

别嘌醇致药疹的基因检测 2 例并文献复习

卢金 雷立清 何仁亮

【摘要】 目的 探讨别嘌醇致药疹基因检测现状及意义。**方法** 报道 2 例别嘌醇致药疹患者易感基因检测情况,以“别嘌醇”以及“皮肤不良反应”或“药物疹”以及“基因”为检索词,对以下数据库的相关论文进行检索:生物医学文献数据库(PubMed)、中国学术期刊网络出版总库(CNKI)、万方数据知识服务平台,收集并分析检索到的别嘌醇致药疹易感基因的资料。**结果** 2 例患者均为痛风患者,为降尿酸而服用别嘌醇后出现皮肤不良反应。其中 1 例患者为全身泛发型红斑、丘疹,易感基因位点 rs1634776, rs3117583, rs9263726, rs9263733, rs9267445 均为杂合型,HLA-B * 5801 阳性;另 1 例患者为局部丘疹,易感基因检测仅 rs3117583 为杂合型。检索文献后收集同时报道别嘌醇致严重皮肤不良反应(SCAR)及轻症皮肤不良反应的基因检测报道共 3 篇,经 PCR-序列特异性引物技术或 PCR 直接测序方法检测 SCAR 患者 HLA-B * 5801 携带率为 92.5%,轻症皮肤不良反应患者 HLA-B * 5801 携带率为 57.1%。**结论** 目前别嘌醇致药疹易感基因研究主要是 SCAR 的 HLA-B * 5801 检测,轻症皮肤不良反应及其他易感基因位点未有深入研究。因此,宜结合多个易感基因位点来全面检测别嘌醇引起的药疹,包括轻症及 SCAR。

【关键词】 别嘌醇;药疹;人类白细胞抗原-B * 5801

Gene detection of allopurinol-induced drug eruptions: report of two cases and literature review Lu Jin, Lei Liqing, He Renliang. Department of Dermatology, Sanjiao Hospital of Zhongshan, Zhongshan 528441, China

Corresponding author, Lu Jin, E-mail: 723904978@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the current status and significance of gene detection of allopurinol-induced drug eruptions. **Methods** In this study, we reported the genotype of two patients with allopurinol-induced drug eruptions. Relevant literatures were searched from PubMed, CNKI and Wanfang databases using the keywords of “allopurinol” and “cutaneous adverse reaction” or “drug eruption” and “gene”. The susceptible genes of allopurinol-induced drug eruptions were collected and analyzed. **Results** Two patients diagnosed with gout presented with cutaneous adverse reaction after administration of allopurinol to lower the serum level of uric acid. One patient suffered from systemic extensive erythema and papule and carried HLA-B * 5801. The susceptible gene loci of rs1634776, rs3117583, rs9263726, rs9263733, rs9267445 were heterozygous. The susceptible gene locus of rs3117583 was heterozygous. The other patient had local papule carried a risk allele of rs3117583 which was heterozygous. Literature review reported 3 studies of the genotype of severe and mild allopurinol-induced cutaneous adverse reactions. Polymerase chain reaction-sequence specific primer or polymerase chain reaction-sequence based typing was used to detected the carrying rate of HLA-B * 5801. It was revealed that the carrying rate of HLA-B * 5801 in patients with severe allopurinol-induced cutaneous adverse reactions was 92.5% and 57.1% for those with mild cutaneous adverse reactions. **Conclusions** At present, gene detection of HLA-B * 5801 is recommended mainly for patients with severe allopurinol-induced cutaneous adverse reactions, whereas mild cutaneous adverse reactions and other susceptibility genes remain to be elucidated. Therefore, multiple susceptibility gene loci should be integrated to comprehensively detect the severe and mild allopurinol-induced cutaneous adverse reactions.

【Key words】 Allopurinol; Drug eruption; HLA-B * 5801

黄嘌呤氧化酶是人体尿酸代谢过程中的关键酶，催化次黄嘌呤为黄嘌呤，并进一步将黄嘌呤转化为尿酸。黄嘌呤氧化酶抑制剂是治疗高尿酸血症的主要药物之一。别嘌醇是黄嘌呤氧化酶抑制剂，可以减少体内尿酸合成，临床上应用于高尿酸血症、痛风和痛风性关节炎等疾病的防治。该药物价格低廉且疗效确切，是临床上降尿酸的一线药物，然而约有 3%~9% 出现药疹，其中轻度药疹包括荨麻疹、轻度多形红斑等；约有 2% 患者服用别嘌醇后出现严重皮肤不良反应（SCAR），包括药物超敏反应综合征（HSS）、重症多形红斑型、Stevens-Johnson 综合征（SJS）和中毒性表皮坏死松解症（TEN），致死率可达 30%~50%^[1]。

研究显示服用别嘌醇引起的 SCAR 具有很强的遗传相关性，HLA-B * 5801 以及 rs1634776，rs3117583，rs9263726，rs9263733 和 rs9267445 这 5 个 SNP 位点报道与别嘌醇致 SCAR 相关，但上述基因在预测别嘌醇导致的轻症皮肤不良反应中未有研究报道^[2-3]。我们报道了 1 例别嘌醇致 SCAR 和 1 例别嘌醇致轻症药疹患者 HLA-B * 5801 及上述 5 个等位基因情况，并以“别嘌醇”以及“皮肤不良反应”或“药物疹”以及“基因”为检索词检索国内外的相关文献，回顾分析别嘌醇致（轻症和重症）皮肤不良反应的基因检测文献。

对象与方法

一、2 例别嘌醇致药疹患者临床资料的收集及基因检测

中山市人民医院于 2016 年 3 月 8 日及 2017 年 3 月 30 日诊治 1 例别嘌醇致 SCAR 患者及 1 例别嘌醇致药疹患者，收集并分析其病史、体格检测及基因检测等。基因检测采用 Luminex 液相芯片技术，设计合成 HLA-B * 5801 及 rs1634776，rs3117583，rs9263726，rs9263733 和 rs9267445 这 5 个 SNP 位点引物和探针，使用 Luminex200 仪器 xponet 软件对杂交反应的信号进行结果判读。

二、文献检索

以“别嘌醇”以及“皮肤不良反应”或“药物疹”以及“基因”为检索词，对以下数据库 2000 年 1 月至 2017 年 1 月收录的论文进行检索：生物医学文献数据库（PubMed）、中国学术期刊网络出版总库（CNKI）、万方数据知识服务平台，收集并分析检索到的别嘌醇致药疹易感基因的资料。

结 果

一、2 例别嘌醇致药疹患者临床资料及基因检测

病例 1 男、51 岁，因全身皮疹伴痒 8 d，加重伴颜面红肿 3 d 于 2016 年 3 月 8 日收住中山市人民医院。患者因痛风而自行服用别嘌醇（剂量不详）半个月后出现全身泛发型红斑、丘疹，大部分融合成片，皮疹逐渐增多，伴瘀点、淤斑，皮肤大量脱屑，伴瘙痒。颜面红肿，伴灼热感。体温：38.5℃，白细胞计数 $25.95 \times 10^9/L$ ，血尿酸 569 $\mu\text{mol/L}$ 。诊断为别嘌醇致 HSS。治疗上予停用别嘌醇药物，给予大剂量的泼尼松抗炎和对症处理，皮疹在 2 周内逐渐消退。

患者 DNA 血样送广州达安临床检验中心进行别嘌醇致药疹易感基因检测，结果显示患者携带别嘌醇致药疹风险等位基因，见表 1。

表 1 病例 1 液相芯片检测风险等位基因结果			
基因	检测位点	基因型	参考基因
HLA-B	rs1634776	C/T	C/C
BAT3	rs3117583	A/G	A/A
PSORS1C1	rs9263726	G/A	G/G
POLR2LP	rs9263733	C/T	C/C
CCHCR1	rs9267445	G/C	G/G
HLA-B	HLA-B * 5801	阳性（+）	阴性（-）

病例 2 男、47 岁，因局部多发皮疹 3 d 于 2017 年 3 月 30 日就诊。患者 13 d 前因痛风服用别嘌醇（50 mg，每日 3 次），10 d 前患者手、腰背部及颈部出现泛发型丘疹，伴瘙痒，无颜面红肿，无灼热感。未就诊及其他特殊处理，继续服用别嘌醇 10 d，皮疹无加重，为进一步治疗高尿酸来就诊。体温：36.8℃，血尿酸 580 $\mu\text{mol/L}$ 。诊断为别嘌醇致轻度药疹。立即停用别嘌醇药物，并给予抗过敏治疗，改服苯溴马隆、依托考昔和秋水仙碱，皮疹较前消退。

患者 DNA 血样送广州达安临床检验中心进行别嘌醇致药疹易感基因检测，别嘌醇致药疹易感基因检测结果显示，患者 HLA-B * 5801 阴性，rs3117583 位点为基因型为 A/G，余基因位点未有突变，见表 2。

表 2 病例 2 液相芯片检测风险等位基因结果			
基因	检测位点	基因型	参考基因
HLA-B	rs1634776	C/C	C/C
BAT3	rs3117583	A/G	A/A
PSORS1C1	rs9263726	G/G	G/G
POLR2LP	rs9263733	C/C	C/C
CCHCR1	rs9267445	G/G	G/G
HLA-B	HLA-B * 5801	阴性 (-)	阴性 (-)



图 1 病例 2 患者别嘌醇诱发轻症药疹

表 3 别嘌醇致轻症及 SCAR HLA-B * 5801 基因检测报道的统计表						(阳性/总数)
序号	第一作者	方法	SCAR	轻症药疹	别嘌醇耐受组	健康对照组
1	邓智远 ^[5]	PCR-SSP	96/106	26/40	-	51/285
2	朱鑫方 ^[4]	PCR-SSP	11/22	1/5	20/242	-
3	Ng ^[6]	PCR-SBT	6/6	1/4	2/20	17/185
合计	-	-	124/134	28/49	22/262	68/470

讨 论

药疹的发病风险可能有几个因素：年龄、性别、剂量和肝肾功能等。别嘌醇是痛风和高尿酸血症常用药物，也是引起药物过敏反应的常见药物之一，其药疹发生率占药疹病例的 11.94%，其中多形性红斑占 45.7%，SCAR 包括 HSS、TEN 和 SJS 等，死亡率极高。2005 年 Hung 等^[3]首次报道 HLA-B * 5801 是别嘌醇致严重药疹的标志物，随

二、别嘌醇致药疹易感基因检测相关文献检索结果

因别嘌醇致 SCAR 研究报道较多，因此，本文对检索文献进行筛选，收集同时报道别嘌醇致 SCAR 及轻症皮肤不良反应的基因检测报道共 3 篇，经 PCR-序列特异性引物技术或 PCR-直接测序法检测别嘌醇致药疹患者 HLA-B * 5801 携带率为 92.5%，轻症皮肤不良反应患者 HLA-B * 5801 携带率为 57.1%，3 篇文献未对其他基因位点进行检测，见表 3^[4-6]。

后多个国家地区的研究也证实 HLA-B * 5801 与别嘌醇引起的 SCAR 强相关。Zeng 等^[7]汇总 10 个研究共 219 例别嘌醇致 SCAR 的患者，发现 HLA-B * 5801 的携带率为 87.3%。国内的 92 例别嘌醇致 SCAR 患者 HLA-B * 5801 携带率为 94.5%^[8]。上述数据均反映别嘌醇致 SCAR 易感基因 HLA-B * 5801 携带率情况，而汇总 3 项研究报道轻症药疹（斑疹、轻度荨麻疹）患者的 HLA-B * 5801 的携带率为 57.1%，较 SCAR 患者

HLA-B * 5801 携带率明显下降。由于症状较轻, 可通过停药及相应治疗好转, 目前对轻症患者过敏易感基因未有深入研究。

2008 年台湾卫生署要求在使用别嘌醇前对患者进行 HLA-B * 5801 等位基因检测。2012 年美国风湿病学会痛风治疗指南中指出: 在检测条件允许下, 老年、肾功能不全或东南亚地区的高尿酸血症患者在服用别嘌醇前应进行 HLA-B * 5801 基因检测, 阳性则使用其他药物。2013 年中华医学会内分泌学会《高尿酸血症和痛风治疗中国专家共识》也推荐进行 HLA-B * 5801 检测。尽管 HLA-B * 5801 预测别嘌醇所致的 SCAR 的阳性预测值为 90.61%, 但仍有部分 SCAR 及轻症皮肤不良反应患者 HLA-B * 5801 为阴性^[8]。为进一步提高预测别嘌醇致药疹的风险, 越来越多的研究旨在发现与别嘌醇致皮肤不良反应相关的风险 SNP 位点, 以代替 HLA-B * 5801 并提高预测该过敏反应的灵敏度和特异度。

日本一项全基因组关联分析检测别嘌醇致 SCAR 风险 SNP, 发现 21 个 SNP 位点与别嘌醇导致的 SCAR 相关^[2]。其中 HLA-B * 5801 的风险比为 62.8, 而位于 6 号染色体 p21.3 的 rs1634776, rs9263726, rs9263733 和 rs9267445 的风险比分别为 60.9、61.2、61.2 和 61.2, 与目前公认的别嘌醇致 SCAR 的风险基因 HLA-B * 5801 相近。并且 rs9263726 与 HLA-B * 5801 呈完全连锁不平衡 ($r^2 = 1.000$, $D' = 1.000$), 提示 rs9263726 可代替 HLA-B * 5801 成为预测别嘌醇致 SCAR 的分子标志物。台湾一项研究选取距离 MHC 区 4Mb 的 197 个 SNP 和 626 个基因编码免疫相关的分子和药物代谢酶的 SNP, 发现 BAT3 基因的 rs3117583 与别嘌醇致 SCAR 相关 ($P < 10^{-7}$)^[3]。因此, 综合检测分析这些 SNP 能有效预测服用别嘌醇患者发生 SCAR 风险。

为了更好地提高别嘌醇致 SCAR 的效应, 应联合多个易感基因位点来提高预测的准确性, 更有效地减少别嘌醇诱导的药物不良反应的风险。病例 1 患者服用别嘌醇半个月出现较严重的 HSS, 需进行大剂量激素冲击治疗。基因检测发现 HLA-B * 5801 阳性, 5 个 SNP 位点均携带风险突变基因, 提示服用别嘌醇后发生 SCAR 的风险高, 建议服用其他降尿酸药物。而病例 2 患者服用别嘌醇 3 d 即出现多部位的丘疹, 无颜面部水肿及灼热感, 诊断为轻症药疹, 停药后予抗过敏治疗后症状缓解。基因检测

结果仅发现 rs3117593 存在风险等位基因位点, 未携带 HLA-B * 5801 及其他 SNP 风险等位基因。因此, 携带单一风险等位基因位点是否倾向于发生轻症皮肤过敏反应, 而携带多个风险等位基因位点可能引起别嘌醇导致的 SCAR, 仍值得进一步研究。

目前这 5 个 SNP 位点预测别嘌醇致 SCAR 的研究缺乏大规模中国人群数据资料, 需进一步证实其预测价值。同时, 出现单一或几个风险等位基因是否与服用别嘌醇后不同严重程度的皮疹相关, 仍值得进一步探讨研究。

致谢: 感谢中山大学附属第三医院风湿免疫科李晓敏博士的帮助。

参 考 文 献

- [1] McInnes GT, Lawson DH, Jick H. Acute adverse reactions attributed to allopurinol in hospitalised patients. *Ann Rheum Dis*, 1981, 40 (3): 245-249.
- [2] Tohkin M, Kaniwa N, Saito Y, Sugiyama E, Kurose K, Nishikawa J, Hasegawa R, Aihara M, Matsunaga K, Abe M, Furuya H, Takahashi Y, Ikeda H, Muramatsu M, Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S, Ikezawa Z; Japan Pharmacogenomics Data Science Consortium. A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Pharmacogenomics J*, 2013, 13 (1): 60-69.
- [3] Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, Lin YL, Lan JL, Yang LC, Hong HS, Chen MJ, Lai PC, Wu MS, Chu CY, Wang KH, Chen CH, Fann C S, Wu JY, Chen YT. HLA-B * 5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102 (11): 4134-4139.
- [4] 朱鑫方, 邹和建, 方勇, 乌字波, 杨李辉, 夏荣. 别嘌醇引起皮肤不良反应与 HLA-B * 5801 基因相关性研究. *中国输血杂志*, 2015, 8 (28): 1023-1025.
- [5] 邓智远, 杨健. 别嘌醇严重不良反应的药物遗传学研究进展. *临床皮肤科杂志*, 2013, 42 (4): 262-264.
- [6] Ng CY, Yeh YT, Wang CW, Hung SI, Yang CH, Chang YC, Chang WC, Lin YJ, Chang CJ, Su SC, Fan WL, Chen DY, Wu YJ, Tian YC, Hui RC, Chung WH; Taiwan Severe Cutaneous Adverse Reaction Consortium. Impact of the HLA-B * 58: 01 allele and renal impairment on allopurinol-induced cutaneous adverse reactions. *J Invest Dermatol*, 2016, 136 (7): 1373-1381.
- [7] Zeng M, Zhang M, Liu F, Yan W, Kong Q, Sang H. Drug eruptions induced by allopurinol associated with HLA-B * 5801. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2015, 81 (1): 43-45.
- [8] 熊艳. 中国人群别嘌醇致严重皮肤不良反应的遗传标志物研究. 湖南: 中南大学, 2014.

(收稿日期: 2017-05-06)

(本文编辑: 杨江瑜)