

6-巯基嘌呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病个体化用药的研究进展

李 晓*,荆凡波,徐 文,孙加琳,隋忠国*(青岛大学附属医院药学部,山东 青岛 266003)

中图分类号 R725.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)20-2876-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.20.40

摘要 目的:了解6-巯基嘌呤(6-MP)治疗急性淋巴细胞白血病(ALL)个体化用药的研究进展,以为6-MP治疗ALL个体化用药提供依据。方法:查阅近年来国内外相关文献,就6-MP治疗ALL时与代谢有关的代谢酶基因的多态性和转运体酶基因的多态性的研究进行归纳和总结。结果:6-MP代谢酶和转运体酶的基因多态性是影响6-MP个体化治疗ALL患儿疗效和不良反应的重要因素。其中,代谢酶基因硫嘌呤甲基转移酶、亚甲基四氢叶酸还原酶、重组人肌苷三磷酸酶和转运体酶基因多药耐药相关蛋白5的多态性影响6-MP个体化治疗的疗效和不良反应;转运体基因多药耐药1、溶质运载蛋白(SLC)28A3和SLC29A2的多态性仅在体外研究中显示出对6-MP转运和耐药性的影响。结论:关于6-MP治疗ALL的代谢和转运的相关基因多态性的研究尚存在样本量偏小、研究群体局限于某一民族、转运体相关基因多态性的研究不够充分和药物受体基因多态性的研究匮乏等不足,有待将与6-MP相关的代谢酶、转运体和受体的单核苷酸多态性进行扩大样本量的综合研究,归纳出给药剂量的综合预测方程,以为6-MP在临床的个体化给药提供参考。

关键词 6-巯基嘌呤;急性淋巴细胞白血病;个体化用药;基因组学;代谢酶;转运体

急性淋巴细胞白血病(ALL)占儿童急性白血病的80%,发病高峰在3~7岁,临床治疗主要依据患儿的年龄、体质量、体表面积、核型、白细胞计数等因素以及治疗4周内初始应答效果的危险度分型选择治疗方案,可在一定程度上避免ALL的复发和药品不良反应。化疗是ALL最主要的治疗方法,不同个体对标准剂量化疗药物的应答存在较大差异,会出现不同的药效学结果、药动学结果和不良反应,可能影响患儿对治疗方案的短期应答和长期疗效^[1]。因此,药物个体的精准治疗成为

该领域的一个研究热点。6-巯基嘌呤(6-MP)是ALL维持治疗期的重要药物,其给药期间易发生肝功能损害和骨髓抑制等不良反应。据统计示,给予ALL患儿标准剂量的6-MP后,约6%~42%出现黄疸等肝功能损害,约3.9%~13.8%出现血液毒性^[2]。ALL患儿因不能耐受严重的药品不良反应而暂停或者终止治疗,将引起后续化疗效果下降或疾病复发。尽管机体因素和环境因素都可能影响药物疗效和安全性,但药物代谢酶和转运体的基因多态性仍是造成个体差异的重要原因^[3]。药物基因

- [33] 赵媛媛,孔宁,王毅.嵌合抗原受体T细胞在肿瘤免疫治疗中的研究进展[J].中国老年学杂志,2016,36(12):3071-3073.
- [34] Enblad G, Karisson H, Loskog AS. CAR T-cell therapy: the role of physical barriers and immunosuppression in lymphoma[J]. *Hum Gene Ther*, 2015, 26(8): 498-505.
- [35] Kalos M, Levine BL, Porter DL, et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia[J]. *Sci Transl Med*, 2011, 3(95): 73-95.
- [36] Irving BA, Weiss A. The cytoplasmic domain of the T cell receptor zeta chain is sufficient to couple to receptor-associated signal transduction pathways[J]. *Cell*, 1991, 64(5): 891-901.
- [37] Dotti G, Gottschalk S, Savoldo B, et al. Design and development of therapies using chimeric antigen receptor-expressing T cells[J]. *Immunol Rev*, 2014, 257(1): 107-126.

- [38] van der Stegen SJ, Hamieh M, Sadelain M. The pharmacology of second-generation chimeric antigen receptors [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2015, 14(7): 499-509.
- [39] Long AH, Haso WM, Shern JF, et al. 4-1BB costimulation ameliorates T cell exhaustion induced by tonic signaling of chimeric antigen receptors[J]. *Nat Med*, 2015, 21(6): 581-590.
- [40] Almasbak H, Aavak T, Vemuri MC. CAR T cell therapy: a game changer in cancer treatment[J]. *J Immunol Res*, 2016, doi:10.1155/2016/5474602.
- [41] Dai H, Wang Y, Lu X, et al. Chimeric antigen receptors modified T-cells for cancer therapy[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(7): 439.
- [42] Newick K, Moon E, Albelda SM. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for solid tumors[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2016, 3: 16006.
- [43] Stonen E, Toebes M, Kelderman S, et al. Targeting of cancer neoantigens with donor-derived T cell receptor repertoires[J]. *Science*, 2016, 352(6291): 1337-1341.

* 药师,博士。研究方向:精准医疗。电话:0532-82912263。E-mail:lixiaoxiao0413@163.com

通信作者:主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0532-82911277。E-mail:sz_guo@tom.com

(收稿日期:2016-10-11 修回日期:2016-12-30)

(编辑:陶婷婷)

组学通过关注相关药物的药物治疗效应基因的遗传多态性与药物临床药理学、药效学之间的关系,以此为依据调整给药剂量,实现用药个体化的精准治疗。药物基因组学研究显示,全外显子编码区单核苷酸多态性(SNPs)是导致不同个体对同种药物相同剂量产生药效学和不良反应差异的遗传物质基础。因此,与6-MP相关的代谢酶基因、转运体基因和受体基因等基因多样性的研究已成为实现6-MP个体化治疗ALL的关键。鉴于此,笔者查阅近年来国内外相关文献,就6-MP治疗ALL时与代谢有关的代谢酶和转运体酶的基因多态性的研究进行归纳和总结,以期6-MP治疗ALL个体化用药提供依据。

1 6-MP的体内代谢

6-MP属于本身没有药理活性的前药,进入机体后代谢生成有药理活性的产物6-硫鸟苷酸(6-TGNs),6-TGNs通过掺入骨髓干细胞的DNA中发挥抗白血病的药效作用,6-MP的疗效和毒副作用与其代谢途径中的各种代谢酶有密切关系。

6-MP在人体内的代谢主要分为合成和分解。合成代谢是6-MP生成活性代谢产物产生疗效的主要途径。6-MP首先由次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(HPRT)生成巯基次黄嘌呤单磷酸盐(TIMP),TIMP再经过次黄嘌呤单磷酸脱氢酶(IMPDH)转化为巯基黄嘌呤单磷酸盐(TXMP),最后TXMP通过鸟苷酸合成酶(GMPS)转化生成巯基鸟嘌呤单磷酸盐(TGMP)、巯基鸟嘌呤二磷酸盐(TGDP)和巯基鸟嘌呤三磷酸盐(TGTP),这3种巯基鸟嘌呤磷酸盐统称为6-TGNs,是6-MP在体内产生药理活性的主要物质^[4]。合成代谢酶多分布于肝,因此6-MP的代谢与患儿的肝功能密切相关。

6-MP通过分解代谢及时排出体外避免体内药物浓度蓄积产生毒副作用。硫嘌呤甲基转移酶(TPMT)和黄嘌呤氧化酶(XO)为主要的分解代谢酶。6-MP通过TPMT代谢为没有药理活性的甲基化产物排出体外;通过XO代谢为没有药理活性的6-硫尿酸(6-TUA)排出体外。

2 6-MP代谢酶遗传多态性

2.1 TPMT遗传多态性

TPMT作为将6-MP代谢为没有药理活性的代谢物排出体外的主要分解代谢酶,其基因的多态性可能使TPMT酶活性降低,活性代谢产物6-TGNs由于分解代谢作用减弱在体内蓄积,使药物毒性增强,最终导致使用标准剂量的6-MP后ALL患儿不良反应存在明显的个体差异^[5]。因此,给予6-MP前先检测患儿的TPMT基因型,推测TPMT活性,继而增减剂量,这是目前6-MP基因组学研究成果成功应用于临床个体化用药指导的理论基础^[6]。TPMT的活性是由位于人体的第6对染色体上的1对等位基因决定的,该等位基因由9个内含子和10个外显子组成,其突变可能导致TPMT酶活性降低或缺

失。至今已发现该等位基因30多种突变基因型,其中影响TPMT活性的突变基因型主要有4种:TPMT*2(G238C)、TPMT*3A(G460A/A719G)、TPMT*3B(G460A)和TPMT*3C(A719G)^[7]。据报道,TPMT*3A突变基因型在白种人群中占比最高^[8];TPMT*2和TPMT*3B突变基因型多分布于白种人群和少部分南美人^[9];TPMT*3C突变基因型多分布于亚洲人群^[10]。TPMT的活性与6-MP的疗效和不良反应间存在显著的相关性。TPMT酶活性降低的患者,6-MP分解代谢率降低,给予标准剂量的6-MP则有可能因药理活性产物6-TGNs蓄积导致严重的骨髓抑制等毒副作用^[11]。值得注意的是,即使是高TPMT活性的人群同样有发生不良反应的风险,给予标准剂量的6-MP进行治疗时,TPMT活性高有可能导致体内具有药理活性的6-TGNs的有效浓度降低,继而引发白血病的复发和肝毒性等不良反应的发生^[12]。

TPMT在甲基化催化反应中需要重要的甲基供体S-腺苷-L-甲硫氨酸(SAM),叶酸的最终循环产物5-甲基四氢叶酸是SAM的组成部分。因此,叶酸代谢酶基因多态性也将影响TPMT的活性。亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)作为重要的叶酸代谢酶,其酶活性会影响TPMT的活性。MTHFR酶常见的2个突变位点为677C>T和1298A>C,其突变均与酶活性下降或缺失有关。研究指出,MTHFR 677TT突变的健康人群TPMT活性低于MTHFR 677C>T未突变的健康人群^[13]。另一项研究发现,同时携带MTHFR和TPMT基因突变的ALL患儿中,使用6-MP时血液毒性相关的不良反应发生率高达82%,其中41%的患儿需要减少6-MP的剂量来避免严重的毒副作用;MTHFR和TPMT野生纯合子型的患儿使用6-MP时其血液毒性相关的不良反应发生率仅为4%^[14]。研究显示,在不同人群中TPMT的基因型和TPMT的活性存在无法对应的情况,即TPMT基因野生纯合子型患者体内却存在酶活性下降或缺失的情况,推测其原因可能为此类患者携带MTHFR 677TT突变基因导致TPMT酶活性下降^[15]。另外,TPMT的活性可能受其他多种因素影响,合并感染和输血等情况也可能使患者体内TPMT的活性发生变化。欧洲一些国家已在6-MP临床给药前要求检测TPMT酶活性,然后根据基因检测结果更好地进行个体化用药指导^[16]。当然,影响TPMT酶活性的因素以及影响6-MP疗效和不良反应的因素很多,仍需要进一步的大样本研究为6-MP用于ALL的精准治疗方案提供更有力的依据。

2.2 重组人肌苷三磷酸酶(ITPA)遗传多态性

ITPA可以促进TIMP的再循环利用,降低TIMP蓄积。ITPA 94C>A、IVS2+21A>C、IVS2+68T>C/G、87T>C和IVS2+53C>T等一系列ITPA基因突变位点中,大部分突变与ITPA酶活性的降低和缺失有关^[17]。ITPA 94C>A基因位于人染色体2号外显子,其在白种

人群和非洲人群中的突变频率仅为5%~7%,而在亚洲人群中的突变频率高达19%;*ITPA* 94C>A突变纯合子型携带者的*ITPA*活性极低甚至缺失,而突变杂合子携带者的*ITPA*活性降低为野生纯合子型携带者的25%~30%^[18]。*IVS2+21A>C*位于人染色体2号内含子,其C等位基因突变频率在白种人群和非洲人群中为8%~13%,在亚洲人群中尚未有*IVS2+21A>C*突变人群的研究报道^[18]。携带*IVS2+21A>C*突变纯合子型人群的*ITPA*活性仅为携带野生纯合子型人群*ITPA*活性的60%。而*IVS2+68T>C/G*、*87T>C*和*IVS2+53C>T*基因突变和酶活性的关系尚不明确^[19]。目前,多数研究认为*ITPA* 94C>A基因是与*ITPA*活性密切相关的位点,多种族研究显示,人群中*ITPA* 94C>A基因突变的频率趋势与*TPMT*的基因突变频率趋势相反^[20]。*ITPA*和*TPMT*的酶活性都会对使用6-MP治疗的ALL患儿疗效和安全性产生影响^[21]。在已经根据检测的*TPMT*基因型结果调整6-MP给药剂量的患儿中,后续的治疗过程中*ITPA*基因多态性对6-MP治疗ALL疗效和安全性的影响开始表现出来:携带*ITPA* 94C>A突变基因的患儿接受6-MP治疗后的肝相关不良反应发生率高于携带野生纯合子型基因的患儿,无事件生存率低于携带野生纯合子型基因的患儿^[22]。另有研究证实,携带*ITPA* 94C>A突变基因的ALL患儿发生流感样症状和胰腺炎等不良反应的风险较携带野生纯合子型患儿高^[23,24]。另一项研究纳入244例ALL患儿对其体内甲基化产物浓度进行检测,发现携带*ITPA* 94C>A突变基因的患儿体内甲基化代谢产物的浓度远高于携带*ITPA* 94C>A野生纯合子型基因的患儿,携带*ITPA* 94C>A突变基因的患儿可能因此导致体内TIMP蓄积,继而引发骨髓抑制等不良反应的发生^[2]。同时,也有研究显示,*ITPA* 94C>A基因多态性与6-MP相关不良反应间不存在显著相关性^[24-26]。目前,关于*ITPA*的基因多态性与6-MP致不良反应间相关性的研究存在争议的主要原因是以上研究的样本量均偏小,且局限于某一种族。*ITPA*的基因多态性对6-MP治疗ALL的疗效和不良反应的影响还有待扩大样本量的进一步深入研究。

2.3 HPRT 遗传多态性

HPRT是6-MP代谢生成活性成分过程中的重要代谢酶。*HPRT*基因位于人X性染色体长臂末端的q26~q27区域,长度约为42 kbp,包括9个外显子和8个内含子。现有的研究尚未发现6-MP的疗效与HPRT活性下降存在显著的相关性,推测可能的原因是即使HPRT活性下降也足以催化生成足量的活性代谢产物^[27]。尚未有报道显示*HPRT*的基因多态性与使用6-MP治疗ALL的患儿的疗效和安全性有明确关系。

2.4 其他代谢酶遗传多态性

XO作为6-MP分解代谢过程中的重要酶,其广泛分布于肝和小肠黏膜的细胞浆膜内。XO在6-MP的代谢

过程中发挥解毒的作用,可以催化6-MP转化为没有药理活性的6-TUA排出体外。研究表明,不同个体间XO活性差异较大,因此可能对6-MP的影响较大^[28]。研究显示,日本人群中很多XO的基因突变可以降低XO的活性,明显影响6-MP的代谢过程^[29]。尽管如此,尚缺乏XO的基因多态性是否与6-MP治疗ALL的疗效和安全性间相关性的研究。

IMPDH是6-MP的代谢酶。IMPDH通过催化TIMP生成TXMP,继而生成具有药理活性的代谢产物6-TGNs。IMPDH主要分为IMPDH I和IMPDH II两种酶。*IMPDH I*基因位于人7号染色体,其突变主要引起视网膜异常,IMPDH I在人体内所有组织中均有表达。*IMPDH II*位于人3号染色体,其突变基因的相关报道较少,主要在增殖细胞中表达,IMPDH II活性的缺失不会引起相关疾病的发生。目前,尚缺乏IMPDH基因型与6-MP的个体化用药的相关研究。

GMPS和IMPDH同为6-MP重要的代谢酶,其主要催化6-TXMP生成活性代谢产物6-TGNs。*GMPS*基因位于人3号染色体上。日本人群中*GMPS* 993A>G基因突变频率为28%,*GMPS IVS5-7T>C*基因突变频率为27%,*GMPS* 1563T>C基因突变频率为0.5%^[17]。该研究尚未展开上述基因突变对GMPS活性和功能的影响以及对6-MP疗效和安全性的影响。

3 6-MP相关转运体遗传多态性

6-MP疗效和不良反应的个体差异还受转运体[如多药耐药相关蛋白4(MRP4)、MRP5、溶质运载蛋白(SLC)家族中的SLC28A2、SLC28A3和SLC29A1以及P-糖蛋白(P-gp)等蛋白相关基因]影响。

3.1 MRP4和MRP5的遗传多态性

MRP被称作“药物外排泵”,在体内分布广泛^[30]。其中,编码MRP4和MRP5蛋白的基因突变较为常见。研究显示,MRP4 G2269A在日本人群中的基因突变率为14.7%,突变型携带者的白细胞计数明显低于野生纯合子型携带者,突变型携带者发生骨髓抑制的风险明显高于野生纯合子型携带者^[31]。研究显示,TXMP经MRP5转运,TIMP经MRP4和MRP5共同转运^[32]。对6-MP疗效发挥间接作用的TXMP和TIMP两种硫嘌呤磷酸盐均需经过MRP4和MRP5转运。体外研究发现,高表达转运体蛋白MRP5的细胞系对6-MP产生耐药性,分析其主要原因是由于细胞内高表达的MRP5能促进具有药理活性的6-TGNs和6-TIMP的排出,降低细胞内有效药物浓度^[33]。因此,学者们认为MRP5的基因多态性可能能够解释一些使用6-MP治疗的ALL患儿出现的其他因素的耐药现象。

3.2 SLC28A和SLC29A的遗传多态性

SLC29A1和SLC29A2是SLC29家族中研究较为普遍的两个转运体蛋白。SLC29A1可顺浓度梯度转运嘌

呤核苷和嘧啶核苷,SLC29A2可顺浓度梯度转运嘌呤核苷、嘧啶核苷核酸和碱基。由SLC28家族成员组成的集中型核苷转运体(或Na⁺依赖转运体)可逆浓度将核苷转运入细胞内。SLC28家族中的SLC28A1主要转运嘧啶核苷,SLC28A2主要转运嘌呤核苷,SLC28A3主要转运嘌呤核苷和嘧啶核苷^[34]。体外研究显示,在白血病细胞系中SLC28A3和SLC29A2在6-MP转运中发挥至关重要的作用,但该研究尚未探讨其他两种转运体蛋白是否会影响6-MP的耐药性^[35]。

3.3 多药耐药(MDR)1的基因多态性

由MDR1基因编码的ABCB蛋白能将多种药物逆浓度梯度排出细胞,从而降低多种药物细胞内药物浓度,逐渐产生耐药性。MDR1的基因多态性是引起不同个体间P-gp含量和功能差异的主要原因。目前的研究认为位于人12号染色体的C1236T、21号的C3435T和26号的G2677T/A是与P-gp低表达量和低活性相关的SNPs^[36]。体外研究显示,当细胞膜表面的P-gp表达量增加时,6-MP的耐药性也相应增加^[37]。

4 结语

6-MP是儿童ALL化疗方案的重要组成药物,其正常、规律、合理和长期的使用对于提高ALL患儿长期无事件生存率具有重要意义。6-MP治疗窗窄、药动学个体差异大和不良反应较为严重等缺点一直是困扰该药临床应用的难题。

综上所述,6-MP代谢酶和转运体酶的基因多态性是影响6-MP个体化治疗ALL患儿疗效和不良反应的重要因素。其中,代谢酶基因TPMT、MTHFR、ITPA和转运体酶基因MRP5的多态性可影响6-MP个体化治疗的疗效和不良反应;转运体基因MDR1、SLC28A3和SLC29A2的多态性仅在体外研究中显示出对6-MP转运和耐药性等的影 响。目前,关于6-MP治疗ALL的代谢和转运的相关基因多态性的研究尚存在样本量偏小、研究群体局限于某一 种族、转运体相关基因多态性的研究不够充分和药物受体基因多态性的研究匮乏等不足,有待将与6-MP相关的代谢酶、转运体和受体的SNPs进行扩大样本量的综合研究,归纳出给药剂量的综合预测方程,以为6-MP在临床的个体化用药提供参考。

参考文献

[1] 李越,文飞球.儿童白血病化疗药物基因组学研究进展[J].中国实用儿科杂志,2015,30(6):470-474.

[2] Stocco G, Cheok MH, Crews KR, et al. Genetic polymorphism of inosine triphosphate pyrophosphatase is a determinant of mercaptopurine metabolism and toxicity during treatment for acute lymphoblastic leukemia[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 85(2):164-172.

[3] Umamaheswaran G, Kumar DK, Adithan C. Distribution of genetic polymorphisms of genes encoding drug metabolizing enzymes & drug transporters: a review with In-

dian perspective[J]. *Indian J Med Res*, 2014, 139(1): 27-65.

[4] Katsanos KH, Papadakis KA. Pharmacogenetics of inflammatory bowel disease[J]. *Pharmacogenomics*, 2014, 15(16): 2049-2062.

[5] Hedeland RL, Hvidt K, Nersting J, et al. DNA incorporation of 6-thioguanine nucleotides during maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 66(3): 485-491.

[6] Nielsen SN, Frandsen TL, Nersting J, et al. Pharmacokinetics of 6-thioguanine and 6-mercaptopurine combination maintenance therapy of childhood ALL: hypothesis and case report[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2015, 37(3): e206-e209.

[7] Roberts RL, Wallace MC, Seinen ML, et al. PACSIN2 does not influence thiopurine-related toxicity in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(6): 925-927.

[8] Lennard L, Cartwright CS, Wade R, et al. Thiopurine methyltransferase and treatment outcome in the UK acute lymphoblastic leukaemia trial ALL: 2003[J]. *Br J Haematol*, 2015, 170(4): 550-558.

[9] Moreno-Guerrero SS, Ramirez-Pacheco A, Dorantes-Acosta EM, et al. Analysis of genetic polymorphisms of Thiopurine S-methyltransferase (TPMT) in Mexican pediatric patients with cancer[J]. *Rev Invest Clin*, 2013, 65(2): 156-164.

[10] Kubota T, Chiba K. Frequencies of thiopurine S-methyltransferase mutant alleles (TPMT*2, *3A, *3B and*3C) in 151 healthy Japanese subjects and the inheritance of TPMT*3C in the family of a propositus[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, 51(5): 475-477.

[11] Formea CM, Myers-Huentelman H, Wu R, et al. Thiopurine S-methyltransferase genotype predicts azathioprine-induced myelotoxicity in kidney transplant recipients[J]. *Am J Transplant*, 2004, 4(11):1810-1817.

[12] Adam de Beaumais T, Fakhoury M, Medard Y, et al. Determinants of mercaptopurine toxicity in paediatric acute lymphoblastic leukemia maintenance therapy[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 71(4): 575-584.

[13] Arenas M, Simpson G, Lewis CM, et al. Genetic variation in the MTHFR gene influences thiopurine methyltransferase activity[J]. *Clin Chem*, 2005, 51(12): 2371-2374.

[14] Karas-Kuzelicki N, Jazbec J, Milek M, et al. Heterozygosity at the TPMT gene locus, augmented by mutated MTHFR gene, predisposes to 6-MP related toxicities in childhood ALL patients[J]. *Leukemia*, 2009, 23(5): 971-974.

[15] Lindqvist M, Skoglund K, Karlgren A, et al. Explaining

- TPMT genotype/phenotype discrepancy by haplotyping of TPMT* 3A and identification of a novel sequence variant, TPMT* 23[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2007, 17(10): 891-895.
- [16] Tanaka Y, Kato M, Hasegawa D, *et al.* Susceptibility to 6-MP toxicity conferred by a NUDT15 variant in Japanese children with acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2015, 171(1): 109-115.
- [17] Kudo M, Saito Y, Sasaki T, *et al.* Genetic variations in the HGPRT, ITPA, IMPDH1, IMPDH2, and GMPS genes in Japanese individuals[J]. *Drug Metab Pharmacokin*, 2009, 24(6): 557-564.
- [18] Melaouhia S, Fékih M, Garat A, *et al.* Allele frequency of inosine triphosphate pyrophosphatase (ITPA) and thiopurine-S-methyl transferase (TPMT) genes in the Tunisian population[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2012, 36(2): 178-184.
- [19] Cheon JH, Kim JH, Kim BY, *et al.* Allele frequency of thiopurine methyltransferase and inosine triphosphate pyrophosphatase gene polymorphisms in Korean patients with inflammatory bowel diseases[J]. *Hepatogastroenterology*, 2009, 56(90): 421-423.
- [20] Marsh S, van Booven DJ. The increasing complexity of mercaptopurine pharmacogenomics[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 85(2): 139-141.
- [21] 李志玲, 王鹤尧, 孙华君. 巯嘌呤类药物用于儿童急性淋巴细胞性白血病患者个体化治疗的研究进展[J]. *上海医药*, 2015, 36(19): 12-15, 64.
- [22] Stocco G, Crews KR, Evans WE, *et al.* Genetic polymorphism of inosine-triphosphate-pyrophosphatase influences mercaptopurine metabolism and toxicity during treatment of acute lymphoblastic leukemia individualized for thiopurine-S-methyltransferase status[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2010, 9(1): 23-27.
- [23] Ansari A, Arenas M, Greenfield SM, *et al.* Prospective evaluation of the pharmacogenetics of azathioprine in the treatment of inflammatory bowel disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28(8): 973-983.
- [24] De Ridder L, van Dieren JM, van Deventer HJ, *et al.* Pharmacogenetics of thiopurine therapy in paediatric IBD patients[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 23(8): 1137-1141.
- [25] Geary RB, Roberts RL, Barclay ML, *et al.* Lack of association between the ITPA 94C>A polymorphism and adverse effects from azathioprine[J]. *Pharmacogenetics*, 2004, 14(11): 779-781.
- [26] Hindorf U, Lindqvist M, Peterson C, *et al.* Pharmacogenetics during standardised initiation of thiopurine treatment in inflammatory bowel disease[J]. *Gut*, 2006, 55(10): 1423-1431.
- [27] Pieters R, Huismans DR, Loonen AH, *et al.* Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase in childhood leukemia: relation with immunophenotype, in vitro drug resistance and clinical prognosis[J]. *Int J Cancer*, 1992, 51(2): 213-217.
- [28] Ansari A, Aslam Z, De Sica A, *et al.* Influence of xanthine oxidase on thiopurine metabolism in Crohn's disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28(6): 749-757.
- [29] Kudo M, Moteki T, Sasaki T, *et al.* Functional characterization of human xanthine oxidase allelic variants[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2008, 18(3): 243-251.
- [30] Keppler D. Multidrug resistance proteins (MRPs, ABCs): importance for pathophysiology and drug therapy[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2011, doi: 10.1007/978-3-642-14541-4_8.
- [31] Osaki R, Imaeda H, Ban H, *et al.* Accuracy of genotyping using the TaqMan PCR assay for single nucleotide polymorphisms responsible for thiopurine sensitivity in Japanese patients with inflammatory bowel disease[J]. *Exp Ther Med*, 2011, 2(5): 783-786.
- [32] Wielinga PR, Reid G, Challa EE, *et al.* Thiopurine metabolism and identification of the thiopurine metabolites transported by MRP4 and MRP5 overexpressed in human embryonic kidney cells[J]. *Mol Pharmacol*, 2002, 62(6): 1321-1331.
- [33] Lee NY, Sai Y, Nakashima E, *et al.* 6-Mercaptopurine transport by equilibrative nucleoside transporters in conditionally immortalized rat syncytiotrophoblast cell lines TR-TBTs[J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100(9): 3773-3782.
- [34] Young JD, Yao SY, Baldwin JM, *et al.* The human concentrative and equilibrative nucleoside transporter families, SLC28 and SLC29[J]. *Mol Aspects Med*, 2013, 34(2/3): 529-547.
- [35] Fotoohi AK, Lindqvist M, Peterson C, *et al.* Involvement of the concentrative nucleoside transporter 3 and equilibrative nucleoside transporter 2 in the resistance of T-lymphoblastic cell lines to thiopurines[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 343(1): 208-215.
- [36] Wang D, Johnson AD, Papp AC, *et al.* Multidrug resistance polypeptide 1 (MDR1, ABCB1) variant 3435C>T affects mRNA stability[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2005, 15(10): 693-704.
- [37] Zeng H, Lin ZP, Sartorelli AC. Resistance to purine and pyrimidin nucleoside and nucleobase analogs by the human MDR1 transfected murine leukemia cell line L1210/VMDRC. 06[J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, 68(5): 911-921.

(收稿日期:2016-09-23 修回日期:2016-12-22)

(编辑:陶婷婷)