

· 论著 · 二次研究 ·

# HLA-B\*5801基因多态性检测用于预测别嘌醇相关重症药疹的快速卫生技术评估



曹谨谨, 凌 亚, 张 捷, 张晶晶, 朱建国, 曹秀芳

苏州大学附属第一医院药学部 (江苏苏州 215006)

**【摘要】目的** 对 *HLA-B\*5801* 基因多态性检测用于预测别嘌醇相关重症药疹的准确性、敏感度、特异度和经济性进行快速卫生技术评估, 为临床决策提供循证依据。**方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Web of Science、Embase、WanFang Data、CNKI 数据库和卫生技术评估机构官方网站, 搜集关于 *HLA-B\*5801* 基因多态性检测的卫生技术评估报告、系统评价 /Meta 分析和药物经济学研究, 检索时限均从建库至 2023 年 12 月 31 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料和评价质量, 对研究结果进行定性分析。**结果** 共纳入文献 16 篇, 包括系统评价 /Meta 分析 5 篇及药物经济学研究 11 篇。结果显示, 出现重症药疹患者的 *HLA-B\*5801* 基因突变率显著高于别嘌醇耐受组 ( $P < 0.05$ )。2 项研究报道了 *HLA-B\*5801* 基因多态性检测结果预测重症药疹的敏感度和特异度, 敏感度分别为 0.78、0.93, 特异度分别为 0.96、0.89。经济学研究显示, 对于中国汉族、韩国、泰国等人群, 在接受别嘌醇治疗前进行 *HLA-B\*5801* 基因多态性检测具有成本 - 效果优势, 对于英国、美国 (白种人或西班牙裔)、新加坡和马来西亚等人群则不具有成本 - 效果优势。**结论** 我国汉族人群在接受别嘌醇治疗前进行 *HLA-B\*5801* 基因多态性检测并根据结果指导用药可以减少重症药疹风险, 且能降低治疗成本。

**【关键词】** 别嘌醇; *HLA-B\*5801* 基因检测; 重症药疹; 快速卫生技术评估

*HLA-B\*5801* gene polymorphisms detection in prediction of severe drug eruption associated allopurinol: a rapid health technology assessment

CAO Jinjin, LING Ya, ZHANG Jie, ZHANG Jingjing, ZHU Jianguo, CAO Xiufang

Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China

Corresponding author: CAO Xiufang, Email: 245830141@qq.com

**【Abstract】Objective** To evaluate the accuracy, sensitivity, specificity and economy of *HLA-B\*5801* gene polymorphisms detection in predicting allopurinol-related severe drug eruption before receiving allopurinol treatment using rapid health technology assessment (rHTA), to provide clinicians and policymakers with an efficient and convenient evidence-based basis. **Methods** PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Embase, WanFang Data, CNKI databases and the official website of health technology assessment (HTA) agency

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202403063

基金项目: 江苏省药学会 - 奥赛康医院药学基金项目 (A202314)

通信作者: 曹秀芳, 主管药师, Email: 245830141@qq.com

were electronically searched to collect HTA reports, systematic reviews/Meta-analyses and pharmaco-economic literature on the *HLA-B\*5801* gene polymorphisms detection from inception to December 31, 2023. Two reviewers independently screened studies, extracted data, assessed the included studies' quality, and analyzed and summarised the results. **Results** A total of 16 literature were included, of which 5 systematic reviews/Meta-analyses and 11 pharmaco-economic studies. The results showed that the *HLA-B\*5801* gene mutation rate was significantly higher in patients presenting with severe drug eruption than in the allopurinol-tolerant group ( $P < 0.05$ ). Two studies reported the sensitivity and specificity of the *HLA-B\*5801* gene polymorphisms assay for predicting severe drug eruption, the sensitivity of 0.78, 0.93, and specificity of 0.96, 0.89, respectively. The economic study showed that *HLA-B\*5801* gene polymorphisms detection before allopurinol treatment was cost-effective in Chinese Han, Korean, Thai populations, but not in British, American (Caucasian or Hispanic), Singaporean and Malaysian populations. **Conclusion** *HLA-B\*5801* gene polymorphisms detection before allopurinol treatment and guiding drug use according to the screening results in Chinese Han population can reduce the risk of severe drug eruption and treatment costs.

**【Keywords】** Allopurinol; *HLA-B\*5801* gene testing; Severe drug eruption; Rapid health technology assessment

别嘌醇是一种黄嘌呤氧化酶抑制剂，主要抑制体内尿酸合成，为指南推荐的一线降尿酸药物<sup>[1-2]</sup>。然而部分患者在接受别嘌醇治疗后会 出现严重皮肤不良反应（severe cutaneous adverse reactions, SCAR）又称重症药疹（severe drug eruption, SDE），其中史蒂文斯-约翰逊综合征（Stevens-Johnson syndrome, SJS）和中毒性表皮坏死松解症（toxic epidermal necrolysis, TEN）是 SDE 最严重的类型，SJS 和 TEN 的特征均为发热和皮肤黏膜病变，进而导致表皮坏死和脱落，总体病死率约为 25%<sup>[3]</sup>。

随着基因检测技术发展和临床广泛应用，药物基因组学研究发现，一些具有遗传异质性药物导致的不良反应与人类白细胞抗原（human leucocyte antigen, HLA）基因多态性具有显著的相关性，其中多项研究证实 *HLA-B\*5801* 基因突变与别嘌醇 SDE 之间具有相关性<sup>[4-5]</sup>，且 *HLA-B\*5801* 基因突变率在中国汉族人群中达到了 11.6%<sup>[6]</sup>。最新的中国痛风诊疗规范<sup>[2]</sup>，依据美国研究证据<sup>[7]</sup>，建议在开始使用别嘌醇前进行 *HLA-B\*5801* 基因多态性检测。然而，基因检测相对价格昂贵，且该技术在临床广泛应用的同时是否会导致医疗资源浪费，值得进一步

评估。

卫生技术评估（health technology assessment, HTA）是针对于某种特定的卫生技术，采用循证医学以及卫生经济学方法，以研究为基础、以实践为目的，对其技术特性、有效性、安全性、经济性和社会适应性等进行综合评估，为卫生政策决策者提供参考<sup>[8]</sup>。快速 HTA 通过简化工作流程，纳入既往的 HTA 报告、系统评价（systematic review, SR）/Meta 分析和药物经济学研究文献等进行数据分析与证据合成，具有时间短、时效性强的特征<sup>[9]</sup>。为探讨在接受别嘌醇治疗前进行 *HLA-B\*5801* 基因多态性检测并根据筛查结果指导用药的准确性、敏感度、特异度和经济性，本研究对 *HLA-B\*5801* 基因多态性检测结果预测别嘌醇相关 SDE 进行快速 HTA，以期为临床医生在使用别嘌醇前进行基因检测提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

#### 1.1.1 研究类型

公开发表的 SR/Meta 分析、药物经济学研究以及 HTA 报告。

### 1.1.2 研究对象与分组

①接受别嘌醇治疗并进行 *HLA-B\*5801* 基因多态性检测的高尿酸或痛风患者。分组方法：不良反应组为接受别嘌醇后出现 SDE 的患者，对照组为接受别嘌醇治疗后未出现 SDE 的患者或健康受试者；②高尿酸或痛风患者。分组方法：试验组为接受 *HLA-B\*5801* 基因多态性检测指导给药患者，基因检测阴性接受别嘌醇治疗，阳性更换降尿酸药物；对照组为常规使用别嘌醇患者，出现 SDE 更换降尿酸药物。

### 1.1.3 结局指标

① *HLA-B\*5801* 基因突变率 (*HLA-B\*5801* 基因突变率 = 基因检测阳性人数 / 总人数 × 100%)；②敏感度 [敏感度 = 真阳性人数 / (真阳性人数 + 假阴性人数)]；③特异度 [特异度 = 真阴性人数 / (真阴性人数 + 假阳性人数)]；④经济学指标：质量调整生命年 (quality adjusted life years, QALY)、最小成本、增量成本 - 效果比 (incremental cost effectiveness ratio, ICER)、意愿支付 (willingness to pay, WTP) 阈值。

### 1.1.4 排除标准

①重复发表的文献；②存在数据缺失或全文无法获取的文献；③非中文、英文文献；④研究类型不符或结局指标不适宜的文献。

## 1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Web of Science、Embase、WanFang Data、CNKI 等数据库以及国际卫生技术评估组织 (Health Technology Assessment International, HTAi) 和加拿大药物和卫生技术局 (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) 等 HTA 机构官方网站，搜集关于 *HLA-B\*5801* 基因多态性检测的 HTA 报告、SR/Meta 分析和药物经济学研究，检索时限均从建库至 2023 年 12 月 31 日。中文检索词包括：别嘌醇、*HLA-B\*5801*、重症药疹、严重皮肤不良反应、系统评价、荟萃分析、Meta 分析、成本、经济、费用；英文检索词包括：Allopurinol、*HLA-B5801*、severe cutaneous adverse reactions、systematic review、meta-analysis、cost、economic。以 PubMed 数据库为例，具体检索策略见框 1。

### 1.3 文献筛选、资料提取和质量评价

由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对，如遇分歧，由双方讨论或者咨

```
#1 Allopurinol [Mesh Terms]
#2 Allopurinol [Title/Abstract]
#3 #1 OR #2
#4 HLA-B5801 [Mesh Terms]
#5 HLA-B5801 [Title/Abstract]
#6 #4 OR #5
#7 severe cutaneous adverse reactions [Mesh Terms]
#8 severe cutaneous adverse reactions [Title/Abstract]
#9 #7 OR #8
#10 systematic review [Mesh Terms] OR Meta-analysis [Mesh Terms] OR cost [Mesh Terms] OR economic [Mesh Terms]
#11 systematic review [Title/Abstract] OR Meta-analysis [Title/Abstract] OR cost [Title/Abstract] OR economic [Title/Abstract]
#12 #10 OR #11
#13 #3 AND #6 AND #9 AND #12
```

#### 框1 PubMed检索策略

#### Box 1. Search strategy in PubMed

询第 3 名研究者解决。文献筛选时首先阅读文题，在排除明显不相关文献后，进一步阅读摘要和全文以确定是否纳入。提取资料和数据包括研究人群、样本量、干预措施、对照措施、结局指标和研究结果等。采用系统评价质量评估工具 2 (a measurement tool to assess systematic reviews 2, AMSTAR-2)<sup>[10]</sup>、2022 版卫生经济评价报告标准 (consolidated health economic evaluation reporting standards, CHEERS)<sup>[11]</sup> 和国际卫生技术评估组织协会制订的 HTA 清单<sup>[12]</sup> 分别评估 SR/Meta 分析、药物经济学研究和 HTA 报告的方法学质量<sup>[10-12]</sup>。

### 1.4 统计学分析

根据纳入研究的类型，采用描述性分析方式对研究结论进行分类汇总和总结。同一指标若有多篇研究结果或存在不一致的情况，综合考量研究年限、文献质量、样本量等因素，进行分类评价得出结论。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及结果

初检后获得文献 553 篇，经逐层筛选后，最终纳入文献 16 篇，包括 SR/Meta 分析 5 篇<sup>[5, 13-16]</sup>，药物经济学研究 11 篇<sup>[6-7, 17-25]</sup>。文献筛选流程见图 1。

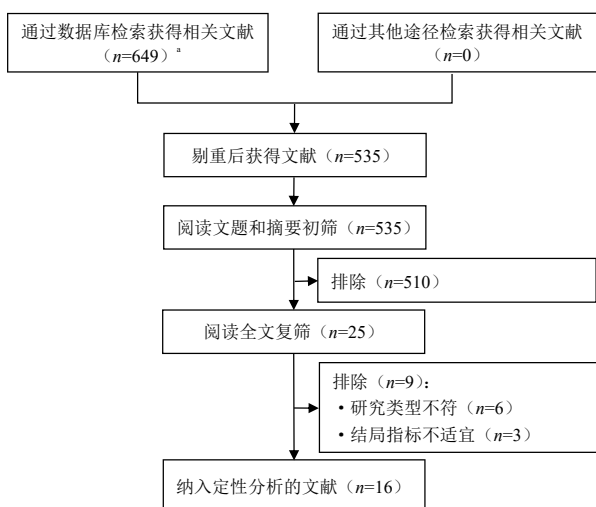


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flow chart of literature screening

注：<sup>a</sup>所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed (n=56)、Cochrane Library (n=10)、Web of science (n=448)、Embase (n=96)、CNKI (n=31)、WanFang Data (n=8)。

## 2.2 纳入文献的基本特征及质量评价结果

纳入的 5 篇 SR/ Meta 分析共涉及 24 387 例患者，见表 1；质量评价结果均为中等质量，见表 3。11 篇药物经济学研究中，4 篇文章<sup>[6, 17-18, 22]</sup>来自中国，2 篇<sup>[19, 23]</sup>来自新加坡，来自美国<sup>[7]</sup>、英国<sup>[21]</sup>、韩国<sup>[25]</sup>、马来西亚<sup>[20]</sup>和泰国<sup>[24]</sup>的文献各 1 篇，见表 2。药物经济学研究的质量评价满足条目数均超过 24 个，总体质量较好，见表 4。

## 2.3 HLA-B\*5801 基因突变率

Wu 等<sup>[5]</sup>研究显示，与别嘌醇耐受组和健康受试者相比，HLA-B\*5801 等位基因突变率与别嘌醇诱导的皮肤相关不良反应风险密切相关 ( $P < 0.05$ )，且 HLA-B\*5801 基因多态性与发生 SDE 风险也具有显著相关性 ( $P < 0.05$ )。同样地，Somkrua 等<sup>[16]</sup>研究也表明了 HLA-B\*5801 等位基因突变率与别嘌醇诱导的 TEN/SJS 风险具有显著相关性 ( $P < 0.05$ )。刘威等<sup>[13]</sup>对中国汉族人群的研究发现，携带 HLA-B\*5801 基因的 SDE 发生率显著高于未携带组 [OR=109.52, 95%CI (43.54, 275.50)]。尚鹏超等<sup>[14]</sup>对中国汉族人群研究显示，HLA-B\*5801 等位基因突变率在别嘌醇 SDE 组与健康对照组间差异有统计学意义 [OR=78.6, 95%CI (27.21, 227.08),  $P < 0.001$ ]; HLA-B\*5801 等位基因突变率在别嘌醇 SDE 组与别嘌醇耐受组间差异有统计学意义 [OR=148.03, 95%CI (73.03, 300.07),  $P < 0.001$ ]; HLA-B\*5801 等位基因突变率在别嘌醇耐受组

表1 纳入SR/ Meta分析的基本特征

Table 1. Basic characteristics of literature included in SR/ Meta-analysis

纳入研究	纳入研究数	患者例数	研究对象	人群特征	不良反应组	对照组	结局指标
刘威 2019 <sup>[13]</sup>	11	1 145	年龄 ≥ 18 岁接受别嘌醇治疗的患者	中国汉族人群	发生 SDE 患者	未发生 SDE 者	①
尚鹏超 2017 <sup>[14]</sup>	9	2 525	接受别嘌醇治疗的患者和健康受试者	中国汉族人群	发生 SDE 患者	未发生 SDE 患者/健康受试者	①
Yu 2017 <sup>[15]</sup>	9	7 534	接受别嘌醇治疗的患者和健康受试者	亚洲和欧洲人群	发生 TEN/SJS 患者	未发生 TEN/SJS 患者/健康受试者	②③
Wu 2016 <sup>[5]</sup>	21	12 450	接受别嘌醇治疗的患者和健康受试者	多种族人群	发生 SDE 患者	未发生 SDE 患者/健康受试者	①②③
Somkrua 2011 <sup>[16]</sup>	4	733	接受别嘌醇治疗的患者	亚洲、欧洲人群	发生 TEN/SJS 患者	未发生 TEN/SJS 患者	①

注：①HLA-B\*5801 基因突变率；②敏感度；③特异度。



表2 纳入经济学研究的基本特征  
Table 2. Basic characteristic of included economic studies

纳入研究	国家/地区	研究方法	研究模型	研究视角	研究时限	患者人群	干预措施	对照措施	经济学指标 (WTP阈值)
Hong 2023 <sup>[17]</sup>	中国	成本-效果分析	马尔科夫模型	医疗保健系统	25年	轻中度慢性肾病患者 (中国汉族)	HLA-B*5801基因检测指导给药, 阴性给予别嘌醇, 阳性给予非布司他	别嘌醇或非布司他	37 654.5美元
Wong 2022 <sup>[18]</sup>	中国	最小成本分析	-	医疗保健系统	1年	慢性肾病患者 (中国汉族)	HLA-B*5801基因检测指导给药, 阴性给予别嘌醇, 阳性给予非布司他	别嘌醇或非布司他	-
Teng 2020 <sup>[19]</sup>	新加坡	成本-效果分析	决策树模型	卫生系统	1年	慢性肾脏病患者 (75%为中国汉族)	HLA-B*5801基因检测指导给药, 阴性给予别嘌醇, 阳性给予非布司他	别嘌醇或非布司他	50 000美元
Cheng 2018 <sup>[6]</sup>	中国	最小成本分析	-	医疗保健系统	1年	高尿酸或痛风 (中国汉族)	HLA-B*5801基因检测指导给药, 阴性给予别嘌醇, 阳性给予非布司他	别嘌醇或非布司他	-
Chong 2018 <sup>[20]</sup>	马来西亚	成本-效果分析	决策树+马尔科夫模型	全社会	终生	痛风 (马来西亚人)	HLA-B*5801基因检测指导给药, 阴性给予别嘌醇, 阳性给予非布司他	别嘌醇或非布司他	-
Plumpton 2017 <sup>[21]</sup>	英国	成本-效果分析	决策树+马尔科夫模型	医疗服务体系	终生	痛风 (英国人)	HLA-B*5801基因检测指导给药, 阴性给予别嘌醇, 阳性给予非布司他	别嘌醇或非布司他	30 000英镑
Ke 2017 <sup>[22]</sup>	中国台湾	成本-效果分析	决策树模型	第三方支付人	1年	痛风 (中国汉族)	HLA-B*5801基因检测指导给药, 阴性给予别嘌醇, 阳性给予非布司他, 或非布司他	别嘌醇或非布司他	22 635美元
Jutkowitz 2016 <sup>[7]</sup>	美国	成本-效果分析	马尔科夫模型	医疗保健付款人	终生	痛风 (白人、西班牙裔、非裔美国人和亚洲人)	HLA-B*5801基因检测指导给药, 阴性给予别嘌醇, 阳性给予非布司他, 或非布司他	别嘌醇或非布司他	109 000美元
Dong 2015 <sup>[23]</sup>	新加坡	成本-效果分析	决策树模型	卫生系统	终生	痛风 (新加坡人、马来西亚人、印度人)	HLA-B*5801基因检测指导给药, 阴性给予别嘌醇, 阳性给予丙磺舒	别嘌醇或丙磺舒	50 000美元
Saokaew 2014 <sup>[24]</sup>	泰国	成本-效果分析	决策树+马尔科夫模型	全社会	终生	痛风 (泰国人)	HLA-B*5801基因检测指导给药, 阴性给予别嘌醇, 阳性给予丙磺舒	别嘌醇或丙磺舒	5 161美元
Park 2015 <sup>[25]</sup>	韩国	成本-效果分析	决策树模型	医疗保健系统	1年	慢性肾功能不全 (韩国人)	HLA-B*5801基因检测指导给药, 阴性给予别嘌醇, 阳性给予非布司他	别嘌醇或非布司他	-

表3 纳入SR/Meta分析的质量评价结果  
Table 3. Quality evaluation results of SR/Meta-analysis

纳入研究	质量评价条目																质量等级
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	⑫	⑬	⑭	⑮	⑯	
刘威 2019 <sup>[13]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	否	中等
尚鹏超 2017 <sup>[14]</sup>	是	是	是	是	是	否	是	是	否	是	是	是	是	是	是	否	中等
Yu 2017 <sup>[15]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	否	否	是	是	是	是	是	否	是	中等
Wu 2016 <sup>[5]</sup>	是	是	是	是	否	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	中等
Somkrua 2011 <sup>[16]</sup>	是	是	是	是	否	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	中等

注：①研究问题和纳入标准是否包括PICO？②是否在SR实施前确定SR的研究方法？对于与研究方案不一致处是否进行说明？③是否说明纳入研究的类型？④是否采用全面的检索策略？⑤是否采用双人重复式文献选择？⑥是否采用双人重复式数据提取？⑦是否提供排除文献清单并说明其原因？⑧是否详细描述纳入的研究？⑨是否采用合适工具评估每个纳入研究的资助来源？⑩如进行了Meta分析，是否使用适当的统计方法进行结果合并分析？⑪如进行了Meta分析，是否考虑纳入研究的偏倚风险？⑫讨论每个研究结果时是否考虑纳入研究的偏倚风险？⑬是否对研究结果的任何异质性进行合理的解释和讨论？⑭是否考虑并讨论发表偏倚对结果可能的影响？⑮是否报告了所有潜在利益冲突的来源？⑯是否采用双人重复式文献选择？⑰是否使用适当的统计方法进行结果合并分析？⑱如进行了Meta分析，是否考虑纳入研究的偏倚风险？⑲报告纳入各个研究的资助来源？⑳讨论每个研究结果时是否考虑纳入研究的偏倚风险？㉑是否对研究结果的任何异质性进行合理的解释和讨论？㉒是否考虑并讨论发表偏倚对结果可能的影响？㉓是否报告了所有潜在利益冲突的来源？

表4 纳入经济学研究的质量评价  
Table 4. Quality evaluation results of economic researches

纳入研究	评价条目																													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28		
Hong 2023 <sup>[17]</sup>	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	25
Wong 2022 <sup>[18]</sup>	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	25
Teng 2020 <sup>[19]</sup>	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	26
Cheng 2018 <sup>[6]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	25
Chong 2018 <sup>[20]</sup>	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	25
Plumpton 2017 <sup>[21]</sup>	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	26
Ke 2017 <sup>[22]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	25
Jutkowitz 2016 <sup>[7]</sup>	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	26
Dong 2015 <sup>[23]</sup>	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	26
Saokaew 2014 <sup>[24]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	26
Park 2015 <sup>[25]</sup>	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	25

注：1. 标题；2. 摘要；3. 背景和目标；4. 卫生经济分析计划；5. 研究人群；6. 现场和地点；7. 比较对象；8. 角度；9. 时间范围；10. 贴现率；11. 结果指标选择；12. 结果指标测量；13. 结果评估；14. 资源和成本的测量与评价；15. 币种、价格和兑换；16. 模型的基本原理和描述；17. 分析和假设；18. 描述异质性；19. 描述分布效应；20. 描述不确定性；21. 描述患者及其他受影响研究人群参与研究的方法；22. 研究参数；23. 主要结果总结；24. 不确定性影响分析；25. 患者和其他相关人员参与研究的影响；26. 研究结果、局限性和普遍性；27. 资金来源；28. 利益冲突。

与健康对照组间差异有统计学意义 [OR=0.68, 95%CI (0.48, 0.96),  $P=0.03$ ]。以上研究均表明 *HLA-B\*5801* 基因多态性是别嘌醇相关 SDE 的独立预测因子, 反映出 *HLA-B\*5801* 基因多态性检查结果用于预测别嘌醇相关 SDE 的准确性较高。

## 2.4 敏感度和特异度

2 项研究<sup>[5, 15]</sup>报道了 *HLA-B\*5801* 预测别嘌醇相关 SDE 的敏感度和特异度指标。Yu 等<sup>[15]</sup> 研究报告敏感度和特异度分别为 0.78 和 0.96; Wu 等<sup>[5]</sup> 研究报告敏感度和特异度分别为 0.93 和 0.89, 且在亚洲人群中敏感度和特异度显著高于欧美人群。这两项研究均表明 *HLA-B\*5801* 基因多态性检测别嘌醇诱导 SDE 的敏感度和特异度较高, 是有效的遗传标记。

## 2.5 经济学评价

4 篇来自中国的药物经济学研究<sup>[6, 17-18, 22]</sup> 均表明在接受别嘌醇治疗前进行 *HLA-B\*5801* 基因多态性检测能显著降低患者 SDE 发生率, 且能节约治疗费用。Hong 等<sup>[17]</sup> 对慢性肾功能不全的痛风患者进行药物经济学评估, 与治疗前未接受 *HLA-B\*5801* 基因多态性检测的患者相比, ICER 为 31 784.55 美元/QALY, 低于 WTP 阈值 (37 654.50 美元/QALY), 表明进行 *HLA-B\*5801* 基因多态性检测具有成本-效果优势; 此外该研究比较了患者接受非布司他治疗与接受别嘌醇治疗前接受 *HLA-B\*5801* 基因多态性检测的经济性, 非布司他的 ICER 为 65 051.77 美元/QALY, 高于 WTP 阈值 (37 654.50 美元/QALY), 因此与别嘌醇相比, 接受非布司他治疗前进行 *HLA-B\*5801* 基因多态性检测不具有成本-效果优势。Wong 等<sup>[18]</sup> 在真实世界研究中对患者随访 1 年, 结果显示 *HLA-B\*5801* 基因检测组 SDE 发生率明显低于未筛查组 (0% vs. 2.14%,  $P=0.037$ ), 治疗前进行 *HLA-B\*5801* 基因检测使慢性肾病痛风患者发生 SDE 风险降低 88% (RR=0.12); *HLA-B\*5801* 基因检测组医疗成本显著低于未检测组 (92 430 美元 vs. 281 226 美元), 治疗前检测 *HLA-B\*5801* 基因多态性对于中国轻中度慢性肾病痛风患者具有经济性。Cheng 等<sup>[6]</sup> 在真实世界随访尿酸和痛风患者 1 年, 结果显示, 在接受别嘌醇治疗前进行 *HLA-B\*5801* 基因多态性检测能够显著降低患者的医疗成本。中国台湾地区一项研究<sup>[22]</sup> 对接

受别嘌醇治疗前检测 *HLA-B\*5801* 基因多态性进行成本-效果分析, 结果显示 *HLA-B\*5801* 基因多态性检测组在痛风患者和慢性肾病痛风患者中的 ICER 分别为 7 508 美元/QALY 和 7 390 美元/QALY, 低于 WTP 阈值 (22 635 美元/QALY), 因此在接受别嘌醇治疗前进行 *HLA-B\*5801* 基因多态性检测具有成本-效果优势。

2 项来自韩国和泰国的研究<sup>[24-25]</sup> 也表明接受别嘌醇治疗前进行 *HLA-B\*5801* 基因多态性检测具有成本-效果优势。Saokaew 等<sup>[24]</sup> 研究显示痛风患者接受别嘌醇治疗前行 *HLA-B\*5801* 基因多态性检测能够使 SJS/TEN 发生率降低 0.157%, 同时死亡率降低 0.018%; ICER 为 5 062 美元/QALY, 低于 WTP 阈值 (5 161 美元/QALY)。Park 等<sup>[25]</sup> 研究基于真实世界研究中对患者随访 1 年, 结果显示 *HLA-B\*5801* 基因检测组 SDE 发生率明显低于未检测组 (0% vs. 2.19%), *HLA-B\*5801* 基因检测组医疗成本显著低于未检测组 (1 055 美元 vs. 1 193 美元)。

4 项研究<sup>[7, 19-21, 23]</sup> 显示在接受别嘌醇治疗前进行 *HLA-B\*5801* 筛查不具有经济学优势。2 项来自新加坡的研究<sup>[19, 23]</sup> 分析了在 *HLA-B\*5801* 基因检测阳性后分别更换为非布司他和丙磺舒作为降尿酸药物的经济性, ICER 分别为 269 147 美元/QALY 和 79 140 美元/QALY, 均高于 WTP 阈值 (50 000 美元/QALY)。Teng 等<sup>[19]</sup> 研究显示, *HLA-B\*5801* 基因检测组中 18.5% 的患者检测呈阳性且基因分型阳性预测值为 3%, 阴性预测值接近 100%, 然而未检测组仅 0.46% 的患者出现 SDE, 因此未检测组 99.54% 的患者可以继续接受别嘌醇治疗, 从而节约了治疗成本。该研究的敏感性分析显示, SDE 发生率为 1.2% 时将会达到 WTP 阈值, 若 SDE 发生率 > 1.2% 时进行 *HLA-B\*5801* 基因检测具有成本-效果优势。1 项来自马来西亚的研究<sup>[20]</sup> 显示, 进行 *HLA-B\*5801* 基因阳性会导致每例患者损失 0.252 QALY, 同时增加额外成本 322 美元, 该研究中别嘌醇引起的 SJS/TEN 发生率仅为 0.2%, 因此在接受别嘌醇治疗前接受 *HLA-B\*5801* 基因检测不具有经济学优势。英国一项研究<sup>[21]</sup> 显示对于痛风患者和痛风伴慢性肾病患者, *HLA-B\*5801* 基因检测组的 SDE 发生率为 0.009 5%, 未检测组 SDE 发生率为 0.018 3%。基因检测的 ICER 分别为 44 954

英镑/QALY 和 38 478 英镑/QALY, 高于 WTP 阈值 (30 000 英镑/QALY)。

一项来自美国的研究<sup>[7]</sup>显示在接受别嘌醇治疗前进行 *HLA-B\*5801* 基因多态性检测对亚裔和非洲裔美国人具有成本-效果优势, 但在美国白种人和西班牙裔美国人中没有成本-效果优势, 其原因主要与不同族裔人群的 *HLA-B\*5801* 基因突变率差异大小有关。

### 3 讨论

别嘌醇引起的 SDE 具体发病机制尚不清楚。既往研究<sup>[26]</sup>表明, T 细胞介导的免疫反应在 SDE 中发挥核心作用, 通过与 I 类 HLA 限制性抗原呈递细胞 (antigen presenting cell, APC) 和 T 细胞受体的相互作用, 使 CD8<sup>+</sup> 的细胞毒性 T 细胞触发了 SDE 的免疫反应。Lin 等<sup>[27]</sup>进行体外研究, 结果显示只有具有 *HLA-B\*5801* 等位基因的 APC 对别嘌醇引起的 SDE 患者的 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞具有较强的细胞毒性。

本研究对 *HLA-B\*5801* 基因多态性检测用于预测别嘌醇相关重症药疹的准确性、敏感性、特异性和经济性进行快速 HTA, 结果显示, *HLA-B\*5801* 基因多态性检测的准确性、敏感度和特异度较高, 能显著降低痛风患者的 SDE 发生率, 尤其在中国汉族人群中得到了证实。有研究<sup>[28]</sup>显示, 别嘌醇诱导的 SDE 在慢性肾功能不全患者中发生率为 1%~2%, 是正常痛风患者的 5~10 倍, 因此慢性肾功能不全患者作为一项高危因素, 在临床应用中进行 *HLA-B\*5801* 基因多态性检测显得尤为重要。经济学研究表明, *HLA-B\*5801* 基因多态性检测在不同人群中呈现了较大的差异, 对于中国汉族、泰国和韩国等人群, 在接受别嘌醇治疗前进行 *HLA-B\*5801* 基因多态性检测, 阳性接受非布司他治疗, 阴性接受别嘌醇治疗, 出现 SDE 更换为非布司他或苯溴马隆治疗, 该干预措施具有较高的成本-效果优势。对于英国、美国 (白种人或西班牙裔)、新加坡和马来西亚等人群, 研究显示 *HLA-B\*5801* 基因突变率和 SDE 发生率均较低, 因此对于 *HLA-B\*5801* 基因多态性检测不具有经济学优势。

本研究也存在一定的局限性: ①本研究为快速 HTA, 仅对纳入的文献作定性分析, 且纳入的文献数量相对较少, 纳入文献的研究人群存在差

异, 结论外推性有待进一步验证; ②纳入文献的质量参差不齐, 因此结果可能存在一定偏倚。

综上, 本研究结果表明我国痛风患者, 在接受别嘌醇治疗前进行 *HLA-B\*5801* 基因多态性检测并根据检测结果指导用药可以减少重症药疹风险, 且能降低治疗成本。因此国内医院有必要开展相关基因检测项目满足临床需求。

### 参考文献

- 1 FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American college of rheumatology guideline for the management of gout[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2020, 72(6): 744-760. DOI: [10.1002/acr.24180](https://doi.org/10.1002/acr.24180).
- 2 徐东, 朱小霞, 邹和建, 等. 痛风诊疗规范 [J]. *中华内科杂志*, 2023, 62(9): 1068-1076. [Xu D, Zhu XX, Zou HJ, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of gout in China[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2023, 62(9): 1068-1076.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112138-20221027-00796](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112138-20221027-00796).
- 3 Khor AH, Lim KS, Tan CT, et al. *HLA-A\*31 : 01* and *HLA-B\*15 : 02* association with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis to carbamazepine in a multiethnic Malaysian population[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2017, 27(7) : 275-278. DOI: [10.1097/FPC.000000000000287](https://doi.org/10.1097/FPC.000000000000287).
- 4 Garg VK, Buttar HS, Bhat SA, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an overview of diagnosis, therapy options and prognosis of patients[J]. *Recent Adv Inflamm Allergy Drug Discov*, 2023, 17(2): 110-120. DOI: [10.2174/2772270817666230821102441](https://doi.org/10.2174/2772270817666230821102441).
- 5 Wu R, Cheng YJ, Zhu LL, et al. Impact of *HLA-B\*58 : 01* allele and allopurinol-induced cutaneous adverse drug reactions: evidence from 21 pharmacogenetic studies[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(49) : 81870-81879. DOI: [10.18632/oncotarget.13250](https://doi.org/10.18632/oncotarget.13250).
- 6 Cheng H, Yan D, Zuo X, et al. A retrospective investigation of *HLA-B\*5801* in hyperuricemia patients in a Han population of China[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2018, 28(5) : 117-124. DOI: [10.1097/FPC.0000000000000334](https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000334).
- 7 Jutkowitz E, Dubreuil M, Lu N, et al. The cost-effectiveness of *HLA-B\*5801* screening to guide initial urate-lowering therapy for gout in the United States[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2017, 46(5): 594-600. DOI:



- [10.1016/j.semarthrit.2016.10.009](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.10.009).
- 8 O'Rourke B, Oortwijn W, Schuller T. Response to redefining health technology assessment: a comment on "the new definition of health technology assessment: a milestone in international collaboration"[J]. *Int J Technol Assess Health Care*, 2022, 38(1): e55. DOI: [10.1017/S0266462322000344](https://doi.org/10.1017/S0266462322000344).
  - 9 刘梦娜, 吴斌, 艾丹丹, 等. 药物快速卫生技术评估方法学研究 - 以抗肿瘤用药为例 [J]. *中国药房*, 2022, 33(11): 1386-1391. [Liu MN, Wu B, Ai DD, et al. Methodological study of rapid health technology assessment of drugs: taking antitumor drugs as an example[J]. *China Pharmacy*, 2022, 33(11): 1386-1391.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2022.11.18](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2022.11.18).
  - 10 Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. *BMJ*, 2017, 358: j4008. DOI: [10.1136/bmj.j4008](https://doi.org/10.1136/bmj.j4008).
  - 11 Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations[J]. *Value Health*, 2022, 25(1): 3-9. DOI: [10.1016/j.jval.2021.11.1351](https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.11.1351).
  - 12 Hailey D. Toward transparency in health technology assessment: a checklist for HTA reports[J]. *Int J Technol Assess Health Care*, 2003, 19(1): 1-7. DOI: [10.1017/S0266462303000011](https://doi.org/10.1017/S0266462303000011).
  - 13 刘威, 黎颖然, 张文渊, 等. 中国汉族人群 *HLA-B\*58:01* 等位基因与别嘌醇引起严重皮肤不良反应关联性的 Meta 分析 [J]. *今日药学*, 2019, 29(3): 177-181. [Liu W, Li YR, Zhang WY, et al. Meta-analysis of the association between *HLA-B\*58:01* allele and allopurinol-induced SCAR in Chinese Han population[J]. *Pharmacy Today*, 2019, 29(3): 177-181.] DOI: [10.12048/j.issn.1674-229X.2019.03.005](https://doi.org/10.12048/j.issn.1674-229X.2019.03.005).
  - 14 尚鹏超, 金璐艳, 张晓昶, 等. 中国汉族人群 *HLA-B\*5801* 等位基因与别嘌醇致重症药疹的相关性 Meta 分析 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2017, 31(11): 1179-1182, 1187. [Shang PC, Jin LY, Zhang XZ, et al. Correlation between *HLA-B\*5801* alleles and SCAR in Chinese Han population: a meta analysis[J]. *The Chinese Journal of Dermatovenereology*, 2017, 31(11): 1179-1182, 1187.] DOI: [10.13735/j.cjdv.1001-7089.201706044](https://doi.org/10.13735/j.cjdv.1001-7089.201706044).
  - 15 Yu KH, Yu CY, Fang YF. Diagnostic utility of *HLA-B\*5801* screening in severe allopurinol hypersensitivity syndrome: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2017, 20(9): 1057-1071. DOI: [10.1111/1756-185X.13143](https://doi.org/10.1111/1756-185X.13143).
  - 16 Somkrua R, Eickman EE, Saokaew S, et al. Association of *HLA-B\*5801* allele and allopurinol-induced Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Med Genet*, 2011, 12(1): 118. DOI: [10.1186/1471-2350-12-118](https://doi.org/10.1186/1471-2350-12-118).
  - 17 Hong Y, Chen X, Li Z, et al. A lifetime economic research of universal *HLA-B\*58:01* genotyping or febuxostat initiation therapy in Chinese gout patients with mild to moderate chronic kidney disease[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2023, 33(2): 24-34. DOI: [10.1097/FPC.0000000000000488](https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000488).
  - 18 Wong CS, Yeung CK, Chan CY, et al. *HLA-B\*58:01* screening to prevent allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions in Chinese patients with chronic kidney disease[J]. *Arch Dermatol Res*, 2022, 314(7): 651-659. DOI: [10.1007/s00403-021-02258-3](https://doi.org/10.1007/s00403-021-02258-3).
  - 19 Teng GG, Tan-Koi WC, Dong D, et al. Is *HLA-B\*58:01* genotyping cost effective in guiding allopurinol use in gout patients with chronic kidney disease?[J]. *Pharmacogenomics*, 2020, 21(4): 279-291. DOI: [10.2217/pgs-2019-0160](https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0160).
  - 20 Chong HY, Lim YH, Prawjaeng J, et al. Cost-effectiveness analysis of *HLA-B\*58:01* genetic testing before initiation of allopurinol therapy to prevent allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in a Malaysian population[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2018, 28(2): 56-67. DOI: [10.1097/FPC.0000000000000319](https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000319).
  - 21 Plumpton CO, Alfirevic A, Pirmohamed M, et al. Cost effectiveness analysis of *HLA-B\*58:01* genotyping prior to initiation of allopurinol for gout[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2017, 56(10): 1729-1739. DOI: [10.1093/rheumatology/kex253](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex253).
  - 22 Ke CH, Chung WH, Wen YH, et al. Cost-effectiveness analysis for genotyping before allopurinol treatment to prevent severe cutaneous adverse drug reactions[J]. *J Rheumatol*, 2017, 44(6): 835-843. DOI: [10.3899/jrheum.151476](https://doi.org/10.3899/jrheum.151476).

- 23 Dong D, Tan-Koi WC, Teng GG, et al. Cost-effectiveness analysis of genotyping for *HLA-B\*5801* and an enhanced safety program in gout patients starting allopurinol in Singapore[J]. *Pharmacogenomics*, 2015, 16(16): 1781–1793. DOI: [10.2217/pgs.15.125](https://doi.org/10.2217/pgs.15.125).
- 24 Saokaew S, Tassaneeyakul W, Maenthaisong R, et al. Cost-effectiveness analysis of *HLA-B\*5801* testing in preventing allopurinol-induced SJS/TEN in Thai population[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94294. DOI: [10.1371/journal.pone.0094294](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094294).
- 25 Park DJ, Kang JH, Lee JW, et al. Cost-effectiveness analysis of *HLA-B\*5801* genotyping in the treatment of gout patients with chronic renal insufficiency in Korea[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2015, 67(2): 280–287. DOI: [10.1002/acr.22409](https://doi.org/10.1002/acr.22409).
- 26 Wei BM, Fox LP, Kaffenberger BH, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. Part I. Epidemiology, pathogenesis, clinicopathological features, and prognosis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2023, 90(5): 885–908. DOI: [10.1016/j.jaad.2023.02.072](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.02.072).
- 27 Lin C, Chen Y, Hung S. The pathogenic role of *HLA-B\*5801* in allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions[C]. Presented at: Drug Hypersensitivity Meeting–DHM5, Munich, 2012, Programme and Abstract Book, 2012: 125.
- 28 Manson LEN, Swen JJ, Guchelaar HJ. Diagnostic test criteria for HLA Genotyping to prevent drug hypersensitivity reactions: a systematic review of actionable HLA recommendations in CPIC and DPWG guidelines[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 567048. DOI: [10.3389/fphar.2020.567048](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.567048).

收稿日期: 2024 年 03 月 31 日 修回日期: 2024 年 08 月 20 日  
本文编辑: 杨燕 周璐敏