综　述　文章编号:0253-3626(2008)s1-0094-02

抗癫痫药物引起的Stevens-Johnson综合症与HLA-B*1502

石奕武,廖卫平

(广州医学院第二附属医院神经科学研究所,广州　510260)

【中国图书分类法分类号】R742.1　　【文献标识码】A　　【收稿日期】2007-08-29

抗癫痫药物(Antiepileptic drugs,AEDs)是引起皮肤型药物不良反应(Cutaneous adverse drug reactions, cADRs)的常见因素之一。cADRs包括轻度的斑丘疹(Maculopapular exanthema,MPE),以及严重危及生命的皮肤反应(Severe cutaneous reaction, SCR),如Stevens-Johnson综合症(SJS),中毒性表皮坏死松解症(Toxic epidermal necrolysis,TEN)及药物超敏综合症(Drug hypersensitivity syndrome,HSS)。皮肤型药物不良反应严重影响健康,严重皮肤反应的发生概率大约为1∶10 000,致死率达30%以上[1],其中SJS/TEN的致死率高达40%[2]。超过90%的严重皮肤反应发生在用药后的2月[3]。抗癫痫药物如卡马西平(Carbamazepine,CBZ),苯巴比妥(Phenobarbital),苯妥英(Phenytoin)及拉莫三嗪(Lamotrigine)均与严重皮肤反应相关。HLA-B*1502是人类白细胞抗原(Human leucocyte antigen,HLA)基因B位点的1个基因亚型。HLA基因位于人染色体6p21.3,长约4 000kb,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出现明显的种群特性。到2004年HLA-B位点已有507种多态基因型,其多态性主要位于HLA-B基因的第二、三号外显子,最新研究发现第四外显子也具有多态性位点。近来部分研究揭示某些抗癫痫药物引起的SJS/TEN与HLA-B*1502之间存在一定的相关性,这为有效开展个体化用药、降低药物的高风险性提供了可能。

1　卡马西平导致的SJS/TEN(CBZ-SJS/TEN)与HLA-B*1502的强相关性

卡马西平是一线抗惊撅药物,也是一种情绪稳定剂,主要用于癫痫及躁狂症的治疗,也用于精神分裂症及三叉神经的治疗,是引起不良皮肤反应的最常见因素之一[4],在新使用卡马西平的个体中不良反应的发生概率为1∶1 000~1∶10 000[3,5]。SJS/ TEN是严重皮肤型不良反应,表现为皮肤水泡样皮疹,皮肤脱落,累及皮肤粘膜、内脏躯干及四肢。SJS和TEN是同一疾病的不同阶段,SJS的皮肤脱落面积可达整个皮肤面积的10%, TEN的皮肤脱落面积达30%以上,介于10%~30%则为SJS伴有TEN,故TEN临床表现比SJS更为严重,目前尚无有效治疗方法,两者的致死率与皮肤脱落面积率成正比。

2004年Chung等报道HLA-B*1502与卡马西平(Carbamazepine)引起的Stevens-Johnson综合症/中毒性表皮坏死松解症(CBZ-SJS/TEN)存在强相关性,而且是目前为止有关HLA标记与某一疾病的相关性中最强的[6]。对44例居住在台湾的汉族卡马西平所致SJS患者(CBZ-SJS)、101例卡马西平耐受患者(CBZ-tolerant)和93例未使用卡马西平的正常对照进行基因分型,分型标记包括157个细胞色素P450的 SNP,所有HLA-B、C、A及DRB1的等位基因,发现卡马西平导致的SJS患者全部为HLA-B*1502等位基因型,而耐受的患者只有3%,正常对照只有9%;而细胞色素P450与CBZ-SJS之间无相关性[6]。但HLA-B基因附近的其它基因与CBZ-SJS是否存在强相关性,需要进一步研究。

2006年Hung等对91例CBZ-MPE、HSS、SJS/TEN,包括前面报道的44例CBZ-SJS/TEN,16例新的CBZ-SJS/TEN,13例CBZ- HSS及18例CBZ-MPE,144例CBZ耐受,93 例正常对照,检测了包括HLA-B位点在内的6p21.3区域4Mb共220个SNP及CBZ药物代谢酶基因的159个SNP[7]。以上检测对象均为汉族或汉族后代,研究表明包括HLA-B*1502坐位的86 kb区域与CBZ-SJS/TEN存在强相关性,该区域目前仅有已知基因HLA-B,进一步证实HLA-B*1502 与卡马西平导致的SJS/TEN存在强相关性,同时指出CBZ-MPE 或CBZ- HSS与HLA-B%1502无相关性。2007年Man等在汉族人中研究发现4例CBZ-SJS/TEN均为HLA-B*1502基因型,比率为100%,而正常对照为14.5%,与Chung及Hung等报道的一致[8]。这些研究证实了在汉族人中,HLA-B*1502基因型与CBZ-SJS/TEN存在强相关性,但对其他民族或人种没有进行研究。

2006年Lonjou等在欧洲开展了一项研究,检测12例卡马西平导致的SJS/TEN患者有4例为HLA-B*1502基因型且该4例的父母之一为亚裔,分别来自中国、越南、柬埔寨及留尼汪岛[9]。在欧洲CBZ-SJS/TEN大约占SJS/TEN的5%~6%[10],台湾则占25%~33%[11,12]。为什么欧洲与台湾的CBZ-SJS/TEN比率会有如此大的差别?原因可能是欧洲人种中HLA-B*1502基因型非常少,大约出现频率为1%~2%,而汉族为8%[13]。通过以上研究表明HLA-B*1502阳性患者服用CBZ出现SJS/TEN的风险

作者介绍:石奕武(1972-),女,副教授,博士,
研究方向:神经疾病的分子机制。
通讯作者:廖卫平,男,教授,E-mail:wphiao@tom.com。

显著性增强，美国FDA建议如果患者有HLA-B*1502流行地区的血统，首次服用CBZ前应进行HLA-B*1502基因型检测，以减低抗癫痫药物的高风险性。目前在中国大陆地区均未见有关HLA-B*1502基因与CBZ-SJS/TEN的相关性报道，所以开展该方面的研究，进一步完善抗癫痫药物(包括CBZ)导致的皮肤型药物不良反应与HLA-B*1502相关性研究，从而为临床个体用药提供参考依据。

2 HLA-B*1502阳性患者易出现CBZ-SJS/TEN的机理

为什么在亚洲人种中，HLA-B*1502与CBZ-SJS/TEN之间的相关性如此强？HLA-B*1502对CBZ- SJS/TEN起何作用？目前药物引起皮肤不良反应的机制尚不明确。SJS/TEN在2～3d内即出现严重症状，是细胞毒性T细胞引发SJS/TEN患者皮肤损害[14]，而且患者疱液中的T细胞以$CD8^+$亚型为主[15]，表明SJS/TEN的发生主要是$CD8^+$T细胞介导的细胞毒性反应[16]。由于药物分子如卡马西平及其代谢物为小的化学分子，自身不足以引起免疫反应，因此提出了半抗原的假说[17]，即某种特定的药物或者其代谢产物作为半抗原与蛋白或多肽共价结合后，经过细胞处理再呈递给MHC分子，从而出现HLA特异性的T细胞激活。另一种假说是p-i设想(药物与免疫受体之间的直接药理作用)，即药物可以直接与MHC分子匹配的T细胞受体非共价结合[18-20]。两种假设均提示通过特异性MHC分子、T细胞受体及药物修饰抗原之间的相互作用，引起皮肤不良反应。2007年，Ou Yang等对HLA-B*1502结合的多肽进行研究后发现CBZ或其代谢物与HLA-B*1502结合的多肽之间以非共价结合在一起，所以研究者更倾向于p-i假说[21]。如果该假说成立，则HLA-B*1502基因型阴性患者，发生SJS/TEN的机制又是怎样？所以HLA-B*1502阳性患者易出现CBZ-SJS/TEN的具体机制仍待进一步阐明。

3 其它抗癫痫药物导致的Stevens-Johnson综合症

据报道，除卡马西平外多种抗癫痫药物都能引起SJS/TEN，如苯妥英、拉莫三嗪、苯巴比妥；其它药物如磺胺类抗菌药、昔康类抗炎药、别嘌呤醇和抗反转录病毒奈韦拉平也能引起SJS/TEN[22,23]。但这些药物所引起的SJS/TEN与某种特定遗传标记的相关性尚未报道。2007年Man等研究报道了1例苯妥英-SJS及1例拉莫三嗪-TEN也为HLA-B*1502基因型，由于样本数量少，尚需进一步扩大样本量，来确定其它抗癫痫药物引起的SJS/TEN与HLA-B*1502是否相关。

4 展望

综上所述，HLA-B*1502阳性患者服用抗癫痫药物卡马西平导致SJS/TEN的风险明显增加，但究竟在CBZ-SJS/TEN的过程中，HLA-B*1502起何作用有待进一步研究。同时也存在一些问题，如亚洲人种HLA-B*1502阳性明显高于欧洲人，是否亚洲人的SJS/TEN的发病率高于欧洲人？目前在中国大陆还没有HLA-B*1502与抗癫痫药物导致的皮肤型不良反应的报道，包括重症的SJS/TEN。我所目前正在开展这方面的研究，已经收集了数十例服用各种抗癫痫药物耐受及皮肤型不良反应的样本，以正常样本为对照，开展HLA-B*1502的检测，已证实1例CBZ-SJS为HLA-B*1502阳性，相关实验结果正在整理中。同时希望在全国范围内开展这方面的研究，从而完善抗癫痫药物导致的皮肤型不良反应与HLA-B*1502之间的相关性研究，以降低药物的风险性，直接为患者带来福音。

参 考 文 献

[1] Svensson CK, Cowen EW, Gaspari AA. Cutaneous drug reactions [J]. Pharmacological Reviews, 2001; 53: 357-379.

[2] Roujeau JC. tern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs[J]. N Engl J Med, 1994; 331(19): 1272-1285.

[3] Tennis P, Stern RS. 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.

[4] Leeder JS. Mechanisms of idiosyncratic hypersensitivity reactions to antiepileptic drugs[J]. Epilepsia, 1998; 39(s7): s8-s16.

[5] Vittorio CC, Muglia JJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrom e[J]. Arch Intern Med, 1995; 155(21): 2285-2290.

[6] Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome[J]. Nature, 2004; 428(6982): 486.

[7] Hung SI, Chung WH, Jee SH, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions[J]. Pharmacogenetics and Genomics, 2006; 16(4): 297-306.

[8] Man CB, 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.

[9] Lonjou C, Thomas L, Borot N, et al. A marker for Stevens-Johnson syndrome: ethnicity matters[J]. The Pharmacogenomics Journal, 2006; 6(4): 265-268.

[10] Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis[J]. New Engl J Med, 1995; 333(24): 1600-1607.

[11] Khoo A, Foo CL. Toxic epidermal necrolysis in a burns centre: a 6-year review[J]. Burns, 1996; 22(4): 275-278.

[12] Kamaliah MD, Zainal D, Mokhtar N, et al. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in northeastern Malaysia[J]. Int. J. Dermatol, 1998; 37(7): 520-523.

[13] Gjertson DW, Terasaki PI. HLA[M]. Lenexa: American Society for Histrocompatibility and Immunogenetics, 1998. 327-363.

[14] Nassif A, Bensussan A, Dorothee G, et al. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal

(下转第 109 页)

(AEEG) predicts outcome after cardiac arrest and induced hypothermia[J]. Intensive Care Medicine,2006;32(6):836-842.

[4] Young GB,Doig GS. Continuous EEG monitoring in comatose intensive care patients[J]. Neurocritical Care,2005;2(1):6-9.

[5] Logi F,Fischer C,Mufti L,et al. The prognostic value of evoked responses from primary somatosensory and auditory cortex in comatose patients[J]. Clin Neurophysiol,2003;114(9):1615-1627.

[6] Levy SR. Evoked potentials in clinical medicine[M]. New York: Lippincott-Raven Press,1997.453-469.

[7] Carter BG,Butt W.Review of the use of somatosensory evoked potentials in the prediction of outcome after severe brain injury[J]. Crit Care,2001,178-186.

[8] Robinson MD,Micklesen BS,Paula BS,et al.Predictive value of somatosensory evoked potentials for awakening from coma[J]. Critical Care Medicine,2003;31(3):960-967.

[9] Haupt WF,Birkmann C,Haler M.Serial evoked potentials and outcome in cerebro vascular critical care patients[J]. Clin Neurophysiol,2000;17(3):326-330.

[10] Wohlrab G,Boltshauser E,Schmitt B. Neurological outcome in comatose children with bilateral loss of cortical somatosensory evoked potentials[J]. Neuropediatrics,2001;32(5):271-274.

[11] Rothstein TL.The role of evoked potentials in anoxic-ischemic coma and severe brain trauma[J]. Clin Neurophysiol,2000;17(5):486-497.

[12] Johannes,Georg,Senta,et al. Somatosensory evoked potentials in children with severe head trauma[J].Eur Pediatr,2005;164:417-420.

[13] Carter BG,Butt W. Are somatosensory evoked potentials the best predictor of outcome after severe brain injury[J]? Intensive Care Med,2005;31:765-775.

[14] Azzawi IM,Mirza KB. The usefulness of the brainstem auditory evoked potential in the early diagnosis of cranial nerve neuropathy associated with diabetes mellitus[J]. Electromyogr Clin Neurophysiol,2004;44(7):387-394.

[15] Bosch BJ,Olesti MM,Poch PJ. Predictive value of produced by diffuse brain injury[J]. Child's Nerv Syst,1995;11:400-405.

[16] Balogb A,Wedekind C,Klug N. Does wave VI of BAEP pertain to the prognosis of coma[J]? Neurophysiol Clin,2001,31(6):406-411.

[17] Cheliout-heraut F,Rubinsztajn R. Prognostic value of Evoked potentials and sleep recordings in the prolonged comatose state of children[J]. Neurophysiol Clin,2001;31(5):283-292.

[18] Wijdicks EF,Hijdra A,Young GB,et al.Practice parameter: prediction of outcome jn comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence based review):report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology[J]. Neurology,2006,67:203-210.

[19] Demetriades D,Kuncir E,Murray J,et al.Mortality prediction of head Abbreviated Injury Score and Glasgow Coma Scale:analysis of 7 764 head injuries[J]. Am Call Surg,2004;199(2):216-222.

[20] Young GB,Doig G,Ragazzoni A.Anoxic-ischemic encephalopathy:clinical and electrophysiological associations with outcome[J]. Neurocrit Care,2005;2(2):159-164.

(上接第 95 页)

necrolysis[J]. J Invest Dermatol,2002;118(4):728-733.

[15] Nassif A,Bensussan A,Boumsell L,et al.Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells[J]. J Allergy Clin Immunol,2004;114(5):1209-1215.

[16] Kehren J,Desvignes C,Krasteva M,et al. Cytotoxicity is mandatory for CD8(1) T cell-mediated contact hypersensitivity[J]. J Exp Med,1999;189(5):779-786.

[17] Weltzien HU,Moulon C,Martin S,et al. T cell immune responses to haptens. Structural models for allergic and autoimmune reactions[J]. Toxicology,1996;107(2):141-151.

[18] Pichler WJ.Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors:the p-i concept[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol,2002;2(4):301-305.

[19] Wu Y,Sanderson JP,Farrell J,et al. Activation of T cells by carbamazepine and carbamazepine metabolites[J]. J Allergy Clin Immunol,2006;118(1):233-241.

[20] Wu Y,Farrell J,Pirmohamed M,et al. Generation and characterization of antigen-specific CD4(1),CD8(1),and CD4(1)CD8(1) T-cell clones from patients with carbamazepine hypersensitivity[J]. J Allergy Clin Immunol,2007;119(4):973-981.

[21] Yang CW,Hung SI,Juo CG,et al. HLA-B*1502-bound peptides: implications for the pathogenesis of carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome[J]. J Allergy Clin Immunol,2007;120(4):870-877.

[22] Roujeau JC,Kelly JP,Naldi L,et al. Medication use and risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis[J]. New Engl J Med,1995;333(24):1600-1607.

[23] Fagot JP,Mockenhaupt M,Bouwes-Bavinck JN,et al. Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis[J]. AIDS,2001;15(14):1843-1848.