

NAT2基因多态性与异烟肼血药浓度关系的研究

王俊龙*, 李畏娴, 杜庭彦, 徐春花, 朱翔[#]

昆明市第三人民医院药学部, 云南 昆明

收稿日期: 2024年10月11日; 录用日期: 2024年12月31日; 发布日期: 2025年1月9日

摘要

目的: 通过对肺结核患者进行异烟肼血药浓度监测, 以及NAT2基因多态性检测, 探讨NAT2基因多态性与异烟肼血药浓度之间的关系。方法: 研究对象为昆明市第三人民医院2020年结核科诊断为初治肺结核的患者, 共纳入62例, 规律口服异烟肼5天, 用药后2 h采外周静脉血检测其血药浓度, 同时提取DNA, 用Sanger法进行NAT2基因多态性分析; SPSS 22 Pearson相关性分析影响异烟肼血药浓度的因素(包括性别、年龄、体重、NAT2基因多态性)。结果: 性别、年龄、体重与异烟肼血药浓度不具有相关性, 而NAT2代谢型异烟肼血药浓度具有相关性; 62例患者中, NAT2快代谢型22例(35.5%), 中间代谢型29例(46.8%), 慢代谢型11例(17.7%); 11例慢代谢型患者中, NAT2*6A*6A有6例, 占比54.5%, NAT2*7B*7B有4例, 占比36.4%, NAT2*5B*5B有1例, 占比9.1%。Pearson相关性分析提示, NAT2基因多态性与异烟肼血药浓度具有相关性, $P = 0.03$ 。结论: NAT2*6A*6A与NAT2*7B*7B基因型可能为主要的NAT2慢代谢型, 携带该等位基因的患者易导致异烟肼血药浓度偏高; NAT2基因多态性与异烟肼血药浓度具有相关性。NAT2基因多态性是影响异烟肼血药浓度的重要因素之一, 临床在使用异烟肼时可根据NAT2基因多态性调整用药剂量, 同时监测其血药浓度以达到更精准的治疗方案。

关键词

异烟肼, 血药浓度, N-乙酰基转移酶2, 基因多态性

Study on the Relationship between NAT2 Gene Polymorphism and Isoniazid Drug Concentration in Blood

Junlong Wang*, Weixian Li, Tingyan Du, Chunhua Xu, Xiang Zhu[#]

Department of Pharmacy, The Third People's Hospital of Kunming, Kunming Yunnan

*第一作者。

[#]通讯作者。

文章引用: 王俊龙, 李畏娴, 杜庭彦, 徐春花, 朱翔. NAT2 基因多态性与异烟肼血药浓度关系的研究[J]. 生物医学, 2025, 15(1): 29-37. DOI: 10.12677/hjbm.2025.151004

Abstract

Objective: The relationship between NAT2 gene polymorphism and isoniazid drug concentration in blood was investigated by monitoring isoniazid drug concentration in blood and detecting NAT2 gene polymorphism in patients with pulmonary tuberculosis. **Methods:** A total of 62 patients diagnosed with newly treated tuberculosis in the tuberculosis Department of Kunming Third People's Hospital in 2020 were included in the study. Isoniazid was taken orally for 5 days, and peripheral venous blood was collected 2 hours after administration to detect the drug concentration in blood. Meanwhile, DNA was extracted and NAT2 gene polymorphism was analyzed by the Sanger method. SPSS 22 Pearson correlation analysis was performed to analyze the factors influencing isoniazid drug concentration in blood (including sex, age, weight, NAT2 gene polymorphism). **Results:** There was no correlation between sex, age and body weight and isoniazid drug concentration in blood, but there was a correlation between NAT2 metabolism isoniazid drug concentration in blood. Among the 62 patients, there were 22 NAT2 fast metabolizers (35.5%), 29 NAT2 intermediate metabolizers (46.8%) and 11 NAT2 slow metabolizers (17.7%). Among the 11 patients with slow metabolism, there were 6 cases of NAT2*6A*6A, accounting for 54.5%, 4 cases of NAT2*7B*7B, accounting for 36.4%, and 1 case of NAT2*5B*5B, accounting for 9.1%. Pearson correlation analysis showed that the polymorphism of NAT2 gene was correlated with isoniazid drug concentration in blood ($P = 0.03$). **Conclusions:** The NAT2*6A*6A and NAT2*7B*7B genotypes may be the main slow metabolizers of NAT2, and patients carrying this allele are prone to high drug concentration in blood of isoniazid. There was a correlation between NAT2 gene polymorphism and isoniazid drug concentration in blood. NAT2 gene polymorphism is one of the important factors affecting the drug concentration in blood of isoniazid. In clinical use of isoniazid, the dose can be adjusted according to the NAT2 gene polymorphism, and the drug concentration in blood can be monitored to achieve a more accurate treatment plan.

Keywords

Isoniazid, Drug Concentration in Blood, N-Acetyltransferase 2, Gene Polymorphism

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

结核病(Tuberculosis, TB), 是一种由结核分枝杆菌(Mycobacterium tuberculosis, MTB)感染引起的严重危害人类健康的慢性呼吸道传染病, 是全球十大死亡原因之一。据世界卫生组织(WHO)报道[1][2], 2018年全球约有 1000 万人新发结核病, 2019 年约有 996 万人, 相当于每 10 万人中就有 132 人罹患结核病。中国作为结核病高负担国家, 2018 年约有 86.6 万人新发结核病, 2019 年约有 83.3 万人, 相当于每 10 万人中就有 60 人罹患结核病。异烟肼(Isoniazid, INH)作为一线抗结核药物, 能够影响 MTB 细胞壁的合成, 对生长旺盛的 MTB 呈杀菌作用, 是目前抗结核治疗的基础药物之一。目前临床上 INH 多采用指南推荐剂量 4~6 mg/Kg/天给药[3], 但患者血药浓度却存在非常大的差异(3~7 倍) [4]-[8], 在我院临床工作中也常遇到这样问题, 目前国内外多数研究报道认为造成这种现象的原因主要是不同个体代谢 INH 的程度不同。2015 年 7 月, 国家卫健委颁布了一项指南《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)》[5],

指出在使用异烟肼时可以根据 NAT2 基因多态性适当调整其剂量, 剂量调整的总原则是快代谢型 > 中间代谢型 > 慢代谢型。但该指南并未给出其他的具体建议, 而在 2021 年最新专家共识[9]里不但给出了 NAT2 基因型与乙酰化代谢类型的关系, 患者乙酰化类型与异烟肼用药建议, 同时还给出了异烟肼血药浓度监测时的采血时间点, 采血注意事项, 目标浓度范围, NAT2 基因多态性检测技术, 质量控制等相关的规范意见。因此本研究拟通过入组肺结核患者进行异烟肼血药浓度监测, 再检测 NAT2 基因多态性, 探讨其与异烟肼血药浓度的关系。

2. 材料与方法

2.1. 初治结核患者异烟肼血药浓度检测

入组条件: 病例来源为我院 2020 年结核一科诊断为初治肺结核的患者。排除中重度(中度肝损伤: ALT (2-5) × ULN 或 TBIL < 2 × ULN; 重度肝损伤: ALT > 5 × ULN, TBIL > 5 × ULN 或 ALT > 3 × ULN 且 TBIL > 5 × ULN)肝损伤患者, 排除严重肾功能不全患者(肌酐清除率 < 30 ml/min)患者; 排除有严重造血系统疾病(如白血病、再生障碍性贫血)或其它严重或进行性基础疾病(如恶性肿瘤)患者; 排除合并使用肝药酶抑制剂(氯丙嗪、西咪替丁、环丙沙星、甲硝唑、保泰松等)及诱导剂(苯妥英、苯巴比妥、卡马西平、格鲁米特等, 利福平除外)。

入组患者基本信息: 按上述条件筛选后, 本次研究共纳入了 67 例患者(男 42, 女 25), 其中 5 例(男 4, 女 1)因患者出院排除。62 例中, 男 38 例, 女 24 例; 最小年龄 17 岁, 最大年龄 64 岁, 平均年龄 37.5 岁; 最小体重 41 Kg, 最大体重 87 Kg, 平均体重 66.5 Kg。见表 1。

Table 1. Patient basic information table

表 1. 患者基本信息表

基本信息	最小	最大	($\bar{x} \pm s$)
年龄(岁)	17	64	37.5 ± 10.99
体重(Kg)	41	87	62.5 ± 10.82

给药剂量: 所有患者异烟肼给药剂量按 5 mg/Kg 计算, 四舍五入后取整数剂量给药, 口服。

采血时间: 患者规律服用异烟肼 5 天, 在下次用药后 2 h 用 EDTA 抗凝管采集外周静脉血 3~5 ml, 采血后立即放冰箱冷藏, 6 h 内均检测完成。

2.2. NAT2 基因多态性分析

方法: 双脱氧链终止法(Sanger 法), 其原理为根据核苷酸在某一固定的点开始, 随机在一个特定的碱基处终止, 在每个碱基后面进行荧光标记, 产生 A、T、C、G 四组不同长度的核苷酸, 再进行毛细管电泳, 从而获得 DNA 碱基序列。SNP 序列在 NCBI 网站上获取, 以碱基形式呈现。

引物设计: 长度大约在 18~24 bp 内, 理论退火温度 Tm 值约在 55℃~65℃, G + C 含量约 35%~75%, 扩增片段大小通常小于 800 bp, 其引物信息见表 2。

PCR 扩增目的片段, 反应体系、扩增程序见表 3、表 4。

测序 PCR 反应: 将合成好的引物用 1×TE 溶解到浓度为 10 pmol, 将一组中的引物加到一起, 混匀, 离心, 然后配制 PCR 体系: DNA 1.5 μl, 2×PCR mix 7.5 μl, 混合引物 2 μl, H₂O 补至 15 μl。将配制的 PCR 总管分装到 96 孔 PCR 板中, 离心, 每孔加入 2 μl DNA 样品, 离心, 上 PCR 仪, 上机条件见表 5。

PCR 产物纯化: 取 3 μl PCR 产物用 ExoI AP 纯化, 主要是用 ExoI 去除反应产物中的剩余引物, Fast AP 去除反应中剩余的 DNTP。37℃ 15 min, 80℃ 15 min, 干燥后 4℃ 避光保存, 纯化体系见表 6。

Table 2. NAT2 primer information
表 2. NAT2 引物信息

引物名称	碱基序列(5' → 3')
NAT2-341-前向引物	CAAATACAGCACTGGCATGGTTC
NAT2-341-反向引物	Bio-GAAAATGCAAGGCACCTGAG
NAT2-341-测序引物	CTCCTGCAGGTGACCA
NAT2-590-前向引物	Bio-GACCAAATCAGGAGAGAGCAGTAT
NAT2-590-反向引物	CCACCAAACAGTAAACCCCTTCT
NAT2-590-测序引物	TAGACTCAAAATCTTCAATT
NAT2-857-前向引物	GTGGGCTTCATCCTCACCTATAGA
NAT2-857-反向引物	Bio-CGTGAGGGTAGAGAGGATATCTGA
NAT2-590-测序引物	CCAAACCTGGTGATG

Table 3. PCR reaction system
表 3. PCR 反应体系

引物序列 PCR 反应体系(25 µl)	
模板	1 µl
引物 F/R (10 µM)	0.5 µl/0.5 µl
10 * buffer	2.5 µl
dNTPs	0.5 µl
ddH ₂ O	19.5 µl
酶	0.5 µl

Table 4. PCR amplification program
表 4. PCR 扩增程序

PCR 扩增程序		
95°C	5 min	1 次循环
95°C	30 s	35 次循环
55°C	30 s	
72°C	40 s	
72°C	7 min	1 次循环
4°C	forever	

Table 5. PCR machine operating conditions
表 5. PCR 仪上机条件

PCR 仪上机条件	
95°C	3 min
94°C	15 s
55°C	15 s
72°C	30 s
72°C	3 min

Table 6. Purification system for PCR products
表 6. PCR 产物纯化体系

PCR 产物纯化体系	
PCR 产物	3 μ l
ExoI	0.2 μ l
Fast AP	0.8 μ l
ExoI buffer	0.7 μ l
H ₂ O	补至 7 μ l

上样测序：取出变性后的样品，采用 3730XL 进行测序。测序结果出来后按 2021 年《结核病患者 N-乙酰基转移酶 2 编码基因多态性检测与异烟肼合理用药专家共识》推荐得出患者 NAT2 代谢类型。

3. 结果

3.1. 初治结核患者异烟肼血药浓度检测

初次检测 25 例(男 14、女 11)异烟肼在有效血药浓度范围内(3~6 mg/L)，26 例(男 17、女 9)异烟肼血药浓度 < 3.0 mg/L，11 例(男 7、女 4)异烟肼血药浓度 > 6.0 mg/L。见表 7。

Table 7. Initial detection of isoniazid blood concentration
表 7. 初次检测异烟肼血药浓度情况

初次检测结果	总例数(例)	男(例)	女(例)	平均浓度(mg/L)
3~6 mg/L	25	14	11	4.41
<3.0 mg/L	26	17	9	1.51
>6.0 mg/L	11	7	4	7.34

3.2. NAT2 基因多态性分析

测序峰形图：采用双脱氧链终止法(Sanger 法)检测，根据结果峰型图判断位点是否发生突变，若某个位点与已知序列野生型一样，说明没有发生突变，如果不一样，说明发生了突变，如果是双峰，说明是杂合子。见图 1。

测序结果：62 例患者中，NAT2 快代谢型 22 例(男 14，女 8)，占比 35.5%，中间代谢型 29 例(男 16，女 13)，占比 46.8%，慢代谢型 11 例(男 8，女 3)，占比 17.7%，见表 8。

11 例慢代谢型患者中，NAT2*6A*6A 有 6 例，占慢代谢型患者比例为 54.5%，NAT2*7B*7B 有 4 例，占慢代谢型患者比例为 36.4%，NAT2*5B*5B 有 1 例，占慢代谢型患者比例为 9.1%。62 例患者中，341(T→C)野生纯合 TT 型 49 例，占比 79.0%，突变杂合 TC 型 12 例，占比 19.4%，突变纯合 CC 型 1 例，占比 1.6%；590(G→A)野生纯合 GG 型 37 例，占比 59.7%，突变杂合 19 例，占比 30.6%，突变纯合 6 例，占比 9.7%；857(G→A)野生纯合 GG 型 43 例，占比 69.4%，突变杂合 15 例，占比 24.2%，突变纯合 4 例，占比 6.4%，见表 9。

3.3. Pearson 相关性分析

利用相关分析研究异烟肼血药浓度(mg/L)分别和 NAT2 代谢型，体重(Kg)，年龄(岁)，性别共 4 项之间的相关关系，使用 Pearson 相关系数去表示相关关系的强弱情况。从分析结果可知：性别、年龄、体重

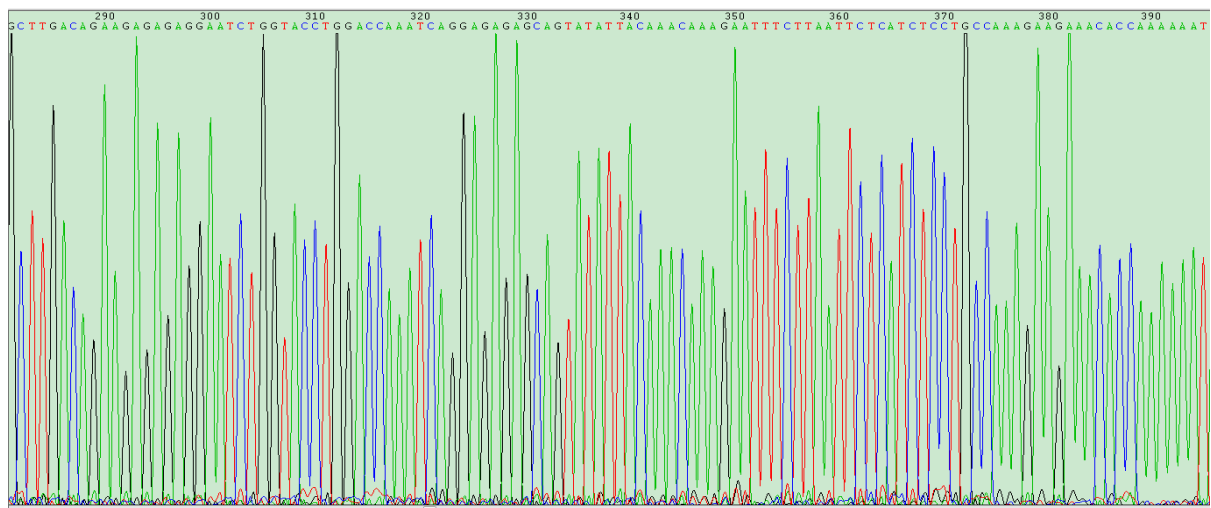


Figure 1. Sequencing peak shape chart
图 1. 测序峰形图

Table 8. Sequencing results
表 8. 测序结果

NAT2 代谢型	男(例)	女(例)	合计(例)	占比	初次给药平均浓度
快代谢型	14	8	22	35.5%	1.61 mg/L
中间代谢型	16	13	29	46.8%	4.02 mg/L
慢代谢型	8	3	11	17.7%	7.11 mg/L

Table 9. Frequency of base mutations
表 9. 碱基突变频率

位点	341 (T → C)			590 (G → A)			857 (G → A)		
基因型	TT	TC	CC	GG	GA	AA	GG	GA	AA
例数	49	12	1	37	19	6	43	15	4
占比	79.0%	19.4%	1.6%	59.7%	30.6%	9.7%	69.4%	24.2%	6.4%

Table 10. Pearson correlation analysis
表 10. Pearson 相关性分析

影响因素	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	结果
性别	0.030	0.816	无相关性
年龄	0.227	0.076	无相关性
体重	0.055	0.672	无相关性
NAT2 代谢型	0.276	0.030	具有相关性

与异烟肼血药浓度不具有相关性，而 NAT2 代谢型异烟肼血药浓度具有相关性，见表 10 和图 2。

4. 讨论

NAT2 是人体中一种重要代谢酶，异烟肼在体内主要依赖该酶的代谢(约占 50%~90%)。目前 NAT2

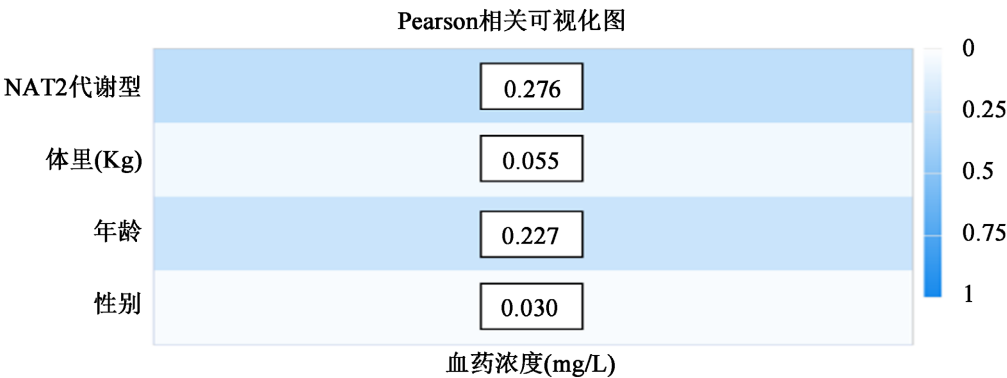


Figure 2. Pearson correlation visualization
图 2. Pearson 相关性可视化图

代谢型主要分为三种类型：快乙酰化型、中间乙酰化型和慢乙酰化型[10]。慢乙酰化型增加了异烟肼经酰胺酶代谢为酰肼的途径，后者易产生毒性物质，该代谢型的患者可能与肿瘤、帕金森病等多种疾病的发生和发展有关[11]-[14]。不同地区(主要为亚洲、欧洲、美洲和非洲)、不同种族(主要体现在黄种人、白种人和黑人)的人群，其 NAT2 基因型存在明显的差异[15][16]。国内王宁[17]等经文献检索，纳入了国内 10 项研究，包含 4010 例个体 NAT2 基因型分布数据，研究地区包含了北京、上海、广州、长沙、郑州、南宁和台北，其结果 NAT2 快代谢基因型占 25.79%，中间代谢基因型占 50.87%，慢代谢基因型占 23.34%。本研究 62 患者中，NAT2 快代谢型 22 例，占比 35.5%；中间代谢型 29 例，占比 46.8%；慢代谢型 11 例，占比 17.7%。这与上述国内报道略有出入，分析原因可能有以下两点：1、本次研究纳入病例数少，62 例，可能存在样本量稍有偏差的情况；2、纳入病例中主要为云南地区人群，其次为贵州、四川、重庆、广西等地，汉族占比高 77.42%(48/62)，壮族次之 16.13%(10/62)，其次彝族 3.23%(2/62)、回族 1.61%(1/62)、纳西族 1.61%(1/62)，因此可能存在地区和种族差异。

目前多数研究认为 NAT2 基因多态性在异烟肼等药物的代谢过程中起了重要的作用[18][19]，采用标准化剂量 4~6 mg/L 给药后，患者血药浓度却存在非常大的差异(3~7 倍) [4]-[8]。国内有研究报道[20]，NAT2 慢代谢型患者的异烟肼血浆浓度与快代谢型患者的血浆浓度存在差异，国外也有类似的报道[21]。上述研究说明 NAT2 基因型与异烟肼的血药浓度具有一定相关性。但也有少数报道 NAT2 快、中、慢代谢型与异烟肼血药浓度关系比较，差异无统计学意义[22]。张亮等[23]单因素分析的结果表明，年龄、体表面积、白蛋白水平、肝功能水平、合并基础疾病与异烟肼血药浓度存在显著的相关性，而性别和 NAT2 的两个位点的基因多态性没有显著相关性。本研究中，异烟肼血药浓度与 NAT2 基因多态性之间具有显著的正相关性($P = 0.03$)，与国内多数报道相符。此外，本次研究中 NAT2*6A*6A 与 NAT2*7B*7B 基因型占慢代谢型比例为 90.9%，可能为主要的 NAT2 慢代谢型。

5. 结论

NAT2*6A*6A 与 NAT2*7B*7B 基因型可能为主要的 NAT2 慢代谢型，携带该等位基因的患者易导致异烟肼血药浓度偏高；NAT2 基因多态性与异烟肼血药浓度具有相关性。NAT2 基因多态性是影响异烟肼血药浓度的重要因素之一，临床在使用异烟肼时可根据 NAT2 基因多态性调整用药剂量，同时监测其血药浓度以达到更精准的治疗方案。

基金项目

昆明市卫健委卫生科研课题项目(项目编号：2022-13-01-003)。

参考文献

- [1] 罗一婷, 翁榕星, 等. 2019 WHO 全球结核报告: 全球与中国关键数据分析[J]. 新发传染病电子杂志, 2020, 5(1): 47-50.
- [2] 高静韬, 刘宇红. 2020 年世界卫生组织全球结核病报告要点解读[J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(1): 1-6.
- [3] 中国防痨协会. 耐药结核病化学治疗指南(2019 年简版) [J]. 中国防痨杂志, 2019, 41(10): 1025-1073.
- [4] 刘诚诚, 金海霞, 徐建, 等. 结核病患者 N-乙酰基转移酶 2 基因型与异烟肼血药浓度关系的研究[J]. 中国防痨杂志, 2013(3): 179-182.
- [5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 国家卫生计生委医政医管局关于印发《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)》和《肿瘤个体化治疗检测技术指南(试行)》的通知, 国卫医医便函[2015]240 号[Z]. 2015-07-29.
- [6] Huang, Y. (2014) Recent Progress in Genetic Variation and Risk of Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury. *Journal of the Chinese Medical Association*, **77**, 169-173. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2014.01.010>
- [7] Chen, B., Cai, W., Li, J. and Cao, X. (2009) Estimating N-Acetyltransferase Metabolic Activity and Pharmacokinetic Parameters of Isoniazid from Genotypes in Chinese Subjects. *Clinica Chimica Acta*, **405**, 23-29. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.03.045>
- [8] Chen, B., Cao, X. and Li, J. (2011) Gene Dose Effect of NAT2 Variants on the Pharmacokinetics of Isoniazid and Acetylisoniazid in Healthy Chinese Subjects. *Drug Metabolism and Drug Interactions*, **26**, 113-118. <https://doi.org/10.1515/dmdi.2011.016>
- [9] 首都医科大学附属北京胸科医院《中国防痨杂志》编辑委员会. 结核病患者 N-乙酰基转移酶 2 编码基因多态性检测与异烟肼合理用药专家共识[J]. 中国防痨杂志, 2021, 43(11): 1107-1112.
- [10] McDonagh, E.M., Boukouvala, S., Aklillu, E., Hein, D.W., Altman, R.B. and Klein, T.E. (2014) PharmGKB Summary: Very Important Pharmacogene Information for N-Acetyltransferase 2. *Pharmacogenetics and Genomics*, **24**, 409-425. <https://doi.org/10.1097/fpc.0000000000000062>
- [11] 陈亮亮, 胡文豪, 刘魁, 等. N-乙酰基转移酶 2 基因多态性与膀胱癌的易感性在亚洲人群中的 Meta 分析[J]. 临床泌尿外科杂志, 2014, 29(2): 118-124.
- [12] Chen, H., Cao, Y., Hu, W., Liu, X., Liu, Q., Zhang, J., et al. (2006) Genetic Polymorphisms of Phase II Metabolic Enzymes and Lung Cancer Susceptibility in a Population of Central South China. *Disease Markers*, **22**, 141-152. <https://doi.org/10.1155/2006/436497>
- [13] Quan, L., Chattopadhyay, K., Nelson, H.H., Chan, K.K., Xiang, Y., Zhang, W., et al. (2016) Differential Association for n-Acetyltransferase 2 Genotype and Phenotype with Bladder Cancer Risk in Chinese Population. *Oncotarget*, **7**, 40012-40024. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9475>
- [14] Zhang, M., Wang, S., Wilffert, B., Tong, R., van Soolingen, D., van den Hof, S., et al. (2018) The Association between the NAT2 Genetic Polymorphisms and Risk of DILI during Anti-TB Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **84**, 2747-2760. <https://doi.org/10.1111/bcp.13722>
- [15] Hein, D.W. and Millner, L.M. (2020) Arylamine N-Acetyltransferase Acetylation Polymorphisms: Paradigm for Pharmacogenomic-Guided Therapy—A Focused Review. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, **17**, 9-21. <https://doi.org/10.1080/17425255.2021.1840551>
- [16] Walker, K., Ginsberg, G., Hattis, D., Johns, D.O., Guyton, K.Z. and Sonawane, B. (2009) Genetic Polymorphism in n-Acetyltransferase (NAT): Population Distribution of NAT1 and NAT2 Activity. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, **12**, 440-472. <https://doi.org/10.1080/10937400903158383>
- [17] 王宁, 郑璐瑶, 孟秀娟, 等. 中国人群 N-乙酰基转移酶 2 基因型分布特征及不同基因分型方法的比较[J]. 中国防痨杂志, 2022, 44(6): 625-634.
- [18] Zhang, D., Hao, J., Hou, R., Yu, Y., Hu, B. and Wei, L. (2019) The Role of NAT2 Polymorphism and Methylation in Anti-Tuberculosis Drug-Induced Liver Injury in Mongolian Tuberculosis Patients. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, **45**, 561-569. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13097>
- [19] Araujo-Mariz, C., Militão de Albuquerque, M.d.F.P., Lopes, E.P., Ximenes, R.A.A., Lacerda, H.R., Miranda-Filho, D.B., et al. (2020) Hepatotoxicity during TB Treatment in People with HIV/AIDS Related to NAT2 Polymorphisms in Pernambuco, Northeast Brazil. *Annals of Hepatology*, **19**, 153-160. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.09.008>
- [20] 许飞虹. 结核病患者 NAT2 基因型、四种抗结核药物血浆浓度及其肝功能之间的相关性研究[D]: [硕士学位论文文]. 张家口: 河北北方学院, 2014: 19-29.
- [21] Singh, N., Dubey, S., Chinnaraj, S., Golani, A. and Maitra, A. (2009) Study of NAT2 Gene Polymorphisms in an Indian

Population: Association with Plasma Isoniazid Concentration in a Cohort of Tuberculosis Patients. *Molecular Diagnosis & Therapy*, **13**, 49-58. <https://doi.org/10.1007/bf03256314>

- [22] 张敏, 徐娜, 李星星, 等. NAT2 基因多态性与抗结核药物血药浓度相关性分析[J]. 成都医学院学报, 2022, 17(3): 311-315.
- [23] 张亮, 冯泉, 林霏申, 等. 异烟肼血药浓度的影响因素分析[J]. 药学与临床研究, 2018, 26(6): 1-4.