

## · 综 述 ·

## 中毒性肝损伤发病机制的研究动态

温韬<sup>1,2</sup> (综述), 赵金垣<sup>1\*</sup> (审阅)

(1. 北京大学第三医院职业病研究中心, 北京 100191; 2. 北京佑安医院肝炎研究所, 北京 100054)

**摘要:** 中毒性肝损伤也称药物性或化学性肝病, 主要是指药物、外源性毒物及其代谢产物引起的肝脏损伤性病变, 近年已逐渐突显成为人类健康的重要威胁。本文在介绍中毒性肝损伤的基本概念和基本机制的基础上, 着重讨论了被认为是近年涉及中毒性肝病分子机制的两个新的研究热点, 一是内质网应激, 认为深入探讨内质网应激在肝细胞损伤中的具体作用, 将十分有助于在更深层面揭示中毒性肝损伤发病的早期环节和细致机制, 同时也为探索与病毒性肝炎等其他肝病的鉴别诊断问题提供新的视角; 并有助于采取针对性的干预措施, 增强其细胞保护效应等。其次是细胞色素 P450 该物是内源和外源性化合物氧化、还原代谢的主要酶类, 深入研究 P450 的功能特点以及其在不同肝毒性物质代谢时的变化状况等, 对于探讨中毒性肝损伤的确切发生机制和保护策略有重要价值。目前, 临床上对传染性和中毒性肝病的鉴别尚存在很大困难, 上述研究工作的深入开展将可为前述两种肝病的鉴别提供新的理论基础。

**关键词:** 中毒性肝病; 发病机制; 内质网应激; 细胞色素 P450

**中图分类号:** R575.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2009)06-0434-05

Development on study for pathogenesis of toxic hepatic damage

WEN Tao<sup>1,2</sup>, ZHAO Jin-yuan<sup>1\*</sup>

(1. Research Center of Occupational Medicine Peking University Third Hospital Beijing 100191, China; 2. Institute of Hepatitis Beijing You An Hospital Beijing 100054, China)

**Abstract:** Toxic hepatic damage also called chemical hepatopathy or drug induced hepatopathy is gradually become a prominent threat to human health recent years. On the basis of the general introduction about the classic conception and pathogenesis of toxic hepatopathy, the two hot spots of study involved in the molecular mechanism of toxic hepatic damage were discussed in the paper. The first hot spot is endoplasmic reticulum stress (ERS). It is considered that the exploration on the concrete role of ERS in hepatic damage would be very helpful in revealing the earlier link and particular mechanism of pathogenesis of hepatic damage, thereby opening a new visual angle in the differential diagnosis between toxic hepatopathy and other hepatopathy especially the viral hepatitis, as well as in developing the pertinent intervention on enhancing its cellular protective effect. The second hot spot is cytochrome P450, which is the key enzyme in oxidation and reduction of chemicals both endogenous and exogenous. It is also considered that the penetrated research on the status during metabolism of various hepatotoxic chemicals would be quite valuable in clarifying the precise pathogenesis and protective strategy. Because there has been a huge obstacle existed in the differential diagnosis between infectious hepatitis and toxic hepatopathy, it should be an excited expectation that the deep exploration on these field may provide a new important theoretic basis for it.

**Key words:** Toxic hepatopathy; Pathogenesis; Endoplasmic reticulum stress (ERS); Cytochrome P450

中毒性肝损伤 (toxic hepatic injury) 也称药物性或化学性肝病 (drug or chemicals induced hepatopathy), 主要是指药物、外源性毒物及其代谢产物引起的肝脏损伤性病变。近年, 随着新药种类增多、新化学物质应用、环境污染加剧、酗酒等社会问题的不断出现, 更使中毒性肝损伤的发病率呈明显上升趋势<sup>[1]</sup>。另有资料表明, 中草药、工农业生产应用和产生的化学物, 甚至食品添加剂、色素、残留农药等, 均可对肝脏造成损害<sup>[2]</sup>。据统计, 临床上中毒性肝损害约占“急性肝炎”住院患者的 20% 以上; 在老年肝病患者中, 中毒性肝损

伤比例更达 40% 或以上<sup>[3-5]</sup>, 提示中毒性肝损伤已逐渐突显为人类健康的重要威胁。本文拟对中毒性肝损伤发生机制的最新研究动态作一简要综述, 以方便今后工作。

## 1 中毒性肝损伤的几个基本概念

### 1.1 外源性毒物在肝脏的代谢

肝脏是体内最大最主要的代谢器官, 在外源性化合物的代谢和处置中起着十分重要的作用, 药物/毒物在体内的代谢和清除主要通过肝脏的生物转化和胆汁分泌途径完成。药物/毒物在肝内的代谢可分为 3 个时相<sup>[5]</sup>: (1) 第一时相, 是通过氧化、还原和水解反应, 改变药物/毒物的结构, 使脂溶性物质成为具有一定水溶性化合物, 该反应主要在肝脏滑面内质网中进行, 与肝微粒体混合功能氧化酶 (mixed function oxidase, MFO) 系统密切相关。MFO 是一种多酶电子传递系统,

收稿日期: 2009-09-08

基金项目: 北京市自然科学基金资助项目 (编号: 7082103)

作者简介: 温韬 (1975-), 男, 医学博士。

\* 通讯作者。

其中以细胞色素氧化酶 (cytochrome oxidase, CCO) 最为重要, 是众多内源性和外源性有害物质代谢过程的主要催化酶类<sup>[5-7]</sup>。(2) 第二时相, 是使在第一相中形成的代谢产物, 与极性配体 (如葡萄糖醛酸、硫酸盐、谷胱甘肽、氨基酸等) 形成共价结合, 以进一步增加化合物的水溶性, 有利于排出体外。第二相结合反应的代谢场所主要位于肝细胞胞浆, 其催化酶类主要有葡萄糖醛酸转移酶 (glucuronyl transferase)、硫酸转移酶 (sulfate transferase) 和谷胱甘肽 S-转移酶 (glutathione S-transferase) 等, 形成低毒、水溶性较高的代谢物后, 经尿或胆汁排泄。(3) 第三时相, 系通过肝细胞的转运机制将代谢物排至胆汁或尿液中排出。药物/毒物从胆汁排泄是肝脏处置外源化合物的最后阶段, 一般来说, 相对分子质量小于 300 的化合物多经血液、肾脏排出, 而相对分子质量 400 ~ 500 或更大的化合物, 经由胆汁可能是其重要排泄途径。

一般而论, 药物/毒物经过前二相反应, 大多被变为极性、水溶性较高、活性较低的代谢物; 但有些药物或毒物在 CCO 酶系 (尤其是细胞色素 P450) 的作用下, 可转化成亲电子基、自由基等有害活性产物, 从而诱导肝脏中毒性损伤<sup>[7-8]</sup>。

## 1.2 肝脏损伤的基本形式

中毒性肝损伤的表现形式多种多样, 主要包括胆汁分泌障碍、细胞死亡、细胞脂肪变性、肝硬化甚至肝癌, 其中以细胞死亡为肝损伤的最基本要素<sup>[9-10]</sup>。

肝细胞死亡有坏死和凋亡两种形式, 二者的形态学特点、发生机制和生物学意义不同。

1.2.1 细胞坏死 表现为细胞膜的完整性受到破坏, 细胞器死亡, 细胞溶解, 胞质液的酶类泄漏 (如 ALT、AST 等) 至细胞外, 并激起炎症反应, 使炎性细胞、细胞因子和活性氧基团相继出现, 导致邻近细胞、组织亦受损, 最终导致更多细胞死亡。坏死通常是线粒体功能丧失并导致 ATP 耗竭的结果<sup>[10]</sup>, 其机制主要包括下列几个方面: (1) 细胞内环境稳定性丧失, 钙离子增加, 细胞肿胀、破裂、死亡; (2) 出现氧化应激反应, 活性较强的含氧基团引起脂质过氧化, 致使巯基氧化, DNA 断裂, 细胞器失去功能, 导致细胞死亡; (3) 水解酶类激活, 如蛋白水解酶和核酸内切酶等, 破坏细胞结构, 导致细胞死亡。

1.2.2 细胞凋亡 表现为细胞皱缩、染色质凝集和核断裂, 细胞虽死亡而胞膜和细胞器完整, 最后细胞分裂成散在的有完整膜包裹的凋亡小体 (apoptotic bodies)。细胞凋亡是一种级联反应, 其发生机制可能涉及到 3 个通路: 死亡受体介导的凋亡、线粒体介导的凋亡和内质网应激介导的凋亡<sup>[11-12]</sup>, 这 3 种凋亡途径之间存在交错作用, 共同促进, 而凋亡的最后完成则主要依靠 caspases (胱蛋白酶类), 该酶的活性位点含胱氨酸, 可裂解含门冬氨酸位点的一些特殊蛋白, 使特异性靶物质激活或失活, 最终导致细胞分解。

细胞凋亡可发生于肝脏的各种细胞类型, 如肝实质细胞、Kupffer 细胞、内皮细胞和星状细胞等。研究表明, 很多类型的肝损伤, 包括爆发性肝衰竭、病毒性肝炎、肝硬化、自身

免疫性肝病以及中毒性肝损伤等的发病机制都与细胞凋亡密切相关<sup>[13-14]</sup>。

## 2 中毒性肝损伤发病的经典机制

近百年来, 医学科学已对中毒性肝损伤开展了大量研究, 结果表明, 中毒性肝损伤的发生主要取决于两方面因素, 一是毒物本身对肝脏的毒性, 二是机体对毒物的反应性, 以前一因素为主的肝损伤常具“可预测性 (predictable)”, 而以后一因素为主的肝损伤则多呈“不可预测性 (unpredictable)”。

### 2.1 毒物的直接毒性作用

药物、外源性毒物及其代谢产物通过自身毒性直接作用于肝脏后, 是否造成肝细胞损伤或死亡主要取决于化合物毒性和肝脏的解毒功能大小, 这种类型的肝损伤呈“剂量依赖性 (dose dependent)”, 即剂量越大, 损害越重<sup>[5-14]</sup>。通过此途径引起的肝损伤的药物或毒物称为直接肝毒剂、可预测性肝毒剂, 其导致的肝损伤又可分为两型。

2.1.1 直接损害 此类物质的损害主要通过肝脏细胞色素 P450 酶系 (P450) 代谢产生的毒性产物, 如亲电子基、氧自由基等的作用<sup>[8-11]</sup>, 除引起肝损害外, 也可同时引起其他脏器的损伤。其具体作用机制包括: (1) 脂质过氧化, 此类物质通过生物转化产生自由基, 导致过氧化和其他破坏性损伤<sup>[6-7]</sup>, 如四氯化碳在 CYP 酶系作用下可形成氯离子和三氯甲烷自由基, 后者活性高, 有很强的氧化作用, 并可通过形成新的氧自由基导致过氧化损伤。(2) 共价结合反应, 许多肝毒性物质的活性代谢物能与体内大分子如 DNA、RNA、蛋白质、多糖等发生共价结合, 产生毒性作用<sup>[14]</sup>, 如亲电子基与肝细胞大分子蛋白质巯基部位形成共价结合, 可破坏细胞的结构和功能等。(3) 脂肪代谢障碍, 此可直接导致肝脂肪变性, 引起损伤, 目前认为至少涉及三酰甘油载脂蛋白复合体装配损害、胞膜转运功能损害、贮脂增加和线粒体氧化功能受损等环节。(4) 钙离子泵失活, 毒物的直接作用或胞膜的过氧化反应, 使内质网和胞膜的钙离子泵失活, 破坏细胞内  $Ca^{2+}$  稳态, 使细胞外钙离子大量进入细胞, 造成肝细胞损伤<sup>[7]</sup>。(5) 胆汁排泄障碍, 肝毒物质可直接损伤胆管树状结构包括毛细胆管、小叶间胆管、基侧小管膜、细胞紧密连接或肝细胞小管周网状结构、ATP 酶、肝细胞基侧转运子和小管膜等, 从而干扰胆汁酸向肝细胞转运或从肝细胞进入胆管<sup>[15]</sup>; 一些肝毒性物质还可通过改变胆汁分子团导致胆汁淤积。

通过直接途径引起肝损伤的常见毒物主要见于卤代烃类; 损伤常发生在蛋白质合成受损、ATP 或谷氨酰胺耗竭及 RNA、DNA 改变之前; 因为此一途径已直接破坏肝细胞代谢的结构基础, 故无需再通过干扰细胞代谢途径引起损伤。

2.1.2 间接损害 主要是指毒物通过选择性地破坏肝细胞代谢或其完整性, 使肝细胞功能或结构发生异常, 导致损伤<sup>[15-19]</sup>。根据其干预环节不同, 可分为细胞毒型和胆汁淤积型。(1) 细胞毒型, 化合物通过选择性的干扰肝细胞代谢的某个环节, 最终导致肝细胞脂肪变性或坏死, 如半乳糖胺、四环素、乳清酸、巯嘌呤和乙硫氨酸等。(2) 胆汁淤积型,

主要通过干扰胆汁排泄引起胆汁淤积, 它又可分为两类, 即单纯淤胆型(毛细胆管型)和淤胆伴有肝细胞损伤与炎症(肝细胞毛细胆管型)。前者主要通过改变肝细胞内胆固醇的代谢而造成胆汁淤积; 后者则主要通过与胞膜运载胆盐的受体结合, 形成不溶性复合物, 从而改变肝细胞的超微结构, 影响膜的流动性, 使肝窦及毛细胆管转运体受损, 此外它还可抑制肝窦  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶, 影响离子交换, 使胆盐依赖性胆汁流减少, 最终造成淤胆, 并导致肝细胞膜完整性受损, 肝细胞肿胀甚至破坏, 最后引发中毒性肝损伤。

## 2.2 肝脏的特异质反应

中毒性肝损害的特异质反应有以下特点: (1) 不可预测性; (2) 仅发生在某些人或人群(特异体质), 有家族集聚现象; (3) 与用药剂量和疗程无关; (4) 实验动物模型常无法复制; (5) 具有免疫异常的指征; (6) 可有肝外组织器官损害表现。

具体机制可分为过敏特异质(免疫介导性)反应和代谢特异质反应二类<sup>[16-17]</sup>。

### 2.2.1 过敏特异质反应

致病化合物常为小分子物质, 一般不具抗原性, 很少能直接激发机体的免疫应答; 但在某些特异质个体, 这种半抗原可与肝内特异性蛋白结合生成抗原——肝脏内存在大量大分子细胞成分, 可作为载体蛋白与肝毒物质或其代谢产物结合, 引起机体对此种半抗原载体发生免疫应答导致肝脏损伤; 部分药物在细胞色素 P450 系统的作用下生成的代谢产物, 也可与某些载体蛋白结合, 形成抗原, 诱发免疫应答, 导致肝脏损害。此种肝病的发生具有不可预测性, 因其与化学物质的剂量无关, 而主要取决于宿主的特异质反应。

免疫介导包括细胞免疫和体液免疫<sup>[17]</sup>。在细胞免疫反应中, 化合物或其代谢产物可与肝脏特异蛋白质结合成抗原, 当肝细胞死亡或破坏时, 此种蛋白释放到细胞外, 可被抗原提呈细胞(antigen presenting cell)吞噬、分解, 生成不同肽段, 经主要组织相容性复合体 II 类分子(major histocompatibility complex II, MHC II)表达于细胞表面后, 可被  $\text{CD4}^+ \text{T}$  细胞识别, 并刺激其产生细胞因子起局部辅助作用, 进而激活作为效应细胞的  $\text{CD8}^+ \text{T}$  细胞, 产生细胞毒性反应。在体液免疫反应中, B 细胞作为效应细胞, 通过表达可识别药物修饰蛋白(drug modification protein)的膜免疫球蛋白, 破坏肝细胞, 或通过辅助 T 细胞的帮助, 转变为浆细胞, 产生相应抗体, 损害肝细胞。

### 2.2.2 代谢特异质反应

此类反应主要与遗传因素有关<sup>[16]</sup>。遗传基因的差异使某些个体的肝脏药酶系统与众不同, 导致药物或毒物代谢出现个体差异。不同的种族人群中对药物代谢的表型大致分为: 强代谢型(extensive metabolizer EM)、弱代谢型(poor metabolizer PM)、中间代谢型(intermediate metabolizer M)及超快代谢型(ultrarapid metabolizer UM)。研究表明, 细胞色素 P450 遗传多态性在个体代谢的特异体质反应中占重要地位, 使弱代谢型的个体在使用一些常规剂量的药物时亦可能出现肝毒性损伤, 应引起重视。

## 3 中毒性肝损伤发病机制研究的动向及进展

尽管近百年来, 有关中毒性肝损伤的研究已经积累了不少资料, 但由于其发病机制涉及多种致病环节, 故一直未能取得突破性进展, 目前有关中毒性肝病发病机制的认识仍多停留于肝脏损伤的粗略水平上, 一旦患者同时存在病毒感染(如 HBV、HCV 等)或某种代谢性肝病等情况, 就很难进行准确的鉴别诊断<sup>[18]</sup>。据报道, 国内约有 80% 以上急性中毒性肝病起病时曾被误诊为急性病毒性肝炎, 导致贻误病情, 影响预后。此外, 具有某些特异质的慢性肝炎患者在应用某些药物时则可能加重肝损伤, 使病情复杂化, 临床更难进行鉴别。因此, 对中毒性肝病发生机制的特殊环节的探索很可能成为今后中毒性肝病研究领域急需攻克的重点, 以下两个方向多认为是近年有关中毒性肝病研究新的热点。

### 3.1 内质网应激

新近的研究表明, “应激”可能是中毒性肝损伤发生过程中的重要因素, 如线粒体应激、内质网应激和氧化应激等, 其中内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)尤其受到关注<sup>[19]</sup>。内质网是细胞内重要生物大分子如蛋白质、脂质和糖类的合成基地, 也是行使其他多种重要功能的复杂结构体系, 在肝脏解毒功能中尤其具有重要作用, 许多有害物质如机体代谢产物、药物、毒物等, 均在内质网被转化为低毒和易于排泄的物质。但这种转化亦可能生成新的活性物质, 影响内质网的结构和功能, 激发内质网应激反应, 引起级联损伤反应。实际上, 内质网应激属于细胞的一种自我保护机制, 涉及许多基因的表达调控<sup>[20]</sup>, 内质网应激可以促进内质网对蓄积在网腔内的错误折叠或未折叠蛋白质的处理, 恢复内质网稳态, 有利于维持细胞正常功能使之生存。但是一旦发生功能障碍或者应激强度过大、时间过长, 则可引起细胞功能失调, 甚至细胞死亡。此外, 内质网应激还可能影响应激细胞的转归, 广泛地参与多种疾病的发生发展<sup>[20]</sup>, 因此, 有关内质网应激的机制和效应的研究已成为近年来的热点。有研究表明, 肝炎病毒通常利用宿主细胞的内质网进行遗传物质复制、糖蛋白合成以及病毒组装、增殖, 此一过程常可影响内质网的正常功能, 诱发不同程度的内质网应激, 它可通过上调 GRP78 和 GRP94 等分子伴侣的表达, 对抗应激造成的细胞损伤, 但当 Bcl2 蛋白水平下降, caspase 2 诱导表达增加等促凋亡因素占据优势, 则可诱导细胞凋亡, 造成肝脏损伤<sup>[21, 22]</sup>。

另有研究证实, 化学毒物、氧化剂、钙离子载体、糖基化抑制剂等也均能诱发内质网应激并导致细胞死亡。如在原代培养的神经元中给予砷, 可对 HSP70、GRP78 和 CHOP/Gadd153 的基因表达产生不同程度影响, 使培养的神经元出现凋亡和存活失衡; 锰可使培养的多巴胺能细胞株 SN4741 内质网伴侣蛋白 GRP78 表达显著增加, 同时激活 caspase12 及其他 caspase 酶活性升高, 最后诱导凋亡<sup>[23-25]</sup>。肝脏是体内最大最主要的药物代谢器官, 如若外源性毒物/药物在代谢转化过程中引起强度过大的应激反应, 即可能诱导细胞凋亡及肝损伤等一系列级联反应。

由此可见, 深入探讨内质网的结构、功能以及内质网应激在肝细胞损伤中的具体作用, 将有助于在更深层面揭示中毒性肝损伤发病的早期环节和细致机制, 同时也为探索与病毒性肝炎等其他肝病的鉴别诊断问题提供新的视角。根据内质网应激的反应特点和调控机制, 还可采取针对性的干预措施, 如用化学诱导剂诱发内质网应激以增强细胞的抵抗力, 或通过转基因等方法诱使内质网分子伴侣 GRP78 等高表达, 增强其细胞保护效应等。此外, 内质网与线粒体、胞质等其他细胞器应激之间的关系、内质网应激在中毒性肝损伤发病机制中的具体地位以及其对疾病发展和预后的影响等, 也均是值得深入探讨的问题。

### 3.2 细胞色素氧化酶 P450

细胞色素氧化酶 450 (Cytochrome P450 P450) 是一组结构和功能相关的超家族基因编码的同工酶, 主要存在于生物体的内质网内, 是混合功能氧化酶中最重要的一种酶系, 主要参与多种内源和外源性化合物的氧化、还原代谢, 在肝脏的解毒功能中起关键作用<sup>[26]</sup>。但很多药物、毒物亦是经过 P450 的代谢转化发挥肝脏损伤作用, 因为部分药物或化合物经过 P450 的生物转化后会进一步活化, 并形成毒性较强的中间产物, 诱导肝损伤<sup>[27-29]</sup>。P450 催生化合物毒性的机制主要包括以下三方面。

3.2.1 未代谢化合物/药物过量蓄积 由于种种原因导致 P450 活性降低或消失, 造成未经代谢的化学物质在体内过量蓄积, 则会引起中毒性肝损伤。外源性化合物/药物本身对 P450 酶的抑制是产生这类损伤最常见原因, 而化合物的此种毒性必须具备下述条件<sup>[30]</sup>: (1) 具有较低的治疗指数, 即该化合物产生药理作用的剂量与引起毒副作用的剂量十分接近; (2) 本身即具有潜在的毒性; (3) P450 的活性显著低于正常; (4) 该化合物不能被 P450 酶家族其他成员或其他的酶系 (例如第二相酶系) 代谢成无毒产物。

3.2.2 生成过量亲电子性物质或自由基 P450 与药物/毒物作用后, 生成过量亲电子物质 (包括醌及环氧化物) 或氧自由基, 对细胞膜和其他细胞组分产生明显化学毒性<sup>[6, 8, 10, 35]</sup>。

亲电子代谢产物可与内质网膜内或膜上的巯基结合或与含巯基的酶结合, 并使细胞内钙离子浓度增加, 破坏细胞钙稳态, 最终导致细胞死亡; 亲电子产物另一攻击靶位是 DNA 可导致 DNA 损伤, 激活癌基因, 引起细胞癌变<sup>[6]</sup>——这种机制可能即是他莫昔芬 (tamoxifen)、黄曲霉素 (flavacin) 等物质致癌的重要原因。

自由基产物则可直接损伤肝细胞, 如四氯化碳, 其引起的中毒性肝损伤的主要机制即是自由基损伤<sup>[27]</sup>。

### 3.2.3 产生的代谢产物诱导免疫性损伤

现已证明, 许多化合物经体内 P450 酶系代谢后可产生一种或多种代谢产物, 其中部分代谢产物可作为半抗原与机体组织蛋白共价结合并修饰被结合的蛋白质, 使之成为抗原性物质, 触发自身免疫反应, 导致肝脏的免疫病理损伤<sup>[6, 8, 10]</sup>。研究还发现, P450 也可与其自身的代谢产物结合, 诱导自身抗体产生, 导致酶自身被破坏; 在某些患者外周血中还可发

现针对 P450 和其他肝细胞蛋白的自身抗体, 推测这可能是某些药物导致肝损伤的主要原因<sup>[17]</sup>。

许多因素可以影响 P450 的活性, 如年龄、性别、遗传特性、营养状态、急慢性肝病、诱导或抑制 P450 的药物或食物, 以及接触有毒物质 (如乙醇、烟草、杀虫剂等环境中的有害物质) 的时间及强度等<sup>[15, 28, 29]</sup>。针对 P450 的毒性特点, 可以采取如下对策: (1) 补充一些保护性物质如谷胱甘肽 (GSH), 维生素 E, 抗坏血酸等, 它们均能与亲电子物质结合, 消除其毒性; (2) 应用某些药物 (如西咪替丁) 或其代谢产物抑制 P450 酶的活性, 减少其有害代谢物生成; (3) 诱导第二相反应酶与底物快速作用, 使之灭活。

综上所述, 细胞色素 P450 在中毒性肝损伤的发生发展中起着重要作用, 但由于外源性化合物在体内的代谢转化非常复杂, 常涉及到多个 CCO 的联合作用, 并受到体内外多种因素的影响, 所以深入研究 P450 的功能特点以及其在不同肝毒性物质代谢时的变化状况等, 对于探讨中毒性肝损伤的确切发生机制和保护策略等都有着重要的意义。

### 4 展望

临床上中毒性肝损伤十分常见, 发病率仅次于病毒性肝炎。近年, 随着新药、新化学物质的不断出现和环境污染加剧, 中毒性肝损伤的发病率亦呈明显上升趋势<sup>[1, 2]</sup>。更值得关注的是, 中毒性肝病的临床特征与病毒性肝炎等其他肝病十分相似, 临床上不易鉴别。我国是病毒性肝炎高发地区, 有大量的 HBsAg 携带者和乙肝、丙肝患者, 这些人群中一旦出现药物或中毒性肝损伤, 其早期正确诊断十分困难, 也给有效治疗带来极大难度, 严重影响患者预后, 并给社会造成巨大负担。虽经多年的研究, 中毒性肝损伤的分子机制仍未清楚阐明, 与病毒性肝炎等其他肝病的鉴别诊断更是医学界面临的一个棘手难题, 提示以往研究思路可能存在误区, 亟待开拓新的视野, 探寻新的途径。本文所介绍的两个研究肝脏损伤分子机制的新方向, 希望能引起各方关注, 合力开拓。相信经过不懈努力, 这一难题必将会顺利攻克, 而给肝病患者带去更多福音。

### 参考文献:

- [1] Lee WM. Drug induced hepatotoxicity [J]. N Engl J Med 2003 349: 474-481.
- [2] Larrey D. Drug induced liver diseases [J]. J Hepatol 2000 32: 77-88.
- [3] Chitturi S, Farrell G. Herbal hepatotoxicity: an expanding but poorly defined problem [J]. J Gastroenterol Hepatol 2000 15: 1093-1099.
- [4] Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study [J]. BMJ 2000 320: 1036.
- [5] 姚光弼. 药物和毒物所致的肝病. 临床肝脏病学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2004. 506-528.
- [6] Bissell MJ, Gores GJ, Laskin DL, et al. Drug induced liver injury: mechanisms and test systems [J]. Hepatology 2001 33 (4): 1009-1013.

[ 7 ] Jaeschke H Gores G J Cederbaum A J et al Mechanisms of hepatoxicity [ J ]. Toxicol Sci 2002 66: 166-176

[ 8 ] Haraiz D Lekhal M Moreau A et al P450-generated reactive metabolites cause mitochondrial permeability transition caspase activation and apoptosis in rat hepatocytes [ J ]. Hepatology 2000 32: 303-311

[ 9 ] 傅青春. 中毒性肝损伤的生化 and 细胞机制 [ J ]. 肝脏. 2002 7 (4): 264-266

[ 10 ] Haraiz H Gores G J Mechanisms of liver injury: an overview [ J ]. Current Mol Med 2003 3: 483-490

[ 11 ] Rust C Gores G J Apoptosis and liver disease [ J ]. Am J Med 2000 108: 567-574

[ 12 ] Hengartner M Q The biochemistry of apoptosis [ J ]. Nature 2000 407: 770-776

[ 13 ] Kaplowitz N Mechanisms of liver cell injury [ J ]. J Hepatol 2000 32: 39-47

[ 14 ] Kaplowitz N Biochemical and cellular mechanisms of toxic liver injury [ J ]. Sem in Liver Dis 2002 22: 137-144

[ 15 ] Lee J Boyer JL Molecular alterations in hepatocyte transport mechanisms in acquired cholestatic liver disorders [ J ]. Sem in Liver Dis 2000 20: 373-384

[ 16 ] Knowles S R Uetrecht J Shear N H Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndromes [ J ]. Lancet 2001 356: 1587-1591

[ 17 ] Liu Z X Kaplowitz N Immune-mediated drug induced liver disease [ J ]. Clin Liver Dis 2002 6: 467-486

[ 18 ] Garfein R S Bower W A Loney C M et al Factors associated with fulminant liver failure during an outbreak among injection drug users with acute hepatitis B [ J ]. Hepatology 2004 40: 865-873

[ 19 ] Rutkowski T Kaufman R J A trip to the ER coping with stress [ J ]. Trends Cell Biol 2004 14: 20-28

[ 20 ] 林丽 唐朝枢 袁文俊. 内质网应激 [ J ]. 生理科学进展. 2003 34 (4): 333-335

[ 21 ] Tardif K D Waris G Siddiqui A Hepatitis C virus ER stress and oxidative stress [ J ]. Trends Microbiol 2005 13 (4): 159-162

[ 22 ] Cicciaglione A R Cosentino A Triarrelli E et al Activation of endoplasmic reticulum stress response by hepatitis C virus proteins [ J ]. Arch Virol 2005 150 (7): 1339-1356

[ 23 ] Xie Q Khaoustov V I Chung C C et al Effect of tauroursodeoxycholic acid on endoplasmic reticulum stress-induced caspase-12 activation [ J ]. Hepatology 2002 36: 592-601

[ 24 ] Jimbo A Fujita E Kouroku Y et al ER stress induces caspase-8 activation stimulating cytochrome C release and caspase-9 activation [ J ]. Exp Cell Res 2003 283: 156-166

[ 25 ] Rao R V Hemel E Casio Obregon S et al Coupling endoplasmic reticulum stress to the cell death program mechanism of caspase activation [ J ]. J Biol Chem 2001 276: 33869-33874

[ 26 ] Pirmohamed M Paik B K Cytochrome P450 enzyme polymorphisms and adverse drug reactions [ J ]. Toxicology 2003 192 (1): 23-32

[ 27 ] Robertson G Lecercq J Farrell G C Cytochrome P450 and oxidative stress [ J ]. Am J Physiol 2001 281: G1135-1139

[ 28 ] Morgan E T Li T Cheng P Y Mechanisms of cytochrome P450 regulation by inflammatory mediators [ J ]. Toxicology 2002 181: 207-210

[ 29 ] 陈成伟. 中毒与药物性肝病 [ M ]. 上海: 上海科学技术出版社. 2002 313-327

## 氮气窒息临床特点与治疗

夏玉静(综述), 薛长江, 郝凤桐(审校)

(首都医科大学附属朝阳医院职业病与中毒医学科, 北京 100020)

**摘要:** 氮气是空气中含量最多的组分, 经呼吸道吸入高浓度氮气会引起单纯性窒息, 发病率仅次于一氧化碳与硫化氢。本文重点对氮气窒息的临床特点和急救措施, 尤其是现场氧疗进行了综述, 以便今后为氮气窒息的防治提供理论依据。

**关键词:** 氮气; 窒息; 氧疗

**中图分类号:** R135.14 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2009)06-0438-03

Clinical feature and treatment of nitrogen suffocation

XIA Yu-jing XUE Chang-jiang HAO Feng-tong

(Department of Occupational Disease and Intoxication, Chaoyang Hospital Affiliated to the Capital University of Medical Science, Beijing 100020, China)

**Abstract:** Nitrogen is the most component in air. Inhalation of high concentration of nitrogen may cause asphyxia. Its incidence is only next to that of carbon monoxide poisoning or hydrogen sulfide poisoning. In this paper, the clinical feature of nitrogen suffocation and its treatment, especially the first aid measures and on-site oxygen therapy were well reviewed.

**Key words:** Nitrogen Suffocation Oxygen therapy

氮气 (nitrogen, N<sub>2</sub>), 是一种无色、无臭、无味的情性

气体, 是空气中含量最多的组分, 占空气的 78% ~ 79%, 经呼吸道吸入高浓度氮气会引起单纯性窒息。据对 4 000 余例急性化学中毒事故统计, 氮气窒息占前十位毒物的第三位, 仅次于一氧化碳与硫化氢<sup>[1]</sup>。而人们常误认为氮气的毒性不及

收稿日期: 2009-02-12 修回日期: 2009-05-18

基金项目: 科技部科研院所社会公益项目 (编号: 200802020)

作者简介: 夏玉静 (1963-), 女, 主任医师, 从事职业病临床