

海南省汉族人群 *HLA-B*5801* 基因多态性与别嘌醇所致不良反应的相关性研究^Δ

云 雄^{1,2*}, 吴丹娜^{1,2}, 韩方璇², 黄春新², 彭文兴^{1#} (1.中南大学湘雅二医院药学部, 长沙 410008; 2.海南省人民医院药学部, 海口 570311)

中图分类号 Q343.1⁵ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)09-1256-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.09.25

摘要 目的:探讨海南省汉族人群 *HLA-B*5801* 基因多态性与别嘌醇所致不良反应的相关性。方法:对海南省人民医院2015年9月—2017年9月住院的149例使用别嘌醇的患者采用原位杂交荧光染色分析技术检测其 *HLA-B*5801* 等位基因,根据其不良反应情况分为耐受组和不良反应组,应用 Woolf's 公式计算比值比(OR),分析 *HLA-B*5801* 等位基因与别嘌醇不良反应发生的相关性。结果:149例患者中耐受组133例,其中17.29%(23/133)携带 *HLA-B*5801* 等位基因;不良反应组16例,其中93.75%(15/16)携带 *HLA-B*5801* 等位基因。发生不良反应的16例患者中,13例为皮肤及其附件损伤,1例为全身性损害,1例为胃肠系统损害,1例为中枢及外周神经系统损害。携带 *HLA-B*5801* 等位基因患者发生不良反应的风险显著高于不携带 *HLA-B*5801* 等位基因患者(OR: 71.74, 95% CI: 9.02~570.55, $P<0.000$),其中发生皮肤及其附件损伤与 *HLA-B*5801* 等位基因也呈强相关性(OR: 57.39, 95% CI: 7.11~463.50, $P<0.000$)。结论:海南省汉族人群 *HLA-B*5801* 等位基因与别嘌醇所致不良反应具有强相关性,建议本地区汉族患者开始服用别嘌醇前先检测 *HLA-B*5801* 等位基因,有助于减少别嘌醇所致不良反应的发生。

关键词 *HLA-B*5801*; 别嘌醇; 基因多态性; 不良反应; 海南省; 汉族

Relationship between *HLA-B*5801* Gene Polymorphism and Allopurinol-induced ADR in Han Population of Hainan Province

YUN Xiong^{1,2}, WU Danna^{1,2}, HAN Fangxuan², HUANG Chunxin², PENG Wenxing¹ (1.Dept. of Pharmacy, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 2.Dept. of Pharmacy, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the relationship between *HLA-B*5801* gene polymorphism and allopurinol-induced ADR in the Han population of Hainan Province. METHODS: The in-situ hybridization fluorescence staining analysis technique was used to detect *HLA-B*5801* allele of 149 inpatients receiving allopurinol in Hainan Provincial People's Hospital during Sept. 2015-Sept. 2017. They were divided into tolerance group and ADR group according to ADR. Woolf's formula was used to calculate OR. The correlation of *HLA-B*5801* allele with the occurrence of allopurinol-induced ADR was analyzed. RESULTS: Of 149 patients, there were 133 cases in tolerance group, among which 17.29% (23/133) carried *HLA-B*5801* allele. There were 16 cases in ADR group, among which 93.75% (15/16) carried *HLA-B*5801* allele. Among 16 ADR patients, 13 patients suffered from lesion of skin and its appendents; 1 patient suffered from systemic damage; 1 patient suffered from gastrointestinal systemic damage; 1 patient suffered from central and peripheral nervous system damage. The risk of ADR in patients with *HLA-B*5801* allele was significantly higher than patients without *HLA-B*5801* allele (OR: 71.74, 95% CI: 9.02-570.55, $P<0.000$). The lesion of skin and its appendents was strongly associated with *HLA-B*5801* allele (OR: 57.39, 95% CI: 7.11-463.50, $P<0.000$). CONCLUSIONS: *HLA-B*5801* allele is strongly associated with allopurinol-induced ADR. It is suggested that *HLA-B*5801* allele of Han patients should be detected before taking allopurinol, which helps to reduce the incidence of allopurinol-induced ADR.

KEYWORDS *HLA-B*5801*; Allopurinol; Gene polymorphism; ADR; Hainan province; Han population

海南由于特色的饮食结构,如常食海鲜等富含嘌呤

Δ 基金项目:海南省卫生和计划生育委员会行业科研项目 (No.15A200087;16A200033)

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0898-68642576。E-mail:18889718868@163.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:医院药学。电话:0731-85292219。E-mail:pxw_csu@163.com

类食物,高血脂、痛风等慢性疾病发病率日趋上涨^[1],近些年已有不少研究^[2-3]报道,别嘌醇是治疗痛风的主要药物,但其易引发严重不良反应,尤其是严重的皮肤反应,包括重症渗出性多形红斑型药疹(Stevens-Johnson syndrome, SJS)和中毒性表皮坏死松解症(Toxic epidermal necrolysis, TEN),发生率约为5%,约占药疹病例的

11.94%,病死率可达30%~50%^[2],已引起人们越来越多的关注。已有研究显示,中国汉族人群中 *HLA-B*5801* 等位基因阳性者发生别嘌醇所致SJS或TEN的风险显著高于 *HLA-B*5801* 等位基因阴性者^[3],但目前针对海南省汉族人群 *HLA-B*5801* 等位基因多态性与别嘌醇所致不良反应的相关性研究报道很少。故本研究主要收集海南省行 *HLA-B*5801* 等位基因检测的汉族人群,根据其使用别嘌醇后不良反应的发生情况,分析该地区人群 *HLA-B*5801* 等位基因多态性与别嘌醇所致不良反应的相关性。

1 资料来源与方法

1.1 临床资料

收集海南省人民医院2015年9月—2017年9月具有别嘌醇使用指征的海南省汉族人群资料及其服药后3个月内的不良反应发生情况。共收集患者149例,主要来源于肾病风湿科129例、医疗保健科20例,根据是否发生不良反应分为使用别嘌醇后未发生不良反应的耐受组和使用别嘌醇后发生不良反应的不良反应组。耐受组共133例患者,平均年龄(51.65±19.9)岁,男性89例,女性44例;不良反应组共16例患者,平均年龄(49.25±17.56)岁,男性10例,女性6例,两组患者年龄和性别分布差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 基因检测

利用原位杂交荧光染色分析技术检测患者基因型。具体操作:(1)氯化铵溶液与灭菌注射用水按照1:9比例稀释作为预处理液,对用乙二胺四乙酸抗凝采血真空管采集的临床全血样本进行编号,上下颠倒混匀。(2)取对应编号的1.5 mL离心管加入1.2 mL预处理液与150 μL混匀的临床全血样本上下颠倒10次混匀,然后放于室温环境静置5 min。(3)将样本放入离心机中,700×g离心5 min。(4)去上清液后离心管底部可见约2 mm×2 mm的白细胞沉淀,若团块过小须重复(2)~(4)步骤。(5)向离心管中加入50 μL PHARM-GENE01SNP分析保存液(北京华夏时代基因科技发展有限公司)反复吹打混匀,放于室温环境静置30 min,得到白细胞保存液。(6)取1.5 μL白细胞保存液加入 *HLA-B*5801* PHARM-GENE200SNP分析样品处理试剂(北京华夏时代基因科技发展有限公司)后,置于TL998A荧光检测仪中。(7)采用原位杂交荧光染色分析系统自动判读荧光信号值获取荧光曲线图进行 *HLA-B*5801* 基因分型并作阳性质控,当两条荧光信号中有一条信号高于内参信号,则此位点为阳性,因此“+/-”和“+/+”的结果均表示 *HLA-B*5801* 等位基因呈阳性,即携带 *HLA-B*5801* 等位基因,而“-/-”表示 *HLA-B*5801* 等位基因呈阴性,即不携带 *HLA-B*5801* 等位基因。

1.3 统计学方法

运用SPSS 19.0软件进行统计,基因型频率采用频

率计数法计算,“-/-”“-/+”“+/+”3种基因型的个体数分别为 n_1 、 n_2 、 n_3 ,其基因型频率分别为 $n_1/(n_1+n_2+n_3)$ 、 $n_2/(n_1+n_2+n_3)$ 、 $n_3/(n_1+n_2+n_3)$,阴性基因等位频率 $p=(2n_1+n_2)/(n_1+n_2+n_3)$,阳性基因等位频率 $q=(2n_2+n_3)/(n_1+n_2+n_3)$,“-/-”“-/+”“+/+”3种基因型理论基因型频率分别为 p^2 、 $2pq$ 、 q^2 。将基因频率进行Hardy-Weinberg(简称H-W)遗传平衡检验^[4]。相关性分析采用卡方检验和Fisher精确检验,应用Woolf's公式计算比值比(OR)及其95%置信区间(CI),以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 *HLA-B*5801* 基因分布

149例患者中38例(占总人数的25.50%)携带 *HLA-B*5801* 等位基因,包括耐受组23例(占耐受组的17.29%)和不良反应组15例(占不良反应组的93.75%)。H-W遗传平衡检验结果显示,实际基因型分布与理论基因型分布差异无统计学意义($\chi^2=0.495$, $P=0.078$),符合H-W平衡定律,表明具有该地区人群代表性。*HLA-B*5801* 基因分布情况见表1。

表1 *HLA-B*5801* 基因分布情况
Tab 1 Distribution of *HLA-B*5801* allele

基因分型	例数		总例数 (基因型频率)	H-W理论例数 (基因型频率)
	耐受组	不良反应组		
-/-	110	1	111(74.50%)	109.96(73.80%)
-/+	22	12	34(22.82%)	36.08(24.21%)
+/+	1	3	4(2.68%)	2.96(1.99%)
合计	133	16	149(100%)	149(100%)

2.2 不良反应发生情况

不良反应组16例患者使用别嘌醇后出现不同程度的不良反应,其中15例患者携带 *HLA-B*5801* 等位基因。16例患者出现的不良反应临床症状主要以皮肤及其附件损伤为主,共13例,占不良反应组的81.25%,其中有3例患者(占不良反应组的18.75%)表现为严重皮肤不良反应,且检测基因型均为强阳性(“+/+”),经Fisher精确检验显示,严重皮肤不良反应患者与其他不良反应患者比较, $P<0.05$,显示使用别嘌醇后引起严重皮肤不良反应与引起其他不良反应的基因分布具有显著差异,可见 *HLA-B*5801* 等位基因强阳性为使用别嘌醇后引起严重皮肤不良反应的高危因素。患者使用别嘌醇后出现严重皮肤不良反应的时间为第5~30天不等,其中有1例患者用药15 d后出现的严重皮肤不良反应,临床表现为四肢出现皮疹,停药后皮疹消退,继续服用别嘌醇后第2天面部出现红斑,伴有发热,遂自行口服“快克”治疗,红斑迅速增多,遍布全身,伴有瘙痒,全身皮肤可见大量大小不一片状红斑,部分红斑上分布有大疱,疱壁薄易破,疱液清,尼氏征阳性;住院期间给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠、盐酸苯海拉明注射液及枸地氯雷他定片等治疗,15 d后皮疹好转,病情稳定出院。其他发生不良反应的患者症状较轻,预防良好。别嘌醇所致不

良反应的主要临床症状见表2。

表2 别嘌醇所致不良反应的主要临床症状

Tab 2 Main clinical symptoms of allopurinol-induced ADR

累及器官	主要临床症状(例次)	基因分型			合计 例次	构成比, %
		+/+	+/-	-/-		
皮肤及其附件损伤	瘙痒、皮疹(10)、中毒性大疱性表皮坏死松解症(3)	5	7	1	13	81.25
全身性损害	乏力(1)	0	1	0	1	6.25
胃肠系统损害	恶心、呕吐(1)	0	1	0	1	6.25
中枢及外周神经系统损害	头晕(1)	0	1	0	1	6.25
合计		5	10	1	16	100

2.3 HLA-B*5801 等位基因与使用别嘌醇所致不良反应的相关性

149 例患者中耐受组 133 例,其中 17.29% (23/133) 携带 HLA-B*5801 等位基因;不良反应组 16 例,其中 93.75% (15/16) 携带 HLA-B*5801 等位基因。发生不良反应的 16 例患者中以皮肤及其附件损伤为主。携带 HLA-B*5801 等位基因患者发生不良反应的风险显著高于不携带 HLA-B*5801 等位基因患者(OR: 71.74, 95% CI: 9.02~570.55, $P<0.000$),其中发生皮肤及其附件损伤与 HLA-B*5801 等位基因也呈强相关性(OR: 57.39, 95% CI: 7.11~463.50, $P<0.000$)。

3 讨论

3.1 别嘌醇不良反应与基因相关性

在过去十年中,高尿酸血症、痛风以及降尿酸治疗药物遗传学的遗传基础研究取得了重大进展,主要发现包括 HLA-B*5801 基因检测在降低高危人群别嘌醇所致不良反应发生率方面的影响^[5]。别嘌醇是黄嘌呤氧化酶(Xanthine oxidase, XO)的抑制剂,主要机制是抑制尿酸合成发挥降尿酸作用,其自 1963 年上市以来,是临床治疗痛风一线降尿酸药物,人们对别嘌醇的最大安全性关注是有 0.1%~0.4% 的严重皮肤不良反应风险^[6],也称为别嘌醇超敏反应综合征。药物基因组研究已经证明,携带 HLA-B*5801 等位基因患者使用别嘌醇治疗,具有较高发生严重不良反应 SJS/TEN 的风险^[5-10]。半抗原假说^[11]认为其发生的机制可能是药物修饰抗原与主要组织相容性复合体(Major histocompatibility complex, MHC)、T 细胞受体(T cell antigen receptor, TCR)相互作用有关,HLA-B 分子将内源或加工的外源抗原呈递给 T 细胞,从而引发适应性免疫应答。被药物激活的药物特异性 T 细胞需要人类白细胞抗原(Human leukocyte antigen, HLA)限制。效应 T 细胞的 T 细胞受体被认为识别由抗原呈递细胞上的特异性 HLA-B 分子结合的药物-肽复合物,导致免疫介质的释放并导致严重的适应性免疫反应药物不良反应。据报道,使用别嘌醇所致的 SJS/TEN 与 HLA-B*5801 等位基因基于当前数据显示具有最强关联,相对风险数 OR 高达 580^[9-10]。

3.2 HLA-B*5801 基因多态性

已发现 HLA-B*5801 基因携带率因种族/民族和地理区域而异。在美国,高加索人和西班牙裔人群的 HLA-B*5801 基因携带率相对较低(0.1%),而非裔美国人(3.8%)和亚洲人(7.4%)的 HLA-B*5801 基因携带率较高^[12-13]。美国风湿病学(American college of rheumatology, ACR)指南推荐在韩国、泰国等国人群和具有汉族血统等人群使用别嘌醇之前应进行 HLA-B*5801 基因检测^[12]。国际组织相容性工作组报告显示,汉族健康人群 HLA-B*5801 基因的携带率为 10% 左右,吴国光等^[14]报道中国南方地区汉族人群 HLA-B*5801 基因的携带率为 8.35%,北方地区汉族人群 HLA-B*5801 基因的携带率为 5.53%。本研究结果显示,海南省汉族人群中使用别嘌醇治疗的患者 HLA-B*5801 基因的携带率高达 25.50%,这可能与海南地域环境有关。

3.3 检测 HLA-B*5801 基因分型的必要性

携带 HLA-B*5801 是别嘌醇严重超敏反应综合征的主要危险因素,监测该基因是安全用药的重大进步。SJS/TEN 严重影响患者的健康^[15]。笔者还对我院 SJS/TEN 患者的 HLA-B*5801 基因进行了检测,发现我院 SJS/TEN 患者的 HLA-B*5801 等位基因携带率为 100%,显示了强关联性,因此监测该基因能为临床药物的选择提供参考意见,避免携带 HLA-B*5801 等位基因的患者使用别嘌醇进行痛风的治疗,是降低危及生命的不良反应发生率的有效措施。

本研究初步探讨了海南省汉族人群中 HLA-B*5801 基因多态性与使用别嘌醇所致不良反应的相关性,结果显示,海南省汉族人群 HLA-B*5801 等位基因与别嘌醇所致不良反应具有强相关性,建议该地区汉族患者开始使用别嘌醇前先检测 HLA-B*5801 等位基因,有助于减少别嘌醇所致不良反应的发生。本研究组未来将收集海南省独有的少数民族如黎族等人群的基因数据进行研究,以期评估该地区患有高尿酸血症或痛风的少数民族患者的疾病预后,以提高其用药安全。

参考文献

[1] 王雪娇,唐小波,周胃雯,等.海南汉族人群痛风患者血脂情况及健康管理策略[J].实用临床医药杂志,2017,21(6):58-60.

[2] 张亚同,时正媛,胡欣,等.别嘌醇用药调查及其药疹患者 HLA-B*5801 基因型分析[J].中国药师,2011,14(7):952-954.

[3] PHILLIPS E, BARTLETT JA, SANNE I, et al. Associations between HLA-DRB1*0102, HLA-B*5801, and hepatotoxicity during initiation of nevirapine-containing regimens in South Africa[J]. J Acq Immun Def Synd, 2013, 62(2):E55-E57.

[4] 刘红,胡永华.遗传流行病学研究中的 H-W 平衡检验[J].中南大学学报(医学版),2010,35(1):90-92.

[5] HUNG SI, CHUNG WH, LIOU LB, et al. HLA-B*5801

达格列净联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的药物经济学系统评价^Δ

黎 风^{1,2*}, 何 梅^{1,2}, 邵 鑫^{1,2}, 刘 福^{2#}(1. 川北医学院药学院, 四川 南充 637000; 2. 川北医学院附属医院药剂科, 四川 南充 637000)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)09-1259-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.09.26

摘 要 目的: 系统评价达格列净联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的经济学特性。方法: 计算机检索 Health Technology Assessment (HTA)、Cochrane Library、PubMed、Embase、中国知网、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献数据库等数据库建库至 2017 年 7 月公开发表的关于达格列净联合二甲双胍的药物经济学文献, 英文检索词包括“sodium-glucose-transporter-2 inhibitors”“SGLT2 inhibitor”“metformin”“dapagliflozin”“cost”“benefit”“utility”“effectiveness”“pharmacoeconomic”“economic”, 中文检索词包括“SGLT2 抑制剂”“达格列净”“二甲双胍”“成本”“效益”“效用”“效果”“药物经济学”等, 结局指标包括增量成本、增量效果、成本-效果比和增量成本-效果比(ICER)。系统评价纳入文献的经济学研究结果。结果: 共纳入 4 篇有效研究, 均为成本-效果分析。达格列净在英国、希腊、丹麦、芬兰、挪威和瑞典 6 个国家相比磺脲类降糖药经济性更高, ICER 分别为 €2 709/QALY、€10 494/QALY、€7 939/QALY、€5 433/QALY、€4 767/QALY 和 €6 094/QALY, 均低于各国意愿支付阈值; 达格列净在英国和希腊相比二肽基肽酶 4(DDP-4)抑制剂经济性更高, ICER 分别为 €7 200/QALY 和 €15 120/QALY, 均低于各国意愿支付阈值。结论: 现有经济学研究显示, 对于二甲双胍单药治疗血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者, 相比磺脲类降糖药和 DDP-4 抑制剂, 达格列净联合二甲双胍的治疗方案更具经济性。
关键词 达格列净; 二甲双胍; 2 型糖尿病; 系统评价; 药物经济学

allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(11): 4134-4139.

[6] LEE MTM. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for human leukocyte antigen-b genotype and allopurinol dosing[J]. *Clin Pharmacol Ther Clin*, 2013, 93(2): 153-158.

[7] Yeo SI. HLA-B*5801: utility and cost-effectiveness in the Asia-Pacific Region[J]. *Int J Rheum Dis*, 2013, 16(3): 254-257.

[8] 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.

[9] ZINEH I, MUMMANENI P, LYNDLY J, et al. Allopurinol pharmacogenetics: assessment of potential clinical usefulness[J]. *Pharmacogenomics*, 2011, 12(12): 1741-1749.

[10] 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, DOI: 10.1186/1471-2350-12-118.

[11] WATERS LJ, MANDALIA S, GAZZARD B, et al. Prospective HLA-B*5701 screening and abacavir hypersensitivity: a single centre experience[J]. *Aids*, 2007, 21(18): 2533-2534.

[12] KHANNA D, FITZGERALD JD, KHANNA PP, et al. 2012 American college of rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia[J]. *Arthritis Care Res*, 2012, 64(10): 1431-1446.

[13] GONZÁLEZGALARZA FF, TAKESHITA LY, SANTOS EJ, et al. Allele frequency net 2015 update: new features for HLA epitopes, KIR and disease and HLA adverse drug reaction associations[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(D1): D784-D788.

[14] 吴国光, 邓志辉, 高素青, 等. 6965 名汉族骨髓供者 HLA 多态性分析[J]. *中华血液学杂志*, 2004, 25(8): 473-477.

[15] GUEUDRY J, ROUJEAU JC, BINAGHI M, et al. Risk factors for the development of ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis[J]. *Arch Dermatol*, 2009, 145(2): 157-162.

Δ 基金项目: 四川省医学会科研课题(No.SHD11-22)
* 药师, 硕士。研究方向: 临床药学与循证药学。电话: 0817-2262246。E-mail: pharmacyf90@163.com
通信作者: 主任药师, 教授。研究方向: 医院药学与临床药学。电话: 0817-2262246。E-mail: nclf91@163.com

(收稿日期: 2017-11-06 修回日期: 2018-02-11)
(编辑: 邹丽娟)