

线粒体功能障碍在药物性肝损伤中的研究进展



孙慧娟¹, 胡文凯¹, 刘树民²

1. 黑龙江中医药大学研究生院 (哈尔滨 150040)

2. 黑龙江中医药大学中医药研究院 (哈尔滨 150040)

【摘要】药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是一种由药物引起的肝脏损伤, 其机制复杂且多样化, 严重者引发肝功能衰竭, 影响患者的生活质量和生存率。近年来, 研究发现线粒体功能障碍在 DILI 的发生和发展中起着关键作用。线粒体作为细胞能量代谢的中心, 其功能受损会导致肝细胞能量不足, 并引发氧化应激和肝细胞死亡等反应。当前, 虽然已有多项研究揭示了线粒体损伤的不同机制及其与 DILI 之间的关联, 但仍缺乏对具体机制及影响因素的系统性阐释。因此, 本文旨在综述线粒体功能障碍在 DILI 中的最新研究进展, 重点关注线粒体损伤在 DILI 中的机制和影响因素, 通过分析现有文献, 希望为临床 DILI 干预和治疗提供指导。

【关键词】线粒体功能障碍; 药物性肝损伤; 机制; 影响因素

【中图分类号】R 575 **【文献标识码】**A

Research progress of mitochondrial dysfunction in drug-induced liver injury

SUN Huijuan¹, HU Wenkai¹, LIU Shumin²

1. Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. Research Institute of Chinese Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Corresponding author: LIU Shumin, Email: keji-liu@163.com

【Abstract】Drug-induced liver injury (DILI) is a type of drug-induced liver injury with complex and diverse mechanisms that can lead to liver failure in severe cases, thereby affecting patients' quality of life and survival. In recent years, mitochondrial dysfunction has been shown to play a key role in the occurrence and development of DILI. As the center of cellular energy metabolism, impaired mitochondrial function not only leads to energy deficiency in hepatocytes but also may trigger a series of chain reactions, such as oxidative stress and hepatocyte death. Although several studies have revealed different mechanisms of mitochondrial damage and their associations with DILI, there is still a lack of systematic elucidation of the specific mechanisms and influencing factors. Therefore, this article aims to comprehensively review the latest research progress on mitochondrial dysfunction in DILI, with a particular emphasis on the mechanisms and influencing factors of mitochondrial damage. By analyzing existing literature, it is hope to provide valuable insights and guidance for the clinical intervention and treatment of DILI.

【Keywords】Mitochondrial dysfunction; Drug-induced liver injury; Mechanism; Influencing factors

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202411103

基金项目: 国家重点研发计划“中药现代化”重点专项 (2022YFC3502100、2022YFC3502102、2022YFC3502102-04)

通信作者: 刘树民, 教授, 博士研究生导师, Email: keji-liu@163.com

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是指由于药物或药物代谢产物引起的肝脏损伤^[1-2]。在 DILI 的初期阶段, 表现为一系列非特异性症状, 如畏寒、低热、皮肤瘙痒以及肝区不适等。随着病情的加重, 出现严重的消化道出血、腹水和肝性脑病等并发症, 最终导致肝衰竭^[3]。多种药物如阿司匹林和多西环素等, 均可诱发 DILI^[4-5]。流行病学研究显示, DILI 的发生率在不同人群和药物中存在显著差异, 通常在 1%~15% 之间^[6]。DILI 是药物研发中导致候选药物失败以及上市药物退市的最常见不良反应, 严重影响了相关药物的研发及市场准入和使用^[7]。

线粒体功能障碍是 DILI 发生的一个重要机制。线粒体是细胞内的能量工厂, 负责产生三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 并调节细胞的代谢、氧化还原状态和细胞凋亡等重要生理功能^[8]。在肝细胞中, 线粒体不仅参与脂肪酸氧化、氨基酸代谢和糖异生, 还在解毒和药物代谢中发挥关键作用^[9]。而线粒体功能障碍引发的 ATP 合成减少、氧化应激、钙离子稳态、炎症级联反应等推动了 DILI 的发生发展。有毒药物在代谢过程中产生有害的代谢产物直接或间接影响线粒体的功能, 通过抑制线粒体呼吸链复合物 (mitochondrial respiratory chain complexes, MRCC), 导致 ATP 合成减少和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的过量产生, 膜电位下降等, 进而诱导能量代谢障碍, 最终引发氧化应激和细胞死亡^[2, 10]。而线粒体异常伴随的细胞内钙离子稳态失衡, 进一步加重肝细胞的损伤^[11]; 此外,

线粒体的功能障碍还可能通过激活炎症通路, 形成恶性循环, 进一步加重肝损伤^[12]。尽管已有大量研究探讨了 DILI 的发生机制, 但关于线粒体在 DILI 中的具体作用仍需进一步阐明。本综述旨在系统总结线粒体功能障碍在 DILI 中的重要性, 分析线粒体功能障碍如何影响肝细胞的生理病理状态, 并探讨潜在的治疗策略, 以期临床干预提供新的思路和依据。

1 线粒体和肝脏

1.1 线粒体功能

线粒体是由酶和线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 的双层膜结构组成的细胞器, 负责 ATP 的合成和细胞代谢调节, 是细胞的能量工厂。位于线粒体内膜的 MRCC 在氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, OXPHOS) 和 ATP 生成过程中发挥着至关重要的作用^[13]。此外, 线粒体还参与三羧酸循环、脂肪酸氧化、葡萄糖、氨基酸、脂肪酸、胆固醇和血红素的生物合成途径、钙稳态以及氨、二硫化氢和 ROS 等细胞废物的处理和再利用。线粒体还通过线粒体外膜极化、细胞色素 c 释放以及半胱天冬酶 3 和 7 激活参与细胞凋亡的内在途径来调节程序性细胞死亡^[14-15], 见图 1。

1.2 肝细胞中的肝脏代谢功能和线粒体活性

肝脏是主要的代谢器官, 负责调节脂质、糖类和蛋白质的代谢。在肝细胞中, 线粒体不仅通过 OXPHOS 过程产生 ATP 参与能量代谢, 还在

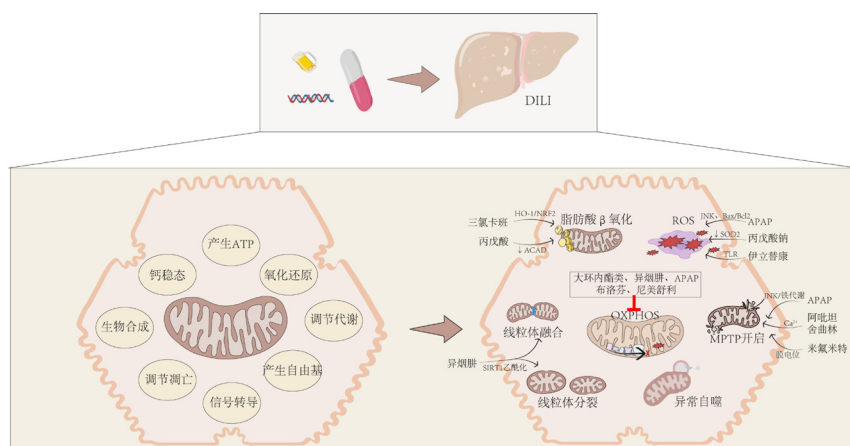


图1 线粒体在肝脏中的生理功能以及在药物性肝损伤中的病理机制

Figure 1. Physiological functions of mitochondrion in the liver and pathological mechanisms in drug-induced liver injury

注: 本图由Adobe Illustrator绘制; OXPHOS.氧化磷酸化; MPTP.线粒体通透性转换孔; ACAD.酰基辅酶A脱氢酶; APAP.对乙酰氨基酚; ROS.活性氧; NRF2.核因子E2相关因子; JNK.c-Jun氨基酸激酶; SOD2.超氧化物歧化酶2; TLR.Toll样受体; SIRT1.沉默信息调节因子1。

脂质代谢、氨基酸代谢和解毒过程中发挥重要作用。线粒体活性直接影响肝细胞的代谢能力,包括糖异生、脂肪生成和分解、OXPHOS 等。

1.2.1 肝线粒体与糖异生

肝脏糖异生主要在肝线粒体中进行,是内源性葡萄糖产生的主要来源,是肝脏的重要代谢过程。在禁食状态下,乳酸成为能量来源之一,首先被线粒体内乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)氧化为丙酮酸,丙酮酸被丙酮酸羧化酶进一步转化为草酰乙酸^[16]。然后草酰乙酸在苹果酸脱氢酶的催化下被还原为苹果酸,并输出到细胞质中。在细胞质中,苹果酸被磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)催化发生脱羧反应,转化为磷酸烯醇丙酮酸。最后,磷酸烯醇丙酮酸继续参与后续的糖异生反应,通过一系列酶促反应,最终将非糖物质(如乳酸)转化为葡萄糖^[17]。在分段禁食期间,肝脏糖异生还促进脂肪组织中的脂肪分解,导致非酯化脂肪酸的释放,这些脂肪酸通过 β 氧化和生酮作用在肝脏线粒体中转化为酮体,为肝外组织提供代谢燃料。肝脏线粒体功能障碍可能导致糖异生能力下降和能量代谢异常,促进胰岛素抵抗、糖尿病和非酒精性脂肪性肝病的发生^[16, 18]。

1.2.2 肝线粒体与脂肪生成及分解

肝细胞通过调节线粒体的功能来平衡脂肪的合成和分解。它们不仅参与脂肪酸的 β 氧化,还在脂肪生成过程中起到关键作用。在高脂饮食或肥胖状态下,肝线粒体的脂肪酸氧化能力降低,导致脂肪在肝细胞内积累,进而引发脂肪肝病^[19]。

1.2.3 肝线粒体与OXPHOS

线粒体通过 OXPHOS 过程调控肝细胞的能量供应和代谢状态,从而影响肝脏的功能。OXPHOS 过程发生在线粒体内膜上,涉及多个重要的酶复合体和运输体。电子传递链是 OXPHOS 的核心机制,由 MRCC I(泛醌氧化还原酶)、MRCC II(琥珀酸泛醌氧化还原酶)、MRCC III(泛醇细胞色素 c 氧化还原酶)、MRCC IV(细胞色素 c 氧化酶)和 MRCC V(ATP 合酶)组成。这些复合物通过将底物(如还原型辅酶 I 和还原型黄素二核苷酸)中的电子转移到氧分子上,推动质子从线粒体基质泵入内膜间隙,从而形成跨

膜的质子梯度,为 ATP 合成提供了动力,并在 ATP 合成酶作用下合成 ATP。OXPHOS 过程产生的 ROS 不仅是副产物,同时也是细胞信号转导的重要分子。适量的 ROS 可以促进细胞增殖与适应性反应,然而过量的 ROS 则会导致氧化应激,损害肝细胞结构和功能,导致脂肪酸累积、炎症反应和细胞凋亡进而加重肝脏损伤^[20-21]。因此,维持线粒体的健康和功能对于支持肝脏的正常代谢和预防相关疾病具有重要意义。

1.2.4 线粒体通透性转换孔/线粒体外膜极化和肝细胞死亡

线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, MPTP)的打开是导致线粒体功能障碍的重要机制之一。MPTP 的开启通常由钙离子过载和氧化应激诱导,导致线粒体膜的通透性变化,从而引发细胞死亡和组织损伤。MPTP 的开启会导致线粒体膜电位丧失,ATP 合成停止,同时释放促凋亡因子如细胞色素 c,进而诱导肝细胞死亡。研究发现,药物或其他外部刺激引起的线粒体功能障碍可能会导致 MPTP 的异常开启,从而加速肝细胞的损伤和死亡^[22]。

2 药物诱导的线粒体功能障碍和肝损伤

药物介导的线粒体毒性是 DILI 的重要机制之一。有毒药物通过直接或间接抑制线粒体功能干扰 mtDNA 的转录和蛋白质合成等多种途径诱导线粒体毒性,最终引发线粒体功能障碍,其机制涉及 MPTP 异常、OXPHOS 障碍、线粒体脂肪酸 β 氧化、ROS 增加、质量调控系统受损、钙离子调控失常等,见图 1。

2.1 MPTP与DILI

药物及其反应性代谢物在肝脏线粒体中诱导 MPTP 开启,造成以细胞凋亡或坏死为特征的溶细胞性肝炎,从而导致肝功能衰竭。对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)通过激活 c-Jun 氨基酸激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)为磷酸化的 JNK,并与 Btk 优先结合的 SH3 结构域结合蛋白相互作用易位到线粒体,开放 MPTP,促进氧化应激和 ROS 的产生,导致肝细胞死亡^[23-24]。而过量的 ROS 可进一步打开 MPTP,加剧肝损伤。APAP 还可导致亚铁易位到线粒体中,干扰铁代谢,从而导致 MPTP 开放和线粒体功能障碍,诱导肝细胞损伤^[25]。阿吡坦作为 MPTP 的苯二氮卓

受体,能加速钙离子诱导的线粒体通透性转换,从而增大线粒体膜通透性,导致肝细胞中严重的谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 耗竭,增强肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 毒性和细胞死亡^[26]。来氟米特是一种用于治疗类风湿性关节炎的抗炎药,其肝损伤机制可能为来氟米特存在潜在的线粒体易感性,诱导线粒体膜去极化,导致 MPTP 开放,时间和浓度依赖性诱导 ATP 耗竭,释放 LDH^[27]。舍曲林作为一种抗抑郁药,常用于治疗抑郁症的相关症状,现已有舍曲林相关肝损伤的报道。Li 等^[28]研究发现,在大鼠肝脏线粒体中,舍曲林能解耦线粒体 OXPHOS 并抑制 MRCC I 和 MRCC V 的活性,通过诱导钙离子介导的线粒体 MPTP,诱导 LDH 释放,迅速耗尽细胞 ATP,进而引发肝毒性。异烟肼通过增加线粒体膜通透性,促进线粒体离子通道和 MPTP 持续打开,导致线粒体 OXPHOS 解耦,线粒体膜电位降低,ATP 合成减少,引发线粒体肿胀,进而诱导肝细胞凋亡^[29]。因此,深入研究 MPTP 的生物学功能和调控机制对理解 DILI 具有重要意义。

2.2 电子传递链、OXPHOS与DILI

研究表明,许多药物通过抑制电子传递链的活性,促进氧化应激,导致线粒体功能障碍,从而引发肝细胞的损伤和死亡。Woodhead 等^[30]通过毒理学模型分析发现大环内酯类抗生素(如克拉霉素和索利霉素)可能通过抑制线粒体电子传递链,抑制胆汁酸转运蛋白胆盐输出泵、多药耐药相关蛋白 3 和 4 表达,导致胆汁酸淤积,血清丙氨酸氨基转移酶升高,进而导致肝脏毒性。异烟肼能显著抑制线粒体呼吸链中还原型辅酶 I 和还原黄素腺嘌呤二核苷酸的活性,影响线粒体中的三羧酸循环,减少 ATP 合成进而干扰能量代谢,诱导肝损伤^[31]。布洛芬和尼美舒利等非甾体抗炎药,通过解偶联线粒体 OXPHOS,导致肝细胞 ATP 耗竭^[24]。OXPHOS 的异常不仅限于能量产生的减少,还会导致 ROS 的过量产生,进而引发氧化应激反应,损伤肝细胞膜和 DNA,影响肝细胞的正常功能^[32]。APAP 过量使用导致中间代谢产物 N-乙酰对苯醌亚胺 (N-acetyl-p-benzoquinonimine, NAPQI) 的积累。一部分的 NAPQI 与 GSH 结合并形成共价蛋白加合物,而剩下的未被结合的 NAPQI 则会与肝细胞大分子共

价结合,增强肝细胞通透性,消耗 ATP 水平并引发 ROS 异常升高,触发线粒体的氧化应激,从而引起肝细胞坏死和急性肝衰竭。线粒体损伤和氧化应激的恶性循环,是 APAP 导致肝细胞损伤的原因^[33-34]。因此,针对 DILI 的研究需要深入了解 OXPHOS 和电子传递链的功能障碍机制。通过改善线粒体功能,增强 OXPHOS 的能力,可能为 DILI 的治疗提供新的思路和方法。

2.3 线粒体脂肪酸 β 氧化与DILI

肝脏线粒体脂肪酸 β 氧化是肝脏脂肪酸代谢的重要过程,在能量产生和脂质代谢中扮演着核心角色。药物诱导的脂肪肝病是一种特定类型的 DILI,有毒药物通过促进脂肪酸的合成和抑制其氧化,导致肝脏脂肪的异常积聚,进而引发药物性脂肪性肝炎等更严重的肝损伤^[35]。过量使用丙戊酸竞争性地抑制 β 氧化第一步的酶-酰基辅酶 A 脱氢酶的 mRNA 和蛋白质表达,干扰肝细胞中的线粒体脂肪酸 β 氧化,减少中链和长链脂肪酸从细胞质转移到线粒体基质中,引起肝脏微粒体和过氧化物酶体中的氧化应激,进一步诱导微泡脂肪变性进展^[36]。三氯卡班通过增加 GSH 合成酶调节亚基、自噬受体 p62、血红素加氧酶-1、核因子 E2 相关因子 2 等氧化应激相关基因表达,抑制线粒体脂肪酸氧化,进而诱导 HepaRG 细胞脂毒性^[37]。Zhao 等^[38]研究提出茴香脑二硫代硫酮(一种缓释 H_2S 供体)改善脂肪酸代谢的具体机制可能是显著抑制乙酰辅酶 A 羧化酶 1、脂肪酸合酶、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 的过表达,并上调脂肪酸转运蛋白、肝脂肪酸结合蛋白、脂肪酸去饱和酶的水平,促进线粒体融合和脂肪酸 β 氧化。这表明改善线粒体功能与脂肪酸代谢的平衡,可能为 DILI 的治疗提供新的思路和方法。因此,针对线粒体脂肪酸 β 氧化的干预,促进脂肪酸的正常代谢,可能成为治疗 DILI 的新策略。

2.4 ROS增加与DILI

研究表明,许多常用药物在代谢过程中会产生 ROS,特别是在肝脏中,ROS 的过量积累会导致肝细胞的氧化损伤和凋亡,从而引发 DILI^[39]。APAP 在代谢过程中会产生大量的 ROS,激活 JNK,上调 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax)/B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma 2, Bcl-2) 比例,导致肝脏炎症和细胞凋亡^[40]。

Komulainen 等^[41]通过 HepG2 细胞体外模型研究发现,抗癫痫药物丙戊酸钠导致 HepG2 细胞的 ATP 水平显著下降,耗氧率下降和线粒体膜电位降低,增加线粒体 ROS 的水平,降低线粒体超氧化物歧化酶 2 的蛋白质表达,这进一步表明了由于线粒体 ROS 消除能力受损而引发的氧化应激反应,诱导肝脏毒性。伊立替康是用于治疗转移性结直肠癌的一线化疗药物,通过诱导原代肝细胞内 ROS 的产生,并上调巨噬细胞中的 Toll 样受体 1-8 表达,下调过氧化物酶体增殖物激活受体 α 、肉碱棕榈酰转移酶 1A,上调酰基辅酶 A 氧化酶 1,引起肝脏脂质代谢紊乱及炎症反应^[42-43]。综上所述,ROS 的增加在 DILI 中扮演了重要角色,理解其机制有助于开发新的治疗策略,降低 DILI 的发生率,未来的研究应继续探索抗氧化治疗的有效性及其在临床中的应用潜力。

2.5 线粒体质量控制受损与 DILI

线粒体质量控制 (mitochondrial quality control, MQC) 通过调节线粒体的生物合成、动态变化、选择性自噬 (线粒体自噬) 等机制,维护线粒体的功能和完整性。然而, DILI 常常与 MQC 密切相关,药物的毒性作用可能导致线粒体的损伤,从而引发细胞的氧化应激、炎症反应和细胞死亡等一系列病理变化。线粒体生物发生主要受线粒体生物发生调节因子沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α) 和核呼吸因子 1 (nuclear respiratory factor 1, NRF1) 的调节。异烟肼诱导的肝损伤机制与增加 SIRT1 乙酰化,无法启动 PGC-1 α 和 NRF1 转录,破坏线粒体生物发生和线粒体稳态有关^[44]。此外,异烟肼通过降低线粒体融合蛋白 2 和动力蛋白相关蛋白 1 的水平,影响线粒体的正常分裂和融合,使受损的线粒体无法修复,减少线粒体的数量,导致保护性线粒体网络紊乱,从而启动肝细胞凋亡程序^[45]。APAP 可通过生成有毒代谢物,直接损伤线粒体,导致线粒体膜的破裂和功能失调,从而引发肝细胞的死亡^[46]。药物的毒性作用还可能通过抑制线粒体自噬的途径,导致损伤线粒体的积累,使得细胞无法有效清除受损的线粒体,进一步加重细胞的损伤^[47]。此外, MQC 的失调不仅影响肝细胞的健

康,还可能通过释放线粒体损伤相关分子模式引发全身性炎症反应,进一步加重肝损伤的程度^[48]。因此,针对 MQC 的干预可能成为治疗 DILI 的新策略。通过改善线粒体功能、促进线粒体自噬,可能有助于减轻药物引起的肝损伤,提高肝脏的耐受性和修复能力^[49]。

2.6 线粒体钙离子调控失常与 DILI

线粒体钙离子调控失常在 DILI 中扮演着关键角色。研究表明,药物诱导的肝损伤常伴随线粒体内钙离子浓度的异常升高,这种钙超载可导致 MPTP 的开放, MPTP 的打开意味着线粒体内膜不再是质子的屏障,由此产生的 OXPHOS 解耦联导致线粒体停止产生 ATP,从而导致肝细胞功能的能量不足进而引发肝细胞凋亡或坏死^[50]。乙醛是乙醇代谢过程中的中间产物,具有明显的细胞毒性和氧化应激效应,长期饮酒可导致线粒体内钙离子超载,线粒体外膜破裂,诱导细胞凋亡,导致酒精性肝病^[51]。钙离子的异常调控不仅会影响 ATP 的合成,还会导致 ROS 的过量产生,进一步加重肝细胞的氧化应激和炎症反应^[52]。因此,针对线粒体钙离子稳态的干预策略被认为是治疗 DILI 的重要方向。

3 影响药物诱导的肝线粒体功能障碍的因素

药物诱导的肝线粒体功能障碍是一个复杂的过程,受多种因素的影响,包括药物本身的特性、个体的遗传易感性、mtDNA 变异及非遗传宿主因素等。

3.1 药物因素

药物的化学特性、剂量及其代谢途径对肝线粒体的影响至关重要。许多药物在肝脏代谢过程中会产生有毒代谢物,这些代谢物可能直接损伤线粒体结构和功能。药物 (例如阿司匹林、丙戊酸、四环素) 和一些内源性化合物可以通过抑制线粒体 β 氧化酶,抑制线粒体 β 氧化和 OXPHOS,损害线粒体 DNA 转录,或减少线粒体 DNA 复制。某些抗生素和化疗药物会通过增加 ROS 的生成,导致线粒体膜电位的丧失和 ATP 合成的减少,从而引发肝细胞的凋亡和坏死^[53]。此外,药物的联合使用也可能导致药物间的相互作用,增加肝脏的负担,进而加重线粒体损伤。药物剂量和持续用药时间也是影响肝线粒体功能障碍和 DILI 的关

键因素。大量研究表明,四环素相关的微泡性脂肪变性具有剂量依赖性,而长期使用胺碘酮治疗即使在停止治疗后也会引起肝损伤,这与其在肝脏、肺和脂肪组织等不同组织中的蓄积有关^[54-56]。

3.2 遗传易感性

个体的遗传背景在药物诱导的肝损伤中扮演重要角色。基因多态性可能影响药物的代谢酶活性,进而影响药物的毒性。CYP450 酶系的遗传变异会影响药物的代谢速率,从而影响肝脏的毒性反应,导致个体对特定药物的敏感性增加,从而提高药物诱导的肝损伤风险^[57]。例如,何首乌本身无毒,其发生肝毒性主要是和免疫易感人群中含有易感基因相关,如 *HLA-B35:01* 等位基因。因此,在使用何首乌时,应特别注意患者的个体差异和机体状态,对于携带易感基因或存在免疫紊乱的人群,应谨慎使用何首乌及相关制剂^[58]。

3.3 mtDNA 变异

mtDNA 的突变可能导致线粒体呼吸链复合体的功能障碍,干扰 ATP 的合成和 ROS 的清除能力,进而影响肝细胞的能量代谢和氧化还原状态^[59]。研究发现,抗肿瘤药物(氟他胺)、抗帕金森病药物(托卡朋)和化疗药物引起的特定 mtDNA 突变与 DILI 的发生有显著关联。这些变异可能影响线粒体对药物的反应,导致肝细胞对药物的耐受性降低,进而加重肝损伤。且特定 mtDNA 单倍群与线粒体遗传学、药物毒性易感性及个体间差异有关。

3.4 非遗传个体因素

个体非遗传因素,如年龄、性别、营养状态和合并疾病等,也会影响药物诱导的肝线粒体功能障碍。老年患者由于线粒体功能的自然衰退,对药物的代谢能力下降,更容易受到由红霉素、异烟肼和阿莫西林等多种药物的影响而引起 DILI^[61]。性别也被证明会影响 DILI 发生风险,由于代谢效率不同,女性和男性的易感程度也不同。性激素、妊娠和生长激素水平会影响药物代谢,男性的葡萄糖醛酸化率更高,因此对 APAP 的清除率更高^[62-63]。此外,营养不良和其他合并症如肥胖和代谢综合征等可通过改变肝脏的代谢环境,增加肝细胞对药物的敏感性,从而加重肝损伤^[57]。

4 结语

在 DILI 发生机制中,线粒体功能障碍已被广

泛认可为其关键机制之一。有毒药物会通过多种途径损害线粒体的结构和功能,导致细胞能量代谢紊乱、氧化应激增加,最终引发肝细胞的凋亡和坏死。基于线粒体功能障碍在 DILI 中的重要作用,未来的研究应关注多靶点治疗策略的开发,即结合线粒体保护剂、抗氧化剂和促进自噬的药物,以达到更好的治疗效果。此外,个体化治疗策略的制定也将成为研究的重点,依据患者的基因背景和药物代谢特征,选择最适合的治疗方案。同时,基于细胞模型和动物模型的研究将为新药的开发提供重要的实验依据。然而,目前大多数研究的样本量较小,缺乏长期追踪的数据,且不同研究之间在研究设计、模型选择和结果解读上可能存在差异。这些因素可能导致对线粒体功能在 DILI 中角色的理解不够全面。因此,未来的研究需要更大规模的临床试验来验证线粒体功能与 DILI 之间的关系,同时建议采用多中心合作的方式,以整合不同地区和人群的数据,增强研究的普适性和准确性。

伦理声明:不适用

作者贡献:研究构思与论文撰写:孙慧娟;查阅文献:胡文凯;经费支持与论文审校:刘树民

数据获取:不适用

利益冲突声明:无

致谢:不适用

参考文献

- 1 张秋月. 药物性肝损伤的临床新进展[J]. 中华灾害救援医学, 2024, 11(8): 925-927, 941. [Zhang QY. Recent clinical advances in drug-induced liver injury[J]. Chinese Journal of Disaster Medicine, 2024, 11(8): 925-927, 941.] DOI: [10.13919/j.issn.2095-6274.ZHJY202405044](https://doi.org/10.13919/j.issn.2095-6274.ZHJY202405044).
- 2 Garcia-Cortes M, Robles-Diaz M, Stephens C, et al. Drug induced liver injury: an update[J]. Arch Toxicol, 2020, 94(10): 3381-3407. DOI: [10.1007/s00204-020-02885-1](https://doi.org/10.1007/s00204-020-02885-1).
- 3 Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE, et al. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury[J]. Hepatology, 2011, 54(3): 931-939. DOI: [10.1002/hep.24481](https://doi.org/10.1002/hep.24481).
- 4 Hassan A, Fontana RJ. The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. Liver Int, 2019, 39(1): 31-41. DOI: [10.1111/liv.13931](https://doi.org/10.1111/liv.13931).
- 5 Chalasani NP, Maddur H, Russo MW, et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of idiosyncratic drug-

- induced liver injury[J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(5): 878–898. DOI: [10.14309/ajg.0000000000001259](https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001259).
- 6 Pop A, Halegoua-DeMarzio D, Barnhart H, et al. Amiodarone and dronedarone causes liver injury with distinctly different clinical presentations[J]. *Dig Dis Sci*, 2024, 69(4): 1479–1487. DOI: [10.1007/s10620-023-08251-2](https://doi.org/10.1007/s10620-023-08251-2).
- 7 Holt M, Ju C. Drug-induced liver injury[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2010, (196): 3–27. DOI: [10.1007/978-3-642-00663-0_1](https://doi.org/10.1007/978-3-642-00663-0_1).
- 8 冯同, 高瑕, 王波, 等. 线粒体质量控制失调与特发性肺纤维化的关系研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(1): 78–83. [Feng T, Gao X, Wang B, et al. Research progress on the correlation between mitochondrial quality control disorders and idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2022, 47(1): 78–83.] DOI: [10.11855/j.issn.0577-7402.2022.01.0078](https://doi.org/10.11855/j.issn.0577-7402.2022.01.0078).
- 9 Coulson SZ, Duffy BM, Staples JF. Mitochondrial techniques for physiologists[J]. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, 2024, 271: 110947. DOI: [10.1016/j.cbpb.2024.110947](https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2024.110947).
- 10 Jia R, Oda S, Tsuneyama K, et al. Establishment of a mouse model of troglitazone-induced liver injury and analysis of its hepatotoxic mechanism[J]. *J Appl Toxicol*, 2019, 39(11): 1541–1556. DOI: [10.1002/jat.3838](https://doi.org/10.1002/jat.3838).
- 11 Michelotti P, Duarte T, Dalla CL. Analyzing mitochondrial function in a drosophila melanogaster PINK1B9–null mutant using high-resolution respirometry[J]. *J Vis Exp*, 2023, 10: (201). DOI: [10.3791/65664](https://doi.org/10.3791/65664).
- 12 Kolarić TO, Ninčević V, Smolić R, et al. Mechanisms of hepatic cholestatic drug injury[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2019, 7(1): 86–92. DOI: [10.14218/JCTH.2018.00042](https://doi.org/10.14218/JCTH.2018.00042).
- 13 Zotta A, O'Neill LAJ, Yin M. Unlocking potential: the role of the electron transport chain in immunometabolism[J]. *Trends Immunol*, 2024, 45(4): 259–273. DOI: [10.1016/j.it.2024.02.002](https://doi.org/10.1016/j.it.2024.02.002).
- 14 Zong Y, Li H, Liao P, et al. Mitochondrial dysfunction: mechanisms and advances in therapy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 124. DOI: [10.1038/s41392-024-01839-8](https://doi.org/10.1038/s41392-024-01839-8).
- 15 Karbowski M, Neutzn A. Neurodegeneration as a consequence of failed mitochondrial maintenance[J]. *Acta Neuropathol*, 2012, 123(2): 157–171. DOI: [10.1007/s00401-011-0921-0](https://doi.org/10.1007/s00401-011-0921-0).
- 16 Rui L. Energy metabolism in the liver[J]. *Compr Physiol*, 2014, 4(1): 177–197. DOI: [10.1002/cphy.c130024](https://doi.org/10.1002/cphy.c130024).
- 17 She P, Shiota M, Shelton KD, et al. Phosphoenolpyruvate carboxykinase is necessary for the integration of hepatic energy metabolism[J]. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(17): 6508–6517. DOI: [10.1128/MCB.20.17.6508-6517.2000](https://doi.org/10.1128/MCB.20.17.6508-6517.2000).
- 18 Yook JS, Taxin ZH, Yuan B, et al. The SLC25A47 locus controls gluconeogenesis and energy expenditure[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(9): e2216810120. DOI: [10.1073/pnas.2216810120](https://doi.org/10.1073/pnas.2216810120).
- 19 Lee H, Lee TJ, Galloway CA, et al. The mitochondrial fusion protein OPA1 is dispensable in the liver and its absence induces mitohormesis to protect liver from drug-induced injury[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6721. DOI: [10.1038/s41467-023-42564-0](https://doi.org/10.1038/s41467-023-42564-0).
- 20 LeFort KR, Rungratanawanich W, Song BJ. Contributing roles of mitochondrial dysfunction and hepatocyte apoptosis in liver diseases through oxidative stress, post-translational modifications, inflammation, and intestinal barrier dysfunction[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 34. DOI: [10.1007/s00018-023-05061-7](https://doi.org/10.1007/s00018-023-05061-7).
- 21 Zhang Y, Fan Y, Hu H, et al. ZHX2 emerges as a negative regulator of mitochondrial oxidative phosphorylation during acute liver injury[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 7527. DOI: [10.1038/s41467-023-43439-0](https://doi.org/10.1038/s41467-023-43439-0).
- 22 Sato T, Segawa M, Sekine S, et al. Mild depolarization is involved in troglitazone-induced liver mitochondrial membrane permeability transition via mitochondrial iPLA₂ activation[J]. *J Toxicol Sci*, 2019, 44(11): 811–820. DOI: [10.2131/jts.44.811](https://doi.org/10.2131/jts.44.811).
- 23 Nguyen NT, Du K, Akakpo JY, et al. Mitochondrial protein adduct and superoxide generation are prerequisites for early activation of c-jun N-terminal kinase within the cytosol after an acetaminophen overdose in mice[J]. *Toxicol Lett*, 2021, 338: 21–31. DOI: [10.1016/j.toxlet.2020.12.005](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.12.005).
- 24 Aires CC, Ijlst L, Stet F, et al. Inhibition of hepatic carnitine palmitoyl-transferase I (CPT 1A) by valproyl-CoA as a possible mechanism of valproate-induced steatosis[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79(5): 792–799. DOI: [10.1016/j.bcp.2009.10.011](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.10.011).
- 25 Hu J, Kholmukhamedov A, Lindsey CC, et al. Translocation of iron from lysosomes to mitochondria during acetaminophen-induced hepatocellular injury: protection by starch-desferal and minocycline[J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 97: 418–426. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2016.06.024](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.06.024).
- 26 Berson A, Descatoire V, Sutton A, et al. Toxicity of alpidem, a peripheral benzodiazepine receptor ligand, but not zolpidem, in rat hepatocytes: role of mitochondrial permeability transition and metabolic activation[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, 299(2): 793–800. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11602696/>
- 27 Xuan J, Ren Z, Qing T, et al. Mitochondrial dysfunction induced by leflunomide and its active metabolite[J]. *Toxicology*, 2018, 396–397: 33–45. DOI: [10.1016/j.tox.2018.02.003](https://doi.org/10.1016/j.tox.2018.02.003).
- 28 Li Y, Couch L, Higuchi M, et al. Mitochondrial dysfunction induced by sertraline, an antidepressant agent[J]. *Toxicol Sci*, 2012, 127(2): 582–591. DOI: [10.1093/toxsci/kfs100](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs100).
- 29 Zhuang X, Li L, Liu T, et al. Mechanisms of isoniazid and rifampicin-induced liver injury and the effects of natural medicinal ingredients: a review[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1037814. DOI: [10.3389/fphar.2022.1037814](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1037814).
- 30 Woodhead JL, Yang K, Oldach D, et al. Analyzing the mechanisms behind macrolide antibiotic-induced liver injury using quantitative systems toxicology modeling[J]. *Pharm Res*, 2019, 36(3): 48. DOI: [10.1007/s11095-019-2582-y](https://doi.org/10.1007/s11095-019-2582-y).
- 31 Lee KK, Fujimoto K, Zhang C, et al. Isoniazid-induced cell death is precipitated by underlying mitochondrial complex I dysfunction in mouse hepatocytes[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 65: 584–594. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.038](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.038).
- 32 Niu L, Cao Q, Zhang T, et al. Simultaneous detection of mitochondrial viscosity and peroxynitrite in livers from

- subjects with drug-induced fatty liver disease using a novel fluorescent probe[J]. *Talanta*, 2023, 260: 124591. DOI: [10.1016/j.talanta.2023.124591](https://doi.org/10.1016/j.talanta.2023.124591).
- 33 Shi C, Hao B, Yang Y, et al. JNK signaling pathway mediates acetaminophen-induced hepatotoxicity accompanied by changes of glutathione S-transferase A1 content and expression[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1092. DOI: [10.3389/fphar.2019.01092](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01092).
- 34 Lambrecht R, Rudolf F, Ückert AK, et al. Non-canonical BIM-regulated energy metabolism determines drug-induced liver necrosis[J]. *Cell Death Differ*, 2024, 31(1): 119–131. DOI: [10.1038/s41418-023-01245-7](https://doi.org/10.1038/s41418-023-01245-7).
- 35 Lopez-Pascual E, Rienda I, Perez-Rojas J, et al. Drug-induced fatty liver disease (DIFLD): a comprehensive analysis of clinical, biochemical, and histopathological data for mechanisms identification and consistency with current adverse outcome pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(10): 5203. DOI: [10.3390/ijms25105203](https://doi.org/10.3390/ijms25105203).
- 36 Ezhilarasan D, Mani U. Valproic acid induced liver injury: an insight into molecular toxicological mechanism[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2022, 95: 103967. DOI: [10.1016/j.etap.2022.103967](https://doi.org/10.1016/j.etap.2022.103967).
- 37 Nakamura H, Matsui T, Shinozawa T. Triclorcarban induces lipid droplet accumulation and oxidative stress responses by inhibiting mitochondrial fatty acid oxidation in HepaRG cells[J]. *Toxicol Lett*, 2024, 396: 11–18. DOI: [10.1016/j.toxlet.2024.04.002](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2024.04.002).
- 38 Zhao C, Yu N, Li W, et al. Slow-release H₂S donor anethole dithiolethione protects liver from lipotoxicity by improving fatty acid metabolism[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 549377. DOI: [10.3389/fphar.2020.549377](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.549377).
- 39 李晓芸, 钟巍, 茅益民. 他汀类药物相关药性肝损伤[J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(6): 659–663. [Li XY, Zhong W, Mao YM. Statin-related drug-induced liver injury[J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2023, 31(6): 659–663.] DOI: [10.3760/cma.j.cn501113-20230418-00174](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20230418-00174).
- 40 Liu F, Liu Y, Peng Q, et al. Creatinine accelerates APAP-induced liver damage by increasing oxidative stress through ROS/JNK signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 959497. DOI: [10.3389/fphar.2022.959497](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.959497).
- 41 Komulainen T, Lodge T, Hinttala R, et al. Sodium valproate induces mitochondrial respiration dysfunction in HepG2 in vitro cell model[J]. *Toxicology*, 2015, 331: 47–56. DOI: [10.1016/j.tox.2015.03.001](https://doi.org/10.1016/j.tox.2015.03.001).
- 42 Pu S, Pan Y, Zhang Q, et al. Endoplasmic reticulum stress and mitochondrial stress in drug-induced liver injury[J]. *Molecules*, 2023, 28(7): 3160. DOI: [10.3390/molecules28073160](https://doi.org/10.3390/molecules28073160).
- 43 Liu B, Ding C, Tang W, et al. Hepatic ROS mediated macrophage activation is responsible for irinotecan induced liver injury[J]. *Cells*, 2022, 11(23): 3791. DOI: [10.3390/cells11233791](https://doi.org/10.3390/cells11233791).
- 44 Zhang T, Ikejima T, Li L, et al. Impairment of mitochondrial biogenesis and dynamics involved in isoniazid-induced apoptosis of HepG2 cells was alleviated by p38 MAPK pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 753. DOI: [10.3389/fphar.2017.00753](https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00753).
- 45 Li F, Zhou J, Li Y, et al. Mitochondrial damage and Drp1 overexpression in rifampicin- and isoniazid-induced liver injury cell model[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2019, 7(1): 40–45. DOI: [10.14218/JCTH.2018.00052](https://doi.org/10.14218/JCTH.2018.00052).
- 46 Mohi-Ud-Din R, Mir RH, Sawhney G, et al. Possible pathways of hepatotoxicity caused by chemical agents[J]. *Curr Drug Metab*, 2019, 20(11): 867–879. DOI: [10.2174/1389200220666191105121653](https://doi.org/10.2174/1389200220666191105121653).
- 47 Singh B, Avula K, Sufi SA, et al. Defective mitochondrial quality control during dengue infection contributes to disease pathogenesis[J]. *J Virol*, 2022, 96(20): e0082822. DOI: [10.1128/jvi.00828-22](https://doi.org/10.1128/jvi.00828-22).
- 48 Rocca C, Soda T, De Francesco EM, et al. Mitochondrial dysfunction at the crossroad of cardiovascular diseases and cancer[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 635. DOI: [10.1186/s12967-023-04498-5](https://doi.org/10.1186/s12967-023-04498-5).
- 49 Wang F, Han J, Wang X, et al. Roles of HIF-1 α /BNIP3 mediated mitophagy in mitochondrial dysfunction of letrozole-induced PCOS rats[J]. *J Mol Histol*, 2022, 53(5): 833–842. DOI: [10.1007/s10735-022-10096-4](https://doi.org/10.1007/s10735-022-10096-4).
- 50 Matuz-Mares D, González-Andrade M, Araiza-Villanueva MG, et al. Mitochondrial calcium: effects of its imbalance in disease[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(5): 801. DOI: [10.3390/antiox11050801](https://doi.org/10.3390/antiox11050801).
- 51 王晓英. Ca²⁺ 信号转导在急性乙醛性肝损伤发病机制作用中的探讨[D]. 济南: 山东大学, 2008. [Wang XY. A study on the effect of the Ca²⁺ signal transduction in the pathogenesis of acute alcoholic liver injury[D]. Jinan: Shandong University, 2008.] DOI: [10.7666/d.Y1348559](https://doi.org/10.7666/d.Y1348559).
- 52 Wen B, Zhou K, Hu C, et al. Salidroside ameliorates ischemia-induced neuronal injury through AMPK dependent and independent pathways to maintain mitochondrial quality control[J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(4): 1133–1153. DOI: [10.1142/S0192415X2250046X](https://doi.org/10.1142/S0192415X2250046X).
- 53 Fromenty B, Pessayre D. Inhibition of mitochondrial beta-oxidation as a mechanism of hepatotoxicity[J]. *Pharmacol Ther*, 1995, 67(1): 101–154. DOI: [10.1016/0163-7258\(95\)00012-6](https://doi.org/10.1016/0163-7258(95)00012-6).
- 54 Babatin M, Lee SS, Pollak PT. Amiodarone hepatotoxicity[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2008, 6(3): 228–236. DOI: [10.2174/157016108784912019](https://doi.org/10.2174/157016108784912019).
- 55 Adams PC, Holt DW, Storey GC, et al. Amiodarone and its desethyl metabolite: tissue distribution and morphologic changes during long-term therapy[J]. *Circulation*, 1985, 72(5): 1064–1075. DOI: [10.1161/01.cir.72.5.1064](https://doi.org/10.1161/01.cir.72.5.1064).
- 56 卢丹丹, 芦涤, 王声祥, 等. 胺碘酮注射液致长期饮酒的急性心衰患者肝损伤 1 例[J]. *药学前沿*, 2022, 25(11): 1998–2000. [Lu DD, Lu D, Wang SX, et al. One case of liver injury in acute heart failure patients with long-term drinking caused by amiodarone injection[J]. *Frontiers in Pharmaceutical Sciences*, 2022, 25(11): 1998–2000.] DOI: [10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.11.023](https://doi.org/10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.11.023).
- 57 Becker MW, Schwambach KH, Lunardelli M, et al. Overview of drug induced liver injury in Brazil: what is the role of public health

- policy on the evidence?[J]. World J Gastrointest Pharmacol Ther, 2021, 12(3): 40–55. DOI: [10.4292/wjgpt.v12.i3.40](https://doi.org/10.4292/wjgpt.v12.i3.40).
- 58 Li C, Rao T, Chen X, et al. HLA-B*35:01 allele is a potential biomarker for predicting polygonum multiflorum-induced liver injury in humans[J]. Hepatology, 2019, 70(1): 346–357. DOI: [10.1002/hep.30660](https://doi.org/10.1002/hep.30660).
- 59 Adebayo M, Singh S, Singh AP, et al. Mitochondrial fusion and fission: the fine-tune balance for cellular homeostasis[J]. FASEB J, 2021, 35(6): e21620. DOI: [10.1096/fj.202100067R](https://doi.org/10.1096/fj.202100067R).
- 60 Ball AL, Bloch KM, Rainbow L, et al. Assessment of the impact of mitochondrial genotype upon drug-induced mitochondrial dysfunction in platelets derived from healthy volunteers[J]. Arch Toxicol, 2021, 95(4): 1335–1347. DOI: [10.1007/s00204-021-02988-3](https://doi.org/10.1007/s00204-021-02988-3).
- 61 Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver[J]. Semin Liver Dis, 2002, 22(2): 145–155. DOI: [10.1055/s-2002-30105](https://doi.org/10.1055/s-2002-30105).
- 62 Chen M, Suzuki A, Borlak J, et al. Drug-induced liver injury: interactions between drug properties and host factors[J]. J Hepatol, 2015, 63(2): 503–514. DOI: [10.1016/j.jhep.2015.04.016](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.016).
- 63 Waxman DJ, Holloway MG. Sex differences in the expression of hepatic drug metabolizing enzymes[J]. Mol Pharmacol, 2009, 76(2): 215–228. DOI: [10.1124/mol.109.056705](https://doi.org/10.1124/mol.109.056705).
- 收稿日期: 2024 年 11 月 14 日 修回日期: 2025 年 01 月 02 日
本文编辑: 李绪辉 曹 越

引用本文: 孙慧娟, 胡文凯, 刘树民. 线粒体功能障碍在药物性肝损伤中的研究进展[J]. 医学新知, 2025, 35(5): 579–587. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202411103](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202411103).
Sun HJ, Hu WK, Liu SM. Research progress of mitochondrial dysfunction in drug-induced liver injury[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2025, 35(5): 579–587. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202411103](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202411103).