

• 论 著 •

中国高尿酸血症患者 HLA-B*58:01 基因的人群分布*

马 骁¹, 张志欣², 蔡剑平³, 潘芹芹¹, 樊 颀¹, 王晓艳¹, 毛 伟⁴, 王振雷⁵,
陈 强⁶, 李剑平⁷, 张德梅⁸, 于卫建⁹, 赵 星¹, 杜 丹¹, 刘 琪¹⁰, 韩 颖¹⁰, 沈 捷^{1,11△}

(1. 南京医科大学第一附属医院 HLA 与移植免疫实验中心, 南京 210029; 2. 北京市红十字血液中心 100088;
3. 中华骨髓库质量控制实验室, 北京 100730; 4. 重庆市血液中心 400015; 5. 河北省血液中心, 石家庄 050061;
6. 中国医学科学院输血研究所, 成都 610052; 7. 辽宁省血液中心, 沈阳 110096; 8. 山西省太原市红十字中心
血站 030024; 9. 辽宁省大连市红十字血液中心 116001; 10. 中国造血干细胞捐献者资料库管理中心技术服务部,
北京 100010; 11. 南京医科大学第一附属医院内分泌科, 南京 210029)

摘 要:目的 全面了解中国大陆各地区 HLA-B*58:01 基因的阳性率和频率, 有效地指导高尿酸血症患者临床用药及临床基因筛查的必要性。方法 对中华骨髓库 891 793 例中国大陆人群行 HLA 高分辨分型, 并按 31 个省市自治区分层, 明确 HLA-B*58:01 基因阳性率和基因频率。结果 中国大陆人群 HLA-B*58:01 基因阳性率呈现南方人群中较其他地区高; 按地区分类, 华南地区的 HLA-B*58:01 基因阳性率最高, 西南地区及北方地区阳性率较低; 按省市自治区分类, 阳性率较高的分别为福建(28.43%)、广西(20.75%)、海南(20.20%)、广东(19.66%)、浙江(18.38%), 阳性率较低的为天津(3.52%)、内蒙古(3.49%)、西藏(3.27%)、河北(3.11%)、山西(3.08%)。结论 重视高尿酸血症 HLA-B*58:01 基因阳性人群, 尤其应对中国南方人群高尿酸血症患者进行 HLA-B*58:01 基因筛查, 以避免使用别嘌醇所致严重不良后果。

关键词:高尿酸血症; 别嘌醇; HLA-B*58:01 基因; 中华骨髓库

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.24.005

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)24-3395-05

Population distribution of gene HLA-B*58:01 for hyperuricemia patients in China*

MA Xiao¹, ZHANG Zhixin², CAI Jianping³, PAN Qinqin¹, FAN Su¹, WANG Xiaoyan¹,
MAO Wei⁴, WANG Zhenlei⁵, CHEN Qiang⁶, LI Jianping⁷, ZHANG Demei⁸, YU Weijian⁹, ZHAO Xing¹,
DU Dan¹⁰, LIU Qi¹⁰, HAN Yin¹⁰, SHEN Jie^{1,11△}

(1. The Center of HLA and Transplant Immunology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China; 2. Beijing Red Cross Blood Center, Beijing 100088, China; 3. Quality Control Laboratory, China Bone Marrow Program, Beijing 100730, China; 4. Chongqing Blood Center, Chongqing 400015, China; 5. Hebei Blood Center, Shijiazhuang, Hebei 050061, China; 6. Institute of Blood Transfusion, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Chengdu, Sichuan 610052, China; 7. Liaoning Blood Center, Shenyang, Liaoning 110096, China; 8. Taiyuan Red Cross Blood Center, Taiyuan, Shanxi 030024, China; 9. Dalian Red Cross Blood Center, Dalian, Liaoning 116001, China; 10. Department of HLA Technology, China Bone Marrow Program, Beijing 100010, China; 11. Department of Endocrinology and Metabolism, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China)

Abstract: **Objective** To comprehensively understand HLA-B*58:01 positive rate and gene frequency of various areas in mainland China, effectively guide the hyperuricemia patients clinical medication and clear the necessity of clinical genetic screening. **Methods** 891793 HLA high resolution typing results of mainland China people were get from CMDP(China Marrow Donor Program) data bank, classified into 31 provinces and regions, clarify the positive rate and gene frequency of HLA-B*58:01. **Results** HLA-B*58:01 positive rate of south China provinces is higher than other regions, according to the region classification, positive rate of southern China is highest, positive rate of southwest China and north China is lower; according to the province of classification, positive rate of Fujian(28.43%), Guangxi(20.75%), Hainan(20.20%), Guangdong(19.66%) and Zhejiang(18.38%) are higher, positive rate of Tianjin(3.52%), Inner Mongolia(3.49%), Tibet(3.27%), Hebei(3.11%) and Shanxi(3.08%) are lower. **Conclusion** The hyperuricemia patients with HLA-B*58:01 should be paid attention. In order to avoid serious skin reactions after using allopurinol, the patients should be gene screened for HLA-B*58:01, especially in southern China.

Key words: hyperuricemia; allopurinol; HLA-B*58:01; China Marrow Donor Program

高尿酸血症是由于各种原因引起体内尿酸升高或排泄减少而引起的一种代谢性疾病, 同时, 高尿酸血症与心血管疾病、慢性肾脏病及代谢综合征密切相关。随着近年来中国社会经

济的全面发展和居民生活水平不断提高, 高尿酸血症的患病率逐年升高, 已成为继糖尿病之后严重威胁人民健康的重大慢性非感染性疾病。

* 基金项目: 江苏省卫生和计划生育委员会科技项目(Z201401)。

作者简介: 马骁, 男, 研究实习员, 主要从事人类白细胞抗原分型与相关疾病方向的研究。 △ 通讯作者, E-mail: 23697996@qq.com。

别嘌呤醇是治疗高尿酸血症和(或)痛风的一线药物,对于大部分的高尿酸血症及痛风患者均能起到很好的治疗作用,但也会对一些特定 HLA 基因型患者诱发严重皮肤不良反应,更严重者甚至导致 Stevens-Johnson 综合征(SJS)或中毒性表皮坏死松懈(TEN)^[1];对于别嘌呤醇引起的这些不良反应,轻则引发轻微皮肤过敏,重则威胁患者生命,SJS/TEN 的病死率更是达到 10%~40%^[2]。国外及中国台湾多项研究均表明,别嘌呤醇引起的不良反应与 HLA-B*58:01 基因密切相关^[3-5]。为了更有效地指导临床用药和调查高尿酸血症患者进行临床基因筛查的必要性,本文对中国大陆不同地区 891 793 例人群中 HLA-B*58:01 基因阳性率和频率的分布进行了危险性分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为中华骨髓库中入库时间为2003~2015 年,籍贯为中国大陆地区,具有高分辨率分型数据的 891 793 例骨髓捐献志愿者。依照中华骨髓库志愿者捐献标准,所有志愿者入库时,要求身体健康,年龄为 16~45 岁。按照“中国造血干细胞捐献者血样采集标准”采集志愿者静脉血 3 mL,乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,进行 DNA 的提取。选用以下两种方法之一获得 HLA 基因高分辨率分型结果:若选用高分辨率序列特异性引物技术(SSO HD)法,则提取后的 DNA 经过扩增、杂交、荧光标记、Luminex 软件分析,最终得到 HLA 基因高分辨率分型结果;若选用测序分型技术(SBT)法,则提取后的 DNA 经过扩增、纯化、杂交、测序、得到的结果经过分型软件分析,最终获得 HLA 基因高分辨率分型结果。

1.2 数据采集 所有数据均来源于中华骨髓库,数据采集由中华骨髓库分设各地的分型实验室完成,数据经质控合格后,进行数据入库,HLA-B 位点高分数据结果以 * 后 4 位为准。

1.3 地区分组 按照研究对象籍贯对研究对象进行分组,籍贯采集随中华骨髓库志愿者信息录入,指某人太祖父(或太祖母)的长久居住地或出生地,与户籍所在地不同。按籍贯分组后,按中国地理位置七分法进行分组,即华东(山东省、江苏省、安徽省、浙江省、福建省、上海市)、华南(广东省、广西壮族自治区、海南省)、华中(湖北省、湖南省、河南省、江西省)、华北(北京市、天津市、河北省、山西省、内蒙古自治区)、西北(宁夏回族自治区、新疆维吾尔自治区、青海省、陕西省、甘肃省)、西南(四川省、云南省、贵州省、西藏自治区、重庆市)、东北(辽宁省、吉林省、黑龙江省)。

1.4 统计学处理 采用 Microsoft Excel 2010 软件进行统计学处理,HLA-B*58:01 基因阳性率=阳性标本数/标本总数×100%;HLA-B*58:01 基因频率=等位基因数/(2×标本总数)×100%,分析方法为一般频数分布。

2 结 果

2.1 各地区人群 HLA-B*58:01 基因阳性率及频率 在中国大陆人群中 HLA-B*58:01 基因阳性共计 102 657 例,占总体人群 11.51%,其中华南地区 HLA-B*58:01 基因阳性率最高,占该地区人群的 20.19%,依次为华东、西南、华中、西北、东北,以华北地区 HLA-B*58:01 基因阳性率最低,为 6.38%。见表 1。对 HLA-B*58:01 基因频率按地区进行分析,华南地区最高,为 10.69%,其余依次为华东、西南、华中、西北、东北,华北地区最低,为 3.24%。见表 2。

2.2 各省市自治区人群 HLA-B*58:01 基因分布 对中国大陆各省市自治区 HLA-B*58:01 基因阳性率及频率进行分析,其中福建、广西、海南、广东、浙江 5 个东南沿海省市自治区 HLA-B*58:01 基因阳性率及基因频率最高,天津、内蒙古、西藏、河北、山西最低。见表 3、4。

表 1 中国大陆各地区 HLA-B*58:01 基因阳性率

地区	阳性数[n(男/女)]	总人数[n(男/女)]	阳性率[% (男/女)]
华南	11 126(6 104/5 022)	55 098(30 345/24 753)	20.19(20.12/20.29)
华东	33 810(1 8462/15 348)	246 224(137 496/108 728)	13.73(13.43/14.12)
西南	13 857(6 703/7 154)	114 319(54 529/59 790)	12.12(12.29/11.97)
华中	21 481(12 584/8 897)	182 835(107 141/75 694)	11.75(11.75/11.75)
西北	6 488(3 523/2 965)	73 387(39 765/33 622)	8.84(8.86/8.82)
东北	7 289(3 869/3 420)	84 943(45 308/39 635)	8.58(8.54/8.63)
华北	8 606(4 664/3 942)	134 987(75 044/59 943)	6.38(6.22/6.58)
总计	102 657(55 909/46 748)	891 793(489 628/402 165)	11.51(11.42/11.62)

表 2 中国大陆各地区 HLA-B*58:01 基因频率

地区	基因数[n(男/女)]	总等位基因数[n(男/女)]	基因频率[% (男/女)]
华南	11 780(6 462/5 318)	110 196(60 690/49 506)	10.69(10.65/10.74)
华东	35 285(19 261/16 024)	492 448(274 992/217 456)	7.17(7.00/7.37)
西南	14 287(6 912/7 375)	228 638(109 058/119 580)	6.25(6.34/6.17)
华中	22 152(12 972/9 180)	365 670(214 282/151 388)	6.06(6.05/6.06)
西北	6 635(3 597/3 038)	146 774(79 530/67 244)	4.52(4.52/4.52)
东北	7 456(3 957/3 499)	169 886(90 616/79 270)	4.39(4.37/4.41)
华北	8 759(4 745/4 014)	269 974(150 088/119 886)	3.24(3.16/3.35)
总计	106 354(57 906/48 448)	1 783 586(979 256/804 330)	5.96(5.91/6.02)

表 3 中国大陆各省市自治区 HLA-B * 58:01 基因阳性率

省市自治区	阳性数[n(男/女)]	总人数[n(男/女)]	阳性率[% (男/女)]
福建	6 872(3 635/3 237)	24 169(12 859/11 310)	28. 43(28. 27/28. 62)
广西	4 772(2 624/2 148)	22 999(12 664/10 335)	20. 75(20. 72/20. 78)
海南	1 647(931/716)	8 153(4 691/3 462)	20. 20(19. 85/20. 68)
广东	4 707(2 549/2 158)	23 946(12 990/10 956)	19. 66(19. 62/19. 70)
浙江	5 302(2 748/2 554)	28 839(14 813/14 026)	18. 38(18. 55/18. 21)
四川	5 852(3 021/2 831)	39 887(20 632/19 255)	14. 67(14. 64/14. 70)
江西	4 396(2 631/1 765)	31 435(18 609/12 826)	13. 98(14. 14/13. 76)
上海	2 226(950/1 276)	16 281(7 185/9 096)	13. 67(13. 22/14. 03)
湖北	6 237(3 557/2 680)	46 202(26 465/19 737)	13. 50(13. 44/13. 58)
安徽	5 367(3 143/2 224)	39 991(23 086/16 905)	13. 42(13. 61/13. 16)
江苏	6 140(3 211/2 929)	47 296(24 704/22 592)	12. 98(13. 00/12. 96)
重庆	1 353(571/782)	10 491(4 334/6 157)	12. 90(13. 17/12. 70)
湖南	5 219(3 080/2 139)	41 286(24 307/16 979)	12. 64(12. 67/12. 60)
贵州	3 263(1604/1 659)	27 235(13 366/13 869)	11. 98(12. 00/11. 96)
新疆	997(458/539)	10 257(4 881/5 376)	9. 72(9. 38/10. 03)
陕西	2 203(1 337/866)	23 363(13 702/9 661)	9. 43(9. 76/8. 96)
云南	3 365(1 495/1 870)	36 339(16 009/20 330)	9. 26(9. 34/9. 20)
山东	7 903(4 775/3 128)	89 648(54 849/34 799)	8. 82(8. 71/8. 99)
河南	5 629(3 316/2 313)	63 912(37 760/26 152)	8. 81(8. 78/8. 84)
甘肃	1 809(966/843)	20 942(11 251/9 691)	8. 64(8. 59/8. 70)
黑龙江	2 848(1 347/1 192)	33 163(15 926/13 681)	8. 59(8. 46/8. 71)
吉林	1 902(1 084/818)	22 173(12 455/9 718)	8. 58(8. 70/8. 42)
辽宁	2 539(1 438/1 410)	29 607(16 927/16 236)	8. 58(8. 50/8. 68)
青海	630(282/348)	7 787(3 698/4 089)	8. 09(7. 63/8. 51)
宁夏	849(480/369)	11 038(6 233/4 805)	7. 69(7. 70/7. 68)
北京	522(223/299)	7 226(3 184/4 042)	7. 22(7. 00/7. 40)
天津	970(415/555)	14 057(6 230/7 827)	6. 90(6. 66/7. 09)
内蒙古	1 593(770/823)	23 269(11 509/11 760)	6. 85(6. 69/7. 00)
西藏	24(12/12)	367(188/179)	6. 54(6. 38/6. 70)
河北	3 668(2 068/1 600)	59 665(34 447/25 218)	6. 15(6. 00/6. 34)
山西	1 853(1 188/665)	30 770(19 674/11 096)	6. 02(6. 04/5. 99)
总计	102 657(55 909/46 748)	891 793(489 628/402 165)	11. 51(11. 42/11. 62)

表 4 中国大陆各省市自治区 HLA-B * 58:01 基因频率

省市自治区	基因数[n(男/女)]	总等位基因数[n(男/女)]	基因频率[% (男/女)]
福建	7 441(3 918/3 523)	48 338(25 718/22 620)	15. 39(15. 23/15. 57)
广西	5 067(2 779/2 288)	45 998(25 328/20 670)	11. 02(10. 97/11. 07)
海南	1 741(983/758)	16 306(9 382/6 924)	10. 68(10. 48/10. 95)
广东	4 972(2 700/2 272)	47 892(25 980/21 912)	10. 38(10. 39/10. 37)
浙江	5 554(2 880/2 674)	57 678(29 626/28 052)	9. 63(9. 72/9. 53)
四川	6 060(3 129/2 931)	79 774(41 264/38 510)	7. 60(7. 58/7. 61)
江西	4 559(2 731/1 828)	62 870(37 218/25 652)	7. 25(7. 34/7. 13)
上海	2 312(994/1 318)	32 562(14 370/18 192)	7. 10(6. 92/7. 24)

续表 4 中国大陆各省市自治区 HLA-B* 58:01 基因频率

省市自治区	基因数[n(男/女)]	总等位基因数[n(男/女)]	基因频率[%(男/女)]
湖北	6 444(3 667/2 777)	92 404(52 930/39 474)	6. 97(6. 93/7. 04)
安徽	5 551(3 254/2 297)	79 982(46 172/33 810)	6. 94(7. 05/6. 79)
江苏	6 346(3 328/3 018)	94 592(49 408/45 184)	6. 71(6. 74/6. 68)
重庆	1 400(593/807)	20 982(8 668/12 314)	6. 67(6. 84/6. 55)
湖南	5 390(3 187/2 203)	82 572(48 614/33 958)	6. 53(6. 56/6. 49)
贵州	3 359(1 650/1 709)	54 470(26 732/27 738)	6. 17(6. 17/6. 16)
新疆	1 024(469/555)	20 514(9 762/10 752)	4. 99(4. 80/5. 16)
陕西	2 249(1 362/887)	46 726(27 404/19 322)	4. 81(4. 97/4. 59)
云南	3 444(1 528/1 916)	72 678(32 018/40 660)	4. 74(4. 77/4. 71)
山东	8 081(4 887/3 194)	179 296(109 698/69 598)	4. 51(4. 45/4. 59)
河南	5 759(3 387/2 372)	127 824(75 520/52 304)	4. 51(4. 48/4. 54)
甘肃	1 843(983/860)	41 884(22 502/19 382)	4. 40(4. 37/4. 44)
黑龙江	2 601(1 383/1 218)	59 214(31 852/27 362)	4. 39(4. 34/4. 45)
吉林	1 946(1 106/840)	44 346(24 910/19 436)	4. 39(4. 44/4. 32)
辽宁	2 909(1 468/1 441)	66 326(33 854/32 472)	4. 39(4. 34/4. 44)
青海	649(294/355)	15 574(7 396/8 178)	4. 17(3. 98/4. 34)
宁夏	870(489/381)	22 076(12 466/9 610)	3. 94(3. 92/3. 96)
北京	532(226/306)	14 452(6 368/8 084)	3. 68(3. 55/3. 79)
天津	989(421/568)	28 114(12 460/15 654)	3. 52(3. 38/3. 63)
内蒙古	1 626(784/842)	46 538(23 018/23 520)	3. 49(3. 41/3. 58)
西藏	24(12/12)	734(376/358)	3. 27(3. 19/3. 35)
河北	3 715(2 099/1 616)	119 330(68 894/50 436)	3. 11(3. 05/3. 20)
山西	1 897(1 215/682)	61 540(39 348/22 192)	3. 08(3. 09/3. 07)
总计	106 354(57 906/48 448)	1 783 586(979 256/804 330)	5. 96(5. 91/6. 02)

3 讨 论

2005 年, Hung 等^[6]在中国台湾汉族人群中发现了别嘌呤醇引起的 SJS/TEN 与 HLA-B* 58:01 基因之间的相关性, 研究结果显示别嘌呤醇引起的 SJS/TEN 患者 100% 携带 HLA-B* 58:01 基因; 类似的结果在后续研究中被陆续证实^[7-9]。中国大陆人群与台湾地区人群, 在遗传学有极相似的一致性(本课题组另有研究课题), 因此, 应重视大陆人群 HLA-B* 58:01 基因阳性与高尿酸血症治疗的关系。目前中国有痛风患者 1 200 万人, 尿酸过高者更是高达 1. 2 亿, 2006 年方卫纲等^[10]调查北京市男性患病率达到 13. 8%, 女性患病率达到 6. 0%。郭伟民等^[11]研究了 2009~2010 年太原市社区人群的健康状况, 其中, 男性高尿酸血症患病率达到 19. 0%, 女性高尿酸血症患病率达到 4. 2%。马文峰等^[12]对广州某医院 2010~2011 年的 8 302 例体检人群调查发现, 高尿酸血症患病率达到 35. 68%, 其中男性为 46. 83%, 女性为 17. 59%。临床上高尿酸血症的常会引发尿酸结石、关节炎症, 及导致肾脏等重要器官受损, 乃至痛风的发生。别嘌呤醇作为临床中治疗高尿酸血症、痛风的主要治疗药物, 对 HLA-B* 58:01 基因筛查有重要的临床意义。

通过 Allele * Frequencies 网站(网址 <http://www.allele-frequencies.net>)检索世界范围内的 HLA-B* 58:01 基因频率,

除中国大陆地区外, 印度 Pawra 人群(15. 00%)、马来西亚华人(12. 11%)、新加坡华人(10. 40%)中 HLA-B* 58:01 基因频率均较高^[13]。中国幅员辽阔, 本研究对研究对象按籍贯进行分类, 发现 HLA-B* 58:01 基因分布有明显的地域性, 在中国大陆人群中, HLA-B* 58:01 基因阳性率在中国南方人群中较其他地区高, 华南地区各省市自治区的阳性率最高, 其中福建、广西、海南、广东、浙江 5 个东南沿海省市自治区的阳性率均超过 18%, 基因频率均超过 9%, 在中国南方人群中, 为了避免严重皮肤不良反应发生, 在对患有高尿酸血症、痛风这一类代谢疾病的患者进行别嘌呤醇用药前, 进行 HLA-B* 58:01 基因筛查尤为重要。在使用别嘌呤醇前开展 HLA-B* 58:01 基因筛查的迫切性明显高于西南内陆地区及北方地区。在中国大陆人群中, HLA-B* 58:01 基因与严重皮肤不良反应之间的不良反应程度、比率及分子机制更是值得进一步深究。有针对性地对不同地区高尿酸血症人群进行 HLA-B* 58:01 基因筛查在卫生经济学上也有重大意义。

本研究中进行基因分型均采用 SSO HD 法或 SBT 法, 这两种方法作为常规的 HLA 基因分型方法, 精度高, 通量大, 尤其 SBT 法更是目前基因分型的金标准, 保证了本研究的准确性。然而, 这两种方法均成本较高, 操作较繁琐, 对研究人员要求较高, 若要大量开展临床基因筛查, 有必要针对 HLA-B*

58:01 基因开发新的临床简单、可用的聚合酶链反应检测试剂盒,以降低检测成本,缩短检测时间。

(志谢:本研究所用数据均来自于中华骨髓库“从白细胞抗原的遗传免疫学探讨中国人群肥胖和高血压的发生机制”课题,受到中华骨髓库管理中心的大力支持和资助,该研究凝聚了中华骨髓库全国 31 家 HLA 定点组织配型实验室,6 家高分辨确认实验室和 1 家质量控制实验室全体工作人员的大量心血,在此一并志谢。)

参考文献

[1] Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel[J]. J Am Acad Dermatol, 2008, 58(1): 25-32.

[2] 张心菊, 马玮哲, 吴之源, 等. HLA-B * 58:01 等位基因检测方法的建立以及与别嘌呤醇诱发重症药疹的相关性研究[C]// 第一次全国中西医结合检验医学学术会议暨中国中西医结合学会检验医学专业委员会成立大会论文汇编. 北京: 中国中西医结合学会, 2014.

[3] Tassaneeyakul W, Jantararoungtong T, Chen P, et al. Strong association between HLA-B * 58:01 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population[J]. Pharmacogenet Genomics, 2009, 19(9): 704-709.

[4] Cheng L, Xiong Y, Qin CZ, et al. HLA-B * 58:01 is strongly associated with allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions in Han Chinese patients: a multi-centre retrospective case-control clinical study[J]. Br J Dermatol, 2015, 173(2): 555-558.

[5] Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, et al. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis

[J]. Pharmacogenomics, 2008, 9(11): 1617-1622.

[6] Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B * 58:01 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol[J]. PNAS, 2005, 102(11): 4134-4139.

[7] Caldarola G, Sollena P, Peris K, et al. Human leukocyte antigen-B * 58:01 allele in a familial case of Stevens-Johnson syndrome induced by allopurinol[J]. J Dermatol, 2015, 42(7): 753-754.

[8] Somkruea R, Eickman EE, Saokaew S, et al. Association of HLA-B * 58:01 allele and allopurinol-induced Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Medical Genetics, 2011, 12(1): 1-10.

[9] Saokaew S, Tassaneeyakul W, Maenthaisong R, et al. Cost-Effectiveness Analysis of, HLA-B * 58:01, Testing in Preventing Allopurinol-Induced SJS/TEN in Thai Population[J]. PLoS One, 2013, 9(4): 470-475.

[10] 方卫纲, 黄晓明, 王玉, 等. 高尿酸血症在北京地区 1 997 人中的患病情况及相关因素分析[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(25): 1764-1768.

[11] 郭伟民, 肖传实, 申秀敏, 等. 太原市社区居民高尿酸血症患病率及其与高血压和高血糖及高血脂的关系[J]. 中国全科医学, 2012, 15(26): 3045-3047.

[12] 马文峰, 陈锦华, 王万山, 等. 广州市某体检人群高尿酸血症患病率及相关危险因素分析[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(12): 1812-1815.

[13] 李珣, 何颖豪, 黄朝阳, 等. 闽南地区人群中 HLA-B * 58:01 基因频率的分析[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(5): 663-666.

(收稿日期: 2016-06-28 修回日期: 2016-10-18)

(上接第 3394 页)

2014, 127(12): 11-17.

[3] Roux F, Gonzalez M, Roux M, et al. Update on pulmonary Pneumocystis jirovecii infection in non-HIV patients[J]. Med Mal Infect, 2014, 44(5): 185-198.

[4] Bonilla-Abadia F, Betancurt JF, Pineda JC, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in two patients with systemic lupus erythematosus after rituximab therapy [J]. Clin Rheumatol, 2014, 33(3): 415-418.

[5] Kofteridis DP, Valachis A, Velegaki M, et al. Predisposing factors, clinical characteristics and outcome of Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-negative patients [J]. J Infect Chemother, 2014, 20(7): 412-416.

[6] 陈兆艳, 刘金凤, 梁冰. 肺孢子虫肺炎实验室诊断方法的评估与进展[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(9): 1276-1278.

[7] 任一鑫, 秦元华, 戴晓冬, 等. 不同方法建立卡氏肺孢子虫

大、小鼠动物模型的比较[J]. 中国病原生生物学杂志, 2012, 7(5): 369-370.

[8] 安亦军, 黄敏君, 郭增柱. PCR 及 GMS 染色法对肺孢子虫肺炎的临床诊断价值[J]. 中国寄生虫病防治杂志, 2005, 18(4): 262-264.

[9] Rouyer M, Stoclin A, Blanc FX. Pneumocystis pneumonia in HIV-negative adults[J]. Rev Mal Respir, 2015, 13(1): 1314-1320.

[10] 常志尚, 张忠广, 宫玉香. 寡核苷酸探针 RNA 原位杂交法检测肺孢子虫的研究[J]. 热带医学杂志, 2011, 11(10): 1115-1117.

[11] 徐霞, 张英杰, 陈锡慰. 卡氏肺孢子虫特异性 DNA 探针的制备及其实验应用[J]. 中国人兽共患病杂志, 2005, 21(6): 498-500.

(收稿日期: 2016-09-08 修回日期: 2016-10-27)