

TNIP1/ANXA6 基因多态性与中国维吾尔族寻常型银屑病临床表型及病情相关性研究

丁 媛 冯燕艳 向 芳 刘建勇 康晓静

摘 要 **目的** 探讨人肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 3 TNFAIP3 相互作用蛋白 1(TNIP1)/膜联蛋白 A6(ANXA6) 基因多态性与中国维吾尔族人群寻常型银屑病临床表型的相关性。**方法** 收集 332 例维吾尔族寻常型银屑病患者和 330 例维吾尔族健康人群外周血目的片段 DNA,选择位于 TNIP1/ANXA6 基因区域的 2 个单核苷酸多态性(SNP) rs17728338、rs999556,利用连接酶检测反应基因分型。**结果** 维吾尔族寻常型银屑病组与对照组间 TNIP1/ANXA6 基因多态性 rs17728338 位点的基因型和等位基因分布频率比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),rs999556 位点在银屑病组和对照组间基因型和等位基因分布频率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。TNIP1/ANXA6 rs17728338 分层分析中的基因型、等位基因在有家族史组与无家族史组之间、PASI 评分 ≥ 10 分和 PASI 评分 < 10 分之间 rs17728338 位点基因型频率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** TNIP1/ANXA6 rs17728338 位点单核苷酸多态性可能参与中国维吾尔族人群寻常型银屑病的发生和发展。

关键词 银屑病 多态性 基因 TNIP1/ANXA6

中图分类号 R75

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.09.014

Association between TNIP1/ANXA6 Gene Polymorphisms and Clinical Features of Psoriasis Vulgaris in a Uyghur Population from China.

Ding Yuan, Feng Yanyan, Xiang Fang, et al. Department of Dermatology, Pepole's Hospital of Xinjiang Uyghur Autonomous Region, Xinjiang 830001, China

Abstract **Objective** To investigate the relationship between polymorphism in the human tumor necrosis factor α - induced protein 3(TNFAIP3) interacting protein 1/Annexin A6 gene(TNIP1/ANXA6) and psoriasis vulgaris in a Uyghur population from China. **Methods** The DNA of 332 cases of Uyghur psoriasis vulgaris and 330 healthy controls were collected. Two single nucleotide polymorphisms(SNPs) in the TNIP1/ANXA6 gene, including rs17728338 and rs999556 were selected for genotyping with ligase detection reaction(LDR). **Results** The genotype distributions and allele frequencies of rs17728338 were different between the Uyghur psoriasis vulgaris group and the healthy control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the frequencies of genotype and allele of rs999556 between patients and controls ($P > 0.05$). There were statistical differences in genotype distributions and alleles frequencies of rs17728338 between patients with a family history and healthy controls ($P < 0.05$); There were statistical differences in genotype distributions and alleles frequencies of rs17728338 between patients with the PASI score ≥ 10 and the PASI score < 10 ($P < 0.05$). **Conclusion** The SNP rs17728338 of TNIP1/ANXA6 gene may be involved in the occurrence and development of Chinese Uyghur psoriasis vulgaris.

Key words Psoriasis; Polymorphism; Gene; TNIP1/ANXA6

银屑病是一种复杂的、炎性的、免疫学介导的、多因素的和过度增殖的皮肤病,遗传和环境因素在其病因学中发挥着重要意义,约 1% ~ 3% 的世界人口都患有银屑病,不同种族后裔的患病率差异很大,表明银屑病易感性存在种族间差异。国内外不同研究者

应用遗传连锁分析原理,通过全基因组扫描研究共发现了至少 12 个不同的(PSORS)银屑病易感基因位点,然而,大多数 PSORS 基因座的基因易感性仍不清楚^[1]。近年来研究显示许多 NF- κ B 通路下调的基因具有银屑病易感性,包括 TNIP1 和 ANXA6(TNFAIP3 相互作用蛋白 1 和膜联蛋白 A6)^[2]。为研究 TNIP1/ANXA6 基因与新疆维吾尔族寻常型银屑病人群相关性,笔者选择位于 TNIP1/ANXA6 基因区域的 rs17728338、rs999556 2 个位点单核苷酸基因多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)进行分析,采用连接酶检测反应(ligase detection reaction, LDR)对上

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81660514);新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2106D01C102);新疆维吾尔自治区人民医院内科研项目(20140206)

作者单位:830001 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院皮肤科

通讯作者:丁媛,电子信箱:dydyan@126.com;康晓静,电子信箱:

drkangxj666@163.com

述基因进行基因分型,探讨其与维吾尔族人群寻常型银屑病临床表型尤其是疾病严重程度的相关性。

对象与方法

1. 研究对象:选取新疆维吾尔自治区人民医院皮肤科 332 例维吾尔族寻常型银屑病患者,诊断符合寻常型银屑病的诊断标准。银屑病病情轻重参照银屑病皮损面积和严重程度指数(PASI)标准计分,根据不同部位的皮损面积和红斑、鳞屑、浸润的严重程度,计算综合积分。PASI ≥ 10 分为重型, < 10 分为轻型。330 例年龄与性别匹配的健康人来自新疆维吾尔自治区人民医院体检中心的维吾尔族健康人群或者来自皮肤科门诊无自身免疫性和系统性疾病维吾尔族非银屑病患者,同时排除其一、二、三级亲属患有银屑病。采集外周静脉血 5ml,乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,置于 -80°C 冰箱保存备用。本研究已通过新疆维吾尔自治区人民医院伦理学委员会批准,并在实施过程中遵守赫尔辛基宣言,所有病例及对照均签署知情同意书。

2. SNP 选择:根据既往文献选择 2 个 SNP(rs17728338 和 rs999556)进行分型实验。

3. 研究方法:(1)基因组 DNA 提取:利用基因组 DNA 提取试剂盒(Qiagen)DNA 抽提试剂盒(250)提取患者及对照基因组 DNA,用分光光度仪分别于 260nm 和 280nm 波长处检测吸光度,计算 DNA 浓度,并用凝胶电泳检测 DNA 质量,所有 DNA 样本均合格。(2)引物及探针的合成:用在线软件 Primer3input 设计特异性引物,rs17728338 上游引物:5'-AAAATGTGTTTGTTCAGC-3',下游引物:5'-TAGGAAGGCAGGGTGCATT-3'。rs999556 上游引物:5'-TTTCGCCCTGTCTATCTGGT-3',下游引物:5'-TGCCCAAGGTCAAAGGATGA-3'。根据 Oligo 软件设计 LDR 探针,根据 LDR 探针设计原则设计 LDR 的上下游探针^[3]。(3)多重 PCR 和 LDR 反应体系:PCR 反应体系(20 μl)为:1 μl 模板,2 μl 缓冲液,0.6 μl Mg^{2+} ,2 μl dNTP,0.2 μl TaqDNA 聚合酶,2 μl 引物混合液,PCR 专用水补齐 12.2 μl 。PCR 反应条件:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 2m $\rightarrow$ 94 $^{\circ}\text{C}$ 变性 30s $\rightarrow$ 56 $^{\circ}\text{C}$ 退火 1.5min $\rightarrow$ 65 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 30s(进行 35 个循环) $\rightarrow$ 65 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 10m $\rightarrow$ 产物于 -20°C 保存备用。LDR 反应体系(10 μl)为:内含 4 μl PCR 产物,1 μl $\times$ 缓冲液,1 μl 探针混合液,0.05 μl Taq DNA 连接酶,,PCR 专用水补齐 4 μl 。LDR 反应循环条件:95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 2min $\rightarrow$ 94 $^{\circ}\text{C}$ 15s $\rightarrow$ 50 $^{\circ}\text{C}$ 25s(40 个循环) $\rightarrow$ 产物于 -20°C 保存备用。(4)测序与基因分

型:扩增产物送至上海生工公司测序,测序仪器为美国 ABI3730 型 DNA 全自动测序仪完成测序并记录结果。最后用 Genemapper 软件进行数据分析,判读各位点上各样本的基因分型。

4. 统计学方法:采用 SPSS 18.0 统计学软件进行统计分析。寻常型银屑病组和健康对照组定量资料计算用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$),采用 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律进行检测。 χ^2 检验比较病例组、对照组以及各临床指标的等位基因频率及基因型频率,相对危险度用比值比(OR)以及 95% 可信区间(95% CI)来评价,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基线资料:病例组 244 例男性和 88 例女性银屑病患者,对照组 248 例男性和 82 例女性健康志愿者。病例组平均年龄为 40.83 ± 23.52 岁。在病例组中观察到的活动评分(PASI)平均为 9.3 ± 8.8 分。332 例病例组中,早发患者 ≤ 40 岁有 200 例, > 40 岁有 132 例。其中斑块状银屑病有 304 例,点滴状银屑病 28 例,伴有关节损害有 127 例,伴有指甲的损害有 161 例,有银屑病家族史 57 例,PASI 评分 ≥ 10 分有 183 例。病例组和对照组在年龄、性别上比较差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 病例组和对照组年龄及性别分布 ($\bar{x} \pm s$)

项目	病例组	对照组	P
n	332	330	
年龄(岁)	40.83 ± 23.52	39.94 ± 19.80	0.670
性别			
男性	244	246	0.723
女性	88	84	

2. 病例组和对照组间 TNIP1/ANXA6 基因多态性 rs17728338 和 rs999556 位点基因型和等位基因分布频率比较:病例组与对照组间 TNIP1/ANXA6 基因多态性 rs17728338 位点的基因型、等位基因分布频率比较,二者之间差异有统计学意义($P < 0.05$),病例组和对照组间 rs999556 位点的基因型、等位基因分布频率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 2。

3. TNIP1/ANXA6 SNP 基因型与等位基因在维吾尔族寻常型银屑病中临床表型的分布:TNIP1/ANXA6rs17728338、rs999556 的基因型、等位基因在维吾尔族寻常型银屑病患者临床表型(性别、患病年

表 2 病例组及对照组 TNIP1/ANXA6rs17728338、rs999556 等位基因与基因频率分布					
基因名称	病例组	对照组	χ^2	<i>P</i>	OR(95% CI)
rs17728338					
基因型					
AA	36	16	16.664	0.000	
AG	128	100			
GG	168	214			
等位基因					
A	200	130	19.219	0.000	1.75 (1.364 ~ 2.264)
G	464	530			
rs999556					
基因型					
AA	48	40	2.312	0.315	
AG	138	126			
GG	146	164			
等位基因					
A	234	195	3.437	0.070	1.247 (0.988 ~ 1.564)
G	430	465			

龄、分型、累及指甲、累及关节、家族史、病情轻重)进行分层比较所得 χ^2 值、*P*值、OR(95% CI)分布,见表3、表4。TNIP1/ANXA6rs17728338位点分层分析中的基因型、等位基因在有家族史组与无家族史组之间比较差异有统计学意义(*P* < 0.05),TNIP1/ANXA6rs17728338位点的基因型、等位基因在PASI

评分≥10分和PASI评分<10分之间比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05),在其他临床分层分析中比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。TNIP1/ANXA6rs999556的基因型、等位基因在年龄、分型、是否累及指甲、是否累及关节、家族史、病情轻重分层分析后发现差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

表 3 TNIP1/ANXA6 rs17728338、rs999556 基因型在维吾尔族寻常型银屑病中临床表型的分布							
项目	<i>n</i>	rs17728338			rs999556		
		基因型分布 AA/AG/GG	χ^2	<i>P</i>	基因型分布 AA/AG/GG	χ^2	<i>P</i>
女性	88	10/34/44	0.039	1.000	12/28/48	5.800	0.054
男性	244	26/94/124			36/110/98		
早发型	200	19/75/106	1.554	0.460	30/85/85	0.457	0.800
晚发型	132	17/53/62			18/53/61		
斑块型	304	32/118/154	0.400	0.880	43/125/136	0.893	0.685
点滴状	28	4/10/14			5/13/10		
累及关节	67	9/20/38	2.788	0.240	7/30/30	1.154	0.571
未累及关节	265	27/108/130			41/108/116		
累及指甲	161	19/57/85	1.366	0.510	19/66/76	2.292	0.324
未累及指甲	171	17/71/83			29/72/70		
家族史	57	1/18/38	9.620	0.000	9/27/21	1.438	0.497
无家族史	275	35/110/130			39/111/125		
重型	183	30/70/83	13.812	0.000	23/85/75	4.175	0.130
轻型	149	6/58/85			25/53/71		

讨 论

研究认为银屑病是具有遗传背景的人群在环境的作用下,通过天然免疫系统过度活化引起的,银屑病表皮的过度增生就是皮肤天然免疫系统被过度激活的结果^[4,5]。TNIP1 基因通过 TNF- α 受体、表皮生长因子(EGF)受体和 Toll 样受体抑制核因子 κ B

(NF- κ B)信号转导。NF- κ B 是一种天然免疫应答中的关键转录因子,同时在银屑病患者体内 TNIP1 有一个被改变的甲基化模式导致 TNIP1 在银屑病皮肤上调^[6]。TNIP1 不仅仅是银屑病的易感基因位点,也是系统性红斑狼疮、干燥综合征和类风湿性关节炎的易感基因位点^[7,8]。ANXA6基因通过调节EGF受体

表 4 TNIP1/ANXA6rs17728338、rs999556 等位基因在维吾尔族寻常型银屑病中临床表型的分布

项目	n	rs17728338		rs999556	
		等位基因分布 A/G	OR (95% CI)	等位基因分布 A/G	OR (95% CI)
女性	88	54/122	1.037	52/124	0.705
男性	244	146/342	(0.713 ~ 1.508)	182/306	(0.486 ~ 1.023)
早发型	200	113/287	0.801	145/255	1.118
晚发型	132	87/177	(0.572 ~ 1.121)	89/175	(0.807 ~ 1.550)
斑块型	304	182/426	0.902	211/397	0.763
点滴状	28	18/38	(0.501 ~ 1.622)	23/33	(0.436 ~ 1.332)
累及关节	67	38/96	0.899	44/90	0.875
未累及关节	265	162/368	(0.592 ~ 1.367)	190/340	(0.585 ~ 1.308)
累及指甲	161	95/227	0.945	104/218	0.778
未累及指甲	171	105/237	(0.678 ~ 1.316)	130/212	(0.565 ~ 1.071)
家族史	57	20/94	0.437 *	45/69	1.246
无家族史	275	180/370	(0.261 ~ 0.732)	189/361	(0.823 ~ 1.886)
重型	183	130/236	1.794 *	131/235	1.055
轻型	149	70/228	(1.273 ~ 2.528)	103/195	(0.766 ~ 1.454)

* P < 0.05

相关的细胞转导信号通路,在细胞表面,EGF 受体被激活后可以触发了复杂的网络,发出各种信号调节来调节角质形成细胞的分化,从而参与银屑病的发病过程^[9,10]。Zhang 等^[11]通过 GWAS 证实 TNIP1/ANXA6 基因为汉族人寻常型银屑病的易感基因,这两个基因共同的易感位点 rs3762999 和 rs999556 和高加索人报道的 rs17728338 均在同一区域。

张丽君等^[12]研究发现,ANXA6 基因多态性 rs999556 和 rs3762999 与汉族人寻常型银屑病发病的易感性相关,rs999556 与该病的临床类型相关,与发病年龄和家族史不相关;rs3762999 与该病的发病年龄、家族史及临床类型均不相关。本研究发现在维吾尔族银屑病患者 TNIP1/ANXA6 基因多态性 rs999556 位点与对照组等位基因及基因型频率差异均无统计学意义,且 rs999556 位点的基因型、等位基因与该病的临床类型、发病年龄、家族史、伴随的临床症状、疾病严重程度比较差异均无统计学意义,rs999556 可能为汉族群体所独立具有的银屑病易感位点。而在病例组和对照组中 rs17728338 位点基因型、等位基因比较差异有统计学意义,提示 TNIP1/ANXA6 基因 rs17728338 位点是维吾尔族人群的易感位点,维吾尔族可能和汉族人群、高加索人群有着共同的致病位点,提示在这些不同种族人群中银屑病发病可能存在的共同机制。

韩建文等^[3]研究发现,TNIP1 基因区域的 3 个单核苷酸多态性 (SNP),即 rs17728338、rs3762999 和 rs999556 在 465 例汉族寻常性银屑病患者和 476 例健康对照组中比较差异有统计学意义,分层分析发

现,rs17728338 的基因型频率在早发型、晚发型、有家族史、无家族史寻常性银屑病患者间比较差异均有统计学意义,而且均显示为显性遗传模式,提示 TNIP1 基因在银屑病发病机制中发挥着重要的作用,紧接着该项研究还证明了 TNIP1 基因的 5 个单核苷酸片段 rs3805435、rs3792798、rs3792797、rs869976、rs17728338 和 rs999011 在泛发性脓疱型银屑病病例组和对照组中差异有统计学意义,尤其是在没有寻常型银屑病皮损的患者中,但在掌跖脓疱病中没有差异性,从而证明 TNIP1 基因是泛发性脓疱型银屑病的易感基因^[13]。本研究也证实了 TNIP1/ANXA6 基因 rs17728338 位点的基因型频率在有家族史及无家族史的维吾尔族寻常银屑病患者中比较差异有统计学意义。证明了 TNIP1/ANXA6 基因多态性 rs17728338 对于家族史阳性的汉族、维吾尔族发病风险相对较大,与既往在汉族银屑病人群中研究结果相一致。

Zhang 等^[14]研究发现 TNFAIP3 基因 rs610604 基因多态性和寻常型银屑病的发生相关,患者病情分层分析 (PASI ≥ 6 分和 PASI < 6 分之间)发现上述两项差异仍有统计学意义。Indhumathi 等^[15]研究发现,在南印度泰米尔人群中 360 例寻常型银屑病患者和 360 例对照组中 TNFAIP3 (rs610604)、TNIP1 (rs17728338) 的基因多态性比较差异有统计学意义,其前者和家族史相关,后者和疾病的 PASI 评分可能相关,虽然显性模式下比较差异无统计学意义,但在基因型 AA 的频率上比较差异有统计学意义。本研究发现,TNIP1/ANXA6 基因 rs17728338 的基因型、等位基因在病情分层分析 (PASI ≥ 10 分和 PASI < 10

分之间)比较差异有统计学意义,提示 TNIP1/ANXA6 基因多态性 rs17728338 和维吾尔族寻常型银屑病病情相关。而在性别、早发晚发、斑块状银屑病和点滴状银屑病、有无关节损害、有无指甲损害均未发现 TNIP1/ANXA6 基因多态性 rs17728338 的基因型、等位基因分布存在差异。

Yin 等^[16]研究发现,TNIP1/ANXA6 基因多态性 rs3762999($P=0.0257$) 和 rs999556($P=0.0071$) 在饮酒和不饮酒汉族银屑病人人群中比较,差异有统计学意义,在吸烟和不吸烟的汉族银屑病人人群中 CSMD1 基因多态性 rs7007032($P=0.0023$) 和 rs10088247($P=0.0023$) 比较,差异有统计学意义,此项研究进行了基因和环境交互作用的相关分析。本研究没有针对 TNIP1/ANXA6 基因多态性和维吾尔族银屑病人人群的生活习惯相关性进行分析,可以在今后的研究中进一步证实。

综上所述,TNIP1/ANXA6 基因 rs17728338 与维吾尔族寻常型银屑病发病的易感性相关,rs17728338 对于家族史阳性的维吾尔族发病风险相对较大,且和维吾尔族寻常型银屑病病情相关。TNIP1/ANXA6 基因多态性 rs999556 和维吾尔族寻常型银屑病发病的易感性不相关,与汉族人群研究结果不同,进一步证明了不同种族人群的遗传异质性。

参考文献

- 1 Sun LD, Cheng H, Wang ZX, *et al.* Association analyses identify six new psoriasis susceptibility loci in the Chinese population[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(11):1005-1009
- 2 Villarreal - Martínez A, Gallardo - Blanco H, Cerda - Flores R, *et al.* Candidate gene polymorphisms and risk of psoriasis: a pilot study[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(4):1217-1222
- 3 韩建文,白云花,孙志强,等. TNIP1 基因多态性与中国北方汉族寻常性银屑病关联性分析[J]. *中华皮肤科杂志*, 2015, 11(48): 756-760
- 4 Liang Y, Sarkar MK, Tsoi LC, *et al.* Psoriasis: a mixed autoimmune

- and autoinflammatory disease[J]. *Curr Opin Immunol*, 2017, 49(12):1-8
- 5 Xu X, Zhang HY. The immunogenetics of psoriasis and implications for drug repositioning[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12):1-12
 - 6 Ippagunta SK, Gangwar R, Finkelstein D, *et al.* Keratinocytes contribute intrinsically to psoriasis upon loss of Tnfr1 function[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(41):E6162-E6171
 - 7 Liu X, Qin H, Wu J, *et al.* Association of TNFAIP3 and TNIP1 polymorphisms with systemic lupus erythematosus risk: a Meta - analysis[J]. *Gene*, 2018, 20(8):155-165
 - 8 Teruel M, Alarcón - Riquelme ME. Genetics of systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: an update[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2016, 28(5):506-514
 - 9 Woś M, Bendorowicz - Pikula J. Participation of annexins in endocytosis and EGFR - mediated signal transduction[J]. *Postepy Biochem*, 2014, 60(1):55-61
 - 10 Tebar F, Gelabert - Baldrich M, Hoque M, *et al.* Annexins and endosomal signaling[J]. *Methods Enzymol*, 2014, 535:55-74
 - 11 Sun LD, Cheng H, Wang ZX, *et al.* Association analyses identify six new psoriasis susceptibility loci in the Chinese population[J]. *Nat Genet*, 2010, 42(11):1005-1009
 - 12 张丽君,王培光,崔婧,等. ANXA6 基因多态性与汉族人寻常型银屑病临床表型的相关性[J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2011, 27(6): 375-378
 - 13 Han JW, Wang Y, Alatang C, *et al.* Tumor necrosis factor - alpha induced protein 3 interacting protein 1 gene polymorphisms and pustular psoriasis in Chinese Han population[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(13):1519-1524
 - 14 Zhang C, Zhu KJ, Liu H, *et al.* The TNFAIP3 polymorphism rs610604 both associates with the risk of psoriasis vulgaris and affects the clinical severity[J]. *Clin Exp Dermatol*, 2015, 40(4):426-430
 - 15 Indhumathi S, Rajappa M, Chandrashekar L, *et al.* TNFAIP3 and TNIP1 polymorphisms confer psoriasis risk in South Indian Tamils[J]. *Br J Biomed Sci*, 2015, 72(4):168-173
 - 16 Yin XY, Cheng H, Wang WJ, *et al.* TNIP1/ANXA6 and CSMD1 variants interacting with cigarette smoking, alcohol intake affect risk of psoriasis[J]. *J Dermatol Sci*, 2013, 70(2):94-98

(收稿日期:2018-11-27)

(修回日期:2018-12-20)

(上接第 4 页)

- 17 Zhao P, Wang C, Liu W, *et al.* Causes and outcomes of acute liver failure in China[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e80991
- 18 Fontana RJ. Pathogenesis of idiosyncratic drug - induced liver injury and clinical perspectives[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(4):914-928
- 19 Bożenna Karczmarek - Borowska, Agata Sałek - Zań. Hepatotoxicity of molecular targeted therapy[J]. *Contemp Oncol*, 2015, 19(2): 87-92
- 20 Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, *et al.* Hepatic histological findings in suspected drug - induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations[J]. *Hepatology*, 2014, 59(2): 661-670
- 21 Lucena MI, Garcia - Marín E, Andrade RJ, *et al.* Mitochondrial su-

- peroxide dismutase and glutathione peroxidase in idiosyncratic drug - induce liver injury[J]. *Hepatology*, 2010, 52(1): 303-312
- 22 Antoniadis CG, Khamri W, Abeles RD, *et al.* Secretory leukocyte protease inhibitor: a pivotal mediator of anti - inflammatory responses in acetaminophen - induced acute liver failure[J]. *Hepatology*, 2014, 59(4): 1564-1576
 - 23 雷建平,邓国防,刘彤. 肝脏基础疾病对抗结核药物性肝损害的影响及防治措施评价[J]. *中国防痨杂志*, 2014, 36(1): 9-13
 - 24 盛云建,何鸿雁. CYP2E1 和 NAT2 基因多态性与抗结核药物诱导的药物性肝损伤关系的荟萃分析[J]. *传染病信息*, 2017, 30(4): 212-215
- (收稿日期:2018-05-21)
(修回日期:2018-05-21)