

· 综述 ·

## 表达数量性状位点分析在药物基因组学中的应用

陈长仁<sup>1,2,3,4</sup>, 何发忠<sup>1,2,3,4</sup>, 刘谋泽<sup>1,2,3,4</sup>, 周宏灏<sup>1,2,3,4</sup>, 张 伟<sup>1,2,3,4\*</sup>

(1. 中南大学湘雅医院临床药理研究所, 湖南 长沙 410008; 2. 中南大学临床药理研究所, 遗传药理学湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410078; 3. 复旦大学遗传与发育协同创新中心, 上海 200433; 4. 湖南省分子靶标新药研究协同创新中心, 湖南 衡阳 421001)

**摘要:** 在全基因组关联分析 (GWAS) 时代发现的大量药物应答相关位点位于非编码序列, 对其机制解释多关注于这些位点对 mRNA 表达水平的影响。表达数量性状位点 (expression quantitative trait loci, eQTL) 分析研究 mRNA 水平与基因组关联, 其对遗传变异与基因表达关系、基因间相互作用和基因调控网络等的阐明为药物基因组学提供了有效研究手段。在药物基因组学中结合 GWAS 研究与 eQTL 研究, 能够更好地阐明基因多态性对药物应答的影响, 发现更多与药物疗效及毒性相关的生物标志物, 为临床个体化用药的开展提供依据。

**关键词:** 表达数量性状位点; 药物基因组学; 单核苷酸多态性; 转录水平

中图分类号: R968

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2017) 08-1203-06

## Application of expression quantitative trait loci analysis in pharmacogenomics

CHEN Zhang-ren<sup>1,2,3,4</sup>, HE Fa-zhong<sup>1,2,3,4</sup>, LIU Mou-ze<sup>1,2,3,4</sup>, ZHOU Hong-hao<sup>1,2,3,4</sup>, ZHANG Wei<sup>1,2,3,4\*</sup>

(1. Department of Clinical Pharmacology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China;

2. Institute of Clinical Pharmacology, Central South University, Hunan Key Laboratory of Pharmacogenetics, Changsha 410078, China;

3. Collaborative Innovation Center for Genetics and Development, Fudan University, Shanghai 200433, China;

4. Hunan Province Cooperative Innovation Center for Molecular Target New Drug Study, Hengyang 421001, China )

**Abstract:** In the era of genome-wide association study (GWAS), a large number of drug response-related loci have been identified in the non-coding sequences. The interpretation of these loci in mechanism is concerned with the effects on the mRNA expression level of these genes. Expression quantitative trait loci (eQTL) studies indicate the relationship of genome variants and the level of mRNA. Its elucidation of the relationship between genetic variation and gene expression, gene interaction and gene regulatory network provides an efficacious mean for pharmacogenomics. The effects of gene polymorphism on drug responses have been unraveled thoroughly in studies which combined pharmacogenomics with eQTL and GWAS.

**Key words:** expression quantitative trait loci; pharmacogenomics; single nucleotide polymorphism; transcriptional level

收稿日期: 2017-01-08; 修回日期: 2017-03-13.

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2016YFC0905000, 2016YFC0905001); 国家高技术研究发展计划 (863 计划) 资助项目 (2012AA02A518); 国家自然科学基金资助项目 (81522048, 81573511, 81273595, 81403017); 中南大学创新驱动计划项目 (2016CX024); 中南大学研究生创新项目 (2016zzts518, 2015zzts117), 中南大学中央高校基本科研业务费专项资金资助。

\*通讯作者 Tel: 86-731-84805380, Fax: 86-731-82354476, E-mail: yjsd2003@163.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-0037

药物基因组学致力于利用基因组学及分子生物学手段,发现个体间用药疗效及毒副反应差异与基因之间关联并对其机制进行阐明,其研究策略包括候选基因方法和全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS) 方法等<sup>[1]</sup>。GWAS 等基因与性状关联性研究发现大量与用药后表型相关基因多态性,然而这些位点大多处于非编码序列区域,对这些非编码位点的机制的解释和阐明需借助多种手段。

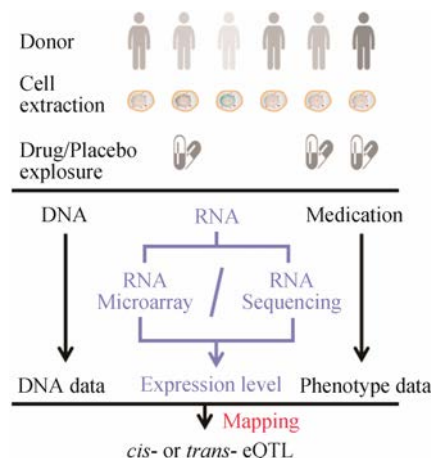
表达数量性状位点 (eQTL) 是基因组内与基因表达水平连锁或关联的遗传变异位点。eQTL 的变异类型既可能是单核苷酸多态性 (SNP)、拷贝数变异 (CNV) 也可能是插入缺失 (InDel)。药物反应的个体差异表型不仅取决于个体的基因型,还取决于个体体内药物应答相关蛋白 (包括药物作用通路相关蛋白、代谢酶和转运体等) 的表达量。eQTL 能够通过 mRNA 稳定性、DNA 甲基化程度、基因间互相作用和调控等来影响这些基因的转录水平,进而改变关键蛋白量直至表型。研究表明,大多数 GWAS 分析发现的性状相关 SNP 位点大都可能是 eQTL<sup>[2]</sup>。传统的药物基因组学研究方法结合 GWAS 与 eQTL,为阐明非编码区遗传变异影响个体表型的机制提供了桥梁。将 eQTL 分析应用于药物基因组学领域,能够为药物临床疗效研究提供更多有效手段,促进更多相关生物标志物位点的发现<sup>[3]</sup>。本文就 eQTL 在药物基因组学中的应用及其前景进行综述。

## 1 eQTL 分析方法

### 1.1 药物基因组学 eQTL 分析方法

eQTL 分析方法由 Jansen 和 Nap<sup>[4]</sup>于 2001 年提出。其通过将整个基因组中所有基因多态性与组织中基因的 mRNA 表达水平定量作图,进而发现特定组织对特定的基因表达存在影响的基因多态性,即为该组织中这些基因的 eQTL。由于 mRNA 表达在各个组织中存在差异,因而 eQTL 也存在组织特异性,相同基因在不同组织的 eQTL 不同。药物基因组学 eQTL 分析中的一类模式是采用淋巴母细胞系 (lymphoblastoid cell lines, LCLs, 通过 EBV 病毒感染捐赠者的 B 淋巴细胞使其永生得到) 进行 (流程如图 1 所示),对 LCL 细胞进行药物处理,处理后的与未处理的细胞 mRNA 表达水平采用高通量的微阵列芯片 (microarray) 或者 RNA 测序技术 (RNA-seq)<sup>[5]</sup>测定,其用药表型通过对应方法测定 (如细胞毒性测定细胞凋亡等)。通过分析药物处理前后 LCL 细胞药物相应表型、mRNA 表达水平与基因组位点之间的关联 (eQTL 作图),从而得到药物疗效相关 eQTL。另一类模式则是关注药

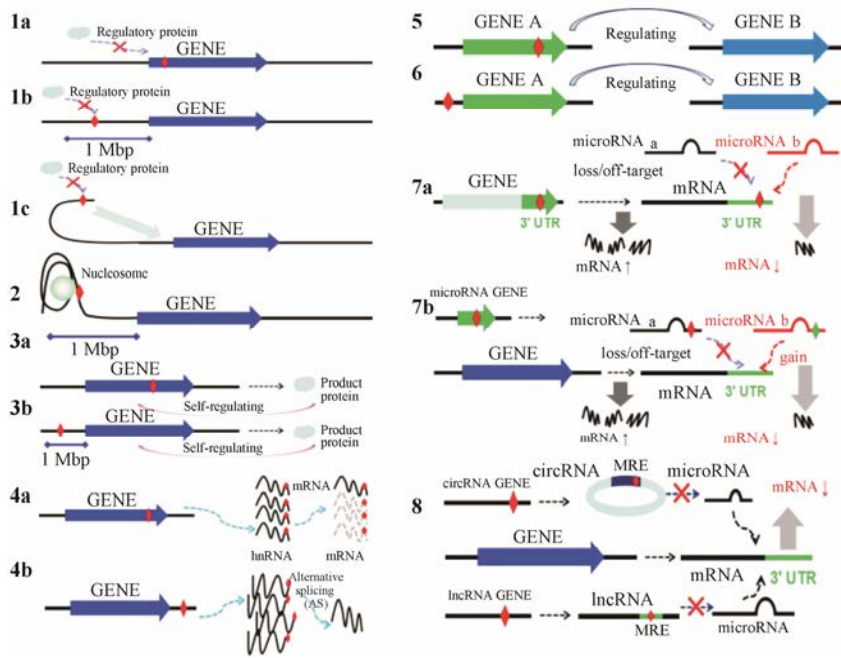
物基因组学相关关键蛋白的 eQTL (如肝脏 CYP450 酶的 eQTL),研究这些 eQTL 对重要蛋白的影响。eQTL 按照多态性与表达基因位置的关系,分为在该基因转录起始位置 (transcription start sites, TSS) 1 Mb 内的顺式 (*cis* 或 *local*) eQTL 和基因 TSS 1 Mb 外的反式 (*trans* 或 *distal*) eQTL。



**Figure 1** The process of pharmacogenomics expression quantitative trait loci (eQTL) analysis by LCL cell

### 1.2 eQTL 影响基因表达的机制

Lalonde 等<sup>[6]</sup>通过对成熟 RNA 与未加工的 RNA 进行 RNA-seq 发现:约 75% eQTL 与转录前 mRNA 水平相关,剩余约 25% 的 eQTL 与共转录或转录后 mRNA 水平相关。eQTL 中经过机制验证的 SNP 为 eSNP, eSNP 影响转录前 mRNA 水平的机制包括 (图 2 中 1~4): ① 调控序列变异,进而影响包括 DNA 的甲基化程度、乙酰化程度以及和转录因子等在内的调节蛋白的结合,直接影响转录。② eSNP 位于 DNA 与核小体结合的区域,会使得与核小体结合减弱甚至不结合核小体,直接影响转录;此类变异大多为 *cis*-eQTL。③ eSNP (*cis*-eQTL) 与蛋白产物间反馈影响 mRNA 水平。④ eSNP (*trans*-eQTL) 通过基因转录调节网络的直接或间接作用影响一个或多个下游基因的表达。eSNP 影响转录后 mRNA 水平的机制包括 (图 2 中 5~8): ① eSNP (*cis*-eQTL) 改变了转录后的 mRNA 稳定性,但并不直接影响转录。② eSNP (*cis*-eQTL) 影响 mRNA 的剪接,通过可变剪接 (AS) 影响 mRNA 水平。③ miRNA 相关 eSNP (包括 miRNA 结合的靶基因 3'UTR 区变异和 miRNA 编码基因变异) 能够通过影响 miRNA 与 mRNA 的结合及 miRNA 自身的稳定性进而改变靶基因的表达水平,其既可能是 *cis*-eQTL 也可能是 *trans*-eQTL,如 Wei 等<sup>[7]</sup>发现 14 个外源化学



**Figure 2** Mechanisms of eQTL affect the level of mRNA expression. The red diamonds mean eSNP (e-single nucleotide polymorphism)

物代谢酶和转运体 (XMET) 基因的 27 个 3'UTR 区变异中的 26 个均与 miRNA 结合相关。④ ceRNA 相关 eSNP, 使得 circRNA 或 lncRNA 对 miRNA 的内源性竞争结合能力发生改变, 进而影响 miRNA 对 mRNA 的抑制作用。

## 2 药物基因组学 eQTL 研究进展

### 2.1 化疗药物应答 eQTL

顺铂等化疗药物耐药及其毒性是造成肿瘤治疗失败的重要原因, 其疗效及毒性与遗传间关联是药物基因组学关注的重点之一。eQTL rs17115814 与顺铂耐药相关的宿主基因 *PRPF39* 的表达水平显著相关<sup>[8]</sup>。Huang 等<sup>[9]</sup>通过三步模型发现与顺铂半数抑制浓度 (IC<sub>50</sub>) 相关的多个 eQTL, 其与 *DDIT4*、*NEK2* 及 *MYC* 等 mRNA 水平相关, 影响化疗药物顺铂所致毒性。Wen 等<sup>[10]</sup>将顺铂、卡铂、紫杉醇、5'-DFUR、阿糖胞苷和培美曲塞等 3 大类 6 种化疗药物引起的细胞凋亡作为表型, 发现了 19 个与细胞毒性和细胞凋亡相关的 eQTL, 其与 291 个基因的表达水平相关; *CTTN* 和 *ZMAT3* 表达水平与培美曲塞表型显著相关, 受到 37 个 eQTL 的调控<sup>[11]</sup>。Wheeler 等<sup>[12]</sup>将 GWAS 和 LCL 细胞模型整合, 分析得到 rs7254081 等多个 eQTL 通过调控 *RFX2* 的 mRNA 水平, 与紫杉醇细胞毒性和患者的外周感觉神经病变相关。Duan 等<sup>[13]</sup>的研究发现一条抗肿瘤药物通路——叶酸通路相关基因 *FPGS* 的表达水平与 eQTL rs9990951 相关。这些研究表明 eQTL 能够通过

影响化疗药物相关基因的 mRNA 表达量进而影响药物表型。这些与化疗药物临床疗效及毒性关联的 eQTL, 具有成为预测化疗药物疗效及毒性的生物标志物的潜力, 能够为实施化疗药物临床个体化用药提供桥梁。

### 2.2 糖尿病治疗药物应答 eQTL

糖尿病是一类全球范围的发病率高、治疗个体差异大的重大疾病。与糖尿病相关的 GWAS 研究发现了大量的关联基因及变异, 而新的 eQTL 研究也揭示了 GWAS 研究所未能阐明的基因多态性调控表型的机制<sup>[14]</sup>。糖尿病治疗一线用药二甲双胍存在较大个体差异, 前期药物基因组学研究发现, 相关转运体基因变异能够影响其吸收转运并影响疗效; rs8192675 等 *cis*-eQTL 能够改变转运体 *SLC2A2* 基因 mRNA 表达水平, 并影响二甲双胍疗效<sup>[15]</sup>。噻唑烷二酮 (TZD) 类降糖药主要通过靶向 PPAR $\gamma$  蛋白发挥作用, *TMEM170B* 基因的表达 SNP (eSNP) rs568867 能够显著改变该基因与转录调控蛋白 PPAR $\gamma$  结合水平, 并影响 TZD 类药物糖尿病疗效<sup>[16]</sup>。将以上 eQTL 应用于糖尿病药物的个体化用药, 有助于提高糖尿病治疗的有效率。

### 2.3 他汀类疗效及所致肌病相关 eQTL

他汀类是一类临床常用的降脂药, 然而其可能引起严重的肌肉疾病, 导致横纹肌溶解和急性肾功能衰竭。前期研究证明, 他汀类的疗效和毒副作用受遗传因素的影响, 存在显著个体差异。通过发现他汀类药物的药物

基因组学标志物,有助于减少不良反应的发生并提高治疗效果。Postmus 等<sup>[17]</sup>通过 GWAS、eQTL 研究以及对多个类似研究 meta 分析发现, *SORT1/CELSR2/PSRC1* 上的 rs646776、rs12740374 和 *SLCO1B1* 基因上的 rs2900478 与他汀类疗效 (如低密度脂蛋白应答) 相关。Mangravite 等<sup>[18]</sup>发现肌酸合成限速酶 *GATM* 的 cis-eQTL rs9806699 等 6 个 eQTL 与辛伐他汀降脂效果及他汀类所致肌病的发生相关。

**2.4 哮喘治疗药糖皮质激素类疗效相关 eQTL** 哮喘作为一种顽固性慢性气管疾病,其治疗常采用吸入性糖皮质激素疗法,糖皮质激素疗效受遗传因素影响。对糖皮质激素的药物基因组学 eQTL 研究发现, rs7850103 能够影响与疗效显著相关的 *TNC* 基因 mRNA 表达水平,因此造成地塞米松累积,并影响吸入性糖皮质激素疗效<sup>[19,20]</sup>。此外, eSNP rs6504666 和 rs1380657 能够影响 *SPATA20* 表达水平,与使用吸入性糖皮质激素的患者呼吸道表型相关联<sup>[21]</sup>。

**2.5 药代动力学相关蛋白 eQTL** 肝脏作为体内药物代谢的重要器官,其蛋白基因的遗传变异能够明显影响药物在体内的反应,这些重要蛋白的基因型是药物基因组学的重要生物分子标志物。但是只有 13% 的药物相关表型与遗传变异之间联系可以被蛋白质结构变异所解释;除蛋白结构变异外,药物相关表型还与 ADME 基因表达水平相关,遗传变异能够影响包括基因转录、可变剪切、转录稳定、翻译速率及蛋白表达等<sup>[22]</sup>。Schadt 等<sup>[23–26]</sup>的多个针对肝脏 eQTL

的研究,确定了一系列肝脏 eQTL; Fu 等<sup>[27]</sup>将其与 PharmGKB 数据库结合,总结出与 *COMT*、*CYP2D6* 等 “Very Important Pharmacogenes (VIP)” 相关的 eSNPs。Bonder 等<sup>[28]</sup>研究了婴儿及成人肝脏基因表达相关的 eQTL 和甲基化数量性状位点 (meQTL), 这些 eQTL 和 meQTL 能够影响基因表达水平和甲基化水平,为肝脏药物反应及肝脏相关疾病病因提供新的见解。Matsson 等<sup>[29]</sup>发现 24 个与 ABC 族转运体表达水平有关的 local-eQTL, 这些 SNP 通过调控 ABC 转运体表达水平,能够影响相关疾病的易感性和药物反应。Schröder 等<sup>[25]</sup>对 ADME 相关 mRNA 表达表型进行了全基因组关联分析,重复出 21 个、新发现 74 个与酶、转运体、转录调节及其他基因相关的 eQTL。由于大多数药物均通过肝脏代谢,这些药物应答相关蛋白的肝脏 eQTL,可能具有成为药物临床应答相关的生物标志物的潜力。

### 3 eQTL 应用于药物基因组学的不足

**3.1 研究人群缺乏代表性** 目前进行的药物应答相关 eQTL 研究,其选取人群 (表 1) 多为人类多态性研究中心 (the Centre d’Etude du Polymorphisme Humain, CEPH) HapMap 计划的西北欧洲后裔人群 (CEU) 和非洲尼日利亚约鲁巴人群 (YRI),而大多缺少东方人群的代表——中国北京汉族人群 (CHB)。这使得这些研究缺少东方人特有的变异对基因组 mRNA 水平的影响,其研究结果应用于东方人群的个体化用药存在缺陷。

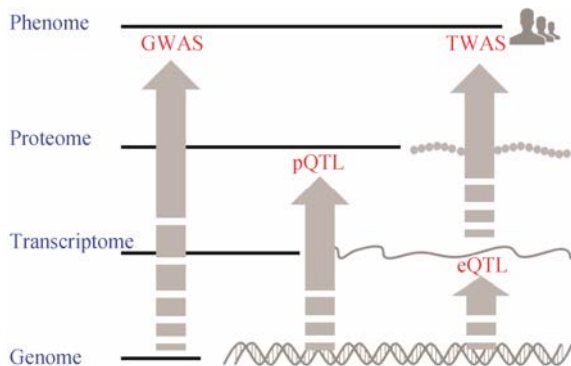
**Table 1** Pharmacogenomics related eQTL studies. CEU: Utah residents with Northern and Western European ancestry from the CEPH (the Centre d’Etude du Polymorphisme Humain) collection; YRI: Yoruba in Ibadan, Nigeria (West Africa)

Study	Drug and trait	Gene	eQTL	Population	Reference
Stark, et al	Cisplatin sensitivity	<i>PRPF39</i>	rs17115814	CEU YRI	[8]
Huang, et al	Cisplatin-induced cytotoxicity	<i>BHLHB3</i> etc 27 genes	rs1649942 etc 19 SNPs	CEU YRI	[9]
Wen, et al	Chemotherapeutic-induced apoptosis	291 genes	rs7582207 etc 19 SNPs	CEU	[10]
Wen, et al	Pemetrexed-induced cytotoxicity and susceptibilities	<i>CTTN</i> , <i>ZMAT3</i> etc 21 genes	rs4908741 etc 37 SNPs	CEU	[11]
Wheeler, et al	Paclitaxel induced sensory peripheral neuropathy	<i>RFX2</i>	rs7254081 etc 8 SNPs	CEU YRI	[12]
Duan, et al	(Anti-folate drug) Expression and alternative of folate pathway genes	<i>FPGS</i>	Rs9990951	CEU YRI	[13]
Soccio, et al	(Anti-diabetic drug) Metabolic disorder, adipocyte differentiation.	<i>TMEM170B</i>	rs568867	–	[16]
Zhou, et al	Glycemic response to metformin.	<i>SLC2A2</i>	rs8192675	European	[15]
Postmus, et al	Low-density lipoprotein cholesterol response to statins.	<i>SORT1/CELSR2/PSRC1</i> <i>SLCO1B1</i>	rs646776, rs12740374 rs2900478	–	[17]
Mangravite, et al	Statin-induced myotoxicity	<i>GATM</i>	rs9806699	European American	[18]
Grundberg, et al	Glucocorticoid (dexamethasone)	<i>TNC</i>	rs7850103	–	[20]
Qiu, et al	Glucocorticoid (dexamethasone)	<i>SPATA20</i> etc 5 genes	rs6504666 etc 7 SNPs	Caucasian, African American	[21]

**3.2 LCL 细胞缺少表达某些 mRNA** 人体的众多基因在不同的组织和器官的表达是不同的, 因而各组织器官的 mRNA 表达水平也不一致。特定的 eQTL 只在某一组织或者器官影响其相应的基因表达, 而非普遍性的。LCL 细胞系作为一种单一的细胞系模型, 无法模拟体内众多类型的组织器官。例如, LCL 细胞系无法表达肝脏常见的 CYP450 酶, 因而无法模拟肝脏细胞许多药物基因组学重要酶 mRNA 的表达情况, 也无法得到 CYP450 酶基因的 eQTL。使用肝脏组织细胞直接进行 eQTL 研究, 虽然能够发现许多重要的药物基因组学相关基因的 eQTL, 但却缺乏针对具体药物疗效和不良反应相关的研究。

#### 4 展望

eQTL 应用于药物基因组学, 能够促进药物疗效及不良反应相关遗传多态性的发现, 阐明众多前期 GWAS 等发现的非编码区域位点的机制。近年来, 蛋白质 QTL (pQTL) 也被广泛地用于分析遗传与表型关联。相较于直接对承载生理蛋白质定量, mRNA 表达量并不能够完全反映表型的水平 (图 3)。但由于 mRNA 定量微芯片技术和测序技术的成熟, 相对于采用质谱等复杂手段的 pQTL, eQTL 具有开展便捷、通量高、技术成熟和成本低等优点。与 GWAS 研究和全转录组关联分析 (TWAS) 联合 (图 3), 有助于提高对药物基因组学相关生物标志物的发现能力, 为更多的相关临床个体化精准用药的实施提供依据。



**Figure 3** eQTL, pQTL (protein quantitative trait loci), GWAS (genome-wide association study) and TWAS (transcriptome-wide association study) research levels

#### References

[1] Zhou Q, Yu LS, Zeng S. Personalized dosing from perspective of pharmacogenomics of drug metabolizing enzymes and transporters [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2017, 52: 1-7.  
 [2] Gamazon ER, Huang RS, Cox NJ, et al. Chemotherapeutic drug susceptibility associated SNPs are enriched in expression

quantitative trait loci [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107: 9287-9292.  
 [3] Hormozdiari F, van de Bunt M, Segrè AV, et al. Colocalization of GWAS and eQTL signals detects target genes [J]. *Am J Hum Genet*, 2016, 99: 1245-1260.  
 [4] Jansen RC, Nap JP. Genetical genomics: the added value from segregation [J]. *Trends Genet*, 2001, 17, 7: 388-391  
 [5] Pickrell JK, Marioni JC, Pai AA, et al. Understanding mechanisms underlying human gene expression variation with RNA sequencing [J]. *Nature*, 2010, 464: 768-772.  
 [6] Lalonde E, Ha KCH, Wang Z, et al. RNA sequencing reveals the role of splicing polymorphisms in regulating human gene expression [J]. *Genome Res*, 2011, 21: 545-554.  
 [7] Wei R, Yang F, Urban TJ, et al. Impact of the interaction between 3'-UTR SNPs and microRNA on the expression of human xenobiotic metabolism enzyme and transporter genes [J]. *Front Genet*, 2012, 3: 248.  
 [8] Stark AL, Delaney SM, Wheeler HE, et al. Functional consequences of PRPF39 on distant genes and cisplatin sensitivity [J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21: 4348-4355.  
 [9] Huang RS, Duan S, Shukla SJ, et al. Identification of genetic variants contributing to cisplatin-induced cytotoxicity by use of a genomewide approach [J]. *Am J Humn Genet*, 2007, 81: 427-437.  
 [10] Wen Y, Gorsic LK, Wheeler HE, et al. Chemotherapeutic-induced apoptosis: a phenotype for pharmacogenomics studies [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2011, 21: 476-488.  
 [11] Wen Y, Gamazon ER, Bleibel WK, et al. An eQTL-based method identifies CTTN and ZMAT3 as pemetrexed susceptibility markers [J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21: 1470-1480.  
 [12] Wheeler HE, Gamazon ER, Wing C, et al. Integration of cell line and clinical trial genome-wide analyses supports a polygenic architecture of paclitaxel-induced sensory peripheral neuropathy [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19: 491-499.  
 [13] Duan S, Huang RS, Zhang W, et al. Expression and alternative splicing of folate pathway genes in HapMap lymphoblastoid cell lines [J]. *Pharmacogenomics*, 2009, 10: 549-563.  
 [14] Das SK, Sharma NK. Expression quantitative trait analyses to identify causal genetic variants for type 2 diabetes susceptibility [J]. *World J Diabetes*, 2014, 5: 97-114.  
 [15] Zhou K, Yee SW, Seiser EL, et al. Variation in the glucose transporter gene SLC2A2 is associated with glycemic response to metformin [J]. *Nat Genet*, 2016, 48: 1055-1059.  
 [16] Soccio RE, Chen ER, Rajapurkar SR, et al. Genetic variation determines PPAR $\gamma$  function and anti-diabetic drug response *in vivo* [J]. *Cell*, 2015, 162: 33-44.  
 [17] Postmus I, Trompet S, Deshmukh HA, et al. Pharmacogenetic

- meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5068.
- [18] Mangravite LM, Engelhardt BE, Medina MW, et al. A statin-dependent QTL for GATM expression is associated with statin-induced myopathy [J]. *Nature*, 2013, 502: 377–380.
- [19] Park HW, Tantisira KG, Weiss ST. Pharmacogenomics in asthma therapy: where are we and where do we go? [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2015, 55: 129–147.
- [20] Grundberg E, Adoue V, Kwan T, et al. Global analysis of the impact of environmental perturbation on *cis*-regulation of gene expression [J]. *PLoS Genet*, 2011, 7: e1001279.
- [21] Qiu W, Rogers AJ, Damask A, et al. Pharmacogenomics: novel loci identification *via* integrating gene differential analysis and eQTL analysis [J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23: 5017–5024.
- [22] Glubb DM, Dholakia N, Innocenti F. Liver expression quantitative trait loci: a foundation for pharmacogenomic research [J]. *Front Genet*, 2012, 3: 153.
- [23] Schadt EE, Molony C, Chudin E, et al. Mapping the genetic architecture of gene expression in human liver [J]. *PLoS Biol*, 2008, 6: e107.
- [24] Innocenti F, Cooper GM, Stanaway IB, et al. Identification, replication, and functional fine-mapping of expression quantitative trait loci in primary human liver tissue [J]. *PLoS Genet*, 2011, 7: e1002078.
- [25] Schröder A, Klein K, Winter S, et al. Genomics of ADME gene expression: mapping expression quantitative trait loci relevant for absorption, distribution, metabolism and excretion of drugs in human liver [J]. *Pharmacogenomics J*, 2013, 13: 12–20.
- [26] Greenawalt DM, Dobrin R, Chudin E, et al. A survey of the genetics of stomach, liver, and adipose gene expression from a morbidly obese cohort [J]. *Genome Res*, 2011, 21: 1008–1016.
- [27] Fu J, Wolfs MGM, Deelen P, et al. Unraveling the regulatory mechanisms underlying tissue-dependent genetic variation of gene expression [J]. *PLoS Genet*, 2012, 8: e1002431.
- [28] Bonder MJ, Kasela S, Kals M, et al. Genetic and epigenetic regulation of gene expression in fetal and adult human livers [J]. *BMC Genomics*, 2014, 15: 860.
- [29] Matsson P, Yee SW, Markova S, et al. Discovery of regulatory elements in human ATP-binding cassette transporters through expression quantitative trait mapping [J]. *Pharmacogenomics J*, 2012, 12: 214–226.