

HLA-B*15:02 阴性患者发生抗癫痫药物相关严重皮肤不良反应的非遗传风险因素研究[△]

邓明影*, 杨本军, 冯晓俊, 唐丽琴[#][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]

中图分类号 R971+.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)24-3091-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.24.13



摘要 目的 分析 *HLA-B*15:02* 阴性患者发生抗癫痫药物(AEDs)相关严重皮肤不良反应(SCARs)的非遗传风险因素, 为临床精准用药提供依据。方法 采用回顾性病例对照设计, 纳入 2022 年 1 月至 2024 年 12 月在我院行 *HLA-B*15:02* 检测的患者, 将患者分为 SCARs 组(*HLA-B*15:02* 阴性且被诊断为 SCARs, 15 例)和对照组(*HLA-B*15:02* 阴性的 AEDs 使用者, 38 例)。通过单因素分析与多因素 Firth 惩罚似然逻辑回归模型(Firth 回归)评估风险因素, 并采用 Benjamini-Hochberg 错误发现率(FDR)和 Firth 回归进行校正, 采用敏感性分析以量化对照组中卡马西平暴露率可能存在的偏倚对结果的影响。结果 单因素分析结果显示, 年龄 ≥ 50 岁、服用卡马西平、联合使用抗生素/抗病毒药物为发生 AEDs 相关 SCARs 的危险因素(OR 分别为 18.15、7.54、13.46, 95%CI 分别为 4.13~79.84、1.89~30.08、1.36~133.18, 均 $P < 0.05$), 服用拉莫三嗪为保护因素[OR 为 0.10, 95%CI 为 0.02~0.39, $P < 0.05$]。经 FDR 校正后, 上述因素仍保持统计学显著性($P < 0.05$)。多因素分析结果显示, 年龄 ≥ 50 岁(校正后 OR 为 16.27, 95%CI 为 3.98~66.55, $P < 0.001$)和服用卡马西平(校正后 OR 为 7.11, 95%CI 为 1.82~27.85, $P = 0.005$)均是发生 AEDs 相关 SCARs 的独立危险因素。敏感性分析结果显示, 校正后服用卡马西平的风险 OR 范围在 14.2~28.4 之间。结论 在 *HLA-B*15:02* 阴性患者中, 年龄 ≥ 50 岁和服用卡马西平是发生 AEDs 相关 SCARs 的独立非遗传风险因素。建议高龄患者优先选用卡马西平以外的 AEDs。

关键词 抗癫痫药物; 严重皮肤不良反应; *HLA-B*15:02* 阴性; 风险因素

Study on non-genetic risk factors for antiepileptic drug-induced severe cutaneous adverse reactions in *HLA-B*15:02* negative patients

DENG Mingying, YANG Benjun, FENG Xiaojun, TANG Liqin[Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, China]

ABSTRACT **OBJECTIVE** To analyze the non-genetic risk factors for severe cutaneous adverse reactions (SCARs) related to antiepileptic drugs (AEDs) in *HLA-B*15:02* negative patients, and provide a basis for clinical precision medication. **METHODS** A retrospective case-control design was used to include patients who underwent *HLA-B*15:02* testing at our hospital from January 2022 to December 2024. Patients were divided into SCARs group (15 cases who were *HLA-B*15:02* negative and diagnosed with SCARs) and control group (38 cases who were *HLA-B*15:02* negative and used AEDs). Risk factors were evaluated using univariate analysis and a multivariable Firth penalty likelihood logistic regression model (Firth regression), and Benjamini-Hochberg false discovery rate (FDR) and Firth regression were used for correction, and sensitivity analysis was used to quantify the impact of potential biases in carbamazepine exposure rates in the control group on the results. **RESULTS** Univariate analysis showed that age ≥ 50 years, use of carbamazepine, and combination use of antibiotics/antiviral drugs were risk factors for developing AEDs-related SCARs (OR=18.15, 7.54, 13.46, 95%CI of 4.13-79.84, 1.89-30.08, 1.36-133.18, all $P < 0.05$), while taking lamotrigine was a protective factor [OR=0.10, 95%CI of 0.02-0.39, $P < 0.05$]. After FDR correction, the above factors still maintained statistical significance ($P < 0.05$). The results of multivariate analysis showed that age ≥ 50 years [adjusted OR=16.27, 95%CI of 3.98-66.55, $P < 0.001$] and taking carbamazepine [adjusted OR=7.11, 95%CI of 1.82-27.85, $P = 0.005$] were independent risk factors for the occurrence of SCARs-related AEDs. The results of sensitivity analysis showed that the adjusted risk OR range for taking carbamazepine was between 14.2 and 28.4. **CONCLUSIONS** Age ≥ 50 years and use of carbamazepine are independent non-genetic risk factors for the development of SCARs-related AEDs in *HLA-B*15:02* negative patients. It is recommended that elderly patients should prioritize the use of AEDs other than carbamazepine.

[△]基金项目 安徽省高等学校省级质量工程教学研究项目(No. 2024jyxm0867)

* 第一作者 主管药师, 硕士。研究方向: 医院药学。E-mail: dmyhf@163.com

通信作者 主任药师, 博士生导师, 博士。研究方向: 医院药学。E-mail: tangliqin@ustc.edu.cn

严重皮肤不良反应(severe cutaneous adverse drug reactions, SCARs)是可能危及患者生命的药物超敏反应,主要包括史-约综合征(Stevens-Johnson syndrome, SJS)/中毒性表皮坏死松解症(toxic epidermal necrolysis, TEN)、伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状的药物反应(drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)、急性泛发性发疹性脓疱病等^[1-2]。其中, SJS/TEN以广泛的表皮坏死、黏膜损伤和高病死率(10%~40%)为特征,其病理机制主要涉及T细胞介导的免疫反应^[3-4]。卡马西平、奥卡西平和拉莫三嗪等抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs)是诱发SJS/TEN的主要原因^[5-6]。既往研究证实,HLA-B*15:02等位基因与卡马西平或奥卡西平诱导的SJS/TEN存在强关联性,尤其在汉族及东南亚人群中,携带该等位基因会显著增加SJS/TEN的发生风险^[7-9]。因此,HLA-B*15:02筛查已被纳入临床检测项目,以显著减少此类SCARs的发生^[10]。然而,临床实践显示,即便进行了HLA-B*15:02筛查,仍有20%~30%的阴性患者在服用AEDs后发生SCARs^[11-13],提示其他遗传或非遗传因素可能参与其中。在遗传因素方面,虽有报道提及HLA-A*31:01、HLA-B*75血清型(如HLA-B*15:21)以及CYP2C93基因多态性与AEDs致SCARs相关,但其具体作用机制尚未完全阐明^[14-15]。此外,既往针对HLA-B*15:02阴性患者卡马西平相关SCARs的研究主要为个案报道^[12,15],缺乏系统性研究。基于此,本研究拟探讨HLA-B*15:02阴性患者发生AEDs相关SCARs的非遗传风险因素,以期为该类患者的AEDs个体化用药以及SCARs风险管控提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为一项回顾性病例对照研究。收集2022年1月至2024年12月在中国科学技术大学附属第一医院(以下简称“我院”)行HLA-B*15:02基因检测的387例患者的资料构成初始队列。将患者分为SCARs组和对照组。SCARs组入选标准为:从初始队列中筛选出的、HLA-B*15:02阴性且经临床确诊为SCARs的住院患者,共15例。对照组的选择流程如下:首先从初始队列中筛选出所有HLA-B*15:02阴性、诊断为癫痫并使用过目标AEDs(卡马西平、奥卡西平或拉莫三嗪)且无SCARs史的患者,共256例,构成对照候选集;随后根据计算机生成的随机数,从中抽取38例患者作为对照组。本研究的排除标准为:存在其他明确致敏药物(如抗生素)或临床资料不完整的SCARs组患者;有药物超敏反应史或抗癫痫药物用药记录不全的对照组患者。本研究方案经我

院医学伦理委员会批准(编号2025-RE-266);因研究仅涉及匿名化的回顾性数据,故本研究被豁免知情同意。

1.2 非遗传风险因素的选择依据

已知HLA-B*15:02阴性患者中,仍有20%~30%在使用抗癫痫药物后发生SCARs,表明非遗传因素可能发挥重要作用。本研究数据显示,在全部387例受检者中,HLA-B*15:02总体阳性率为4.65%(18/387);而在确诊的21例SCARs患者中,该基因阳性率仅为14.29%(3/21)。这说明本地人群中多数SCARs的发生与HLA-B*15:02无关,进一步支持了非遗传因素在SCARs发病中的潜在关键作用。基于“临床可干预、用药前可评估”原则,结合文献回顾与临床合理性,本研究预设8个潜在的非遗传风险因素,涵盖人口统计学特征(性别和年龄)、服用致敏AEDs种类(包括卡马西平、奥卡西平、拉莫三嗪,均为临床常用且与SCARs关联密切的药物)及联合用药情况(包括抗生素/抗病毒药物、精神/止痛药物、中药,可能通过药物相互作用或免疫效应影响SCARs的发生风险)。本研究未纳入生化指标进行因素分析,原因是SCARs组的生化指标均在发生SCARs后采集,用药前的基线数据缺失,且与对照组在检测时机、临床背景上差异显著,不具备比较意义。

1.3 统计学方法

本研究采用多因素模型以控制潜在混杂因素并降低假阳性风险,使用的软件包括SPSS 26.0和R 4.5.0语言的“survey”包[用于执行多因素Firth惩罚似然逻辑回归模型(简称“Firth回归”)]。采用单因素分析以评估8个预先设定的非遗传风险因素:分类变量以频数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率检验;非正态分布的连续型变量以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验。为控制多重比较带来的假阳性风险,对8个非遗传风险因素的单因素P值应用Benjamini-Hochberg错误发现率(false discovery rate, FDR)进行校正,FDR校正后的 $Q < 0.05$ 被认定为差异有统计学意义。在进行多重检验校正前,所有检验均以双侧 $\alpha = 0.05$ 作为名义显著性水平。考虑到SCARs组样本量较小($n = 15$),为控制模型过拟合,多因素分析中仅纳入在单因素分析中 $P < 0.05$ 且具有明确临床意义的变量作为协变量。采用Firth回归来校正小样本数据带来的偏倚,并计算校正后的优势比(odds ratio, OR)及95%置信区间(confidence interval, CI)。采用敏感性分析以量化对照组中卡马西平暴露率可能存在的偏倚对结果的影响。该分析采用逆向校正公式[真实OR=观测OR×(对照组暴露率/总人群暴露率)]对单因素分析得出的卡马西平风险OR值进行校正估算。

2 结果

2.1 病例对照选择结果与研究队列特征

SCARs组15例患者的致敏药物分布为:卡马西平8例(53.3%)、奥卡西平3例(20.0%)、拉莫三嗪4例(26.7%);6例(40.0%)患者存在合并用药(包括抗生素/抗病毒药物及中药等)情况。

与对照候选集中的患者相比,对照组患者在性别和年龄方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。尽管对照组中卡马西平暴露率显著高于对照候选集(13.2% vs. 3.5%, $P=0.023$),但奥卡西平、拉莫三嗪的暴露率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。对照候选集和对照组患者的人口统计学和药物暴露特征比较见表1。

表1 对照候选集和对照组患者的人口统计学和药物暴露特征比较

项目	对照候选集(n=256)	对照组(n=38)	统计量	P
男性/例(%)	145(56.6)	19(50.0)	0.590	0.442
年龄[M(P ₂₅ , P ₇₅)岁]	35(24, 47)	35(32, 44)	-0.604	0.546
卡马西平/例(%)	9(3.5)	5(13.2)	-	0.023
奥卡西平/例(%)	20(7.8)	3(7.9)	-	1.000
拉莫三嗪/例(%)	227(88.7)	30(78.9)	2.519	0.113

—:采用Fisher精确概率检验,未产生常规统计量值。

2.2 HLA-B*15:02 阴性患者发生 AEDs 相关 SCARs 的单因素分析结果

单因素分析结果显示,年龄 ≥ 50 岁、服用卡马西平、联合使用抗生素/抗病毒药物为发生 AEDs 相关 SCARs 的危险因素(OR 分别为 18.15、7.54、13.46, 95%CI 分别为 4.13~79.84、1.89~30.08、1.36~133.18, 均 $P<0.05$),服用拉莫三嗪为保护因素(OR 为 0.10, 95%CI 为 0.02~0.39, $P<0.05$)。经 FDR 校正后,结果显示,年龄 ≥ 50 岁、服用卡马西平及联合使用抗生素/抗病毒药物的危险效应,以及服用拉莫三嗪的保护作用,均保持统计学显著性($P<0.05$)。单因素分析结果见表2。

表2 HLA-B*15:02 阴性患者发生 AEDs 相关 SCARs 的单因素分析结果

风险因素	例数(占比%)		OR	95%CI	P	FDR校正后Q
	对照组(n=38)	SCARs组(n=15)				
男性	19(50.0)	11(73.3)	2.75	0.74~10.18	0.123	0.197
年龄 ≥ 50 岁	5(13.2)	11(73.3)	18.15	4.13~79.84	<0.001	0.004
服用卡马西平	5(13.2)	8(53.3)	7.54	1.89~30.08	0.004	0.011
服用奥卡西平	3(7.9)	3(20.0)	2.92	0.52~16.44	0.334	0.442
服用拉莫三嗪	30(78.9)	4(26.7)	0.10	0.02~0.39	<0.001	0.004
联合使用抗生素/抗病毒药物	1(2.6)	4(26.7)	13.46	1.36~133.18	0.019	0.038
联合使用精神/止痛药物	6(15.8)	4(26.7)	1.94	0.46~8.18	0.442	0.442
联合使用中药	4(10.5)	3(20.0)	2.13	0.41~10.90	0.389	0.442

2.3 HLA-B*15:02 阴性患者发生 AEDs 相关 SCARs 的多因素分析结果

多因素分析结果显示,采用 Firth 回归校正后,年龄 ≥ 50 岁(校正后 OR 为 16.27, 95%CI 为 3.98~66.55, $P<$

0.001)和服用卡马西平(校正后 OR 为 7.11, 95%CI 为 1.82~27.85, $P=0.005$)均是发生 AEDs 相关 SCARs 的独立危险因素。

2.4 敏感性分析

本研究中,对照组患者卡马西平暴露率(13.2%)显著高于对照候选集的暴露率(3.5%),这种情况会导致一个系统性偏差——本研究所观察到的卡马西平风险(OR 为 7.54, 95%CI 为 1.89~30.08)很可能被低估。因此,采用逆向校正公式对观测 OR 进行估算,得出校正后的 OR 范围在 14.2~28.4 之间(中点值约为 22.1),这表明卡马西平的实际致敏风险较观测值高 2~4 倍。结果见图 1。

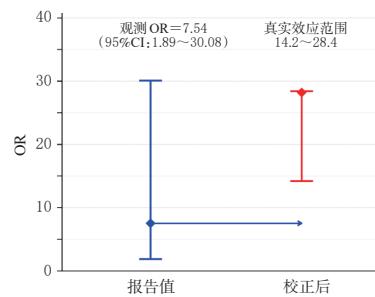


图 1 对照组卡马西平风险校正示意图

3 讨论

本研究旨在探讨 HLA-B*15:02 阴性患者发生 AEDs 相关 SCARs 的风险因素。单因素分析结果显示,年龄 ≥ 50 岁、服用卡马西平、联合使用抗生素/抗病毒药物为发生 AEDs 相关 SCARs 的危险因素,而服用拉莫三嗪则表现出一定的保护作用。本研究进一步采用 Firth 回归校正潜在混杂因素后证实,年龄 ≥ 50 岁(校正后 OR 为 16.27, 95%CI 为 3.98~66.55)和服用卡马西平(校正后 OR 为 7.11, 95%CI 为 1.82~27.85)是发生 AEDs 相关 SCARs 的独立危险因素。

年龄 ≥ 50 岁与 AEDs 相关 SCARs 的风险增加显著关联,这可能反映了老年患者在药物代谢慢(如肝肾功能下降导致的清除率降低)、多重用药、药物相互作用累积效应、皮肤屏障功能自然衰退等方面生理特点,这些因素共同导致老年患者对 SCARs 的易感性^[1,16~17]。此外,一项基于突尼斯人群的研究也提示,发生 AEDs 相关皮肤不良反应的患者平均年龄为 44.8 岁^[18],接近本研究所关注的 ≥ 50 岁阈值,间接支持了年龄增长可能是 SCARs 风险增加的相关因素。

本研究结果表明,卡马西平在 HLA-B*15:02 阴性患者中仍有显著的致敏风险,提示其化学结构或代谢特性可能通过非人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)依赖途径参与免疫激活。卡马西平致 SCARs 的机制与免疫系统异常激活有关,其活性代谢产物可与

HLA分子结合形成复合物,被T细胞受体识别后激活细胞毒性反应^[19];最新研究发现,其代谢物还可激活核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3炎症小体^[20],导致促炎因子释放,最终参与SJS/TEN的病理损伤形成;此外,部分患者因药物代谢能力不足,导致有害中间代谢产物积聚,也进一步增强了免疫反应和细胞毒性^[21],而在免疫反应过程中,细胞因子和细胞凋亡、坏死机制又共同参与了皮肤细胞损伤^[22]。因此,卡马西平致SCARs是遗传易感性、药物代谢和免疫异常共同作用的结果。

笔者在本研究对照组选择过程中注意到,尽管采用了从256例对照候选集中随机抽样的方法以确保无偏倚,但最终纳入的对照组中卡马西平的暴露率(13.2%,5/38)仍显著高于对照候选集(3.5%,9/256),这一差异很可能源于对照组样本量有限($n=38$)带来的随机变异,而非系统性偏倚——因为两组在人口统计学特征及其他AEDs使用情况上均具有良好的可比性($P>0.05$)。虽然本研究单因素分析显示,联合使用抗生素/抗病毒药物与SCARs发生风险存在统计关联(OR为13.46,95%CI为1.36~133.18),但这一结果需谨慎解读。SCARs组中联合使用抗生素/抗病毒药物的比例为26.7%(4/15),而对照组中仅为2.6%(1/38),该差异可能部分源于对照组患者门诊短期抗生素用药记录的完整性不足,而非真实暴露水平的差异。因此,尽管该发现提示联合用药可能通过药物相互作用或免疫调节机制增加SCARs的发生风险,但其独立作用及临床意义仍需在未来更大规模、前瞻性设计且具备详细用药史登记的研究中进一步验证。

尽管 $HLA-B*15:02$ 筛查对卡马西平或奥卡西平相关SJS/TEN具有重要的预测价值,但在 $HLA-B*15:02$ 阴性人群中,其他遗传因素仍可能发挥关键作用^[12,15]。在本院诊断为SCARs的患者中, $HLA-B*15:02$ 阳性率仅为14.29%(3/21),显著低于南方汉族人群卡马西平相关SJS/TEN的阳性率(约70%)^[23],提示可能有其他易感基因参与发病。除 $HLA-B*15:02$ 外,多项研究报道了其他HLA等位基因与AEDs相关SCARs的相关性,例如 $HLA-A*31:01$ 与卡马西平所致DRESS及斑丘疹相关^[24~25], $HLA-B*38:02$ 亦与卡马西平所致斑丘疹相关^[26], $HLA-B*58:01$ 则与拉莫三嗪所致DRESS相关^[26]。值得注意的是, $HLA-A*24:02$ 被发现在汉族人群中对多种芳香族AEDs(包括卡马西平、苯妥英、拉莫三嗪)诱导的SCARs具有广泛易感效应,系统评价(OR为1.94,95%CI为1.06~3.54)及针对中国南方汉族人群的研究(OR为3.2)均支持上述结论^[23,27]。鉴于 $HLA-A*24:02$ 在

南方汉族人群中携带率较高(15.73%),加之文献证实其能独立预测卡马西平与拉莫三嗪的SCARs^[23],该位点可能是安徽地区 $HLA-B*15:02$ 阴性患者发生AEDs相关SCARs的重要遗传标记。

本研究存在一定的局限性:(1)SCARs组样本量有限($n=15$),这限制了本研究的统计效能;事后模拟评估表明,本研究虽能检测出强效应($OR\geq 7$)因素,但识别中等效应($OR\approx 3$)的效能不足,且可能增加选择偏倚的风险。尽管本研究已采用Firth回归等方法减少小样本偏倚,但仍可能影响统计效能并增加选择偏倚的风险,结论需更大规模、多中心的前瞻性研究加以验证。(2)对照组中卡马西平暴露率显著高于对照候选集,虽已进行OR校正,但仍可能影响结果的外推性。(3)本研究未能纳入其他的HLA基因分型(如 $HLA-A*24:02$ 、 $HLA-A*31:01$),因此未能全面评估其他潜在遗传易感位点对SCARs的影响。(4)对照组中抗生素/抗病毒药物的联合使用率显著低于SCARs组(2.6% vs. 26.7%),该差异可能部分源于对照组患者门诊病历中短期用药记录的缺失,因此,联合用药作为独立风险因素的结论仍需在具备更完善用药数据的前瞻性队列中进一步探讨。

综上所述,在 $HLA-B*15:02$ 阴性患者中,高龄(≥ 50 岁)和服用卡马西平是发生AEDs相关SCARs的独立非遗传风险因素。基于上述发现,笔者建议采用以下临床实践策略以降低风险:(1)对高龄患者优先选用卡马西平以外的AEDs(如本研究显示具有保护作用的拉莫三嗪)或左乙拉西坦等其他药物;(2)若必须使用卡马西平,尤其在治疗初期及联合使用抗生素/抗病毒药物时,除进行 $HLA-B*15:02$ 检测外,还应加强临床监测与用药教育;(3)建议在条件允许的情况下扩大遗传筛查范围,除 $HLA-B*15:02$ 外,将 $HLA-A*24:02$ 、 $HLA-A*31:01$ 等基因纳入检测,从而更全面地评估个体风险,助力实现个性化用药。

参考文献

- [1] HUNG S I, MOCKENHAUPT M, BLUMENTHAL K G, et al. Severe cutaneous adverse reactions[J]. Nat Rev Dis Primers, 2024, 10(1): 30.
- [2] DENG M, SU Y W, WU R F, et al. Clinical features and prognostic factors of severe cutaneous adverse drug reactions: a single-center retrospective study of 209 cases in China[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 114: 109530.
- [3] STEWART T J, CHAN C J, SHAH H, et al. Infectious complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Dermatol, 2025, 64(5): 830-848.
- [4] GIBSON A, RAM R, GANGULA R, et al. Multiomic

- single-cell sequencing defines tissue-specific responses in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):8722.
- [5] PHUNG T H, CONG DUONG K N, JUNIO GLORIA M A, et al. The association between HLA-B*15: 02 and phenytoin-induced severe cutaneous adverse reactions: a meta-analysis[J]. *Pharmacogenomics*, 2022, 23(1):49-59.
- [6] 陈晨,江祎,师少军,等. 奥卡西平致 Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症的特点及基因相关性分析 [J]. 中国药房, 2017, 28(5):620-625.
- [7] THAM K M, YEK J J L, LIU C W Y. Unraveling the genetic link: an umbrella review on HLA-B*15: 02 and anti-epileptic drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2024, 34(5):154-165.
- [8] CHANG B L, LIU J R, CHANG S H, et al. Impact on carbamazepine usage and cutaneous adverse reactions before and after the reimbursement of HLA-B*15: 02 genotyping in Taiwan, 2000-2017: a nationwide longitudinal study[J]. *Epilepsia*, 2023, 64(10):2679-2689.
- [9] 郭夏青,李郭飞,孙玉华,等. 拉考沙胺与卡马西平治疗成人新诊癫痫的有效性和安全性对比 [J]. 中国药房, 2024, 35(4):464-467.
- [10] SUNG C, TAN L, LIMENTA M, et al. Usage pattern of carbamazepine and associated severe cutaneous adverse reactions in Singapore following implementation of HLA-B*15: 02 genotyping as standard-of-care[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:527.
- [11] MANSON L E N, NIJENHUIS M, SOREE B, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of CYP2C9 HLA-A and HLA-B with anti-epileptic drugs[J]. *Eur J Hum Genet*, 2024, 32(8):903-911.
- [12] 李丽娜,张俊俊,张守民. 卡马西平致中毒性表皮坏死松解症伴 HLA-A*31: 01 阳性一例 [J]. 中华皮肤科杂志, 2020, 53(11):917-919.
- [13] WONG C S M, YAP D Y H, IPP, et al. HLA-B*15: 11 status and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in HLA-B*15: 02 negative Chinese [J]. *Int J Dermatol*, 2022, 61(2):184-190.
- [14] AHMED A F, SUKASEM C, SABBAH M A, et al. Genetic determinants in HLA and cytochrome P450 genes in the risk of aromatic antiepileptic-induced severe cutaneous adverse reactions[J]. *J Pers Med*, 2021, 11(5):383.
- [15] 阮旭,韩晶晶,李宇,等. 卡马西平致 HLA-B*1502 基因阴性成年患者发生 Stevens-Johnson 综合征 1 例并文献分析[J]. 中南药学, 2025, 23(8):2467-2470.
- [16] KOWALSKA J, WRZEŚNIOK D. Skin-related adverse reactions induced by oral antidiabetic drugs: a review of literature and case reports[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, 17(7):847.
- [17] MANGONI A A, WOODMAN R J, JAR MUZEWSKA E A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in older people: what we know so far[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2025, 21(7):811-829.
- [18] ZGOLLI F, AOUNINTI I, CHARFI O, et al. Cutaneous adverse effects of antiepileptic drugs[J]. *Therapie*, 2024, 79(4):453-459.
- [19] PAN R Y, CHU M T, WANG C W, et al. Identification of drug-specific public TCR driving severe cutaneous adverse reactions[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):3569.
- [20] ZHANG C, QIAO P, ZHANG J Y, et al. A carbamazepine metabolite activates NLRP3 and controls skin homing of CD8⁺ T-cells in SJS/TEN[J]. *J Dermatol Sci*, 2024, 116(3):80-89.
- [21] 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.
- [22] CHUNG W H, WANG C W, DAO R L. Severe cutaneous adverse drug reactions[J]. *J Dermatol*, 2016, 43(7):758-766.
- [23] 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.
- [24] MENG Q L, GU H Y, ZHANG Q H, et al. Carbamazepine cutaneous adverse reactions and HLA gene variation in the Chinese population: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pharmacogenomics*, 2023, 24(8):459-474.
- [25] SU S C, HUNG S I, FAN W L, et al. Severe cutaneous adverse reactions: the pharmacogenomics from research to clinical implementation[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(11):1890.
- [26] CHOW J C, HUANG C W, FANG C W, et al. Lamotrigine-induced hypersensitivity syndrome in a Han Chinese patient with the HLA-B 5801 genotype[J]. *Neurol Sci*, 2013, 34(1):117-119.
- [27] LI W S, WANG J, LIN H J, et al. HLA-A*24: 02 associated with lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(52):e23929.

(收稿日期:2025-08-29 修回日期:2025-11-27)

(编辑:舒安琴)