

一线抗结核药物致药物性肝损伤机制研究进展

张蕾, 陆宇*

首都医科大学附属北京胸科医院 耐药结核病研究北京市重点实验室 北京市结核病胸部肿瘤研究所 药物研究室, 北京 101149

【摘要】 结核病(TB)是世界范围内单一传染病致死的重要原因, 抗结核药物是控制结核病的主要手段。异烟肼、利福平和吡嗪酰胺这3种一线抗结核药物诱发的肝损伤发病率和死亡率高, 严重限制了此类药物的应用, 给结核病的药物治疗带来了巨大的挑战。本文主要从异烟肼、利福平、吡嗪酰胺及代谢物, 细胞代谢紊乱, 线粒体、内质网应激反应, 免疫反应, PPAR α 及基因多态性6个方面对肝损伤的机制研究进展进行综述。

【关键词】 异烟肼; 利福平; 吡嗪酰胺; 药物性肝损伤

【中图分类号】 R978.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)07-0021-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.07.006

Research progress on the mechanism of first-line antituberculosis drugs-induced liver injury

ZHANG Lei, LU Yu*

Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing Key Laboratory of Drug Resistance Tuberculosis Research, Department of Pharmacology, Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute, Beijing 101149 China

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药、天然药、保健品、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等引起的肝细胞毒性损伤或肝脏对药物及其代谢产物的变态反应所致病理过程^[1-3]。DILI是临床上最常见的药物不良反应之一, 也是急性肝损伤最为常见的病因之一, 据统计DILI占有所有药物不良反应的3.0%~9.0%^[4], 占肝炎患者的10%^[5]。最近发表的大规模的DILI流行病学研究显示, 我国引起肝损伤的最主要药物为抗结核药(占21.99%)、抗肿瘤药或免疫调节剂(占8.34%)^[6]。近年来, DILI的发病率增多。一线抗结核药物所引起的不良反应中, 不同国家肝损伤发生率在2%~28%之间, 不同地区不同人群中抗结核药物性肝损伤发生率存在较大差异^[7]。美国肝损伤的发生率<1%, 英国<4%。我国抗结核药物性肝损伤(anti-tuberculosis drug-induced liver injury, ATB-DILI)发生率较高, 在8%~30%之间。异烟肼、利福平和吡嗪酰胺诱发的肝损伤发病率和死

亡率高(6%~12%)^[8], 严重限制了其临床应用, 乙胺丁醇的主要不良反应是视神经损伤和外周神经炎等, 很少引起肝损伤^[9]。2017年全球范围内估算有1010万例结核病新发患者^[10], 控制结核病的形势依然十分艰巨。本文对近年来关于异烟肼、利福平、吡嗪酰胺诱导的肝损伤发生机制研究进展予以综述。

当前对异烟肼、利福平、吡嗪酰胺诱导肝损伤的确切机制研究尚未完全清楚, 据现有研究分析, 通常可分为药物的直接肝损伤和特异质性肝损伤作用。直接肝损伤是指药物本身或者药物的代谢物对肝脏的直接损伤作用; 特异质性肝损伤指发生在少数易感人群中的一种与药理作用及临床剂量无关的不良反应^[11], 是药物性肝损伤发生的主要机制, 造成的结果更为严重^[12]。

1 异烟肼、利福平、吡嗪酰胺及代谢物与直接肝损伤

异烟肼在体内的主要代谢是通过N-乙酰转移酶

*通信作者: 陆宇, E-mail: luyu4876@hotmail.com

2(NAT2)将异烟肼代谢为乙酰异烟肼(约占其代谢产物的50%~90%),其中一部分的乙酰异烟肼通过酶催化水解进一步转化为乙酰肼。另一种代谢途径是异烟肼直接水解产生肼,接着肼被NAT2催化变为乙酰异烟肼。乙酰异烟肼在排泄前变为二乙酰氢化物或者进入细胞CYP2E1(P450 2E1)在肝脏中介导的代谢途径,产生有毒的代谢产物如乙酰偶氮等,接着被谷胱甘肽巯基转移酶(GST)催化去除^[13]。目前,普遍认为异烟肼与其在体内产生的代谢物Hz、AcHz、AcINH与直接肝损伤相关^[14]。

吡嗪酸是吡嗪酰胺主要代谢产物,具有较强的抗结核活性,但是吡嗪酸和5-羟基吡嗪酸(5-OH-PA)可以对体外正常人肝细胞产生不同程度的肝损伤^[15]。将吡嗪酰胺、吡嗪酸、5-OH-PA分别给予大鼠口服28 d,结果与正常大鼠相比,吡嗪酰胺及其代谢产物组大鼠体重降低,吡嗪酸和5-OH-PA组大鼠的肝脏形态学变化异常,表明吡嗪酰胺及其代谢物对肝脏有直接损伤作用,其中5-OH-PA组的总体损伤程度较高^[16]。而研究表明利福平的代谢产物并不产生肝损伤^[17]。

2 细胞代谢紊乱与肝损伤

近年研究发现,异烟肼、利福平、吡嗪酰胺可通过直接或间接毒性作用引起肝细胞代谢紊乱,从而发生肝损伤。利福平可通过干扰胆汁酸和胆红素的代谢来影响胆红素排泄而引起体内结合性高胆红素血症^[18],而异烟肼和利福平联用可造成血红素的生成途径紊乱,引起肝毒素原卟啉IX的累积而诱导肝损伤的发生^[19]。对接受异烟肼、利福平和吡嗪酰胺联用抗结核治疗的患者使用超高效液相色谱-质谱(UPLC-MS)对患者的尿液代谢物进行分析,发现患者三羧酸循环,精氨酸和脯氨酸代谢以及嘌呤代谢途径受抗结核药物的影响^[20]。

3 线粒体、内质网应激反应与肝损伤

3.1 线粒体氧化应激与肝损伤

肝细胞具有丰富的线粒体,近些年来对于线粒体的研究成为肝损伤机制研究的一个热点。长时间给予大鼠高剂量的异烟肼后发现,与正常对照组比较,

给药组尿样中葡萄糖和牛磺酸显著增加,2-酮戊二酸和柠檬酸显著降低,表明异烟肼引起的肝损伤与线粒体功能受损、三羧酸循环中能量代谢异常及葡萄糖代谢紊乱有关^[21],另一方面,异烟肼可降低线粒体蛋白COX IV的表达,从而降低线粒体的质量并诱导线粒体产生活性氧,降低大鼠肝线粒体的膜电位^[22]。

给予利福平的小鼠随着利福平的浓度增加,电镜下可见线粒体肿胀,提示线粒体可能参与利福平诱导的肝损伤^[23]。Elmorsy等^[24]发现吡嗪酰胺以浓度依赖方式降低HepG2细胞的ATP水平。吡嗪酰胺在IC₅₀浓度下持续作用24 h能显著降低40%线粒体的膜电位水平,同样在此浓度下,能抑制33%线粒体复合物I的活性。Elmorey也探究了吡嗪酰胺对HepG2细胞的毒性,与对照组相比,经吡嗪酰胺处理的细胞可以观察到与对照细胞相似的杆状线粒体,但也存在球形线粒体和线粒体空泡。所有这些研究都支持异烟肼、利福平、吡嗪酰胺引起的肝脏损伤与线粒体的氧化应激相关。

3.2 内质网应激与肝损伤

内质网是蛋白质加工转运的主要场所,主要作用是维持细胞内稳态。在异烟肼诱导的肝损伤模型中发现,在第14天与对照组比较,模型组CHOP、Caspase-12(内质网应激蛋白)表达明显增高并达到最大值,第21天较第14天下降,差异具有统计学意义。表明内质网应激介导的过度凋亡可能是异烟肼诱导的肝损伤发生的重要机制,特别是在DILI的早期^[25]。4-苯基丁酸是内质网应激的抑制剂。Guo等^[26]对吡嗪酰胺作用下的内质网应激标记物GRP78、IRE-1 α 、XBP1s、ATF4、ATF6以及CHOP在HepG2细胞和大鼠肝脏中的mRNA表达进行测定,PCR结果显示,吡嗪酰胺处理的HepG2细胞中mRNA表达显著上调,PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP通路中蛋白质GRP78、p-PERK、p-eIF2 α 、ATF4和CHOP的表达也上调,提示PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP通路的激活可能是吡嗪酰胺诱导细胞凋亡的重要机制之一。在4-苯基丁酸作用下,吡嗪酰胺引起内质网应激相关蛋白表达下降,并且吡嗪酰胺诱导细胞凋亡的作用减弱,提示吡嗪酰胺通过降低4-苯基丁酸水平抑制PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP途径引起肝损伤。4-苯基丁酸通过抑制PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP途径也可减轻

L02 细胞中利福平诱导的损伤,提示利福平可能也是通过降低 4-苯基丁酸水平抑制此途径引起肝损伤^[27]。

4 免疫反应与肝损伤

异烟肼、利福平、吡嗪酰胺在人体内可作为半抗原介导免疫反应而造成肝损伤。体外研究发现,异烟肼通过自身氧化与血清白蛋白结合,在血清白蛋白中再与赖氨酸残基形成异烟酰胺加合物,这种共价复合物引起异质性免疫反应^[28]。体外实验表明,异烟肼可以与巨噬细胞结合,刺激白介素-6的产生,从而启动免疫反应^[29]。有文献报道,利福平引起的过敏反应大都是由于抗利福平抗体介导的免疫反应所致,主要参与的抗体包括 IgM、IgG 和 IgE,可能的机制涉及 I 型、II 型、III 型和 IV 型超敏反应^[30]。并且在接受异烟肼、利福平和吡嗪酰胺联合治疗的结核病肝损伤患者中发现阳性淋巴细胞转化试验(LTTs)呈阳性,提示肝损伤是免疫介导的^[31]。Zhang 等^[32]在吡嗪酰胺对斑马鱼幼鱼的肝脏毒性及其毒性机制研究中发现,炎症因子 TNF- α 和 TGF- β 显著升高,可见吡嗪酰胺诱导的肝损伤与免疫反应密切相关。总而言之,异烟肼、利福平和吡嗪酰胺可能激活了肝细胞中的特异性免疫信号通路,最后导致免疫反应和组织损伤。

5 PPAR α 与肝损伤

PPAR α 为过氧化物酶体增殖物激活受体 α ,在肝脏中高表达,PPAR α 基因缺陷会增加肝脏的甘油三酯蓄积^[33]。Zhang 等^[32]将斑马鱼幼虫暴露于吡嗪酰胺 72 h 后测定基因表达变化,发现吡嗪酰胺可降低肝脏脂肪酸结合蛋白(L-FABP)及其靶基因过氧化物酶增殖物激活受体 α (PPAR- α)的表达,并通过上调炎症细胞因子引起更严重的氧化应激和肝炎,如肿瘤坏死因子 α 和转化生长因子 β ,表明 PPAR- α 介导肝脏脂肪酸结合蛋白的下调似乎可以引起斑马鱼幼虫肝细胞凋亡。

6 基因多态性与肝损伤

药物代谢酶、药物转运体、抗氧化反应及免疫

反应多种基因的多态性与异烟肼、利福平、吡嗪酰胺诱导的 DILI 易感性有关。与其易感性相关的 I 相药物代谢酶主要有细胞色素 P450 2E1(CYP2E1)、CYP3A4、CYP2B6 与丝氨酸酯酶(CES1);参与 II 相代谢反应的酶主要是谷胱甘肽 S 转移酶(GST)和 N-乙酰转移酶 2(NAT2)等^[34]。同样免疫反应在 DILI 发生过程中发挥了重要作用。体内炎症-抗炎反应的失衡方向,决定肝细胞是发生损伤反应还是修复反应,而 TNF- α 、IL-4、IL-6 和 IL-10 对炎症-抗炎平衡影响较大^[35]。

6.1 药物代谢酶基因多态性与肝损伤

6.1.1 CYP2E1 基因多态性与肝损伤 给予地塞米松以及二烯丙基一硫(DAS,CYP2E1 抑制剂)对小鼠进行预处理可以导致 CYP2E1 蛋白的表达显著下降,同时肝脏损伤减弱,说明阻断 CYP2E1 将保护异烟肼/脂多糖诱导的肝损伤^[36],但是关于其具体基因型与肝损伤的相关性尚且存在争议。Huang 等^[37]研究发现,CYP2E1 C1/C1 较另外两种基因型在异烟肼、利福平和吡嗪酰胺联合应用中诱导肝损伤发生的危险性高。但是在对白种人的研究中未发现有明确的关系^[38]。使用人和大鼠肝细胞评估利福平对异烟肼诱导的肝细胞损伤的影响,发现在人肝细胞中,利福平增强异烟肼诱导的肝损伤,但在小鼠肝细胞中无此现象,对比发现在人肝细胞中检测到 CYP2E1 酶活性增强和 mRNA 表达上升,表明利福平可通过诱导 CYP2E1 的表达而增强异烟肼产生的肝损伤作用^[39]。

6.1.2 CYP3A4、CYP2B6 与 CES1 基因多态性与肝损伤 CYP3A4 作为肝内最丰富的 CYP 亚家族,已有研究表明其在异烟肼、吡嗪酰胺诱导产生的 DILI 中的作用与孕烷 X 受体(PXR)有关^[35]。而关于 CYP2B6 基因具体位点与 DILI 的相关性尚且存在争议,不同的研究结果存在差异。吴雪琼等^[40]发现 CES1 基因 rs8192950-AC 基因型和 rs1968785-GG 基因型是 DILI 的保护性因素。

6.1.3 NAT2 基因多态性与肝损伤 NAT2 基因中某些单核苷酸多态性(SNPs)会影响其活性并将这些个体区分为快速、中等和缓慢的乙酰化体^[41]。近些年来,研究观点较为一致,绝大多数认为慢速乙酰化是异烟肼诱导的肝损伤的危险因素,例如 Wang 等^[42]对泰国结核病患者的研究。由于利福平的肝药酶诱导作用,当

异烟肼与利福平合用时,可产生更多的有毒代谢产物,进而加重异烟肼肝损伤^[43]。

6.1.4 GST基因多态性与肝损伤 对于GST的不同基因型引起肝损伤,目前尚无一致的定论。有研究者发现GSTM1空基因型是抗结核药物引起肝损伤的危险因素^[44],但是也有人认为GSTT1空基因型才是肝损伤的危险因素^[45]。

6.2 药物转运体

与抗结核药物代谢相关的药物转运体主要为肝脏转运体,不同国家人群的研究结果并不相同,在韩国人群中的研究表明,SLCO1B1(编码有机阴离子转运蛋白OAT和有机阴离子转运多肽OATP)基因多态性与DILI并无相关性^[46],而在人群中的研究结果表明,SLCO1B1*15单倍体与DILI有关^[47]。

6.3 免疫反应

有研究发现,TNF- α 基因-308位点G/A变异与DILI具有相关性^[48],而在人群中并没有发现IL-4、IL-6、IL-10与DILI的相关。HLA-DQ(Ⅱ类人类白细胞抗原)的基因多态性与DILI相关,中国人群的HLA-DQB1*05/*05基因型与DILI存在相关性^[49]。

综上,DILI是一线抗结核药物使用受限重要原因之一,目前对异烟肼、利福平、吡嗪酰胺以及其联合使用所致的DILI机制研究主要集中在:异烟肼、吡嗪酰胺代谢产物具有直接肝毒性;异烟肼、RIF以及吡嗪酰胺引起线粒体、内质网发生应激反应引起肝损伤;以及基因多态性造成个体对肝损伤的易感性不同。其中,基因多态性以及氧化应激反应是目前研究的热点,而GST基因型与肝损伤的研究等存在争议。异烟肼、利福平、吡嗪酰胺以及其联合使用所致的DILI机制尚未完全阐明。

进一步深入研究异烟肼、利福平、吡嗪酰胺引起肝损伤的机制有重要意义。首先,目前临床对DILI缺乏早期预测,而基因多态性与DILI的研究可以筛选特异度和敏感度高的单核苷酸作为预测DILI的标志物,实现个体化用药。其次,对异烟肼、利福平、吡嗪酰胺的代谢产物检测可以作为临床用药剂量调整的参考,降低DILI的发生率。最后,从线粒体、内质网及氧化应激方向出发,可以为开发新型保肝治疗药物提供理论依据。

【参考文献】

- [1] Chalasani N P, Hayashi P H, Bonkovsky H L, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury [J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109: 950-966, 967.
- [2] Björnsson E S, Bergmann O M, Björnsson H K, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland [J]. Gastroenterology, 2013, 144: 1419-1425, 1421-1425, e19-e20.
- [3] Devarbhavi H. An Update on Drug-induced Liver Injury [J]. J Clin Exp Hepatol, 2012, 2: 247-259.
- [4] 江红接. 102例药物性肝损伤临床流行病学分析 [J]. 肝脏, 2013, 18: 823-824.
- [5] Chen M, Suzuki A, Borlak J, et al. Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors [J]. J Hepatol, 2015, 63: 503-514.
- [6] Shen T, Liu Y, Shang J, et al. Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China [J]. Gastroenterology, 2019, 156: 2230-2241.
- [7] Ramappa V, Aithal G P. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management [J]. J Clin Exp Hepatol, 2013, 3: 37-49.
- [8] Sharma S K, Balamurugan A, Saha P K, et al. Evaluation of clinical and immunogenetic risk factors for the development of hepatotoxicity during antituberculosis treatment [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166: 916-919.
- [9] 马玉炯, 张倩, 兀威. 抗结核药物不良反应研究进展 [J]. 山东医药, 2019, 59: 111-112, 封3.
- [10] 郑臻, 黄海, 邹毅, 等. 抗结核抗体与结核感染T细胞斑点试验在结核病诊断中的应用 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26: 2232-2234.
- [11] Iasella C J, Johnson H J, Dunn M A. Adverse Drug Reactions: Type A (Intrinsic) or Type B (Idiosyncratic) [J]. Clin Liver Dis, 2017, 21: 73-87.
- [12] 中华医学会结核病学分会. 抗结核药物性肝损伤诊治指南 (2019年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42: 343-356.
- [13] Sotsuka T, Sasaki Y, Hirai S, et al. Association of isoniazid-metabolizing enzyme genotypes and isoniazid-induced hepatotoxicity in tuberculosis patients [J]. In Vivo, 2011, 25: 803-812.
- [14] Metushi I G, Cai P, Zhu X, et al. A fresh look at the mechanism of isoniazid-induced hepatotoxicity [J]. Clin Pharmacol Ther, 2011, 89: 911-914.
- [15] Iruzubieta P, Arias-Loste M T, Barbier-Torres L, et al. The Need for Biomarkers in Diagnosis and Prognosis of Drug-Induced Liver Disease: Does Metabolomics Have Any Role? [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 386186.
- [16] Rawat A, Chaturvedi S, Singh A K, et al. Metabolomics approach discriminates toxicity index of pyrazinamide and its metabolic products, pyrazinoic acid and 5-hydroxy pyrazinoic acid [J]. Human & Experimental Toxicology, 2017, 37: 1799876398.
- [17] Westphal J F, Vetter D, Brogard J M. Hepatic side-effects of antibiotics [J]. J Antimicrob Chemother, 1994, 33: 387-401.

- [18] 张刚,陈磊,陈静,等.不同剂量利福平致小鼠肝损伤特点的研究[J].局解手术学杂志,2017,26:244-247.
- [19] Feng L, Jie L, Jie C, et al. Human PXR modulates hepatotoxicity associated with rifampicin and isoniazid co-therapy[J]. *Nature Medicine*, 2013, 19: 418-420.
- [20] Cao J, Mi Y, Shi C, et al. First-line anti-tuberculosis drugs induce hepatotoxicity: A novel mechanism based on a urinary metabolomics platform [J]. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 2018, 497(Suppl): S6291-S6296.
- [21] Liao Y, Peng S Q, Yan X Z. Metabonomics Profile of Urine from Rats Administrated with Different Treatment Period of Isoniazid[J]. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 2007, 29: 730.
- [22] Ahadpour M, Eskandari M R, Mashayekhi V, et al. Mitochondrial oxidative stress and dysfunction induced by isoniazid: study on isolated rat liver and brain mitochondria[J]. *Drug & Chemical Toxicology*, 2015, 39: 1.
- [23] 张刚,陈磊,陈静,等.不同剂量利福平致小鼠肝损伤特点的研究[J].局解手术学杂志,2017,26:244-247.
- [24] Elmorsy E, Attalla S M, Fikry E, et al. Adverse effects of anti-tuberculosis drugs on HepG2 cell bioenergetics[J]. *Human & Experimental Toxicology*, 2016, 36: 616.
- [25] 彭馨仪,罗新华.内质网应激蛋白CHOP/Caspase-12在药物性肝损伤大鼠肝组织中的表达变化及作用研究[J].*贵州医药*, 2019,43:174-177.
- [26] Guo H L, Hassan H M, Ding P P, et al. Pyrazinamide-induced hepatotoxicity is alleviated by 4-PBA via inhibition of the PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP pathway [J]. *Toxicology*, 2017, 378: 65.
- [27] Zhang W, Chen L, Shen Y, et al. Rifampicin-induced injury in L02 cells is alleviated by 4-PBA via inhibition of the PERK-ATF4-CHOP pathway [J]. *Toxicology in Vitro*, 2016, 36: 186-196.
- [28] Meng X, Maggs J L, Usui T, et al. Auto-oxidation of Isoniazid Leads to Isonicotinic-Lysine Adducts on Human Serum Albumin[J]. *Chem Res Toxicol*, 2015, 28: 51-58.
- [29] Metushi I G, Sanders C, Lee W M, et al. Detection of anti-isoniazid and anti-cytochrome P450 antibodies in patients with isoniazid-induced liver failure [J]. *Hepatology*, 2014, 59: 1084-1093.
- [30] Martinez E, Collazos J, Mayo J. Hypersensitivity reactions to rifampin. Pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, management strategies, and review of the anaphylactic-like reactions[J]. *Medicine (Baltimore)*, 1999, 78: 361-369.
- [31] Usui T, Meng X, Saide K, et al. From the Cover: Characterization of Isoniazid-Specific T-Cell Clones in Patients with anti-Tuberculosis Drug-Related Liver and Skin Injury[J]. *Toxicol Sci*, 2017, 155: 420-431.
- [32] Zhang Y, Liu K, Hassan H M, et al. Liver Fatty Acid Binding Protein Deficiency Provokes Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis-Mediated Hepatotoxicity Induced by Pyrazinamide in Zebrafish Larvae[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60: 7347-7356.
- [33] Silva M, Da C G J, Sampaio A F, et al. Iron dextran increases hepatic oxidative stress and alters expression of genes related to lipid metabolism contributing to hyperlipidaemia in murine model[J]. *Biomed Research International*, 2014, 2014: 272617.
- [34] 李颖佳,綦辉,申晨,等.抗结核药物致肝毒性易感性研究进展[J].*中国循证儿科杂志*, 2016, 11: 309-316.
- [35] Ramappa V, Aithal G P. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2013, 3: 37-49.
- [36] Hassan H M, Yousef B A, Guo H, et al. Investigating the CYP2E1 Potential Role in the Mechanisms Behind INH/LPS-Induced Hepatotoxicity[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 198.
- [37] Huang Y S, Su W J, Lai S L, et al. Cytochrome P450 2E1 genetic polymorphism and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatitis[J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2002, 97(Suppl): S88.
- [38] Sharma S K, Jha B K, Sharma A, et al. Genetic polymorphisms of CYP2E1 and GSTM1 loci and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2014, 18: 588-593.
- [39] Shen C, Meng Q, Zhang G, et al. Rifampicin exacerbates isoniazid-induced toxicity in human but not in rat hepatocytes in tissue-like cultures[J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153: 784-791.
- [40] 吴雪琼,朱冬林,张俊仙,等.羧酸酯酶基因1多态性鉴定及其与抗结核药物肝毒性相关性研究[J].*中华内科杂志*, 2012, 51: 524-530.
- [41] Hein D W. N-acetyltransferase SNPs: emerging concepts serve as a paradigm for understanding complexities of personalized medicine[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2009, 5: 353-366.
- [42] Wang Y, Xiang X, Wu S Q, et al. Association of CYP2B6 gene polymorphisms and anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in a Chinese population [J]. *Infect Genet Evol*, 2017, 51: 198-202.
- [43] 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: 3-8.
- [44] Roy B, Chowdhury A, Kundu S, et al. Increased risk of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in individuals with glutathione S-transferase M1 'null' mutation [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 16: 1033-1037.
- [45] Li C, Long J, Hu X, et al. GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphisms and risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: an updated meta-analysis [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2013, 32: 859-868.
- [46] Kim S H, Kim S H, Lee J H, et al. Polymorphisms in drug transporter genes (ABCB1, SLCO1B1 and ABCC2) and hepatitis induced by antituberculosis drugs [J]. *Tuberculosis*, 2012, 92: 100-104.
- [47] Ru C, Jing W, Shaowen T, et al. Association of polymorphisms in drug transporter genes (SLCO1B1 and SLC10A1) and anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in a Chinese cohort [J]. *Tuberculosis*, 2015, 95: 68-74.
- [48] Kim S H, Kim S H, Yoon H J, et al. TNF- α genetic polymorphism -308G/A and antituberculosis drug-induced hepatitis [J]. *Liver International*, 2012, 32: 809-814.
- [49] Chen R, Zhang Y, Tang S, et al. The association between HLA-DQB1 polymorphism and antituberculosis drug-induced liver injury: a Case-Control Study [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2015, 40: 110-115.

收稿日期:2019-10-12 本文编辑:杨昕