

恶性肿瘤的分子诊断

文章编号:0253-3626(2011)07-0777-05

巯嘌呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病相关毒副作用及其与 TPMT 基因多态性关系的研究

谢茜,肖剑文,宪莹,苏庸春,温贤浩,管贤敏,肖莉,于洁

(重庆医科大学附属儿童医院血液科,重庆 400014)

【摘要】目的:观察 CCLG-08 方案中含有巯嘌呤的巩固和维持阶段急性淋巴细胞白血病(Acute lymphoblastic leukemia, ALL)简称急淋。患儿毒副作用的发生情况,检测急淋患儿巯嘌呤甲基转移酶(Thiopurine S-methyltransferase, TPMT)基因多态性,研究其与巯嘌呤相关药物毒副作用的关系。方法:观察急淋患儿巩固和维持阶段发生的以外周血白细胞显著减少、肝脏损害为主的毒副作用;采用等位基因特异性聚合酶链反应、限制性片段长度多态性和时间飞行质谱技术检测 TPMT 基因 G238C、G460A、A719G 多态性。结果:急淋患儿巩固化疗阶段外周血白细胞显著减少的血液系统毒副作用发生率是 19.35%(n=24);维持治疗 1 个月以上,外周血白细胞显著减少的血液系统毒副作用发生率是 13.82%(n=13),肝脏损害的发生率是 10.64%(n=10);维持治疗和组急淋患儿的血液系统毒副作用和肝损害发生率没有显著的统计学差异。没有发现急淋患儿 TPMT 基因型与其巯嘌呤相关毒副作用间的相关性。结论:研究显示急淋患儿可以良好耐受 CCLG-08 方案中的巩固和维持治疗;汉族急淋患儿 TPMT 基因 G238C、G460A、A719G 位点总突变率为 0.67%;研究没有发现急淋患儿巯嘌呤相关的白细胞减少和肝脏损害与 TPMT 基因型的相关性;CCLG-08 方案维持治疗组(连续服用巯嘌呤)较之维持治疗组(连续服用 3 周间断 1 周)不会导致更多和更严重的外周血白细胞减少以及肝损害的发生。

【关键词】巯嘌呤;急性淋巴细胞白血病;药物毒副作用;巯嘌呤甲基转移酶;基因多态性

【中国图书分类号】R725.5

【文献标志码】A

【收稿日期】2011-03-05

Mercaptopurine related toxicity in the child patients with acute lymphoblastic leukemia and its relationship with the thiopurine S-methyltransferase genetic polymorphisms

XIE Qian, XIAO Jian-wen, XIAN Ying, SHU Yong-chun, WEN Xian-hao, GUAN Xian-min, XIAO Li, YU Jie

(Department of Hematology, the Children's Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To observe the mercaptopurine related toxicity in the child patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated with CCLG-08 protocol, and to investigate the thiopurine S-methyltransferase (TPMT) gene polymorphisms in the patients and discuss its relationship with the mercaptopurine related toxicity. **Methods:** The occurrences of leukocytopenia, hepatotoxicity and pancreatitis in the consolidation therapy stage and the maintenance therapy stage were observed. The polymorphisms of TPMT G238C, G460A, and A719G were determined by allele-specific PCR (ASPCR), PCR-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP), and MALDI-TOF MS technique. **Results:** 19.35% (n=24) of the ALL patients in the consolidation therapy stage and 13.83% (n=13) in the maintenance therapy stage experienced serious leukocytopenia. 10.64% (n=10) of the patients experienced hepatotoxicity in the maintenance therapy stage. No different occurrence rate of mercaptopurine related toxicity was found in the two groups of the maintenance therapy. The study didn't find the relationship between the TPMT polymorphisms and the mercaptopurine related toxicity. **Conclusion:** Although considerable ratio of the mercaptopurine related toxicity occurred, the consolidation therapy and the maintenance therapy of CCLG-08 protocol were safely experienced by the ALL patients in this study. The mutation rate of TPMT gene

作者简介: 谢茜(1984-),女,硕士,

研究方向:儿童血液肿瘤疾病。

通信作者: 于洁,女,教授,Email: yujie167@yahoo.com。

基金项目: 国家“十一五”科技支撑计划资助项目(编号:2007BAI04B03);

重庆市科技计划项目资助项目(编号:CSTC,2008BB5207);

重庆医科大学校级科研课题资助项目(编号:XYBY2008044)。

G238C, G460A, and A719G is 0.67% in Han ethnic patients with ALL in Chongqing area. No relationship between TPMT G238C, G460A, and A719G genetic polymorphisms and the mercaptopurine related leukocytopenia and hepatotoxicity were found in the study. Group of maintenance therapy (take mercaptopurine 4 weeks continuously) was not lead to more or severe leukocytopenia and hepatotoxicity compared with group

of maintenance therapy (take mercaptopurine 3 weeks continuously and withdrawal 1 week).

【Key words】mercaptopurine; acute lymphoblastic leukemia; toxicity; thiopurine S-methyltransferase; gene polymorphism

巯嘌呤作为一种化疗药物,在治疗儿童急性淋巴细胞白血病[Acute lymphoblastic leukemia, ALL],简称急淋],和改善预后中发挥了重要作用,虽然化疗方案在不断优化发展,但是巯嘌呤的作用和地位从未受到质疑和挑战。2008 年中国儿童白血病协作组暨国家“十一·五”科技支撑计划课题组在前期研究的基础上制定了儿童急淋 CCLG-08 方案,该方案融合了国内外先进的治疗经验和理念,首次在中国进行随机对照多中心的临床研究。巯嘌呤在 CCLG-08 方案的巩固治疗阶段配合大剂量的甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX)发挥作用,在维持治疗阶段是贯穿始终的骨干药物。已有研究显示含巯嘌呤的维持治疗是减少复发和提高无病生存率的重要环节,但是巯嘌呤的毒副作用不容忽视。据统计,由于各种疾病服用巯嘌呤的患者中有 10%~37% 的患者因发生骨髓抑制、肝脏损害、胃肠紊乱、皮疹、胰腺炎以及流感样症状等毒副作用而减少药物剂量甚至暂停治疗^[1]。如果 ALL 患儿终止或者暂停治疗,将导致化疗疗效下降甚至 ALL 复发。

目前研究表明,巯嘌呤甲基转移酶(Thiopurine S-methyltransferase, TPMT) 是巯嘌呤代谢过程的关键酶之一。TPMT 酶活性缺乏者,巯嘌呤转化率降低,使用标准剂量的巯嘌呤治疗可能会导致严重的毒副反应^[2-4]。TPMT 酶活性降低或缺乏与其等位基因多态性密切相关,对不同人种进行的研究发现,G238C、G460A 和 A719G 3 个 SNPs 最为常见^[5-7]。因而,研究 ALL 患儿 TPMT G238C、G460A、A719G SNPs 和巯嘌呤所致毒副作用的关系,有助于实现巯嘌呤用药的个体化,减少和避免严重毒副作用。

1 研究对象、材料和方法

1.1 研究对象和治疗方案

2009 年 5 月至 2010 年 11 月我院血液科住院的重庆籍汉族 ALL 患儿共 149 例,男 95 例,女 54 例。入组患儿的诊

治严格按照 CCLG-08 方案的标准进行。患儿经过前期治疗都已达到完全缓解,即患儿需序贯性地完成诱导缓解、早期强化、巩固治疗、延迟强化(中危患儿需完成两次延迟强化及中间维持治疗)后进入维持治疗。治疗所用巯嘌呤片为浙江浙北药业有限公司生产的乐疾宁。开始巩固治疗要求:无发热和严重感染,肌酐清除率正常,肝功能谷丙转氨酶/谷草转氨酶 ≤ 10 倍正常值上限,胆红素 ≤ 3 倍正常值上限,血象呈上升趋势,白细胞 $\geq 1.5 \times 10^9$ 个/L,粒细胞 $\geq 0.5 \times 10^9$ 个/L,血小板 $\geq 50 \times 10^9$ 个/L。开始维持治疗要求:无发热和严重感染,血象呈上升趋势,白细胞 $\geq 1 \times 10^9$ 个/L,粒细胞 $\geq 0.2 \times 10^9$ 个/L,血小板 $\geq 50 \times 10^9$ 个/L。记录患儿巩固治疗和维持治疗 1 个月以上期间服用巯嘌呤的剂量、疗程、合并用药情况、血常规、肝功能等检查结果。患儿巩固治疗和维持治疗期间用药情况见表 1。

1.2 TPMT 基因型的检测

1.2.1 主要仪器与试剂 Bio-Rad PCR 仪, Bio-Rad 核酸电泳系统, DNA 提取试剂盒为天根生化科技有限公司提供,限制性内切酶 ACC 和 MWO 购至 NEB 公司,琼脂糖购至西班牙 Pharmedisco 公司,引物由英潍捷基上海贸易有限公司合成。

1.2.2 DNA 的提取 在家长知情同意的情况下,采取患儿外周血 1 ml,提取血液基因组总 DNA。

1.2.3 TPMT 基因型的检测和分析 采用 ASPCR 方法检测 G238C 位点,引物设计及实验方法参照 Yates 等^[8]发表的文章。采用 PCR-RFLP 方法检测 G460A 和 A719G 位点, G460A 引物设计及实验方法参照 Zhang 等^[9]发表的文章。A719G 引物设计及实验方法参照 Ashavaid 等^[10]发表的文章。将所有 DNA 送上海邃志生物技术有限公司采用时间飞行质谱(MALDI-TOF MS)技术对 G238C、G460A、A719G 分型结果进行验证。

1.3 统计学分析

采用直接计数法计算 TPMT SNPs 频率。采用 SPSS17.0

表 1 ALL 患儿巩固治疗方案和维持治疗期间用药情况

方案	药物及其剂量
巩固治疗方案	
巯嘌呤	25 mg(m ² ·d), 口服 8 周
MTX	标危每次 2 g/m ² 中危每次 5 g/m ² , 第 8、22、36、50 天静脉点滴 1 次
维持治疗方案(8 周为 1 循环,标危 10 循环,中危男 11 循环,女 8 循环)	
巯嘌呤	50 mg(m ² ·d), 治疗组 每日睡前口服,治疗组 用 3 周停 1 周
MTX	20 mg(m ² ·d), 治疗组 每周 1 次,第 1、8、15、22、29、36、43、50 天口服; 治疗组 每周 1 次,用 3 周停 1 周,第 8、15、22、29、36、43、50 天口服
地塞米松	6 mg(m ² ·d) × 5 d, 每 4 周 1 次
长春新碱	1.5 mg(m ² ·d)(最大 2 mg), 每 4 周 1 次
鞘注 MTX	每 8 周 1 次,共计 17 次, T 细胞 - ALL 23 次

软件进行卡方检验。两样本间率的比较用四格表的卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 巯嘌呤相关毒副作用的临床观察结果

2009年5月至2010年11月我院血液科住院的重庆籍汉族 ALL 患儿 149 例,男 95 例,女 54 例;前 B 细胞-ALL 139 例,T 细胞-ALL 10 例;标危 94 例、中危 45 例、高危 10 例。124 例 ALL 患儿完成了巩固治疗,男 77 例,女 47 例,前 B 细胞-ALL 116 例,T 细胞-ALL 8 例,标危 86 例,中危 38 例;94 例 ALL 维持治疗 1 个月以上,按维持治疗组治疗的 48 例,按维持治疗组治疗的 46 例。

完成巩固治疗的 124 例 ALL 患儿中,24 例因白细胞小

于 2.0×10^9 个/L 减量或者暂时中断巯嘌呤治疗,发生率为 19.35%。维持治疗 1 个月以上的 94 例,治疗组和治疗组分别有 7 例和 6 例因白细胞小于 2.0×10^9 个/L 减量或者暂时中断巯嘌呤治疗,发生率分别为 14.58% 和 13.04%。经卡方检验证实,2 组间毒副作用发生率无统计学差异 ($\chi^2 = 0.047, P > 0.05$),维持治疗期间白细胞严重减少的总体发生率为 13.83%。经卡方检验证实,巩固治疗和维持治疗毒副作用发生率无统计学差异 ($\chi^2 = 1.158, P > 0.05$)。上述患儿均在减量或者停用巯嘌呤 2 周后血象恢复。

完成巩固治疗的 124 例中,未发现巯嘌呤相关肝脏损害和胰腺炎的临床表现。维持治疗 1 个月以上的 94 例中,未发现巯嘌呤相关胰腺炎的临床表现。维持治疗组分别发现 8 例和 2 例发生巯嘌呤相关肝脏损害,导致谷丙转氨酶/谷草转氨酶 > 10 倍正常上限值而暂时中断维持治疗,2 组患儿

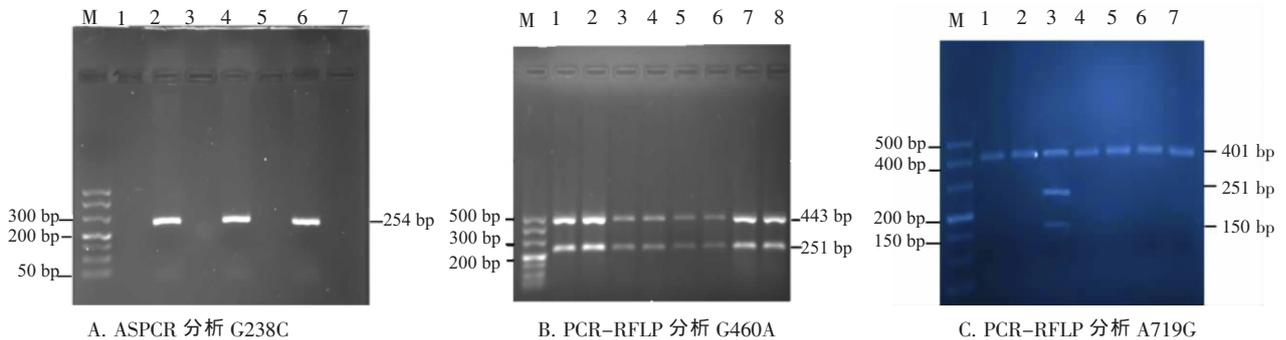


图 1 2.5%琼脂糖凝胶电泳分析 TPMT G238C、G460A、A719G 位点多态性

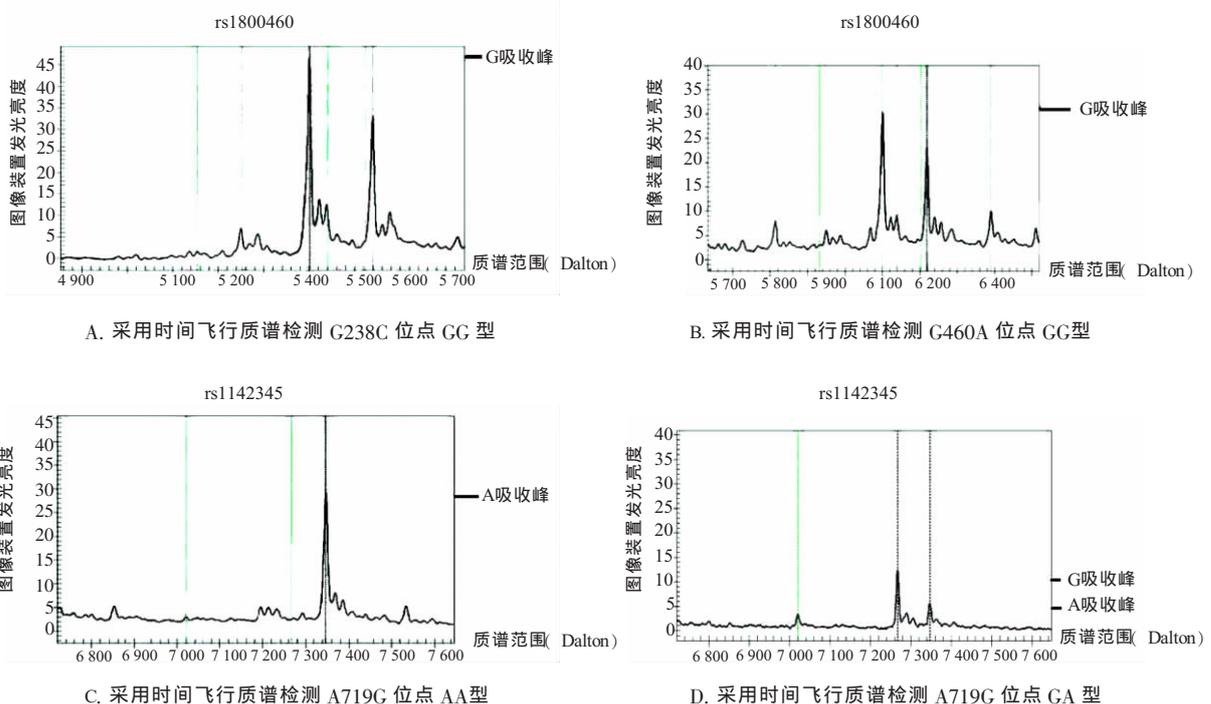


图 2 时间飞行质谱检测 TPMT G238C、G460A、A719G 位点多态性

肝脏损害的发生率分别为 16.67% 和 4.35%。经卡方检验证实, 2 组间毒副作用发生率无统计学差异 ($\chi^2=2.566, P>0.05$), 维持治疗方案肝脏毒副作用的总发生率为 10.64%。

2.2 TPMT 基因 G238C、G460A、A719G 位点多态性情况

检测 149 例重庆籍汉族急淋患儿 TPMT 3 个 SNPs 位点基因型, 未发现 G238C 突变型(图 1A) 和 G460A 突变型(图 1B), 发现 1 例 A719G 突变杂合型(图 1C)。TPMT 等位基因总突变率为 0.67%。结果与 MALDI-TOF MS 符合率为 100% (图 2)。上述位点的基因型分布均符合 H-W 平衡定律。ALL 患儿 G238C、G460A、A719G 位点多态性情况详见表 2。

2.3 TPMT 基因多态性与 ALL 患儿巯嘌呤所致毒副作用的关系

含巯嘌呤的巩固治疗方案和维持治疗方案治疗 ALL 患儿期间, 发生白细胞严重减少毒副作用的 ALL 患儿 37 例, 其 TPMT 基因 3 个位点的突变率均为 0; 仅在未发生白细胞减少的毒副作用的患儿中发现 1 例 A719G 位点杂合突变型。维持治疗方案中, 发生严重肝脏损害的 ALL 患儿 10 例, 其 TPMT 基因 3 个位点的突变率也均为 0。上述结果证实, TPMT 基因 G238C、G460A、A719G 多态性与巯嘌呤所致白细胞减少的血液系统和肝脏损害毒副作用均无相关性。

3 讨论

巯嘌呤属于抑制嘌呤合成途径的细胞周期特异性药物, 能竞争性抑制次黄嘌呤转变, 阻碍 DNA 合成, 抑制淋巴细胞增殖^[11], 是治疗儿童 ALL 的重要化疗药物, 尤其是维持治疗的主干药物。骨髓和肝脏是巯嘌呤代谢的主要场所, 其主要毒副作用包括: 骨髓抑制、肝脏损害、胃肠功能紊乱、皮疹、胰腺炎以及流感样症状等。ALL 患儿在使用巯嘌呤期间容易出现骨髓抑制和肝功能损害, 国外研究^[12,13]显示 3.9%~13.8% 的 ALL 患者服用标准剂量的药物后出现血液毒性, 6%~42% 患者出现不同程度的黄疸。

研究特别观察了 ALL 患儿 2 个涉及巯嘌呤化疗阶段的毒副作用表现, 结果显示以外周血白细胞显著减少为主的血液学毒副作用发生率在巩固治疗阶段和维持治疗阶段分别为 19.35% 和 13.83%, 2 阶段的发生率无统计学差异。在巩固治疗阶段, 巯嘌呤的剂量仅为维持治疗阶段标准剂量的 1/2, 但仍然有 19.35% 的患儿因外周血白细胞显著减少需要减少巯嘌呤的剂量甚至停药。课题组前期就白血病 04 方案中静脉大剂量 MTX 的疗效和安全性进行过研究^[14], 04 方案中 MTX 剂量为 3~5 g/m², 同步口服 1 周剂量为 50 mg/(m²·d) 的巯嘌呤, 连用 3 个疗程; 结果显示 WBC<1.9×10⁹ 个/L 的发生率为

15.8%, 与 CCLG-08 方案相比也没有明显统计学差异 ($\chi^2=0.135, P>0.05$)。分析推测巩固治疗阶段外周血白细胞显著减少与巯嘌呤关系密切, 但是也不能排除大剂量 MTX 的协同作用。维持治疗阶段, 巯嘌呤的标准起始剂量是 50 mg/(m²·d), 服用 1 月以上的患儿有 13.5% 发生显著的外周血白细胞减少, 需要减量或者暂时停药; 维持治疗组和组间外周血白细胞显著减少的发生率无差别, 说明连续服用巯嘌呤与连续服用 3 周间断 1 周不会导致更多和更严重的外周血白细胞减少的发生。

研究观察了 2 个治疗阶段急淋患儿肝功能受到的影响, 结果巩固治疗阶段未发现有明显的可以检测到的肝脏功能损害; 而维持治疗阶段有 10.64% 的急淋患儿出现了较严重肝脏功能损害, 和国外报道的数据近似^[13]。分析推测巩固治疗阶段小剂量巯嘌呤联合大剂量 MTX 并未导致明显的肝脏功能损害, 而较巩固治疗高 1 倍巯嘌呤剂量 50 mg/(m²·d) 的维持治疗是肝脏功能损害的主要原因。连续口服巯嘌呤的维持治疗组较间断 1 周口服巯嘌呤的维持治疗组发生了更多的肝脏功能损害(8 例相比 2 例), 虽然无统计学意义的差异, 但是需要引起临床重视和关注, 并进一步扩大样本数据分析。

研究发现对巯嘌呤敏感性高的患儿容易发生毒副作用, 而敏感性低的患儿使用标准剂量药物产生的抑制作用不够, 容易复发, 其中药物代谢酶基因的差异是药物效应差异的主要原因^[15]。TPMT 是巯嘌呤药物代谢过程中的关键酶, TPMT 基因的遗传多态性与治疗白血病的个体化剂量及其与白血病的发生关系一直受到高度关注。不同种族和地区的人群 TPMT 类型和突变频率不一样^[16]。检测结果显示, 重庆地区汉族急淋患儿 TPMT 总突变率为 0.67%, 低于国内关于急性白血病患者 TPMT 突变频率的报道(3.6%^[17]和 2.99%^[18]), 也低于国外关于欧美白种人和美国黑种人 TPMT 突变频率的报道^[19]。研究所显示的 TPMT 等位基因的变异类型与国内研究报道一致^[20], 仅发现 1 例 A719G 杂合突变型, 结果没有发现或提示 ALL 患儿 TPMT 基因多态性与 ALL 发生的易感相关性, 初步推测 A719G 可能是重庆地区汉族 ALL 患儿最主要甚至是唯一的 TPMT 基因突变类型。为了提高 TPMT 基因多态性检测的可靠性, 实验采用了国外先进的技术, 针对 1 个 SNPs 位点应用了 2 种检测方法, 即在 ASPCR 和 PCR-RFLP 的基础上采用了 MALDI-TOF MS 法, 较 DNA 测序法更价廉高效、灵敏度相当、准确率达 99%。

国外 TPMT 的研究结果发现, 有 18 种基因突变导致 TPMT 活性减低甚至缺乏, TPMT 活性缺乏的患者服用标准剂量巯嘌呤后药物在体内代谢障碍, 将会导致较严重的巯嘌呤相关

表 2 ALL 患儿 TPMT G238C、G460A、A719G SNPs 位点分型结果

SNPs	野生型频率%(例)	突变杂合型频率%(例)	突变纯合型频率%(例)	等位基因频率	
G238C	100%(n=149)	0%(n=0)	0%(n=0)	G=100%	C=0%
G460A	100%(n=149)	0%(n=0)	0%(n=0)	G=100%	A=0%
A719G	99%(n=148)	1%(n=1)	0%(n=0)	A=99.7%	G=0.3%

毒副作用,因此建议筛查使用者 TPMT 基因类型以指导临床巯嘌呤药物剂量的调整^[21,22]。纳入研究的 149 例急淋患儿 TPMT 基因检测仅发现 1 例 TPMT A719G 杂合突变,该患儿经历巩固治疗和维持治疗,没有发生白细胞减少和肝功能损害,而临床观察到有外周血白细胞严重减少和肝功能损害的 ALL 患儿却都未显示出与其他患儿 TPMT 基因类型的不同。结果没有发现 ALL 患儿使用巯嘌呤化疗过程中其毒副作用的发生与 TPMT 基因型的相关性,与国内马晓莉等^[17]以及国外的研究结果^[23]不尽相同,究其原因可能与重庆地区汉族 ALL 患儿 TPMT 突变频率较低有关。研究结果一方面提示汉族人群 TPMT 的基因多态性与国外不同人种存在差异,所仅有的基因变异类型与巯嘌呤毒副作用发生的关系不大,另一方面推测,仅检测 TPMT 基因上述 3 个位点多态性,尚无法预测巯嘌呤毒副作用的发生。149 例 ALL 患儿在经历含巯嘌呤的巩固治疗和维持治疗中共有 37 例患儿出现以外周血白细胞减少为主的血液系统毒副作用,10 例患儿出现药物性肝损害,虽然没有发现相关 TPMT 的异常,但是不排除存在其他巯嘌呤代谢关键酶的异常,如三磷酸肌苷焦磷酸酶的多态性等,有待于进一步的研究探索。

参 考 文 献

- [1] Stanulla M, Schaeffeler E, Flohr T, et al. Thiopurine methyltransferase (TPMT) genotype and early treatment response to mercaptopurine in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *JAMA*, 2005, 293(12): 1485-1489.
- [2] McBride K L, Gilchrist G S, Smithson W A, et al. Severe 6-thioguanine-induced marrow aplasia in a child with acute lymphoblastic leukemia and inherited thiopurine methyltransferase deficiency[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2000, 22(5): 441-445.
- [3] Weinshilboum R. Thiopurine pharmacogenetics: clinical and molecular studies of thiopurine methyltransferase[J]. *Drug Metab Dispos*, 2001, 29(42): 601-605.
- [4] Formea C M, 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.
- [5] Zhang J P, Zhou S F, 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): 337-341.
- [6] 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): 407-417.
- [7] 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): 1422-1424.
- [8] Yates C R, Krynetski E Y, Loennechen T, et al. Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: genetic basis for azathioprine and mercaptopurine intolerance[J]. *Ann Intern Med*, 1997, 126(8): 608-614.
- [9] Zhang L R, Song D K, Zhang W, et al. Efficient screening method of the thiopurine methyltransferase polymorphisms for patients considering taking thiopurine drugs in a Chinese Han population in Henan Province (central China)[J]. *Clin Chim Acta*, 2007, 376(1-2): 45-51.
- [10] Ashavaid T F, Raghavan R, Shah S, et al. TPMT and DPD polymorphisms: Efficient screening method for Indian patients considering taking Thiopurine and 5-FU drugs[J]. *Dis Markers*, 2009, 27(5): 231-238.
- [11] Okada Y, Nakamura K, Hiromura K, et al. Pro32Thr polymorphism of inosine triphosphate pyrophosphatase gene predicts efficacy of low-dose azathioprine for patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 85(5): 527-530.
- [12] Stocco G, Cheok M H, Crews K R, 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.
- [13] Einhorn M, Davidsohn I. Hepatotoxicity of mercaptopurine[J]. *JAMA*, 1964, 188(5): 802-806.
- [14] 孟岩, 梁筱灵, 宪莹, 等. 大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病的安全性与疗效分析[J]. *儿科药理学杂志*, 2010, 16(5): 7-11.
- [15] McBride K L, Gilchrist G S, Smithson W A, et al. Severe 6-thioguanine-induced marrow aplasia in a child with acute lymphoblastic leukemia and inherited thiopurine methyltransferase deficiency[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2000, 22(5): 441-445.
- [16] Salavaggione O E, Wang L, Wiepert M, et al. Thiopurine S-methyltransferase pharmacogenetics: variant allele functional and comparative genomics[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2005, 15(11): 801-815.
- [17] 马晓莉, 朱平, 吴敏媛, 等. 巯嘌呤甲基转移酶基因多态性位点与白血病巯嘌呤耐受性的关系[J]. *中华儿科杂志*, 2003, 41(12): 929-933.
- [18] 陈小文, 岳丽杰, 李成荣, 等. 白血病患者和健康儿童 TPMT 基因多态性检测分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2009, 26(4): 457-460.
- [19] Hon Y Y, Fessing M Y, Pui C H, et al. Polymorphism of the thiopurine S-methyltransferase gene in African-Americans[J]. *Hum Mol Genet*, 1999, 8(2): 371-376.
- [20] Rossi A M, Bianchi M, Guarnieri C, et al. Genotype-phenotype correlation for thiopurine S-methyltransferase in healthy Italian subjects[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2001, 57(1): 51-54.
- [21] Relling M V, Hancock M L, Rivera G K, et al. Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91(23): 2001-2008.
- [22] Clasen K, Madsen L, Brosen K, et al. Sparteine and mephenytoin oxidation: genetic polymorphisms in east and west Greenland[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1991, 49(6): 624-631.
- [23] Lennard L, Lilleyman J S, Van Loon J, et al. Genetic variation in response to 6-mercaptopurine for childhood acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Lancet*, 1990, 336(8709): 225-229.

(责任编辑: 关蕴良)