

# 细胞因子在药物性肝损伤中作用的研究进展

刘影<sup>1</sup>, 李萍英<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学临床医学院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海省人民医院消化内科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年5月5日; 录用日期: 2023年5月28日; 发布日期: 2023年6月6日

## 摘要

药物性肝损伤属于排除性诊断, 需要排除病毒、酒精、自身免疫等致病因素的影响。它是最常见的肝损伤形式之一, 占有肝衰竭的一半以上。这也是药品退出市场的最常见原因之一。DILI的诊断存在诸多挑战, 迫切需要更好的生物标志物。每种疾病都可能涉及多种细胞因子水平的改变, 其中循环细胞因子和趋化因子被认为是组织损伤的可能生物标志物, 包括药物性肝损伤(DILI)。促炎细胞因子和抗炎细胞因子的平衡被认为在决定肝损伤恶化或再生的整体平衡中起重要作用, 特别是对于具有特殊性质的DILI, 细胞因子有望成为诊断药物-肝损伤的生物标志物。故本文对近年来细胞因子在药物性肝损伤中的研究进展进行综述和总结。

## 关键词

药物性肝损伤, 细胞因子, 生物标志物, 诊断, 治疗

# Research Progress on the Role of Cytokines in Drug-Induced Liver Injury

Ying Liu<sup>1</sup>, Pingying Li<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Clinical Medical College of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: May 5<sup>th</sup>, 2023; accepted: May 28<sup>th</sup>, 2023; published: Jun. 6<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Drug-induced liver injury is an exclusionary diagnosis, which requires the exclusion of virus, alcohol, autoimmune and other pathogenic factors. It is one of the most common forms of liver damage, accounting for more than half of all liver failures. It is also one of the most common rea-

\*通讯作者。

sons drugs are withdrawn from the market. There are many challenges in the diagnosis of DILI, and better biomarkers are urgently needed. Each disease may involve changes in the levels of multiple cytokines, of which circulating cytokines and chemokines are considered possible biomarkers of tissue damage, including drug-induced liver injury (DILI). The balance of pro-inflammatory cytokines and anti-inflammatory cytokines is believed to play an important role in determining the overall balance of deterioration or regeneration of liver injury. Especially for DILI with special properties, cytokines are expected to be biomarkers for the diagnosis of drug-induced liver injury. Therefore, this paper reviews and summaries the research progress of cytokines in drug-induced liver injury in recent years.

## Keywords

Drug-Induced Liver Injury, Cytokine, Biomarker, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

药物性肝损伤(Drug-induced liver injury, DILI)是指药物及其代谢产物、食品添加剂或化学制剂引起的肝功能异常[1]。它是一种临床上不常见但非常重要的肝损伤原因,可在接触多种药物、营养保健品、草药和膳食补充剂后发生。肝脏作为人体最大的代谢器官和解毒器官,很容易受到进入人体的各种药物和代谢产物的损害。大多数临床环境中都会遇到药物不良反应(Adverse Drug Reaction, ADR),其范围从轻微到致命。虽然许多不良反应与剂量相关,但也可能发生特异质不良反应——无法预测药物剂量和药理作用[2]。欧美国家药物性肝损伤的发生率为一般人群的 1/100,000~20/100,000。2019 年我国大陆一项 DILI 回顾性临床研究显示,一般人群年发病率估计为 23.8/10 万。分析仅包括住院患者,因此实际发生率可能更高[3],这表明 DILI 的诊断和治疗越来越重要。

目前尚无诊断 DILI 的特异性生物标志物,诊断 DILI 主要依靠血清生化检查和实验室或影像学检查排除其他肝损伤原因[4]。丙氨酸转氨酶(ALT)、天门冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT)、总胆红素(TBil)等生化指标的变化有助于评估 DILI 的严重程度和预后[5]。但 DILI 患者需要通过血清生化检测进行持续监测,直至各项指标完全正常,以确保诊断的可靠性。

近年来,人们对 DILI 的认识有了很大的提高,但是,还需要进一步研究来改进诊断策略[6]。尽管在国际多中心研究中测试了新的生物标志物,例如[7]高迁移率盒组框 1 (HMGB1)、线粒体 DNA (mtDNA)、核 DNA 片段(nDNA)和其他线粒体蛋白,但这些生物标志物并不特异,并且诊断过程中仍将 DILI 纳入鉴别诊断。DILI 的早期诊断和治疗存在问题,重要原因之一是缺乏可靠的机制、生物标志物和治疗靶点;因此,迫切需要寻找新的生物标志物和治疗靶点。

循环细胞因子和趋化因子水平的变化被认为是组织损伤的生物标志物[8],包括药物[9]引起的肝损伤。细胞因子是由参与先天性和适应性免疫反应的细胞以及一些非免疫细胞产生的小分子蛋白质。具有调节免疫和传递细胞间信号的功能,在临床诊断、预防和治疗中发挥重要作用[10]。炎症反应和免疫反应与 DILI 相关[11]。细胞因子参与的炎症诱导和免疫反应是 DILI 发生、发展的重要机制之一,而细胞因子在 DILI 中起关键作用。细胞因子可分为 TNF、IL、趋化因子、IFN、集落刺激因子、生长因子、TGF 等[12]。

在之前的一项研究中,在人类肝损伤发生前同时评估了几种细胞因子水平的连续变化,发现白细胞

介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-10、IL-12、IL-13 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  水平升高先于血清肝酶水平升高[13][14][15]。该病例表明, 某些细胞因子或相关分子可用作 DILI 的早期生物标志物[16]。事实上, 在 DILI [17][18]的几项实验研究中已经报道了细胞因子谱的变化, IL-17 可能在药物性肝损伤, 尤其是免疫介导的肝损伤中发挥重要作用。此外, IL-17 可能是中性粒细胞浸润和随后肝损伤的一般机制。白细胞介素 10 (IL-10)是巨噬细胞等免疫细胞分泌的一种保护性细胞因子, 能抑制 T 淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞等介导的免疫反应, 抑制各种促炎细胞因子的合成, 从而降低肝损伤的影响[19]。相关研究[20]表明, IL-10 参与多种免疫介导的肝病, 包括 DILI。在美国 DILI Network (DILIN)的早期论文中, 他们表明, IL-9、IL-17、PDGF-bb 和 RANTES, 是早期死亡的高度预测因子[9]。这些和其他最近的结果表明, 急性 DILI 通常与强烈的免疫反应有关, 细胞因子的表达水平相对较高, 与先天免疫反应的激活和预后不良有关, 而较高的细胞因子表达水平与适应性免疫反应相关, 例如 IL-17, 预示着最终康复的良好长期预后。3 型细胞因子 IL-17 和 IL-22 在伤口愈合和修复由感染或屏障表面损伤引起的组织损伤中发挥重要的同步生理作用[21]。这些细胞因子作用于上皮细胞, 诱导早期免疫介质的分泌, 将炎症细胞募集到损伤部位, 并触发组织修复机制。然而, 如果损伤持续存在, 或者如果这些细胞因子失调, 它们会导致许多炎症病理、自身免疫性疾病和癌症。在过去几年中, IL-17 和 IL-22 与肝脏炎症的各个方面有关。IL-17 在慢性肝损伤中上调, 并与肝病进展相关。相比之下, IL-22 在急性肝损伤期间在其他模型中表现出保肝作用和炎症作用。此外, IL-22 和 IL-17 都与 HCC 的不良预后相关[21]。最后, 调节这两种细胞因子在急性和慢性肝损伤中的生理和病理作用的机制仍然知之甚少。

在发生感染、炎症和免疫紊乱时, 肝脏耐受性和再生修复能力受损, 先天性和适应性免疫反应被激活, 进而影响细胞因子等免疫信号, 加重或减轻肝损伤[11]。细胞因子参与炎症反应或免疫介导的肝损伤。促炎细胞因子如 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  可增强炎症和肝损伤, 而抗炎细胞因子如 IL-10、IL-6 和 IL-13 具有保护作用并防止肝损伤。促炎细胞因子和抗炎细胞因子的平衡被认为在决定肝损伤进展或再生的整体平衡方面发挥着重要作用, 特别是对于具有特定性质的 DILI [22]。在小鼠模型中, 白介素(IL)-2 和 IL-6 均已被证明是调节免疫稳态的重要细胞因子[23]。IL-6 是急性期反应的关键介质, 在肝损伤后恢复正常肝功能中起着核心作用。据推测, 肝脏驻留免疫细胞, 如 Kupffer 细胞, 会产生 IL-6 以刺激急性期蛋白的产生。这些肝脏免疫细胞被认为是 IL-6 的唯一提供者, IL-6 然后向受损肝脏中的肝细胞发出信号, 产生有助于恢复肝功能的急性期蛋白。ACLF 实验小鼠模型显示, 由于库普弗细胞(肝巨噬细胞)无法产生 IL-6, 肝再生受损, 激活从促再生 IL-6/STAT3 通路转移到抗再生 IFN- $\gamma$ /STAT1 途径。IL-22 Fc 治疗通过逆转 STAT1/STAT3 通路失衡改善了这些小鼠的存活[24]。因此, 现在普遍认为 IL-6 在炎症和损伤的急性期具有显著的保护作用, 尽管长期暴露于 IL-6 的作用尚未完全阐明。

药物性肝损伤的治疗: 宿主人口统计学(年龄、性别、种族)、DILI 发作时的临床和实验室特征与 DILI 患者肝损伤的严重程度和结果相关。及时停用疑似肝损伤药物是最重要的治疗措施。诊断为 DILI 后立即停药, 约 95% 的患者可好转甚至自行康复; 少数发展为慢性疾病, 极少数进展为 ALF/SALF。除了停用可疑药物外, 其他医学干预措施(包括在选定患者中使用 N-乙酰半胱氨酸和皮质类固醇)已显示出一些临床益处, 但还需要进一步的前瞻性研究[25]。由于细胞因子在大多数生物过程中为介质, 也正因为如此, 细胞因子已被用于治疗多种疾病, 包括慢性炎症性疾病和癌症。细胞因子促进与受体和抗体的特异性相互作用, 因此它们在治疗上比小分子药物更具针对性。

## 2. 总结与展望

关于炎症在 DILI 中的作用以及细胞因子在控制这种炎症反应中的作用, 还有很多有待了解[22]。细胞因子是新型生物标志物的有趣候选者, 因为它们是非侵入性的, 易于检测, 并且可以反映肝损伤的生

物学过程。它们是理想的 DILI 潜在新型标记物, 具有广阔的应用前景。一些特定 DILI 模型和相关 DILI 患者血清细胞因子的研究证明了细胞因子在 DILI 中的关键作用和潜在价值[26]。然而, 如果没有很好地了解炎症在 DILI 中的作用, 它们可能仅限于诊断发生的损伤类型和预后(DILI 恢复、肝硬化、急性肝功能衰竭)。因此, 即使细胞因子已被证明是候选生物标志物, 也必须阐明使用新型生物标志物在安全性、有效性和/或成本方面的好处[27]。

## 参考文献

- [1] Shen, T., Liu, Y., Shang, J., *et al.* (2019) Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China. *Gastroenterology*, **156**, 2230-2241. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.02.002>
- [2] Stephens, C., Lucena, M.I. and Andrade, R.J. (2021) Genetic Risk Factors in the Development of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, **17**, 153-169. <https://doi.org/10.1080/17425255.2021.1854726>
- [3] 吴佳栩, 江锋, 薛婧. 中医药治疗药物性肝损伤的现状与思考[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(12): 1119-1122.
- [4] 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(2): 257-274.
- [5] Zhang, Y., Gao, H., Zhang, Y., Shao, Y.-M., Zhang, R.-H. and Wen, X.-Y. (2022) Correlation between Serum Cytokines and Clinicopathological Features in Patients with Drug-Induced Liver Injury. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 1070802. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1070802>
- [6] Bjornsson, E.S. (2021) Clinical Management of Patients with Drug-Induced Liver Injury (DILI). *United European Gastroenterology Journal*, **9**, 781-786. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12113>
- [7] Umbaugh, D.S. and Jaeschke, H. (2021) Biomarkers of Drug-Induced Liver Injury: A Mechanistic Perspective through Acetaminophen Hepatotoxicity. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **15**, 363-375. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1857238>
- [8] Bonkovsky, H.L., Barnhart, H.X., Foureau, D.M., *et al.* (2018) Cytokine Profiles in Acute Liver Injury-Results from the US Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) and the Acute Liver Failure Study Group. *PLOS ONE*, **13**, e206389. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206389>
- [9] Steuerwald, N.M., Foureau, D.M., Norton, H.J., *et al.* (2013) Profiles of Serum Cytokines in Acute Drug-Induced Liver Injury and Their Prognostic Significance. *PLOS ONE*, **8**, e81974. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081974>
- [10] 张雨, 邵玥明, 秦婷婷, 等. 细胞因子在药物性肝损伤中的研究现状及应用价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(8): 1883-1886.
- [11] Ali, S.E., Waddington, J.C., Park, B.K., *et al.* (2020) Definition of the Chemical and Immunological Signals Involved in Drug-Induced Liver Injury. *Chemical Research in Toxicology*, **33**, 61-76. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.9b00275>
- [12] Kumar, N., Surani, S., Udeani, G., *et al.* (2021) Drug-Induced Liver Injury and Prospect of Cytokine Based Therapy: A Focus on IL-2 Based Therapies. *Life Sciences*, **278**, Article ID: 119544. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119544>
- [13] Antunes, G., Evans, S.A., Lordan, J.L., *et al.* (2002) Systemic Cytokine Levels in Community-Acquired Pneumonia and Their Association with Disease Severity. *European Respiratory Journal*, **20**, 990-995. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00295102>
- [14] Hart, J.P., Broadwater, G., Rabbani, Z., *et al.* (2005) Cytokine Profiling for Prediction of Symptomatic Radiation-Induced Lung Injury. *International Journal of Radiation Oncology-Biology-Physics*, **63**, 1448-1454. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.05.032>
- [15] Kellum, J.A., Kong, L., Fink, M.P., *et al.* (2007) Understanding the Inflammatory Cytokine Response in Pneumonia and Sepsis: Results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Archives of Internal Medicine*, **167**, 1655-1663. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.15.1655>
- [16] Kakisaka, K. and Takikawa, Y. (2014) Elevation of Serum Cytokines Preceding Elevation of Liver Enzymes in a Case of Drug-Induced Liver Injury. *Hepatology Research*, **44**, E284-E289. <https://doi.org/10.1111/hepr.12253>
- [17] Kobayashi, M., Higuchi, S., Mizuno, K., Tsuneyama, K., Fukami, T., Nakajima, M. and Yokoi, T. (2010) Interleukin-17 Is Involved in Alpha-Naphthylisothiocyanate-Induced Liver Injury in Mice. *Toxicology*, **275**, 50-57. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2010.05.011>
- [18] Kobayashi, M., Higuchi, S., Ide, M., Nishikawa, S., Fukami, T., Nakajima, M. and Yokoi, T. (2012) Th2 Cytokine-Mediated Methimazole-Induced Acute Liver Injury in Mice. *Journal of Applied Toxicology*, **32**, 823-833. <https://doi.org/10.1002/jat.2731>

- 
- [19] 朱晓文, 孙瑜, 戴新征, 等. 细胞因子水平对药物性肝损伤患者肝功能恢复的预测价值[J]. 江苏医药, 2021, 47(12): 1235-1237.
- [20] 王兰, 杨瑞宁. IL-9、IL-10 在免疫性肝损伤中的作用及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(20): 3011-3014.
- [21] Molina, M.F., Abdelnabi, M.N., Fabre, T., *et al.* (2019) Type 3 Cytokines in Liver Fibrosis and Liver Cancer. *Cytokine*, **124**, Article ID: 154497. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.07.028>
- [22] Lavery, H.G., Antoine, D.J., Benson, C., Chaponda, M., Williams, D. and Park, B.K. (2010) The Potential of Cytokines as Safety Biomarkers for Drug-Induced Liver Injury. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **66**, 961-976. <https://doi.org/10.1007/s00228-010-0862-x>
- [23] Sun, Y., Gu, J., Liu, R., Zhou, H., Lu, L., Dai, X. and Qian, X. (2019) IL-2/IL-6 Ratio Correlates with Liver Function and Recovery in Acute Liver Injury Patients. *APMIS*, **127**, 468-474. <https://doi.org/10.1111/apm.12944>
- [24] Xiang, X., Feng, D., Hwang, S., *et al.* (2020) Interleukin-22 Ameliorates Acute-on-Chronic Liver Failure by Reprogramming Impaired Regeneration Pathways in Mice. *Journal of Hepatology*, **72**, 736-745. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.11.013>
- [25] Hassan, A. and Fontana, R.J. (2019) The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Liver International*, **39**, 31-41. <https://doi.org/10.1111/liv.13931>
- [26] Xie, Z., Chen, E., Ouyang, X., *et al.* (2019) Metabolomics and Cytokine Analysis for Identification of Severe Drug-Induced Liver Injury. *Journal of Proteome Research*, **18**, 2514-2524. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.9b00047>
- [27] Mishra, J., Simonsen, R. and Kumar, N. (2019) Intestinal Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) Requires Janus Kinase 3 Activity for Drug Efflux and Barrier Functions in Obesity. *Journal of Biological Chemistry*, **294**, 18337-18348. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.007758>