

# NUDT15 基因多态性与巯嘌呤类药物所致白细胞减少相关性的 Meta 分析



李剑钦<sup>1</sup>, 杨星辰<sup>1</sup>, 陈连云<sup>1</sup>, 黄苏莉<sup>2</sup>

1. 上海中医药大学附属龙华医院药学部 (上海 200032)

2. 上海市杨浦区精神卫生中心药剂科 (上海 200093)

**【摘要】目的** 系统评价 *NUDT15* 基因多态性与巯嘌呤类药物所致白细胞减少的相关性。**方法** 计算机检索中国知网、万方、维普、中国生物医学文献、PubMed、Embase 数据库获取相关文献, 检索时限从建库至 2023 年 6 月。采用纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale, NOS) 对纳入文献进行质量评价, 采用 Stata 14.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入 17 篇文献, 共 4 057 例患者, 其中 1 017 例患者使用巯嘌呤类药物后产生不同程度的白细胞减少或中性粒细胞减少。Meta 分析结果显示, 在 *NUDT15* 基因多态性下, 各分组整体效应均具有统计学意义 ( $P < 0.001$ ): 用药 8 周内所致白细胞减少情况中, 等位基因模型 [OR=0.15, 95%CI (0.10, 0.22),  $P < 0.001$ ]、显性基因模型 [OR=0.13, 95%CI (0.08, 0.20),  $P < 0.001$ ]、杂合基因模型 [OR=0.04, 95%CI (0.01, 0.19),  $P < 0.001$ ] 与白细胞减少具有显著相关性; 用药超过 8 周所致白细胞减少情况中, 等位基因模型 [OR=0.18, 95%CI (0.11, 0.30),  $P < 0.001$ ]、显性基因模型 [OR=0.17, 95%CI (0.09, 0.31),  $P < 0.001$ ]、杂合基因模型 [OR=0.05, 95%CI (0.02, 0.15),  $P < 0.001$ ] 与白细胞减少具有显著相关性; 3~4 级严重白细胞减少情况中, 显性基因模型 [OR=0.09, 95%CI (0.05, 0.15),  $P < 0.001$ ] 与白细胞减少具有显著相关性。**结论** *NUDT15* 基因多态性与巯嘌呤类药物所致白细胞减少具有相关性。

**【关键词】** *NUDT15*; 巯嘌呤; 白细胞减少; 基因多态性; Meta 分析

## Association between *NUDT15* gene polymorphism and thiopurine-induced leukopenia: a Meta-analysis

LI Jianqin<sup>1</sup>, YANG Xingchen<sup>1</sup>, CHEN Lianyun<sup>1</sup>, HUANG Suli<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacy, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

2. Department of Pharmacy, Shanghai Yangpu Mental Health Center, Shanghai 200093, China

Corresponding author: YANG Xingchen, Email: star\_2022@163.com

**【Abstract】Objective** To systematically evaluate the association of *NUDT15* gene polymorphism with thiopurine-induced leukopenia. **Methods** Relevant articles were searched electronically from CNKI, WanFang Data, VIP, CBM, PubMed and Embase from inception of the databases to June 2023. The quality of the included articles was evaluated using the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOS), a Meta-analysis was conducted by Stata

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202309025

基金项目: 龙华医院第二批药剂剂人才培养计划项目 (RC-2020-03-01)

通信作者: 杨星辰, 主任药师, Email: star\_2022@163.com

<https://slyyx.whuznhmedj.com/>

14.0 software. **Results** Seventeen articles involving 4 057 patients were included. Among them, 1 017 patients developed leukopenia or neutropenia in varying degrees after using thiopurine drugs. Results of Meta-analysis showed that the overall effects of each group were statistically significant ( $P<0.001$ ) under the *NUDT15* gene polymorphism: for the leukopenia caused by medication within 8 weeks, the allele model [OR= 0.15, 95%CI (0.10, 0.22),  $P<0.001$ ], the dominant gene model [OR = 0.13, 95%CI (0.08, 0.20),  $P<0.001$ ], and the heterozygous gene model [OR = 0.04, 95%CI (0.01, 0.19),  $P<0.001$ ] were statistically associated with leukopenia; for the leukopenia after 8 weeks, the allele model [OR= 0.18, 95%CI (0.11, 0.30),  $P<0.001$ ], the dominant gene model [OR = 0.17, 95%CI (0.09, 0.31),  $P<0.001$ ], the heterozygous gene model [OR = 0.05, 95%CI (0.02, 0.15),  $P<0.001$ ] were statistically associated with leukopenia; for the grade 3 to 4 severe leukopenia, the dominant gene model [OR=0.09, 95%CI (0.05, 0.15),  $P<0.001$ ] was statistically associated with leukopenia. **Conclusion** The polymorphism of *NUDT15* gene was associated with leukopenia induced by thiopurines.

**【Keywords】** *NUDT15*; Thiopurine; Leukopenia; Gene polymorphism; Meta-analysis

巯嘌呤类药物是常见的免疫调节剂，临床上被广泛使用的主要有 6- 硫鸟嘌呤（6-thioguanine, 6-TG）、6- 巯基嘌呤（6-mercaptopurine, 6-MP）及硫唑嘌呤（azathioprine, AZA）<sup>[1]</sup>。巯嘌呤类药物在体内经过一系列反应，首先通过负反馈作用抑制酰胺转移酶，起到干扰嘌呤核苷酸合成的作用，继而抑制复杂的嘌呤间相互转变，使得肿瘤细胞不能增殖，最终发挥免疫抑制作用<sup>[2]</sup>。目前相关指南推荐巯嘌呤类药物为治疗急性淋巴细胞白血病（acute lymphoblastic leukemia, ALL）、克罗恩病（Crohn's disease, CD）等的首选用药，但巯嘌呤类药物存在骨髓抑制、感染、肝功能损伤等不良反应，其中以白细胞减少最为常见，许多患者因严重的白细胞减少反应而减少巯嘌呤类药物用量甚至停药<sup>[3]</sup>。研究发现，亚洲人群对巯嘌呤的耐受性较差，这与亚洲人群的 *NUDT15* 基因突变率高有密切关系<sup>[4]</sup>。因此，本研究通过 Meta 分析探究 *NUDT15* 基因多态性与巯嘌呤所致白细胞减少症的相关性，以期为临床应用巯嘌呤类药物提供循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

#### 1.1.1 纳入标准

①研究对象：治疗方案均选用巯嘌呤类药物的患者；②终点事件：需包括白细胞减少症情况，并有明确的白细胞减少症判定标准。此外，将 3~4 级白细胞（white blood cell, WBC）减少

（ $WBC < 2\ 000/mm^3$ ）定义为严重白细胞减少；③随访时间：随访时间 8 周内的终点事件为早期事件，超过 8 周的终点事件为中后期事件；④基因检测：纳入研究的人群均参与 *NUDT15 c.415C > T* (rs116855232) 检测，基因型频率分布必须符合 Hardy-Weinberg 平衡。其中，C 为野生型基因，T 为突变型基因，等位基因模型（C vs T），显性基因模型（CC vs CT+TT），杂合基因模型（CT vs TT）。

#### 1.1.2 排除标准

①重复发表；②临床经验、综述、个案报道；③纳入患者诊断不明确；④无明确随访时间。

### 1.2 文献检索策略

计算机检索中国知网、万方、维普、中国生物医学文献、PubMed、Embase 数据库，检索年限为建库至 2023 年 6 月，中文检索词包括白细胞减少、基因多态性、巯嘌呤，英文检索词包括 *NUDT15*、*NUDT15 c.415C > T*、leukopenia、gene polymorphism、thiopurine、6-thioguanine、6-mercaptopurine、azathioprine。以 Pubmed 为例，具体检索策略见框 1。

### 1.3 文献筛选与资料提取

由两名研究人员独立对检索所得的文献进行筛选。首先，通过阅读标题和摘要进行初筛，以排除重复发表的研究和与本研究不相关的文献。然后，根据纳入与排除标准阅读全文进行复筛。资料提取内容包括：①纳入研究的基本信息，如作者、发表年份等；②结局指标；③纳入研究患

```
#1 "NUDT15" [MeSH Terms] OR "NUDT15 gene polymorphism" [MeSH Terms] OR "NUDT15 c.415C>T" [MeSH Terms]
#2 "NUDT15" [Title/Abstract] OR "NUDT15 gene polymorphism" [Title/Abstract] OR "NUDT15 c.415C>T" [Title/Abstract]
#3 #1 OR #2
#4 "leukopenia" [MeSH Terms]
#5 "leukopenia" [Title/Abstract]
#6 #4 OR #5
#7 "thiopurine" [MeSH Terms] OR "6-thioguanine" [MeSH Terms] OR "6-mercaptopurine" [MeSH Terms] OR "azathioprine" [MeSH Terms]
#8 "Thiopurine" [Title/Abstract] OR "6-thioguanine" [Title/Abstract] OR "6-mercaptopurine" [Title/Abstract] OR "azathioprine" [Title/Abstract]
#9 #7 OR #8
#10 #3 AND #6 AND #9
```

### 框1 PubMed检索策略

#### Box 1. Search strategy in PubMed

者的基因型频率分布；④随访时间。

## 1.4 文献质量评价

采用纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale, NOS) 进行文献质量评价, 该量表包括研究患者选择、组间可比性、暴露因素测量 3 个方面, 共 8 个条目, 总分 9 分, 得分 6 分以上表示质量为优, 4~5 分表示质量中等, 低于 4 分表示质量较差<sup>[5]</sup>。由两名研究人员独立评价纳入文献的质量, 如遇分歧通过讨论解决或咨询第三方专家判定。

## 1.5 统计分析

采用 Stata 14.0 软件进行统计分析。采用比值比 (odds ratio, OR) 和 95% 可信区间 (confidence interval, CI) 分别作为分析的统计量和效应量, 同时计算 Z 检验的 P 值, 以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。使用 Q 检验和  $I^2$  检验对纳入文献的异质性进行评估, 当  $P > 0.1$  且  $I^2 < 50\%$  时, 表明各研究结果之间无明显异质性, 采用固定效应模型, 反之, 则采用随机效应模型。对具有异质性的基因模型进行 Meta 回归分析, 通过多个协变量引入回归模型后, 根据研究间方差的变化,

解释异质性的来源。绘制发表偏倚的漏斗图, 并采用 Egger's 回归评估发表偏倚, 当  $P > 0.05$  时, 认为不存在发表偏倚<sup>[6]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及结果

检索共获取 154 篇文献, 经过筛选, 最终纳入 17 篇文献<sup>[7-23]</sup>, 文献筛选流程见图 1。

### 2.2 纳入文献的基本特征及质量评价结果

纳入文献基本特征见表 1, 共纳入患者 4 057 例。按照 NOS 对纳入的 17 篇文献<sup>[7-23]</sup> 进行质量评价, 得分为 6~8 分, 提示这些研究的质量相对较高。

### 2.3 Meta分析结果

#### 2.3.1 异质性检验

对纳入的 17 篇研究进行异质性检验, 所有的杂合基因模型中 8 周内:  $I^2=45.40\%$ ,  $P=0.05$ ; 超过 8 周:  $I^2=26.50\%$ ,  $P > 0.1$ , 严重白细胞减少显性基因模型:  $I^2=0.00\%$ ,  $P > 0.1$ , 提示各研究间的异质性不具有统计学意义, 采用固定效应模型; 其余各组  $I^2$  均大于 50.00%,  $P < 0.1$ , 提示各研究间的异质性具有统计学意义, 采用随机效应模型。

#### 2.3.2 基因分组模型

Meta 分析结果显示, 巯嘌呤类药物所致白细胞减少症与 *NUDT15 c.415C > T* 基因位点多态性的相关性差异存在统计学意义。服用巯嘌呤类药物 8 周内所致白细胞减少症中, 等位基因模型 [OR=0.15, 95%CI (0.10, 0.22),  $P < 0.001$ ]、显性基因模型 [OR=0.13, 95%CI (0.08, 0.20),  $P < 0.001$ ]、杂合基因模型 [OR=0.04, 95%CI (0.01, 0.19),  $P < 0.001$ ] 与白细胞减少显著相关, 见图 2-A、图 2-B、图 2-C。服用超过 8 周巯嘌呤类药物所致白细胞减少症中, 等位基因模型 [OR=0.18, 95%CI (0.11, 0.30),  $P < 0.001$ ]、显性基因模型 [OR=0.17, 95%CI (0.09, 0.31),  $P < 0.001$ ]、杂合基因模型 (图 3-C) [OR=0.05, 95%CI (0.02, 0.15),  $P < 0.001$ ] 与白细胞减少具有显著相关性, 见图 3-A、图 3-B。严重白细胞减少的显性基因模型 [OR=0.09, 95%CI (0.05, 0.15),  $P < 0.001$ ] 与白细胞减少具有显著相关性, 见图 4。

#### 2.3.3 发表偏倚和 Egger's 回归

如图 5 所示, 不论是 8 周内或是超过 8 周的

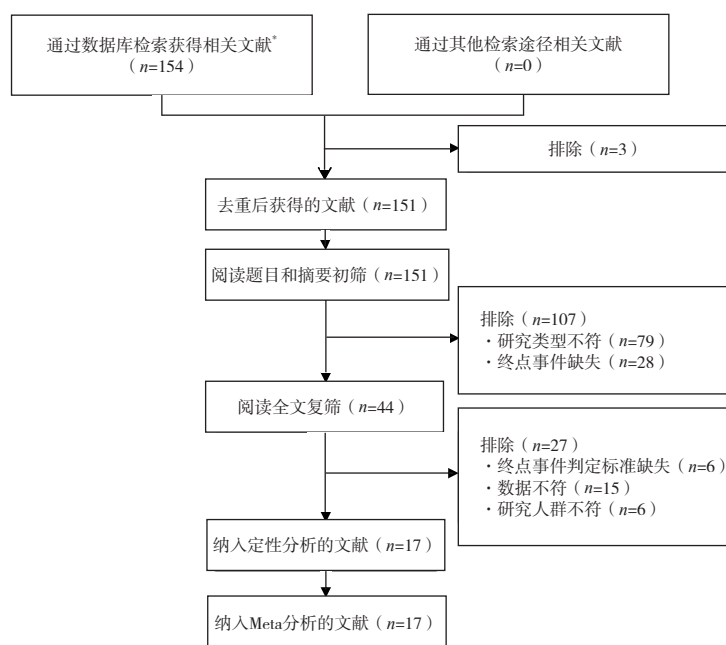


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flowchart of literature screening

注：\*检索的数据库及具体文献检出数为中国知网（ $n=0$ ）、万方（ $n=3$ ）、维普（ $n=5$ ）、中国生物医学文献库（ $n=5$ ）、PubMed（ $n=132$ ）、Embase（ $n=9$ ）。

表1 纳入文献的基本特征

Table 1. Basic characteristics of the included literature

文献	发表年份	地区	病种	初始治疗方案	白细胞减少症标准 ( $/\text{mm}^3$ )	样本量			HWE P值	NOS评分
						CC	CT	TT		
Akiyama <sup>[7]</sup>	2019	日本	IBD	AZA 50mg/天	WBC<3 000	60	21	0	0.180	7
Asada <sup>[8]</sup>	2016	日本	IBD	AZA 0.5~1.0mg·kg <sup>-1</sup> /天	WBC<3 000	127	32	2	0.992	8
Fan <sup>[9]</sup>	2019	中国	AIH	AZA 1~2mg·kg <sup>-1</sup> /天	WBC<3 000	123	24	2	0.510	6
Huang <sup>[10]</sup>	2020	中国	皮肤病	AZA 1~2mg·kg <sup>-1</sup> /天	NEUT<1 500	36	17	3	0.600	8
Chao <sup>[11]</sup>	2017	中国	IBD	AZA 1 mg·kg <sup>-1</sup> /天	WBC<3 500	557	164	11	0.786	7
Kang <sup>[12]</sup>	2020	韩国	IBD	AZA 0.4~2.5 mg·kg <sup>-1</sup> /天	WBC<3 000	119	45	3	0.593	7
Kim <sup>[13]</sup>	2018	韩国	ALL	MP 50~75 mg/天	ANC<500	142	37	4	0.398	6
Park <sup>[14]</sup>	2016	韩国	CD	AZA 25~50 mg/天	WBC<3 000	867	81	1	0.527	8
Puangpetch <sup>[15]</sup>	2020	泰国	ALL	6-MP 75 mg·m <sup>-2</sup> /天	ANC<500	85	14	1	0.625	7
Shah <sup>[16]</sup>	2017	印度	IBD	AZA 50 mg/天	WBC<3 000	60	8	1	0.253	8
Sutiman <sup>[17]</sup>	2018	亚洲	CD、UC	AZA 0.5~1.0 mg·kg <sup>-1</sup> /天	WBC<3 000	111	16	2	0.132	8
Wang <sup>[18]</sup>	2018	中国	IBD	AZA 0.5~1.0 mg·kg <sup>-1</sup> /天	WBC<3 500或 NEUT<1 500	64	16	0	0.320	7
Zhu <sup>[19]</sup>	2019	中国	CD	AZA 0.5~1 mg·kg <sup>-1</sup> /天	WBC<3 500	342	65	4	0.089	7
Yang <sup>[20]</sup>	2014	韩国	CD	AZA 1 mg·kg <sup>-1</sup> /天	WBC<2 000	199	133	14	0.154	8
Yang <sup>[21]</sup>	2019	中国	风湿	AZA 1 mg·kg <sup>-1</sup> /天	WBC<3 000	68	17	1	0.957	6
Zhou <sup>[22]</sup>	2018	中国	ALL	6-MP 50 mg·m <sup>-2</sup> /天	WBC<2 000	74	29	2	0.662	7
Zhu <sup>[23]</sup>	2016	中国	CD	AZA 1 mg·kg <sup>-1</sup> /天 或 MP 0.5 mg·kg <sup>-1</sup> /天	WBC<3 500	196	53	4	0.848	7

注：IBD: inflammatory bowel disease, 炎症性肠病；AIH: autoimmune hepatitis, 自身免疫性肝炎；UC: ulcerative colitis, 溃疡性结肠炎；MP: mercaptopurine, 巯基嘌呤；NEUT: neutrophil, 中性粒细胞；ANC: absolute neutrophil count, 中性粒细胞绝对计数；HWE: Hardy-Weinberg平衡。

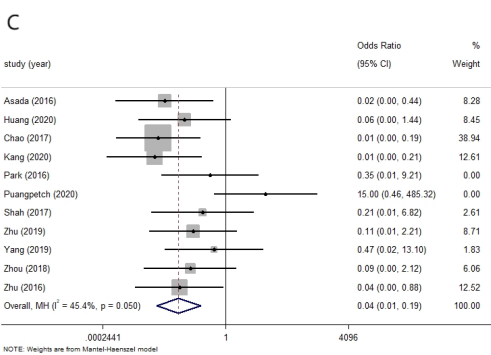
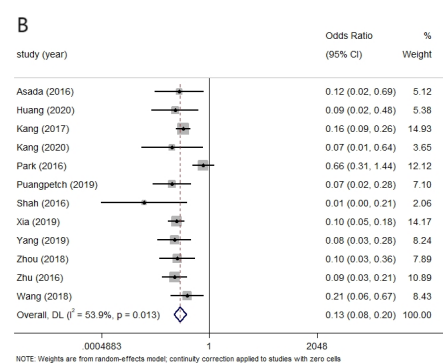
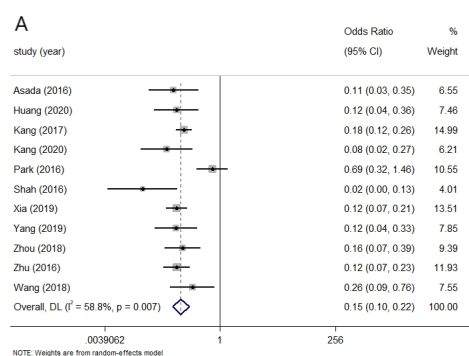


图2 8周内*NUDT15 c.415C>T*与巯嘌呤类药物所致白细胞减少症的Meta分析  
Figure 2. Meta-analysis of *NUDT15 c.415C>T* and thiopurine-induced leukopenia within 8 weeks

注：A. 等位基因模型分组Meta分析；B. 显性基因模型分组Meta分析；C. 杂合基因模型分组Meta分析。

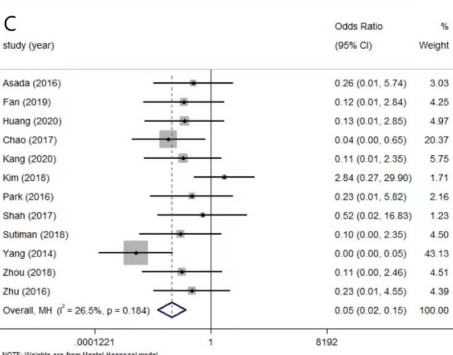
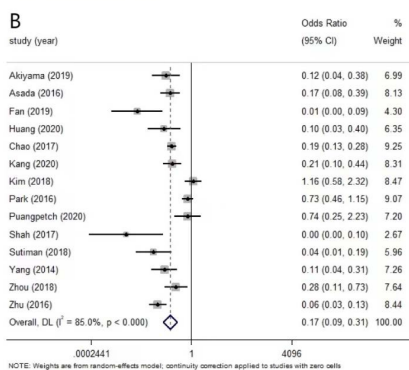
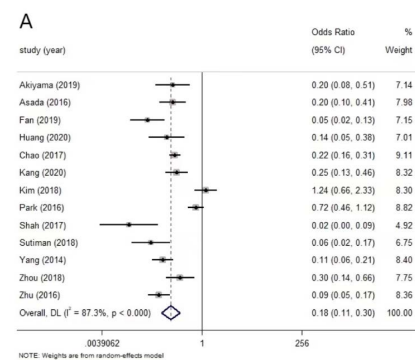


图3 超过8周*NUDT15 c.415C>T*与巯嘌呤类药物所致白细胞减少的Meta分析  
Figure 3. Meta-analysis of *NUDT15 c.415C>T* and thiopurine-induced leukopenia over 8 weeks

注：A. 等位基因模型分组Meta分析；B. 显性基因模型分组Meta分析；C. 杂合基因模型分组Meta分析。

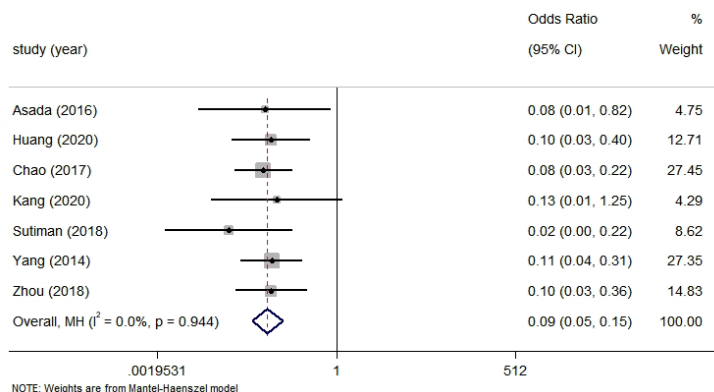
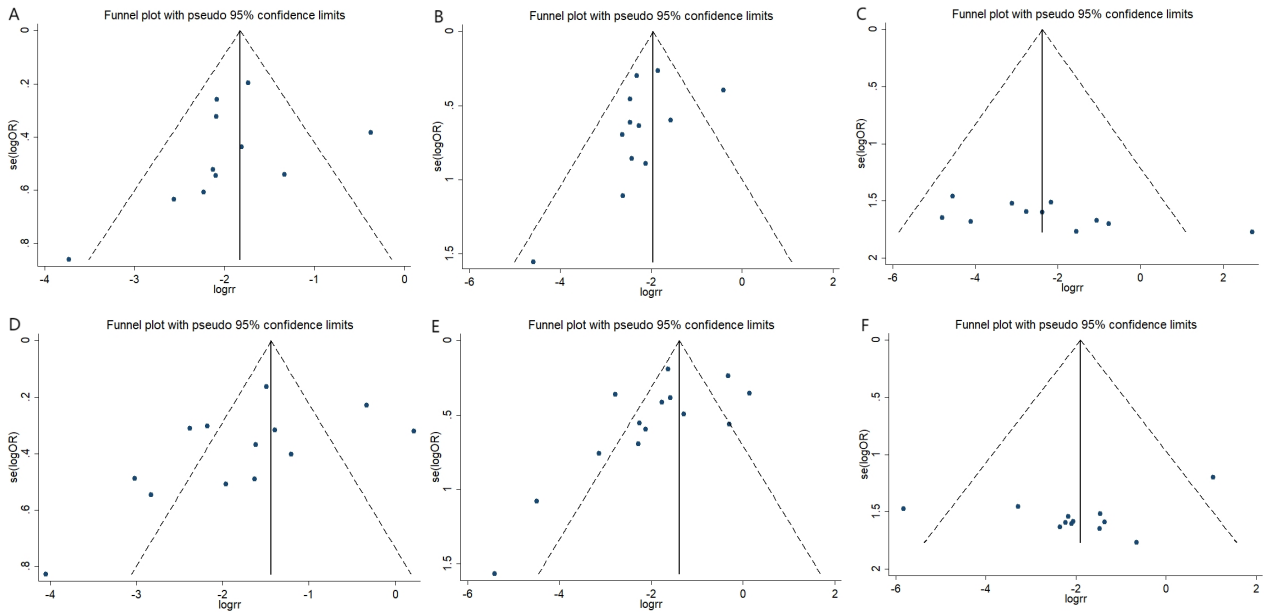


图4 严重白细胞减少显性基因模型组的Meta分析  
Figure 4. Meta-analysis of the severe leukopenia dominant gene model group

图5 *NUDT15 c.415C>T*各基因分组漏斗图Figure 5. Funnel plot of *NUDT15 c.415C>T* gene subgroups

注：A. 8周内等位基因模型漏斗图；B. 8周内显性基因模型漏斗图；C. 8周内杂合基因模型漏斗图；D. 超过8周等位基因模型漏斗图；E. 超过8周显性基因模型漏斗图；F. 超过8周杂合基因模型漏斗图。

随访终点事件，等位基因模型和显性基因模型的散点分布有一定的偏向性，因此存在一定的发表偏倚；杂合基因模型的散点分布基本对称，提示无明显的发表偏倚。在严重白细胞缺乏症事件中，显性基因组无明显发表偏倚。

采用 Egger's 检验进行发表偏倚分析，结果显示，8周内随访终点事件中位基因中偏倚 [ $t=-0.81$ , 95%CI (-3.56, 1.68),  $P=0.436$ ]; 显性基因中偏倚 [ $t=-1.19$ , 95%CI (-3.17, 0.97),  $P=0.262$ ]; 杂合基因中偏倚 [ $t=2.25$ , 95%CI (-0.05, 23.29),  $P=0.051$ ]。超过8周随访终点事件中位基因中偏倚 [ $t=-1.61$ , 95%CI (-7.11, 1.11),  $P=0.137$ ]; 显性基因中偏倚 [ $t=-1.77$ , 95%CI (-5.36, 0.56),  $P=0.102$ ]; 杂合基因中偏倚 [ $t=-1.11$ , 95%CI (-11.45, 3.83),  $P=0.292$ ]。在严重白细胞缺乏症事件中，显性基因中偏倚 [ $t=-0.84$ , 95%CI (-2.27, 1.15),  $P=0.440$ ]。提示纳入的研究不存在明显发表偏倚。

#### 2.3.4 Meta回归分析

在 *NUDT15 c.415C>T* 各基因分组中，等位、显性基因模型中存在异质性，因此，以各研究的治疗方案、白细胞减少症判定标准以及发表年份、患者的病种和地区为协变量进行 Meta 回归分析，结果显示，对于早期(8周内)白细胞减少症，等位、

显性基因模型同时引入五个协变量， $P$  值均大于 0.05；对于中后期（超过8周）白细胞减少症，等位基因模型和显性基因模型同时引入五个协变量，治疗方案的  $P$  值均小于 0.05。

### 3 讨论

本 Meta 分析主要通过观察 *NUDT15 c.415C>T* 基因多态性与巯嘌呤类药物所致白细胞减少症的相关性，对纳入的 17 项研究的数据进行分析比较。结果表明，不论是早期（8周内）白细胞减少症，或是随着药物持续使用的中后期（超过8周）白细胞减少症中，等位基因模型、显性基因模型、杂合基因模型均提示 *NUDT15 c.415C>T* 的基因多态性与巯嘌呤类药物所致白细胞减少症具有显著相关性。

在本研究之前，李惠英等<sup>[24]</sup>已有同类研究发表，与其相比，本 Meta 分析具有三个优势：一是所纳入的研究数量、病例数更多。李惠英等<sup>[24]</sup>研究纳入 7 篇文献，总病例数 1 198 人，本研究纳入 17 篇文献，总病例数 4 057 人；二是本 Meta 分析剔除了不符合 Hardy-Weinberg 平衡的文献，而李惠英等的研究并未进行 Hardy-Weinberg 平衡检验，其纳入的部分文献不符合 Hardy-Weinberg 平衡；三是本研究通过对不同随访周期、严重不

不良反应事件进行 Meta 分析, 结论对临床实践具有一定的参考意义。

本研究结果显示, *NUDT15 c.415C > T* 基因多态性与巯嘌呤类药物所致白细胞减少症存在明显的相关性。有研究显示, 日本患儿 *NUDT15 c.415C > T* 基因多态性对巯嘌呤类药物诱导的骨髓抑制有重要影响<sup>[25]</sup>。另一项 Meta 分析也显示, 在亚洲人群中, *NUDT15 c.415C > T* 可能是巯嘌呤类药物导致的白细胞减少症的重要预测因子<sup>[26]</sup>。一项队列研究发现, *NUDT15 c.415C > T* 的检测可能有助于减少韩国 IBD 患者服用巯嘌呤类药物所致的白细胞减少症<sup>[27]</sup>。在本研究中, 等位基因模型 (C vs T)、显性基因模型 (CC vs CT+TT)、杂合基因模型 (CT vs TT) 均提示 *NUDT15 c.415C > T* 的基因多态性与巯嘌呤类药物所致白细胞减少症具有显著相关性。由此可见, T 是风险等位基因, 与巯嘌呤所致不良反应存在显著相关性。

在中后期 (超过 8 周) 白细胞减少症中, 等位基因模型和显性基因模型中各研究存在异质性, 在同时引入五个协变量后发现治疗方案的 *P* 值均小于 0.05, 研究间方差分别由 0.752 7 降为 0.450 3、0.944 1 降为 0.463 5, 表明中长周期终点事件的研究中, 有 40.18% 和 50.91% 的异质性来源于治疗方案差异。因此, 通过 Meta 回归提示, 治疗方式的差异可能是导致各文献数据存在异质性的原因之一。

本研究结果具有一定的临床指导意义。首先, 纳入研究的人群均为亚洲人群, 降低人种差异对结果产生的异质性; 其次, 本研究严格按照 Hardy-Weinberg 平衡的标准筛选符合群体基因遗传平衡的文献; 此外, 本次研究纳入的病种具有多样性, 具有一定的参考意义。

本研究存在以下不足: 首先, 部分病种的文献数量过少, 如风湿、皮肤病等, 导致证据相对缺乏, 对整体结果可能产生一定影响; 其次, 目前对于白细胞减少症缺少统一的标准定义, 虽然大部分的研究定义白细胞减少症的标准为  $WBC < 3\ 000/mm^3$ , 但也有少部分研究将其定义为  $WBC < 3\ 500/mm^3$  或  $WBC < 2\ 000/mm^3$ , 这可能导致部分基因分组产生异质性, 也可能对最终结果产生一定的影响; 最后, 在早期 (8 周内) 白细胞减少症中, 等位基因模型和显性基因模型

中各文献数据虽存在差异, 但通过 Meta 回归发现, 其异质性均不来源于各研究的发表年份、研究人群的病种和地区、治疗方案、白细胞减少症判定标准的不同, 其原因尚未明确。

综上, *NUDT15* 基因多态性与巯嘌呤类药物所致白细胞减少具有相关性, 未来仍需大样本、高质量的临床研究加以验证, 以进一步评估 *NUDT15 c.415C > T* 基因多态性与巯嘌呤类药物所致白细胞减少症之间的关系, 为临床合理用药提供依据。

### 参考文献

- Warner B, Johnston E, Arenas-Hernandez M, et al. A practical guide to thiopurine prescribing and monitoring in IBD[J]. *Frontline Gastroenterol*, 2018, 9(1): 10-15. DOI: [10.1136/flgastro-2016-100738](https://doi.org/10.1136/flgastro-2016-100738).
- Zakerska-Banaszak O, Łykowska-Szuber L, Walczak M, et al. Cytotoxicity of thiopurine drugs in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Toxics*, 2022, 10(4): 151. DOI: [10.3390/toxics10040151](https://doi.org/10.3390/toxics10040151).
- Chaparro M, Ordás I, Cabré E, et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 3931 patients[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(7): 1404-1410. DOI: [10.1097/MIB.0b013e318281f28f](https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e318281f28f).
- 王瑞丽, 李佳朋, 赵立波. *NUDT15* 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. [Wang RL, Li JP, Zhao LB. Research progress on the association between *NUDT 15* polymorphism and intolerance of thiopurine and thiopurine-induced leukopenia[J]. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy*, 2019, 36(3): 377-383.] DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.03.025](https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.03.025).
- Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605. DOI: [10.1007/s10654-010-9491-z](https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z).
- 李剑钦, 杨星辰, 史蔚青. ABCB1 C3435T 基因多态性与氯吡格雷抵抗相关性的荟萃分析 [J]. *药学服务与研究*, 2020, 20(5): 330-335. [Li JQ, Yang XC, Shi WQ. Correlation between ABCB1 C3435T gene polymorphsiman and clopidogrel resistance: a meta analysis[J]. *Pharmaceutical Care and Research*, 2020, 20(5): 330-335.] DOI: [10.5428/pcar20200503](https://doi.org/10.5428/pcar20200503).

- 7 Akiyama S, Matsuoka K, Fukuda K, et al. Long-term effect of NUDT15 R139C on hematologic indices in inflammatory bowel disease patients treated with thiopurine[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(10): 1751–1757. DOI: [10.1111/jgh.14693](https://doi.org/10.1111/jgh.14693).
- 8 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. DOI: [10.1007/s00535-015-1142-4](https://doi.org/10.1007/s00535-015-1142-4).
- 9 Fan X, Yin D, Men R, et al. *NUDT15* polymorphism confer increased susceptibility to thiopurine-induced leukopenia in patients with autoimmune hepatitis and related cirrhosis[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 346. DOI: [10.3389/fphar.2019.00346](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00346).
- 10 Huang PW, Tseng YH, Tsai TF. Predictive value of NUDT15 variants on neutropenia among Han Chinese patients with dermatologic diseases: a single-center observational study[J]. Dermatol Ther (Heidellb), 2020, 10(2): 263–271. DOI: [10.1007/s13555-020-00360-4](https://doi.org/10.1007/s13555-020-00360-4).
- 11 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. DOI: [10.1097/MIB.0000000000001148](https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001148).
- 12 Kang B, Kim TJ, Choi J, et al. Adjustment of azathioprine dose should be based on a lower 6-TGN target level to avoid leucopenia in NUDT15 intermediate metabolisers[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 52(3): 459–470. DOI: [10.1111/apt.15810](https://doi.org/10.1111/apt.15810).
- 13 Kim H, Seo H, Park Y, et al. APEX1 polymorphism and mercaptopurine-related early onset neutropenia in pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. Cancer Res Treat, 2018, 50(3): 823–834. DOI: [10.4143/crt.2017.351](https://doi.org/10.4143/crt.2017.351).
- 14 Park SK, Hong M, Ye BD, et al. Influences of XDH genotype by gene-gene interactions with SUCLA2 for thiopurine-induced leukopenia in Korean patients with Crohn's disease[J]. Scand J Gastroenterol, 2016, 51(6): 684–691. DOI: [10.3109/00365521.2015.1133698](https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1133698).
- 15 Puangpetch A, Tiyasirichokchai R, Pakakasama S, et al. *NUDT15* genetic variants are related to thiopurine-induced neutropenia in Thai children with acute lymphoblastic leukemia[J]. Pharmacogenomics, 2020, 21(6): 403–410. DOI: [10.2217/pgs-2019-0177](https://doi.org/10.2217/pgs-2019-0177).
- 16 Shah SA, Paradkar M, Desai D, et al. Nucleoside diphosphate-linked moiety X-type motif 15 C415T variant as a predictor for thiopurine-induced toxicity in Indian patients[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32(3): 620–624. DOI: [10.1111/jgh.13494](https://doi.org/10.1111/jgh.13494).
- 17 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. DOI: [10.2217/pgs-2017-0147](https://doi.org/10.2217/pgs-2017-0147).
- 18 Wang HH, He Y, Wang HX, et al. Comparison of *TPMT* and *NUDT15* polymorphisms in Chinese patients with inflammatory bowel disease[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(8): 941–948. DOI: [10.3748/wjg.v24.i8.941](https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i8.941).
- 19 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. DOI: [10.3748/wjg.v25.i38.5850](https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i38.5850).
- 20 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. DOI: [10.1038/ng.3060](https://doi.org/10.1038/ng.3060).
- 21 Yang J, Wang P, Qin Z, et al. *NUDT15* and *TPMT* genetic polymorphisms are related to azathioprine intolerance in Chinese patients with rheumatic diseases[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2019, 23(10): 751–757. DOI: [10.1089/gtmb.2018.0313](https://doi.org/10.1089/gtmb.2018.0313).
- 22 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. DOI: [10.1186/s12885-018-4398-2](https://doi.org/10.1186/s12885-018-4398-2).
- 23 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. DOI: [10.1111/apt.13796](https://doi.org/10.1111/apt.13796).
- 24 李惠英, 任丹阳, 李云巍, 等. *NUDT15* 基因多态



- 性与巯嘌呤类药物所致白细胞减少关系的 Meta 分析[J]. 昆明医科大学学报, 2018, 39(11): 24–29. [Li HY, Ren DY, Li YW, et al. Meta-analysis of the relationship between NUDT15 gene polymorphism and thiopurine drug induced neutropenia[J]. Journal of Kunming Medical University, 2018, 39(11): 24–29.] DOI: [CNKI: SUN:KMYX.0.2018-11-006](https://doi.org/10.11845/j.issn.1004-4337.2018.11.006).
- 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): e24–e26. DOI: [10.3324/haematol.2015.134775](https://doi.org/10.3324/haematol.2015.134775).
- 26 Zhang AL, 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. DOI: [10.1007/s11845-017-1608-x](https://doi.org/10.1007/s11845-017-1608-x).
- 27 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. DOI: [10.1097/MCG.0b013e3181d6baf5](https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181d6baf5).

收稿日期: 2023 年 09 月 05 日 修回日期: 2024 年 01 月 10 日  
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 李剑钦, 杨星辰, 陈连云, 等. *NUDT15* 基因多态性与巯嘌呤类药物所致白细胞减少相关性的 Meta 分析[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(2): 119–127. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202309025](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202309025).  
Li JQ, Yang XC, Chen LY, et al. Association between *NUDT15* gene polymorphism and thiopurine-induced leukopenia: a Meta-analysis[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2024, 37(2): 119–127. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202309025](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202309025).