

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.03.018

◇临床医学◇

NUDT15 基因多态性与云南省彝族儿童急性淋巴细胞白血病相关性研究

杨春会, 段绍琴, 崔婷婷, 林云碧, 宋春艳, 雷庆龄, 桑宝华, 吕瑜, 冯俊, 田新

作者单位: 昆明医科大学附属儿童医院、昆明市儿童医院血液科, 云南 昆明 650100

基金项目: 云南省科技计划项目(2017F0242)

摘要:目的 分析巯基嘌呤(6-MP)代谢NUDT15基因多态性与云南省彝族儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)的相关性,为6-MP的临床治疗做进一步的指导,为ALL更好的个体化治疗提供新的理论依据。**方法** 按抽签法随机选取云南省2017年1月至2018年9月期间昆明医科大学附属儿童医院汉族健康儿童、彝族健康儿童和彝族初发的ALL患儿(1~16岁)的外周血样本各50例为研究对象,提取DNA,经NUDT15基因1-3号外显子的基因扩增及测序后,分析表达差异,并临床记录6-MP在ALL治疗中的骨髓毒性反应。**结果** 入选的150例来自云南省年龄介于1~16岁的儿童NUDT15外显子(Exon)1测序后,发现都有2种变异体,分别为rs554405994(c.36_37insGGAGTC,编码p.Val18_Val19insGlyVal)和rs186364861(c.416G>A,编码p.Arg139His),杂合子突变TC基因型比例(18%)高于纯合子突变TT基因型(1.3%),野生型CC基因型所占比例在78%~84%。在6-MP维持治疗过程中,出现发热、白细胞降低、中性粒细胞减少、血小板减少、感染性休克等不良反应。**结论** 150例儿童的NUDT15 Exon1中发现的2种变异体(rs186364861,rs554405994),特异性差,不适合云南省彝族作为6-MP不良反应的相关检测基因,然而仍对临床工作实践有一定的指导作用,同时,应继续寻找其他适合云南省彝族儿童ALL的巯嘌呤敏感基因。

关键词: 前体细胞淋巴瘤白血病淋巴瘤; 多态现象,遗传; 外显子; 硫代肌苷; 等位基因; 突变; 儿童; 彝族; NUDT15

The study on the correlation between polymorphism of NUDT15 gene and acute lymphoblastic leukemia in children of Yi nationality in Yunnan province

YANG Chunhui, DUAN Shaoqin, CUI Tingting, LIN Yunbi, SONG Chunyan, LEI Qinglin,
SAN Baohua, LYU Yu, FENG Jun, TIAN Xin

Author Affiliation: Department of Hematology, Children's Hospital Affiliated to Kunming Medical University/Kunming Children's Hospital, Kunming, Yunnan 650100, China

Abstract: Objective To analyze the correlation between the polymorphism of NUDT15 gene for thiopurine (6-MP) metabolism and acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children of Yi nationality in Yunnan province, and to provide further guidance for the clinical application of 6-MP and a new theoretical basis for individualized treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods** From January 2017 to September 2018, 50 cases of healthy Han children, healthy Yi children and first-onset ALL children (aged 1-16) of the Yi nationality in the Children's Hospital Affiliated to Kunming Medical University were randomly selected as subjects. DNA was extracted from peripheral blood samples. After gene amplification and sequencing of exon 1 and 3 of NUDT15 gene, expression differences were analyzed, and the myelotoxicity of 6-MP in ALL treatment was clinically recorded. **Results** Two variants, rs186364861 (c.416G>A, coding p.Arg139His) and rs554405994 (c.36_37insGGAGTC, coding p.Val18_Val19insGlyVal), were found after NUDT15 exon1 sequencing of 150 enrolled children aged between 1 and 16 years old in Yunnan province. The percentage of heterozygote mutant TC genotype (18%) was much higher than that of homozygote mutant TT genotype (1.3%), and the percentage of wild type CC genotype was 78%-84%. During 6-MP maintenance therapy, fever, leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, septic shock and other adverse reactions occurred. **Conclusions** The specificity of two variants (rs186364861, rs554405994) of NUDT15 exon1 which were found in all the children is poor. They are not suitable for the detection of 6-MP adverse reactions in Yi nationality of Yunnan Province, but it is helpful to clinical practice. We should continue to look for other thiopurine sensitive genes suitable for ALL of Yi children in Yunnan Province.

Key words: Precursor cell lymphoblastic leukemia-lymphoma; Polymorphism, genetic; Exons; Thioinosine; Alleles; Mutation; Child; Yi nationality; NUDT15

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)是B系或T系淋巴细胞在骨髓内异常增生的恶性肿瘤性疾病。在第八版儿科学中指出, ALL在我国小儿恶性肿瘤中是最常见的,不到10岁的小儿白血病的发生率为3/10万~4/10万,发病高峰期是2~5岁,且男性发病率高于女性^[1]。ALL儿童在出生时的免疫功能是不同的,对感染的反应也是异常的^[2]。ALL的治愈率越来越高,但是大约有15%~25%的病人痊愈后会复发^[3],这也是复发儿童死亡的原因之一。另外,由于化疗或药物耐药性,部分ALL病人在治疗的过程中出现毒性反应,导致不良后果^[4]。

ALL维持治疗阶段,运用最多的核酸酶类似物药物为巯基嘌呤(6-MP)^[5]。6-MP已被用于治疗多种儿童自身免疫性疾病,如炎症性肠病^[6]和某些白血病^[7]。中断6-MP的维持治疗会导致复发风险的增加^[8],适当剂量的6-MP可显著提高ALL病人的生存率,但是剂量大的6-MP会引发骨髓抑制现象^[9]。因此,临床上合理的调整6-MP用药剂量很重要。有人提出运用磁性分子印迹纳米颗粒聚合物来提取和测定人血浆中6-MP及其活性代谢产物的浓度,这对6-MP治疗ALL的临床使用剂量有很好的指导作用^[10]。

NUDT15等位基因的变异与ALL的发生发展有密切的关系。NUDT15基因的遗传变异影响药物的水解作用,因此增加了对药物毒性的敏感性^[11]。在日本7岁以下具有NUDT15等位基因变异的ALL病人中,6-MP的平均给药剂量低于野生型纯合等位基因的病人。Cheng等^[12]提出,低剂量的6-MP维持治疗可引起NUDT15纯合突变体(TT基因型)ALL病人的造血毒性。NUDT15 rs116855232(c.415C>T)变异是白细胞减少症的预测因子,也是中国ALL儿童6-MP耐受的最佳预测因子^[9]。但是,NUDT15变异与云南省彝族ALL儿童是否有关联仍是未知,因此,本研究的主要目的是确定云南省彝族ALL儿童病人中NUDT15变异的频率,并确认其关联性。此外,确定NUDT15变异与6-MP敏感性和毒性的关联性。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 主要试剂 TIANquick Midi Purification Kit(北京TIANGEN生产,货号:DP204-02), DNeasy Blood & Tissue Kit(德国QIAGEN生产,货号:69504), 2×Taq PCR MasterMix 2%(北京TIANGEN生产,货号:MT201-01), 5×TBE Buffer(北京TIANGEN生产,货号:RT205),电泳相关试剂(北京TIANGEN生产)。

1.1.2 主要实验仪器 主要的实验仪器有PCR扩

增仪(美国BIO-RAD公司,型号:T100),基因测序仪(美国ABI公司,型号:ABI-3130xl),凝胶成像系统EC3(美国UVP公司,型号:EC3 Imaging System),紫外分光光度计(美国Beckman公司)。

1.2 样本采集及储存 本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。选取标准:(1)参照中华医学会儿科学分会血液学组制定的儿童ALL诊疗建议确诊^[13];(2)监护人自愿参与此次研究。健康儿童以3代以上无血缘关系的在昆明医科大学附属儿童医院体检健康儿童作为研究对象,ALL患儿来自昆明医科大学附属儿童医院200例患儿。所有参与此次研究的健康体检者及200例患儿均于2017年1月至2018年9月期间收录在昆明医科大学附属儿童医院,并记录了研究对象的性别、年龄,民族、身份证信息。此次研究从健康体检者组及患儿组各按抽签法随机选取50例汉族健康儿童、彝族健康儿童和彝族初发的ALL患儿(1~16岁)的外周静脉全血样本。每个研究对象抽取3 mL外周血,然后轻轻摇动真空采血管,使血样本与管内的抗凝剂充分混匀,编号后置于-80℃超低温冰箱里储存备用。

1.3 DNA提取 提取过程按照DNeasy® Blood & Tissue Kit使用说明书操作,然后将提取得到的基因组DNA收集于离心管中,置于-20℃冻存备用。

1.4 DNA样本的检测 取出冻存的DNA样本于碎冰中解冻,然后通过紫外分光光度计检测DNA样本纯度,DNA纯度=OD260/OD280(OD为被检测物吸收掉的光密度,即吸光度;OD260/OD280比值指260 nm和280 nm下吸光度比值),当OD260/OD280结果显示大于2.0,表示样本中可能有DNA降解为RNA;当OD260/OD280结果显示小于1.8时,表示样本中蛋白质含量较高;当OD260/OD280结果显示介于1.8~2.0,表示DNA较纯,其纯度合格,可用于测序。

1.5 NUDT15基因1-3号外显子进行PCR扩增 运用Primer5在线软件设计PCR扩增引物,NUDT15外显子(Exon)1的引物序列:正向为5'-CAAAGCA-CAACTGTAAGCGACT-3',反向为5'-GAAAGACCCAGCTAGCAAAGAC-3';Exon3的引物序列:正向为5'-AAGCAAATGCAAAGCATCAC-3',反向为5'-GGCTGAAAGAGTGGGGGATA-3'。NUDT15 Exon1 PCR反应体系为25 μL,包含2×GC Buffer 12.5 μL, dNTP Mixture 4 μL, LA Taq酶0.25 μL,正向引物(20 μmol/L) 0.5 μL,反向引物(20 μmol/L)0.5 μL,DEPC水6.25 μL,DNA模板1 μL(约100 ng),扩增条件是94℃ 3 min;94℃ 30 s,64℃ 30 s,72℃ 1 min,循环36次;再延伸72℃ 5 min。扩

增产物经琼脂糖凝胶电泳检测后送往上海生工生物公司进行测序。NUDT15 Exon3 PCR反应体系为25 μ L, 包含10 \times Buffer 12.5 μ L, dNTP Mixture 2 μ L, rTaq 酶0.125 μ L, 正向引物(20 μ mol/L) 0.5 μ L, 反向引物(20 μ mol/L) 0.5 μ L, DEPC水18.375 μ L, DNA模板1 μ L(约100 ng), 扩增条件是98 $^{\circ}$ C 1 min; 98 $^{\circ}$ C 10 s, 55 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 1 min, 循环36次; 再延伸72 $^{\circ}$ C 5 min。

1.6 PCR产物提纯 取5 μ L PCR产物于八连管中, 加入1 U 虾碱酶(SAP)及6 U 核酸外切酶I(Exo I), 混匀; 37 $^{\circ}$ C 孵化15 min; 80 $^{\circ}$ C 孵化15 min; 置于25 $^{\circ}$ C(室温); 吸取10 μ L PCR产物, 加入2 μ L的溴酚蓝, 彻底混合后添加1.2%的琼脂糖凝胶至加样孔中, 进行电泳, 电泳时间为40~50 min, 电压为恒压100 V, 电泳结束后取出胶板, 运用凝胶成像系统进行结果的观察。

1.7 DNA测序 测序引物序列^[14]: Exon1的引物序列为5'-CAAAGCACAACTGTAAGCGACT-3', Exon3的引物序列为5'-AAGCAAATGCAAAGCATCAC-3'。混合反应液: 2 μ L Big Dye3.1混合物, 2 μ L 0.4 μ M的测序引物, 1~2 μ L纯化的PCR产物。反应条件: 96 $^{\circ}$ C 1 min; 96 $^{\circ}$ C 10 s, 50 $^{\circ}$ C 5 s, 循环28次; 60 $^{\circ}$ C 4 min。

1.8 临床记录 初发ALL病人, 采用CCLG-ALL 2008方案(China Children Leukemia Group ALL 2008方案)或CCCG-ALL 2015方案(China Children Cancer Group ALL 2015方案), 在早期强化、巩固、延迟强化、维持治疗过程中, 均需应用6-MP进行治疗。在治疗的过程中出现的发热、中性粒细胞减少、白细胞降低、血小板减少、感染性休克等判断骨髓抑制, 记录发生的时间及程度。

1.9 数据整理与分析 记录汉族健康儿童、彝族健康儿童及彝族ALL病人的基因测序结果, 然后在基因测序仪上对结果进行统计分析, 并运用Polyphred软件进行SNP(单核苷酸的多态性)和突变分析。

2 结果

2.1 150例研究对象的NUDT15基因1-3号外显子基因的Exon2均未检测到 我们对病人计划进行每天50 mg/m²的6-MP治疗: 当白细胞1.5 \times 10⁹/L~3.0 \times 10⁹/L, 中性粒细胞1.0 \times 10⁹/L~1.5 \times 10⁹/L时, 按正常剂量; 当白细胞1.0 \times 10⁹/L~1.5 \times 10⁹/L, 中性粒细胞0.5 \times 10⁹/L~1.0 \times 10⁹/L时, 6-MP的剂量减半; 当白细胞<1 \times 10⁹/L, 中性粒细胞<0.5 \times 10⁹/L, 血小板<50 \times 10⁹/L时, 停止6-MP的治疗。我们对病人采集的外周血进行NUDT15基因1-3号外显子基因的测序, 结果发现这150例研究对象的NUDT15基因1-3号外

显子基因的Exon2均未检测到。

2.2 150例儿童的NUDT15 Exon1均有2种变异体 入选的150例来自云南省儿童年龄均介于1~16岁, 对NUDT15 Exon1进行测序后发现所有儿童都有2种变异体, 分别为rs186364861(c.416G>A, 编码p.Arg139His), rs554405994(c.36_37insGGAGTC编码p.Val18_Val19insGlyVal)(见表1)。其中云南省彝族的健康儿童: 男孩有32例, 女孩有18例, rs186364861有1例(男孩), 占2%, rs554405994有11例(7例男孩, 4例女孩), 占22%, 正常无突变的野生型有38例, 占76.0%。云南省汉族的健康儿童: 男孩33例, 女孩17例, rs186364861有1例(男孩), 占2%, rs554405994有6例(4例男孩, 2例女孩), 占12%, 正常无突变的野生型有43例, 占86%。云南省彝族ALL儿童: rs554405994有8例(3例男孩, 5例女孩), 占16%, rs186364861有1例(女孩), 占2%, 正常无突变的野生型有41例, 占82%。

表1 云南省儿童150例NUDT15 Exon1测序结果/例

类别	rs186364861	rs554405994	野生型
彝族健康儿童	1	11	38
汉族健康儿童	1	6	43
彝族ALL儿童	1	8	41

2.3 NUDT15各基因型所占比例差异性大 入选的150例儿童的NUDT15 rs116855232等位基因为T/C, 各基因型所占比例CC>TC>TT, 具体的病人数见表2。云南彝族健康儿童的纯合子突变TT基因型只有1例男孩, 其占2%; 杂合子突变TC基因型一共有7例, 其中女孩是3例, 男孩4例, 占14%; 野生型CC基因型共有42例, 占84%。云南汉族健康儿童的纯合子突变TT基因型共0例, 占0%, 杂合子突变TC基因型共11(女孩4例, 男孩7例)例, 占22%, 野生型CC基因型39例, 占78%。云南彝族ALL儿童的纯合子突变TT基因型的是1例女孩, 占2%; 杂合子突变TC基因型共有9例: 女孩3例, 男孩6例, 占18%; 野生型CC基因型共有40例, 占80%。

表2 云南省儿童150例NUDT15 rs116855232等位基因突变率/例

类别	纯合子突变	杂合子突变	野生型
	TT基因型	TC基因型	CC基因型
彝族健康儿童	1	7	42
汉族健康儿童	0	11	39
彝族ALL儿童	1	9	40

2.4 ALL病人在6-MP治疗阶段, 出现不同程度的不良反应 不良反应有发热、白细胞降低、中性粒细胞减少、血小板减少、感染性休克等骨髓抑制现

象。结合临床症状,我们发现:ALL病人在接受6-MP常规剂量治疗后,存在NUDT15基因纯合突变TT病人的骨髓抑制现象是最严重的,杂合突变CT病人有中度至重度的骨髓抑制现象,而NUDT15基因野生型CC病人的骨髓抑制现象是最轻的。

3 讨论

NUDT15编码一种Nudix水解酶超家族的酶,是硫嘌呤活化和毒性的负调控因子。NUDT15突变会影响嘌呤类似药物的反应^[15],导致硫嘌呤代谢不良,并与硫嘌呤诱导的早期白细胞减少有关。6-MP与甲氨蝶呤(MTX)的结合是儿童ALL维持治疗的重要组成部分^[16]。但是,治疗剂量不合适时会引起不良反应,如骨髓抑制、肝毒性、呕吐和食欲不振,也会增加患白血病的风险^[17]。在本研究中,病人出现的不良反应,主要有发热、白细胞降低、中性粒细胞减少、血小板减少、感染性休克等骨髓抑制现象。为了减少6-MP的不良反应,对不同等位基因型的病儿进行了剂量的调整。

6-MP的毒性与NUDT15遗传多态性有关^[17],具有特定等位基因突变的病人需调整剂量,特别是纯合突变基因型的病人。在ALL治疗中,NUDT15与6-MP联合使用会避免6-MP诱导的白细胞减少有关的炎症性肠病的发生,这与NUDT15种系变异(如错义SNP:rs116855232,诱导R139C)有关。这些变异表现出种族特异性,例如,rs116855232的变异等位基因在东亚和西班牙人中较高,但在高加索和非洲人中较低^[18],因此,可通过整个基因筛选来确定硫嘌呤的初始剂量。在本研究中,我们观察了6-MP的毒性并评估了云南省彝族儿童6-MP耐受性与NUDT15变异之间的依赖关系。研究对象均根据CCLG-ALL 2008方案或CCCG-ALL 2015方案进行治疗。在维持期间,根据血象调整6-MP剂量。维持治疗阶段,6-MP计划每天50 mg/m²,白细胞为1.5×10⁹/L~3.0×10⁹/L,中性粒细胞为0.5×10⁹/L~1.5×10⁹/L。服用6-MP后白细胞减少,6-MP剂量调整:CC(野生型)下调65%~95%;TC(杂合型)下调60%~80%;TT(纯合型)下调25%~40%,以维持白细胞数为1.5×10⁹/L~3.0×10⁹/L,中性粒细胞数为0.5×10⁹/L~1.5×10⁹/L左右。

NUDT15是亚洲人群中潜在的6-MP敏感性的主要因素之一,NUDT15 rs116855232纯合突变会增加早期病人白细胞严重减少的发生率^[19-20]。本研究中,我们发现50例ALL病儿中,有1例是纯合的,9例是TC杂合子突变。有人提出基因NUDT15突变是ALL儿童中6-MP骨髓毒性的重要影响因素^[21],进行

NUDT15基因检测对ALL个性化治疗具有重要的临床意义,结合本研究结果,我们发现接受6-MP常规剂量治疗的ALL病人中存在NUDT15基因纯合突变TT的病人,其骨髓抑制现象是最严重的,杂合突变CT病人则出现中度至重度骨髓抑制现象,而NUDT15基因野生型CC的病人出现的骨髓抑制现象最轻。但是,在50例云南省彝族儿童ALL病人中,纯合子突变TT基因型仅1例(女孩),占2%,杂合子突变TC基因型共9(女孩3例,男孩6例)例,占18.0%,而在彝族健康儿童中,纯合子突变TT基因型1例(男孩),占2%,杂合子突变TC基因型共有7例,分别是女孩3例和男孩4例,占14.0%,二者差异无统计学意义,因此,在云南省彝族儿童ALL病人中NUDT15基因突变的敏感性低,NUDT15基因不适合云南省彝族儿童作为6-MP不良反应的相关检测基因。

参考文献

- [1] GREAVES M.A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia[J].Nature Reviews Cancer,2018,18(8):471-484.
- [2] SOEGAARD SH, ROSTGAARD K, SKOGSTRAND K, et al. Neonatal inflammatory markers are associated with childhood b-cell precursor acute lymphoblastic leukemia [J]. Cancer Research, 2018, 78(18):5458-5463.
- [3] PUI CH, EVANS WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia [J]. N Engl J Med, 2006, 354(2):166-178.
- [4] PUI CH, MULLIGHAN CG, EVANS WE, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? [J]. Blood, 2012, 120(6):1165-1174.
- [5] RUEL NM, NGUYEN KH, VILAS G, et al. Characterization of 6-mercaptopurine transport by the slc43a3 - encoded nucleobase transporter [J]. Mol Pharmacol, 2019, 95(6):584-596.
- [6] GLAZIER KD, PALANCE AL, GRIFFEL LH, et al. The ten-year single-center experience with 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease [J]. J Clin Gastroenterol, 2005, 39(1):21-26.
- [7] HARMS DO, GÖBEL U, SPAAR HJ, et al. Thioguanine offers no advantage over mercaptopurine in maintenance treatment of childhood ALL: results of the randomized trial COALL-92 [J]. Blood, 2003, 102(8):2736-2740.
- [8] SCHRAPPE M, REITER A, ZIMMERMANN M, et al. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. Berlin-Frankfurt-Münster [J]. Leukemia, 2000, 14(12):2205-2222.
- [9] 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.
- [10] ATTALLAH OA, AL-GHOBASHY MA, AYOUB AT, et al. Magnetic molecularly imprinted polymer nanoparticles for simultaneous extraction and determination of 6-mercaptopurine and its active

- metabolite thioguanine in human plasma[J]. *Journal of Chromatography A*, 2018, 1561: 28-38.
- [11] JARRAR YB, GHISHAN M. The Nudix Hydrolase 15 (NUDT15) gene variants among Jordanian Arab population [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019, 20(3): 801-808.
- [12] CHENG JUAN, ZHANG HAO, HAI-ZHEN M. Homozygous mutation in NUDT15 in childhood acute lymphoblastic leukemia with increased susceptibility to mercaptopurine toxicity: A case report [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2019, 17(5): 4285-4288.
- [13] 中华医学会儿科学分会血液学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议(第三次修订草案)[J]. *中华儿科杂志*, 2006, 44(5): 392-395.
- [14] 段绍琴. 云南彝族儿童巯嘌呤代谢相关NUDT15基因多态性研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2018: 1-64.
- [15] MORIYAMA T, NISHII R, LIN TN, et al. The effects of inherited NUDT15 polymorphisms on thiopurine active metabolites in Japanese children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2017, 27(6): 236-239.
- [16] GOUVEIA WA. The American society of health-system pharmacists: a historical perspective [J]. *Rev Hist Pharm (Paris)*, 1996, 44(312 suppl): 95-98.
- [17] BO J, SCHRÖDER H, KRISTINSSON J, et al. Possible carcinogenic effect of 6-mercaptopurine on bone marrow stem cells: relation to thiopurine metabolism [J]. *Cancer*, 1999, 86(6): 1080-1086.
- [18] MORIYAMA T, YANG YL, NISHII R, et al. Novel variants in NUDT15 and thiopurine intolerance in children with acute lymphoblastic leukemia from diverse ancestry [J]. *Blood*, 2017, 130(10): 1209-1212.
- [19] TANAKA Y, KATO M, HASEGAWA D, et al. Susceptibility to 6-MP toxicity conferred by a NUDT15 variant in Japanese children with acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2015, 171(1): 109-115.
- [20] YANG JJ, LANDIER W, YANG W, et al. Inherited NUDT15 variant is a genetic determinant of mercaptopurine intolerance in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(11): 1235-1242.
- [21] MORIYAMA T, NISHII R, PEREZ-ANDREU V, et al. NUDT15 polymorphisms alter thiopurine metabolism and hematopoietic toxicity [J]. *Nature Genetics*, 2016, 48(4): 367-373.
- (收稿日期: 2019-05-07, 修回日期: 2019-07-12)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.03.019

◇ 临床医学 ◇

不典型症状急性心肌梗死 52 例临床特点分析

张阿莲, 胡靖超, 许左隽, 孙婷, 卞玲

作者单位: 上海交通大学医学院附属第九人民医院心内科, 上海 200011

通信作者: 卞玲, 女, 副主任医师, 研究方向为冠心病及心血管危重症的诊治, E-mail: bianlingmm@hotmail.com

基金项目: 国家自然科学基金项目(81770505)

摘要: **目的** 对不典型症状急性心肌梗死和典型胸痛急性心肌梗死病人的临床特征以及治疗和预后进行观察。**方法** 回顾性选择 2016 年 6 月至 2018 年 5 月上海交通大学医学院附属第九人民医院收治的急性心肌梗死病人共 202 例, 其中不典型症状心肌梗死 52 例, 有典型胸痛心肌梗死 150 例, 对两组病人进行临床特征观察比较。**结果** 与典型胸痛急性心肌梗死组比较, 不典型症状急性心肌梗死组发病年龄较大[(75.6±13.2)岁比(65.2±12.1)岁, $P < 0.05$], 女性(28.8%比 18.7%, $P < 0.05$)及伴有糖尿病(48.1%比 24.7%, $P < 0.05$)病人比例更高。其中非 ST 段抬高型心肌梗死病人比例较典型胸痛组高(46.2%比 20.7%, $P < 0.05$)。不典型症状心肌梗死病人组院前延误时间较长[(380±46)min 比(240±21)min, $P < 0.05$], 在到达医院后确诊时间延长[(125±23)min 比(20±5)min, $P < 0.05$], 接受急诊再灌注治疗者比率低(38.5%比 70.6%, $P < 0.05$)。不典型症状心肌梗死病人住院期间 B 型钠尿肽水平更高[(501±102)pg/mL 比(305±83)pg/mL, $P < 0.05$], 心超测得射血分数较低[(43.6±7.2)%比(48.2±6.8)%], 发生心力衰竭(30.8%比 15.3%, $P < 0.05$)及心源性休克(9.6%比 5.3%, $P < 0.05$)比例高。同时住院期间死亡率(15.4%比 6.7%, $P < 0.05$)较典型胸痛组高。**结论** 不典型症状急性心肌梗死病人较典型胸痛心肌梗死病人年龄大, 并发症多, 就诊延迟, 预后较差。

关键词: 心肌梗死; 胸痛; 心力衰竭; 心钠素; 心电图记录; 不典型症状; 临床特点

Analysis of clinical features of 52 patients with atypical symptoms of acute myocardial infarction

ZHANG Alian, HU Jingchao, XU Zuojuan, SUN Ting, BIAN Ling

Author Affiliation: Department of Cardiology, The Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai

Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200011, China