

# Gilbert综合征与UGT1A1基因突变的研究进展

高梓萌<sup>1</sup>, 李亚绒<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>西安医学院研究生处, 陕西 西安

<sup>2</sup>西安市儿童医院感染科, 陕西 西安

收稿日期: 2023年2月13日; 录用日期: 2023年3月9日; 发布日期: 2023年3月16日

## 摘要

Gilbert综合征(Gilbert syndrome, GS)是一种以反复、轻度高间接胆红素血症为特征的常染色体隐性遗传病, 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶1A1 (uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1, UGT1A1)基因突变所导致UGT1A1酶的活性降低是Gilbert综合征的主要发病机制。GS诊断主要依据临床表现及实验室检查, 在排除溶血及其他肝脏疾病后进行UGT1A1基因检测确诊。UGT1A1的基因突变是确定不明来源的高胆红素血症病因的重要步骤, 分子诊断避免了肝穿刺等侵袭性的诊断方法, 在疾病早期即可建立正确的治疗程序。除肝脏疾病外, GS患者中UGT1A1基因突变还参与其他多系统疾病的发病及相关药物代谢过程。本文对GS诊治及UGT1A1基因突变与GS关系研究进展进行综述。

## 关键词

Gilbert综合征, UGT1A1基因突变, 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶, 内源性抗氧化剂, 有害, 有益

# Research Progress of Gilbert Syndrome and UGT1A1 Gene Mutation

Zimeng Gao<sup>1</sup>, Yarong Li<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate College of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Infectious Department of Xi'an Children's Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Feb. 13<sup>th</sup>, 2023; accepted: Mar. 9<sup>th</sup>, 2023; published: Mar. 16<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Gilbert syndrome (GS) is an autosomal recessive genetic disorder characterized by recurrent and mild hyperindirect bilirubinemia. The decrease in the activity of uridine diphosphate glucuro-

\*通讯作者。

**nosyl transferase 1A1 (UGT1A1) gene mutation is the main pathogenesis of Gilbert syndrome. The diagnosis of GS was mainly based on clinical manifestations and laboratory examination, and was confirmed by UGT1A1 gene test after hemolysis and other liver diseases were excluded. The mutation of UGT1A1 is an important step in identifying the etiology of hyperbilirubinemia of unknown origin. Molecular diagnosis avoids aggressive diagnostic methods such as liver puncture, and the correct treatment procedure can be established early in the disease. In addition to liver disease, UGT1A1 gene mutation in GS patients is also involved in the pathogenesis of other multi-system diseases and related drug metabolism. In this paper, the diagnosis and treatment of GS and the relationship between UGT1A1 gene mutation and GS were reviewed.**

## Keywords

Gilbert Syndrome, UGT1A1 Gene Mutation, UGT, Endogenous Antioxidants, Harm, Benefit

Copyright © 2023 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

Gilbert 综合征(Gilbert syndrome, GS)是一种胆红素结合障碍的良性疾病,于 1901 年由 Gilbert 和 Lereboullet 首次发现并报道,为常染色体隐性遗传病,在全球总人口中的患病率约为 3%~13%,以青壮年男性多见[1] [2],现国内缺乏大样本、多中心的流行病学研究。肝脏中只有尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶 1A1 (uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1, UGT1A1)酶是作用于胆红素的同工酶[1],此酶可以使得胆红素葡萄糖醛酸进行氧化,其与胆红素的结合物更容易溶于水中,从而易于排泄至胆道中。若该酶的酶活性全部或部分丧失,可能会导致胆红素在人体内过量蓄积从而出现黄疸[1] [3]。目前研究发现,UGT1A1 基因突变可导致不同程度的 UGT1A1 酶活降低[3],UGT1A1 相关的先天性非溶血性高胆红素血症是基于血清胆红素浓度、UGT1A1 活性和对苯巴比妥负荷的反应,具体可分为三种,分别为: Crigler-Najjar 综合征包括: Crigler-Najjar-I 型(CNS-I)、Crigler-Najjar-II 型(CNS-II)和 GS。GS 的基因突变主要是启动子区域和第一外显子区域的错义突变,其 UGT1A1 酶活性约为正常人的 30%左右,血清总胆红素波动于 17~102.6  $\mu\text{mol/L}$ ,预后良好[4] [5]。

## 2. Gilbert 综合征的诊治

GS 在临床中较常见,临床表现是无肝功能障碍及溶血的轻度黄疸,部分患者有腹部不适,乏力、恶心、可能是焦虑等精神因素所致。在长期禁食、高强度运动、腹泻、情绪紧张、重症感染、身体质量指数(BMI)、妊娠等情况下 GS 患者的黄疸会加重[6]。近年来由于入园、入学等健康检查,更多的隐匿性及轻度黄疸患者被发现,临床上易误诊为肝细胞性黄疸、溶血性黄疸等疾病,甚至多次进行肝组织穿刺活检术,过多药物治疗,给家长及患儿造成心理及经济上负担。GS 既往主要是排除溶血及其他肝脏疾病后,对于其他肝功能正常仅有胆红素水平升高的患者,可初步考虑 GS,通过静脉注射烟酸、口服苯巴比妥或利福平等刺激实验协助诊断。因 GS 肝脏病理主要表现为脂褐素样色素沉着,没有特异性[7],故无需进行肝组织穿刺活检术。近年来由于基因检测广泛开展,费用较前降低,病人接受度增高,进行 UGT1A1 基因检测可早期明确诊断。

GS 无需特殊治疗,但如果患者皮肤出现明显的黄染且情绪焦躁不安,可使用苯巴比妥从而抑制胆红

素水平[8] [9]。GS 患儿在新生儿期合并溶血性疾病(如: 血型不合溶血或葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症)或甲状腺功能减低时[1], 发生严重高胆红素血症、核黄疸甚至死亡的风险更高, 应引起重视。

### 3. UGT1A1 基因突变与 GS 的关系

GS 患者典型的 UGT1A1 基因突变不仅影响胆红素的代谢过程, 也参与相关药物代谢途径。轻度升高的胆红素水平既可增加一些癌症的患病率, 同时作为内源性抗氧化剂, 也有潜在的保护作用。

UGT1A1 基因位于人 2 号常染色体长臂 37 区(2q37) [1], 是由 1 个可变外显子(第 1 外显子)和 4 个共享外显子(外显子 2~5)组成[10]。截止 2022 年 10 月, 通过检索 HGMD 显示 177 个突变位点, 其中错义突变 124 例, 移码突变 41 例, 剪切突变 11 例, 无义突变 1 例, 以错义突变为主。GS 常见的突变类型主要有三种, 增强子区域的错义突变, TATA 盒的插入突变以及外显子区域的错义突变。

苯巴比妥反应增强元件(PBREM)是 UGT1A1 的增强子序列, 出现在启动子 TATA 盒上游 290 bp 处, 该子序列可增加 GS 患者对苯巴比妥的敏感程度[4] [7] [11]。常见的突变位点为 c.-3279T>G (UGT1A1\*60), 其纯合及杂合突变可使 UGT1A1 酶活性不同程度下降, 分别为 56%~62%和 77%, 单纯杂合突变不足以导致 GS [12]。在 GS 患者中非洲人的 c.-3279T>G 位点其突变频率(85%)高于白种人(47%)、中国人(34%~36.3%)及日本人(26%) [5] [7] [12] [13]。c.-3279T>G 常与 c.538G>C, c.814A>G, c.1211T>C, c.1423C>T 构成复合杂合突变, 提示此突变与 GS 疾病表型有一定关系[14], 尤其 c.-3279T>G 与 c.-55\_-54insAT 的连锁突变和 GS 患者相关性最强[7]。

c.-55\_-54insAT 变异为 UGT1A1 基因启动子区 TATA 盒中插入了一对 TA 碱基对, 最常见的为 A(TA)7TAA 突变(即: UGT1A1\*28), UGT1A1 基因的表达随着重复碱基对的增多而减少, 其纯合突变和杂合突变使 UGT1A1 酶活性分别下降至正常的 30%和 65%~90% [15]。既往 c.-55\_-54insAT 主要是白种人及非洲人 GS 最常见的疾病分子学基础, 发生率分别为: 30%~40%和 49.5%, 几乎都是 c.-55\_-54insAT 纯合子的突变[3] [12] [16]。而中国 GS 患者 c.-55\_-54insAT 位点的突变频率为 30.6%~48.18%, 以杂合多见, 高于日本人, 但与白种人接近, 可能是既往中国医生未重视血清胆红素水平正常或轻微升高的患者的 UGT1A1 基因检测[7] [17]。

c.211G>A (p.G71R, UGT1A1\*6)是位于 UGT1A1 基因 1 号外显子区域的单碱基错义突变, 使第 71 位的甘氨酸突变为精氨酸, 其纯合突变可使酶活性降至正常的 32.2%, 杂合突变则为正常的 60.2% [12]。既往研究表明[18], 该突变在亚洲人群中的发生率为 16%~21%。目前张梦等[17]发现在中国 GS 患者中其发生率接近 30%, 且以杂合为主。有研究通过 HGMD 提取和 PubMed 文献检索共发现 163 个 UGT1A1 基因突变位点, 总结发现基因不同位点, 不同地区及人群, 其突变特征与临床相关性不同, 在亚洲地区 UGT1A1 基因突变位点主要聚集在 c.211~c.558 区域, 以单碱基错义突变为主, 疾病表型 GS 多见[14]。提示亚洲人群患有遗传性高胆红素血症时, 需注意此区域筛查。

近期中国多项研究表明, 启动子 TATA 盒附近的突变可以与编码区附近的突变共存。复合杂合 c.-55\_-54insAT 和 c.211G>A 或单纯合子 c.-55\_-54insAT 是中国汉族人群 GS 相关的主要基因型, 纯合子 c.-55\_-54insAT 和杂合子 c.211G>A 突变分别与高胆红素血症的最高和最低风险相关; 另外, 多个位点基因变异与表型严重程度有关[2] [5] [19] [20]。提示对于中国 GS 患者诊断时要特别关注启动子区域及编码区突变共存及多个位点变异的问题, 但仍需进一步研究来阐明与这些变异相关的机制。

GS 患者的 UGT1A1 基因突变会影响其他多种疾病的发展过程, 例如 UGT1A1 基因突变会诱发乳腺癌或结直肠癌等疾病[2] [8]。因为 UGT1A1 基因突变导致酶活性降低可影响雌激素失活过程, 使雌激素及其代谢产物在体内滞留, 增加乳腺癌的患病风险, 特别是年龄小于 40 岁且携带 c.-55\_-54insAT 突变的女性患者, 其诱发乳腺癌的概率更高[21] [22]; 也可使葡萄糖醛酸化水平下降, 致使患者体内致癌物 N-

羟基吡啶升高, 使得结直肠癌的患病风险增加[23] [24], 尤其 c.211G>A 基因突变是结直肠癌高危易感基因[2] [8] [22]。因而, 临床医生需告知 GS 患者相关癌症发生风险并注重癌症的早期筛查。

GS 患者如果患有癌症, 对于以 UGT1A1 介导的葡萄糖醛酸化作为主要消除途径的多种癌症化疗的关键药物伊立替康, 因基因突变使 UGT1A1 酶代谢能力下降可能导致药物浓度升高, 从而增加药物诱导毒性的风险。许多关联研究[25] [26] [27]和 Meta 分析证明 c.-55\_-54insAT 和 c.211G>A 突变对伊立替康治疗引起的重度中性粒细胞减少、迟发性腹泻等严重毒性反应的风险与伊立替康的一种活性形式——SN-38 (7-乙基 10-羟基喜树碱)剂量增加有相关性, 尤其是当伊立替康剂量  $\geq 250 \text{ mg/m}^2$  时, 其毒性作用与 UGT1A1 基因相关性最高, 纯合型和双杂合型较单杂合型也具有更高的严重毒性风险[28] [29], 需进一步分析以确定 UGT1A1 指导伊立替康对相关癌症的治疗, 规避相关风险。

药物导致的肝毒性是药物研发过程中常见现象, 这种现象偶尔会导致新药物无法上市, 而 GS 患者常会影响新药物的风险评估[30]。托珠单抗是一种用于治疗类风湿关节炎的单克隆抗体[31], GS 患者在接受托珠单抗治疗后胆红素水平升高与 UGT1A1 基因突变相关的可能性很高, 主要是因为 UGT1A1 基因突变抑制了葡萄糖醛酸化的能力。高胆红素血症最有可能发生在携带纯合子 c.-55\_-54insAT 的 GS 患者中, 同时有纯合子 c.211G>A 和复合杂合 c.-55\_-54insAT 和 c.211G>A 突变的 GS 患者也有较大风险[30]

另外, 位于 4 号共享外显子上的 c.1091C>T (p.P364L, UGT1A1\*63)突变也相对常见[32], 可使 UGT1A1 酶活性降为正常的 35.6%。c.1091C>T 主要影响多种药物代谢过程, 临床常见例如对乙酰氨基酚、丙泊酚等。

对乙酰氨基酚是一种在世界范围内使用的镇痛药和解热药, 是许多感冒药的主要成分, 也是引起急性肝功能衰竭最常见的药物, 因为超过 90%的对乙酰氨基酚在肝脏中被 UGT1A1 酶和巯基转移酶代谢为酚类葡萄糖醛酸酯和硫酸盐。当葡萄糖醛酸化和硫化饱和时, 剩余的 5%~10%被细胞色素 P450 代谢为一种剧毒物质 n-乙酰-对苯醌亚胺(NAPQI), NAPQI 的蓄积是复方对乙酰氨基酚(扑热息痛)毒性的发病机制[32]。所以当携带 c.1091C>T 的 GS 患者使用该类药物治疗时, 需注意监测胆红素水平。

丙泊酚被广泛用于麻醉的诱导和维持。它主要通过肝脏中的葡萄糖醛酸化, 也可在肝外组织(主要是肾脏)中代谢。与丙泊酚相关的最严重的并发症是“丙泊酚输注综合征”(即: 丙泊酚浓度  $> 4 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ , 且输注时间  $> 48 \text{ h}$ ), 主要发生在儿科患者中[33]。c.1091C>T 突变可使丙泊酚消除延迟, 导致不同器官长期处于高药物浓度环境。因此, 使用丙泊酚作为麻醉的诱导和维持时, 需注意麻醉延迟恢复和儿童患者发生丙泊酚输注综合征等不良反应[32]。

GS 患者除增加相关疾病的患病率外, 受 UGT1A1 基因的影响, 高水平胆红素有显著的抗氧化性和抗诱变活性, 轻度高胆红素血症增加循环抗氧化能力, 并防止内皮功能障碍、白细胞迁移和高血压的发生; 胆红素还能保护脂质和蛋白质免被氧化, 否则会促进炎症反应, 加速动脉粥样硬化过程; 此外, 胆红素还能抑制血小板活化, 保护心脏免受缺血再灌注损伤[9]。这些作用除了在缺血应激期间保护心脏, 还减弱了动脉粥样硬化过程的多个阶段, 可使 GS 患者的心血管疾病死亡率显著降低[34]。胆红素对 2 型糖尿病(及相关危险因素)、烟草相关癌症的患病率以及 GS 相关的全因死亡率[2] [9] [16]等均有潜在的保护作用。基于此, 提高对良性高胆红素血症潜在的有害及有益影响的认识, 探索和开发有益的医疗干预措施。

#### 4. 小结

GS 虽然是良性疾病, 但临床较常见, 对于反复高间接胆红素血症患者应早期进行 UGT1A1 基因检测, 明确诊断, 以降低误诊误治发生率, 缓解患者及家属经济及思想负担。UGT1A1 基因突变对多种药物代谢及疾病的发生有重大影响, 因此, 提高对 UGT1A1 基因突变关注度, 使临床医生对 GS 患者不仅

给予合理指导性意见, 更利于开发有益的医疗干预措施, 避免加重胆红素升高因素, 减少特殊药物毒性发生的风险; 适当提高低浓度人群的胆红素水平, 发挥对某些疾病潜在保护特性。

## 基金项目

西安市卫生健康委员会项目(J201902036)。

## 参考文献

- [1] Memon, N., Weinberger, B.I., Hegyi, T., *et al.* (2016) Inherited Disorders of Bilirubin Clearance. *Pediatric Research*, **79**, 378-386. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.247>
- [2] Zhang, M., Wang, H., Huang, Y., *et al.* (2021) Compound Heterozygous UGT1A1\*28 and UGT1A1\*6 or Single Homozygous UGT1A1\*28 Are Major Genotypes Associated with Gilbert's Syndrome in Chinese Han People. *Gene*, **781**, Article ID: 145526. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2021.145526>
- [3] Maruo, Y., Nakahara, S., Yanagi, T., *et al.* (2016) Genotype of UGT1A1 and Phenotype Correlation between Crigler-Najjar Syndrome Type II and Gilbert Syndrome. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **31**, 403-408. <https://doi.org/10.1111/jgh.13071>
- [4] 邓玉婷, 魏民华, 周俊英. Gilbert 综合征研究进展[J]. 实用肝病杂志, 2021, 24(2): 156-159.
- [5] Mi, X.X., Yan, J., Ma, X.J., *et al.* (2019) Analysis of the UGT1A1 Genotype in Hyperbilirubinemia Patients: Differences in Allele Frequency and Distribution. *BioMed Research International*, **2019**, Article ID: 6272174. <https://doi.org/10.1155/2019/6272174>
- [6] Kamal, S., Abdelhakam, S., Ghoraba, D., *et al.* (2019) The Frequency, Clinical Course, and Health Related Quality of Life in Adults with Gilbert's Syndrome: A Longitudinal Study. *BMC Gastroenterology*, **19**, Article No. 22. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-0931-2>
- [7] Sun, L., Li, M., Zhang, L., *et al.* (2017) Differences in UGT1A1 Gene Mutations and Pathological Liver Changes between Chinese Patients with Gilbert Syndrome and Crigler-Najjar Syndrome Type II. *Medicine*, **96**, e8620. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008620>
- [8] 张梦, 齐俊英. UGT1A1 基因的分子流行病学及其在 Gilbert 综合征诊断中的价值[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2019, 46(5): 407-410.
- [9] 向国卿, 孙福荣, 王炳元. 吉尔伯特综合征: 高胆红素血症是敌人还是朋友[J]. 中华肝病杂志, 2021, 29(10): 1024-1027.
- [10] 张颖, 金玉. 遗传性非结合性高胆红素血症研究进展[J]. 中国现代医生, 2022, 60(19): 99-102.
- [11] Maruo, Y., D'Addario, C., Mori, A., *et al.* (2004) Two Linked Polymorphic Mutations (A(TA)7TAA and T-3279G) of UGT1A1 as the Principal Cause of Gilbert Syndrome. *Human Genetics*, **115**, 525-526. <https://doi.org/10.1007/s00439-004-1183-x>
- [12] Huang, M.J., Chen, Y.C., Huang, Y.Y., *et al.* (2019) Effect of UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 Activity on Risk for Developing Gilbert's Syndrome. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **35**, 432-439. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12077>
- [13] Matsui, K., Maruo, Y., Sato, H., *et al.* (2010) Combined Effect of Regulatory Polymorphisms on Transcription of UGT1A1 as a Cause of Gilbert Syndrome. *BMC Gastroenterology*, **10**, Article No. 57. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-10-57>
- [14] 梁晨, 罗磊, 白洁. Gilbert 综合征和 Crigler-Najjar 综合征相关尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 A1 基因突变位点特征分析[J]. 中华肝病杂志, 2020, 28(5): 428-433.
- [15] 鲁杰. 先天性非溶血性黄疸的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(1): 216-220.
- [16] Wagner, K.H., Shiels, R.G., Lang, C.A., *et al.* (2018) Diagnostic Criteria and Contributors to Gilbert's Syndrome. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, **55**, 129-139. <https://doi.org/10.1080/10408363.2018.1428526>
- [17] 张梦, 李维娜, 陈广, 等. UGT1A1 基因检测在 Gilbert 综合征中的诊断价值分析[J]. 中华肝病杂志, 2021, 29(2): 143-149.
- [18] Erlinger, S., Arias, I.M. and Dhumeaux, D. (2014) Inherited Disorders of Bilirubin Transport and Conjugation: New Insights into Molecular Mechanisms and Consequences. *Gastroenterology*, **146**, 1625-1638. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.047>
- [19] 李露锋, 邓国宏, 毛青. Gilbert 综合征 UGT1A1 致病变异的连锁关系研究[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(2):

168-175.

- [20] Abuduxikuer, K., Fang, L.J., Li, L.T., *et al.* (2018) UGT1A1 Genotypes and Unconjugated Hyperbilirubinemia Phenotypes in Post-Neonatal Chinese Children: A Retrospective Analysis and Quantitative Correlation. *Medicine (Baltimore)*, **97**, e13576. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013576>
- [21] 郭丽萍, 张国淳, 陈博, 等. UGT1A1 基因多态性与乳腺癌临床病理特征的相关性[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(1): 1-5.
- [22] Adegoke, O.J., Shu, X.O., Gao, Y.T., *et al.* (2004) Genetic Polymorphisms in Uridine Diphospho-Glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) and Risk of Breast Cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, **85**, 239-245. <https://doi.org/10.1023/B:BREA.0000025419.26423.b8>
- [23] 邸晓辉, 许茜, 宋丽雪, 等. 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1 和 2B7 基因多态性与结直肠癌的相关性研究[J]. 解放军药理学学报, 2014, 30(4): 292-295.
- [24] 梁晨, 白丽, 郑素军. Gilbert 综合征 UGT1A1 基因突变特征及对肝脏和肝外系统的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(7): 1632-1635.
- [25] Nelson, R.S., Seligson, N.D., Bottiglieri, S., *et al.* (2021) UGT1A1 Guided Cancer Therapy: Review of the Evidence and Considerations for Clinical Implementation. *Cancers (Basel)*, **13**, 1566. <https://doi.org/10.3390/cancers13071566>
- [26] 印亚双, 王培香, 段京莉. 伊立替康致 3-4 级中性粒细胞减少与 UGT1A1 基因多态性相关性的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2017, 28(18): 2523-2528.
- [27] 吴燕子, 陈晓姝, 薛源, 等. UGT1A1 基因多态性与伊立替康所致不良反应的相关性分析[J]. 药学与临床研究, 2020, 28(1): 24-27.
- [28] Takano, M. and Sugiyama, T. (2017) UGT1A1 Polymorphisms in Cancer: Impact on Irinotecan Treatment. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, **10**, 61-68. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S108656>
- [29] Hulshof, E.C., Deenen, M.J., Guchelaar, H.J., *et al.* (2020) Pre-Therapeutic UGT1A1 Genotyping to Reduce the Risk of Irinotecan-Induced Severe Toxicity: Ready for Prime Time. *European Journal of Cancer*, **141**, 9-20. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.09.007>
- [30] Lee, J.S., Wang, J., Martin, M., *et al.* (2011) Genetic Variation in UGT1A1 Typical of Gilbert Syndrome Is Associated with Unconjugated Hyperbilirubinemia in Patients Receiving Tocilizumab. *Pharmacogenetics and Genomics*, **21**, 365-374. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e32834592fe>
- [31] King, D. and Armstrong, M.J. (2019) Overview of Gilbert's Syndrome. *Drug and Therapeutics Bulletin*, **57**, 27-31. <https://doi.org/10.1136/dtb.2018.000028>
- [32] Mimura, Y., Maruo, Y., Ohta, Y., *et al.* (2011) Effect of Common Exon Variant (p.P364L) on Drug Glucuronidation by the Human UDP-Glucuronosyltransferase 1 Family. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **109**, 486-493. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2011.00754.x>
- [33] 方仲蓉, 王伟鹏. 丙泊酚输注综合征[J]. 心血管外科杂志(电子版), 2013, 2(4): 31-36.
- [34] Bulmer, A.C., Bakrania, B., Du Toit, E.F., *et al.* (2018) Bilirubin Acts as a Multipotent Guardian of Cardiovascular Integrity: More than Just a Radical Idea. *The American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **315**, H429-H447. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00417.2017>