

# HLA-B 等位基因与卡马西平诱导的 SJS/TEN 之间的研究进展

冯 舒 张析哲\*

内蒙古医科大学研究生学院 内蒙古呼和浩特 010100

**【摘要】**卡马西平 (Carbamazepine,CBZ) 是一种广泛使用的药物, 不仅可作为一线抗癫痫药物, 而且可作为三叉神经痛和双相情感障碍的有效治疗方法。但是其严重的皮肤不良反应 Stevens Johnson 综合征 (Stevens-Johnson syndrome,SJS), 以及中毒性表皮坏死松解症 (Toxic epidermal necrolysis syndrome,TEN) 给患者带来了极大的困扰。研究表明卡马西平所致的 SJS/TEN 患者中 HLA (人白细胞抗原) 位点等位基因的出现频率增加, 尤其是 HLA-B \* 1502。筛选更多的 HLA-B 基因可以使我們更好地预测服用 CBZ 之前患者发生 SJS / TEN 的可能性。

**【关键词】**卡马西平; Stevens Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症; HLA-B \* 1502

**【中图分类号】**R758.25

**【文献标识码】**A

**【文章编号】**2095-9753 (2019) 05-187-02

药物不良反应占有住院患者的 6%至 7%, 仍然是全球主要的临床问题。芳香类抗惊厥药, 米诺环素和别嘌醇是最常见的原因。CBZ 是一种抗癫痫药物, 用于治疗癫痫, 三叉神经痛和双相情感障碍<sup>[1]</sup>, 在 3-10%的患者中, CBZ 引起多种超敏反应, 范围从轻度斑丘疹性出血症到过敏性综合征 (称为 DRESS), 急性全身性出血性脓疱病 (AGEP), SJS, 以及 TEN; 后四种表型被称为严重皮肤不良反应 (SCAR)。CBZ 还可导致肝损伤, 这可能作为 DRESS 的一部分或孤立地发生。

CBZ 是导致 SJS / TEN 的主要药物<sup>[2]</sup>。SJS 和 TEN 是罕见但危及生命的粘膜皮肤疾病, 其特征在于表皮和粘膜坏死。这两种疾病被认为本质一样, 属于同一病谱, 其不同之处在于受皮肤脱离影响的体表面积比例, SJS 皮肤受损范围小, 表皮剥脱面积 <10%体表面积, 由多疱疹病毒、支原体等病原体感染或药物所致; TEN 患者皮肤的损害范围广, 出现大片表皮剥脱, 剥脱面积 >30%体表面积, 多由药物所致; 体表剥脱面积为 10% -30%, 则称为 SJS / TEN 重叠征。SJS / TEN 的发病率约为每年每百万人中 2 至 7 例<sup>[3]</sup>。TEN 和 SJS 是 2 种最严重且危及生命的药物不良反应, 因为它们的死亡率为 10%至 50%<sup>[4]</sup>。

虽然药物诱导的 SJS / TEN 的机制仍不清楚, 但是危及生命的皮肤药物不良反应的发病机制被认为是免疫介导的。目前的假设是人白细胞抗原 (HLA) 通过其将 CBZ 呈递给 T 细胞并引发对 CBZ 的免疫应答的能力而参与 SJS / TEN<sup>[5]</sup>。许多研究者报道了人类白细胞抗原 (HLA) 基因与 CBZ 诱导的 SJS/TEN 之间的关系, HLA 在免疫应答中起重要作用。HLA-B 基因是 MHC 的成员之一, MHC 是人类基因组中位于 6 号染色体上的一个区域。HLA-B 蛋白是一种细胞表面分子, 负责向 CD8+ T 细胞表达内源性肽。由于 HLA-B 等位基因具有高度多态性, 已被鉴定出大量的 HLA-B 等位基因。虽然其基础机制不足该反应尚未完全阐明, 1 项研究表明汉族人群中 HLA-B \* 1502 与 CBZ 诱导的 SJS 和 TEN 之间存在强烈关联<sup>[6]</sup>。最近的药物遗传学研究还表明, HLA-B\*1502 的特定等位基因不仅在大陆和台湾的汉族人群中, 而且在东南亚国家, 如泰国和马来西亚<sup>[7]</sup> 的人群中, 都是 CBZ 诱发 SJS/TEN 的遗传风险因素。美国食品和药物管理局强烈建议在服用 CBZ 之前对亚洲患者进行 HLA-B \* 1502 等位基因筛查。筛查可以帮助预测患者服用 CBZ 是否安全, 因此可以帮助预防 SJS / TEN 的发生。CBZ 诱

导的 SJS / TEN 和 HLA-B \* 1502 基于当前数据具有最强的关联。但是, HLA-B \* 1502 无法解释所有 SJS / TEN 病例, 我们认为其他风险等位基因对 SJS / TEN 很重要。SJS / TEN 的发展过程是多个基因相互作用的结果, 而不仅仅是 HLA-B \* 1502。有大量患者携带 HLA-B \* 1502 但未显示任何不良反应, 这表明只有某些风险因素和缺乏某些保护因素的组合同才能触发严重的皮肤药物不良反应。

HLA-A \* 2402 最近也被确定为汉族人群的危险因素<sup>[8]</sup>。HLA-A \* 3101 与日本、韩国和欧洲血统人群<sup>[9]</sup> 中的各种 CBZ 引起的严重皮肤不良反应和斑丘疹出疹相关。其他几个 HLA 基因被认为是易感位点, 包括 HLA-A \* 0206, HLA-B \* 1511 和 HLA-B \* 5101<sup>[10]</sup>。其中 HLA-B \* 1511 主要发现于中国南方汉族, 日本和韩国人群, 因为 HLA-B \* 1511 和 HLA-B \* 1502 同属于 B75 血清型亚家族, 因此具有相同的结构相似性, HLA-B \* 1511 等位基因与服用 CBZ 的患者中发生 SJS / TEN 的风险显著增加相关。

CBZ 诱导的 SJS / TEN 的发病机制尚未完全了解, 通过测试所有这些相关的等位基因, 我们可以更可靠地评估风险, 但是如何定义每个等位基因的权重需要进一步研究。这些发现可能需要在将来有更多的研究和大量样本量来加以证实。

## 参考文献:

- [1]Yip V L, Marson A G, Jorgensen A L, et al. HLA genotype and carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions: a systematic review[J]. Clin Pharmacol Ther, 2012,92(6):757-765.
- [2]Roujeau J C, Stern R S. Severe adverse cutaneous reactions to drugs[J]. N Engl J Med, 1994,331(19):1272-1285.
- [3]Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study[J]. J Invest Dermatol, 2008,128(1):35-44.
- [4]Schopf E, Stuhmer A, Rzany B, et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. An epidemiologic study from West Germany[J]. Arch Dermatol, 1991,127(6):839-842.
- [5]Chung W H, Hung S I, Yang J Y, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis[J]. Nat Med, 2008,14(12):1343-1350.

\* 通讯作者: 张析哲

甲基化的频率更高,但与患者年龄、性别等因素无关<sup>[12]</sup>。

### 3 p16 基因甲基化及叶酸缺乏与口腔癌的发生

叶酸 (Folic acid) 属于 B 族维生素, 又称是蝶酰谷氨酸 (Pteroylglutamic acid, PGA)。叶酸是由蝶呤啶、对氨基苯甲酸与 L-谷氨酸结合而成。在体内叶酸加氢可还原成二氢叶酸并进而在二氢叶酸还原酶作用下还原成叶酸的活性型—5, 6, 7, 8-四氢叶酸 (FH<sub>4</sub>)。叶酸的重要生理功用是作为一碳化合物的载体参加代谢。动物实验及分子流行病学证实, 叶酸缺乏可影响基因突变频率以及癌基因与抑癌基因的平衡, 导致肿瘤的发生, 尤其是胃肠道肿瘤和恶性程度较高的血液肿瘤的发生<sup>[13-14]</sup>。叶酸供甲基作用参与维持 DNA 的甲基化状态, 抑制肿瘤癌基因的表达。研究显示, 叶酸缺乏可通过干扰 DNA 甲基化和 DNA 合成而参与致癌过程<sup>[15]</sup>。叶酸缺乏导致 DNA 甲基化的模式改变, 主要与 S-腺苷甲硫氨酸合成有关。S-腺苷甲硫氨酸是细胞内各种甲基化反应的通用供体, 一旦叶酸缺乏将造成甲基来源不足而影响核酸的甲基化。DNA 低甲基化首先会引起 DNA 非转录区域的改变, 导致潜在的有害基因的表达, 如插入的病毒基因、非转录基因、原癌基因激活等; 同时, DNA 低甲基化也有利于基因重复子的同源性重组, 增加了整个基因组的不稳定性。shiff 等<sup>[16]</sup> 研究结果显示, 叶酸缺乏可导致抑癌基因 p53 编码区域低甲基化, 补充叶酸则可逆转该区域发生的低甲基化现象, 随着病情加重, CpG 岛甲基化增加, 非 CpG 岛位点甲基化减少。2002 年, Weinstein 在其研究中证实叶酸的摄入可以降低口腔癌的风险 (OR: 0.6; 95% CI: 0.4 ~ 1.0)<sup>[17]</sup>。

综上所述, p16 基因异常与口腔癌的发生、发展有关, 可作为口腔癌诊断的分子生物学标志之一, 尤其是作为口腔黏膜上皮异型增生癌变能力判断标志物, 对于口腔癌的早期诊断具有重要意义。同时, 也为及早制定正确合理的治疗方案提供了依据。然而, 目前叶酸缺乏与口腔癌的发生及其发生机制以及体内叶酸水平与 p16 基因甲基化的关系, 两者在口腔癌的发生过程中是否有协同作用尚未阐明, 还需进一步探索。

### 参考文献:

- [1]O' R egan EM,Toner ME,Finn SP,et al. p16 (INK4A) genetic and epigenetic profiles differ in relation to age and site in head and neck squamous cell carcinomas[J]. Hum Pathol,2008,39( 3) : 452-455.
- [2]Kamb A,Gruis NA,Weaver-Feldhaus J, et al. A cell cycle regulator potentially involved in genesis of many tumor types[J]. Science, 1994,264( 5157) :436-440.
- [3]Raskova, K.L., et al., Ability to downregulate the level of cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 after DNA damage is retained in chronic lymphocytic leukemia cells with functional ATM/p53 signaling pathway. Leuk Lymphoma, 2016: 1-5.
- [4]Wettergren Y,Odin E,Nilsson S,et al. p16INK4a gene promoter hypermethylation in mucosa as a prognostic factor for

patients with colorectal cancer[J]. Mol Med,2008, 14( 7/8) :412 -421.

[5]Li J,Poi MJ,Tsai MD. R egulatory mechanisms of tumor suppressor p16( INK4A) and their relevance to cancer[J]. Biochemistry, 2011, 50( 25) :5566-5582.

[6]Tsai CH,Yang CC,Chou LS,et al. The correlation between alteration of p16 gene and clinical status in oral squamous cell carcinoma. J Oral PatholMed,2001,30(9): 527-531

[7]Weber M, Hellmann I, Stadler MB, et al. Distribution,silencing potential and evolutionary impact of promoter DNA methylation in the human genome[J].Nat Genet, 2007, 39(4):457-466.

[8]Gordana Supic, R uzica Kozomara,Nebojsa Jovic,et al. Prognostic significance of tumor-related genes hypermethylation detected in cancer-free surgical margins of oral squamous cell carcinomas [ J]. Oral Oncol,2011, 47( 8) :702-708.

[9]Cao J,Zhou J,Gao Y,et al. Methylation of p16 CpG island associated with malignant progression of oral epithelial dysplasia: A prospective cohort study[J]. Clin Cancer Res,2009, 15 ( 16) : 5178-5183.

[10]付洁, 宿颖, 蓝爱仙, 等. 抑癌基因 P16 和 P15 在口腔黏膜癌前病变中的甲基化改变 [J]. 实用口腔医学, 2013, 29 ( 5) : 664-667.

[11]Su PF,Huang WL,Wu HT,et al. p16INK4A promoter hypermethylation is associated with invasiveness and prognosis of oral squamous cell carcinoma in an age-dependent manner[J]. Oral Oncol,2010, 46( 10) :734-739.

[12]Zhang, S., et al., Genome-wide analysis of DNA methylation in tongue squamous cell carcinoma. Oncol Rep, 2013, 29(5): 1819-26

[13]Gonda, T.A., et al., Folic acid increases global DNA methylation and reduces inflammation to prevent Helicobacter-associated gastric cancer in mice. Gastroenterology, 2012. 142(4): p. 824-833.

[14]Sie, K.K. et al, Effect of maternal and postweaning folic acid supplementation on global and gene-specific DNA methylation in the liver of the rat offspring. Mol Nutr Food Res, 2013. 57(4): 677-85.

[15]Badiga, S.,et al. A lower degree of PBMC L1 methylation in women with lower folate status may explain the MTHFR C677T polymorphism associated higher risk of CIN in the US post folic acid fortification era. PLoS One,2014. 9(10): 110093.

[16]张晓燕, 郝敏与赵卫红, 叶酸与宫颈癌关系的研究进展 [J]. 中华妇幼临床医学杂志, 2015(05): 第 656-659 页.

[17]Weinstein, S.J., et al. Folate intake, serum homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T genotype are not associated with oral cancer risk in Puerto Rico. J Nutr, 2002. 132(4): 762-7.

(上接第 187 页)

[6]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.

[7]Chang C C, Ng C C, Too C L, et al. Association of HLA-B\*15:13 and HLA-B\*15:02 with phenytoin-induced severe cutaneous adverse reactions in a Malay population[J]. Pharmacogenomics J, 2017,17(2):170-173.

[8]Shi Y W, Min F L, Zhou D, et al. HLA-A\*24:02 as a

common risk factor for antiepileptic drug-induced cutaneous adverse reactions[J]. Neurology, 2017,88(23):2183-2191.

[9]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.

[10]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.