

抗结核治疗队列人群药物性肝损害的易感基因多态性研究

陈茹 王晶 唐少文 吕晓珍 张渊 武珊珊 夏愔愔 詹思延

100191 北京大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系(陈茹、詹思延); 3010 墨尔本, 澳大利亚墨尔本大学儿科系, 默多克儿童研究中心(王晶); 211166 南京医科大学公共卫生学院流行病学系(唐少文); 100191 北京大学精神卫生研究所临床研究室(吕晓珍); L8S4K1 汉密尔顿, 加拿大麦克斯特大学临床流行病与卫生统计学系(张渊); 100050 北京, 首都医科大学附属北京友谊医院, 国家消化中心(武珊珊); 102206 北京, 中国疾病预防控制中心结核病控制中心(夏愔愔)

通信作者: 詹思延, Email: siyan-zhan@bjmu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.07.004

【摘要】 目的 探索药物代谢、转运和免疫反应基因多态性与中国人群抗结核药致肝损害的关联。方法 利用“中国结核病防治规划抗结核药不良反应研究”的人群资料和样本, 构建1:4巢式病例对照研究, 选择与抗结核药物所致肝损害相关的三相代谢基因以及相关免疫基因, 采用TaqMan分型技术检测基因单核苷酸多态性(SNP), 结合Lasso回归和多因素条件logistic回归筛选易感基因。结果 共检测33个基因的75个SNP位点, Lasso回归和logistic回归的合并分析显示, SLCO1B1 rs4149014、HSPA1L rs2227956、STAT3 rs1053023和IL-6 rs2066992基因多态性与抗结核药致肝损害的关联有统计学意义($P < 0.05$)。结论 SLCO1B1、HSPA1L、STAT3和IL-6基因可能是抗结核治疗人群发生药物性肝损害的易感基因。

【关键词】 抗结核药物; 药物性肝损害; 易感基因; 基因多态性

基金项目: 国家自然科学基金(81072387, 81473067); 北京市自然科学基金(7111006)

Study on polymorphisms of genes with susceptibility to drug induced liver injury in a cohort receiving anti-tuberculosis treatment Chen Ru, Wang Jing, Tang Shaowen, Lyu Xiaozhen, Zhang Yuan, Wu Shanshan, Xia Yinyin, Zhan Siyan

Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University, Beijing 100191, China (Chen R, Zhan SY); Department of Paediatrics, The University of Melbourne, and Murdoch Children Research Institute, Melbourne 3010, Australia (Wang J); Department of Epidemiology, School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China (Tang SW); Clinical Research Division, Peking University Institute of Mental Health, Beijing 100191, China (Lyu XZ); Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton L8S4K1, Canada (Zhang Y); Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, and National Clinical Research Center of Digestive Diseases, Beijing 100050, China (Wu SS); Center for Tuberculosis Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China (Xia YY)

Corresponding author: Zhan Siyan, Email: siyan-zhan@bjmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the association between the polymorphisms of genes involving in drug metabolism and transport as well as immunological reaction and the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury (ATLI) in Chinese. **Methods** This 1:4 matched case-control study was conducted by using the data from a cohort study of Anti-tuberculosis Drugs Induced Adverse Reactions in National Tuberculosis Prevention and Control Program of China. Genes involving in three phase of drug metabolism and transport as well as related immunological reaction were chosen and single nucleotide polymorphisms (SNPs) were genotyped by TaqMan allele discrimination technology. Lasso regression and multivariate conditional logistic regression analysis were used to select susceptible genes. **Results** A total of 33 genes with 75 SNPs were tested. The combined results of Lasso and regression logistic regression analysis showed that genetic polymorphism of SLCO1B1 rs4149014, HSPA1L rs2227956, STAT3 rs1053023 and IL-6 rs2066992

were significantly associated with the risk of ATLI ($P < 0.05$). **Conclusion** SLCO1B1, HSPA1L, STAT3 and IL-6 might be the susceptibility genes of drug induced liver injury in patients receiving anti-tuberculosis treatment.

【Key words】 Anti-tuberculosis drug; Drug-induced liver injury; Susceptibility gene; Gene polymorphism

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81072387, 81473067); Beijing Natural Science Foundation (7111006)

结核病治疗目前主要采用 DOTS (Directly Observed Treatment, Short-course) 策略,其核心治疗措施是标准短程化疗,即采用异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇和链霉素等药物,进行为期 6~8 个月的治疗^[1]。而长时间多种抗结核药的联合使用可能使患者出现各种药物不良反应,其中以抗结核药肝损害 (anti-tuberculosis drug induced liver injury, ATLI) 最为重要,它可能使病例治疗中断、疗程改变、不规范服药甚至导致治疗失败。ATLI 的发生机制复杂且个体差异较大。一般来说,抗结核药在肝脏的整个过程涉及到 I 相代谢(氧化、还原和水解等反应)、II 相代谢(与葡萄糖醛酸、谷胱甘肽等的结合反应)以及 III 相代谢(转运蛋白的转运作用)^[2]。药物代谢过程的任一环节发生异常均可导致毒性代谢产物的蓄积继而引起肝损害。此外,药物或其代谢产物可能激发机体的免疫系统诱发免疫介导性肝损害^[3]。目前相关研究一般仅涉及 1 个或 2 个功能基因的多态性,而药物在体内的代谢异常复杂,常涉及到多个生物通路。本研究拟筛选与抗结核药物所致肝损害相关的 I、II、III 相代谢相关基因以及下游免疫相关基因,从药物代谢和转运以及免疫反应等多个角度探讨基因多态性与 ATLI 的关系,为结核病患者的个体化治疗和临床合理用药提供科学依据。

对象与方法

1. 研究对象:来自“中国结核病防治规划抗结核药不良反应研究(ADASC)”所建的队列^[4]。该研究于 2007 年 10 月至 2008 年 6 月期间,采用分层、整群、概率比例抽样方法,选取南、北方 4 个省份 52 个县 4 488 名新诊涂阳肺结核病例纳入研究,跟踪随访其抗结核短程化疗全过程,并观察其不良反应的发生情况。以随访队列中产生的 ATLI 病例为病例组。ATLI 的诊断参考肝损害国际共识会议(International Consensus Meeting, ICM)标准^[5],主要依据是血清 ALT > 2 倍上限,或 AST 和总胆红素(TBIL)联合升高,且其中之一升高 > 2 倍上限,并排除了 HBsAg 阳性、既往肝胆病史、饮酒(白酒 ≥ 3 次/周)以及现患相关疾病(糖尿病、高血压、肝胆疾

病等)的病例。按照个体匹配的原则,在未发生任何不良反应的患者中根据 ATLI 病例选择年龄相差 5 岁之内、同性别、相同的初复治类型、同民族和同一地区的患者作为对照,以 1:4 的比例纳入对照组。

2. 研究方法:

(1) 基因位点选择:根据美国国立生物技术信息中心(NCBI)的单核苷酸多态性(SNP)数据库并结合既往文献报道,筛选相关基因非编码区 5' -UTR、上游启动子区、3' -UTR 的多态性位点,外显子错义突变的 SNP 和影响 mRNA 剪接的内含子区域的 SNP 作为候选功能 SNP。对于无既往相关研究的基因,筛选标签 SNP 作为补充。利用 HapMap 数据库(<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>)所提供的中国汉族人群基因型数据的信息,运用 Haploview 4.1 软件构建单倍型区段,以 $r^2 = 0.80$ 和最小等位基因频率(MAF) > 0.10 为界值,通过 Tagger pairwise 算法筛选标签 SNP。

(2) 基因多态性检测:对采集的血样进行 DNA 提取,SNP 检测采用高通量 TaqMan 基因分型系统技术,检测仪器为美国 ABI 公司 PRISM 7900HT 序列分析系统。在每批反应设置空白样品和已知基因型样品作为阴阳对照,基因型分析由 ABI 公司的 SDS 软件完成。

3. 统计学分析:采用 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_R)$ 对连续型变量的特征进行描述,组间比较采用成组 t 检验或非参数检验。采用频数和百分数对分类变量的特征进行描述,组间比较采用 χ^2 检验。采用拟合优度 χ^2 检验计算对照组的基因型分布是否符合 Hardy-Weinberg (H-W) 遗传平衡,验证研究所选人群的遗传平衡性。关联分析分为两步:首先,利用 Lasso (Least absolute shrinkage and selection operator) 回归方法进行 SNP 的筛选,之后,采用条件 logistic 回归对筛选的 SNP 位点分析其基因多态性和 ATLI 的关联性,以 OR 值及其 95% CI 表示,同时验证 Lasso 回归的结果。Lasso 算法由 Tibshirani^[6] 最先提出并逐渐完善,其原理是在最小二乘回归的基础上增加一个惩罚项,在约束各个回归数的绝对值之和小于某个常数的条件下,最小化回归方程的残差平方和。惩罚项

的设定可以压缩模型系数,通过将一些无意义或意义很小的自变量的系数压缩至0,筛选出更有意义的自变量,从而较好地解决回归分析中多重共线性问题。其公式:

$$(\hat{\alpha}, \hat{\beta}) = \arg \min \left\{ \sum_{i=1}^n (y_i - \alpha - \sum_j \beta_j x_{ij})^2, \sum_j |\beta_j| \leq t \right\}$$

Lasso 回归采用 R3.2 软件的“lars”数据包完成,其余统计学分析采用 SPSS 20.0 软件,所有的统计学检验均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般特征:共纳入 89 名 ATLI 病例与 356 名匹配的对照,两组一般特征见表 1。两组人群在年龄、体重、BMI、服药方式和预防性保肝等方面差异无统计学意义。在治疗前,病例组和对照组的基线 ALT、AST 和 TBIL 水平差异无统计学意义。但是,在治疗过程的中,病例组的 ALT、AST 和 TBIL 峰值均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.001$)。

2. 基因位点选择:通过筛选,最终纳入代谢和转运基因以及免疫相关基因 33 个,共检测位点 75 个,基因(位点个数)见表 2。

3. 基因型检测:445 份血样经 DNA 提取后采用 TaqMan 分型,所有 SNP 位点成功分型率均在 95% 以上。除 CYP2E1 基因 rs915908、CYP7A1 基因 rs1457043、ABCB1 基因 rs10261685 外均符合 H-W 遗传平衡,提示研究对象具有较好的人群代表性。

4. 关联分析:

(1)Lasso 回归:对纳入的 75 个位点构建 Lasso 回归模型,采用 10 倍交叉验证法选择回归系数,共筛选出 6 个基因位点,包括转运基因位点 SLCO1B1rs4149014 和 ABCG2rs2231142,以及免疫通路上的 HSPA1L rs2227956、STAT3 rs1053023、IL-6 rs2066992 和 FAS rs1800682,各 SNP 的基本信息见表 3。

(2)基因型分布比较: χ^2 检验的结果显示,SLCO1B1 rs4149014 和 HSPA1L rs2227956 位点在病例组和对照组中的分布差异有统计学意义($P < 0.05$),ABCG2 rs2231142、

表 1 ATLI 病例与对照组一般情况比较

变 量	病例组(n=89)	对照组(n=356)	P 值
性别(男/女)	65/24	260/96	-
治疗史(初治/复治)	78/11	312/44	-
年龄(岁) ^a	43.7±16.4	43.6±16.4	0.742
BMI(kg/m ²) ^a	19.5±2.3	19.4±2.2	0.959
预防性保肝(服/不服)	55/34	191/165	0.133
基线值 ^b			
AST(U/L)	24.8(17.2~32.6)	21.4(15.3~27.0)	0.283
ALT(U/L)	16.9(10.8~26.3)	16.0(10.4~22.0)	0.087
TBIL(μmol/L)	9.5(7.5~13.7)	9.7(7.4~12.5)	1.000
治疗过程中 ^b			
AST峰值(U/L)	95.1(60.6~174.7)	23.7(16.7~29.0)	<0.001
ALT峰值(U/L)	121.0(88.2~183.6)	17.0(11.6~23.2)	<0.001
TBIL(μmol/L)	14.3(11.4~18.0)	9.7(6.8~13.7)	<0.001

注:^a以 $\bar{x} \pm s$ 表示;^b以 $M(Q_n)$ 表示;TBIL:总胆红素

STAT3 rs1053023、IL-6 rs2066992、FAS rs1800682 在两组间分布差异无统计学意义(表 4)。

(3)logistic 回归:在调整体重和预防性保肝药的因素后,SLCO1B1、STAT3、IL-6 和 HSPA1L 基因多态性与 ATLI 的关联有统计学意义,其中,SLCO1B1 rs4149014 位点 GG 基因型携带者发生抗结核药致肝损害的风险低于 TT 基因型携带者,STAT3 rs1053023 位点 GG 基因型携带者,IL-6 rs2066992 位点 TT 基因型携带者和 HSPA1L rs2227956 位点 CT 基因型携带者发生抗结核药致肝损害的风险高于相应的野生纯合子基因型(AA、GG 和 TT 基因型),差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

讨 论

本研究以与肝损害密切相关的药物代谢、转运和免疫通路为基础,检测了 33 个基因的遗传多态性

表 2 纳入本研究的代谢和转运基因以及免疫相关基因及其位点个数

通 路	基 因 (位点个数)				
I 相代谢酶基因	CYP2C9(2)	CYP2C19(2)	CYP2E1(7)	CYP3A4(1)	CYP7A1(2)
II 相代谢酶基因	NAT1(1)	NAT2(7)	GSTM1(1)	GSTT1(1)	UGT1A1(2)
	DPYD(1)	BAAT(2)	SULT2A1(1)		
III 相代谢酶(转运蛋白)基因	ABCB1(4)	ABCB11(4)	ABCC2(4)	ABCC3(1)	ABCC4(1)
	ABCG2(2)	SLC51A(1)	SLCO1B1(5)	SLC10A1(1)	SLC22A1(1)
免疫相关基因	IL-4(3)	IL-6(3)	IL-10(3)	TNF-α(1)	Fas(1)
	FasL(1)	STAT3(3)	STAT6(2)	HSPA1L(1)	CTLA4(3)

表 3 Lasso 回归选择的 SNP 位点基本情况

基因	SNP 位点	位置	碱基改变	MAF ^a (%)	P 值 ^b	Lasso 回归系数
SLCO1B1	rs4149014	5'-UTR	T>G	33.7	0.654	-1.94E-02
ABCG2	rs2231142	外显子(错义突变)	C>A	29.1	0.360	3.26E-03
STAT3	rs1053023	3'-UTR	A>G	27.9	0.657	1.66E-02
IL-6	rs2066992	内含子	G>T	24.4	0.322	1.47E-03
HSPA1L	rs2227956	外显子(错义突变)	T>C	18.6	0.235	5.53E-03
FAS	rs1800682	5'-UTR	C>T	38.4	0.317	1.05E-04

注:^a中国汉族人群;^b对照组 H-W 遗传平衡检验的 P 值

表 4 Lasso 回归筛选的 SNP 基因型在 ATLI 病例组和对照组的比较

基因位点	基因型	病例组(n=89) 人数(构成比,%)	对照组(n=356) 人数(构成比,%)	χ^2 值	P 值	OR 值(95%CI) ^a	P 值
SLCO1B1	TT	46(51.7)	152(42.9)	8.61	0.014	1.00	
rs4149014	GT	41(46.1)	157(44.4)			0.91(0.56 ~ 1.47)	0.692
	GG	2(2.2)	45(12.7)			0.13(0.03 ~ 0.59)	0.008
ABCG2	CC	37(41.6)	185(52.6)	3.43	0.180	1.00	
rs2231142	AC	45(50.6)	145(41.2)			1.53(0.95 ~ 2.49)	0.083
	AA	7(7.8)	22(6.2)			1.62(0.62 ~ 4.25)	0.324
STAT3	AA	24(27.0)	126(35.6)	5.96	0.051	1.00	
rs1053023	AG	40(44.9)	167(47.2)			1.27(0.72 ~ 2.24)	0.403
	GG	25(28.1)	61(17.2)			2.17(1.15 ~ 4.11)	0.018
IL-6	GG	50(56.2)	223(63.0)	4.30	0.117	1.00	
rs2066992	GT	29(32.6)	112(31.6)			1.19(0.71 ~ 1.99)	0.508
	TT	10(11.2)	19(5.4)			2.47(1.06 ~ 5.76)	0.036
HSPA1L	TT	36(40.9)	195(55.9)	7.78	0.020	1.00	
rs2227956	CT	46(52.3)	126(36.1)			1.93(1.18 ~ 3.14)	0.008
	CC	6(6.8)	28(8.0)			1.21(0.45 ~ 3.29)	0.708
FAS	CC	24(27.0)	103(29.2)	5.62	0.060	1.00	
rs1800682	CT	38(42.7)	183(51.8)			0.85(0.48 ~ 1.52)	0.580
	TT	27(30.3)	67(19.0)			1.65(0.89 ~ 3.05)	0.114

注: ^a条件 logistic 回归分析以体重和预防性保肝为调整因素

与 ATLI 发生的关联,结合 Lasso 回归和条件 logistic 回归的结果,发现了 4 个 ATLI 的易感基因,包括转运基因 SLCO1B1 和免疫相关基因 STAT3、IL-6 和 HSPA1L4。

SLCO1B1 基因编码的有机阴离子转运蛋白 (organic anion transporting polypeptide 1B1, OATP1B1) 是肝脏重要转运蛋白之一。既往对 SLCO1B1 基因多态性与 ATLI 关联的研究不多且结果不一致。Kim 等^[7]在韩国人群开展的匹配病例对照研究发现,SLCO1B1 多态性和 ATLI 之间不存在统计学意义的关联,李灵敏等^[8]报告在中国西南地区人群中,SLCO1B1 基因 521T>C(rs4149056) 位点与 ATLI 存在相关性,张金玲等^[9]在另一中国人群的研究则未发现 SLCO1B1 基因 388A/G(rs2306283) 与 ATLI 的关联。本研究结果显示,ATLI 的发生与 rs4149056 和 rs2306283 位点无关联,但与 rs4149014 位点存在统计学意义的关联。本研究结果与既往研究均不一致,其原因可能包括目标人群的不同(韩国人群^[7]和中国人群^[8-9]在 SLCO1B1 基因多态性位点的基因型频率上存在差异)、肝损害类型的不同(Kim 等^[7]的研究纳入的是单纯肝细胞损害型,而李灵敏等^[8]、张金玲等^[9]的研究以及本研究均纳入了三种类型的肝损害)和研究设计的不同(Kim 等^[7]、张金玲^[9]的研究和本研究都采用了匹配的病例对照研究设计,而李灵敏等^[8]的研究没有进行匹配)。本研究首次报告的易感基因位点

rs4149014 位于 SLCO1B1 的启动子区域,目前仅有 Lin 等^[10]报告该位点与维吾尔族人群的高血压有关,对于该位点的功能仍有待进一步研究。

IL-6/STAT3 通路是肝脏再生分子调节的重要通路,在肝脏再生过程中发挥关键性的作用。其中,IL-6 是一种多功能的细胞因子,能参与机体炎症、免疫调节、造血、神经调节、肝脏代谢等过程^[11]。在肝脏,IL-6 能够促进肝细胞急性相蛋白的合成,参与炎症反应过程,增强机体的防御能力。Carr 等^[12]在高加索人群中开展了队列研究,探讨 IL-6 基因多态性与他克林(治疗老年痴呆的药物)导致肝损伤的关系,结果

显示,rs2066992 位点的多态性与药物性肝损害的发生有统计学关联,与本研究的结果一致。而 STAT3 则在细胞因子的信号转导中起着关键作用,并参与细胞生长、分化、增生及凋亡抑制等生理功能的调控^[13-14]。本研究首次人群中检测并发现了 STAT3 基因多态性位点 rs1053023 与 ATLI 的关联,动物实验表明 STAT3 具有促进肝细胞再生作用^[15-16],为该结果提供了合理的生物学解释。目前认为 IL-6/STAT3 通路可以诱导其下游靶基因如 Bcl-2、Bcl-x1、FLIP 等活化,进而阻断 Fas/FasL 诱导的细胞凋亡途径,起到保护肝脏的作用^[17]。

热休克蛋白(heat shock protein, HSP)是机体在应激条件下合成的蛋白质,能在多种应激条件下发挥保护作用。其中,HSP70 是热休克蛋白家族中重要的一员,被称为主要热休克蛋白^[18]。既往动物研究发现 IL-6 可以通过上调 HSP 的表达起到保护肝细胞的作用^[19]。本研究检测了与血清 HSP70 水平密切相关的基因位点 HSPA1L rs2227956^[20-21],结果显示 HSPA1L 基因多态性与 ATLI 有统计学关联。在氟氯西林导致的肝损害中也发现了相同的阳性位点^[22],但主要归因于其与附近的 HLA-B 基因(B*57:01)存在连锁不平衡,提示未来研究可以关注 HLA I 类和 II 类区域的基因多态性与 ATLI 的关系。

本研究从药物代谢和转运以及免疫反应等多个角度全面探讨了基因多态性与 ATLI 的关系,采用巢式病例对照设计和 1:4 匹配的方法有效地控制了一

些潜在混杂并提高了研究的统计学效能。利用Lasso回归和logistic回归相结合的方法进行易感基因位点的筛选。Lasso回归可以同时分析所有位点的数据,减少由于多次比较而产生假阳性结果的可能性,从而提高变量筛选的效率和准确性。考虑到Lasso回归只能给出有偏倚的估计,研究进一步采用logistic回归计算关联的大小。

本研究存在不足。如研究样本量相对较小,缺失碱性磷酸酶数据而未能考虑肝损害的不同类型,以及由于联合用药无法判断引发肝损害的具体药物。

综上所述,本研究利用ADACS队列资料,筛选出4个中国抗结核治疗人群ATLI患者遗传易感性位点,为进一步研究ATLI的发病机制、实现ATLI的早期预防与个体化治疗提供了科学依据。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Dye C, Garnett GP, Sleeman K, et al. Prospects for worldwide tuberculosis control under the WHO DOTS strategy [J]. *Lancet*, 1998, 352 (9144): 1886-1891. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)03199-7.
- [2] Corsini A, Bortolini M. Drug-induced liver injury: the role of drug metabolism and transport [J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53 (5): 463-474. DOI: 10.1002/jcph.23.
- [3] Tujios S, Fontana RJ. Mechanisms of drug-induced liver injury: from bedside to bench [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 8(4): 202-211. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.22.
- [4] Xia YY, Hu DY, Liu FY, et al. Design of the anti-tuberculosis drugs induced adverse reactions in China National Tuberculosis Prevention and Control Scheme Study (ADACS) [J]. *BMC Public Health*, 2010, 10 (1): 267. DOI: 10.1186/1471-2458-10-267.
- [5] Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting [J]. *J Hepatol*, 1990, 11 (2): 272-276. DOI: 10.1016/0168-8278(90)90124-A.
- [6] Tibshirani R. Regression shrinkage and selection via the lasso: a retrospective [J]. *J Roy Stat Soc Ser B (Stat Methodol)*, 2011, 73 (3): 273-282. DOI: 10.1111/j.1467-9868.2011.00771.x.
- [7] Kim SH, Kim SH, Lee JH, et al. Polymorphisms in drug transporter genes (*ABCB1*, *SLCO1B1* and *ABCC2*) and hepatitis induced by antituberculosis drugs [J]. *Tuberculosis*, 2012, 92 (1): 100-104. DOI: 10.1016/j.tube.2011.09.007.
- [8] 李灵敏, 陈磊, 陈文生. OATP1B1 基因多态性与抗结核药物肝损害的关联研究 [J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7(24): 11376-11379. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.24.066. Li LM, Chen L, Chen WS. The relationship between OATP1B1 genetic polymorphisms and susceptibility to antituberculosis drug induced hepatotoxicity [J]. *Chin J Clin: Electr Ed*, 2013, 7 (24): 11376-11379. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.24.066.
- [9] 张金玲, 朱学彬, 李世明, 等. *SLCO1B1/ABCB1* 基因多态性与抗结核药物性肝损伤的相关性分析 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2013, 17(6): 469-472.
- Zhang JL, Zhu XB, Li SM, et al. Study on the relationship between polymorphisms in drug transporter genes (*SLCO1B1*, *ABCB1*) and anti-tuberculosis drug induced hepatic injury [J]. *Chin J Dis Control Prev*, 2013, 17(6): 469-472.
- [10] Lin R, Wang XF, Zhou WC, et al. Association of polymorphisms in the solute carrier organic anion transporter family member 1B1 gene with essential hypertension in the Uyghur population [J]. *Ann Hum Genet*, 2011, 75 (2): 305-311. DOI: 10.1111/j.1469-1809.2010.00622.x.
- [11] Akira S. IL-6-regulated transcription factors [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 1997, 29(12): 1401-1418. DOI: 10.1016/S1357-2725(97)00063-0.
- [12] Carr DF, Alfirevic A, Tugwood JD, et al. Molecular and genetic association of interleukin-6 in tacrine-induced hepatotoxicity [J]. *Pharmacogenet Genom*, 2007, 17 (11): 961-972. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3282f00919.
- [13] O'shea JJ, Notarangelo LD, Johnston JA, et al. Advances in the understanding of cytokine signal transduction: the role of Jaks and STATs in immunoregulation and the pathogenesis of immunodeficiency [J]. *J Clin Immunol*, 1997, 17 (6): 431-447. DOI: 10.1023/A:1027388508570.
- [14] Kong XN, Horiguchi N, Mori M, et al. Cytokines and STATs in liver fibrosis [J]. *Front Physiol*, 2012, 3: 69. DOI: 10.3389/fphys.2012.00069.
- [15] Li W, Liang XP, Kellendonk C, et al. STAT3 contributes to the mitogenic response of hepatocytes during liver regeneration [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277 (32): 28411-28417. DOI: 10.1074/jbc.M202807200.
- [16] Huda KAS, Guo L, Haga S, et al. *Ex vivo* adenoviral gene transfer of constitutively activated STAT3 reduces post-transplant liver injury and promotes regeneration in a 20% rat partial liver transplant model [J]. *Transpl Int*, 2006, 19 (5): 415-423. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2006.00285.x.
- [17] Taub R. Hepatoprotection via the IL-6/Stat3 pathway [J]. *J Clin Invest*, 2003, 112 (7): 978-980. DOI: 10.1172/JCI19974.
- [18] Bajramović JJ, Bsibi M, Geutskens SB, et al. Differential expression of stress proteins in human adult astrocytes in response to cytokines [J]. *J Neuroimmunol*, 2000, 106 (1/2): 14-22. DOI: 10.1016/S0165-5728(99)00260-X.
- [19] Masubuchi Y, Bourdi M, Reilly TP, et al. Role of interleukin-6 in hepatic heat shock protein expression and protection against acetaminophen-induced liver disease [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 304 (1): 207-212. DOI: 10.1016/S0006-291X(03)00572-2.
- [20] Afzal AR, Mandal K, Nyamweya S, et al. Association of Met439Thr substitution in heat shock protein 70 gene with postoperative atrial fibrillation and serum HSP70 protein levels [J]. *Cardiology*, 2008, 110 (1): 45-52. DOI: 10.1159/000109406.
- [21] Ucisik-Akkaya E, Davis CF, Gorodezky C, et al. HLA complex-linked heat shock protein genes and childhood acute lymphoblastic leukemia susceptibility [J]. *Cell Stress Chaperon*, 2010, 15 (5): 475-485. DOI: 10.1007/s12192-009-0161-6.
- [22] Daly AK, Donaldson PT, Bhatnagar P, et al. *HLA-B*5701* genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin [J]. *Nat Genet*, 2009, 41 (7): 816-819. DOI: 10.1038/ng.379.

(收稿日期: 2016-03-02)
(本文编辑: 万玉立)