

MAPK1 基因多态性与 EGFR 敏感型非小细胞肺癌患者 吉非替尼肝毒性的相关性

冯 薇¹, 陈 曦², 管少兴¹, 张 力², 黄 民¹, 王雪丁^{1*}

(中山大学 1. 药学院临床药理研究所, 2. 肿瘤防治中心, 广东 广州 510060)

摘要: 肝毒性的发生是限制吉非替尼临床使用的重要原因, 为了更好实现吉非替尼的精准用药, 本研究希望能够寻找到可以解释并预测吉非替尼所导致的肝毒性的遗传变异。本研究总共纳入 90 例非小细胞肺癌晚期的患者进行临床研究。使用 MALDI-TOF 平台对 26 个 SNPs 进行基因分型。在后续分析中, 纳入性别、年龄及吸烟状况等混杂因素以评估各 SNP 对吉非替尼导致的肝毒性的影响, 进行多因素分析后, 得出肝毒性的严重程度与促分裂元活化蛋白激酶 1 (MAPK1) rs13515 相关 (OR=9.467, P=0.074)。本研究通过对吉非替尼药物基因组学的研究确定了其药物性肝损伤的一个预测因素, 这些发现有助于设计针对吉非替尼或类似靶向药物的特定毒性的临床试验, 从而使患者在长期吉非替尼治疗中受益。

关键词: 吉非替尼; 非小细胞肺癌; 肝毒性; 药物基因组学

中图分类号: R969.3

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2018) 05-0760-05

Relationship between MAPK1 gene polymorphism and gefitinib hepatotoxicity in NSCLC patients with activating EGFR mutations

FENG Wei¹, CHEN Xi², GUAN Shao-xing¹, ZHANG Li², HUANG Min¹, WANG Xue-ding^{1*}

(1. Institute of Clinical Pharmacology, School of Pharmaceutical Sciences,

2. Cancer Centre, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China)

Abstract: The hepatotoxicity of gefitinib is an important factor limiting its clinical application. In order to control the toxicity, we conducted this study to find the gene variation that can explain and predict the occurrence and severity of hepatotoxicity of gefitinib. Ninety patients with non-small cell lung cancer were included in the retrospective clinical study. Detailed hepatotoxicity induced by gefitinib and epidemiological characteristics were recorded. Twenty-six candidate single-nucleotide polymorphisms of molecular targets, metabolic enzymes, transporters and chemokines were genotyped by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight platform. Various confounding factors, such as age, gender and smoking status, were included in the follow-up analysis and variability in the extent of hepatotoxicity was best explained by a multivariate logistic regression model incorporating. The severity of hepatotoxicity was associated with mitogen-activated protein kinase 1 rs13515 (OR=9.467, P=0.074). The research about pharmacogenomic of gefitinib identified the determinants of the drug-induced liver injury. These findings provide a basis to design clinical trials targeting a particular toxicity of gefitinib or similarly targeted agents to benefit patients on long-term gefitinib treatment.

Key words: gefitinib; non-small cell lung cancer; liver toxicity; pharmacogenomics

收稿日期: 2018-01-12; 修回日期: 2018-02-22.

基金项目: “十二五”国家科技重大专项资助项目 (2012ZX09506001-004); 国家重点研发计划项目 (2016YFC0905000).

*通讯作者 Tel: 86-20-39943027, Fax: 86-20-39943000, E-mail: wangxd@mail.sysu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2018-0048

据统计,肺癌已经成为我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,发病率为 73.33 万/年,死亡率为 61.02 万/年^[1]。其中非小细胞肺癌 (NSCLC) 约占肺癌总数的 80%~85%,其中携带上皮细胞生长因子受体 (*EGFR*) 敏感型突变的肺癌患者占我国 NSCLC 患者的 30%~40%。吉非替尼已成为 *EGFR* 敏感型 NSCLC 患者的一线用药,该药虽疗效好,但是临床用药仍受不良反应的困扰,如皮疹、腹泻和肝毒性等^[2]。其中吉非替尼的肝毒性发生率高,约为 40%,严重者需要停药或换药^[3]。

吉非替尼的肝毒性发生机制不清,其体内药动学过程复杂,其中细胞色素 P450 3A4 酶 (*CYP3A4*)、尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1 (*UGT1A1*)、谷胱甘肽 S 转移酶 (*GSTM3*、*GSTA1*)、可溶性超氧化物歧化酶 (*SOD1*)、ATP 结合盒 (*ABC*) 转运蛋白 (*ABCB4*、*ABCC4* 和 *ABCG2*) 均参与其生物转化与转运,这些基因遗传多态性对药物在体内的转化、生物利用度及分布具有重要的影响^[4,5]。吉非替尼作为酪氨酸激酶抑制剂 (*TKI*),其作用靶点为 *EGFR*,*EGFR* 相关信号通路中的多种信号分子如转化蛋白 1 (*SHC1*)、信号传导及转录激活因子 (*STAT3*) 和促分裂原活化蛋白激酶 1 (*MAPK1*) 等的遗传多态性均可能影响其药物反应^[6,7]。其中 *MAPK1* 也称为细胞外信号调节激酶 (*ERK*) 作为多种生物化学信号的整合点,参与多种细胞过程,如增殖、分化、转录调节和发育,在近来的研究中愈发受到重视。同时,根据报道,炎症因子在肝损伤的发生中也有一定的促进作用,因而考察趋化因子 12 (*CXCL12*)、白细胞介素-10 (*IL-10*) 和白细胞介素-1A (*IL-1A*) 等相关炎症因子的遗传多态性对吉非替尼肝毒性的影响也十分必要^[8]。

吉非替尼的肝毒性发生的具体机制仍不清楚,但肯定是多种因素共同作用的结果,可能与吉非替尼本身的靶向通路有关,也可能与其在人体内的代谢和分布相关,炎症因子在肝损伤的发生中也是不可或缺的,因而,本研究系统考察了参与吉非替尼体内转化过程中 15 种重要基因的 26 个单核苷酸多态性 (*SNP*) 对肝毒性的影响,以期发现肝毒性的遗传生物标志物,更好地指导吉非替尼的临床精准用药。

材料与方法

试剂与仪器 血液 DNA 提取试剂盒 (中国天根试剂公司); CompleteiPLEX Gold Genotyping Reagent Set 384 试剂盒、DNA 质谱阵列基因分析系统 (美国 Agena Bioscience 公司); Abbott Architect tacrolimus

assay 试剂盒、IMX 全自动免疫分析仪 (美国 Abbott 公司); Veriti 梯度 PCR 仪 (美国 ABI 公司)。

患者和研究设计 本研究在 2015~2017 年期间于中山大学肿瘤防治中心 (中国广州) 纳入 90 例 NSCLC 患者,入组患者每日用药均为 250 mg,直至患者耐药,用已验证的 LC-MS/MS 方法定期检测患者药物的稳态谷浓度^[9]。纳入标准为年龄 ≥ 18 岁,具有足够的血液学、肾脏和肝脏功能,组织学或分子学诊断证实为 NSCLC,入组期间只接受吉非替尼的治疗。排除标准是患者具有无法控制的全身性疾病,依从性差,并接受 *CYP3A4* 或 *CYP3A5* 抑制剂,如圣约翰草或西咪替丁的治疗。该研究经中山大学肿瘤防治中心伦理委员会批准。所有参与者均获得书面知情同意书。该试验在 ClinicalTrials.gov 上注册,编号为 NCT01994057。

毒性评估: 入组患者每月进行一次体格检查和常规实验室检查 (血液学和生化评估)。所有不良事件均记录在案,并根据 NCI 不良事件通用标准 4.03 版进行分级。

基因分型 收集每名患者的外周血液 3 mL,基因组 DNA 通过基因组 TIANGENTM TIANamp 血液 DNA 试剂盒 (DP348) 提取。使用 Agena®Sequenom MassArray Analyzer 4 系统 (MALDI-TOF 平台) 对 26 个 *SNPs* 进行分型,其中包括吉非替尼的靶向通路的上下游相关基因: *EGFR* rs2293347; *MAPK1* rs13515、rs13943、rs3810610; *STAT4* rs2278940; *STAT3* rs3744483; *SHC1* rs3766920; 调控吉非替尼主要代谢酶 *CYP3A4* 的基因 *NRII2* rs1054191、rs3814057、rs3814058; 参与吉非替尼在体内生物转化、转运与分布的相关基因: *ABCC4* rs1059751、rs61967163、rs55845549; *UGT1A1* rs10929303; *ABCG2* rs1448784; *ABCB4* rs6465112、rs6465113; *GSTM3* rs1055259、rs3814309; *GSTA1* rs4147615; *SOD1* rs2070424; 参与肝损伤相关的一些炎症因子: *CXCL12* rs1065297、rs10900031、rs17881575; *IL10* rs3024496; *IL1A* rs2856838,系统地研究吉非替尼肝毒性的发生机制。

数据分析 所有统计分析结果均使用 SPSS 21.0 (IBM®) 进行。使用 Pearson χ^2 检验比较分类变量,并使用 Mann-Whitney U 检验分析连续变量以比较两个亚组之间的平均值。功率计算由 G*power 版本 3.1.9.2 (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf) 进行。考虑到表 1 中列出的混杂因素,如性别、年龄和体表面积 (*BSA*),并通过多因素 Logistic 回归再分析每个 *SNP* 的统计学意义。进行多因素 Logistic 回归分析以确

Table 1 Clinical characteristics of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. BSA: Body surface area; CNS: Central nervous system; ECOG: Eastern cooperative oncology group score standard; EGFR: Epidermal growth factor receptor

Characteristic	No. of patients
Median age, years (median, [range])	52, [32–82]
Gender (male/female)	42/48
BSA, m ² (median, [range])	1.77, [1.37–2.34]
Smoke status (yes/no)	25/65
Hepatotoxicity (grade 0/1/2+)	62/11/17
CNS metastasis (yes/no)	15/75
ECOG (0–1/2–3)	0/90
EGFR mutation status (exon19 deletions/exon 21 L858R/other sensitive mutations)	34/41/15

定危险因素与肝毒性的相关性。使用 Haploview 4.2 (Broad Institute) 来确定 Hardy-Weinberg 平衡的偏差。在各项统计中 $P < 0.05$ 即认为统计学显著。

结果

1 患者的临床病理特征及其对肝毒性的影响

总共有 90 名患者被纳入最终分析。患者临床特征如表 1 所示。75 位患者具有主要的 EGFR 敏感型突变 (即外显子 19 缺失或外显子 21 L858R 突变), 15 位患者携带其他致敏突变, 如外显子 21 L861Q 突变、外显子 20 插入等。90 名患者的平均 BSA 为 1.77 平方米 (范围为 1.37~2.34 平方米)。中位年龄为 52 岁 (范围为 32~82 岁), 男性和女性的数量大致相当。25 名 (27.8%) 患者是前吸烟者或现吸烟者。发生肝毒性的患者共有 28 名 (31.1%), 发生 2 级以上肝毒性的患者有 17 名 (18.9%)。对于患者的临床特征, 如性别、BSA、吸烟者、EGFR 突变情况和年龄进行相关性分析后, 统计结果显示这些因素与吉非替尼诱导的肝毒性没有相关性 (表 2)。

2 候选基因多态性与吉非替尼诱导的肝毒性的单因素分析

候选 SNP 的基因型频率都符合文献所报道的 Hardy-Weinberg 平衡, 详见表 3。通过 Pearson χ^2 检验分析每个 SNP 与吉非替尼所诱导肝毒性的关联性, 本研究发现肝毒性的发生与 EGFR rs10228436 ($P = 0.022$, Co-dominant model) 以及 MAPK1 rs13515 ($P = 0.031$, Dominant model, Fisher's exact test) 相关, 而肝损害 (grade ≥ 2) 与 MAPK1 rs13515 ($P = 0.09$, Dominant model, Fisher's exact test) 相关, 其余 SNP 与吉非替尼的肝毒性的发生率及严重程度均无相关性 (表 4)。

3 MAPK1 基因多态性与肝毒性的多因素分析

对于表 4 中 P 值低于 0.1 的所有 SNP, 即 MAPK1

Table 2 The association of patients' characteristics with hepatotoxicity. r : Correlation coefficient; P : P -value, $P \leq 0.05$ was considered statistically significant

Item		Hepatotoxicity (grade)	
		0 vs 1+	0, 1 vs 2+
Age	r	0.079	-0.01
	P	0.46	0.928
BSA	r	0.08	0.005
	P	0.451	0.963
Gender	r	-0.093	-0.004
	P	0.383	0.972
CNS metastasis	r	-0.107	-0.014
	P	0.314	0.189
EGFR mutation	r	0.087	0.083
	P	0.413	0.439
Smoke status	r	-0.095	-0.173
	P	0.372	0.104

Table 3 Hardy-Weinberg equilibrium (HWP) of all single nucleotide polymorphisms (SNPs)

Gene	SNP	Allele (wide/mutation)	HWP
EGFR	rs2293347	C/T	0.11
MAPK1	rs3810610	C/T	0.54
MAPK1	rs13515	C/T	0.77
MAPK1	rs13943	C/G	0.28
STAT4	rs2278940	C/T	0.58
STAT3	rs3744483	C/T	0.86
SHC1	rs3766920	G/A	0.71
NR1I2	rs1054191	C/G	0.93
NR1I2	rs3814057	A/C	0.15
NR1I2	rs3814058	T/C	0.12
ABCC4	rs55845549	A/C	0.13
ABCC4	rs61967163	A/G	0.44
ABCC4	rs1059751	A/G	0.72
UGT1A1	rs10929303	C/T	0.26
ABCG2	rs1448784	A/G	0.28
ABCB4	rs6465112	C/T	0.58
ABCB4	rs6465113	T/A	0.57
CXCL12	rs1065297	G/A	0.8
CXCL12	rs10900031	G/A	0.82
CXCL12	rs17881575	G/A	0.05
IL10	rs3024496	G/A	0.8
IL1A	rs2856838	G/A	0.38
GSTM3	rs3814309	T/C	0.3
GSTM3	rs1055259	T/C	0.82
GSTA1	rs4147615	T/C	0.58
SOD1	rs2070424	A/G	0.57

rs13515 和 EGFR rs10228436, 同时纳入患者血药稳态谷浓度、性别、吸烟状况及 BSA 等混杂因素, 进行 Logistic 回归分析, 评价各 SNP 在综合临床因素的校正下对肝损伤 (所有等级或等级 ≥ 2) 的综合作用, 结果如表 5 所示。在预示吉非替尼所导致严重肝毒的

Table 4 Association between candidate SNPs and gefitinib-induced hepatotoxicity (univariate analysis). *P*-values between 0.05 and 0.10 were regarded as marginally suggestive of an association, whereas $P \leq 0.05$ was considered statistically significant; NS means no significant different $P > 0.10$; #: Fisher's exact test; Φ : Dominant model; Ω : Co-dominant model; &: *P*-value of patients with hepatotoxicity vs patients without hepatotoxicity; θ : *P*-value of patients with hepatotoxicity (grade 0 + 1) vs patients with serious hepatotoxicity (grade ≥ 2)

Gene	SNP	Genotype	<i>n</i>	H (grade)			
				0	1	2+	<i>P</i>
<i>MAPK1</i>	rs13515	CC	54	38	8	8	0.031 ^{Φ#&}
		CT	33	23	3	7	0.09 ^{Φ#θ}
		TT	3	0	1	2	
<i>EGFR</i>	rs10228436	GG	20	11	6	3	0.022 ^{Ω&}
		GA	49	39	1	9	NS ^θ
		AA	21	12	4	5	

Table 5 Multivariate logistic regression analyses of candidate SNPs with hepatotoxicity

Hepatotoxicity	Variable	<i>P</i>	OR (95% CI)
Grade 0,1 vs 2+	<i>MAPK1</i> rs13515	0.074	9.467 (0.805–111.274)
	Constant	0.005	0.022

Logistic 预测方程中只有 *MAPK1* rs13515 被纳入方程 (OR=9.467, 95% CI=0.805~111.274, $P=0.074$)。

4 同时携带 *EGFR* 突变纯合型以及 *MAPK1* 突变纯合型的患者与吉非替尼肝毒性的相关分析

从上述研究中发现, *MAPK1* rs13515 和 *EGFR* rs10228436 与吉非替尼导致的肝毒具有相关性, 故本研究将同时携带 *EGFR* 突变纯合型及 *MAPK1* 突变纯合型的患者纳入研究, 发现同时具有 *MAPK1* rs13515 及 *EGFR* rs10228436 突变的患者与吉非替尼所导致的肝毒性的严重程度相关, 研究结果如表 6 和 7 所示。考虑各种临床混杂因素进行多因素分析后, 只有 *MAPK1* rs13515 及 *EGFR* rs10228436 共同突变这个因素被纳入了 Logistic 回归方程当中 ($P=0.999$, OR=3.59 $\times 10^9$), 具体结果如表 7 所示。

讨论

本研究发现, 吉非替尼导致肝毒性的严重程度与 *MAPK1* rs13515 的遗传突变相关, 携带 rs13515 TT 基因型的患者发生严重肝毒的可能性远高于携带 rs13515 CC 以及 CT 基因型。而同时携带 *MAPK1* rs13515 TT 基因型及 *EGFR* rs10228436 AA 基因型的患者全都发生了 2 级以上的肝损伤 ($P=0.999$, OR=3.59 $\times 10^9$), 但是由于样本量的限制, 符合此项要求的患者只有两例, 需要后续扩大样本量进行验证。

Table 6 Association between the patients with co-mutation and gefitinib-induced hepatotoxicity (univariate analysis). *P*-values between 0.05 and 0.10 were regarded as marginally suggestive of an association, whereas $P \leq 0.05$ was considered statistically significant. #: Fisher's exact test; &: *P*-value of patients with hepatotoxicity vs patients without hepatotoxicity; θ : *P*-value of patients with hepatotoxicity (grade 0 + 1) vs patients with serious hepatotoxicity (grade ≥ 2)

Gene	SNP	Genotype	<i>n</i>	H (grade)			
				0	1	2+	<i>P</i>
<i>MAPK1</i>	rs13515	TT+AA	2	0	0	2	0.101 ^{#&}
<i>EGFR</i>	rs10228436	Other genotypes	88	61	12	15	0.034 ^{#θ}

Table 7 Multivariate logistic regression analyses of patients with co-mutation with hepatotoxicity

Hepatotoxicity	Variable	<i>P</i>	OR (95% CI)
Grade 0,1 vs 2+	<i>MAPK1</i> and <i>EGFR</i> (TT+AA)	0.999	3.59 $\times 10^9$
	Constant	0.999	0

众所周知, 由药物引发的肝毒性是许多药物无法成功上市的重要原因, 也是受到强烈关注的公共健康问题, 据报道, 迄今为止批准上市的大多数 TKI 都能诱导各种程度的肝损伤。除了本研究关注的吉非替尼外, 还包括厄洛替尼、帕唑帕尼、普那替尼和舒尼替尼等, 因此用药时需要时刻关注患者的肝酶情况。TKI 诱发肝毒性的发作通常在开始治疗的前 2 个月内, 但可能会延迟, 并且通常是可逆的。与其他类别的肝毒性药物相比, 来自 TKI 诱导的肝毒性的死亡率是罕见的, 但可能导致诸如肝硬化的长期后果, 严重影响临床上 TKI 的使用^[10]。

之前有许多研究都致力于寻找可以预测 TKI 在治疗癌症时疗效反应和毒性的遗传标志物, 其中也不乏许多已经获得公认的权威的研究, 如拉帕替尼相关的肝损伤已经确定与包含 *DRB1**07:01/*DQA1**02:01 等位基因的 II 类人类白细胞抗原 (*HLA*) 具有强烈的相关性^[11]。而帕唑帕尼引起的相关丙氨酸氨基转移酶 (*ALT*) 升高与 *HFE* 多态性之间也具有确凿的关系^[12]。最近 Spraggs 等^[13,14]的综述也强调了基因的遗传突变的确可以预测 TKI 治疗时所导致的肝脏毒性, 基因遗传突变的研究对于 TKI 的临床使用具有巨大的益处, 因为它将帮助研究者洞察药源性肝损伤的复杂机制, 并可以起到预测和预防的作用。

MAPK/ERK 级联反应可以调节转录、翻译和细胞骨架重排, 也可以介导多种生物功能, 如细胞生长、黏附、存活和分化。也有文献报道, *ERK* 和 *mTOR* 参与胎儿肝细胞的促有丝分裂信号传导, 调节其发育^[15]。此外也有研究提出, *MAPK1/3* 在细胞自噬过程

中发挥作用且与脂质代谢之间存在联系, MAPK1/3 通过刺激 ATG7 依赖性自噬影响肝脏中脂质的代谢^[16]。而也有研究提示, miR-224 通过与其靶基因直接结合而在肝癌细胞的细胞增殖、迁移、侵袭和抗凋亡中发挥作用, 而基因 *CDC42*、*CDH1*、*PAK2*、*BCL-2* 和 *MAPK1* 被证实是 miR-224 的重要靶点^[17]。EGFR 信号通路在各种类实体癌发展中发挥重要的作用^[18]。也有众多研究表明, EGFR 信号系统已被确定为肝损伤反应各个阶段 (从早期炎症和肝细胞增殖到纤维发生和肿瘤转化) 的关键参与者, EGFR 信号系统与其他信号通路进行广泛的串扰, 作为其他生长因子、细胞因子和炎症介质的真正信号枢纽^[19]。而强大的遗传数据表明, COX2 之所以可以保护小鼠免受由激动性抗 FAS 抗体引发的致命性肝炎, 是因为其可以调控 EGFR 的表达^[20]。综上所述, MAPK1 以及 EGFR 在预测吉非替尼所导致的肝损伤方面有重要意义。

本研究的主要局限性是仅针对 NSCLC 患者的中国人群, 而没有纳入其他种族的患者进行调查, 而且本研究仅为回顾性实验, 因此实验样本量应进一步扩大以证实结果的真实性和可信性。综上所述, 本研究中证明的 *MAPK1* rs13515 和 *EGFR* rs10228436 基因突变是能够反映吉非替尼诱导 NSCLC 患者肝脏毒性的遗传标志物。实现吉非替尼个体化用药时应该考虑到本研究发现的这些有希望的生物标志物。同时, 也希望本研究能为其他研究人员为其他类似靶向药物临床试验设计和治疗策略的开创性工作提供启发。

References

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66: 115–132.
- [2] Hirose T, Fujita K, Kusumoto S, et al. Association of pharmacokinetics and pharmacogenomics with safety and efficacy of gefitinib in patients with EGFR mutation positive advanced non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2016, 93: 69–76.
- [3] Chen J, Gu R, Wang Q, et al. Gefitinib-induced hepatotoxicity in patients treated for non-small cell lung cancer [J]. *Onkologie*, 2012, 35: 509–513.
- [4] McKillop D, Hutchison M, Partridge EA, et al. Metabolic disposition of gefitinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in rat, dog and man [J]. *Xenobiotica*, 2004, 34: 917–934.
- [5] McKillop D, McCormick AD, Millar A, et al. Cytochrome P450-dependent metabolism of gefitinib [J]. *Xenobiotica*, 2005, 35: 39–50.
- [6] Ding YF, Zhong DF. Clinical pharmacokinetics of small molecule tyrosine kinase inhibitors [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2013, 48: 1080–1090.
- [7] Wang J, Tang JH, Zhao JH. Genotype polymorphisms of taxane-related metabolizing enzymes and drug-transporters with chemotherapy reaction for breast cancer [J]. *J Mol Diagn Ther (分子诊断与治疗杂志)*, 2010, 2: 63–67.
- [8] Chen XQ, Yang SY, Ma SL. Drug induced hepatotoxicity in targeted therapy for lung cancer [J]. *Chin J Lung Cancer (中国肺癌杂志)*, 2014, 9: 685–688.
- [9] Xin S, Zhao Y, Wang X, et al. The dissociation of gefitinib trough concentration and clinical outcome in NSCLC patients with EGFR sensitive mutations [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 252–259.
- [10] Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Hepatotoxicity of tyrosine kinase inhibitors: clinical and regulatory perspectives [J]. *Drug Safety*, 2013, 36: 491–503.
- [11] Spraggs CF, Budde LR, Briley LP, et al. HLA-DQA1*02:01 is a major risk factor for lapatinib-induced hepatotoxicity in women with advanced breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 6: 667–673.
- [12] Xu CF, Reck BH, Goodman VL, et al. Association of the hemochromatosis gene with pazopanib-induced transaminase elevation in renal cell carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2011, 54: 1237–1243.
- [13] Spraggs CF, Xu C, Hunt CM. Genetic characterization to improve interpretation and clinical management of hepatotoxicity caused by tyrosine kinase inhibitors [J]. *Pharmacogenomics*, 2013, 14: 541–554.
- [14] He LY, Guo YX. The research progress of biomarkers of drug induced liver injury [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2015, 50: 959–965.
- [15] Gruppuso PA, Sanders JA. Regulation of liver development: implications for liver biology across the lifespan [J]. *J Mol Endocrinol*, 2016, 56: 115–125.
- [16] Xiao Y, Liu H, Yu J, et al. MAPK1/3 regulate hepatic lipid metabolism via ATG7-dependent autophagy [J]. *Autophagy*, 2016, 12: 592–593.
- [17] Zhang Y, Takahashi S, Tasaka A, et al. Involvement of microRNA-224 in cell proliferation, migration, invasion, and anti-apoptosis in hepatocellular carcinoma [J]. *J Gastroen Hepatol*, 2013, 28: 565–575.
- [18] Hsiue HC, Lee JH, Lin CC, et al. Safety of gefitinib in non-small cell lung cancer treatment [J]. *Drug Safety*, 2016, 7: 993–1000.
- [19] Berasain C, Avila MA. The EGFR signalling system in the liver, from hepatoprotection [J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49: 9–23.
- [20] Brenner C, Galluzzi L, Kepp O, et al. Decoding cell death signals in liver inflammation [J]. *J Hepatol*, 2013, 59: 583–594.