

内质网应激在药物致肝毒性机制中的研究进展[△]

刘方*, 张建永, 李晓飞[#](遵义医科大学基础医学院, 贵州遵义 563000)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)15-2150-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.15.25

摘要 目的:了解内质网应激(ERS)在药物致肝毒性机制中的研究进展,以期药源性肝毒性防治提供参考。方法:以“内质网应激”“信号通路”“药物”“中药”及“肝毒性”“Endoplasmic reticulum stress”“Signaling pathways”“Medicine”“Traditional Chinese medicine”“Liver toxicity”等为关键词,组合查询2001年1月—2018年12月在中国知网、万方数据、Web of Science、PubMed等数据库中的相关文献,对内质网应激在药物致肝毒性机制中的研究进行归纳总结。结果与结论:共检索到相关文献134篇,其中有效文献59篇。药物致肝毒性与肝ERS密切相关,ERS可通过下游肌醇需酶1通路、活化转录因子6通路和PKR样内质网调节激酶通路参与药物的肝毒性过程,涉及药物包括抗人类免疫缺陷病毒(HIV)类药物(洛匹那韦、利托那韦、奈非那韦等)、抗2型糖尿病类药物(曲格列酮和环格列酮)、抗抑郁类药物(舍曲林、萘法唑酮)、抗结核类药物(利福平、吡嗪酰胺)、解热镇痛药类药物(对乙酰氨基酚)、抗菌类药物(氟氯西林、氯唑西林)、抗炎类药物(来氟米特)、免疫抑制类药物(环孢素A)和中药及其活性成分[苦参(苦参碱)、补骨脂(巴伐辛)、黄连(延胡索)等]。目前对于ERS与肝毒性的因果关系尚未明晰,如相关肝毒性研究中多集中在ERS的下游通路,对其上游通路的研究较少,此外肝细胞ERS激活后与线粒体等细胞器之间的相互作用,在药物致肝毒性中的综合作用也值得更深入的研究。**关键词** 内质网应激;信号通路;药物;中药;肝毒性

肝是人体重要的消化器官,对来自体外的许多物质如药物、毒物等,具有生物转化作用,即“解毒作用”,与此同时,药物在肝的代谢作用下,可直接或者间接对肝造成毒性。药物肝毒性是指应用临床治疗剂量的药物时,机体被药物或其代谢物损伤所引起的肝毒性;肝毒性是最常见的不良反应之一,是造成急性肝损伤的病因之一,也是当下药物研发失败,使用受限甚至退出市场的主要原因之一^[1]。在我国,除了化学药物外,中药肝毒性案例也时有发生^[2],因此,药物引起的肝毒性不容忽视,亟需对不同来源药物的肝毒性机制深入研究从而进行有效防治。相关研究发现^[3],药物引起的肝毒性涉及多种因素和机制,如代谢激活、先天免疫系统介导、环境因素和个体遗传差异等,然而药物致肝毒性的毒理机制尚未完全明了。

肝细胞富含的内质网是药物在体内代谢的重要场所,可通过其膜上混合功能氧化酶系统(CYP₄₅₀酶)将药物进行代谢,但此过程会影响肝脏内质网的代谢平衡,诱导内质网应激(Endoplasmic reticulum stress, ERS)发生,严重时可诱导肝细胞凋亡等,产生肝毒性^[4]。基于药物诱发的ERS在肝毒性中可能扮演重要作用,故笔者以“内质网应激”“信号通路”“药物”“中药”及“肝毒性”“Endoplasmic reticulum stress”“Signaling pathways”

“Medicine”“Traditional Chinese medicine”“Liver toxicity”等为关键词,组合查询2001年1月—2018年12月在中国知网、万方数据、Web of Science、PubMed等数据库中的相关文献,共检索到相关文献134篇,其中有效文献59篇。现对ERS及其在各种药物致肝毒性机制中的研究进行归纳总结,以期药源性肝毒性的防治提供参考。

1 ERS发生机制

ERS是指在各种应激原作用于细胞后,通过诱发内质网腔内错误折叠和未折叠蛋白的堆积以及钙离子平衡紊乱,激活未折叠蛋白反应(Unfolded protein response, UPR)和半胱氨酸蛋白酶12(Caspase12)介导的凋亡通路等,引起细胞内的一系列反应^[5]。根据诱发原因可将ERS分为3种类型:(1)未折叠或者错误折叠蛋白质在内质网腔内蓄积引发UPR^[6];(2)当大量蛋白质在内质网腔内过度蓄积时可引起内质网过度负荷反应(ER over-load response, EOR),进一步激活细胞核因子κB(NF-κB),引发炎症反应^[7];(3)内质网膜上胆固醇大量损耗时,引发固醇调节元件结合蛋白(Sterol regulatory element binding protein, SREBP)参与介导的应激反应^[8]。其中UPR是ERS最主要的反应类型,在代谢、氧化应激和炎症反应中扮演重要角色。在UPR过程中,属于热休克蛋白(HSP70)家族成员的免疫球蛋白重链结合蛋白(Binding immunoglobulin heavy chain protein, Bip)在ERS中参与蛋白折叠与组装,也被称为葡萄糖调节蛋白78(Glucose-regulated protein 78 kD, GRP78),被认为是ERS发生的标志。

2 ERS的信号通路

UPR作为ERS的主要表现形式,其可诱导3条信号

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81760746);贵州省普通高等学校科技拔尖人才支持计划(No.黔教合KY字[2017]078)

* 硕士研究生。研究方向:中药毒理机制。电话:0851-28604851。E-mail:274302308@qq.com

[#] 通信作者:教授,博士。研究方向:动物药毒理机制。电话:0851-28604851。E-mail:lixiaofei35@sohu.com

通路:肌醇需酶1(Inositol requiring enzyme1, IRE1)通路、活化转录因子6(Activating transcription factor 6, ATF6)通路和PKR样内质网调节激酶[Pancreatic ER kinase(PKR)-like ER kinase, PERK]通路,当内质网在内外界刺激下,可激活UPR诱导的信号通路上的基因,促使内质网相关蛋白降解(ER associated degradation, ERAD),进而导致细胞凋亡^[9]。

2.1 IRE1通路

IRE1是内质网膜上的I型跨膜蛋白。在非应激状态下,IRE1与Bip结合在内质网内腔。当应激状态时,IRE1 α 的N端和Bip分离形成同源二聚体,并发生自身磷酸化,激活的IRE1的C端具有核酸内切酶活性,能切割并去除掉编码人X盒结合蛋白1(XBP1)的mRNA的26个bp片段,形成具有活性的转录激活因子,其进入细胞核后,可上调UPR相关基因的表达^[10]。

2.2 ATF6通路

ATF6是内质网膜上的II型跨膜蛋白,在未应激状态下,ATF6定位于内质网内腔并与Bip结合。在应激状态时,ATF6与Bip解离后向高尔基复合体转位,继而活化ATF6,首先被丝氨酸蛋白酶位点1蛋白酶(S1P)切割,随后,ATF6的N末端部分被金属蛋白酶位点2蛋白酶(S2P)切割^[11],产生游离的N端片段(50 kD),激活ATF6,可上调UPR分子相关基因的转录和表达。

2.3 PERK通路

PERK也是内质网膜上的I型跨膜蛋白。在未应激状态下,PERK主要位于内质网内腔并与Bip结合。在应激状态时,可抑制Bip活性,释放PERK,且PERK通过自身磷酸化后活化,随后进一步激活真核起始因子2 α (Eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α);eIF2 α 磷酸化后可诱导ATF4的转录,激活抗氧化应激反应、氨基酸代谢以及细胞凋亡^[12]。

3 ERS与肝疾病

近年来研究发现ERS与多种肝疾病有关,包括中毒性肝损伤、免疫性肝损伤、非酒精性脂肪性肝病等;一般认为,外源性物质有时会影响内质网的代谢平衡,诱导ERS的产生,继而诱发中毒性肝损伤,且可进一步加速肝细胞凋亡,促进肝损伤^[13-14]。此外当产生免疫性肝损伤时,C/EBP同源蛋白(C/EBP-homologous protein, CHOP)的转录水平显著升高,提示肝脏发生了ERS,同时ERS相关基因PERK、ATF6以及IRE1蛋白水平显著升高^[15-16]。还有研究发现,非酒精性脂肪性肝病与肝细胞内内质网蛋白沉积有关,当肝损伤程度较轻时,ERS可以恢复内质网蛋白沉积;当肝损伤不可逆时,ERS可引起炎症激活内质网蛋白沉积,最终导致肝细胞死亡^[17]。

4 ERS与药物致肝毒性

4.1 抗人类免疫缺陷病毒(HIV)药物

抗HIV药物包括非核苷类似逆转录酶抑制剂和HIV蛋白酶抑制剂等,其中肝毒性是其常见的不良反应之一^[18]。如非核苷类似物逆转录酶抑制剂依法韦仑可诱导原代人肝细胞CHOP和GRP78 mRNA和蛋白水平的显著上调、eIF2 α 的磷酸化、XBP1亚型XBP1s的产生及内质网膜的扩张,提示肝细胞出现ERS^[19];此外依法韦仑可增加人肝癌细胞Hep3B细胞质Ca²⁺含量,致内质网发生形态变化,诱发ERS,进一步研究还发现线粒体功能改变也参与了依法韦仑诱导的ERS^[20]。

另有研究发现,HIV蛋白酶抑制剂洛匹那韦和利托那韦均可引起小鼠肝脏出现ERS,血清丙氨酸转氨酶(Alanine aminotransferase, ALT)水平无明显变化,当其与酒精共同作用则可导致ALT增加,同时还会出现脂质积累和ERS^[21]。也有研究发现,5种HIV蛋白酶抑制剂(洛匹那韦、利托那韦、奈非那韦、阿扎那韦和沙奎那韦)可诱导HepG2细胞CHOP、ATF4、ATF3和一些内质网伴侣蛋白表达升高,提示ERS可能是其肝毒性的原因之一^[22]。更进一步研究发现,阿扎那韦和利托那韦可诱导大鼠原代肝细胞UPR的激活,其机制与引起SREBP蛋白表达水平上升有关^[23]。

4.2 抗2型糖尿病药物

胰岛素增敏剂是抗2型糖尿病的主要药物之一。早期曲格列酮和环格列酮就是因为具有严重的肝毒性而退市,其中ERS和细胞凋亡是两者致肝毒性的机制之一^[24]。相关研究发现^[25],曲格列酮和环格列酮均可诱导大鼠肝上皮GN4细胞ERS下游通路蛋白eIF2 α 、PERK表达的显著上调,造成ERS;同时还可诱导钙依赖性p38丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)磷酸化而诱导肝细胞凋亡。罗格列酮和吡格列酮具有较低的肝脏毒性,进一步研究发现这2种药物并未引起细胞MAPK或eIF2 α 蛋白表达的上调^[26]。故曲格列酮或环格列酮致肝毒性的机制可能是通过激活MAPK信号通路引发的ERS,而罗格列酮和吡格列酮的肝脏毒性较小,可能并未作用于以上通路。

4.3 抗抑郁药物

舍曲林是临床上抗抑郁常用的选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(Selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)之一^[27],临床报道其可产生肝毒性,严重时可引起急性肝功能衰竭^[28-29]。有研究发现舍曲林可升高HepG2细胞和原代大鼠肝细胞PERK、IRE1和CHOP蛋白表达水平,提示ERS参与其肝毒性^[30-31];同时强效ERS抑制剂4-苯基丁酸可减弱舍曲林引起的肝细胞凋亡,进一步印证了ERS参与了舍曲林诱发的肝毒性;此外舍曲林还可通过增加肿瘤坏死因子的蛋白表达并通过调节MAPK信号通路进一步加剧ERS和细胞凋亡^[32]。另有研究发现^[33],萘法唑酮可显著升高HepG2细胞CHOP、ATF4、磷酸化

eIF2 α (p-eIF2 α)和 XBP1 蛋白表达,提示 ERS 可能参与了其肝毒性过程。

4.4 抗结核药物

临床发现抗结核药物利福平(Rifampicin)存在一定的肝毒性。有研究发现利福平可诱导肝细胞 LO2、HepG2 GRP78、PERK、ATF4 和 CHOP mRNA 和蛋白表达水平升高,提示肝细胞发生了 ERS,可能参与了其肝毒性过程^[34-35]。异烟肼(Isoniazid)也是一种抗结核药物,临床上发现其有一定肝毒性,将异烟肼作用肝细胞 HL7702 后,GRP78 的 mRNA 和蛋白水平显著升高,说明 INH 可通过 ERS 诱导肝细胞损伤^[36]。临床发现抗结核药物吡嗪酰胺(Pyrazinamide)可诱导严重的肝损伤。吡嗪酰胺可诱导 HepG2 细胞和大鼠肝脏损伤,体内和体外均可显著升高 GRP78、磷酸化 PERK(p-PERK)、p-eIF2 α 、ATF4、CHOP 和 Caspase12 蛋白水平,提示吡嗪酰胺可通过 ERS 诱发肝毒性^[37]。

4.5 解热镇痛药

解热镇痛药对乙酰氨基酚过量使用是引起急性肝衰竭的主要原因^[38]。目前认为对乙酰氨基酚所致的肝毒性是其被代谢激活产生的一种活性代谢物所引发^[39]。相关研究发现,ERS 在对乙酰氨基酚引起的肝毒性中起一定作用,如亚致死剂量(450 mg/kg)的对乙酰氨基酚可诱导小鼠肝 ATF4 和 CHOP 蛋白水平表达升高,提示肝出现了 ERS,同时半胱氨酸蛋白酶也被瞬时激活加速凋亡^[40]。进一步研究发现,野生型小鼠灌胃对乙酰氨基酚后出现广泛的肝坏死,且激活了 ERS 诱导的 3 条信号通路^[41]。另有研究发现^[42],对乙酰氨基酚可诱导小鼠肝细胞内质网谷胱甘肽耗竭、eIF2 α 和 c-Jun 氨基末端激酶的磷酸化表达增强以及转录因子 GADD153 蛋白水平表达升高,提示小鼠肝细胞内质网发生了氧化还原状态激活和早期 ERS。进一步研究发现^[43],对乙酰氨基酚可诱发小鼠肝内质网谷胱甘肽的耗尽,致管腔内氧化还原失衡,加速 eIF2 α 的磷酸化、ATF6 和 CHOP 的活化,引发 ERS 诱导肝损伤。此外,给小鼠注射过量对乙酰氨基酚后可激活 UPR,引起肝 CHOP 蛋白表达上调,最终诱导肝细胞凋亡^[44];Kusama H 等^[45]研究发现,小鼠腹腔注射对乙酰氨基酚后,可引起小鼠肝细胞大面积凋亡或坏死,ATF6 mRNA 水平增加,提示对乙酰氨基酚诱导肝毒性可能与 ATF6 通路活化有关。

4.6 抗菌、抗炎、免疫抑制及化疗类药物

临床发现青霉素类抗生素如氟氯西林、氯唑西林等具有一定肝毒性;如青霉素类抗生素可诱导人原代肝细胞 eIF2 α 和 IRE1 α 磷酸化肝毒性^[46];另外四环素可诱导 HepG2 细胞 ATF4、ATF3、CHOP 蛋白表达水平升高,均提示其可能通过 ERS 诱导肝毒性^[47]。

来氟米特是一种抗炎药,研究发现^[48]来氟米特可诱

导人原代肝细胞 CHOP、GADD34、CHOP、ATF4、p-eIF2 α 和 XBP1 的蛋白水平升高,提示其可通过 ERS 诱导肝毒性。

环孢素 A 为强效免疫抑制药,有研究发现^[49]环孢素 A 可诱导小鼠原代肝细胞 ATF4 mRNA 和蛋白水平上调,提示其可诱导肝细胞 ERS,产生肝毒性。进一步研究发现^[50],高浓度的环孢素 A 可使胆汁小管周围的 F-肌动蛋白微丝排列紊乱,导致胆汁小管收缩,诱导人肝 HepaRG 细胞胆汁淤积,提示环孢素 A 诱导的 ERS 也参与了胆汁淤积型肝损伤。

顺铂是一种化疗药物,临床上发现其易导致肝炎,将顺铂作用于肝细胞 HepG2.215 后可引起 GRP78 蛋白表达升高,提示其可通过 ERS 引发肝炎^[51]。

4.7 中药及活性成分

4.7.1 苦参 苦参碱(Matrine, MAT)是苦参主要的活性成分,将 MAT 作用于 HepG2 和 MCF-7 两种细胞中,均发现 GRP78/CHOP、PERK、IRE1 和 ATF6 蛋白表达显著升高,提示 MAT 激活了肝细胞 ERS^[52]。氧化苦参碱(OMT)是苦参的另一个主要活性成分,研究发现^[53]OMT 可诱导肝细胞 LO2 GRP78/BIP、CHOP、IRE1、ATF6 和 PERK 的 mRNA 和蛋白水平表达升高,提示其可诱导肝细胞发生 ERS 进而引起肝损伤。

4.7.2 补骨脂 巴伐辛是补骨脂中的黄酮类化合物之一,巴伐辛可诱导 HepG2 细胞 XBP1s、ATF4 和 CHOP 的蛋白水平升高,继而诱发细胞凋亡,提示 ERS 可能是巴伐辛诱导肝毒性的机制之一^[54]。

4.7.3 黄连 黄连中的主要活性成分延胡索具有一定的肝毒性,可诱导小鼠肝细胞 GRP78 mRNA 表达升高,提示其可诱导肝细胞发生 ERS 进而引起肝毒性^[55]。

4.7.4 何首乌 有研究采用高内涵筛选技术筛查生首乌与制首乌对 3D HepG2 细胞的毒性,结果发现,生首乌的毒性强于制首乌,生首乌与制首乌作用 24 h 后均能显著升高 Bip 与 ATF4 的蛋白表达水平,提示肝细胞出现了 ERS;同时发现生首乌的毒性早期主要由氧化应激主导,后期毒性主要由 ERS 介导,制首乌则与此相反^[56]。

4.7.5 矿物类中药 含砷的砒石、砒霜、雄黄和红矾等矿物类中药也具有一定的肝毒性。在哺乳动物中,无机砷被肝吸收后在砷甲基转移酶作用下转化为单甲基化和二甲基化砷化物,其中三价形式比五价形式更具细胞毒性^[57]。有研究将大鼠肝源性细胞暴露于三价无机砷(iAs III)、三价一甲基砷酸(MMA III)、三价二甲基砷酸(DMA III)时,ATF4、CHOP 的 mRNA 水平均升高,而 p-PERK 蛋白水平只在暴露于 DMA III 时升高,提示砷可引起肝细胞发生 ERS,且 iAs III 和 MMA III 引起 ATF4 及 CHOP 的表达升高并非通过 PERK 通路^[58]。

4.7.6 斑蝥 斑蝥素是斑蝥的主要活性成分,有研究发

现斑蝥素可诱导人肝LO2细胞GRP78和CHOP mRNA的表达升高,同时上调GRP78、ATF4、CHOP蛋白的表达,提示斑蝥素可致肝细胞出现ERS,进而引起肝毒性^[59]。

5 结语

药物引起的肝毒性制约了新药研发及临床应用,因此阐明药物产生肝毒性的毒理机制,从而采取相应措施进行有效规避及防治至关重要。ERS在药物引起的肝毒性中的作用已经开始逐渐被研究和认识,如抗2型糖尿病类药物、抗抑郁类药物等临床常见可引起肝毒性的药物均可诱导肝脏ERS的发生。目前研究发现上述药物诱导的肝脏ERS主要通过IRE1通路、ATF6通路、PERK通路这3条信号通路,最终导致细胞凋亡及毒性发生。综上可知,肝ERS与药物引起的肝毒性的关联性基本明确,但ERS相关的上游通路在药物引起的肝毒性中的研究甚少。此外,肝细胞ERS激活后,可能与氧化应激、自噬等过程发生相互作用,且在药物诱导肝毒性中的整合作用也值得深入探索。因此,进一步研究ERS在药物引起肝毒性过程中的作用及特点,揭示上下游信号通路机制,对于防治药物引起的肝毒性及中毒解救等具有重要意义。

参考文献

[1] SZANTOVA M, SEDLACKO J, JAKABOVICOVA M. Drug and herbal hepatotoxicity: an overview of clinical classifications[J]. *Vnitr Lek*, 2018, 64(4):384-393.

[2] 马力, 时俊锋, 童宁. 紫杉醇类药物的不良反应研究[J]. *中国药房*, 2018, 29(21):140-143.

[3] ZHAO P, LIANG KC, ANDREAS KN, et al. Current sights for mechanisms of deoxynivalenol-induced hepatotoxicity and prospective views for future scientific research: a mini review[J]. *J Appl Toxicol*, 2017, 37(5):518-529.

[4] GU LL, SHEN ZL, LI YL, et al. Oxymatrine causes hepatotoxicity by promoting the phosphorylation of JNK and induction of endoplasmic reticulum stress mediated by ROS in LO2 cells[J]. *Mol Cells*, 2018, 41(5):401-412.

[5] LEBEAU J, SAUNDERS JM, MORAES VWR, et al. The PERK arm of the unfolded protein response regulates mitochondrial morphology during acute endoplasmic reticulum stress[J]. *Cell Rep*, 2018, 22(11):2827-2836.

[6] MALHI H, KAUFMAN RJ. Endoplasmic reticulum stress in liver disease[J]. *J Hepatol*, 2011, 54(4):795-809.

[7] 李欲轲, 熊孟连, 徐德, 等. 内质网应激与凋亡研究进展[J]. *分子植物育种*, 2018, 16(23):298-304.

[8] BORKHAM KE, STEFFEN BT, VAN DE LE, et al. Adenoviral CCN gene transfers induce in vitro and in vivo endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1863(11):2604-2612.

[9] LIU K, FANG W, SUN E, et al. Roles of endoplasmic reticulum stress and apoptosis signaling pathways in gynecologic tumor cells: a systematic review[J]. *Oncology and Translational Medicine*, 2017, 3(3):131-135.

[10] JUNJAPPA RP, PATIL P, BHATTARAI KR, et al. IRE1 alpha implications in endoplasmic reticulum stress-mediated development and pathogenesis of autoimmune diseases[J]. *Front Immunol*, 2018, 9(6):1-23.

[11] HUANG J, WAN L, LU H, et al. High expression of active ATF6 aggravates endoplasmic reticulum stress? induced vascular endothelial cell apoptosis through the mitochondrial apoptotic pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(5):6483-6489.

[12] VAN VA, GARG A, AGOSTINIS P. Coordination of stress, Ca²⁺ and immunogenic signaling pathways by PERK at the endoplasmic reticulum[J]. *Biol Chem*, 2016, 397(7):649-656.

[13] GODOY P, HEWITTT NJ, ALBRECHT U, et al. Recent advances in 2D and 3D in vitro systems using primary hepatocytes, alternative hepatocyte sources and non-parenchymal liver cells and their use in investigating mechanisms of hepatotoxicity, cell signaling and ADME[J]. *Arch Toxicol*, 2013, 87(8):1315-1530.

[14] NAGY G, KARDON T, WUNDERLICH L, et al. Acetaminophen induces ER dependent signaling in mouse liver[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2007, 459(2):273-279.

[15] OIDA Y, SHIMAZAWA M, IMAIZUMI K, et al. Involvement of endoplasmic reticulum stress in the neuronal death induced by transient forebrain ischemia in gerbil[J]. *Neuroscience*, 2008, 151(1):111-119.

[16] PAHL HL. Signal transduction from the endoplasmic reticulum to the cell nucleus[J]. *Physiol Rev*, 1999, 79(3):683-701.

[17] CYNTHIA L, VALLEE D B, YOUNIS H, et al. Endoplasmic reticulum stress signaling and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(4):927-947.

[18] JONES M, NUNEZ M. Liver toxicity of antiretroviral drugs[J]. *Semin Liver Dis*, 2012, 32(2):167-176.

[19] APOSTOLOVA N, GOMEZ-SUCERQUIA LJ, ALEGRE F, et al. ER stress in human hepatic cells treated with efavirenz: mitochondria again[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(4):780-789.

[20] POLO M, ALEGRE F, FUNES HA, et al. Mitochondrial (dys)function - a factor underlying the variability of efavirenz-induced hepatotoxicity?[J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(7):1713-1727.

[21] HU J, HAN H, LAU MY, et al. Effects of combined alcohol and anti-HIV drugs on cellular stress responses in primary hepatocytes and hepatic stellate and kupffer cells[J]. *Clin Exper Res*, 2015, 39(1):11-20.

- [22] PARKER RA, FLINT OP, MULVEY R, et al. Endoplasmic reticulum stress links dyslipidemia to inhibition of proteasome activity and glucose transport by HIV protease inhibitors[J]. *Mol Pharmacol*, 2005, 67 (6) : 1909–1919.
- [23] ZHOU H, GURLEY EC, JARUJARON S, et al. HIV protease inhibitors activate the unfolded protein response and disrupt lipid metabolism in primary hepatocytes[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 291 (6) : 1071–1080.
- [24] KAKUNI M, MORITA M, MATSUO K, et al. Chimeric mice with a humanized liver as an animal model of troglitazone-induced liver injury[J]. *Toxicol Lett*, 2012, 214 (1) : 9–18.
- [25] GARDNER OS, DEWAR BJ, EARP HS, et al. Dependence of peroxisome proliferator-activated receptor ligand-induced mitogen-activated protein kinase signaling on epidermal growth factor receptor transactivation[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (47) : 46261–46269.
- [26] GARDNER OS, SHIAU CW, CHEN CS, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma-independent activation of p38 MAPK by thiazolidinediones involves calcium/calmodulin-dependent protein kinase II and protein kinase R[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280 (11) : 10109–10118.
- [27] ANDRE K, KAMPMAN O, VIIKKI M, et al. BDNF and NRG1 polymorphisms and temperament in selective serotonin reuptake inhibitor-treated patients with major depression[J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2018, 30 (3) : 168–174.
- [28] TABAK F, GUNDUZ F, TAHAN V. Sertraline hepatotoxicity: report of a case and review of the literature[J]. *Dig Dis Sci*, 2009, 54 (7) : 1589–1591.
- [29] CARVAJAL GA, GARCIADEL PJ, SANCHEZ AS, et al. Hepatotoxicity associated with the new antidepressants[J]. *J Clin Psychiatry*, 2002, 63 (2) : 135–137.
- [30] LI Y, COUCH L, HIGUCHI M, et al. Mitochondrial dysfunction induced by sertraline, an antidepressant agent[J]. *Toxicol Sci*, 2012, 127 (2) : 582–591.
- [31] CHEN S, XUAN J, COUCH L, et al. Sertraline induces endoplasmic reticulum stress in hepatic cells[J]. *Toxicology*, 2014. DOI: 10.1016/j.tox.2014.05.007.
- [32] CHEN S, XUAN J, WAN L, et al. Sertraline, an antidepressant, induces apoptosis in hepatic cells through the mitogen-activated protein kinase pathway[J]. *Toxicol Sci*, 2014, 137 (2) : 404–415.
- [33] REN Z, CHEN S, ZHANG J, et al. Endoplasmic reticulum stress induction and ERK1/2 activation contribute to nefazodone-induced toxicity in hepatic cells[J]. *Toxicol Sci*, 2016, 154 (2) : 368–380.
- [34] ZHANG W, CHEN L, FENG H, et al. Rifampicin-induced injury in HepG2 cells is alleviated by TUDCA via increasing bile acid transporters expression and enhancing the Nrf2-mediated adaptive response[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.07.003.
- [35] 张卫平. 内质网应激在利福平诱导的药物性肝损伤中的作用和机制研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2016.
- [36] 李金凤, 杜莹, 李标, 等. MS-275对异烟肼致肝细胞损伤中内质网应激的影响[J]. *广东医学*, 2018, 39 (19) : 2874–2880.
- [37] GUO HL, HASSAN HM, DING PP, et al. Pyrazinamide-induced hepatotoxicity is alleviated by 4-PBA via inhibition of the PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP pathway[J]. *Toxicology*, 2017. DOI: 10.1016/j.tox.2017.01.002.
- [38] SHULIN S, ZHENYU S, FUYONG S. Autophagy and acetaminophen-induced hepatotoxicity[J]. *Arch Toxicol*, 2018, 92 (7) : 2153–2161.
- [39] SUNGJOON C, ASHUTOSH T, GEORGE C, et al. Fructose diet alleviates acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice[J]. *PLoS One*, 2017, 12 (8) : e0182977.
- [40] NAGY G, SZARKA A, LOTZ G, et al. BGP-15 inhibits caspase-independent programmed cell death in acetaminophen-induced liver injury[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2010, 243 (1) : 96–103.
- [41] UZI D, BARDA L, SCAIEWICZ V, et al. CHOP is a critical regulator of acetaminophen-induced hepatotoxicity[J]. *J Hepatol*, 2013, 59 (3) : 495–503.
- [42] NAGY G, KARDON T, WUNDERLICH L, et al. Acetaminophen induces ER dependent signaling in mouse liver [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2007, 459 (2) : 273–279.
- [43] YAN M, HUO Y, YIN S, et al. Mechanisms of acetaminophen-induced liver injury and its implications for therapeutic interventions[J]. *Red Biol*, 2018. DOI: 10.1016/j.redox.2018.04.019.
- [44] PARIDAENS A, RAEVENS S, COLLE I, et al. Combination of tauroursodeoxycholic acid and N-acetylcysteine exceeds standard treatment for acetaminophen intoxication [J]. *Liver Int*, 2017, 37 (5) : 748–756.
- [45] KUSAMA H, KON K, IKEJIMA K, et al. Sodium 4-phenylbutyric acid prevents murine acetaminophen hepatotoxicity by minimizing endoplasmic reticulum stress[J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52 (5) : 611–612.
- [46] BURBAN A, SHARANEK A, GUGUEN GC, et al. Endoplasmic reticulum stress precedes oxidative stress in antibiotic-induced cholestasis and cytotoxicity in human hepatocytes[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.
- [47] BRUNING A, BREM GJ, VOGEL M, et al. Tetracyclines cause cell stress-dependent ATF4 activation and mTOR inhibition[J]. *Exp Cell Res*, 2014, 320 (2) : 281–289.
- [48] REN Z, CHEN S, QING T, et al. Endoplasmic reticulum stress and MAPK signaling pathway activation underlie

地塞米松玻璃体植入剂治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的研究概况^Δ

郭超*,周庆芸,李琦*(重庆医科大学附属第一医院眼科,重庆 400016)

中图分类号 R774.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)15-2155-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.15.26

摘要 目的:了解地塞米松玻璃体植入剂治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的研究概况,为其临床用药提供参考。方法:以“地塞米松玻璃体植入剂”“视网膜静脉阻塞”“黄斑水肿”“Dexamethasone intravitreal implant”“Retinal vein occlusion”“Macular edema”等为关键词,组合查询1984年9月—2019年3月在中国知网、万方数据、PubMed等数据库中的相关文献,对地塞米松玻璃体植入剂治疗视网膜静脉阻塞性黄斑水肿的机制及临床应用情况进行归纳总结。结果与结论:共检索到相关文献285篇,其中有效文献48篇。地塞米松玻璃体植入剂通过抑制多种炎症因子(如白细胞介素6、单核细胞趋化蛋白等)及血管内皮生长因子(VEGF)的释放,并增强视网膜血管内皮细胞间的紧密连接,从而降低血管通透性,减少血管内液体成分和大分子物质的渗漏,进而减轻视网膜静脉阻塞性黄斑水肿。目前国内外已有大量临床研究证实地塞米松玻璃体植入剂对视网膜静脉阻塞性黄斑水肿具有明显的治疗效果,其药物作用时间可持续3~6个月,较单抗类及融合蛋白类抗VEGF药物作用时间更长、注射次数更少。地塞米松玻璃体植入剂的应用为临床治疗视网膜静脉阻塞继发黄斑水肿提供了新的可能,但因其上市时间较短,且激素相关并发症不容忽视,建议今后的研究方向可更多集中在地塞米松玻璃体植入剂的注射频次、安全性等方面,为促进其临床安全用药提供参考。

关键词 视网膜静脉阻塞;黄斑水肿;地塞米松玻璃体植入剂;临床应用

视网膜静脉阻塞是眼科常见的眼底病之一,在视网膜血管性疾病中其发病率仅次于糖尿病性视网膜病变,据统计,65岁及以上人群视网膜静脉阻塞的发病率为

0.08%^[1]。视网膜静脉阻塞临床常见类型包括视网膜中央静脉阻塞和视网膜分支静脉阻塞,根据阻塞程度又可分为缺血型和非缺血型^[1-4]。黄斑水肿、视网膜新生血

leflunomide-induced toxicity in HepG2 cells[J]. *Toxicology*, 2017. DOI: 10.1016/j.tox.2017.10.002

[49] VAN DE HW, VAN SA, LOMMEN A, et al. Integrative cross-omics analysis in primary mouse hepatocytes unravels mechanisms of cyclosporin a-induced hepatotoxicity [J]. *Toxicology*, 2014, 324(10):18-26.

[50] SHARANEK A, AZZI BE, AL-ATTRACHE H, et al. Different dose-dependent mechanisms are involved in early cyclosporine a-induced cholestatic effects in hepaRG cells [J]. *Toxicol Sci*, 2014, 141(1):244-253.

[51] ZHANG X, ZHANG R, YANG HO, et al. Hepatitis B virus enhances cisplatin-induced hepatotoxicity via a mechanism involving suppression of glucose-regulated protein of 78 Kda[J]. *Chem Biol Interact*, 2016. DOI: 10.1016/j.cbi.2016.05.030.

[52] 欧秀元.苦参碱引起内质网应激的机制及相关药效的研究[D].北京:北京协和医学院,2014.

[53] GU LL, SHEN ZL, LI YL, et al. Oxymatrine causes hepa-

toxicity by promoting the phosphorylation of JNK and induction of endoplasmic reticulum stress mediated by ROS in LO2 cells[J]. *Mol Cells*, 2018, 41(5):401-412.

[54] YANG Y, TANG X, HAO F, et al. Bavachin induces apoptosis through mitochondrial regulated ER stress pathway in HepG2 cells[J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 41(2):198-207.

[55] YANG R, BAI Q, ZHANG J, et al. The altered liver microRNA profile in hepatotoxicity induced by rhizome dioscorea bulbifera in mice[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2017, 36(8):823-832.

[56] 李丹丹,汤响林,谭洪玲,等.3D HepG2细胞药物肝毒性评价模型的建立及其在药物安全性评价中的应用[J].中国中药杂志,2016,41(7):1313-1317.

[57] TOXICOLOGY CO, COUNCIL N, SCIENCES NAO. *Arsenic in drinking water*[M]. 2001 Update edition. Pittsburgh: National Academies Press, 2001:86-90.

[58] 刘军秋,赵丽军.砷致内质网应激的研究进展[J].中国地方病防治杂志,2018,33(3):265-266.

[59] 肖翯,李永国,马若翔,等.斑蝥素致肝脏慢性损伤的研究[J].中药药理与临床,2016,32(6):67-71.

^Δ 基金项目:重庆市基础与前沿研究计划项目(No.csts2016jcyjA0597)

* 硕士研究生。研究方向:角膜与屈光。电话:023-89012010。E-mail:675686207@qq.com

通信作者:副主任医师,副教授。研究方向:角膜与屈光。电话:023-89012155。E-mail:172349521@qq.com

(收稿日期:2019-02-16 修回日期:2019-04-11)

(编辑:唐晓莲)