

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2013.00948

次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶研究进展

丁慧, 岳丽杰, 杨春兰

重庆医科大学附属深圳市儿童医院儿科研究所, 深圳 518026

摘要: 次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase, HPRT)是一种细胞质酶, 在体内广泛存在, 它不仅参与嘌呤碱基的补救合成途径, 而且关系到嘌呤类药物的代谢, 是调控该类药物治疗效应和毒性反应的关键酶。其基因突变可影响酶的活性, 不仅可能导致不同临床表现的代谢疾病的发生, 而且影响体内嘌呤类药物的代谢。同时, *HPRT* 作为管家基因, 是诊断许多疾病的靶点基因。文章概括了 *HPRT* 研究的新进展, 通过总结国内外研究现状, 发现 *HPRT* 的研究既推动了嘌呤类药物个体化用药的发展及新药物的研发, 又促进了 *HPRT* 突变相关遗传代谢疾病的诊断和治疗。

关键词: 次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶; 突变; 6-巯基嘌呤; 急性淋巴细胞白血病; 代谢疾病

Research progress in hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase

DING Hui, YUE Li-Jie, YANG Chun-Lan

Institute of Pediatrics Research, Shenzhen Children's Hospital of Chongqing Medical University, Shenzhen 518026, China

Abstract: Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) is a cytoplasmic enzyme which is widely distributed in the body. It not only involves in the purine salvage pathway, but also relates to the metabolism of purine analogues drugs. It is a critical transferase regulating the pharmacological effects and toxicity of purine analogues drugs. The mutations of the gene for *HPRT*, which influence its activity, may cause metabolic diseases with different clinical symptoms, and influence the metabolism of purine analogues. The *HPRT* gene, also a housekeeping gene, can serve diagnostic markers for many disorders. This paper reviews the recent progresses on *HPRT* researches in promoting the individual treatment of analogues drugs and the development of new drugs and improving the diagnosis and therapy of inherited metabolic disease caused by *HPRT* mutations.

Keywords: hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT); mutation; 6-mercaptopurine (6-MP); acute lymphoblastic leukemia (ALL); metabolic diseases

次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase, HPRT)是体内广

泛存在的一种细胞质酶, 既调控嘌呤碱基的补救合成途径, 又参与嘌呤类药物的体内代谢, 是该类药

收稿日期: 2013-01-29; 修回日期: 2013-03-02

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 30471830)和深圳市科技计划重点项目(编号: 201101011)资助

作者简介: 丁慧, 硕士研究生, 研究方向: 儿内科、血液肿瘤。Tel: 13247619037; E-mail: dinghuirizhao@163.com

通讯作者: 岳丽杰, 博士, 教授, 研究方向: 儿内科、血液肿瘤。E-mail: 2376028869@qq.com

网络出版时间: 2013-6-19 16:28:57

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20130619.1628.001.html>

物产生生物活性的关键酶。该酶的缺陷不仅可以引起一系列临床症状,而且可能直接影响嘌呤类药物的代谢。同时,HPRT 作为一个管家基因,是研究子宫肉瘤最稳定的参照基因^[1],其酶活性可以反映机体代谢活动的强弱^[2],该酶基因及酶蛋白本身可作为反映机体状态的“指示器”。研究 HPRT 对用药个体化指导、新药物的研发及疾病的诊断和治疗都具有至关重要的作用。

1 HPRT 的一般生物特性

1.1 HPRT 的基因结构

人 HPRT 基因定位于 X 性染色体长臂末端,由 9 个外显子和 8 个内含子组成,全长约 44 kb,可转录成长度为 1.6 kb 的 mRNA,其开放阅读框 657 bp。在男性体内,为结构上的半合子;在女性中,则表现为细胞中一条 X 染色体失活,呈功能上的半合子。因此,该基因一旦发生突变在表型上即可显现出来。

1.2 HPRT 的蛋白结构

HPRT 是一种细胞质酶,是鸟嘌呤或次黄嘌呤磷酸核糖化的一种非必需酶,参与细胞内嘌呤核苷酸的补救合成途径^[3],其活性降低或失活,可导致不同程度的代谢疾病。该酶共含有 218 个氨基酸,呈现四聚体或二聚体结构,其单体由 10 个 β -折叠股和 6 个 α -螺旋构成,核心区域含有一个平行 β -折叠(由 5 个 β -折叠股构成)和 4 个 α -螺旋^[4]。

HPRT 蛋白分子具有可塑性,人游离 HPRT 的 4 个亚基互相折叠,且每个亚基均含有两个结构域^[5],在催化过程中,4 个亚基出现适当移动,致使酶结构发生显著改变,以便与底物结合和催化反应的进行。应该特别指出的是,该酶结构域不会发生相对位移,蛋白肽链第 137~154 位氨基酸残基始终作为嘌呤(鸟嘌呤或次黄嘌呤)碱基和 5'-磷酸基团的结合位点而发挥作用^[6]。尽管曾有人认为位于酶活性中心附近的突变会导致临床相关表型的发生,但远离酶活性中心的突变也产生临床表现,比如位于二聚体界面的突变^[4]。Gogia 等^[7]研究报道,人 HPRT 非活性中心基因的突变(导致酶蛋白 36 位氨基酸由半胱氨酸转变为亮氨酸)可提高环 IV 上氨基酸残基的灵活性,进而催化黄嘌呤磷酸化,生成黄嘌呤单核

苷酸,该突变提高了酶的底物特异性,但比催化鸟嘌呤和次黄嘌呤的效率低。

2 HPRT 与嘌呤类药物代谢

20 世纪 50 年代,美国科学家 Elion 研制出嘌呤类药物,主要包括硫唑嘌呤(Azathioprine, AZA)、6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP)以及 6-硫鸟嘌呤(6-thioguanine, 6-TG)等。由于结构上存在差异,上述药物在临床应用有所不同。AZA 是 6-MP 的衍生物,二者的临床适应症相似,但 AZA 拥有更长的半衰期及较少的毒副作用。AZA 和 6-MP 已广泛应用于白血病及自身免疫病的治疗。研究报道,50% AZA 不耐受病人可耐受 6-MP^[8],而 AZA 也可对 6-MP 治疗无效的部分病人产生疗效,此两种药物疗效在临床应用中可互相补充。另外一种嘌呤类药物 6-TG 由于可能产生严重的肝脏毒性^[9],能否应用于临床治疗尚存在争议,仅在 AZA 和 6-MP 治疗失败或不能耐受时作为替代^[10,11],部分专家并不赞成在临床上应用此种药物^[12]。

在临床实践中,嘌呤类药物化疗指数相对较低,严重的毒副作用是这类药物治疗中所面临的主要问题,如骨髓毒性和肝脏毒性。据统计,AZA 和 6-MP 治疗失败的病人中,有 30%~50%是由于严重的毒副作用或治疗无效所致^[10,13]。不仅如此,Schmiegelow 等^[14]指出,儿童急性淋巴细胞白血病(Acute lymphoblastic leukemia, ALL)采用 6-MP 维持治疗,会增加发生二次恶性肿瘤的风险。嘌呤类药物具有良好临床疗效的同时,也存在严重的毒副作用和潜在的致癌作用,因此个体化用药不容忽视,嘌呤类药物的体内代谢引起了基础和临床研究者的极大关注。

2.1 嘌呤类药物体内代谢的研究现状

AZA 和 6-MP 是最常用的两种嘌呤类药物,在红细胞及其他组织中,AZA 未经任何催化酶而直接与巯基化合物(如谷胱甘肽)发生亲核反应,迅速转化为 6-MP^[15]并经与其相同的代谢途径生成活性产物,因此我们以 6-MP 作为嘌呤类药物的代表性药物对该代谢过程进行分析。6-MP 在细胞内主要经 3 种关键酶代谢:一种合成代谢酶,即 HPRT,6-MP 在该酶作用下转化为具有生物活性的 6-硫鸟嘌呤核苷酸(6-thioguanine nucleotides, 6-TGNs)^[16],后者与正

常核苷酸竞争性结合到 DNA 或 RNA 中, 抑制其合成, 继而产生药理效应和细胞毒性, 其免疫抑制活性可限制 T 细胞的增殖^[17,18], 两种分解代谢酶, 即巯嘌呤甲基转移酶(Thiopurine S-methyltransferase, TPMT)和黄嘌呤氧化酶(Xanthine oxidase, XO), 6-MP 经此两种酶转化为无活性的物质。上述 3 种酶活性的平衡可影响嘌呤类药物疗效和毒副作用, 即同种嘌呤类药物以常规剂量应用于临床时, 用药个体间极易因代谢产物形成途径的多样性和代谢关键酶基因多态性的不同而导致 6-TGNs 浓度、治疗效果及毒副作用的差异。

在治疗炎症性肠病时, 尽管已建立以 TPMT 基因多态性为基础的遗传学检测指导的嘌呤类药物用药准则^[19], 但仍有部分不良反应不能用 TPMT 多态性解释。既往亦有研究提出, 嘌呤类药物治疗克罗恩病(Crohn's disease, CD)时, 发生骨髓抑制的病人中, 仅有 27%的病人同时伴随与 TPMT 活性丧失相关的基因突变, 产生这种毒副作用的大部分因素尚不清楚^[20], 一些 TPMT 野生型的病人产生巯嘌呤相关的毒副作用, 这其中的原因亦未能得到合理解释^[21]。除了 TPMT, 嘌呤类药物代谢酶的临床效应相关性还没有得到广泛研究, 此种情况下, HPRT 作为嘌呤类药物产生活性的代谢酶, 对其展开深入研究显得尤为重要。

2.2 HPRT 活性与 6-MP 药效及毒副作用的关系

6-MP 最常用于儿童 ALL 化疗的巩固、维持治疗阶段, 在化疗期间较其他化疗药物应用的时间持续最久。据报道该药应用剂量与儿童长期无病生存率的改善相关, 将 6-MP 标准剂量减至一半时可显著缩短缓解期^[22]。尽管 HPRT 在儿童 ALL 化疗期间对 6-MP 代谢起了至关重要的作用, 但由于患者用药前或用药期间合并应用其他化疗药物, 使得单独分析 6-MP 药理效应和细胞毒性复杂化, 目前尚未见儿童 ALL 化疗期间 HPRT 活性对 6-MP 代谢影响的文献报道。

6-MP 用于治疗炎症性肠病时, HPRT 活性可能影响其代谢。Ding 等^[23]研究中国广州地区炎症性肠病人时发现, 接受 6-MP 治疗并出现多种毒副作用的病人, 其 HPRT 活性较出现单种毒副作用者更高。高活性 HPRT 预示 6-MP 毒副作用发生的几率大, 即

病人服用常规剂量的嘌呤类药物时 6-TGNs 处于安全阈值之上, 发生骨髓抑制的可能性增大^[24-26]。与西方人群相比, 中国广州地区接受 6-MP 治疗的病人发生骨髓抑制的比例升高, 这也许是种族差异性的结果, 表明中国人和其他人群的嘌呤类药物代谢动力学可能不同^[23, 27]。已有研究发现, 病人对抗癌药物不敏感归因于药物代谢的个体差异^[28], 个体间 HPRT 活性的不同直接影响嘌呤类药物的代谢, 继而使得用药个体呈现不同的药物敏感性^[29]。

综上所述, HPRT 活性的改变可影响 6-MP 的代谢, 影响体内 6-TGNs 的浓度, 进而产生不同的药理效应和毒副作用。从基因和遗传学角度分析, 个体间 HPRT 活性的差异取决于 HPRT 单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphism, SNP)或突变^[30], 但是国内外尚未有与其 SNP 相关的报道, 对 HPRT 突变的研究已成为当前亟待解决的问题。

3 HPRT 突变的研究现状

到目前为止, 已报道 400 多种具有不同临床表现的 HPRT 突变, 其中包括导致单个氨基酸置换或蛋白质翻译终止的缺失、插入、剪接突变以及其他更复杂的置换和重排^[31]。所有这些基因突变都可能影响酶的活性^[30], 这可能是个体间不同 HPRT 活性的基础, 可导致该酶活性的降低或彻底失活^[32]。也有少数病人出现 HPRT 活性下调, 其蛋白编码区、基因上下游(100 bp 左右)剪接区域及对应的增强子均无异常, 这也许是在基因未知调控区域发生基因突变或存在其他导致 HPRT mRNA 表达降低的因素^[33]。具体原因尚不清楚, 仍需要更加深入的研究。Corrigan 等^[34]研究指出, 未被研究的内含子及大量基因组重排, 也可能影响 HPRT 活性, 因此可筛查整个 HPRT 序列以实现未知基因突变的分析。而且, 具有相同的基因突变类型也可呈现不同的临床表现, 这同样说明可能存在除了 HPRT 基因型位点之外的其他未被发现的因素阻碍 HPRT 蛋白的表达, 如基因修饰或血浆中其他干扰 HPRT 蛋白或酶活性水平的机制^[35], Fu 等^[36]再次提出了类似的假设, 体内酶的活性可能受蛋白表达及降解的影响, 或与修复及维持酶结构完整性的伴侣蛋白相关。只是目前对这些领域的研究尚浅, 未能证实以上推断, 该方面存在的众多疑点仍需要大量研究来解释。

研究人 *HPRT* 突变时发现, 外显子 1~9 都存在与人类遗传疾病相关的突变^[37], 说明 *HPRT* 突变的多态性和复杂性。人先天性 *HPRT* 突变致使其活性降低或彻底失活, 可导致遗传代谢疾病。其中多见于男孩, 是一种 X-连锁隐性遗传病, 该病呈现与酶活性相关的临床表现(少数个别病例除外)^[36], 如尿酸生成过多, 咬唇、撞头等自残行为, 发育迟缓, 智力障碍, 以及锥体束和锥体外神经症状, 临床症状最严重的称为 Lesch-Nyhan 综合征^[38], 其主要特征为 *HPRT* 活性彻底失活或几乎完全失活。导致该酶活性改变的机制尚不明确, Nyhan 等^[39]研究发现 Lesch-Nyhan 综合征患者红细胞内 *HPRT* 活性显著低于正常值, 其原因可能是 *HPRT* 结构异常, 导致其活性不稳定, 极易失活。

HPRT 作为一种管家基因, 该基因的突变不仅会影响机体的代谢功能, 而且严重影响哺乳动物的发育, 如对神经系统发育的影响^[40]。这与 Lesch-Nyhan 综合征患者出现发育迟缓及精神、神经症状相吻合。

4 *HPRT* 缺陷的治疗与发病机理

尽管已有大量关于 *HPRT* 缺陷病 Lesch-Nyhan 综合征的研究, 对该病的治疗仍未取得理想效果。药物治疗可以控制或是延缓 Lesch-Nyhan 综合征患者某些症状, 但是目前应用的药物保守治疗并不能控制或延缓该病精神、神经症状的发展。2008 年国内首次运用立体定向手术治疗 2 例 Lesch-Nyhan 综合征患者, 术后病人情绪、自残等方面症状得到显著缓解^[41]。最新国外文献报道, Lesch-Nyhan 综合征患者行骨髓移植成功后, 精神、神经症状可以逐渐改善^[42], 这也许可以为治愈基因突变导致的 *HPRT* 缺乏提供新的开拓方向。

为了推动 *HPRT* 缺陷的治疗, 科研工作者对其发病机理作了大量研究。Micheli 等^[43]创建 *HPRT* 敲除大鼠模型, 其研究结果显示神经症状的产生与多巴胺缺乏具有相关性, 与早期研究者提出的假设^[44]相一致。Song 等^[45]研究 *HPRT* 敲除大鼠, 提出许多基因的异常转录可能影响 Lesch-Nyhan 综合征表型, 而且 *HPRT* 缺乏细胞模型的建立^[46]和对 *HPRT* 缺乏人类神经干细胞的研究^[47]已证实了这一设想, 遗憾的是该机理的研究仍缺乏一定的临床依据。因此, 要阐明 *HPRT* 缺陷的致病机理来指导临床治疗, 仍

需要大量相关的研究。

5 影响 *HPRT* 突变的因素

除先天性遗传突变外, 放射疗法、化学疗法、辐射事故和具有遗传毒性的化学物品的职业暴露等都可能导致 *HPRT* 突变^[48]。由于 *HPRT* 突变后导致酶活性的降低, 在实验过程中可通过检测该酶活性水平来判断其基因状况, 基于这种方法简便易行, *HPRT* 经常作为报告基因来评估环境因素对机体基因突变的影响。武丽蕊等^[49]研究表明, 宫颈癌患者放疗后, *HPRT* 位点突变率明显高于放疗前($P < 0.05$), 随照射剂量增加, 突变率有升高趋势。Nguyen 等^[50]研究发现, 排除先前已存在的 *HPRT* 突变体在体内选择性扩增的结果, 嘌呤类药物治疗对象的克隆细胞中 *HPRT* 突变频率较对照组和非嘌呤类药物治疗对象明显升高($P < 0.05$)。医学中常用的卫茅科雷公藤属植物昆明山海棠具有明显的 *HPRT* 突变诱导作用, 其分子突变图谱与自发突变所产生的不同^[51]。

6 研究 *HPRT* 的现实意义

HPRT 既参与体内嘌呤循环, 催化嘌呤碱基的补救合成, 又参与嘌呤类药物的代谢, 是调控该类药物合成代谢途径的关键酶。该酶在体内双重的催化作用, 使 *HPRT* 具有重要的研究价值。第一, 对需要使用嘌呤类药物治疗的个体进行 *HPRT* 活性检测, 可判断病人在该类药物治疗过程中可能出现的毒副反应的强度, 有利于个体化治疗。临床实践中对 ALL 患儿实行个体化给药, 在减少化疗毒副反应的同时也降低了二次恶性肿瘤的发生率。第二, 研究 *HPRT* 可以为新药物的研发提供理论基础。原生动物体内合成嘌呤碱基只能经补救合成途径, 而人体内的嘌呤碱基可经补救及从头合成两种途径获得, 在此基础上可研制药物以抑制补救合成途径, 使原生动体因缺乏嘌呤碱基而致死, 却不影响人体正常生理活动。第三, 研究 *HPRT* 有助于提高医务人员对其缺陷携带者的诊断率, 加强产前诊断, 减少先天性遗传病的发生。最新研究提出, 用荧光定量 PCR 对 *HPRT* 表达进行定量检测, 可以检出 *HPRT* 缺乏携带者及产前胎儿 *HPRT* 缺乏, 且其准确度高于一般检测方法^[52], 该检测方法有望普及应用于医学诊断。第四, 研究 *HPRT* 为基因治疗的开展奠定了基

础。在动物实验中,已经利用 *HPRT* 打靶技术将新霉素磷酸转移酶基因成功转移到大鼠体内^[53],尽管该技术尚未能应用于临床治疗,但是对将来基因治疗的实施具有重要的促进作用。

7 结 语

目前,科研工作者已对 *HPRT* 进行了大量研究,在个体化用药指导、药物研发及疾病诊断和治疗方面取得一定成绩,但对其基因缺陷所致疾病的某些病理机制尚不清晰,该基因缺陷所致疾病的治疗也未能取得理想疗效。总体看来,*HPRT* 研究成果已向我们展示了该酶蛋白及基因的美好临床应用前景,我们相信这些成果会推动科研工作者对 *HPRT* 展开更加深入的研究。

参考文献(References):

- [1] Kowalewska M, Danska-Bidzinska A, Bakula-Zalewska E, Bidzinski M. Identification of suitable reference genes for gene expression measurement in uterine sarcoma and carcinosarcoma tumors. *Clin Biochem*, 2012, 45(4–5): 368–371. [DOI](#)
- [2] Zieliński J, Kusy K. Training-induced adaptation in purine metabolism in high-level sprinters vs. Triathletes. *J Appl Physiol*, 2012, 112(4): 542–551. [DOI](#)
- [3] Hüttner E, Speit G, Lambere B, Hou SM, Holzapfel B, Tates A. European *HPRT* Workshop in Collaboration with GUM Gatersleben-Quedlinburg. *Mutat Res*, 1996, 359(1): 71–76. [DOI](#)
- [4] Duan J, Nilsson L, Lambert B. Structural and functional analysis of mutations at the human hypoxanthine phosphoribosyl transferase (*HPRT1*) locus. *Hum Mutat*, 2004, 23(6): 599–611. [DOI](#)
- [5] Eads JC, Scapin G, Xu YM, Grubmeyer C, Sacchettini JC. The crystal structure of Human hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase with bound GMP. *Cell*, 1994, 78(2): 325–334. [DOI](#)
- [6] Keough DT, Brereton IM, de Jersey J, Guddat LW. The crystal structure of free human hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase reveals extensive conformational plasticity throughout the catalytic cycle. *J Mol Biol*, 2005, 351(1): 170–181. [DOI](#)
- [7] Gogia S, Balaram H, Puranik M. Hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase distorts the purine ring of nucleotide substrates and perturbs the pK_a of bound xanthosine monophosphate. *Biochemistry*, 2011, 50(19): 4184–4193. [DOI](#)
- [8] Boulton-Jones JR, Pritchard K, Mahmoud AA. The use of 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease after failure of azathioprine therapy. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14(12): 1561–1565. [DOI](#)
- [9] Dubinsky MC, Vasiliauskas EA, Singh H, Abreu MT, Papadakis KA, Tran T, Martin P, Vierling JM, Geller SA, Targan SR, Poordad FF. 6-Thioguanine can cause serious liver injury in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology*, 2003, 125(2): 298–303. [DOI](#)
- [10] Seinen ML, van Asseldonk DP, Mulder CJ, de Boer NK. Dosing 6-thioguanine in inflammatory bowel disease: expert-based guidelines for daily practice. *J Gastrointest Liver Dis*, 2010, 19(3): 291–294. [DOI](#)
- [11] van Asseldonk DP, Jharap B, Kuik DJ, de Boer NK, Westerveld BD, Russel MG, Kubben FJ, van Bodegraven AA, Mulder CJ. Prolonged thioguanine therapy is well tolerated and safe in the treatment of ulcerative colitis. *Dig Liver Dis*, 2011, 43(2): 110–115. [DOI](#)
- [12] Bradford K, Shih DQ. Optimizing 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in the management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(37): 4166–4173. [DOI](#)
- [13] Jharap B, Seinen ML, de Boer NK, van Ginkel JR, Linskens RK, Kneppelhou JC, Mulder CJJ, van Bodegraven AA. Thiopurine therapy in inflammatory bowel disease patients: analyses of two 8-year intercept cohorts. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16(9): 1541–1549. [DOI](#)
- [14] Schmiegelow K, Al-Modhwahi I, Andersen MK, Behrendtz M, Forestier E, Hasle H, Heyman M, Kristinsson J, Nersting J, Nygaard R, Svendsen AL, Vettenranta K, Weinshilboum R. Methotrexate/6-mercaptopurine maintenance therapy influences the risk of a second malignant neoplasm after childhood acute lymphoblastic leukemia: results from the NOPHO ALL-92 study. *Blood*, 2009, 113(24): 6077–6084. [DOI](#)
- [15] De Miranda P, Beacham LM 3rd, Creagh TH, Elion GB. The metabolic fate of the methylimidazole moiety of azathioprine in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*, 1973, 187(3): 588–601. [DOI](#)
- [16] Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol*, 1992, 43(4): 329–339. [DOI](#)
- [17] Geary RB, Barclay ML, Roberts RL, Harraway J, Zhang M, Pike LS, George PM, Florkowski CM. Thiopurine methyltransferase and 6-thioguanine nucleotide measurement: early experience of use in clinical practice. *Int Med J*, 2005, 35(10): 580–585. [DOI](#)
- [18] Deshpande AR, Abreu MT. Optimizing therapy with 6-mercaptopurine and azathioprine: to measure or not to measure? *Therap Adv Gastroenterol*, 2010, 3(5): 275–279. [DOI](#)

- [19] Gardiner SJ, Gearry RB, Begg EJ, Zhang M, Barclay ML. Thiopurine dose in intermediate and normal metabolizers of thiopurine methyltransferase may differ three-fold. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6(6): 654–660. [DOI](#)
- [20] Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, Marteau P, Gendre JP, Bonaz B, Soulé JC, Modigliani R, Touze Y, Catala P, Libersa C, Broly F. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology*, 2000, 118(6): 1025–1030. [DOI](#)
- [21] Gisbert JP, Luna M, Maté J, González-Guijarro L, Cara C, Pajares JM. Choice of azathioprine or 6-mercaptopurine dose based on thiopurine methyltransferase (TPMT) activity to avoid myelosuppression. A prospective study. *Hepatogastroenterology*, 2006, 53(69): 399–404. [DOI](#)
- [22] 毛彦娜, 李彦格, 刘炜, 管玉洁, 宋丽丽, 高海丽. 急性淋巴细胞白血病患者对 6-巯基嘌呤耐受性的差异性分析. *新乡医学院学报*, 2010, 27(6): 614–615. [DOI](#)
- [23] Ding L, Zhang FB, Liu H, Gao X, Bi HC, Wang XD, Chen BL, Zhang Y, Zhao LZ, Zhong GP, Hu PJ, Chen MH, Huang M. Hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase activity is related to 6-thioguanine nucleotide concentrations and thiopurine-induced leukopenia in the treatment of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(1): 63–73. [DOI](#)
- [24] Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sinnett D, Théorêt Y, Seidman EG. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2000, 118(4): 705–713. [DOI](#)
- [25] Cuffari C, Hunt S, Bayless T. Utilisation of erythrocyte 6-thioguanine metabolite levels to optimise azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*, 2001, 48(5): 642–646. [DOI](#)
- [26] Herrlinger KR, Kreisel W, Schwab M, Schoelmerich J, Fleig WE, Ruhl A, Reinshagen M, Deibert P, Fellermann K, Greinwald R, Stange EF. 6-Thioguanine-efficacy and safety in chronic active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17(4): 503–508. [DOI](#)
- [27] Ansari A, Arenas M, Greenfield SM, Morris D, Lindsay J, Gilshenan K, Smith M, Lewis C, Marinaki A, Duley J, Sanderson J. Prospective evaluation of the pharmacogenetics of azathioprine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 28(8): 973–983. [DOI](#)
- [28] Sparrow MP, Hande SA, Friedman S, Lim WC, Reddy SI, Cao D, Hanauer SB. Allopurinol safely and effectively optimizes thioguanine metabolites in inflammatory bowel disease patients not responding to azathioprine and mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22(5): 441–446. [DOI](#)
- [29] Fotoohi AK, Lindqvist M, Peterson C, Albertioni F. Involvement of the concentrative nucleoside transporter 3 and equilibrative nucleoside transporter 2 in the resistance of T-lymphoblastic cell lines to thiopurines. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 343(1): 208–215. [DOI](#)
- [30] Wilson JM, Young AB, Kelley WN. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. The molecular basis of the clinical syndromes. *N Engl J Med*, 1983, 309(15): 900–910. [DOI](#)
- [31] Torres RJ, Puig JG, Jinnah HA. Update on the phenotypic spectrum of Lesch-Nyhan disease and its attenuated variants. *Curr Rheumatol Rep*, 2012, 14(2): 189–194. [DOI](#)
- [32] Augoustides-Savvopoulou P, Papachristou F, Fairbanks LD, Dimitrakopoulos K, Marinaki AM, Simmonds HA. Partial hypoxanthine-Guanine phosphoribosyltransferase deficiency as the unsuspected cause of renal disease spanning three generations: a cautionary tale. *Pediatrics*, 2002, 109(1): E17. [DOI](#)
- [33] Garcia MG, Torres RJ, Puij JG. Methylation status of HPRT1 promoter in HPRT deficiency with normal coding region. *Nucleos Nucleot Nucleic Acids*, 2010, 29(4–6): 301–305. [DOI](#)
- [34] Corrigan A, Arenas M, Escuredo E, Fairbanks L, Marinaki A. HPRT Deficiency: identification of twenty-four novel variants including an unusual deep intronic mutation. *Nucleos Nucleot Nucleic Acids*, 2011, 30(12): 1260–1265. [DOI](#)
- [35] Nguyen KV, Naviaux RK, Paik KK, Nakayama T, Nyhan WL. Lesch-Nyhan variant syndrome: real-time rt-PCR for mRNA quantification in variable presentation in three affected family members. *Nucleos Nucleot Nucleic Acids*, 2012, 31(8): 616–629. [DOI](#)
- [36] Fu R, Jinnah HA. Genotype-phenotype correlations in Lesch-Nyhan disease: moving beyond the gene. *J Biol Chem*, 2012, 287(5): 2997–3008. [DOI](#)
- [37] Jinnah HA, De Gregorio L, Harris JC, Nyhan WL, O'Neill JP. The spectrum of inherited mutations causing HPRT deficiency: 75 new cases and a review of 196 previously reported cases. *Mutation Res*, 2000, 463(3): 309–326. [DOI](#)
- [38] Torres RJ, Puig JG. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency (HPRT): Lesch-Nyhan syndrome. *Orphanet J Rare Dis*, 2007, 2: 48. [DOI](#)
- [39] Nyhan WL. Lesch-Nyhan disease. *Nucleos Nucleot Nucleic Acids*, 2008, 27(6): 559–563. [DOI](#)
- [40] Guibinga GH, Hsu S, Friedmann T. Deficiency of the

- housekeeping gene hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) dysregulates neurogenesis. *Mol Ther*, 2010, 18(1): 54–62. [DOI](#)
- [41] 张海涛, 刘爱军, 梁树立. 立体定向手术治疗 Lesch-Nan 综合征 2 例报告. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2009, 22(5): 319–320. [DOI](#)
- [42] Kállay K, Liptai Z, Benyó G, Kassa C, Goda V, Sinkó J, Tóth A, Kriván G. Successful unrelated umbilical cord blood transplantation in Lesch-Nyhan syndrome. *Metab Brain Dis*, 2012, 27(2): 193–196. [DOI](#)
- [43] Micheli V, Jacomelli G, Di Marcello F, Notarantonio L, Sestini S, Cerboni B, Bertelli M, Pompucci G, Jinnah HA. NAD metabolism in HPRT-deficient mice. *Metab Brain Dis*, 2009, 24(2): 311–319. [DOI](#)
- [44] Wong DF, Harris JC, Naidu S, Yokoi F, Marengo S, Danals RF, Ravert HT, Yaster M, Evans A, Rousset O, Bryan RN, Gjedde A, Kuhar MJ, Breese GR. Dopamine transporters are markedly reduced in Lesch-Nyhan disease in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(11): 5539–5543. [DOI](#)
- [45] Song S, Friedmann T. Tissue-specific aberrations of gene expression in HPRT deficient mice: functional complexity in a monogenic disease? *Mol Ther*, 2007, 15(8): 1432–1443. [DOI](#)
- [46] Ceballos-Picot I, Mockel L, Potier MC, Dauphinot L, Shirley TL, Torero-Ibad R, Fuchs J, Jinnah HA. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase regulates early developmental programming of dopamine neurons: implications for Lesch-Nyhan disease pathogenesis. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(13): 2317–2327. [DOI](#)
- [47] Cristini S, Navone S, Canzi L, Acerbi F, Ciusani E, Hladnik U, de Gemmis P, Alessandri G, Colombo A, Parati E, Invernici G. Human neural stem cells: a model system for the study of Lesch-Nyhan disease neurological aspects. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(10): 1939–1950. [DOI](#)
- [48] Cole J, Skopek TR, International commission for protection against environmental mutagens and carcinogens. Working paper no. 3. Somatic mutant frequency, mutation rates and mutational spectra in the human population *in vivo*. *Mutat Res*, 1994, 304(1): 33–105. [DOI](#)
- [49] 武丽蕊, 王兰朋, 李红霞, 王德华, 姜岩, 孙莎. 放射治疗对宫颈癌病人 DNA 损伤及 HPRT 基因突变的初步研究. 现代肿瘤医学, 2012, 20(5): 1004–1006. [DOI](#)
- [50] Nguyen T, Vacek PM, O'Neill P, Colletti RB, Finette BA. Mutagenicity and potential carcinogenicity of thiopurine treatment in patients with inflammatory bowel disease. *Cancer Res*, 2009, 69(17): 7004–7012. [DOI](#)
- [51] 刘胜学, 曹佳, 安辉, 周紫垣. 昆明山海棠诱导人白血病细胞 HPRT 基因突变的研究. 遗传, 2000, 22(5): 305–308. [DOI](#)
- [52] Torres RJ, Garcia MG, Puig JG. Carrier and prenatal diagnosis of Lesch-Nyhan disease due to a defect in HPRT gene expression regulation. *Gene*, 2012, 511(2): 306–307. [DOI](#)
- [53] 李雪玲, 扈廷茂, Rmorrison J. 大鼠胎脑神经干细胞 HPRT 基因的敲除. 遗传学报, 2004, 31(1): 51–56. [DOI](#)