

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.18.011
文章编号: 1005-8982 (2020) 18-0052-05

NUDT15 基因多态性与巯嘌呤药物 耐受性关系的研究进展

古尔巴奴尔·艾买提, 解杨阳, 沈树红

(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: 巯嘌呤是治疗急性淋巴细胞白血病、炎症性肠病的首选药物, 巯嘌呤药物在人体内代谢产物可干扰核苷酸代谢和蛋白质合成。患者因药物不良反应尤其是白细胞减少, 不得不减量或停止使用巯嘌呤药物。近年来研究发现, 亚洲人群中核苷酸焦磷酸酶 15 (NUDT15) 基因突变与巯嘌呤药物耐受性所致的白细胞减少等不良反应有密切联系。该文对近年来国内外有关 NUDT15 基因多态性与巯嘌呤药物耐受性的最新研究进展进行综述。

关键词: 白血病; 炎症性肠病; 6-巯嘌呤; 药物耐受性; 综述

中图分类号: R733.7; R574

文献标识码: A

Research progress on relationship between NUDT15 gene polymorphism and mercaptopurine drug tolerance

Aimati Gulbanul, Yang-yang Xie, Shu-hong Shen

(Department of Hematology and Oncology, Shanghai Children's Medical Center, School of Medicine,
Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China)

Abstract: Mercaptopurine is the drug of choice for the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) and inflammatory bowel disease (IBD). The metabolites of mercaptopurine drugs in human body can interfere with nucleotide metabolism and protein synthesis. Patients have to reduce or stop using mercaptopurine drugs due to adverse drug reactions, especially leukopenia. Recent studies have found that mutations in the NUDT15 gene in Asian populations are closely related to adverse reactions such as leukopenia caused by mercaptopurine drug tolerance. This article reviews recent research advances in NUDT15 gene polymorphisms and mercaptopurine drug tolerance at home and abroad in recent years.

Keywords: NUDT15; mercaptopurine; tolerance; leukopenia

6-巯鸟嘌呤 (6-thioguanine, 6-TG)、6-巯嘌呤 (6-mercaptopurine, 6-MP) 及硫唑嘌呤 (Azathioprine, AZA) 均是巯基嘌呤的 1-甲基-4-硝基咪唑-5-基衍生物, 也是治疗急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL)、炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 的重要抗癌药和免疫抑制剂^[1-2]。但在治疗过程中, 巯嘌呤会引起严重的药物不良反

应 (如白细胞减少症), 导致患者治疗中断, 增加疾病复发风险和治疗费用^[3]。研究发现, 亚洲人群中核苷酸焦磷酸酶 15 (nucleoside diphosphate-linked moiety X-type motif 15, NUDT15) 基因的高突变率与巯嘌呤药物耐受性关系密切, 其基因多态性可能成为评估亚洲人群用药后白细胞减少等不良反应发生率的有效指标^[4]。本文对近年来国内外有关 NUDT15 基因多态性

收稿日期: 2020-03-19

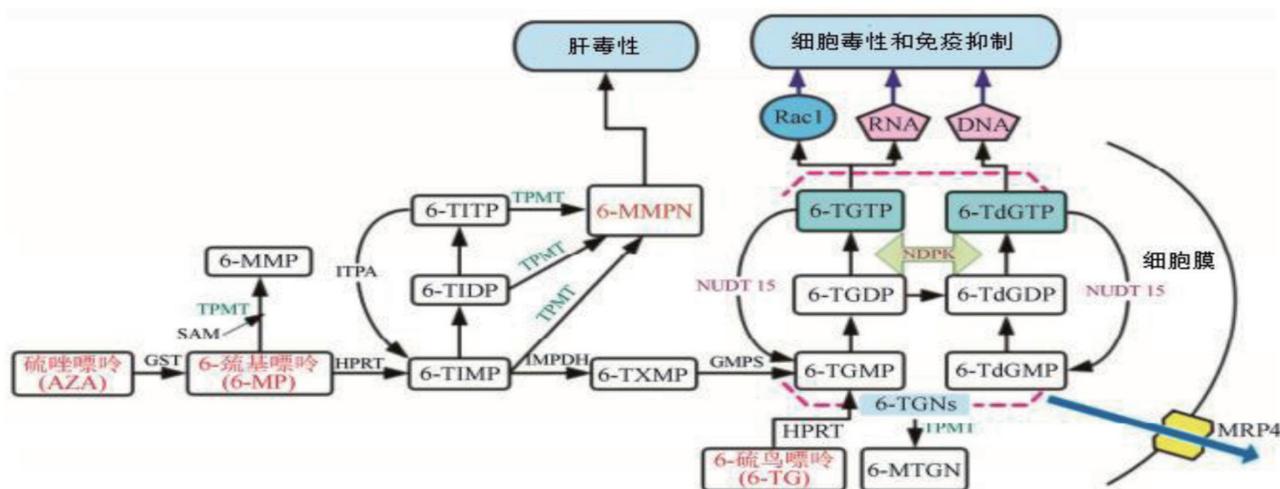
[通信作者] 沈树红, E-mail: aisha219@yeah.net; Tel: 18930830638

与巯嘌呤药物耐受性的研究进展进行综述。

1 巯嘌呤药物的代谢与作用机制

巯嘌呤类衍生物 AZA 与 6-MP 具有相似的代谢通路, 可在次黄嘌呤核糖核酸转移酶 (HPRT) 的作用下转化为 6- 巯基次黄嘌呤单磷酸盐 (6-TIMP); 再被次黄嘌呤单磷酸脱氢酶 (IMPDH) 转化为巯基黄嘌呤单磷酸盐 (6-TXMP), 经鸟苷酸合成酶 (GMPS) 转化为活性代谢物 6- 巯鸟嘌呤核苷二磷酸 (6-TGDP)、6- 巯鸟嘌呤核苷三磷酸 (6-TGTP), 统称为 6- 巯鸟嘌呤核苷 (6-TGNs)^[5-6]。6-TGNs 在体内可掺入 DNA 和 RNA 中, 并干扰 DNA 加工酶的功能,

抑制核苷酸代谢和蛋白质合成, 具有严重的细胞毒性作用。而巯嘌呤甲基转移酶 (TPMT) 可通过甲基化反应催化 6-MP 形成 6- 甲基巯嘌呤 (6-MMP), 以达到代谢 6-MP, 降低细胞毒性的作用^[7-8]。TPMT 基因突变导致的酶活性降低与巯嘌呤药物在治疗过程中的不良反应发生率密切相关, 但在亚洲人群中 TPMT 基因的突变概率较低。检测 TPMT 基因多态性对预测亚洲人群服用巯嘌呤药物的不良反应发生率的临床效能, 其特异性及敏感性较西方人群低^[9]。因此, 研究针对亚洲人群使用巯嘌呤药物的特异性基因位点是当前临床研究工作的重点^[10]。巯嘌呤药物代谢过程见图 1^[11]。



GST: 谷胱甘肽转硫酶; ITPA: 三磷酸肌苷焦磷酸酶; 6-TIDP: 6- 巯基次黄嘌呤核苷二磷酸; 6-TITP: 6- 巯基次黄嘌呤核苷三磷酸; 6-TXMP: 巯基黄嘌呤核苷单磷酸; 6-MMPN: 6- 甲基化巯基次黄嘌呤核苷磷酸盐; 6-MTGN: 6- 甲基 - 巯鸟嘌呤核苷酸; 6-TGMP: 6- 巯鸟嘌呤核苷单磷酸; 6-TdGMP: 6- 巯鸟嘌呤脱氧核苷单磷酸; 6-TdGDP: 6- 巯鸟嘌呤脱氧核苷二磷酸; 6-TdGTP: 6- 巯鸟嘌呤脱氧核苷三磷酸; NDPK: 核苷二磷酸激酶; MRP4: 多药耐药蛋白 4。

图 1 巯嘌呤药物代谢过程

2 *NUDT15* 基因

NUDT15 基因是位于第 13 号染色体长臂的一对等位基因, 共有 3 个外显子, 其表达产物 NUDT15 也被称为 MTH2, 属于 NudIX 水解酶家族。NUDT15 可将巯嘌呤活性代谢物 6-TGTP 转化为 6-TGMP, 防止其掺入 DNA 中, 避免因代谢产物蓄积而造成严重细胞毒性作用^[12]。近年来研究发现, 亚洲人群中 *NUDT15* 基因突变是导致 NUDT15 酶活性降低, 进而影响巯嘌呤药物耐受性的关键因素^[13-14]。*NUDT15* 基因发生突变时, NUDT15 酶活性不同程度地下降, 使得标准剂量的巯嘌呤可因 6-TGTP 累积而造成严重的骨髓抑制^[15]。SUITER 等^[16] 研究将单个 NUDT15 变体融

合到 *EGFP* 基因, 以融合后的荧光强度蛋白质作为变体, 鉴定了 2 922 个 (94.4%) 变异体的丰度, 即表达量。其中发现了 54 个热点残基的变异体导致蛋白质功能和热稳定性的完全丧失。并在对巯嘌呤细胞毒性的分析中, 确定了 17 个额外的残基, 其变异体能够在不影响蛋白质稳定性的情况下改变 NUDT15 的活性。证实了 *NUDT15* 基因是准确预测巯嘌呤治疗患者毒性风险的等位基因, 为实施个体化基因型指导治疗提供证据。目前报道的 *NUDT15* 等位基因及其突变基因共有 6 种, 分别命名为 NUDT15*1 至 NUDT15*6, 其等位基因突变单倍型理论上共有 21 种基因型, 分为野生型 (C/C)、杂合型 (C/T) 及纯合型 (T/T)。野

生型的基因型为 *1/*1, 表现出高等活性; 杂合型即等摩尔 *NUDT15* 基因野生型与突变型编码蛋白的混合物, 基因型有 *1/*2、*1/*3、*1/*4、*1/*5、*1/*6, 表现出中等活性; 纯合型的基因型表现出低等活性, 包括双突变纯合型、双突变杂合型, 其中 *2/*3、*3/*3、*2/*5、*3/*6 在东亚和南亚人群的基因突变频率较高。YANG 等^[17] 研究显示, 将携带 *NUDT15* 野生型 (C/C)、杂合型 (C/T) 及纯合型 (T/T) 的细胞分别置于同等浓度的硫嘌呤药物中, 携带野生型基因的细胞的存活率更高。ZHANG 等^[18] 通过对 7 项包括有 1 138 例

ALL、IBD 患者的研究分析显示, *NUDT15*c.415C>T 分布的频率在不同种族间有很大差异, *NUDT15* c.415C>T 变异在亚洲人和西班牙人中很常见, 但在欧洲人和非洲人中很少。在亚洲 *NUDT15*c.415C>T 的等位基因 (C 和 T) 出现频率分别为 86.72% 和 13.28%, 并且 *NUDT15* 酶活性与 *NUDT15* 基因多态性及表达均有密切联系。另外基于千人基因组数据对 *NUDT15* 基因型的推断结果显示, 预计有 22.6% 东亚人 *NUDT15* 活性缺失, 南亚人预计为 13.6%, 美洲原住民预计为 12% ~ 21%^[19-20]。*NUDT15* 等位基因突变见表 1^[21]。

表 1 *NUDT15* 等位基因突变

<i>NUDT15</i> 等位基因	基因突变	突变位点	氨基酸改变
*1	野生型 (W)	无	野生型 (W)
*2	c. (36_37insGGAGTC; c.415C>T)	外显子 1 和 3	p.Val18_Val19insGlyVal/p.Arg139Cys
*3	c.415C>T	外显子 3	p.Arg139Cys
*4	c.416 G>A	外显子 3	p.Arg139His
*5	c.52G>A	外显子 1	p.Val18Ile
*6	c.36_37insGGAGTC	外显子 1	p.Val18_Val19insGlyVal

3 *NUDT15* 基因多态性在急性淋巴细胞白血病人群中的研究

6-MP 用于 ALL 的治疗已有多年临床经验。在 ALL 的维持治疗中, 6-MP 是防止疾病复发、显著提高患者生存率的关键。但 6-MP 治疗的有效剂量与中毒剂量之间差距小, 治疗过程中并没有最佳用药方案, 也缺乏直接参数评估患者疗效。近年来对 ALL 人群中影响硫嘌呤药物耐药性突变基因的研究, 已经确定了 *NUDT15* 中有多种等位基因突变与 6-MP 引起过度骨髓抑制有关, 并且存在具有不同变体组合的单倍型。鉴于 *NUDT15* 基因分型对于 6-MP 个性化给药的重要性, 应准确确定其双倍型, 特别是那些具有多种变异的杂合基因型。TSUJIMOTO 等^[22] 对 138 例日本 ALL 或 LBL 儿童进行基因分型的研究, 结果显示, 纯合 c.415C>T 变异体患儿耐受 6-MP 的剂量极低, 具有双等位基因 *NUDT15* 变体的患者对 6-MP 非常敏感。另外, 有 14 例患儿有 2 个杂合变异体 c. (36_37insGGAGTC; c.415C>T) 能够比双等位基因变异体耐受更高的 6-MP 剂量。ZHOU 等^[23] 在维持治疗期间优化 6-MP 剂量强度, 了解患者对硫嘌呤药物敏感性和耐受性, 所得到的结果显示, 与杂合基因型 (C/T) 或野生型 (C/C) 的患者相比, *NUDT15* 纯

合基因型 (T/T) 的患者对 6-MP 高度敏感 (剂量强度为 60.27%), 其他 2 种基因型平均剂量强度分别为 83.83% 和 94.24%。并且 T 等位基因突变是白细胞减少症 [OR=3.620 (95% CI: 1.377, 9.501), P=0.009] 和早发性白细胞减少症 [OR=9.630 (95% CI: 2.764, 33.514), P=0.000] 的预测因子。全基因组关联研究 (GWAS) 也表明, *NUDT15* 基因的错义变异 (rs116855232, c.415C>T) 与 ALL 患者体内硫嘌呤药物相关细胞毒性密切相关。并且 *NUDT15* 变异体在东亚和拉美裔中最常见, 而在欧洲人群中很少见, 在非洲人群中还未获得相关信息, 这充分体现出 6-MP 耐受性的种族差异^[24]。并且 *NUDT15* CT 或 TT 基因型患者接受标准剂量的 6-MP 治疗时, 严重的骨髓毒性发生率更高, CHIENGTHONG 等^[25]、TANAKA 等^[26] 多项研究也证实了这一点。

4 *NUDT15* 基因多态性在炎症性肠病人群中的研究

IBD 累及回肠、直肠及结肠, 临床可表现腹泻、腹痛, 甚至可有血便, 包括溃疡性结肠炎和克罗恩病。AZA 和 6-MP 被广泛用作治疗 IBD 的免疫抑制剂, 尤其是对于类固醇依赖性或非难治性患者用以缓解克罗恩病相应临床症状, 但有高达 10% ~ 30% 克罗恩病患

者存在严重不良反应,如白细胞减少等,导致患者不得不停用药物。2014年 YANG 等^[17]首次对韩国 IBD 人群进行研究,报道了关于 *NUDT15* 基因突变与巯嘌呤药物耐受性所致的早、晚期白细胞减少的风险。ZHU 等^[27]研究显示,在 196 例野生型 (C/C) 患者中,25 例 (12.8%) 出现了白细胞减少症;在 53 例杂合型 (C/T) 患者中,36 例 (67.9%) 出现了白细胞减少症;而纯合型 (T/T) 的 4 例患者除患有早期白细胞减少症 (<4 周) 之外,还出现严重脱发的症状,证实了 *NUDT15* R139C 与白细胞减少症的关系 [(95% CI: 5.89, 19.83), $P=0.000$]。ASADA 等^[28]在对 246 例日本 IBD 患者的研究中发现,45 例 (27.9%) 出现白细胞减少 ($WBC < 3\ 000/\mu l$), C/T 和 T/T 基因型与白细胞减少有显著相关性 ($P=0.000$), 且 *NUDT15* 基因突变与 6-MP 在维持治疗过程中所诱导的白细胞降低有密切关系。KAKUTA 等^[13]研究对 2 630 例 IBD 患者进行 *NUDT15* 基因分型,结果显示 *NUDT15* 与白细胞减少症和脱发有关,并且 *NUDT15* 双倍型的基因型预测白细胞减少 ($WBC < 3\ 000/\mu l$) 的 AUC 为 0.722。证实了 *NUDT15* 基因分型对 IBD 患者急性严重白细胞减少等不良反应有着可靠的预测性。但探究 *NUDT15* 基因多态性与 IBD 患者药物耐受性的研究较少,CHAO 等^[29]在中国人群的研究中显示,野生型 (C/C) 患者的 AZA 耐受剂量要明显高于杂合型 (C/T) 和纯合型 (T/T),建议纯合型 (T/T) IBD 患者应避免或低剂量使用巯嘌呤药物治疗,而对于野生型 (C/C) 患者则可给予正常剂量药物进行治疗。SATO 等^[30]、KAKUTA 等^[31]在日本人群的研究中也得到了相似结论。而 ASADA 等^[28]的研究虽然显示 3 种不同基因型 IBD 患者对 AZA 的药物耐受剂量不同,但 3 种患者之间并无较大差异。

5 *NUDT15* 基因多态性在其他疾病中的研究

巯嘌呤类药物虽然也可用于器官移植后继续免疫抑制治疗和系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 等免疫系统疾病中,但近年来与 *NUDT15* 基因多态性相关的研究较少。SAIDA 等^[32]研究显示,患者肾移植后接受 AZA 代替霉酚酸酯治疗 4 d 后,出现粒细胞缺乏症和严重脱发,对患者进行基因检测显示为 *NUDT15* 纯合子多态性。但该研究为个案分析,有待未来进一步增加病例数获得更有力的研究支持。

6 展望

巯嘌呤药物在治疗 ALL、IBD 等疾病中发挥着重要作用。但在亚洲人群中,*NUDT15* 基因多态性与巯嘌呤药物耐受性及其所致不良反应之间存在着密切关系,并且 T 等位基因的突变使白细胞减少的风险大大增加。建议在临床用药前对患者进行基因突变位点检测以指导巯嘌呤药物用量,对于纯合型 (T/T) 患者应避免或低剂量使用巯嘌呤药物治疗。但现有研究主要集中在 ALL、IBD 中,且研究的样本量偏小、多为单中心,主要分布在东亚国家和地区,国内仅有个案报道在 ALL 人群的研究,并且只有 1 项研究对比了不同人种 *NUDT15* 基因突变频率^[24]。未来仍需关于 *NUDT15* 多态性与巯嘌呤类药物耐受性及其所致白细胞减少的多中心大样本量临床实验研究对其进行进一步探索,以明确 *NUDT15* 基因与巯嘌呤药物耐受性之间的关系,为临床医师对患者实现个体化、安全用药提供参考数据,为保障临床合理用药提供科学数据支持。

参考文献:

- [1] LEGA S, BRAMUZZO M, DUBINSKY M C. Therapeutic drug monitoring in pediatric IBD: current application and future perspectives[J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(24): 2840-2854.
- [2] 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.
- [3] LOGAN J K, WICKRAMARATNE S Y S, HARINSTEIN L, et al. Drug interaction between febuxostat and thiopurine antimetabolites: a review of the FDA adverse event reporting system and medical literature[J]. *Pharmacotherapy*, 2020, 40(2): 125-132.
- [4] KOJIMA Y, HIROTSU Y, OMATA W, et al. Influence of *NUDT15* variants on hematological pictures of patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(4): 511-518.
- [5] 刘媛媛,王秋月,李浩,等. 基因检测改善巯嘌呤类药物治疗炎症性肠病的安全性 [J]. *胃肠病学*, 2019, 24(11): 695-698.
- [6] BEN-HORIN S, van ASSCHE G, CHOWERS Y, et al. Pharmacokinetics and immune reconstitution following discontinuation of thiopurine analogues: implications for drug withdrawal strategies[J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12(12): 1410-1417.
- [7] 王瑞丽,刘宝刚,赵立波. 亚洲炎症性肠病患者中 *NUDT15* R139C 基因多态性与巯嘌呤类药物诱导的白细胞减少的 Meta 分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(19): 1968-1973.
- [8] KOUWENBERG T W, van den BOSCH B, BIERAU J, et al. Dosage of 6-Mercaptopurine in relation to genetic *tpmt* and *itpa* variants: toward individualized pediatric acute lymphoblastic leukemia maintenance treatment[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2020, 42(2): 94-97.

- [9] MHANNA M, GHARAIBEH M G, RASHID M, et al. TPMT genotype and adverse effects of azathioprine among Jordanian group[J]. *Curr Drug Metab*, 2019, 20(11): 889-897.
- [10] KHERA S, TREHAN A, BHATIA P, et al. Prevalence of TPMT, ITPA and NUDT 15 genetic polymorphisms and their relation to 6MP toxicity in north Indian children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 83(2): 341-348.
- [11] 王瑞丽, 李佳朋, 赵立波. NUDT 15 基因多态性与巯嘌呤类药物耐受性及其所致白细胞减少的研究进展 [J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(3): 377-383.
- [12] SUAREZ-KURTZ G, ARAUJO G S, de SOUSA S J. Pharmacogeomic implications of population diversity in Latin America: TPMT and NUDT15 polymorphisms and thiopurine dosing[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2020, 30(1): 1-4.
- [13] KAKUTA Y, KAWAI Y, OKAMOTO D, et al. NUDT15 codon 139 is the best pharmacogenetic marker for predicting thiopurine-induced severe adverse events in Japanese patients with inflammatory bowel disease: a multicenter study[J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53(9): 1065-1078.
- [14] SHAH S, PARADKAR M U, DESAI D C, et al. Preemptive NUDT15 genotyping: redefining the management of patients with thiopurine-induced toxicity[J]. *Drug Metab Pers Ther*, 2018, 33(1): 57-60.
- [15] ZHU X, CHAO K, LI M, et al. Nucleoside diphosphate-linked moiety X-type motif 15 R139C genotypes impact 6-thioguanine nucleotide cut-off levels to predict thiopurine-induced leukopenia in Crohn's disease patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(38): 5850-5861.
- [16] SUITER C C, MORIYAMA T, MATREYK K A, et al. Massively parallel variant characterization identifies NUDT15 alleles associated with thiopurine toxicity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(10): 5394-5401.
- [17] YANG S K, 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.
- [18] ZHANG A L, YANG J, WANG H, et al. Association of NUDT15 c.415C>T allele and thiopurine-induced leukocytopenia in Asians: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ir J Med Sci*, 2018, 187(1): 145-153.
- [19] SUAREZ-KURTZ G, ARAUJO G S, de SOUSA S J. Pharmacogeomic implications of population diversity in Latin America: TPMT and NUDT15 polymorphisms and thiopurine dosing[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2020, 30(1): 1-4.
- [20] SUTIMAN N, CHEN S, LING K L, et al. Predictive role of NUDT15 variants on thiopurine-induced myelotoxicity in Asian inflammatory bowel disease patients[J]. *Pharmacogenomics*, 2018, 19(1): 31-43.
- [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] TSUJIMOTO S, OSUMI T, UCHIYAMA M, et al. Diplotype analysis of NUDT15 variants and 6-mercaptopurine sensitivity in pediatric lymphoid neoplasms[J]. *Leukemia*, 2018, 32(12): 2710-2714.
- [23] 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.
- [24] YANG J J, 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.
- [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): 24-26.
- [26] 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.
- [27] ZHU X, WANG X D, 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] 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.
- [29] CHAO K, WANG X D, 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.
- [30] SATO T, TAKAGAWA T, KAKUTA Y, et al. NUDT15, FTO, and RUNX1 genetic variants and thiopurine intolerance among Japanese patients with inflammatory bowel diseases[J]. *Intest Res*, 2017, 15(3): 328-337.
- [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*, 2016, 16(3): 280-285.
- [32] SAIDA K, KAMEI K, OGURA M, et al. Azathioprine-induced agranulocytosis and severe alopecia after kidney transplantation associated with a nudt15 polymorphism: a case report[J]. *Transplant Proc*, 2018, 50(10): 3925-3927.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 古尔巴奴尔·艾买提, 解杨阳, 沈树红. NUDT15 基因多态性与巯嘌呤类药物耐受性关系的研究进展 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(18): 52-56.