

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.09.019

综述

巯嘌呤的药物基因组学研究进展

陈潇潇 综述 沈树红 审校

(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心血液肿瘤科, 上海 200127)

[摘要] 巯嘌呤是常用的化疗和免疫抑制药物, 在急性淋巴细胞白血病以及炎症性肠病等疾病的治疗中发挥重要作用, 其副作用尤其是骨髓抑制可能导致治疗的中断或感染等并发症, 严重者甚至威胁生命。但巯嘌呤的副作用具有明显的人种差异和个体差异, 个体的遗传多样性在其中起着重要作用。近年来药物基因组学的研究进展已经逐渐揭示了导致这种差异的遗传学本质。该文主要就巯嘌呤相关的药物基因组学、个体化应用等方面的研究作一综述。
[中国当代儿科杂志, 2017, 19(9): 1027-1033]

[关键词] 巯嘌呤; 急性淋巴细胞白血病; 药物基因组学; 儿童

Research advances in pharmacogenomics of mercaptopurine

CHEN Xiao-Xiao, SHEN Shu-Hong. Department of Hematology and Oncology, Shanghai Children's Medical Center, Medical School of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China (Email: cxxsunny9@aliyun.com)

Abstract: Mercaptopurine is a common chemotherapeutic drug and immunosuppressive agent and plays an important role in the treatment of acute lymphoblastic leukemia and inflammatory bowel disease. It may cause severe adverse effects such as myelosuppression, which may result in the interruption of treatment or complications including infection or even threaten patients' lives. However, the adverse effects of mercaptopurine show significant racial and individual differences, which reveal the important role of genetic diversity. Recent research advances in pharmacogenomics have gradually revealed the genetic nature of such differences. This article reviews the recent research advances in the pharmacogenomics and individualized application of mercaptopurine.

[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(9): 1027-1033]

Key words: Mercaptopurine; Acute lymphoblastic leukemia; Pharmacogenomics; Child

6- 巯基嘌呤 (6-mercaptopurine, 6-MP)、6- 硫鸟嘌呤 (6-thioguanine, 6-TG) 及其前体硫唑嘌呤均为嘌呤类衍生物, 是贯穿儿童急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 治疗始终的重要药物, 也在炎症性肠病、绒毛膜上皮癌等疾病的治疗中发挥作用。其结构与次黄嘌呤类似, 在人体内的代谢途径 (图 1) 主要有两个方向^[1-2]: (1) 经黄嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase, XO) 催化形成 6- 硫尿酸排出体外或经巯嘌呤甲基转移酶 (thiopurine methyltransferase, TPMT) 催化形成无活性的甲基化产物, 如 6- 甲基巯嘌呤 (6-methylmercaptopurine, 6-MMP)、6- 甲基化巯基次黄嘌呤核苷磷酸盐 (6-methylmercaptopurine

nucleotides, 6-MMPN); (2) 由次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶 (hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase, HGPRT) 催化形成 6- 硫基次黄嘌呤核苷单磷酸 (6-thio-inosine monophosphate, 6-TIMP), 再经次黄嘌呤核苷酸脱氢酶 (inosine monophosphate dehydrogenase, IMPDH)、鸟嘌呤核苷单磷酸合成酶 (guanosine monophosphate synthetase, GMPS) 作用, 最终形成包括 6- 硫鸟嘌呤核苷酸三磷酸 (6-thioguanosine triphosphate, 6-TGTP) 的 6- 硫鸟嘌呤核苷酸 (6-thioguanine nucleotides, 6-TGNs)。6-TGTP 可作为脱氧核糖核酸聚合酶底物替代鸟嘌呤 (G) 掺入 DNA 形成 DNA-TG, 在后续 DNA 复制中与胸

[收稿日期] 2017-03-16; **[接受日期]** 2017-05-07

[作者简介] 陈潇潇, 女, 硕士研究生。

腺嘧啶 (T) 发生错配, 激活错配修复机制, 导致 DNA 损伤、细胞死亡等^[3-6]。

MP 代谢过程复杂, 涉及多种酶; 编码这些酶的基因变异所致酶活性变化影响其药理毒理作用。

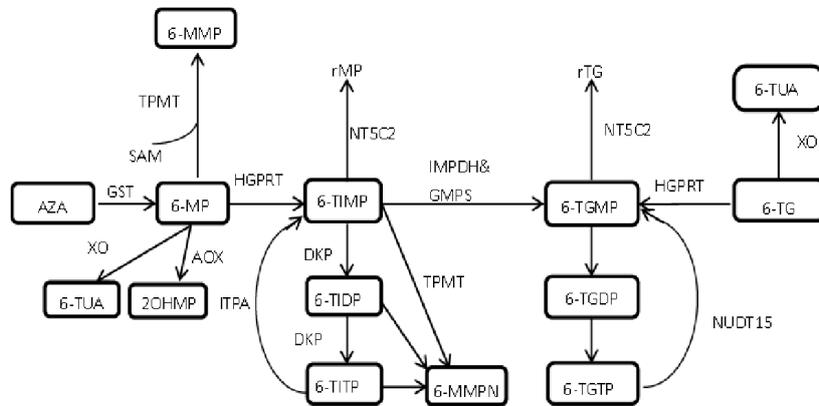


图 1 巯嘌呤代谢通路 [AOX] 醛氧化酶; [AZA] 巯唑嘌呤; [DKP] 二磷酸核苷激酶; [GMPS] 鸟苷单磷酸合成酶; [GST] 谷胱甘肽转硫酶; [HGPRT] 次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶; [IMPDH] 次黄嘌呤核苷酸脱氢酶; [6-MP] 6-巯基嘌呤; [6-MMP] 6-甲基巯嘌呤; [6-MMPN] 6-甲基化巯基次黄嘌呤核苷磷酸盐; [2-OHMP] 2-羟基巯嘌呤; [rMP] 巯基嘌呤核苷; [rTG] 巯鸟嘌呤核苷; [SAM] S-腺苷-L-甲硫氨酸; [TPMT] 巯嘌呤甲基转移酶; [6-TG] 6-巯鸟嘌呤; [6-TIMP/TIDP/TITP] 6-巯基次黄嘌呤核苷单/二/三磷酸; [6-TGMP/TGDP/TGTP] 6-巯鸟嘌呤核苷单/二/三磷酸; [6-TUA] 6-巯尿酸; [XO] 黄嘌呤氧化酶; [NT5C2] cytosolic 5'-nucleotidase II; [NUOT15] nucleoside diphosphate-linked moiety X-type motif 15。

1 TPMT 基因多态性与巯嘌呤临床应用

TPMT 是目前研究最多的一种巯嘌呤代谢相关酶, 在 S-腺苷-L-甲硫氨酸 (S-adenosyl-L-methionine, SAM) 提供甲基的情况下, 可使代谢过程中多种产物甲基化, 如 6-MP 形成 6-MMP, 6-TITP/6-TIDP/6-TIMP 形成 6-MMPN。6-MMPN/6-TGNs 的浓度平衡与巯嘌呤疗效密切相关, TPMT 高活性者 6-MMPN 浓度升高、肝毒性发生增多; TPMT 活性下降, 在同等巯嘌呤剂量下 6-TGNs 浓度升高, 骨髓抑制发生风险提高^[2,7]。

1.1 TPMT 影响巯嘌呤代谢的机制

TPMT 位于 6 号染色体, 有多个多态性位点, 最为常见的 SNP 为 TPMT*2 (c.238G>C)、*3A (c.460G>A、c.719A>G)、*3C (c.719A>G), 这些多态性位点与 90% 的酶活性降低相关, 亚裔人群以 TPMT*3C 多见^[1,8-9]。人群中约 5%~10% 为 TPMT 杂合子, 有不同程度的酶活性下降, 而纯和突变致功能缺失者仅占 1/300^[9-10]。

体外实验证实上述几种突变不影响蛋白的转录及翻译, TPMT 野生型的蛋白正常折叠、蛋白酶体降解、聚合物形成是维持正常酶功能的三个必要途径^[11]。通过酵母细胞表达及不同基因型表达

蛋白的稳定性研究发现, TPMT*3A、*2 等变异型蛋白稳定性下降、半衰期明显缩短、稳态水平降低; TPMT*3A 等变异型的蛋白由于空间结构变化, 更容易发生错误折叠或形成蛋白聚合物, 而被蛋白酶水解^[11-12]。

1.2 TPMT 与巯嘌呤的临床应用

1.2.1 药物耐受性 在 ALL 维持治疗中, 需要 6-MP 发挥一定的骨髓抑制作用, 使白细胞维持在稍低于正常水平的一定范围内, 通常为 $2.0\sim 3.0 \times 10^9/L$ 。有文献报道, ALL 维持治疗期间如果能使患者中性粒细胞绝对计数维持在 $2 \times 10^9/L$ 以下, 复发率将降低 10% 以上^[1]。另一方面, 巯嘌呤可导致中性粒细胞造血功能损害并继发感染, 尤其是当中性粒细胞计数小于 $0.5 \times 10^9/L$ 时发生严重感染的机会明显增加^[1]。临床医生正探索如何更好地平衡这种利弊。

对于 TPMT 酶活性下降或缺失者, 标准剂量的 6-MP 就可能蓄积大量 6-TGNs, 进而产生毒副作用, 因此部分国家建议使用嘌呤类药物前进行 TPMT 基因型检测, 并发布了根据 TPMT 基因型调整药物用量的指南。美国临床药物基因组学实施联盟建议, 纯合突变致酶功能缺失 (携带 2 个如下等位基因: TPMT*2、TPMT*3、TPMT*4) 的

个体嘌呤类药物初始剂量应当减少 90% 或降低频次；杂合子（有 1 个正常的等位基因 TPMT*1，并同时携带上述任意一个无功能等位基因）个体则建议以正常剂量的 30%~70% 起始，并根据骨髓抑制情况进行调整；荷兰药物基因组学指南则建议杂合子、纯合子个体换用其他药物或者分别减少 50%、90% 的剂量^[13]。

1.2.2 与 ALL 预后的关系 6-MP 是 ALL 维持治疗的重要药物，红细胞内 6-TGNs 的浓度可能影响 ALL 预后^[14]。因此 TPMT 与 ALL 的预后密切相关。北美及欧洲儿童肿瘤协作组报道，TPMT 酶活性低者红细胞内 6-TGNs 水平相对较高，复发风险较低，但第二肿瘤发生比例增高^[15-16]。为了进一步研究 TPMT 与预后的关系，北欧儿童血液肿瘤协会比较了采用 NOPHO-ALL92 及 ALL2000 两组方案治疗的 ALL 患儿预后情况，后者在维持治疗中调整了 TPMT 杂合个体的巯嘌呤初始剂量（由 75 mg/m² 降至 50 mg/m²），结果提示降低剂量患儿的第二肿瘤发生风险降低，但复发风险增高^[16-17]。

2 NUDT15 基因多态性

亚裔人群 6-MP 耐受剂量明显低于欧非拉地区，不良反应的发生率亦不低，但其 TPMT 突变频率远不如欧非拉等地区的 5%~10%^[18-19]，这意味着亚裔人群可能存在其他与 6-MP 代谢关系密切的基因。2014 年首先在炎症性肠病患者中发现 NUDT15（nucleoside diphosphate-linked moiety X-type motif 15）可能与巯嘌呤相关的白细胞减少密切相关，随后在 ALL 患者尤其是亚裔人群发现 NUDT15 可能与巯嘌呤耐受、骨髓抑制相关^[18-19]。

2.1 NUDT15 基因多态性及其影响巯嘌呤代谢的机制

NUDT15 隶属于 NudiX（nucleoside diphosphate linked to another moiety X）水解酶家族，也被称为 MTH2（MutT homologue 2）。NudiX 水解酶家族含有保守的由 23 个氨基酸残基组成的 MutT 相关序列，广泛存在于病毒、细菌、真核生物，催化与其他基因（-X）结合的核苷酸磷酸盐水解，并释放焦磷酸；他们含有特征性的序列“NudiX box”-GX5EX7REUXEEXGU，位于 α 螺旋- β 折叠- α 螺旋结构域上，可协调与镁离子的结合，形成与底

物特异结合的区域^[3,6,20]。电离辐射、氧化还原反应等产生的活性氧可损伤细胞核苷池中的 dNTP；损伤的异常核苷酸，如 8-oxo-dGTP、2-OH-dATP 参与 DNA 复制、合成过程，导致基因突变频率增高、遗传稳定性破坏甚至细胞死亡^[4,6]。NudiX 水解酶可水解这些异常核苷酸，阻止其掺入 DNA 链，提高 DNA 复制的准确性和稳定性^[5]。而 NUDT15 功能缺失的细胞株暴露于异常核苷酸可导致突变频率增加 1.5 倍^[6]。相对于同家族成员 MTH1 对于 8-oxo-dGTP 的强活性，NUDT15 对 GTP、dGTP、6-TGTP、6-TdGTP 等底物有更高的活性，可将其水解为单磷酸盐；而后两者正是巯嘌呤在体内代谢的主要活性成分^[6]。

NUDT15 基因的变异主要有下列 4 种情况：

- (1) c.52G>A，导致缬氨酸-异亮氨酸改变；
- (2) c.36_37insGGAGTC，导致移码突变；
- (3) c.415C>T，导致精氨酸-半胱氨酸改变；
- (4) c.416G>A，导致精氨酸-组氨酸改变；其中，第 2、3 种情况可能存在连锁不平衡现象^[21]。

目前 c.415C>T 变异受关注较多，但其造成 6-MP 不耐受的原因尚不明确。美国 St. Jude 儿童医院的研究^[21]以 TGTP/TdGTP 为底物，检测不同突变 NUDT15 酶的催化效率，发现突变个体的酶催化效率较野生型有不同程度降低，以 c.415C>T 活性最低，c.52G>A、c.416G>A 次之；c.36_37insGGAGTC 和 c.415C>T 两种变异在同一序列的同时存在并没有使酶活性降到更低；而敲除 NUDT15 基因的细胞株具有更高的 TGTP/TGMP 比例、DNA-TG 水平和细胞凋亡率，提示 NUDT15 通过对 TGTP 的水解影响巯嘌呤药物代谢，并且 DNA-TG 水平随着 6-MP 药物浓度提高而增加；硫鸟嘌呤、咪唑巯嘌呤等同一类别药物的试验也具有类似结果。

Valerie 等^[22]则发现 NUDT15c.415C>T 突变型与野生型在细胞外有类似的酶活性，且细胞内的 mRNA 表达水平持平，可能是突变改变了蛋白的空间结构及稳定性，使其在细胞内、人体内更易被分解破坏。c.415C>T 造成了位于结合区的编码蛋白改变（Arg139Cys），与相邻的氨基酸残基（Cys140）形成二硫键，破坏了原本与 α 螺旋的 GLU143 氢键结合，使 NUDT15 的稳定性降低。

2.2 NUDT15 基因多态性与巯嘌呤临床应用

2.2.1 药物耐受性 NUDT15 (c.415C>T) 基因在亚裔人群的突变频率为 8.5%~16%，远高于 TPMT，亚裔人群对 6-MP 耐受更差可能与此相关^[19,23-25]。台湾地区的研究^[23]发现，NUDT15 野生型及杂合、纯合突变 ALL 患儿可耐受的 6-MP 剂量分别为 (44.1 ± 15.3) mg/m²、(30.7 ± 11.7) mg/m²、(9.4 ± 5.7) mg/m² (P<0.001)，纯合突变的个体耐受剂量不足标准剂量 (60 mg/m²) 的 20%，杂合突变的剂量则在 50% 左右。日本、泰国、印度等研究结果也类似^[23-25]。NUDT15 基因突变携带者更易发生粒细胞缺乏，且发生风险随着巯嘌呤使用时间增加有增高趋势^[23,25]。部分研究认为 NUDT15 与巯嘌呤的耐受性关系更密切，可用于预测巯嘌呤相关的不良反应，帮助临床调整巯嘌呤剂量^[26-27]。

另外，TPMT 与 NUDT15 在影响巯嘌呤耐受方面可能存在协同作用，存在任一基因杂合突变者对巯嘌呤敏感性提高，剂量需要降低 50% 以上；同时存在 TPMT、NUDT15 杂合突变个体的巯嘌呤耐受剂量低于仅有一个突变的个体^[19]。

2.2.2 与预后的关系 NUDT15 基因多态性与巯嘌呤的耐受性密切相关，但与 ALL 预后的关系尚不明确。日本一项研究^[24]表明，ALL 患者中 NUDT15 c.415C>T 各基因型的复发率、5 年无事件生存率的差异均没有统计学意义，但 TC/TT 突变组的生存率低于野生型。台湾地区的研究^[23]中，NUDT15 CC、TC 基因型的 ALL 患儿 5 年无事件生存率分别为 (87.6 ± 2.4)%、(90.2 ± 3.8)% (P=0.478)，复发率、治疗相关死亡率的差异也无统计学意义。

3 其他巯嘌呤代谢相关基因多态性

3.1 NT5C2

NT5C2 (cytosolic 5'-nucleotidase II) 属于 5'-核苷酸酶 (5'-nucleotidase, 5'-NT) 家族，基因位于 10q24.32，广泛表达于人类各组织细胞：在核酸代谢活跃的组织如肝、脾、淋巴结等活性高，在骨骼肌、红细胞等活性低。它既可从 5' 端水解单磷酸核苷 GMP、IMP，也具有磷酸转移酶功能，参与调节和稳定核苷酸库，维持细胞的正常生理功能，对于抗肿瘤核苷类似物的单磷酸盐如 6-TIMP、

6-TGMP 具有去磷酸化作用^[28-29]。

研究认为，NT5C2 突变可造成酶活性升高，与 ALL 复发尤其是早期复发相关，可能与影响抗肿瘤核苷类似物的代谢、导致巯嘌呤耐药有关^[28,30]。Tzoneva 等^[28]通过对 ALL 复发患者进行全外显子测序发现 NT5C2 多种突变，其中频率较高的为 K359Q、R367Q、D407A，酶活性较野生型升高；而引入变异蛋白的细胞较野生型及空白对照组对巯嘌呤的耐受性不同程度提高。K359Q 位于 ATP 与 NT5C2 结合的激活区附近，K359Q 变异使得氨基酸残基 355-364 构成的 α 螺旋稳定性增强，继而 Asp356 取代 Phe354 形成催化中心而提高酶活性。

3.2 PRPS1

PRPS1 (phosphoribosyl pyrophosphate synthetase 1) 基因位于 Xq22-24，编码具有变构效应的磷酸核糖焦磷酸合成酶，它的产物磷酸核糖焦磷酸参与体内嘌呤、嘧啶的从头合成和补救合成，是该过程的重要调节因子。在正常细胞内，PRPS1 活性受磷酸核糖焦磷酸的负反馈调节，维持在较低水平^[31]。

Li 等^[31]发现，PRPS1 突变可能与 ALL 早期复发相关：在 358 例 ALL 复发病人中，PRPS1 变异频率为 6.7%，以 A190T、N144S 较多见；而 PRPS1 突变在初发时未被检测到，在复发前呈指数式快速增长。突变的氨基酸残基多临近于变构结合区，可能影响抑制剂与酶相互作用，抑制磷酸核糖焦磷酸对酶活性的负反馈调节，使得嘌呤合成增多，胞内核苷酸浓度提高；代谢中间产物次黄嘌呤增多，竞争性抑制巯嘌呤向活性产物的代谢。所以 PRPS1 突变可能造成肿瘤细胞对巯嘌呤耐药，导致疾病复发；而敲除嘌呤从头合成途径相关酶的编码基因或应用嘌呤合成通路抑制剂，可解除 PRPS1 突变细胞的巯嘌呤耐受，这可能是 ALL 耐药病人个体化治疗的研究方向^[31-33]。

3.3 三磷酸肌苷焦磷酸酶

三磷酸肌苷焦磷酸酶 (inosine triphosphate pyrophosphatase, ITPA) 广泛存在于体内各组织器官，可水解肌苷三磷酸 (inosine triphosphate, ITP) 为肌苷一磷酸 (inosine monophosphate, IMP)。在巯嘌呤代谢过程中，ITPA 可水解 6-TITP 为 6-TIMP，避免毒性产物 6-TITP 的堆积。

ITPA 基因位于 20 号染色体，其变异在亚

洲人群中较为常见, 频率为11%~19%, 白种人仅1%~2%^[34-35]。ITPA基因突变主要有4个位点: c.94C>A、IVS2+21A>C、c.138G>A、IVS3+101G>A, 均可造成ITPA酶活性下降, 尤其是c.94C>A杂合突变者仅有22.5%残余酶活性, 纯和突变则几乎无酶活性^[34,36]。ITPA酶活性低的个体更容易发生粒细胞缺乏、肝损害, 或是流感样症状、皮疹、发热等^[36]。即使根据TPMT调整巯嘌呤用药, ITPA酶活性缺乏者发生中性粒细胞减少伴发热的风险仍相对偏高^[37]。另一方面, ITPA低活性导致肝功能损害可能与甲基化代谢产物6-MMPN增多有关^[38]。而研究^[37-39]发现, TPMT野生型伴ITPA突变者6-MMPN浓度最高, 均野生型者次之, TPMT突变、ITPA野生型者则最低。说明肝损的发生可能是ITPA活性降低导致代谢产物6-TITP积累, 后者又能生成6-MMPN, 继而影响肝功能。

4 叶酸代谢相关酶基因多态性

SAM是TPMT等甲基转移酶的重要甲基供体, 与TPMT活性及蛋白表达相关。在体外, SAM可保证TPMT原始结构的稳定, 减少TPMT降解^[40]。生成SAM的蛋氨酸由同型半胱氨酸和5-甲基四氢叶酸合成, 而后者是叶酸循环的最终产物, 因此影响叶酸代谢的相关基因可能与SAM体内浓度有关, 继而影响TPMT酶活性和巯嘌呤类药物的代谢^[41]。

亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)可将5,10-亚甲基四氢叶酸还原为5-甲基四氢叶酸, 后者与同型半胱氨酸一起形成蛋氨酸及SAM。MTHFR酶活性降低可导致SAM生成减少, 从而影响TPMT活性及稳定性^[40]。MTHFR位于1号染色体, 与巯嘌呤代谢相关的主要是两个突变: c.677C>T(Ala222Val)和c.1298A>C(Glu429Ala), 携带c.677C>T改变者更易发生血细胞减少而致用药中断, 但不同基因突变者巯嘌呤耐受剂量并无明显差异^[42-43]。

5 别嘌呤对巯嘌呤代谢的影响

别嘌呤是一种黄嘌呤氧化酶抑制剂, 上世纪

60年代曾与6-MP联合治疗白血病, 但由于毒副作用严重而被弃用, 此后主要用于痛风的预防。90年代, 小剂量别嘌呤联合咪唑嘌呤、环孢素成功地应用于1例肾移植患者的免疫抑制治疗, 别嘌呤再一次引起人们的关注, 并逐渐被应用于炎症性肠病患者^[44]。近年亦有别嘌呤联合小剂量巯嘌呤用于ALL维持治疗的报道^[45-47], 发现巯嘌呤相关的肝功能损害、血糖异常、胰腺炎等不良反应减少, 可能与别嘌呤的联合用药使巯嘌呤甲基化产物6-MMP减少、活性产物6-TGNs增加有关。别嘌呤还可能通过代谢产物巯基羟基嘌呤(thioxanthine, TX)抑制TPMT活性, 提高HGPRT活性等途径发挥作用。Blaker等^[48]发现别嘌呤、巯嘌呤联合应用后TX产生增加, 且TX可抑制TPMT活性, 造成6-MMP减少。Seinen等^[44]监测6-MP联合别嘌呤应用于炎症性肠病患者的酶活性情况, 发现12周后HGPRT活性明显升高, XO活性下降, 但TPMT无明显变化。另外, 也有认为在XO被抑制情况下, 6-MP更多地经醛脱氢酶催化生成2-OHMP(2-hydroxy-6-mercaptopurine), 后者可抑制TPMT活性^[49]。

6 展望

6-MP对于儿童ALL具有十分重要的意义, 与6MP代谢相关的基因如TPMT、ITPA的多态性则与药物治疗反应的个体差异密切相关; NUDT15与亚裔人群对6-MP的耐受性也密切相关, NT5C2、PRPS1等基因与6-MP耐受及ALL的早期复发相关。而更多6-MP代谢相关基因的发现及基因多态性与药物代谢关系的研究将在未来更好地服务于临床。

[参 考 文 献]

- [1] Schmiegelow K, Nielsen SN, Frandsen TL, et al. Mercaptopurine/methotrexate maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical facts and fiction[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2014, 36(7): 503-517.
- [2] Roberts RL, Barclay ML. Update on thiopurine pharmacogenetics in inflammatory bowel disease[J]. Pharmacogenomics, 2015, 16(8): 891-903.
- [3] Cai JP, Ishibashi T, Takagi Y, et al. Mouse MTH2 protein which prevents mutations caused by 8-oxoguanine nucleotides[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 305(4): 1073-1077.
- [4] Takagi Y, Setoyama D, Ito R, et al. Human MTH3 (NUDT18)

- protein hydrolyzes oxidized forms of guanosine and deoxyguanosine diphosphates: comparison with MTH1 and MTH2[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(25): 21541-21549.
- [5] Song MG, Bail S, Kiledjian M. Multiple Nudix family proteins possess mRNA decapping activity[J]. *RNA*, 2013, 19(3): 390-399.
- [6] Carter M, Jemth AS, Hagenkort A, et al. Crystal structure, biochemical and cellular activities demonstrate separate functions of MTH1 and MTH2[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7871.
- [7] Ebbesen MS, Nersting J, Jacobsen JH, et al. Incorporation of 6-thioguanine nucleotides into DNA during maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia-the influence of thiopurine methyltransferase genotypes[J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53(6): 670-674.
- [8] Fotoohi AK, Coulthard SA, Albertioni F. Thiopurines: factors influencing toxicity and response[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79(9): 1211-1220.
- [9] Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2011, 89(3): 387-391.
- [10] Relling MV, Gardner EE, Sandborn WJ, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing: 2013 update[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 93(4): 324-325.
- [11] Wang L, Weinshilboum R. Thiopurine S-methyltransferase pharmacogenetics: insights, challenges and future directions[J]. *Oncogene*, 2006, 25(11): 1629-1638.
- [12] Li F, Wang L, Burgess RJ, et al. Thiopurine S-methyltransferase pharmacogenetics: autophagy as a mechanism for variant allozyme degradation[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2008, 18(12): 1083-1094.
- [13] 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.
- [14] Schmiegelow K, Schröder H, Gustafsson G, et al. Risk of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia is related to RBC methotrexate and mercaptopurine metabolites during maintenance chemotherapy. Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology[J]. *J Clin Oncol*, 1995, 13(2): 345-351.
- [15] Bo J, Schröder H, Kristinsson J, et al. Possible carcinogenic effect of 6-mercaptopurine on bone marrow stem cells: relation to thiopurine metabolism[J]. *Cancer*, 1999, 86(6): 1080-1086.
- [16] Schmiegelow K, Forestier E, Kristinsson J, et al. Thiopurine methyltransferase activity is related to the risk of relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia: results from the NOPHO ALL-92 study[J]. *Leukemia*, 2009, 23(3): 557-564.
- [17] Levinsen M, Rotevatn EO, Rosthøj S, et al. Pharmacogenetically based dosing of thiopurines in childhood acute lymphoblastic leukemia: influence on cure rates and risk of second cancer[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(5): 797-802.
- [18] Yang SK, Hong M, Baek J, et al. A common missense variant in NUDT15 confers susceptibility to thiopurine-induced leukopenia[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(9): 1017-1020.
- [19] Yang JJ, Landier W, Yang W, et al. Inherited NUDT15 variant is a genetic determinant of mercaptopurine intolerance in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(11): 1235-1242.
- [20] 施逸怡, 杨深, 李凯歌, 等. NTP 焦磷酸酶的生物学功能及临床相关性研究进展[J]. *生命科学*, 2015, 27(2): 113-119.
- [21] Moriyama T, Nishii R, Perez-Andreu V, et al. NUDT15 polymorphisms alter thiopurine metabolism and hematopoietic toxicity[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(4): 367-373.
- [22] Valerie NC, Hagenkort A, Page BD, et al. NUDT15 hydrolyzes 6-Thio-DeoxyGTP to mediate the anticancer efficacy of 6-thioguanine[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(18): 5501-5511.
- [23] Liang DC, Yang CP, Liu HC, et al. NUDT15 gene polymorphism related to mercaptopurine intolerance in Taiwan Chinese children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Pharmacogenomics J*, 2016, 16(6): 536-539.
- [24] 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.
- [25] Chiengthong K, Ittiwut C, Muensri S, et al. NUDT15 c.415C>T increases risk of 6-mercaptopurine induced myelosuppression during maintenance therapy in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Haematologica*, 2016, 101(1): e24-e26.
- [26] Shah SA, Paradkar M, Desai D, et al. Nucleoside diphosphate-linked moiety X-type motif 15 C415T variant as a predictor for thiopurine induced toxicity in Indian patients[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(3):620-624 .
- [27] Zhu X, Wang XD, Chao K, et al. NUDT15 polymorphisms are better than thiopurine S-methyltransferase as predictor of risk for thiopurine-induced leukopenia in Chinese patients with Crohn's disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 44(9): 967-975 .
- [28] Tzoneva G, Perez-Garcia A, Carpenter Z, et al. Activating mutations in the NT5C2 nucleotidase gene drive chemotherapy resistance in relapsed ALL[J]. *Nat Med*, 2013, 19(3): 368-371.
- [29] Galmarini CM, Jordheim L, Dumontet C. Role of IMP-selective 5'-nucleotidase (cN-II) in hematological malignancies[J]. *Leuk Lymphoma*, 2003, 44(7): 1105-1111.
- [30] Meyer JA, Wang J, Hogan LE, et al. Relapse-specific mutations in NT5C2 in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(3): 290-294.
- [31] Li B, Li H, Bai Y, et al. Negative feedback-defective PRPS1 mutants drive thiopurine resistance in relapsed childhood ALL[J]. *Nat Med*, 2015, 21(6): 563-571.
- [32] Mullighan CG. Mutant PRPS1: a new therapeutic target in relapsed acute lymphoblastic leukemia[J]. *Nat Med*, 2015, 21(6): 553-554.
- [33] Thiopurine resistance in childhood ALL is mediated by PRPS1 mutations[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(7): 693.
- [34] Marsh S, King CR, Ahluwalia R, et al. Distribution of ITPA P32T alleles in multiple world populations[J]. *J Hum Genet*, 2004, 49(10): 579-581.
- [35] Cao H, Hegele RA. DNA polymorphisms in ITPA including basis of inosine triphosphatase deficiency[N]. *J Hum Genet*, 2002, 47(11): 620-602.
- [36] Simone PD, Pavlov YI, Borgstahl GE. ITPA (inosine

- triphosphate pyrophosphatase): from surveillance of nucleotide pools to human disease and pharmacogenetics[J]. *Mutat Res*, 2013, 753(2): 131-146.
- [37] 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.
- [38] Nygaard U, Toft N, Schmiegelow K. Methylated metabolites of 6-mercaptopurine are associated with hepatotoxicity[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2004, 75(4): 274-281.
- [39] 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.
- [40] Karas-Kuzelicki N, Milek M, Mlinaric-Rascan I. MTHFR and TYMS genotypes influence TPMT activity and its differential modulation in males and females[J]. *Clin Biochem*, 2010, 43(1-2): 37-42.
- [41] 谢德, 岳丽杰. 基因多态性对巯嘌呤类药物作用影响的研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2014, 19(7): 818-824.
- [42] Tanaka Y, Manabe A, Nakadate H, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene haplotypes affect toxicity during maintenance therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia in Japanese patients[J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(5): 1126-1131.
- [43] 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.
- [44] Seinen ML, van Asseldonk DP, de Boer NK, et al. The effect of allopurinol and low-dose thiopurine combination therapy on the activity of three pivotal thiopurine metabolizing enzymes: results from a prospective pharmacological study[J]. *J Crohns Colitis*, 2013, 7(10): 812-819.
- [45] Giamanco NM, Cunningham BS, Klein LS, et al. Allopurinol use during maintenance therapy for acute lymphoblastic leukemia avoids mercaptopurine-related hepatotoxicity[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2016, 38(2): 147-151.
- [46] Zerra P, Bergsagel J, Keller FG, et al. Maintenance treatment with low-dose mercaptopurine in combination with allopurinol in children with acute lymphoblastic leukemia and mercaptopurine-induced pancreatitis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63(4): 712-715.
- [47] Brackett J, Schafer ES, Leung DH, et al. Use of allopurinol in children with acute lymphoblastic leukemia to reduce skewed thiopurine metabolism[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(6): 1114-1117.
- [48] Blaker PA, Arenas-Hernandez M, Smith MA, et al. Mechanism of allopurinol induced TPMT inhibition[J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86(4): 539-547.
- [49] Blaker PA, Arenas M, Fairbanks L, et al. A biochemical mechanism for the role of allopurinol in TPMT inhibition[J]. *Gastroenterology*, 2011, 140(5): S-769.

(本文编辑: 俞燕)