

抗结核病药物异烟肼致大鼠肝脏损伤的基因表达谱

廖 艳², 彭双清¹, 张立实³

¹中国人民解放军疾病预防控制中心毒理学评价研究中心, 北京 100071

²北京中医药大学 基础医学院养生康复系, 北京 100029

³四川大学 华西公共卫生学院营养与食品卫生学教研室, 成都 610041

通信作者: 彭双清 电话: 010-66948462, 电子邮件: pengsq@hotmail.com

摘要: **目的** 利用毒理基因芯片技术研究抗结核病药物异烟肼对大鼠肝脏毒性效应的分子机制。**方法** 将 20 只 Wistar 大鼠随机分为对照组 ($n = 10$) 和异烟肼组 ($n = 10$), 分别用生理盐水和 400 mg/kg 异烟肼连续灌胃 14 d, 以 cDNA 微阵列技术研究异烟肼对大鼠肝脏基因表达谱的影响, 根据差异表达基因的生物学功能探讨异烟肼对大鼠肝脏的毒性机制。**结果** 异烟肼组与对照组杂交的表达差异基因共 37 条, 其中上调基因 25 条, 下调基因 12 条, 功能已知基因 18 条, 已知功能基因主要包括一些与肝药酶活性、脂肪代谢和蛋白质代谢等相关的基因。**结论** 异烟肼可导致大鼠肝脏基因表达谱明显变化, 这对阐明异烟肼的肝损伤机制具有十分重要的作用。

关键词: 异烟肼; 基因表达谱; 肝毒性; 大鼠

中图分类号: R965 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-503X(2009)03-0308-07

DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2009.03.015

Gene Expression Profile of Isoniazid Liver-injured Rat Using cDNA Micoarray

LIAO Yan², PENG Shuang-qing¹, ZHANG Li-shi³

¹Research and Evaluation Center for Toxicology, Institute of Disease Control and Prevention, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China

²Department of Rehabilitation, School of Preclinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

³Department of Nutrition and Food Hygiene, West China School of Public Health, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: PENG Shuang-qing Tel: 010-66948462, E-mail: pengsq@hotmail.com

ABSTRACT: Objective To investigate the changes of gene expression profile of rat liver tissue by cDNA microarrays. **Methods** Twenty Wistar rats in control group ($n = 10$) and isoniazid (INH) group ($n = 10$) were orally administrated with normal saline and 400 mg/kg INH for 14 days, respectively. The differentially expressed genes significantly correlated with liver injury were screened and analyzed. The mechanisms of liver injury caused by INH were specifically analyzed at level of gene expression based on the biological functions of those differentially expressed genes. **Results** Thirty-seven differentially expressed genes were found in the rats administrated with INH. Among them, 25 genes were up-regulated, while the other 12 genes were down-regulated. These differentially expressed genes were functionally related to the changes of CYP450-related genes, fatty acid metabolism, and protein metabolism. **Conclusion** INH can cause the remarkable changes of the gene

expression profiles in rat liver cells, which is important for further elucidating the mechanisms of liver injury caused by INH.

Key words: isoniazid; gene expression profile; hepatotoxicity; rat

Acta Acad Med Sin, 2009,31(3):308-314

异烟肼自问世后一直广泛用于抗结核治疗,其性质稳定,对结核杆菌有选择性作用,且抗菌力强,具有疗效高、口服方便、价廉等优点。但是肝脏毒性是异烟肼的主要不良反应^[1],不仅可能影响到若干患者不能坚持用药,导致抗结核化学疗法的失败,还可能发生严重的药物性肝炎。大量临床资料和动物实验已证实,异烟肼可导致以过氧化反应为主要特征的肝脏损伤,但目前对于其毒性作用机制还缺乏较为完整和清晰的了解^[2-4]。本研究采用基因表达谱芯片对比了正常大鼠和异烟肼处理大鼠肝脏组织的基因表达谱,根据差异表达基因的生物学功能对异烟肼肝毒性的分子机制进行了初步探讨。

材料和方法

实验动物 雄性 SPF 级 Wistar 大鼠 20 只,体重 120 ~ 160 g,由军事医学科学院实验动物中心提供,动物合格证号 SGXK(京)2002-2003。动物自由摄食饮水,饲养室光照 12 h,黑暗 12 h,室温 20 ~ 22℃,相对湿度 40% ~ 75%。

主要试剂和仪器 异烟肼购自美国 Sigma 公司,Trizol、M-MLV(28025-013)购自美国 Invitrogen 公司,Random Primer(9 mer)、T₇-Oligo(dT)₁₅购自上海博亚生物技术有限公司,cDNA Synthesis kit 购自大连宝生物工程(TaKaRa)有限公司,T₇ RiboMAX Express Large Scale RNA Production System(P1320)、dNTP(U1330)购自美国 Promega 公司,External control RNA 购自北京博奥生物芯片(CapitalBio)有限公司;PCR 仪(PTC-225,美国 MJ Research 公司),台式离心机(Eppendorf Mini Spin, Eppendorf centrifuge 5810 R,德国 Eppendorf 公司),紫外分光光度计(DU640,美国 Beckman 公司),杂交仪(北京博奥生物芯片有限公司),真空浓缩仪(Eppendorf concentrator 5301,德国 Eppendorf 公司),芯片扫描仪(LuxScan-10K/A,北京博奥生物芯片有限公司),紫外胶联仪(GS GENE LINKER UV chamber,美国 BIO-RAD 公司)。

实验设计 20 只大鼠适应性饲养 3 d 后,随机

分为对照组($n = 10$)和异烟肼组($n = 10$),两组大鼠每天分别用生理盐水和 400 mg/kg 异烟肼灌胃 1 次,连续 14 d。每天称重,计算体重增加率,体重增加率 = (第 15 天体重 - 初始体重) / 初始体重 × 100%。于末次灌胃次日,所有大鼠采集血浆,采用日立 7020 全自动生化分析仪测定血浆丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)和血清总胆红素(serum total bilirubin, STB)。给药结束 24 h 后,处死大鼠,完整分离肝脏并称重,计算肝脏指数。肝脏指数 = 肝重/体重 × 100%。每只大鼠均切除相同部位的肝脏组织约 50 mg,直接放在液氮中速冻,另取肝脏左大叶进行组织病理学检查。

肝脏总 RNA 提取和表达探针制备 将对照组和异烟肼组在液氮中速冻的肝组织分别进行合并,然后再抽提总 RNA,以降低个体差异带来的实验误差。采用 Trizol 试剂分别提取两组肝脏组织的总 RNA,进行质量鉴定后,用 T₇-Oligo(dT)₁₅引物反转录合成双链 cDNA,使用 T₇ RiboMAX Express Large Scale RNA Production System 将双链 cDNA 进行体外转录合成 cRNA,经过 Superscript II 反转录酶反转录为 cDNA,用 KLENOW 酶对 cDNA 进行荧光标记,异烟肼组样品标记 Cy5,对照组样品标记 Cy3,荧光标记后的探针液与基因芯片杂交^[5]。

芯片杂交和扫描 实验所用大鼠全基因组 Oligo 芯片由北京博奥生物芯片有限公司构建,共有 5 705 条 70 mer 长度的 Oligo DNA,每条 Oligo DNA 代表大鼠的一个基因。将 Oligo 库用 OmniGrid™ microarrayer (Genomic Instrumentation Services, San Carlos, CA, USA) 点制在一张 75 mm × 25 mm、经过化学修饰的载玻片上。点制在芯片上的样品还包括大鼠的 12 个看家基因作为阳性对照,12 个人工合成的与大鼠基因没有同源性的 70 mer Oligo DNA 作为阴性对照,以及拟南芥的 2 个基因作为外标。整个点阵分成 48 个亚阵,每个亚阵有 20 行、21 列。点间距为 205 μm,点的直径约为 150 μm。每个基因重复 3 个点。芯片经杂交、洗脱、染色,用 LuxScan-10K/A 双通道激光扫描仪进行扫描。

统计学处理 采用 SPSS11.0 统计软件, 所有数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间的体重增加率、肝脏指数和血生化结果的组间比较采用方差分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。芯片扫描后获得的数据利用 GenePix Pro 4.0 图像分析软件 (Axon Instruments 公司) 对芯片图像进行分析, 把图像信号转化为数字信号; 然后对芯片上的数据用 Lowess 方法进行归一化 (归一化后的结果用 ratio 值表示); 最后用 t 检验方法来确定差异表达基因。其筛选标准为: (1) 样本数 ratio 数不少于 2; (2) 统计意义: 在 95% 水平上为差异有统计学意义 ($P < 0.05$); (3) 生物学意义: $\text{mean} \leq 0.5$ 或 ≥ 2.0 , 即差异表达在 2 倍以上或 0.5 倍以下, “mean” 是根据该基因的 $\text{ratio1} \sim \text{ratio3}$ 得到的平均 ratio。

结 果

体重增长率、肝脏脏器指数及生化指标 异烟肼组大鼠出现呆顿、倦怠, 毛色干枯, 食欲降低等现象。与对照组相比, 异烟肼组大鼠体重减轻, 肝脏脏器指数增加, 血浆 ALT、AST 和 STB 活性增加 2~4 倍, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$) (表 1)。

组织病理学观察 对照组大鼠肝小叶及肝细胞形态结构完整, 中央静脉清晰, 肝窦间隙未见扩张 (图 1A)。异烟肼组大鼠则出现肝小叶中央静脉周围肝细胞浑浊肿胀, 肝细胞呈大片状水样变性, 还有 4 例出现点状液化坏死灶 (图 1B)。

肝组织总 RNA 质检 对照组与异烟肼组提取的总 RNA 行 1.0% 琼脂糖凝胶电泳后结果显示, 28S 与 16S rRNA 条带清晰, 且前者亮度是后者的近 2 倍 (图 2); RNA 样本的 A_{260}/A_{280} 在 1.8~2.0 之间; 70°C 水浴保温 1 h 后的电泳图谱与水浴保温前图谱亦无明显差异, 证明获得了高纯度和高完整性的总 RNA。



图 2 总 RNA 1.0% 琼脂糖凝胶电泳图

Fig 2 Total RNA 1.0% agarose gel electrophoresis

芯片杂交结果 通过观察与已知生物核酸没有重大同源性的核酸序列作为固定化的阳性对照、12 个看家基因作为杂交的阳性对照、与实验样品没有关系的核酸序列作为芯片系统的阳性对照的实验结果, 发现芯片质量和杂交的质量均符合最低质量要求。根据异烟肼组与对照组大鼠肝组织杂交得到的基因芯片杂交伪色图 (图 3), 得到能够直观显示两个样品之间基因表达差异情况的基因芯片杂交散点图 (图 4)。

差异表达基因 通过芯片数据的筛选和生物信息学分析, 异烟肼组与对照组杂交的表达差异基因共 37 条, 其中上调基因 25 条, 下调基因 12 条 (表 2)。37 条基因为已知基因, 对这 37 条基因根据 Gene Ontology 分类和 Tree View 分析^[6], 按照其参与的生物学过程和具有的分子功能进行了功能分类。上调基因数目 (25 条) 远多于下调基因数目 (12 条)。上调基因中共有 14 条基因生物学功能明确, 主要集中为代谢相关基因共 10 条 (*HSD17B7*、*CD36*、*GPT*、*FABP2*、*UGT2A1*、*CYP7A1*、*G6PD*、*CYP7B1*、*CYP1A2*、*CYP1A1*), 其中 *CD36* 和 *FABP2* 具有多项功能, 上调基因功能还包括以下几大类: 细胞迁移 2 条 (*CD36*、*FABP2*), 细胞局部黏附 3 条 (*LGALS3*、*CD36*、*KCND2*), 应激反应 1 条 (*HSP27*) 和发育 1 条 (*WNT4*)。下调基因中共有 4 条基因生物学功能明确, 包括代谢相关基因 2 条 (*HAO3*、*CA3*), 信号传导 1 条 (*TLE3*) 和细胞局部黏附 1 条 (*CDHI72*)。表 2 列出了 37 个表达差异基因的名字及简单描述。

表 1 异烟肼组和对照组生理生化指标的测定结果

Table 1 Measurements of body weight, liver index, and other biochemical indices in isoniazid and control groups

分组 Group	(n = 10, $\bar{x} \pm s$)				
	体重增加率 (%) Weight increase rate (%)	肝脏指数 (%) Liver index (%)	ALT (U/L)	AST (U/L)	STB ($\mu\text{mol/L}$)
对照组 Control group	70.8 \pm 4.3	3.83 \pm 0.21	13.8 \pm 2.4	60.0 \pm 4.2	3.30 \pm 0.14
异烟肼组 Isoniazid group	35.6 \pm 3.1*	4.96 \pm 0.34*	55.8 \pm 2.2*	118.3 \pm 20.7*	9.76 \pm 2.41*

ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; STB: 血清总胆红素; 与对照组相比, * $P < 0.05$

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; STB: serum total bilirubin; * $P < 0.05$ compared with control group

表 2 异烟肼组部分已知功能差异表达基因

Table 2 Some known differentially expressed genes in isoniazid group

基因名称 Gene name	比率均值 Mean ratio	描述 Description
<i>LGALS3</i>	2.10	可溶性半乳糖苷结合凝集 3 Lectin, galactose binding, soluble 3
<i>HSD17B7</i>	2.10	羟基脱氢酶 β 17, 类型 7 Hydroxysteroid dehydrogenase 17 beta, type 7
<i>CD36</i>	2.16	Cd36 抗原 Cd36 antigen
<i>GPT</i>	2.22	谷丙转氨酶 Glutamic-pyruvate transaminase (alanine aminotransferase)
<i>FABP2</i>	2.24	小肠脂肪酸结合蛋白 2 Fatty acid binding protein 2
	2.25	褐家鼠细胞色素 P450 CYP2B21 mRNA, 完整的编码序列 Rattus norvegicus cytochrome P450 CYP2B21 mRNA, complete cds
<i>LOC64194</i>	2.28	生长反应蛋白 (CL-6) Growth response protein (CL-6)
<i>UGT2A1</i>	2.32	尿苷糖基转移酶家族成员 2, A1 多肽 UDP glycosyltransferase 2 family, polypeptide A1
<i>CYP8B1</i>	2.34	细胞色素 P450, 8b1, 固醇 α 12-水解酶 Cytochrome P450, 8b1, sterol 12 alpha-hydrolase
<i>KCND2</i>	2.38	电压门控钾通道 Shal 家族成员 2 Potassium voltage gated channel, Shal-related family, member 2
<i>HSP27</i>	2.43	热休克 27 kDa 蛋白 Heat shock 27 kDa protein
<i>SCYA20</i>	2.43	细胞特异性趋化因子 A20 亚族 Small inducible cytokine subfamily A20
<i>CYP7A1</i>	2.52	细胞色素 P450, 7a1 Cytochrome P450, 7a1
<i>AVDP</i>	2.57	雄激素调节输精管蛋白 Androgen regulated vas deferens protein
<i>GSTN2</i>	2.59	钙结合蛋白 2 Calsyntenin 2
	2.63	大鼠肝尿苷葡萄糖醛酸基转移酶, 苯巴比妥诱导 mRNA, 完整的编码序列 Rat liver UDP-glucuronosyltransferase, phenobarbital-inducible form mRNA, complete cds
	2.73	褐家鼠羟类固醇转磺酶 mRNA 亚组, 完整的编码序列 Rattus norvegicus mRNA for hydroxysteroid sulfotransferase subunit, complete cds
<i>IGFBP2</i>	2.80	胰岛素样生长因子特异性结合蛋白 2 Insulin-like growth factor binding protein 2
<i>FMO5</i>	2.82	黄素单氧化酶 Flavin containing monooxygenase
<i>G6PD</i>	2.90	葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 Glucose-6-phosphate dehydrogenase
<i>WNT4</i>	3.13	无翅型 MMTV 整合位点家族成员 4 Wingless-type MMTV integration site family, member 4
<i>CYP7B1</i>	3.32	细胞色素 P450 Cytochrom P450
	3.45	褐家鼠重排免疫球蛋白 mRNA, μ 链, C 区, 外显子 2-4 R. norvegicus mRNA for Ig rearranged mu-chain C region, exons 2-4
<i>CYP1A2</i>	4.22	细胞色素 P450, 1a2 Cytochrome P450, 1a2
<i>CYP1A1</i>	19.87	细胞色素 P450, 1a1 Cytochrome P450, 1a1

基因名称 Gene name	比率均值 Mean ratio	描述 Description
<i>CDH17</i>	0.06	钙黏素 17 Cadherin 17
<i>LOX</i>	0.14	赖氨酸氧化酶 Lysyl oxidase
<i>LOC246263</i>	0.24	肾特异蛋白 (KS) Kidney-specific protein (KS)
	0.28	鼠抗乙酰胆碱受体抗体基因, κ 链, VJC 区, 完整的编码序列 Rat anti-acetylcholine receptor antibody gene, kappa-chain, VJC region, complete cds
<i>HAO3</i>	0.33	羟基氧化酶 (glycolate oxidase) 3 Hydroxyacid oxidase (glycolate oxidase) 3
<i>AKAP5</i>	0.38	A 激酶 (PRKA) 锚定蛋白 5 A kinase (PRKA) anchor protein 5
<i>CA3</i>	0.39	碳酸脱水酶 3 Carbonic anhydrase 3
<i>SCD1</i>	0.41	硬脂酰-辅酶 A 脱饱和酶 1 Stearoyl-Coenzyme A desaturase 1
	0.41	褐家鼠 MHC class I 抗原 mRNA (RT1-E gene), EU 等位基因 Rattus norvegicus mRNA for MHC class I antigen (RT1-E gene), EU allele
	0.42	褐家鼠 MHC class I 蛋白 rt1-A3 基因, 外显子 1-8 Rattus norvegicus rt1-A3 gene for MHC class I protein, exons 1-8
<i>PTPRJ</i>	0.45	受体型蛋白质酪氨酸磷酸酶 J Protein tyrosine phosphatase, receptor type, J
<i>TLE3</i>	0.46	转导素样分裂增强子 3, 果蝇同系物 Transducin-like enhancer of split 3, homolog of Drosophila

讨 论

本研究建立了异烟肼致大鼠肝脏毒性模型, 通过检测异烟肼作用后大鼠体重变化、血浆生化指标、肝脏病理切片等指标, 该模型被证明是成功的。

多数观点认为, 异烟肼的肝毒性机制是药物及其中间代谢产物对肝脏的直接毒性损伤作用, 也有观点认为机体对药物及其代谢产物发生了过敏反应, 因毒性中间产物引起肝细胞变性坏死。但这些肝毒性机制研究大都未从生物整体系统的角度出发, 也未从细胞内容物网络的层次上探求其分子细胞机制。采用基因芯片等高通量的研究方法可同时提供多个基因的变化情况, 为异烟肼及其肝脏毒性作用可能有哪些基因参与以及可能涉及的信息传导通路提供线索。

对表达差异基因进行功能分析后, 本研究发现差异基因中一个非常明显的特点是在 25 个上调基因中共包含 5 个 CYP450 的不同亚型。CYP450 实际上为同一家族的多种异构型, 是肝脏进行生物转化所依赖的最重要酶系。人类 CYP450 按基因编码分成至

少 4 个基因族 (CYP1、CYP2、CYP3 和 CYP4), 又可按英语 A、B、C……和阿拉伯数字 1、2、3、……进一步区分为不同亚族。药物经 CYP450 代谢排除或代谢为具有生物活性的物质发挥药理作用, 是该酶系的有益方面; 反之则为药物的不良反应。CYP450 可以通过以下途径产生药物不良反应: 某些药物在肝内通过 CYP450 代谢产生一些毒性产物, 如亲电子基、自由基和氧基等, 代谢产物与细胞膜或其他细胞成分起化学反应造成胞质膜和细胞器的脂质过氧化, 最终导致细胞坏死; CYP450 代谢产物可与 DNA 及各种蛋白质分子结合, 诱导自身抗体生成, 引起免疫病理损伤; 由于过量未代谢的药物聚集导致代谢该药物的 CYP450 亚型活性降低, 致使常量下转变为无毒性代谢产物的药物蓄积而产生不良反应。有研究发现, 异烟肼处理的大鼠肝匀浆丙二醛含量增加, 超氧化物歧化酶活性和还原型谷胱甘肽含量均低于对照^[7], 推测异烟肼的肝毒性属于 CYP450 产生药物不良反应的第一种机制。异烟肼处理能上调 CYP1A2、1A1 的 mRNA 表达。CYP1A2 在人类肝脏中普遍存在, 是药物代谢的一种主要 CYP450 亚型。CYP1A1 主要分布在肝外组织, 呈诱导性表达, 其诱

导剂可以为多环芳烃和四氯二苯并二噁英 (2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin, TCDD)。关于 CYP1A1 本身诱导变化与毒性效应的直接关系尚无定论, 但已知 TCDD 毒性发生机制与其诱导作用密切相关^[8]。

异烟肼处理还能调节一些与肝功能有关的重要基因表达, 如 ALT。ALT 长期以来作为肝功能受损的重要指标之一, 主要存在于肝细胞内, 当肝细胞膜破损时, ALT 即释放入血, 使血中 ALT 活性增高^[9]。

寡核苷酸芯片分子结果还筛选出另一组涉及脂质代谢和蛋白质代谢的基因, 如 *FABP2*、*CD36* 和 *IGFBP2*, 这 3 个基因在异烟肼组均表达上调。

FABP2 是细胞内脂质结合蛋白家族中的成员之一, 参与了细胞内长链脂肪酸的吸收、细胞内代谢和 (或) 转运, 尤其对游离脂肪酸在小肠的吸收有重要作用。普遍认为该基因与肥胖和胰岛素抵抗相关^[10]。*CD36* 抗原是一种白细胞分化抗原, 具有包括炎症、止血、免疫清除等多种生物学功能。目前认为 *CD36* 与脂质代谢及代谢紊乱有密切关系^[11-12]。脂蛋白脂质可以上调 *CD36* 基因和蛋白的表达, *CD36* 还参与动脉粥样硬化中泡沫细胞的形成^[13]。芯片分析发现异烟肼处理使与动脉硬化、脂质代谢异常有关的基因表达上调, 这与组织病理检查肝细胞大片状水样变性相符, 提示异烟肼的肝毒性与脂质代谢紊乱有密切关系。Bollarda 等^[14]报道大鼠给予肼处理后观察到肝细胞脂质沉积和肝糖元堆积; Troy 等^[15]报道兔给予异烟肼处理后发现脂肪变性和高甘油三酯与肝脏细胞坏死有强相关性; Sarich 等^[16-17]研究发现给予异烟肼酰胺水解酶抑制剂可明显抑制肼的产生、甘油三酯的累积以及高甘油酯血症的发生。本研究结果与上述研究相一致。

生长激素促进生长作用的发挥是由胰岛素样生长因子-I (insulin-like growth factor-I, IGF-I) 介导的, 而 IGF-I 的作用依赖于 IGF 特异性结合蛋白 (insulin-like growth factor binding proteins, IGF-BPs) 来调节。有研究发现营养不良引起生长障碍, 伴有血清 IGF-BP2 降低, 而肝脏 IGF-BP2 mRNA 却升高, 还发现 IGF-BP2 对蛋白食物较为敏感, 当蛋白摄入降低时, 肝脏 mRNA 明显升高^[18]。血清 IGF-BP2 水平与肝脏 mRNA 表达不一致, 可能与 IGF-BP2 蛋白表达障碍或异常代谢有关。异烟肼处理后大鼠肝脏 IGF-BP2 mRNA 明显升高推测与蛋白异常代谢和给药后肝脏受损继发引起的大鼠营养不良有关。

综上所述, 本研究筛选了与异烟肼肝损伤密切相关的差异表达基因, 这些基因包括一些与肝药酶活性、脂肪代谢和蛋白质代谢等相关的基因。寡核苷酸芯片分析为更好地理解异烟肼肝毒性作用机制提供了许多有价值信息。此外, 实验中还筛选到一些显著差异表达的功能未知基因, 它们与异烟肼肝损伤之间关系还有待进一步生物信息学分析。

(本文图 1、3、4 见插图第 1、2 页)

参 考 文 献

- [1] 任晓菲, 许建明. 急性药物性肝损伤住院病例调研分析 [J]. 安徽医科大学学报, 2007, 42(4):458-461.
- [2] Pal R, Vaiphei K, Sikander A, *et al.* Effect of garlic on isoniazid and rifampicin-induced hepatic injury in rats [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(4):636-639.
- [3] Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, *et al.* An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(8):935-952.
- [4] 周艳杰. 异烟肼对大鼠肝组织 bax、bcl-2 表达的影响 [J]. 毒理学杂志, 2006, 20(3):161-162.
- [5] 陈勇, 韩风梅, 蔡敏. 中药肝脏毒性评价的基因芯片技术研究 [J]. 中国医药学报, 2003, 18(6):336-338.
- [6] Ashburner M, Ball CA, Blake JA, *et al.* Gene ontology: tool for the unification of biology. The Gene Ontology Consortium [J]. *Nat Genet*, 2000; 25(1):25-29.
- [7] 查月芳, 曾文, 胡建军, 等. 主要抗结核药物肝脏毒性的动物实验研究 [J]. 中国防痨杂志, 2006, 28(3):174-177.
- [8] 朱大岭, 韩维娜, 张荣. 细胞色素 P450 酶系在药物代谢中的作用 [J]. 医药导报. 2004, 23(7):440-443.
- [9] 叶应妩. 全国临床检验操作规程 [M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 294.
- [10] Boullu SS, Lepretre F, Hedelin G, *et al.* Type 2 diabetes mellitus: association study of five candidate genes in an Indian population of Guadeloupe, genetic contribution of *FABP2* polymorphism [J]. *Diabetes Metab*, 1999, 25(2):150-156.
- [11] Han J, Hajjar DP, Tauras JM, *et al.* Cellular cholesterol regulates expression of the macrophage type B scavenger receptor, *CD36* [J]. *Lipid Res*, 1999, 40(5):830-838.
- [12] Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JG, *et al.* PPAR gamma promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL [J]. *Cell*, 1998, 93(2):241-252.
- [13] Nagy L, Tontonoz P, Alvarez JG, *et al.* Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of

- PPARgamma [J]. *Cell*, 1998, 93(2):229-240.
- [14] Bollarda ME, Keuna HC, Beckonerta O, *et al.* Comparative metabonomics of differential hydrazine toxicity in the rat and mouse [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2005, 204(2):135-151.
- [15] Troy C, Sarich MY, Ting Z *et al.* Role of hydrazine in the mechanism of isoniazid hepatotoxicity in rabbits [J]. *Arch Toxicol*, 1996, 70(12):835-840.
- [16] Sarich TC, Adams SP, Wright JM. The role of l-thyroxine and hepatic reductase activity in isoniazid-induced hepatotoxicity in rabbits [J]. *Pharmacol Res*, 1998, 38(3):199-207.
- [17] Sarich TC, Adams SP, Petricca G, *et al.* Inhibition of isoniazid-induced hepatotoxicity in rabbits by pretreatment with an amidase inhibitor [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 289(2):695-702.
- [18] 周 湘, Maniar S, Kleinknecht C. 食物对胰岛素样生长因子-I 及其结合蛋白的影响 [J]. *中日友好医院学报*, 1997, 11(2):14-17.

(2008-07-24 收稿)