

抗结核药物性肝损伤血清细胞因子研究

刘慧英¹, 左维泽^{2*}, 张 砚^{2*}, 朱庆峰²

¹石河子大学医学院, 新疆 石河子

²石河子大学第一附属医院感染性疾病科, 新疆 石河子

收稿日期: 2023年5月26日; 录用日期: 2023年6月21日; 发布日期: 2023年6月29日

摘 要

目的: 探讨外周血IFN- γ 、TNF- α 及IL-10细胞因子与抗结核药物性肝损伤(ATDILI)的相关性及诊断价值。方法: 纳入2022年1月至2023年1月石河子大学第一附属医院住院及门诊部诊断为初治肺结核的患者。将2个月内发生抗结核药物性肝损伤(ATDILI)患者为观察组, 将完成整个2个月强化期未发生肝损伤的肺结核患者为对照组。共收入观察组23例, 对照组22例。用ELISA法检测所有患者治疗前、观察组发生药物性肝损伤时、对照组抗结核治疗2个月后的外周血清细胞因子水平。结果: 抗结核治疗后, 观察组患者与对照组相比, IFN- γ 、TNF- α 及IL-10细胞因子水平均与对照组有显著差异, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。IFN- γ 、TNF- α 及IL-10细胞因子灵敏度为73.91%、52.17%、65.22%; 特异度分别为95.45%、95.45%、81.81%。结论: 抗结核治疗后, IFN- γ 、TNF- α 、IL-10细胞因子与ATDILI有一定的相关性, 可能参与了ATDILI的发生发展过程, 对诊断ATDILI有一定的价值。

关键词

药物性肝损伤, 肺结核, 细胞因子

Analysis of Serum Cytokines in Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury

Huiying Liu¹, Weize Zuo^{2*}, Yan Zhang^{2*}, Qingfeng Zhu²

¹School of Medicine, Shihezi University, Shihezi Xinjiang

²Department of Infectious Disease, The First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi Xinjiang

Received: May 26th, 2023; accepted: Jun. 21st, 2023; published: Jun. 29th, 2023

Abstract

Objective: To analyze the diagnostic value of and the correlation between the IFN- γ , TNF- α , IL-10

*通讯作者。

文章引用: 刘慧英, 左维泽, 张砚, 朱庆峰. 抗结核药物性肝损伤血清细胞因子研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(6): 10248-10254. DOI: 10.12677/acm.2023.1361434

cytokines of peripheral blood and the process of anti-tuberculosis drug induced liver injury (ATDILI). **Methods:** Patients diagnosed with newly diagnosed pulmonary tuberculosis in the inpatient and outpatient departments of the First Affiliated Hospital of Shihezi University Medical College from January 2022 to January 2023 were included. The patients with anti-tuberculosis drug-induced liver injury (ATDILI) within 2 months were selected as the observation group, and the patients with pulmonary tuberculosis who completed the whole 2-month intensive anti-tuberculosis process without liver injury were selected as the control group. There were 23 cases in observation group and 22 cases in control group. The peripheral blood immune cell levels of all patients were tested before treatment, during drug-induced liver injury in the observation group, and 2 months after anti-tuberculosis treatment in the control group measured by ELISA. **Results:** After anti-tuberculosis treatment, in the observation group, compared with the control group, IFN- γ , TNF- α , IL-10 cytokine levels were significantly higher than the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The sensitivity of IFN- γ , TNF- α and IL-10 was 73.91%, 52.17% and 65.22%; the specificity was 95.45%, 95.45% and 81.81%. **Conclusion:** After anti-tuberculosis treatment, IFN- γ , TNF- α , and IL-10 cytokines were related with ATDILI, which may participate in the development of ATDILI, and have certain value in the diagnosis of ATDILI.

Keywords

Drug-Induced Liver Injury, Pulmonary Tuberculosis, Cytokines

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

结核病是由结核分枝杆菌引起的一种慢性传染性疾病，患者通过咳嗽等途径将细菌排到空气中传播 [1]。结核病是我国重点控制的疾病之一，在我国的传染病报告中，2021 年结核的发病人数高达 67 万以上，结核病的报告率及死亡率高居第二位 [2]。抗结核治疗过程中可能会出现各种不同类型的药物副反应，其中以抗结核药物性肝损伤 (Anti-tuberculosis drug-induced liver injury, ATDILI) 最多发 [3]。我国的 ATDILI 发生率大约为 9.8%~11.03% [4] [5]。部分发生 ATDILI 后的患者需终止抗结核治疗，继而影响肺结核的诊治效果并使依从性降低，ATDILI 组治疗失败率显著高于非 ATDILI 组 (19.1% 比 8.0%) [6] [7]。中断治疗过程及较低的依从性加重了目前耐药结核的增多趋势，并且中断治疗导致结核再次复发的概率明显升高。因此，研究 ATDILI 的发病机制不仅可减少因药物性肝损伤 (Drug-induced liver injury, DILI) 所致的死亡患者数，同时也可以减少耐药多药结核的产生。目前 ATDILI 的机制尚未明确，其机制与 DILI 机制无明显差异。DILI 的损伤机制原理复杂，DILI 涉及多种机制。DILI 可按照肝毒性机制主要分为固有型药物性肝损伤及特异质型药物性肝损伤 [8]。目前较为常见的 DILI 类型是特异质型 DILI。近年来，大量临床和实验研究发现免疫反应和 DILI 的发生发展密切相关 [9]。目前国内外对 ATDILI 中炎症细胞因子的动态变化研究较少。其在 ATDILI 中的作用尚未明确。本研究通过分析 ATDILI 的免疫学特征，探讨血清细胞因子与 ATDILI 中的相关性，为以后阐明 ATDILI 的发生机制及诊断提供借鉴意义。

2. 研究对象、材料与方法

2.1. 研究对象

纳入石河子大学第一附属医院 2022 年 1 月至 2023 年 1 月住院部及门诊部诊断为初治肺结核的患者。

将 2 个月内发生抗结核药物性肝损伤(ATDILI)患者为观察组, 将完成整个 2 个月强化期抗结核过程未发生肝损伤的肺结核患者为对照组。本研究共纳入 45 例患者, 其中观察组, 即药物性肝损伤组共 23 例, 男 14 例, 女 9 例。对照组, 即未发生肝损伤组共 22 例, 男 12 例, 女 10 例。

2.2. 诊断标准

肺结核患者: 诊断标准符合中华医学会结核病学分会撰写的《肺结核诊断和治疗指南》的初治肺结核标准; 使用 2HRZE/4HR 抗痨治疗方案。

ATDILI 的血清学诊断标准符合《抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019 年版)》[6]: ALT ≥ 3 倍正常值上限(ULN)和(或)总胆红素(TBIL) ≥ 2 倍 ULN; 或天冬氨酸氨基转氨酶(AST)、碱性磷酸酶和总胆红素同时升高, 且至少有其中 1 项 ≥ 2 倍 ULN。

2.3. 纳入标准与排除标准

纳入标准: 1) 符合中华医学会结核病学分会撰写的《肺结核诊断和治疗指南》的初治肺结核标准; 2) 无使用抗结核药物病史。3) 治疗前患者的肝功能、凝血功能等无异常。4) 资料完整者。5) 本院伦理委员会审核后批准本研究实施, 全部纳入人群签署知情同意书。

排除标准: 1) 合并甲型、乙型、丙型肝炎病毒及 HIV 病毒等病毒感染。2) 合并脂肪性肝病等肝脏疾病。3) 合并心肾功能衰竭、肿瘤、糖尿病等慢性疾病。4) 接受激素免疫调节的患者。5) 年龄未满 18 岁、孕妇等不符合纳入标准的患者。6) 未完成 2 个月强化治疗期的患者。

2.4. 试剂与仪器

1) FN- γ ELISA 试剂检测盒; TNF- α ELISA 试剂盒, IL-10 ELISA 试剂盒; 三试剂盒均为杭州联科生物科技公司产品。

2) 标本采集与检测 采集所有纳入患者抗结核治疗前、实验组发生肝损伤当日时、对照组患者抗结核治疗 2 个月后的清晨空腹抽取静脉血于促凝采血管中。促凝血由医院检验专职工作人员完成转氨酶、胆红素等生化指标检测, 剩余血清使用灭菌离心管按 500 μ L/管分装、标记、冻存于 -80°C 冰箱, 备用。

血清 IFN- γ 、TNF- α 、IL-10 的测定采用的测定采用双抗体夹心 ELISA 试剂盒测定, 操作遵照试剂盒说明书要求步骤进行。在 30 分钟内使用酶标仪进行测定 450 nm 的 OD 值, 使用 570 nm 波进行校正。应用四参数拟合曲线计算血清细胞因子的浓度。

2.5. 统计学方法

所有数据及检测结果采用 IBM SPSS Statistics 26.0 统计软件进行数据处理, 所有画图应用 GraphPad Prism9.0 绘制。对于符合正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示, 非正态分布的计量资料用中位数(四分位间距)表示, 两组间比较采用两独立样本 t 检验; 非正态分布资料两组间比较采用 Mann-Whitney 检验; 计数资料组间比较采用 χ^2 检验; 按 $\alpha = 0.05$ 标准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

本实验共收集本研究共收入 45 例患者, 其中观察组共纳入 23 例, 男 14 例、女 9 例; 对照组收入 22 例, 其中男 12 例、女 10 例。实验组、对照组年龄、性别比例、身高、体重、体质指数、ALT、AST、谷氨酰转氨酶、碱性磷酸酶、白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、总胆红素等比较无显著差异($P > 0.05$), 具有可比性。见表 1。

Table 1. Comparison of general data and biochemical indexes between the two groups**表 1.** 两组患者的一般资料及生化指标比较

指标	ATDILI 组(n = 23)	对照组(n = 22)	t/χ^2	P
性别(男/女)	14/9	12/10	0.184	0.668
年龄(岁)	36.70 ± 15.21	40.45 ± 16.92	0.785	0.437
身高(cm)	168.0 ± 9.72	166.80 ± 7.30	0.443	0.660
体重(kg)	59.48 ± 10.58	60.05 ± 9.94	0.185	0.854
BMI (kg/m ²)	20.99 ± 2.82	21.51 ± 2.84	0.609	0.545
ALT (U/L)	22.77 ± 10.41	20.01 ± 10.52	0.883	0.382
AST (U/L)	21.84 ± 9.90	26.60 ± 9.12	1.674	0.101
GGT (U/L)	26.38 ± 9.98	20.45 ± 10.30	1.964	0.056
ALP (U/L)	71.20 ± 25.76	63.14 ± 20.80	1.151	0.256
Tbil (μmol/L)	10.99 ± 2.81	11.51 ± 3.24	0.576	0.568
WBC (10 ⁹ /L)	5.95 ± 1.11	6.00 ± 1.02	1.164	0.870
中性粒细胞计数(10 ⁹ /L)	3.11 ± 0.83	3.36 ± 0.67	1.109	0.273
淋巴细胞计数(10 ⁹ /L)	2.00 ± 0.71	1.91 ± 0.37	0.540	0.590

3.1. 两组患者血清 IFN- γ 、TNF- α 、IL-10 比较

3.1.1. 抗结核治疗前, 两组患者血清 IFN- γ 、TNF- α 、IL-10 比较

抗结核治疗前, ATDILI 与对照组相比, 血清 IFN- γ 、TNF- α 、IL-10 均无显著差异($P > 0.05$)。见表 2。

Table 2. Comparison of serum IFN- γ , TNF- α , IL-10 between two groups before anti-tuberculosis treatment**表 2.** 抗结核治疗前, 两组患者血清 IFN- γ 、TNF- α 、IL-10 比较

观测值	ATDILI 组(n = 23)	对照组(n = 22)	t	P
IFN- γ (pg/mL)	30.63 ± 6.12	28.58 ± 7.92	0.974	0.335
TNF- α (pg/mL)	16.32 ± 5.28	15.81 ± 4.42	0.351	0.728
IL-10 (pg/mL)	16.15 ± 4.79	15.70 ± 3.45	0.360	0.721

3.1.2. 抗结核治疗后, 两组患者血清细胞因子水平比较

抗结核治疗后, 观察组患者与对照组相比, IFN- γ 、TNF- α 、IL-10 有明显差异($P < 0.05$)。观察组的细胞因子均较对照组有增多。见表 3。

Table 3. Comparison of IFN- γ , TNF- α , IL-10 between two groups of patients after anti-tuberculosis treatment**表 3.** 抗结核治疗后, 两组患者之间 IFN- γ 、TNF- α 、IL-10 的比较

观测值	ATDILI 组(n = 23)	对照组(n = 22)	Z/t	P
IFN- γ (pg/mL)	59.18 ± 11.94	41.50 ± 9.71	5.435	<0.001
TNF- α (pg/mL)	18.92 (14.14, 27.10)	13.45 (11.9, 016.16)	-3.384	<0.001
IL-10 (pg/mL)	26.35 (21.43, 28.90)	21.23 (17.01, 22.76)	-2.578	0.009

3.2. IFN- γ 、TNF- α 、IL-10 对抗结核治疗后是否发生 ATDILI 的诊断价值

ROC 曲线下的 IFN- γ 、TNF- α 、IL-10 的 AUC 为分别为 0.82 ± 0.99、0.67 ± 0.92、0.57 ± 0.88; 诊断灵

敏度分别为 73.91%、52.17%、65.22%；诊断特异度分别为 95.45%、95.45%、81.82%。见表 4。

Table 4. The AUC, sensitivity, specificity, and cutoff values of IFN- γ , TNF- α , and IL-10
表 4. IFN- γ 、TNF- α 、IL-10 的 AUC、灵敏度、特异度和截断值

检测变量	灵敏度	特异度	截断值	AUC	95%CI	P 值
IFN- γ (pg/mL)	73.91	95.45	52.29	0.90	0.82~0.99	<0.001
TNF- α (pg/mL)	52.17	95.45	>18.60	0.80	0.67~0.92	<0.001
IL-10 (pg/mL)	65.22	81.82	>22.94	0.72	0.57~0.88	0.010

4. 讨论

目前 ATDILI 的发生机制无明确解释，其与 DILI 的发病机制基本相同。DILI 机制主要与药物代谢酶系异常、线粒体功能损伤、转运蛋白功能异常、氧化应激诱导、线粒体功能损伤、免疫反应及遗传因素等机制相关，而免疫反应在其发生中发挥重要作用[10]。DILI 与药物激活免疫反应密切相关[11]。

在人体免疫系统中，人类免疫系统主要分为先天性免疫、适应性免疫。先天性免疫同时可称为非特异性免疫、固有免疫，适应性免疫又称特异性免疫、获得性免疫。两类免疫反应与 DILI 的发生都密切相关[12]。

人类先天性免疫和适应性免疫系统由产生细胞因子(白细胞介素、干扰素、趋化因子和许多其他介质)的效应细胞组成[13]。

IFN- γ 是一种 TH1 型细胞因子，主要是由活化的 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞以及 NK 细胞产生。IFN- γ 启动细胞信号通路，最终导致细胞死亡或抑制增殖修复[14]。IFN- γ 通过激活 STAT-1 和诱导 IRF-1 表达诱导型一氧化氮合酶(iNOS)发挥作用；这导致 NO 的产生增加，在氧化还原应激条件下，NO 可以启动细胞内信号传导，最终导致细胞凋亡。同时 IFN- γ 介导细胞免疫应答，能够活化更多的效应细胞和细胞毒性 T 细胞(CTL)，上调 NK 细胞的杀伤作用，进而来杀灭细胞；并诱导和增加 MHC 分子的表达。此外，IFN- γ 可以调节免疫应答[15]。有研究表明 IFN- γ 水平与 ATDILI 炎症活动程度有关。在吴怡玲[16]等的研究中，DILI 组也较对照组水平升高。并且随着 ALT 水平的升高，IFN- γ 亦有升高趋势。本临床研究中，抗结核治疗后，肝损伤观察组较对照组的 IFN- γ 水平有显著升高，提示 IFN- γ 在 ATDILI 中可能起着促进炎症反应的作用。与前人的研究结果相一致。这些发现表明，提示在 ATDILI 中 TNF- α 主要作用为促进炎症反应，可能参与了 ATDILI 的致病过程。同时，IFN- γ 的灵敏度和特异度分别为 73.91%和 95.45%；显示了其在甄别 ATDILI 患者中的可能诊断效能。

TNF- α 是一种主要由单核细胞、巨噬细胞、T 细胞等分泌的细胞因子，同时也是机体内源性细胞因子，具有抗肿瘤、抗感染、免疫反应及诱导炎症反应的作用。其在炎症作用中及级联炎症瀑布反应中起着重要的启动反应作用。研究报道，TNF- α 是使某些药物导致肝毒性的主要细胞因子[17]。TNF- α 在 DILI 中与信号通路相关，包括 c-jun-n 末端激酶及 Yes 相关蛋白等[18]。有研究表明，TNF- α 水平与 ATDILI 患者的病理程度呈正相关。TNF- α 通过介导直接肝损伤和加速炎症细胞因子的产生在 DILI 的发病机制中发挥重要作用[19]。TNF- α 与 TNF- α 受体结合，诱导炎症基因表达，释放大量炎症因子[20]。TNF- α 主要通过线粒体途径或氧化酶产生 ROS，放大炎症级联反应，促进肝损伤[21]。有研究表明减少 TNF- α 的 mRNA 水平对异烟肼/利福平所致大鼠肝损伤起到保护作用[22]。本临床研究中，抗结核治疗后，肝损伤观察组较对照组的 TNF- α 水平有显著升高($P < 0.05$)。与前人研究相一致。且在 ROC 曲线下单独使用 TNF- α 评估是否发生 ATDILIDE 的灵敏度和特异度分别为 52.17%和 95.45%；显示了其在甄别 ATDILI 患者中的可能诊断效能。这些发现表明，提示在 ATDILI 中 TNF- α 主要作用为促进炎症反应，可能参与

了 ATDILI 的致病过程, 可能成为临床上预后的有效指标。

白介素-10 (IL-10) 是 Th2 型细胞因子, 主要由活化的 T 细胞、B 细胞、单核细胞产生。研究表明, IL-10 可以下调 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞的活性, 抑制单核巨嗜细胞依赖性的 T 细胞的增殖, 从而使抗原呈递的途径减少; 所以 IL-10 通过抑制效应细胞合成和释放炎性介质及细胞因子, 以调控炎症反应, 是辅助性细胞的主要抑制因子[23]。IL-10 可以使 IL-12 和抗原特异性的 IFN- γ 生成减少, 抑制 IFN- γ 活性及其介导的炎性介质的分泌。IL-10 是一种抗炎和免疫调节细胞因子, 它通过下调共刺激分子 B7-1/B7-2 的表达、主要组织相容性(MHC) II 类分子的表达以及激活的巨嗜细胞 IFN- γ 、TNF- α 、IL-12 和趋化因子等促炎细胞因子导致 T 细胞的减少[24]。IL-10 一般被认为有抗炎作用, 在一项由以异烟肼引起轻度肝损伤的病例中, IL-10 有升高的趋势, 其可能是其未进一步发生较严重的肝损伤的主要原因, 并且是轻度肝损伤产生免疫耐受的原因[25]。本研究中, 抗结核治疗后, 肝损伤观察组较对照组有显著升高, 可能与肝损伤后 IL-10 启动抗炎作用有关。且在 ROC 曲线下单独使用 IL-10 评估是否发生 ATDILIDE 的灵敏度和特异度分别为 65.22% 和 81.82%; 显示了其在甄别 ATDILI 患者中的可能诊断效能。

本研究发现, 抗结核治疗后, DILI 组与对照组相比, IFN- γ 、TNF- α 及 IL-10 水平均较对照组升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。综上, 细胞因子的共同作用可能参与了 ATDILI 的发病过程, 可能与 ATDILI 发生后机体产生炎症反应有关, 大量淋巴细胞及细胞因子增加, 发生免疫应激, 在其中起保护或损伤作用。建议肺结核患者进行抗结核治疗时密切关注细胞因子水平, 未来临床医生可能通过监测及调控 ATDILI 患者免疫反应可能减少发生肝损伤的概率。本研究的不足之处在于样本量较少, 仅在石河子大学第一附属医院收集病例, 研究结果不一定具有普遍适用性, 且未与肝组织病理学进行比较。

参考文献

- [1] 张培元. 肺结核诊断和治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24(2): 70-74.
- [2] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 肺结核诊断标准(WS288-2017) [J]. 新发传染病电子杂志, 2018, 3(1): 59-61. <https://doi.org/10.19871/j.cnki.xfcrbz.2018.01.017>
- [3] Wang, N.N., Chen, X.Y., Hao, Z.L., Guo, J., Wang, X.W., Zhu, X.J., Yi, H.G., Wang, Q.L. and Tang, S.W. (2022) Incidence and Temporal Trend of Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Tropical Medicine*, 2022, Article ID: 8266878. <https://doi.org/10.1155/2022/8266878>
- [4] 黄家辉, 叶旻泓, 周欣. 抗结核药物导致肝损害 2015-2020 年文献分析[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(4): 823-827.
- [5] Zhang, T., Du, J., Yin, X., et al. (2015) Adverse Events in Treating Smear-Positive Tuberculosis Patients in China. *Multidisciplinary Digital Publishing Institute*, 13, Article 86. <https://doi.org/10.3390/ijerph13010086>
- [6] 中华医学会结核病学分会. 抗结核药物性肝损伤诊治指南(2019 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(5): 343-356.
- [7] 孙勤, 孙雯雯, 沙巍, 等. 抗结核药物所致肝损伤的危险因素及其对结核病患者治疗结局影响的回顾性队列研究[J]. 中华传染病杂志, 2015, 33(12): 725-730.
- [8] European Association for the Study of the Liver (2019) EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-Induced Liver Injury. *Journal of Hepatology*, 70, 1222-1261.
- [9] Wang, X.Z., Xue, R.F., Zhang, S.Y., Zheng, Y.T., Zhang, L.Y. and Jiang, Z.Z. (2018) Activation of Natural Killer T Cells Contributes to Triptolide-Induced Liver Injury in Mice. *Acta Pharmacologica Sinica*, 39, 1847-1854. <https://doi.org/10.1038/s41401-018-0084-9>
- [10] 杨雪, 涂荣芳, 杨晋辉. 药物性肝损伤的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(3): 509-513.
- [11] Garcia-Cortes, M., Robles-Diaz, M., Stephens, C., Ortega-Alonso, A., Lucena, M.I. and Andrade, R.J. (2020) Drug Induced Liver Injury: An Update. *Archives of Toxicology*, 94, 3381-3407. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02885-1>
- [12] Singh, I.K. and Sharma, P. (2022) An Interplay of Cellular and Molecular Components of Immunology. CRC Press, Boca Raton.
- [13] Chauhan, P., Nair, A., Patidar, A., et al. (2021) A Primer on Cytokines. *Cytokine*, 145, Article ID: 155458.

- <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155458>
- [14] Roth, R.A., Maiuri, A.R. and Ganey, P.E. (2017) Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury: Is Drug-Cytokine Interaction the Linchpin? *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **360**, 368-377. <https://doi.org/10.1124/jpet.116.237578>
- [15] 吴于青, 孙琦, 邓国防. 抗结核药物性肝炎患者外周血 IFN- γ 、IL-10 的水平分析[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(4): 605-607.
- [16] 吴怡玲, 邓国防. 抗结核药物性肝炎患者血清 IL-10 与 IFN- γ 水平的变化及意义[J]. 实用临床医学, 2013, 14(11): 15-16, 18.
- [17] 赵善民. 肿瘤坏死因子— α 在不同类型肝损伤中的作用及机制研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2019.
- [18] Gandhi, A., Guo, T. and Ghose, R. (2010) Role of c-Jun N-Terminal Kinase (JNK) in Regulating Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) Mediated Increase of Acetaminophen (APAP) and Chlorpromazine (CPZ) Toxicity in Murine Hepatocytes. *Journal of Toxicological Sciences*, **35**, 163-173. <https://doi.org/10.2131/jts.35.163>
- [19] Masson, M.J., Collins, L.A. and Pohl, L.R. (2010) The Role of Cytokines in the Mechanism of Adverse Drug Reactions. In: Uetrecht, J., Ed., *Adverse Drug Reactions. Handbook of Experimental Pharmacology*, Springer, Berlin, 195-231. https://doi.org/10.1007/978-3-642-00663-0_8
- [20] Blaser, H., Dostert, C., Mak, T.W. and Brenner, D. (2016) TNF and ROS Crosstalk in Inflammation. *Trends in Cell Biology*, **26**, 249-261. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.12.002>
- [21] Morgan, M.J. and Liu, Z.G. (2010) Reactive Oxygen Species in TNF α -Induced Signaling and Cell Death. *Molecules and Cells*, **30**, 1-12. <https://doi.org/10.1007/s10059-010-0105-0>
- [22] He, X., Song, Y., Wang, L. and Xu, J.M. (2019) Protective Effect of Pyrrolidine Dithiocarbamate on Isoniazid/Rifampicin-induced Liver Injury in Rats. *Molecular Medicine Reports*, **21**, 463-469. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10817>
- [23] De La Barrera, S., Alemán, M., Musella, R., et al. (2004) IL-10 Down-Regulates Costimulatory Molecules on *Mycobacterium tuberculosis*-Pulsed Macrophages and Impairs the Lytic Activity of CD4 and CD8 CTL in Tuberculosis Patients. *Clinical & Experimental Immunology*, **138**, 128-138. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02577.x>
- [24] Fortsch, D., Rollinghoff, M. and Stenger, S. (2000) IL-10 Converts Human Dendritic Cells into Macrophage-Like Cells with Increased Antibacterial Activity Against Virulent *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Immunology*, **165**, 978-987. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.2.978>
- [25] 周小博, 张荣臻, 陈湘榆, 吕超, 莫镜鄰, 毛德文. Th17 细胞和 Treg 细胞在肝脏疾病中的作用研究进展[J]. 中国医药导报, 2019, 16(33): 23-27.