

洛伐他汀联合异烟肼、利福平、吡嗪酰胺致大鼠肝损伤的实验研究

彭江丽, 马国伟, 喻明丽, 罗季, 刘梦醒, 王俊龙, 陈洁

(昆明市第三人民医院药剂科, 云南 昆明 650041)

摘要: **目的** 探讨洛伐他汀联合异烟肼(H)、利福平(R)、吡嗪酰胺(Z)(联用简称为HRZ)致大鼠肝损伤的特点。 **方法** SPF级8周龄SD大鼠80只,雌雄各半,采用随机数字表法随机分为四组:空白对照组、洛伐他汀组、HRZ组、洛伐他汀+HRZ组,按人-鼠间药物剂量换算,分别给予相应药物灌胃,于10、35、55 d分别处死大鼠,采集标本行肝功能生化指标、肝病理学检测及电镜观察。 **结果** 在给药10、35、55 d时,与空白对照组比较,洛伐他汀+HRZ组肝功能生化指标均明显升高,总胆红素(TBil)、直接胆红素(DBil)、间接胆红素(IBil)升高,差异有统计学意义,而天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)升高,差异无统计学意义,且随着给药时间点延长,洛伐他汀+HRZ组肝损伤并未呈进行性增加;与洛伐他汀组、HRZ组两两比较时,仅AST在给药55 d时洛伐他汀组与HRZ组比较差异有统计学意义,其他各组在各时间点两两比较均差异无统计学意义;以上结果与病理、电镜观察结果一致。 **结论** 洛伐他汀联合HRZ后短时间内即可能出现肝损伤,以胆汁淤积型肝损伤为主;且随着给药时间延长,洛伐他汀联合HRZ所致肝损伤可能存在适应性现象,联合组并未比洛伐他汀单用或HRZ单用更容易导致肝损伤。

关键词: 洛伐他汀;抗结核药;肝损伤

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.12.006

Experimental study of liver injury caused by lovastatin combined with isoniazid, rifampicin and pyrazinamide in rats

PENG Jiangli, MA Guowei, YU Mingli, LUO Ji, LIU Mengxing, WANG Junlong, CHEN Jie

(Department of Pharmacy, The Third People's Hospital of Kunming, Kunming, Yunnan 650041, China)

Abstract: **Objective** To investigate the characteristics of liver injury caused by lovastatin combined with isoniazid (HRZ) in rats. **Methods** Eighty SD rats were assigned into four groups by using a random number table: blank control group, lovastatin group, HRZ group, lovastatin + HRZ group. Half of the rats were male, and half were female. According to the drug dose conversion between human and mouse, the rats were given the corresponding intragastric drug administration respectively. The rats were killed at the end of 10 days, 35 days and 55 days respectively. The liver biochemical indicators, liver pathological examination and electron microscopic observation were detected by the collection of specimens. **Results** Compared with the blank control group, the liver biochemical indicators of the rats in the lovastatin + HRZ group were significantly higher than those in the control group at 10 days, 35 days and 55 days. The differences of total bilirubin (TBil), direct bilirubin (DBil) and indirect bilirubin (IBil) were statistically significant. The differences

基金项目:昆明市卫计委基金课题(20120103)

通信作者:陈洁,女,副主任药师,研究方向:药理学、医院管理,E-mail:chenjie_0222@163.com

[16] 康静蕊,玉江山·艾克木.西红康对实验性糖尿病肾病大鼠肾脏结构和功能的影响[J].安徽医药,2015,19(1):35-38.

[17] SUN L, LI W, LI W, et al. Astragaloside IV prevents damage to human mesangial cells through the inhibition of the NADPH oxidase/ROS/Akt/NFκB pathway under high glucose conditions[J]. Int J Mol Med, 2014, 34(1):167-176.

[18] GUI D, HUANG J, GUO Y, et al. Astragaloside IV ameliorates renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats through inhibi-

ting NF-κB-mediated inflammatory genes expression[J]. Cytokine, 2013, 61(3):970-977.

[19] CHEN Y, GUI D, CHEN J, et al. Down-regulation of PERK-ATF4-CHOP pathway by Astragaloside IV is associated with the inhibition of endoplasmic reticulum stress-induced podocyte apoptosis in diabetic rats[J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 33(6):1975-1987.

(收稿日期:2017-04-27,修回日期:2017-05-14)

in AST,ALT and ALP were not statistically significant. And with the prolongation of administration time,the liver injury in lovastatin + HRZ group did not show progressive increase. By pairwise comparison with lovastatin group and HRZ group,there were no significant differences between the groups at each time point,except for the statistically significant difference in AST at 55 days between lovastatin group and HRZ group. The above results were consistent with the pathological and electron microscopy results. **Conclusions** The liver-injury may occur in a short time when lovastatin was used with HRZ,and the liver injury was caused mainly by cholestasis. However, with the extension of the time point,the liver injury may be adaptive. Compared with lovastatin alone or HRZ alone,the joint group did not lead to liver injury more easily.

Key words: Lovastatin; Anti-tuberculosis drugs; Liver injury

他汀类药物可显著降低动脉粥样硬化性心血管疾病所致的死亡和相关事件,但早期动物实验和临床研究发现,他汀类药物具有一定肝脏毒性^[1]。异烟肼(H)、利福平(R)、吡嗪酰胺(Z)(联用简称为HRZ)是标准抗结核方案中不可替代的一线抗结核药物,常见不良反应也以肝脏毒性最为显著^[2]。云南省属于结核病高发地区之一,昆明市第三人民医院是以传染病为特色的综合性医院,而在临床实际工作中发现有大量动脉硬化性心脑血管疾病合并结核病需要他汀类药物联合HRZ同时治疗,而这两类药物联用所带来的肝损伤也成为临床密切关注的问题之一。目前洛伐他汀是广泛使用的降血脂药之一,洛伐他汀需要经过CYP3A4代谢^[3],利福平是CYP3A4强诱导剂^[4],异烟肼属CYP3A4抑制剂^[5],异烟肼与CYP2E1的相互作用存在争议^[6-7],当这两类药物联用时,肝损伤的特征会如何变化,目前尚不十分清楚。本实验通过分别复制HRZ组、洛伐他汀组及洛伐他汀+HRZ组肝损伤动物模型,结合肝脏生化指标、病理、电镜探讨洛伐他汀联合HRZ致大鼠肝脏损伤特征,为指导临床用药及进一步研究提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 SPF级8周龄SD大鼠80只,雌雄各半,体质量180~220 g,由昆明医科大学实验动物中心提供,动物生产许可证号:SCXK(滇)K2015-0002,饲养

条件:室温23~25℃,湿度30%~70%,自由进食饮水,并经昆明市第三人民医院伦理委员会批准。

1.2 主要药物及仪器 洛伐他汀胶囊(浙江海正药业股份有限公司,批号110627),异烟肼片(西南药业股份有限公司,批号130108),利福平胶囊(云南昊邦制药有限公司,批号130823),吡嗪酰胺片(成都锦华药业有限公司,批号131003)。全自动生化分析仪(昆明市第三人民医院生化实验室提供),病理组织漂片烘片处理系统(德国Leica),透射电子显微镜(日本电子JEM1011)等。

1.3 实验动物分组 实验动物采用随机数字表法随机分为四组:空白对照组、洛伐他汀组、HRZ组、洛伐他汀+HRZ组,每组20只,雌雄各10只。

1.4 动物模型制备

1.4.1 药物配置 按成人体质量70 kg进行人-鼠间给药剂量换算,按药物配置表配制药物水性悬浊液进行灌胃,具体数据见表1。

1.4.2 实验动物灌胃 空白对照组给予生理盐水灌胃;HRZ组将异烟肼、利福平、吡嗪酰胺按药物配置表剂量配制在一起进行灌胃;洛伐他汀组将洛伐他汀溶于生理盐水进行灌胃;洛伐他汀+HRZ组先灌胃HRZ,4 h后再灌胃洛伐他汀。每天灌胃1次,灌胃容量2 mL/100 g。

1.5 标本采集 各组实验动物于10、35、55 d分别处死6、6、8只,雌雄各半,取下列标本进行相关检测。

表1 药物配置表

名称	用量/mg·kg ⁻¹	单位含量/mg	灌胃量/mL·100 g ⁻¹	配制浓度/片(粒)·100 mL ⁻¹	配制浓度/片(粒)·500 mL ⁻¹
异烟肼	31.25	100	2	1.56	7.81
利福平	53.13	150	2	1.77	8.86
吡嗪酰胺	187.50	250	2	3.75	18.72
洛伐他汀	1.78	20	2	0.45	2.23

1.5.1 肝功能生化指标检测 处死前取静脉血 5 mL,立即送昆明市第三人民医院检验科生化室检测:总胆红素(TBil)、直接胆红素(DBil)、间接胆红素(IBil)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)。

1.5.2 肝损伤类型判定^[8-9] 按照公式 $R = [ALT / \text{正常值上限}(ULN)] / (ALP / ULN)$ 计算,类型如下:(1)肝细胞损伤型: $ALT \geq 3 ULN$,且 $R \geq 5$;(2)胆汁淤积型: $ALP \geq 2 ULN$,且 $R \leq 2$;(3)混合型: $ALT \geq 3 ULN$, $ALP \geq 2 ULN$,且 $2 < R < 5$ 。

1.5.3 肝脏病理及电镜观察 血液标本收集完毕,处死大鼠,于相同部位取肝脏组织,分别制作苏木素伊红(HE)染色切片和电镜切片,于光学显微镜、电子显微镜下观察并照片。

1.6 统计学方法 所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,统计软件采用 SPSS 22.0,多组间比较采用方差分析,方差齐时两两比较用 LSD-*t* 检验,方差不齐用 Games-Howell;分析给药方案、给药时间的主效应及交互作用采用两因素析因设计方差分析。 $P < 0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况的比较 实验过程中洛伐他汀组、洛伐他汀 + HRZ 组大鼠在给药 35、55 d 各死亡 1 只。空白对照组大鼠皮毛光滑,精神、食欲及活动佳;洛伐他汀 + HRZ 组、洛伐他汀组、HRZ 组的大鼠精神、食欲及活动均稍差,皮毛光泽欠佳。

2.2 肝功能生化指标及肝损伤类型的比较 在给药 10、35、55 d 时,与空白对照组比较,洛伐他汀 + HRZ 组肝功能生化指标均明显升高,TBil、DBil、IBil 升高差异有统计学意义,而 AST、ALT、ALP 升高差异无统计学意义,且随着给药时间点延长,洛伐他汀 + HRZ 组肝损伤呈平稳增长或缓慢下降趋势。与洛伐他汀组、HRZ 组两两比较时,除 AST 在给药 55 d 时洛伐他汀组与 HRZ 组比较差异有统计学意义外,其它各组在各时间点两两比较均差异无统计学意义。四组大鼠不同时间段给药后肝功能生化指标及变化情况见表 2,图 1。

表 2 四组大鼠给药后不同时间的肝功能生化指标比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	鼠数/只	TBil/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	DBil/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	IBil/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	AST/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	ALT/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$	ALP/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$
空白对照组	20						
10 d		7.78 ± 0.38	2.70 ± 0.10	5.08 ± 0.38	143.33 ± 4.08	33.83 ± 3.31	182.00 ± 8.88
35 d		8.06 ± 0.38	2.82 ± 0.12	5.24 ± 0.46	173.67 ± 4.18	44.17 ± 2.32	200.00 ± 1.79
55 d		8.13 ± 0.58	2.89 ± 0.19	5.31 ± 0.56	181.01 ± 7.98	56.00 ± 2.73	208.86 ± 5.47
洛伐他汀组	20						
10 d		10.66 ± 0.27 ^b	3.45 ± 0.13 ^b	7.21 ± 0.30 ^b	160.83 ± 32.81	35.50 ± 5.47	194.33 ± 26.35
35 d		10.65 ± 0.77 ^a	3.38 ± 0.06 ^b	7.27 ± 0.80 ^a	200.00 ± 19.88	74.25 ± 15.95 ^d	221.75 ± 32.24
55 d		10.54 ± 1.21 ^b	3.54 ± 0.15 ^b	7.01 ± 1.21 ^a	202.15 ± 14.15 ^{ac}	76.4 ± 18.66 ^e	224.99 ± 35.62
HRZ 组	20						
10 d		10.41 ± 0.18 ^b	3.68 ± 0.14 ^b	6.73 ± 0.24 ^b	173.5 ± 36.57	35.83 ± 7.47	221.17 ± 25.05 ^b
35 d		10.63 ± 0.74 ^b	3.68 ± 0.30 ^b	6.95 ± 0.63 ^b	226.83 ± 11.21 ^{bd}	70.50 ± 9.81 ^{be}	262.00 ± 38.57 ^b
55 d		10.78 ± 0.92 ^b	3.69 ± 0.40 ^b	7.09 ± 0.93 ^b	228.26 ± 16.10 ^{bd}	70.41 ± 8.44 ^{be}	264.99 ± 35.24 ^{bd}
洛伐他汀 + HRZ 组	20						
10 d		10.67 ± 0.59 ^b	3.62 ± 0.18 ^b	7.05 ± 0.44 ^b	160.83 ± 30.19	36.17 ± 5.42	194.83 ± 27.84
35 d		10.99 ± 0.77 ^b	3.70 ± 0.35 ^b	7.29 ± 0.42 ^b	196.00 ± 19.41	73.25 ± 15.95 ^d	221.50 ± 25.96
55 d		10.89 ± 0.73 ^b	3.67 ± 0.32 ^b	7.22 ± 0.60 ^b	199.99 ± 28.25 ^d	76.95 ± 16.64 ^e	233.47 ± 27.35 ^d
析因分析							
给药方案 <i>F</i> 值, <i>P</i> 值		71.335,0.000	58.667,0.000	38.606,0.000	13.774,0.000	11.475,0.000	13.120,0.000
给药时间 <i>F</i> 值, <i>P</i> 值		0.679,0.511	0.830,0.441	0.435,0.649	31.315,0.000	78.577,0.000	12.141,0.000
交互作用 <i>F</i> 值, <i>P</i> 值		0.186,0.980	0.320,0.924	0.243,0.960	0.374,0.893	2.471,0.033	0.236,0.963

注:与同一时间点空白对照组比较,^a $P < 0.05$;与同一时间点空白对照组比较,^b $P < 0.01$;与同一时间点 HRZ 组比较,^c $P < 0.05$;与同组 10 d 比较,^d $P < 0.05$;与同组 10 d 比较,^e $P < 0.01$ 。

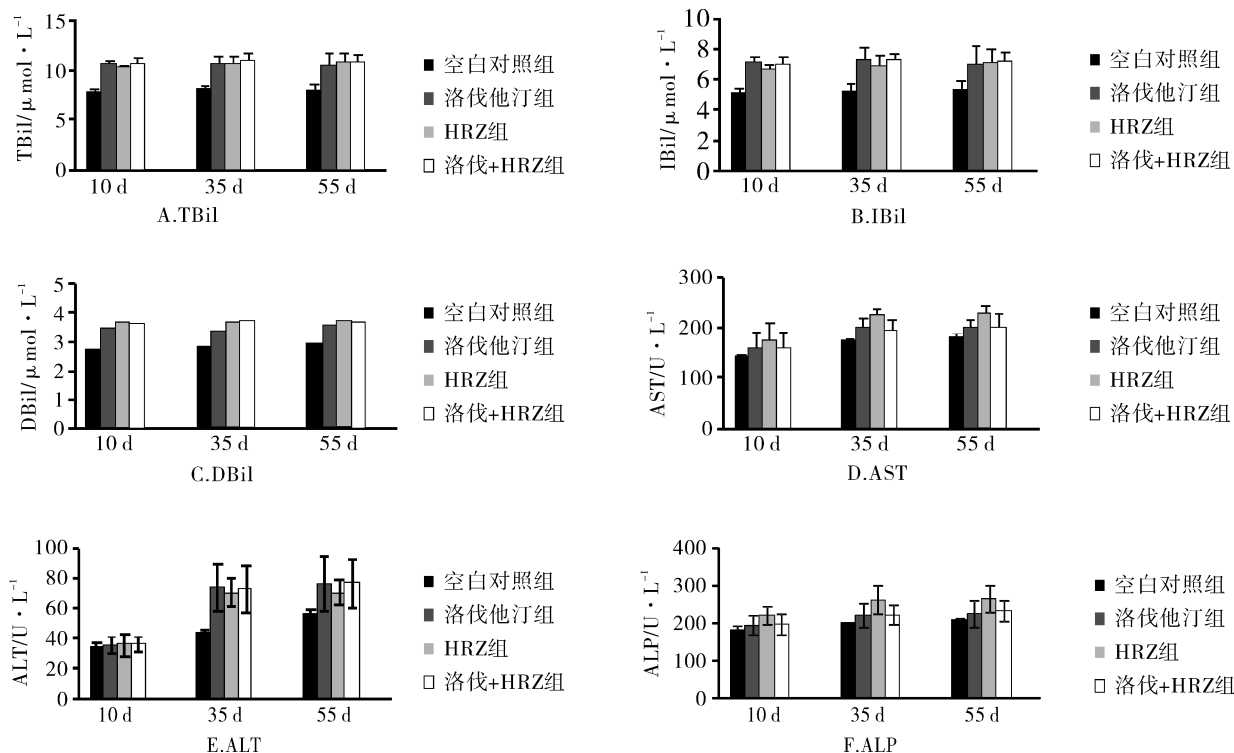


图1 四组大鼠不同时间段肝功能各指标变化比较

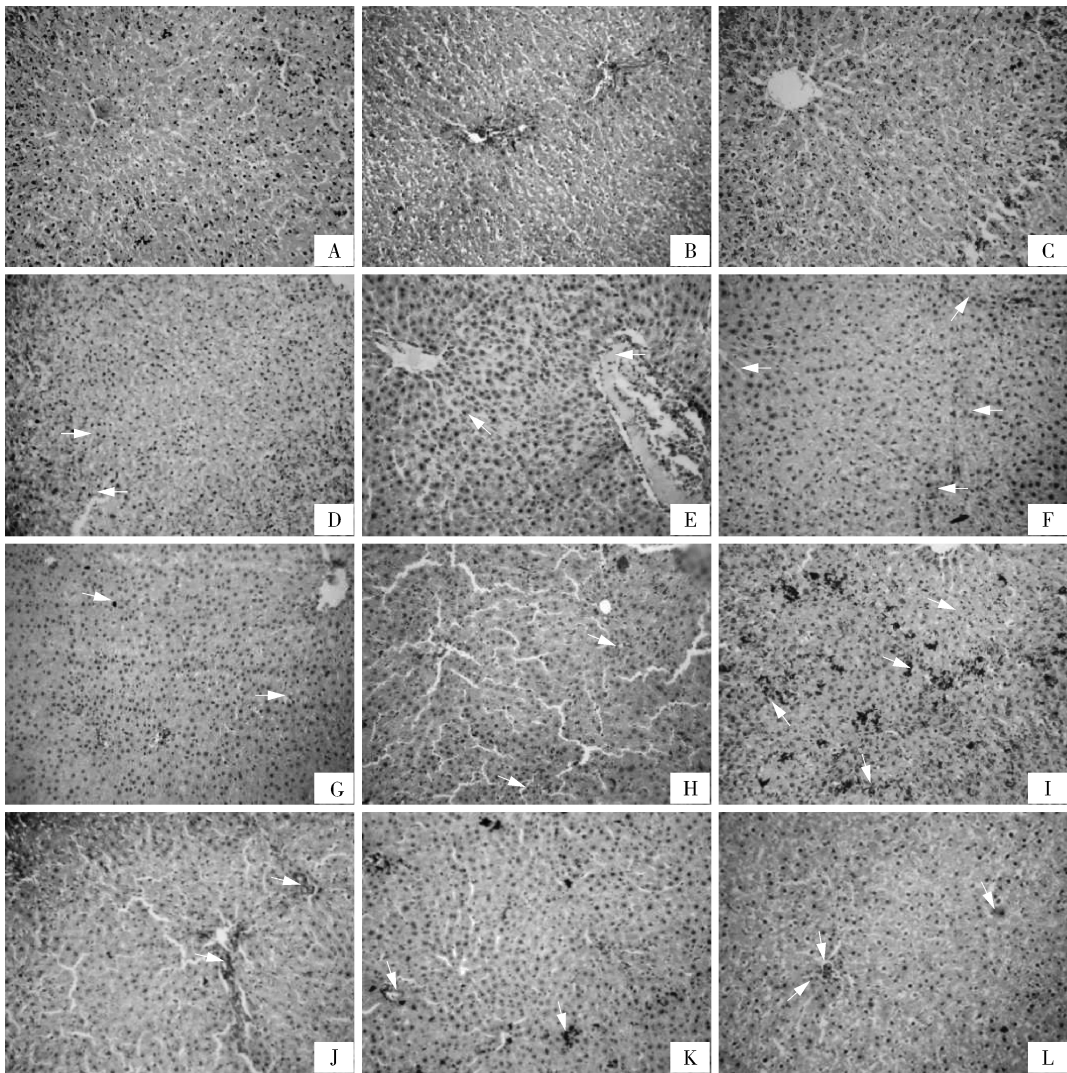
对肝功能各生化指标进行两因素析因设计方差分析,不同给药方案对 TBil、DBil、IBil、AST、ALT、ALP 的影响均差异有统计学意义 ($P < 0.01$),不同给药时间对 AST、ALT、ALP 的影响差异有统计学意义 ($P < 0.01$),给药方案、给药时间的交互作用仅对 ALT 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

通过计算 R 值对肝损伤分型,洛伐他汀 + HRZ 组、洛伐他汀组、HRZ 组分别在给药 10、35、55 d R 值均小于 2,提示三个用药组均主要以胆汁淤积性肝损伤为主。

2.3 肝脏 HE 染色病理 空白对照组大鼠肝组织完好,肝小叶结构正常,肝索呈放射状排列整齐,肝细胞完整,胞浆着色均匀,细胞核清晰,中央静脉及汇管区清晰可见 (图 2A ~ C)。洛伐他汀组给药 10 d 时肝细胞结构完整,胞浆着色均匀,细胞核清晰 (图 2D);35 d 时,血管内可见均匀红染玻璃样变物质增多,肝窦红细胞明显增多 (图 2E);至 55 d 时,可见肝细胞明显减少,细胞排列稀疏 (图 2F)。HRZ 组给药 10 d 时肝细胞完整,可见点状坏死,随着时间延长 (图 2G);给药 35 d 时肝细胞索排列稍显紊乱,中央静脉缺如,小叶结构破坏 (图 2H);至给药 55 d 时肝细胞索排列紊乱,可见明显的纤维结构,细胞间胆汁淤积 (图 2I)。洛伐他汀 + HRZ 组给药 10 d 时可见肝小叶中央实质细胞点状坏死,肝索排列紊乱 (图 2J);至给药 35 d,小叶中央静脉缺如,结

构明显破坏,可见纤维组织出现及细胞间胆汁淤积 (图 2K);至给药 55 d,肝小叶结构明显破坏,很难看见典型小叶结构,肝细胞排列紊乱,个别可见坏死的肝细胞融合成片状,肝索排列紊乱,大量肝细胞肿胀,细胞核浓缩或消失,细胞排列稀疏 (图 2L)。

2.4 肝脏电镜 空白对照组线粒体分布较均匀、形态正常,粗面内质网并行排列,滑面内质网未见大量增生,细胞核大而圆、核仁清晰,细胞内未见大量脂肪颗粒及糖原颗粒,细胞质未见明显的细胞水肿引起的空泡样改变 (图 3A ~ C)。洛伐他汀组给药 10 d 时血窦扩张,淤血,线粒体固缩,细胞水肿 (图 3D);给药 35 d 时可见胆汁颗粒、脂滴,线粒体固缩,细胞水肿 (图 3E);给药 55 d 时可见脂滴,线粒体固缩,细胞水肿明显 (图 3F)。HRZ 组给药 10 d 时可见肝细胞轻微水肿,线粒体肿胀 (图 3G);给药 35 d 时肝细胞明显水肿,细胞内可见少量脂肪颗粒,线粒体肿胀,滑面内质网少量增生 (图 3H);给药 55 d 时肝细胞明显水肿,线粒体肿胀,细胞内可见大量脂肪颗粒,滑面内质网大量增生 (图 3I)。洛伐他汀 + HRZ 组给药 10 d 时血窦明显扩张、淤血,大量滑面内质网增生,细胞固缩、变性坏死 (图 3J);给药 35 d 时可见脂滴,线粒体固缩,滑面内质网增生,细胞轻度水肿 (图 3K);给药 55 d 时可见线粒体固缩,滑面内质网增生,细胞水肿 (图 3L)。



注：A、B、C 分别为空白对照组 10、35、55 d；D、E、F 分别为洛伐他汀组 10、35、55 d；G、H、I 分别为 HRZ 组 10、35、55 d；J、K、L 分别为洛伐他汀 + HRZ 组 10、35、55 d；箭头表示为典型结构异常部位。

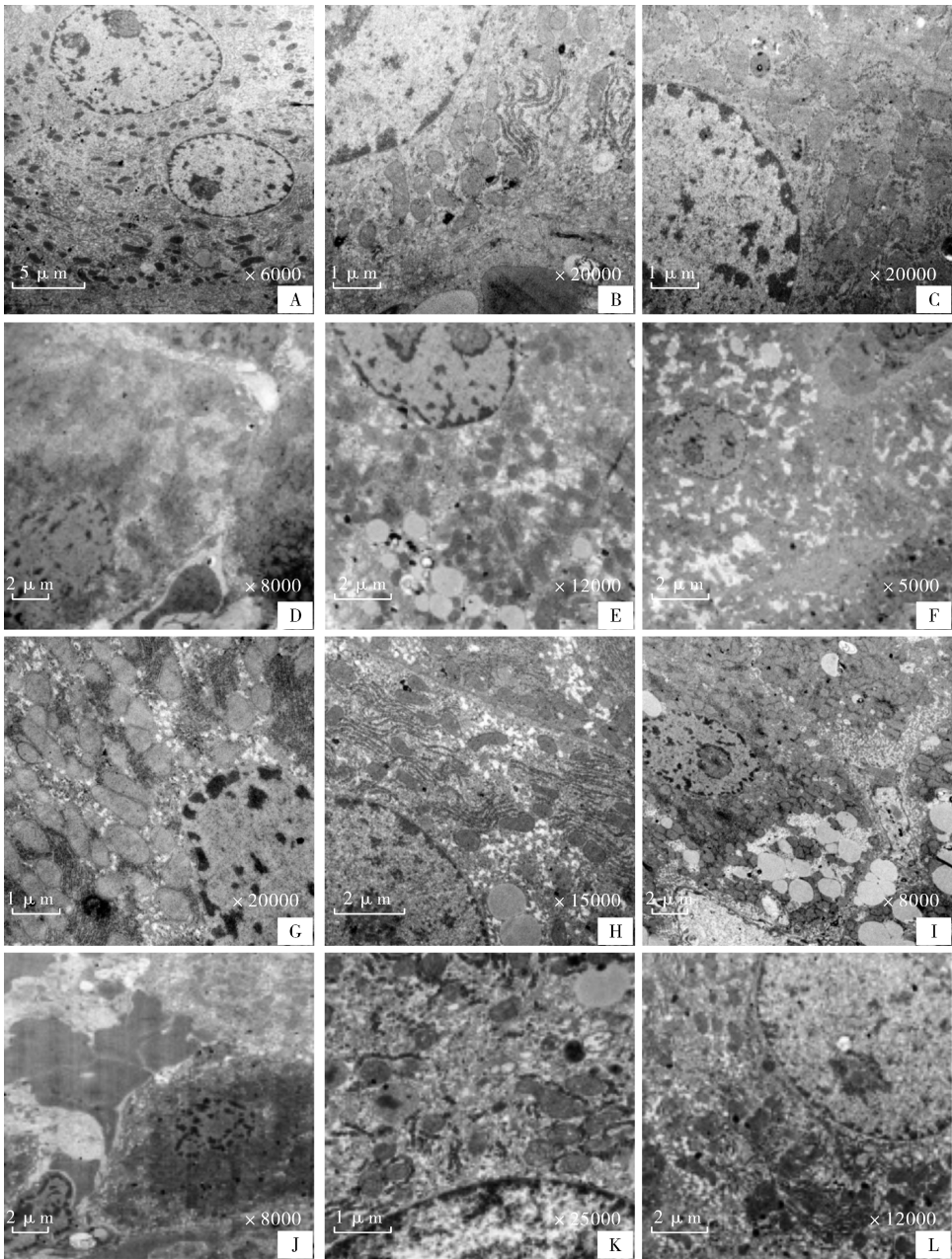
图 2 大鼠肝脏病理变化 (HE 染色 ×200)

3 讨论

药物性肝损伤是指在治疗过程中由于药物的毒性损害或对药物的过敏反应所导致的肝脏疾病，发病机制复杂，往往是多种机制先后或共同作用的结果。洛伐他汀在肝脏主要经 CYP3A4 代谢，大部分以代谢物的形式经胆汁排出，有可能通过抑制胆盐和胆汁酸排泄的相关蛋白而导致胆汁淤积性肝损伤，或经 CYP3A4 代谢过程中产生的亲电子基、氧自由基等^[3]可直接通过氧化损伤破坏细胞分子结构导致肝损害。Clarke 等^[10]则认为免疫反应也是肝毒性的机制之一。

抗结核药物致肝损害发病机制也相当复杂，有些尚不完全清楚，大多数对抗结核药物剂量有依赖

性，也有药物超敏反应引起。利福平为多种 CYP450 酶 (尤其是 CYP3A4) 的强效诱导剂，单用利福平出现的急性肝细胞损伤常常是超敏反应所致^[4]。利福平在肝中去乙酰化，能为异烟肼乙酰化提供乙酰基，利福平可诱导肝药酶加速乙酰异烟肼代谢为乙酰肼，因而明显增加异烟肼的肝毒性。而异烟肼属 CYP3A4 抑制剂，不论是快型还是慢型乙酰化代谢者，异烟肼均明显抑制 CYP3A4 活性，对慢乙酰化者更显著^[5]。异烟肼可能诱导脂质过氧化或引起氧化应激^[11-12]，最终致肝细胞死亡。吡嗪酰胺与异烟肼化学结构相似，故可能通过与异烟肼相似的损伤机制破坏肝细胞，过敏性损害在吡嗪酰胺所致肝损伤的机制中也有一定作用^[4]。



注：A、B、C 分别为空白对照组 10、35、55 d；D、E、F 分别为洛伐他汀组 10、35、55 d；G、H、I 分别为 HRZ 组 10、35、55 d；J、K、L 分别为洛伐他汀 + HRZ 组 10、35、55 d。

图 3 大鼠肝细胞电镜变化

异烟肼与 CYP2E1 的相互作用存在争议,分别有文献报道异烟肼可以有诱导 CYP2E1 的活性^[13-14]、抑制 CYP2E1 活性^[15]、对 CYP2E1 活性影响不大或呈双相作用^[16]。CYP2E1 在肝细胞物质代谢方面起重要作用,与肝脏的脂肪过氧化反应和解毒功能有关,大量实验结果证实 CYP2E1 诱导剂能加重其它底物的肝损伤,相反,CYP2E1 抑制剂可对抗肝毒效应^[17]。

本实验结果发现,与空白对照组比较,在给药 10 d 时,洛伐他汀 + HRZ 组肝功能生化指标均明显

升高,且 TBil、DBil、IBil 升高差异有统计学意义,而 AST、ALT、ALP 升高差异无统计学意义,肝损伤分类以胆汁淤积型肝损伤为主,提示洛伐他汀联合 HRZ 时短时间内即可能出现肝损伤,早期和定期监测肝功能至关重要。在给药 35、55 d 时,随着给药时间点延长,洛伐他汀 + HRZ 组肝损伤并未呈进行性增加,以上结果与病理、电镜观察结果一致,提示洛伐他汀联合 HRZ 所致肝损伤可能与给药时间相关,但随着给药时间延长,洛伐他汀联合 HRZ 所致肝损伤有可能存在适应性现象。药物性肝损伤适

应性现象主要通过改变机体的毒物动力学如抗氧化途径等,防止肝毒物导致有害生化事件^[18]。相关研究^[19-20]为药物性肝损伤适应性现象的解释提供了一定理论依据,但其具体机制仍需深入研究。理解并掌握药物性肝损伤适应性现象可避免临床治疗中不必要的停药,从而避免丧失重要的疾病控制手段。与此同时,与空白对照组比较,在给药 10、35、55 d 各时间点,洛伐他汀组和 HRZ 组亦有肝损伤发生,也以胆汁淤积型肝损伤为主,随着给药时间点延长,也具有联合用药类似的可能的肝损伤适应性现象。

进行组间两两比较时发现,在给药 10、35、55 d 各时间点,洛伐他汀 + HRZ 组 TBil、DBil、IBil 略高于或接近洛伐他汀组及 HRZ 组,而 AST、ALT、ALP 是 HRZ 组略高于或接近联合用药组及洛伐他汀单药组。但不管 TBil、DBil、IBil,还是 AST、ALT、ALP,除 AST 在给药 55 d 时洛伐他汀组与 HRZ 组比较差异有统计学意义外,其他各组间在各时间点两两比较均差异无统计学意义,提示洛伐他汀与 HRZ 联用后并未比洛伐他汀单用或 HRZ 单用更容易导致肝损伤。

综上所述,药物在启动肝损伤的同时也将激发恢复性组织修复(RTR)^[21]。肝损伤启动后,若 RTR 缺乏则损伤迅速进展,若 RTR 及时而充分则能限制和逆转肝损伤。因此,RTR 是肝损伤进展或消退的内在决定性因素^[22]。对于洛伐他汀联合 HRZ 引起的肝损伤,在很多细节上还需进一步设计实验深入探讨。

参考文献

- [1] 蔡佳,贺娟,徐贵丽,等.他汀类药物的临床应用研究进展[J].中国医院用药评价与分析,2015,15(2):281-283.
- [2] 李锋,卢水华.抗结核药所致药物性肝损害[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2014,8(23):4173-4176.
- [3] MURIEL P. Role of free radicals in liver diseases[J]. Hepatol Int, 2009,3(4):526-536.
- [4] 赖荣陶,陈成伟.抗结核药物所致肝损伤[J].中华肝脏病杂志,2011,19(8):634-636.
- [5] 张静,周宏源.异烟肼对 CYP2C19 和 CYP3A4 酶活性的影响及其与 NAT2 基因型的相关性[D].长沙:中南大学,2005.
- [6] CATANIA JR, MCGARRIGLE BP, RITTENHOUSE-OLSON K, et al. Induction of CYP2B and CYP2E1 in precision-cut rat liver slices cultured in defined medium[J]. Toxicol In Vitro, 2007,21(1):109-115.
- [7] WEN X, WANG JS, NEUVONEN PJ, 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.
- [8] CHALASANI NP, HAYASHI PH, BONKOVSKY HL, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Am J Gastroenterol, 2014,109(7):950-966.
- [9] HAYASHI PH, FONTANA RJ. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury[J]. Semin Liver Dis, 2014,34(2):134-144.
- [10] CLARKE AT, MILLS PR. Atorvastatin associated liver disease[J]. Dig Liver, 2006,38(10):772-777.
- [11] HUSSAIN SM, FRAZIER JM. Cellular toxicity of hydrazine in primary rat hepatocytes[J]. Toxicol Sci, 2002,69(2):424-432.
- [12] YUE J, PENG RX, YANG J, et al. CYP2E1 mediated isoniazid-induced hepatotoxicity in rats[J]. Acta Pharmacol Sin, 2004,25(5):699-704.
- [13] CHUNG HJ, CHOI YH, KIM SH, et al. Effects of enzyme inducers and inhibitors on the pharmacokinetics of intravenous ipriflavone in rats[J]. Pharm Pharmacol, 2006,58(4):449-457.
- [14] LEE AK, LEE EJ, LEE MG. Effects of enzyme inducers and inhibitors on the pharmacokinetics of intravenous torasemide in rats[J]. Res Commun Mol Pathol Pharmacol, 2003(113/114):193-200.
- [15] KINZIG-SCHIPPERS M, TOMALIK-SCHARTE D, JETTER A, et al. Should we use N-acetyltransferase type 2 genotyping to personalize isoniazid doses[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005,49(5):1733-1738.
- [16] SELF TH, CHRISMAN CR, BACIEWICZ AM, et al. Isoniazid drug and food interactions[J]. Am J Med Sci, 1999,317(5):304-311.
- [17] WARGOVICH MJ. Diallylsulfide and allylmethylsulfide are uniquely effective among organosulfur compounds in inhibiting CYP2E1 protein in animal models[J]. J Nutr, 2006,136(3 Suppl):832S-834S.
- [18] BURHAM PC. Molecular basis for adaptive responses during chemically induced hepatotoxicity[J]. Toxicol Sci, 2006,89(2):349-351.
- [19] GONZALEZ R, CRUZ A, FERRIN G, et al. Cytoprotective properties of rifampicin are related to the regulation of detoxification system and bile acid transporter expression during hepatocellular injury induced by hydrophobic bile acids[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2011,18(5):740-750.
- [20] MODICA S, PETRUZZELLI M, BELLAFANTE E, et al. Selective activation of nuclear bile acid receptor FXR in the intestine protects mice against cholestasis[J]. Gastroenterology, 2012,142(2):355-365.
- [21] KAPLOWITZ N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity[J]. Nat Rev Drug Discov, 2005,4(6):489-499.
- [22] MEHENDALE HM. Tissue repair: an important determinant of final outcome of toxicant-induced injury[J]. Toxicol Pathol, 2005,33(1):41-51.

(收稿日期:2017-03-27,修回日期:2017-06-16)