

巯基嘌呤甲基转移酶基因多态性与急性淋巴细胞白血病6-巯基嘌呤化疗不良反应关系的Meta分析

刘新荣,夏涛,朱永生,郭祥,谢正南

(南京医科大学第二附属医院儿童医学中心,江苏 南京 210003)

[摘要] 目的:探讨巯基嘌呤甲基转移酶(thiopurine methyltransferase, TPMT)基因多态性与急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP)化疗时不良反应的关系。方法:检索ALL不同TPMT基因多态性患者6-MP化疗不良反应的人数为效应指标的相关文献,选择符合入选标准的文献,应用Stata11.0软件对研究结果进行异质性检验和效应值合并,并进行敏感性分析和偏倚评估。结果:纳入TPMT基因多态性与ALL不良反应的文献共5篇,共计病例426例。白细胞减少与TPMT基因多态性关系固定效应模型OR = 4.55, 95% CI: 1.92~10.80;肝脏损害与TPMT基因多态性关系固定效应模型OR = 2.63, 95% CI: 1.40~4.93。结论:TPMT基因多态性与6-MP治疗所引起的白细胞减少、肝脏损害等不良反应显著相关,更可靠的结论尚需大样本进行进一步研究。

[关键词] 巯基嘌呤甲基转移酶;急性淋巴细胞白血病;6-巯基嘌呤;基因多态性;Meta分析

[中图分类号] R733.71

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2014)09-1279-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20140928

Thiopurine methyltransferase polymorphisms and thiopurine toxicity in treatment of acute lymphoblastic leukemia

Liu Xinrong, Xia Tao, Zhu Yongsheng, Guo Xiang, Xie Zhengnan

(The Children's Medical Center, the Second Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210003, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the relationship between thiopurine methyltransferase (TPMT) polymorphisms and thiopurine-induced adverse drug reactions (ADRs) in 6-mercaptopurine (6-MP) of acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods:** Eligible articles that compared the frequency of TPMT polymorphisms among thiopurine-tolerant and intolerant ALL patients were included. Statistical analysis was performed with STATA 11.0. Sub-analysis/sensitivity analysis and bias evaluation were also performed. **Results:** Five studies that investigated a total of 426 participants met our inclusion criteria. The incidence of TPMT gene mutation was increased 4.55-fold (95% CI: 1.92-10.80, $P = 0.001$) and 2.63-fold (95% CI: 1.40-4.93, $P < 0.003$), respectively, in ALL patients with bone marrow toxicity (BMT) and thiopurine-induced hepatotoxicity, compared with controls. **Conclusion:** This meta-analysis suggests that the TPMT polymorphisms are associated with BMT and hepatotoxicity. We need further investigation based upon big sample to draw more reliable conclusions

[Key words] thiopurine methyltransferase; acute lymphoblastic leukemia; 6-MP; polymorphisms; Meta-analysis

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(09): 1279-1283]

白血病是儿童最常见的肿瘤性疾病,其中急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)占儿童白血病的75%以上,严重威胁着儿童健康。近年来随着对白血病的深入研究和化疗方案的改进,儿童ALL 5年无病生存率可达70%~80%,但仍有部分患儿对化疗不敏感。因此更准确地早期诊断和评估预后,对制定个体化化疗方案具有重要意

义。巯基嘌呤甲基转移酶(thiopurine methyltransferase, TPMT)是巯嘌呤类药物[如6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP)、硫唑嘌呤等]在体内代谢的关键酶之一。人类TPMT基因定位于6号染色体(6p22.3)。TPMT最常见的多态性是TPMT*2(G238C), TPMT*3A(G460A)和TPMT*3C(A719G)。国内外学者对TPMT多态性与ALL发生关系和6-

MP不良反应的研究较多,但结论存在争议^[1]。本文针对这一存在争论问题,收集国内外关于TPMT多态性与ALL的相关文献进行Meta分析,探讨TPMT基因多态性与6-MP化疗时不良反应的相关性。

1 资料和方法

1.1 资料

以“巯基嘌呤甲基转移酶、急性淋巴细胞白血病、基因多态性”为关键词,检索中国知网CNKI全文数据库、维普数据库、万方数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、Embase和Cochrane Library。检索时限为2000年1月~2012年4月(图1)。

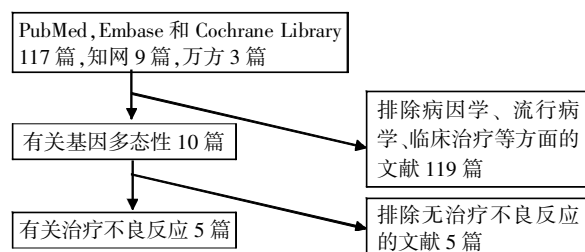


图1 文献筛选流程图

Figure 1 Screening articles in databases

1.2 方法

研究对象的病例对照研究,观察指标为TPMT

基因TPMT*2、TPMT*3A和TPMT*3C3个位点,各文献需提供综合的统计指标。摘要、未发表的报告、不能提取出所需数据的文献予以排除。对于同一样本研究的多篇文献报道,选取最近发表的文献。如对文献纳入出现分歧,两位研究者通过协商达成一致。

1.3 统计学方法

由两位研究者独立输入数据,采用STATA11.0软件进行Meta分析。异质性检验用 I^2 评估异质性大小, $I^2 < 50\%$ 表明异质性较小, $I^2 > 50\%$ 表明研究结果间存在高度异质性。选择统计模型若研究间无异质性,则采用固定效应模型进行合并分析;反之则采用随机效应模型进行合并分析。发表偏倚采用Egger's线性回归法验证。肝脏损害组 $t = -1.5, P = 0.27$;白细胞减少组 $t = 0.73, P = 0.54$,说明不存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

TPMT基因多态性分布频率文献共检出10篇^[2-11],其中亚洲人群4篇,欧美人群6篇。有关治疗不良反应共搜索符合要求的文献5篇^[2,5,7,12-13]。其中亚洲人群3篇,欧美人群2篇。纳入文献发表时间均为1998年1月~2012年4月,其中4篇文献研究对象为儿童,另1篇文献的研究对象为成人(表1、2)。

表1 不同种族人群TPMT*2、TPMT*3A、TPMT*3C等位基因分布频率

Table 1 The distribution frequency of TPMT*2, TPMT*3A and TPMT*3C in different population

作者	年份	种族	国家/地区	病例数	等位基因	等位基因频率(%)		
						TPMT*2	TPMT*3A	TPMT*3C
Albayrak ^[2]	2011	高加索人群	土耳其	58	116	0	3.4	0.9
Desire ^[3]	2010	亚洲人群	印度	98	196	0.5	0	2.6
Silva ^[4]	2008	高加索人群	巴西	116	233	0.8	7.8	1.7
Taja-Chayeb ^[5]	2008	高加索人群	墨西哥	39	78	1.0	4.4	1.7
Stanulla ^[6]	2005	高加索人群	德国	814	1 628	0.25	2.95	0.56
马晓莉 ^[7]	2003	亚洲人群	中国	280	560	0	-	3.6
Kham ^[8]	2002	亚洲人群	印度	200	400	0	0.5	0.8
Hongeng ^[9]	2000	亚洲人群	泰国	75	150	0	-	11
McLeod ^[10]	1999	高加索人群	英国	147	294	0	5.4	0.7
Spire-Vayron ^[11]	1998	高加索人群	法国	191	382	0.5	5.7	0.8

表2 纳入文献特征

Table 2 The characteristic of articles included

作者	年份	国家/地区	病例数	TPMT基因型	6-MP剂量	不良反应
谢茜 ^[12]	2011	中国	149	TPMT*2、*3A、*3C	25 mg/(m ² ·d)	白细胞较少、肝损害、胰腺炎
Albayrak ^[2]	2011	土耳其	58	TPMT*2、*3A、*3C	50 mg/m ²	白细胞较少、肝损害
Taja-Chayeb ^[5]	2008	墨西哥	39	TPMT*1、*1S、*2、*3A、*3C	0.75 mg/(kg·d)	肝损害
葛健 ^[13]	2006	中国	20	TPMT*2、*3A、*3C	75 mg/(m ² ·d)	白细胞较少、肝损害
马晓莉 ^[7]	2003	中国	160	TPMT*2、*3A、*3C	75 mg/(m ² ·d)	白细胞较少、肝损害、胃肠道反应

2.2 不同种族人群 TPMT*2、TPMT*3A、TPMT*3C 等位基因分布频率

由表 1 可知, 亚洲人群 TPMT 总的突变型等位基因频率为 0.8%~11.0%, 而高加索人群为 4.3%~9.5%; TPMT*3C 是亚洲人群最主要的突变型等位基因。

2.3 TPMT 多态性与白细胞减少的关系

由图 2 及表 3 可知, 采用固定效应模型分析, 携带 TPMT 突变体个体白细胞减少的危险度是不携带个体的 4.55 倍(95%CI: 1.92~10.80)。采用随机效应模型分析, 携带 TPMT 突变体个体白细胞减少的危险度是不携带个体的 5.15 倍(95%CI: 2.06~12.88)。

2.4 TPMT 多态性与肝脏损害的关系

由表 4 及图 3 可知, 采用固定效应模型分析, 携带 TPMT 突变体个体的肝脏损害危险度是不携带 TPMT 突变个体的 2.63 倍(95% CI: 1.40~4.93)。采用

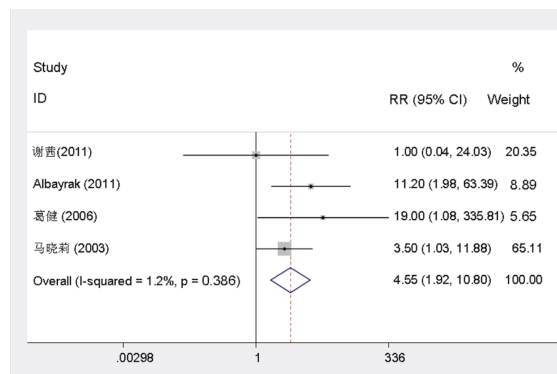


图 2 TPMT 多态性与白细胞减少的关系

Figure 2 The correlation of TPMT polymorphisms and white blood cell number decreasing

随机效应模型分析, 携带 TPMT 突变体个体肝脏损害的危险度是不携带个体的 2.60 倍 (95%CI: 1.12~6.03)。

表 3 多态性与白细胞减少的关系

Table 3 The correlation of TPMT polymorphisms and white blood cell number decreasing

作者	年份	病例数	不良反应组(例)		无反应组(例)	
			TPMT 突变	总体	TPMT 突变	总体
谢茜 ^[12]	2011	149	0	37	1	112
Albayrak ^[2]	2011	58	2	3	2	54
葛健 ^[13]	2006	20	2	2	0	18
马晓莉 ^[7]	2003	160	6	45	4	115

表 4 TPMT 多态性与肝脏损害的关系

Table 4 The correlation of TPMT polymorphism and hepatotoxicity of liver

作者	年份	病例数	不良反应组(例)		无反应组(例)	
			TPMT 突变	总体	TPMT 突变	总体
谢茜 ^[12]	2011	149	0	10	0	139
Albayrak ^[2]	2011	58	1	8	3	50
Taja-Chayeb ^[5]	2008	39	5	0	5	22
葛健 ^[13]	2006	20	0	1	2	19
马晓莉 ^[7]	2003	160	1	1	159	159

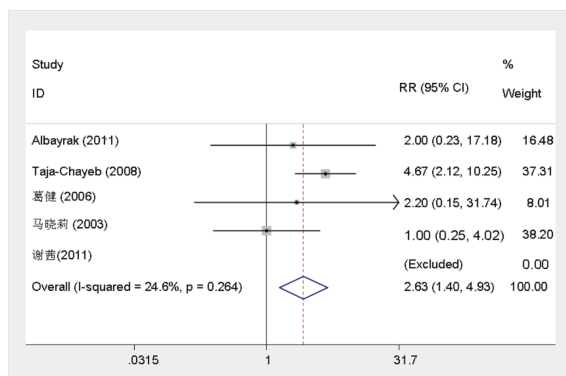


图 3 TPMT 多态性与肝脏损害的关系

Figure 3 The correlation of TPMT polymorphism and hepatotoxicity

3 讨论

ALL 含巯嘌呤类药物的维持治疗是减少复发和提高无病生存率的重要环节, 然而研究发现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、胰腺炎等不良反应而减少药物剂量甚至暂停治疗。TPMT 是 6-MP、巯嘌呤等巯嘌呤类药物代谢的关键酶之一。巯嘌呤类药物多为无活性的药物前体, 在体内既可被转化为有活性的巯嘌呤核苷酸(TGNs), 发挥细胞毒作用; 又可被 TPMT 催化合成无活性的代谢产物, 从而减少了药物转化为 TGNs 的量。细胞内的 TGNs 浓度与

TPMT 活性呈负相关,而细胞内 TGNs 浓度又和巯嘌呤类药物的效能和毒性相关。因此,患者个体间 TPMT 的活性差异对这些药物治疗的效能和毒性有重要影响。

人类 TPMT 基因定位于 6 号染色体(6p22.3),全长 34 kb。迄今为止已发现 20 种突变等位基因,其中 TPMT*2、*3A 和*3C 最常见。研究发现 TPMT 基因突变类型和频率存在着明显的种族差异。TPMT*3A 是高加索人最常见的酶缺陷相关性突变型等位基因,而在亚洲和非洲人群则以 TPMT*3C 最常见。本研究归纳总结的亚洲人群 TPMT 总的突变型等位基因频率为 0.8%~11.0%,而高加索人群为 4.3%~9.5%; TPMT*3C 是亚洲人群最主要的突变型等位基因。

许多研究发现杂合性 TPMT 基因型能够影响 ALL 患者治疗不良反应及疗效。本研究发现,携带 TPMT 突变体个体白细胞减少的危险度是不携带个体的 4.55 倍;携带 TPMT 突变体个体肝脏损害的危险度是不携带个体的 2.63 倍。因为种族差异比较大,需要更保守的估计结果,本研究仍采用随机效应模型来分析,结果显示携带 TPMT 突变体个体白细胞减少的危险度是不携带个体的 5.15 倍(95%CI: 2.06~12.88),而携带 TPMT 突变体个体肝脏损害的危险度是不携带个体的 2.60 倍(95% CI: 1.12~6.03)。这与既往单独的病例对照研究结果相一致,有研究发现 147 例英国儿童 ALL 患者中杂合性 TPMT 突变等位基因频率为 10.9%,低 TPMT 活性的纯合子为 0.7%^[10]。两类患者中断治疗的时间无明显差异。然而,突变型 TPMT 等位基因纯合子患者维持治疗期间因严重的 6-MP 毒性而中断 53% 的治疗时间。另有研究发现 6-MP 剂量强度影响其生存率,这提示 TPMT 纯合子突变 ALL 个体治疗的预后可能较差^[6]。在服用标准剂量 6-MP 治疗 2.5 年的疗程中,2 名 TPMT 酶活性缺乏的患者只完成了 7% 的疗程即不能耐受。而杂合子和野生型纯合子患者完成的治疗时间分别为 65% 和 84%^[5]。总之,这些研究表明 TPMT 基因型的影响在纯合子突变患者中最有意义。

然而,国内有研究发现重庆地区 ALL 患儿使用巯嘌呤化疗过程中其不良反应的发生与 TPMT 基因型不存在明显的相关性^[12]。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^[7]。另一方面,仅检测 TPMT 基因上述 3 个位点多态性,尚无法预测巯嘌呤不良反应的发生。已有许多研究发现 TPMT 还与其他基因相

互作用^[14],例如,Dorababu 等^[15]研究发现 6-MP 毒性作用受 TPMT 和肌苷三磷酸焦磷酸酶(inosine triphosphate pyrophosphatase,ITPA)两基因共同影响。此外,6-MP 的化疗不良反应及疗效还受到性别、年龄的影响^[16]。

总之,TPMT 遗传多态性是 6-MP 不良反应发生的一个重要决定因素。服用 6-MP 化疗前检测 TPMT 活性和基因型有助于预防巯嘌呤类药物不良反应,有利于指导临床 ALL 6-MP 化疗个体化。

[参考文献]

- [1] Adam DBT, Jacqz-Aigrain E. Pharmacogenetic determinants of mercaptopurine disposition in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(9): 1233-1242
- [2] Albayrak M, Konyssova U, Kaya Z, et al. Thiopurine methyltransferase polymorphisms and mercaptopurine tolerance in Turkish children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68(5): 1155-1159
- [3] Desire S, Balasubramanian P, Bajel A, et al. Frequency of TPMT alleles in Indian patients with acute lymphatic leukemia and effect on the dose of 6-mercaptopurine[J]. *Med Oncol*, 2010, 27(4): 1046-1049
- [4] Silva MR, de Oliveira BM, Viana MB, et al. Thiopurine S-methyltransferase (TPMT) gene polymorphism in Brazilian children with acute lymphoblastic leukemia; association with clinical and laboratory data[J]. *Ther Drug Monit*, 2008, 30(6): 700-704
- [5] Taja-Chayeb L, Vidal-Millan S, Gutierrez O, et al. Thiopurine S-methyltransferase gene (TMPT) polymorphisms in a Mexican population of healthy individuals and leukemic patients[J]. *Med Oncol*, 2008, 25(1): 56-62
- [6] 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
- [7] 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]. *中华儿科学*, 2003, 41(12): 51-55
- [8] Kham SK, Tan PL, Tay AH, et al. Thiopurine methyltransferase polymorphisms in a multiracial asian population and children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2002, 24(5): 353-359
- [9] Hongeng S, Sasanakul W, Chuansumrit A, et al. Frequency of thiopurine S-methyltransferase genetic variation in Thai children with acute leukemia[J]. *Med Pediatr On-*

- col, 2000, 35(4): 410-414
- [10] Mcleod HL, Coulthard S, Thomas AE, et al. Analysis of thiopurine methyltransferase variant alleles in childhood acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 1999, 105(3): 696-700
- [11] Spire-Vayron DL, 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
- [12] 谢茜, 肖剑文, 宪莹, 等. 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[J]. *重庆医科大学学报*, 2011, 36(7): 777-781
- [13] 葛健. 巯嘌呤甲基转移酶遗传多态性及其对成人急淋白血病巯嘌呤化疗耐受性的影响[D]. 安徽医科大学, 2006
- [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] 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): 379-387
- [16] Uppugunduri CR, Ansari M. Influence of age, sex, and haplotypes of thiopurine methyltransferase (TPMT) gene on 6-mercaptopurine toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(5): 887-888

[收稿日期] 2013-12-29

本刊邮发代号 28-61

网址: <http://jnmn.njmu.edu.cn>