

新疆不同民族癫痫患儿 *HLA-B*1502* 基因多态性与芳香族 ASM 诱导的皮肤不良反应相关性研究

赵婷¹, 李红健¹, 孙岩², 王婷婷¹, 冯杰¹, 张惠兰¹, 白慧东¹, 朱卫江¹,
李燕菊¹, 于鲁海¹

1. 新疆维吾尔自治区人民医院药学部·新疆维吾尔自治区临床药学研究所(乌鲁木齐 830001)
2. 新疆维吾尔自治区儿童医院·北京儿童医院新疆医院神经内科(乌鲁木齐 830001)

【摘要】目的 比较新疆维吾尔族、汉族、哈萨克族癫痫患儿 *HLA-B*1502* 等位基因携带率和等位基因频率差异, 评估 *HLA-B*1502* 阳性患儿使用芳香环类抗癫痫药物(ASM) 诱发皮肤不良反应的风险。**方法** 回顾性收集 2019 年 1 月—2022 年 8 月在我院就诊并在初次使用 ASM 前采用荧光染色原位杂交测序技术检测 *HLA-B*1502TA* 和 *HLA-B*1502TB* 基因型及用药指导的患儿 460 例, 分析其基因型与皮肤型药物不良反应发生情况。**结果** 维、汉、哈族癫痫患儿的 *HLA-B*1502* 基因突变率分别为 47.41%, 41.57% 和 54.84%。哈萨克族癫痫患儿的 *HLA-B*1502* 杂合突变型基因显著高于汉族患儿 ($P < 0.05$)。维、汉、哈族癫痫患儿的 *HLA-B*1502* 野生型基因组的体重指数均显著高于突变组患儿 ($P < 0.05$)。247 例 *HLA-B*1502* 野生型患儿继续服用芳香族 ASM 后未发生皮肤不良反应, 12 例 *HLA-B*1502* 纯合突变型患儿调整为其他作用机制的 ASM, 201 例 *HLA-B*1502* 杂合突变型患儿中仍有 56 例继续使用芳香族 ASM, 有 5 例患儿在用药 3 周内发生了斑丘疹、Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解症。**结论** 临床初次使用芳香族 ASM 控制和治疗患儿癫痫发作过程中, 有必要进行 *HLA-B*1502* 基因检测。

【关键词】 癫痫; 抗癫痫药物; 皮肤型药物不良反应; *HLA-B*1502*

Relationship between *HLA-B*1502* gene polymorphism and skin adverse reactions caused by aromatic ASM in children with epilepsy of different nationalities in Xinjiang

Ting ZHAO¹, Hong-Jian LI¹, Yan SUN², Ting-Ting WANG¹, Jie FENG¹, Hui-Lan ZHANG¹,
Hui-Dong BAI¹, Wei-Jiang ZHU¹, Yan-Ju LI¹, Lu-Hai YU¹

1. Department of Pharmacy, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region(Institute of Clinical Pharmacy of Xinjiang Uygur Autonomous Region), Urumqi 830001, China

2. Department of Neurology, Children's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region(Xinjiang Hospital of Beijing Children's Hospital), Urumqi 830001, China

Corresponding author: Lu-Hai YU, Email: ylh0226@sohu.com

【Abstract】Objective To compare the *HLA-B*1502* allele carrier rate and allele

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202302004

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目(81460571)

通信作者: 于鲁海, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: ylh0226@sohu.com

<https://ywlxwb.whuzhmedj.com/>

frequency in Uyghur, Han and Kazakh children with epilepsy, and to evaluate the risk of inducing adverse skin reactions by using aromatic ring anti-seizure medications (ASMs) in *HLA-B*1502*-positive children. **Methods** 460 children who were treated in our hospital from January 2019 to August 2022, were detected *HLA-B*1502TA* and *HLA-B*1502TB* genotypes by fluorescent staining in situ hybridization sequencing technology before the first use of ASMs and were implemented medication guidance were retrospectively collected, and their genotypes and skin-type adverse drug reactions were analyzed. **Results** The mutation rates of *HLA-B*1502* gene in children with Uyghur, Han and Kazakh epilepsy were 47.41%, 41.57% and 54.84%, respectively. The *HLA-B*1502* heterozygous mutant gene in Kazakh children with epilepsy was significantly higher than that in Han children ($P<0.05$). The body mass indices of *HLA-B*1502* wild-type genomes of children with Uyghur, Han and Kazakh epilepsy were significantly higher than those of children in the mutant group ($P<0.05$). 247 wild-type children with *HLA-B*1502* did not develop skin adverse reactions after continuing to take aromatic ASMs, 12 children with *HLA-B*1502* homozygous mutant adjusted to ASMs with other mechanisms of action, 56 of the 201 heterozygous mutant patients continued to use aromatic ASMs, and 5 children developed maculopapular rash, Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis within three weeks of medication. **Conclusion** *HLA-B*1502* gene testing is necessary for the initial clinical use of aromatic ASMs for the control and treatment of seizures in children.

【Keywords】 Epilepsy; Anti-seizure medications; Skin adverse reactions; *HLA-B*1502* gene

我国累计癫痫患病率约 3.5‰~4.8‰, 其中 60% 起源于儿童时期^[1]。目前临床治疗癫痫的首要方法是长期服用抗癫痫药物 (antiseizure medications, ASMs)^[2]。芳香族 ASMs 是一类具有相同化学结构并含有苯环的药物, 包括奥卡西平 (oxcarbazepine, OXC)、拉莫三嗪 (lamotrigine, LTG)、卡马西平 (carbamazepine, CBZ)、苯妥英钠 (phenytoin, PHT)、苯巴比妥 (phenobarbital, PB) 等。临床发现, 芳香族 ASMs 常见皮疹、镇静、头晕、共济失调、嗜睡等不良反应, 甚至发生药物超敏综合征 (drug hypersensitivity syndrome, HSS) 以及严重危及生命的致死性不良反应, 如 Steven-Johnson 综合征 (Stevens-Johnson syndrome, SJS) 和中毒性表皮坏死松解症 (toxic epidermal necrolysis, TEN)^[3]。由于该不良反应属于 B 型变态反应, 与遗传有关, 是目前有关遗传因素与药物过敏反应研究的焦点^[4-5]。

人类白细胞抗原 (human leucocyte antigen, HLA) 是一组位于第 6 号染色体短臂 6p21.3 上的基因, 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。国内外多项研究显示 *HLA-B*1502* 基因

与芳香族抗癫痫药物诱发的皮肤不良反应具有强相关性, 且存在种族差异性^[6-8]。新疆自古以来就是一个多民族聚集的地方, 其中以维吾尔族和哈萨克族人口居多^[9]。DNA 研究结果显示, 维吾尔族拥有西部欧亚特定的单倍群的比例是 42.6%, 而汉族人则未发现^[10]。因此, 本研究通过测定新疆地区不同民族癫痫患儿 *HLA-B*1502* 基因型, 评估患儿使用芳香族 ASMs 诱发严重皮肤不良反应的风险, 为其临床安全用药提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 病例选择

本研究经新疆维吾尔自治区人民医院伦理委员会批准 (批准号: 新疆区医院伦理委员会 2014037), 回顾性收集 2019 年 1 月—2022 年 8 月在新疆维吾尔自治区人民医院就诊并诊断为癫痫的患儿。纳入标准: 明确诊断为癫痫者; 检测 *HLA-B*1502* 基因多态性并有基因检测报告者; 治疗方案中初次使用芳香族 ASMs 者。同时符合以上标准才可纳入。排除标准: 相关资料缺失者, 没有进行基因检测或未检测 *HLA-B*1502TA* (C>G) 与 *HLA-B*1502TB* (C>T) 两

个位点者;已使用芳香族 ASMs 治疗 2 个月以上者。符合其中 1 项就予以排除。

1.2 仪器与试剂

FJY1002-UVF 型超纯水仪(青岛富勒姆公司);5430R 型低温冷冻离心机(德国艾本德公司);Qubit3.0 超微量核酸定量仪(美国 Life Invitrogen 公司);TL 998A 型荧光检测仪(西安天隆科技有限公司);荧光染色原位杂交及染色体核型分析系统(北京华夏时代基因科技发展有限公司)。

DNA 提取试剂盒(北京天根生化公司,批号:DP319-02);测序反应试剂盒(北京华夏时代基因科技发展有限公司,批号:20220218);PHARM-GENE 01 SNP 分析保存液(耀金保,规格:10 mL/瓶);PHARM-GENE 200 SNP 分析样本处理试剂(耀金分,规格:25 μ L/支)。

1.3 样本采集与处理

患儿晨起后空腹抽取外周静脉血 2~3 mL 置 EDTA 抗凝采血管中,置 -20°C 冰箱保存,待测。应用血液基因组 DNA 提取试剂盒提取患儿的基因组 DNA,使用 Qubit3.0 超微量核酸定量仪测定其 DNA 的浓度和吸光度比,质量浓度应为 $30\sim 40\text{ ng}\cdot\mu\text{L}^{-1}$,吸光度比(A_{260}/A_{280})为 $1.70\sim 1.80$,DNA 产物保存在 -80°C 冰箱备用。

1.4 HLA-B*1502 基因分析

1.4.1 PCR 扩增

反应体系:扩增液 22 μ L,反应液 1.0 μ L,样本 DNA 2.0 μ L。反应条件:95 $^{\circ}\text{C}$ 10 min,95 $^{\circ}\text{C}$ 30 s,62 $^{\circ}\text{C}$ 75 s(50 个循环)。

1.4.2 基因检测

吸取上述患儿 DNA 样本 2.0 μ L 加入至 HLA-B*1502TA (C>G) 和 HLA-B*1502TB (C>T) 基因位点测序反应试剂中,充分混匀,置于荧光检测仪中,设置杂交程序,运行 3.5 h,采用荧光原位杂交技术进行图像扫描与数据分析,输出检测结果。

1.4.3 结果识读

用 TL 998A 染色体核型分析系统分析图像,依照软件说明书输进相关参数,得出各通道的信号值。以纯合/杂合的域值(2.5)分析判断基因型:野生型探针与突变型探针信号平均值比值(用信号值小的/信号值大的)小于 2.5,判定该检测点为杂合子;比值大于 2.5,判定该检测点为信号值大的探针所对应的纯合子。

1.4.4 基因分型

HLA-B*1502 基因检测结果主要分为 3 种类型:①野生纯合型:HLA-B*1502TA (C>G) 为 CC 且 HLA-B*1502TB (C>T) 为 CC。②杂合突变型:HLA-B*1502TA (C>G) 为 CG 且 HLA-B*1502TB (C>T) 为 CC;HLA-B*1502TA (C>G) 为 CC 且 HLA-B*1502TB (C>T) 为 CT;HLA-B*1502TA (C>G) 为 CG 且 HLA-B*1502TB (C>T) 为 CT。③纯合突变型:HLA-B*1502TA (C>G) 为 GG 且 HLA-B*1502TB (C>T) 为 CC;HLA-B*1502TA (C>G) 为 CC 且 HLA-B*1502TB (C>T) 为 TT;HLA-B*1502TA (C>G) 为 GG 且 HLA-B*1502TB (C>T) 为 TT。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间的比较采用单因素方差分析。基因型频率和等位基因频率采用基因计数法计算,计数资料以百分率(%)表示。根据 HLA-B*1502 基因检测结果,将患儿分为未突变组(野生纯合型)和突变组(杂合突变组和纯合突变组)。各组间基因型频率和等位基因频率比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本研究共纳入 460 例患儿,具体临床资料见表 1。其中新疆地区维吾尔族、汉族、哈萨克族患儿分别为 232, 166, 62 例。本研究结果显示:不同民族患儿的年龄、性别、体重指数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 Hardy-Weinberg 平衡检验

利用 SHE sis-online 软件(<http://analysis.bio-x.cn/myAnalysis.php>)将所有 SNP 位点的基因型频率分布进行 H-W 平衡检验,结果显示:HLA-B*1502 基因型频率和等位基因频率分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律($P > 0.05$)。具体见表 2。

2.3 基因频率与基因型

患儿 HLA-B*1502TA (C>G) 和 HLA-B*1502TB (C>T) 基因型频率和等位基因频率见表 3。采用 χ^2 检验显示:HLA-B*1502TA GG 和 HLA-B*1502TB 所有基因型频率和等位基因频率在新疆维、汉、哈族患儿中分布差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 患儿一般临床资料[$\bar{x} \pm s$, $n(\%)$]Table 1. General clinical data of children[$\bar{x} \pm s$, $n(\%)$]

族别	样本量	年龄(岁)	性别(男/女)	体重指数($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)
维吾尔族	232 (50.43)	6.51 ± 4.32	116/116	17.40 ± 5.83
汉族	166 (36.09)	6.03 ± 4.56	81/85	17.81 ± 4.76
哈萨克族	62 (13.48)	7.47 ± 5.08	39/23	17.98 ± 4.69
χ^2/F	-	2.301	4.911	0.445
P	-	0.101	0.086	0.641

表2 *HLA-B*1502TA*和*HLA-B*1502TB*基因型及等位基因频率分布[$n(\%)$]Table 2. Frequency distribution of *HLA-B*1502TA* and *HLA-B*1502TB* genotypes and alleles[$n(\%)$]

基因	例数	基因频率			等位基因频率		χ^2	P
		CC	CT	TT	C	T		
<i>HLA-B*1502TA</i> (C>G)	460	377 (81.96)	79 (17.17)	4 (0.87)	833 (90.54)	87 (9.46)	0.0038	0.950
<i>HLA-B*1502TB</i> (C>T)	460	309 (67.17)	143 (31.09)	8 (1.74)	761 (82.72)	159 (17.28)	3.5000	0.061

表3 *HLA-B*1502*基因型及等位基因频率分布[$n(\%)$]Table 3. Frequency distribution of *HLA-B*1502* genotypes and alleles[$n(\%)$]

基因	等位基因	维吾尔族	汉族	哈萨克族	χ^2	P
<i>HLA-B*1502TA</i> (C>G)	CC	191 (82.33)	138 (83.13)	48 (77.42)	1.325	0.516
	CG	38 (16.38)	27 (16.27)	14 (22.58)	2.182	0.336
	GG	3 (1.29)	1 (0.60)	0 (0)	1.007	0.604
	C	420 (90.52)	303 (91.26)	110 (88.71)	0.305	0.858
	G	44 (9.48)	29 (8.73)	14 (11.29)		
<i>HLA-B*1502TB</i> (C>T)	CC	154 (66.38)	117 (70.48)	38 (61.29)	1.804	0.406
	CT	76 (32.76)	44 (26.51)	23 (37.10)	2.316	0.314
	TT	2 (0.86)	5 (3.01)	1 (1.61)	1.020	0.600
	C	384 (82.76)	278 (83.73)	99 (79.84)	0.596	0.742
	T	80 (17.24)	54 (16.27)	25 (20.16)		

2.4 不同族别患儿*HLA-B*1502*基因多态性比较

本研究结果显示:新疆地区维、汉、哈族患儿的*HLA-B*1502*基因野生型分别122,97和28例,占52.59%,58.43%和45.16%,突变型分别110,69和34例,占47.41%,41.57%和54.84%。维、

汉、哈族3个民族患儿的*HLA-B*1502*野生型和纯合突变型的基因频率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。然而,哈萨克族患儿的*HLA-B*1502*杂合突变型的基因频率显著高于汉族癫痫患儿($P < 0.05$)。结果见表4。

表4 不同族别患儿*HLA-B*1502*基因多态性分析[$n(\%)$]Table 4. Analysis of *HLA-B*1502* gene polymorphism in patients of different ethnic groups[$n(\%)$]

<i>HLA-B*1502</i> 基因	维吾尔族	汉族	哈萨克族	P			
				维vs.汉vs.哈	维vs.汉	维vs.哈	汉vs.哈
野生型	122 (52.59)	97 (58.43)	28 (45.16)	0.179	0.477	0.258	0.066
突变型	110 (47.41)	69 (41.57)	34 (54.84)				
杂合突变	105 (45.26)	63 (37.95)	33 (53.23)	0.103	0.315	0.258	0.033
纯合突变	5 (2.15)	6 (3.61)	1 (1.61)	0.598	0.407	1.000	0.407

2.5 不同年龄、性别、族别患儿 HLA-B*1502 基因突变率比较

本研究结果显示：汉族、哈萨克族患儿中，HLA-B*1502 基因突变型患儿的年龄均显著高于野生型患儿 ($P < 0.05$)；哈萨克族癫痫患儿中，

HLA-B*1502 基因突变型患儿的男性患儿比例均显著高于野生型患儿 ($P < 0.05$)；维、汉、哈萨克族癫痫患儿中，HLA-B*1502 基因野生型患儿的体重指数均显著高于突变型患儿 ($P < 0.05$)。结果见表 5。

表5 不同年龄、性别、族别患儿 HLA-B*1502 阳性率比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

Table 5. Comparison of the positive rate of HLA-B*1502 among different ages, genders and races patients [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

族别	参数	年龄 (岁)	性别		体重指数 ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)
			男	女	
维吾尔族	HLA-B*1502 突变型患儿 ($n=110$)	6.64 ± 4.37	50 (45.45)	60 (54.55)	17.58 ± 3.80
	HLA-B*1502 野生型患儿 ($n=122$)	6.46 ± 4.43	66 (54.10)	56 (45.90)	20.83 ± 13.65
	χ^2/t	1.322	1.620		9.902
	P	0.186	0.203		<0.001
汉族	HLA-B*1502 突变型患儿 ($n=69$)	6.42 ± 4.74	35 (50.72)	34 (49.28)	18.08 ± 4.69
	HLA-B*1502 野生型患儿 ($n=97$)	5.73 ± 4.34	46 (47.42)	51 (52.58)	19.30 ± 5.49
	χ^2/t	4.005	0.320		2.603
	P	<0.001	0.572		0.009
哈萨克族	HLA-B*1502 突变型患儿 ($n=34$)	7.82 ± 4.77	24 (70.59)	10 (29.41)	18.30 ± 4.10
	HLA-B*1502 野生型患儿 ($n=28$)	7.19 ± 5.16	15 (53.57)	13 (46.43)	20.18 ± 6.35
	χ^2/t	2.083	6.165		5.966
	P	0.038	0.013		<0.001

2.6 患儿皮肤型药物不良反应发生情况

研究期间共指导 460 例癫痫患儿的芳香族 ASM 的个体化治疗，干预结果如下：247 例 HLA-B*1502 野生型患儿继续服用芳香族 ASM，用药期间均未发生 HSS、SJS、TEN 和斑丘疹 (maculopapule, MPE) 等皮肤不良反应；12 例 HLA-B*1502 纯合突变型患儿经干预后均未使用芳香族 ASM，并调整为其他作用机制的抗癫痫药物，如左乙拉西坦、托吡酯和唑尼沙胺等；已建议 201 例 HLA-B*1502 杂合突变型患儿在临床治疗中避免使用芳香族 ASM，其中 145 例患儿调整为其他作用机制的 ASM，如左乙拉西坦、托吡酯和唑尼沙胺等，但仍有 56 例患儿继续使用芳香族 ASM。

通过严密观察该 56 例继续使用芳香族 ASM 的患儿在服药 3 周内是否发生皮肤不良反应后发现：有 5 例患儿发生了皮肤不良反应，其中 2 例患儿服用奥卡西平后发生了斑丘疹 (汉族患儿 1 例，维吾尔族患儿 1 例)，1 例汉族患儿服用拉莫三嗪后发生了斑丘疹，1 例维吾尔族患儿服用拉莫三嗪后发生了 SJS，1 例汉族患儿服用卡马西平后发生

了 TEN。发生不良反应的患儿已立即停药并对症处理，尚未发现导致死亡的患儿。

3 讨论

3.1 研究目的

皮肤型不良反应严重影响癫痫患者的健康，尤其是 SJS、TEN 等严重危及生命的皮肤反应^[11]。在高加索人群的国家中，皮肤型不良反应在新用药者中发生概率均为 (1~6) / 10 000，而在一些亚洲国家发生 SJS/TEN 的风险估计比高加索人群的国家高 10 倍^[12]，致死率达到 30% 以上。在中国 SJS/TEN 的发病率为每年 (2~7) / 1 000 000，1 / 1 000~1 / 10 000 暴露于致病物质导致药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和全身症状^[13]。美国食品药品监督管理局与中国国家药品监督管理局都已要求诺华制药公司在卡马西平药品说明书上加注警示语，要求亚裔患儿人群在开始卡马西平治疗前可进行 HLA-B*1502 基因筛查，该等位基因突变者不得使用卡马西平治疗，除非明确显示治疗效益大于风险。因此，分析新疆不同民族癫痫患儿 HLA-B*1502 基因型及进行用药风险评估，对提

高芳香族 ASMs 的安全合理用药水平具有重要的临床意义。

3.2 国内外相关研究

近年来多项研究均证实了 *HLA-B*1502* 基因与芳香族 ASMs 诱发 SJS/TEN 存在强相关性^[14-19]。Tassaneeyakul 等^[14]的研究发现东南亚人群中 *HLA-B*1502* 基因与卡马西平诱发 SJS/TEN 存在强相关性。Chang^[15]、Liao^[16] 和 Shi 等^[17]的研究均发现中国汉族及东南亚人群中 *HLA-B*1502* 基因与卡马西平诱发 SJS/TEN 存在强相关性。此外，邵静茹等^[18]的研究表明山东地区汉族人群的 *HLA-B*1502* 等位基因携带率虽较低 (3.03%)，但有条件的地区可以在开展用药前进行基因筛查，以减少严重不良反应发生。黎红等^[19]的研究表明山西长治地区汉族人群的 *HLA-B*1502* 等位基因携带率 (2.59%) 较中国大部分地区低，但在世界范围内属较高频率人群，对于需服用卡马西平的患者筛查 *HLA-B*1502* 基因是有必要的。孟琳懿等^[20]的研究表明检测 140 例初次使用 ASMs 癫痫患儿的 *HLA-B*1502TA*、*HLA-B*1502TB* 基因型，阳性 51 例 (占 36.43%)。

3.3 本研究的主要结果及意义

本研究检测了 460 例初次使用芳香族 ASMs 治疗癫痫的新疆维吾尔族、汉族、哈萨克族患儿的 *HLA-B*1502* 基因多态性，结果显示：维吾尔族、汉族、哈萨克族 *HLA-B*1502* 基因突变型率为 47.41%、41.57% 和 54.84%，所有 *HLA-B*1502* 基因突变型结果患儿使用芳香族 ASMs 后存在发生皮肤型药物不良反应的风险，尤其是纯合突变者的风险较高，应避免使用芳香族 ASMs。因此，新疆汉、维、哈、回族人群有必要在使用芳香族 ASMs 前检测 *HLA-B*1502* 基因多态性。

3.4 用药风险评估

根据研究结果已建议 *HLA-B*1502* 野生型的 247 例患儿可正常使用芳香族 ASMs，经过 3 个月以上的随访，未发生任何皮肤不良反应。此外，本研究已建议 201 例 *HLA-B*1502* 杂合突变型患儿在临床治疗中避免使用芳香族 ASMs，12 例 *HLA-B*1502* 纯合突变型患儿调整为其他作用机制的 ASMs，201 例 *HLA-B*1502* 杂合突变型患儿中仍有 56 例继续使用芳香族 ASMs，有 5 例患儿在用药 3 周内发生了斑丘疹、SJS 和 TEN。

本研究结果还发现，年龄、性别、体重指

数可影响不同民族癫痫患儿的 *HLA-B*1502* 基因突变率，其中，年龄因素显著影响汉族和哈萨克族癫痫患儿 *HLA-B*1502* 基因突变率 ($P < 0.05$)；体重指数显著影响维、汉、哈族癫痫患儿 *HLA-B*1502* 基因突变率 ($P < 0.05$)。这可能与研究人群不同、研究样本量过少等有关。

3.5 存在的不足及建议

本次研究为回顾性研究，因此在研究样本的选择上存在一定偏差。此外，本研究着眼于儿童，收集了一定数量的病例，有一定临床参考价值，但不能明确 *HLA-B*1502* 基因参与奥卡西平发生严重皮肤不良反应事件的相关作用机制，需要增大样本量做进一步研究。

有必要对初次服用芳香族 ASMs 的新疆地区不同民族癫痫患儿进行 *HLA-B*1502* 基因检测，该检测可以帮助临床评估癫痫患儿重症皮肤不良反应发生风险。对于 *HLA-B*1502* 基因突变的患儿，应避免使用芳香族 ASMs，如必须使用，需在使用最初 3 个月内严密观察皮肤不良反应。

参考文献

- 1 Sang T, Xiang T, Zhu SN, et al. Treatment-related costs of childhood epilepsy in mainland china: a preliminary study in a tertiary pediatric epilepsy center [J]. J Child Neurol, 2019, 34(2): 68-73. DOI: 10.1177/0883073818811176.
- 2 王宇卉. 解读 "中国抗癫痫药物治疗专家共识 2011"[J]. 世界临床药物, 2012, 33(1): 63-67. [Wang YH. Interpretation of "Chinese expert consensus on antiepileptic drug treatment 2011"[J]. World Clinical Medicinem, 2012, 33(1): 63-67.] DOI: CNKI:SUN:GWHH.0.2012-01-021.
- 3 Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial[J]. Lancet, 2007, 369(9566): 1000-1015. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60460-7.
- 4 Wong A, Malvestiti AA, Hafner MF. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis:a review[J]. Rev Assoc Med Bras, 2016, 62(5): 468-473. DOI: 10.1590/1806-9282.62.05.468.
- 5 高婷婷, 龙琴. Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症发病机制的研究进展 [J]. 中华眼科杂志, 2016, 52(9): 708-713. [Gao TT, Long Q. Research

- progress on the pathogenesis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis[J]. Chinese Journal of Ophthalmology, 2016, 52(9): 708-713.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2016.09.016
- 6 Chen CB, Hsiao YH, Wu T, et al. Risk and association of HLA with oxcarbazepine-induced cutaneous adverse reactions in Asians[J]. Neurology, 2017, 88(1): 78-86. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003453.
 - 7 Sabourirad S, Mortezaee R, Mojarad M, et al. Investigating the association of Lamotrigine and Phenytoin-induced Stevens-Johnson syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis with HLA-B*1502 in Iranian population[J]. Exp Dermatol, 2021, 30(2): 284-287. DOI: 10.1111/exd.14240.
 - 8 Shafeng N, Han DF, Ma YF, et al. Association between the HLA-B*1502 gene and mild maculopapular exanthema induced by antiepileptic drugs in Northwest China[J]. BMC Neurol, 2021, 21(1): 340. DOI: 10.1186/s12883-021-02363-w.
 - 9 童玉芬, 李建新. 新疆各民族人口的空间分布格局及变动研究 [J]. 新疆大学学报, 2001, (3): 11-20. [Tong YF, Li JX. Spatial distribution pattern and changes of population of various ethnic groups in Xinjiang[J]. Journal of Xinjiang University, 2001, (3): 11-20.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-5558.2001.03.003.
 - 10 Yao YG, Kong QP, Zhu CL, et al. Different matrilineal contributions to genetic structure of ethnic groups in the silk road region in China[J]. Mol Biol Evol, 2004, 21(12): 2265-2280. DOI: 10.1093/molbev/msh238.
 - 11 于鲁海, 李红健, 赵婷, 等. 新疆癫痫患儿 HLA-B 基因多态性与奥卡西平所致斑丘疹的相关性研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(1): 13-16, 41. [Yu LH, Li HJ, Zhao T, et al. Association between HLA-B gene polymorphisms and oxcarbazepine-induced maculopapular rash in children with epilepsy in Xinjiang[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2021, 41(1): 13-16, 41.] DOI: 10.13286/j.1001-5213.2021.01.03.
 - 12 Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs[J]. N Engl J Med, 1994, 331(19): 1272-1285. DOI: 10.1056/NEJM199411103311906.
 - 13 Zhang JZ, Lei ZX, Xu C, et al. Current perspectives on severe drug eruption [J]. Clin Rev Allergy Immunol, 2021, 61(3): 282-298. DOI: 10.1007/s12016-021-08859-0.
 - 14 Tassaneeyakul W, Tiamkao S, Jantararoungtong T, et al. Association between HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Thai population[J]. Epilepsia, 2010, 51(5): 926-930. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02533.x.
 - 15 Chang CC, Too CL, Murad S, et al. Association of HLA-B*1502 allele with carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in the multi-ethnic Malaysian population[J]. Int J Dermatol, 2011, 50(2): 221-224. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2010.04745.x.
 - 16 Liao WP, Shi YW, Min FL. HLA-B*1502 screening and toxic effects of carbamazepine[J]. N Engl J Med, 2011, 365(7): 672-673. DOI: 10.1056/NEJMc1105467.
 - 17 Shi YW, Min FL, Qin B, et al. Association between HLA and Stevens-Johnson syndrome induced by carbamazepine in Southern Han Chinese: genetic markers besides B*1502[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2012, 111(1): 58-64. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2012.00868.x.
 - 18 邵静茹, 潘英英, 邬彩红, 等. 严重药物不良反应分子标志物 HLA-B*58:01、HLA-B*15:02 和 HLA-A*31:01 在山东汉族人群中的分布 [J]. 临床检验杂志, 2021, 39(9): 701-704. [Shao JR, Pan YY, Wu CH, et al. Distribution of molecular markers HLA-B*58:01, HLA-B*15:02 and HLA-A*31:01 in Han population in Shandong province[J]. Journal of Clinical Laboratory Laboratory, 2021, 39(9): 701-704.] DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2021.09.13.
 - 19 黎红, 王玉芬, 杨阳, 等. 长治地区人群中 HLA-B*1502 基因频率分析 [J]. 临床医药实践, 2021, 30(5): 363-365, 398. [Li H, Wang YF, Yang Y, et al. Frequency analysis of HLA-B*1502 gene in population in Changzhi area[J]. Clinical Medicine Practice, 2021, 30(5): 363-365, 398.] DOI: 10.16047/j.cnki.cn14-1300/r.2021.05.012.
 - 20 孟琳懿, 王春梅, 姜志虎, 等. 140 例癫痫患儿 HLA-B*1502 基因检测分析及用药风险评估 [J]. 医药导报, 2018, 37(11): 1409-1411. [Meng LY, Wang CM, Jiang ZH, et al. HLA-B*1502 gene detection analysis and medication risk assessment in 140 children with epilepsy[J]. Herald of Medicine, 2018, 37(11): 1409-1411.] DOI: 10.3870/j.issn.1004-0781.2018.11.028.

收稿日期: 2022 年 9 月 22 日 修回日期: 2023 年 01 月 06 日
本文编辑: 钟巧妮 杨燕