

抗结核治疗肝损害患者 NAT2、Mn SOD 的基因多态性研究

刘卫国, 崔俊伟, 李振云, 王永亮, 马军珂

新乡医学院第一附属医院结核内科, 河南 卫辉 453100

摘要: **目的** 探讨抗结核治疗肝损害患者 N-乙酰基转移酶 2 (NAT2)、锰超氧化物歧化酶 (Mn SOD) 的基因多态性, 探讨 NAT2、Mn SOD 的基因多态性与肝损害之间的分子机制, 为肝损害的防治提供参考。 **方法** 选取新乡医学院第一附属医院 2015 年 1-12 月期间诊断为肺结核行抗结核治疗的 133 例患者, 采用聚合酶链反应检测患者 NAT2、Mn SOD 的基因多态性, 分析结果。 **结果** 患者发生肝损害者 46 例, 发生率为 34.59%; 患者 NAT2 等位基因型共检出 6 种, 分别为 NAT2 * 4、NAT2 * 6、NAT2 * 7、NAT2 * 5B、NAT2 * 5C、NAT2 * 5A, 出现频率分别为 50.75%、24.06%、16.17%、4.89%、2.26%、1.88%。27 例患者为快乙酰化基因型、71 例为中乙酰化基因型、35 例为慢乙酰化基因型, 分别占 20.30%、53.38%、26.32%。有肝损害患者中 20 例 (43.48%) 为慢乙酰化基因型、26 例 (56.52%) 为中、快乙酰化基因型, 无肝损害患者中 15 例 (17.34%) 为慢乙酰化基因型、72 例 (82.76%) 为中、快乙酰化基因型, 两者比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 10.68, P < 0.05$); 患者 Mn SOD 基因在 47 位碱基上存在单核苷酸多态性, 84 例患者为 T/T 基因型、37 例为 T/C 基因型、12 例为 C/C 基因型, 分别占 63.16%、27.82%、9.02%。有肝损害患者中 23 例 (50.00%) 为 T/T、10 例 (21.74%) 为 T/C、13 例 (28.26%) 为 C/C, 无肝损害患者中 58 例 (66.67%) 为 T/T、22 例 (25.29%) 为 T/C、7 例 (8.05%) 为 C/C, 有肝损害患者中 C/C 基因型比例明显高于无肝损害患者, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 9.62, P < 0.05$)。 **结论** 抗结核治疗肝损害患者 NAT2 慢乙酰化基因型及 Mn SOD 基因 47 位 C/C 基因明显升高, 可能参与了患者肝损害的发生。

关键词: 抗结核; 肝损害; NAT2; Mn SOD; 基因多态性

中图分类号: R521 文献标识码: A 文章编号: 1006-3110(2017)07-0823-04 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2017.07.016

Genetic polymorphisms of NAT2 and Mn-SOD in patients with anti-tuberculosis drug-induced liver injury

LIU Wei-guo, CUI Jun-wei, LI Zhen-yun, WANG Yong-liang, MA Jun-ke

Department of Tuberculosis, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Weihui, Henan 453100, China

作者简介: 刘卫国 (1968-), 男, 河南延津人, 学士, 副主任医师, 研究方向: 结核病诊治。

期^[16]。应在此阶段, 通过多方面的配合以加强伤害的预防与控制。家庭方面首先要提高父母的伤害认知, 同时注重家庭环境的建设, 为学生创造一个和谐、舒适的家庭氛围, 以减少其出现离家出走及自杀意念等行为。学校方面要加强学生沟通能力的培养, 并开展系列健康教育及心理健康课程, 以便学生能更好的与周围同学相处, 从而避免打架事件的发生。同时建立干预平台, 加强对青少年健康危险行为的监测, 建立相应的预警体系, 以便早期发现有伤害发生倾向的个体, 从而进行重点干预, 避免伤害的发生。

参考文献

- [1] 韦琳, 王萍, 覃彦香. 城乡中学生伤害与心理社会能力缺陷关系[J]. 中国公共卫生, 2012, 28(6): 745-749.
- [2] 周月芳, 罗春燕, 陆茜. 上海市中小学生学习伤害流行病学特征分析[J]. 中国学校卫生, 2010, 31(11): 1369-1372.
- [3] Robertson LS. Injury Epidemiology [M]. New York: Oxford University Press, 1992: 80.
- [4] 殷大奎. 伤害—一个重要的公共卫生问题[J]. 疾病控制杂志, 2000, 4(1): 1-3.

- [5] 王声湧, 池桂波. 我国伤害预防与控制研究现况和展望[J]. 中华流行病学杂志, 2000, 21(5): 375-377.
- [6] 陈天骄, 季成叶, 星一, 等. 中国 18 省市中学生伤害现状及危险因素分析[J]. 中华流行病学杂志, 2007, 28(2): 154-156.
- [7] 顾璇, 下莉, 李红影, 等. 蚌埠市中学生伤害发生现状及其与社会适应的关系分析[J]. 实用预防医学, 2014, 21(9): 1065-1067, 封三.
- [8] 黄志伟, 艾东, 金岳龙, 等. 芜湖市中学生伤害危险因素分析[J]. 中国学校卫生, 2013, 34(6): 712-714.
- [9] 胡大林. 伤害事件中行为计量因子 logistic 回归分析[J]. 中国热带医学, 2004, 4(2): 271-273.
- [10] 姚应水, 叶冬青. 皖南地区中学生伤害危险因素的病例对照研究[J]. 中华流行病学杂志, 2003, 24(7): 581-585.
- [11] 林琳, 林国桢, 倪红红, 等. 广州市青少年伤害及相关危险行为分析[J]. 中国学校卫生, 2006, 27(9): 771-773.
- [12] 布坤涛, 刘智, 赵航, 等. 佛山市城区青少年健康危险行为调查[J]. 中国校医, 2006, 20(5): 496-498.
- [13] 王萍, 韦琳. 柳州市青少年伤害相关行为调查[J]. 中国学校卫生, 2010, 31(6): 720-721.
- [14] 周凯, 叶广俊. 1 171 名中学生的心理社会能力及其危险行为的研究[J]. 中国公共卫生, 2001, 17(1): 82-83.
- [15] 吴为, 聂少萍, 陈思秋, 等. 2010 年广东省青少年伤害相关危险行为现况分析[J]. 华南预防医学, 2014, 40(4): 363-366.
- [16] 俞晓红, 于颖慧, 陆惠琴. 张家港市中学生伤害相关行为发生现状[J]. 中国学校卫生, 2007, 28(12): 1107-1108.

收稿日期: 2017-01-01

Abstract: Objective To explore the genetic polymorphisms of drug metabolizing enzymes N-acetyltransferase (NAT2) and Mn-superoxide dismutase (Mn-SOD) in patients with anti-tuberculosis drug-induced liver injury, and to study the association of NAT2 and Mn-SOD genetic polymorphisms with molecular mechanisms of liver injury so as to provide references for prevention and treatment of liver damage. **Methods** We collected 133 patients diagnosed as tuberculosis (TB) and treated with anti-tuberculosis drugs in the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College from January to December in 2015. The genetic polymorphisms of NAT2 and Mn-SOD were determined using polymerase chain reaction, and then the results were analyzed. **Results** Forty-six patients had liver damage, with the incidence rate of 34.59%. 6 NAT2 genotypes, including NAT2 * 4, NAT2 * 6, NAT2 * 7, NAT2 * 5B, NAT2 * 5C and NAT2 * 5A, were detected in the 133 patients, and their frequencies were 50.75% 24.06%, 16.17%, 4.89%, 2.26% and 1.88% respectively. 27 (20.30%) patients had fast-acetylator NAT2 genotype, 71 (53.38%) had middle-acetylator NAT2 genotype and 35 (26.32%) had slow-acetylator NAT2 genotype. For patients with liver injury, 20 (43.48%) cases had slow-acetylator NAT2 genotype and 26 (56.52%) had middle- and fast-acetylator NAT2 genotypes, while for the patients without liver injury, 15 (17.34%) had slow-acetylator NAT2 genotype and 72 (82.76%) had middle- and fast-acetylator NAT2 genotypes, showing statistically significant difference ($\chi^2=10.68, P<0.05$). Single nucleotide polymorphisms were found in 47 loci of Mn-SOD gene in the 133 patients, and 84 (63.16%) had T/T genotype, 37 (27.82%) had T/C genotype and 12 (9.02%) had C/C genotype. For the patients with liver injury, 23 (50.00%) had T/T genotype, 10 (21.74%) had T/C genotype and 13 (28.26%) had C/C genotype, while for the patients without liver injury, 58 (66.67%) had T/T genotype, 22 (25.29%) had T/C genotype and 7 (8.05%) had C/C genotype, indicating statistically significant difference ($\chi^2=9.62, P<0.05$). **Conclusions** The slow-acetylator genotype of NAT2 and Mn-SOD 47C/C genotype in the patients with anti-tuberculosis drug-induced liver injury are significantly increased, which may be involved in the pathogenesis of liver injury. **Key words:** anti-tuberculosis; liver injury; NAT2;Mn SOD;gene polymorphism

结核病是迄今为止仍然威胁人类健康的公共卫生问题之一,临床抗结核治疗主要以异烟肼、吡嗪酰胺、利福平及乙胺丁醇、链霉素为主,以上药物是治疗一线药物,但是仍然有较为严重的不良反应,主要有肝损害(anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity,AT-DH)、胃肠道反应、皮肤反应及神经紊乱等^[1-3],其中肝损害是导致患者抗结核药物治疗中断的最严重的不良反应之一。肝损害的发生主要与药物在肝内代谢产生的毒性产物有关,有研究报道显示^[4-6],肝代谢相关酶的基因多态性与抗结核药物的肝损伤关系密切,N-乙酰基转移酶 2(N-acetyltransferase 2,NAT2)在肝脏内可参与多种抗结核药物的代谢,抗结核药物在 NAT2 作用下可产生肝损害物质,而锰超氧化物歧化酶(Mn SOD)在药物代谢中具有解毒作用,可将活性氧代谢为过氧化氢,过氧化氢又可在过氧化氢酶作用下生成水被代谢,因此 Mn SOD 具有抗氧化应激作用。本研究对抗结核治疗肝损害患者 NAT2、Mn SOD 的基因多态性进行了研究,以尝试探讨 NAT2、Mn SOD 的基因多态性与肝损害之间的分子机制,为肝损害的防治提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象 选取新乡医学院第一附属医院 2015 年 1-12 月期间诊断为肺结核行抗结核治疗的 133 例患者,纳入标准:(1)均给与一线抗结核药物治疗,包括利福平、异烟肼、乙胺丁醇、吡嗪酰胺。(2)治疗方案为 2HRZE/4HR。(3)未合并有病毒性肝炎、免疫缺陷病毒感染、其他因素所致肝损害。(4)未合并营养不良。(5)抗结核治疗前肝功能正常。(6)均为初治患

者。133 例患者临床资料分布及构成比见表 1。

表 1 133 例患者临床资料分布特征

| 临床特征 | | 例数 | 构成比(%) |
|-------|-----|-----|--------|
| 性别 | 男 | 73 | 55.89 |
| | 女 | 60 | 45.11 |
| 年龄(岁) | <60 | 117 | 87.97 |
| | ≥60 | 16 | 12.03 |
| 病变部位 | 左肺 | 46 | 34.59 |
| | 右肺 | 87 | 65.41 |

1.2 仪器及试剂 美国产生的 DU800 分光光度仪,北京六一仪器厂生产的 DYY-III 水平电泳仪,德国产的 Eppendorf 低温高速离心机,美国 ABI 公司生产的 ABI7500 荧光实时定量 PCR 仪及 TaqMan 荧光探针、3100 基因分析仪,德国 Qiagen 公司生产的人全血基因组 NDA 提取试剂盒,天根生化科技公司生产的 Super-Real 荧光定量预混试剂,美国 Promega 公司生产的 DNA 提取液。

1.3 检测方法

1.3.1 DNA 提取 抽取患者静脉血 2 ml 置于含有抗凝剂的试管内,用密度梯度离心法分离出淋巴细胞,加入全血基因组 NDA 试剂盒中的 DNA 提取液,振荡 30 s 后再离心 5 s(1 680 g),100 ℃水域 10 min,再次离心 10 min(7 280 g),取得上清液,置于缓冲液试管内,在 -20 ℃下保存备用。

1.3.2 NAT2、Mn SOD 基因检测 在 www.ncbi.nlm.nih.gov 数据库内获得 NAT2 与 MnSOD 基因,分别合成各自的上游与下游引物,在 50 μl 反应体系下进行 PCR 扩增,NDA 模板 10~100 ng,引物终浓度为 0.3 mmol/L,扩增反应条件为:95 ℃下预变性 1 min、55 ℃

下退火 1 min、72 ℃ 下延伸 1 min,共进行 35 个循环,再在 72 ℃ 下延伸 5 min,扩增产物以 2%琼脂糖凝胶电泳检测。将扩增产物送至上海生共生物技术有限公司进行测序,同时进行队列对比及基因型分型。

1.4 肝损害诊断标准 患者服药期间定期每个月进行肝功能检测,患者出现或未出现恶性、呕吐等消化道症状,血清天门冬氨酸氨基转移酶或丙氨酸氨基转移酶升高到正常参考值的 2 倍以上,和(或)碱性磷酸酶高于正常参考值的 1.5 倍以上,可诊断为肝损害^[7]。

1.5 统计学方法 数据采用 SPSS19.0 统计学软件进行统计分析,计数资料采用卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者肝损害发生情况 133 例患者发生肝损害者 46 例,发生率为 34.59%。

2.2 患者 NAT2 等位基因型分布及频率、基因分型及构成比 133 例患者 NAT2 等位基因型共检出 6 种,分别为 NAT2 * 4、NAT2 * 6、NAT2 * 7、NAT2 * 5B、NAT2 * 5C、NAT2 * 5A,出现频率分别为 50.75%、24.06%、16.17%、4.89%、2.26%、1.88%,见表 2;27 例患者为快乙酰化基因型,71 例为中乙酰化基因型、35 例为慢乙酰化基因型,分别占 20.30%、53.38%、26.32%。

表 2 患者 NAT2 等位基因型分布及频率

| NAT2 基因型 | 基因数 | 频率(%) |
|-----------|-----|--------|
| NAT2 * 4 | 135 | 50.75 |
| NAT2 * 6 | 64 | 24.06 |
| NAT2 * 7 | 43 | 16.17 |
| NAT2 * 5B | 13 | 4.89 |
| NAT2 * 5C | 6 | 2.26 |
| NAT2 * 5A | 5 | 1.88 |
| 合计 | 266 | 100.00 |

2.3 肝损害与无肝损害患者 NAT2 基因型分布比较 有肝损害患者中 20 例(43.48%)为慢乙酰化基因型、26 例(56.52%)为中、快乙酰化基因型,无肝损害患者中 15 例(17.34%)为慢乙酰化基因型、72 例(82.76%)为中、快乙酰化基因型,比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 肝损害与无肝损害患者 NAT2 基因型分布构成比较

| 基因分型 | 无肝损害(n=87) | | 有肝损害(n=46) | | χ^2 值 | P 值 |
|-----------|------------|--------|------------|--------|------------|-------|
| | 例数 | 构成比(%) | 例数 | 构成比(%) | | |
| 中、快乙酰化基因型 | 72 | 82.76 | 26 | 56.52 | 10.68 | <0.05 |
| 慢乙酰化基因型 | 15 | 17.34 | 20 | 43.48 | | |

2.4 患者 Mn SOD 基因型分布及构成比 患者 Mn

SOD 基因在 47 位碱基上存在单核苷酸多态性,38 例患者为 T/T 基因型、37 例为 T/C 基因型、12 例为 C/C 基因型,分别占 63.16%、27.82%、9.02%,见表 4。

表 4 患者 MnSOD 基因型分布及构成比

| MnSOD 基因型 | 例数 | 构成比(%) |
|-----------|-----|--------|
| T/T | 84 | 63.16 |
| T/C | 37 | 27.82 |
| C/C | 12 | 9.02 |
| 合计 | 133 | 100.00 |

2.5 肝损害与无肝损害患者 Mn SOD 基因型分布比较 有肝损害患者中 23 例(50.00%)为 T/T、10 例(21.74%)为 T/C、13 例(28.26%)为 C/C,无肝损害患者中 58 例(66.67%)为 T/T、22 例(25.29%)为 T/C、7 例(8.05%)为 C/C,比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 5 肝损害与无肝损害患者 Mn SOD 基因型分布构成比较

| 基因分型 | 无肝损害(n=87) | | 有肝损害(n=46) | | χ^2 值 | P 值 |
|------|------------|--------|------------|--------|------------|-------|
| | 例数 | 构成比(%) | 例数 | 构成比(%) | | |
| T/T | 58 | 66.67 | 23 | 50.00 | 3.51 | >0.05 |
| T/C | 22 | 25.29 | 10 | 21.74 | 0.21 | >0.05 |
| C/C | 7 | 8.05 | 13 | 28.26 | 9.62 | <0.05 |

3 讨论

肝损伤是抗结核药物治疗中最常见的不良反应,发生率在 10%~30%之间^[8],本研究中 133 例抗结核治疗的患者发生肝损害发生率为 34.59%,伴有基础肝病患者更容易发生肝损伤,HBsAg 阳性患者肝损伤可高达 50%以上^[8],药物性肝损伤的出现也成为导致患者抗结核治疗中断的主要原因,严重时还可导致肝衰竭而死亡,即使给予各类保肝药物治疗,也无法完全预防肝损伤的发生,因此了解引起肝损伤的原因,从相关机制去进行干预,对于抗结核治疗肝损伤的预防可能更有意义。

药物在代谢过程中有药物代谢酶的参与,研究显示药物代谢酶直接影响着代谢的结果^[4-6],药物代谢酶的基因多态性与药物性肝损伤关系密切,如抗结核药物异烟肼代谢时 NAT2 乙酰化作用下可生成乙酰异烟肼,最终被水解为乙酰肼及异烟酸,而乙酰肼研究已经证实可导致肝损伤发生。抗结核药物所致肝损伤的发生机制研究临床有以下几个学说^[5,9]:(1)免疫机制。认为抗结核药物可引起 I 型变态反应,引起变态反应性肝损伤,这类肝损伤与药物剂量无关。(2)非免疫机制。认为与药物剂量关系密切,如抗结核药物剂量增加,药物自身及代谢产物可引起肝细胞直接及

间接损伤。无论以上何种学说机制,均只是在宏观角度对肝损伤机制进行了阐述,近年来研究较为集中在分子机制,尤其是非免疫机制中从分子学说来说也主要集中在代谢的三相反应,相关研究显示药物代谢酶的基因多态性与药物性肝损伤密切相关。细胞色素 P450 酶 2E1 (CYP2E1)、羧酸酯酶 (CES) 为 I 相代谢酶,YP2E1 是异烟肼的主要代谢酶,携带有 CYP2E1 的基因型的患者更容易出现肝损伤^[10-13]。NAT2、谷胱甘肽转硫酶 (GST)、尿苷二磷酸糖醛酸转移酶 (UGT) 等均为 II 相代谢酶,研究显示 HAT2 基因型慢乙酰化基因患者更容易发生肝损害^[14-16],GST 与 UGT 为外源性化合物体内转化的解毒酶,可将外来化合物代谢产物代谢降低毒性后排出体外。人硫氧还蛋白还原酶 I (TXNRD1)、Mn SOD 等均为抗氧化基因,Mn SOD 基因 47 位核苷酸 T 转为 C 可引起线粒体靶位序列发生改变,从而导致进入线粒体内的 Mn SOD 增加,过氧化氢生成过多可导致肝细胞损伤。

本研究对抗结核药物治疗的患者 NAT2 与 Mn SOD 基因多态性进行了研究,NAT2 等位基因型共检出 6 种,分别为 NAT2 * 4、NAT2 * 6、NAT2 * 7、NAT2 * 5B、NAT2 * 5C、NAT2 * 5A,出现频率分别为 50.75%、24.06%、16.17%、4.89%、2.26%、1.88%,可以看出 NAT2 * 4 所占比例最高,其中中乙酰化基因型占到一半左右,与相关临床报道一致^[14-16],说明在我国结核患者主要以此基因型最为常见,分析肝损伤与无肝损伤的患者 NAT2 基因型,有肝损害患者中 43.48% 为慢乙酰化基因型明显高于无肝损伤患者 17.34%,证实了 NAT2 慢乙酰化基因型可能是引起患者肝损伤发生的可能机制。刘芳等^[17]研究显示汉族人群 NAT2 基因单核苷酸多态性位点基因 CC 基因频率可占到 98.8%。安慧茹等^[18]研究显示,结核病肝损伤患者 Mn SOD 基因编码在 47 位碱基上存在异常,主要表现在 C/C 基因型的增高,而本研究中也发现结核病患者 47 位碱基上存在单核苷酸多态性,无肝损伤与有肝损伤的在 47 位碱基上的 T/T 基因型、T/C 基因型无明显差异性,但是肝损伤患者 C/C 基因型所占比例明显高于无肝损伤患者,与临床报道结果一致,说明以上基因型也与抗结核药物治疗患者的肝损伤可能有关。

综上所述,抗结核治疗肝损害患者 NAT2 慢乙酰化基因型及 Mn SOD 基因 47 位 C/C 基因明显升高,可能参与了患者肝损害的发生。

参考文献

[1] Ali AH, Belachew T, Yami A, et al. Anti-tuberculosis drug induced hepatotoxicity among TB/HIV co-infected patients at Jimma University

Hospital, Ethiopia: nested case-control study[J]. PLoS One, 2013, 8 (5): e64622.

- [2] Devarbhavi H, Singh R, Patil M, et al. Outcome and determinants of mortality in 269 patients with combination anti - tuberculosis drug - induced liver injury[J]. J Gastroen Hepatol, 2013, 28(1): 161-167.
- [3] 雷建平, 吴雪琼, 张文宏. 抗结核药物所致肝损伤相关危险因素及临床处置对策[J]. 中国防痨杂志, 2013, 35(11): 858-864.
- [4] Wu S, Wang YJ, Tang X, et al. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase P1 (GSTP1) and the incidence of anti-tuberculosis drug -induced hepatotoxicity[J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0157478.
- [5] 张俊仙, 吴雪琼. 抗结核药物所致肝损伤的分子机制[J]. 中国防痨杂志, 2014, 36(1): 3-8.
- [6] 臧红, 游绍莉, 柳芳芳, 等. 中药药物性肝损伤的临床特征及预防[J]. 实用预防医学, 2013, 20(9): 1025-1027.
- [7] 王青青, 胡晓娜, 保志军. 药物性肝损伤诊断进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2014, 17(4): 441-444.
- [8] 马珂, 卜建玲, 陈效友. 重视抗结核药物性肝损伤[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(10): 723-725.
- [9] 刘瑜, 高瑞, 陈昱, 等. 抗结核药所致肝损害与药物代谢酶等基因多态性的关联性研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(1): 91-95.
- [10] Singla N, Gupta D, Birbian N, et al. Association of NAT2, GST and CYP2E1 polymorphisms and anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity[J]. Tuberculosis, 2014, 94(3): 293-298.
- [11] Wang FJ, Wang Y, Niu T, et al. An updated meta-analysis on CYP2E1 RsaI/PstI and draI polymorphisms and risk of anti-tuberculosis induced hepatotoxicity: evidence from 26 studies[J]. West China, 2016, 1(1): 1.
- [12] Ajayi RF, Sidwaba U, Feleni U, et al. A nanosensor system based on disuccinimidyI - CYP2E1 for amperometric detection of the anti-tuberculosis drug, pyrazinamide[J]. Int J Med Health Biomed Bioeng Pharm Engin, 2014, 8(2): 67-71.
- [13] Brito TC, Possuelo LG, Valim ARM, et al. Polymorphisms in CYP2E1, GSTM1 and GSTT1 and anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity[J]. Anais da Academia Brasileira de Ciências, 2014, 86(2): 855-865.
- [14] Wattanapokayakit S, Mushiroda T, Yanai H, et al. NAT2 slow acetylator associated with anti-tuberculosis drug-induced liver injury in Thai patients[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2016, 20(10): 1364-1369.
- [15] Singla N, Gupta D, Birbian N, et al. Association of NAT2, GST and CYP2E1 polymorphisms and anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity[J]. Tuberculosis, 2014, 94(3): 293-298.
- [16] 安慧茹, 吴雪琼, 王仲元. N-乙酰基转移酶 2 及谷胱甘肽 S 转移酶 M1 基因多态性与抗结核药物性肝损伤的关系研究[J]. 中国防痨杂志, 2014, 36(1): 14-20.
- [17] 刘芳, 苗青, 焦伟伟, 等. NAT2 和 CYP2E1 基因多态性及其代谢表型在中国汉族儿童中的分布[J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(15): 353-358.
- [18] 安慧茹, 吴雪琼, 王仲元. MnSOD 的基因多态性与抗结核药物性肝损害关系的研究[J]. 中国抗生素杂志, 2012, 37(11): 10001-10004.

收稿日期: 2016-12-10