

# TPMT 遗传多态性对硫嘌呤类药物疗效和毒性影响的研究进展

冯静\*, 彭燕, 张玲莉, 宋杨一嫣, 李萌, 宋金春\*(武汉大学人民医院药学部, 武汉 430060)

中图分类号 R969.1;R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)46-4387-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.46.24

**摘要** 目的:总结硫嘌呤甲基转移酶(TPMT)遗传多态性对硫嘌呤类药物疗效和毒性影响的研究进展,为该药的个体化应用提供参考。方法:通过检索PubMed和相关专业学术期刊全文数据库近10年来有关TPMT遗传多态性对硫嘌呤类药物疗效和毒性影响的研究文献,对TPMT遗传药理学研究进展作一整理归纳。结果和结论:TPMT是被研究得最早也是最多的一个硫嘌呤类药物代谢酶。TPMT遗传多态性和酶活性的个体差异可以部分解释患者服用硫嘌呤类药物后疗效和不良反应的不同。但目前其与硫嘌呤类药物所致的不良反应之间的关系尚没有统一的结论。对于TPMT遗传多态性对硫嘌呤类药物个体化应用的影响有待于多中心大样本的前瞻性研究以证实。

**关键词** 硫嘌呤类药物;基因多态性;硫嘌呤甲基转移酶;个体差异

硫嘌呤类药物,如6-巯基嘌呤(6-Mercaptopurine, 6-MP)、6-巯鸟嘌呤(6-Thioguanine, 6-TG)和硫唑嘌呤(Azathiopurine, AZA)为嘌呤拮抗药,能够干扰核苷酸代谢,具有抗增殖和免疫抑制的作用。在临床上这类药物作为抗癌药主要用于急性白血病的化疗或作为免疫抑制剂广泛用于器官移植以及自身免疫性疾病的治疗。近年来,在炎症性肠病稳定期的诱导和维持治疗中,硫嘌呤类药物也发挥着重要作用,其有效率达55%~70%,但也有15%的患者无效,另有9%~25%的患者易产生严重的甚至危及生命的不良反应,如骨髓抑制、肝功能损害、胰腺炎等。药物效应的个体差异与种族差异是临床用药中的普遍现象,而遗传差异(特别是药物代谢酶的个体差异)是引起药物不同效应的重要原因。目前对于硫嘌呤类药物相关代谢酶的遗传药理学研究主要集中在硫嘌呤甲基转移酶(Thiopurine S-methyltransferase, TPMT)上。因此,本文就TPMT遗传多态性对硫嘌呤类药物疗效和毒性影响的研究进展作一综述。

## 1 硫嘌呤类药物的代谢

硫嘌呤类药物本身并无活性或活性很低,它们在体内需经酶催化生成活性代谢产物:6-巯鸟苷酸(6-Thioguanine nucleotides, 6-TGNs)而发挥药理作用。因此其疗效和毒副作用与其代谢途径有密切关系<sup>[1]</sup>。

硫嘌呤类药物主要通过3条途径进行代谢(见图1):(1)通过硫嘌呤甲基转移酶(TPMT)代谢为无活性的6-甲巯基嘌呤(6-MMP)和6-甲基硫嘌呤核苷酸(6-MMPR);(2)通过次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(HPRT)代谢为巯基次黄嘌呤单磷酸盐(TIMP),然后被次黄嘌呤单磷酸脱氢酶(IMPDH)转化为巯基黄嘌呤单磷酸盐(TXMP),TXMP再经磷酸化转化为巯基鸟嘌呤单磷酸盐(TGMP)、二磷酸盐(TGDP)和三磷酸盐(TGTP),这3种物质统称为6-巯鸟嘌呤核苷酸(6-TGNs);(3)通过黄嘌呤氧化酶(XO)代谢为尿酸(6-TUA)。

活性代谢产物6-TGNs作为鸟嘌呤核苷的拮抗药插入DNA和RNA分子,进而通过抑制DNA的复制和RNA的表达,生成无功能的核苷酸及核酸,导致细胞凋亡。6-TGNs是硫嘌呤

类药物产生药理活性的原因,同时也是其产生不良反应的原因<sup>[2]</sup>。

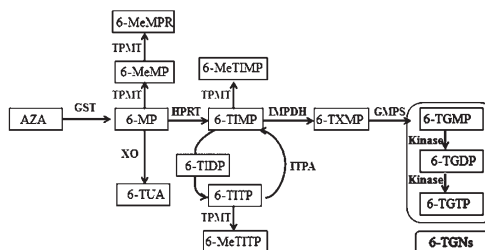


图1 嘌呤类药物的体内代谢过程

## 2 TPMT 遗传多态性

TPMT是存在于哺乳动物和禽类细胞中的一种细胞内酶,非金属依赖性,能利用S-腺苷-L-甲硫氨酸(SAM)作为甲基的供体和底物结合,特异地催化杂环类和芳香类化合物苯环6位硫原子的甲基化。TPMT是硫嘌呤类药物代谢过程中的限速酶,其活性的高低与细胞内6-TGNs的蓄积有关。它们之间的关系可以归结如下:高TPMT活性的人群,形成的6-TGNs量少,甲基化产物多,因而不良反应小,但治疗后出现疾病复发的几率也大;低TPMT活性的人群,形成的6-TGNs量多,甲基化产物少,因而能产生强的治疗作用,但同时也容易产生不良反应,如骨髓抑制和肝损害等。TPMT的活性具有的遗传多态性首先由Weinshilboum RM等<sup>[3]</sup>在白种人中发现,他们报道在298例白种人中,只有1例TPMT缺乏,具有中等活性TPMT的人约占11%,其余的人(约89%)具有高活性的TPMT。随后,TPMT活性的遗传多态性及种族差异在美国的黑人、挪威的Saami人、以色列人、约旦人以及韩国人等人群中发现<sup>[4-6]</sup>。TPMT活性在高加索人和黑人中呈二态或三态分布,其中酶活性低或缺乏者以及中等酶活性者都有可能发生骨髓抑制等毒性反应;而在中国人群的研究发现,TPMT活性则呈正态分布<sup>[7]</sup>。

TPMT活性是由位于人体第6对染色体上的一对等位基因决定的,它由9个内含子和10个外显子组成。酶活性的降低或缺失与其等位基因的突变密切相关。决定高TPMT活性的野生型等位基因被称为TPMT\*1,中度活性的为杂合子,低酶活性的为突变基因纯合子。至今为止,已发现超过30种突变等位基因,其中TPMT\*2, TPMT\*3A, TPMT\*3B, TPMT\*3C是最常见的突变类型<sup>[8]</sup>。而对于其他罕见的基因型,如TPMT\*

\*药师,硕士。研究方向:药物代谢、药物基因组学。电话:027-88047471。E-mail: fengj163@163.com

#通信作者:主任药师,硕士研究生导师,博士。研究方向:临床药物新剂型。电话:027-88047471。E-mail: songjc1234@126.com

3D,\*4,\*5,\*6,\*7,\*8,\*10等,虽然在个别的病例中得到了证实,但它们是否与TPMT活性降低相关还未得到证实<sup>[9]</sup>。而TPMT\*9,\*11,\*16,\*17,\*18以及新发现的TPMT\*26,\*27,\*28则已被证实能够导致TPMT活性降低<sup>[10-13]</sup>。大量研究表明,TPMT突变存在种族特异性,在高加索人中的突变率约为10%,而在亚洲人中则只有2%左右<sup>[14]</sup>。关于突变等位基因的种族分布,TPMT\*3A在高加索人中最常见,而TPMT\*3C则在非洲人和东南亚人最常见,另外TPMT\*8和TPMT\*6分别在非洲人和东南亚人的突变频率也较高<sup>[15-16]</sup>。

### 3 TPMT遗传多态性对硫嘌呤类药物药动力学的影响

目前国外的一些研究显示,检测患者TPMT的多态性可用于指导硫嘌呤类药物的个体化用药,使本无生命危险的患者避免严重的不良反应,从而扩大硫嘌呤类药物的治疗范围。Dorababu P等<sup>[17]</sup>对90例服用6-MP的急性淋巴细胞白血病患者进行研究,发现TPMT\*3C和TPMT\*12基因型与肝毒性的发生有关。并且,Hindorf U等<sup>[18]</sup>对60例炎症性肠病(IBD)患者进行了为期20周的前瞻性研究,发现有27例(50%)因不良反应而停药,并且完成整个给药方案的患者中TPMT突变杂合子携带者要比正常携带者明显减少,因此他们认为TPMT基因型会影响硫嘌呤(AZA)的疗效及不良反应。此外,de Beaumais TA等<sup>[19]</sup>也报道了携带TPMT\*2和TPMT IVS8-1G→A双突变的患者,其TPMT活性完全缺失,因此在给予正常剂量的AZA后,6-TGNs浓度很高,极易发生骨髓抑制。很多小组的研究结果<sup>[7,20-21]</sup>与上述结论一致。并且Dong XW等<sup>[22]</sup>的Meta分析也证实了这一结论,即TPMT基因突变会使硫嘌呤类药物诱导的不良反应(包括骨髓抑制)的发生风险增加,而与肝功能损害以及胰腺炎的发生无关。尽管如此,TPMT基因型及表型与硫嘌呤类药物诱导的不良反应之间的关系仍没有统一的结论,对在使用硫嘌呤类药物前进行TPMT基因型及酶活性的检测能否预测药物的疗效及不良反应的问题仍存在着争议。在Winter JW等<sup>[9]</sup>的研究中,可以发现IBD患者服用AZA后的毒副反应发生率在11例突变杂合子和119例野生纯合子之间没有差异。并且Ban H等<sup>[23]</sup>以及Takatsu N等<sup>[24]</sup>的研究证实了TPMT基因型因在日本人中的突变率很低,仅2%左右,所以难以预测AZA引起的骨髓抑制。

TPMT遗传多态性和酶活性的个体差异可以部分解释患者服用硫嘌呤类药物后疗效和不良反应的不同。携带TPMT突变杂合子并且TPMT活性检测为缺失的患者服用正常剂量的AZA/6-MP后,发生危及生命的不良反应如骨髓抑制的风险会明显增加;携带TPMT突变杂合子并且活性检测为中间TPMT活性的患者如果不降低AZA/6-MP的使用剂量,则发生不良反应的风险仍然比较高;相反,高TPMT活性携带者,正常剂量下其活性代谢产物6-TGNs的浓度降低,疗效减弱,表现出耐受性,因此需要增加给药剂量来维持疗效<sup>[25]</sup>。Ansari A等<sup>[26]</sup>的研究也显示,在207例IBD患者中有39%的患者发生了不良反应,其中TPMT突变型组比野生型纯合子组的不良反应发生率显著高(79% vs. 35%),而中等酶活性组[TPMT < 35 pmol/(h·mg·Hb)]比高酶活性组[TPMT > 35 pmol/(h·mg·Hb)]的疗效更显著(81% vs. 43%)。然而,通过增加给药剂量来提高6-TGNs浓度从而保证疗效的同时也会使得具有潜在毒性的6-MMP(R)浓度相应增加,因此对大多数高TPMT活性患者来说增加给药剂量的策略也存在风险。因此有研究就提出通过监测6-MMP(R)/6-TGNs的比值来确保疗效,也有提出通过使

用XO酶抑制剂(如别嘌呤醇)来保证6-TGNs的浓度<sup>[27-28]</sup>。如果硫嘌呤类药物的给药剂量为常规剂量,但体内6-TGNs浓度仍达不到治疗窗,就会引起药理性耐药,从而导致患者对硫嘌呤类药物的不耐受,因而最终只能选择改变治疗方案。Seidman EG等<sup>[29]</sup>认为如果硫嘌呤类药物给予正常剂量达4个月后,临床疗效仍不明显,并且红细胞内的6-MMP(R)/6-TGNs超过了30/1,那么就可以认为不是患者的依从性不好,而确实是其对硫嘌呤类药物不耐受。

尽管已有研究认为TPMT基因型和表型的相关性达76%~100%,但在不同人群中TPMT的基因型和表型也存在不一致的情况,即TPMT野生型携带者体内却存在TPMT活性缺失的现象<sup>[30]</sup>。最近的一篇Meta分析也证实了这一现象:基因型能鉴别出患者中的中等酶活性和低酶活性的敏感度为70.33%~86.15%<sup>[31]</sup>。尽管位于非编码区的TPMT基因突变也可能影响TPMT的表达以及活性,如在拥有众多转录因子结合位点的5'-侧翼区发现了“可变数目串联重复序列”存在多态性<sup>[32]</sup>,以及在拥有极高TPMT活性的人群中也发现了在TPMT基因启动子区域存在三核苷酸重复多态性<sup>[33]</sup>,但与影响编码序列的基因相比,这些基因突变对整个TPMT活性的影响甚微<sup>[34]</sup>,因此还需要进一步的研究论证。

### 4 结语

硫嘌呤类药物作为一种常用的免疫抑制剂,广泛应用于临床,但不良反应也很常见。TPMT是被研究得最早也是最多的一个硫嘌呤类药物代谢酶。但目前TPMT基因型及表型与硫嘌呤类药物所致的不良反应之间的关系尚没有统一的结论,对使用硫嘌呤类药物前进行TPMT基因型及酶活性的检测能否预测药物的疗效及不良反应的问题仍存在着争议。并且由于其在亚洲人群中的突变率低,所以其在亚洲人群中的应用受到局限。因此对于TPMT遗传多态性对硫嘌呤类药物个体化应用的影响有待于多中心大样本的前瞻性研究。此外,除了TPMT的遗传变异外,其他的因素如影响硫嘌呤类药物代谢和分布的其他代谢酶以及相关转运体的遗传多态性是否会影响到其个体化应用也有待进一步的研究。笔者期待能全面筛查出与硫嘌呤类药物药动力学相关的影响因素,建立该类药物的剂量预测方程并通过临床应用进行验证,从而实现患者硫嘌呤类药物的个体化应用。

### 参考文献

- [1] Hindorf U, Lindqvist M, Hildebrand H, et al. Adverse events leading to modification of therapy in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 24(2): 331.
- [2] Osterman MT, Kundu R, Lichtenstein GR, et al. Association of 6-thioguanine nucleotide levels and inflammatory bowel disease activity: a meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(4): 1 047.
- [3] Weinsilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity[J]. *Am J Hum Genet*, 1980, 32(5): 651.
- [4] Hakooz N, Arafat T, Payne D, et al. Genetic analysis of thiopurine methyltransferase polymorphism in the Jordanian population[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010, 66(10): 999.

- [ 5 ] Efrati E, Adler L, Krivoy N, *et al.* Distribution of TPMT risk alleles for thiopurine [correction of thiopurine] toxicity in the Israeli population[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65(3):257.
- [ 6 ] Hon YY, Fessing MY, Pui CH, *et al.* Polymorphism of the thiopurine S-methyltransferase gene in African-Americans[J]. *Hum Mol Genet*, 1999, 8(2):371.
- [ 7 ] Chen D, Lian F, Yuan S, *et al.* Association of thiopurine methyltransferase status with azathioprine side effects in Chinese patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33(4):499.
- [ 8 ] Winter JW, Gaffney D, Shapiro D, *et al.* Assessment of thiopurine methyltransferase enzyme activity is superior to genotype in predicting myelosuppression following azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 25(9):1 069.
- [ 9 ] Zhang JP, Zhou SF, Chen X, *et al.* Determination of intra-ethnic differences in the polymorphisms of thiopurine S-methyltransferase in Chinese[J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 365(1/2):337.
- [10] Schaeffeler E, Fischer C, Brockmeier D, *et al.* Comprehensive analysis of thiopurine S-methyltransferase phenotype-genotype correlation in a large population of German-Caucasians and identification of novel TPMT variants[J]. *Pharmacogenetics*, 2004, 14(7):407.
- [11] Schaeffeler E, Stanulla M, Greil J, *et al.* A novel TPMT missense mutation associated with TPMT deficiency in a 5-year-old boy with ALL[J]. *Leukemia*, 2003, 17(7):1 422.
- [12] Kham SK, Soh CK, Aw DC, *et al.* TPMT\*26 (208F→L), a novel mutation detected in a Chinese[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2009, 68(1):120.
- [13] Appell ML, Wennerstrand P, Peterson C, *et al.* Characterization of a novel sequence variant, TPMT\*28, in the human thiopurine methyltransferase gene[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2010, 20(11):700.
- [14] Evans WE. Comprehensive assessment of thiopurine S-methyltransferase (TPMT) alleles in three ethnic populations[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2002, 24(5):335.
- [15] Schaeffeler E, Zanger UM, Eichelbaum M, *et al.* Highly multiplexed genotyping of thiopurine s-methyltransferase variants using MALD-TOF mass spectrometry: reliable genotyping in different ethnic groups[J]. *Clin Chem*, 2008, 54(10):1 637.
- [16] Collie-Duguid ES, Pritchard SC, Powrie RH, *et al.* The frequency and distribution of thiopurine methyltransferase alleles in Caucasian and Asian populations[J]. *Pharmacogenetics*, 1999, 9(1):37.
- [17] Dorababu P, Nagesh N, Linga VG, *et al.* Epistatic interactions between thiopurine methyltransferase (TPMT) and inosine triphosphate pyrophosphatase (ITPA) variations determine 6-mercaptopurine toxicity in Indian children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(4):379.
- [18] Hindorf U, Lindqvist M, Peterson C, *et al.* Pharmacogenetics during standardised initiation of thiopurine treatment in inflammatory bowel disease[J]. *Gut*, 2006, 55(10):1 423.
- [19] de Beaumais TA, Fakhoury M, Pigneur B, *et al.* Characterization of a novel TPMT mutation associated with azathioprine-induced myelosuppression[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2009, 68(5):770.
- [20] Wrobleva K, Kolorz M, Batovsky M, *et al.* Gene polymorphisms involved in manifestation of leucopenia, digestive intolerance, and pancreatitis in azathioprine-treated patients[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(9):2 394.
- [21] Larussa T, Suraci E, Lentini M, *et al.* High prevalence of polymorphism and low activity of thiopurine methyltransferase in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Eur J Intern Med*, 2012, 23(3):273.
- [22] Dong XW, Zheng Q, Zhu MM, *et al.* Thiopurine S-methyltransferase polymorphisms and thiopurine toxicity in treatment of inflammatory bowel disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(25):3 187.
- [23] Ban H, Andoh A, Tanaka A, *et al.* Analysis of thiopurine S-methyltransferase genotypes in Japanese patients with inflammatory bowel disease[J]. *Intern Med*, 2008, 47(19):1 645.
- [24] Takatsu N, Matsui T, Murakami Y, *et al.* Adverse reactions to azathioprine cannot be predicted by thiopurine S-methyltransferase genotype in Japanese patients with inflammatory bowel disease[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(7):1 258.
- [25] Higgs JE, Payne K, Roberts C, *et al.* Are patients with intermediate TPMT activity at increased risk of myelosuppression when taking thiopurine medications?[J]. *Pharmacogenomics*, 2010, 11(2):177.
- [26] 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.
- [27] de Graaf P, de Boer NK, Wong DR, *et al.* Influence of 5-aminosalicylic acid on 6-thioguanosine phosphate metabolite levels: a prospective study in patients under steady thiopurine therapy[J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 160(5):1 083.
- [28] Blaker PA, Arenas-Hernandez M, Smith MA, *et al.* Mechanism of allopurinol induced TPMT inhibition[J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86(4):539.
- [29] Seidman EG. Clinical use and practical application of TPMT enzyme and 6-mercaptopurine metabolite monitoring in IBD[J]. *Rev Gastroenterol Disord*, 2003, 3(Suppl 1): S30.
- [30] 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

# 我院药物咨询工作的实践分析与技能探讨

倪晨明\*,郭晋敏,张莉<sup>#</sup>(济南军区总医院药学部,济南 250031)

中图分类号 R952;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)46-4390-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.46.25

**摘要** 目的:提高药物咨询的服务质量,促进合理用药。方法:对我院2013年8—11月药物咨询记录进行分析与总结,并结合实际案例对咨询技能作一深入探讨。结果:咨询者中患者及其家属比例为76.9%,医护人员比例为23.1%;咨询方式以药物咨询室和电话咨询居多;咨询内容主要涉及药物用法用量、不良反应、适应证、药物相互作用;咨询药物以抗菌药和心脑血管类药物比例最高;咨询结果的满意比例较高,达85.2%;针对咨询患者的实际情况,有技巧地作出相应回复可有效帮助提高合理用药水平和用药依从性。结论:开展药物咨询是药学服务的重要内容,也是提高药学服务质量的重要环节,同时为医护人员获取较为全面的医药信息提供了平台。注重对药物咨询的实践分析和咨询技能的使用,对提高患者用药依从性、促进合理用药起到了推动作用。

**关键词** 药物咨询;实践分析;药物咨询技能;合理用药

## Practice Analysis and Skill Discussion of Drug Counseling Service in Our Hospital

NI Chen-ming, GUO Jin-min, ZHANG Li (Dept. of Pharmacy, General Hospital of Jinan Military Command, Jinan 250031, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To improve the quality of drug counseling service, and to promote the rational drug use. METHODS: The drug counseling records of our hospital during Aug. — Nov. in 2013 were analyzed and summarized. Based on actual counseling case, counseling skills were investigated deeply. RESULTS: Among consultant, the patients and their families accounted for 76.9%, and physicians and nurses accounted for 23.1%; the way to counseling included drug counseling room and telephone counseling; counseling content mainly involved usage and dosage, ADR, indications, drug interactions; antibiotics and cardiovascular drugs accounted the highest proportion of counseling drugs; satisfactory counseling results took up the high proportion, up to 85.2%; according to counseling patients and actual situation, corresponding skillful response could effectively help to improve compliance of rational use of drug. CONCLUSIONS: To carry out the drug counseling service is an important content of pharmaceutical care, also an important link to improve the quality of pharmaceutical care, and provide a platform for medical personnel gets more comprehensive medical information. Great importance should be attached to drug counseling practice analysis and counseling skills, so as to improve the compliance of patients and promote rational drug use.

**KEYWORDS** Drug counseling; Practice analysis; Drug counseling skills; Rational drug use

随着全面药学服务的发展,为了让患者能够得到及时、方便、有效的药学服务,让医务人员及时获知全面、更新的药学信息,我院在门诊大厅设置了药物咨询室,极大地提高了窗口服务质量和临床合理用药水平。本文旨在通过对药物咨询记录进行分析总结和案例分析回顾,以及咨询实践技能的探讨,为药学服务工作提供参考。

## 1 咨询记录的数据分析

### 1.1 资料与方法

收集我院2013年8—11月的药物咨询详细记录,共计接受咨询1 987人次,解答问题2 137例。对抽取的资料数据进行分类汇总并作统计分析。

### 1.2 结果

(10):891.

- [31] Booth RA, Ansari MT, Loit E, *et al.* Assessment of thiopurine S-methyltransferase activity in patients prescribed thiopurines: a systematic review[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 154(12):814.
- [32] Szumlanski C, Otterness D, Her C, *et al.* Thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: human gene cloning and characterization of a common polymorphism[J]. *DNA Cell Biol*, 1996, 15(1):17.

[33] Roberts RL, Geary RB, Bland MV, *et al.* Trinucleotide repeat variants in the promoter of the thiopurine S-methyltransferase gene of patients exhibiting ultra-high enzyme activity[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2008, 18(5):434.

[34] Yan L, Zhang S, Eiff B, *et al.* Thiopurine methyltransferase polymorphic tandem repeat: genotype-phenotype correlation analysis[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2000, 68(2):210.

\* 主管药师,硕士。研究方向:医院药学、临床药学、药剂学。电话:0531-51665471。E-mail:chenmingni@sina.com

# 通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:医院药学、临床药学。电话:0531-51666295。E-mail:jjzyzyl1210@163.com

(收稿日期:2014-05-27 修回日期:2014-08-05)