

*GSTP1*和*SLCO1B1*基因多态性对大剂量甲氨蝶呤化疗排泄延迟及不良反应的影响



崔 乐, 郭宏丽, 刘思婷

南京医科大学附属儿童医院药学部 (南京 210008)

【摘要】目的 研究 *GSTP1* 和 *SLCO1B1* 基因多态性与儿童急性淋巴细胞白血病 (ALL) 患儿使用大剂量甲氨蝶呤 (HD-MTX) 化疗后出现排泄延迟及不良反应的相关性及预测价值。**方法** 选择 2021 年 1 月至 2022 年 12 月南京医科大学附属儿童医院 80 例 ALL 患儿为研究对象, 采用聚合酶链式反应 (PCR) 法测定所有患儿 *GSTP1* (rs1695、rs537387344) 和 *SLCO1B1* (rs2306283、rs4149056) 等位点的基因多态性, 采用均相酶扩大免疫分析 (EMIT) 法测定 MTX 血药浓度, 记录在接受 HD-MTX 治疗过程中发生的不良反应。用单因素分析 *GSTP1* 和 *SLCO1B1* 基因多态性、HD-MTX 排泄延迟及不良反应的相关性, 并得出显著性因素; 用多因素 Logistic 回归筛选出预测因子, 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线评价预测价值。**结果** *SLCO1B1* rs4149056 TC 与排泄延迟具有相关性; 72 h 血药浓度、*GSTP1* rs1695 AA、*SLCO1B1* rs4149056 TC 基因型与 MTX 化疗后不良反应的发生具有相关性, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果表明, *SLCO1B1* rs4149056 TC 预测 HD-MTX 排泄延迟的曲线下面积 (AUC) 为 0.618, *GSTP1* rs1695 AA 与 *SLCO1B1* rs4149056 TC 预测 HD-MTX 不良反应的 AUC 分别为 0.623 和 0.704。**结论** *SLCO1B1* rs4149056 TC 基因型可能增加 HD-MTX 化疗后发生排泄延迟的风险, *GSTP1* rs1695 AA、*SLCO1B1* rs4149056 TC 基因型可能是发生不良反应的危险因素。*SLCO1B1* 基因多态性对 HD-MTX 化疗后排泄延迟和不良反应具有一定的预测价值。

【关键词】 甲氨蝶呤; 基因多态性; 排泄延迟; 不良反应; 基因多态性; 急性淋巴细胞白血病

Effect of *GSTP1* and *SLCO1B1* gene polymorphism on excretion delay and adverse reactions after high dose methotrexate chemotherapy

CUI Le, GUO Hongli, LIU Siting

Department of Pharmacy, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

Corresponding author: LIU Siting, Email: sayasy006@sina.com

【Abstract】Objective To investigate the correlation and predictive value of *GSTP1* and *SLCO1B1* gene polymorphism with excretion delay and adverse reactions after high dose methotrexate (HD-MTX) chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods** 80 children with ALL in Children's Hospital Of Nanjing Medical University from January 2021 to December 2022 were collected to detect *GSTP1* (rs1695, rs537387344) and

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202311225

基金项目: 江苏省药学会—天晴医院药学基金科研项目 (Q202001)

通信作者: 刘思婷, 硕士, 副主任药师, Email: sayasy006@sina.com

<https://zgys.whuznhmedj.com>

SLCO1B1 (rs2306283, rs4149056) gene polymorphism by polymerase chain reaction (PCR). The enzyme-multiplied immunoassay technique (EMIT) was used to measure the plasma concentration of MTX. At the same time, the adverse reactions in the HD-MTX treatment of all patients were recorded. The correlation among *GSTP1* and *SLCO1B1* gene polymorphism, excretion delay and adverse reactions of HD-MTX were analyzed by univariate analysis, and the significant factors were found out. The predictive factors were selected and found out through multivariate Logistic regression analysis. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate predictive ability. **Results** There was a correlation between *SLCO1B1* rs4149056 TC genotype and excretion delay. The 72 h plasma concentration, *GSTP1* rs1695 AA and *SLCO1B1* rs4149056 TC genotype also had correlation with adverse reactions of HD-MTX chemotherapy, and the difference is statistically significant ($P < 0.05$). The ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of *SLCO1B1* rs4149056 TC genotype as the predictor for excretion delay of HD-MTX was 0.618, the AUCs of *GSTP1* rs1695 AA and *SLCO1B1* rs4149056 TC genotype as predictors for adverse reactions of HD-MTX were 0.623 and 0.729. **Conclusion** *SLCO1B1* rs4149056 TC genotype may increase the risk of excretion delay after HD-MTX chemotherapy. *GSTP1* rs1695 AA and *SLCO1B1* rs4149056 TC genotype may be the risk factors for the adverse reactions of HD-MTX. *GSTP1* and *SLCO1B1* gene polymorphism are of predictive value for excretion delay and adverse reactions of HD-MTX.

【Keywords】 Methotrexate; Gene polymorphism; Excretion delay; Adverse reaction; Gene polymorphism; Acute lymphoblastic leukemia

大剂量甲氨蝶呤 (high-dose methotrexate, HD-MTX) 是儿童急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 化疗方案的核心, 但 MTX 个体间药代动力学差异大, 化疗过程中易发生排泄延迟、肝肾功能损害、骨髓抑制和胃肠道等不良反应, 导致不得不减少用量甚至中断化疗。据文献报道, 药物代谢酶和转运体的遗传变异可能是引起药物体内代谢和药物反应出现差异的因素之一^[1-2]。

谷胱甘肽转移酶 P1 (glutathione s-transferasespi, *GSTP1*) 是参与儿童 ALL 化疗方案中 MTX 代谢的一类重要的解毒代谢酶, 主要通过催化 MTX 与谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 等亲水性结合, 降低 GSH 复合物毒性而发挥解毒作用; 有机阴离子转运多肽 1B1 (organic anion trans-portal polypeptide 1B1, *OATP1B1*) 是主要的摄取转运体之一, 特异表达在肝细胞膜上, 除介导胆汁酸等内源性物质摄取外, 还介导外源性物质和药物的转运。研究结果显示, *OATP1B1* 起到体内甲氨蝶呤消除的限速作用, 而参与其编码的 *SLCO1B1* 的基因多态性与 MTX 体内药代动力学差异有关^[3-4]。

同时, MTX 血药浓度与临床疗效及不良反应关系密切, 血药浓度个体间差异大、原因复杂。临床上通常认为 48 h MTX 血药浓度 $\geq 1 \text{ mol/L}$ 可称为排泄延迟, 排泄延迟可增加不良反应发生的风险^[3-5]。有研究认为, MTX 个体排泄差异可能与参与药物代谢、转运的基因序列改变有关^[6]。*GSTP1* 与 *OATP1B1* 作为 MTX 重要的代谢酶与主要摄取转运体, 两者与 MTX 排泄延迟及不良反应可能存在相关性。

目前, 已有 MTX 代谢酶 *SLCO1B1* 和 *GSTP1* 对 MTX 化疗不良反应的相关性研究, 但结论未能达成一致, 且尚无联合考察 *SLCO1B1* 和 *GSTP1* 两种代谢酶的研究。本试验对 *GSTP1* 和 *SLCO1B1* 基因多态性进行联合检测, 同时研究基因多态性与 HD-MTX 排泄延迟和不良反应的相关性, 旨在探讨上述基因的多态性对 HD-MTX 排泄延迟及不良反应的影响和预测价值, 为临床 ALL 患儿的个体化用药方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例资料

选取 2021 年 12 月至 2022 年 12 月南京医科

大学附属儿童医院（以下简称“我院”）ALL 患儿 80 例。纳入标准：①患者经过形态学、免疫学、遗传学及分析生物学检查，确诊为 ALL；②所有患儿均经过早期化疗处于完全缓解状态；③化疗前患儿经血常规、尿常规、肝肾功能、心电图、心肌酶检查均正常，无化疗禁忌及感染症状。排除标准：临床数据资料记录不全，未常规进行 MTX 血药浓度监测或 24，48，72 h 3 个时间点甲氨蝶呤血药浓度数据不全者。本研究取得患儿家长的知情同意，并通过我院医学研究伦理委员会审查（批件号：202307029-1）。

1.2 用药方案

MTX 剂量为 3~5 g/m²，总剂量的 1/10 作为突击量于前 30 min 内快速静脉滴入，余量于后 23.5 h 内匀速滴入，化疗期间监测肝肾功能，并常规对口腔黏膜、胃肠道以及重要脏器进行保护。MTX 用药 36 h 后使用四氢叶酸钙解救，每次 15 mg/m²，每 6 h 静脉注射 1 次，依据 48 h 甲氨蝶呤血药浓度进行调整，< 1 μmol/L 时，四氢叶酸解救剂量为 15 mg/m²；1~2 μmol/L 时，四氢叶酸 30 mg/m²；> 2 μmol/L 时，四氢叶酸 45 mg/m²；解救至甲氨蝶呤血药浓度 < 0.1 μmol/L。48 h 甲氨蝶呤血药浓度 > 1 μmol/L 时每 12 h 测定 1 次血药浓度。

1.3 MTX 血药浓度测定及分组

于 HD-MTX 化疗开始后的 24，48，72 h 采集静脉血 2 mL，送至我院药学研究中心治疗药物监测实验室，采用均相酶扩大免疫分析（enzyme-multiplied immunoassay test，EMIT）法，使用甲氨蝶呤检测试剂盒（美国 Siemens 公司，批号：6L119UL-E1）在 Syva Viva-E 血药浓度分析仪（美国 Siemens 公司）上快速测定患儿血药浓度。

48 h MTX 血药浓度 ≥ 1 μmol/L 为排泄延迟组^[5]，否则为排泄正常组。

1.4 不良反应评价

每个化疗周期内对患儿不良反应进行统一评价，标准参照美国卫生及公共服务部国立卫生研究所国家癌症研究所的不良事件常用术语评定标准 5.0 版（NCI-CTCAE V5.0）^[7] 对药物治疗所致不良反应分级评定，如不良反应评级为超过 II 级，则认为该药物治疗发生了不良反应。

1.5 基因型分析

引物合成针对 *GSTP1* 基因（rs1695、rs537387344）和 *SLCO1B1* 基因（rs2306283、rs4149056）等 SNPs 位点用 Primer Premier 5 软件进行引物设计，所有引物均由华大基因科技股份有限公司合成，具体见表 1。

PCR 扩增 *GSTP1* 和 *SLCO1B1* 均为总反应体系 25 μL，PCR Mix 22 μL，正反向引物各 1 μL，DNA 模板 1 μL，反应条件均为 96 ℃ 预变性 5 min，96 ℃ 20 s，52 ℃ 30 s，72 ℃ 30 s，共 35 个循环，72 ℃ 延伸 10 min。取各待测 PCR 产物 3 μL，按序点样入 1% 琼脂糖凝胶孔中，以 100 mV 电压电泳 45 min，观察条带性状。按照磁珠纯化方法对 PCR 产物进行纯化，纯化后进行测序。所有测序均由华大基因科技股份有限公司完成。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件进行数据处理，参考国内外文献，选取可能对 MTX 排泄延迟和 MTX 发生毒性发应有显著相关性的因素。计数资料采用 χ^2 分析 MTX 化疗后个体发生排泄延迟及发生不良反应与影响因素之间的相关性，组间比较采用 *t* 检验，*P* < 0.05 为差异有统计学意义。采用拟合优度 χ^2 检验判断基因型分布是否符合 Hardy-Weinberg 定律。

表1 PCR扩增使用的引物

Table 1. Primer sequences of PCR amplification

基因	SNP编码	引物序列	产物大小（bp）
<i>GSTP1</i>	rs1695	正向：CATCCTTCACGCACATC	549
		反向：CTCCACCTCTGGCTACTCC	
<i>GSTP1</i>	rs537387344	正向：GGACAGGCAGAATGGAATAGA	326
		反向：GTGGCGAGGAAGGAACAGC	
<i>SLCO1B1</i>	rs2306283	正向：AGATAATGGTGCAAATAAAGGG	399
		反向：GTGTTGTTAATGGGCGAACT	
<i>SLCO1B1</i>	rs4149056	正向：CCCAGCCATGAGGAACTAT	654

注：PCR：聚合酶链式反应（polymerase chain reaction）。

绘制预测模型的 ROC 曲线将上述分析得出的显著性变量结合文献报道的极显著因素纳入多因素 Logistic 分析,采用逐步回归法,利用筛选标准 ($\alpha_{入}=0.05, \alpha_{出}=0.1$) 对自变量进行引入和剔除,绘制预测模型的 ROC 曲线图,计算曲线下面积 (area under curve, *AUC*) 评估其预测效力。

2 结果

2.1 基本情况

纳入分析的 80 例 ALL 患儿,其中男 35 例,女 45 例,年龄 1~11 岁,平均年龄 (4.9 ± 2.1) 岁。参照《儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议 (第四次修订)》^[8] 的危险度分层,入组患儿分为低危组 46 例,中危组 30 例,高危组 4 例。共有 27 例

(33.7%) 患儿静滴 MTX 后出现排泄延迟; 41 例 (51.2%) 患儿不良反应评级超过 II 级,主要表现为肝肾功能损害 25 例 (31.2%), 骨髓抑制的为 23 例 (28.7%), 中性粒细胞减少 17 例 (21.2%), 胃肠道反应 16 例 (7.5%), 粘膜炎 13 例 (16.0%)。

2.2 MTX排泄延迟的单因素分析

在 80 例 ALL 患儿中, *GSTP1*、*SLCO1B1* 各 SNP 位点基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡 ($P > 0.05$)。单因素分析显示 *SLCO1B1* rs4149056 TT/TC 与排泄延迟具有相关性, rs4149056 TT 排泄延迟发生率为 25.9%, rs4149056 TC 排泄延迟发生率为 50%, 显著增加排泄延迟发生风险 ($P < 0.05$), 其余影响因素组间差异均无统计学意义。具体见表 2。

表2 HD-MTX排泄延迟单因素分析结果

Table 2. Univariate analysis results of excretion delay of HD-MTX

因素	排泄延迟组 (n=27)	排泄正常组 (n=53)	χ^2/t	P
性别[n (%)]			0.543	0.461
男	12	23		
女	15	20		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	4.6 $\pm$ 1.8	5.2 $\pm$ 2.5	-1.029	0.307
身高 ($\bar{x} \pm s$, cm)	105.8 $\pm$ 15.6	110.4 $\pm$ 12.3	-1.003	0.319
体表面积 ($\bar{x} \pm s$, m ²)	0.75 $\pm$ 0.35	0.82 $\pm$ 0.14	-0.707	0.482
体重 ($\bar{x} \pm s$, kg)	18.7 $\pm$ 7.9	20.1 $\pm$ 7.5	-0.589	0.557
危险度[n (%)]				
高危	3 (11.11)	1 (1.89)	1.557	0.212
中危	9 (33.33)	21 (39.62)	0.302	0.583
低危	15 (55.56)	31 (58.49)	0.063	0.802
<i>GSTP1</i> (rs1695)				
AA	16	32	0.009	0.923
AG	8	12	0.466	0.495
GG	3	9	0.133	0.716
<i>GSTP1</i> (rs537387344)			0.107	0.744
GG	20	41		
GC	7	12		
<i>SLCO1B1</i> (rs2306283)				
AA	4	5	0.120	0.729
AG	10	20	0.004	0.951
GG	13	28	0.157	0.692
<i>SLCO1B1</i> (rs4149056)			4.549	0.033
TT	14	40		
TC	13	13		

2.3 MTX发生不良反应的单因素分析

72 h 血药浓度、*GSTP1* rs1695 AA/AG、*SLCO1B1* rs4149056 TT/TC 与 MTX 化疗后不良反应的发生具有相关性 (表 3)，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，*GSTP1* rs1695 AA 型患儿不良反应发生率为 60.4%，*SLCO1B1* rs4149056 TC 型患儿不良反应发生率为 79.3%，显著增加不良反应发生的风险。其余影响因素组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4 多因素Logistic回归分析与ROC曲线

2.4.1 MTX排泄延迟多因素回归模型与ROC曲线

以是否发生排泄延迟作为因变量，以“2.2”项分析得出的显著性因素 *SLCO1B1* rs4149-056 TT/TC 作为自变量，结合年龄、身高、体重、体表面积、危险度等可能与排泄延迟发生具有相关性的因素带入 Logistic 回归分析，筛选出 *SLCO1B1* rs4149056 TC 为显著性自变量 ($P < 0.05$)，回归模型公式为： $\text{logit}(P)=2.137X-1.490$ ($X=1$ 为基因

变异， $X=0$ 为基因未变异)， $OR=7.434$ ，95%CI (2.459, 20.386)。以 *SLCO1B1* rs4149056 TC 作为 MTX 化疗后排泄延迟的预测因子构建 ROC 曲线，AUC 为 0.618，灵敏度为 0.5，特异度为 0.755。具体见图 1。

2.4.2 MTX不良反应多因素回归分析与ROC曲线

以是否发生 MTX 不良反应为因变量，以“2.3”项分析得出的 72 h 血药浓度、*GSTP1* rs1695 AA/AG、*SLCO1B1* rs4149056 TT/TC 为自变量，结合危险度、48 h 血药浓度、排泄延迟等可能与 MTX 化疗后发生不良反应相关的因素代入 Logistic 回归分析，筛选出 *GSTP1* rs1695 AA、*SLCO1B1* rs4149056 TC 为显著性自变量 ($P < 0.05$)，回归模型公式为： $\text{logit}(P)=2.859X-1.685$ ($X=1$ 为基因变异， $X=0$ 为基因未变异)， $OR=11.527$ ，95%CI (3.096, 48.907)。分别以 *GSTP1* rs1695 AA 和 *SLCO1B1* rs4149056 TC 作为 MTX 化疗后不良反应的预测因子构建 ROC 曲线，具体见图 2 和表 4。

表3 MTX不良反应单因素分析结果

Table 3. Univariate analysis results of adverse reaction of HD-MTX

因素	总例数	发生不良反应 ($n=41$)	未发生不良反应 ($n=39$)	χ^2/t	P
高危	4	3	1	0.213	0.644
中危	30	18	12	1.471	0.225
低危	46	20	26	2.617	0.106
24 h血药浓度 (mol/L)		46.7919.01	43.5419.36	0.081	0.776
48 h血药浓度 (mol/L)		0.851.40	0.420.29	1.880	0.064
72 h血药浓度 (mol/L)		0.250.26	0.100.07	3.484	0.001
排泄延迟	27	17	10	2.238	0.135
<i>GSTP1</i> (rs1695)					
AA	48	29	19	4.036	0.045
AG	20	6	14	4.820	0.028
GG	12	6	6	0.009	0.925
<i>GSTP1</i> (rs537387344)				0.019	0.890
GG	61	31	30		
GC	19	10	9		
<i>SLCO1B1</i> (rs2306283)					
AA	9	5	4	0.000	1.000
AG	30	14	16	0.404	0.525
GG	41	22	19	0.195	0.659
<i>SLCO1B1</i> (rs4149056)				5.744	0.017
TT	51	18	33		
TC	29	23	6		

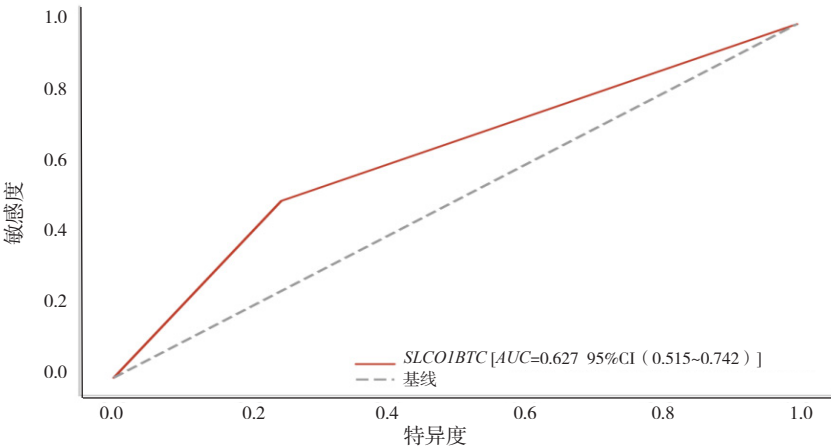


图1 MTX化疗后排泄延迟的ROC曲线

Figure 1.The ROC curves of excretion delay after HD-MTX

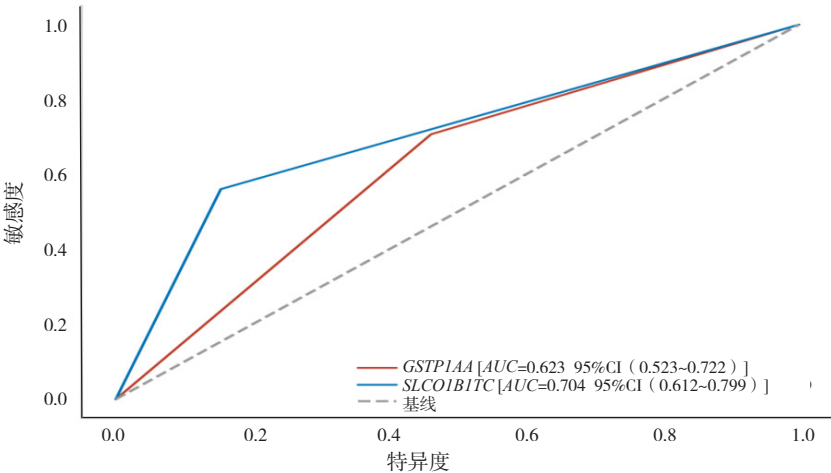


图2 MTX不良反应的ROC曲线

Figure 2. The ROC curves of toxic reaction after HD-MTX

表4 预测效力评估

Table 4. The predictive effectiveness evaluation

特征	AUC	灵敏度	特异度	约登指数	最佳阈值
SLCO1B1TC (n=80)	0.704	0.561	0.846	0.407	1.0
GSTP1AA (n=80)	0.623	0.707	0.538	0.246	1.0

3 讨论

在患儿 HD-MTX 化疗中，血药浓度一直作为反映 MTX 毒性作用的客观指标。公认的安全阈值是 0.1 mol/L，48 h 血药浓度 ≥ 1 mol/L 和 72 h 血药浓度 ≥ 0.1 mol/L 可称为排泄延迟 [8-9]。导致排泄延迟的因素有很多，主要分为遗传因素与非遗传因素 [9]，本研究对 MTX 排泄延迟的单因素分析结果显示，排泄延迟的发生与患儿性别、年龄、身高、体重、体表面积以及危险度等非遗传因素均无明显相关性 (P > 0.05)。针对遗传因

素 GSTP1 (rs1695、rs537387344) 和 SLCO1B1 (rs2306283、rs4149056) 等基因位点分型进行研究后发现，GSTP1 基因多性与 MTX 排泄延迟无明显相关性，与李张艾等 [9] 对 67 例患儿 ATCI 和 GSTP1 与 HD-MTX 排泄延迟的相关性研究结果一致。汪洋等 [10] 对 82 例 ALL 患儿进行包括生物学特征、基因位点变异、血生化指标等 29 个因素的多因素回归分析发现 SLCO1B1-T521C (rs41490-56) 基因变异可使 MTX 清除率降低，Ramsey 等 [4] 的研究也发现 521T > C (rs4149056) 位点上每个等位基因的变异都将使 MTX 清除率

减少。Radtke 等^[6]的研究结果亦显示 521T > C 变异显著降低甲氨蝶呤的清除。本研究校正性别、年龄、身高、体重及危险度等因素,亦发现 *SLCO1B1* (rs4149056) TC 基因型与 MTX 排泄延迟具有相关性 ($P < 0.05$)。这可能是因为 *SLCO1B1* 基因参与编码 OAT-P1B1, *OATP1B1* 是主要的摄取转运体之一,介导内源性及外源性物质从血液到肝细胞的转运。521T > C (rs4149056) 变异的单倍体使 *OATP1B1* 转运功能下降,减少药物进入肝细胞的速率,从而延迟药物代谢^[2-3,11-12]。

国内外研究显示,药物代谢酶的基因多态性是影响患儿体内药物动力学特征及不良反应的重要因素之一,本研究对 MTX 不良反应 (≥ 2 级) 的单因素研究结果显示,72 h 血药浓度、*GSTP1* rs1695 AA/AG 基因型、*SLCO1B1* rs4149056 TT/TC 基因型与不良反应的发生具有相关性。72 h 血药浓度与不良反应显著相关,提示不良反应的发生,但 72 h 这个点处于 MTX 消除相末端,不良反应已经发生,故实际预示不良反应的价值不大。任艳飞等^[13]研究结果显示中高危组患儿携带 *GSTP1* rs1695 AG+GG 基因型者发生胃肠毒性的概率是野生型 *GSTP1* 的 0.125 倍,对于中高危患儿而言,*GSTP1* rs1695 G/C 基因可作为一项预防胃肠毒性发生的保护性因素。*SLCO1B1* rs4149056 TC 基因型患儿发生肝肾毒性的风险显著增加 ($P < 0.05$),Radtke 等^[6]认为 *SLCO1B1* rs4149056 TC 基因位点突变很可能是诱发 HD-MTX 后期严重不良反应的原因,本试验结果与其一致。这可能是因为 *SLCO1B1* 基因多态性对于底物的肝选择性摄取、组织分布有重要作用,*SLCO1B1* 参与编码 *OATP1B1* 特异性表达在肝细胞上,同时 HD-MTX 化疗期间,药物主要以原型通过肾排泄,*OATP1B1* 起到限速作用使甲氨蝶呤清除率下降,甲氨蝶呤暴露时间及强度增加,从而导致肝肾毒性发生率明显增加^[1,14-15]。

本研究多因素研究结果显示 *SLCO1B1* rs4149056 TC 基因型患儿 MTX 排泄延迟率显著增加,*GSTP1* rs1695 AA、*SLCO1B1* rs4149056 TC 基因型显著增加化疗后不良反应的发生概率。分别绘制预测 ROC 曲线,提示 *SLCO1B1* rs4149056 TC 基因型对 MTX 排泄延迟和不良反应的发生均具有一定诊断预测价值,临床对于 *SLCO1B1* rs4149056 TC 基因型患儿可提前预判,调整措施

预防不良反应的发生,实现个体化治疗。

综上所述,HD-MTX 化疗后 *GSTP1* rs1695 AA 基因型患儿发生不良反应风险增大,*SLCO1B1* rs4149056 TC 基因型患儿发生排泄延迟和不良反应的风险均增大,*SLCO1B1* rs4149056 TC 基因型对 MTX 排泄延迟和不良反应具有一定预测价值。鉴于本研究为单中心回顾性分析,样本量有限,且考虑到 MTX 在体内代谢的复杂性,*SLCO1B1* rs4149056 TC 基因型对 MTX 排泄延迟和不良反应的影响可能被代谢途径中其他基因多态性、合并用药等易感因素掩盖,本结论尚待进一步研究验证。

参考文献

- 1 初亚男,封利颖,张婕妤,等.基因多态性与甲氨蝶呤疗效和不良反应相关性的研究进展[J].中国临床药理学杂志,2017,33(19):1982-1986.[Chu YN, Feng LY, Zhang JY, et al. Advance in search for polymorphisms related to efficacy and adverse recations of methotrexate[J]. Chinese Clinical Pharmacology, 2017, 33(19): 1982-1986.] DOI: 10.13699/j.cnki.100168-21.2017.19.039.
- 2 Mahmoud LB, Mdhaflar M, Frikha R, et al. Use of MTHFR C677T polynophism and plasma pharmacokinetics to pedict methotraxate toxicity in patients with acute lymphoblastic leukemia[J]. Adv Clin Exp Med, 2018, 27(8): 1061-1068. DOI: 10.17219/acem/69802.
- 3 张华年,何学连,李建新,等. *SLCO1B1* c.521T>C 基因多态性与大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病药代动力学及疗效评价[J].中华儿科杂志,2014,52(10):770-776.[Zhang HN, He XL, Li JX, et al. *SLCO1B1* c.521T>C gene polymorphisms are associated with high-dose methotrexate pharmacokinetics and clinical outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2014, 52(10): 770-776.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.10.012.
- 4 Ramsey LB, Bruun GH, Yang W, et al. Rare versus common variants in pharmacogen-etics: *SLCO1B1* variation and methotrexate disposition[J]. Genome Res, 2012, 22(1): 1-8. DOI: 10.1101/gr.129668.111.
- 5 李辉,刘爱国.大剂量甲氨蝶呤治疗儿童白血病血药浓度与疗效及安全性的相关性[J].医药导报,2013,32(5):605-608.[Li H, Liu AG. The relationship between plasma concentration,efficacy and safety of high-dose

- methotrexate in the treatment of childhood leukemia[J]. Herald of Medicine, 2013, 32(5): 605–608.] DOI: [10.3870/ydyb.2013.05.016](https://doi.org/10.3870/ydyb.2013.05.016).
- 6 Radtke S, Zolk O, Renner B, et al. Germline genetic variations in methotrexate candidate genes are associated with pharmacokinetics, toxicity, and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2013, 121(26): 5145–5153. DOI: [10.1182/blood-2013-01-480335](https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-480335).
- 7 National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v5.0[EB/OL]. (2017–11–27) [2022–12–16]. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_Applications/ctc.htm.2017.
- 8 中华医学会儿科学分会血液学组. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第四次修订)[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(9): 641–644. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.09.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.09.001).
- 9 张艾, 胡群, 张柳清, 等. ATIC 和 *GSTP1* 基因多态性与大剂量甲氨蝶呤排泄延迟的相关性研究[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2018, 23(2): 85–88. [Zhang A, Hu Q, Zhang LQ, et al. Association of ATIC and *GSTP1* genetic polymorphism with elimination delay in high dose methotrexate therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. Journal of China Pediatric Blood and Cancer, 2018, 23(2): 85–88.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-5323.2018.02.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5323.2018.02.006).
- 10 汪洋, 张华年, 陈渝军, 等. *SLCO1B1* 521T>C 基因变异与大剂量甲氨蝶呤化疗中严重不良反应的关系[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(3): 184–188. [Wang Y, Zhang HN, Chen YJ, et al. Relationship between *SLCO1B1* 521T>C genovariation and sever toxicity during high-dose methotrexate chemotherapy[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2015, 30(3): 184–188.] DOI: [10.3076/cma.j.issn.2095-428X.2015.03.007](https://doi.org/10.3076/cma.j.issn.2095-428X.2015.03.007).
- 11 Tsurusawa M, Goshō M, Mori T, et al. Statistical analysis of relation between plasma methotrexate concentration and toxicity in high-dose methotrexate therapy of childhood nonHodgkin lymphoma[J]. Pediatr Blood Cancer, 2015, 62(2): 279–284. DOI: [10.1002/pbc.25305](https://doi.org/10.1002/pbc.25305).
- 12 Liu SG, Gao C, Zhang RD, et al. Polymorphisms in methotrexate transporters and their relationship to plasma methotrexate levels, toxicity of high-dose methotrexate, and outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. Oncotarget, 2017, 8(4): 37762–37772. DOI: [10.18632/oncotarget.17781](https://doi.org/10.18632/oncotarget.17781).
- 13 任艳飞, 袁秀丽, 岳丽杰, 等. 谷胱甘肽转移酶 P1 基因多态性与儿童 ALL HD-MTX 不良反应的关系[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(21): 358–362. [Ren YF, Yuan XL, Yue LJ, et al. Association between glutathione S-transferase pi gene polymorphism and adverse reaction of high-dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2014, 41(21): 1358–1362.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-8179.2014.1070](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-8179.2014.1070).
- 14 张春燕, 任晓蕾, 冯婉玉. 大剂量甲氨蝶呤致急性肾损伤及消除延迟的药物相关基因多态性分析[J]. 医药导报, 2018, 37(10): 1275–1277. [Zhang CY, Ren XL, Feng WY. Drug related genention delay induced by high dose methotrexate[J]. Herald of Medicine, 2018, 37(10): 1275–1277.] DOI: [10.3870/j.issn.1004-0781.2018.10.03-0](https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2018.10.03-0).
- 15 den Hoed MAH, Lopez-Lopez E, te Winkel ML, et al. Genetic and metabolic determinants of methotrexate-induced mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. Pharmacogenomics J, 2014, 15(4): 248–254. DOI: [10.1038/tpj.2014.63](https://doi.org/10.1038/tpj.2014.63).

收稿日期: 2023 年 11 月 24 日 修回日期: 2023 年 12 月 26 日
本文编辑: 钟巧妮 李 阳