

一线抗结核药物联用致肝细胞炎性损伤中 SIRT1 的作用研究

马玉¹ 张一杨¹ 贾云鹏¹ 徐杰¹ 张咪¹ 王雪¹ 吴冬雪¹ 冯福民^{1,2}

摘要 目的 初步探讨在抗结核药物致肝细胞炎性损伤中沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 的作用。方法 培养人正常肝细胞 HL-7702 细胞系 将其分为 6 组:空白对照组(C 组)、异烟肼 + 利福平 + 吡嗪酰胺组(I + R + P 组)、异烟肼 + 利福平 + 吡嗪酰胺 + SIRT1 激动剂组(I + R + P + S 组)、SIRT1 激动剂对照组(S 组)、异烟肼 + 利福平 + 吡嗪酰胺 + SIRT1 抑制剂组(I + R + P + E 组)、SIRT1 抑制剂对照组(E 组)。收集各组细胞进行 HE 染色观察其形态学变化;实时荧光定量 PCR(qRT-PCR) 检测 SIRT1、NF- κ B p65、IL-6 和 TNF- α 的 mRNA 表达水平;蛋白印迹法(Western blot)和酶联免疫吸附法(ELISA)检测相应蛋白含量。结果 HE 染色结果显示,与 C 组相比 I + R + P 组肝细胞出现明显的凋亡 I + R + P + S 组肝细胞损伤程度明显减轻,而 I + R + P + E 组则肝细胞损伤加重;与 C 组相比 I + R + P 组细胞上清液中 ALT、AST 含量均上升且 SIRT1 mRNA 和蛋白表达降低,而 NF- κ B p65 的 mRNA 和蛋白表达升高($P < 0.01$),TNF- α 、IL-6 的 mRNA 和蛋白表达也升高($P < 0.01$)。联用 SIRT1 激动剂可抑制细胞炎症因子 TNF- α 、IL-6 的表达,而联用 SIRT1 抑制剂则进一步使炎症因子表达增加。结论 一线抗结核药物联用可导致肝细胞损伤,抑制 SIRT1 表达,NF- κ B p65 表达增加进而导致炎症因子 IL-6、TNF- α 的表达量增加,促进炎症发生。激活 SIRT1 则可以有效降低 NF- κ B p65 表达进而减轻肝细胞炎性损伤的发生。

关键词 抗结核药物;SIRT1;NF- κ B;肝细胞;炎性损伤

中图分类号 R 52

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2019)12-1942-05

2019-07-16 接收

基金项目:河北省自然科学基金资助项目(编号:H2016209300)

作者单位:华北理工大学¹ 公共卫生学院、² 医学实验研究中心,唐山 063210

作者简介:马玉,女,硕士研究生;

冯福民,男,教授,博士生导师,责任作者,E-mail:fm_feng@sina.com

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.12.021

结核病是我国较为严重的传染病之一,一线抗结核药物包括异烟肼、利福平、吡嗪酰胺等^[1],有研究^[2]表明单用异烟肼对肝脏具有明显毒副作用。单用利福平可加重肝细胞损伤,其肝毒性主要来自胆汁淤积^[2]。临床上,通常基于异烟肼,采用二联、三联、四联的方式治疗。目前,药物性肝损伤机制仍不明确,有研究^[3]指出,人体在代谢抗结核药物过程中引起的炎症反应在肝损伤的发生过程中起重要作用,并可能成为其防治靶点。而沉默信息调节因子 1(silent information adjustment factor 1, SIRT1)具有抗炎、抗氧化、抗衰老等作用^[4],其可对 NF- κ B 进行去乙酰基作用,进而在氧化应激、基因转录、能量代谢等方面发挥重要生物学功能^[5]。故推测在抗结核药物引起的肝脏炎性损伤中,SIRT1 通过调控 NF- κ B 通路发挥其抗炎作用。本研究通过模拟临床治疗结核病的方案,用三药联合刺激人正常肝细胞(HL-7702),观察肝细胞损伤过程中 SIRT1 的变化情况,并用 SIRT1 激动剂和抑制剂干扰其表达,观察其对 NF- κ B 信号通路及其下游炎症因子的影响,从而探究 SIRT1 在肝脏炎性损伤中的作用,为抗结核药物性肝损伤的预防提供一定线索。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器 肝细胞株 HL-7702(购自上海中科院细胞所);异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、二甲基亚砷(dimethyl sulfoxide, DMSO)(日本 TCI 公司,批号:W30KK-MI);SIRT1 激动剂 SRT1720 和抑制剂 EX527(美国 Selleck 公司,批号:S112906);逆转录试剂盒、PCR 试剂盒(大连宝生物工程有限公司,批

by terminal dUTP nick-end labelling(TUNEL). The expression levels of p-CaMK II and p-ERK1/2 protein in testis of heat stress group were significantly higher than those in control group. **Conclusion** A single, acute scrotal hyperthermia significantly induces the expression of testicular p-CaMK II, activation of CaMK II may play an important role in heat-induced apoptosis of testicular germ cells and the CaM-CaMK II and ERK1/2 signaling pathways may be involved.

Key words heat stress; testis; germ cell; apoptosis; p-CaMK II

号:AK4601);总 RNA 抽提试剂盒(北京百泰克生物技术有限公司,批号:0020161010);ALT、AST 试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号:20170301);TNF- α ELISA 试剂盒和 IL-6 ELISA 试剂盒(杭州联科生物技术有限公司,批号:201612);CA 94089 型连续光谱酶标仪(美国 Molecular Devices 公司);C1000 PCR 扩增仪(美国 BIO-RAD 公司,型号:C1000TM Thermal Cycler);实时荧光定量 PCR 仪(美国 Applied Biosystems 公司,型号:5404CH010973)。

1.2 细胞培养与分组^[6] 细胞在含 90% RPMI 1640、10% 胎牛血清、1% 双抗混合培养基中 37 °C、5% CO₂ 培养箱培养^[7]。实验分为:C 组(RPMI 1640 培养基)、I + R + P 组(含 120 μ g/ml 异烟肼、240 μ g/ml 利福平、600 μ g/ml 吡嗪酰胺的 RPMI 1640 培养基)、I + R + P + S 组(含 120 μ g/ml 异烟肼、240 μ g/ml 利福平、600 μ g/ml 吡嗪酰胺和 1 μ mol/L SIRT1 激动剂 SRT1720 的 RPMI 1640 培养基)、S 组(含有 1 μ mol/L SIRT1 激动剂 SRT1720 的 RPMI 1640 培养基)、I + R + P + E 组(含 120 μ g/ml 异烟肼、240 μ g/ml 利福平、600 μ g/ml 吡嗪酰胺和 1 μ mol/L SIRT1 抑制剂 EX527 的 RPMI 1640 培养基)、E 组(含有 1 μ mol/L SIRT1 抑制剂 EX527 的 RPMI 1640 培养基)。

1.3 HE 染色检测细胞形态学变化^[7] 加药培养 48 h 后,收集各组细胞后用 95% 乙醇固定,PBS 缓冲液洗涤。苏木精染色,1% 盐酸酒精分色,伊红染色,在 95% 乙醇中调色。采用无水乙醇脱水,二甲苯透明,中性树脂胶封片,镜检。

1.4 细胞上清液中检测 ALT、AST 水平^[7] 收集各组细胞上清液,在 96 孔板中分别设置标准孔和检测孔,将 ALT、AST 基质液加入各孔后,再将各组细胞上清液加入检测孔,37 °C 温育 30 min,各孔加 2,4-二硝基肼,混匀,37 °C 温育 20 min 后加 NaOH 于各孔,混匀,室温静置,酶标仪检测 OD 值。

1.5 RT-PCR 法检测各组细胞中 SIRT1、NF- κ B p65、TNF- α 、IL-6 mRNA 的含量变化^[7] 收集各组细胞,TRIzol 法提取总 RNA,检测其浓度及纯度,OD260/OD280 在 1.8 ~ 2.0 范围内用于逆转录反应:PrimeScript[®] RT Master Mix (for real time) 2 μ l,总 RNA 量为 500 ng,RNase Free dH₂O 补足至 10 μ l,在 35 °C 反应 10 min,80 °C 进行 5 s,取出反应液即为 cDNA。RT-PCR 检测 mRNA 表达水平,反应体系:SYBR[®] Premix Ex Taq[™] II 10 μ l、上下游引物各 0.8 μ l、ROX 0.4 μ l、RT 反应液 2 μ l、RNase Free

dH₂O 补足至 20 μ l。反应条件为 95 °C 预变性 30 s,95 °C 变性 60 s,60 °C 退火 30 s,共 40 个循环。采用 2^{- $\Delta\Delta$ ct} 计算结果。引物序列见表 1。

1.6 Western blot 法检测 SIRT1、NF- κ B p65 蛋白的含量^[8] 收集各组细胞,吸出细胞上清液,加入预冷的 RIPA 裂解液,并将苯甲基磺酰氟(PMSF)按照 100:1 加到裂解液中,摇床摇约 5 min 后,将细胞刮进 1.5 ml EP 管内,离心 10 min,取上清液进一步实验,全程冰上操作,测定蛋白浓度,配制 SDS-PAGE 分离胶,各组取等量蛋白提取液,上样后进行垂直电泳,电泳完成后湿转至 PVDF 膜上,脱脂奶粉封闭 2.5 h,加入一抗过夜,洗涤后,加入二抗孵育 2.5 h,置于凝胶成像系统显像,蛋白表达量为目标蛋白灰度值与内参蛋白灰度值的相对比值。

1.7 ELISA 法检测各组细胞中 IL-6、TNF- α 蛋白的含量^[9] 试剂盒室温平衡 20 min 后取出板条,设置标准孔和样本孔,标准孔加不同浓度标准品各 50 μ l,样本孔加细胞上清液 10 μ l,同时加入 40 μ l 样本稀释液,各孔加入辣根过氧化物酶(HRP),封板膜封住,37 °C 温育后,洗板 5 次,每孔加入显色剂 A、B,37 °C 温育后,加终止液,酶标仪检测 OD 值,最后通过标准曲线方程计算蛋白含量。

1.8 统计学处理^[8] 采用 SPSS 23.0 进行统计分析。计量资料以进行统计描述,检测方差齐性,方差齐时,组间比较采用单因素方差进行分析,两两比较采用 SNK-q 检验^[9],检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 引物序列

引物名称	引物序列(5'-3')
GAPDH	F:GAAGGTCGGAGTCAACGGATT R:CCTGGAAGATGCTGATGGGAT
SIRT1	F:CATAGACACGCTGGAACAGG R:TTGAGGGAAGACCCAATAACA
NF- κ B p65	F:GCGAGAGGAGCACAGATACC R:GCACAGCATTTCAGGTCCTAG
TNF- α	F:CAGCCTCTTCTCCTCTCTGA R:TGAGGTACAGGCCCTCTGAT
IL-6	F:GCACAGCATTTCAGGTCCTAG R:CACACAGACAGCCACTCACC

2 结果

2.1 各组细胞形态学变化 HE 染色结果可见,C 组、S 组和 E 组的肝细胞形态饱满,核大而圆,呈梭形,细胞生长密集,提示激动剂和抑制剂不影响肝细

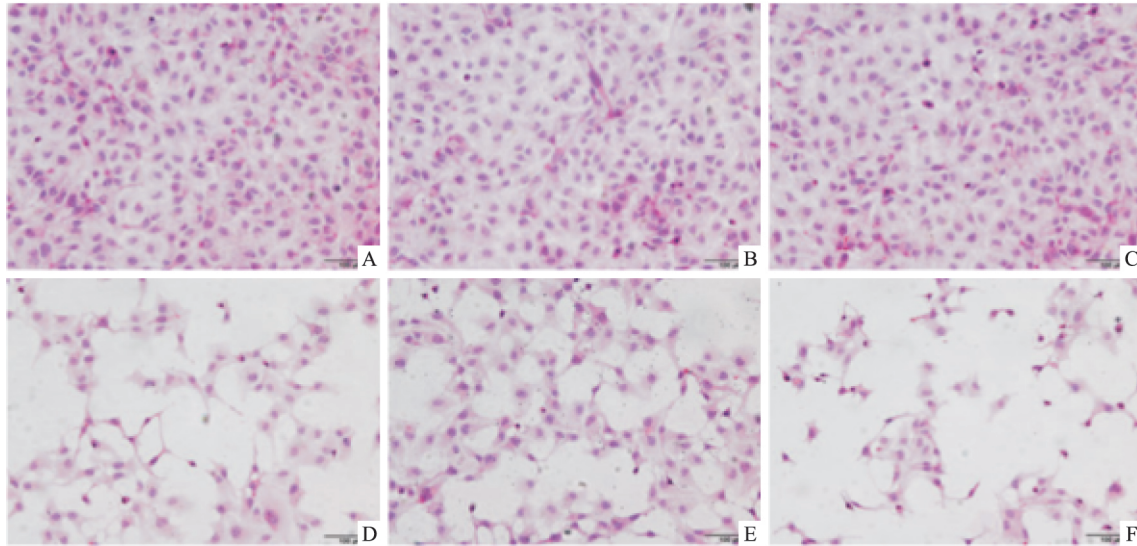


图1 不同组别肝细胞形态学变化 HE ×100

A:C组;B:S组;C:E组;D:I+R+P组;E:I+R+P+S组;F:I+R+P+E组

胞的正常生长。I+R+P组可发现肝细胞核固缩且细胞凋亡明显,加入SIRT1激动剂后的I+R+P+S组细胞凋亡水平降低,加入SIRT1抑制剂后的I+R+P+E组可见细胞凋亡水平升高,提示SIRT1激动剂的联用可部分减轻抗结核药物所致肝细胞损伤,而SIRT1抑制剂的联用可加重由一线抗结核药物联用引起的肝细胞损伤,见图1。

2.2 各组细胞上清液中的ALT、AST含量 结果显示:与C组相比,I+R+P组ALT、AST水平明显升高($P < 0.01$),提示抗结核药物可诱导肝细胞损伤;S组、E组与C组相比均无统计学意义,提示SIRT1激动剂和抑制剂对肝细胞无毒副作用;加入SIRT1激动剂后,ALT、AST含量降低($P < 0.01$),提示抗结核药物组中SIRT1激动剂的加入可减缓肝损伤程度;加入SIRT1抑制剂后,则加重了肝损伤的程度,此结果均与上述HE染色结果一致。见表2。

表2 各组细胞上清液中ALT和AST含量的变化($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	ALT(U/L)	AST(U/L)
C	4.75 ± 0.53	6.70 ± 0.25
I+R+P	15.14 ± 0.54**	16.22 ± 0.73**
I+R+P+S	9.76 ± 1.23 ^{##}	11.25 ± 1.11 ^{##}
S	5.06 ± 0.20	6.70 ± 0.25
I+R+P+E	21.03 ± 1.08 ^{##}	20.10 ± 1.20 ^{##}
E	5.04 ± 0.70	6.70 ± 0.25
F值	286.39	222.57

与C组比较:** $P < 0.01$;与I+R+P组比较:^{##} $P < 0.01$

2.3 各组细胞SIRT1、NF-κB p65、TNF-α、IL-6的

mRNA及蛋白表达水平 I+R+P组SIRT1的mRNA和蛋白表达量均低于C组,NF-κB p65、IL-6及TNF-α的mRNA和蛋白表达量均升高($P < 0.01$),提示抗结核药物可能刺激了正常肝细胞发生炎症反应。S组、E组与C组相比,IL-6、TNF-α表达差异无统计学意义,提示SIRT1激动剂和抑制剂对细胞无明显毒副作用,与上述结果一致。与I+R+P组相比,加入SIRT1激动剂后,NF-κB p65的mRNA及蛋白表达下降,进而IL-6、TNF-α的mRNA及蛋白表达也下降($P < 0.01$),提示SIRT1的激活可以通过降低NF-κB p65的表达进而减轻抗结核药物引起的肝细胞炎症性反应。见图2和表3、4。

3 讨论

目前,抗结核药物的使用有效抑制了结核的传播,但其副反应却不容小觑,其预防和治疗的手段仍然有限,需要更多的研究阐明其机制。临床上治疗结核病的用药原则是,长期四种一线抗结核药物(异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇)联合应用,这大大增加肝损伤的发生率,且多药联合应用使得肝损伤的发生机制比单独用药的更加复杂,成为抗结核治疗的难点问题。目前关于抗结核药物性肝损伤的发生机制研究中主要是针对一种抗结核药物进行阐述,在多药联合肝细胞模型中探究肝损伤发生机制尚未见报道。因此,本研究的特色之一就是建立异烟肼、利福平、吡嗪酰胺多药联合作用的肝细胞模型(因乙胺丁醇已被证明无肝毒性,故未加入模

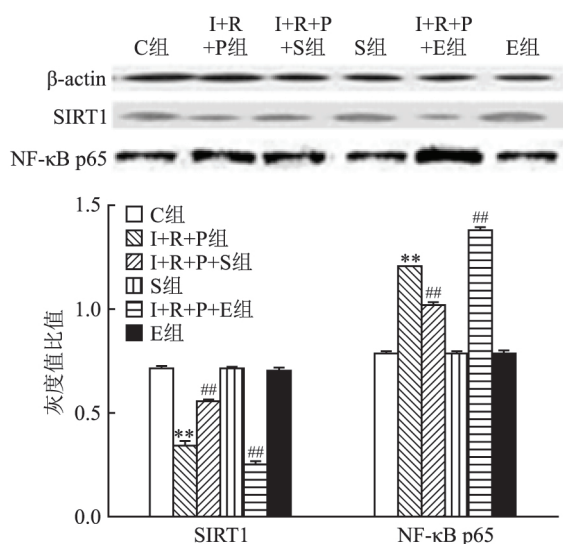


图2 各组细胞 SIRT1、NF-κB p65 蛋白表达变化
与 C 组比较: ** $P < 0.01$; 与 I+R+P 组比较: ### $P < 0.01$

表3 各组细胞相关指标 mRNA 的变化 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	SIRT1	NF-κB p65	IL-6	TNF-α
C	1.01 ± 0.17	1.00 ± 0.03	1.01 ± 0.13	1.01 ± 0.14
I+R+P	0.45 ± 0.07**	3.35 ± 0.15**	3.01 ± 0.27**	3.33 ± 0.08**
I+R+P+S	0.64 ± 0.07###	2.54 ± 0.18###	1.93 ± 0.19###	2.61 ± 0.11###
S	1.10 ± 0.12	1.17 ± 0.11	1.20 ± 0.05	1.08 ± 0.23
I+R+P+E	0.25 ± 0.05###	3.96 ± 0.08###	3.81 ± 0.13###	3.98 ± 0.16###
E	0.91 ± 0.12	1.17 ± 0.11	1.11 ± 0.14	1.01 ± 0.12
F 值	57.00	688.32	296.60	461.27

与 C 组比较: ** $P < 0.01$; 与 I+R+P 组比较: ### $P < 0.01$

表4 各组细胞 IL-6、TNF-α 蛋白表达变化 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	IL-6	TNF-α
C	49.07 ± 2.99	65.89 ± 1.78
I+R+P	67.14 ± 2.37**	88.80 ± 0.88**
I+R+P+S	57.57 ± 1.36###	73.23 ± 1.08###
S	49.72 ± 1.84	66.19 ± 2.54
I+R+P+E	74.46 ± 2.07###	94.96 ± 3.46###
E	49.36 ± 2.47	66.07 ± 3.41
F 值	138.03	169.62

与 C 组比较: ** $P < 0.01$; 与 I+R+P 组比较: ### $P < 0.01$

型中) 结果发现, 抗结核药物的联用导致肝细胞发生核固缩, 细胞凋亡率大幅增加, 细胞上清液中 ALT、AST 水平也明显升高, 说明一线抗结核药物联用使肝细胞发生了一定程度的损伤。

炎症反应是众多疾病的发病基础, 其在肝脏疾病中尤为常见。研究^[3]表明, 抗结核药物代谢引起的炎症反应在肝损伤的发生过程中起重要作用, 可能成为其防治靶点。课题组前期研究^[10]表明, 随着给药时间的延长, 大鼠肝细胞损伤逐渐加重, 由少量

炎症细胞发展为大量聚集, 提示抗结核药物可能引起肝细胞发生炎症损伤。TNF-α 作为促炎因子可促进 T 细胞产生大量炎症因子, 而 IL-6 又可直接参与炎症反应和损伤过程。在本研究中, IL-6 及 TNF-α 的 mRNA 及蛋白水平在 I+R+P 组中均呈高表达, 而 SIRT1 的 mRNA 及蛋白表达均减少, 提示 I+R+P 组肝细胞发生了炎症损伤且 SIRT1 可能参与其中。

SIRT1 作为去乙酰化酶, 是一种多功能蛋白质^[11], NF-κB 作为重要的炎症调节因子, 是细胞中多个信号通路的聚集点, 并且其高表达与肝脏疾病密切相关^[12]。有研究^[13]表明, SIRT1 通过抑制 NF-κB 信号通路从而抑制炎症的发生。还有研究^[14]显示, SIRT1 可抑制肾髓质集合管细胞中 NF-κB 的转录。本研究结果发现, I+R+P 组加入 SIRT1 激动剂后, 降低了抗结核药物诱导的 NF-κB p65 表达, 进而使得细胞炎症损伤程度减轻。相反, 加入 SIRT1 抑制剂后, 细胞炎症损伤加重, 提示激活 SIRT1 对药物性肝损伤具有保护作用且与前人研究^[13-14]结果相同。

目前, SIRT1 在药物性肝损伤中的机制尚不明确, 有研究^[15]表明, NF-κB p65 可随上游刺激物的改变而产生不同的修饰作用, 进而发挥其功能, 其中, NF-κB p65 的乙酰化修饰是其重要的修饰之一, SIRT1 可通过去乙酰化作用使得肠系膜细胞中的 NF-κB 灭活。因此, 抗结核药物致人肝细胞炎症损伤的机制可能为, SIRT1 作用于 NF-κB p65, 使其发生去乙酰化, 减少 NF-κB 与炎症因子的结合, 进而减轻了细胞炎症损伤。

综上所述, SIRT1 可能参与抗结核药物所致的肝细胞炎症损伤过程。该研究通过模拟临床用药以及一系列实验推测 SIRT1 与抗结核药物致人正常肝细胞炎症损伤的关系, 但由于细胞株单一, 不能证明此推测的普遍性, 应进一步选择多种细胞株进行验证。此外, 课题组将继续在动物、细胞以及临床研究等方面深入探究 SIRT1 在抗结核药物所致肝细胞炎症损伤中的机制, 为临床上预防和保肝治疗提供依据。

参考文献

[1] 高静韬, 刘宇红. 2017 年世界卫生组织全球结核病报告要点解读[J]. 国际呼吸杂志, 2018, 38(10): 721-4.
 [2] 向晓雪, 艾佳晨, 赵科, 等. 利福平和异烟肼致小鼠肝损伤模型的特征研究[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(4): 586-90.
 [3] Mourik B C, Leenen P J, de Knegt G J, et al. Immunotherapy added to antibiotic treatment reduces relapse of disease in a mouse

- model of tuberculosis [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 56(2):233.
- [4] Di V S, Heijink I H, Noordhoek J A, et al. SIRT1/FoxO3 axis alteration leads to aberrant immune responses in bronchial epithelial cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(4):2272-82.
- [5] Wakino S, Hasegawa K, Itoh H. Sirtuin and metabolic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2015, 88(4):691-8.
- [6] 牛琛, 李金凤, 李莹淑, 等. 异烟肼致肝细胞损伤中 GSTP1 启动子区甲基化 [J]. *国际药学研究杂志*, 2017, 44(10):965-9.
- [7] 王悦, 田慎谦, 牛琛, 等. 异烟肼致大鼠肝损伤中 18S rRNA 肺腺癌转移相关转录体 1 与 IL-6/STAT3 通路的关系研究 [J]. *国际药学研究杂志*, 2017, 44(3):267-72.
- [8] 李标, 崇英之, 杜莹, 等. 核转录相关因子 2 信号通路中微小 RNA-153-3p 对异烟肼致肝细胞损伤的影响研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(2):49-52.
- [9] Wang S, Li Y, Liang Y, et al. Expression of miR-18a and miR-34c in circulating monocytes associated with vulnerability to type 2 diabetes mellitus and insulin resistance [J]. *Cell Mol Med*, 2017, 21(12):3372-80.
- [10] 朱凌妍, 李玉红, 任琦, 等. 异烟肼致大鼠肝损伤使组蛋白 H4 低乙酰化 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2016, 30(11):1192-7.
- [11] Chuang P Y, Cai W, Li X, et al. Reduction in podocyte SIRT1 accelerates kidney injury in aging mice [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 313(3):F621-8.
- [12] Kastl L, Sauer S W, Ruppert T, et al. TNF- α mediates mitochondrial uncoupling and enhances ROS-dependent cell migration via NF- κ B activation in liver cells [J]. *FEBS Lett*, 2014, 588(1):175-83.
- [13] 李传文, 张嵘, 侯亮, 等. SIRT1/NF- κ B 通路参与白藜芦醇改善大鼠脑缺血再灌注损伤炎症反应 [J]. *安徽医科大学学报*, 2018, 53(1):6-9.
- [14] Lin Q Q, Geng Y W, Jiang Z W, et al. SIRT1 regulates lipopolysaccharide-induced CD40 expression in renal medullary collecting duct cells by suppressing the TLR4-NF- κ B signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2016, 170:100-7.
- [15] Lai J L, Liu Y H, Liu C, et al. Indirubin inhibits LPS-induced inflammation via TLR4 abrogation mediated by the NF- κ B and MAPK signaling pathways [J]. *Inflammation*, 2017, 40(1):1-12.

Role of SIRT1 in hepatocyte inflammatory injury caused by first-line anti-tuberculosis drugs

Ma Yu, Zhang Yiyang, Jia Yunpeng, et al

(School of Public Health, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210)

Abstract Objective To investigate the role of silencing information regulator 1 (SIRT1) in hepatocyte inflammatory injury induced by anti-tuberculosis drugs. **Methods** Human hepatocytes HL-7702 were cultured. The experiment was divided into 6 groups: blank control group (C), drug (Isoniazid + Rifampicin + Pyrazinamide) group (I + R + P), drug (Isoniazid + Rifampicin + Pyrazinamide) + SIRT1720 group (I + R + P + S), SIRT1720 group (S), drug (Isoniazid + Rifampicin + Pyrazinamide) + EX527 group (I + R + P + E) and EX527 group (E). HE staining was observed the changes of cell morphology. The expressions of SIRT1, NF- κ B p65, IL-6 and TNF- α were determined by RT-PCR and WB. **Results** The results of HE staining showed that the 3Y group displayed obvious apoptosis compared with the C group, the degree of hepatocyte injury in the 3YS group was significantly reduced, and the 3YE group exacerbated the degree of hepatocyte injury. The degree of hepatocyte injury in the 3YS group was significantly reduced, while the 3YE group exacerbated the degree of hepatocyte injury. Compared with the blank control group, the content of ALT and AST increased and the expression of SIRT1 mRNA and protein decreased, while the mRNA and protein expression of NF- κ B p65 increased ($P < 0.01$), and TNF- α , IL-6. mRNA and protein expression were elevated ($P < 0.01$). In combination with SIRT1 agonists, the expression of cytokines TNF- α and IL-6 can be inhibited, and the combination of SIRT1 inhibitors further increases the expression of inflammatory factors. **Conclusion** The combination of first-line anti-tuberculosis drugs can cause liver cell damage, inhibit the expression of SIRT1, increase the expression of NF- κ B p65, and increase the expression of inflammatory factors IL-6 and TNF- α , and promote inflammation. Activation of SIRT1 can effectively reduce the expression of NF- κ B p65 and reduce the occurrence of inflammatory injury of hepatocytes.

Key words anti-tuberculosis drugs; SIRT1; NF- κ B; hepatocytes; inflammatory injury