

· 综 述 ·

谷氨酸脱氢酶作为药物性肝损伤潜在生物标志物的研究进展

黎 韵¹, 向怀荣¹, 程 旋¹, 何 贝¹, 彭文兴^{1,2}

(中南大学 1. 湘雅二医院药学部, 2. 临床药学研究所, 湖南 长沙 410011)

摘要: 药物性肝损伤(DILI)是常见的药物不良反应,可致急性肝衰竭或死亡等严重不良预后。早期、准确诊断 DILI 意义重大。传统生物标志物敏感性与肝损伤特异性不足,寻找敏感性更高、特异性更强的新型肝损伤生物标志物十分必要。谷氨酸脱氢酶(GLDH)是一种新型 DILI 生物标志物,比传统生物标志物的肝损伤特异性更强、敏感性更高、稳定性更好。与其他新型生物标志物相比较, GLDH 比 miR-122 的个体间和个体内差异小,比高迁移率族蛋白 B1、骨桥蛋白和细胞角蛋白 18 的肝损伤特异性和敏感性更好,且比这些新型生物标志物更易于检测,具有很好的临床应用前景。本文总结了传统生物标志物的不足,综述了 GLDH 作为 DILI 的潜在生物标志物的最新研究,以期全面了解 GLDH 作为 DILI 生物标志物的潜力。

关键词: 药物性肝损伤; 谷氨酸脱氢酶; 生物标志物

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1000-3002-(2022)03-0206-05

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2022.03.006

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是人体暴露于特定药物后由药物本身或其代谢产物对肝的直接或间接作用而引起的肝损伤^[1]。DILI 是常见药物不良反应,可导致急性肝衰竭甚至死亡等严重不良预后^[2-3]。在中国大陆, DILI 发病率约为 23.8/100 000, 高于西方国家的报道^[4]。根据机制 DILI 可分为固有型和特异质型。固有型 DILI 是指由药物或其代谢物直接损伤引起的 DILI, 与药物剂量正相关, 可预测, 潜伏期短, 且个体间差异不明显。然而, 大部分药物引起的 DILI 是特异质型 DILI。特异质型 DILI 通常与药物剂量无关, 个体间差异大, 机制复杂, 难以预防和诊断^[5]。特异质型 DILI 难以在实验动物复制, 临床表现多样, 是医药公司、患者和临床医生密切关注的问题。特异质型 DILI 不仅是药物审批失败、增加警示以及退出市场的重要原因, 也是临床出现不明原因肝损伤的重要原因^[6]。对于 DILI, 迄今仍缺乏灵敏度高且特异性强的诊断标志物和有效的治疗方法, 存在诊断和治疗两大困难。

谷氨酸脱氢酶(glutamate dehydrogenase, GLDH)是一种变构酶, 主要催化谷氨酸氧化脱氨生成 α -酮戊二酸的可逆反应, 在胰岛素稳态^[7]、调节中枢神经系统^[8]和癌细胞繁殖^[9]中发挥着重要作用。在人体, GLDH 广泛存在于细胞内线粒体基质中, 当

线粒体遭到破坏时, GLDH 从线粒体基质被释放到体循环中, 导致血清中 GLDH 水平升高。另外, GLDH 作为氨基酸代谢过程的关键酶在肝组织中含最高^[10]。且线粒体损伤是多数 DILI 机制的关键步骤, DILI 发生时, 血清 GLDH 水平会显著升高。因此, GLDH 被视为 DILI 的潜在生物标志物^[11-12]。最新研究表明, GLDH 作为 DILI 的生物标志物在一定程度上优于其他传统生物标志物^[11, 13]。如 2019 年 Church 等^[13]进行了一项国际合作的大型前瞻性研究, 对 miR-122、GLDH、炎症标志物高迁移率族蛋白 B1(high mobility group protein B1, HMGB1)和骨桥蛋白(osteopontin, OPN)等 DILI 的候选生物标志物进行了比较研究, 发现 GLDH 作为 DILI 的诊断标志物优于其他生物标志物。

1 传统 DILI 生物标志物及其不足

传统肝功能指标是常用的 DILI 诊断指标, 包括谷丙转氨酶(glutamic-pyruvic transaminase, GPT)、谷草转氨酶(glutamic-oxaloacetic transaminase, GOT)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)和总胆红素(total bilirubin, TBIL)等。目前临床诊断 DILI 的金标准为 GPT, GOT, ALP 和 TBIL 的联合检测。随着金标准被广泛应用于临床, 这些传统生物标志物的不足逐渐显现。首先, 这些传统生物标志物的肝特异性不强, 肝以外的其他器官损伤

作者简介: 黎韵, 硕士研究生, 主要从事临床药理学与药物毒理学研究。

通讯作者: 彭文兴, E-mail: pwx.csu@edu.csu.cn

也会导致它们的升高和假阳性诊断。如肌损伤可导致血清 GPT 升高; 肾炎和肌损伤均可导致 GOT 升高^[14-15]; ALP 同时分布于肝组织和骨组织中, 可随成骨细胞活性的升高而升高。妇女绝经后血清中的 ALP 水平升高, 而绝经后妇女是 DILI 的高危人群, 易导致假阳性诊断^[16]; 当血红蛋白降解增加或胆红素转运体发生改变时, 血清中 TBIL 水平也会随之升高^[17]。其次, 这些传统生物标志物的灵敏性不高, 部分患者在 DILI 发生的早期仅表现出金标准的血清水平轻微升高, 甚至不升高, 容易错过最佳诊疗时间, 发生不可逆严重肝损伤, 甚至导致肝衰竭, 最后危及生命。总之, 目前临床上使用的金标准不能早期、准确、特异地对 DILI 进行诊断, 不利于及时对发生了 DILI 的患者进行干预。为更早、灵敏、特异地诊断 DILI 以减少 DILI 引起的严重肝损伤和死亡, 寻找新的 DILI 生物标志物势在必行。

2 GLDH 作为潜在 DILI 生物标志物的特点

关于 GLDH 作为 DILI 的潜在生物标志物已有大量相关研究。下面对 GLDH 作为 DILI 生物标志物在生物学特性、肝损伤特异性、灵敏性和稳定性等 4 个方面的研究进展进行综述。

2.1 生物学特性

GLDH(EC 1.4.1.3) 是由谷氨酸脱氢酶基因(NCBI 序列号 NC_000010.11) 编码的一种酶。哺乳动物组织中 GLDH 由 6 个相同的亚基组成的六聚体分子组成, 每个亚基的相对分子质量约为 5.6×10^4 , 由 505 个氨基酸组成的多肽链组成。GLDH 主要催化谷氨酸氧化脱氨生成 α -酮戊二酸和氨, 这一过程是机体获得 ATP 的重要途径。GPT(EC 2.6.1.2) 和 GOT(EC 2.6.1.1) 是氨基酸代谢过程中重要的酶。GPT 和 GOT 为蛋白单体, 相对分子质量比 GLDH 小, 但 GLDH 在结构、组织分布和功能上更保守, 物种间转化率更高^[18-19]。与 GPT 一样, GLDH 是一种在肝组织中分布最多的酶, 但两者在肝细胞内的分布不同^[10]。GPT 起源于胞浆, 而 GLDH 位于线粒体基质中^[18]。GLDH 在含有富含基质的线粒体的肝组织中分布最广, 而在含有富含嵴的线粒体的组织中, 如心肌和骨骼肌, 分布极少^[19]。GLDH 虽也存在于肾和神经组织中, 但这些组织通常分别向管腔和脑脊液释放酶。

2.2 肝损伤特异性

与 GPT 相比, GLDH 的肝特异性更强。GPT 是一种在肝细胞含量较高的代谢酶, 在肝细胞坏死过程中, 细胞膜受到损坏, GPT 被释放到血液中。然

而, GPT 不仅由肝细胞释放, 也能在其他器官的细胞受到损伤时从中释放, 如肾、肌肉和心脏等^[10, 19]。在剧烈运动^[20-21]和心梗^[14]后, 血清 GPT 水平显著升高。此外, GPT 的血清水平还受人体代谢变化的影响, 如饥饿、糖尿病^[22-23]或某些药物治疗期间^[24]均会引起 GPT 血清水平的变化。因此, GPT 的肝损伤特异性不足。GLDH 虽在肾、胰腺、大脑和肠道有少量表达, 在肌组织中也有微量表达, 但主要在肝小叶中均匀表达^[10]。基于 GLDH 的肝损伤特异性比 GPT 更强, 美国 FDA 在 2020 年已批准了临床应用 GLDH 代替 GPT 联合其他生物标志物(如 TBIL, GOT 和 ALP) 作为肌损伤患者的肝损伤生物标志物^[25]。

2.3 灵敏性

GPT 等传统生物标志物不能较早诊断出 DILI, 存在患者病情严重而血清中的 GPT 水平仍处于正常水平的情况^[26]。GLDH 相较于传统生物标志物能更早地诊断出 DILI, 灵敏性更高。有研究显示, 随着肝损伤的加重, 相较于 GPT, 血清 GLDH 水平的升高能更早地被检测到^[27]。在苍耳子水提取物致大鼠肝损伤研究中, 可以观察到动物轻微肝损伤时 GLDH 明显升高, 而传统生物标志物(如 GPT 和 GOT) 血清水平并未出现明显升高^[28]。此外, 在对乙酰氨基酚引起的肝损伤大鼠模型中, GLDH 被证明是比 GPT 更灵敏的 DILI 生物标志物^[29]。

2.4 稳定性

GLDH 的稳定性表现在个体稳定性、药物稳定性和检测稳定性 3 个方面。在个体稳定性方面, GLDH 在健康受试者血清中的浓度不受性别和年龄等因素的影响, 稳定在 $1 \sim 10 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[30], 个体间差异小。药物稳定性体现在 GLDH 不易受到药物的抑制和诱导。某些药物可抑制 GPT 的表达并掩盖其血清水平的升高。在一项大鼠的急性肝损伤研究中发现, 异烟肼和硝酸铅会抑制 GPT 的表达, 环丙孕酮和地塞米松会诱导 GPT 的表达升高, Wyeth-14643 会诱导 ALP 的表达升高, 从而导致假阳性、假阴性结果, 而血清 GLDH 的水平不受这些药物的影响^[10]。检测稳定性体现在人血清中 GLDH 在室温下放置 48 h, -20°C 冷藏 14 d 或 -80°C 冷冻 18 个月后其水平仅轻微下降。且将 3 种 GLDH 含量不同的人血清在 -80°C 冷冻并融化 4 次后, 在每个解冻循环后检测的样品中的 GLDH 浓度均在真实值的 86%~103% 范围内^[31]。

3 GLDH 与其他新型 DILI 标志物比较

由于传统生物标志物存在的不足, 除 GLDH

外,还出现了其他一些潜在的新型生物标志物,如:miR-122、HMGB1 和 OPN、细胞死亡标志物细胞角蛋白 18(cytokeratin 18 protein, CK18)等。miR-122 是肝组织中含有最高的微 RNA,在成年小鼠肝组织中占 70%,在人肝组织中占 52%^[32],在肝损伤时会释放到血液循环中。miR-122 的肝损伤特异性比 GLDH 更强,但其个体间的差异大,稳定性比 GLDH 差^[13]。HMGB1 是一种核内蛋白,其血清水平升高提示细胞损伤或炎症反应,在肝损伤中比传统生物标志物升高更早^[32]。然而 HMGB1 在淋巴、脑和肝等组织中均广泛大量分布从而缺乏肝特异性,且其个体内的差异大,特异性和敏感性均比 GLDH 差^[33]。CK18 是一种细胞死亡的标志物,可作为早期检测肝细胞坏死和凋亡的标志物。OPN 是一种多功能蛋白,其血清水平与肝损伤程度相关。与 GLDH 相比,CK18 和 OPN 对不良预后具有更强的诊断力,但它们同样在体内广泛分布,缺乏肝损伤特异性^[34-35]。GLDH 还具有检测方法简便的优势。目前 GLDH 采用速率法来检测其活性。样本中的 GLDH 在还原型辅酶 I (NADH)存在下催化 α -酮戊二酸与氨反应生成 L-谷氨酸和水,同时 NADH 被氧化,氧化速率与 GLDH 的活性成正比相关,NADH 在 340 nm 处有吸收峰,通过监测 340 nm 处吸光度的下降速率即可计算出样本中 GLDH 活性^[36]。根据这个原理,GLDH 的活性测定可采用全自动生化分析仪来完成。该法操作简便,技术成熟,而其他新型生物标志物检测方法复杂、繁琐,技术含量高。总之,GLDH 与其他新型生物标志物相比,在肝特异性和灵敏度,个体间和个体内稳定性,检测方法等方面的综合能力更具优势。

4 问题与展望

GLDH 比肝损伤传统生物标志物特异性更强、灵敏性更高、稳定性更好。与其他新型生物标志物相比较,GLDH 比 miR-122 的个体间和个体内差异小,比 HMGB1、OPN 和 CK18 的肝损伤特异性和灵敏性更好。此外,GLDH 比这些新型生物标志物更易于检测。GLDH 作为 DILI 的潜在循环生物标志物显示出很大的应用潜力,具有很好的临床应用前景。但 GLDH 作为 DILI 潜在生物标志物存在以下不足:① 血清中 GLDH 水平的升高不一定能真实反映临床意义上的 DILI。2014 年, Singhal 等^[37]研究发现,服用消胆胺的 67 名受试者中有 11 名受试者未引起 DILI,但血清 GLDH 有升高的现象,其平均

水平升高了 7.3 倍。2012 年, Harrill 等^[38]研究发现,使用肝素的 48 名健康志愿者中有 4 例未引起 DILI,但出现血清 GLDH 异常的现象,升高水平在 4~14 倍。以上研究中,GPT、HMGB1 和 miR-122 的血清水平也存在异常升高现象。② 由于 GLDH 主要存在于线粒体基质中,所以仅在涉及线粒体损伤的 DILI 时才会释放 GLDH 到血液中。但随着对 DILI 的机制的进一步认识,未来也许能利用 GLDH 与其他生物标志物联合检测的方式来克服其缺点,从而提高诊断的准确性,应用于临床。

未来, GLDH 将主要用于以下几个方面:① 联合传统或其他新型 DILI 标志物作为新的 DILI 标志物。大量研究证实,每个生物标志物都只能反映肝的某一方面的功能,不能代表肝功能的整体变化,因此在诊断肝损伤时不能单独用一个生物标志物,应联合检测优势互补的生物标志物。如 GLDH 作为线粒体损伤标志物可与氧化应激、细胞坏死凋亡或炎症标志物进行联合检测,更准确地诊断 DILI,为临床治疗提供科学参考。② 用于研究 DILI 的相关机制。GLDH 作为线粒体损伤标志物能反映线粒体的损伤情况,以进一步了解到线粒体功能障碍在 DILI 中的作用,对不同药物引起的 DILI 机制研究有重大意义。③ 作为 DILI 治疗后恢复程度判定指标。GLDH 的血清水平与肝损伤程度呈正相关,患者病情加重时则 GLDH 血清水平升高。GLDH 的半衰期较短,可实时反映肝损伤和恢复的情况。

参考文献:

- [1] Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, *et al.* ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7): 950-966.
- [2] Bjornsson ES, Bergmann OM, Bjornsson HK, *et al.* Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(7): 1419-1425.
- [3] Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, *et al.* Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period [J]. *Gastroenterology*, 2005, 129(2): 512-521.
- [4] Shen T, Liu Y, Shang J, *et al.* Incidence and etiology of drug-induced liver injury in Mainland China [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(8): 2230-2241.
- [5] Solotke MT, Dhruva SS, Downing NS, *et al.* New and

- incremental FDA black box warnings from 2008 to 2015 [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2018, 17(2): 117-123.
- [6] Watkins PB. Drug safety sciences and the bottleneck in drug development [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89(6): 788-790.
- [7] Wilson DF, Cember ATJ, Matschinsky FM. Glutamate dehydrogenase: role in regulating metabolism and insulin release in pancreatic β -cells [J]. *J Appl Physiol*, 2018, 125(2): 419-428.
- [8] Karaca M, Frigerio F, Maechler P. From pancreatic islets to central nervous system, the importance of glutamate dehydrogenase for the control of energy homeostasis [J]. *Neurochem Int*, 2011, 59(4): 510-517.
- [9] Hou W, Lu S, Zhao H, *et al*. Propylselen inhibits cancer cell growth by targeting glutamate dehydrogenase at the NADP⁺ binding site [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 509(1): 262-267.
- [10] Spanaki C, Kotzamani D, Petraki Z, *et al*. Heterogeneous cellular distribution of glutamate dehydrogenase in brain and in non-neural tissues [J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(3): 500-515.
- [11] Antoine DJ, Dear JW, Lewis PS, *et al*. Mechanistic biomarkers provide early and sensitive detection of acetaminophen-induced acute liver injury at first presentation to hospital [J]. *Hepatology*, 2013, 58(2): 777-787.
- [12] O'Brien PJ, Slaughter MR, Polley SR, *et al*. Advantages of glutamate dehydrogenase as a blood biomarker of acute hepatic injury in rats [J]. *Lab Anim*, 2002, 36(3): 313-321.
- [13] Church RJ, Kullak-Ublick GA, Aubrecht J, *et al*. Candidate biomarkers for the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury: an international collaborative effort [J]. *Hepatology*, 2019, 69(2): 760-773.
- [14] Brancaccio P, Limongelli FM, Maffulli N. Monitoring of serum enzymes in sport [J]. *Br J Sports Med*, 2006, 40(2): 96-97.
- [15] Vysakh A, Raji NR, Suma D, *et al*. Role of antioxidant defence, renal toxicity markers and inflammatory cascade in disease progression of acute pyelonephritis in experimental rat model [J]. *Microb Pathog*, 2017, 109: 189-194.
- [16] Mukaiyama K, Kamimura M, Uchiyama S, *et al*. Elevation of serum alkaline phosphatase (ALP) level in postmenopausal women is caused by high bone turnover [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2015, 27(4): 413-418.
- [17] Church RJ, Watkins PB. The transformation in biomarker detection and management of drug-induced liver injury [J]. *Liver Int*, 2017, 37(11): 1582-1590.
- [18] Treberg JR, Banh S, Pandey U, *et al*. Intertissue differences for the role of glutamate dehydrogenase in metabolism [J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(3): 516-526.
- [19] Ozer J, Ratner M, Shaw M, *et al*. The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity [J]. *Toxicology*, 2008, 245(3): 194-205.
- [20] Thulin P, Nordahl G, Gry M, *et al*. Keratin-18 and microRNA-122 complement alanine aminotransferase as novel safety biomarkers for drug-induced liver injury in two human cohorts [J]. *Liver Int*, 2014, 34(3): 367-378.
- [21] Rafter I, Graberg T, Kotronen A, *et al*. Isoform-specific alanine aminotransferase measurement can distinguish hepatic from extrahepatic injury in humans [J]. *Int J Mol Med*, 2012, 30(5): 1241-1249.
- [22] Sattar N, Scherbakova O, Ford I, *et al*. Elevated alanine aminotransferase predicts new-onset type 2 diabetes independently of classical risk factors, metabolic syndrome, and C-reactive protein in the west of Scotland coronary prevention study [J]. *Diabetes*, 2004, 53(11): 2855-2860.
- [23] Hanley AJ, Williams K, Festa A, *et al*. Elevations in markers of liver injury and risk of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study [J]. *Diabetes*, 2004, 53(10): 2623-2632.
- [24] Thulin P, Rafter I, Stockling K, *et al*. PPAR α regulates the hepatotoxic biomarker alanine aminotransferase (ALT1) gene expression in human hepatocytes [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2008, 231(1): 1-9.
- [25] FDA. DDTBMQ000050 Qualification Plan Determination Letter 05132020 OCR [EB/OL] (2020-05-30) [2021-10-19]. <https://www.fda.gov/media/138320/download>.
- [26] Molleston JP, Schwimmer JB, Yates KP, *et al*. Histological abnormalities in children with nonalcoholic fatty liver disease and normal or mildly elevated alanine aminotransferase levels [J]. *J Pediatr*, 2014, 164(4): 707-713.
- [27] Tajima S, Yamamoto N, Masuda S. Clinical prospects of biomarkers for the early detection and/or prediction of organ injury associated with pharmacotherapy [J / OL]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 170: 113664 [2021-10-21]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31606409/>. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.113664
- [28] 曾瑾, 唐绍微, 刘云华, 等. 苍耳子对正常大鼠重复给药的肝毒性效应及其机制研究 [J]. *中药药理与临床 (Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica)*, 2018, 34(2): 79-82.
- [29] Thulin P, Hornby RJ, Auli M, *et al*. A longitudinal assessment of miR-122 and GLDH as biomarkers of drug-induced liver injury in the rat [J]. *Biomarkers*,

- 2017, 22(5): 461-469.
- [30] Schomaker S, Warner R, Bock J, *et al.* Assessment of emerging biomarkers of liver injury in human subjects [J]. *Toxicol Sci*, 2013, 132(2): 276-283.
- [31] Schomaker S, Potter D, Warner R, *et al.* Serum glutamate dehydrogenase activity enables early detection of liver injury in subjects with underlying muscle impairments [J/OL]. *PLoS One*, 2020, 15(5): e0229753v [2021-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7224523/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0229753.
- [32] Girard M, Jacquemin E, Munnich A, *et al.* miR-122, a paradigm for the role of microRNAs in the liver [J]. *J Hepatol*, 2008, 48(4): 648-656.
- [33] Huebener P, Pradere J P, Hernandez C, *et al.* The HMGB1 / RAGE axis triggers neutrophil-mediated injury amplification following necrosis [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(2): 539-550.
- [34] Djudjaj S, Papisotiriou M, Bülow RD, *et al.* Keratins are novel markers of renal epithelial cell injury [J]. *Kidney Int*, 2016, 89(4): 792-808.
- [35] Spinelli FR, Garufi C, Truglia S, *et al.* The role of osteopontin as a candidate biomarker of renal involvement in systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2019, 37(6): 899-905.
- [36] 李招权. 血清谷氨酸脱氢酶的检测及临床意义 [J]. 国外医学·临床生物化学与检验学分册 (*Foreign Medicine. Section of Clinical Biochemistry and Laboratory Science*), 2001, 4: 209-210.
- [37] Singhal R, Harrill AH, Menguy-Vacheron F, *et al.* Benign elevations in serum aminotransferases and biomarkers of hepatotoxicity in healthy volunteers treated with cholestyramine [J/OL]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2014, 15:42 [2021-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4130124/>. DOI: 10.1186/2050-6511-15-42.
- [38] Harrill AH, Roach J, Fier I, *et al.* The effects of heparins on the liver: application of mechanistic serum biomarkers in a randomized study in healthy volunteers [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 92(2): 214-220.

Research progress in glutamate dehydrogenase as potential circulating biomarkers of drug-induced liver injury

LI Yun¹, XIANG Huai-rong¹, CHENG Xuan¹, HE Bei¹, PENG Wen-xing^{1,2}

(1. Department of Pharmacy, the Second Xiangya Hospital, 2. Institute of Clinical Pharmacy, Central South University, Changsha 410011, China)

Abstract: Drug-induced liver injury (DILI) is a common adverse drug reaction, which can cause serious adverse prognosis such as acute liver failure or death. Early and accurate diagnosis of DILI is of great significance. The sensitivity and specificity of traditional biomarkers for diagnosis of DILI are insufficient, making it necessary to find new biomarkers of liver injury with a higher sensitivity and specificity. Glutamate dehydrogenase (GLDH) is a new biomarker for the diagnosis of DILI. Current studies indicate that GLDH is more specific, sensitive and stable than traditional biomarkers for liver injury. GLDH shows smaller inter-individual and intra-individual differences than miR-122, and manifests a better specificity and sensitivity to liver injury than high mobility group protein B1, osteopontin and cytokeratin 18. In addition, the detection method of GLDH is simpler. Therefore, GLDH has good prospects of clinical application. This article summarizes the drawbacks of traditional biomarkers, and the latest research findings of GLDH as a potential biomarker of DILI in order to shed light on the potential of GLDH as a biomarker of DILI.

Key words: drug-induced liver injury; glutamate dehydrogenase; biomarker

Corresponding author: PENG Wen-xing, E-mail: pwx.csu@edu.csu.cn

(收稿日期: 2021-10-21 接受日期: 2021-12-16)

(本文编辑: 乔虹)