

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260837

人类白细胞抗原基因检测在特异质型药物性肝损伤筛查中的应用

向雪雨, 石统东

重庆医科大学附属第二医院感染病科, 感染性疾病分子生物学教育部重点实验室, 重庆医科大学病毒性肝炎研究所, 重庆 401336

通信作者: 石统东, shitongdong@hospital.cqmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-5622-3436)

摘要: 特异质型药物性肝损伤(IDILI)因具有罕见性与难以预测性,且缺乏有效的体内外研究模型,其发病机制尚未完全阐明。近年来研究已证实,人类白细胞抗原(HLA)基因的多态性与多种药物所致IDILI的易感性显著相关。本文系统阐述了HLA基因检测在IDILI领域的最新研究进展,重点论述了特定HLA基因位点与常见导致药物性肝损伤药物的遗传易感性之间的关联,揭示了HLA基因检测在IDILI筛查中的重要意义。

关键词: 化学性与药物性肝损伤; HLA 抗原; 基因组学

基金项目: 重庆市首批公共卫生重点专科(学科)建设项目(渝卫办发[2022]72号)

Application value of human leukocyte antigen gene testing in screening for idiosyncratic drug-induced liver injury

Xiang Xueyu, Shi Tongdong

Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; Key Laboratory of Molecular Biology for Infectious Diseases (Ministry of Education), Institute for Viral Hepatitis, Chongqing Medical University, Chongqing 401336, China

Corresponding author: Shi Tongdong, shitongdong@hospital.cqmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-5622-3436)

Abstract: The pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury (IDILI) remains unclear due to the rarity and unpredictability of IDILI and a lack of effective *in vitro* and *in vivo* models. Recent studies have shown that human leukocyte antigen (HLA) gene polymorphisms are significantly associated with the susceptibility to IDILI induced by various drugs. This article systematically reviews the latest research advances in HLA gene testing for IDILI, with a focus on the association between specific HLA gene loci and genetic susceptibility to drug-induced liver injury caused by commonly used drugs, in order to highlight the significance of HLA gene testing in IDILI screening.

Key words: Chemical and Drug Induced Liver Injury; HLA Antigens; Genomics

Research funding: The First Batch of Key Disciplines on Public Health in Chongqing, Health Commission of Chongqing (Yuweiban-F [2022] No.72)

特异质型药物性肝损伤(idiosyncratic drug-induced liver injury, IDILI)是指在治疗剂量下,由药品通过特殊且不可预测的反应所引起的肝损伤,这些反应可能是代谢性的或免疫性的,区别于因过量药品导致的可预测反应引起的内在药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)^[1]。这种损伤仅发生在部分“遗传”易感个体中^[2],具有不可预测性、非剂量依赖性及潜伏期变异大

的特点,潜伏期可从数天到数年不等,且难以在动物模型中重复^[1]。其发病机制复杂,可能涉及免疫反应、代谢异常及遗传易感性等多方面因素^[3]。

人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)是细胞表面的糖蛋白,其主要功能是将内源性和外源性抗原呈递至T淋巴细胞进行识别和应答^[4],在适应性免疫应答中发挥核心作用。HLA基因具有高度多态性,不同

等位基因可能影响个体对特定药物抗原的呈递效率,进而决定免疫反应的强度与特异性。这一特性使得 HLA 基因成为研究 IDILI 遗传易感性的关键靶点。

随着全基因组关联研究技术的广泛应用,目前已有多项研究证实 HLA 基因位点的单核苷酸多态性与 IDILI 对多种药物的易感性相关。相关研究不仅深化了对 IDILI 免疫机制的理解,也为基于药物基因组学的个体化用药提供了科学依据。

1 HLA 基因与 IDILI 的遗传关联

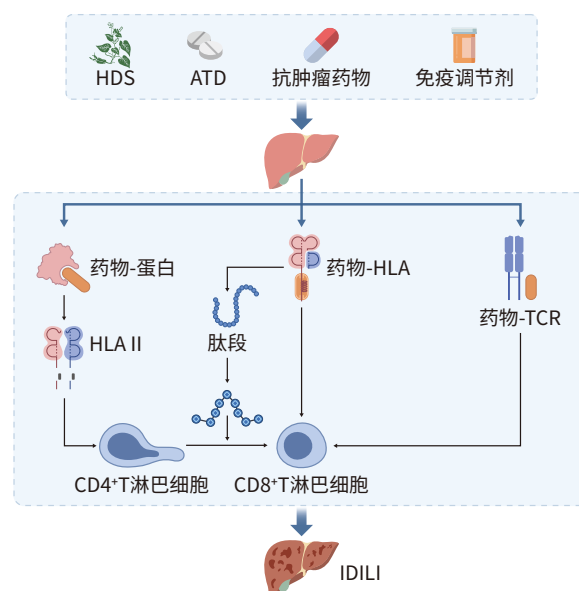
1.1 HLA 基因的结构与功能 HLA 基因是位于 6 号染色体短臂(6p21.3)的一组庞大基因群,其编码一组称为主要组织相容性复合体的细胞表面蛋白,在免疫系统中发挥细胞活化和抗原呈递作用^[4]。依据其结构与功能,可将向 T 淋巴细胞呈递抗原的 HLA 分子分为两大类,即 HLA I 类分子(HLA-A、HLA-B 和 HLA-C)和 HLA II 类分子(HLA-DP、HLA-DQ 和 HLA-DR)^[5]。HLA I 类分子广泛表达于所有有核细胞,主要负责向细胞毒性分化簇(cluster of differentiation, CD)⁸⁺ T 淋巴细胞呈递细胞内来源的外源肽;HLA II 类分子则仅表达于专职性抗原呈递细胞,主要向 CD4⁺ T 淋巴细胞提供细胞外来源的肽。HLA 分子将“自我”和“非自我”肽呈递给 T 淋巴细胞受体,供免疫系统识别,从而发挥调节细胞免疫和体液免疫的作用。

1.2 HLA 基因多态性与 IDILI 的遗传关联 HLA 基因的多态性是指群体中单个基因座位存在 2 个及以上不同等位基因的现象。HLA 基因簇是整个人类基因组中多态性最为丰富的区域,目前已有超过 38 900 个等位基因被描述,且该数目仍在持续增长^[4]。这一遗传特点已被证明可影响多项关键的生物学性状,并与个体对复杂的自身免疫病和感染性疾病的易感性密切相关^[5]。亦有研究证实,HLA 基因多态性与多种药物引起的 IDILI 密切相关,包括中南大学湘雅医院临床药理研究所统计,至少已有 25 种药物引起的肝损伤与 HLA 密切相关^[6]。

2 HLA 基因介导 IDILI 的机制

IDILI 通常被认为由免疫介导,在此过程中,HLA 分子作为抗原呈递的关键元件,是刺激 T 淋巴细胞活化和适应性免疫反应的核心因素。然而,药物激活 T 淋巴细胞的确切分子机制尚未完全阐明。目前,以下 3 种假说为理解这一复杂的免疫启动过程提供了可能的关键框架(图 1)。

2.1 半抗原/反应性代谢物假说 在众多机制中,“半抗原假说”是解释小分子药物引发 T 淋巴细胞介导的免疫



注: HDS, 中草药及膳食补充剂; ATD, 抗结核药物; TCR, T 淋巴细胞受体; HLA, 人类白细胞抗原; IDILI, 特异质型药物性肝损伤; CD4, 分化簇 4; CD8, 分化簇 8。

图 1 HLA 基因介导 IDILI 的机制

Figure 1 Mechanism of HLA gene-mediated IDILI

反应的经典模型,用以诠释小分子化学物质如何引发免疫反应^[7]。该假说认为,低分子量的药物或其亲电性代谢物可作为半抗原,与体内肝脏蛋白共价结合,从而形成被免疫系统识别为“非我”的新抗原。这一修饰后的复合物可被抗原呈递细胞加工,并通过 HLA 分子呈递至 T 淋巴细胞,最终引发特异性免疫应答。该机制已成为解释药物超敏反应的基石,并被广泛应用于该领域。

然而,多数药物在天然状态下不具有反应性或反应性较低。由此,反应性代谢物假说作为半抗原假说的延伸得以提出^[8]。该假说指出,药物需首先在体内(通常在肝脏)经细胞色素 P450 等酶代谢活化,生成具有反应活性的代谢物,这类药物被称为“原半抗原”。这些反应性代谢物继而可与自身肽段共价结合,形成免疫原性新表位。此外,反应性代谢物还可能通过引起氧化应激和细胞损伤,释放“危险信号”,从而促使免疫细胞进行全面反应。

在该假说中,T 淋巴细胞活化是一个多步骤过程,其启动严格依赖于药物的代谢活化和新抗原的加工呈递过程,因此通常需要较长的时间窗。这一特性极佳地阐释了 IDILI 迟发性反应的特点。体外实验中,阿莫西林-克拉维酸钾与抗原呈递细胞共培养 16~48 h 后,方可显著诱导 T 淋巴细胞增殖和细胞因子释放,为此提供了典型例证^[9]。

2.2 药物与免疫受体相互作用模型 药物与免疫受体相互作用模型提出,药物或其代谢物可通过与 HLA 分子或 T 淋巴细胞受体发生非共价结合,直接激活 T 淋巴细

胞而不发生半抗原化^[10]。其中,HLA-B*57:01的存在可驱动氟氯西林以非共价结合方式直接促进CD8⁺T淋巴细胞活化,是该模型的经典例证。近期一项关于DILI小鼠的体内模型研究进一步证实,CD8⁺T淋巴细胞对氟氯西林的反应依赖于HLA-B*57:01以及主要组织相容性复合体I类分子的呈递作用^[11]。该研究不仅验证了IDILI的个体易感性,同时也证明了在促炎环境中,即使药物-蛋白相互作用较弱且T淋巴细胞激活不充分,仍以触发强烈的、快速的T淋巴细胞介导的肝细胞杀伤。

2.3 改变肽库模型 改变肽库模型指出,未经修饰的药物及其代谢物通过与HLA分子肽结合槽发生非共价结合,改变抗原结合槽的空间构象和化学性质。这一变化导致内源性自肽库的筛选与呈递过程发生改变,从而激活T淋巴细胞引起自身免疫反应。由阿巴卡韦修饰的HLA自肽库诱导的超敏反应是典型例证。研究表明,未经修饰的阿巴卡韦与HLA-B*57:01抗原结合槽底部的F口袋(该区域是HLA分子锚定内源性肽羧基端色氨酸的关键位点)相结合,导致抗原结合槽的空间构象与化学微环境发生改变,致使原本无法结合的内源性肽段得以被呈递。新筛选出的内源性肽段与T细胞受体发生交叉反应,导致“自我识别”出现异常。异常呈递的内源性肽-HLA复合物促使多克隆CD8⁺T淋巴细胞活化,进而引发超敏反应,最终导致肝细胞损伤^[12]。近期研究进一步探讨了阿巴卡韦化学结构变化对HLA-B*57:01结合肽段呈递及其激活T淋巴细胞能力的影响^[13]。目前,虽已有相关证据支持改变的自身肽库与卡马西平诱导的药物超敏反应相关^[12],但由于证据链尚不充分,该观点尚未得到广泛认可,仍需进一步探索。

3 HLA基因与常见诱发IDILI药物的遗传关联

由于HLA基因分布存在显著的地区差异及各地用药习惯的差异,在不同国家乃至不同人群中,可诱发IDILI的常见药物均有所不同。以下将结合《中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)》^[14],介绍中国地区HLA对几种常见可引发IDILI的药物所产生的影响,部分可能涉及固有型和间接型DILI。

3.1 HLA基因与中草药及膳食补充剂(herb dietary supplement, HDS)相关肝损伤 HDS常被患者用于调理全身健康、增强免疫力和减重等多种用途。与传统药物不同,HDS通常含有多种成分,其药理特性和安全性尚不明确^[15]。肝脏作为HDS中化学成分的关键代谢中心,极易受到包括HDS相关肝损伤等不良毒性反应的影响^[16]。现有文献显示,我国可引起IDILI的中草药主要

涉及何首乌、雷公藤、黄药子、补骨脂、千里光、淫羊藿与菊三七等药材及其制剂^[14]。

何首乌,又称生首乌,是我国传统的中药材,主要用于补益肝肾、养血益髓、强筋壮骨、延缓衰老和解毒消痛,是最常见的引起肝损伤的中药之一^[17]。为降低人类何首乌相关肝损伤(polygonum multiflorum induced liver injury, PM-DILI)的风险,湘雅医院通过对PM-DILI患者进行HLA基因关联检测及验证研究,结果显示HLA-B*35:01在PM-DILI中的临床诊断敏感度为88.5%,特异度为87.9%,提示HLA-B*35:01是何首乌特异性而非其他药物(如阿莫西林-克拉维酸钾或氟氯西林)相关PM-DILI的潜在遗传高危因素^[18]。北京大学第一医院为深入探究单核苷酸多态性与PM-DILI之间的关联,对PM-DILI患者和对照人群进行全外显子组测序、筛选及对照,结果显示HLA-A基因rs111686806、HLA-B基因rs1055348、HLA-DRB1基因rs202047044与PM-DILI存在较强相关性,其中rs1055348相关性最强,在PM-DILI组中具有100%的敏感度和97.7%的特异度^[19]。该研究再次验证了HLA-B*35:01与PM-DILI的相关性,并提示rs1055348是PM-DILI的特异性危险因素,可作为HLA-B*35:01的标志物和PM-DILI的替代预测生物标志物。

此外,近期研究报道HLA-B*35:01等位基因与绿茶^[20-21]、藤黄果^[21]和姜黄^[22]诱导的IDILI密切相关,表明同一等位基因可影响不同药物引起IDILI的发生,提示HLA-B35基因可能是多种HDS相关肝损伤的共同风险因素。尽管HDS化学成分复杂,物质结构差异大,但现有研究显示,此类IDILI的发生多与HLA-B*35:01这一共同的等位基因相关。基于HLA-B*35:01进一步探索其他HDS的安全性,揭示共性规律,已成为未来研究的重点方向。

3.2 HLA基因与抗结核药物性肝损伤(anti-tuberculosis drug induced liver injury, ATDILI) ATDILI是导致结核病治疗中断或停止的常见副作用,一线抗结核药物异烟肼、利福平及吡嗪酰胺均具有明确的肝毒性。Kim等^[23]在韩国对接受异烟肼联合利福平治疗后出现肝损伤的潜伏性结核感染医护人员和对照人群进行HLA基因分型与比较,筛选出HLA-A*11:01、DPB1*05:01与异烟肼和利福平的不良反应显著相关,其中HLA-DPB1*05:01等位基因与肝毒性显著相关,对ATDILI的预测性能最强,敏感度为50%,特异度为86.8%,可作为一种筛选标记用于基因鉴定易感个体,从而提高相关患者抗结核治疗的安全性。

一项针对泰国结核病患者的全基因组关联研究证实,8号染色体上N-乙酰转移酶2(N-acetyltransferase,

NAT2)区域与ATDILI易感性相关,进一步分析比较发现,rs1495741基因型与NAT2预测乙酰化表型的一致性为94.98%,与ATDILI风险的相关性最高^[24]。尽管NAT2区域及rs1495741等位基因与HLA未处于同一染色体上,但该研究进一步表明了免疫遗传因素在IDILI中的重要性。

3.3 HLA基因与抗肿瘤药物相关肝损伤

3.3.1 HLA基因与靶向治疗药物所致肝损伤的关联酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)是一类小分子靶向药物,通过抑制酪氨酸激酶活性,阻断肿瘤细胞生长与增殖相关的信号通路。其中,拉帕替尼可通过抑制人表皮生长因子受体2和表皮生长因子受体介导的信号通路,用于治疗人表皮生长因子受体2过表达的晚期或转移性乳腺癌。广泛的临床经验显示,拉帕替尼安全性可接受,其与发生严重肝损伤的相关性较低。然而, Spraggs等^[25]通过一项大型临床试验证实,HLA等位基因DRB1*07:01和DQA1*02:01与该药物相关肝毒性存在高度关联,同时携带此基因的女性患者发生丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)升高超过3倍正常值上限的风险是非携带者的20倍。同样, Parham等^[26]对患有人表皮生长因子受体2阳性早期乳腺癌的女性患者进行全基因组关联和测序研究,也发现HLA-DRB1*07:01与拉帕替尼诱导的肝损伤相关。尽管多数携带HLA-DRB1*07:01的个体不会发生严重肝损伤,但该基因型存在于所有拉帕替尼诱导的严重肝损伤病例中。

另一种TKI——帕唑帕尼,被批准用于治疗晚期肾细胞癌和软组织肉瘤。服用该药物的患者中普遍可观察到转氨酶升高的情况。Xu等^[27]开展的全基因组关联研究和验证实验证实,HLA-B*57:01携带者ALT升高的风险是非携带者的1.5~2.0倍,该等位基因可作为帕唑帕尼治疗患者ALT升高的预测因子。

TKI在临床上引发的肝损伤并非罕见,尽管绝大多数TKI所致肝损伤与HLA并无关联。未来可在HLA与拉帕替尼、帕唑帕尼所致IDILI密切相关的基础上,进一步发掘有效的潜在生物标志物,以提高TKI的用药安全性,避免相关肝损伤的发生。

3.3.2 HLA基因与免疫治疗药物所致肝损伤的关联免疫检查点抑制剂是一类靶向调控T淋巴细胞活化的免疫检查点分子药物,通过阻断细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4途径,或抑制程序性细胞死亡蛋白1或抗程序性死亡配体1受体,从而解除肿瘤或自身组织对免疫系统的抑制,重新激活T淋巴细胞的杀伤功能^[28]。免疫检查点抑制剂的应用显著提高了多种实体器官肿瘤的治疗效果,但免疫相关不良事件也随之发生,其中包括免

疫检查点抑制剂相关肝损伤(immune-mediated liver injury caused by checkpoint inhibitors, ILICI)^[29]。一项基于程序性细胞死亡蛋白1抑制剂治疗的216例癌症患者的研究,通过测序及HLA分型证实HLA基因与免疫相关不良事件密切相关,同时揭示HLA-A*02:05、HLA-A*25:02、HLA-C*04:01和HLA-DPB1*20:01等位基因会显著增加肝炎发病风险^[30]。值得注意的是, Fontana等^[29]对57例中重度ILICI患者进行了回顾性分析,旨在探讨HLA及候选基因变异与ILICI风险的相关性。结果显示,与自身免疫性肝炎相关的HLA等位基因和ILICI无显著相关性,但EDIL3、SAMA5A(宿主免疫反应基因)以及GABRP、SMAD3、SLCO1B1等其他基因被证实与ILICI显著相关。尽管这两项研究样本量有限,但现有证据支持基因组学与ILICI密切相关,未来仍需进一步明确基因组学及HLA与ILICI的相关性,从而提高免疫检查点抑制剂的临床安全性。

3.4 HLA基因与免疫调节剂相关肝损伤 英夫利昔单抗是一种肿瘤坏死因子 α 抑制剂^[31],主要用于治疗对传统治疗应答不足的自身免疫病。英夫利昔单抗是引发特异质、间接性DILI的明确诱因,为提高其使用安全性,发掘可以识别英夫利昔单抗治疗相关DILI风险的生物标志物是目前的研究热点。Bruno等^[32]通过对16例由英夫利昔单抗所致DILI的欧洲高加索患者和对照人群进行了遗传分析,筛选出B*39:01、DQB1*02:01、DRB1*03:01、C*12:03、DPB1*10:01、DRB1*04:04和B*08:01等产生强信号的HLA等位基因,其中HLA-B*39:01相关性最强。研究显示,在ALT高于5倍正常值上限的患者中,HLA-B*39:01的携带频率为30%,比值比为56.5,是引发此类肝损伤的潜在因果危险因素。然而,另一项研究的结果则显示,HLA-B*39:01与DILI的相关性不强。Björnsson等^[33]对36例英夫利昔单抗诱导的DILI进行了研究,并获得了其中81%患者的遗传信息,通过进一步HLA分型发现,HLA-DQB1*02:01和HLA-DRB1*03:01与英夫利昔单抗诱导的肝损伤风险增加相关,而HLA-DRB1*04:04与肝损伤风险降低相关。由于两项研究的样本量均较少,纳入研究的人群及种族均存在一定差异,研究结果可能存在一定的局限性,但为未来研究HLA基因型对英夫利昔单抗及其他免疫调节剂相关肝毒性的影响提供了方向。

4 HLA研究的临床转化:价值与局限

尽管机制研究不断深入,HLA检测在临床实践中的应用仍面临挑战,主要体现在预测价值的二重性。对于氟氯西林-HLA-B*57:01^[34]、拉帕替尼-HLA-DRB1*07:01^[26]

及何首乌-HLA-B*35:01^[18]等已明确存在强关联的药物,HLA检测具有极高的阴性预测值,即如果患者检测结果为阴性(不携带风险等位基因),其发生相关肝损伤的风险极低。这一特性在临床安全用药及疑似肝损伤的诊断中均具有重要价值。此外,在新药研发过程中,可通过预先检测并排除携带风险基因型的患者,以降低临床试验中严重肝毒性的发生率。

与高阴性预测值形成对比的是其较低的阳性预测值,即绝大多数携带高风险等位基因的患者并不会发生有临床意义的肝损伤。这表明,HLA风险等位基因是必要而非充分条件,肝损伤的最终发生还需要“第二次打击”。这一过程可能涉及其他非HLA遗传因素,如药物代谢酶基因、药物转运蛋白基因及固有免疫和炎症相关基因;也可能与环境因素和宿主因素相关,例如并发感染、肠道菌群紊乱、种族、年龄和基础肝病等,多重因素协同作用最终导致DILI的发生。

ATDILI是HLA基因与非HLA基因协同作用的经典案例。HLA-DPB1*05:01等位基因与ATDILI具有显著相关性^[23],作为“识别开关”触发相关免疫反应。药物代谢酶基因NAT2区域的变异通过影响药物在肝细胞内的浓度及其持续时间,导致毒性代谢物积累,为肝损伤奠定化学基础^[24]。CYP2E1、GSTM1以及UGT1A1作为药物代谢酶基因的代表^[35],在抗结核药物的氧化、结合等代谢过程中发挥作用,从而促进ATDILI的发生。药物转运蛋白基因SLCO1B1、ABCB1的多态性通过影响肝细胞对抗结核药物的摄取和外排^[36],导致药物在肝细胞内蓄积,进而影响肝内药物浓度和暴露时长。固有免疫和炎症相关基因中,超氧化物歧化酶2、核转录因子红系2相关因子2信号通路及相关基因通过影响酶的活性、调控氧化应激反应以及蛋白质修饰等多种途径,降低机体防御功能,“放大”损伤信号^[36]。

抗感染药物所致DILI中也存在HLA基因与非HLA基因共同作用的典型案例。氟氯西林明确的风险基因包括HLA等位基因HLA-B*57:01^[34],以及非HLA的炎症相关基因ST6GAL1^[36],该基因的多态性与系统性炎症反应相关。相比而言,阿莫西林-克拉维酸钾的作用机制更为复杂,其主要的HLA风险基因为HLA-A*02:01^[37]、HLA-DRB1*15:01^[37]和HLA-B*15:18^[38]。在非HLA基因中,抗原加工相关基因ERAP2以及通用风险基因PTPN22与上述HLA风险等位基因存在协同效应,显著提升DILI的发生风险。研究显示,当HLA-A*02:01和HLA-DRB1*15:01同时出现时,阿莫西林-克拉维酸钾所致DILI的发生风险提高3.77倍;同时存在HLA风险等

位基因和PTPN22变异时,比值比增加至约6倍,而与纯合ERAP2相关的风险增加约8倍^[38]。

因此,单一HLA筛查不适合作为在普通人群中常规预防性停药的依据,否则可能导致大量患者失去获得有效治疗的机会。未来仍需进一步探索多基因风险评估模型,以协助识别DILI风险因素,尽可能降低DILI发生率的同时给予患者有效治疗。

5 小结

HLA基因在DILI发生发展中的作用日益受到关注,其与多种药物及中草药所致肝损伤的关联已被广泛证实,且涉及多种免疫机制。未来,随着基因检测技术的不断发展和多基因风险评估模型的建立,HLA基因检测有望在DILI的风险预测、诊断和治疗中发挥更重要的作用。同时,未来需进一步开展大规模的多中心、多人群研究,深入探索HLA基因介导DILI的具体机制,为开发新型干预策略提供科学依据。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 向雪雨负责检索文献,分析资料,拟定写作思路,撰写论文;石统东负责课题设计,修改论文,指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] Hoofnagle J H, Björnsson E S. Drug-induced liver injury-types and phenotypes[J]. N Engl J Med, 2019, 381(3): 264-273. DOI: 10.1056/NEJMr1816149.
- [2] Teschke R, Uetrecht J. Mechanism of idiosyncratic drug induced liver injury (DILI): Unresolved basic issues[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(8): 730. DOI: 10.21037/atm-2020-ubih-05.
- [3] Kuna L, Bozic I, Kizivat T, et al. Models of drug induced liver injury (DILI)-current issues and future perspectives[J]. Curr Drug Metab, 2018, 19(10): 830-838. DOI: 10.2174/1389200219666180523095355.
- [4] Elzagallaai A A, Abuzgaia A M, Rieder M J. A comprehensive update on the human leukocyte antigen and idiosyncratic adverse drug reactions[J]. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 2025, 21(5): 551-562. DOI: 10.1080/17425255.2025.2455388.
- [5] Matzaraki V, Kumar V, Wijmenga C, et al. The MHC locus and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases[J]. Genome Biol, 2017, 18(1): 76. DOI: 10.1186/s13059-017-1207-1.
- [6] 曾祥昌, 饶泰, 陈露露, 等. 药物性肝损伤的免疫遗传学机制研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2025, 30(8): 1133-1146. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2025.08.016.
- [7] Zeng Xiangchang, Rao Tai, Chen Lulu, et al. Advances in immunogenetic mechanisms of drug-induced liver injury[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2025, 30(8): 1133-1146. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2025.08.016.
- [8] Mosedale M, Watkins P B. Understanding idiosyncratic toxicity: Lessons learned from drug-induced liver injury[J]. J Med Chem, 2020, 63(12): 6436-6461. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01297.
- [9] Cho T, Uetrecht J. How reactive metabolites induce an immune response that sometimes leads to an idiosyncratic drug reaction[J]. Chem Res Toxicol, 2017, 30(1): 295-314. DOI: 10.1021/acs.chem-restox.6b00357.
- [9] Kim S H, Saide K, Farrell J, et al. Characterization of amoxicillin- and

- clavulanic acid-specific T cells in patients with amoxicillin-clavulanate-induced liver injury[J]. *Hepatology*, 2015, 62(3): 887-899. DOI: 10.1002/hep.27912.
- [10] 王宇, 李爽, 刘成海. 药物性肝损伤的免疫学机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(12): 2538-2542. DOI: 10.12449/JCH241227.
- Wang Yu, Li Shuang, Liu Chenghai. Immunological mechanism of drug-induced liver injury[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(12): 2538-2542. DOI: 10.12449/JCH241227.
- [11] Ananthula S, Krishnaveni Sivakumar K, Cardone M, et al. Development of mouse models with restricted HLA-B*57: 01 presentation for the study of flucloxacillin-driven T-cell activation and tolerance in liver injury[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 152(2): 486-499. DOI: 10.1016/j.jaci.2023.03.029.
- [12] Illing P T, Vivian J P, Dudek N L, et al. Immune self-reactivity triggered by drug-modified HLA-peptide repertoire[J]. *Nature*, 2012, 486(7404): 554-558. DOI: 10.1038/nature11147.
- [13] Thomson P J, Illing P T, Farrell J, et al. Modification of the cyclopropyl moiety of abacavir provides insight into the structure activity relationship between HLA-B*57: 01 binding and T-cell activation[J]. *Allergy*, 2020, 75(3): 636-647. DOI: 10.1111/all.14057.
- [14] 中国医药生物技术协会药物性肝损伤防治技术专业委员会, 中华医学会肝病学会分会药物性肝病专家组. 中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)[J]. *胃肠病学*, 2023, 28(7): 397-431. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176.
- Technology Committee on DILI Prevention and Management, Chinese Medical Biotechnology Association; Study Group of Drug-Induced Liver Disease, Chinese Medical Association for the Study of Liver Diseases. Chinese guideline for diagnosis and management of drug-induced liver injury(2023 version)[J]. *Chin J Gastroenterol*, 2023, 28(7): 397-431. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230419-00176.
- [15] Byeon J H, Kil J H, Ahn Y C, et al. Systematic review of published data on herb induced liver injury[J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 233: 190-196. DOI: 10.1016/j.jep.2019.01.006.
- [16] Ma Z T, Shi Z, Xiao X H, et al. New insights into herb-induced liver injury[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2023, 38(16-18): 1138-1149. DOI: 10.1089/ars.2022.0134.
- [17] Wang R, Qi X S, Yoshida E M, et al. Clinical characteristics and outcomes of traditional Chinese medicine-induced liver injury: A systematic review[J]. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 2018, 12(4): 425-434. DOI: 10.1080/17474124.2018.1427581.
- [18] Li C P, Rao T, Chen X P, et al. HLA-B*35: 01 allele is a potential biomarker for predicting *Polygonum multiflorum*-induced liver injury in humans[J]. *Hepatology*, 2019, 70(1): 346-357. DOI: 10.1002/hep.30660.
- [19] Yang W N, Pang L L, Zhou J Y, et al. Single-nucleotide polymorphisms of HLA and *Polygonum multiflorum*-induced liver injury in the Han Chinese population[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(12): 1329-1339. DOI: 10.3748/wjg.v26.i12.1329.
- [20] Hoofnagle J H, Bonkovsky H L, Phillips E J, et al. HLA-B*35: 01 and green tea-induced liver injury[J]. *Hepatology*, 2021, 73(6): 2484-2493. DOI: 10.1002/hep.31538.
- [21] Vuppalanchi R, Bonkovsky H L, Ahmad J, et al. *Garcinia cambogia*, either alone or in combination with green tea, causes moderate to severe liver injury[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, 20(6): e1416-e1425. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.08.015.
- [22] Haleboua-DeMarzio D, Navarro V, Ahmad J, et al. Liver injury associated with turmeric-a growing problem: Ten cases from the drug-induced liver injury network [DILIN][J]. *Am J Med*, 2023, 136(2): 200-206. DOI: 10.1016/j.amjmed.2022.09.026.
- [23] Kim B, Kim J, Yoon S Y, et al. HLA-DPB1*05: 01 and HLA-A*11: 01 is associated with adverse drug reactions to isoniazid and rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in South Korea[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(12): 3563. DOI: 10.3390/jcm13123563.
- [24] Suvichapanich S, Wattanapokayakit S, Mushiroda T, et al. Genome-wide association study confirming the association of NAT2 with susceptibility to antituberculosis drug-induced liver injury in Thai patients[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, 63(8): e02692-18. DOI: 10.1128/AAC.02692-18.
- [25] Spraggs C F, Schaid D J, Parham L R, et al. Abstract PD10-05: HLA-DQA1*02: 01/DRB1*07: 01 as a biomarker for lapatinib-induced hepatotoxicity: Prospective confirmation in a large randomised clinical trial (TEACH, EGF105485)[J]. *Cancer Res*, 2012, 72(24_Supplement): PD10-5-PD10-05. DOI: 10.1158/0008-5472.sabcs12-pd10-05.
- [26] Parham L R, Briley L P, Li L, et al. Comprehensive genome-wide evaluation of lapatinib-induced liver injury yields a single genetic signal centered on known risk allele HLA-DRB1*07: 01[J]. *Pharmacogenomics J*, 2016, 16(2): 180-185. DOI: 10.1038/tpj.2015.40.
- [27] Xu C F, Johnson T, Wang X J, et al. HLA-B*57: 01 confers susceptibility to pazopanib-associated liver injury in patients with cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(6): 1371-1377. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2044.
- [28] 王延雪, 鹿星梦, 李淑婷, 等. 免疫检查点抑制剂治疗原发性肝癌相关多内分泌腺体损伤7例分析[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2025, 17(2): 14-19. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.02.003.
- Wang Yanxue, Lu Xingmeng, Li Shuting, et al. Analysis of 7 cases of multiple endocrine gland injury associated with immune checkpoint inhibitors in the treatment of primary liver cancer[J/CD]. *Chin J Liver Dis Electron Version*, 2025, 17(2): 14-19. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2025.02.003.
- [29] Fontana R J, Li Y J, Chen V, et al. Genetic variants associated with immune-mediated liver injury from checkpoint inhibitors[J]. *Hepatol Commun*, 2024, 8(9): e0518. DOI: 10.1097/HCG.0000000000000518.
- [30] Angela Y, Schaper-gerhardt K, Kochanek C, et al. HLA association with immune-mediated adverse events of checkpoint inhibitors[C]. 25th world congress of dermatology, Singapore, 2023.
- [31] 易显承, 陈鹏飞, 蔡一鸣. 英夫利昔单抗治疗克罗恩病效果与基因多态性关系研究进展[J]. *临床军医杂志*, 2025, 53(2): 205-208, 214.
- Yi Xiancheng, Chen Pengfei, Cai Yiming. Research progress on the relationship between the effect of infliximab on Crohn's disease and gene polymorphism[J]. *Clin J Med Offic*, 2025, 53(2): 205-208, 214.
- [32] Bruno C D, Fremd B, Church R J, et al. HLA associations with infliximab-induced liver injury[J]. *Pharmacogenomics J*, 2020, 20(5): 681-686. DOI: 10.1038/s41397-020-0159-0.
- [33] Björnsson H K, Gudbjörnsson B, Björnsson E S. Infliximab-induced liver injury: Clinical phenotypes, autoimmunity and the role of corticosteroid treatment[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(1): 86-92. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.08.024.
- [34] Daly A K, Donaldson P T, Bhatnagar P, et al. HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin[J]. *Nat Genet*, 2009, 41(7): 816-819. DOI: 10.1038/ng.379.
- [35] Singh S, Kumar P V S N K, Kumar J P, et al. Genetic and epigenetic basis of drug-induced liver injury[J]. *Semin Liver Dis*, 2023, 43(2): 163-175. DOI: 10.1055/a-2097-0531.
- [36] Petros Z, Makonnen E, Aklilu E. Genome-wide association studies for idiosyncratic drug-induced hepatotoxicity: Looking back-looking forward to next-generation innovation[J]. *OMICS*, 2017, 21(3): 123-131. DOI: 10.1089/omi.2017.0006.
- [37] Lucena M I, Molokhia M, Shen Y F, et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(1): 338-347. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.04.001.
- [38] Nicoletti P, Dellinger A, Li Y J, et al. Identification of reduced ERAP2 expression and a novel HLA allele as components of a risk score for susceptibility to liver injury due to amoxicillin-clavulanate[J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(3): 454-466. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.11.036.

收稿日期: 2026-01-08; 录用日期: 2026-02-03

本文编辑: 王莹

引证本文: 向雪雨, 石统东. 人类白细胞抗原基因检测在特异质型药物性肝损伤筛查中的应用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(8): 1990-1995.

Xiang Xueyu, Shi Tongdong. Application value of human leukocyte antigen gene testing in screening for idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(8): 1990-1995.