

· 论 著 ·

HLA-DQB2 基因多态性与中国西部人群抗结核药物致肝损伤的关联性研究

江 硕, 赵珍珍, 周 娟, 应斌武[△]

四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610000

摘 要:目的 探讨人类白细胞抗原 DQB2(HLA-DQB2)基因多态性与中国西部人群抗结核药物致肝损伤(ATDH)之间的关联。方法 纳入 2016 年 12 月至 2018 年 4 月于该院就诊的 764 例结核病患者, 结合病历资料及实验室检查结果, 根据肝损伤判断标准将患者分为 ATDH 组及非 ATDH 组, 采用 48-Plex SNPscan 分型方法对 HLA-DQB2 基因的 6 个单核苷酸多态性位点(SNPs, rs2395253, rs11759423, rs1573646, rs6902723, rs35439528, rs6925976)进行分型。分析 ADTH 组和非 ADTH 组 HLA-DQB2 基因 6 个 SNPs 的基因频率、基因型及不同遗传模型(加性模型、显性模型、隐性模型)的差异。利用 Haploview4.2 进行 SNPs 连锁不平衡和单倍型分析。结果 体质量减轻在非 ATDH 组的发生率更高(35.83% vs. 29.66%, $P<0.05$), 发热在 ATDH 组的发生率更高(51.69% vs. 41.40%, $P<0.05$)。等位基因及基因型分析显示, HLA-DQB2 基因 rs1573646 A 等位基因增加了 ATDH 发生风险($OR=1.369, 95\%CI\ 1.002\sim1.871, P<0.05$), rs1573646 AA 基因型增加了 ATDH 发生风险($P<0.05$)。隐性模型显示, rs1573646 AA 基因型相较于 AC/CC 基因型具有较高的 ATDH 发生风险($OR=2.227, 95\%CI\ 1.183\sim4.190, P<0.05$); rs6902723 GG 基因型相较于 GA/AA 基因型具有较高的 ATDH 发生风险($OR=2.184, 95\%CI\ 1.163\sim4.099, P<0.05$)。结论 HLA-DQB2 SNPs(rs1573646)A 等位基因可能与 ATDH 发生风险增加有关, rs6902723 GG 基因型可能与 ATDH 发生风险增加有关, 可用于 ATDH 的风险预测, 其机制尚待进一步研究。

关键词: 结核病; 药物不良反应; 抗结核药物致肝损伤; HLA-DQB2 基因; 单核苷酸多态性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.04.023 **中图法分类号:**R446.9

文章编号:1673-4130(2022)04-0491-07 **文献标志码:**A

Relationship between HLA-DQB2 gene polymorphism and anti-tuberculosis drugs-induced hepatotoxicity in western Chinese population

JIANG Shuo, ZHAO Zhenzhen, ZHOU Juan, YING Binwu[△]

Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610000, China

Abstract: Objective To observe the relationship between HLA-DQB2 gene polymorphism and anti-tuberculosis drugs-induced hepatotoxicity (ATDH) in western Chinese population. **Methods** A total of 764 patients with tuberculosis in this hospital from Dec. 2016 to Apr. 2018 were included and divided into the ATDH group and non-ATDH group according to the liver injury standard by combining with the medical records and laboratory test results. The 48-Plex SNPscan typing method was used to type 6 single nucleotide polymorphisms (SNPs) loci (rs2395253, rs11759423, rs1573646, rs6902723, rs35439528, rs6925976) of the HLA-DQB2 gene. The differences in the gene frequency, genotype and different genetic models (additive model, dominant model, recessive model) of the 6 SNPs of HLA-DQB2 gene between the ADTH group and non-ADTH group were analyzed. The Haploview4.2 was used to conduct the SNPs linkage disequilibrium and haplotype analysis. **Results** The incidence rate of body mass reduction was higher in the non-ATDH group (35.83% vs. 29.66%, $P<0.05$), however, the incidence rate of fever was higher in the ATDH group (51.69% vs. 41.40%, $P<0.05$). The allele and genotype analysis indicated that rs1573646 A allele of HLA-DQB2 gene increased the occurrence risk of ATDH ($OR=1.369, 95\%CI\ 1.002\sim1.871, P<0.05$) and the rs1573646 AA genotype increased the occurrence risk of ATDH ($P<0.05$). The recessive model showed that the rs1573646 AA genotype had a higher risk of ATDH occurrence compared with the AC/CC genotype

作者简介:江硕,女,主管技师,主要从事分子生物学研究。 [△] **通信作者,** E-mail:yingbinwu@scu.edu.cn.

本文引用格式:江硕,赵珍珍,周娟,等. HLA-DQB2 基因多态性与中国西部人群抗结核药物致肝损伤的关联性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(4): 491-496.

($OR=2.227, 95\%CI\ 1.183-4.190, P<0.05$); compared with GA/AA genotype, the rs6902723 GG genotype had a higher risk of ATDH occurrence ($OR=2.184, 95\%CI\ 1.163-4.099, P<0.05$). **Conclusion** rs1573646 A allele of HLA-DQB2 SNPs may be related with the increase of ATDH occurrence risk, the rs6902723 GG genotype may be related to the increase of ATDH occurrence risk, which can be used to predict of ATDH risk, its mechanism needs to be further studied.

Key words: tuberculosis; adverse drug reaction; anti-tuberculosis drugs-induced hepatotoxicity; HLA-DQB2 gene; single nucleotide polymorphisms

结核病是威胁人类健康的全球流行性疾病, 中国作为高结核病负担国, 控制结核病发病率, 降低致死率及致死率尤为重要。抗结核药物致肝损伤(ATDH)是抗结核药物治疗期间出现的严重不良反应, 将导致患者治疗效果不佳、治疗中断, 极大地增加患者的致残率和病死率^[1]。目前临床治疗结核病的一线药物包括异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇及链霉素, 根据地域及纳入排除标准不同, 2%~28%的患者可出现 ATDH^[2]。目前关于 ATDH 遗传危险因素的研究主要集中于药物代谢酶及转运蛋白, 包括细胞色素 P450 家族 2E1 (CYP2E1)、N-乙酰转移酶-2 (NAT2)、谷胱甘肽 S-转移酶[谷胱甘肽 S-转移酶 mu1 (GSTM1) 和谷胱甘肽 S-转移酶 beta1 (GSTT1)] 和 SLC1A2^[3-4]。研究表明, 先天性及适应性免疫系统参与是导致药物致肝损伤后肝细胞死亡的原因之一, 细胞凋亡过程中细胞因子及 CD4⁺ T 细胞被免疫反应激活, 对肝细胞产生杀伤作用, 参与反应的活化 T 细胞主要受主要组织相容性复合体(MHC) I 类及 II 类分子调控^[5-6]。人类白细胞抗原(HLA)是机体免疫反应的重要组成部分, 有研究报道 HLA 基因多态性与药物致肝损伤的发生密切相关^[7-8]。目前, 较少有研究报道人类白细胞抗原 DQB2 (HLA-DQB2) 与 ATDH 发生有关, 本研究旨在探讨中国西部汉族人群 HLA-DQB2 基因多态性与 ATDH 发生、发展之间可能存在的关联, 以期为临床医生监测患者肝毒性并预测 ATDH 的发生提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究中使用的所有样品均来自本院实验医学科“结核病研究”资源生物库。共纳入 2016 年 12 月至 2018 年 4 月本院 1 060 例高度怀疑为结核病的患者。试验开始前, 均获得患者及家属知情同意。所有受试者均接受 6~8 个月一线抗结核药物联合治疗。方案包含两个连续阶段: 第 1 阶段为开始治疗的前 2 个月, 使用异烟肼(300 mg/d)、利福平(600 mg/d, 若体质量<50 kg)、吡嗪酰胺(1 500 mg/d)和乙胺丁醇(750 mg/d); 第 2 阶段(后 4 个月)使用相同剂量的异烟肼、利福平和乙胺丁醇进行继续治疗。剔除依从性差、失访和转用二线药物的患者后, 共纳入 746 例结核病患者, 其中包括 118 例 ATDH 患者(ATDH 组)和 628 例非 ATDH 受试者(非 ATDH 组)。根据结核病指南^[9], 所有患者均通过临

床症状、微生物和(或)影像学证据等进行结核病确认。本研究得到了本院临床试验和生物医学伦理委员会的批准。

1.2 ATDH 诊断标准 本研究纳入的所有 ATDH 病例均符合《美国传染病学会临床实践指南: 药物敏感结核病的治疗》^[10]推荐的纳入标准: (1)使用抗结核药物治疗前患者血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清碱性磷酸酶(ALP)、γ-谷氨酰转移酶(GGT)、总胆红素(TBIL)均正常; (2)在治疗过程中, 患者出现血清 ALT 或 AST 水平升高, 为正常范围上限(ULN)3 倍(120 IU/L)及以上, 并伴有肝炎症状及体征, 如恶心、发热、黄疸、呕吐及腹痛, 或血清 AST 或 ALT 水平为 ULN 5 倍(150 IU/L)及以上; (3)血清 ALP 水平为 ULN 2 倍(80 IU/L)及以上, 且伴血清 GGT 水平升高; (4)血清 ALT、AST 或 ALP 水平升高为 ULN 3 倍(120 IU/L)及以上, 同时伴有血清 TBIL 为 ULN 2 倍(56 μmol/L)及以上, 但没有肝炎症状或不符合吉尔伯特综合征诊断。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集 通过电子病历系统收集患者所有数据, 包括人口统计学资料、常见临床症状(发热、体质量减轻、盗汗、食欲不振、乏力等)及实验室指标。实验方案要求本研究的所有参与者在接受抗结核治疗后的前 2 月每 2 周进行 1 次临床实验室血液检测, 后 4 个月每月检测 1 次直到治疗结束。此外, 还叮嘱患者注意肝毒性症状及体征, 包括黄疸、恶心、呕吐、腹胀、腹痛等, 临床医生负责鉴别相关症状并进行实验室血液检查, 记录与肝损伤相关的实验室指标, 以评估 ATDH。

1.3.2 候选基因多态性选择及基因分型 HLA-DQB2 基因变异数据来自 dbSNP 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>), 根据以下规则: (1)中国北京汉族人群的次要等位基因频率(MAF)为 0.05 或以上; (2)排除连锁不平衡 $\geq 97\%$ 的单核苷酸多态性位点(SNPs)。本研究最终选择了 6 个 SNPs (rs2395253、rs11759423、rs1573646、rs6902723、rs35439528、rs6925976)。

每例患者采集 3 mL EDTA 抗凝全血, 采用德国 Qiagen 公司提供的 QIAamp DNA Blood Mini Kit 核酸提取试剂盒, 严格按照试剂盒操作指南进行 DNA

提取。使用定制的 48-Plex SNPscan™ Kit(上海天昊生物科技公司)试剂盒进行 SNPs 基因分型。为保证基因分型质量,随机抽取所有标本的 10%进行重复基因分型。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验,偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;使用拟合优度 χ^2 检验测试所有 SNPs 的 Hardy-Weinberg(HWE)平衡;基于遗传等位基因模型(加性、显性和隐性模型)使用 PLINK1.07 分析 ADTH 的发生风险与 HLA-DQB2 基因多态性之间的关联。Haploview4.2 用于计算成对 R^2 系数以评估连锁不平衡和单倍型。以

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者临床特征与实验室指标 本研究共纳入 746 例患者,均为汉族。本研究中 ATDH 的发生率为 15.82%(118/746)。ATDH 组和非 ATDH 组的性别、年龄、体质量指数(BMI)、乙型或丙型肝炎病毒感染情况、保肝药物的使用率、吸烟情况等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。ATDH 组中 104 例患者为首次接受抗结核治疗,均未使用过保肝药物。受试者的全身症状中发热和体质量减轻患者所占比例在两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。ATDH 组患者 ALT、AST、ALP、GGT、TBIL 水平明显高于非 ATDH 组患者($P < 0.05$)。见表 1~2。

表 1 研究对象的一般资料

项目	所有患者 (<i>n</i> = 746)	ATDH 组 (<i>n</i> = 118)	非 ATDH 组 (<i>n</i> = 628)	<i>P</i>
性别(男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	444/302	69/49	365/263	0.786
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	42.53 ± 18.04	43.24 ± 17.52	42.41 ± 18.14	0.290
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	21.77 ± 2.94	20.73 ± 2.98	19.22 ± 6.57	0.520
结核病类型(肺/肺外/两者兼有, <i>n</i> / <i>n</i> / <i>n</i>)	522/71/153	79/19/20	443/51/134	0.120
治疗史(初治/再治, <i>n</i> / <i>n</i>)	601/145	104/14	497/131	0.060
保肝药物使用(是/否, <i>n</i> / <i>n</i>)	492/254	0/118	491/137	0.900
吸烟状态(从不/吸烟/不确定, <i>n</i> / <i>n</i> / <i>n</i>)	427/227/92	66/31/21	360/197/71	0.397
乙型或丙型肝炎病毒感染史(从未/感染/不确定, <i>n</i> / <i>n</i> / <i>n</i>)	610/46/90	90/6/22	520/40/68	0.626/0.749

注: P 为 ATDH 组与非 ATDH 组比较。

表 2 研究对象临床特征及实验室结果

项目	所有患者(<i>n</i> = 746)	ATDH 组(<i>n</i> = 118)	非 ATDH 组(<i>n</i> = 628)	<i>P</i>
一般症状(<i>n</i>)	519	72	447	0.396
发热	321	61	260	0.019
体质量减轻	260	35	225	0.030
盗汗	196	28	168	0.265
食欲不振	263	36	227	0.521
疲乏	173	28	145	0.299
咳嗽/咳痰/咯血	520	71	449	0.544
实验室指标				
ALT[$M(P_{25}, P_{75})$,IU/L]	15.00(10.00,24.00)	28.00(15.75,38.00)	15.00(10.00,21.00)	<0.001
AST[$M(P_{25}, P_{75})$,IU/L]	21.00(16.00,27.00)	26.50(19.75,34.00)	20.00(16.00,25.00)	<0.001
GGT[$M(P_{25}, P_{75})$,IU/L]	31.00(19.00,52.00)	43.00(26.00,78.00)	29.00(18.00,48.00)	<0.001
ALP [$M(P_{25}, P_{75})$,IU/L]	81.00(64.00,98.50)	84.00(67.00,105.00)	79.00(64.00,97.00)	0.020
TBIL[$M(P_{25}, P_{75})$,IU/L]	8.90(6.60,12.60)	10.15(7.50,14.53)	8.80(6.40,12.20)	0.002
直接胆红素[$M(P_{25}, P_{75})$,IU/L]	3.50(2.50,5.50)	3.70(2.50,6.73)	3.50(2.50,5.40)	0.127

注: P 为 ATDH 组与非 ATDH 组比较。

2.2 HLA-DQB2 基因多态性与 ATDH 易感性分析

2.2.1 基因分型结果 将 SNPs 位点分型不成功的

部分研究对象剔除后,最终纳入分析的 rs1573646、rs2395253、rs6902723、rs11759423、rs35439528、rs6925976 位点的 ATDH 组例数分别为 115、117、118、116、116、117 例,非 ATDH 组的最终分析例数为 618、627、628、628、628、628 例。表 3 中详细列出各 SNPs 信息,HLA-DQB2 基因型分布中非 ATDH 患者 SNPs 均未偏离 HWE 平衡(所有位点 $P>0.05$)。

2.2.2 SNPs 等位基因和基因型分析 在纳入分析

的 6 个 SNPs 位点中,rs1573646 的等位基因频率分布及基因型频率分布在两组间的差异均有统计学意义($P<0.05$)。rs1573646 A 等位基因携带者相对于 C 等位基因携带者,可能潜在性地增加了 ATDH 发生风险($OR=1.369,95\%CI\ 1.002\sim1.871,P<0.05$)。两组间 HLA-DQB2 基因 6 个 SNPs 的等位基因和基因型分布见表 4。

表 3 HLA-DQB2 基因的一般特征

SNPs	染色体位置	所处区域	最小等位基因	最小等位基因频率	HWE 平衡后 P
rs1573646	chr6:32763847	上游	A	0.244 2	0.263 4
rs2395253	chr6:32747383	下游	G	0.147 2	0.244 2
rs6902723	chr6:32764183	上游	G	0.262 8	0.250 9
rs11759423	chr6:32762615	内含子	A	0.045 6	0.661 5
rs35439528	chr6:32766046	基因间	A	0.045 5	0.661 2
rs6925976	chr6:32787315	基因间	C	0.046 1	0.065 8

表 4 HLA-DQB2 等位基因、基因型在两组间分布情况

SNPs	等位基因	ATDH 组 [$n(\%)$]	非 ATDH 组 [$n(\%)$]	$OR(95\%CI)$	P	P^{**}	基因型	ATDH 组 [$n(\%)$]	非 ATDH 组 [$n(\%)$]	P
rs1573646	A	68(28.81)	290(23.08)	1.369(1.002~1.871)	0.048	0.287	AA	15(12.71)	39(6.32)	0.037
	C	162(68.64)	946(75.31)				AC	38(32.20)	212(34.30)	
							CC	62(52.54)	367(59.38)	
rs2395253	G	38(16.10)	181(14.41)	1.149(0.784~1.683)	0.474	1.000	GG	5(4.23)	15(2.39)	0.512
	A	196(83.05)	1 073(85.42)				GA	28(23.72)	151(24.08)	
							AA	84(71.18)	461(73.52)	
rs6902723	G	69(29.23)	312(24.84)	1.324(0.969~1.809)	0.077	0.462	GG	15(12.72)	41(6.53)	0.046
	A	153(64.83)	916(72.92)				GA	42(35.59)	235(37.42)	
							AA	61(51.69)	352(56.05)	
rs11759423	A	11(4.70)	57(4.52)	1.049(0.541~2.032)	0.888	1.000	AA	0(0.00)	2(0.32)	—
	G	221(95.29)	1 201(95.47)				AG	11(9.32)	53(8.44)	
							GG	105(88.98)	573(91.24)	
rs35439528	A	11(4.70)	57(4.52)	1.050(0.542~2.035)	0.884	1.000	AA	0(0.00)	2(0.32)	—
	G	221(95.29)	1 203(95.47)				AG	11(9.32)	53(8.44)	
							GG	105(88.98)	573(91.24)	
rs6925976	C	8(3.41)	61(4.84)	0.696(0.328~1.474)	0.341	1.000	CC	0(0.00)	4(0.63)	—
	A	226(96.58)	1 199(95.15)				CA	8(6.77)	53(8.43)	
							AA	109(92.37)	571(90.92)	

注:rs11759423 有 2 个 SNPs 分型失败;rs1573646 有 3 个 SNPs 分型失败;rs2395253 有 1 个 SNPs 分型失败; P^{**} 为经 Bonferroni 校正;—表示无数据。

为进一步探讨两组间 HLA-DQB2 基因多态性分布在遗传水平上的差异,本研究构建了加性、显性和隐性遗传模型进行分析,分析结果见表 5。隐性模型显示,rs1573646 AA 基因型相较于 AC/CC 基因型具有较高的 ATDH 发生风险($OR=2.227,95\%CI$

$1.183\sim4.190,P=0.013$);rs6902723 GG 基因型相较于 GA/AA 基因型具有较高的 ATDH 发生风险($OR=2.184,95\%CI\ 1.163\sim4.099,P=0.015$)。经 Bonferroni 校正后,发现携带 rs1573646 和 rs6902723 的患者在隐性模型中与 ATDH 发生风险增加有关,

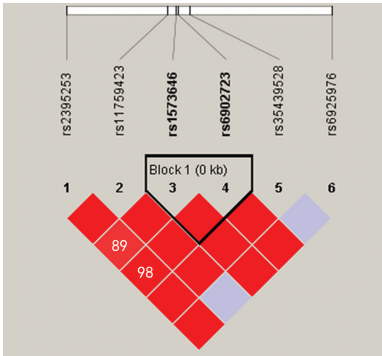
剩余的 HLA-DQB2 基因的 4 个 SNPs 在加性、显性、隐性遗传模型,以及单倍体分析中均未发现 ADTH 发生风险差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 5 HLA-DQB2 遗传模型在两组的分布情况

SNPs	最小等位基因	显性遗传模型		隐性遗传模型		加性遗传模型	
		OR(95%CI)	P*	OR(95%CI)	P*	OR(95%CI)	P*
rs1573646	A	1.250(0.837~1.865)	0.275	2.227(1.183~4.190)	0.013	1.339(0.990~1.810)	0.057
rs2395253	G	1.091(0.702~1.694)	0.698	1.821(0.649~5.112)	0.255	1.143(0.786~1.660)	0.483
rs6902723	G	1.199(0.799~1.798)	0.380	2.184(1.163~4.099)	0.015	1.309(0.964~1.778)	0.084
rs11759423	A	1.093(0.553~2.158)	0.797	—	0.999	1.048(0.543~2.021)	0.889
rs35439528	A	1.095(0.554~2.162)	0.793	—	0.999	1.050(0.544~2.024)	0.885
rs6925976	C	0.738(0.342~1.590)	0.438	—	0.999	0.711(0.342~1.477)	0.361

注:P*为使用单变量 Logistic 回归分析计算得出;—表示无数据。

2.2.3 单倍体构建 本研究进行了连锁不平衡分析和单倍体构建。将成对 $R^2\geq0.80$ 视为高度连锁不平衡。6 个 SNPs 中,除 rs6925976 外,其余 SNPs 间存在强连锁不平衡。本研究在 rs1573646 和 rs6902723 中构建了单倍型,并分析了两个单倍型(CA 和 AG)。两组中所有单倍体频率见图 1,结果显示 rs2395253 与 rs6902723 单倍型分布在 ATDH 组与非 ATDH 组差异均无统计学意义($P>0.05$)。



注:Block 代表在这两个 SNPs 间构建了单倍型;结果显示它们是高度相关的。

图 1 rs1573646、rs2395253、rs6902723、rs11759423、rs35439528、rs6925976 的连锁不平衡分析

3 讨论

ATDH 是导致结核病患者不良预后的主要原因。长期以来,宿主的遗传易感性一直被认为是药物不良反应出现个体化差异的原因。对 HLA-DQB2 基因多态性与抗结核药物引起肝损伤易感性的研究有助于 ATDH 易感基因的发现和验证。笔者研究了 HLA-DQB2 的基因多态性,探索其是否与汉族人群获得 ATDH 具有潜在关系。本研究发现 HLA-DQB2 位点 rs1573646 与 ATDH 易感性有潜在关系,其他位点无统计学意义($P>0.05$)。

HLA-DQB2 属于 HLA II 类 B 链旁系同源物家族,位于人类 6 号染色体(6q21.32,32741391-32838770),是

人类免疫系统的重要组成部分,通过呈递源自细胞外蛋白的肽类在免疫系统中发挥核心作用。结核病是一种与免疫系统密切相关的疾病,与其他药物致肝损伤相比,免疫系统可能在 ATDH 中发挥独特的作用。有研究表明,HLA-DR+CD4⁺T 细胞可能通过拮抗辅助性 T 细胞介导的机体对结核分枝杆菌的特异性免疫而导致疾病相关炎症^[11]。HLA 单倍型关联表明,药物导致的肝损伤与适应性免疫反应的遗传易感性以及药物及其代谢物相关的抗原呈递和识别有关^[12]。一项全基因组关联研究(GWAS)发现,由 HLA 参与的适应性免疫反应被激活可能是药物致肝损伤的发病原因,证明 HLA 多态性与药物致肝损伤的发生有相关性^[13]。阿莫西林-克拉维酸诱导的肝损伤与 HLA-DQA1*01:01、HLA-DQB1*05:01 和 HLA-DRB1*15:01 的等位基因变异密切相关。有研究者发现携带相关基因的患者与未携带者相比,服用阿莫西林-克拉维酸后发生肝毒性的风险可增高 10~80 倍。HLA-B57*01 基因多态性被证明与氟氯西林引起的肝损伤有关^[14]。还有研究报道,在东南亚人群中,卡马西平引起的药物性肝损伤与携带 HLA-B*15:02 的患者密切相关^[15]。HLA-DRB1*16:01、HLA-DQB1*05:02 基因携带者使用氟西丁治疗后发生药物致肝损伤风险增加^[16]。

HLA-DQB2 表达的蛋白质产物在 HLA II 类抗原分子中出现^[17],HLA II 类分子可将抗原肽呈递给 CD4⁺T 细胞。当药物本身或异常药物代谢物进入肝脏、激活肝脏树突状细胞后,形成药物修饰肽-HLA 膜分子,引起损伤相关分子释放,使树突状细胞表面膜表型改变,在 B7 分子及趋化因子受体 CCR7 等因子参与下,成为成熟的抗原呈递分子,进入全身血液循环,激活更多 CD4⁺T 细胞进入肝脏^[18]。最终进入肝脏中的具有活化效应的 T 细胞通过氧化应激、免疫反应等不同机制导致肝损伤,包括产生多种类型的

CD4⁺T 细胞,例如:促炎细胞因子[干扰素(IFN)- γ 、白细胞介素(IL)-17 等]及促过敏的细胞因子(IL-4、IL-5、IL-13 等),同时激活 CD8⁺T 细胞对含有穿孔素和颗粒酶的颗粒进行胞吐作用或产生由 FasL 介导的 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞的杀伤作用,引起肝细胞损伤^[19]。本研究中,HLA-DQB2 基因 SNPs 位点 rs1573646 A 等位基因携带者在接受抗结核药物治疗后表现出 ATDH 发生风险的增加,可能因为抗结核药物或其代谢产物在肝脏中与 HLA-DQB2 基因 SNPs 位点 rs1573646 A 等位基因的肽进行了优先关联,改变其抗原肽的 HLA 结合位点,导致呈递的抗原肽的所有成分发生改变,最终引起肝脏损伤^[20]。

在 ATDH 的研究中,多项研究发现 HLA-DQB1 * 02 : 01、HLA-DQB1 * 05 : 02、HLA-DQA1 * 01 : 02、HLA-DRB1 * 03 的基因多态性与发生 ATDH 的风险密切相关^[7-8]。KIM 等^[21]发现携带 HLA-CW * 0401 基因人群与抗结核药物诱导的超敏反应综合征(HSS)具有相关性。根据以上证据,推测 HLA-DQB2 基因多态性可能与 ATDH 的发生风险有关。本研究显示,SNPs rs1573646、rs6902723 可能与 ATDH 发生风险增加有潜在关联。选定的余下 4 个 HLA-DQB2 基因 SNPs 位点(rs2395253、rs11759423、rs35439528、rs6925976)经过等位基因频率、基因型分布,以及 3 种遗传模型分析,发现两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

本研究有以下不足:(1)纳入的样本量有限,本研究仅招募了 118 例患者,没有进一步将 ATDH 患者细分为肝细胞亚组、胆汁淤积亚组和混合亚组。(2)单基因多态性对 ATDH 的发生、发展影响有限,仍需进一步探讨更多 HLA 相关基因及环境等客观因素与 ATDH 发生的关系。ATDH 是一种严重且复杂的药物不良反应,涉及多个器官及不同机制。由感染、炎症或其他氧化应激引起的复杂应激反应可能共同刺激免疫反应并引发由免疫介导的肝细胞死亡^[5,22]。

综上所述,本研究发现 SNPs rs1573646、rs6902723 可能与 ATDH 的发生风险增加有潜在关系,余下 4 个 HLA-DQB2 基因 SNPs 位点(rs2395253、rs11759423、rs35439528、rs6925976)没有发现与 ATDH 的发生、发展在统计学分析中具有关联。关于 HLA-DQB2 基因与 ATDH 的发生、发展研究仍需继续探讨。

参考文献

[1] SHANG P H, XIA Y Y, LIU F Y, et al. Incidence, clinical features and impact on anti-tuberculosis treatment of anti-tuberculosis drug-induced liver injury (ATLI) in China [J]. PLoS One, 2011, 6(7): e21836.
[2] TARIQ S, KHAN T S, MALIK S, et al. Frequency of an-

ti-tuberculous therapy-induced hepatotoxicity in patients and their outcome[J]. Ayub Med Coll Abbottabad, 2009, 21(4): 50-52.
[3] PERWITASARI D A, ATTHOBARI J, WILFFERT B. Pharmacogenetics of isoniazid-induced hepatotoxicity[J]. Informa Healthcare, 2014, 47(2): 222-228.
[4] TANG S W, LV X Z, ZHANG Y, et al. CYP2E1, GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphisms and susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a nested case-control study[J]. J Clin Pharm, 2012, 37(5): 588-593.
[5] LORGA A, DARA L, KAPLOWITZ N. Drug-induced liver injury: cascade of events Leading to cell death, apoptosis or necrosis[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(5): 1018.
[6] TERAN-ESCONDON D, TERAN-ORTIZ L, CAMATE-NA-OLVERA A, et al. Human leukocyte antigen-associated susceptibility to pulmonary tuberculosis: molecular analysis of class II alleles by DNA amplification and oligonucleotide hybridization in Mexican patients[J]. Chest, 1999, 115(2): 428-433.
[7] CHEN R, ZHANG Y, TANG S, et al. The association between HLA-DQB1 polymorphism and antituberculosis drug-induced liver injury: a case-control study[J]. J Clin Pharm Ther, 2015, 40(1): 110-115.
[8] SHARMA S K, BALAMURUGAN A, SAHA P K, et al. Evaluation of clinical and immunogenetic risk factors for the development of hepatotoxicity during antituberculosis treatment[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 16(7): 916-919.
[9] LEWINSOHN D M, LEONARD M K, LOBUE P A, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(2): 111-115.
[10] NAHID P, DORMAN S E, ALIPANAH N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: treatment of drug-susceptible tuberculosis[J]. Clin Infect Dis, 2016, 63(7): e147-e195.
[11] TOYOOKA L, MAHASIRIMONGKOL S, YANNAI H, et al. Strain-based HLA association analysis identified HLA-DRB1 * 09:01 associated with modern strain tuberculosis[J]. Hla, 2017, 90(3): 149-156.
[12] CHALASANI N, BONKOVSKY H L, FONTANA R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the dilin prospective study[J]. Gastroenterology, 2015, 148(7): 1340-1352.
[13] KINDMAK A, JAWAID A, HARBORN C G, et al. Genome-wide pharmacogenetic investigation of a hepatic adverse event without clinical signs of immunopathology suggests an underlying immune pathogenesis[J]. Pharmacogenomics J, 2008, 8(3): 186-195.

存时间期为 12 d,受低剂量电离辐射影响较小,下降通常不明显^[8]。

综上所述,长期低剂量电离辐射可能导致医用放射工作人员骨髓造血系统损伤,血液指标的变化特点是 WBC、RBC 和 PLT 减少以及 Hb 下降^[9]。WBC 的异常出现较早,PLT 的异常次之、RBC、Hb 的异常出现较晚。由此可见,长期低剂量电离辐射对医用放射工作人员的健康有一定的不利影响,且与工作年限有明显的关系。虽然随着放射防护的不断完善,我国医用放射工作人员人均年受照剂量逐年下降,已处于较低水平^[10],但长期低剂量射线照射仍有可能对从业人员健康造成影响^[5]。因此,各医疗机构仍需加强个人防护,做好个人剂量监测与健康监护工作,定期对 workplaces 射线装置进行检查和检测,同时做好医用放射工作人员的安全防护知识培训^[11]。对年龄大、工龄长的医用放射工作人员要加强医学观察、复查、甚至换岗,以达到真正保护其健康和生命安全的目的^[9]。

参考文献

- [1] 王芳,周学文,周月泉,等.湖北省 2010—2014 年放射工作人员外照射剂量分析[J].中国辐射卫生,2017,26(4):414-417.
- [2] HEYDARHEYDARI S, HAGHPARAST A, EIVAZI M T. A novel biological dosimetry method for monitoring occupational radiation exposure in diagnostic and therapeutic wards: from radiation dosimetry to biological effects[J]. J Biomed Phys Eng, 2016, 6(1): 21-26.
- [3] 王芳,周学文,周月泉,等.湖北省 2010—2014 年放射工作人员外照射剂量分析[J].中国辐射卫生,2017,26(4):414-417.
- [4] HEYDARHEYDARI S, HAGHPARAST A, EIVAZI M T. A novel biological dosimetry method for monitoring occupational radiation exposure in diagnostic and therapeutic wards: from radiation dosimetry to biological effects[J]. J Biomed Phys Eng, 2016, 6(1): 21-26.
- [5] AMSTUTZ U, SHEAR N H, RIEDER M J, et al. Recommendations for HLA-B * 15:02 and HLA-A * 31:01 genetic testing to reduce the risk of carbamazepine-induced hypersensitivity reactions [J]. Epilepsia, 2014, 55(4):496-506.
- [6] NICOLETTI P, WERKA N, SAWLE A, et al. HLA-DRB1 * 16:01-DQB1 * 05:02 is a novel genetic risk factor for flupirtine-induced liver injury[J]. Pharmacogenet Genomics, 2016, 26(5):218-224.
- [7] LENORMAND C, BAUSINGER H, GROSS F, et al. HLA-DQA2 and HLA-DQB2 genes are specifically expressed in human langerhans cells and encode a new hla class ii molecule [J]. J Immunol, 2012, 188(8):3903-3911.
- [8] AHMED A, ADIGA V, NAYAK S, et al. Circulating HLADR + CD4⁺ effector memory T cells resistant to CCR1 and PD-L1 mediated suppression compromise reg-

- [3] 汤丽霞,郭庆华.某市放射工作人员职业健康状况调查分析[J].职业卫生与应急救援,2020,38(2):169-170.
- [4] 中华人民共和国国家卫生与计划生育委员会.放射工作人员健康要求:GBZ98-2017[S].北京:中国标准出版社,2017.
- [5] 刘秋英,张爱华,李其锋,等.广东省放射工作人员外周血细胞资料分析[J].中国工业医学杂志,2016,29(6):447-448.
- [6] 苏艺伟,王建宇,张燕,等.低剂量电离辐射对核电工业放射工作人员外周血细胞的影响[J].中华劳动卫生职业病杂志,2020,38(8):633-635.
- [7] 刘东仁,张琳,刘玉龙,等.山东省放射工作人员五年外周血细胞计数与细胞遗传指标比较分析[J].中国辐射卫生,2018,27(4):322-326.
- [8] 顾晨曦,张恒东.淮安市 825 名医学放射工作人员血常规分析[J].江苏卫生事业管理,2019,30(9):1212-1215.
- [9] 龚力,孙爱娟,何谦,等.低剂量电离辐射效应及其对我国放射作业人员血液指标影响研究进展[J].中国职业医学,2018,45(1):115-118.
- [10] 许潇,刘祥,张杰,等.2015—2019 年内蒙古地区部分医学应用放射工作人员职业性外照射个人剂量监测结果与分析[J].中华放射医学与防护杂志,2021,41(2):104-109.
- [11] 张品华,苏垠平,李小亮,等.2020 年全国医疗机构放射工作人员个人剂量监测异常数据分析[J].中华放射医学与防护杂志,2021,41(9):695-699.

(收稿日期:2021-04-11 修回日期:2021-10-22)

(上接第 496)

- [14] WUILLEMIN N, ADAM J, FONTANA S, et al. HLA haplotype determines hapten or p-i t cell reactivity to flucloxacillin[J]. J Immunol, 2013, 190(10):4956-4964.
- [15] AMSTUTZ U, SHEAR N H, RIEDER M J, et al. Recommendations for HLA-B * 15:02 and HLA-A * 31:01 genetic testing to reduce the risk of carbamazepine-induced hypersensitivity reactions [J]. Epilepsia, 2014, 55(4):496-506.
- [16] NICOLETTI P, WERKA N, SAWLE A, et al. HLA-DRB1 * 16:01-DQB1 * 05:02 is a novel genetic risk factor for flupirtine-induced liver injury[J]. Pharmacogenet Genomics, 2016, 26(5):218-224.
- [17] LENORMAND C, BAUSINGER H, GROSS F, et al. HLA-DQA2 and HLA-DQB2 genes are specifically expressed in human langerhans cells and encode a new hla class ii molecule [J]. J Immunol, 2012, 188(8):3903-3911.
- [18] AHMED A, ADIGA V, NAYAK S, et al. Circulating HLADR + CD4⁺ effector memory T cells resistant to CCR1 and PD-L1 mediated suppression compromise reg-

- ulatory T cell function in tuberculosis[J]. PLoS Pathog, 2018, 14(9):e1007289.
- [19] ALESSIO G, AMBRA N, FABRIZIO A, et al. Immune-mediated drug-induced liver injury: immunogenetics and experimental models [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9):4557.
- [20] SARAAY I, PANDEY K, SHARMA M, et al. Predicting promiscuous antigenic T cell epitopes of Mycobacterium tuberculosis mymA operon proteins binding to MHC class I and class II molecules infection[J]. Infect Genet Evol, 2016, 44:182-189.
- [21] KIM S H, LEE S K, KIM S H, et al. Antituberculosis drug-induced hypersensitivity syndrome and its association with human leukocyte antigen[J]. Elsevier, 2013, 93(2):270-274.
- [22] DENG X M, LUYUNDYK J P, GANEY P E, et al. Inflammatory stress and idiosyncratic hepatotoxicity: hints from animal models [J]. Pharmacol Rev, 2009, 61(3):262-282.

(收稿日期:2021-03-28 修回日期:2021-09-11)