

【综述】

常用免疫抑制剂致肝损伤的研究进展

杜敏¹, 江振洲¹, 张陆勇^{1, 2*}

1. 中国药科大学新药筛选中心 江苏省药效研究与评价服务中心, 江苏 南京 210009

2. 广东药科大学 新药研发中心, 广东 广州 510006

摘要: 免疫抑制剂在临床上多用于防治免疫异常所致的疾病, 如抗器官移植排斥反应和自身免疫性疾病。然而, 免疫抑制剂在临床应用中具有明显的肝脏不良反应, 临床上多采用高效低毒的新型免疫抑制剂、免疫抑制剂间联合用药和联合保肝药等方式, 以减少其肝脏不良反应。对糖皮质激素、环孢素、他克莫司、硫唑嘌呤、环磷酰胺、雷公藤多苷和来氟米特等常用的免疫抑制剂所致肝损伤的研究进展进行综述, 以期免疫抑制剂在临床上的安全用药提供参考依据。

关键词: 免疫抑制剂; 肝损伤; 环孢素; 他克莫司; 硫唑嘌呤; 环磷酰胺; 雷公藤多苷

中图分类号: R979.5, R969.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2022) 05-0982-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.05.023

Research progress on liver injury caused by commonly used immunosuppressants

DU Min¹, JIANG Zhenzhou,¹ ZHANG Luyong^{1, 2}

1. New Drug Screening Center, Jiangsu Center for Pharmacodynamics Research and Evaluation, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

2. Center for Drug Research and Development, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

Abstract: Immunosuppressant is widely used to prevent and cure diseases caused by immune abnormalities, such as organ transplant rejection and autoimmune diseases. However, immunosuppressive agents have obvious hepatic adverse reactions in clinical application. In clinical practice, new immunosuppressants with high efficiency and low toxicity, combined use of immunosuppressants and combined hepatoprotective drugs are often used to reduce liver adverse reactions. In this paper, the research progress of liver injury induced by immunosuppressants such as glucocorticoid, cyclosporine, tacrolimus, azathioprine, cyclophosphamide, tripterygium glycosides and leflunomide was reviewed, which provided reference for the safe use of immunosuppressants in clinical practice.

Key words: immunosuppressant; liver injury; ring spore element; tacrolimus; azathioprine; cyclophosphamide; tripterygium wilfordii polyside

免疫抑制剂是一类对机体的免疫反应具有抑制作用的药物, 能抑制与免疫反应有关细胞的增殖和功能, 主要应用于抗器官移植排斥反应和自身免疫性疾病的治疗。但免疫抑制剂的作用是非特异的, 其降低机体的免疫功能会增加病原微生物感染的风险, 长期应用可能提高肿瘤发病率。多数免疫抑制剂的不良反应主要包括肝毒性、骨髓抑制、肾毒性等^[1]。

肝脏是机体免疫治疗中较常见的损伤器官, 临床报道免疫抑制剂所致肝毒性的主要表现为急性肝损伤, 血清中丙氨酸氨基转移酶 (glutamic pyruvic transaminase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (glutamic oxaloacetic transaminase, AST) 和胆红素升高等。如长期或大剂量使用环孢素会引发肝毒性, 其肝损伤发生率为10%~50%^[2], 环磷酰胺导致肝损害的发生率为15%~30%, 患者在使用标准

收稿日期: 2022-01-09

基金项目: 国家自然科学基金面上资助项目 (82074114, 81973562)

第一作者: 杜敏 (1995—), 女, 硕士研究生, 研究方向为分子药理学与毒代动力学。E-mail: dumincpu@163.com

*通信作者: 张陆勇, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为分子药理学与毒代动力学。E-mail: lyzhang@cpu.edu.cn

剂量的环磷酰胺治疗2~5周后会出现伴有黄疸的急性肝损伤^[3]。硫唑嘌呤致肝损伤的发生率为24.6%~38.3%，多数为胆汁淤积性肝炎，通常在开始使用后1~5年出现^[1]。国家食品药品监督管理局第46号不良反应通报，在2004—2011年雷公藤多苷片相关的病例报告多至633例，其中严重者53例(占8.4%)，药物性肝损伤在其不良反应中居首位^[4]。免疫抑制剂所致肝损伤程度与用药时间和用药剂量呈正相关；老年群体因生理机能减退，免疫功能降低，其肝脏不良反应发生率显著高于年轻患者^[5]。免疫抑制剂所致肝损伤已严重影响其在临床上广泛安全的应用。

目前免疫抑制剂从化学类型及来源可分为以下6类：糖皮质激素类(代表药品为甲泼尼龙、醋酸泼尼松等)；真菌产物类(代表药品为环孢素A、他克莫司、西罗莫司和吗替麦考酚酯等)；细胞毒类(代表药品为硫唑嘌呤、环磷酰胺和甲氨蝶呤等)；植物药类(代表药品为雷公藤多苷)；酶抑制剂类(代表药品为来氟米特和羟基脲等)；其他类(包括芬戈莫德、达利珠单抗和抗淋巴细胞球蛋白等)^[6]。由于不同的免疫抑制剂肝损伤发生的机制及降低肝毒性的对策不同，本文对临床报道中具有肝毒性的免疫抑制剂进行综述，以期对器官移植和自身免疫性疾病患者的临床安全用药提供指导。

1 免疫抑制剂的肝损伤机制

免疫抑制剂引起的肝损伤机制十分复杂，不同类型免疫抑制剂所致肝损伤的机制存在差异。目前研究发现其所致肝损伤机制主要与肝脂质过氧化、肝细胞凋亡、肝药酶代谢异常及基因多态性等相关。依据免疫抑制剂的分类分别总结糖皮质激素类、真菌产物类、细胞毒类、植物药类和酶抑制剂类等免疫抑制剂的肝损伤发生机制。

1.1 糖皮质激素类

糖皮质激素(glucocorticoid)是一类由肾上腺皮质束状带细胞分泌的甾体激素，按其对于下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴抑制作用的时间可分为3类：短效药物(氢化可的松和可的松)作用时间多在8~12 h；中效药物(泼尼松、泼尼松龙和甲基泼尼松)作用时间多在12~36 h；长效药物(地塞米松和倍他米松)作用时间多在36~54 h^[7]。糖皮质激素有很强的抗炎和免疫抑制作用，其治疗自身免疫性疾病时主要选用中效类药物。

糖皮质激素能够抑制巨噬细胞对抗原的吞噬及处理作用，抑制淋巴细胞RNA、DNA和蛋白质的

合成，干扰淋巴细胞在炎症因子作用下的分裂和增殖，干扰补体参与机体的免疫反应^[8]。此类药品的免疫抑制作用与其用药剂量密切相关，常规剂量下主要表现为抑制淋巴细胞的激活、转化，但在进行大剂量冲击治疗时，可直接造成淋巴细胞溶解和凋亡，以达到快速有效的免疫抑制^[9]。

糖皮质激素长期且高于生理剂量服用时，可导致肝脏肿大、脂肪变性，还会引发或加重非酒精性脂肪性肝炎以及慢性病毒性肝炎^[10]。此外，糖皮质激素治疗后停药或冲击治疗会导致具有致命风险的乙型肝炎再激活和自身免疫性肝炎恶化^[10]。目前报道发现高剂量静脉注射甲泼尼龙15 mg·kg⁻¹可引发急性肝损伤，导致急性肝功能衰竭和死亡^[12]。糖皮质激素临床上多用于药源性肝损伤的治疗，高剂量使用引发肝损伤时，应立即停药，但其肝损伤机制尚不明确^[13]。

1.2 真菌产物类

1.2.1 环孢素A(cyclosporin A) 环孢素A是从丝状真菌的代谢产物中分离得到的含有11个氨基酸的环肽，其作用机制是通过与T细胞内受体亲环蛋白(cyclophilins, CYP)结合形成复合物，进而结合钙调神经磷酸酶(calcineurin, CN)并阻止T细胞核因子家族(nuclear Factors of activated T cells, NFAT)的活化，阻止白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)的产生，抑制T、B淋巴细胞活性。

环孢素A具有亲脂性结构，在肝脏中代谢时容易与细胞膜连接并刺激脂质过氧化，造成肝脏抗氧化机制的受损。环孢素A会导致大鼠肝脏活性氧(reactive oxygen species, ROS)、硫代巴比妥酸反应物(thiobarbituric acid reactive substances, TBARS)升高，谷胱甘肽(glutathione, GSH)与氧化型谷胱甘肽(glutathiol, GSSG)的浓度比值随剂量相关性增加^[14]。此外，小鼠体内实验发现环孢素A可促进B淋巴细胞瘤-2蛋白(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)相关X蛋白(Bax)移位至线粒体，导致线粒体膜电位丧失并释放细胞色素C(cytochrome C, Cyt C)，激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteineyl aspartate specific proteinase, caspase)-9以及caspase-3，从而导致肝细胞凋亡^[15]。

1.2.2 他克莫司(tacrolimus) 他克莫司是由链霉菌通过发酵、纯化、分离出的23元环的大环内酯类抗生素，其在体外抑制T淋巴细胞的强度是环孢素A的10~100倍，其免疫抑制作用机制与环孢素相似，通过与FK506结合蛋白(FK506-binding protein,

FKBP-12)结合来抑制CN,阻止NFAT去磷酸化,导致T淋巴细胞活化和增殖受阻^[16]。

他克莫司的肝毒性主要与脂质过氧化反应有关,大鼠ig给予他克莫司60 mg·kg⁻¹可以增加大鼠肝细胞内ROS的生成,抑制一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达和一氧化氮(NO)的生成,并显著降低过氧化氢酶(catalase, CAT)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性以及增加丙二醛(malondialdehyde, MDA)的产生。此外,他克莫司可显著增加大鼠肝细胞中的DNA断裂从而产生基因毒性^[17]。

1.3 细胞毒类

1.3.1 硫唑嘌呤(azathioprine) 硫唑嘌呤是一种有机化合物,通过抑制嘌呤的合成而抑制DNA、RNA的合成,进而抑制淋巴细胞增殖,对T细胞增殖的抑制作用较为显著。硫唑嘌呤经肝脏代谢为6-巯基嘌呤,其后通过3种代谢酶途径进行转化:(1)经黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase from buttermilk, XO)代谢成非活性代谢物硫尿酸;(2)经次黄嘌呤磷酸核糖转移酶(hypoxanthine phosphoribosyl transferase, HPRT)产生6-巯鸟嘌呤(6-thioguanine, 6-TGN),发挥免疫抑制作用;(3)经硫嘌呤甲基转移酶(thiopurine methyltransferase, TPMT)释放6-甲基巯基嘌呤(6-methylmercaptopurine, 6-MMP),而6-MMP在肝内蓄积会导致肝脏损伤^[18]。

临床对炎症性肠病患者研究发现硫唑嘌呤不良反应主要与TPMT的活性和遗传多样性有关,当TPMT活性过高时,6-MMP的生成增加可引发肝脏毒性反应^[19],而6-TGN生成减少则不能达到药物治疗目的^[20],因此临床患者使用硫唑嘌呤前可考虑检测TPMT活性并监测6-TGN和6-MMP的浓度以优化硫唑嘌呤的剂量。此外,1位自身免疫性肝炎患者采用别嘌呤醇与较低剂量的硫唑嘌呤(剂量减少75%)联用的方法,可将硫嘌呤代谢转向6-TGN,从而增强免疫抑制作用并降低6-MMP水平,具有较低的肝毒性^[21]。

1.3.2 环磷酰胺(cyclophosphamide) 环磷酰胺是人工合成的双功能烷化剂和细胞周期非特异性药物,其在体外无活性,在人体内由细胞色素P450酶系统代谢转化成磷酰胺氮芥和丙烯醛^[22]。磷酰胺氮芥在细胞周期S期时,向DNA的鸟嘌呤碱基中添加烷基,抑制DNA和RNA的合成从而抑制核酸合成,发挥抗肿瘤和免疫抑制的作用。

丙烯醛会引发ROS的产生,破坏线粒体功能,增加氧化应激和肝细胞凋亡^[23]。给大鼠ip环磷酰胺150 mg·kg⁻¹引发肝细胞死亡是由丙烯醛在线粒体内产生过量ROS引起的,继而引发脂质过氧化(lipid peroxidation, LPO)、线粒体膜电位丧失和细胞色素C释放,最终通过激活caspase-3而导致肝细胞凋亡^[24]。此外,给小鼠ip环磷酰胺25 mg·kg⁻¹连续10 d所致肝损伤与炎症反应有关,过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR γ)的激活可以抑制促炎因子转录^[25],而环磷酰胺给药显著抑制大鼠肝脏PPAR γ ,其后通过激活核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)增加了肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)的释放^[26]。

1.4 植物药类

雷公藤多苷(tripterygium glycosides)是从卫矛科植物雷公藤去皮根部经提取、精制后制成的非甾体类免疫抑制剂,通过抑制固有免疫系统的激活以及减少炎症细胞浸润和炎症因子表达,降低免疫排斥反应。研究表明雷公藤多苷引起的肝毒性主要与氧化应激、肝药酶代谢异常、免疫介导的肝损伤以及肝细胞凋亡等相关。雷公藤多苷引起小鼠肝损伤时,明显降低血清中的SOD及谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px),显著升高肝匀浆中的LPO,从而引起脂质过氧化反应导致肝毒性^[27]。此外,雷公藤多苷诱导斑马鱼肝毒性伴随肝细胞的凋亡,表现为Bcl-2蛋白表达降低,而Bax蛋白表达增强,通过改变凋亡蛋白Bcl-2与Bax比例诱导肝细胞凋亡^[28]。雷公藤多苷可以抑制大鼠B、T淋巴细胞的增殖能力及自然杀伤细胞活性,释放多种活性介质,如TNF- α 、白细胞介素-18(IL-18)和NO等;而血清IL-18水平明显升高,进一步诱导多种与肝细胞损害有关的细胞因子的产生,并能增强自杀相关因子配体(factors associated suicide ligand, FasL)表达,而Fas-FasL系统与某些肝损害也密切相关^[29]。

1.5 酶抑制剂类

来氟米特(leflunomide)是人工合成的异唑衍生物,其通过抑制线粒体二氢乳酸脱氢酶的活性,从而抑制淋巴细胞的嘧啶合成,进而抑制T、B细胞的增殖。

2010年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)发布的安全通告显示,在2002—

2009年,共有49例来氟米特所致的严重肝损伤,包括14例致命性肝衰竭,警示在来氟米特治疗期间必须监测肝功能^[30]。A771726是来氟米特药理活性代谢物,研究显示来氟米特和A771726通过ATP合酶调节抑制线粒体氧化磷酸化复合物和线粒体膜电位紊乱使ATP快速耗尽,致肝细胞损伤^[31]。小鼠ig给予来氟米特10 mg·kg⁻¹所诱导的肝损伤可能通过Toll样受体4(Toll-like receptors,TLR4)介导的NF-κB活化,激活磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶点(PI3K/Akt/mTOR)通路所引起的^[32]。此外,来氟米特治疗的小鼠肝脏出现转化生长因子(transforming growth factor-β,TGF-β)显著增加,提示来氟米特诱导的肝毒性可能与诱导肝纤维化有关^[33]。

1.6 其他类

芬戈莫德(FTY720)是鞘氨醇-1-磷酸(S1P)受体激动剂,用于治疗多发性硬化症。临床试验发现在接受FTY720(0.5 mg·d⁻¹)治疗的成人患者中,8%出现ALT值升高超过正常上限(ULN)的3倍^[34]。1项欧洲安全性数据审查发现在使用FTY720时有7例发生了临床明显的肝损伤,且3例需要肝移植^[35]。2021年1月,英国药品与健康产品管理局(Medicines and Healthcare products Regulatory Agency,MHRA)警示FTY720具有严重肝损伤风险,若血清转氨酶高于ULN 5倍,立即停用^[36]。FTY720在临床应用中有显著肝损伤现象,但其导致肝损伤的机制尚不清楚。

达珠单抗(daclizumab)是针对CD25的人源化单克隆抗体。在410名参加达珠单抗临床研究的多发性硬化症患者中,肝脏不良事件发生率为15%,严重率为1%;ALT升高超过ULN 3倍的发生率为9%,高于ULN 5倍的发生率为4%^[37]。2018年5月,欧洲药品管理局(European Medicines Agency,EMA)药物警戒风险评估委员会(Pharmacovigilance Risk Assessment Committee,PRAC)发布达珠单抗对肝脏造成严重肝损伤风险的警告,建议暂停其上市许可并召回产品^[38]。临床报道1例达珠单抗致多发性硬化症患者肝功能衰竭的病例报告,并指出其诱导肝损伤作用与自然杀伤细胞过度活化有关^[39]。

2 减轻免疫抑制剂肝损伤的对策

免疫抑制剂引起的肝损伤已严重影响其在临床上的广泛应用。为了最大程度地发挥免疫抑制剂的药效,笔者总结了目前常用于减轻其肝损伤的

对策。如研究作用于新靶点的高效低毒免疫抑制剂;免疫抑制剂的联合用药;以及根据免疫抑制剂所致肝损伤的共性特点,选择合适的保肝药进行联合使用。

2.1 研发高效低毒免疫抑制剂

吗替麦考酚酯和西罗莫司等新型高效低毒免疫抑制剂在临床应用中发生肝脏损伤的报道极少。1996—2012年,在拉丁美洲发生的176例药物性肝损伤报告中,无1例由西罗莫司引起,仅1例由霉酚酸酯引起,且停药后血清转氨酶恢复正常^[40]。2004—2013年,美国发生的899例药物性肝损伤病例中,无1例由西罗莫司和霉酚酸酯引起^[41]。此外,他克莫司可引起肾移植受者发生肝损伤,而改用西罗莫司后肝损伤情况得以恢复^[42]。但目前免疫抑制剂所致肝损伤仍时有报道,因此寻求高效、低毒的免疫抑制剂可为患者提供更安全有效的治疗。

2.2 不同作用机制的免疫抑制剂联合用药

临床上常采用不同作用机制的免疫抑制剂联合用药的方法,以减少药物剂量和不良反应,提高临床治疗效果。如,环孢霉素A/他克莫司+吗替麦考酚酯+糖皮质激素组成的三联疗法是目前权威的器官移植免疫抑制治疗用药方案,联用后各药作用于淋巴细胞激活的不同时期从而发挥协同作用,能够更好发挥免疫抑制作用的同时,减少各免疫抑制剂的剂量从而降低肝损伤。吗替麦考酚酯与他克莫司联合作为免疫抑制治疗具有提高同种异体移植存活率和保护肾小球滤过率的作用,是成人肾移植受者首选的维持免疫抑制组合^[43]。生地黄为免疫调节剂,有类激素样作用,其与雷公藤配伍可在保证疗效的同时减少雷公藤用量,从而减轻肝毒性^[44]。

2.3 联合保肝药

免疫抑制剂引起的肝脏损伤与其诱导的氧化应激及脂质过氧化有关,大量研究表明槲皮素^[45]、白芍^[46]、L-精氨酸^[47]和N-乙酰半胱氨酸^[48]等均可通过调节机体抗氧化能力,抑制免疫抑制剂所致的肝脏毒性。免疫抑制剂往往通过改变肝药酶活性介导肝脏损伤,雷公藤多苷可以抑制小鼠肝脏细胞色素P450超家族(cytochrome P450 proteins,CYP)中CYP3A4酶活性的作用,逍遥散通过诱导激活肝脏CYP3A的活性显著加速雷公藤多苷的代谢,从而实现对雷公藤多苷引起肝毒性的改善作用^[49]。双环醇通过抑制肝细胞凋亡,改善雷公藤多苷所致的肝细胞变性和坏死^[50]。此外,高良姜素通过激活Nrf2/

HO-1 信号传导, 减弱了环磷酰胺诱导的 ROS 产生、炎症和细胞凋亡^[24]。

3 结语

免疫抑制剂在器官移植、自身免疫性疾病治疗方面发挥不可替代的作用, 但肝脏毒性限制其在临床上的广泛应用。糖皮质激素、环孢素 A、他克莫司、硫唑嘌呤、环磷酰胺和雷公藤多苷等免疫抑制剂所致肝损伤大多表现为急性肝损伤, 所致肝损伤程度与用药时间和用药剂量呈正相关, 肝毒性机制与肝脂质过氧化、肝细胞凋亡、肝药酶代谢异常有关。目前对免疫抑制剂肝毒性的研究已取得长足进步, 但研究主要集中在其直接肝毒性。而人用药品注册技术要求国际协调会 (ICH) 于 2005 年发布“人用药物免疫毒性研究”指导原则, 指出要关注以下 2 类药物的免疫毒性: (1) 以调节免疫功能为治疗目的的药物; (2) 细胞毒性肿瘤药物。近年来雷公藤甲素 (雷公藤类制剂的药效成分之一) 免疫毒性研究显示, 雷公藤甲素破坏肝脏免疫系统的正常功能, 引发机体对外界刺激 (无明显毒性剂量的脂多糖) 作出过度反应, 最终导致肝脏损伤^[51]。可见对于免疫抑制剂的免疫毒性机制有待更深入的研究。

目前所用的减毒保肝措施是应用新型高效低毒免疫抑制剂、不同作用机制免疫抑制剂联合用药以及联合用保肝药等方式。但是, 有效并适用于推广的减毒保肝措施还有待建立, 建议临床使用免疫抑制剂时应早期、定期监测肝功能, 警惕肝损伤的发生。此外, 进一步研究和开发作用于新靶点的高效低毒免疫抑制剂将为器官移植和自身免疫性疾病患者减少用药风险。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 徐薇. 免疫抑制剂的副作用及合理使用 [A]//2012 年浙江省内科学年会论文集 [C]. 宁波: 浙江省内科学会, 2012: 44-49.
Xu W. Side effects and rational use of immunosuppressive agents [A]// 2012 Zhejiang Internal Medicine Annual Meeting Proceedings [C]. Ningbo: Zhejiang Internal Medicine Society, 2012: 44-49.
- [2] Loeschenberger B, Niess L, Würzner R, et al. Calcineurin inhibitor-induced complement system activation via ERK1/2 signalling is inhibited by SOCS-3 in human renal tubule cells [J]. Eur J Immunol, 2018, 48(2): 330-343.
- [3] 徐婧, 张卓莉. 环磷酰胺治疗自身免疫疾病中的不良反应及防治 [J]. 中华临床医师杂志, 2012, 6(15): 4397-4399.
Xu J, Zhang Z L. Adverse reactions and prevention of cyclophosphamide in the treatment of autoimmune diseases [J]. Chin J Clin Physicians, 2012, 6(15): 4397-4399.
- [4] 国家食品药品监督管理局提醒关注雷公藤制剂的用药安全 [J]. 中国药物评价, 2012, 29(1): 3.
State Food and Drug Administration reminds people to pay attention to the drug safety of Tripterygium wilfordii preparation [J]. China Drug Eval, 2012, 29(1): 3.
- [5] 高奥, 郭代红, 姚翀. 4 826 例免疫抑制剂及相关器官移植用药致药品不良反应自发报告分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(4): 484-488.
Gao A, Guo D H, Yao C. Spontaneous report of 4826 cases of adRs induced by immunosuppressive drugs and related organ transplantation [J]. Chin J Hosp Drug Eval Anal, 2020, 20(4): 484-488.
- [6] 张石革. 免疫抑制剂的进展与临床应用评价 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2008(11): 803-808.
Zhang S G. Progress and clinical application evaluation of immunosuppressants [J]. Chin J Hosp Drug Eval Anal, 2008(11): 803-808.
- [7] 张建中. 皮肤病治疗学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 634-638.
Zhang J Z. Dermatologic Therapy [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 634-638.
- [8] 冯丽. 糖皮质激素的药理作用及临床应用中的不良反应 [J]. 中国农村卫生事业管理, 2017, 37(5): 622-623.
Feng L. Pharmacological effects of glucocorticoids and adverse reactions in clinical application [J]. Manag Rural Health Serv China, 2017, 37(5): 622-623.
- [9] 于晓红. 免疫抑制剂的研究进展 [A]//中国转化医学和整合医学学术交流会(上海站)论文汇编 [C]. 上海: 福建医科大学附属第一医院中华高血压杂志编辑部, 2015: 354-355.
Yu X H. Research progress of immunosuppressive agents [A]// Chinese Translational Medicine and Integrated Medicine Academic Exchange Conference (Shanghai Station) [C]. Shanghai: Editorial Department of Chinese Journal of Hypertension, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, 2015: 354-355.
- [10] Itoh S, Igarashi M, Tsukada Y, et al. Nonalcoholic fatty liver with alcoholic hyalin after long-term glucocorticoid therapy [J]. Acta Hepatogastroenterol (Stuttg), 1977, 24(6): 415-418.
- [11] Cottin J, Pierre S, Pizzoglio V, et al. Methylprednisolone-related liver injury: A descriptive study using the French pharmacovigilance database [J]. Clin Res Hepatol

- Gastroenterol, 2020, 44(5): 662-673.
- [12] Kimura H, Takeda A, Kikukawa T, et al. Liver injury after methylprednisolone pulse therapy in multiple sclerosis is usually due to idiosyncratic drug-induced toxicity rather than autoimmune hepatitis [J]. Mult Scler Relat Disord, 2020, 42: 102065.
- [13] 周金. 糖皮质激素治疗高胆红素血症伴急性药物性肝损伤的临床疗效及其对肝功能指标的影响 [J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(30): 114-116.
- Zhou J. Clinical efficacy of glucocorticoids in the treatment of hyperbilirubinemia with acute drug-induced liver injury and its effect on liver function indices [J]. J Clinical Rational Drug Use, 201, 14(30): 114-116.
- [14] Hagar H H. The protective effect of taurine against cyclosporine A-induced oxidative stress and hepatotoxicity in rats [J]. Toxicol Lett, 2004, 151(2): 335-343.
- [15] Justo P, Lorz C, Sanz A, et al. Intracellular mechanisms of cyclosporin A-induced tubular cell apoptosis [J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(12): 3072-3080.
- [16] Ordóñez-Robles M, Santos-Beneit F, Martín J F. Unraveling nutritional regulation of tacrolimus biosynthesis in *Streptomyces tsukubaensis* through omic Approaches [J]. Antibiotics (Basel), 2018, 7(2): 39.
- [17] Ferjani H, El Arem A, Bouraoui A, et al. Protective effect of mycophenolate mofetil against nephrotoxicity and hepatotoxicity induced by tacrolimus in Wistar rats [J]. J Physiol Biochem, 2016, 72(2): 133-144.
- [18] Guedes A L V, Andrade A R, Nunes V S, et al. Histological remission of autoimmune hepatitis after the addition of allopurinol and azathioprine dose reduction [J]. Autops Case Rep, 2017, 7(2): 35-42.
- [19] Dubinsky M C, Yang H, Hassard P V, et al. 6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-MP resistance in patients with inflammatory bowel disease [J]. Gastroenterology, 2002, 122(4): 904-915.
- [20] Cuffari C, Dassopoulos T, Turnbough L, et al. Thiopurine methyltransferase activity influences clinical response to azathioprine in inflammatory bowel disease [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2004, 2(5): 410-417.
- [21] Roberts R L, Gearry R B, Barclay ML. Allopurinol-thiopurine combination therapy in inflammatory bowel disease: are there genetic clues to this puzzle? [J]. Pharmacogenomics, 2010, 11(11): 1505-1508.
- [22] Kern J C, Kehrer J P. Acrolein-induced cell death: a caspase-influenced decision between apoptosis and oncosis/necrosis [J]. Chem Biol Interact, 2002, 139(1): 79-95.
- [23] Moghe A, Ghare S, Lamoreau B, et al. Molecular mechanisms of acrolein toxicity: relevance to human disease [J]. Toxicol Sci, 2015, 143(2): 242-255.
- [24] Aladaileh S H, Abukhalil M H, Saghir S A M, et al. Galangin activates Nrf2 signaling and attenuates oxidative damage, inflammation, and apoptosis in a rat model of cyclophosphamide-induced hepatotoxicity [J]. Biomolecules, 2019, 9(8): 346.
- [25] Hamsa T P, Kuttan G. Ipomoea obscura ameliorates cyclophosphamide-induced toxicity by modulating the immune system and levels of proinflammatory cytokine and GSH [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2010, 88(11): 1042-1053.
- [26] Mahmoud A M. Hesperidin protects against cyclophosphamide-induced hepatotoxicity by upregulation of PPAR γ and abrogation of oxidative stress and inflammation [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2014, 92(9): 717-724.
- [27] 付晓春, 沈小莉, 李红群, 等. 雷公藤多苷促进斑马鱼肝脏损伤和氧化应激的实验研究 [J]. 医学信息, 2019, 32(5): 79-82, 90.
- Fu X C, Shen X L, Li H Q, et al. Effects of *Tripterygium wilfordii* polyglycosides on liver injury and oxidative stress in zebrafish [J]. Med Inform, 2019, 32(5): 79-82, 90.
- [28] 付晓春, 沈小莉, 俞航萍, 等. 雷公藤多苷促进斑马鱼肝细胞凋亡的实验研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(10): 1032-1038.
- Fu X C, Shen X L, Yu H P, et al. Experimental study on hepatocyte apoptosis induced by *Tripterygium wilfordii* polyglycosides in zebrafish [J]. Chin J Hosp Pharm, 2019, 39(10): 1032-1038.
- [29] Wang J, Miao M, Zhang Y, et al. Quercetin ameliorates liver injury induced with *Tripterygium* glycosides by reducing oxidative stress and inflammation [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2015, 93(6): 427-433.
- [30] 魏彩冰, 周莲娣, 张家维, 等. 槲皮素拮抗雷公藤甲素诱导的小鼠肝损伤的机制研究 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2019, 50(5): 684-688.
- Wei C B, Zhou L D, Zhang J W, et al. Effect of quercetin on liver injury induced by triptolide in mice [J]. J Sichuan Univ: Med Ed, 2019, 50(5): 684-688.
- [31] Xuan J, Ren Z, Qing T, et al. Mitochondrial dysfunction induced by leflunomide and its active metabolite [J]. Toxicology, 2018, 396-397: 33-45.
- [32] Elshaer R E, Tawfik M K, Nosseir N, et al. Leflunomide-induced liver injury in mice: Involvement of TLR4 mediated activation of PI3K/mTOR/NF κ B pathway [J]. Life Sci, 2019, 235: 116824.
- [33] Bilasy S E, Essawy S S, Mandour M F, et al. Myelosuppressive and hepatotoxic potential of leflunomide and methotrexate combination in a rat model

- of rheumatoid arthritis [J]. Pharmacol Rep, 2015, 67(1): 102-114.
- [34] Kappos L, Radue E W, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis [J]. N Engl J Med, 2010, 362(5): 387-401.
- [35] Yang C C, Ro L S, Tsai N W, et al. Real-world evidence on the safety and effectiveness of fingolimod in patients with multiple sclerosis from Taiwan [J]. J Formos Med Assoc, 2021, 120(1 Pt 2): 542-550.
- [36] 英国提示芬戈莫德的严重肝损伤和疱疹性脑膜脑炎风险 [J]. 中国医药导刊, 2021, 23(2): 155.
The RISK of severe liver damage and herpetic meningoencephalitis was raised in the UK [J]. China Med Rev, 2021, 23(2): 155.
- [37] Gold R, Radue E W, Giovannoni G, et al. Safety and efficacy of daclizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: 3-year results from the SELECTED open-label extension study [J]. BMC Neurol, 2016, 16: 117.
- [38] 欧盟评估证实达利珠单抗的风险大于获益 [J]. 中国药物评价, 2018, 35(3): 177.
European evaluation confirms that the risk of dalizumab outweighs the benefit [J]. China Drug Eval, 2018, 35(3): 177.
- [39] Stettner M, Gross C C, Mausberg A K, et al. A fatal case of daclizumab-induced liver failure in a patient with MS [J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2019, 6(2): e539.
- [40] Hernández N, Bessone F, Sánchez A, et al. Profile of idiosyncratic drug induced liver injury in Latin America: an analysis of published reports [J]. Ann Hepatol, 2014, 13(2): 231-239.
- [41] Chalasani N, Bonkovsky H L, Fontana R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: The DILIN prospective study [J]. Gastroenterology, 2015, 148(7): 1340-52.e7.
- [42] Mesar I, Kes P, Hudolin T, et al. Rescue therapy with sirolimus in a renal transplant recipient with tacrolimus-induced hepatotoxicity [J]. Ren Fail, 2013, 35(10): 1434-1435.
- [43] Dalal P, Shah G, Chhabra D, et al. Role of tacrolimus combination therapy with mycophenolate mofetil in the prevention of organ rejection in kidney transplant patients [J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2010, 3: 107-115.
- [44] 凡磊, 张大虎. 地黄叶总苷胶囊联合低剂量雷公藤多苷治疗肾移植术后蛋白尿疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(1): 75-78.
- Fan L, Zhang D H. Effect of Total glucoside capsule combined with low-dose *Tripterygium wilfordii* glycoside on proteinuria after kidney transplantation [J]. J Mod Integr Chin West Med, 2019, 28(1): 75-78.
- [45] Doustimotlagh A H, Kokhdan E P, Vakilpour H, et al. Protective effect of *Nasturtium officinale* R. Br and quercetin against cyclophosphamide-induced hepatotoxicity in rats [J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(7): 5001-5012.
- [46] 李振彬, 王志强, 耿丽芬, 等. 白芍总苷对雷公藤多苷治疗狼疮肾炎减毒增效作用的实验研究 [A]//2009中国中西医结合系统性红斑狼疮研究学术会议资料汇编 [C]. 杭州: 中国中西医结合学会风湿病专业委员会, 2009: 62-66.
Li Z B, Wang Z Q, Geng L F, et al. Effect of total glucosides of *Paeony* on attenuated and synergistic effects of *Tripterygium wilfordii* glycosides in the treatment of lupus nephritis [A]// 2009 Chinese Integrated Traditional and Western Medicine Systemic Lupus Erythematosus Research Conference Data Collection [C]. Hangzhou: Rheumatology Professional Committee of Chinese Society of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2009: 62-66.
- [47] Kurus M, Esrefoglu M, Karabulut A B, et al. Oral L-arginine protects against cyclosporine-induced hepatotoxicity in rats [J]. Exp Toxicol Pathol, 2008, 60(4/5): 411-419.
- [48] Kaya H, Koc A, Sogut S, et al. The protective effect of *N*-acetylcysteine against cyclosporine A-induced hepatotoxicity in rats [J]. J Appl Toxicol, 2008, 28(1): 15-20.
- [49] 柴智. 逍遥散对雷公藤致大鼠肝毒性的保护作用及其机制研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2012.
Chai Z. The protective effect and mechanism of Xiaoyao Powder on hepatotoxicity induced by *Tripterygium wilfordii* in rats [D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2012.
- [50] 刘宁, 张友文, 张丹, 等. 双环醇对雷公藤多苷诱导小鼠肝损伤的保护作用研究 [J]. 中国药物警戒, 2016, 13(7): 385-388, 393.
Liu N, Zhang Y W, Zhang D, et al. Protective effect of dicyclol on liver injury induced by *Tripterygium wilfordii* glycosides in mice [J]. Pharmacovigil Chin, 2016, 13(7): 385-388, 393.
- [51] Yuan Z, Zhang H, Hasnat M, et al. A new perspective of triptolide-associated hepatotoxicity: Liver hypersensitivity upon LPS stimulation [J]. Toxicology, 2019, 414: 45-56.

[责任编辑 李红珠]