

安徽医科大学学报
Acta Universitatis Medicinalis Anhui
ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目：TFEB-自噬途径在利福平所致肝损伤中的作用及其机制
作者：徐红梅，宋育林
网络首发日期：2025-08-28
引用格式：徐红梅，宋育林. TFEB-自噬途径在利福平所致肝损伤中的作用及其机制 [J/OL]. 安徽医科大学学报. <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20250827.1614.017>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

TFEB-自噬途径在利福平所致肝损伤中的作用及其机制

徐红梅，宋育林

(安徽医科大学第一附属医院消化内科，合肥 230001)

摘要 目的 探究转录因子 EB (TFEB)-自噬途径在利福平所致肝损伤中的作用及其可能机制。**方法** 将 40 只 6~8 周龄的 C57/BL6 雄性小鼠随机分为五组：对照组、模型组、TFEB 低剂量激动剂组、TFEB 高剂量激动剂组、自噬激动剂组，每组 8 只。除对照组外，其余四组每天给予利福平 200 mg/(kg d) 灌胃；TFEB 激动剂在给与利福平后 1 h 腹腔注射，低剂量为 20 mg/kg，高剂量为 50 mg/kg，连续 7 d；自噬激动剂在第 1 天给与利福平前 6 h 予 10 mg/kg 灌胃。造模 7 d 后结束实验。实验通过检测肝功能指标和肝脏病理学变化来评估肝损伤程度，采用 Western blot 定量分析肝脏细胞核/肝组织中总的 TFEB、螯合体 1 (p62)、微管相关蛋白轻链 3 (LC3)、苜蓿素 1 (Beclin-1)、钠离子-牛磺胆酸钠共转运多肽 (NTCP)、胆盐输出泵 (BSEP) 的水平。**结果** 与对照组相比，模型组小鼠血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素 (TBIL)、直接胆红素 (DBIL) 以及总胆汁酸 (TBA) 的水平升高，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，肝脏出现明显病理变化；与模型组相比，TFEB 激动剂高剂量、低剂量和自噬激动剂组小鼠上述指标降低 ($P < 0.05$)；与 TFEB 激动剂低剂量组相比，高剂量组小鼠上述指标降低 ($P < 0.05$)。对照组 TFEB 入核比例为 (1.0 ± 0.10) ，模型组降至 (0.6 ± 0.05) ($P < 0.05$)，TFEB 低剂量激动剂组恢复至 (0.8 ± 0.08) ，高剂量激动剂组提高至 (0.9 ± 0.07) ，自噬激动剂组为 (0.7 ± 0.06) ($P < 0.05$)。与对照组相比，模型组小鼠肝脏 NTCP 和 BSEP 的表达水平降低 ($P < 0.05$)，在 TFEB 低剂量和高剂量激动剂组中，NTCP 和 BSEP 表达有所恢复，自噬激动剂组 NTCP 和 BSEP 表达也提高 ($P < 0.05$)。与对照组相比，模型组小鼠肝脏组织中 TFEB、LC3-II/LC3-I 和 Beclin-1 的蛋白表达水平明显降低 ($P < 0.05$)，而 p62 的蛋白表达水平明显升高 ($P < 0.05$)。与模型组相比，TFEB 激动剂高剂量组、低剂量组和自噬激动剂组小鼠肝脏组织中 TFEB、LC3-II/LC3-I 和 Beclin-1 的蛋白表达水平有所升高 ($P < 0.05$)，而 p62 的蛋白表达水平有所降低 ($P < 0.05$)。**结论** TFEB

基金项目：安徽高校自然科学研究项目（编号：KJ2016A337）

作者简介：徐红梅，女，硕士研究生；

宋育林，男，副教授，主任医师，硕士生导师，通信作者，E-mail: ylsongcn@163.com

通过激活自噬途径可改善利福平所致的肝损伤，主要机制可能与上调 NTCP 和 BSEP 的表达有关。

关键词 利福平；肝损伤；TFEB；自噬；胆汁淤积

中图分类号 R 575.7

文献标志码 A

Role of TFEB-autophagy pathway in rifampicin-induced liver injury and its mechanism

Xu Hongmei, Song Yulin

(Dept. of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001)

Abstract Objective To investigate the role of transcription factor EB (TFEB) -autophagy pathway in rifampicin-induced liver injury and its possible mechanism. **Methods** Forty 6-8-week-old C57/BL6 mice were randomly divided into five groups: control group, model group, TFEB low-dose agonist group, TFEB high-dose agonist group, and autophagy agonist group, with 8 mice in each group. Except for the control group, the other four groups were given rifampicin 200 mg/ (kg d) by gavage daily. TFEB agonist was administered intraperitoneally at a low dose of 20 mg/kg and a high dose of 50 mg/kg for 7 days at 1 h after rifampicin administration. Autophagy agonist was administered by gavage at a dose of 10 mg/kg 6 h before rifampicin administration on day 1. The experiment was completed 7 days after modeling. The degree of liver injury was evaluated by detecting liver function indexes and liver pathological changes. Western blot was used to detect the protein expression total TFEB, chelator 1 (p62), microtubule-associated protein light chain 3 (LC3), benzyl chloride 1 (Beclin-1), sodium taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP) and bile salt export pump (BSEP) levels in liver nucleus/liver tissue were quantified. **Results** Compared with the control group, the serum levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), and total bile acid (TBA) in the model group increased ($P < 0.05$), and obvious pathological changes were observed in the liver. Compared with the model group, the high dose and low dose of TFEB agonist and autophagy agonist groups had reductions in the

above indicators ($P < 0.05$). Compared with the low-dose TFEB agonist group, the high-dose TFEB agonist group had reductions in the above indicators ($P < 0.05$). The proportion of TFEB in the nucleus was (1.0 ± 0.10) in the control group, (0.6 ± 0.05) in the model group, (0.8 ± 0.08) in the low-dose agonist group, and (0.9 ± 0.07) in the high-dose agonist group ($P < 0.05$). Autophagy agonist group (0.7 ± 0.06) ($P < 0.05$). Compared with the control group, the levels of NTCP and BSEP in the liver of the model group decreased ($P < 0.05$), and the expression of NTCP and BSEP in the TFEB low-dose and high-dose agonist groups were restored, and the expression of NTCP and BSEP in the autophagy agonist group also increased ($P < 0.05$). Compared with the control group, the protein expression levels of TFEB, LC3-II/LC3-I and Beclin-1 in the liver tissue of the model group significantly decreased ($P < 0.05$), while the protein expression level of p62 significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the protein expression levels of TFEB, LC3-II/LC3-I and Beclin-1 in the liver tissue of the TFEB agonist high-dose group, low-dose group and autophagy agonist group increased ($P < 0.05$), while the protein expression level of p62 decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** TFEB can improve rifampicin-induced liver injury by activating autophagy pathway, and the main mechanism may be related to the up-regulation of NTCP and BSEP expression.

Key words rifampicin; liver injury; TFEB; autophagy; cholestasis

Found program Natural Science Research Project of Anhui Educational Committee (No. KJ2016A337)

Corresponding author Song Yulin, E-mail: ylsongcn@163.com

利福平是一线抗结核药物之一，目前认为其所致的肝损伤主要与胆汁淤积、内质网应激和肝脏脂质沉积有关^[1]。但确切机制尚不清楚。有研究^[2]表明，异烟肼和利福平合用可导致肝损伤中自噬水平下降。细胞内部的自噬，对于细胞稳态的维持起着不可或缺的作用。在慢性肝损伤情境下，适度的自噬活动有助于清除受损的细胞器与蛋白质，缓解炎症反应，从而保护肝脏功能^[3]。转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB) 在自噬过程中扮演着核心角色，它通过激活相关基因的表达，促进自噬体的形成及溶酶体功能的发挥，以此维护细胞内环境的稳定。研究^[4]表明，TFEB 在多种肝病发生中起着重要作用，然而，尚无有关 TFEB-自噬途径在利福平所致肝损伤中的作用及其机制的文献报道。为此，本研究通过构建利福平诱导的小鼠肝损伤模型，观察 TFEB 激动剂和自噬激动剂对利福平所致肝损伤的影响，并探

究 TFEB-自噬途径在利福平所致肝损伤中的作用及其机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 40 只健康的 SPF 级雄性 C57/BL6 小鼠（鼠龄 7~8 周，体质量 18~22 g），购自杭州子源实验动物科技有限公司；动物许可证号：SCXK（浙）2024-0004。

1.2 药品与试剂 利福平(rifampicin, RFP)、TFEB 激动剂(化合物 C1)、自噬激动剂(Rapamycin)购自美国 Med Chem Express 公司；螯合体 1 (chelator 1, p62)、微管相关蛋白轻链 3 (microtubule-associated protein light chain 3, LC3)-I、LC3-II、TFEB、苜氯素 1 (benzyl chloride 1, Beclin-1)、钠离子-牛磺胆酸钠共转运多肽 (sodium taurocholate co-transporting polypeptide, NTCP)、胆盐输出泵 (bile salt export pump, BSEP) 抗体购自武汉博士德生物工程有限公司。

1.3 仪器 全自动生化分析仪购自瑞士 Roche 公司的 Modular DPP 产品；成像系统购自美国 Alpha 公司；酶标仪购自美国 Thermo Scientific 公司；化学发光成像分析系统购自上海嘉鹏科技有限公司；离心机购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司。

1.4 方法

1.4.1 实验分组 40 只 C57/BL6 小鼠适应性喂养 1 周后随机分为：对照组、模型组、TFEB 激动剂低剂量组、TFEB 激动剂高剂量组以及自噬激动剂组，每组均 8 只。对照组给与相应体积的溶剂低剂量组和高剂量组还分别接受了 20 mg/(kg d) 和 50 mg/(kg d) 的腹腔注射，连续 7 d。而其他三组则注射相应体积的 0.9% NaCl 溶液。自噬激动剂组在第 1 天给与利福平的前 6 h 灌胃 1 次 10 mg/kg 的药物，其他四组则给与相应体积的溶剂灌胃。

造模 7 d 后，各组小鼠均被处死。先腹腔注射 0.3% 苯巴比妥钠 (10 mg/kg) 进行麻醉，再摘眼球取血。血液样本离心后，收集血清存放在 -80 °C 冰箱中保存备用。随后，颈椎脱臼处死小鼠，摘取肝脏。部分肝组织用 4% 甲醛浸泡用于做病理切片；剩余的肝组织则存放于 -80 °C 冰箱保存。

1.4.2 血清丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素 (total bilirubin, TBIL)、直接胆红素 (direct bilirubin, DBIL) 以及总胆汁酸 (total bile acid, TBA) 水平测定 使用全自动生化分析仪检测血清 ALT、AST、TBIL、DBIL、TBA 水平。

1.4.3 肝组织病理学观察 将固定好的肝脏标本进行脱水、浸蜡包埋、切片与贴片及 HE 染色，最后在光学显微镜下观察组织病理变化并拍照保存。

1.4.4 蛋白免疫印迹法检测肝组织 TFEB、p62、LC3、Beclin-1、NTCP 及 BSEP 蛋白的表

称取适量肝组织，研磨离心后用 BCA 法进行蛋白质的定量，后用 SDS-PAGE (5×) 蛋白上样缓冲液与提取的蛋白质进行混合，最后蛋白样品在金属浴 95 °C 加热 8 min 下变性后保存于 -20 °C 冰箱中备用。电泳时需先将取出的蛋白质样品再次金属浴 95 °C 加热 5 min 再进行上样，电泳完成后再进行转膜、牛奶进行封闭，最后漂洗干净分别用抗 TFEB 抗体 (1:1 000)、抗 p62 抗体 (1:5 000)、抗 LC3-I 抗体 (1:1 000)、抗 LC3-II 抗体 (1:1 000)、抗 Beclin-1 抗体 (1:5 000)、抗 NTCP 抗体 (1:3 000)、抗 BSEP 抗体 (1:2 000) 作为一抗孵育过夜后，并回收一抗。第 2 天室温下洗膜后孵上相应的二抗 (1:5 000) 孵育 2 h 后在自动曝光仪下拍摄分析。以 β -actin (1:2 000) 作为内参，目标蛋白与内参 β -actin 的灰度系数比值 (OD 值) 表示目标蛋白的相对表达水平。

1.5 统计学处理 数据均采用 SPSS 24.0 统计学分析软件进行统计学分析和处理。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间的比较采用单因素方差分析，两两比较采用 LSD-*t* 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠的生存状况 实验过程中，相比于对照组，模型组、TFEB 激动剂高剂量组以及 TFEB 激动剂低剂量组 and 自噬激动剂组的小鼠均表现出不同程度的四肢黄染及行动迟缓现象，但各组小鼠均未发生死亡情况。

2.2 各组小鼠血清 ALT、AST、TBIL、DBIL 及 TBA 水平的比较 如表 1 所示，与对照组比较，模型组小鼠血清 ALT、AST、TBIL、DBIL、TBA 的表达水平升高 ($P < 0.05$)；与模型组相比，TFEB 激动剂高剂量组、低剂量组以及自噬激动剂组小鼠血清 ALT、AST、TBIL、DBIL 以及 TBA 的表达水平降低 ($P < 0.05$)；与 TFEB 激动剂低剂量组相比，高剂量组小鼠血清 ALT、AST、TBIL、DBIL 以及 TBA 的表达水平降低更加明显 ($P < 0.05$)。

表 1 各组小鼠血清 ALT、AST、TBIL、DBIL 以及 TBA 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Tab. 1 Comparison of serum ALT, AST, TBIL, DBIL and TBA levels of mice in each group ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Groups	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	DBIL ($\mu\text{mol/L}$)	TBA ($\mu\text{mol/L}$)
Control	31.65 \pm 2.07	116.89 \pm 10.66	2.29 \pm 0.51	1.15 \pm 0.43	2.93 \pm 0.41
Model	75.06 \pm 3.93*	159.03 \pm 9.00*	55.49 \pm 6.07*	38.38 \pm 5.46*	13.59 \pm 2.47*
Low-TFEB	64.68 \pm 2.77 [#]	147.19 \pm 7.85 [#]	40.69 \pm 4.04 [#]	28.76 \pm 4.34 [#]	10.84 \pm 2.18 [#]
High-TFEB	50.93 \pm 3.98 [♦]	138.16 \pm 7.58 [♦]	22.94 \pm 3.09 [♦]	17.30 \pm 2.34 [♦]	8.59 \pm 1.96 [♦]
Autophagy agonist	70.89 \pm 3.68 [#]	149.64 \pm 6.66 [#]	49.89 \pm 6.71 [#]	32.55 \pm 4.06 [#]	11.50 \pm 2.32 [#]
<i>F</i> value	14.83	3.56	25.43	18.36	8.65
<i>P</i> value	< 0.001	0.018	< 0.001	< 0.001	< 0.001

* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group; [♦] $P < 0.05$ vs low-dose group of TFEB agonists.

2.3 各组小鼠肝脏病理学改变 如图 1 所示, 对照组小鼠肝脏组织结构保持正常状态, 肝细胞排列紧密有序, 未观察到明显的炎症或坏死现象, 肝窦清晰可见, 细胞核形态正常。模型组小鼠肝脏 HE 染色显示肝细胞出现肿胀和变性, 伴有炎症细胞浸润和局灶性坏死。TFEB 低剂量激动剂组的肝损伤有所减轻, 但仍有部分肝细胞呈现肿胀和轻度炎症。TFEB 高剂量激动剂组的肝损伤显著减轻, 肝细胞结构基本恢复正常, 炎症细胞浸润明显减少。自噬激动剂组的肝损伤也显著减轻, 肝细胞结构接近正常, 炎症细胞浸润较少。

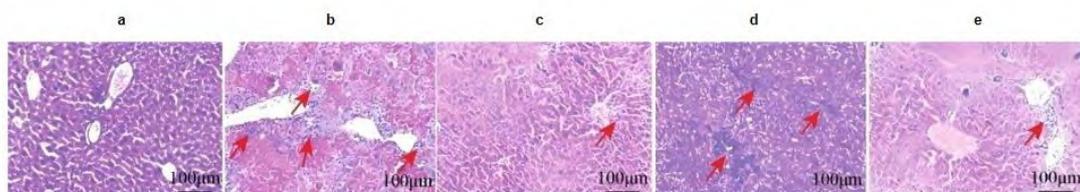


图 1 各组间小鼠肝脏 HE 染色 $\times 100$

Fig. 1 HE staining of liver tissues in each group ×100

a: control group; b: model group; c: low-TFEB group; d: high-TFEB group; e: autophagy agonist group; Red arrows indicate areas of inflammatory cell infiltration or hepatocyte necrosis.

2.4 各组小鼠肝脏组织 TFEB、p62、LC3 及 Beclin-1 表达变化 通过 Western blot 分析了各组细胞中 TFEB 蛋白在细胞核和肝组织中总的表达情况。结果显示，对照组的 TFEB 入核比例为(1.0±0.1)，模型组的 TFEB 入核比例显著下降至(0.6±0.05) ($P<0.05$)。TFEB 低剂量激动剂组的 TFEB 入核比例有所恢复，达到(0.8±0.08)；而 TFEB 高剂量激动剂组则进一步提高至(0.9±0.07)，而自噬激动剂组的 TFEB 入核比例为(0.7±0.06) ($P<0.05$)。见图 2A。

如图 2B 及表 2 所示，模型组小鼠肝脏组织中 TFEB、LC3-II/LC3-I 和 Beclin-1 的蛋白表达水平明显降低 ($P<0.05$)，而 p62 的蛋白表达水平明显升高 ($P<0.05$)。与模型组相比，TFEB 激动剂高剂量组、低剂量组和自噬激动剂组小鼠肝脏组织中 TFEB、LC3-II/LC3-I 和 Beclin-1 的蛋白表达水平有所升高 ($P<0.05$)，而 p62 的蛋白表达水平有所降低 ($P<0.05$)

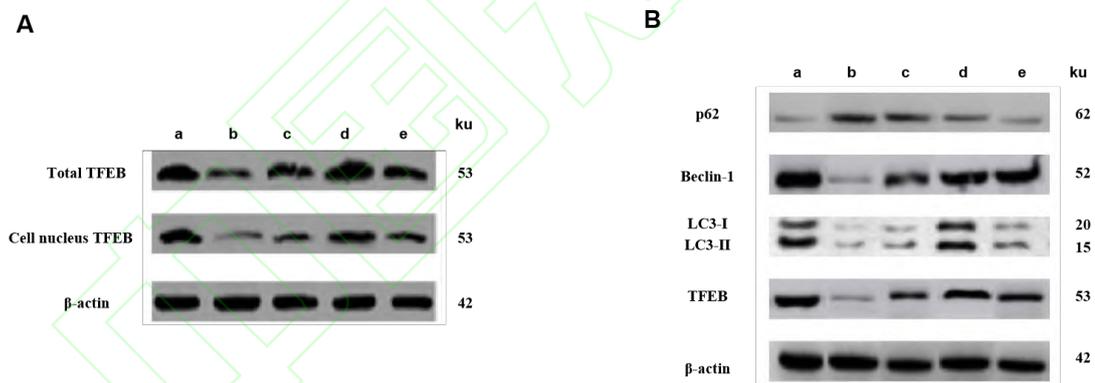


图 2 各组间小鼠肝脏细胞核及肝脏 TFEB、p62、LC3 及 Beclin-1 表达量

Fig. 2 The expression of TFEB, p62, LC3, and Beclin-1 in the liver and nuclei of mice in each group

A: The expression of TFEB in the liver and total TFEB in mice in each group; B: The expression of TFEB, p62, LC3, and Beclin-1 in the liver of mice in each group; a: control group; b: model group; c: low-TFEB group; d: high-TFEB group; e: autophagy agonist group.

表 2 各组间小鼠肝脏 TFEB、p62、LC3-II/LC3-I 及 Beclin-1 表达量分析 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Tab.2 Analysis of TFEB, p62, LC3-II/LC3-I and Beclin-1 expression in liver of mice in

each group ($\bar{x} \pm s, n=8$)				
Groups	p62	Beclin-1	LC3-II/LC3-I	TFEB
Control groups	1.00 ± 0.04	1.00 ± 0.04	1.00 ± 0.04	1.00 ± 0.05
Model groups	2.50 ± 0.08*	0.80 ± 0.03*	0.45 ± 0.03*	0.65 ± 0.04*
Low-TFEB	1.80 ± 0.06 [#]	0.90 ± 0.04 [#]	0.63 ± 0.05 [#]	0.85 ± 0.03 [#]
High-TFEB	1.20 ± 0.05 ^{#♦}	1.10 ± 0.05 ^{#♦}	0.78 ± 0.04 ^{#♦}	1.20 ± 0.04 ^{#♦}
Autophagy agonist	1.10 ± 0.07 [#]	1.02 ± 0.02 [#]	1.31 ± 0.04 [#]	1.21 ± 0.03 [#]
<i>F</i> value	20.34	6.48	14.65	11.25
<i>P</i> valve	< 0.001	0.002	< 0.001	< 0.001

**P* < 0.05 vs control group; [#]*P* < 0.05 vs model group; [♦]*P* < 0.05 vs low-dose group of TFEB agonists.

2.5 各组小鼠肝脏组织 NTCP、BSEP 表达变化 如图 3 和表 3 结果显示, 与对照组相比, 模型组小鼠肝脏组织 NTCP 和 BSEP 的蛋白表达水平明显降低 (*P* < 0.05)。与模型组相比, TFEB 低剂量和高剂量激动剂组中, NTCP 和 BSEP 的表达有所恢复, 特别是高剂量 TFEB 组有恢复趋势 (*P* < 0.05)。与模型组相比, 自噬激动剂组的 NTCP 和 BSEP 表达也有所提高, 尤其是 BSEP 的表达接近对照组水平 (*P* < 0.05)。

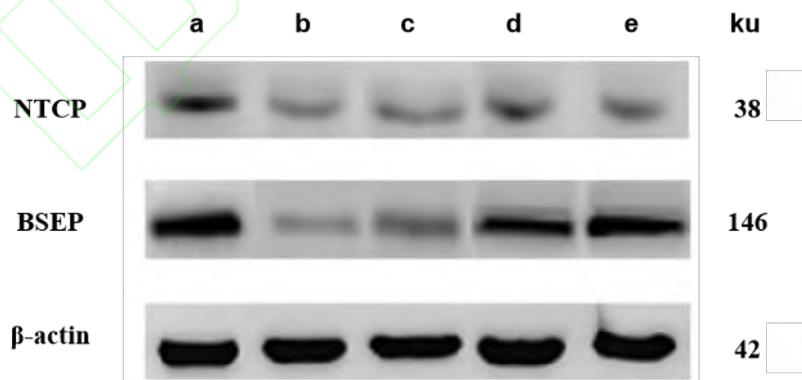


图 3 各组间小鼠肝脏 NTCP、BSEP 表达量

Fig. 3 The expressions of NTCP and BSEP in liver of mice in each group

a: control group; b: model group; c: low-TFEB group; d: high-TFEB group; e: autophagy agonist group.

表 3 各组间小鼠肝脏 NTCP、BSEP 表达量分析 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Tab. 3 Analysis of the expressions of NTCP and BSEP in liver of mice in each group ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Groups	NTCP	BSEP
Control groups	1.00 ± 0.06	1.00 ± 0.08
Model groups	0.21 ± 0.03*	0.19 ± 0.04*
Low-TFEB	0.28 ± 0.07 [#]	0.29 ± 0.06 [#]
High-TFEB	0.49 ± 0.03 ^{#♦}	0.89 ± 0.07 ^{#♦}
Autophagy agonist	0.38 ± 0.02 [#]	1.03 ± 0.05 [#]
<i>F</i> value	12.83	11.51
<i>P</i> value	0.013	0.003

* $P < 0.05$ vs control group; [#] $P < 0.05$ vs model group; [♦] $P < 0.05$ vs

low-dose group of TFEB agonists.

3 讨论

利福平是一种广谱抗生素，可以引起胆汁淤积性肝损伤^[1]。本研究结果显示，模型组小鼠出现四肢黄染及行动迟缓现象，血清 ALT、AST、TBIL、DBIL 及 TBA 水平升高，肝脏出现病理变化，与文献^[5]报道相符，提示利福平所致肝损伤小鼠模型构建成功。

目前研究认为利福平所致胆汁淤积与其促进胆汁酸合成和抑制胆汁酸转运有关^[1]。BSEP 和 NTCP 是主要的胆汁酸转运体，文献^[5]报道利福平可以下调肝脏 BSEP 的表达。本研究显示，与对照组相比，模型组肝脏 NTCP、BSEP 表达减少提示肝脏 NTCP、BSEP 表达下调与利福平所致的肝损伤有关。

肝脏自噬失调与许多肝脏疾病有关，包括酒精性和非酒精性脂肪性肝病、乙型和丙型肝炎感染、肝纤维化以及癌症^[6]。有研究^[2]表明，异烟肼和利福平合用可导致肝损伤中自噬水平下降。Atg7 和 Atg5 基因缺陷导致的肝脏自噬障碍可引起胆汁酸在血清和肝脏中积聚，并伴有 BSEP 和 NTCP 表达下调。自噬相关蛋白 LC3、Beclin-1 和 p62 是评估自噬活性的常用指标。LC3 参与自噬体形成，其中 LC3-II/LC3-I 比值可反映自噬水平；Beclin-1 是自噬启动的关键因子；p62 作为自噬底物，其表达与自噬活性呈负相关。本研究表明，利福平致肝损伤小鼠中自噬相关蛋白 LC3-II/LC3-I 和 Beclin-1 下调，p62 上调，提示自噬活性下降。自

噬激动剂可改善肝功能、减轻病理损伤，并上调 NTCP 和 BSEP 表达，尤其 BSEP 接近正常水平，提示激活自噬可通过调控胆汁酸转运缓解利福平所致肝损伤。TFEB 是小眼畸形相关转录因子家族成员，是自噬与溶酶体功能的关键调控因子，可通过激活自噬相关基因维持细胞稳态，在多种肝病中发挥重要作用^[4]。当 TFEB 被激活时，它可以进入细胞核并上调自噬相关基因的表达，从而增强自噬活性；相反，当 TFEB 表达或功能受到抑制时，自噬活性下降，导致细胞内积累受损的细胞器和蛋白质，进而加剧细胞损伤^[4]。有文献报道激活 TFEB 可以减轻对乙酰氨基酚诱导的小鼠肝损伤^[7]。本研究显示，利福平致肝损伤模型中 TFEB 表达及核转位水平下降。应用 TFEB 激动剂可改善肝功能和病理损伤，上调 NTCP、BSEP、LC3、Beclin-1 表达，降低 p62 水平，提示激活 TFEB 可减轻利福平致肝损伤，TFEB-自噬通路在其中发挥关键作用。其机制可能在于：① 调节胆汁酸代谢，既往研究^[1]显示，自噬下调造成肝脏 BSEP 和 NTCP 表达减少。② 调节肝脏脂质代谢，文献^[5]报道，利福平可导致小鼠肝脏三酰甘油和胆固醇的升高。TFEB 肝脏特异性敲除可加重高脂饮食(HFD)诱导小鼠肝脏脂肪变性^[8]。其机制可能与 TFEB 和自噬下调导致脂质自噬下降^[3]，与 TFEB 下调导致脂质分解代谢有关的调控因子如 PGC1- α 下调和 PPAR- α 活性下降有关^[4]。文献^[9]报道，利福平合用异烟肼所致肝损伤肝 PPAR α 表达明显降低，PPAR- α 激动剂 WY14643 干预可改善利福平合用异烟肼所致肝损伤，上调肝 PPAR α mRNA 表达。③ 抗氧化和抑制 NF- κ B 的表达，文献^[10]报道，利福平所致肝损伤存在氧化应激和 NF- κ B 的上调。TFEB 可通过促进参与自噬和溶酶体产生的基因的转录来清除氧自由基和通过诱导抗氧化基因（如 HO1、SOD2、NQO1）的表达来改善氧化应激，还可以通过调节 NF- κ B 信号通路和 NLRP3 炎性小体的形成来改善炎症反应^[11]。但确切的作用机制尚有待进一步研究。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Genestet C, Bernard-Barret F, Hodille E, et al. Antituberculous drugs modulate bacterial phagolysosome avoidance and autophagy in *Mycobacterium tuberculosis* -infected-infected macrophages[J]. Tuberculosis, 2018, 111: 67-70. doi:10.1016/j.tube.2018.05.014.
- [3] Qian H, Chao X, Williams J, et al. Autophagy in liver diseases: a review[J]. Mol Aspects Med, 2021, 82: 100973. doi:10.1016/j.mam.2021.100973.

- [4] Yan S. Role of TFEB in autophagy and the pathogenesis of liver diseases[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(5): 672. doi:10.3390/biom12050672.
- [5] 涂倩倩, 卫霞, 宋育林. FGF15/FGFR4 信号通路在利福平所致肝损伤中的作用及可能机制[J]. *肝脏*, 2022, 27(5): 596-9, 614. doi:10.3969/j.issn.1008-1704.2022.05.026.
- [5] Tu Q Q, Wei X, Song Y L. The role and possible mechanism of FGF15/FGFR4 signal pathway in rifampicin-induced liver injury in mice[J]. *Chin Hepatol*, 2022, 27(5): 596-9, 614. doi:10.3969/j.issn.1008-1704.2022.05.026.
- [6] Panzitt K, Fickert P, Wagner M. Regulation of autophagy by bile acids and in cholestasis - CholestoPHAGY or CholeSTOPagy[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(2): 166017. doi:10.1016/j.bbadis.2020.166017.
- [7] Fang Z, Xu Y, Liu G, et al. Narirutin activates TFEB (transcription factor EB) to protect against Acetaminophen-induced liver injury by targeting PPP3/calcineurin[J]. *Autophagy*, 2023, 19(8): 2240-56. doi:10.1080/15548627.2023.2179781.
- [8] Ren Q, Sun Q, Fu J. Dysfunction of autophagy in high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Autophagy*, 2024, 20(2): 221-41. doi:10.1080/15548627.2023.2254191.
- [9] 王莉, 宋育林, 何雪. PPAR α 激活可改善利福平合用异烟肼所致的大鼠肝损伤[J]. *安徽医科大学学报*, 2014, 49(8): 1057-61. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2014.08.007.
- [9] Wang L, Song Y L, He X. Activation of peroxisome proliferator activated receptor alpha ameliorates Isoniazid and Rifampin induced liver injury in rats[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2014, 49(8): 1057-61. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2014.08.007.
- [10] 李晓理, 刘瑞雪, 宋育林, 等. 丙酮酸乙酯对利福平致小鼠肝损伤的保护作用[J]. *安徽医学*, 2018, 39(4): 381-5. doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2018.04.002.
- [10] Li X L, Liu R X, Song Y L, et al. Protective effects of ethyl pyruvate on liver injury induced by rifampicin in mice[J]. *Anhui Med J*, 2018, 39(4): 381-5. doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2018.04.002.
- [11] Wen W, Zheng H, Li W, et al. Transcription factor EB: a potential integrated network regulator in metabolic-associated cardiac injury[J]. *Metabolism*, 2023, 147: 155662. doi:10.1016/j.metabol.2023.155662.