

巯嘌呤甲基转移酶基因检测用于指导 6-巯基嘌呤在中国儿童急性淋巴细胞白血病中个体化治疗的循证评价

魏娜^{1,2}, 郑斌¹, 庄茜¹, 曾晓芳¹, 林荣芳³, 刘茂柏^{1*}(1.福建医科大学附属协和医院药理学部, 福州 350001; 2.福建医科大学附属第三医院药理学部, 福州 350108; 3.福建医科大学附属第一医院药理学部, 福州 350005)

摘要: 目的 系统评价 6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP)治疗亚洲儿童急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)出现骨髓抑制与巯嘌呤甲基转移酶(thiopurine methyltransferase, TPMT)基因多态性的相关性, 并分析中国 ALL 患儿 TPMT 基因检测的经济性。方法 采用循证医学方法搜集 6-MP 治疗亚洲儿童 ALL 相关骨髓抑制与 TPMT 基因多态性相关的随机对照试验或观察性研究进行 meta 分析。针对中国 ALL 患儿, 借助决策树模型对 2 种 6-MP 初始给药剂量方案进行成本效果分析。结果 最终纳入 6 个观察性研究, 共 577 例亚洲患儿。Meta 分析结果显示, TPMT 基因多态性与骨髓毒性[OR=5.61, 95%CI(2.05, 15.34), P=0.000 8]发生有关。在基础数据分析中, 针对中国 ALL 患儿, 以上 2 个方案以严重骨髓抑制发生率为效果指标, 增量成本-效果比为 10 403.83, 敏感性分析显示结果稳定。结论 亚洲 ALL 患儿的 TPMT 基因多态性与 6-MP 的骨髓毒性显著相关。中国 ALL 患儿通过 TPMT 基因检测调整 6-MP 初始剂量并不优于标准剂量给药。

关键词: 6-巯基嘌呤; 儿童; 急性淋巴细胞白血病; 骨髓抑制; 巯嘌呤甲基转移酶; 基因多态性; 决策树模型; 成本-效果

中图分类号: R969.3 **文献标志码:** B **文章编号:** 1007-7693(2020)17-2159-09

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.17.021

引用本文: 魏娜, 郑斌, 庄茜, 等. 巯嘌呤甲基转移酶基因检测用于指导 6-巯基嘌呤在中国儿童急性淋巴细胞白血病中个体化治疗的循证评价[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(17): 2159-2167.

Evidence-based Evaluation of Thiopurine Methyltransferase Genetic Testing in Guiding the Individualized Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia with 6-Mercaptopurine in China

WEI Na^{1,2}, ZHENG Bin¹, ZHUANG Qian¹, ZENG Xiaofang¹, LIN Rongfang³, LIU Maobai^{1*}(1.Department of Pharmacy, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China; 2.Department of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350108, China; 3.Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To systematically review the association between 6-mercaptopurine(6-MP) treatment of acute lymphoblastic leukemia(ALL) related bone marrow suppression and thiopurine methyltransferase(TPMT) gene polymorphism in Asian children and evaluate the economy of TPMT genetic testing in Chinese ALL children. **METHODS** Evidence-based medicine method was used to collect the randomized control trials or observational studies about the relationship between 6-MP treatment of ALL related bone marrow suppression and TPMT gene polymorphism in Asian children by meta analysis, and cost-effectiveness analysis of 2 kinds of initial dose regimen of 6-MP for ALL children in China were performed with decision tree model. **RESULTS** Finally a total of 6 literatures involving 577 Asian children with ALL were included. The results of meta-analysis showed the following: the TPMT polymorphisms were relevant to myelotoxicity[OR=5.61, 95%CI (2.05, 15.34), P=0.000 8]. In the fundamental data analysis, aimed to the above 2 kinds of treatment, the incremental cost-effectiveness ratio was 10 403.83 when the incidence of severe myelosuppression was taken as the effective index. Sensitivity analysis showed that the results were stable. **CONCLUSION** This meta-analysis suggest that the TPMT polymorphisms of Asian children with ALL are significantly associated with myelosuppression. In China, the initial dose of 6-MP adjusted by TPMT gene detection in ALL children is not superior to the standard dose.

KEYWORDS: 6-mercaptopurine; children; acute lymphoblastic leukemia; myelosuppression; thiopurine methyltransferase; polymorphisms; decision tree model; cost-effective

急性白血病(acute leukemia, AL)是由于机体造血干细胞或者造血祖细胞在细胞分化早期发生

分化受阻, 同时凋亡过程也出现障碍, 导致细胞发生恶性增殖, 是血液系统的一种恶性肿瘤。目

作者简介: 魏娜, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0591)86218782
药师 Tel: (0591) 86218372 E-mail: liumb0591@sina.com

E-mail: weina-84@163.com *通信作者: 刘茂柏, 男, 副教授, 主任

前对于儿童 AL 的分类,主要按照白血病细胞不同种类分为儿童急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)和儿童急性髓细胞白血病(acute myelocytic leukemia, AML)。其中 ALL 的病变细胞是原始淋巴细胞或幼稚淋巴细胞, ALL 是由于这 2 种细胞发生恶性克隆和增殖所致,在 AL 患儿中,约有 70%~85%为 ALL^[1]。6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP)被视为 ALL 患儿的必备药,属于国家基药品种,是 ALL 维持治疗期间的主要药物,它能够持续杀伤残留的肿瘤细胞并使患儿始终处于完全缓解状态。但由于该药毒性较大特别是对骨髓造血功能有影响造成其应用受限。目前有些医院通过对 ALL 患儿使用 6-MP 前进行巯嘌呤甲基转移酶(thiopurine methyltransferase, TPMT)基因型检测调整 6-MP 用药剂量实现个体化治疗。其中 TPMT 是 6-MP 的重要分解代谢酶,其单核苷酸基因多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)可能使该酶活性降低,继而造成活性代谢产物 6-硫鸟嘌呤核苷酸(6-thioguaninenucleotides, 6-TGNs)浓度升高,药物毒性增加,最终导致 6-MP 用药存在明显的个体差异^[2-3]。但临床上关于 TPMT 基因多态性是否影响个体 6-MP 耐受性尚存争议^[4],有报道称发生不良反应的患儿仅极少数存在 TPMT 基因突变^[5],且 TPMT 基因突变类型及其突变频率在不同种族和不同地区间均存在显著的差异^[6-7]。本研究针对这一问题,收集国内外关于亚洲 ALL 患儿(因中国人文献数量相对较少,亚洲人群基因型与中国人一致,多为 TPMT*3C(A719G)^[8-9],纳入亚洲人群扩大样本量)服用 6-MP 出现骨髓抑制与 TPMT 基因多态性关系的相关性文献进行 meta 分析,探讨 TPMT 基因多态性与亚洲 ALL 患儿 6-MP 化疗时出现骨髓毒性的相关性,并评估其在中国行 TPMT 基因检测的经济性,为临床医师选择 6-MP 初始剂量方案提供依据。

1 资料和方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(randomized control trial, RCT)或观察性研究。

1.1.2 研究对象 亚洲 ALL 患儿。

1.1.3 结局指标 TPMT 基因多态性与 6-MP 相关骨髓毒性的相关性。

1.1.4 排除标准 ①综述、述评、摘要、等位基

因频率研究、酶活性研究等文献;②非中英文文献;③未提供合适的数以计算 6-MP 相关不良反应(adverse reactions, ADRs)与相应未发生相关 ADR 基因突变(TPMT*3C)的比值比(odds ratio, OR);④未检测亚洲 ALL 人群 TPMT 主要的基因突变类型(TPMT*3C)。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、VIP、WanFang Data、CNKI 数据库,收集 6-MP 治疗亚洲儿童 ALL 相关 ADRs 与 TPMT 基因多态性相关的 RCT 或观察性研究,检索时限为建库至 2019 年 6 月。此外,追溯纳入文献的参考文献,以补充获取相关文献。检索采取主题词和自由词相结合的方式。英文检索词包括 gene polymorphism、genetic polymorphism、polymorphism、variation、allele、genotype、acute lymphoblastic leukemia、ALL、thiopurine methyltransferase、TPMT;中文检索词包括基因多态性、急性淋巴细胞性白血病、巯嘌呤甲基转移酶。以 PubMed 为例,其具体检索策略见图 1。

```
#1 "gene polymorphism" or "genetic polymorphism" or polymorphism or variation or allele or genotype
#2 "acute lymphoblastic leukemia" or "ALL"
#3 "thiopurine methyltransferase" or "TPMT"
#4 #1 AND #2 AND #3
```

图 1 PubMed 检索策略

Fig. 1 PubMed retrieval strategy

1.3 文献筛选及资料提取

由 2 位评价员独立筛选文献、提取资料并交叉核对,如遇分歧,则咨询第三方协助判断,缺乏的资料尽量与作者联系予以补充。文献筛选时首先阅读文题和摘要,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读全文,以确定最终是否纳入。资料提取内容主要包括:①纳入研究的基本信息,包括研究题目、第一作者、发表杂志及时间等;②研究对象的基线特征,包括各组的样本数、患儿的年龄和疾病状况等;③干预措施:给予 6-MP 剂量及患儿 TPMT 基因型等;④偏倚风险评价的关键要素;⑤所关注的结局指标:6-MP 不良反应及其与 TPMT 基因突变(TPMT*3C)的相关性等。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 对 RCT 的偏倚风险评估工具评价纳入研究的方法学质

量。采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)对病例-对照研究、队列研究进行偏倚风险评价。量表内容主要包括“选择”“可比性”以及“暴露/结局”3项,满分为9分,得分越高,说明方法学质量越好。分数 ≥ 7 分者评定为高质量文献^[10]。

1.5 统计分析

用 RevMan 5.3 软件进行 meta 分析。计数资料采用 OR 为效应指标,各效应量均给出其点估计值和 95%CI。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析(检验水准为 $\alpha=0.1$),同时结合 I^2 定量判断异质性的来源。若各研究结果间无统计学异质性,则采用固定效应模型进行 meta 分析;若各研究结果间存在统计学异质性,则进一步分析异质性来源,在排除明显临床异质性的影响后,采用随机效应模型进行 meta 分析。明显的临床异质性采用亚组分析或敏感性分析等方法进行处理,或只行描述性分析。Meta 分析的检验水准设为 $\alpha=0.05$ 。

1.6 药物经济学评价

6-MP 初始给药剂量方案有 2 种:按体质量/体表面积计算剂量或按 TPMT 基因型推荐给药剂量。中国 ALL 患儿服用 6-MP 一般观察 3 个月^[11],因服药 3 个月期间会表现出患儿对 6-MP 耐受程度。分析显示 6-MP 致骨髓毒性被认为是最严重的不良反应,对其他不良反应的严重程度缺乏证据^[12]。在进行经济学评价中,通过构建决策树模型,以严重骨髓抑制发生率为效果指标,并通过查询福建省物价局及医疗服务价格,计算治疗成本,进行成本-效果分析及增量成本-效果分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出相关文献 556 篇,经逐层筛选后,未检索到相关 RCT 研究,最终纳入 6 个观察性研究^[13-18],共 577 例患者。文献筛选流程及结果见图 2。

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果

纳入研究的基本特征见表 1,所纳入 6 个观察性研究偏倚风险评价结果见表 2。其中采用 NOS 病例-对照研究质量评价量表对 5 个病例-对照研究进行偏倚风险评价,共计 6 分,说明方法学质量中等。采用 NOS 队列研究质量评价清单对 1 个队列研究^[15]进行偏倚风险评价,获得 8 分,为高质量文献。

2.3 6-MP 相关血液学不良反应与 TPMT 基因多态性相关性分析

2.3.1 血液学不良反应 共纳入 6 个研究^[13-18]。固定效应模型 meta 分析结果显示,血液学不良反应的发生与 TPMT 基因突变相关 $[OR=5.89, 95\%CI(2.15, 16.11), P=0.0006]$,结果见图 3。

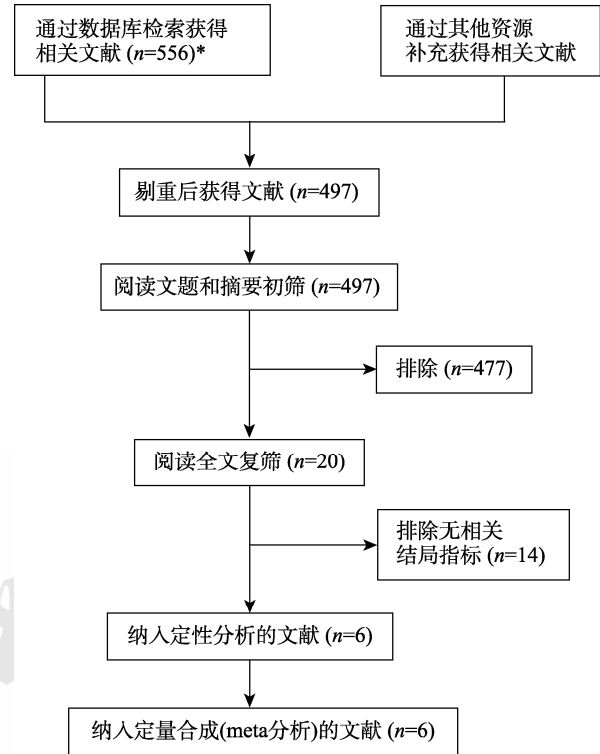


图 2 文献筛选流程图

*所检索的数据库及检出文献数: PubMed($n=110$)、Embase ($n=417$)、The Cochrane Library($n=20$)、CNKI($n=1$)、VIP($n=0$)、WanFang Data ($n=8$)。

Fig. 2 Flow chart of article screening and selection process

*The databases retrieved and the number of articles detected were as follows: PubMed($n=110$), Embase($n=417$), The Cochrane Library($n=20$), CNKI ($n=1$), VIP($n=0$), WanFang Data($n=8$).

表 1 纳入研究的基本特征

Tab. 1 Characteristics of included research

纳入研究	国家	研究设计	病例数/例	TPMT 基因的突变类型	6-MP 的剂量
Ando 2001 ^[13]	日本	病例-对照研究	36	TPMT*3C、TPMT*6	50~80 mg·m ⁻² ·d ⁻¹
Desire 2010 ^[14]	印度	病例-对照研究	66	TPMT*3C、TPMT*2	50 mg·m ⁻² ·d ⁻¹
Linga 2014 ^[15]	印度	队列研究	72	TPMT*2A、TPMT*3A、TPMT*3C	56.25 mg·m ⁻² ·d ⁻¹
谢恩 2014 ^[16]	中国	病例-对照研究	46	TPMT*3C、TPMT*1S	75 mg·m ⁻² 、50 mg·m ⁻²
魏红 2010 ^[17]	中国	病例-对照研究	173	TPMT*3C	1.5~2.5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹
谢茜 2011 ^[18]	中国	病例-对照研究	149	TPMT*3C	25 mg·m ⁻² ·d ⁻¹

表 2 纳入研究的偏倚风险评价

Tab. 2 Bias risk assessment of included studies

纳入研究	独立确定研究病例/1分	连贯的或显著代表性的病例/1分	选择研究的对照以社区人群为对照/1分	确定研究的对照无疾病史(终点)/1分	研究的过程中充分考虑病例与对照的可比性/2分	暴露因素的调查有可靠的记录/1分	调查病例与对照暴露因素的方法相同/1分	无应答率两组相同/1分	总分
Ando 2001 ^[13]	1	1	0	1	1	1	1	0	6
Desire 2010 ^[14]	1	1	0	1	1	1	1	0	6
谢偲 2014 ^[16]	1	1	0	1	1	1	1	0	6
魏红 2010 ^[17]	1	1	0	1	1	1	1	0	6
谢茜 2011 ^[18]	1	1	0	1	1	1	1	0	6

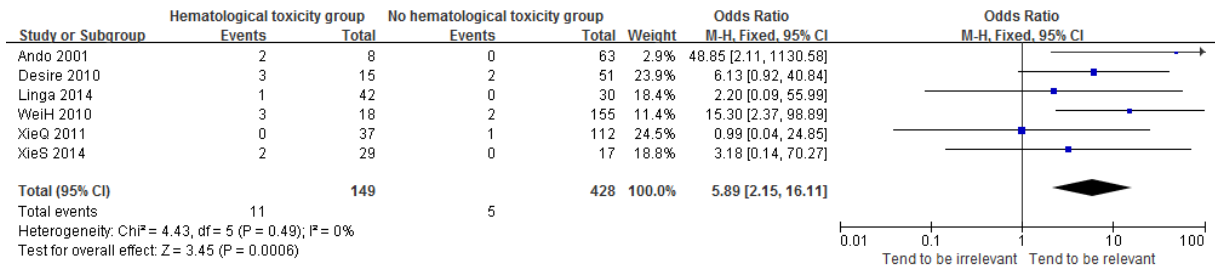


图 3 血液学不良反应与 TPMT 基因多态性相关性的 meta 分析

Fig. 3 Meta analysis of association between hematological adverse reactions effects and TPMT gene polymorphism

2.3.2 敏感性分析 因随机效应模型赋予小样本研究更大的权重，故采用不同效应模型进行敏感性分析，随机效应模型结果显示与上述结果一致 [血液学不良反应：OR=6.71，95%CI(2.41，18.69)，P=0.0003]。

2.3.3 发表偏倚 基于血液学不良反应的发生与 TPMT 基因突变相关指标绘制倒漏斗图，结果显示研究的效应值相对较分散，说明研究样本量较小，结果见图 4。

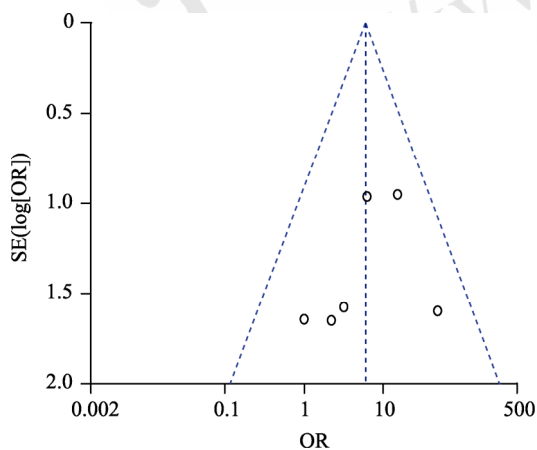


图 4 血液学不良反应与 TPMT 基因多态性相关性的 OR 漏斗图

Fig. 4 OR funnel figure of association between hematological adverse reactions and TPMT gene polymorphism

2.4 药物经济学分析

经上述 meta 分析结果显示，亚洲 ALL 患儿的 TPMT 基因突变(TPMT*3C)与 6-MP 的骨髓抑制发生显著相关。为降低中国 ALL 患儿经济负担、减少医药资源浪费，对 2 种起始给药剂量方案借助决策树模型进行成本-效果分析，为临床检测 TPMT 基因型提供经济学依据。

2.4.1 成本计算 以患者损失为考虑角度。在 2 种方案中患儿均使用 6-MP 进行化疗。治疗成本=直接成本+间接成本+隐性成本。其中因疾病导致劳动力损失等间接成本极难计量不予考虑，另外，给患儿造成生活不便等隐性成本，因无可借鉴标准未予考虑。直接成本 = 6-MP 未调整剂量前每日费用×天数+6-MP 调整剂量后每日费用×天数+严重骨髓抑制需住院治疗成本+TPMT 基因检测成本(按体质量/体表面积计算剂量无此项费用)+门诊医师费+血常规化验费用。6-MP 价格通过查询药智网价格，参照 2017 年福建省药品联合限价阳光采购第一批挂网目录：巯嘌呤片(50 mg，每盒 100 片)的价格为 57.2 元。药物剂量以 3 岁儿童、15 kg 体质量、0.62 m² 体表面积为参照，根据 2018CPIC 指南：对于 TPMT 基因野生型，使用正常的起始用药剂量为 75 mg·m⁻²·d⁻¹ 或 1.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹；对

于 TPMT 基因杂合子缺失,起始用药剂量为正常值的 30%~80%,为 50 mg·m⁻²·d⁻¹或 0.75 mg·kg⁻¹·d⁻¹;对于 TPMT 基因纯合子缺失,起始用药剂量为正常值的 10%,并降低用药频率至每周 3 次,如每周 3 次,每次 10 mg·m⁻²。TPMT 基因野生型与杂合型均按 75 mg·m⁻²·d⁻¹ 给药^[11],TPMT 基因纯合型按每次 10 mg·m⁻²,每周 3 次给药,结果见表 3。2 周行 1 次血常规检查。TPMT 基因检测成本参照医疗服务价格查询结果,检测成本为 360 元。严重骨髓抑制主要包括 III 度与 IV 度骨髓抑制,严重骨髓抑制治疗予停药并进行升白治疗,3 d 后复查血常规。一般给药 7 d 血常规恢复正常^[19],6-MP 予减量继续治疗。对于非严重骨髓抑制,予减量继续治疗。对于严重骨髓抑制其升白治疗成本主要是重组人粒细胞刺激因子注射液药品费用,通过查询福建省物价管理局及医疗服务价格查询结果,参照原研药价格,重组人粒细胞刺激因子注射液(商品名:惠尔血 GR.AN,每瓶 0.15 mg)的价格为 310.632 元,给药方式为皮下注射 75 μg qd 的治疗方案,给药 3 d 后进行效果评估。药品费用(元)=药品某剂量价格(元)×治疗疗程用药数量。其他成本包括护士注射费、给药材料费、化验费、床位费等,结果见表 4。

2.4.2 效果指标 ALL 患儿服用 6-MP 观察 3 个月,以严重骨髓抑制发生率为效果指标,根据决策树模型参数,按体质量/体表面积计算给药剂量的方案组:严重骨髓抑制发生率为 0.45%;按 TPMT 基因型推荐给药剂量方案组:严重骨髓抑制发生率为 0.415 5%。

表 3 按 TPMT 基因型推荐 6-MP 给药剂量的单次成本

Tab. 3 Single cost of 6-MP dose recommended by TPMT genotype

基因型	6-MP 初始药品费用	出现骨髓抑制调整剂量后 6-MP 药品费用
野生型	每天 0.53 元	每天 0.35 元
杂合型	每天 0.53 元	每天 0.35 元
纯合型	每周 3 次,每次 0.07 元	每周 3 次,每次 0.052 5 元

2.4.3 TPMT 基因检测的经济学评价

2.4.3.1 决策树模型 根据不同给药剂量方案建立决策树模型,以患儿采用哪种给药剂量方案为决策结点,以是否发生骨髓抑制为机会结点,以

最后的成本/效果(效果值参照文献^[11])以期望生存期为效果指标,2 组期望生存期均为 2.999 7 个月)为结果结点建立决策树模型。模型中的参数参照已发表文献,见表 5,结果见图 5。回乘分析结果显示,6-MP 初始给药剂量按 TPMT 基因型推荐并不优于按体质量/体表面积计算剂量。

表 4 严重骨髓抑制治疗原研升白细胞药物及国产升白细胞药物治疗成本

Tab. 4 Treatment cost of severe bone marrow inhibitory therapy with reference listed drugs and domestic drugs of leukogenic

成本项目	原研药品		国产药品	
	每次费用/元	数量	每次费用/元	数量
药品费	310.632	7	37.09	7
护理费	30	7	30	7
材料费	0.78	7	0.78	7
化验费	25	2	25	2
床位费	40	7	40	7
总计	2 719.88		805.09	

表 5 决策树模型参数

Tab. 5 Decision tree model parameters

参数代码	参数名称	赋值	出处
P1	在一般人群中骨髓抑制的发生率	3%	Van den Akker-van Marle et al. ^[12] , Sanderson et al. ^[20]
P2	在野生型和杂合型人群中骨髓抑制的发生率	2.68%	Jennifer R. Donnan, et al. ^[11]
P _{p1}	因 TPMT 基因缺失(纯合型)致骨髓抑制的比例	30%	Van den Akker-van Marle et al. ^[12] , Marra et al. 2002 ^[21]
P _{p2}	骨髓抑制事件中需住院治疗(严重骨髓抑制)的比例	15%	Winter et al. ^[22] , Van den Akker-van Marle et al. ^[12]
C _{6-MP}	6-MP 药品费用	5.72 元/片	参照 2017 年福建省药品联合限价阳光采购第一批挂网目录
C _{pf}	门诊医师费	40 元/次	参照医疗服务价格
C _{test}	血常规化验费用	25 元/次	参照医疗服务价格
C _{TPMT}	TPMT 检测成本	360 元/次	参照医疗服务价格

通过决策树模型图,测算路径概率(%)及路径成本(元),见表 6,进而推算期望成本,期望成本是成本估计值与相关路径概率的乘积之和。策略 1 的期望成本为 389.519 元,策略 2 的期望成本为 748.451 元。

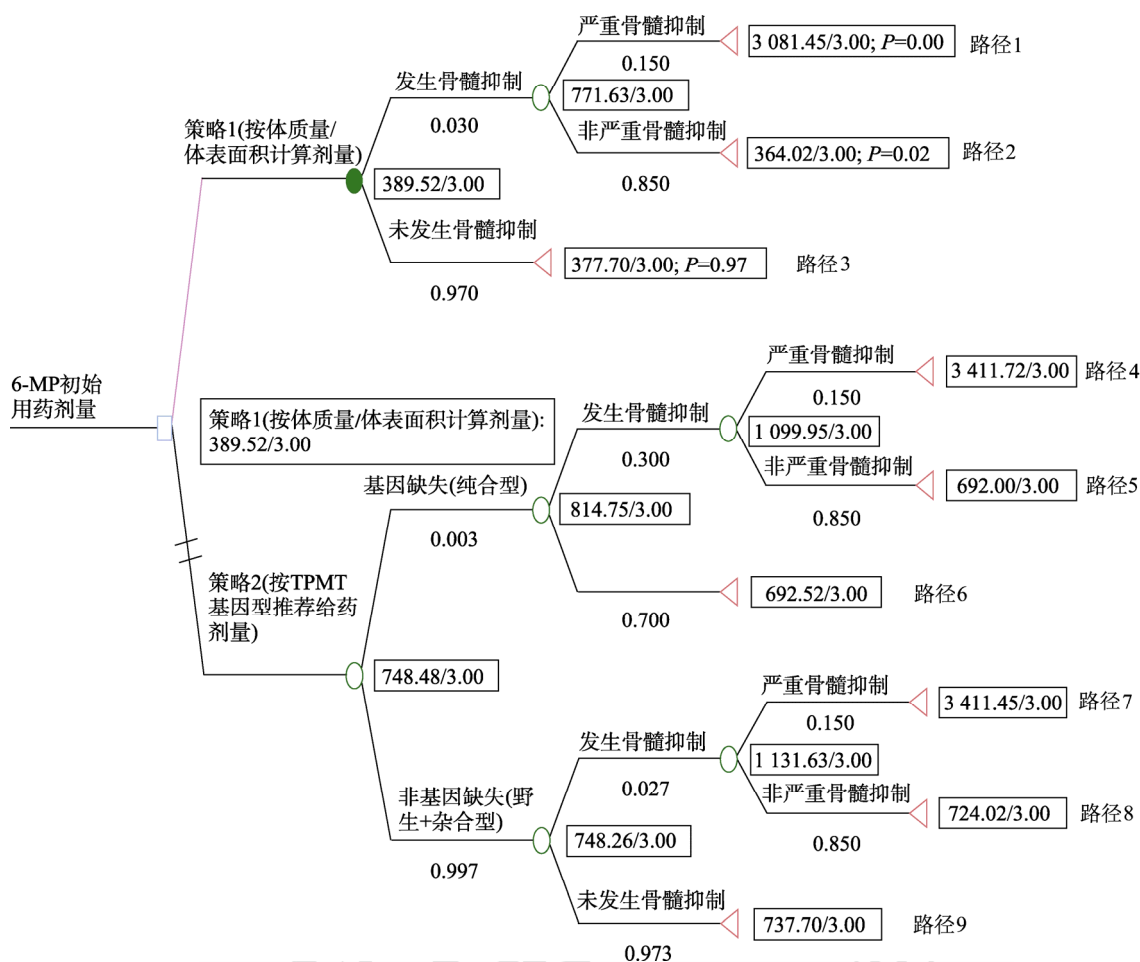


图 5 6-MP 初始用药剂量方案选择的成本-效果分析决策树模型图

Fig. 5 Decision tree model of cost-effectiveness analysis of 6-MP initial dose scheme selection

表 6 决策树模型各路径概率及路径成本估计值

Tab. 6 Path probability and path cost estimation of decision tree model

路径	路径概率/%	路径成本估计值/元
1	0.45	3 081.45
2	2.55	364.02
3	97	377.7
4	0.014 85	3 411.72
5	0.084 15	691.995
6	0.231	692.52
7	0.4	3 441.45
8	2.27	724.02
9	96.99	737.7

2.4.3.2 成本效果分析 以严重骨髓抑制发生率为效果指标,计算成本效果比及增量成本效果比,结果见表 7。

2.4.4 敏感度分析 考虑到 TPMT 检测费用较高,在直接成本中占比较大的比重,对 TPMT 检测费用进行敏感性分析,其他成本及效果指标不

变,采用 TPMT 检测成本下降或升高 25%作为敏感性分析范围。同时因不同厂家价格迥异,升白细胞药物在严重骨髓抑制治疗成本中占较大比重,升白细胞药参照国产药价格,其他成本及效果指标不变,进行敏感度分析,结果见表 8。敏感度分析显示,价格变动不影响方案的选择结果,可见成本-效果分析的结果是可信的。

表 7 2 种方案成本效果比及增量成本效果比

Tab. 7 Cost-effectiveness ratio and incremental cost-effectiveness ratio of 2 schemes

项目	策略 1	策略 2	增量
成本/元	389.519	748.451	358.932
严重骨髓抑制发生率/%	0.45	0.415 5	0.034 5
成本-效果比/元	86 559.78	180 132.61	-
增量成本-效果比/元	每增加一个阳性反应		10 403.83

表 8 2 种方案成本效果比值的敏感度分析

Tab. 8 Sensitivity analysis of cost-effectiveness ratio of 2 schemes

元

敏感度分析	调整后的成本		成本效果比		增量成本效果比	
	策略 1	策略 2	策略 1	策略 2	策略 1	策略 2
TPMT 检测成本+25%	389.519	838.450 4	86 559.78	201 793.12	-	13 012.50
TPMT 检测成本-25%	389.519	658.452 3	86 559.78	158 472.27	-	7 795.17
参照国产升白细胞药物成本	380.90	744.13	84 644	179 092.7	-	10 528

3 讨论

ALL 是儿童期最常见的恶性肿瘤。6-MP 作为 ALL 主要治疗用药物在化疗中贯穿整个疗程。但治疗过程中, 6-MP 相关的骨髓毒性和肝毒性可能导致化疗中断或停止, 增加疾病复发风险甚至威胁患儿生命。引起 6-MP 不同效应与 6-MP 体内代谢密切相关。6-MP 为无活性的前体药物, 其在体内主要有 3 条竞争性的代谢途径: ①由次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶代谢为巯基次黄嘌呤单磷酸盐, 再经过一系列的酶反应代谢为 6-硫代鸟嘌呤核苷酸。这是主要的活性代谢物, 渗透到细胞 DNA 或 RNA 生成无功能的核苷酸及核酸, 导致细胞死亡从而发挥疗效; ②由 TPMT 代谢为无活性的甲基化合物。TPMT 是这一途径的关键酶, 它甲基化巯嘌呤, 使之变成无活性的 6-甲基巯嘌呤(6-methylmercaptopurine, 6-MMP), 阻碍 6-TGNs 形成; ③直接由黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)催化形成 6-巯基黄嘌呤后再形成尿酸或直接形成尿酸排出体外。在上述 3 条代谢途径中, TPMT 是人体进行 6-MP 生化代谢中的重要催化酶, TPMT 遗传差异性影响药物的疗效和不良反应。人类的 TPMT 基因位于第 6 号染色体(6p22.3), 由 9 个内含子和 10 个外显子组成, 全长约 34 kb。在 TPMT 基因的编码区有多种点突变, 这些点突变构成了 TPMT 遗传多态性的分子基础。TPMT 的基因可分为野生型基因纯合子(WT/WT)、突变型基因杂合子(WT/MUT)和突变基因纯合子(MUT/MUT), 编码正常酶活性的野生型 TPMT 基因被命名为 *TPMT*1/TPMT*1*。迄今为止, 已发现 21 种突变型等位基因与 TPMT 活性降低相关, 其中 18 种(*2, *3A, *3B, *3C, *5~*14, *16~*19)引起不同义的编码 SNPs, 即单个 DNA 核苷酸的改变导致编码氨基酸的改变。而以 *TPMT*2*(G238C)、*TPMT*3A*(G460A/A719G)、*TPMT*3B*(G460A)和 *TPMT*3C*(A719G)4 种在人群中最为常见。且 TPMT 基因多态性在不同种族间

分布不同^[23], 其中亚洲人群最主要的突变型等位基因为 *TPMT*3C*, 与中国人群分布一致。

近年来, 国内外相关研究均显示, TPMT 基因突变与巯嘌呤相关不良反应存在一定的相关性。骨髓毒性、肝脏不良反应、胰腺炎、肠胃不耐受、皮肤反应和流感样症状是最常见的巯嘌呤导致的相关不良反应, 也是常见的不能继续药物治疗的原因。因本研究主要探讨骨髓毒性, 对其他不良反应未作分析。本研究发现, 亚洲人群携带 TPMT 突变体个体(*TPMT*3C*)骨髓毒性的危险度是不携带个体的 5.61 倍。因研究中多为小样本研究, 需要更保守的估计结果, 本研究同时采用随机效应模型进行分析, 结果显示携带 TPMT 突变体个体骨髓毒性的危险度是不携带个体的 6.71 倍。这与既往报道的 6-MP 致骨髓毒性与 TPMT 基因突变相关系统评价结果^[24]相一致。

本研究纳入的 6 篇文献均探讨 *TPMT*3C* 与 6-MP 不良反应的关系, 其中 5 篇文献中患儿 *TPMT*3C* 基因型均为突变杂合型, 除了谢德等^[16]的文献中 2 例 *TPMT*3C* 突变基因型中存在 1 例纯合突变型出现重度肝毒性和重度骨髓抑制。研究结果显示, 纳入与未纳入该例 *TPMT*3C* 纯合突变型患儿对结果无明显影响, 可能与样本量偏小存在一定相关性。

本系统评价还存在一定的局限性: ①纳入研究的样本量较小, 可能检验效能不足; ②均为观察性研究, 多为回顾性, 有偏倚的可能性; ③所采纳的文献限定为中文和英文, 可能存在语言偏倚; ④仅收集已经发表文献, 可能存在发表偏倚。因此, 为提供更加科学的参考, 未来的研究应加大样本量、提高文献质量、延长随访期, 为临床提供更多有力的依据。而且目前已有许多研究发现 6-MP 毒性还与其他基因存在相关性: 肌苷三磷酸焦磷酸酶(inosine triphosphate pyrophosphatase, ITPA)^[25-26]、次黄嘌呤核苷三磷酸酶^[27]等。且 TPMT 基因型可能存在继发性恶性肿瘤的风

险^[6,28],包括脑肿瘤和 AML,需要进一步更大样本的研究。

本研究中的增量成本-效果分析结果显示,按照目前的 TPMT 基因检测成本,策略 2(按 TPMT 基因型推荐给药剂量的)的增量成本-效果比为 10 403.83,即每降低 1%的严重骨髓抑制发生率所需追加的成本达 10 403.83 元。但本研究仅考虑重度骨髓抑制的升白细胞治疗成本,对于粒细胞缺乏症伴发热患儿经验性使用抗菌药的治疗成本未计算在内。如果能将患儿发生骨髓抑制所有可能产生的费用均考虑在内,能更准确地反映增加的成本是否值得。同时因参照其他国家相关文献,在进行药物经济学评价时,仅将 TPMT 纯合突变纳入基因缺失,而杂合突变与野生型均纳入非基因缺失,但中国的相关文献杂合突变与骨髓毒性的发生存在相关性,如果在进行决策树模型分析中能推算出杂合突变发生骨髓抑制的比例,能更准确地反映 TPMT 检测的经济性。

综上所述,亚洲 ALL 患儿的 TPMT 基因多态性与 6-MP 的骨髓毒性显著相关。结合中国国情及现有的数据资料,中国 ALL 患儿通过 TPMT 基因检测调整 6-MP 初始剂量并不优于标准剂量给药。但缺乏更多的多中心、大样本研究,这也是笔者今后继续研究的方向。

REFERENCES

- [1] XIAO P F, CHAI Y H, LI J Q, et al. Therapeutic effectiveness of CCLG-97 protocol on standard-risk childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *Chin J Pediatr(中华儿科杂志)*, 2005, 43(7): 486-489.
- [2] HEDELAND R L, HVIDT K, NERSTING J, et al. DNA incorporation of 6-thioguanine nucleotides during maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 66(3): 485-491.
- [3] CAO L, ZHANG Z X, CHAI Y H, et al. The effect of the adverse events with thiopurine S-methyltransferase gene mutation on outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *Chin J Hematol(中华血液学杂志)*, 2013, 34(3): 247-252.
- [4] KIM M G, KO M, KIM I W, et al. Meta-analysis of the impact of thiopurine S-methyltransferase polymorphisms on the tolerable 6-mercaptopurine dose considering initial dose and ethnic difference [J]. *Oncotargets Ther*, 2016, (9): 7133-7139.
- [5] 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.

- [6] MCLEOD H, KRYNETSKI E, RELLING M, et al. Genetic polymorphism of thiopurine methyltransferase and its clinical relevance for childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 2000, 14(4): 567.
- [7] KUMAGAI K, HIYAMA K, ISHIOKA S, et al. Allelotype frequency of the thiopurine methyltransferase (TPMT) gene in Japanese [J]. *Pharmacogenetics*, 2001, 11(3): 275-278.
- [8] COLLIE-DUGUID E S, PRITCHARD S C, POWRIE R H, et al. The frequency and distribution of thiopurine methyltransferase alleles in Caucasian and Asian populations [J]. *Pharmacogenetics*, 1999, 9(1): 37-42.
- [9] 梁爱斌, 顾龙君, 叶裕春. 上海地区汉族人巯基嘌呤甲基转移酶活性及相关基因型分析[J]. *中华血液学杂志*, 2000, 21(4): 211-212.
- [10] BALSHEM H, HELFANDA M, SCHUNEMANN H J, et al. Grade guidelines: 3. rating the quality of evidence [J]. *Chin J Evid-based Med(中国循证医学杂志)*, 2011, 11(4): 451-455.
- [11] DONNAN J R, UNGAR W J, MATHEWS M, et al. A cost effectiveness analysis of thiopurine methyltransferase testing for guiding 6-mercaptopurine dosing in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 57(2): 231-239.
- [12] VAN DEN AKKER-VAN MARLE M E, GURWITZ D, DETMAR S B, et al. Cost-effectiveness of pharmacogenomics in clinical practice: A case study of thiopurine methyltransferase genotyping in acute lymphoblastic leukemia in Europe [J]. *Pharmacogenomics*, 2006, 7(5): 783-792.
- [13] ANDO M, ANDO Y, HASEGAWA Y, et al. Genetic polymorphisms of thiopurine S-methyltransferase and 6-mercaptopurine toxicity in Japanese children with acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Pharmacogenetics*, 2001, 11(3): 269-273.
- [14] 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.
- [15] LINGA V G, PATCHVA D B, MALLAVARAPU K M, et al. Thiopurine methyltransferase polymorphisms in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Indian J Med Paediatr Oncol*, 2014, 35(4): 276-280.
- [16] XIE C, YUE L J, DING H, et al. Correlations between 6-mercaptopurine treatment-related adverse reactions in children with acute lymphoblastic leukemia and polymorphisms of thiopurine methyltransferase gene [J]. *Chin J Contemp Pediatr(中国当代儿科杂志)*, 2014, 16(5): 499-503.
- [17] WEI H, LI Z Y, ZHAO X, et al. Study on the relationship between genetic polymorphism of TPMT and ITPA with adverse drug reactions in 6-mercaptopurine treatment [J]. *Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志)*, 2010, 30(24): 2062-2067.
- [18] XIE Q, XIAO J W, XIAN Y, et al. Mercaptopurine related toxicity in the child patients with acute lymphoblastic leukemia and its relationship with the thiopurine S-methyltransferase genetic polymorphisms [J]. *J Chongqing Med Univ(重庆医科大学学报)*, 2011, 36(7): 777-781.
- [19] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 《中华医学杂志》编辑委员会. 中国重组人粒细胞集落刺激因子在肿瘤化疗中的临床应用专家共识(2015

- 年版) [J]. 中华医学杂志, 2015, 95(37): 3001-3003.
- [20] SANDERSON J, ANSARI A, MARINAKI T, et al. Thiopurine methyltransferase: Should it be measured before commencing thiopurine drug therapy? [J]. *Ann Clin Biochem*, 2004, 41(4): 294-302.
- [21] MARRA C A, ESDAILE J M, ANIS A H. Practical pharmacogenetics: The cost effectiveness of screening for thiopurine S-methyltransferase polymorphisms in patients with rheumatological conditions treated with azathioprine [J]. *J Rheumatol*, 2002, 29(12): 2507-2512.
- [22] WINTER J, WALKER A, SHAPIRO D, et al. Cost-effectiveness of thiopurine methyltransferase genotype screening in patients about to commence azathioprine therapy for treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004, 20(6): 593-599.
- [23] SAIZ-RODRÍGUEZ M, OCHOA D, BELMONTE C, et al. Influence of thiopurine S-methyltransferase polymorphisms in mercaptopurine pharmacokinetics in healthy volunteers [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2019, 124(4): 449-455.
- [24] LIU X R, XIA T, ZHU Y S, et al. Thiopurine methyltransferase polymorphisms and thiopurine toxicity in treatment of acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Nanjing Med Univ Nat Sci(南京医科大学学报: 自然科学版)*, 2014, 34(9): 1279-1283.
- [25] DORABABU P, NAGESH N, LINGA V G, 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.
- [26] WAN ROSALINA W R, TEH L K, MOHAMAD N, et al. Polymorphism of ITPA 94C>A and risk of adverse effects among patients with acute lymphoblastic leukaemia treated with 6-mercaptopurine [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2012, 37(2): 237-241.
- [27] HAWWA A F, MILLERSHIP J S, COLLIER P S, et al. Pharmacogenomic studies of the anticancer and immunosuppressive thiopurines mercaptopurine and azathioprine [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2008, 66(4): 517-528.
- [28] LEVINSÉN M, ROTEVATN EØ, ROSTHØJ S, et al. Pharmacogenetically based dosing of thiopurines in childhood acute lymphoblastic leukemia: influence on cure rates and risk of second cancer [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(5): 797-802.

收稿日期: 2019-07-10
(本文责编: 曹粤锋)