

中国人群中抗结核药物引发肝损伤的易感基因标记研究

周晨希, 李沫, 怀聪, 贺林, 秦胜营

上海交通大学 Bio-X 研究院, 上海 200030

摘要: 为系统性研究中国人群中抗结核药物引发肝损伤的易感基因标记, 本研究以 41 例抗结核药物引发肝损伤的病人和 39 例健康对照为研究对象, 采用 Haloplex 捕获测序的方法对其基因组中药物代谢、转运和免疫相关通路的 109 个基因进行靶向测序。用 Plink 软件对 DNA 突变位点与肝损伤的发生进行关联分析, 以千人基因组计划东亚人群作为对照组, 对显著性位点进行验证, 并用 SIFT 和 Polyphen2 软件对预测显著关联的位点进行功能预测。结果发现 *UGT1A4* rs2011404 ($\chi^2 = 4.6809$, $P = 0.0305$) 是抗结核药物引发的肝损伤的易感基因标记, 且 rs2011404 突变可能引起 *UGT1A4* 蛋白的功能障碍。本研究为临床上对抗结核药物的合理用药提供了有益的参考。

关键词: 抗结核药物; 肝损伤; 关联分析; *UGT1A4*

Study on hereditary susceptibility genetic markers to anti-tuberculosis drug induced liver injury in Chinese population

Chenxi Zhou, Mo Li, Cong Huai, Lin He, Shengying Qin

Bio-X Institute, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, China

Abstract: To systematically study the susceptible genetic markers for liver injury induced by anti-tuberculosis drugs in the Chinese population, 109 genes related to drug metabolism, transport and immunity were captured by Haloplex capture technique from DNA samples of 41 patients with liver injury induced by anti-tuberculosis drugs and 39 healthy controls, and sequenced completely. Association study was conducted using Plink software. To verify the significant candidate SNPs, the χ^2 study was expanded to the control group from the 1000-person Genome Project of the East Asian population. SIFT and Polyphen2 software were used to predict the functional significance of the associated SNPs. Our results identified the *UGT1A4* rs2011404 ($\chi^2 = 4.6809$, $P = 0.0305$) as a susceptible genetic marker for liver injury induced by anti-tuberculosis drugs, and rs2011404 mutation might contribute to *UGT1A4* protein dysfunction. This study has provided a potentially useful reference for establishing the precision medicine in rational uses of anti-tuberculosis drugs in the clinic.

Keywords: anti-tuberculosis drug; liver injury; association study; *UGT1A4*

收稿日期: 2019-11-24; 修回日期: 2019-12-26

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81773818, 81273596, 30900799, 81671326)和上海市浦江人才计划项目(编号: 17PJD020)资助
[Supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 81773818, 81273596, 30900799, 81671326) and Shanghai Pujiang Program (No. 17PJD020)]

作者简介: 周晨希, 硕士, 专业方向: 生物学。E-mail: chenxizhou@sjtu.edu.cn

通讯作者: 秦胜营, 研究员, 研究方向: 药物基因组学与个体化医学。E-mail: chinsir@sjtu.edu.cn

DOI: 10.16288/j.ycz.19-271

网络出版时间: 2020/3/11 8:26:00

URI: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1913.r.20200310.1520.002.html>

21 世纪以来, 我国的结核病发病率已降低为本世纪初的一半, 但每年新增结核病患者仍有 100 万之多^[1,2]。目前抗结核治疗的标准用药为异烟肼、利福平、吡嗪酰胺联合乙胺丁醇或链霉素等^[3]。其中, 异烟肼、利福平和吡嗪酰胺均具有潜在的肝毒性^[3], 其引发的肝脏不良反应发生率约为 2.55%~11.9%^[4,5], 严重时可能会引发肝衰竭导致死亡。抗结核药物所致肝损伤还是导致用药失败、继而诱发结核病耐药的重要原因之一。而抗结核药物引发的肝损伤(anti-tuberculosis drug-induced liver injury, ATLI)具有个体差异明显, 难以预测的特点, 给病人带来极大的健康危害和经济损失, 增加了医疗负担。

现有研究发现遗传因素是抗结核药物引发肝损伤个体间差异的关键因素之一^[6]。结核药物导致肝损伤的机制可能有两种: 一是药物的异常代谢导致毒性产物的积累, 引起胞内的氧化应激反应和线粒体通透性的改变, 继而导致肝细胞凋亡或坏死^[7]; 二是药物引起肝脏的免疫调控和炎症反应^[8]。因此, 本研究系统性地选择了与药物代谢、转运、炎症和免疫相关的 109 个基因, 在抗结核病四联用药(利福平、异烟肼、乙胺丁醇和吡嗪酰胺)引发肝损伤的病人与健康人中进行了关联分析, 旨在找出抗结核药物导致肝损伤的易感基因位点, 作为潜在的临床预测分子标记。

1 对象与方法

1.1 实验对象

病例组收集自上海肺科医院服用抗结核病四联用药(利福平、异烟肼、乙胺丁醇和吡嗪酰胺)后出现药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)的结核病患者。纳入标准: (1)有完整的用药信息和服药前后肝功能信息; (2)按照国际严重药物不良反应联盟(International Serious Adverse Events Consortium, iSAEC)标准评判肝损伤: ①丙氨酸氨基转移酶或谷草转氨酶活性高于 5 倍正常值上限; 或②碱性磷酸酶活性高于 2 倍正常值上限(当没有骨源性原因引起碱性磷酸酶值上升时); 或③丙氨酸氨基转移酶活性高于 3 倍正常值上限并且总胆红素超过 2 倍正常值上限。 (3)因果关系评分量表(roussel uclaf causality

assessment method, RUCAM)得分 ≥ 7 (极可能或确定为药物引起的肝损伤)^[9]。排除标准: 同时服用中草药或中成药的患者。病例组最终纳入 41 例患者, 男 25 例, 女 16 例, 年龄 19~70 岁, 平均年龄 44.88 (± 17.63)岁。

对照组为来自上海新华医院的健康体检者 39 例。其中, 男 23 例, 女 15 例, 年龄 22~77 岁, 平均年龄 35.66 (± 12.83)岁。

本研究经过上海交通大学 Bio-X 研究院伦理委员会批准(批准号: M2011003), 获得所有参与者的同意并签署知情同意书。

1.2 基因组 DNA 提取

采用 AxyPrep Blood Genomic DNA Miniprep Kit (Axygen, 美国)提取受试者基因组 DNA。

1.3 Haloplex 捕获测序

针对 109 个药物相关代谢基因(表 1)的外显子、3'UTR 和 5'UTR 区域, 使用 Agilent Technologies 的在线设计平台 SureDesign (www.agilent.com/genomics/suredesign) 设计 Haloplex 捕获探针。使用 Haloplex Target Enrichment System Kits (Agilent Technologies, 美国) 酶切基因组 DNA, 与 Haloplex 探针杂交。经过扩增, 纯化后的杂交片段由 2100 Bioanalyzer (Agilent, 美国)和 Qubit dsDNA HS Assay Kit/Qubit 2.0 定量分析仪(Life Technology, 美国)测定片段大小及浓度。长度在 175~625 bp 之间的杂交片段为合格目的片段。使用 Illumina MiSeq 测序平台对合格片段进行测序。使用 Agilent SureCall 软件对测序结果进行分析, 得到突变 SNP 位点的信息。

1.4 统计学分析

首先对 SNP 位点进行质量控制, 删除缺失率 $> 10\%$, 哈迪-温伯格遗传平衡检验(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE) $P < 10^{-4}$ 的 SNP 位点。针对每个 SNP 位点病例组和对照组的等位基因频数进行卡方检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。在验证研究中, 将病例与对照组中存在的显著差异位点与其在千人基因组计划东亚人群中的等位基因频数进行卡方检验。统计学分析由 PLINK (version 1.07, <http://www.pngu.mgh.harvard.edu/purcell/plink/>)和 Epi Info 7 完成。

1.5 突变位点功能预测

使用 SNP-nexus 在线软件 (<https://www.snp-nexus.org>) 对显著性差异 SNP 位点进行 PolyPhen2 和 SIFT 蛋白功能预测。使用 SWISS-MODEL (<https://swissmodel.expasy.org/>) 模拟蛋白的结构, 并用 PyMol 软件 (Schrödinger, LLC, 美国) 进行图像处理。

2 结果与分析

2.1 捕获测序结果

在 80 例样本中, 使用 Haloplex 测序试剂盒和 Miseq 平台对 109 个药物代谢相关基因 (表 1) 进行捕获测序。突变的平均测序深度大于 100×, 检测到突变位点共 5130 个。质量控制后, 位于 57 个基因上的 228 个 SNP 位点最终纳入关联分析。

2.2 与抗结核药物导致肝损伤相关的风险 SNP/SNV 位点

在 41 例患者和 39 例健康人样本中对 SNP/SNV

和抗结核药物引发的肝损伤进行关联分析, 结果见表 2。其中 3 个位点显示出显著性差异, 分别为 *UGT1A4* rs2011404 (OR = 0.1939, 95% CI = 0.0740–0.5083, $P = 0.0004$), *CYP2D6* rs16947 (OR = 6.5620, 95% CI = 1.4140–30.4500, $P = 0.0069$) 和 *CYP2S1* rs338599 (OR = 0.3944, 95% CI = 0.1646–0.9446, $P = 0.0330$)。为提高统计准确性, 将对照组扩大为千人基因组计划中的东亚人群 ($n = 504$) 对显著性位点进行了验证。结果发现, *UGT1A4* rs2011404 ($\chi^2 = 4.6809$, $P = 0.0305$) 依然具有显著性差异, 与抗结核药物导致肝损伤显著相关 (表 3)。

2.3 显著性 SNP/SNV 突变位点蛋白功能影响预测

用 SIFT 和 PolyPhen2 对 rs2011404 突变的导致的蛋白功能变化进行预测, 结果显示 rs2011404 位置上的 T 突变为 G, 可能导致 157 位的半胱氨酸突变为色氨酸, 很有可能为有害的突变 (表 4)。

用 SWISS-MODEL 和 PyMol 对 *UGT1A4* 蛋白结构进行同源模拟 (图 1A), 蛋白结构显示 rs2011404 (C157W) 位于 α 螺旋上。野生型 *UGT1A4* 157 位的

表 1 抗结核药物导致肝损伤的 109 个候选基因

Table 1 109 candidate genes of anti-tuberculosis drug induced liver injury

基因类型	基因家族	目标捕获基因
一相药物代谢基因	CYP 家族基因	<i>CYP1A1</i> , <i>CYP1A2</i> , <i>CYP1B1</i> , <i>CYP2A13</i> , <i>CYP2A6</i> , <i>CYP2A7</i> , <i>CYP2B6</i> , <i>CYP2C18</i> , <i>CYP2C19</i> , <i>CYP2C8</i> , <i>CYP2C9</i> , <i>CYP2D6</i> , <i>CYP2E1</i> , <i>CYP2F1</i> , <i>CYP2J2</i> , <i>CYP2R1</i> , <i>CYP2S1</i> , <i>CYP2U1</i> , <i>CYP2W1</i> , <i>CYP3A4</i> , <i>CYP3A43</i> , <i>CYP3A5</i> , <i>CYP3A</i> , <i>CYP4V2</i> , <i>CYP4X1</i> 和 <i>CYP4Z1</i>
	超氧化物歧化酶	<i>SOD1</i> , <i>SOD2</i> 和 <i>SOD3</i>
	含黄素单加氧化酶	<i>FMO1</i> , <i>FMO2</i> , <i>FMO3</i> , <i>FMO4</i> 和 <i>FMO5</i>
	其他	<i>TPMT</i>
二相药物代谢基因	UGT 家族	<i>UGT1A1</i> , <i>UGT1A3</i> , <i>UGT1A4</i> , <i>UGT1A6</i> , <i>UGT1A9</i> , <i>UGT2B15</i> 和 <i>UGT2B7</i>
	GST 家族	<i>GSTM1</i> 和 <i>GSTT1</i>
	NAT 家族	<i>NAT1</i> 和 <i>NAT2</i>
三相药物转运蛋白	ATP 结合盒式转运蛋白	<i>ABCB1</i> , <i>ABCB11</i> , <i>ABCB4</i> , <i>ABCC1</i> , <i>ABCC10</i> , <i>ABCC1</i> , <i>ABCC12</i> , <i>ABCC2</i> , <i>ABCC3</i> , <i>ABCC4</i> , <i>ABCC5</i> 和 <i>ABCC6</i>
	其他转运蛋白	<i>SLCO1B1</i> , <i>POU2F1</i> 和 <i>POU5F1</i>
调控受体	调控受体	<i>AHR</i> , <i>ARNT</i> , <i>ESR1</i> , <i>ESR2</i> , <i>FOXA1</i> , <i>FOXA2</i> , <i>FOXA3</i> , <i>HNF1A</i> , <i>HNF1B</i> , <i>HNF4A</i> , <i>HNF4G</i> , <i>NR1H2</i> , <i>NR1H3</i> , <i>NR1H4</i> , <i>NR1I</i> , <i>NR1I3</i> , <i>PPARA</i> , <i>PPARD</i> , <i>PPARG</i> , <i>RARA</i> , <i>RARB</i> , <i>RARG</i> 和 <i>VDR</i>
固有免疫	白细胞介素	<i>IL10</i> , <i>IL12A</i> , <i>IL12B</i> , <i>IL13</i> , <i>IL18</i> , <i>IL1A</i> , <i>IL1B</i> , <i>IL2</i> , <i>IL4</i> , <i>IL5</i> , <i>IL6</i> , <i>IL7</i> 和 <i>IL9</i>
	其他细胞激素	<i>CCL2</i> , <i>IFNG</i> 和 <i>TNF</i>
适应性免疫	人类白细胞抗原	<i>HLA-A</i> , <i>HLA-B</i> , <i>HLA-C</i> , <i>HLA-DPA1</i> , <i>HLA-DPB1</i> , <i>HLA-DQA1</i> , <i>HLA-DQB1</i> , <i>HLA-DRA</i> 和 <i>HLA-DRB1</i>

表 2 与抗结核药物导致的肝损伤显著相关的 SNP/SNV

Table 2 Significant SNP/SNVs associated with anti-tuberculosis drug induced liver injury

基因	编号	频数 REF/ALT		比值比(OR)	95%置信区间(95%CI)	P 值
		结核病人	健康人			
UGT1A4	rs2011404	6/74	23/55	0.1939	0.0740~0.5083	0.0004
CYP2D6	rs16947	64/12	70/2	6.5620	1.4140~30.4500	0.0069
CYP2S1	rs338599	71/9	56/18	0.3944	0.1646~0.9446	0.0330

REF (REF allele)表示原始碱基；ALT (ALT allele)表示突变碱基。

表 3 验证与抗结核药物导致肝损伤显著相关的 SNP/SNV

Table 3 Validation of significant SNP/SNVs associated with anti-tuberculosis drug induced liver injury

基因	编号	等位基因 REF/ALT	等位基因频率		卡方(χ^2)	P 值
			结核病人	东亚健康人群数据库		
UGT1A4	rs2011404	T/G	0.0750/0.9250	0.0258/0.9742	4.6809	0.0305
CYP2D6	rs16947	G/A	0.8421/0.1579	0.8601/0.1399	0.0698	0.7917
CYP2S1	rs338599	C/G	0.8875/0.1125	0.7897/0.2103	3.7978	0.0513

REF (REF allele)表示原始碱基；ALT (ALT allele)表示突变碱基。

表 4 显著性 SNP/SNV 突变位点蛋白功能影响预测

Table 4 Significant SNP/SNVs mutation sites affecting protein function potential

基因	编号	位置	等位基因	氨基酸改变	SIFT 预测	PolyPhen2 预测
UGT1A4	rs2011404	编码区	T>G	C157W 或 C157C	deleterious	Probably damaging
CYP2D6	rs16947	编码区	G>A	R296C 或 R274C 或 R245C	tolerated	Benign
CYP2S1	rs338599	编码区	C>G	P74P	tolerated	—

—：表示同义突变不适用于 PolyPhen2 预测。

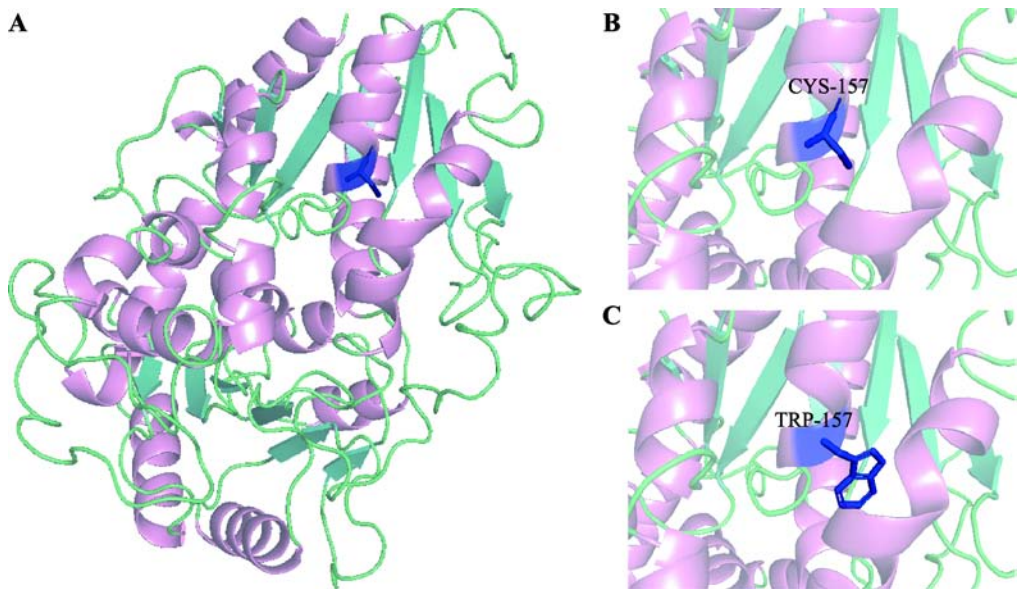


图 1 突变蛋白结构分析

Fig. 1 Structure analysis of mutant protein

A：野生型 UGT1A4 蛋白结构模拟（粉色部分为 α 螺旋，青色部分为 β 折叠，蓝色部位为 157 位半胱氨酸）；B：野生型 UGT1A4 的 157 位半胱氨酸局部放大示意图；C：rs2011404 突变型 UGT1A4 的 157 位色氨酸局部放大示意图。

半胱氨酸可能会形成二硫键(图 1B), 而其突变为色氨酸(图 1C)后, 可能会影响二硫键的形成, 进而影响 α 螺旋的稳定性。

3 讨论

药物性肝损伤是在药物使用过程中, 因药物或其代谢产物产生超敏反应导致的患者肝细胞毒性损伤及肝功能异常, 为最常见和严重的药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)之一。临床上, 药物性肝损伤导致了 3%~5% 的黄疸症, 也是造成急性肝功能衰竭的最主要原因, 重者可致死亡^[10]。现已知超过 1100 种药物具有潜在的肝毒性, 包括中草药、抗结核药、抗感染药、解热镇痛药、抗肿瘤药等^[11]。中国人群中, 抗结核药物以异烟肼, 利福平和吡嗪酰胺为主引发的肝损伤占有所有药物性肝损伤的 21.56%, 是仅次于中草药的第二大造成药物性肝损伤的原因^[12]。

非遗传因素(如性别、年龄、饮酒、肝病史、伴随感染和营养状况等)是抗结核药物引发肝损伤的危险因素, 但其在临床上对肝损伤发生的预测作用有限^[6]。国内外研究发现一相药物代谢酶 *CYP2E1*^[13]、二相药物代谢酶 *NAT2*^[14]、*GSTM1*^[15]、三相药物转运体 *ABCB1*^[16]、*SLCO1B1*^[17]、免疫调节基因 *HLA-DQA1* 和 *HLA-DQB1*^[18]等与抗结核药物引发的肝损伤显著相关。这些研究验证了遗传因素对抗结核药物引发肝损伤的贡献。现有的中国人群中的研究多针对少数候选基因, 可能会遗漏潜在的 SNP/SNV 位点, 缺少全面的研究。本研究利用 Haloplex 捕获测序的方法, 捕获与药物代谢、转运、炎症和免疫相关的一、二和三相代谢酶, 调控受体, 以及固有免疫和适应性免疫家族的共 109 个基因上的突变位点, 旨在系统性地寻找抗结核药物引发肝损伤的潜在遗传标记。

本研究首次发现 rs2011404 (471T>G)与抗结核药物引发的肝损伤显著相关。当对照组人群扩大为千人基因组计划中的东亚人群时, 此 SNP 位点依然呈阳性。rs2011404 位于 *UGT1A4* 基因区段上, 此位点上 T 突变为 C 或 G。其中, T>C 不会造成氨基酸的改变, 而 T>G 造成 157 位的半胱氨酸(C)突变为色氨酸(W)。后续的 SIFT 和 PolyPhen2 预测指出,

C157W 突变极有可能为有害的突变, 影响 *UGT1A4* 代谢酶的正常功能。*UGT1A4* (UDP glucuronosyltransferase family 1 member A4)属于 *UGT* (UDP glucuronosyltransferase)家族, 编码葡萄糖醛酸转移酶, 负责催化一系列外源或内源化合物氨基的葡萄糖醛酸化(N-glucuronidation), 属于 II 相药物代谢酶^[19]。Chang 等^[20]在中国台湾人群中发现 *UGT1A1**27, *UGT1A1**28 会增加抗结核药物引发的肝损伤的风险, 而尚未有研究报道 *UGT1A4* 与抗结核药物引发的肝损伤的相关性。Gufford 等^[21]和 Lee 等^[22]证明利福平会诱导 *UGT1A4* 的表达, 继而影响药物的代谢。与之相反, Cao 等^[23]发现利福平会抑制 *UGT1A4* 的活性。目前尚未发现异烟肼, 吡嗪酰胺和乙胺丁醇对 *UGT* 酶有抑制作用。本研究发现 *UGT1A4* 与抗结核药物引发的肝损伤显著相关, 而对于 *UGT1A4* 在抗结核药物代谢中的作用机制仍需进一步的实验验证。

CYP2D6 rs16947 和 *CYP2S1* rs338599 在 80 例患者的关联研究中呈阳性, 而在扩大对照组为千人基因组计划东亚人群后未达到统计学意义。这一结果可能是由于本次研究的样本收集困难, 样本量较少, 而捕获测序后纳入的位点较多导致的, 这可能是本研究的一个局限。

综上所述, 本研究通过对 109 个药物代谢、转运、炎症和免疫相关的基因突变位点的系统性研究, 发现 *UGT1A4* rs2011404 作为抗结核药物引发的肝损伤的潜在基因标记, 为临床上对抗结核药物的合理用药提供了有益的参考。

参考文献(References):

- [1] WHO. Global tuberculosis report 2018. 2018. [DOI]
- [2] Zheng W, Ji LD, Xing WH, Tu WW, Xu J. Advances in genome-wide association study of tuberculosis. *Hereditas (Beijing)*, 2013, 35(7): 823–829.
郑伟, 季林丹, 邢文华, 涂巍巍, 徐进, 肺结核全基因组关联研究进展. *遗传*, 2013, 35(7): 823–829. [DOI]
- [3] 肺结核诊断和治疗指南(2001 年订). *内科急危重症杂志*, 2002, 8(4): 225–229. [DOI]
- [4] Xia YY, Zhan SY. Systematic review of anti-tuberculosis drug induced adverse reactions in China. *Chin J Tubercul Respir Dis*, 2007, 30(6): 419–423.
夏惜惜, 詹思延, 国内抗结核药物不良反应发生率的综

- 合分析. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(6): 419–423. [DOI]
- [5] Shang PH, Xia YY, Liu FY, Wang XM, Yuan YL, Hu DY, Tu DH, Chen YX, Deng PY, Cheng SM, Zhou L, Ma Y, Zhu LZ, Gao WW, Wang HY, Chen DF, Yang L, He PP, Wu SS, Tang SW, Lv XZ, Shu Z, Zhang Y, Yang ZR, Chen Y, Li N, Sun F, Li XT, He YJ, Garner P, Zhan SY. Incidence, clinical features and impact on anti-tuberculosis treatment of anti-tuberculosis drug induced liver injury (atli) in china. *PLoS One*, 2011, 6(7): e21836. [DOI]
- [6] Chen R, Wang J, Zhang Y, Tang SW, Zhan SY. Key factors of susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Arch Toxicol*, 2015, 89(6): 883–897. [DOI]
- [7] Russmann S, Kullak-Ublick GA, Grattagliano I. Current concepts of mechanisms in drug-induced hepatotoxicity. *Curr Med Chem*, 2009, 16(23): 3041–3053. [DOI]
- [8] Metushi I, Uetrecht J, Phillips E. Mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity: Then and now. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81(6): 1030–1036. [DOI]
- [9] Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs-ii. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol*, 1993, 46(11): 1331–1336. [DOI]
- [10] Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-induced liver injury - types and phenotypes. *N Engl J Med*, 2019, 381(3): 264–273. [DOI]
- [11] Yu LC, Mao YM, Chen CW. Guidelines for the management of drug-induced liver injury. *J Clin Hepatol*, 2015, 31(11): 1752–1769.
于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(11): 1752–1769. [DOI]
- [12] Wen ZD, Hu GX, Yang J, Chen ZM. Retrospective analysis of 7018 cases of drug-induced liver injury literature. *Chin Foreign Med Res*, 2016, 14(12): 64–65.
温祝杜, 胡国信, 杨剑, 陈智明. 7018 例药物性肝损伤文献回顾性分析. 中外医学研究, 2016, 14(12): 64–65. [DOI]
- [13] Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Chang SC, Chiang CH, Chang FY, Lee SD. Cytochrome p450 2e1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology*, 2003, 37(4): 924–930. [DOI]
- [14] Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Lai SL, Yang SY, Chang FY, Lee SD. Polymorphism of the n-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology*, 2002, 35(4): 883–889. [DOI]
- [15] Roy B, Chowdhury A, Kundu S, Santra A, Dey B, Chakraborty M, Majumder PP. Increased risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in individuals with glutathione s-transferase m1 'null' mutation. *J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 16(9): 1033–1037. [DOI]
- [16] Yimer G, Ueda N, Habtewold A, Amogne W, Suda A, Riedel KD, Burhenne J, Aderaye G, Lindquist L, Makonnen E, Aklillu E. Pharmacogenetic & pharmacokinetic biomarker for efavirenz based arv and rifampicin based anti-tb drug induced liver injury in tb-hiv infected patients. *PLoS One*, 2011, 6(12): e27810. [DOI]
- [17] Li LM, Chen L, Deng GH, Tan WT, Dan YJ, Wang RQ, Chen WS. SLCO1B1*15 haplotype is associated with rifampin-induced liver injury. *Mol Med Rep*, 2012, 6(1): 75–82. [DOI]
- [18] Sharma SK, Balamurugan A, Saha PK, Pandey RM, Mehra NK. Evaluation of clinical and immunogenetic risk factors for the development of hepatotoxicity during antituberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(7): 916–919. [DOI]
- [19] Benoit-Biancamano MO, Adam JP, Bernard O, Court MH, Leblanc MH, Caron P, Guillemette C. A pharmacogenetics study of the human glucuronosyltransferase UGT1A4. *Pharmacogenet Genomics*, 2009, 19(12): 945–954. [DOI]
- [20] Chang JC, Liu EH, Lee CN, Lin YC, Yu MC, Bai KJ, Chen HY. UGT1A1 polymorphisms associated with risk of induced liver disorders by anti-tuberculosis medications. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2012, 16(3): 376–378. [DOI]
- [21] Gufford BT, Robarge JD, Eadon MT, Gao H, Lin H, Liu Y, Desta Z, Skaar TC. Rifampin modulation of xeno- and endobiotic conjugating enzyme mrna expression and associated micrnas in human hepatocytes. *Pharmacol Res Perspect*, 2018, 6(2): e00386. [DOI]
- [22] Lee SY, Lee JY, Kim YM, Kim SK, Oh SJ. Expression of hepatic cytochrome P450s and UDP-glucuronosyltransferases in PXR and CAR double humanized mice treated with rifampicin. *Toxicol Lett*, 2015, 235(2): 107–115. [DOI]
- [23] Cao L, Greenblatt DJ, Kwara A. Inhibitory effects of selected antituberculosis drugs on common human hepatic cytochrome P450 and UDP-glucuronosyltransferase enzymes. *Drug Metab Dispos*, 2017, 45(9): 1035–1043. [DOI]