

## TPMT 遗传多态性在硫嘌呤类药物个体化治疗中的意义\*

刘跃平<sup>1,2</sup>, 徐含青<sup>1</sup>, 李明<sup>2</sup>, 黄庆<sup>1</sup>, 府伟灵<sup>1</sup>

(1. 第三军医大学第一附属医院检验科, 重庆 400038;

2. 解放军第四七七医院检验科, 湖北襄阳 441004)

**摘要:** 巯基嘌呤甲基转移酶(thiopurine s-methyltransferase, TPMT)是硫嘌呤类药物在体内代谢的关键酶,其活性的高低可直接影响该类药物的临床疗效和毒性程度。鉴于此,该文主要从“用药前是否需要检测 TPMT 活性、是检测基因型还是检测表型以及 TPMT 基因型检测方法的选择”三个比较受关注的方面作一综述,旨在提高对 TPMT 遗传多态性在硫嘌呤类药物个体化治疗中的意义的认识。

**关键词:** 巯基嘌呤甲基转移酶;硫嘌呤类药物;个体化用药;单核苷多态性

**中图分类号:** R969; R446. 112 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2017)03-001-06

**doi:** 10. 3969/j. issn. 1671-7414. 2017. 03. 001

## Role of TPMT Genetic Polymorphism in the Individualized Treatment of Thiopurine Drug

LIU Yue-ping<sup>1,2</sup>, XU Han-qing<sup>1</sup>, LI Ming<sup>1</sup>, HUANG Qing<sup>2</sup>, FU Wei-ling<sup>2</sup>

(1. Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital  
of the Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China; 2. Department  
of Laboratory Medicine, 477th Hospital of PLA, Hubei Xiangyang, 441004, China)

**Abstract:** Thiopurine S-methyltransferase (TPMT) is an important and key cytoplasmic enzyme in the metabolism of thiopurine drugs, whose activity can directly determine the amount of thiopurine drugs metabolized to cytotoxic 6-thioguanine nucleotides and consequently influence clinical efficacy and adverse drug reactions of thiopurine drugs. In order to deepen knowledge and role of genetic polymorphism of tpmt in the individualized thiopurine drug treatment, this present review mainly covered the following three frequently concerned aspects, including i) whether or not to determine the activity of TPMT prior to treatment of thiopurine drugs; ii) to genotype or to phenotype; iii) how to choose genotype methods.

**Keywords:** TPMT; thiopurine drugs; individualized drug dosing; single nucleotide polymorphism

硫嘌呤类药物早已在临床广泛应用,其中硫鸟嘌呤(6-thioguanine, 6-TG)、6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP)及其前体硫唑嘌呤(Azathioprine, AZA)最为常用。6-TG 和 6-MP 用于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)稳定期的诱导和维持治疗,同时也是治疗儿童急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)最为广泛应用的药物之一<sup>[1]</sup>。AZA 则在自身免疫性疾病(autoimmune disease, AD)和器官移植后排斥反应的治疗中发挥着重要的作用<sup>[2]</sup>。巯基嘌呤甲基转移酶(thiopurine s-methyltransferase, TPMT, EC2. 1. 1. 67)是硫嘌呤类药物在体内代谢的关键酶,其活性的高低可直接影响该类药物的临床疗效和毒性程度。随着对硫嘌呤类药物的作用机制和代谢过程的深化研究,以及 TPMT 遗传多态性规律的不断揭示,特别是发现 TPMT 基因突

变导致酶活性的改变以及与药物不良反应之间的相关性,使本领域的研究更加活跃。本文就 TPMT 遗传多态性在硫嘌呤类药物个体化治疗中的意义作一综述。

1 硫嘌呤类药物的代谢 本身没有活性或活性很低的嘌呤类药物在体内经酶催化后生成活性代谢产物 6-巯鸟苷酸(6-thioguanine nucleotides, 6-TGNs)<sup>[3]</sup>。6-TGNs 作为鸟嘌呤核苷的拮抗剂参与脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)和核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)分子,通过抑制 DNA 的复制和 RNA 的表达而发挥细胞毒作用进而发挥药理作用。硫嘌呤类药物的临床药物疗效和药物不良反应存在明显个体差异,大约 67% 服用者有效,约 15% 的服用者无效,另有 9%~25% 的服用者会产生较为严重的甚至可以危及生命的药物不良反应,如骨髓抑制、肝脏毒副作用、胰腺炎

\* 基金项目:本课题受到国家自然科学基金面上项目(No. 31370853)资助。

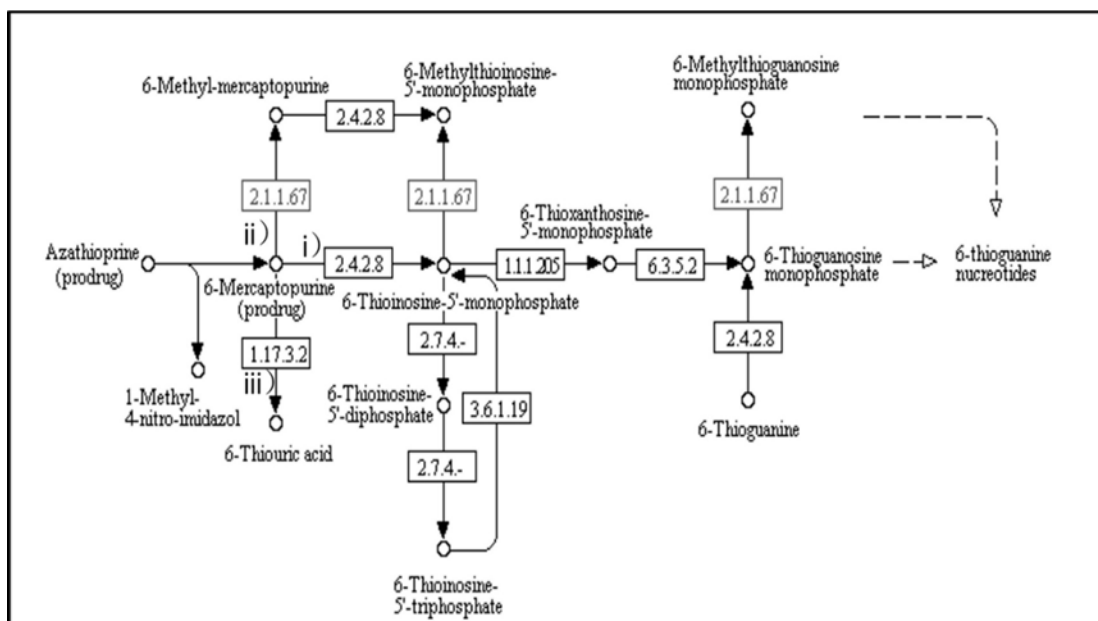
作者简介:刘跃平(1984—),男,硕士学历,主管技师,主要研究方向为生化设备的性能评价及个体化用药的实验室诊断, E-mail: liu-0214@163. com。

徐含青(1985—),女,硕士学历,技师,初级职称,主要研究方向为生化设备的性能评价及分子生物学, E-mail: 22554227@qq. com。共同第一作者。

等<sup>[4,5]</sup>。因此,如何合理、个体化、安全地使用硫嘌呤类药物进行药物治疗就具有非常重要的实际意义。

嘌呤类药物经口服进入人体后主要有3条互相竞争的酶代谢路径<sup>[6]</sup>(图1):①由次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase, HGPRT)代谢生成巯基次黄嘌呤单磷酸盐(thioinosine monophosphate,

TIMP),再经过一系列的酶促反应生成6-硫代鸟嘌呤核苷酸(6-thioguanine nucleotides, 6-TGNs);②由巯基嘌呤甲基转移酶(thiopurine methyl-transferase, TPMT)代谢为丧失药物活性的甲基化合物,阻碍6-TGNs形成,进而影响硫嘌呤类药物的临床疗效和药物不良反应;③由黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)代谢为6-硫脲酸(6-thio-uric acid, TUA),通过肾脏排出体外。



2. 1. 1. 67, 2. 4. 2. 8 和 1. 17. 3. 2 分别是巯基嘌呤甲基转移酶(TPMT), 次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(HGPRT)和黄嘌呤氧化酶(XO)在酶系统中的代码。

图1 硫嘌呤类药物代谢途径

2 个体化用药 传统的用药主要依靠一些非遗传因素,例如患者的年龄、性别、体重以及药物-药物的相互作用等,采用试误(trial and error)或偶然式(hit or miss)模式进行临床用药,大多是一剂通用(one dose fits all)或者一药通用(one drug fits all)<sup>[7]</sup>。使用这种用药模式,每个病人的最佳给药处方及对应的剂量都需要经过反复摸索和调整才能确定。这种传统的用药模式已暴露出种种弊端,共性的弊端就是药物和剂量的选择是否适合此病人,只能在用药后进行判断。随着遗传药理学和药物基因组学的发展和研究的不断深入,以及精准医疗概念的不断强化,药物治疗学也随之发生着翻天覆地的变化。依据患者的遗传结果/基因结果,特别是易突变的基因结构信息,靶向性地选择药物和适合的剂量,这种用药方式即为“基因导向个体化用药(genetically guided personalized medicine, GPM)”模式<sup>[8]</sup>;临床医生和药剂师在对病人的基因结果进行研判后,在给药之前就根据病人基因组特征优化给药方案,制定出最佳药物处方及剂量,

达到由“对症用药”到“对人用药”的目的。这种基因导向性的个体化给药模式,不但能取得合理、经济、安全的最好治疗效果,还可大大减少药物不良反应,实现高疗效、低毒性的双赢。

3 TPMT的基本概况及其多态性 由硫嘌呤类药物代谢途径可以看出TPMT是硫嘌呤类药物代谢途径中的关键酶,也是最具特征性、研究最早及具有基因多态性的药物代谢酶之一。此酶是存在于哺乳动物和禽类动物细胞中的一种非金属依赖性酶,能利用S-腺苷基甲硫氨酸(S-adenosyl methionine, SAM)作为甲基的供体和底物结合,特异性地催化杂环类和芳香类化合物苯环6-位硫原子的甲基化<sup>[9]</sup>。TPMT活性的遗传调控方式为常染色体共显性遗传,编码基因(Gene ID 7172, NG\_012137)位于6号染色体长臂位置(6p22.3),全长26 855 bp,由9个外显子构成(过去文献中报道为10个外显子,现在很多命名都还是按照过去的外显子数进行)。mRNA(messenger ribonucleic acid)长3 258 nt,编码区(coding sequence, CDS)

738 nt, 编码由 245 个氨基酸残基组成的蛋白质<sup>[10]</sup> (图 2)。

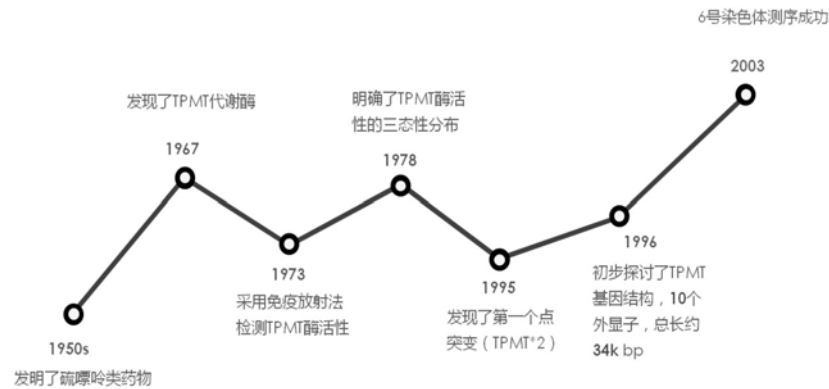
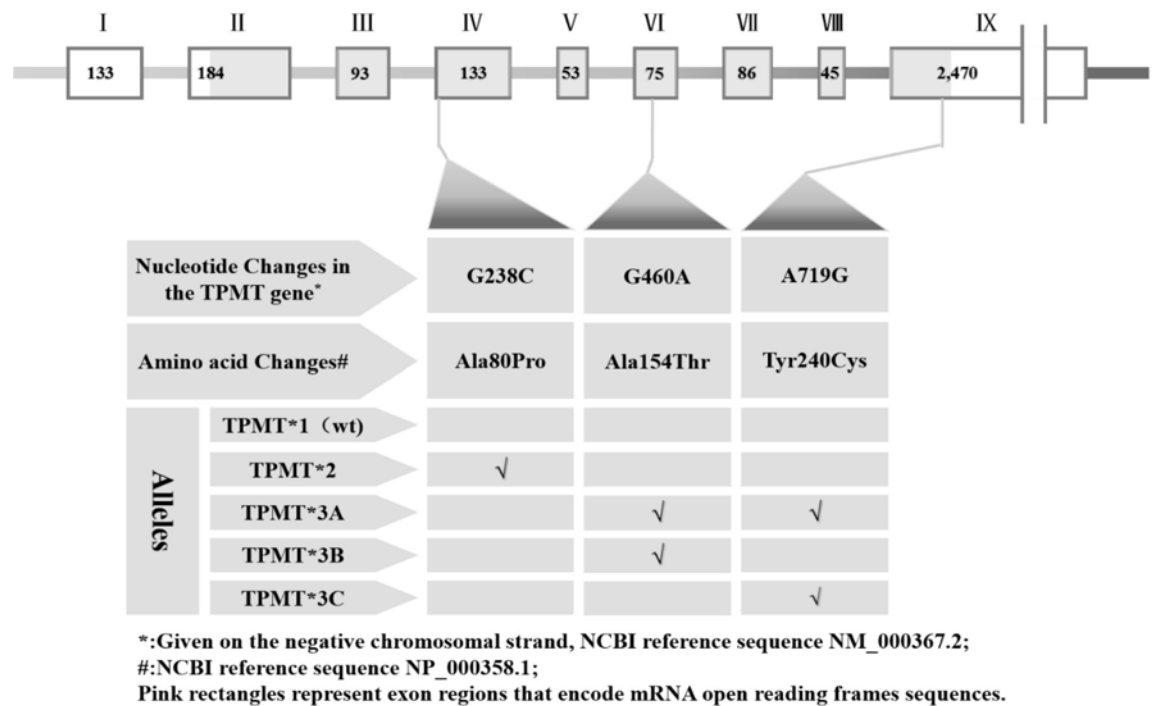


图 2 TPMT 大事记

Weinshilboum 等<sup>[11]</sup>在 1970 年发现 TPMT 酶活性具有典型的三态分布: 大约 89% 的人 TPMT 酶活性  $>6\text{U/ml pRBC}$  (per red blood cell), 属于高活性; 而 11% 的人 TPMT 酶活性为  $1\sim5\text{U/ml pRBC}$ , 属于中度活性; 大约  $1/300$  的人 TPMT 酶活性  $<1\text{U/ml pRBC}$  或无法测出, 属于低活性。两个不同的等位基因构成的 TPMT 双倍体决定了个体的酶活性, 突变基因型杂合子表现出中度活性, 突变基因型纯合子表现出酶活性缺陷或活性无法检出。单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 是 TPMT 基因型多态性的主要表现形式, 也是其酶活性多态性的基础。截止到现在, 被发现可能对 TPMT 酶活性产生影响的 SNP

多达 43 种, 依据发现时间的早晚先后被命名为 TPMT \* 1, TPMT \* 2, TPMT \* 3A~3C, TPMT \* 4~TPMT \* 38, 其中 TPMT \* 1 为野生 (未突变) 等位基因<sup>[12]</sup>。突变等位基因中最常见的为 TPMT \* 2 和 TPMT \* 3 家族 (包括 TPMT \* 3A, TPMT \* 3B 和 TPMT \* 3C) (图 3), TPMT \* 2 (G238C) 是这四种等位基因中分布最少的, 在高加索人群中只占  $0.2\%\sim0.5\%$ <sup>[13,14]</sup>。TPMT \* 3A (G460A 和 A719G) 是高加索人群中最常见的等位基因, 占  $3.2\%\sim5.7\%$ <sup>[15,16]</sup>, TPMT \* 3C (A719G) 是非洲、亚洲人群最常见的突变等位基因<sup>[15,17]</sup>。对于非洲裔美国人, 则表现为约 50 : 50 比例的 TPMT \* 3A 和 TPMT \* 3C 混合存在<sup>[18]</sup>。



TPMT 基因总长 26 855 bp, 含有 9 个外显子, 编码区 (coding sequence, CDS) 738 nt, 编码由 245 个氨基酸残基组成的蛋白质。  
图 3 四种常见 TPMT 突变等位基因示意图

3.1 用药前是否需要检测 TPMT 活性 药物从进入人体到发挥作用直到被清除,是一个较为复杂的过程。在这个过程中所涉及的一系列药物反应相关蛋白的基因突变是引起药物疗效和毒性个体差异的主要原因之一,如药物转运蛋白(影响药物的吸收、分布和排泄,如 P-糖蛋白)、药物代谢酶(影响药物的代谢,如细胞色素 P450)、药物作用受体或靶点(影响药物反应的敏感性,如  $\beta$ -肾上腺素受体)等<sup>[19]</sup>。从图 1 中可以看出硫嘌呤类药物的活性代谢产物 6-TGNs 在细胞内的蓄积水平与 TPMT 活性存在着显著的“跷跷板”关系,即 TPMT 活性影响着硫嘌呤类药物的临床疗效和毒性程度:TPMT 高活性者,6-TGNs 降解快,常规用药剂量可能达不到治疗浓度;TPMT 活性中等以下或缺乏者,6-TGNs 降解慢,相同用药剂量的药理作用增强,但是同时也容易导致骨髓毒性、肝脏毒副作用等严重危害患者生命的药物不良反应(adverse drug reactions, ADRs)。早在 2005 年 FDA 已将给药前的 TPMT 活性检测列入了 AZA/6-MP 的药品说明书中并明确指出:“TPMT 活性检测可用于硫嘌呤类药物临床疗效和毒性程度的预测和评估”。

现阶段临床上大多通过对服用硫嘌呤类药物患者血细胞的定期监测来指导其合理用药。现有的研究证明硫嘌呤类药物的活性物质水平与红细胞、血小板、白细胞尤其是中性粒细胞的降低程度呈正相关,因此定期进行血细胞检测有助于监测此类药物的血液毒性。但是常规的血细胞计数却难以预测药物毒性的危险性,更难以监测骨髓毒性以外的药物毒副作用。通常在骨髓受到一定损害的初期,血细胞计数并不会发生明显改变,而当血细胞计数发生改变时,骨髓的造血功能已经受到了严重影响,血液中的药物活性物质浓度早已高出常规治疗浓度。这种滞后的毒性监测方式经常导致硫嘌呤类药物在治疗过程中出现各种不良反应,甚至引发严重的医疗事故。如果在用药前就对患者进行 TPMT 活性的检测,将有助于硫嘌呤类药物的安全使用。

3.2 是检测基因型还是检测表型 目前关于 TPMT 活性检测的研究有两类。一类是 TPMT 酶活性(表型)检测的研究,另一类是 TPMT 基因多态性(基因型)检测的研究。第一类研究即在患者用药之前进行 TPMT 酶活性的检测,对提示 TPMT 酶代谢高活性的病人给予常规药物剂量,对 TPMT 酶代谢中等活性的病人酌情减量,而低活性的病人则建议不使用硫嘌呤类药物进行治疗。但是,表型检测的方法容易受到是否有输血、是否

发生其他疾病、是否服用其他可能产生影响的药物等因素的影响,并且整个药物治疗过程都要反复或多次检测红细胞或其他组织 TPMT 酶活性,而且不同实验室之间由于采取检测的方法不一样而不太具备可比性<sup>[20]</sup>。相对于 TPMT 活性检测,其基因多态性检测不会受到上述因素的影响,并且基因信息作为病人的身份信息而具有唯一性和可比性,TPMT 基因多态性正逐步取代酶活性检测,成为硫嘌呤类药物基因导向性个体化用药的主流检测手段<sup>[20]</sup>。

3.3 TPMT 基因型检测方法的选择 诚然,对基因组 DNA(genomic DNA, gDNA)进行基因测序为检测和发现 SNP 的“Golden Standard”,但由于 SNP 的数量众多,在常规应用中使用基因测序仪进行常规的临床检测不太现实,因此构建不通过基因测序而能快速、简便地测定 SNP 的方法迫在眉睫。除基因测序的方法以外,现行 TPMT SNP 比较常用的检测方法主要有限制性片段长度多态性(restriction fragment length polymorphism, RFLP)、扩增引进限制性酶切位点(amplification-created restriction sites, ACRS)、高温分辨熔解曲线分析(high resolution melting curve analysis, HRM)、等位基因特异性 PCR (allele-specific PCR, AS-PCR)、单碱基延伸、生物芯片、单链构象多态性(single-strand conformation polymorphism, SSCP)和变性高效液相色谱法(denaturing high performance liquid chromatography, DH-PLC)等<sup>[21]</sup>。RFLP 和 ACRS 在检测 TPMT SNP 时利用限制性内切酶来识别每种 SNP 的不同碱基,但并不是每种 SNP 都能找到相应的限制性内切酶酶切位点,并且内切酶的实验效率对检测结果的影响较大,同时,有时候难以区分突变基因型杂合子和突变基因型纯合子,因此, RFLP 和 ACRS 的通用性不是很好,往往只能适用于某些特定 SNP<sup>[22,23]</sup>;HRM 通过熔解曲线的不同来区分突变型和野生型,但不同的突变型之间的差异却不好区分,并且只能知道是否存在突变型<sup>[24]</sup>;AS-PCR 和生物芯片在检测 TPMT 时需要靶向不同的 SNP 的碱基设计能特异性结合的引物或探针,反应体系不太好建立,反应条件较为苛刻,易出现假阳性和假阴性结果<sup>[25]</sup>;单链构象多态性和变性高效液相色谱法步骤较多,自动化程度不高,无法同时检测多个位点<sup>[26]</sup>。

4 展望 硫嘌呤类药物自从上世纪 50 年代发明以来,就一直成功应用于临床,然而临床疗效和药物不良反应个体差异大这个难题一直困扰着该类药物的临床用药。近年来的研究指出,除 TPMT

外的其他硫嘌呤类药物代谢酶(如次黄苷三磷酸焦磷酸酶、谷胱甘肽硫转移酶、次黄嘌呤磷酸核糖转移酶、黄嘌呤氧化酶、次黄嘌呤核苷酸脱氢酶等)的遗传多态性也可以解释这种个体差异<sup>[27]</sup>。如有可能的话,采用全基因组关联性分析(genome-wide association study, GWAS)的方法来分析和查找潜在与 ADRs 相关的基因。Zalbala 等<sup>[28]</sup>人就报道了利用 GWAS 的方法在 IBD 患者中找到了新的与硫嘌呤类药物导致的 BMT 相关的基因。他们发现 interleukin 6 signal transducer IL6ST 中的 rs372996 和 follistatin-like 5 中的 rs3749598 是 IBD 患者新的 ADRs 易感基因, ORs(95% CI)分别为 3.41 (1.71~6.78)和 3.67 (1.68~8.01)。另外一项利用 GWAS 来分析 IBD 患者服用硫嘌呤类药物发生胰腺炎的易感基因的研究表明 HLA 区域的 rs2647087 与发生胰腺炎具有强相关性, OR(95% CI)为 2.59 (2.07~3.26)<sup>[29]</sup>。

在使用硫嘌呤类药物之前检测患者 TPMT 将有助于安全、个体化的药物使用,特别是能挑选出突变基因型纯合子个体。人类染色体中不同的单核苷酸细微差别决定了对人类遗传基因的了解是一个艰苦的探索过程,但毋庸置疑的是以基因为基础的个体化药物治疗必然就在前方<sup>[30,31]</sup>。

#### 参考文献:

- [1] Schwab M, Schaffeler E, Marx C, et al. Azathioprine therapy and adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease: impact of thiopurine S-methyltransferase polymorphism[J]. Pharmacogenetics, 2002, 12(6): 429-436.
- [2] Jun JB, Cho DY, Kang C, et al. Thiopurine S-methyltransferase polymorphisms and the relationship between the mutant alleles and the adverse effects in systemic lupus erythematosus patients taking azathioprine[J]. Clin Exp Rheumatol, 2005, 23(6): 873-876.
- [3] Lennard L. TPMT in the treatment of Crohn's disease with azathioprine[J]. Gut, 2002, 51(2): 143-146.
- [4] Costantino G, Furfaro F, Belvedere A, et al. Thiopurine treatment in inflammatory bowel disease: response predictors, safety, and withdrawal in follow-up[J]. J Crohns Colitis, 2012, 6(5): 588-596.
- [5] Van Dieren JM, Hansen BE, Kuipers EJ, et al. Meta-analysis inosine triphosphate pyrophosphatase polymorphisms and thiopurine toxicity in the treatment of inflammatory bowel disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2007, 26(5): 643-652.
- [6] Roberts RL, Barclay ML. Update on thiopurine pharmacogenetics in inflammatory bowel disease[J]. Pharmacogenomics, 2015, 16(8): 891-893.
- [7] 府伟灵, 黄庆. 分子诊断与个体化医疗[J]. 临床检验杂志, 2012, 30(10): 746-748.  
Fu WL, Huang Q. Molecular diagnosis and individualized medicine[J]. Chin J Clin Lab Sci, 2012, 30(10): 746-748.
- [8] 周宏灏, 王连生. 个体化药物治疗及其基因诊断[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(12): 1227-1229.  
Zhou HH, Wang LS. Personalised medical treatments and gene diagnosis[J]. Chin J Lab Med, 2005, 28(12): 1227-1229.
- [9] Woodson LC, Weinshilboum RM. Human kidney thiopurine methyltransferase. Purification and biochemical properties[J]. Biochem Pharmacol, 1983, 32(5): 819-826.
- [10] Szumlanski C, Otterness D, Her C, et al. Thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: human gene cloning and characterization of a common polymorphism[J]. DNA Cell Biol, 1996, 15(1): 17-30.
- [11] Weinshilboum RM, Raymond FA, Pazmino PA. Human erythrocyte thiopurine methyltransferase: radiochemical microassay and biochemical properties[J]. Clin Chim Acta, 1978, 85(3): 323-333.
- [12] Appell ML, Berg J, Duley J, et al. Nomenclature for alleles of the thiopurine methyltransferase gene[J]. Pharmacogenetics and Genomics, 2013, 23(4): 242-248.
- [13] Krynetski EY, Schuetz JD, Galpin AJ, et al. A single point mutation leading to loss of catalytic activity in human thiopurine S-methyltransferase[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92(4): 949-953.
- [14] Wang L, Pellemounter L, Weinshilboum R, et al. Very important pharmacogene summary: thiopurine S-methyltransferase[J]. Pharmacogenet Genomics, 2010, 20(6): 401-405.
- [15] Otterness D, Szumlanski C, Lennard L, et al. Human thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: gene sequence polymorphisms[J]. Clin Pharmacol Ther, 1997, 62(1): 60-73.
- [16] 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(14): 407-417.
- [17] Lennard L. Implementation of TPMT testing[J]. Br J Clin Pharmacol, 2014, 77(4): 704-714.
- [18] 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.
- [19] 单婷婷, 董瑞华, 秦小清, 等. 药物基因多态性与个体化用药的研究进展[J]. 医药导报, 2010, 29(1): 64-67.  
Shan TT, Dong RH, Qin XQ, et al. Genetic polymorphisms of drugs and individualized medicine: Progresses of development[J]. Herald of Medicine, 2010, 29(1): 64-67.
- [20] Donnan JR, Ungar WJ, Mathews M, et al. Systematic review of thiopurine methyltransferase genotype and enzymatic testing strategies[J]. Ther Drug Monit, 2011, 33(2): 192-199.
- [21] Roy LM, Zur RM, Uleryk E, et al. Thiopurine smethyltransferase testing for averting drug toxicity in patients receiving thiopurines: a systematic review[J]. Pharmacogenomics, 2016, 17(6): 633-656.

- 与分子免疫学杂志, 2014, 30(4): 424-425.
- Lu JC, Huang Y, Mo Y. The CD55/CD59 expression of peripheral blood cell and neutrophil in the diagnosis of anemia in[J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2014, 30(4): 424-425.
- [16] Sutherland DR, Kuek N, Azcona-Olivera J, et al. Use of a FLAER-based WBC assay in the primary screening of PNH clones[J]. Am J Clin Pathol, 2009, 132(4): 564-572.
- [17] 吴敏乐, 张臣青, 黄家福, 等. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症患者血细胞表面 CD55 和 CD59 的检测及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(7): 771-772, 774.
- Wu ML, Zhang CQ, Huang JF, et al. Detection and clinical significance of CD55 and CD59 expressed on blood cells surface of patients with PNH[J]. Lab Med Clin, 2013, 10(7): 771-772, 774.
- 收稿日期: 2017-03-09 修回日期: 2017-03-28
- (上接 5 页)
- [22] Zhang LR, Song DK, 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.
- [23] Yates CR, Krynetski EY, 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.
- [24] Wittwer CT. High-resolution DNA melting analysis: advancements and limitations[J]. Hum Mutat, 2009, 30(6): 857-859.
- [25] Xin HW, Xiong H, Wu XC, et al. Relationships between thiopurine S-methyltransferase polymorphism and azathioprine-related adverse drug reactions in Chinese renal transplant recipients[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2009, 65(3): 249-255.
- [26] Spire-Vayron de la Moureyre C, Debuysere H, Sabagh N, et al. Detection of known and new mutations in the thiopurine S-methyltransferase gene by single-strand conformation polymorphism analysis [J]. Hum Mutat, 1998, 12(3): 177-185.
- [27] 冯 静, 王雪丁, 李 萌, 等. 影响硫嘌呤类药物个体化应用的主要代谢酶遗传多态性的研究进展[J]. 中国药师, 2015, 18(2): 296-300.
- Feng J, Wang XD, Li M, et al. Progress in genetic polymorphism of related metabolic enzymes influencing individualized thiopurine therapy [J]. China Pharmacist, 2015, 18(2): 296-300.
- [28] Zabala W, Cruz R, Barreiro-de Acosta M, et al. New genetic associations in thiopurine-related bone marrow toxicity among inflammatory bowel disease patients[J]. Pharmacogenomics, 2013, 14(6): 631-640.
- [29] Heap GA, Weedon MN, Bewshea CM, et al. HLA-DQA1-HLA-DRB1 variants confer susceptibility to pancreatitis induced by thiopurine immunosuppressants[J]. Nat Genet, 2014, 46(10): 1131-1134.
- [30] 王芳芳, 尤崇革, 李光迪, 等. PCR-HRM 技术在华法林最佳用药剂量关联基因单核苷酸多态性检测中的应用[J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(2): 32-34.
- Wang FF, You CG, Li GD, et al. A Rapid PCR-HRM genotyping technique for the single nucleotide polymorphisms of genes that influence response to warfarin dose[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2011, 26(2): 32-34.
- [31] 陈 蕾, 刘志忠, 贾淑芬, 等. 双管单色荧光 PCR 法与基因芯片法检测 CYP2C19 基因多态性的比较研究[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(4): 51-53, 57.
- Chen L, Liu ZZ, Jia SF, et al. Comparing study of double tube and one-color fluorescent PCR technology and gene chip method in detecting the CYP2C19 gene polymorphisms[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(4): 51-53, 57.
- 收稿日期: 2016-11-23 修回日期: 2017-02-04

## “中国特色”之专著——

## 《精液脱落细胞学与睾丸组织病理学》(第2版)新书问世

该书由曹兴午、徐晨、李宏军、白文俊教授主编, 杨文质、王泰龄、赵天德教授任顾问, 并请丛玉隆教授、郭应禄院士和殷大奎副部长作序。该书于 2017 年 5 月由北京大学医学出版社出版发行。

该书总结了作者等数十年科研和临床的研究成果, 将近 2 万份病例、1.5 万幅生精细胞与精子形态学照片、2 千余幅睾丸病理组织切片等大量国内素材提炼为共 27 章, 近 400 页, 100 张表格, 1 100 多幅图片的精品著作, 高质量的视觉信息和大量的文字内容完美结合, 具有较高的原创性和学术价值。该书致力于推动男科学实验室对不育症患者的诊断和提高临床诊疗的水平, 为国内乃至世界基础医学、男科学及检验医学的发展带来新的启迪。

亮点如下:

- \* 创新性地将精液脱落细胞学形态学的内涵融入睾丸损伤病因学的研究中。
- \* 将实验室分析与临床实践充分结合, 对生殖细胞形态和体液细胞系统进行了明确的分类, 为临床提供了较全面的疾病信息。

- \* 通过大量研究和文献验证了“男性不育症的病因是睾丸生殖功能障碍”这一规律和机制。

- \* 强调睾丸微血管硬化的病理表现, 特别是睾丸间质中的微血管病变在睾丸生殖功能障碍中的重要作用。

该书为大 16 开本, 铜版纸彩色印刷, 精装, 定价 225 元。购买途径: 北京大学医学出版社天猫旗舰店、新华书店、当当网、亚马逊网、京东网、北京大学医学出版社读者服务部。

ISBN: 978-7-5659-1562-8

电话: 010-82802495; 010-82802415

北京大学医学出版社 2017-5-2