

HLA-B*1301 等位基因的用途

技术领域

本发明涉及 HLA-B*1301 等位基因的用途，特别涉及 HLA-B*1301 等位
5 基因作为氨苯砜综合征风险遗传标记中的应用。

背景技术

MHC(主要组织相容性复合体, major histocompatibility complex)是与移植物排斥反应有关的基因复合体, 人类的 MHC 命名为 HLA (Human Leukocyte A system)。丰富的多态性(polymorphism)是 HLA 基因系统的一个最重要特点。HLA 复合体中很多基因座位的 DNA 序列在人群中存在许多变异体, 称为等位基因(allele)。HLA 等位基因系统位于第 6 号染色体上。由于人类是随机婚配的杂合群体, 因此对每一个个体而言, HLA 等位基因完全相同的概率极小, 这不仅使 HLA 成为人体中多态性最丰富的系统, 也使每一个个体所具有的 HLA 等位基因及其产物可以成为显示该个体
10 独特性的生物学“身份证”, 即个体性(individuality)的标志。HLA 系统的多态性保证了种群能显示对各种病原体合适的免疫应答, 以保证群体的延续及维持其稳定性。多个 HLA 分子已经被发现与不同种群的药物反应相关。例如 HLA-B*1502 等位基因在中国和泰国种群中或者 HLA-A*3101 等位基因在高加索和日本种群与卡马西平所致的药物超敏反应相关; HLA-B*5701
20 等位基因在高加索人群中与阿巴卡韦所致的药物反应相关; HLA-B*5801 等位基因在中国种群中与别嘌醇所致的药物反应相关; 迄今为止, 尚没有哪种药物反应与 HLA-B*1301 等位基因相关, 但是既往曾报道该位点与三氯乙烯(一种工业溶剂)所致的过敏性皮炎相关(Li H, Dai Y, Huang H, et al. HLA-B*1301 as a biomarker for genetic susceptibility to
25 hypersensitivity dermatitis induced by trichloroethylene among workers in China. Environ Health Perspect 2007;115:1553-6)。

氨苯砜(4,4'-二氨基二苯砜, DDS)于 1908 年合成, 具有抗感染及抗炎作用。该药单用或与其他药物联合可广泛应用于治疗感染性疾病(如麻风病、疟疾、放线菌感染引起的疾病及 HIV 感染后所致的卡氏肺囊虫肺炎)或用于以中性粒细胞或嗜酸细胞异常浸润为特点的慢性炎症性疾病
30 (如自身免疫性大疱病、持久性隆起性红斑、脓疱型银屑病、坏疽性脓皮

病、痤疮)。此外,该药还可以用于风湿性关节炎的治疗,同时对急性缺血性中风患者的神经具有一定的保护作用。

既往的流行病学研究资料显示,约有 0.5-3% 的接受 DDS 治疗的患者可发生药物高敏综合症,死亡率约为 11-13%。早在 1949 年,学者 Lowe 就注意到了这种现象, 1951 年该病正式定名为“氨苯砒高敏综合征”(DHS)。DHS 是一种严重的个体对药物的异质性反应,多于接受 DDS 治疗后 4-6 周内出现,在临床上表现为高热,皮疹,并可累及内脏(多累及肝脏和血液系统),严重者可出现器官功能衰竭。随着 DDS 在世界范围内应用于麻风病联合化疗及 HIV 感染后所致的卡氏肺囊虫肺炎化学预防,DHS 的发生率明显升高。最近的一篇对已发表的流行病学文章的系统性回顾总结 DHS 的患病率大约在 1.4%。但迄今为止,尚没有一个可靠的检测方法可以预测 DHS 的风险性。

发明公开

本发明所要解决的技术问题是提供 HLA-B*1301 等位基因在作为氨苯砒综合征风险遗传标记中的新用途。

本发明所提供的新用途是下述 1)-7) 中的至少一种:

- 1) 检测人是否具有 HLA-B*1301 等位基因的物质在制备检测或评价人发生应答于氨苯砒的药物不良反应风险的产品中的应用;
- 2) 检测人是否具有 HLA-B*1301 等位基因的物质在制备检测或评价人发生氨苯砒高敏综合征风险的产品中的应用;
- 3) 检测人是否具有 HLA-B*1301 等位基因的物质在制备氨苯砒高敏综合症筛查产品中的应用;
- 4) 检测或评价人发生应答于氨苯砒的药物不良反应风险的方法,所述方法包括检测人是否具有 HLA-B*1301 等位基因,其中,具有 HLA-B*1301 等位基因的人使用氨苯砒后发生药物不良反应风险高于不具有 HLA-B*1301 等位基因的人,一对同源染色体的两个染色体均具有 HLA-B*1301 等位基因的人使用氨苯砒后发生药物不良反应风险高于一对同源染色体中只有一个染色体具有 HLA-B*1301 等位基因的人;
- 5) 检测或评价人发生氨苯砒高敏综合征风险的方法,所述方法包括检测人是否具有 HLA-B*1301 等位基因,其中,具有 HLA-B*1301 等位基因

的人使用氨苯砒后发生氨苯砒高敏综合征的风险高于不具有 HLA-B*1301 等位基因的人，一对同源染色体的两个染色体均携带 HLA-B*1301 等位基因的人使用氨苯砒后发生氨苯砒高敏综合征的风险高于一对同源染色体中只有一个染色体携带 HLA-B*1301 等位基因的人；

5 6) 一种开发治疗应答于氨苯砒的药物不良反应的方法，其包括使用 HLA-B*1301 等位基因作为靶点的测定法来鉴别和/或筛选候选药物；

7) 一种开发治疗氨苯砒高敏综合症的方法，其包括使用 HLA-B*1301 等位基因作为靶点的测定法来鉴别和/或筛选候选药物；

8) 检测或评价人发生应答于氨苯砒的药物不良反应风险的产品，所
10 述产品含有检测人是否具有 HLA-B*1301 等位基因的物质。

其中，上述 1)、2)、3) 和 8) 中检测人是否具有 HLA-B*1301 等位基因的物质可为本领域已知的任一种检测等位基因存在的方法所用的试剂、试剂盒和/或仪器，如通过下述至少一种方法确定 HLA-B*1301 等位基因存在所用的试剂、试剂盒和/或仪器：DNA 特异性杂交法、以 PCR 为基础的 HLA 测序分型法以及 HLA 血清学分型法。其中，以 PCR 为基础的 HLA 测序分型法中采用的 PCR 引物具体可为引物对 1 和/或引物对 2。所述引物对 1 由 SEQ ID No. 1 和 SEQ ID No. 2 所示的单链 DNA 组成；引物对 2 由 SEQ ID No. 3 和 SEQ ID No. 4 所示的单链 DNA 组成。在本发明的一个实施例中，上述 1)、2)、3) 和 8) 中检测人是否具有 HLA-B*1301 等位基因的物质为
15 所述引物对 1 和/或引物对 2，或含有所述引物对 1 和/或引物对 2 的试剂盒。
20 上述 1)、2)、3) 和 8) 中检测人是否具有 HLA-B*1301 等位基因的物质还可为检测人是否具有 HLA-B*1301 等位基因的等价遗传标记物的方法中所采用的试剂、试剂盒和/或仪器，HLA-B*1301 等位基因的等价遗传

25 标记物的存在指示 HLA-B*1301 等位基因的存在。上述 4) 和 5) 中检测人是否具有 HLA-B*1301 等位基因还可通过检测 HLA-B*1301 等位基因的等价遗传标记物而测定，HLA-B*1301 等位基因的等价遗传标记物的存在指示 HLA-B*1301 等位基因的存在。该等价遗传标记物是连接于 HLA-B*1301 等位基因的遗传标记物。所述等价遗传标记物可以是单核苷酸多态性

30 (single nucleotide polymorphism, 缩写 SNP)、简单重复序 (SSR) 标

记等, 如 rs114740545、rs116111301、rs115901473、rs115087954、
rs115675600、rs187280524、rs114242707、rs117901686、rs144295468、
rs116670002、rs114025781、rs150578601、rs184663538、rs147436789、
rs116727474、rs181134814、rs114738037、rs116559955、rs140019442、
5 rs115099160、rs114269118、rs116702376、rs114044189、rs75031011、
rs114703573、rs116990865、rs116352528、rs115467821、rs114557543、
rs115169469、rs114174160、rs148933000、rs139232749、rs191781678、
rs116299045、rs115919658、rs184804684、rs115314010、rs114560740、
rs116664449、rs116590236、rs114042808、rs115282162、rs191351745、
10 rs142449668、rs138476012、rs116791918、rs114619879、rs145574701、
rs186013251、rs116394756、rs144957773、rs149868923、rs117015327、
rs146938564、rs144519211、rs116800609、rs115438047、rs116238756、
rs115579895、rs114934557、rs115644116、rs184278614、rs115512397、
rs117674267、rs117357765、rs187285424、rs115938217、rs144112558、
15 rs143310386、rs117948233、rs116143597、rs115618393、rs118069711、
rs114558979、rs114430391、rs116545227、rs114871120、rs186776456、
rs115144194、rs114466888、rs116050364、rs117554535、rs138890419、
rs117416412、rs187053286、rs138585202、rs114790460、rs182307981、
rs116799594、rs117177835、rs115493428、rs147420529、rs143510919、
20 rs115271465、rs148814200、rs146667604、rs145848766、rs116182888、
rs139753005、rs151055597、rs142876154、rs114596560、rs147187739、
rs117882759、rs150312141、rs138525703、rs150009117、rs114955269、
rs141690290、rs114673459、rs115461077、rs190715652、rs116270078、
rs189405064、rs115840422、rs141629269、rs145194724、rs149956121、
25 rs139220743、rs193127702、rs116309554、rs114342076、rs139930000、
rs145959074、rs142459425、rs182634314、rs137882198、rs115709299、
rs149636715、rs150064319、rs190220726、rs114486436、rs139261704、
rs142035154、rs146509511、rs188267792、rs183291469、rs114495987、
rs116690463、rs142716612、rs115326349、rs114215172、rs115305111、
30 rs150528380、rs114842164、rs115766057、rs116766359、rs114463114、

rs150105195、rs142447081、rs114212906、rs114475434、rs115827739、
rs189111115、rs115681000、rs116255593、rs115130140、rs116619302、
rs115660274、rs115068492、rs115683494、rs116193620、rs114233831、
rs115655546、rs116812555、rs115586038、rs115967895、rs115837294、
5 rs185848342、rs117652729、rs192118756、rs189253569、rs116429420、
rs115212249、rs116599568、rs115588141、rs117168997、rs116208261、
rs115372244、rs118005849、rs117246836、rs117200577、rs114618162、
rs111841098、rs114370548、rs115788187、rs137884196、rs114251983、
rs115690605、rs116815392、rs114999980、rs116234368、rs117604452、
10 rs115646358。

在实际应用中，可采用罗氏 454 公司开发的 Genome Sequencer FLX
system 等二代测序仪和 PCR-SSOP-Luminex（主要仪器是美国 Luminex 公
司的 Luminex100、200、3D 流式点阵仪），PCR-SSP，Sanger 测序（AB 公
司的一代测序仪，3130，3130XL，3730，3730XL）等检测人是否具有
15 HLA-B*1301 等位基因。

上述 1）、2）、3）和 8）中的产品可为试剂或试剂盒，还可为试剂
或试剂盒和仪器的组合产品。

上述 4）和 5）中检测人是否具有 HLA-B*1301 等位基因可采用本领域
已知的任一种检测等位基因存在的方法，如 DNA 特异性杂交法、以 PCR 为
20 基础的 HLA 测序分型法和/或 HLA 血清学分型法。

上述用途中，可以通过使用待测人的外周血制备的 DNA、RNA、蛋白质、
细胞或血清来检测人是否具有 HLA-B*1301 等位基因。

上述 6）和 7）中，具体可将表达 HLA-B*1301 等位基因的离体细胞与
待测药物接触，结合于 HLA-B*1301 等位基因的待测药物易于抑制
25 HLA-B*1301 等位基因的表达和/或功能，将结合于 HLA-B*1301 等位基因的
待测药物作为候选药物进一步测试其治疗应答于氨苯砒的药物不良反应
如氨苯砒高敏综合症的效力。

所述药物不良反应是不希望的且非故意的药物作用，如在用于预防、
诊断或治疗的剂量下发生的不良反应。如果一名患者发生药物不良反应的
30 几率高于普通人群发生药物不良反应的几率，那么该患者具有发生药物不

良反应的风险。

在本申请的一个实施例中，对由 76 名 DHS 患者和 1034 名非 DHS 临床对照者组成的群体的研究结果表明，具有一个 HLA-B*1301 等位基因（一对同源染色体中只有一个染色体携带 HLA-B*1301 等位基因）的人，其使用 DDS 后发生 DHS 的风险是不具有 HLA-B*1301 等位基因的人的 37.53 倍（置信水平 0.95 上的置信区间是（18.80，74.94））；具有两个 HLA-B*1301 风险等位基因（一对同源染色体的两个染色体均携带 HLA-B*1301 等位基因）的人，其使用 DDS 后发生 DHS 的风险是不具有 HLA-B*1301 等位基因的人的 110.8 倍（置信水平 0.95 上的置信区间是（25.85，474.54））。

附图说明

图 1 为 HLA 区域的关联信号。

A 显示 *HLA-B*1301*（箭头所示）是 MHC 区域最显著关联的等位基因。重组率用浅蓝色的峰型图表示。导入的 SNPs，等位基因和氨基酸用圆形标注，而菱形代表着分型的 SNPs。不同的颜色代表了这些 SNPs、等位基因和氨基酸和 HLA-B*1301 位点关联的程度。红色，关联系数 > 0.8 ；橙色，关联系数 $= 0.5-0.8$ ；黄色，关联系数 $= 0.2-0.5$ ；灰色，关联系数 < 0.2 ；白色，关联系数 $= 0$ 。

B 显示通过控制 HLA-B*1301 位点进行条件分析后 MHC 区域的关联信号图，没有剩余的关联信号被观察到，显示该区域仅有 HLA-B*1301 这一个独立的信号。

图 2 为采用 HLA-B*1301 作为预测标记对 DHS 进行风险预测的接受者操作特性曲线。

实施发明的最佳方式

以下的实施例便于更好地理解本发明，但并不限定本发明。下述实施例中的实验方法，如无特殊说明，均为常规方法。

下述实施例中所用的材料、试剂等，如无特殊说明，均可从商业途径得到。

实施例 1、HLA-B*1301 等位基因是氨苯砒高敏综合征的风险遗传标记

一、样本

样本为人的外周血，包括病例样本、临床对照样本和健康对照样本。

1、病例样本

在研究中包含了76名中国的DHS患者（39名用于研究的发现阶段，37名用于研究的验证阶段）。该76名患者因患麻风病接受联合化疗时应用了DDS。患者中男女比例为1.6:1，平均年龄为38岁。从开始服用DDS到出现DHS临床症状的时间为2-8个周（平均32.79天）。最常见的皮损为斑丘疹（57.7%），其次为剥脱性皮炎（38.5%），猩红热样红斑（7.7%），口腔糜烂（1.3%）。系统受累症状为：发热（83.1%），肝功能异常（74.4%），淋巴结肿大（34.6%）。实验室检查结果示血清肝酶异常升高：58名患者谷丙转氨酶明显升高，49名患者天冬氨酸转氨酶明显升高，37名患者血红蛋白降低，35名患者血清胆红素异常升高。DHS的诊断依据于患者的病史，临床表现及实验室检查。

2、临床对照样本

研究中临床对照样本包括1034名非DHS患者（833名用于发现阶段，201名用于验证阶段），该1034名非DHS患者均曾经是麻风病患者，均全部采用DDS作为联合化疗方案的一部分用于麻风病的治疗，这些临床对照样本均未出现过DHS的临床症状或异常的生物学指标。

这些临床对照样本和病例样本在地域和民族上基本匹配。

3、健康对照样本

研究中健康对照样本包括1944名健康对照用于评估HLA-B*1301在中国人群中的频率。其中951名来自广东，523名来自山东，470名来自云南。

其中，麻风病患者的诊断标准是符合下述4条中的2条或2条以上，或符合第3条者确立诊断：1、皮损伴有感觉障碍及闭汗，或有麻木区；2、周围神经受累，表现为神经干粗大伴相应功能障碍；3、皮损组织切片或组织液涂片查到麻风杆菌；4、病理可见特征性改变。

健康对照者的诊断标准：无麻风病史及其他传染病病史，无其他自身免疫性疾病病史及家族史。

二、方法

1、发现阶段

采用Illumina-660芯片（Illumina Human 660W-Quad beadchip）对病例样本中的39名DHS患者和临床对照样本中的833名非DHS患者进行

了基因分型,将 39 名 DHS 患者和 833 名非 DHS 患者共 430,276 个 SNPs 用于全基因组扫描发现阶段的数据分析。

利用亚洲人 HAPMAP (国际人类单体型图计划) 参考序列 (包括北京汉族中国人, 东京的中国人和日本人共 178 个个体) 对病例样本中的 39 名 DHS 患者和临床对照样本中 833 名非 DHS 患者的每个个体进行 HLA 等位基因 (二分和四分) 及氨基酸的导入分析, 总共 66 个经典的 HLA 二分等位基因, 118 个经典的四分 HLA 等位基因, 497 个多态性氨基酸位置和 4206 个 SNPs 被导入, 并同 4636 个分型获得的 SNPs 共同进行关联分析。关联分析结果 (图 1 中 A) 显示位于 6 号染色体 MHC 区域 (物理距离在 26,000,000-34,000,000) (NCBI build 37) 的单核苷酸多态性位点与氨苯砒临床应用后所产生的氨苯砒高敏综合征相关。通过对该区域采用 logistic 回归分析将阳性相关信号界定与 HLA-B*1301 和 HLA-C*0304 位点。这两个位点的关联系数是 0.74。另外对 HLA-B*13 二分等位基因和 497 个多态性氨基酸位置进行关联分析显示, 虽然其也具备关联信号, 但均弱于 HLA-B*1301。如果控制 HLA-B*1301 则 MHC 区域未见其他独立的信号 (图 1 中 B)。综上显示 HLA-B*1301 是 DHS 最主要的风险等位基因, HLA-B*1301 ($P=2.04 \times 10^{-16}$; OR 为 21.67, 置信水平 0.95 上的置信区间是 (10.41, 45.12))。

2、验证阶段

为了进一步验证 HLA-B*1301 等位基因的关联性, 采用 454 测序平台 (罗氏 454 公司开发的 Genome Sequencer FLX system) 对病例样本中另外 37 名 DHS 患者和临床对照样本中另外 201 名非 DHS 患者 (从全部 1089 名验证对照中随机选取) 进行了 HLA 分型。其中, 分别采用引物对 1 和引物对 2 对样本的外周血基因组 DNA 进行 PCR 扩增 HLA-B*1301 等位基因。引物对 1 由 SEQ ID No. 1 和 SEQ ID No. 2 所示的单链 DNA 组成; 引物对 2 由 SEQ ID No. 3 和 SEQ ID No. 4 所示的单链 DNA 组成。

HLA 等位基因的召回采用 HLA Caller 软件 在 GATK 执行, 随后的关联分析采用 logistic 回归方法, 结果显示 *HLA-B*1301* (OR=23.54, 置信水平 0.95 上的置信区间是 (8.71, 63.62) ; $P=4.74 \times 10^{-10}$)。

30 3、联合分析

将发现和验证两个阶段的数据合并分析后发现 HLA-B*1301 等位基因与 DHS 具有很强的相关性：(OR=22.32, 置信水平 0.95 上的置信区间是 (12.40, 40.28) ; $P=6.32 \times 10^{-25}$)。

采用 454 测序平台 (罗氏 454 公司开发的 Genome Sequencer FLX system) 对病例样本中 76 名 DHS 患者和临床对照样本中 1034 名非 DHS 患者进行了 HLA 分型, 分型结果如表 1 所示。

表 1. HLA 分型结果

样本	不携带 HLA-B*1301 者	HLA-B*1301 杂合携带者	HLA-B*1301 纯合携带者
DHS 患者 (N=76)	10 (13.2%)	61 (80.3%)	5 (6.6%)
对照 (N=1034)	886 (85.5%)	144 (13.9%)	4 (0.4%)

注: 第一列中 N 为总样本数; 第 2-3 列中, 括号外的数字是样本数, 括号内的百分数是括号外的数字与总样本数的比值。

从表 1 的结果可以看出, 76 名 DHS 患者中, 真阳性样本数 (HLA-B*1301 携带者) 是 66, 假阴性样本数 (不携带 HLA-B*1301 者) 是 10; 1034 名非 DHS 患者中, 真阴性样本数 (不携带 HLA-B*1301 者) 是 886, 假阳性样本数 (HLA-B*1301 携带者) 是 148。采用 HLA-B*1301 作为预测标记对 DHS 进行风险预测的敏感度是 86.84%, 特异度是 85.69% (图 2)。其中, 敏感度=真阳性样本数 / (真阳性样本数+假阴性样本数) $\times 100\%$, 特异度=真阴性样本数 / (真阴性样本数+假阳性样本数) $\times 100\%$ 。HLA-B*1301 杂合携带者发生 DHS 的风险 $OR_{het} = 61 \times 886 / 10 \times 144 = 37.53$ (置信水平 0.95 上的置信区间是 (18.80, 74.94)) ; HLA-B*1301 纯合携带者发生 DHS 的风险 $OR_{hom} = 5 \times 886 / 10 \times 4 = 110.75$ (置信水平 0.95 上的置信区间是 (25.85, 474.54))。可见 HLA-B*1301 等位基因在 86.8% (66/76) 的 DHS 患者中携带, 但仅在 14.3% (148/1034) 的非 DHS 患者中携带。该分析结果显示, 如果个体具有一个 HLA-B*1301 风险等位基因 (HLA-B*1301 杂合

携带者)，则其使用 DDS 后发生 DHS 的风险是不具有 HLA-B*1301 等位基因的人的 37.5 倍（置信水平 0.95 上的置信区间是（18.8，74.9））；具有两个 HLA-B*1301 风险等位基因（HLA-B*1301 纯合携带者），则其使用 DDS 后发生 DHS 的风险是不具有 HLA-B*1301 等位基因的人的 110.8 倍（置信水平 0.95 上的置信区间是（25.9，474.5））。

最近一篇关于亚洲人群的综述推测 DHS 的患病率为 1.4%（Lorenz, Wozel et al. 2012）。基于这个患病率，我们计算阳性预测值是 7.9%，阴性预测值是 99.8%，阳性似然比是 6.07，阴性似然比是 0.1536。基于阳性似然比是 6.07，具有 HLA-B*1301 可使罹患 DHS 的风险性升至 7.9%；基于阴性似然比是 0.1536，则不具有 HLA-B*1301 可使 DHS 的发生率由 1.4% 降至 0.2%。对需接受 DDS 治疗的患者进行 HLA-B*1301 等位基因的筛查，阳性具有者不用该药，可大幅度降低 DHS 的发生率从 1.4%至 0.2%。根据从健康对照样本中 1944 名健康对照者（来自山东、云南、广东三省）所得数据，HLA-B*1301 等位基因在山东样本中的频率是 3.3%，在云南样本中的频率是 7.1%，广东是 8.2%，这与等位基因数据库中报道的 HLA-B*1301 等位基因在北方人群中的频率是（2-5%），南方种群是（5-20%）一致。鉴于该位点在中国人群连同一些亚洲国家中相对普遍存在，因此 DDS 应用前进行 HLA-B*1301 筛查并进行风险评估大有裨益。

工业应用

在实际应用中，可通过检测是否具有 HLA-B*1301 等位基因来预测需用 DDS 治疗的患者是否会发生 DHS。基于检测结果可以做风险预测，具有 HLA-B*1301 的个体，如用 DDS 治疗可能发生药物超敏反应，对于该类个体则建议使用其它药物替代治疗。不具有 HLA-B*1301 的个体，DDS 治疗后发生药物超敏反应的可能性很低，因而可安全使用。

权利要求

1、检测人是否具有 HLA-B*1301 等位基因的物质在制备检测或评价人发生应答于氨苯砒的药物不良反应风险的产品中的应用。

5 2、根据权利要求 1 所述的应用，其特征在于：所述应答于氨苯砒的药物不良反应为氨苯砒高敏综合征。

3、根据权利要求 2 所述的应用，其特征在于：所述检测人是否具有 HLA-B*1301 等位基因的物质为 a) 和/或 b)：

10 a)通过下述至少一种方法确定 HLA-B*1301 等位基因存在所用的试剂、试剂盒和/或仪器：DNA 特异性杂交法、以 PCR 为基础的 HLA 测序分型法以及 HLA 血清学分型法；

 b) 检测人是否具有 HLA-B*1301 等位基因的等价遗传标记物的方法中所采用的试剂、试剂盒和/或仪器，所述 HLA-B*1301 等位基因的等价遗传标记物的存在指示 HLA-B*1301 等位基因的存在。

15 4、检测人是否具有 HLA-B*1301 等位基因的物质在制备氨苯砒高敏综合征筛查产品中的应用。

5、根据权利要求 4 所述的应用，其特征在于：所述检测人是否具有 HLA-B*1301 等位基因的物质为 a) 和/或 b)：

20 a)通过下述至少一种方法确定 HLA-B*1301 等位基因存在所用的试剂、试剂盒和/或仪器：DNA 特异性杂交法、以 PCR 为基础的 HLA 测序分型法以及 HLA 血清学分型法；

 b) 检测人是否具有 HLA-B*1301 等位基因的等价遗传标记物的方法中所采用的试剂、试剂盒和/或仪器，所述 HLA-B*1301 等位基因的等价遗传标记物的存在指示 HLA-B*1301 等位基因的存在。

25 6、检测或评价人发生应答于氨苯砒的药物不良反应风险的产品，所述产品含有检测人是否具有 HLA-B*1301 等位基因的物质。

7、根据权利要求 6 所述的应用，其特征在于：所述检测人是否具有 HLA-B*1301 等位基因的物质为 a) 和/或 b)：

30 a)通过下述至少一种方法确定 HLA-B*1301 等位基因存在所用的试剂、试剂盒和/或仪器：DNA 特异性杂交法、以 PCR 为基础的 HLA 测序分型法以

及 HLA 血清学分型法；

b) 检测人是否具有 HLA-B*1301 等位基因的等价遗传标记物的方法中所采用的试剂、试剂盒和/或仪器，所述 HLA-B*1301 等位基因的等价遗传标记物的存在指示 HLA-B*1301 等位基因的存在。

- 5 8、检测或评价人发生应答于氨苯砒的药物不良反应风险的方法，其特征在于：所述方法包括检测人是否具有 HLA-B*1301 等位基因，其中，具有 HLA-B*1301 等位基因的人使用氨苯砒后发生应答于氨苯砒的药物不良反应风险高于不具有 HLA-B*1301 等位基因的人，一对同源染色体的两个染色体均携带 HLA-B*1301 等位基因的人使用氨苯砒后发生应答于氨苯砒的药物不良反应风险高于一对同源染色体中只有一个染色体携带 HLA-B*1301 等位基因的人。
- 10

9、根据权利要求 8 所述的方法，其特征在于：所述应答于氨苯砒的药物不良反应为氨苯砒高敏综合征。

- 10、一种开发治疗应答于氨苯砒的药物不良反应的方法，其包括使用 HLA-B*1301 等位基因作为靶点的测定法来鉴别和/或筛选候选药物。
- 15

11、一种开发治疗氨苯砒高敏综合症的方法，其包括使用 HLA-B*1301 等位基因作为靶点的测定法来鉴别和/或筛选候选药物。