

# HLA 与皮肤型药物不良反应相关性遗传药理学研究进展

高 阳 综述,于爱平,于鲁海 审校

**摘要** 皮肤型药物不良反应(cADRs)是临床用药过程中的常见问题,人类白细胞抗原(HLA)基因与cADRs之间存在一定的相关性。现对芳香类抗癫痫药物、别嘌醇、抗逆转录病毒药物所致皮肤不良反应与HLA基因的相关性遗传药理学研究进展作一综述,为临床合理用药提供参考,减少cADRs的发生。

**关键词** 药物皮肤不良反应;人类白细胞抗原;史蒂文斯-约翰逊综合征;中毒性表皮坏死松解症;遗传药理学

**中图分类号** R 968

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2015)10-1525-04

药物不良反应是困扰医药界的主要问题之一,药物不良反应有很多不同的临床表现类型,其中较为常见的是皮肤型药物不良反应(cutaneous adverse drug reactions, cADRs),cADRs按照症状严重程度可以分为轻度皮肤不良反应,包括斑丘疹(mild maculopapular eruption, MPE)、荨麻疹、神经性水肿,以及可能威胁生命的严重皮肤不良反应(Severe cutaneous adverse reactions, SCARs),包括史蒂文斯-约翰逊综合征(Stevens-Johnson syndrome, SJS)、中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)、伴嗜酸性粒细胞增多性全身症状药物反应(drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)、药物超敏综合征(drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS),目前临床上可能引起cADRs的药物主要包括芳香类抗癫痫药物、别嘌醇以及抗逆转录病毒药物等。研究<sup>[1]</sup>表明,人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)基因与cADRs存在一定的相关性,现总结近年来国内外文献资料,对HLA基因与cADRs相关性的遗传药理学研究进展进行综述。

2015-04-29 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81460571)

作者单位:安徽医科大学新疆临床学院,新疆维吾尔自治区人民医院临床药学研究所,乌鲁木齐 830000

作者简介:高 阳,男,硕士研究生;

于爱平,男,教授,主任药师,硕士生导师,责任作者,E-mail: yuaiping\_xj@sina.com

## 1 芳香类抗癫痫药物

**1.1 卡马西平** 卡马西平(carbamazepine, CBZ)是一种常用的一线抗癫痫药物以及情绪稳定剂,主要用于癫痫、双相障碍以及三叉神经痛的治疗。在亚裔和欧洲人群中,已有很多HLA基因与CBZ所致cADRs相关性研究的报道,其中相关性最明确的是HLA-B\*1502和HLA-A\*3101。

2004年,Chung et al<sup>[2]</sup>在一个台湾汉族人群的研究中(其中44例CBZ-SJS患者全部携带HLA-B\*1502基因)首先证实HLA-B\*1502与CBZ-SJS/TEN呈相关性( $P = 3.13 \times 10^{-27}$ ,  $OR = 2.504$ )。随后这种密切相关性在印度、泰国、马来西亚、大陆华中地区以及南部汉族人群中也得到证实。

Hung et al<sup>[3]</sup>在一个台湾汉族人群的研究中首先证实,HLA-A\*3101与CBZ-MPE呈相关性( $P = 0.0022$ ,  $OR = 17.5$ )。但是在中国大陆汉族、泰国、日本、马来西亚人群的研究中均没有出现类似的相关性,出现这种矛盾的原因可能是种族异质性以及样本量大小的问题,随后在日本、韩国人群的研究<sup>[4-6]</sup>中证明,HLA-A\*3101与CBZ-SJS/TEN以及DIHS存在相关性。Li et al<sup>[7]</sup>在一个大样本四川汉族人群的研究中证明,HLA-A\*3101与CBZ-MPE的发生无明显相关性,但发现HLA-A\*0201和HLA-DRB1\*1405在CBZ-MPE组中显著升高( $P = 0.033$ 、 $0.003$ ),而HLA-B\*5801和HLA-DRB1\*0301则显著降低( $P = 0.037$ 、 $0.024$ )。除了HLA-B\*1502和HLA-A\*3101外,在韩国和日本人群中研究<sup>[6,8]</sup>证明,HLA-B\*1511与CBZ-SJS/TEN存在一定的相关性。另外,最近在亚裔人群的meta分析中,Grover et al<sup>[9]</sup>发现HLA-B\*4001等位基因可能是CBZ所致超敏反应的保护性因素,而HLA-A\*2402是CBZ-SJS/TEN的保护性因素。

在欧洲人群中,McCormack et al<sup>[10]</sup>在一项4052例受试者的病例对照研究中证明,在北欧人群中HLA-A\*3101与CBZ所致DIHS存在密切相关性( $P = 3.5 \times 10^{-8}$ )。

**1.2 奥卡西平** 奥卡西平(oxcarbazepine, OXC)是

CBZ 的 10-酮基结构类似物,其抗癫痫效果与 CBZ 类似,但代谢方式与 CBZ 不同,且副作用较小,目前经常被用作 CBZ 的替代药物。尽管 OXC-SJS/TEN 的发生率比 CBZ-SJS/TEN 低得多,但是目前在国内外范围内已有很多 OXC 所致 SCARs 的报道,其中在中国汉族中有 5 例 OXC-SJS/TEN 的报道,其中 4 例携带 HLA-B\* 1502 基因,Hung et al<sup>[11]</sup> 在一个病例对照试验中,采用高分辨率 HLA 分型技术,证实台湾汉族人群中 HLA-B\* 1502 等位基因与 OXC-SJS/TEN 存在密切相关性( $P = 8.4 \times 10^{-4}$ ,  $OR = 80.7$ )。

此外也有很多关于 OXC-MPE 与 HLA 基因相关性的报道,Hu et al<sup>[12]</sup> 在一个台湾汉族人群的研究中证实,HLA-B\* 1502 可能与 OXC-MPE 呈相关性( $P_1 = 0.011$ ,  $P_2 = 0.294$ ),这与之前 Chung et al<sup>[2]</sup> 研究中发现 HLA-B\* 1502 与 CBZ-MPE 无相关性矛盾,这种差异性可能与 OXC 与 CBZ 的结构不同相关。同时 He et al<sup>[13]</sup> 在一个中国南方汉族人的研究中发现 HLA-B\* 1502 基因与 OXC-MPE 无显著相关性( $P_1 = 1.00$ ,  $P_2 = 0.699$ ),但是将南方人口总体作为正常对照组发现,HLA-B\* 1302 基因频率在 OXC-MPE 组中显著升高( $P = 0.001$ ,  $OR = 7.83$ ),同时 HLA-B\* 1519, HLA-B\* 1527, HLA-B\* 2709, HLA-B\* 4804 基因也有显著性差异,而 Lv et al<sup>[14]</sup> 在中国北方汉族人的研究中同样发现 HLA-B\* 1502 基因与 OXC-MPE 无显著相关性( $P_1 = 0.65$ ,  $P_2 = 0.49$ ),然而将北方人口总体作为正常对照组发现 HLA-B\* 3802 基因频率在 OXC-MPE 组中显著升高( $P = 0.018$ ,  $OR = 6.329$ ),以上 3 个研究存在差异的原因可能是在不同地区人口中 HLA-B\* 1502 基因频率不同,也可能是样本量过小从而限制了检验效能。

**1.3 拉莫三嗪** 拉莫三嗪(lamotrigine, LTG)是一种新型芳香类抗癫痫药物,其抗癫痫谱较广,cADRs 发生率较高约为 10%,在国内外范围内,至今尚没有一种特定的 HLA 基因可以证明与 LTG 所致 cADRs 相关。其中与 HLA-B\* 1502 基因相关性研究主要集中在汉族人群中,主要有 4 个病例对照研究,Hung et al<sup>[11]</sup> 学者在台湾汉族人群的研究中报道,33.3% 的 LTG-SJS/TEN 患者( $P = 0.1266$ ,  $OR = 5.1$ ) 携带 HLA-B\* 1502 等位基因,因此有专家建议在亚裔人群中,HLA-B\* 1502 阳性癫痫患者应警惕 LTG 可能带来的 SCARs。同年 An et al<sup>[15]</sup> 在我国

四川汉族中进行病例对照研究中发现,HLA-B\* 1502 基因与 LTG-MPE、LTG-SJS/TEN 无相关性。Shi et al<sup>[16]</sup> 同样发现在汉族中,HLA-B\* 1502 基因与 LTG-SJS 无相关性( $P = 0.08$ ,  $OR = 4.23$ ),且与 LTG-MPE 无相关性( $P = 0.67$ ,  $OR = 2.70$ )。Cheung et al<sup>[17]</sup> 在汉族中进行研究中也发现 HLA-B\* 1502 基因与 LTG-SJS/TEN 无相关性( $P = 0.256$ ,  $OR = 3.25$ ),但随后 Bloch et al<sup>[18]</sup> 进行 meta 分析汇总以上 4 个研究(纳入 17 例 LTG-SJS/TEN 患者,146 例 LTG 耐受癫痫患者),得出 HLA-B\* 1502 与 LTG-SJS/TEN 存在相关性( $P = 0.03$ ,  $OR = 3.59$ ),出现这种矛盾的原因可能是以上各研究的样本量过少。同时 Li et al<sup>[7]</sup> 在四川汉族人中进行的研究中发现,HLA-A\* 3001 和 HLA-B\* 1302 与 LTG-MPE 存在相关性,而 HLA-A\* 3303 基因是保护性因素,其中 HLA-A\* 3001 与 HLA-A\* 3101 位于同一等位基因组,且已证明在亚裔以及高加索人群中 HLA-A\* 3101 与 CBZ-SJS/TEN 存在相关性,提示更深入研究 HLA-A\* 3001 就显得很有必要。

在欧洲人中也有很多相关研究的报道,Lonjou et al<sup>[19]</sup> 对 19 例 LTG-SJS/TEN 欧洲人进行研究,表明 HLA-B\* 38 与 LTG-SJS/TEN 有较弱的相关性。Kazeem et al<sup>[20]</sup> 在欧洲人中进行研究表明 HLA-B\* 5801、HLA-A\* 6801、HLA-Cw\* 0718、HLA-DQB1\* 0609、HLA-DRB1\* 1301 与 LTG-SJS/TEN 存在边界相关性,McCormack et al<sup>[21]</sup> 对 46 例 LTG cADRs 患者进行研究,发现 HLA-A\* 3101 与 LTG cADRs 无相关性( $P = 0.698$ ,  $OR = 0.786$ ),以上在欧洲人中进行的研究样本量均过小,因此需要大样本进一步证实。

**1.4 苯妥英钠** 苯妥英钠(phenytoin, PHT)是乙内酰脲衍生物,对于不同类型的癫痫发作均有效,在中国汉族人群中,Hung et al<sup>[11]</sup> 发现 HLA-B\* 1502, HLA-B\* 1301, HLA-Cw\* 0801, HLA-DRB1\* 1602 与 PHT-SJS/TEN 存在显著相关性,随后 Cheung et al<sup>[17]</sup> 在中国汉族人群中证实了 HLA-B\* 1502 与 PHT-SJS/TEN 确实具有密切相关性,Lochareernkul et al<sup>[22]</sup> 在泰国人群中发现 HLA-B\* 1502 与 PHT-SJS/TEN 呈相关性,但是 Manuyakorn et al<sup>[23]</sup> 在泰国人群中没有得到相似的结论。

HLA-B\* 1502 基因频率在中国汉族、马来西亚、菲律宾、泰国中较高(8% ~ 27%),但是在日本、韩国、斯里兰卡中频率较低(2%),在高加索人群中非

常低(1%),这可能导致在国内外范围内 HLA-B\*1502 与 PHT-SJS/TEN 不普遍相关,但是在亚裔人群中密切相关。目前在欧洲范围内只有 1 例关于 PHT 的相关性研究,McCormack et al<sup>[21]</sup> 发现 HLA-A\*3101 基因与 PHT 所致 cADRs 无显著相关性。

## 2 别嘌呤醇

别嘌呤醇(allopurinol, ALLO)是一种常用的黄嘌呤氧化酶抑制剂,用于预防常见的痛风以及高尿酸血症,ALLO 可能使部分用药患者出现 cADRs 的症状,主要包括 DIHS, DRESS 和 SJS/TEN 等。1989 年在中国南方 cADRs 患者中首次显示 ALLO 所致 cADRs 与 HLA 基因 AW33-BW58 单体型的相关性。随后 Hung et al<sup>[24]</sup> 在一个大样本汉族人群的病例对照研究中对 823 种基因多态类型与 ALLO 药物代谢以及免疫反应的相关性进行研究,发现其与主要组织相容性复合体密切相关,通过 HLA 高分辨率分型技术显示 ALLO-SJS/TEN 患者均携带 HLA-B\*5801 基因,而只有 15% 的 ALLO 耐受患者携带 HLA-B\*5801 基因,提示在汉族人群中 HLA-B\*5801 与 ALLO-SJS/TEN 存在密切相关性。随后这种密切相关性在日本、泰国和韩国人群中得到证实。

相比之下,在高加索人群中 ALLO 所致 SCARs 与 HLA-B\*5801 的相关性则较弱,这可能是由于高加索人中 HLA-B\*5801 等位基因频率较低(亚裔人群中 HLA-B\*5801 等位基因频率约为 15%,而高加索人中则为 6%)。Lee et al<sup>[25]</sup> 在一个澳大利亚人群的研究中发现,所有携带 HLA-B\*5801 基因的 ALLO 所致 SCARs 患者均来源于东南亚人群,这也间接验证了在亚裔人群中 HLA-B\*5801 基因与 ALLO 所致 SCARs 的强相关性。

## 3 抗逆转录病毒药物

### 3.1 阿巴卡韦

阿巴卡韦(abacavir, ABC)是一种用于治疗艾滋病的逆转录酶抑制剂,ABC 所致 cADRs 与其他药物所致皮肤超敏反应不同,一般在给药 9 d 后产生 cADRs。尽管有大约 8% 使用 ABC 的艾滋病患者可能出现药物超敏反应,但是在超过十年的药物不良反应监测中仅有 2 例 ABC 所致 cADRs 的病例对照试验研究报告。

2002 年一项在澳大利亚和英国人群中进行的研究<sup>[26-27]</sup> 表明,HLA-B\*5701 与 ABC 所致 cADRs

存在密切相关性,ABC 所致 cADRs 仅在高加索人群中发病率较高,在亚裔人群和黑人中均较低,这可能与各种族间 HLA-B\*5701 的携带率存在差异有关[HLA-B\*5701 在泰国北部人群的携带率为 11%,其次在北美、欧洲、澳大利亚等地区出现频率为 8%,而在撒哈拉以南非洲、亚洲(不包括泰国北部)、拉丁美洲人群中该基因出现频率仅为 0~3.4%]。

### 3.2 奈韦拉平

奈韦拉平(nevirapine, NVP)也是一种逆转录酶抑制剂,广泛用于治疗艾滋病。大约 5% 使用 NVP 的艾滋病患者出现 DRESS,而 SJS/TEN 的发病率约为 0.3%。在不同种族人群中,已有很多关于 HLA 基因与 NVP 所致 cADRs 相关性研究的报道,Chantarangsu et al<sup>[28]</sup> 在一个泰国人群的研究中发现,发生 NVP 所致 DRESS 以及皮疹的患者中 HLA-B\*3505 的基因阳性率较高约为 17.5%,并且 Gatanaga et al<sup>[29]</sup> 在日本人群中的研究中表明,HLA-Cw8 与 NVP 所致 cADRs 存在一定的相关性。但是目前尚没有明确的 HLA 基因可以证明与 NVP-SJS/TEN 相关。

## 4 结语与展望

HLA 基因在 cADRs 发生中的作用是 HLA 领域的一个新应用,目前仅发现部分药物所致 SCARs 与 HLA 基因存在明确相关性,例如在亚裔人群中的 CBZ-SJS/TEN 与 HLA-B\*1502 等位基因,ALLO-SJS/TEN 与 HLA-B\*5801 等位基因;在欧洲人群中的 CBZ-SJS/TEN 与 HLA-A\*3101 等位基因,ABC 所致皮肤超敏反应与 HLA-B\*5701 等位基因,并且轻度 cADRs(例如 MPE)与 HLA 基因也没有明确相关性的报道,出现这种现象的原因可能是样本量不足或者种族异质性导致检验效能下降,因此关于 cADRs 相关性研究的国际间合作就显得很有意义,将不同种族发生 cADRs 患者的基因样本进行汇总并深入研究,并且在研究过程中采用合适的研究方法,建立完备的纳入排除标准从而避免异质性的产生。

## 参考文献

- [1] Pavlos R, Mallal S, Phillips E. HLA and pharmacogenetics of drug hypersensitivity [J]. *Pharmacogenomics*. 2012, 13(11): 1285-306.
- [2] Chung W H, Hung S I, Hong H S, et al. Medical genetics: a

- marker for Stevens-Johnson syndrome [J]. *Nature*, 2004, 428 (6982): 486.
- [3] Hung S I, Chung W H, Jee S H, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2006, 16(4): 297–306.
- [4] Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, et al. Genome-wide association study identifies HLA-A\* 3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population [J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(5): 1034–41.
- [5] Niihara H, Kakamu T, Fujita Y, et al. HLA-A31 strongly associates with carbamazepine-induced adverse drug reactions but not with carbamazepine induced lymphocyte proliferation in a Japanese population [J]. *J Dermatol*, 2011, 39(7): 594–601.
- [6] Kim S H, Lee K W, Song W J, et al. Carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions and HLA genotypes in Koreans [J]. *Epilepsy Res*, 2011, 97(1–2): 190–7.
- [7] Li L J, Hu F Y, Wu X T, et al. Predictive markers for carbamazepine and lamotrigine-induced maculopapular exanthema in Han Chinese [J]. *Epilepsy Res*, 2013, 106(1–2): 296–300.
- [8] Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, et al. HLA-B\* 1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients [J]. *Epilepsia*, 2010, 51(12): 2461–5.
- [9] Grover S, Kukreti R. HLA alleles and hypersensitivity to carbamazepine: an updated systematic review with meta-analysis [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2014, 24(2): 94–112.
- [10] McCormack M, Alfievic A, Bourgeois S, et al. HLA-A\* 3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(12): 1134–43.
- [11] Hung S I, Chung W H, Liu Z S, et al. Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens – Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese [J]. *Pharmacogenomics*, 2010, 11(3): 349–56.
- [12] Hu F Y, Wu X T, An D M, et al. Pilot association study of oxcarbazepine-induced mild cutaneous adverse reactions with HLA-B\* 1502 allele in Chinese Han population [J]. *Seizure*, 2011, 20(2): 160–2.
- [13] He N, Min F L, Shi Y W, et al. Cutaneous reactions induced by oxcarbazepine in Southern Han Chinese: incidence, features, risk factors and relation to HLA-B alleles [J]. *Seizure*, 2012, 21(8): 614–8.
- [14] Lv Y D, Min F L, Liao W P, et al. The association between oxcarbazepine-induced maculopapular eruption and HLA-B alleles in a Northern Han Chinese population [J]. *BMC Neurol*, 2013, 13: 75.
- [15] An D M, Wu X T, Hu F Y, et al. Association study of lamotrigine-induced cutaneous adverse reactions and HLA-B\* 1502 in a Han Chinese population [J]. *Epilepsy Res*, 2010, 92(2–3): 226–30.
- [16] Shi Y W, Min F L, Liu X R, et al. HLA-B alleles and lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions in the Han Chinese population [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2011, 109(1): 42–6.
- [17] Cheung Y K, Cheng S H, Chan E J, et al. HLA-B alleles associated with severe cutaneous reactions to antiepileptic drugs in Han Chinese [J]. *Epilepsia*, 2013, 54(7): 1307–14.
- [18] Bloch K M, Sills G J, Pirmohamed M, et al. Pharmacogenetics of antiepileptic drug-induced hypersensitivity [J]. *Pharmacogenomics*, 2014, 15(6): 857–68.
- [19] Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2008, 18(2): 99–107.
- [20] Kazeem G R, Cox C, Aponte J, et al. High-resolution HLA genotyping and severe cutaneous adverse reactions in lamotrigine-treated patients [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2009, 19(9): 661–5.
- [21] McCormack M, Urban T J, Shianna K V, et al. Genome-wide mapping for clinically relevant predictors of lamotrigine and phenytoin-induced hypersensitivity reactions [J]. *Pharmacogenomics*, 2012, 13(4): 399–405.
- [22] Locharekul C, Loplumlert J, Limotai C, et al. Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B\* 1502 allele in Thai population [J]. *Epilepsia*, 2008, 49(12): 2087–91.
- [23] Manuyakorn W, Siripool K, Kamchaisatian W, et al. Phenobarbital-induced severe cutaneous adverse drug reactions are associated with CYP2C19\* 2 in Thai children [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2013, 24(3): 299–303.
- [24] Hung S I, Chung W H, Liou L B, et al. HLA-B\* 5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(17): 6237.
- [25] Lee M H, Stocker S L, Anderson J, et al. Initiating allopurinol therapy: do we need to know the patient's HLA status? [J]. *Intern Med J*, 2012, 42(4): 411–6.
- [26] Hetherington S, Hughes A R, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir [J]. *Lancet*, 2002, 359(9312): 1121–2.
- [27] Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B\* 5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir [J]. *Lancet*, 2002, 359(9308): 727–32.
- [28] Chantarangsu S, Mushiroda T, Mahasirimongkol S, et al. HLA-B\* 3505 allele is a strong predictor for nevirapine-induced skin adverse drug reactions in HIV-infected Thai patients [J]. *Pharmacogenetics Genomics*, 2009, 19(2): 139–46.
- [29] Gatanaga H, Yazaki H, Tanuma J, et al. HLA-Cw8 primarily associated with hypersensitivity to nevirapine [J]. *AIDS*, 2007, 21(2): 264–5.