

## · 分子流行病学与个性化治疗 ·

急性淋巴细胞白血病患儿的 rs116855232 基因多态性与  
巯嘌呤所致不良反应相关性

李惠英 沈建玲 茹毅 涂彩霞 李云巍 任丹阳

(昆明市儿童医院药剂科 昆明 650228)

**摘要 目的:**了解 NUDT15 rs116855232 基因多态性与急性淋巴细胞白血病(ALL)患儿巯嘌呤化疗后不良反应的相关性。**方法:**94 例 ALL 患儿采用荧光染色原位杂交测序法检测 NUDT15 rs116855232 基因型,比较维持治疗阶段不同基因型患儿巯嘌呤所致不良反应发生情况。**结果:**维持治疗阶段,大部分患儿出现骨髓抑制、肝脏毒性和口腔黏膜/胃肠道反应等不良反应。与 NUDT15 rs116855232 CC 基因型 ALL 患儿相比,CT、TT 基因型患儿发生白细胞减少、血红蛋白下降和血小板减少的比例更高( $P < 0.05$ )。而 NUDT15 rs116855232 不同基因型患儿发生中性粒细胞减少、肝脏毒性和口腔黏膜/胃肠道反应差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论:**ALL 患儿 NUDT15 rs116855232 基因多态性可能与巯嘌呤所致白细胞减少等骨髓抑制有关。ALL 患儿可根据 NUDT15 rs116855232 基因检测结果调整巯嘌呤剂量,以减少骨髓抑制等不良反应的发生。

**关键词** 巯嘌呤;急性淋巴细胞白血病;儿童;NUDT15 rs116855232;基因多态性;药品不良反应

**中图分类号:**R733.71 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2021)09-0596-05

**DOI:**10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.09.005

**Association Between Rs116855232 Gene Polymorphisms and Mercaptopurine-induced Adverse Reactions in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia**

Li Huiying, Shen Jianling, Ru Yi, Tu Caixia, Li Yunwei, Ren Danyang

Department of Pharmacy, Kunming Children's Hospital, Kunming 650228, China

**ABSTRACT Objective:** To understand the correlation between the polymorphism of NUDT15 rs116855232 gene and adverse reactions after thiopurine chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods:** The genotypes NUDT15 rs116855232 were detected by fluorescence staining in situ hybridization sequencing in 94 children with all, and the incidence of adverse reactions caused by mercaptopurine in different genotypes was compared during maintenance treatment. **Results:** During the maintenance treatment period, most of the children had myelosuppression, hepatotoxicity and oral cavity mucous membrane/gastrointestinal reactions. Compared with ALL children with NUDT15 rs116855232 CC genotype, the proportion of leukopenia, hemoglobin reduction and thrombocytopenia was higher in children with CT and TT genotypes ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference between NUDT15 rs116855232 genotypes and mercaptopurine induced neutropenia, liver toxicity and cavity mucous membrane/gastrointestinal reactions ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** The polymorphism of NUDT15 rs116855232 gene in all children may be related to mercaptopurine-induced bone marrow suppression. According to the NUDT15 rs116855232 gene detection results, the dosage of mercaptopurine can be adjusted in children with all to reduce the occurrence of adverse reactions such as myelosuppression.

**KEY WORDS** Mercaptopurine; Acute lymphoblastic leukemia; Children; NUDT15 rs116855232; Polymorphisms; Adverse drug reaction

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是儿童时期常见的恶性肿瘤,约占所有儿童肿瘤的 25%~30%以上<sup>[1,2]</sup>,化疗是其最主要的治疗手段。近年来,由于化疗方案的不断优化,ALL 患儿的 5 年无病生存率有了极大地提高<sup>[3,4]</sup>。

目前国内应用较广的化疗方案为 2015 年中国儿童肿瘤协作组(China Children's Cancer Group, CCCG)以美国 St Jude 儿童研究医院的 Total-XV 方案为基础制订的 CCCG-ALL-2015 方案<sup>[5]</sup>,巯嘌呤是该化疗方案的核心药物,一直贯穿于诱导缓解、巩

**基金项目:**云南省昆明市科技计划项目(编号:2017-1-S16778);昆明市卫生科技人才培养项目(编号:2019-后备人选-32)

**通信作者:**任丹阳 Tel:(0871)63308948 E-mail:rendy007@126.com

固、间期、再诱导和维持治疗阶段。巯嘌呤和甲氨蝶呤(MTX)的维持治疗是治疗 ALL 的关键组成部分<sup>[6]</sup>,特别是维持治疗期间长期每日暴露于巯嘌呤是大多数当代 ALL 治疗方案的基础,是治愈 ALL 不可避免的因素<sup>[7]</sup>。然而,巯嘌呤治疗窗窄、药动学个体差异大,因此其诱发的严重不良反应,如骨髓抑制、肝脏毒性和口腔黏膜/胃肠道反应等不容忽视,尤其以骨髓抑制较为常见<sup>[8]</sup>。部分 ALL 患儿常因此而暂停或终止化疗,甚至导致疾病复发。

尽管药物安全性可能受环境和机体因素的影响,但研究发现,药物代谢酶基因多态性仍是导致巯嘌呤个体差异的主要原因。欧洲国家早期研究证实,巯嘌呤甲基转移酶(TPMT)基因突变与巯嘌呤引起的骨髓抑制有关<sup>[9-12]</sup>。临床药物基因组学实施联盟(CPIC)指南建议 TPMT 正常代谢患儿使用常规剂量巯嘌呤;而中间代谢患儿应减少 30%~70%的常规剂量;慢代谢患儿应每周给药 3 次,剂量减少 90%以避免药物毒性反应。此外,荷兰药物基因组学工作组(DPWG)的指南也推荐中间代谢患儿应减少 50%的常规剂量,慢代谢患儿需减少 90%的常规剂量。近年来,国内外很多医院在使用巯嘌呤治疗前均对 TPMT 基因型进行检测,美国食品药品监督管理局(FDA)也建议在开始巯嘌呤治疗前常规检测 TPMT 基因型以降低骨髓抑制的风险<sup>[13]</sup>。而越来越多的研究及临床实践提示,TPMT 基因在亚洲人群中突变率低,该基因检测并没有降低亚洲人群中骨髓抑制的发生率<sup>[14,15]</sup>。随着研究的深入,一系列研究表明亚洲人 NUDT15 rs116855232(c.415C>T 或 p.Arg139Cys)基因多态性与巯嘌呤诱导的骨髓抑制显著相关<sup>[16-21]</sup>。但在中国人群中研究较少,尤其在中国 ALL 患儿中的数据更加缺乏。因此,本研究旨在关注云南地区 ALL 患儿 NUDT15 rs116855232 基因多态性分布频率及巯嘌呤维持治疗期间不良反应的发生情况,评估该基因多态性与巯嘌呤所致不良反应的关系,以期对巯嘌呤在儿童 ALL 临床中的合理应用提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入排除标准

1.1.1 纳入标准 ①年龄 1 个月~18 岁;②符合 ALL 诊断标准<sup>[22]</sup>;③已进入 ALL 维持治疗阶段的低危患儿,但化疗周期不超过 4 周;④无明显肝肾功能、胃肠道不良反应和骨髓抑制;⑤需进行 NUDT15 基因检测。

1.1.2 排除标准 ①成熟 B-ALL、混合型白血病(不包括 ALL 伴有髓系抗原表达);②为第二肿瘤者,或明确的慢性粒细胞白血病急变;③继发于免疫缺陷病者;④伴有其他基础疾病者;⑤肝肾功能不全者。

### 1.2 一般资料

选择 2018 年 2 月~2020 年 2 月在本院血液科确诊为 ALL 并住院的,符合“1.1”项下标准的患儿共 94 例进行研究。患儿男 48 例,女 46 例;年龄 11 个月~14 岁 6 月,平均年龄(6.3±3.5)岁。随访时间为 1~38 个月,随访终点为 2021 年 5 月。本研究已获本院医学伦理委员会批准,全部纳入患儿的父母或监护人均已签署知情同意书。

### 1.3 治疗方案和数据收集

收集 94 例患儿的血液样本进行 NUDT15 rs116855232 基因检测,并按照 CCG-ALL-2015 方案中维持治疗阶段方案进行化疗:巯嘌呤片(浙江浙北药业有限公司,批号:170913、180705,规格:50 mg/片)50 mg·(m<sup>2</sup>·d)<sup>-1</sup> qn;甲氨蝶呤片(上海上药信谊药厂有限公司;批号:036191105、036190402,规格:2.5 mg/片)25 mg·m<sup>-2</sup>,每 8 d 给药 1 次,总疗程预计为 2.5 年。收集患儿病史和实验室检查结果,记录使用巯嘌呤维持治疗期间药品不良反应发生情况。

### 1.4 NUDT15 rs116855232 基因检测

1.4.1 主要试剂与仪器 基因测序反应通用试剂盒、核酸纯化试剂(耀金保)、10×NH<sub>4</sub>Cl 预处理液、灭菌注射用水;荧光检测仪(西安天隆科技仪器有限公司,TL-988)、高速离心机(SIGMA,3-15)、移液器等。

#### 1.4.2 荧光染色原位杂交测序法实验步骤

1.4.2.1 标本采集与处理 采集患儿静脉全血 2 ml,离心管中先加入 1×NH<sub>4</sub>Cl 预处理液(10×NH<sub>4</sub>Cl 预处理液以灭菌注射用水稀释)1.0 ml,再加入全血 200 μl,混匀(上下颠倒 10 次),室温静置 5 min,1 283×g 离心 5 min,将上层透明红色液体吸取干净弃去,再加入 1×NH<sub>4</sub>Cl 预处理液 1.0 ml 彻底重悬白细胞,室温 1 283×g 离心 5 min,弃去上层液体。向富集白细胞的离心管中加入核酸纯化试剂 30~50 μl,反复吹打混匀,室温静置 30 min,待测。

1.4.2.2 加样和检测 根据需要检测的基因位点,从测序反应通用试剂盒中取出相应试剂,将待测样本编号标注在试剂管盖上,加入待测白细胞样本 1.5 μl,采用荧光原位杂交法(fluorescence in situ

hybridization, FISH) 检测。

### 1.5 药品不良反应观察和评价指标

本研究观察指标为骨髓抑制(外周血白细胞减少、中性粒细胞减少、血红蛋白降低和血小板减少)、肝脏毒性[ALT、AST、AKP 和直接胆红素(TBIL)升高]和口腔黏膜/胃肠道反应(口腔炎/溃疡、恶心/呕吐和腹泻)。采用诺氏评估量表<sup>[23]</sup>,对观察到的不良反应与硫嘌呤的关联性进行分析评价。依据 WHO 关于抗癌药物常见毒副作用的分级标准<sup>[24]</sup>,0 级为未出现不良反应, I ~ II 级为轻度不良反应, III ~ IV 级为重度/严重不良反应。分别统计不同类型不同级别不良反应发生情况。

### 1.6 统计学处理

应用 SPSS 17.0 软件,计数资料以百分率(%)表示,采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 NUDT15 rs116855232 基因多态性分布与 Hardy-Weinberg 平衡检验

94 例 ALL 患儿的基因型分布为 CC 型 72 例(76.6%), CT 型 21 例(22.3%), TT 型 1 例(1.1%), 等位基因 C 和 T 的分布频率分别为 87.8% 和 12.2%, 差异有统计学意义( $P > 0.05$ ), 符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律, 表明本组样本人群具有较好的代表性。

### 2.2 临床治疗及不良反应发生情况

94 例 ALL 患儿在维持治疗期间, 1 例死亡(该患儿 2019 年 5~8 月每月按时门诊复诊, 8 月 19 日复诊时情况较稳定, 8 月 26 日病情突然出现反复, 到院前 20 min 患儿心跳、呼吸停止, 经抢救无效死

亡); 3 例复发(2 例在维持治疗期间突发感染导致复发; 1 例在维持治疗期间停药 1 年导致复发); 3 例停药(因发生骨髓抑制不良反应而停药), 平均停药时间为 14 d, 停药后采用抗感染、升白细胞、升血小板及保肝等治疗。

94 例患儿发生的硫嘌呤所致不良反应及分级情况见表 1, 表 1 结果显示, 骨髓抑制和肝脏毒性不良反应较为常见, 尤其以骨髓抑制(白细胞减少和中性粒细胞减少)为主。观察到的不良反应与硫嘌呤的关联性评价结果均为可能相关。

### 2.3 ALL 患儿 NUDT15 rs116855232 基因型与硫嘌呤致骨髓抑制的关系

将 94 例患儿根据 NUDT15 rs116855232 基因多态性进行分组, 比较不同基因型与硫嘌呤致骨髓抑制的关系。结果提示, NUDT15 rs116855232 不同基因型与白细胞减少、血红蛋白降低和血小板减少显著相关( $P < 0.05$ ); CT、TT 基因型患儿发生 III 级以上白细胞减少、血红蛋白降低和血小板减少不良反应的比例显著高于 CC 型患儿, 而 NUDT15 rs116855232 不同基因型患儿发生中性粒细胞减少差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

### 2.4 ALL 患儿 NUDT15 rs116855232 基因型与硫嘌呤致肝脏毒性的关系

比较 94 例患儿不同基因型与硫嘌呤所致肝脏毒性的关系, 结果提示, NUDT15 rs116855232 不同基因型与硫嘌呤致肝脏毒性(ALT、AST、AKP 和 TBIL 升高)均无显著相关性( $P > 0.05$ )。见表 3。

### 2.5 ALL 患儿 NUDT15 rs116855232 基因型与硫嘌呤致口腔黏膜/胃肠道反应的关系

比较 94 例 NUDT15 rs116855232 不同基因型

表 1 ALL 患儿使用硫嘌呤致不良反应情况[n(%)]

不良反应分级	0 级	I 级	II 级	轻度影响 (I ~ II 级)	III 级	IV 级	重度影响 (III ~ IV 级)	不良反应 (I ~ IV 级)
骨髓抑制								
白细胞减少	17(18.1)	16(17.0)	26(27.7)	42(44.7)	22(23.4)	13(13.8)	35(37.2)	77(81.9)
中性粒细胞减少	18(19.1)	12(12.8)	19(20.2)	31(33.0)	13(13.8)	32(34.0)	45(47.9)	76(80.9)
血红蛋白下降	40(42.6)	22(23.4)	22(23.4)	44(46.8)	6(6.4)	4(4.3)	10(10.6)	54(57.4)
血小板减少	68(72.3)	6(6.4)	6(6.4)	12(12.8)	3(3.2)	11(11.7)	14(14.9)	26(27.6)
肝脏毒性								
ALT 升高	53(56.4)	21(22.3)	9(9.6)	30(31.9)	8(8.5)	3(3.2)	11(11.7)	41(43.6)
AST 升高	60(63.8)	22(23.4)	8(8.5)	30(31.9)	3(3.2)	1(1.1)	4(4.3)	34(36.2)
AKP 升高	89(94.7)	3(3.2)	0(0)	3(3.2)	2(2.1)	0(0)	2(2.1)	5(5.3)
TBIL 升高	79(84.0)	11(11.7)	1(1.1)	12(12.8)	2(2.1)	1(1.1)	3(3.2)	15(16.0)
口腔黏膜/胃肠道反应								
口腔炎/溃疡	75(79.8)	5(5.3)	8(8.5)	13(13.8)	3(3.2)	3(3.2)	6(6.4)	19(20.2)
恶心/呕吐	82(87.2)	10(10.6)	1(1.1)	11(11.7)	1(1.1)	0(0)	1(1.1)	12(12.8)
腹泻	87(92.5)	3(3.2)	0(0)	3(3.2)	4(4.3)	0(0)	4(4.3)	7(7.4)

表 2 不同 NUDT15 rs116855232 基因型 ALL 患儿发生硫嘌呤所致骨髓抑制情况比较[n(%)]

基因型	例数	白细胞减少		中性粒细胞减少		血红蛋白下降		血小板减少	
		I~II 级	III~IV 级	I~II 级	III~IV 级	I~II 级	III~IV 级	I~II 级	III~IV 级
CC	72	51(70.8)	21(29.2)	41(56.9)	31(43.1)	68(94.4)	4(5.6)	63(87.5)	9(12.5)
CT	21	8(38.1)	13(61.9 <sup>a</sup> )	8(38.1)	13(61.9)	16(76.2)	5(23.8 <sup>a</sup> )	17(81.0)	4(19.0 <sup>a</sup> )
TT	1	0(0)	1(100.0 <sup>a</sup> )	0(0)	1(100.0)	0(0)	1(100.0 <sup>a</sup> )	0(0)	1(100.0 <sup>a</sup> )

注:与 CC 基因型比较,<sup>a</sup>P<0.05。

表 3 不同 NUDT15 rs116855232 基因型 ALL 患儿发生硫嘌呤所致肝脏毒性情况比较[n(%)]

基因型	例数	ALT 升高		AST 升高		AKP 升高		TBIL 升高	
		I~II 级	III~IV 级	I~II 级	III~IV 级	I~II 级	III~IV 级	I~II 级	III~IV 级
CC	72	63(87.5)	9(12.5)	69(95.8)	3(4.2)	71(98.6)	1(1.4)	70(97.2)	2(2.8)
CT	21	19(90.5)	2(9.5)	20(95.2)	1(4.8)	20(95.2)	1(4.8)	20(95.2)	1(4.8)
TT	1	1(100.0)	0(0)	1(100.0)	0(0)	1(100.0)	0(0)	1(100.0)	0(0)

表 4 不同 NUDT15 rs116855232 基因型 ALL 患儿与发生硫嘌呤所致口腔黏膜/胃肠道反应比较[n(%)]

基因型	例数	口腔炎/溃疡		恶心/呕吐		腹泻	
		I~II 级	III~IV 级	I~II 级	III~IV 级	I~II 级	III~IV 级
CC	72	67(93.1)	5(6.9)	72(100.0)	0(0.0)	69(95.8)	3(4.2)
CT	21	20(95.2)	1(4.8)	20(95.2)	1(4.8)	20(95.2)	1(4.8)
TT	1	1(100.0)	0(0)	1(100)	0(0)	1(100.0)	0(0)

ALL 患儿发生硫嘌呤所致口腔黏膜/胃肠道反应(口腔炎/溃疡、恶心/呕吐和腹泻)的关系,结果提示,ALL 患儿使用硫嘌呤药物导致的口腔黏膜/胃肠道反应与 NUDT15 rs116855232 基因多态性无显著相关性(P>0.05)。见表 4。

### 3 讨论

NUDT15 是一种裸子水解酶,它能使硫嘌呤药物的活性代谢物 6-T(d)GTP 转化为 6-T(d)GMP,进而防止其掺入 DNA 或 RNA 并负面影响硫嘌呤药物的细胞毒性作用。但当 NUDT15 基因突变时,标准剂量的硫嘌呤可因 6-T(d)GTP 累积而造成严重的细胞毒性作用<sup>[7,25-27]</sup>。文献报道,给予 ALL 患儿标准剂量硫嘌呤后,约 6%~42% 的患儿出现黄疸等肝功能损伤,约 3.9%~13.8% 出现血液毒性<sup>[28]</sup>。虽然学者们仍在进行更多的临床试验加以验证,但目前的临床研究证实,NUDT15 是具有很重要的临床地位和意义的,特别是在 TPMT 功能缺陷等位基因频率较低的亚洲人群中<sup>[12,13]</sup>。

2014 年,韩国学者首次在炎症性肠病(IBD)患者中发现了 NUDT15rs116855232 位点的 T 风险等位基因频率为 10.4%,并与硫嘌呤诱导的白细胞减少相关<sup>[29]</sup>。本研究中入组的 94 例 ALL 患儿,其 T 风险等位基因频率为 12.2%,与文献报道结果接近。对这 94 例 ALL 患儿维持治疗期间的不良反应发生情况的统计发现,只有极少数 ALL 患儿对硫嘌呤剂量耐受,大多数患儿均发生不同程度的不良反应,主要包括骨髓抑制、肝脏毒性和口腔黏膜/胃肠道反应等,尤以骨髓抑制为多见。除硫嘌呤外,甲氨

蝶呤也可能导致以上不良反应<sup>[30]</sup>。但白细胞减少等骨髓抑制不良反应,主要还是由硫嘌呤所致,有多个文献报道<sup>[6,7,16-21,25-27]</sup>证实。进一步分析表明,94 例 ALL 患儿 NUDT15 rs116855232 不同基因型与硫嘌呤所致肝脏毒性和口腔黏膜/胃肠道反应均无显著相关性,但与白细胞减少、血红蛋白降低和血小板降低等骨髓抑制不良反应存在密切关联。与 CC 基因型相比,CT、TT 基因型 ALL 患儿发生白细胞减少等骨髓抑制的风险具有更显著的相关性。Tanaka 等<sup>[31]</sup>研究也表明,NUDT15 rs116855232 变异很常见,且在日本 ALL 患儿维持治疗期间,该基因强烈影响硫嘌呤的骨髓毒性。国内学者也证实,中国 ALL 患儿中,NUDT15 rs116855232 基因突变与硫嘌呤对造血系统的毒性有关<sup>[32]</sup>。为了明确根据不同基因型如何调整剂量,临床药物遗传学实施联盟(CPIC)的指南目前也正在持续更新,包括针对 NUDT15 变异患者的剂量建议等<sup>[33]</sup>。

因此,建议 ALL 患儿在使用硫嘌呤治疗前,进行 NUDT15 rs116855232 基因检测,根据不同基因型给予最佳的给药剂量,实现真正意义的个体化用药,以降低骨髓抑制发生率。但本研究样本数较少,需要扩大样本量继续研究,以明确该研究结论,并将结论广泛应用于临床个体化治疗中。

### 参 考 文 献

- 1 朱影,楼一层,刘萌萌,等. ABCB1 3435C>T 基因多态性对急性淋巴细胞白血病患者大剂量甲氨蝶呤血药浓度及不良反应的影响[J]. 中国药师,2017,20(6):1058-1061
- 2 Zečkanović A, Jazbec J, Kavčič M, et al. Centrosomal protein72 rs924607 and vincristine-induced neuropathy in pedi-

- atric acute lymphocytic leukemia; meta-analysis[J]. *Future Sci OA*, 2020, 6 (7) : FSO582
- 3 Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (16) : 1541-1552
  - 4 Pui CH, Yang JJ, Hunger SP, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Progress through collaboration [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (27) : 2938-2948
  - 5 许凤玲. CCG-ALL-2015 方案治疗儿童急性淋巴细胞白血病的严重不良反应分析[D]. 重庆:重庆医科大学硕士学位论文,2019
  - 6 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
  - 7 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
  - 8 董家珊. 炎症性肠病患者硫唑嘌呤活性代谢物群体药动学模型构建[D]. 福州:福建医科大学硕士学位论文,2019
  - 9 de la Moureyre CSV, Debuysere H, Mastain B, et al. Genotypic and phenotypic analysis of the polymorphic thiopurine S-methyltransferase gene (TPMT) in a European population [J]. *Br J Pharmacol*, 1998, 125 (4) : 879-887
  - 10 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) : 37-42
  - 11 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) : 371-376
  - 12 Mei L, Ontiveros EP, Griffiths EA, et al. Pharmacogenetics predictive of response and toxicity in acute lymphoblastic leukemia therapy [J]. *Blood Rev*, 2015, 29 (4) : 243-249
  - 13 Huang RS, Ratain MJ. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of anticancer agents [J]. *CA Cancer J Clin*, 2009, 59(1) : 42-55
  - 14 Kim JH, Cheon JH, Hong SS, et al. Influences of thiopurine methyltransferase genotype and activity on thiopurine-induced leukopenia in Korean patients with inflammatory bowel disease: A retrospective cohort study[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44 (10) : e242-e248
  - 15 Cao Q, Zhu Q, Shang Y, et al. Thiopurine methyltransferase gene polymorphisms in Chinese patients with inflammatory bowel disease[J]. *Digestion*, 2009, 79 (1) : 58-63
  - 16 Asada A, Nishida A, Shioya M, et al. NUDT15 R139C-related Thiopurine leukocytopenia is mediated by 6-thioguanine nucleotide-independent mechanism in Japanese patients with inflammatory bowel disease [J]. *J Gastroenterol*, 2016, 51 (1) : 22-29
  - 17 Lee YJ, Hwang EH, Park JH, et al. NUDT15 Variant Is the most common variant associated with thiopurine-induced early leukopenia and alopecia in Korean pediatric patients with Crohn's disease [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28(4) : 475-478
  - 18 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*, 2015, 16(6) : 536-539
  - 19 Chao K, Wang X, Cao Q, et al. Combined detection of NUDT15 variants could highly predict Thiopurine-induced leukopenia in Chinese patients with inflammatory bowel disease: A multicenter analysis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(9) : 1592-1599
  - 20 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
  - 21 Sutiman N, Chen S, Ling KL, et al. Predictive role of NUDT15 variants on thiopurine-induced myelotoxicity in Asian inflammatory bowel disease patients [J]. *Pharmacogenomics*, 2018, 19 (1) : 31-43
  - 22 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福堂实用儿科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2015:2352-2353
  - 23 李荣辉, 郭小兰, 李伟, 等. 诺氏评估量表在小剂量甲氨蝶呤致粒细胞减少中的作用[J]. *中南药学*, 2017, 15(7) : 1010-1012
  - 24 WHO. 抗癌药物常见毒副反应分级标准[R]. 2017
  - 25 Singh M, Bhatia P, Khera S, et al. Emerging role of NUDT15 polymorphisms in 6-mercaptopurine metabolism and dose related toxicity in acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Leuk Res*, 2017, 62: 17-22
  - 26 Kim HT, Choi R, Won HH, et al. NUDT15 genotype distributions in the Korean population [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2017, 27 (5) : 197-200
  - 27 Moriyama T, Nishii R, Perez-Andreu V. NUDT15 polymorphisms alter thiopurine metabolism and hematopoietic toxicity [J]. *Nat Genet*, 2016, 48 (4) : 367-373
  - 28 李晓, 荆凡波, 徐文, 等. 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[J]. *中国药房*, 2017, 28(20) : 2876-2880
  - 29 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
  - 30 中国临床肿瘤学会(CSCO), 中国临床肿瘤学会抗白血病联盟, 中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟. 大剂量甲氨蝶呤亚叶酸钙解救疗法治疗恶性肿瘤专家共识[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(15) : 761-767
  - 31 Kakuta Y, Naito T, Onodera M, et al. NUDT15 R139C causes thiopurine-induced early severe hair loss and leukopenia in Japanese patients with IBD[J]. *Pharmacogenomics J*, 2015, 16(3) : 280-285
  - 32 Zhou H, Li L, Yang P, et al. Optimal predictor for 6-mercaptopurine intolerance in Chinese children with acute lymphoblastic leukemia: NUDT15, TPMT, or ITPA genetic variants? [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18 (1) : 516-524
  - 33 Mary VR, Matthias S, Michelle WC, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for thiopurine dosing based on TPMT and NUDT15 genotypes: 2018 Update [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 105 (5) : 1095-1105