituberculosis therapy drug-induced liver injury and acute liver failure [J]. *Hepatology*, 2010, 52(2): 798-799.
- [4] PARK W B, KIM W, LEE K L, et al. Antituberculosis drug-induced liver injury in chronic hepatitis and cirrhosis [J]. *J Infect*, 2010, 61(4): 323-329.
- [5] YEW WW, LEUNG C C. Antituberculosis drugs and hepatotoxicity [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 175(8): 858.
- [6] WANG P C, PRADHAN K, ZHONG X B, et al. Isoniazid metabolism and hepatotoxicity [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(5): 384-392.
- [7] METUSHI I G, CAI P, ZHU X, et al. A fresh look at the mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89(6): 911-914.
- [8] MITCHELL J R, ZIMMERMAN H J, ISHAK K G, et al. Isoniazid liver injury: clinical spectrum, pathology, and probable pathogenesis [J]. *Ann Intern Med*, 1976, 84(2): 181-192.
- [9] INGAWALE D K, MANDLIK S K, NAIK S R. Models of hepatotoxicity and the underlying cellular, biochemical and immunological mechanism(s): A critical discussion [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2014, 37(1): 118-133.
- [10] HASSAN H M, HONGLI G, YOUSEF B A, et al. Hepatotoxicity mechanisms of isoniazid: A mini-review [J]. *J Appl Toxicol*, 2015, 35(12): 1427-1432.
- [11] BALÓ J. Role of hydrazine in carcinogenesis [J]. *Adv Cancer Res*, 1979, 30: 151-164.
- [12] TIMPERIO A M, RINALDUCCI S, ZOLLA L. Hydrazide derivatives produce active oxygen species as hydrazine [J]. *Bioorg Chem*, 2005, 33(6): 459-469.
- [13] PERWITASARI D A, ATTHOBARI J, WILFFERT B. Pharmacogenetics of isoniazid-induced hepatotoxicity [J]. *Drug Metab Rev*, 2015, 47(2): 222-228.
- [14] GARROD S, BOLLARD M E, NICHOLLS A W, et al. Integrated metabolomic analysis of the multiorgan effects of hydrazine toxicity in the rat [J]. *Chem Res Toxicol*, 2005, 18(2): 115-122.
- [15] BANDO K, KUNIMATSU T, JUN S K, et al. GC-MS-based metabolomics reveals mechanism of action for hydrazine induced hepatotoxicity in rats [J]. *J Appl Toxicol*, 2011, 31(6): 524-535.
- [16] OLTHOF E, TOSTMANN A, PETERS W H, et al. Hydrazine-induced liver toxicity is enhanced by glutathione depletion but is not mediated by oxidative stress in HepG2 cells [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2009, 34(4): 385-386.
- [17] BOELSTERLI U A, LEE KK. Mechanisms of isoniazid-induced idiosyncratic liver injury: emerging role of mitochondrial stress [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(4): 678-687.
- [18] PESSAYRE D, MANSOURI A, BERSON A, et al. Mitochondrial involvement in drug-induced liver injury [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2010(196): 311-365.
- [19] LEE KK, BOELSTERLI U A. By passing the compromised mitochondrial electron transport with methylene blue alleviates efavirenz/isoniazid-induced oxidant stress and mitochondria-mediated cell death in mouse hepatocytes [J]. *Redox Biol*, 2014, 2: 599-609.
- [20] 张炜. 抗结核药物致小鼠肝细胞线粒体损伤的研究 [D]. 河北唐山: 华北煤炭医学院, 2010: 22-26
- [21] BHADAURIA S, SINGH G, SINHA N, et al. Isoniazid induces oxidative stress, mitochondrial dysfunction and apoptosis in HepG2 cells [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2007, 53(1): 102-114.
- [22] BHADAURIA S, MISHRA R, KANCHAN R, et al. Isoniazid-induced apoptosis in HepG2 cells: generation of oxidative stress and Bcl-2 down-regulation [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2010, 20(5): 242-251.
- [23] 郭瑶雪, 邓晔, 李春, 等. 异烟肼致线粒体损伤引起药物性肝损伤研究进展 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2015, 20(3): 356-360.
- [24] WU Z R, BAI Z T, SUN Y, et al. Protective effects of the bioactive natural product N-trans-Caffeoyldopamine on hepatotoxicity induced by isoniazid and rifampicin [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(22): 5424-5426.
- [25] CHEN X, XU J, ZHANG C, et al. The protective effects of ursodeoxycholic acid on isoniazid plus rifampicin induced liver injury in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 659(1): 53-60.
- [26] CEDERBAUM A. Nrf2 and antioxidant Defense against CYP2E1 toxicity [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2009, 5(10): 1223-1244.
- [27] HASSAN H M, GUO H L, YOUSEF B A, 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(9): 5285-5293.
- [28] CHOWDHURY A, SANTRA A, BHATTACHARJEE K, et al. Mitochondrial oxidative stress and permeability transition in isoniazid and rifampicin induced liver injury in mice [J]. *J Hepatol*, 2006, 45(1): 117-126.
- [29] YUE J, PENG R X, YANG J, et al. CYP2E1 mediated isoniazid-induced hepatotoxicity in rats [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25(5): 699-704.
- [30] SHENG Y J, WU G, HE H Y, et al. The association between CYP2E1 polymorphisms and hepatotoxicity due to anti-tuberculosis drugs: A meta-analysis [J]. *Infect Genet Evol*, 2014,

- 24:34-40.
- [31] CHEN YY, XUE P, HOU Y Y, et al. Isoniazid suppresses antioxidant response element activities and impairs adipogenesis in mouse and human preadipocytes[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 273(3):435-441.
- [32] SAAD E I, EL-GOWILLY S M, SHERHAA M O, et al. Role of oxidative stress and nitric oxide in the protective effects of alpha-lipoic acid and aminoguanidine against isoniazid-rifampicin-induced hepatotoxicity in rats[J]. *Food Chem Toxicol*, 2010, 48(7):1869-1875.
- [33] PAL R, RANA S V, VAIPHEI K, et al. Isoniazid-rifampicin induced lipid changes in rats[J]. *Clin Chim Acta*, 2008, 389(1-2):55-60.
- [34] PALANISAMY N, MANIAN S. Protective effects of Asparagus racemosus on oxidative damage in isoniazid-induced hepatotoxic rats: An in vivo study[J]. *Toxicol Ind Health*, 2012, 28(3):238-244.
- [35] SHIH T Y, YOUNG T H, LEE H S, et al. Protective effects of kaempferol on isoniazid- and rifampicin-induced hepatotoxicity[J]. *AAPS J*, 2013, 15(3):753-762.
- [36] DONG Y Z, HUANG J C, LIN X, et al. Hepatoprotective effects of Yulangsan polysaccharide against isoniazid and rifampicin-induced liver injury in mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 152(1):201-206.
- [37] LI F, LU J, CHENG J, et al. Human PXR modulates hepatotoxicity associated with rifampicin and isoniazid co-therapy[J]. *Nat Med*, 2013, 19(4):418-420.
- [38] SACHAR M, ANDERSON K E, MA X C. Protoporphyrin IX: the good, the bad, and the ugly[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 356(2):267-275.
- [39] FONTANA A O, PIFFARETTI D, MARCHI F, et al. Epithelial growth factor receptor expression influences 5-ALA induced glioblastoma fluorescence[J]. *J Neurooncol*, 2017, 133(3):497-507.
- [40] LYOUNI S, LEFEBVRE T, KARIM Z, et al. PXR-ALAS1: a key regulatory pathway in liver toxicity induced by isoniazid-rifampicin antituberculosis treatment[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2013, 37(5):439-441.
- [41] SACHAR M, LI F, LIU K, et al. Chronic treatment with isoniazid causes protoporphyrin IX accumulation in mouse liver[J]. *Chem Res Toxicol*, 2016, 29(8):1293-1297.
- [42] JAMES L, ROBERTS D. Isoniazid hepatotoxicity: progress in understanding the immunologic component[J]. *Hepatology*, 2014, 59(3):746-748.
- [43] METUSHI I G, UETRECHT J. Isoniazid-induced liver injury and immune response in mice[J]. *J Immunotoxicol*, 2014, 11(4):383-392.
- [44] SALAZAR-PÁRAMO M, RUBIN R L, GARCÍA-DE LA TORRE I. Systemic lupus erythematosus induced by isoniazid[J]. *Ann Rheum Dis*, 1992, 51(9):1085-1087.
- [45] UETRECHT J. Immunoallergic drug-induced liver injury in humans[J]. *Semin Liver Dis*, 2009, 29(4):383-392.
- [46] METUSHI I G, SANDERS C, ACUTE LIVER STUDY GROUP, et al. Detection of anti-isoniazid and anti-cytochrome P450 antibodies in patients with isoniazid-induced liver failure[J]. *Hepatology*, 2014, 59(3):1084-1093.
- [47] VIGNATI L, TURLIZZI E, MONACI S, et al. An in vitro approach to detect metabolite toxicity due to CYP3A4-dependent bioactivation of xenobiotics[J]. *Toxicology*, 2005, 216(2-3):154-167.
- [48] 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[D]. 石家庄:河北医科大学, 2009:62-64.
- [49] WEN X, WANG J S, NEUVONEN P J, et al. Isoniazid is a mechanism-based inhibitor of cytochrome P450 1A2, 2A6, 2C19 and 3A4 isoforms in human liver microsomes[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2002, 57(11):799-804.
- [50] LIU K, LI F, LU J, et al. Role of CYP3A in isoniazid metabolism in vivo[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2014, 29(2):219-222.
- [51] ORTEGA-ALONSO A, STEPHENS C, LUCENA M I, et al. Case characterization, clinical features and risk factors in drug-induced liver injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(5):E714.
- [52] 朱家莲, 龚奕, 彭文兴. 异烟肼/利福平致肝损伤的生物标志物研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(22):2380-2383.
- [53] TASDUQ S A, PEERZADA K, KOUL S, et al. Biochemical manifestations of anti-tuberculosis drugs induced hepatotoxicity and the effect of silymarin[J]. *Hepatol Res*, 2005, 31(3):132-135.
- [54] WU Z R, BAI Z T, SUN Y, et al. Protective effects of the bioactive natural product N-trans-Caffeoyldopamine on hepatotoxicity induced by isoniazid and rifampicin[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2015, 25(22):5424-5426.

[收稿日期] 2018-12-20 [修回日期] 2019-03-28  
[本文编辑] 李睿旻