

# 抗癫痫治疗引发药物过敏的遗传因素分析

房春燕<sup>1</sup>, 陈欣<sup>3\*</sup>, 秦桂英<sup>2</sup>, 杨鑫锐<sup>4</sup>, 杨雯<sup>5</sup>

1.2 山东第二医科大学附属诸城市人民医院, 山东 潍坊 262200

3.4.5. 昆明金域医学检验所, 云南 昆明 650500

**摘要:** 本文对一例抗癫痫药物奥卡西平过敏反应患者进行遗传因素分析, 以了解其过敏发生的遗传机制。通过 PCR-SBT 和 MassARRAY 检测出患者携带 HLA-A\*24:02、HLA-B\*13:01、HLA-B\*51:01 等位基因, CYP3A5\*3 杂合变异、ABCB1 rs1045642 位点 G 杂合变异。此结果提示多重药物代谢相关变异的累加效应可能是患者抗癫痫药物奥卡西平过敏的遗传因素。因此, 在临床实践中, 医生应充分考虑患者的遗传背景, 结合患者的具体情况, 制定个性化的治疗方案, 以实现临床合理用药。

**关键词:** 抗癫痫药物; 药物过敏; 遗传因素; 临床合理用药

## Analysis Of Genetic Factors Triggering Drug Allergy By Antiepileptic Therapy

Fang Chunyan<sup>1</sup>, Chen Xin<sup>3\*</sup>, Qin Guiying<sup>2</sup>, Yang Xinrui<sup>4</sup>, Yang Wen<sup>5</sup>

1.2 Zhucheng People's Hospital of Shandong Second Medical University, Weifang, Shandong 262200

3.4.5. Kunming Jinyu Medical Laboratory, Kunming, Yunnan 650500

**Abstract:** In order to understand the genetic mechanism of anaphylaxis with the antiepileptic drug oxcarbazepine, a case of anaphylaxis was studied. PCR-SBT and MassARRAY were used to detect the alleles of HLA-A\*24:02, HLA-B\*13:01, HLA-B\*51:01, CYP3A5\*3 heterozygous variation, and ABCB1 rs1045642 G heterozygous variation. These results suggest that the cumulative effect of multiple drug metabolism-related variants may be a genetic factor in patients with antiepileptic drug oxcarbamazepine allergy. Therefore, in clinical practice, doctors should fully consider the genetic background of patients, combined with the specific situation of patients, to develop personalized treatment plans, in order to achieve clinical rational drug use.

**Keywords:** antiepileptic drugs; drug allergy; genetic factors; clinical rational drug use

## 一、引言

抗癫痫药物 (AEDs) 是治疗癫痫的主要手段, 但部分患者在使用过程中可能出现药物过敏反应, 严重者甚至危及生命。近年来, 越来越多的研究表明, 遗传因素在药物过敏反应中起着重要作用<sup>[1]</sup>。本病例报道旨在分析一例抗癫痫治疗引发药物过敏的患者的遗传因素, 并结合临床实践, 提出针对该患者的合理用药建议。

## 二、病例报告

### 1. 患者基本情况

患者, 女性, 30 岁, 因发作性意识丧失伴肢体抽搐近 30 年。既往史: 诉曾有“拉莫三嗪片”严重过敏, 表现高热、全身皮疹、脱皮。目前服用左乙拉西坦片 1.0 bid, 吡仑帕奈片 2mg qn, 托吡酯片早 25mg 晚 50mg 进行治疗。因有怀孕需求, 就诊癫痫门

诊, 预减停托吡酯, 加用奥卡西平。

### 2. 治疗经过

通过 MassARRAY 平台, 检查患者包含 HLA-B\*15:02、HLA-A\*31:01 在内的抗癫痫药物热点代谢基因变异, 结果显示 HLA-B\*15:02、HLA-A\*31:01 基因阴性, 之后予患者加用奥卡西平。患者首次服用奥卡西平 0.15g, 4 小时后出现全身瘙痒、搔抓后出现风团样皮疹, 继而出现发热, 最高体温 38.9℃, 考虑不能排除药物过敏, 停用奥卡西平片, 口服氯雷他定片抗过敏, 患者过敏症状进行性加重, 全身出现红色斑丘疹, 继续口服药物抗过敏并肌注盐酸异丙嗪, 半月后皮疹消退。为了深入了解患者的药物过敏反应原因, 对该患者进一步进行 HLA 基因测序 (PCR-SBT), 筛查可能使患者药物过敏的遗传因素。

### 3. 遗传因素分析

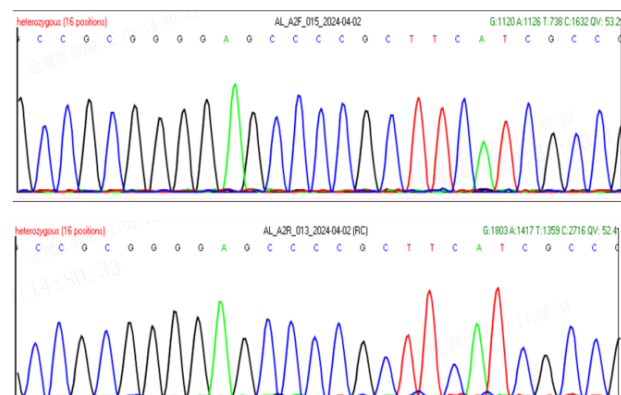
通过 HLA 基因测序 (PCR-SBT) 技术 (图 1、图 2), 发现该患者携带了 HLA-A\*24:02、HLA-B\*13:01、HLA-B\*51:01 等位基因, 是使用卡马西平、奥卡西平、苯妥英等药物诱导的皮

第一作者: 房春燕 (1982-), 女, 汉族, 籍贯: 山东省潍坊市诸城, 单位: 山东第二医科大学附属诸城市人民医院, 副主任医师, 硕士, 研究方向: 癫痫, 眩晕, 脑血管病。

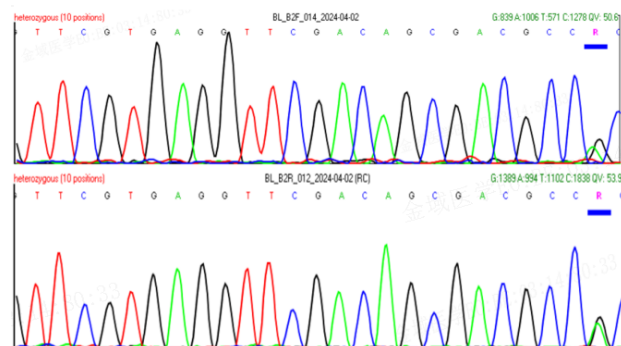
通讯作者: 陈欣, 汉族, 籍贯: 云南昆明, 单位: 昆明金域医学检验所, 主管技师, 硕士, 研究方向: 用药基因型相关研究。

项目基金: 2021 年昆明市卫生科技人才培养项目暨 “千” 工程培养计划【项目编号: 2020-SW (后备) -320.1160】

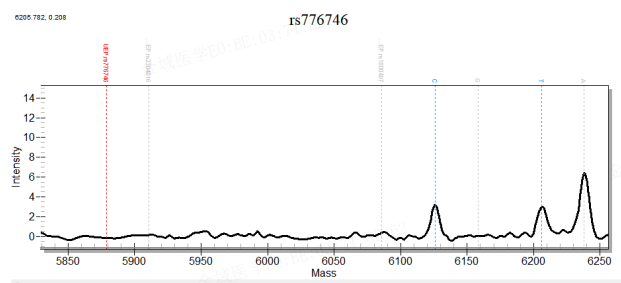
肤过敏反应有风险基因。此外，患者还存在一个 CYP3A5\*3 拷贝（图3），为无功能等位基因、一个 ABCB1 rs1045642 位点 G 变异（图4），是与药物代谢相关的基因多态性，这些多态性可能进一步增加了患者对芳香族类抗癫痫药物的敏感性。



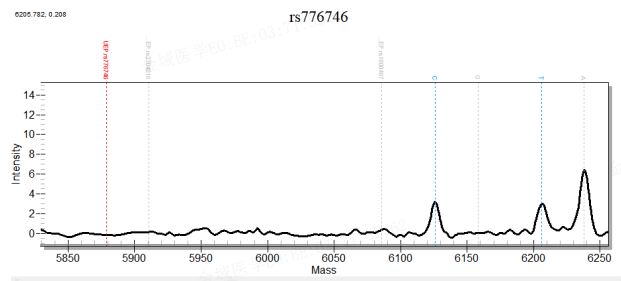
> 图1 使用PCR-SBT检测 HLA-A基因



> 图2 使用PCR-SBT检测 HLA-B基因



> 图3 使用MassARRAY检测 CYP3A5基因



> 图4 使用MassARRAY检测 ABCB1基因

### 三、讨论

目前，药物治疗是癫痫控制的首选和主要措施，芳香族类抗癫痫药物（AEDs）用于治疗癫痫以及双相情感障碍或神经性疼

痛，常用的处方药包括：卡马西平、奥卡西平、拉莫三嗪和苯妥英<sup>[2]</sup>，在治疗过程中有可能会出现药物不良反应，影响治疗效果和患者生活质量。最常见的不良反应类型之一是皮肤不良反应，通常发生在药物使用的前2~3个月，可出现轻度皮疹如黄斑丘疹或严重的多器官、多系统参与的过敏综合征或嗜酸性粒细胞增多、史蒂文斯-约翰逊综合征（SJS）及中毒性表皮坏死松解症（TEN）<sup>[3]</sup>。

对 AEDs 诱导的皮肤不良反应相关基因组研究发现，编码人类白细胞抗原（HLA）系统、细胞色素 P450 酶<sup>[4,5]</sup>和补体因子 H<sup>[6,7]</sup>的基因多态性与芳香族类抗癫痫药物（AEDs）的特异性皮肤不良反应密切相关。例如，在中国汉族人群中，HLA-B\*15:02 与卡马西平诱导的 SJS/TEN 之间有很强的相关性<sup>[8]</sup>；卡马西平结构衍生物奥卡西平，在汉族<sup>[9]</sup>、台湾汉族<sup>[10]</sup>和泰国<sup>[10]</sup>人群中也表现出与 SJS/TEN 相似的 HLA-B\*15:02 的风险相关性；其他 AEDs，包括苯妥英和拉莫三嗪，研究发现特异性皮肤不良反应与 HLA-B\*15:02 有相关性。由 Ozeki 等人进行的日本 GWAS 研究发现 HLA-A\*31:01 等位基因与卡马西平诱导的特异性皮肤不良反应显著相关<sup>[11]</sup>。因此，在得知既往该患者对拉莫三嗪出现过敏后，首先予患者检查 HLA-B\*15:02、HLA-A\*31:01 基因，发现该患者 HLA-B\*15:02、HLA-A\*31:01 基因阴性，予患者加用奥卡西平，患者首次服用奥卡西平 0.15g，4 小时后出现全身皮肤过敏反应。为了深入了解患者的药物过敏反应原因，对该患者进一步进行 HLA 基因测序筛查和抗癫痫药物代谢基因检测，发现该患者携带了 HLA-A\*24:02、HLA-B\*13:01、HLA-B\*51:01 等位基因，与 Shi 等<sup>[12]</sup>、Zhou 等<sup>[13]</sup>、Niihara 等<sup>[14]</sup>文章中报道过汉族或东亚患者服用芳香族类 AEDs 之后出现过敏的遗传风险基因一致，且在 PharmGKB 数据库<sup>[15]</sup>中找到了这三个等位基因与 AEDs 相关性的证据。

卡马西平、奥卡西平、苯妥英钠，同为芳香族类 AEDs。具有 HLA-A\*24:02 等位基因的患者服用卡马西平、苯妥英钠的过敏风险可能增加，但有矛盾的证据。如 Ram í rez 等<sup>[16]</sup>研究显示 HLA-A\*24:02 与欧洲人卡马西平过敏反应相关性强，而 Nakkam 等<sup>[17]</sup>未发现这种相关性。具有 HLA-B\*13:01 等位基因的患者服用苯妥英钠的过敏风险可能增加、具有 HLA-B\*51:01 等位基因的患者服用卡马西平的过敏风险可能增加，同样有矛盾的证据。在 PharmGKB 数据库中证据评分均为 3 级<sup>[15]</sup>。

患者携带 HLA-A\*24:02、HLA-B\*13:01、HLA-B\*51:01 等位基因，出现过敏症状，可能是多个变异效应累积的结果。除了 HLA 基因外，其他遗传因素如药物代谢酶基因、药物靶点基因等也可能影响个体对抗癫痫药物的敏感性。该患者携带药物代谢酶基因一个 CYP3A5\*3 等位基因、一个 ABCB1 rs1045642 G 等位基因<sup>[18]</sup>，可能导致药物代谢速度减慢，从而影响药物浓度和疗效。但由于并没有及时监测血药浓度，所以还需进一步研究。

通过基因组学研究，可以更好地理解这些遗传因素如何影响药物反应，并为个体化治疗提供依据。本病例报道了一例抗癫痫治疗引发药物过敏的患者，通过对患者遗传因素的分析，发现患者携带了与药物过敏相关的基因多态性。这些遗传因素可能导

致患者对奥卡西平的敏感性增加，从而增加了药物过敏反应的风险。

## 四、结论

本病例报道表明，遗传因素在抗癫痫药物过敏反应中起着重

要作用。通过对患者遗传因素的分析，可以更好地预测和预防药物过敏反应的发生，从而为患者提供更加安全有效的治疗。在临床实践中，医生应充分考虑患者的遗传背景，结合患者的具体情况，制定个性化的治疗方案，以实现临床合理用药。

## 参考文献：

- [1] Then S , Raymond A .An update on HLA alleles as pharmacogenetic markers for antiepileptic drug-induced cutaneous adverse reaction [ J ] . Neuroscience Research Notes, 2019.DOI:10.31117/NEUROSCIRN.V2I2.29.
- [2] Micheletti RG, Chiesa-Fuxench Z, Noe MH, et al. Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: A Multicenter Retrospective Study of 377 Adult Patients from the United States. J Invest Dermatol 2018; 138: 2315-21.
- [3] Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med 1994;331: 1272-85.
- [4] Chung WH, Chang WC, Lee YS, et al. Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. JAMA 2014; 312: 525-34.
- [5] Kesavan R, Narayan SK, Adithan C. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on phenytoin-induced neurological toxicity in Indian epileptic patients. Eur J Clin Pharmacol 2010; 66: 689-96.
- [6] Kerr H, Wong E, Makou E, et al. Disease-linked mutations in factor H reveal pivotal role of cofactor activity in self-surface-selective regulation of complement activation. J Biol Chem 2017; 292: 13345-60.
- [7] McCormack M, Gui H, Ingason A, et al. Genetic variation in CFH predicts phenytoin induced maculopapular exanthema in European-descent patients. Neurology 2018; 90: e332-e41.
- [8] 廖卫平. 抗癫痫药物所致不良反应的研究进展 [ J ] . 癫痫杂志, 2019(004):005.
- [9] Hung SI, Chung WH, Liu ZS, et al. Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese. Pharmacogenomics 2010; 11: 349-56.
- [10] Chen CB, Hsiao YH, Wu T, et al. Risk and association of HLA with oxcarbazepine induced cutaneous adverse reactions in Asians. Neurology 2017; 88: 78-86.
- [11] Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, et al. Genome-wide association study identifies HLA A\*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. Hum Mol Genet 2011; 20: 1034-41.
- [12] Cheung YK, Cheng SH, Chan EJ, Lo SV, Ng MH, Kwan P. HLA-B alleles associated with severe cutaneous reactions to antiepileptic drugs in Han Chinese. Epilepsia 2013;54: 1307-14.
- [13] Zhou B T , Zhou Q H , Yin J Y ,et al.Effects of SCN1A and GABA receptor genetic polymorphisms on carbamazepine tolerability and efficacy in Chinese patients with partial seizures: 2-year longitudinal clinical follow-up. [ J ] . Cns Neuroscience&Therapeutics,2012,18(7):566-572.DOI:10.1111/j.1755-5949.2012.00321.x.
- [14] 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 ] . JournalofDermatology,2012,39(7):594-601.DOI:10.1111/j.1346-8138.2011.01457.x.
- [15] Whirl-Carrillo M, Huddart R, Gong L, et al. An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine [ J ] . Clin Pharmacol Ther. 2021;110(3):563-572. DOI:10.1002/cpt.2350
- [16] Ramírez E, Bellón T, Tong HY, et al. Significant HLA class I type associations with aromatic antiepileptic drug (AED)-induced SJS/TEN are different from those found for the same AED-induced DRESS in the Spanish population [ J ] . Pharmacol Res. 2017;115:168-178. DOI:10.1016/j.phrs.2016.11.027
- [17] Nakkam N, Konyoung P, Amornpinyo W, et al. Genetic variants associated with severe cutaneous adverse drug reactions induced by carbamazepine [ J ] . Br J Clin Pharmacol. 2022;88(2):773-786. DOI:10.1111/bcp.15022
- [18] Effects of CYP3A4/5 and ABCB1 genetic polymorphisms on carbamazepine metabolism and transport in Chinese patients with epilepsy treated with carbamazepine in monotherapy and bitherapy [ J ] . Epilepsy Research, 2015, 117:52-57.DOI:10.1016/j.epilepsyres.2015.09.001.