

HIV-1 感染者中携带人白细胞抗原 B*57:01 阳性率的研究

宋玉霞 周卫刚 童茜 闫雪梅 魏叶叶 王菁^(通讯作者)

新疆维吾尔自治区第六人民医院, 新疆, 乌鲁木齐 830002

摘要: 目的: 探讨新疆地区人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染者中的人白细胞抗原 HLA-B*57:01 阳性率。方法: 采用荧光原位杂交技术 (FISH), 即根据碱基互补配对原则, 通过带有荧光物质的探针与目标 DNA 结合, 最后通过观察荧光信号确定基因型, 对 HLA-B*57:01 阳性率数据进行比较, 设检验水准 $\alpha=0.05$, 用 SPASS26.0 软件做卡方检验。结果: 353 名 HIV-1 阳性感染者中, 13 人携带 HLA-B*57:01 等位基因, 阳性率为 3.68%; 其中汉族人 150 人, 5 人携带 HLA-B*57:01 等位基因, 阳性率为 3.33%; 其他民族 203 人, 8 人携带 HLA-B*57:01 等位基因, 阳性率为 3.94%。结论: 新疆人群感染 HIV-1 的感染者中 HLA-B*57:01 阳性率低于国外黑种人和白种人的研究数据, 但和我国其他省份地区的数据相比较较高。

关键词: 新疆; HIV; HLA-B*57:01

人类白细胞抗原 (HLA)-B*57:01 是主要组织相容性复合体的等位基因, 与阿巴卡韦超敏反应的风险密切相关^[1]。阿巴卡韦 (ABC) 是一种经美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的抗逆转录病毒药物, 属于核苷逆转录酶抑制剂。ABC 具有良好的疗效、很少的药物相互作用和良好的长期耐受性。它与其他药物联合使用, 作为 HIV 感染成人和儿童治疗的一部分^[2]。然而, 自阿巴卡韦问世以来, 已有儿童和成人出现阿巴卡韦超敏反应的报道^[3]。

阿巴卡韦超敏反应是一种免疫介导的反应, 其特征是发烧、皮疹和其他表明多器官受累的症状之间存在可变关联, 这需要高度的临床警惕^[4]。Mallal 等人^[5]通过前瞻性随机 DNA 评估 (PREDICT-1) 表明, 在接受 ABC 治疗的 HIV-1 阳性患者中早期筛查 HLA-B*57:01 可显著降低超敏反应 (HSR) 发生率由 7.8% 降至 3.4%。因此, 为了评估 HLA-B*57:01 在世界各地不同种族人群中的患病率, 已经进行了几项研究, 并报告称欧洲人记录的 HLA-B*57:01 频率最高 (>14.1%), 墨西哥人和南美洲人 (2.2-2.6%), 亚洲人 (<2%), 西非和中非的患病率最低 (<1%)^[6]。但对于我国, 很少有对 HLA-B*57:01 的研究报道, 李星美^[7]和靳廷丽^[8]对我国部分省的部分人群做了 HLA-B*57:01 基因阳性率调查, 新疆未见报道, 故本研究是对新疆艾滋病病毒感染者人群中的 HLA-B*57:01 基因阳性率做一调查研究。

1 材料与方法

1.1 研究对象

研究对象为 2021 年 1 月-2024 年 12 月, 在我院行检查 HLA-B*57:01 的艾滋病患者共计 353 例。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 试剂 测序反应通用试剂盒 规格: CX-WBC 型

1.2.2 仪器 多通道荧光定量分析仪 型号 Fascaan 48S; 快速混匀器 型号: XK80-A;

2 实验方法

(1) 全血样本采集: 使用 EDTA 抗凝剂的真空采血管 (紫帽) 抽取受检者静脉血, 颠倒 EDTA 抗凝管数次混匀, 备用。试剂室温静置融化, 瞬时离心, 备用; 全血颠倒混匀, 吸取 10 μ L 加入到 400 μ L 样本萃取液 (CQ-ENH 型) 中, 取 1.0 μ L 的样本加入到试剂管壁, 离心, 上机检测。

(2) 基因检测采用荧光原位杂交技术 (FISH): 即根据碱基互补配对原则, 通过带有荧光物质的探针与目标 DNA 结合, 最后通过观察荧光信号确定基因型。

(3) 实验数据统计分析: 采用 Excel 软件进行数据处理, 并使用 SPASS26.0 进行统计。

3 结果

共计 353 名行白细胞抗原 B*57:01 检测的 HIV/AIDS 患者中, 男性 228 人, 女性 125 人; 通过采用荧光原位杂交技术 (FISH), 其中 13 人携带 HLA-B*57:01 等位基因, 阳性率为 3.68%; 其中汉族人 150 人, 5 人携带

HLA-B*57:01 等位基因, 阳性率为 3.33%; 其他民族 203 人, 8 人携带 HLA-B*57:01 等位基因, 阳性率为 3.94%。将这次新疆地区 HIV-1 感染者的 HLA-B*57:01 阳性率数据进行比较, 设检验水准 $\alpha=0.05$, 用 SPASS26.0 软件做卡方检验。汉族与其他民族之间比较, $\chi^2=0.090$, $P=0.764$, 差异无统计学意义, 但阳性率低于西方国家研究的报道, 详见表 1。

表 1 民族 HLA-B*57:01 阳性率

族别	阳性	阴性
汉族 (n=150)	5	145
其它民族 (n=203)	8	195
X^2	0.090	
P 值	0.764	

4 讨论

人类白细胞抗原 HLA-B*57:01 采用技术为荧光原位杂交技术, 利用 DNA 分子单链之间的碱基互补配对原则, 将有荧光素标记的已知核苷酸序列的外源单链 DNA 片段 (即探针) 和细胞核中染色体上的待测未知序列 DNA 片段互补配对, 结合成专一的 DNA 杂交分子, 经过特定的信号放大系统对待测 DNA 进行基因水平的分析, 即分析其单核苷酸多态性 (SNP), 无需聚合酶链式反应, 开展该项目无需 PCR 标准实验室, 普通临床实验室即可满足需求, 所检测的阳性样本均通过分析测序验证, 本实验结果是可靠的。由此可见, 本实验是一件省时、经济、准确可靠的方法。本研究显示新疆地区 HIV 感染者阿巴卡韦过敏发生率 3.68% 低于西方国家 (5%~8%), 但高于其他我国部分省的部分人群的阳性率, 并且在中国香港地区^[9] 研究结论只有 0.5% 的汉族人中被确诊为 HLA-B*57:01 携带者, 而本实验阳性率高于其他部分省的原因是我们的样本量有限。AIDS 是影响公众健康的重要公共卫生问题之一^[10]。目前, 抗逆转录病毒治疗 (ART) 是对抗艾滋病的主流疗法^[10]。

根据世界卫生组织 (WHO) 最近的治疗方案, ABC 被推荐作为一线抗逆转录病毒方案的关键组成部分, 特别是在西非和中非的儿童中以及特殊情况下的成人中, ABC 被推荐作为一线方案的替代方案^[6]; 而我国 2024 版中国艾滋病诊疗指南^[10]也提出 ABC 可被推荐作为一线方案的替代方案; 阿巴卡韦作为我们国家免费治疗艾滋病抗病毒药物^[11], 其总目标是降低我国 HIV 感染者的发病率和病死率, 并通过有效抗病毒治疗减少 HIV 传播; 针对免费治疗, 治疗方案是根据 HIV 感染者情况及我国目前可以获得的抗病毒药品所决定, 阿巴卡韦并不是成人和青少年感染者

抗病毒治疗方案的首选, 当一线方案中的替诺福韦或者其他核苷类逆转录酶抑制剂不能使用时, 可使用阿巴卡韦作为替代治疗方案。

HLA-B*57:01 基因是人类白细胞抗原 (HLA) 位于第六号染色体上的一个等位基因, 它是非性染色体上的遗传基因, 它与性别、年龄无相关性, 因此我们不进一步对性别、年龄因素进行研究分析^{[8][12]}。为了减少与阿巴卡韦相关的超敏反应, HLAB*57:01 筛查在多个国家被用作具有临床重要性的通用标记。在开始 ABC 治疗之前, 美国和欧洲的指南建议常规筛查 HLA-B*57:01 等位基因^{[13][14]}。中国艾滋病诊疗指南 (2024 版)^[10]中也提出, 用 ABC 前查 HLA-B*57:01, 若为阳性则不建议使用。然而, HLA-B*57:01 检测的适应症需要了解人群中 HLA-B*57:01 等位基因的频率; HLA-B*57:01 的流行率因人群、地理区域、种族和民族而异, 因此在开始基于 ABC 的方案之前进行常规筛查的必要性取决于首先检查 HLA-B*57:01 的流行率^[6]。阿巴卡韦过敏反应通常发生在治疗的 6 周内 (发病中位时间: 11 天), 尽管该反应可能发生在治疗期间的任何时间, 但如果怀疑有过敏反应, 必须立即永久停用阿巴卡韦, 这通常会导致症状会迅速逆转^[15]。而在一大型单中心 HIV 感染患者队列中, 已知 HLA-B*57:01 模式, 在开始首次含阿巴卡韦治疗方案的等位基因阴性患者中有 4.8% 因确诊的阿巴卡韦超敏反应而停用阿巴卡韦^[6]; 在我们研究中也出现 1 例已确定携带等位基因的阴性患者在使用阿巴卡韦 15 天后出现全身红疹, 考虑过敏反应, 让其停药, 待好转后, 改用其他抗病毒药物再未出现不良反应。由此可见阿巴卡韦超敏反应的发展反映了一种复杂且尚未完全明确的机制, 该机制涉及在阿巴卡韦存在下产生新的自身肽以及 HLA-B*57:01 肽结合基序的扰动^[17]。因此, 有人认为阿巴卡韦超敏反应可能代表异源免疫的一个例子, 其中预先存在的 T 细胞 (可能来自先前的病毒感染) 产生阿巴卡韦超敏反应的临床表现^[18]。由此也说明, HLA-B*57:01 等位基因的携带率还是具有较大的差异性, 中国是一个幅员辽阔, 民族众多的国家, 尤其是新疆也是多民族的聚居区, 因此建议对于 HIV 感染者在开始基于 ABC 的方案之前进行常规筛查, 虽然 HLA-B*57:01 基因分型是避免阿巴卡韦诱发的超敏反应的有效工具, 但对于开始使用阿巴卡韦的 HLA-B*57:01 阴性患者, 也应该严格建议进行临床监测。所以针对 HLA-B*57:01 基因分型的 HIV 感染者是有必要继续开展深入研究, 进而为艾滋病防治工作提供参考数据。

参考文献:

- [1]Alsaeed A, Alkhadrawi Z, Alsadah B, et al.Prevalence of the HLA-B*5701 Allele and Abacavir Hypersensitivity in Saudi HIV Patients: A Multicenter Study[J].Cureus,2023,15(11):e48229.
- [2]Fan,W L,Shiao,M S,Hui,R C,Su,S C,Wang,C W,Chang,Y C,Chung,W H.HLA association with drug-induced adverse reactions[J].Immunol Res,2017,3186328.
- [3]Jesson J,Dahourou DL,Renaud F,Penazzato M,Leroy V. Adverse events associated with abacavir use in HIV-infected children and adolescents:a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet HIV,2016,3:e64-e75.
- [4]Eugenia Quiros-Roldana,Giulia Gardinia,etal.Abacavir adverse reactions related with HLA-B*57:01 haplotype in a large cohort of patients infected with HIV[J].Pharmacogenetics and Genomics,2020,30(8):167-174D.
- [5]Mallal S,Phillips E,Carosi G,Molina J M,Workman C,Tomazic J,Jagel,Guedes E, Rugina S,Kozyrev O,Cid J F,Hay P,Nolan D,Hughes S,Hughes A,Ryan S,Fitch N,Thorborn,Benbow A Study Team.HLAB*57:01 screening for hypersensitivity to abacavir [J].N.Engl,2008,358 (6):568-579.
- [6]Kolou M,Poda A,Diallo Z,Konou E,Dokpomiwa T,Zoungrana J,Salou M,MbaTchounga L, Bigot A,Ouedraogo A S,Bouyout-Akoutet M,Ekouevi D K,Eholie S P.Prevalence of human leukocyte antigen HLA-B*57:01 in individuals with HIV in West and Central Africa[J].BMC Immunol,2021,22(1):48.
- [7]李星美,姚均,马名驹,等.四川凉山静脉吸毒人群 HIV感染者中 HLA-B*57:01 阳性率的研究[J].中国艾滋病性病,2011(4):404-406,438.
- [8]靳廷丽,刘丽萍,易志强,唐翼龙,张娜,廖清华.江西省艾滋病病毒感染者 HLA-B*57:01 阳性率的研究[J].现代预防医学,2014,41(21):3987-3989.
- [9]S W C To MBioChem, J H K Chen PhD, K H Wong MD, K C W Chan MD, O T Y Tsang MD, W C Yam PhD.HLA-B*5701 genetic screening among HIV-1 infected patients in Hong Kong: is this a practical approach in Han-Chinese?[J].International Journal of STD & AIDS, 2013,24: 50-52.
- [10]中国艾滋病诊疗指南(2024 版).
- [11]《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册(2023 年版)》
- [12]Imane Belbacha a,b, Soumia Benchekroun c, Rajae Bensghir d, Kamal Filali Marhoum d,Elharti Elmir a, Khalid Sadki b, Hicham Oumzil a.A prospective epidemiological investigation of human leukocyte antigen-B*57:01 in HIV-1-infected Moroccan subjects[J].Human Gene,2024, 42:201324
- [13]Rauch A, Nolan D, Martin A, McKinnon E, Almeida C, Mallal S. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study[J]. Clin. Infect. Dis,2006, 43 (1):99-102.
- [14]Zucman D,Truchis P D,Majerholc C,Stegman S,Caillat-Zucman S.Prospective screening for human leukocyte antigen-B*5701 avoids abacavir hypersensitivity reaction in the ethnically mixed French HIV population[J]. Acquir.Immune Defic. Syndr,2007,45(1):1-3.
- [15]Hewitt R.G. Abacavir hypersensitivity reaction[J]. Clin Infect Dis, 2002, 34:1137-1142.
- [16]Eugenia Quiros-Roldana,Giulia Gardinia,Martina Propertzia,Alice Ferraresia,Graziella Carellab,Alessandro Marchia, Alberto Malagolib,Emanuele Foc àand Francesco Castella. Abacavir adverse reactions related with HLA-B*57:01 haplotype in a large cohort of patients infected with HIV[J]. Pharmacogenetics and Genomics,2020,30(8):167-174.
- [17]Illing PT,Vivian JP,Dudek NL,Kostenko L,Chen Z,Bharadwaj M, etal. Immune self-reactivity triggered by drug-modified HLA-peptide repertoire[J].Nature 2012,486:554-558.
- [18]Ostrov DA,Grant BJ,Pompeu YA,Sidney J,Harndahl M,Southwood S,etal.Drug hypersensitivity caused by alteration of the MHC-presented selfpeptide repertoire[J]. Proc Natl AcadSci USA,2012,109:9959-9964.
- 作者简介:**宋玉霞(1970-),女,汉族,本科,新疆维吾尔自治区第六人民医院,主任医师,研究方向:艾滋病治疗。通讯作者:王菁(1986-),女,汉族,研究生,副主任药师,研究方向:临床药理学,
- 基金项目:**新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2021D01A128)。