

# HLA-B 基因多态性与抗癫痫药拉莫三嗪致皮肤不良反应关系的 meta 分析

李堂雪<sup>1</sup>, 李会婷<sup>2</sup>, 吴妍<sup>2</sup>, 汪电雷<sup>1</sup>, 史天陆<sup>1,2\*</sup> [1. 安徽中医药大学药学院, 合肥 230012; 2. 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)药学部, 合肥 230001]

**摘要:** 目的 系统评价人类白细胞抗原 B(human leukocyte antigen B, *HLA-B*) 基因多态性与抗癫痫药拉莫三嗪致皮肤不良反应(lamotrigine-cutaneous adverse reactions, LTG-cADRs)的相关性。方法 通过计算机全面检索中国期刊全文数据库、万方数字化期刊全文库、中国科技期刊全文数据库、PubMed、Web of Science、Science Direct 数据库,检索时间截至 2022 年 7 月 15 日,采用 RevMan5.4 软件进行 meta 分析。结果 共纳入 16 篇病例对照研究,331 例 LTG-cADRs 癫痫患者,其中 94 例拉莫三嗪致史-约综合征/中毒性表皮坏死松懈症(lamotrigine-Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis, LTG-SJS/TEN)患者,232 例拉莫三嗪致斑丘疹(lamotrigine-maculopapule, LTG-MPE)患者,5 例伴嗜酸粒细胞增多和系统症状的药疹(lamotrigine-drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, LTG-DRESS)患者;612 例拉莫三嗪耐受癫痫患者。Meta 分析结果显示:*HLA-B\*1502* 等位基因与 LTG-SJS/TEN 存在显著相关性(OR=3.03, 95%CI: 1.70~5.39,  $P=0.0002$ )。*HLA-B\*1502*、*HLA-B\*5801*、*HLA-B\*1302* 等位基因均与 LTG-MPE 无显著相关性。结论 *HLA-B\*1502* 等位基因与 LTG-SJS/TEN 存在相关性,可能是 LTG-SJS/TEN 风险基因;*HLA-B\*1502*、*HLA-B\*5801* 和 *HLA-B\*1302* 等位基因与 LTG-MPE 无相关性。

**关键词:** HLA-B; 拉莫三嗪; 皮肤不良反应; 癫痫; meta 分析

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2024)01-0126-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20223831

引用本文: 李堂雪,李会婷,吴妍,等. *HLA-B* 基因多态性与抗癫痫药拉莫三嗪致皮肤不良反应关系的 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(1): 126-132.

## Meta-analysis of Association Between *HLA-B* Gene Polymorphism and Antiepileptic Lamotrigine-induced Cutaneous Adverse Drug Reactions

LI Tangxue<sup>1</sup>, LI Huiting<sup>2</sup>, WU Yan<sup>2</sup>, WANG Dianlei<sup>1</sup>, SHI Tianlu<sup>1,2\*</sup> (1. School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China; 2. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Anhui Provincial Hospital, Hefei 230001, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To systematically evaluate the association between human leukocyte antigen B(*HLA-B*) gene polymorphisms and lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions(LTG-cADRs). **METHODS** CNKI, Wanfang Data, VIP, PubMed, Web of Science, Science Direct were comprehensively searched from the inception to July 15, 2022. The software RevMan 5.4 was used for the meta-analysis. **RESULTS** A total of 16 case-control studies were included, 331 patients with LTG-cADRs epilepsy, including 94 lamotrigine-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis(LTG-SJS/TEN) patients, 232 lamotrigine-maculopapule(LTG-MPE) patients and 5 lamotrigine- drug rash with eosinophilia and systemic symptoms(LTG-DRESS) patients; 612 lamotrigine-tolerant patients. Meta-analysis results showed that the *HLA-B\*1502* allele was significantly associated with LTG-SJS/TEN(OR=3.03, 95%CI: 1.70~5.39,  $P=0.0002$ ). The *HLA-B\*1502*, *HLA-B\*5801*, *HLA-B\*1302* alleles were not significantly associated with LTG-MPE. **CONCLUSION** *HLA-B\*1502* allele is associated with LTG-SJS/TEN, which may be a risk gene for LTG-SJS/TEN. *HLA-B\*1502*, *HLA-B\*5801*, *HLA-B\*1302* are not associated with LTG-MPE.

**KEYWORDS:** HLA-B; lamotrigine; cutaneous adverse drug reactions; epilepsy; meta-analysis

癫痫是一种以反复发作作为特征的神经系统疾病,大多数患者可以通过服用抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs)成功控制,常见的

AEDs 包括丙戊酸、卡马西平、拉莫三嗪(lamotrigine, LTG)、奥卡西平等<sup>[1]</sup>。LTG 作为新型 AEDs,是治疗部分性发作及全身强直阵挛性发

基金项目:安徽省质量基础设施标准化专项(2022MKS06);安徽省高校自然科学基金项目(2023AH040397)

作者简介:李堂雪,女,硕士生 E-mail: litangxue1120@163.com \*通信作者:史天陆,男,博士,主任药师 E-mail: tianlu828@163.com

作的一线治疗药物，在临床应用中越来越广泛。

临床研究发现，服用芳香族类 AEDs 可能会导致皮肤不良反应 (cutaneous adverse reactions, cADRs)，且由 AEDs 引起的 cADRs 发生率约为 3.61%<sup>[2]</sup>，可表现为轻度斑丘疹 (maculopapule, MPE) 和严重的皮肤反应，如史-约综合征 (Stevens-Johnson syndrome, SJS) 和中毒性表皮坏死松解症 (toxic epidermal necrolysis, TEN)。据报道，严重的 cADRs 患者其死亡率高达 10%~40%<sup>[3]</sup>。目前，AEDs 的皮肤不良反应日益受到关注。

随着药物基因组学的不断发展，大量研究表明 *HLA-B* 基因多态性是 AEDs 致皮肤不良反应的关键遗传因素。张存玲等<sup>[4]</sup>发现 *HLA-B\*1502* 等位基因与 LTG 致皮肤过敏反应有相关性，高阳等<sup>[5]</sup>却发现 *HLA-B\*1502*、*HLA-B\*5801* 等位基因与 LTG 致药疹无显著相关性，Koomdee 等<sup>[6]</sup>在泰国人群中发现 *HLA-B\*1502* 与 LTG-cADRs 存在相关性。国内外研究者 5 年前先后利用 meta 分析研究 *HLA-B* 基因与中国南方汉族和亚洲人群的癫痫患者 LTG-cADRs 的关联性<sup>[7-8]</sup>，但存在相关文献样本量较少、未纳入近 5 年的病例对照研究结果、未纳入 *HLA-B\*1302* 等位基因与 LTG-cADRs 的相关性、选择种族存在差异，且 *HLA-B* 基因与 LTG-cADRs 相关性的研究结果不一致等问题。为了更好地研究 *HLA-B* 基因与 LTG-cADRs 相关性，本研究对国内外文献中 *HLA-B* 基因与 LTG-cADRs 相关性进行 updated-meta 分析，更系统地明确 *HLA-B* 基因与 LTG-cADRs 之间的关系，为预测癫痫患者服用 LTG 发生 cADR 的可能评估提供更全面依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略

以“拉莫三嗪”“HLA-B”“人类白细胞抗原 B”“皮肤不良反应”“史-约综合征”“中毒性表皮坏死松解症”“轻微斑丘疹”“药物超敏反应综合征”为中文关键词检索中国知网、万方、维普数据库。以“lamotrigine”“LTG”“human leukocyte antigen B”“HLA-B”“cutaneous adverse reaction”“Stevens-Johnson syndrome”“SJS”“toxic epidermal necrolysis”“TEN”“maculopapular eruption”“MPE”“drug-induced hypersensitivity syndrome”

“DIHS”为英文关键词检索 PubMed、Web of Science、Science Direct。检索时间为建库至 2022 年 7 月 15 日。

### 1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准：①*HLA-B* 基因与 LTG 诱导的 cADRs [包括 SJS/TEN、MPE、伴嗜酸粒细胞增多和系统症状的药疹 (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS) 或过敏性紫癜 (Henoch-Schoenlein purpura, HSS)] 相关文献，语种限中英文；②研究类型为病例对照研究；③病例组为 LTG-cADRs，对照组为 LTG 耐受 (LTG-tolerant) 患者或正常健康人群。排除标准：①病例报告或病例系列；②重复发表的文献；③综述、基础实验、信函等；④数据无法提取的文献。

### 1.3 主要结局指标

①严重皮肤反应，包括 SJS 和 TEN，其中 DRESS 因文献中未研究其与 LTG 基因型相关性予以排除；②MPE。

### 1.4 数据提取与质量评价

由 2 名研究员根据纳入和排除标准，独立阅读标题和摘要后进行初筛，阅读全文后进行二次筛选，提取的数据交叉核对，如有争议经小组讨论或寻求第 3 位研究员的意见解决。提取的资料包括第一作者、出版年份、地区、*HLA-B* 基因分型方法、cADRs 的类型、病例组和对照组例数。使用纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa scale, NOS) 评估纳入文章的质量，具体包括人群选择、组间可比性、暴露或结果。

### 1.5 统计学分析

采用 Revman5.4 进行 meta 分析，定性资料采用比值比 (odds ratio, OR) 及其 95%CI 表示。异质性则是通过基于卡方检验的  $Q$  和  $I^2$  指标进行检验，当纳入的文献异质性较小 ( $P>0.1$ ,  $I^2<50%$ )，采用固定效应模型进行分析，否则采用随机效应模型分析。应用漏斗图和 Stata16.0 中的 Egger's 检验评估发表偏倚。 $P<0.05$  表明差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

共检索到中英文文献 942 篇，根据纳入和排除标准，阅读摘要和全文后，最终纳入 16 篇病例对照研究，结果见图 1。其中英文文献 14 篇，中文文献 2 篇。与 *HLA-B\*1502* 有关的文献 13 篇，

其中英文文献 11 篇，中文文献 2 篇；与 *HLA-B\*5801* 有关的文献 5 篇；与 *HLA-B\*1302* 相关的文献 3 篇。

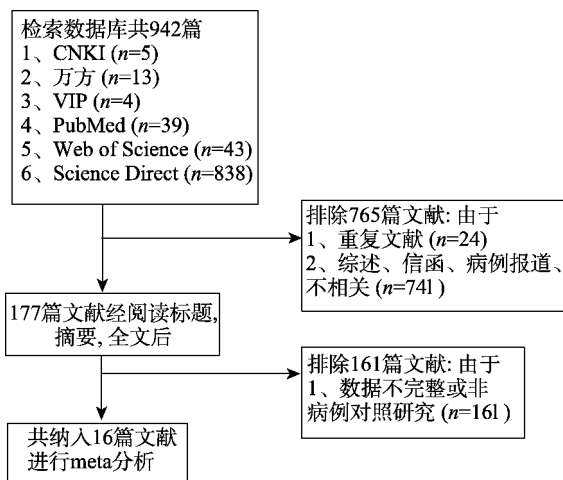


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flow diagram of literature screening

## 2.2 纳入 meta 分析的研究基本特征和质量评价

纳入研究的基本特征见表 1。共有 16 篇病例对照研究，包括 331 例 LTG-cADRs 患者和 612 例 LTG-tolerant 患者，在 LTG-cADRs 患者中 94 例为 LTG 诱导的 SJS/TEN 患者，232 例为 MPE 患者。

研究地区包括中国、西班牙、墨西哥、伊朗、泰国、韩国。NOS 的评分在 5~7 分之间。

表 1 纳入 meta 分析的研究基本特征

Tab. 1 Characteristics of included studies in meta-analysis

文献来源	地区	HLA-B分型方法	皮肤不良反应组				耐受组	NOS
			SJS/TEN	DRESS	MPE	Total		
张存玲等, 2020 <sup>[4]</sup>	中国	PCR-SSP	2	0	41	43	107	7
An等, 2010 <sup>[9]</sup>	中国	PCR-SBT	3	0	22	25	21	7
Li等, 2013 <sup>[10]</sup>	中国	PCR-SBT	0	0	43	43	42	6
Cheung等, 2013 <sup>[11]</sup>	中国	PCR-SBT	6	0	0	6	30	6
Ramírez等, 2017 <sup>[12]</sup>	西班牙	PCR-SSO	3	3	0	6	10	5
Shi等, 2011 <sup>[13]</sup>	中国	PCR-SSP	2	0	12	14	29	7
Fricke-Galindo等, 2014 <sup>[14]</sup>	墨西哥	PCR-SBT	4	0	10	14	28	7
Hung等, 2010 <sup>[15]</sup>	中国	PCR-SBT	6	0	0	6	67	5
Man等, 2007 <sup>[16]</sup>	中国	PCR-SSP	1	1	4	6	11	7
Sabourirad等, 2021 <sup>[17]</sup>	伊朗	real-time PCR	28	0	0	28	25	7
Koomdee等, 2017 <sup>[6]</sup>	泰国	PCR-SSO	4	1	10	15	50	7
Wang等, 2014 <sup>[18]</sup>	中国	PCR-SBT	7	0	0	7	13	6
高阳等, 2016 <sup>[5]</sup>	中国	PCR-SSP	0	0	10	10	18	7
Kwan等, 2014 <sup>[19]</sup>	中国	PCR-SBT	6	0	0	6	30	6
Shi等, 2017 <sup>[20]</sup>	中国	PCR-SBT	22	0	59	81	102	5
Moon等, 2015 <sup>[21]</sup>	韩国	PCR-SBT	0	0	21	21	29	5

## 2.3 *HLA-B\*1502* 等位基因与 LTG-SJS/TEN 相关性的 meta 分析

共纳入 10 项研究，86 例 LTG-SJS/TEN 患者和 473 例对照。Meta 分析结果显示，*HLA-B\*1502* 等位基因与 LTG-SJS/TEN 有显著相关性 (OR=3.03, 95%CI: 1.70~5.39,  $I^2=0%$ ,  $P=0.0002$ )，见图 2。

## 2.4 *HLA-B\*1502* 等位基因与 LTG-MPE 相关性的 meta 分析

共纳入 8 项研究，216 名病例和 399 例对照。Meta 分析结果显示，*HLA-B\*1502* 等位基因与 LTG-MPE 之间无显著相关性 (OR=1.49, 95%CI: 0.65~3.44,  $I^2=51%$ ,  $P=0.35$ )，见图 3。

## 2.5 *HLA-B\*5801* 等位基因与 LTG-MPE 相关性的 meta 分析

共纳入 4 项研究，85 例 LTG-MPE 的患者和 119 例对照。Meta 分析结果显示，*HLA-B\*5801* 等位基因与 LTG-MPE 之间无显著相关性 (OR=1.24, 95%CI: 0.51~3.03,  $I^2=0%$ ,  $P=0.63$ )，见图 4。

## 2.6 *HLA-B\*1302* 等位基因与 LTG-MPE 相关性的 meta 分析

共纳入 3 项研究，75 例 LTG-MPE 的患者和 101 例对照。Meta 分析结果显示，*HLA-B\*1302* 等位基因与 LTG-MPE 之间无显著相关性 (OR=2.84, 95%CI: 0.88~9.18,  $I^2=45%$ ,  $P=0.08$ )，见图 5。

## 2.7 发表偏倚

对 *HLA-B\*1502* 等位基因与 LTG-SJS/TEN 相

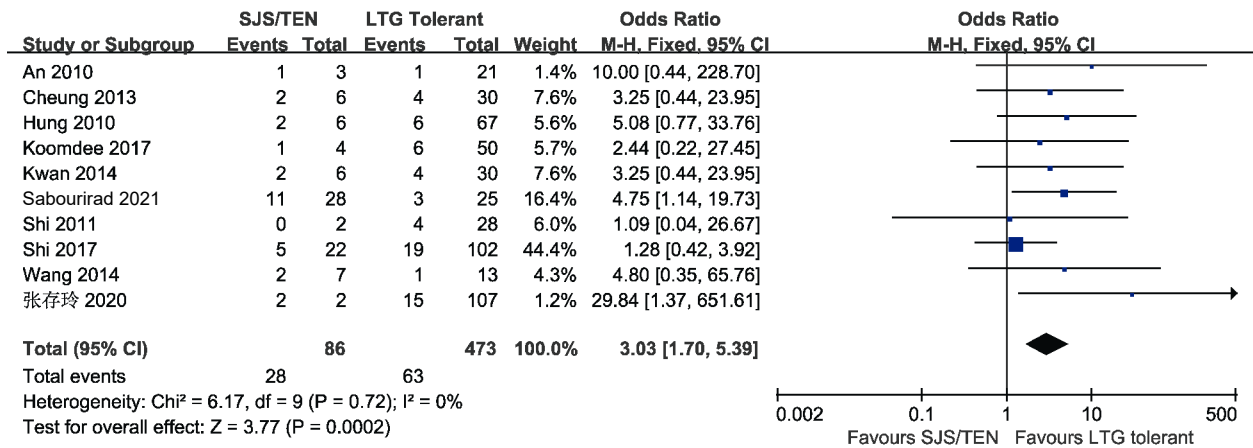


图 2 *HLA-B\*1502* 等位基因与 LTG-SJS/TEN 关联性的森林图

Fig. 2 Forest plot of association between *HLA-B\*1502* allele and LTG-SJS/TEN

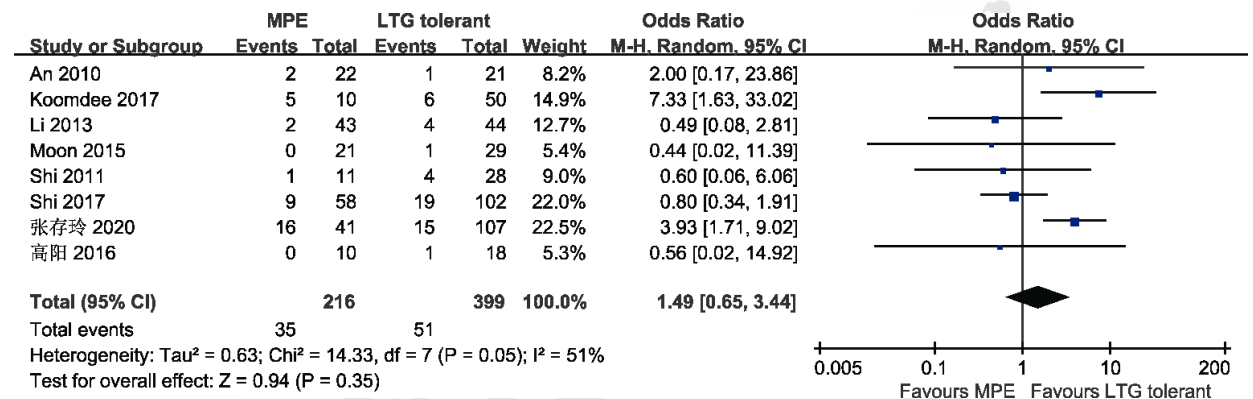


图 3 *HLA-B\*1502* 等位基因与 LTG-MPE 关联性的森林图

Fig. 3 Forest plot of association between *HLA-B\*1502* allele and LTG-MPE

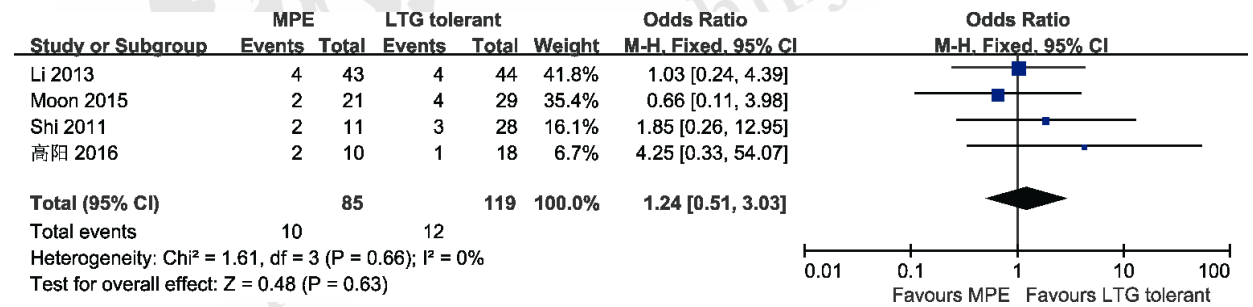


图 4 *HLA-B\*5801* 等位基因与 LTG-MPE 关联性的森林图

Fig. 4 Forest plot of association between *HLA-B\*5801* allele and LTG-MPE

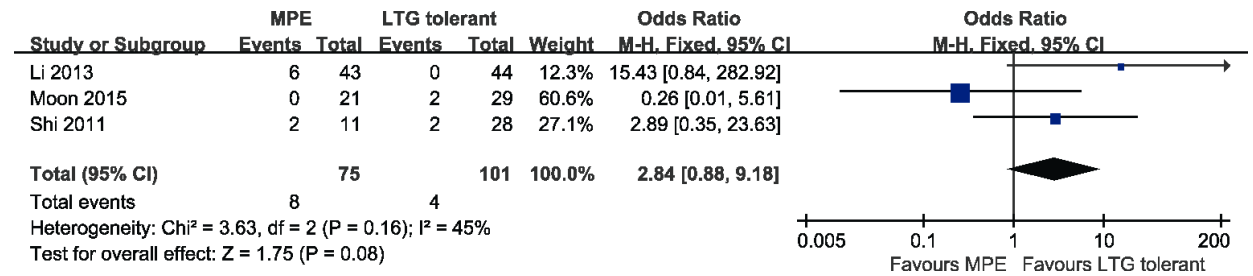


图 5 *HLA-B\*1302* 等位基因与 LTG-MPE 关联性的森林图

Fig. 5 Forest plot of association between *HLA-B\*1302* allele and LTG-MPE

关性进行发表偏倚检验，发现漏斗图左右基本对称，见图6。Egger's检验显示各研究P值均>0.05，提示研究间存在发表偏倚可能性小，见表2。

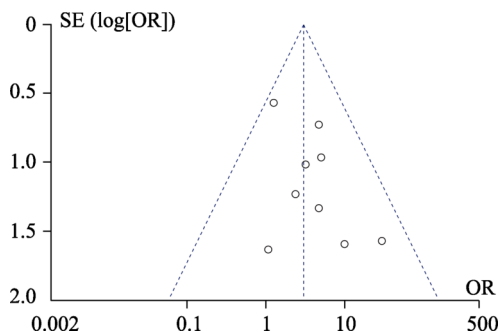


图6 HLA-B\*1502等位基因与LTG-SJS/TEN关联性的漏斗图

Fig. 6 Funnel plot of association between HLA-B\*1502 allele and LTG-SJS/TEN

### 2.8 敏感性分析

为检验结果的稳定性，采用逐一剔除一项研究的方法，对“2.3”结果进行敏感性分析。通过逐一剔除文献后，未发现实验结果有明显变化，同时，通过使用随机效应模型进行分析，发现仍存在显著性差异( $P=0.0004$ )，见图7。故提示该结果具有较好的稳定性。

表2 HLA-B等位基因与LTG-cADRs关联性的Egger's检验

Tab. 2 Egger's test for association of HLA-B alleles with LTG-cADRs

HLA-B等位基因	cADRs	LTG-cADRs/例		LTG-Tolerant/例		OR(95%CI)	P	I <sup>2</sup> /%	模型	Egger's检验(P)
		HLA-B阳性	总例数	HLA-B阳性	总例数					
1 502	SJS/TEN	28	86	63	473	3.03(1.70, 5.39)	0.000 2	0	F	0.162 2
5 801	MPE	10	85	12	119	1.24(0.51, 3.03)	0.63	0	F	0.336 6
1 502	MPE	35	216	51	399	1.49(0.65, 3.44)	0.35	51	M	0.327 8
1 302	MPE	8	75	4	101	2.84(0.88, 9.18)	0.08	45	F	0.667 9

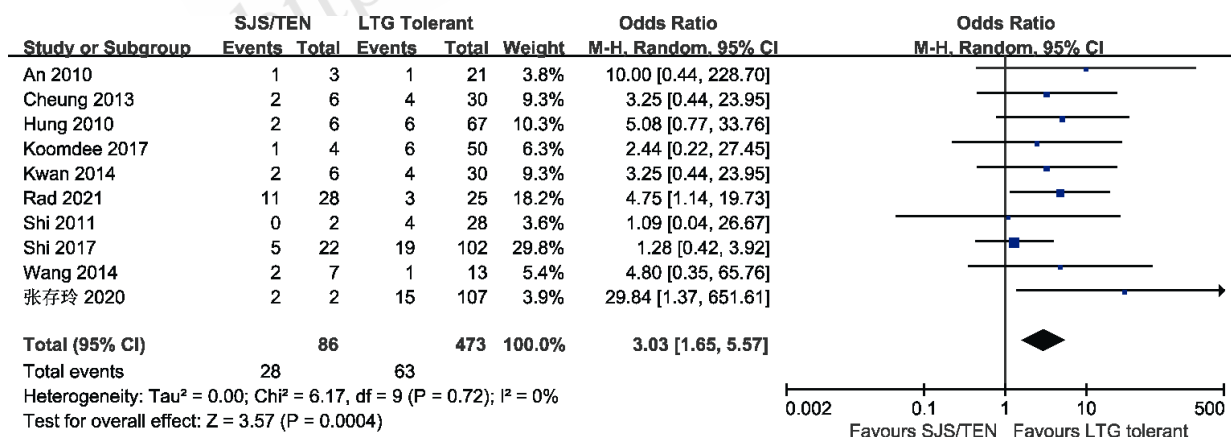


图7 HLA-B\*1502等位基因与LTG-SJS/TEN关联性的森林图(随机效应模型)

Fig. 7 Forest plot of association between HLA-B\*1502 allele and LTG-SJS/TEN(random effects models)

### 3 讨论

LTG作为新型AEDs为治疗部分性发作及全身强直阵挛性发作的一线治疗药物，在临床应用中越来越广泛，但同时其伴随的不良反应也日益受到关注，尤其是在临床治疗中LTG发生的cADRs，包括症状较轻的MPE及重型药疹如药物超敏反应综合征、SJS/TEN<sup>[22-24]</sup>。引起LTG药疹的因素通常包括低龄患者、合并使用丙戊酸、初始剂量过高、剂量递增过快、使用AEDs发生不良反应史、遗传易感性等，研究表明，HLA基因的变异与AEDs致严重的药物不良反应有关<sup>[25-26]</sup>。

目前，国内外的研究表明HLA基因多态性与LTG致cADRs的相关性具有种族特异性。Sukasem等<sup>[27]</sup>发现在泰国人群中HLA-B\*1502与LTG-cADRs存在相关性。Park等<sup>[28]</sup>发现韩国人群中HLA-B\*4403可能与LTG-SJS/TEN相关，而Kim等<sup>[29]</sup>则发现韩国人群中HLA-A\*3101与LTG诱导的严重cADRs显著相关。Ito等<sup>[30]</sup>对日本人群的研究中发现LTG-cADRs与HLA-DRB1\*0405、HLA-DQB1\*0401和HLA-DQA1\*0303相关。Shirzadi等<sup>[31]</sup>在挪威人群的研究中发现HLA-A\*2402与LTG-cADRs有关。Sabourirad等<sup>[17]</sup>

发现伊朗人群中 *HLA-B\*1502* 与 LTG-SJS/TEN 具有相关性, Mortazavi 等<sup>[26]</sup> 对伊朗人群的进一步研究中发现 LTG-MPE 与 *HLA-Cw\*04*、*HLA-A\*24* 显著相关, LTG-SJS/TEN 与 *HLA-B\*38*、*HLA-DRB1\*13* 相关。高阳等<sup>[7]</sup> 通过 meta 分析, 发现中国南方汉族人群中 *HLA-B\*1502* 与 LTG-cADRs 相关, 方登富等<sup>[32]</sup> 也发现中国人群中 *HLA-B\*1502* 与 LTG 致重症皮肤过敏反应相关。

相关研究表明, 在汉族和东南亚人群中, 通过对 *HLA-B* 进行基因分型有助于帮助临床诊断 LTG 诱导的 SJS/TEN<sup>[33-34]</sup>。Manson 等<sup>[35]</sup> 通过 1 项系统评价表明 *HLA-B\*1502* 的检测在不同人群中虽敏感性较低 (0%~33.3%), 但表现出较高的特异性 (81.4%~100%)。在 LTG 的常规使用前可进行 *HLA-B\*1502* 检测以降低 SJS/TEN 等严重 cADRs 的发生。

本次 meta 分析新纳入最近 5 年发表的抗癫痫药 LTG 与其诱导的 cADRs(包括 SJS/TEN、MPE、DRESS 或 HSS) 等病例对照研究, 按照不同临床结局 (SJS/TEN、MPE), 对 *HLA-B\*1502*、*HLA-B\*5801*、*HLA-B\*1302* 等位基因与 LTG- cADRs 关联性进行分析, 结果显示 *HLA-B\*1502* 等位基因与 LTG-SJS/TEN 有显著关联性 ( $OR=3.03$ ,  $P=0.0002$ ), 说明 *HLA-B\*1502* 是 LTG-SJS/TEN 的风险因素, 且携带 *HLA-B\*1502* 等位基因的患者服用 LTG 后发生 SJS/TEN 的几率是 LTG 耐受者的 3.03 倍, 但未发现 *HLA-B\*1502* 等位基因与 LTG-MPE 存在相关性 ( $P=0.35$ ), 与 Deng 等<sup>[7-8]</sup> 亚洲和中国人人群中的相关研究结果一致。

本研究进一步考察分析 *HLA-B\*5801*、*HLA-B\*1302* 等位基因与 LTG-SJS/TEN 和 LTG-MPE 的相关性。通过 meta 分析显示 *HLA-B\*1302* 等位基因与 LTG-MPE 差异无统计学意义 ( $P=0.08$ ), 可能是由于样本较少或种族差异, 需要更多的随机对照研究进一步证实; 同时发现 *HLA-B\*5801* 等位基因与 LTG-MPE 的相关性亦无统计学意义 ( $P=0.63$ )。因 *HLA-B\*5801*、*HLA-B\*1302* 等位基因与 LTG-SJS/TEN 相关性文献仅 1 篇, 故未进行 meta 分析。

本研究仍具有一定的局限性。首先, 纳入 meta 分析的部分研究样本量较小, 可能会降低检测关联性的统计效能。其次, 数据是从已发表的文献中提取, 得到的更多是阳性结果, 存在的发

表偏倚会影响 meta 分析结果。最后, 由于纳入研究涉及人群多数是亚洲和中国人, 欧美人群较少, 故未进行人群的亚组分析。

综上所述, *HLA-B\*1502* 等位基因是 LTG-SJS/TEN 的一个风险基因, 未来有待在不同种族人群中大规模随机对照实验, 进一步确认 *HLA-B* 等位基因与 LTG-SJS/TEN 的关系; *HLA-B\*1502*、*HLA-B\*5801* 和 *HLA-B\*1302* 等位基因与 LTG-MPE 无相关性, 有待进一步探索筛选 LTG-MPE 的相关敏感基因。从而为 LTG 的临床合理用药提供有利的依据。

## REFERENCES

- [1] KANNER A M, BICCHI M M. Antiepileptic medications for adults with epilepsy: A review[J]. *JAMA*, 2022, 327(13): 1269-1281.
- [2] WANG X, CHAO L N, LIU X J, et al. Association between HLA genotype and cutaneous adverse reactions to antiepileptic drugs among epilepsy patients in northwest China[J]. *Front Neurol*, 2019(10): 1.
- [3] CHENG L H, QIU J C. Retrospective analysis of cutaneous adverse drug reactions in hospital from 2008 to 2019[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2021, 38(9): 1078-1083.
- [4] ZHANG C L, ZHU T Q, ZHANG L F, et al. Study on the correlation between *HLA-B\*1502* and lamotrigine-related allergic reactions in Han nationality[J]. *Chin J Pract Nerv Dis(中国实用神经疾病杂志)*, 2020, 23(6): 471-474.
- [5] GAO Y, YU A P, JIANG Y F, et al. Association between HLA alleles and lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions in the Uyghur population with epilepsy of Xinjiang region[J]. *Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志)*, 2016, 32(4): 324-326.
- [6] KOOMDEE N, PRATOOMWUN J, JANTARAROUNG-TONGT, et al. Association of *HLA-a* and *HLA-B* alleles with lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions in the Thai population[J]. *Front Pharmacol*, 2017(8): 879.
- [7] GAO Y, YU A P, JIANG Y F, et al. Association between *HLA-B\*1502* allele and lamotrigine-induced cutaneous adverse reactions in Southern Han Chinese with epilepsy: A meta-analysis[J]. *Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志)*, 2016, 36(2): 110-114.
- [8] DENG Y L, LI S P, ZHANG L, et al. Association between HLA alleles and lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions in Asian populations: A meta-analysis[J]. *Seizure*, 2018(60): 163-171.
- [9] AN D M, WU X T, HU F Y, et al. Association study of lamotrigine-induced cutaneous adverse reactions and *HLA-B\*1502* in a Han Chinese population[J]. *Epilepsy Res*, 2010, 92(2/3): 226-230.
- [10] LI L J, HU F Y, WU X T, et al. Predictive markers for carbamazepine and lamotrigine-induced maculopapular

- exanthema in Han Chinese[J]. *Epilepsy Res*, 2013, 106(1/2): 296-300.
- [11] CHEUNG Y K, CHENG S H, CHAN E J M, et al. HLA-B alleles associated with severe cutaneous reactions to antiepileptic drugs in Han Chinese[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(7): 1307-1314.
- [12] RAMÍREZ E, BELLÓN T, TONG H Y, 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.
- [13] SHI Y W, MIN F L, LIU X R, et al. HLA-B alleles and lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions in the Han Chinese population[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2011, 109(1): 42-46.
- [14] FRICKE-GALINDO I, MARTÍNEZ-JUÁREZ I E, MONROY-JARAMILLO N, et al. HLA-A\*02: 01: 01/-B\*35: 01: 01/-C\*04: 01: 01 haplotype associated with lamotrigine-induced maculopapular exanthema in Mexican Mestizo patients[J]. *Pharmacogenomics*, 2014, 15(15): 1881-1891.
- [15] HUNG S I, CHUNG W H, LIU Z S, et al. Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese[J]. *Pharmacogenomics*, 2010, 11(3): 349-356.
- [16] MAN C B L, 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.
- [17] 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.
- [18] WANG W, HU F Y, WU X T, et al. Genetic predictors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis induced by aromatic antiepileptic drugs among the Chinese Han population[J]. *Epilepsy Behav*, 2014(37): 16-19.
- [19] KWAN P K, NG M H, LO S V. Association between HLA-B\*15: 02 allele and antiepileptic drug-induced severe cutaneous reactions in Hong Kong Chinese: A population-based study[J]. *Xianggang Yi Xue Za Zhi*, 2014, 20(Suppl 7): 16-18.
- [20] 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.
- [21] MOON J, PARK H K, CHU K, et al. The HLA-A\*2402/Cw\*0102 haplotype is associated with lamotrigine-induced maculopapular eruption in the Korean population[J]. *Epilepsia*, 2015, 56(10): e161-e167.
- [22] LOU J, LIN N M, LIU Z L, et al. Research progress of the effects of polymorphic metabolic enzymes and transporters on lamotrigine concentrations[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2017, 34(12): 1774-1778.
- [23] WANG X, WU L D, WANG J, et al. One case of lamotrigine-induced severe erythema multiforme drug eruption[J]. *Chin J Pharmacovigil(中国药物警戒)*, 2020, 17(11): 835-837.
- [24] CHEN X L, LAI Y Y, PAN W X, et al. Lamotrigine induced severe drug eruption with pneumonia: One case report[J]. *Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志)*, 2021, 41(10): 1082-1084.
- [25] SHANG D W, WEN Y G, WANG Z Z. Guidelines for clinical pharmacists on individualized administration of lamotrigine[J]. *Pharm Today(今日药理学)*, 2016, 26(4): 217-224.
- [26] MORTAZAVI H, ROSTAMI A, FIROOZ A, et al. Association between human leukocyte antigens and cutaneous adverse drug reactions to antiepileptics and antibiotics in the Iranian population[J]. *Dermatol Ther*, 2022, 35(5): e15393.
- [27] SUKASEM C, SRIRITTHA S, CHAICHAN C, et al. Spectrum of cutaneous adverse reactions to aromatic antiepileptic drugs and human leukocyte antigen genotypes in Thai patients and meta-analysis[J]. *Pharmacogenomics J*, 2021, 21(6): 682-690.
- [28] PARK H J, KIM Y J, KIM D H, et al. HLA allele frequencies in 5802 Koreans: Varied allele types associated with SJS/TEN according to culprit drugs[J]. *Yonsei Med J*, 2016, 57(1): 118-126.
- [29] KIM B K, JUNG J W, KIM T B, et al. HLA-A\*31: 01 and lamotrigine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Korean population[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2017, 118(5): 629-630.
- [30] ITO A, SHIMADA H, ISHIKAWA K, et al. Association between HLA-DRB1\*0405, -DQB1\*0401 and-DQA1\*0303 alleles and lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions. A pilot case-control study from Japan[J]. *J Affect Disord*, 2015(179): 47-50.
- [31] SHIRZADI M, THORSTENSEN K, HELDE G, et al. Do HLA-a markers predict skin-reactions from aromatic antiepileptic drugs in a Norwegian population? A case control study[J]. *Epilepsy Res*, 2015(118): 5-9.
- [32] FANG D F, ZHANG B, GU P, et al. Association between HLA-B\*1502 gene and severe skin allergy induced by antiepileptic drugs[J]. *J Prev Med Chin People's Liberation Army(解放军预防医学杂志)*, 2018, 36(4): 474-476,489.
- [33] MANSON L E N, CHAN P C Y, BÖHRINGER S, et al. Genotyping for HLA risk alleles versus patch tests to diagnose anti-seizure medication induced cutaneous adverse drug reactions[J]. *Front Pharmacol*, 2022(13): 1061419.
- [34] LIU W, LI Y R, ZHANG W Y, et al. Meta-analysis of the association between *HLA-B\*58:01* allele and allopurinol-induced SCAR in Chinese Han population [J]. *Pharm Today(今日药理学)*, 2019, 29(3): 177-181.
- [35] MANSON L E N, SWEN J J, GUCHELAAR H J. Diagnostic test criteria for HLA genotyping to prevent drug hypersensitivity reactions: A systematic review of actionable HLA recommendations in CPIC and DPWG guidelines[J]. *Front Pharmacol*, 2020(11): 567048.

收稿日期: 2022-11-11  
(本文责编: 陈怡心)