

- 梗死患者冠脉病变及心脏事件的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(24): 6062-6064.
- [9] 王建. 碎裂 QRS 波与冠心病病人冠状动脉病变的相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(1): 87-89.
- [10] GONG B, LI Z. Total mortality, major adverse cardiac events, and echocardiographic-derived cardiac parameters with fragmented QRS complex [J]. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2016, 21(4): 404-412.
- [11] XIA W. Fragmented QRS (fQRS) complex predicts adverse cardiac events of ST-Segment elevation myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention and thrombolysis[J]. Med Sci Monit, 2018, 24(3): 4634-4640.
- [12] DINAKRISMA A A, WIJAYA I P, NASUTION S A. The Role of Fragmented QRS (fQRS) as a predictor of major adverse cardiac event within 30 days in acute coronary syndrome patients; a retrospective cohort study [J]. Acta medica Indonesiana, 2019, 51(1): 3-9.
- [13] MA L, MA S, LV J, et al. Fragmented QRS complex on ECG is associated with ventricular arrhythmias in patients with a prior myocardial infarction [J]. Acta Cardiol, 2016, 71(6): 671-677.
- [14] DASZYK A M, ZYGMUND K, MITREGA K A, et al. Fragmentation of the QRS complex in patients with acute coronary syndrome treated invasively [J]. Kardiologia Pol, 2016, 74(7): 644-649.

(收稿日期: 2019-11-10)

• 综述 •

人类白细胞抗原相关的药物超敏反应

孙雪林¹, 康薇², 田晓鑫¹, 胡欣¹, 刘德军²

(1. 北京医院药学部 国家老年医学研究中心 中国医学科学院老年医学研究院 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室, 北京 100730; 2. 中央军委联合参谋部警卫局卫生保健处)

[摘要] 药物不良反应(ADR)是临床治疗过程中导致死亡率升高的重要原因之一,也是药物撤市的主要原因。除了与药物药理活性有关的经典不良反应外,有些 ADR 是不可预测的,与药物剂量无关,并且容易发生在某些具有遗传易感的个体中。此类 ADR 大部分是免疫驱动的,称为超敏反应。越来越多的研究表明,特定的人类白细胞抗原(HLA)等位基因会增加药物超敏反应的风险。目前具有药理遗传学证据的药物超敏反应包括阿巴卡韦超敏综合征,以及别嘌醇和卡马西平引起的严重皮肤不良反应。

[关键词] 人类白细胞抗原; 药物过敏; 药物相关性副作用和不良反应; 遗传药理学

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2020.03.034

Overview of HLA-associated adverse drug reactions Sun Xuelin*, Kang Wei, Tian Xiaoxin, Hu Xin, Liu Dejun

(* Department of Pharmacy, Beijing Hospital; National Center of Gerontology; Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences; Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory; Beijing 100730; China)

Corresponding author: Liu Dejun, Email: liudejun6721@126.com

[Abstract] Adverse drug reactions is one of the most important causes of morbidity and mortality and constitute the leading reason of drug withdrawal from the market. Besides classical reactions that are related to pharmacologic activity of the drug, some reactions are unpredictable, not dose dependent, and seem to occur in genetically predisposed individuals. The majority of this reaction is immunologically driven and they are referred to as hypersensitivity reactions. A growing number of studies provided evidences that specific HLA alleles increase the risk of developing hypersensitivity drug reactions. In this context, drug hypersensitivities that have more robust

基金项目: 中央保健重点专项课题(W2016ZD01)

作者简介: 孙雪林, 主管药师, Email: sunxuelin4543@bjhmoh.cn

通信作者: 刘德军, 主任医师, Email: liudejun6721@126.com

pharmacogenetic data include abacavir hypersensitivity syndrome and severe cutaneous adverse reactions induced by allopurinol and carbamazepine.

[Keywords] HLA; Drug hypersensitivity; Drug-related side effects and adverse reactions; Pharmacogenetics

精准医学的目的是使治疗方案个体化,以提高治疗效果,减少药物不良反应(ADR)的发生。药物基因组学是研究个体影响药物疗效和安全性的遗传特征的学科。最近的一项研究报告称,大约 30% 的 ADR 与药物基因组学知识相关,通过药物遗传检测可以避免此类 ADR 的发生^[1]。Lazarou 等^[2]通过大型的 Meta 分析得出,在美国住院患者的严重 ADR 的总体发生率为 6.7%,致命 ADR 的总发生率为 0.32%,估计 ADR 每年导致超过 100 000 人死亡,位于美国第四到第六位死因。根据欧洲“加强药物警戒以减少药物的不良影响(2008)”,估计 5% 的住院患者和每年 19.7 万例死亡病例与 ADR 有关。根据以上数据估算,随着死亡率和发病率的影响,ADR 在美国和欧洲的社会经济成本达 1 770 亿美元和 790 亿欧元^[3]。此外,ADR 是药品退出市场的主要原因,给制药企业带来了巨大的成本负担^[4]。

ADR 一般来说分类两大类:A 型(增强型)和 B 型(变异型)。A 型 ADR 反应是可预测的,可发生在所有的个体中,可以通过药物的药理活性来解释。B 型(非靶向)反应占有 ADR 发生的 15% 左右,不可预测,与剂量无关,与宿主的遗传有关,因此被称为“特异性反应”^[5]。由于大多数 B 型 ADR 是由免疫系统驱动的,因此定义为药物超敏反应(HDR)。根据症状发生的时间,HDR 可进一步分为速发型超敏反应和迟发型超敏反应。“速发型超敏反应”是药物使用后立即出现症状(大部分 < 1 h),由免疫球蛋白 E(IgE)介导的,临床表现包括血管性

水肿、荨麻疹、支气管痉挛和过敏反应。“迟发型超敏反应”通常发生在药物暴露后几天甚至几周,由 T 淋巴细胞介导。迟发型 HDR 包括一系列不同的全身综合征,也称为嗜酸粒细胞增多的药疹和全身症状的药疹(DRESS 综合征),以及某些器官特异性表现,最显著的是皮肤的过敏反应和肝损伤^[6]。

1 HDR 的免疫致病机制

主要组织相容性复合体(MHC)在 T 细胞激活过程中起关键作用,此过程要求 T 细胞受体(TCR)与互补抗原的肽段与 MHC 结合。人类白细胞抗原(HLA)分子有两大主要家族,MHC I 类分子几乎在所有有核细胞表达,并将细胞内表达蛋白衍生的肽段提呈给 CD8⁺ T 细胞;MCH II 类蛋白通常由抗原提呈细胞表达(如树突状细胞),向 CD4⁺ T 辅助淋巴细胞呈递内化外源性蛋白。HLA 系统是一个基因复合体,位于 6 号染色体的短臂上,编码人类的 MHC 蛋白。HLA I 类分子由 HLA-A、HLA-B 和 HLA-C 三个基因位点编码,HLA II 类分子由 HLA-DR、HLA-DQ 和 HLA-DP 基因编码^[7]。

由于 HLA 在适应性免疫反应中发挥的作用,某些 HLA 等位基因可能参与到某些自身免疫疾病、肿瘤和传染病的发生过程^[8-9]。由于 HLA 的表达是显性的,药物超敏的倾向取决于特定药物相关等位基因的存在。杂合子和纯合子个体的药物致敏风险增加,等位基因缺失表明患者与特定药物相关的 HDR 风险非常低。因此,HLA 基因分型结果报告为“阳性”或“阴性”,没有中间表型^[7]。

表 1 HLA 相关药物超敏反应

药品名称	基因相关	不良反应	种族差异	推荐检测情况
阿巴卡韦	HLA-B * 57:01	发热、皮疹、恶心、呕吐、头痛、嗜睡、肌痛、关节痛或胃肠道症状	白种人、黑种人发生率较高	FDA、EMA 及相关临床指南均推荐在服用阿巴卡韦之前检测 HLA-B * 57:01 基因型
别嘌醇	HLA-B * 58:01	SJS/TEN	黄种人发生率较高	日本的药品说明书,临床药物遗传学实施联盟指南,美国风湿病学会痛风治疗指南
卡马西平	HLA-B * 15:02 HLA-A * 31:01	SJS/TEN, MPE 和 DRESS	汉族、泰国、菲律宾和马来西亚人群	FDA 和 EMA

注:FDA 为美国食品药品监督管理局;EMA 为欧洲药品管理局;SJS 为 Stevens-Johnson 综合征;TEN 为中毒性表皮坏死松解;MPE 为斑丘疹;DRESS 为药物疹合并嗜伊红血症及全身症状

2 药物相关的 HDR

2.1 阿巴卡韦 阿巴卡韦是一种逆转录酶抑制剂,用于治疗艾滋病毒感染。阿巴卡韦通常耐受性良好,但5%~7%的暴露患者出现过敏综合征^[10],临床治疗一旦出现过敏症状建议立即停药治疗,否则会危及生命。阿巴卡韦诱导的 HDR 的临床诊断标准要求最初6周内出现至少两种症状:发热、皮疹、恶心、呕吐、头痛、嗜睡、肌痛、关节痛或胃肠道症状,在72 h内停药开始对症治疗。少见的 HDR 症状包括呼吸症状、感觉异常、水肿、肝肾衰竭等^[11]。在阿巴卡韦的早期药物研发阶段已有超敏反应的描述,直到2002年,两个独立的研究分别报告了 HLA-B*57:01 等位基因和阿巴卡韦相关 HDR 发生风险增加密切相关^[12-13],该结论得到了进一步研究的支持^[14]。2008年开展了一项名为“I期临床试验 DNA 筛查的前瞻性随机评价”研究,是迄今为止规模最大的一项药物基因组学研究。该研究招募了19个国家的1956名患者被前瞻性随机分为两组:一组实验组,其中 HLA-B*57:01 携带者没有接受阿巴卡韦治疗,另一组对照组患者接受的治疗没有进行基因检测。结果发现在 HLA-B*57:01 阴性的患者阿巴卡韦的超敏反应发生率为0%,对照组超敏反应发生率为2.7%,HLA-B*57:01 基因筛查可有效避免超敏反应的发生^[15]。但是该研究结果并不适用所有种族人群,受试人群中白种人的患病率较高,占所有人群的84%,使得这一研究结果受到质疑。最近对文献的系统回顾和荟萃分析进一步证实,HLA-B*57:01 与阿巴卡韦在白种人、黑种人和西班牙裔中引起的超敏反应显著相关。在这篇文章中作者认为在非白种人中缺乏预测价值可能是人群中 HLA-B*57:01 携带率偏低,早期的研究中纳入的非白种人受试者数量较少,导致 HDR 临床诊断假阳性率高^[16]。另一方面,阴性预测值(NPV)为100%,这意味着 HLA-B*57:01 阴性个体不会产生超敏反应,因此 HLA-B*57:01 对于预测阿巴卡韦相关 HDR 的风险具有较高价值^[15]。美国 FDA、EMA 及相关临床指南均推荐在服用阿巴卡韦之前检测 HLA-B*57:01 基因型。通过临床随访研究,确认了通过基因型的检测可显著减少阿巴卡韦引起的超敏反应,从而确认了其价值和成本效益。HLA-B*57:01 基因分型是药物基因组学在临床最常用的案例。

2.2 别嘌呤醇 Stevens-Johnson 综合征(SJS)和中

毒性表皮坏死松解(TEN)是以广泛的皮肤剥脱为特征的严重大疱性黏膜皮肤反应。皮肤反应的严重程度与该疾病的临床亚型相关(发生率 SJS < 10%, SJS/TEN 重叠综合征中为 10%~30%, TEN > 30%),并影响这些疾病的预后^[17]。大多数 SJS/TEN 病例是由药物引起的,有些药物诱发 SJS/TEN 的风险较高^[18]。

别嘌呤醇引起超敏反应,临床表现从轻微的皮肤红斑到严重的剥脱性皮炎,包括 DRESS 和 SJS/TEN,后者发生在0.1%~0.4%的使用者中^[19]。别嘌呤醇是欧洲导致 SJS/TEN 最常见的原因,超过卡马西平和苯妥英,而在东南亚,它是继卡马西平之后第二常见的 SJS/TEN 致病药物^[20-21]。2005年中国台湾一个研究小组进行了候选基因分析,比较了51例由别嘌呤醇诱导的 HDR 患者、135例耐受别嘌呤醇的受试者和93例来自普通人群的健康受试者,所有受试者均为汉族,发现所有由别嘌呤醇诱导的严重皮肤不良反应患者中都存在 HLA-B*58:01 等位基因,相比之下,别嘌呤醇耐受患者和健康对照组分别为15%和20%^[22]。HLA-B*58:01 在耐受的人群中的也存在,因此可能是其他因素促进过敏反应的发生。在泰国人、日本人和韩国人别嘌呤醇和 HLA-B*58:01 等位基因存在很强的关联,而欧洲人的相关性较弱^[23-26]。这种差异可能是 HLA-B*58:01 在不同人群中的频率不同所致,亚洲人群(约20%)普遍高于其他欧洲人群(1%~2%)。亚洲人群中 HLA-B*58:01 携带者的状态和别嘌呤醇诱导的 SJS/TEN 之间存在显著的相关性^[27]。

考虑到 HLA-B*58:01 和别嘌呤醇导致 HDR 的高度关联性,可能需要基因检测的方法来预防药品不良反应的发生。但是到目前为止,FDA 和 EMA 的别嘌呤醇的药品说明书仍未明确要求进行检测 HLA-B*58:01 基因分型检测来确定是否服用别嘌呤醇。日本的药品说明书中提到的在中国、日本和欧洲人群中服用别嘌呤醇发生 SJS/TEN 的患者中 HLA-B*58:01 等位基因出现频率很高,建议进行基因检测,但并未强制要求。临床药物遗传学实施联盟指南建议别嘌呤醇不建议应用 HLA-B*58:01 等位基因阳性的患者,强调阴性基因分型不能排除严重 HDR 的可能性,尤其在欧洲人群。2012年修订的美国风湿病学会痛风治疗指南建议别嘌呤醇治疗后进行 HLA-B*58:01 等位基因检测,尤其是在等位基因频率较高的人群中。

2.3 卡马西平 卡马西平是一种芳香族类抗惊厥药,用于治疗癫痫、神经性疼痛和双向情感障碍。卡马西平与斑丘疹(MPE)和DRESS综合征有关^[7]。此类不良反应在西方人群中相对少见(每10 000人群中1~6人发病),但在某些亚洲汉族人群中的发生频率要高达10倍以上^[28]。Chung等^[29]描述了中国台湾汉族患者卡马西平相关SJS/TEN与HLA-B*15:02等位基因之间的相关性,发现在所有卡马西平相关的SJS/TEN的患者中都存在HLA-B*15:02等位基因,在药物耐受和普通人群的比例分别为3%和8.6%。

2011年中国台湾的研究者设计了一项大型前瞻性研究,评估HLA-B*15:02等位基因筛查的收益。在该研究中,4 120例HLA-B*15:02阴性患者和215例HLA-B*15:02阳性患者接受替代药物治疗,患者均未发生SJS/TEN。卡马西平导致的SJS/TEN发病率约为0.23%,而HLA-B*15:02基因筛查有效预防了10例HDR^[30],为亚洲患者在服用卡马西平之前检测HLA-B*15:02提供了有力证据。并非所有携带HLA-B*15:02等位基因的患者都会发生卡马西平相关的HDR,Ko等^[31]通过分析卡马西平诱导的超敏反应的TCR克隆分型,84%的HLA-B*15:02阳性发生SJS/TEN的患者中存在VB-11-ISGSY,但是在所有耐受者中并不存在,包括两名HLA-B*15:02携带者。这些数据表明,HLA-B*15:02和VB-11-ISGSY TCR克隆型可能对HDR的发展起到协同作用,T细胞活化不仅限于特定的HLA同种异体,而且还限于特定的TCR克隆型。在白种人和日本人群中,HLA-B*15:02尚未发现与卡马西平引起的HDR有关,可能是该等位基因在某些人群中的频率较低(<1%)。在这些人群中发现HLA-A*31:01等位基因可能与SJS/TEN、MPE和DRESS有关^[32-34]。在汉族人群中,HLA-A*31:01等位基因与卡马西平诱导MPE或DRESS风险增加有关,而SJS/TEN与HLA-B*15:02表达相关^[35-36]。HLA-B*15:02和HLA-A*31:01在氨基酸序列上有很大的差异,两者共有与卡马西平相互作用的三个氨基酸残基中的两个,这一观察可解释不同的HLA同种异体如何有效地与同一抗原相互作用^[37]。

FDA和EMA在药品说明书包含了警告信息,建议对亚洲患者卡马西平治疗前进行HLA-B*15:02基因检测。FDA在药品处方信息中增加了

HLA-A*31:01阳性的患者应当平衡获益,但未强制进行药物遗传学检测。目前只有加拿大的药品说明书建议进行HLA-A*31:01药物遗传学检测,由于目前的筛查的病例较少,可能未来更多服用卡马西平的人群需要基因检测来确定HLA-A*31:01基因阳性与不良反应的相关性^[38]。

不同的研究报告指出,HLA-B*15:02与其他抗惊厥药(奥卡西平、苯妥英、拉莫三嗪)引起的SJS/TEN有关,因此HLA-B*15:02阳性的患者进行抗癫痫药物治疗时应格外注意药品不良反应^[30]。目前FDA建议HLA-B*15:02携带者避免苯妥英钠作为卡马西平的替代药品,建议存在遗传学风险的人群(中国汉族、泰国、菲律宾和马来西亚人群)在使用奥卡西平之前进行HLA-B*15:02等位基因检测,对拉莫三嗪的使用没有提供具体的建议。

3 结语

阿巴卡韦、卡马西平和别嘌醇是药物遗传学应用的较好例证,具有较高的临床应用性和成本效益^[39]。从以上得出HLA-HDR-药物相关性的例子可以看出,某些HLA等位基因易感阳性的个体服用可疑药物也可能不会发生过敏反应,除了特定的HLA亚型以外,还包括遗传和环境因素的影响。目前对基因以外的其他因素描述在很大程度上仍不完整,为了更好的描述特定过敏反应风险增加的患者,HLA分型应同时分析附加的个体特征和危险因素。目前HLA相关的药物超敏反应,仅有少数的转化为临床常规的检查项目,利用基因分型除了预测和预防ADR外,还可以用于临床诊断。在这种情况下,基因检测是暴露在ADR之后,而非在药物处方之前。氟氯沙西林诱导的胆汁淤积性肝炎与HLA-B*57:01等位基因($OR = 108$)的存在密切相关,但由于其发病率极低(8.5例/10万),估计需要筛查13500名受试者以预防1例HDR。因此,给药前检测在临床常规应用中不具有成本效益^[40-41]。由于严重的HDR非常罕见,它们很少在临床前试验(动物模型)或临床试验中观察到,在大多数情况下,它们是在上市后大量患者接受治疗时发现的。这往往又可导致该药物退出市场,因此,HDR成为制药行业的主要成本负担,导致药物开发成本上升。一些HDR与特定的HLA等位基因有关,可以通过药物遗传学检测检测来预防。目前,已经发现大量与HLA相关的HDR,但是在将这些关联转化为临床实践之前,仍然有许多障碍需要克服,到目前为止,成

功实施的案例还很少。应该努力提高多学科基础研究和临床研究水平,从基础研究到临床研究,再从临床研究到临床研究。

参考文献

- [1] CHAN S L, ANG X, SANI L L, et al. Prevalence and characteristics of adverse drug reactions at admission to hospital: a prospective observational study[J]. Br J Clin Pharmacol, 2016, 82(6): 1636-1646.
- [2] LAZAROU J, POMERANZ B H, COREY P N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies[J]. JAMA, 1998, 279(15): 1200-1205.
- [3] ERNST F R, GRIZZLE A J. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model[J]. J Am Pharm Assoc (Wash), 2001, 41(2): 192-199.
- [4] WYSOWSKI D K, SWARTZ L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969-2002: the importance of reporting suspected reactions[J]. Arch Intern Med, 2005, 165(12): 1363-1369.
- [5] PICHLER W J, HAUSMANN O. Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic, p-i, and Pseudo-Allergic Forms[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2016, 171(3/4): 166-179.
- [6] JOHANSSON S G, BIEBER T, DAHL R, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003[J]. J Allergy Clin Immunol, 2004, 113(5): 832-836.
- [7] BARBARINO J M, KROETZ D L, KLEIN T E, et al. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for human leukocyte antigen B[J]. Pharmacogenet Genom, 2015, 25(4): 205-221.
- [8] BLACKWELL J M, JAMIESON S E, BURGNER D. HLA and infectious diseases[J]. Clin Microbiol Rev, 2009, 22(2): 370-385.
- [9] GOUGH S C, SIMMONDS M J. The HLA region and autoimmune disease: associations and mechanisms of action[J]. Curr Genomics, 2007, 8(7): 453-465.
- [10] HETHERINGTON S, MCGUIRK S, POWELL G, et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir[J]. Clin Ther, 2001, 23(10): 1603-1614.
- [11] CHAPONDA M, PIRMOHAMED M. Hypersensitivity reactions to HIV therapy[J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 71(5): 659-671.
- [12] 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): 1121-1122.
- [13] 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): 727-732.
- [14] 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.
- [15] MALLAL S, PHILLIPS E, CAROSI G, et al. HLA-B * 5701 screening for hypersensitivity to abacavir[J]. N Engl J Med, 2008, 358(6): 568-579.
- [16] SOUSA-PINTO B, PINTO-RAMOS J, CORREIA C, et al. Pharmacogenetics of abacavir hypersensitivity: A systematic review and meta-analysis of the association with HLA-B * 57:01[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 136(4): 1092-1094.
- [17] MOCKENHAUPT M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2011, 7(6): 803-813.
- [18] DODIUK-GAD R P, CHUNG W H, VALEYRIE-ALLANORE L, et al. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: an update[J]. Am J Clin Dermatol, 2015, 16(6): 475-493.
- [19] HERSHFELD M S, CALLAGHAN J T, TASSANEY-AKUL W, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing[J]. Clin Pharmacol Ther, 2013, 93(2): 153-158.
- [20] CHENG C Y, SU S C, CHEN C H, et al. HLA associations and clinical implications in T-cell mediated drug hypersensitivity reactions: an updated review[J]. J Immunol Res, 2014, 565320. DOI: 10.1155/2014/565320.
- [21] LEE M T, MAHASIRIMONGKOL S, ZHANG Y, et al. Clinical application of pharmacogenomics: the example of HLA-based drug-induced toxicity[J]. Public Health Genomics, 2014, 17(5/6): 248-255.
- [22] 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(11): 4134-4139.
- [23] CAO Z H, WEI Z Y, ZHU Q Y, et al. HLA-B * 58:01 allele is associated with augmented risk for both mild and severe cutaneous adverse reactions induced by allopurinol in Han Chinese[J]. Pharmacogenomics, 2012, 13(10):

- 1193-1201.
- [24] KANG H R, JEE Y K, KIM Y S, et al. Positive and negative associations of HLA class I alleles with allopurinol-induced SCARs in Koreans [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2011, 21 (5) : 303-307.
- [25] TASSANEYAKUL W, JANTARAROUNGTONG T, CHEN P, et al. Strong association between HLA-B * 5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2009, 19 (9) : 704-709.
- [26] TOHKIN M, KANIWA N, SAITO Y, et al. A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients [J]. *Pharmacogenomics J*, 2013, 13 (1) : 60-69.
- [27] SOMKRUA R, EICKMAN EE, SAOKAEW S, et al. Association of HLA-B * 5801 allele and allopurinol-induced Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Med Genet*, 2011, 12 : 118.
- [28] PHILLIPS E J, MALLAL S A. Pharmacogenetics of drug hypersensitivity [J]. *Pharmacogenomics*, 2010, 11 (7) : 973-987.
- [29] 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.
- [30] CHEN P, LIN J J, LU C S, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B * 1502 screening in Taiwan [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364 (12) : 1126-1133.
- [31] KO T M, CHUNG W H, WEI C Y, et al. Shared and restricted T-cell receptor use is crucial for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128 (6) : 1266-1276.
- [32] MCCORMACK M, ALFIREVIC A, BOURGEOIS S, et al. HLA-A * 3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364 (12) : 1134-1143.
- [33] 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*, 2012, 39 (7) : 594-601.
- [34] 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) : 1034-1041.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] USUI T, NAISBITT D J. Human leukocyte antigen and idiosyncratic adverse drug reactions [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2017, 32 (1) : 21-30.
- [38] YIP V L, PIRMOHAMED M. The HLA-A * 31:01 allele: influence on carbamazepine treatment [J]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2017, 10 : 29-38.
- [39] PLUMPTON C O, ROBERTS D, PIRMOHAMED M, et al. A systematic review of economic evaluations of pharmacogenetic testing for prevention of adverse drug reactions [J]. *Pharmacoeconomics*, 2016, 34 (8) : 771-793.
- [40] ALFIREVIC A, PIRMOHAMED M. Predictive genetic testing for drug-induced liver injury: considerations of clinical utility [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 92 (3) : 376-380.
- [41] BJORNSSON E S, BERGMANN O M, BJORNSSON H K, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland [J]. *Gastroenterology*, 2013, 144 (7) : 1419-1425.

(收稿日期:2020-03-07)