

药物性皮肤损害与 HLA-B 相关性研究进展

任长友¹, 杨水新^{2*}, 方红梅³ (1.浙江省余姚市中医医院, 浙江 余姚 315400; 2.浙江省湖州市中心医院, 浙江 湖州 313000; 3.浙江大学医学院附属邵逸夫医院, 杭州 310016)

摘要: 近期文献研究表明, 人类白细胞抗原 B 等位基因多态性与一些药物的严重皮肤损害有关。本文重点介绍了 HLA-B*1502 与卡马西平, HLA-B*5801 与别嘌醇, HLA-B*5701 与阿卡巴韦所致严重皮肤损害的相关性研究进展, HLA-B 具种族特异性和区域限制性, HLA-B*1502 可作为特异性生物标志物用于东南亚裔人群卡马西平不良反应的预防性检测。

关键词: 人类白细胞抗原, 基因多态性, 严重皮肤反应

中图分类号: R994.11

文献标识码: A

文章编号: 1007-7693 (2009) 05-0368-04

作者简介: 任长友, 男, 副主任药师

***通信作者:** 杨水新, 男, 主任药师

E-mail: hz_adr@126.com

Advance of HLA-B Alleles and Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions

REN Changyou¹, YANG Shuixin^{2*}, FANG Hongmei³ (1.Yuyao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yuyao 315400, China; 2.Huzhou Central Hospital, Huzhou 313000, China; 3.Sir Run Run Show Hospital Affiliated to Zhejiang University Medical College, Hangzhou 310016, China)

ABSTRACT: Recent literatures have reported genetic associations between polymorphisms of human leukocyte antigen B(HLA-B) alleles and severe cutaneous adverse drug reactions(SCADR). The review addressed the advance of relationship between HLA-B*1502 with carbamazepine, HLA-B*5801 with allopurinol, HLA-B*5701 with abacavir. The genetic association of HLA-B and SCADR is ethnicity specific and district restriction. HLA-B*1502 could be a valuable specific biomarker in preventing carbamazepine-induced SJS/TEN in south-east Asian countries.

KEY WORDS: HLA-B; gene polymorphisms; severe cutaneous adverse drug reactions

在药物不良反应(ADR)中,皮肤是最易受到影响的器官。事实上,所有的药物都可能引起皮肤反应,虽然大多比较轻微,一般停药或常规抗过敏药物治疗即痊愈,但部分药物易引起严重的甚至危及生命的皮肤反应,如 Stevens-Johnson 综合征(SJS),中毒性表皮坏死松解症(TEN),超敏反应综合征(HSS)等。严重药物性皮肤损害的发生几率大约为1:10 000,其中SJS/TEN的致死率可达40%,超过90%的严重皮肤反应发生在用药后的2月之内,导致严重皮肤损害的药物也相对集中^[1]。尽管很多药物引起的皮肤损害有一定的变应性或毒性基础,但其原因仍然不清,遗传可能是一个重要的影响因素。随着人类基因组学和药物基因组学研究的不断深入,一些药物所致严重皮肤反应与人类白细胞抗原基因B(HLA-B)多态性的关系得到了揭示,部分研究成果已得到了公认,如卡马西平所致的SJS与HLA-B*1502高度相关,以致美国FDA要求有关生产企业修改其药品说明书。

人类白细胞抗原(HLA)基因位于人类染色体6p21.3,长约3 600 kb,共有224个基因座位,其中128个为功能性基因,96个为假基因,是人类最复杂的遗传多态系统,在不同的种族或同一种族不同群体中的分布有明显的种群特性。至今已发现HLA-B位点有800多种基因型,其多态性主要位于第二、三号外显子,新近发现第四号外显子也具有多态性位点。相关研究多见于国外文献,但研究人群涉及多个种族和地区,研究表明,某些药物引起的严重皮肤损害与HLA-B之间有一定的关联,如抗癫痫药物卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥和拉莫三嗪;磺胺类抗菌药;苯并噻嗪类抗炎药;别嘌醇和抗逆转录病毒药阿卡巴韦,奈韦拉平等,而且

在人群中分布具种族特异性。这为我们有效开展个体化用药、降低药物使用风险提供了新的认识途径。

1 相关药物

1.1 卡马西平及其他抗癫痫药物

2004年,Chung等报道台湾汉族人群HLA-B*1502与卡马西平所致SJS/TEN具100%关联(44/44),而101例卡马西平耐受患者和93例未使用过卡马西平的正常对照组只有3%(3/101)和有9%(8/93),OR=2504;同时检测的157个细胞色素P450SNPs与此无相关性^[2]。进一步扩大样本量的研究结果显示,包含台湾、香港、大陆和美国在内的汉族或华裔后代,卡马西平所致SJS/TEN携带HLA-B*1502等位基因频率为98.3%(59/60),卡马西平耐受者为4.2%(4/144),OR=1357,唯一例外的1例则为另一HLA-B15等位基因HLA-B*1558所替代,单倍型研究显示,A*1101-Cw*0801-HLABCCA*119-rs3130690T-B*1502-MICA*019-DRB1*1202在汉人具中连锁不平衡,与SJS/TEN显著相关,研究结果还显示,HLA-B*1502与卡马西平所致斑丘疹(MPE)及超敏反应(HSS)无相关性^[3]。Man等在香港汉人中研究发现,24例服用抗癫痫药物卡马西平、苯妥英和拉莫三嗪所致严重皮肤反应与HLA-B*1502相关($P=0.001$,OR=17.6),而MPE则与之无关($P=0.32$)^[4]。Locharernkul C等针对81名使用卡马西平和苯妥英抗癫痫治疗的泰国人群的研究显示相似的结果:HLA-B*1502与苯妥英所致SJS相关($P=0.005$),与卡马西平所致SJS相关性更强($P=0.0005$),同时发现,对于部分卡马西平所致严重皮肤损害患者,可以用苯妥英替代治疗,反之也可以^[5]。更大种群范围的研究则显示了

HLA-B*1502具典型的种族特性。近来两项欧洲人有关卡马西平所致SJS与HLA-B*1502关联性研究显示:15位SJS/TEN患者中,5位HLA-B*1502携带者均含亚裔血统,分别为中国、柬埔寨、越南、留尼汪岛及泰国,其余10人为白人,无一携带HLA-B*1502等位基因,提示对高加索人而言,HLA-B*1502并非预测卡马西平所致严重皮肤反应的有效生物标志物,取而代之的是HLA-B44与之有弱相关^[6-7]。有意思的是,Kaniwa N等对58例日本SJS/TEN患者进行了研究,其中7例为卡马西平所致,11例为芳香族抗癫痫药物所致,其余为别嘌醇所致,58例中未检出HLA-B*1502携带者^[8]。研究资料显示,HLA-B*1502在东南亚人群中的基因频率最高,现有资料显示其基因频率在2%~22%之间,而在白人中则<1%,这就可以解释在东南亚国家中卡马西平所致SJS/TEN高发,而在白种人中就显著减少的现象。除卡马西平外,多种抗癫痫药物都能引起严重皮肤反应,如苯妥英、拉莫三嗪、苯巴比妥等,但样本数量较少,尚需进一步扩大样本量来确定其与HLA-B*1502的相关性。值得注意的是,近来有关卡马西平的同类物-奥卡西平所致SJS/TEN与HLB15的关系已被逐渐发现,使临床应对奥卡西平的安全性有了新的认识。Chen YC 等报道了1例高血压和脑血管意外患者,因癫痫发作而长期使用丙戊酸,因症状控制不好而服用奥卡西平11 d后出现了大面积皮疹和粘膜溃疡,最终经组织病理确诊为SJS,HLA基因分型显示其为HLA-B*1502等位基因携带者(HLAB*1502/HLA-B*46)^[9]。Lin LC等则报道了1例奥卡西平所致SJS,其HLA基因分型为HLA-B*1518/B*4001^[10]。

1.2 别嘌醇

别嘌醇为治疗痛风或高尿酸症药物,易引起严重的皮肤反应,且地理与种族差异相对较小。Hung 等报道别嘌醇所致严重皮肤反应与HLA-B*5801等位基因相关,研究对象为51名非汉族人群,其中HSS30例,SJS13例,TEN8例,对照组为135例别嘌醇耐受患者和93例健康人。结果显示51例患者均携带有HLA-B*5801等位基因,而耐受组为15% (20/135), $P=4.7 \times 10^{-24}$,OR=580.3,健康组为20% (19/93), $P=10 \times 10^{-18}$,OR=393.5,单倍型研究显示其具连锁不平衡^[11]。Kaniwa N等对日本人群的研究表明HLA-B*5801与别嘌醇所致

SJS/TEN显著相关^[8]。Lonjou C等将31例亚裔别嘌醇所致SJS/TEN与27例欧洲患者进行了比较研究,发现61%的亚裔患者和55%的欧洲患者携带有HLA-B*5801等位基因,两者无显著差异,而别嘌醇所致SJS/TEN与HLA-B*5801极显著相关,提示HLA-B*5801等位基具有更广的分布人群和地域^[12]。

1.3 逆转录酶抑制剂

阿卡巴韦为常用抗HIV药物,约5-9%的使用患者会出现MPE或HSS。Martin AM.等对248名患者的定群研究显示了HLA-B*5701等位基因对预测其严重皮肤不良反应的价值,248名患者中,18人为超敏反应者(其中3人同时合用奈韦拉平),其余230名阿卡巴韦耐受者为对照组。结果显示HSS患者中HLA-B*5701等位基因频率为94.4%,而对照组为1.7%,OR=960, $P<0.000\ 001$ 。单倍型HLA-B*5701,Hsp70-Hom-M493T的基因频率为94.4%,对照为0.4%,OR=3893,提示HLA-B*5701结合热休克蛋白Hsp70-Hom-M493T多态性更具预测价值^[13]。HLA-B*5701的分布也有种族差异,有研究显示,相对于西班牙裔和非洲裔人,对白人更有预测价值^[14]。一项针对HIV患者的药物经济学研究也显示了HLA-B*5701可以作为药品不良反应检测的生物标记物来应用于临床^[15]。

1.4 其他药物

Maria Luisa Pacor等一项研究显示,69名由阿司匹林及非甾体抗炎药所致的慢性荨麻疹患者中,HLA-B44基因频率为29%,而200名对照组为13%, $P=0.002$,提示药物所致慢性荨麻疹与HLA-B44关系密切^[16]。Roujeau JC等的研究显示磺胺类及NSAIDs所致SJS与HLA-B12相关^[17]。而工业溶剂三氯乙烯所致过敏性皮炎患者HLA-B*1301的基因频率为73.5%,对照组则为9.2% (OR=27.5, $P=1.5 \times 10^{-21}$)^[18]。

2 HLA-B与严重药物性皮肤反应的机理研究

严重药物性皮肤反应的真正原因至今未甚明了。近几十年来,药物特异性T细胞在超敏反应中的作用已被体外增殖反应和SJS/TEN患者皮损部位细胞毒T细胞浸润所证实。也有证据表明,某些严重药物超敏反应由主要组织相容性复合体(MHC)依赖性递呈药物或其代谢产物以活化T细胞。Schnyder等报道了SMZ可由MHC依赖性呈递给T细胞^[19]。Wu等报道MHC II类抗原细胞可呈递

卡马西平, 以被CD4+T细胞受体识别^[20]。还有研究表明, SJS /TEN患者水泡中的细胞毒性T细胞可通过药物特异性的, MHC限制性的穿孔素/粒酶途径杀灭自体淋巴细胞和表皮祖细胞^[21]。药物或代谢产物为小分子化合物, 自身不足以诱发免疫反应, 因此提出了半抗原假说, 根据假说, 药物与蛋白质或MHC结合肽结合, 而被特异性HLA相关T淋巴细胞识别。较好的例子是青霉素的超敏反应, 几种与多肽共价结合的青霉素代谢产物已被证实^[22]。另一种观点则认为, 药物可直接与MHC分子相匹配T细胞抗原受体 (TCR) 非共价结合而引发一系列反应。两种假说均认为药品不良反应与MHC分子, TCR和药物修饰抗原的相互作用有关, 而相似结构化合物的交叉反应可能因为在HLA和TCR上有类似的结合区有关, 由此导致记忆T细胞的克隆表达和激活^[23]。MHC分子的真实结构正在研究中, 但HLA等位基因的多态性及表型决定了不同药物所致的皮肤损害与特异性HLA等位基因有关。

3 结语

研究表明, 出现严重皮肤反应的高危人群具有强烈的基因易感性和种族特异性, 作为高敏感性和特异性的生物标志物, HLA-B等位基因对某些种族群体而言, 可预测其是否具有潜在的危及生命的不良反应。

REFERENCES

- [1] TENNIS P, STERN R S. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study [J]. *Neurology*, 1997, 49(2): 542-546.
- [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] MAN C B, KWAN P, BAUM L, et al. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug- Induced cutaneous reactions in Han Chinese [J]. *Epilepsia*, 2007,48(5):1015- 1018.
- [5] LOCHARERNKUL 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):2087-2091.
- [6] LONJOU C, THOMAS L, BOROT N, et al. A marker for Stevens-Johnson syndrome: ethnicity matters [J]. *Pharmacogenomics J*, 2006, 6(4):265-268.

- [7] ALFIREVIC A, JORGENSEN A L, WILLIAMSON P R, et al. HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity [J]. *Pharmacogenomics*, 2006, 7 (6) :813-818.
- [8] KANIWA N, SAITO Y, AIHARA M, et al. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis [J]. *Pharmacogenomics*, 2008, 9(11):1617-1622.
- [9] CHEN Y C, CHU C Y, HSIAO C H. Oxcarbazepine-induced Stevens-Johnson syndrome in a patient with HLA-B*1502 genotype [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008, 9 (9) : 1-2.
- [10] LIN L C, LAI P C, YANG S F, et al. Oxcarbazepine-induced Stevens-Johnson Syndrome: A Case Report [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2009, 25(2):82-86.
- [11] 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 USA*, 2005,102(11):4134-4139.
- [12] 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.
- [13] MARTIN A M, NOLAN D, GAUDIERI S, et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004,101(12):4180-4185.
- [14] HUGHES A R, MOSTELLER M, BANSAL A T, et al. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations [J]. *Pharmacogenomics*, 2004,5(2):203-211.
- [15] RAUCH A, NOLAN D, MARTIN A, et al. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study [J]. *Clin Infect Dis*, 2006,43(1):99-102.
- [16] MARIA L P, GABRIELE D L, PASQUALE M, et al. Relationship between human leucocyte antigen class I and class II and chronic idiopathic urticaria associated with aspirin and/or NSAIDs hypersensitivity [J]. *Mediators Inflamm*, 2006(5):62489.
- [17] ROUJEAU J C, HUYNH T N, BRACQ C, et al. Genetic susceptibility to toxic epidermal necrolysis [J]. *Archives of Dermatology*, 1987,123(9):1171-1173.
- [18] HAISHAN LI, YUFEI DAI, HANLIN HUANG, et al. HLA-B*1301 as a Biomarker for Genetic Susceptibility to Hypersensitivity Dermatitis Induced by Trichloroethylene among Workers in China [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2007, 115(11):1553 -1556.
- [19] SCHNYDER B, MAURI-HELLWEG D, ZANNI M, et al. Direct, MHC-dependent presentation of the drug sulfamethoxazole to human alpha beta T cell clones [J]. *Clin Invest*, 1997,100 (1) : 136-141.
- [20] WU Y, SANDERSON J P, FARRELL J, et al. Activation of T cells by carbamazepine and carbamazepine metabolites [J]. *Allergy Clin Immunol*, 2006,118 (1) :233-241.
- [21] NASSIF A, BENSUSSAN A, BOUMSELL L, et al. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells [J]. *Allergy Clin Immunol*, 2004,114 (5) :1209-1215.
- [22] ANTUNEZ C, MARTIN E, CORNEJO-GARCIA J A, et al. Immediate hypersensitivity reactions to penicillins and other betalactams [J]. *Curr Pharm Des*, 2006,12 (26) :3327-3333.
- [23] GERBER B O, PICHLER W J. Noncovalent interactions of drugs with immune receptors may mediate drug-induced hypersensitivity reactions [J]. *AAPS J*, 2006,8 (1) :160-165.

收稿日期: 2009-01-22