

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.12.002

文章编号: 1005-8982(2017)12-0009-06

UGT1A10 基因 SNP rs10187694 对 吗替麦考酚酯代谢的影响*

肖超, 孙红成, 邓贵龙, 宋国贺, 王宇鹏, 陈健, 孙星, 钟林, 彭志海, 王晓亮
(上海交通大学附属第一人民医院 普外科, 上海 200080)

摘要:目的 体外研究尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶(*UGT1A10*)基因 SNP rs10187694 多态位点 G/A 变异对吗替麦考酚酯(MMF)代谢的影响,明确该位点变异是否与 MMF 个体代谢差异有关。**方法** 采用基因重组、定点突变技术,构建 *UGT1A10* 基因 SNP rs10187694 位点含有不同等位基因的重组过表达载体,POLO 3000 转染法将重组过表达载体转染入 HEK293 细胞,采用液相色谱-质谱联用仪(LC/MS/MS)系统,检测霉酚酸(MPA)代谢产物 7-O-葡醛酸苷(MPAG)的生成量,以评估转染不同等位基因 HEK293 细胞中酶的活性。**结果** 成功构建 pIRES2-EGFP-prom(G)和 pIRES2-EGFP-prom(A)重组过表达载体,并转染 HEK293 细胞。LC/MS/MS 系统检测结果显示,携带 A 等位基因的突变型 *UGT1A10* 代谢 MMF 产生 MPAG 的能力降低,其 24 h MPAG 的生成量为 (226.00 ± 14.57) nmol/L,而野生型的生成量为 (269.00 ± 14.07) nmol/L, *UGT1A10* 突变型 MPAG 的生成量是野生型的 84.00%,两者比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** *UGT1A10* 基因 SNP rs10187694 位点 G/A 突变可影响 MMF 代谢产物 MPAG 的生成,可能是造成不同个体 MMF 代谢差异的重要原因之一。

关键词: 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶;霉酚酸酯;药物代谢

中图分类号: R969.1

文献标识码: A

Effect of SNP rs10187694 of *UGT1A10* gene on metabolism of Mycophenolate mofetil*

Chao Xiao, Hong-cheng Sun, Gui-long Deng, Guo-he Song, Yu-peng Wang,
Jian Chen, Xing Sun, Lin Zhong, Zhi-hai Peng, Xiao-liang Wang
(Department of General Surgery, Shanghai General Hospital, Shanghai 200080, China)

Abstract: Objective To study the effect of G/A mutation in SNP rs10187694 site of uridine diphosphate glucuronosyl transferase (*UGT1A10*) on Mycophenolate mofetil metabolism. **Methods** The recombinant overexpression vectors of *UGT1A10* gene were constructed by gene recombination technique and the strategy of site directed mutagenesis. Then, the recombinant plasmid was transfected into HEK293 cells by POLO3000 method. By detecting the yields of mycophenolic acid (MPA) metabolite 7-o-glucuronide (MPAG), the activity of enzyme in the HEK293 cells transfected with different alleles were evaluated. **Results** The overexpression vectors pIRES2-EGFP-prom (G) and pIRES2-EGFP-prom (A) were successfully constructed and transfected into HEK293 cells. The results analyzed by LC/MS/MS showed that the cells containing mutant type of *UGT1A10* gene with A allele produced less MPAG than those with G allele, the concentration of MPAG produced by mutant type in 24 hours was (226.00 ± 14.57) nmol/L, however, the concentration in wild type was (269.00 ± 14.07) nmol/L. The generation amount of MPAG in mutant type was 84.00% of that in wild type in 24 hours ($P < 0.05$). **Conclusions** *UGT1A10* gene SNP rs10187694 can significantly affect the production of MPAG,

收稿日期: 2016-03-29

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 81270557, 81110108010)

[通信作者] 王晓亮, E-mail: xiaoliangwang2009@163.com

which may be one of the reasons causing the difference in Mycophenolate mofetil metabolism.

Keywords: UGT1A10; Mycophenolate mofetil; drug metabolism

吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil, MMF) 是临床广泛应用的抗增殖免疫抑制剂之一, 能够预防肝、肾等大脏器移植术后的急、慢性移植排斥反应^[1]。MMF 作为霉酚酸 (mycophenolic acid, MPA) 的 2- 乙基酯类衍生物, 是一种前体药物, 本身不具有活性, 经口服或静脉给药后, 需在体内迅速水解生成活性产物 MPA, 才能发挥药理作用^[2]。MPA 能非竞争性、选择性及可逆性地抑制次黄嘌呤核苷酸酶 (inosine-5'-monophosphate dehydrogenase, IMPDH), 从而抑制 T、B 淋巴细胞增殖, 被广泛用于器官移植术后和自身免疫病的治疗。但是 MPA 的个体化药代动力学差异明显, 如果免疫抑制不足就会发生器官移植后排斥反应, 免疫抑制过度则会产生许多副作用, 比如腹泻、贫血、白细胞减少和感染等^[3]。尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 (UDP-glucuronosyltransferases, UGT) 是参与 MPA 代谢的限速酶, UGT 及其单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 会影响 MPA 的药物代谢, 并最终造成不同人群、不同个体免疫抑制的疗效和副作用出现差异^[4]。

UGT 是一个超家族酶, 其中最重要的是 UGT1 和 UGT2 家族。有研究表明, UGT1 亚家族中的 UGT1A10 参与 MMF 代谢, UGT1A10 基因多态性可以影响 MMF 代谢产物 7-O- 葡醛酸苷 (mycophenolic acid glucuronide, MPAG) 的生成水平^[5]。UGT1A10 基因 SNP rs10187694 是第 415 位碱基处的 G 碱基突变为 A 碱基。该位点突变后, 对 MMF 代谢影响尚不明确。因此, 本研究通过体外构建 UGT1A10 基因该位点的野生型和突变型过表达载体, 评估转染不同等位基因的细胞中 MMF 代谢产物 MPAG 的 24 h 生成量, 从而明确该位点突变对 MMF 代谢的影响, 将有助于预测用药时可能产生的副作用, 并为临床个体化用药提供指导意义。

1 材料与方 法

1.1 材料与试剂

MPA、MPAG 购自美国 Roche Bioscience 公司, HEK293 细胞 (美国 ATCC 公司), DH5 α 感受态细胞 (北京全式金公司), Bgl II 酶、Sal I 酶购自美国 MBI 公司, DNA 连接试剂盒 (日本 TaKaRa 公司), 小量质粒抽提试剂盒、聚合酶链反应 (polymerase chain

reaction, PCR) 产物纯化试剂盒购自美国 Axgene 公司, 胎牛血清、改良伊格尔培养基 (dulbecco's modified eagle medium, DMEM) 基础培养基购自美国 Invitrogen 公司, POLO 3000 (上海锐赛生物技术有限公司), 质粒 pIRES2-EGFP、引物设计及目的基因测序为美国 Invitrogen 公司。

1.2 仪器与设备

PCR 扩增仪 (美国 ABI 公司), CEQ8000 测序仪 (美国 Beckman&Coulter 公司)。液相色谱 - 质谱联用仪 (LC/MS/MS) 系统包括: Agilent 1100 (美国安捷伦科技有限公司) 液相色谱系统、LEAP CTC HTS PAL 自动进样系统 (瑞士 CTC 分析仪器股份公司)、API4000 三重四级杆检测器 (美国应用生物系统有限公司), 操作软件为 Analyst 1.5.1。

1.3 方 法

1.3.1 UGT1A10 基因 CDS 区全长扩增和过表达载体的构建 以含目的基因 UGT1A10 的质粒作为模板, PCR 扩增 UGT1A10 基因 CDS 区, 在目的基因的 5'- 端添加 Bgl II 酶切位点, 3'- 端添加 Sal I 酶切位点, 引物设计信息见表 1。反应条件: 95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min, 95 $^{\circ}$ C 变性 30 s, 61 $^{\circ}$ C 退火 30 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 60 s, 共 35 个循环, 72 $^{\circ}$ C 继续延伸 10 min。预期 PCR 扩增产物全长 1 593 bp, 经琼脂糖凝胶电泳分离 PCR 产物, 观察目的 DNA 条带并拍照。目的基因 PCR 产物和目的载体 pIRES2-EGFP 用 Bgl II、Sal I 分别进行酶切后, 将目的基因连接至表达载体。将 10 μ l 连接产物转化 DH5 α 感受态细胞, 涂布于含卡那抗性的溶菌肉汤 (luria bertani, LB) 培养皿, 37 $^{\circ}$ C 培养过夜。次日挑取单菌落进行菌落 PCR, 将 PCR 鉴定呈阳性的克隆接种到 LB 液体培养基中, 摇菌过夜, 次日抽提质粒。将菌落 PCR 呈阳性的质粒进行酶切鉴定, 预期 DNA 产物应为 1 593 bp 和 5.3 kbp 2 个条带, 将菌落 PCR 和酶切鉴定均呈阳性的克隆进行测序和序列比对。

1.3.2 UGT1A10 基因相应 SNP 位点定点突变和过表达载体的构建 按照突变 PCR 程序, 进行分段扩增并电泳切胶回收 2 个片段。将上述 2 个片段进行 PCR 拼接, 进行突变体全长扩增。用 Bgl II/Sal I 酶对突变体 PCR 产物和目的载体 pIRES2-EGFP 进行双酶切, 并将酶切回收的突变 PCR 产物与

piRES2-EGFP 连接。按 1.3.1 的方法,培养挑选菌落进行 PCR 和酶切鉴定,预期酶切鉴定 DNA 产物应为 1 590 和 2 300 bp 2 个条带,将鉴定均呈阳性的克隆测序与序列比对。见表 1。

表 1 扩增与突变引物序列

基因	引物序列
A:Fmu- BglII 5'-TAGGAAGATCTGCCACCATGGCTTGCACAGGGTGGAC-3'	
B:Rmu-Sal I 5'-TATCGCGTCGACTCAATGGGTCTTGGATTGTGG-3'	
C:Fmu-415 5'-GAAAATTAGTAGAATACTTAAAGAAGAGTTCTTTTGATG-3'	
D:Rmu-415 5'-CACTGCATCAAAAGAACTCTTCTTAAAGTATTCTAC-3'	

注:A、B:UGT1A10 扩增引物序列;C、D:突变引物序列;划线处分别为 BglII、Sal I 酶切位点

1.3.3 UGT1A10 目的基因转染 HEK293 细胞 采用 POLO 3000 转染法,将携带绿色荧光蛋白的目的基因真核过表达载体 piRES-EGFP-UGT1A10 转染 HEK293 细胞。于转染前 24 h,将 HEK293 细胞用胰蛋白酶充分消化,接入 6 孔板,然后将各孔细胞分别置于 1 ml(DMEM+10%胎牛血清+1%青霉素和链霉素+1% Glutamax) 培养基,37℃、95%湿润空气、5%二氧化碳 CO₂ 培养箱中,使转染前细胞融合度达 60%~80%。转染当天,将 6 孔板各孔分别换上新鲜 800 μl DMEM+10%胎牛血清的培养基(不含抗生素),37℃孵育。配制转染所用的试剂混合物。A 管取目的基因真核表达载体、阳性对照质粒、阴性对照质粒各 1.2 μg,分别与 50 μl Opti-MEM 混匀;B 管取 19.2 μl Lipo 2000 与 300 μl Opti-MEM 混匀(6 孔用量)。室温静置 5 min,分别取 50 μl B 管溶液加入 A 组各管中,混匀,室温孵育 20 min。取 100 μl 上述 DNA-Lipo 混合液,均匀滴加到 6 孔板的相应 HEK293 细胞中,轻轻摇匀,37℃培养箱过夜。8 h 后,换新鲜的完全培养基继续培养。转染 48 h 后,荧光显微镜观察细胞的转染效率并拍照。

1.3.4 转染不同过表达载体 HEK293 细胞的 MPAG 产量检测 MMF 的有效成分是 MPA,MPA 的主要终产物是 MPAG,故可以将 MPA 作为底物加入 HEK293 细胞培养皿,通过评价最终代谢产物 MPAG 的水平来评估不同基因型细胞对 MMF 的代谢能力。用二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide,DMSO)将 MPA 配制为浓度为 600 mmol/L 的溶液,用 DMEM Media 稀释 DMSO 终浓度为 0.1%,MPA 的终浓度为 600 μmol/L。将稀释好的 MPA 加入转染 UGT1A10 野生型、突变型及空白质粒的 HEK293 细胞中,在

37℃、5% CO₂ 条件下培养 2、4 和 24 h 后,加入 4 倍含内标的预冷甲醇,终止反应。离心取上清液,LC/MS/MS 系统检测代谢终产物 MPAG 的生成量。最终结果以突变型 UGT1A10 的相对活性表示:相对活性(%)=突变型亚酶活性/野生型亚酶活性×100%。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

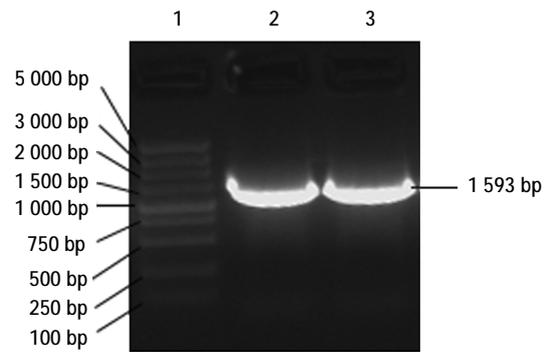
2 结果

2.1 UGT1A10 基因 CDS 区全长扩增和过表达载体的构建结果

PCR 扩增产物经过琼脂糖凝胶电泳,得到与预期 1 593 bp 大小一致的目的条带(见图 1)。样品 3~10 在 1 593 bp 处均见与预期一致的目的条带(见图 2)。随机挑选的样品,均在 1 593 bp 和 5.3 kbp 处出现与预期一致的 2 条目的条带(见图 3)。

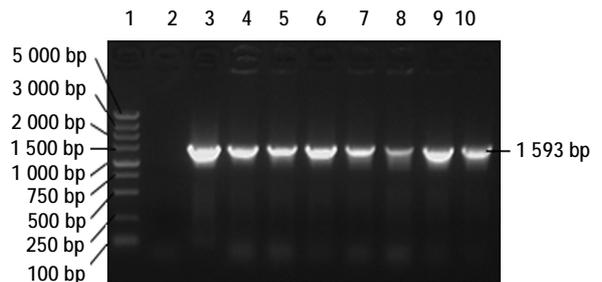
2.2 UGT1A10 基因定点突变和过表达载体的构建结果

样品 4~9 均在 1590 bp 处出现目的条带(见图 4)。样品 1、2、3 均在 1 590 和 2 300 bp 处出现与



1:Maker;2 和 3:PCR 扩增产物

图 1 UGT1A10 目的基因的 PCR 扩增结果



1:Maker;2:水;3~10:PCR 扩增产物

图 2 重组克隆菌落的 PCR 扩增结果

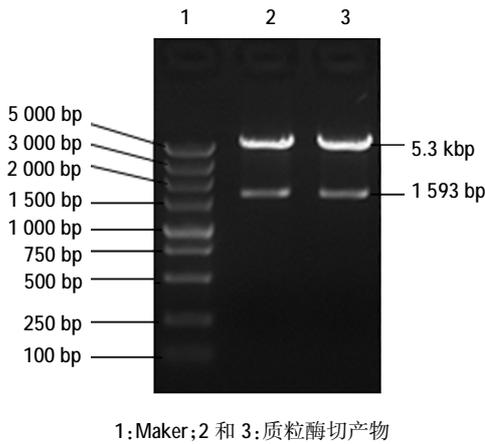


图 3 重组 *UGT1A10* 质粒酶切产物经琼脂糖凝胶电泳图

预期一致的 2 条目的条带。见图 5。

2.3 目的基因定点突变前后测序结果

连接成功的样品进行基因测序证明,目的基因的相应位点(*UGT1A10* 基因的第 415 位碱基)的 G 碱基已经突变为 A 碱基,并且其他位置的基因序列与基因库中该基因序列无差异。见图 6。

2.4 目的基因过表达载体转染细胞结果

分别将空白质粒、携带突变型位点及野生型位点的 *UGT1A10* 过表达载体(表达绿色荧光蛋白)转染 HEK293 细胞。48 h 后,普通光学显微镜和荧光显微镜下转染细胞结果。见图 7。

2.5 转染不同过表达载体 HEK293 细胞的 MPAG 生成量比较

分别转染突变型、野生型及空白质粒的 3 种 HEK293 细胞,每种细胞设置 6 个复孔,共 3 个 6 孔板,以检测终产物 MPAG 的生成量,最终每种细胞 MPAG 的生成量为该种细胞各复孔结果的平均值。突变型与野生型复孔生成量比较,经 *t* 检验,差异有统计学意义($t=5.199, P=0.000$)。将相同浓度的底物 MPA 加入上述细胞 24 h 后,分别检测转染突变型、野生型期空白质粒的 HEK293 细胞所代谢产生的 MPAG 生成量,结果显示,在转染空白质粒的 HEK293 细胞中,6 个复孔均未检测到 MPAG; 在转染突变型

UGT1A10(AA)的 HEK293 细胞中,检测到的 MPAG 生成量为转染野生型 *UGT1A10*(GG)的 84.00%。结果表明,该位点的基因突变会影响 MPA 代谢产物 MPAG 的生成。2 种 *UGT1A10* 类型各复孔 MPAG 的生成量见表 2。

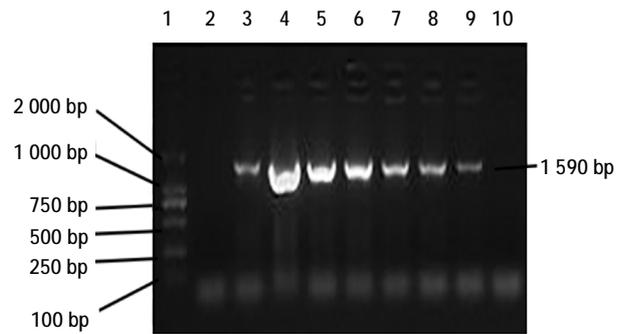


图 4 重组克隆菌落的 PCR 扩增结果

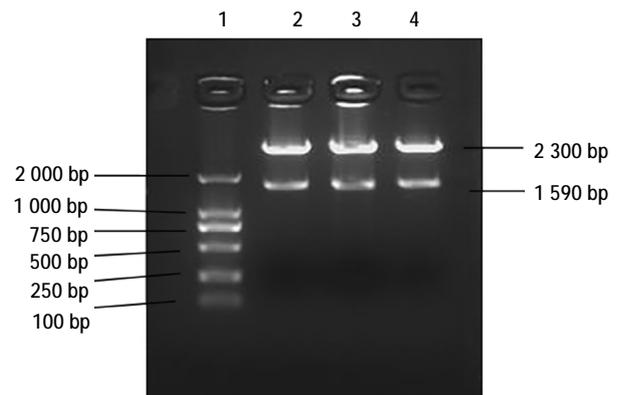


图 5 重组 *UGT1A10* 质粒酶切产物经琼脂糖凝胶电泳图

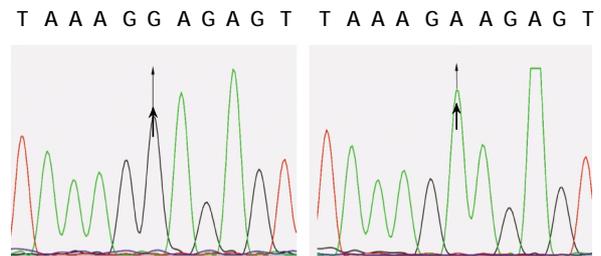
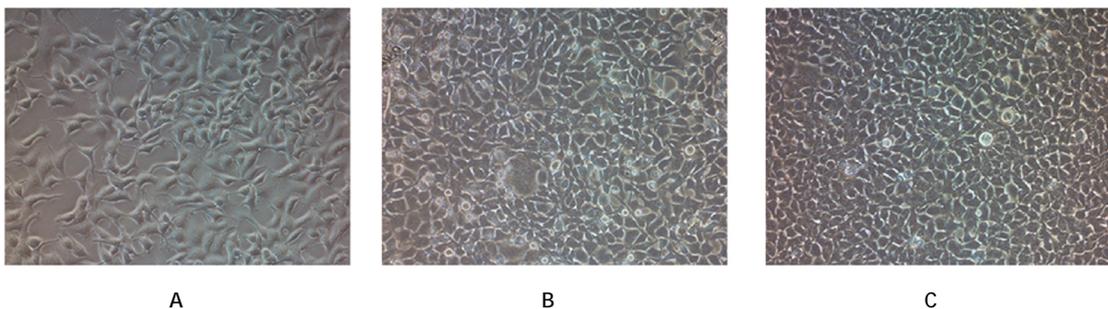


图 6 目的基因定点突变前后测序结果



A

B

C

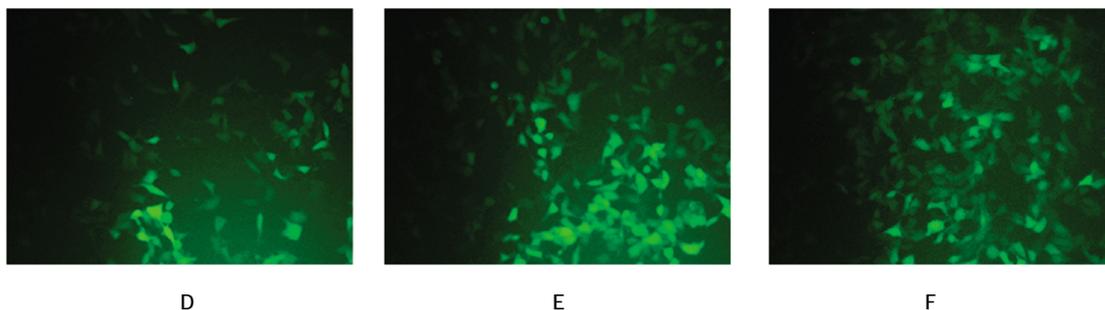


图 7 重组质粒转染细胞结果 (×40)
A:光学显微镜下携带突变型位点的质粒;B:荧光显微镜下携带突变型位点的质粒;C:光学显微镜下携带野生型位点的质粒;D:荧光显微镜下携带野生型位点的质粒;E:光学显微镜下空白质粒;F:荧光显微镜下空白质粒

图 7 重组质粒转染细胞结果 (×40)

表 2 2 种 UGT1A10 类型各复孔 MPAG 的生成量比较

类型	复孔 1/ (nmol/L)	复孔 2/ (nmol/L)	复孔 3/ (nmol/L)	复孔 4/ (nmol/L)	复孔 5/ (nmol/L)	复孔 6/ (nmol/L)	6 个复孔平均生成量 / (nmol/L)	相对于野生型的活性 / %
突变型	228	216	237	209	218	248	226.00 ± 14.57	84.00
野生型	258	277	286	279	249	265	269.00 ± 14.07	100.00

3 讨论

目前,MMF 被广泛应用于预防器官移植术后的急、慢性排斥反应和自身免疫疾病的治疗^[6]。MMF 口服完全吸收,在体内可迅速且完全(95%)地转化成活性成分 MPA,进而发挥免疫抑制作用。然而,MMF 的治疗窗较窄,许多研究报道其药效和毒性反应,且存在很大个体差异^[7-8]。有研究表明,体外孵育实验时,相同浓度 MPA 对 T、B 淋巴细胞产生的抑制效果差异不大。然而,口服相同剂量 MMF 时,不同个体的 MPA 暴露水平差异 >10 倍^[9]。临床许多因素,如性别、年龄、吸烟、肝肾功能及白蛋白浓度等,均可影响 MPA 的药物代谢。UGT 作为 MPA 代谢的限速酶,其 SNP 也被证明是 MPA 在不同个体之间产生药物代谢差异的重要原因之一。

UGT 是酶的超家族,含有 117 种酶,根据其核苷酸序列的相似性,分为 4 大家族:UGT1、UGT2、UGT3 及 UGT8。其中,最重要的是 UGT1 和 UGT2 家族。UGT1 又包括 9 个亚型:UGT1A (1、3~10),UGT2 包括亚型:UGT2A(1~3)和 UGT2B(4、7、10、11、15、17、28)^[10]。人体内 40%~70% 的药物需要通过 II 相代谢反应清除,而由 UGT 催化的葡萄糖醛酸化反应占人体所有 II 相反应 >35%^[11]。MMF 的活性成分是 MPA,MPA 也需要在肝脏、肠道、肾脏的 UGT 的作用下,经过葡萄糖醛酸化反应,最终生成主产物 MPAG,并经肾脏排出体外^[9]。在胃肠道中,UGT1A10 对 MPA 葡萄糖醛酸化具有重要作用。已有研究表明,

UGT1A10 基因的多态性影响多种药物的代谢,如某些抗肿瘤药、免疫抑制类药物,如麦考酚酸、类固醇类和酚类物质等。基因多态性方面,SAEKI 等^[12]发现,UGT1A10 的 3 个单核苷酸多态性:A177G(M59I)、T605C(T202I)和 T693C(无氨基酸改变)。其中,T202I 的突变可能会对口服药物的肠肝循环和葡萄糖醛酸化产生影响^[13]。MARTINEAU 等^[14]报道 UGT1A10 的 I211T 突变会导致该酶对麦考酚酸的代谢能力丧失。ELAHI 等^[15]发现 UGT1A10 的 E139K、T240M 和 L244I 突变会导致氨基酸的改变,E139K 突变即 UGT1A10 基因 SNP rs10187694 位点 G/A 突变。

如上所述,许多研究表明,UGT1A10 对 MPA 的代谢产生影响。为此,本研究采用体外实验,构建 UGT1A10 基因 SNP rs10187694 位点野生型和突变型过表达载体,通过评估转染该位点不同等位基因细胞中 MMF 代谢产物 MPAG 的 24 h 生成量,明确该位点突变对 MMF 代谢产生的影响。数据分析显示,携带 A 等位基因的变异型 UGT1A10 酶的活性降低,代谢产物 MPAG 的 24 h 生成量为携带 G 等位基因野生型的 84.00%。结果表明,UGT1A10 基因 SNP rs10187694 位点突变可影响 MMF 代谢产物 MPAG 的 24 h 生成量,推测该位点的多态性可能是造成不同个体 MMF 药物代谢差异的重要原因之一。

在本研究中,笔者揭示 UGT1A10 基因第 415 位点突变与 MPAG 生成量的关系,表明 UGT1A10 基因多态性可能是造成不同个体 MMF 药物代谢差异的

重要原因之一。当然,关于 **UGT1A10** 还有许多方面需要深入探索,如监测临床患者在服用 **MMF** 后的血药浓度变化、进一步明确该酶参与体内药物转化的机制和过程,以及研究我国不同地区、人群中该基因的变异率等。

总之,**UGT1A10** 基因多态性是影响 **MMF** 代谢的重要因素之一,本研究为临床 **MMF** 的个体化用药提供理论支持。如果能够根据患者的基因遗传特征,预测血药浓度,合理设计个体化的给药方案,相信会取得更好的治疗效果。

参 考 文 献:

- [1] WAGNER M, EARLEY A K, WEBSTER A C, et al. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 12: DOI: 10.1002/14651858.CD007746.
- [2] SOKUMBI O, EL-AZHARY R A, LANGMAN L J. Therapeutic dose monitoring of mycophenolate mofetil in dermatologic diseases[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2013, 68(1): 36-40.
- [3] STAATZ C E, TETT S E. Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: an update [J]. *Arch Toxicol*, 2014, 88(7): 1351-1389.
- [4] DUPUIS R, YUEN A, INNOCENTI F. The influence of UGT polymorphisms as biomarkers in solid organ transplantation [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2012, 413(17-18): 1318-1325.
- [5] THERVET E, ANGLICHEAU D, LEGENDRE C. Pharmacology of mycophenolate mofetil: recent data and clinical consequences[J]. *Nephrologie*, 2001, 22(7): 331-337.
- [6] BATKO B, KRAWIEC P, OSIELENIAC J, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of selected connective tissue diseases[J]. *Przegl Lek*, 2013, 70(9): 724-729.
- [7] SAINT-MARCOUX F, VANDIERDONCK S, PREMAUD A, et al. Large scale analysis of routine dose adjustments of mycophenolate mofetil based on global exposure in renal transplant patients[J]. *Ther Drug Monit*, 2011, 33(3): 285-294.
- [8] KIM H, YI N J, LEE J, et al. Safety of reduced dose of mycophenolate mofetil combined with tacrolimus in living-donor liver transplantation[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2014, 20(3): 291-299.
- [9] SHAW L M, KORECKA M, VENKATARAMANAN R, et al. Mycophenolic acid pharmacodynamics and pharmacokinetics provide a basis for rational monitoring strategies[J]. *Am J Transplant*, 2003, 3(5): 534-542.
- [10] MACKENZIE P I, BOCK K W, BURCHELL B, et al. Nomenclature update for the mammalian UDP glycosyltransferase (UGT) gene superfamily[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2005, 15(10): 677-685.
- [11] GUILLEMETTE C, LEVESQUE E, ROULEAU M. Pharmacogenomics of human uridine diphospho-glucuronosyltransferases and clinical implications[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2014, 96(3): 324-339.
- [12] SAEKI M, OZAWA S, SAITO Y, et al. Three novel single nucleotide polymorphisms in UGT1A10 [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2002, 17(5): 488-490.
- [13] JINNO H, SAEKI M, TANAKA-KAGAWA T, et al. Functional characterization of wild-type and variant (T202I and M59I) human UDP-glucuronosyltransferase 1A10 [J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(5): 528-532.
- [14] MARTINEAU I, TCHERNOF A, BELANGER A. Amino acid residue ILE211 is essential for the enzymatic activity of human UDP-glucuronosyltransferase 1A10 (UGT1A10)[J]. *Drug Metabolism And Disposition*, 2004, 32(4): 455-459.
- [15] ELAHI A, BENDALY J, ZHENG Z, et al. Detection of UGT1A10 polymorphisms and their association with orolaryngeal carcinoma risk[J]. *Cancer*, 2003, 98(4): 872-880.

(童颖丹 编辑)