

大会报告

药源性肝损伤的新型生物标志物研究进展

马璟, 汤纳平

国家上海新药安全评价研究中心, 上海 201203

收稿日期 修回日期 网络版发布日期 2013-11-15 接受日期

摘要 肝脏是人的主要代谢器官,也是药物代谢的主要场所,因此,在药源性不良反应中,药源性肝损伤(DILI)是最常见不良反应之一。尽管目前难以准确统计人群中药源性肝损伤的发生率,但研究显示,DILI是临床上导致急性肝衰竭的主要原因,也是药物开发失败和批准上市后使用受限或撤市的主要原因。为了解决这一挑战性且常引起争议的问题,科学家们已作出了很多的努力,尤其是在确定DILI新的生物标志物方面,随着近年来生物技术的快速发展,很多新的技术方法如基因组学、蛋白质组学、代谢组学等,已广泛用于发现和评价新的DILI生物标志物。基于芯片技术的基因表达谱研究已广泛用于DILI新生物标志物的发现。通过采用相似作用机制或可诱导肝损伤的药物,筛选出一系列与DILI相关的特异表达的基因,尽管这些基因可反应DILI的严重程度或预测DILI的发生,并可解释DILI的作用机制,但通常通过芯片技术筛选出的基因数较多,从众多候选基因的筛选到系统验证,再到应用尚需时日。微RNA芯片技术的应用发现外周血循环中的miR-122无论是特异性还是敏感性都优于传统的生物标志物。另外一些高新技术如全基因组关联分析技术(GWAS)和高度并行化新一代测序技术(NextGen)也为DILI新生物标志物的发现提供了基础,如研究发现*HLA-B*5701*基因型与氟氯西林诱导的肝损伤以及慢代谢性NAT2(N-乙酰转移酶2)与抗结核药物诱导的肝损伤密切相关。而且美国FDA已经着手对这两者作为DILI潜在的基因组生物标志物进行探索性研究。近年来,蛋白质组学技术在DILI新生物标志物中的应用也取得了突破性进展,如在动物研究中发现血清维生素D结合蛋白(BDP)、对氧磷酶(PON)、视黄醇结合蛋白(RBP)、苹果酸脱氢酶(MDH)、F-蛋白(HPPD)以及嘌呤核苷磷酸化酶(PNP)可作为潜在DILI生物标志物;人体研究中发现血清Obscurin(isoform 1)、多聚免疫球蛋白受体(pIgR)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(STPK 10)、载脂蛋白A-II(APOA2)、转甲状腺素蛋白、巨噬细胞集落刺激因子1受体(MCSF1R)、补体C7、维生素D结合蛋白(BDP)、维生素D结合蛋白前体(BDPP)、keratin-18以及HMGB1与DILI密切相关。动物尿液蛋白质组学研究还发现尿液细胞色素C(Cyt C)、超氧化物歧化酶1(SOD1)、碳酸酐酶3(CA3)以及钙调蛋白(CaM)也可能成为DILI非创伤性生物标志物。代谢组学研究发现可能成为DILI的新生物标志物主要有血清视晶酸(ophthalmic acid)、尿液中的8'-羟基-2'-脱氧鸟苷(8-OHdG)和辛酰肉碱(octanoylcarnitine)以及血浆和尿液中的胆汁酸等。尽管高新技术的应用发现了许多潜在的DILI新生物标志物,但是有些标志物的研究尚处于动物实验阶段,有些尚待更全面系统的联合验证才能用于临床前和临床研究中。另外,研究和开发更加快捷、方便、准确的检测方法也是当前亟待解决的问题。

关键词

分类号

Abstract

扩展功能

本文信息

- ▶ [Supporting info](#)
- ▶ [PDF\(1105KB\)](#)
- ▶ [\[HTML全文\]\(0KB\)](#)
- ▶ [参考文献](#)

服务与反馈

- ▶ [把本文推荐给朋友](#)
- ▶ [加入我的书架](#)
- ▶ [加入引用管理器](#)
- ▶ [复制索引](#)
- ▶ [Email Alert](#)
- ▶ [文章反馈](#)
- ▶ [浏览反馈信息](#)

相关信息

- ▶ [本刊中 无 相关文章](#)
- ▶ 本文作者相关文章

- [马璟](#)
- [汤纳平](#)