

吉非替尼肝毒性的分子机制及药物防治研究进展

尹小婷^{1a, 1b}, 栗敏², 沈继朵^{1b}, 许二平^{1a}, 白明^{1a*}, 栗俞程^{1a*} (1.河南中医药大学, a.豫药全产业链研发河南省协同创新中心, 中医药科学院, b.药学院, 郑州 450046; 2.郑州人民医院肿瘤内科, 郑州 450008)

摘要: 吉非替尼作为第一个上市的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂, 在非小细胞肺癌等恶性肿瘤的靶向治疗中具有重要作用, 但该药会引发肝毒性等严重的不良反应, 须停药进行保肝治疗, 极大地影响肿瘤的治疗过程。但吉非替尼所致肝毒性的机制仍不清楚, 临床治疗措施也十分有限。本文综述吉非替尼诱导肝毒性的分子机制以及临床常用治疗药物, 为临床防治及合理用药提供科学依据。

关键词: 吉非替尼; 肝毒性; 分子机制; 药物防治

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2023)15-2155-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20222016

引用本文: 尹小婷, 栗敏, 沈继朵, 等. 吉非替尼肝毒性的分子机制及药物防治研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(15): 2155-2160.

Research Progress on Molecular Mechanism and Drug Prevention and Treatment of Gefitinib Hepatotoxicity

YIN Xiaoting^{1a, 1b}, LI Min², SHEN Jiduo^{1b}, XU Erping^{1a}, BAI Ming^{1a*}, LI Yucheng^{1a*} (1. Henan University of Traditional Chinese Medicine, a. Henan Collaborative Innovation Center for Research and Development on the Whole Industry Chain of Yu-Yao, Academy of Chinese Medical Sciences, b. Department of Pharmacy, Zhengzhou 450046, China; 2. Department of Medical Oncology, Zhengzhou People's Hospital, Zhengzhou 450008, China)

ABSTRACT: As the first marketed epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, gefitinib plays an important role in the targeted therapy of malignant tumors such as non-small cell lung cancer, but this drug can cause serious adverse effects such as liver toxicity. If the reaction occurs, the drug must be stopped for liver protection treatment, which greatly affects the treatment process of cancer. However, the mechanism of gefitinib-induced hepatotoxicity is still unclear, and clinical treatment measures are very limited. This article aims to review the molecular mechanism of gefitinib-induced hepatotoxicity and the commonly used clinical therapeutic drugs, so as to provide scientific basis for clinical prevention and rational drug use.

KEYWORDS: gefitinib; hepatotoxicity; molecular mechanism; drug prevention and treatment

在多种恶性肿瘤中, 受体酪氨酸激酶常发生突变或过度表达, 超过半数的肿瘤基因及其表达产物均具有酪氨酸激酶活性, 以酪氨酸激酶为靶点的药物——酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 在抗肿瘤药物中具有重要作用^[1]。吉非替尼作为第 1 个 TKI 靶向抗肿瘤药物, 可逆且选择性地抑制表皮生长因子受体 (epithelial growth factor receptor, EGFR) 的酪氨酸激酶活性, 从而阻断肿瘤细胞增殖信号传导, 诱导肿瘤细胞的凋亡, 并于 2003 年 5 月由美国 FDA 批准用于治疗晚期非小细胞肺癌^[2]。据 FDA 报道, 吉非替尼组

肺癌患者的无进展生存期显著优于化疗组, 客观缓解率也显著增加^[3]。相关临床实验研究报道, 吉非替尼可增强免疫功能并提高疾病控制率^[4-5], 使用吉非替尼靶向治疗后, 生存期最长可达 11 年^[6]。

尽管吉非替尼抗肿瘤疗效显著, 但同时也会引发一系列不良反应, 最常见的如皮肤毒性以及胃肠道反应等, 均较为轻微且减量或停药后即可恢复, 间质性肺炎^[7]、骨髓抑制^[8]以及肝毒性^[6]为该药物较为严重的不良反应。肝毒性为吉非替尼较为严重的不良反应, 可导致患者出现 1~3 级肝损伤, 需停药进行保肝治疗, 待肝功能恢复后再

基金项目: 国家自然科学基金项目(81973739); 河南中医药大学“仲景骨干学者”; 河南省优秀青年科学基金(202300410249)

作者简介: 尹小婷, 女, 硕士生 E-mail: 790304705@qq.com *通信作者: 栗俞程, 男, 博士, 教授 E-mail: liyucheng@hactcm.edu.cn
白明, 女, 硕士, 教授 E-mail: baiming666@126.com

对疾病启动靶向治疗^[6],这对肿瘤患者的疾病治疗过程极其不利,但吉非替尼肝毒性的具体机制目前尚不清楚。本文对吉非替尼肝毒性的发病机制及临床治疗药物进行综述,为临床合理预防提供科学依据。

1 吉非替尼的药动学

吉非替尼口服吸收较为缓慢,药物进入机体后,迅速廓清,组织分布广泛;约 90% 的药物直接与血浆蛋白结合,大部分经肝脏直接代谢,主要通过细胞色素 P450(CYP450)中的 CYP3A4 代谢,少部分由 CYP3A5、CYP1A1 以及 CYP2D6 所代谢,主要通过粪便排泄(86%),约 4% 通过肾脏以原型和代谢物(*O*-去甲基吉非替尼)的形式清除^[9]。根据人体药动学研究显示,给药后 3~5 h 能够达到血药峰浓度,清除半衰期为 48 h,给药 7~10 d 后可达到稳态血药浓度^[10]。吉非替尼 250 mg 经口服给药后,绝对生物利用度为 59%,血浆峰浓度为 $85 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($44 \sim 110 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$),其个体间差异约为 2 倍;当吉非替尼的给药剂量为 50~250 mg 时,显示出线性药动学的特征,血药浓度-时间曲线下面积和峰浓度之间的个体差异可达 15 倍^[9]。同时也有研究报道称,饮食对吉非替尼的药动学有一定影响,进食后血药浓度-时间曲线下面积以及血浆峰浓度均有所增加(32%和 37%)^[11]。

2 吉非替尼的肝毒性机制

2.1 基因多态性

基因多态性对药物在体内的吸收、分布、生物转化、代谢以及生物利用度等均具有较为重要的影响,其中药物代谢酶的遗传多态性与药物诱导的肝毒性密切相关。吉非替尼虽然大部分通过 CYP3A4 代谢,但据研究报道称 *CYP3A4*18B* 的基因突变与该药肝毒性无显著相关性,仅能导致药物代谢酶的活性增加而加速药物的代谢,而 *CYP3A4 rs2242480* 的基因多态性也仅与皮疹及严重腹泻的发生相关^[12]。1 项 55 例使用吉非替尼治疗非小细胞肺癌晚期患者的研究发现,服用吉非替尼后部分患者血清转氨酶升高并出现 2~4 级肝损伤,减量停药后再次使用吉非替尼时,部分病患肝损伤复发^[13]。通过多重因素分析发现, *CYP2D6* 基因活性受损以及 *CYP2D6* 基因多态性会对吉非替尼所致肝损伤具有一定程度的影响,同时吉非替尼对 *CYP2D6* 有抑制作用,导致药物

在体内的清除率降低,在体内发生蓄积,从而诱导增加肝细胞毒性^[14]。临床研究发现, *CYP2D6*5* 和 *CYP2D6*10* 2 个 SNP 位点的基因多态性对吉非替尼转变为 *O*-去甲基吉非替尼具有一定的相关性^[13], *CYP2D6* 在体内将吉非替尼转化为邻去甲基吉非替尼而代谢,且 *CYP2D6* 基因多态性被广泛接受为多种药物药动学特征的决定因素^[13]。另有研究报道通过对服用吉非替尼治疗患者中的代谢酶单核苷酸多态性综合分析,发现 *CYP2D6* 和 *CYP3A5* 的 PM 表型与吉非替尼诱导严重肝毒性的风险增加密切相关^[14-15]。

此外,促分裂原活化蛋白激酶 1(mitogen-activated protein kinase, MAPK1)的基因多态性对吉非替尼所致肝毒性也有一定影响。冯薇等^[16]共纳入 90 例非小细胞肺癌晚期病患进行研究,对 26 个 SNPs 进行基因分型,发现吉非替尼所致肝毒性的严重程度与 *MAPK1 rs13515* 的遗传突变相关联,且携带 *rs13515 TT* 基因型病患与携带 *rs13515 CC* 以及 *rs13515 CT* 基因型患者相比更易发生严重的肝毒性^[16]。

2.2 自噬

自噬即吞噬自身细胞质蛋白或细胞器并使其包被进入囊泡,与溶酶体融合形成自噬溶酶体,降解其所包裹的内容物的过程,是肝脏发育、存活和体内平衡的关键细胞途径,其存在于生理过程或病理过程。研究表明,自噬与肝脏相关疾病密切相关,自噬过度可导致肝细胞凋亡^[17]。吉非替尼所引起肝毒性的机制可能是过度自噬促进细胞凋亡而导致。研究发现,吉非替尼在小鼠、人正常肝细胞 L02 以及 changliver 肝细胞中可以依次激活肝细胞的巨自噬/自噬以及凋亡过程,选择性降解自噬溶酶体途径中相对重要抗凋亡因子细胞色素 C 氧化酶 VI α 亚基多肽 1,减少其对线粒体呼吸链复合物 IV 的功能损害,从而激活细胞凋亡过程,最终导致肝损伤,抑制自噬可以减轻吉非替尼诱导的细胞凋亡^[18]。另外,吉非替尼还可引起肝细胞活性氧升高引起氧化应激,激活 MAPK 通路,低浓度时诱导自噬,高浓度诱导凋亡,最终诱导细胞凋亡出现肝毒性^[19]。

2.3 炎症小体的激活

特异性药物反应(idiosyncratic reactions, IDRs)是由药物所引起的一类遗传性异常反应,通过其

反应代谢产物的释放导致肝细胞释放损伤相关分子模式 (death-associated molecular patterns, DAMP), 从而激活炎症小体引起免疫反应最终导致药物引起肝损伤^[20]。临床以及动物实验(小鼠)研究认为吉非替尼诱导的肝毒性属于 IDRs。吉非替尼可被氧化为反应性的亚氨基醌, 而这种亚氨基醌也许与吉非替尼所诱导的特异性反应相关^[21-22], 研究发现, 吉非替尼与人类肝细胞系(FLC-4)共同反应一定时间后, 会导致巨噬细胞系(THP-1)的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶活性增加并产生白细胞介素-1 β , 同时在含有吉非替尼的 FLC-4 细胞上清液中, 热休克蛋白(heat shock protein, HSP)40, 70 和 90 显著升高^[21]。此外, 还可促进活化的 THP-1 细胞分泌高迁移率族蛋白 B1^[20,22]。由此可见, 吉非替尼被氧化的反应代谢产物亚氨基醌, 可通过诱导 DAMP 的释放从而激活炎症小体最终导致免疫相关特异性药物不良反应等。

2.4 内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)

内质网是蛋白质合成的主要工厂, 也是 Ca^{2+} 离子以及脂质生成重要的储存场所, 是维持细胞正常功能的重要细胞器。内质网腔内 Ca^{2+} 离子失衡、错误折叠或未折叠蛋白的增多会引起 ERS^[23], 而 ERS 反应可减少细胞中蛋白质的合成, 增加蛋白正确折叠以及维持 Ca^{2+} 稳态, 但长时间或高强度的 ERS 反应会激活 ERS 特异性凋亡程序, 触动细胞内的凋亡信号从而促使细胞凋亡^[24]。肝细胞对 ERS 十分敏感, 在斑马鱼的研究中发现, 吉非替尼所导致的肝毒性与细胞凋亡中 ERS 途径相关联, 该药物进入机体后会导致 ERS 反应的发生, 从而导致错误折叠或未折叠的蛋白在内质网中累积, 而未折叠或错误折叠的蛋白将会分解免疫球蛋白重链结合蛋白(immunoglobulin heavy chain binding protein/78-kD glucose-regulated protein, Bip/GRP78)受体分子, 从而激活内质网核信号转导蛋白(inositol-requiring enzyme-1, Ire1)、激活转录因子 6 以及蛋白激酶 RNA 样内质网激酶 (protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase, PERK) 信号通路, 吉非替尼可以上调 ERS 相关基因 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、PERK、激活转录因子 4、C/EBP 同源蛋白、Ire1 以及 Bip/GRP78 等^[25], 从而导致肝毒性。小鼠肝特异性蛋白 GRP78

的丢失会导致肝脂肪变性、自发肝损伤以及肝细胞凋亡等^[26]。

综上, 吉非替尼引发肝毒性的机制主要通过基因多态性、自噬、炎症小体的激活以及 ERS 等方面所引发。其中基因多态性尤为重要, 大量文献研究报道吉非替尼肝毒性机制与其基因多态性相关, 而吉非替尼对 CYP2D6 有抑制作用, 降低药物在体内的清除率从而使药物在体内发生蓄积, 诱导增加肝细胞毒性^[15]。可基于 CYP2D6 为靶点对吉非替尼肝毒性进行更加深入的实验研究。同时, 吉非替尼所引发的肝毒性机制也许并不单一从某方面引起, 也可能由多种因素共同导致。ERS 与细胞自噬以及炎症均存在一定相关性。ERS 可以诱导细胞自噬, 有研究表明存在自噬泡的细胞通常伴随着内质网的肿胀^[27-28], 同时有实验研究发现 ERS 可以上调自噬的相关基因, 如自噬相关蛋白 8、自噬相关蛋白 14、脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶等^[27,29]。研究发现, ERS 与炎症信号通路之间也存在一定相关性, 其通过多种机制相互偶联, 包括核转录因子、转录因子活化蛋白 1 以及活性氧等^[30]。但其与吉非替尼所引发肝毒性方面暂时缺少一定的研究基础, 需要进行更深入的探究。

3 吉非替尼肝毒性的药物防治

对于大多数药物性肝损伤而言, 通常无特效药对其进行治疗。吉非替尼所致的 1 级肝损伤可以不予治疗, 但须时刻关注肝脏生化指标的变化; 发生 2 级肝损伤时须减量服用并调整给药方案, 而出现 ≥ 3 级肝损伤时必须立刻停药并给予保肝治疗, 待患者肝功能恢复正常后再进行相应治疗^[31]。临床上针对吉非替尼引起的肝毒性, 通常立即停药或减量并采用还原型谷胱甘肽以及异甘草酸镁等药物进行保肝治疗。

3.1 谷胱甘肽

还原型谷胱甘肽常用于多种肝脏疾病的治疗, 尤其是酒精中毒性肝病以及药物中毒性肝病。该药物是由半胱氨酸、谷氨酸以及甘氨酸构成的三肽化合物, 参与体内氧化还原过程并与过氧化物及自由基相结合, 从而对抗氧化剂对巯基的破坏, 对细胞膜中含巯基的蛋白质和含巯基酶产生保护作用, 清除体内残余药物以及促进体内毒物的迅速排除^[32]。研究报道, 吉非替尼所导致的小鼠肝毒性可能是由于体内谷胱甘肽的耗竭从而导

致其出现药物肝毒性的现象,通过停药并服用谷胱甘肽可以改善吉非替尼所引发的肝毒性^[33]。临床研究表明,吉非替尼治疗非小细胞肺癌的同时所引起的肝毒性由还原型谷胱甘肽治疗后,肝功能相关指标显著好转^[34-35]。同时也有案例报道,使用吉非替尼治疗非小细胞肺癌而引起血清谷草转氨酶以及血清谷丙转氨酶升高并提示3级肝毒性,停药并服用还原型谷胱甘肽进行保肝治疗,经20 d后肝功恢复正常,但患者再次服用吉非替尼,肝损伤复发且癌胚抗原明显上升^[36]。

3.2 异甘草酸镁

异甘草酸镁属于第4代甘草酸类制剂,其通过抗脂质过氧化、抑制一氧化氮自由基生成、提高细胞膜稳定性、减轻炎症反应而发挥抗炎、改善肝功能、保护肝细胞膜作用,是强效的多功能肝细胞保护剂^[37]。异甘草酸镁在治疗急性药物性肝损伤的显效率达76.5%,总有效率高达94.1%^[38]。在临床观察中,某女性患者服用吉非替尼靶向治疗4周后,复查显示肝功能异常,随后停用吉非替尼并采用异甘草酸镁联合还原型谷胱甘肽1月余,肝功能各项指标显著明显好转^[34],同时另一女性患者同样因肺腺癌服用吉非替尼后出现肝功能各项指标异常,经静脉滴注异甘草酸镁后检测肝功明显好转^[35]。

3.3 其他

据报道,双环醇^[39]、丁二磺酸腺苷蛋氨酸^[39]、多烯磷脂酰胆碱^[39]以及熊去氧胆酸^[35]等对吉非替尼所引起的肝损伤也有一定的保护作用,当病情尤为严重时也可以考虑以糖皮质激素药物^[40]对其进行治疗,病情有所好转后逐渐减量。此外,近年来对治疗药物性肝损伤研究较多的药物有水飞蓟宾胶囊^[41]、舒肝宁注射液^[42]以及丹参酮^[43]等,其对药物所造成的肝损伤均具有一定的预防保护作用,由于暂无针对吉非替尼所致肝损伤的特效药物,上述所提及药物也可考虑应用于吉非替尼治疗非小细胞肺癌时所致肝损伤的预防治疗药物,但具体机制与疗效仍有待进一步研究。同时也有研究报道,吉非替尼所致患者出现严重肝损伤后,换用厄洛替尼有较好的耐受性且不会加重其肝脏损害^[44-45]。

综上,谷胱甘肽主要通过抗氧化及解毒作用对药物引发的肝毒性进行改善,但该药物仅用于

辅助用药从外源性补充谷胱甘肽,增强肝脏的解毒能力,不能从根本机制上对吉非替尼引起的肝毒性进行改善。异甘草酸镁类制剂主要通过抗炎作用减轻炎症机制对药物引发肝毒性进行改善,但其改善吉非替尼肝毒性的具体机制仍需进一步研究。同时,吉非替尼所引发较为严重肝毒性时,可换用其他类型TKI药物。

4 结论与展望

吉非替尼所致肝毒性是临床中常见的一种药物性肝损伤,而其造成肝毒性的具体机制也尚不明确。本文通过文献综述,阐明基因多态性、自噬、炎症小体的激活以及ERS等均有可能是吉非替尼诱导肝毒性的机制,其中可着重关注基因多态性中CYP2D6以及ERS与细胞自噬和炎症的相关性,并对其进行更深入的研究。同时简要概括了临床常用于治疗该不良反应的常用药物,如谷胱甘肽主要以解毒的方式对抗吉非替尼带来的肝毒性,异甘草酸镁主要以抗炎的方式减轻吉非替尼的肝毒性等,为临床防治及合理用药提供科学依据。

REFERENCES

- [1] DU Z F, LOVLY C M. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer[J]. Mol Cancer, 2018, 17(1): 58.
- [2] FDA. Gefitinib (marketed as Iressa) Information[EB/OL]. (2005-06-17) [2022-02-07]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/021399s0081b1.pdf.
- [3] XU A L, YAN H X, BU T L. Therapeutic effect of gefitinib on patients with advanced EGFR-mutation NSCLC[J]. Pak J Pharm Sci, 2021, 34(1(Special)): 481-486.
- [4] HIRSCH F R, SEQUIST L V, GORE I, et al. Long-term safety and survival with gefitinib in select patients with advanced non-small cell lung cancer: Results from the US IRESSA Clinical Access Program (ICAP)[J]. Cancer, 2018, 124(11): 2407-2414.
- [5] GU J J. Clinical efficacy of gefitinib combined with thalidomide in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(7): 1073-1076.
- [6] HSIUE E H C, LEE J H, LIN C C, et al. Safety of gefitinib in non-small cell lung cancer treatment[J]. Expert Opin Drug Saf, 2016, 15(7): 993-1000.
- [7] SUN C H, GUO X D, XIAO X, et al. One case of interstitial pneumonia caused by gefitinib[J]. Int Med Health Guid News(国际医药卫生导报), 2022, 28(2): 199-201.
- [8] SUN L, HUANG Y X, WANG J, et al. Gefitinib-induced iv degree bone marrow suppression: A case report[J]. Chin J Mod

- Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2021, 38(13): 1608-1609.
- [9] SWAISLAND H C, SMITH R P, LAIGHT A, et al. Single-dose clinical pharmacokinetic studies of gefitinib[J]. Clin Pharmacokinet, 2005, 44(11): 1165-1177.
 - [10] ZHANG B, LI M C. Research progress of gefitinib in the treatment of non-small cell lung cancer[J]. China Pharm(中国药房), 2014, 25(6): 550-554.
 - [11] WU Z Y, YU Z H, WANG Z Y, et al. The status quo of clinical indicators for gefitinib inter-individual differences[J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2020, 36(4): 458-461.
 - [12] LIAO D H, FU Y L, YAO D W, et al. Impact of genetic polymorphism of drug-metabolizing enzymes and transporters on erlotinib and gefitinib induced treatment responses and adverse events[J]. Cent South Pharm(中南药理学), 2020, 18(12): 2027-2031.
 - [13] TAKIMOTO T, KIJIMA T, OTANI Y, et al. Polymorphisms of *CYP2D6* gene and gefitinib-induced hepatotoxicity[J]. Clin Lung Cancer, 2013, 14(5): 502-507.
 - [14] CHEN L J, YU T T, SHAN L, et al. Association between *CYP2D6* gene polymorphism and gefitinib adverse events in patients with NSCLC[J]. J Mod Oncol(现代肿瘤医学), 2021, 29(2): 248-253.
 - [15] SUGIYAMA E, UMEMURA S, NOMURA S, et al. Impact of single nucleotide polymorphisms on severe hepatotoxicity induced by EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations[J]. Lung Cancer, 2015, 90(2): 307-313.
 - [16] FENG W, CHEN X, GUAN S X, et al. Relationship between *MAPK1* gene polymorphism and gefitinib hepatotoxicity in NSCLC patients with activating EGFR mutations[J]. Acta Pharm Sin(药理学学报), 2018, 53(5): 760-764.
 - [17] ALLAIRE M, RAUTOU P E, CODOGNO P, et al. Autophagy in liver diseases: Time for translation?[J]. J Hepatol, 2019, 70(5): 985-998.
 - [18] XUE T. Hepatotoxicity and mechanisms of tyrosine kinase inhibitors in dasatinib and gefitinib[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2012.
 - [19] LUO P H, YAN H, DU J X, et al. PLK1 (polo like kinase 1)-dependent autophagy facilitates gefitinib-induced hepatotoxicity by degrading COX6A1 (cytochrome c oxidase subunit 6A1)[J]. Autophagy, 2021, 17(10): 3221-3237.
 - [20] KATO R, IJIRI Y, HAYASHI T, et al. Reactive metabolite of gefitinib activates inflammasomes: Implications for gefitinib-induced idiosyncratic reaction[J]. J Toxicol Sci, 2020, 45(11): 673-680.
 - [21] CHO T, UETRECHT J. How reactive metabolites induce an immune response that sometimes leads to an idiosyncratic drug reaction[J]. Chem Res Toxicol, 2017, 30(1): 295-314.
 - [22] LI X H, KAMENECKA T M, CAMERON M D. Bioactivation of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib: Implications for pulmonary and hepatic toxicities[J]. Chem Res Toxicol, 2009, 22(10): 1736-1742.
 - [23] KRITSILIGKOU P, RAND J D, WEIDS A J, et al. Endoplasmic reticulum (ER) stress-induced reactive oxygen species (ROS) are detrimental for the fitness of a thioredoxin reductase mutant[J]. J Biol Chem, 2018, 293(31): 11984-11995.
 - [24] LI X M, CHANG W, LIU H. Tanshinone II A improves acute liver injury in mice by inhibiting Grp78/caspase-12 pathway[J]. Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报), 2021, 37(8): 1081-1086.
 - [25] HU X, JIANG Y A. Relative research development on the relationship between endoplasmic reticulum stress and liver failure[J]. Chin J Gastroenterol Hepatol(胃肠病学和肝病学杂志), 2021, 30(5): 501-504.
 - [26] ZHANG Y, CAI Y, ZHANG S R, et al. Mechanism of hepatotoxicity of first-line tyrosine kinase inhibitors: Gefitinib and afatinib[J]. Toxicol Lett, 2021(343): 1-10.
 - [27] YIN J J, PAN Y Z, BAI H. Endoplasmic reticulum stress and autophagy[J]. Med J Natl Defending Forces Northwest China(西北国防医学杂志), 2016, 37(11): 746-749.
 - [28] CLARKE P G. Developmental cell death: Morphological diversity and multiple mechanisms[J]. Anat Embryol (Berl), 1990, 181(3): 195-213.
 - [29] YORIMITSU T, NAIR U, YANG Z, et al. ERS triggers autophagy[J]. J Biol Chem, 2006, 281(40): 30299-30304.
 - [30] FENG L J, SHEN Y X, LI J. Endoplasmic-reticulum stress and inflammatory response[J]. Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报), 2013, 29(6): 756-760.
 - [31] WANG J J, WU Y L, DONG M, et al. Observation of hepatotoxicity during long-term gefitinib administration in patients with non-small-cell lung cancer[J]. Anticancer Drugs, 2016, 27(3): 245-250.
 - [32] YUAN P G, ZHANG D Z. Mechanism and clinical application of reduced glutathione[J]. Drug Eval(药品评价), 2006, 3(5): 385-390.
 - [33] ODA S, MIYAZAKI N, TSUNEYAMA K, et al. Exacerbation of gefitinib-induced liver injury by glutathione reduction in mice[J]. J Toxicol Sci, 2020, 45(8): 493-502.
 - [34] JIA D L, ZHANG Y, HAN H H. A case of drug-induced liver injury caused by gefitinib[J]. Central South Pharm(中南药理学), 2021, 19(9): 1996-1998.
 - [35] LIAO Y F, ZOU Z, YUE J N. Analysis of drug use for rare gefitinib-caused liver injury complicated with cholecystitis in a patient with lung adenocarcinoma by clinical pharmacists[J]. China Pharm(中国药房), 2020, 31(20): 2546-2550.
 - [36] JIANG M, GUO R. Non-small cell lung cancer after hepatotoxicity caused by gefitinib: A case report and literature review[J]. Oncol Prog(癌症进展), 2018, 16(1): 128-130.
 - [37] KANG J G, HU B, YANG J M. Effect of magnesium isoglycyrrhizinate combined with reduced glutathione on chemotherapy-related liver injury[J]. J Basic Clin Oncol(肿瘤基础与临床), 2020, 33(2): 156-158.
 - [38] LI Y, JIANG Y F. Therapeutic effect of magnesium isoglycyrrhizinate on acute drug-induced liver injury[J]. Chin J

- Integr Tradit West Med Liver Dis(中西医结合肝病杂志), 2007, 17(5): 296-298.
- [39] 田华, 刘鹏, 陈伟. 小分子 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂的肝脏毒性[C]//中国医师协会肿瘤医师分会. 中国抗癌协会会议论文集, 北京: 中国医师协会肿瘤医师分会, 2014: 744.
- [40] HU P F, XIE W F. Corticosteroid therapy in drug-induced liver injury: Pros and cons[J]. J Dig Dis, 2019, 20(3): 122-126.
- [41] ZHAO H, LYU F F, SANG R X, et al. Clinical efficacy of silibinin capsules in treating drug-induced liver injury[J]. Gansu Med J(甘肃医药), 2021, 40(6): 490-493.
- [42] SUN Y M, ZHANG B J. Clinical study of shuganning injection combined with reduced glutathione for injection in the treatment of drug-induced liver injury[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis(中西医结合肝病杂志), 2019, 29(6): 516-519.
- [43] JIAO J L, XU H. Clinical observation of tanshinone II A combined with magnesium isoglycyrrhizinate in the treatment of acute drug-induced liver injury induced by antispasmodic drugs[J]. Chin Remedies & Clin(中国药物与临床), 2019, 19(18): 3073-3075.
- [44] YONESAKA K, SUZUMURA T, TSUKUDA H, et al. Erlotinib is a well-tolerated alternate treatment for non-small cell lung cancer in cases of gefitinib-induced hepatotoxicity[J]. Anticancer Res, 2014, 34(9): 5211-5215.
- [45] KU G Y, CHOPRA A, DE LIMA LOPES G. Successful treatment of two lung cancer patients with erlotinib following gefitinib-induced hepatotoxicity[J]. Lung Cancer, 2010, 70(2): 223-225.
- 收稿日期: 2022-06-02
(本文责编: 曹粤锋)