

评估磺胺甲基异恶唑及/或甲氧苄氨嘧啶引发药物过敏反应风险的方法

5 **技术领域**

本发明提供一种评估引发药物过敏反应风险的方法，尤指抗生素磺胺甲基异恶唑（Sulfamethoxazole）及/或甲氧苄氨嘧啶（Trimethoprim）引发药物过敏反应风险的方法。

10 **背景技术**

药物过敏反应（Drug Hypersensitivity Reactions）一直以来为临床重大问题，其表现非常多样化，从轻微丘疹（maculopapular eruption, MPE）、固定型药疹（fixed drug eruption, FDE）至严重皮肤药物过敏反应（severe cutaneous adverse drug reactions, SCAR），包含：药物疹合并嗜伊红血症及全身症状（drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS）、史蒂文斯-琼森症候群（Stevens Johnson Syndrome, SJS）及毒性表皮坏死症（toxic epidermal necrolysis, TEN）等。药物过敏常和免疫反应有关，若曾对某种药物过敏的病人，之后又使用同一种药物，则第二次的药物过敏反应将发生的更迅速且更严重。

磺胺甲基异恶唑及甲氧苄氨嘧啶（商品名为扑菌特錠，Baktar™ 或 Bactrim™，以下简称为扑菌特錠）为广效型杀菌剂，常被用来治疗葡萄球菌、链球菌、肺炎双球菌、大肠菌、赤痢菌及绿脓菌引起的感染发炎症，如：呼吸道、肠胃道、泌尿道、生殖道、皮肤、耳鼻喉、眼睛及口腔的感染症。临床上不乏因磺胺甲基异恶唑及/或甲氧苄氨嘧啶引发药物过敏反应的案例，其更被认为为容易引起 SJS/TEN 的药物之一。先前文献曾指出，在欧洲族群中磺胺甲基异恶唑引发 SJS/TEN 与 HLA-B*38 有关联 [Lonjou 等，Pharmacogenet Genomics, 2008]，然而此关联性并不见于亚洲人种，因此，对于磺胺甲基异恶唑及/或甲氧苄氨嘧啶引起亚洲人种药物过敏反应的风险评估之需求仍然存在。本发明解决此需要。

发明内容

本发明提供一种评估患者发展出抗生素磺胺甲基异恶唑及/或甲氧苄氨嘧啶引发药物过敏反应风险的方法，其中药物过敏反应包括：斑丘疹、固定型药疹及严重皮肤药物过敏反应。该严重皮肤药物过敏反应包含：史帝文生-琼森症候群、毒性表皮坏死症或药物疹合并嗜伊红血症及全身症状。本发明发现 HLA-B*1301 等位基因与抗生素磺胺甲基异恶唑及/或甲氧苄氨嘧啶所引发的药物过敏反应有关。

明确言之，本发明提供一种评估患者因药物而发展出药物过敏反应风险的方法，包括测定HLA-B*1301等位基因的存在，其中该HLA-B*1301等位基因的存在为药物过敏反应风险的指标。

在一个或多个实施方案中，该药物为抗生素扑菌特锭（磺胺甲基异恶唑及甲氧苄氨嘧啶）。

在一个或多个实施方案中，该药物为抗生素磺胺甲基异恶唑。

在一个或多个实施方案中，该药物为抗生素甲氧苄氨嘧啶。

在一个或多个实施方案中，药物过敏反应包括但不限于：斑丘疹、固定型药疹、史帝文生-琼森症候群、毒性表皮坏死症、药物疹合并嗜伊红血症及全身症状。

目前研究显示，HLA-B*1301等位基因并不存在欧洲人种与非洲人种。

在一个或多个实施方案中，患者带有HLA-B*1301等位基因。

在一个或多个实施方案中，患者为亚洲人。

在一个或多个实施方案中，患者并非欧洲人种或非洲人种。

本发明提供检测 HLA-B*1301 等位基因的试剂在制备用于评估抗生素磺胺甲基异恶唑及/或甲氧苄氨嘧啶引发药物过敏反应的风险的试剂盒中的用途。

在一个或多个实施方案中，所述药物过敏反应包括：斑丘疹、固定型药疹、史帝文生-琼森症候群、毒性表皮坏死症、药物疹合并嗜伊红血症及全身症状。

HLA-B*1301 等位基因的存在代表该患者比 HLA-B*1301 等位基因不存在的患者具有高于一倍以上，高于二倍以上，高于三倍以上，高于四倍以上，高于五倍以上，高于六倍以上，高于七倍以上，高于八倍以上，高于九倍以上，高于十倍以上，高于十一倍以上，高于十二倍以上，高于十三倍以上，高于十

四倍以上，高于十五倍以上，高于十六倍以上，高于十七倍以上，高于十八倍以上，高于十九倍以上，高于二十倍以上，高于三十倍以上，高于四十倍以上，高于五十倍以上，高于六十倍以上，高于七十倍以上，高于三倍至高于十七倍或高于一倍至高于十七倍药物过敏反应的风险。

- 5 可采用相关技术上已知任何方法检测等位基因的存在，例如（但不限于）：使用与编码该等位基因的核酸特异性杂交的寡核苷酸测定，血清定型法或显微细胞毒性法来测定等位基因的 cDNA、RNA 或蛋白质产物[Kenneth D. McClatchey. Clinical Laboratory Medicine. 2002]。

- 10 在一个或多个实施方案中，与核酸特异性杂交的寡核苷酸测定使用来自患者外周血外周血的 DNA 进行测定。其中具特异性的寡核苷酸可针对 HLA-B*1301 等位基因中最具变异性的序列进行设计，如：外显子 2 及外显子 3，其序列如图 1 和 SEQ ID NO:1 所示。

- 15 在一个或多个实施方案中，所使用的寡核苷酸序列为 5'-GGAGCCCCGCTTCATCACC-3'（SEQ ID NO:2）及 5'-TCCTTGCCGTCGTAGGCTAA -3'（SEQ ID NO:3）（图 1 序列下划线标识处）。

在一个或多个实施方案中，血清定型法或显微细胞毒性法使用来自患者外周血 RNA、蛋白质、细胞或血清进行测定。

- 20 本发明提供评用于评估抗生素磺胺甲基异恶唑及/或甲氧苄氨嘧啶引发药物过敏反应的风险的试剂，此试剂检测 HLA-B*1301 等位基因的存在，其中 HLA-B*1301 等位基因的存在代表药物过敏反应的风险，其中，所述药物过敏反应包括：斑丘疹、固定型药疹、史蒂文斯-琼森症候群、毒性表皮坏死症、药物疹合并嗜伊红血症及全身症状。

附图说明

- 25 图 1：HLA-B*1301 等位基因外显子 2 及外显子 3 序列。其中小写序列为连接外显子 2 及外显子 3 的内含子。连接顺序为外显子 2-内含子-外显子 3。

具体实施方式

本发明提供一种评估患者发展出抗生素磺胺甲基异恶唑及/或甲氧苄氨嘧

啖药物过敏反应的危险性的方法，药物过敏反应包括：斑丘疹、固定型药疹及严重皮肤药物过敏反应，该严重皮肤药物过敏反应包含：史蒂文生-约翰逊症候群、毒性表皮坏死症或药物疹合并嗜伊红血症及全身症状。本发明发现 HLA-B 等位基因，HLA-B*1301，与抗生素磺胺甲基异恶唑及/或甲氧苄氨嘧啶所诱发的药物过敏反应有关。

在一实施例中，我们收集 76 位扑菌特锭药物过敏的患者进行 HLA 定型并与 482 位一般族群健康人进行比较分析。结果显示，76 位药物过敏反应 (DHR) 患者中有 24 位带有 HLA-B*1301 (31.58%)，其中包括严重皮肤过敏 (SCAR) 患者、斑丘疹 (MPE) 患者和固定型药疹 (FDE) 患者。相较之下，482 位一般健康人中只有 58 位带有 HLA-B*1301 (12.03%)。进一步分析统计指出，HLA-B*1301 与扑菌特锭引起的药物过敏反应有显著相关性 (DHR vs. 对照: $P=4.04 \times 10^{-5}$, $OR=3.37$ (1.93-5.88)，敏感性: 31.58%，特异性: 87.97%) (如表 1)。尤其针对严重皮肤过敏 (SCAR) 患者，HLA-B*1301 相关性更为显著 (SCAR vs. 对照: $P=4.52 \times 10^{-5}$, $OR=17.06$ (4.29-67.81)，敏感性: 70.00%，特异性: 87.97%)。由以上结果得知 HLA-B*1301 可以被用来评估扑菌特锭、磺胺甲基异恶唑或甲氧苄氨嘧啶引发药物过敏反应的风险。

表 1: 76 位扑菌特锭药物过敏反应患者与 482 位一般健康人的 HLA-B*1301 基因型分析比较。

表型	<i>HLA-B*13:01</i> N (%)	总共 N	OR (95% CI)	P 值
DHRs	24 (31.58%)	76	3.37 (1.93~5.88)	4.04×10^{-5}
SCAR	7 (70.00%)	10	17.06 (4.29~67.81)	4.52×10^{-5}
对照	58 (12.03%)	482		

20

因此，本发明提供一种评估患者在服用药物后发展出药物过敏反应的风险的方法，包括测定 HLA-B*1301 等位基因的存在，其中 HLA-B*1301 等位基因的存在为药物过敏反应危险性的指标。该药物为抗生素磺胺甲基异恶唑及/或甲氧苄氨嘧啶。药物过敏反应包括斑丘疹 (MPE)、固定型药疹 (FDE)、史蒂

文生—琼森症候群（SJS）、毒性表皮坏死症（TEN）、药物疹合并嗜伊红血症及全身症状（DRESS）。

前文针对本发明的较佳实施例为本发明的技术特征进行具体的说明；惟，熟悉此项技术之人士当可在不脱离本发明之精神与原则下对本发明进行变更
5 与修改，而该等变更与修改，皆应涵盖于如下申请专利范围所界定之范畴中。

权 利 要 求 书

1、一种评估患者发展出药物过敏反应风险的方法，包括测定 HLA-B * 1301 等位基因的存在，其中存在该 HLA-B * 1301 等位基因代表该患者比不存在
5 HLA-B * 1301 等位基因的患者发展出药物过敏反应的风险高，其中该药物为抗生素磺胺甲基异恶唑。

2、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，该药物进一步包含甲氧苄氨嘧啶。

3、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，该药物过敏反应包括至少
10 一种选自以下的药物过敏反应：斑丘疹、固定型药疹、史帝文生-琼森症候群、毒性表皮坏死症及药物疹合并嗜伊红血症及全身症状。

4、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，该药物过敏反应为严重皮肤过敏反应。

5、根据权利要求 1 所述的方法，其特征在于，采用来自患者外周血的 DNA、
15 RNA、蛋白质、细胞或血清测定该 HLA-B * 1301 等位基因是否存在。

6、一种评估患者药物发展出过敏反应风险的检验试剂，其特征在于，所述检验试剂用于测定 HLA-B * 1301 等位基因的存在，其中 HLA-B * 1301 等位基因的存在代表该患者比不存在 HLA-B * 1301 等位基因的患者发展出药物过敏反应的风险更高，其中该药物为抗生素磺胺甲基异恶唑。

7、根据权利要求 6 所述的试剂，其特征在于，该药物进一步包含甲氧苄氨嘧啶。
20

8、根据权利要求 6 所述的试剂，其特征在于，该药物过敏反应包括至少一种选自以下的药物过敏反应：斑丘疹、固定型药疹、史帝文生-琼森症候群、毒性表皮坏死症及药物疹合并嗜伊红血症及全身症状（drug rash with
25 eosinophilia and systemic symptoms, DRESS）。

9、根据权利要求 6 所述的试剂，其特征在于，该药物过敏反应为严重皮肤过敏反应。

10、根据权利要求 6 所述的试剂，其特征在于，该试剂包含与编码该 HLA-B * 1301 等位基因的核酸特异性杂交的寡核苷酸。

11、检测 HLA-B*1301 等位基因的试剂在制备用于评估抗生素磺胺甲基异恶唑及/或甲氧苄氨嘧啶引发药物过敏反应的风险的试剂盒中的用途。

12、根据权利要求 11 所述的用途，其特征在于，试剂包含与编码该 HLA-B*1301 等位基因的核酸特异性杂交的寡核苷酸。

5 13、根据权利要求 11 所述的用途，其特征在于，该药物过敏反应包括至少一种选自以下的药物过敏反应：斑丘疹、固定型药疹、史帝文生-琼森症候群、毒性表皮坏死症及药物疹合并嗜伊红血症及全身症状。

14、根据权利要求 11 所述的用途，其特征在于，该药物过敏反应为严重皮肤过敏反应。

10