

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research颅内肿瘤患儿 *GGH* 基因多态性对甲氨蝶呤
血清浓度和化疗毒性的影响Effects of *GGH* genetic polymorphisms on serum concentrations and chemotherapy
toxicities of methotrexate in children with intracranial tumors赵丹琪^{1,2}, 时正媛^{1,3},
续茜桥^{1,3}, 王淑梅^{1,3}(1. 首都医科大学 附属北京世纪坛医院 药学部,
北京 100038; 2. 首都医科大学 药学院 临床药学
系, 北京 100069; 3. 临床合理用药生物特征谱学
评价北京市重点实验室, 北京 100038)ZHAO Dan - qi^{1,2},
SHI Zheng - yuan^{1,3},
XU Xi - qiao^{1,3}, WANG Shu - mei^{1,3}(1. Department of Pharmacy, Beijing
Shijitan Hospital, Capital Medical
University, Beijing 100038, China; 2.
Department of Clinical Pharmacy, College
of Pharmacy, Capital Medical University,
Beijing 100069, China; 3. Beijing Key
Laboratory of Bio - characteristic
Profiling for Evaluation of Rational Drug
Use, Beijing 100038, China)基金项目: 国家自然科学基金资助项目
(81872926); 临床合理用药生物特
征谱学评价北京市重点实验室基金
资助项目(BZ0439); 首都医科大学
附属北京世纪坛医院院基金资助项
目(2023 - C01)作者简介: 赵丹琪(2000 -), 女, 硕士研究生, 主
要从事神经系统疾病临床药学方面
的相关研究通信作者: 王淑梅, 主任药师, 硕士生导师
Tel: (010) 63926368

E - mail: wangshumei1980@126.com

摘要:目的 考察颅内肿瘤患儿 γ - 谷氨酰水解酶(*GGH*) rs11545078 C > T 基因多态性对甲氨蝶呤(MTX)血清浓度、化疗毒性和预后的影响。方法 收集颅内肿瘤患儿的外周血,提取基因组DNA,用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱技术分析*GGH* rs11545078 C > T 基因型,用荧光偏振免疫法测定血清MTX浓度,记录MTX化疗毒性和颅内肿瘤复发、转移情况,分析*GGH* rs11545078 C > T 基因多态性与剂量校正的MTX浓度[浓度与剂量比值(*C/D*比值)]、化疗毒性、肿瘤复发和转移的相关性。结果 研究共纳入患儿75例,rs11545078 CC和CT基因型的分布频率分别为82.67%和17.33%,C和T等位基因的分布频率分别为91.33%和8.67%,与血液肿瘤患儿和北京健康人群中的分布均无显著性差异。CC基因型患儿的24和42 h中位*C/D*比值(25.19和0.14 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{per g} \cdot \text{m}^{-2}$)高于CT基因型患儿(22.01和0.11 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{per g} \cdot \text{m}^{-2}$),转移率(46.77%)高于CT基因型患儿(38.46%),复发率(17.74%)低于CT基因型患儿(30.77%),但在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。CT基因型患儿的胃肠道不良事件发生率(76.92%)显著高于CC基因型患儿(45.16%, $P < 0.05$),其余不良事件的发生率在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。结论 *GGH* rs11545078 CT基因型可能是颅内肿瘤患儿发生胃肠道不良事件的危险因素。

关键词: 甲氨蝶呤; 颅内肿瘤; γ - 谷氨酰水解酶; 基因多态性

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.02.007

中图分类号: R979.1 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)02-0183-05

Abstract: Objective To investigate the effects of γ - glutamyl hydrolase (*GGH*) rs11545078 C > T polymorphisms on serum concentrations, chemotherapy toxicities of methotrexate (MTX), and prognosis in children with intracranial tumors. **Methods** Peripheral blood samples were obtained from children with intracranial tumors to extract genome DNA. Matrix - assisted laser desorption/ionization - time of flight mass spectrometry was used to detect the genotypes of *GGH* rs11545078 C > T polymorphisms. Fluorescence polarization immunoassay was employed to determine the serum concentrations of MTX. The incidences of toxicities, relapse, and metastasis were recorded after chemotherapy with MTX. The associations of *GGH* rs11545078 C > T polymorphisms with concentration - to - dose ratios (*C/D* ratios), chemotherapy toxicities of MTX, relapse, and metastasis of tumors were analyzed. **Results** A total of 75 children were included in the present

study. The frequencies of rs11545078 CC and CT genotypes were 82.67% and 17.33%, respectively. The frequencies of C and T alleles were 91.33% and 8.67%, respectively. There were no statistically significant differences for these frequencies among the children with intracranial tumors, the children with acute lymphoblastic leukemia, and the health population in Beijing. Children with the CC genotype had higher median C/D ratios of MTX in 24 and 42 h (25.19 and $0.14 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ per $\text{g} \cdot \text{m}^{-2}$, respectively), higher metastasis rates (46.77%), and lower relapse rates (17.74%) than those in CT genotype carriers (22.01 and $0.11 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ per $\text{g} \cdot \text{m}^{-2}$, 38.46%, and 30.77%, respectively), and the differences were not statistically significant (all $P > 0.05$). The incidences of gastrointestinal disorders (76.92%) in children with the CT genotype were significantly higher than those in CC genotype carriers (45.16%, $P < 0.05$). There were no statistically significant differences in the incidences of other adverse events between patients with the CC genotype and patients with the CT genotype (all $P > 0.05$). **Conclusion** GGH rs11545078 CT might be a risk factor for gastrointestinal disorders in children with intracranial tumors treated with MTX.

Key words: methotrexate; intracranial tumor; γ -glutamyl hydrolase; genetic polymorphism

颅内肿瘤属于中枢神经系统肿瘤,是我国儿童最常见的实体肿瘤之一。在2019—2020年全国新发肿瘤患儿中,包含颅内肿瘤在内的中枢神经系统肿瘤占比15.18%,仅次于白血病(32.89%)。甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)是一种叶酸类似物,作为二氢叶酸还原酶的竞争性抑制剂发挥抗肿瘤作用^[1]。MTX是儿童颅内肿瘤治疗方案的重要组成部分^[2],但其在患儿体内的药代动力学、药效学和药物不良反应存在较大的个体差异。MTX转运体与代谢酶的基因多态性可能是药物反应个体差异的重要来源之一^[3]。 γ -谷氨酰水解酶(γ -glutamyl hydrolase, GGH)可以将MTX更具活性的产物甲氨蝶呤多聚谷氨酸盐(methotrexate polyglutamates, MTXPGs)还原为MTX,维持二者在体内的动态平衡^[4-5]。GGH基因突变有可能打破这一平衡,使酶的活性增强或减弱,从而影响MTX在体内的正常代谢。本研究旨在考察GGH rs11545078 C>T多态性在颅内肿瘤儿童中的分布特点,及其与MTX血清浓度、化疗药物不良反应和预后相关性,旨在为MTX个体化用药提供理论依据。

材料、对象与方法

1 病例选择

2019年4月至2021年12月以本院就诊的用MTX化疗的颅内肿瘤患儿入选为研究对象。本研究数据经首都医科大学附属北京世纪坛医院科学研究伦理委员会批准公开[伦理批号:sjtkyll-lx-2023(053)]。

诊断与入选标准 符合《第五版世界卫生组织颅内肿瘤分类》中关于颅内肿瘤的诊断标准^[6]。①年龄不超过18周岁,性别不限;②患有经组织病理学确诊的颅内肿瘤;③治疗方案包含MTX化疗;④测定了24

和42 h MTX血清浓度。

排除标准 ①MTX化疗剂量 $<1 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$;②GGH rs11545078 C>T基因分型不成功;③病历资料不完整。

2 药品、试剂与仪器

注射用甲氨蝶呤,规格:每支1 g,批号:W57369、W84609、X16562等,批准文号:国药准字H32026197,江苏恒瑞医药股份有限公司生产。MTX检测试剂盒,购自美国雅培公司;DNA提取试剂盒,购自美国Qiagen公司。

TDXFLXTM自动荧光偏振免疫分析仪,美国雅培公司产品;基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF-MS)系统,美国Sequenom公司产品;GeneAmp™ 9700聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)仪,美国ABI公司产品。

3 GGH rs11545078 C>T基因型分析

外周血基因组DNA提取 按照文献[7]的方法进行操作,提取外周血基因组DNA,用1.5%琼脂糖凝胶电泳鉴定所提取DNA的完整性。

PCR扩增^[7] 用Assay Designer 3.1软件设计PCR引物。PCR反应体系为5 μL ,包括去离子水1.8 μL 、PCR缓冲液0.5 μL 、 MgCl_2 0.4 μL 、dNTP 0.1 μL 、HotStar Taq酶0.2 μL 、上下游引物1 μL 和DNA模板1 μL 。PCR扩增程序:95℃预变性2 min;95℃变性30 s,56℃退火30 s,72℃延伸1 min,共45个循环;72℃延伸5 min。

碱性磷酸酶(shrimp alkaline phosphatase, SAP)消化反应及单碱基延伸反应^[7] SAP消化反应体系为2 μL ,包括去离子水1.53 μL 、SAP缓冲液0.17 μL 、碱性磷酸酶0.3 μL 。反应程序为37℃ 40 min,85℃ 5 min。延伸引物为AGTGGAGAGTGCTTATTAA。单碱

基延伸反应体系为 2 μL , 包括三蒸水 0.619 μL 、iplex 缓冲液 0.2 μL 、终止混合液 0.2 μL 、引物 0.94 μL 、单碱基延伸酶 0.041 μL 。反应程序为 94 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 30 s, 94 $^{\circ}\text{C}$ 变性 5 s, 52 $^{\circ}\text{C}$ 退火 5 s, 80 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 5 s, 内部 5 个循环, 持续外部 40 个循环; 最后 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 3 min。

MALDI – TOF – MS 检测^[7] 向反应产物的 384 孔板中加入三蒸水 16 μL , 以 2 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 3 min; 加入树脂 6 mg, 在反转摇匀仪上做树脂纯化反应 35 min 脱盐; 待反应完成后, 再次以 2 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 3 min。将脱盐处理后的样品点在样品靶上, 自然结晶; 经 MALDI – TOF – MS 检测, 用 Typer 4.0 软件检测质谱峰, 根据质谱峰图判读各样本目标位点基因型。

4 观察指标

用剂量校正的 MTX 血清浓度 [浓度与剂量比值 (concentration – to – dose ratios, C/D 比值)] 作为指标, 考察 *GGH* rs11545078 $C > T$ 基因型对 MTX 血清浓度的影响, 以消除剂量对 MTX 血清浓度的潜在影响。本研究收集的 MTX 化疗药物不良反应指标包括皮肤黏膜、肝、电解质、血液学、消化、呼吸、血液学不良事件的发生率, 依据常见药物不良反应术语评定标准 5.0 版^[8] 进行化疗毒性判定。预后指标为随访期内颅内肿瘤患儿的复发率和转移率。

5 统计学处理

用 Graphpad Prism 9.0 版软件进行统计分析。用 χ^2 检验或 Fisher's 精确检验分析 *GGH* rs11545078 $C > T$ 基因多态性分布是否符合 Hardy – Weinberg 平衡以及不同基因型间的颅内肿瘤复发率、转移率、MTX 化疗药物不良反应发生率比较。用 Mann – Whitney 检验分析不同基因型间的 MTX 血清浓度差异。

结 果

1 一般资料

本研究共入组颅内肿瘤患儿 75 例 (男 43、女 32), 其中, 髓母细胞瘤 48 例, 室管膜瘤 21 例, 星形细胞瘤 3 例, 中分化松果体实质瘤、原始性神经外胚瘤和低级别脑胶质瘤各 1 例, 就诊时的中位年龄 [四分位间距 (interquartile range, IQR)] 为 2 (4) 岁, MTX 的中位剂量 (IQR) 为 4.63 (0.51) $\text{g} \cdot \text{m}^{-2}$ 。

2 *GGH* rs11545078 $C > T$ 基因型在颅内肿瘤和血液肿瘤患儿中的分布

在 75 例颅内肿瘤患儿中, CC 和 CT 基因型的分布频率分别为 82.67% 和 17.33%, C 和 T 等位基因的分布频率分别为 91.33% 和 8.67%, 符合 Hardy – Weinberg 平衡 ($P > 0.05$)。在 149 例血液肿瘤患儿

中, CC 、 CT 和 TT 基因型的分布频率分别为 88.97%、10.34 和 0.69%, C 和 T 等位基因的分布频率分别为 94.14% 和 5.86%。在千人基因组计划的 103 例中国北京人群中, CC 和 CT 基因型的分布频率分别为 88.35% 和 11.75%, C 和 T 等位基因的分布频率分别为 94.17% 和 5.83%。统计分析结果显示, *GGH* rs11545078 $C > T$ 基因型和等位基因在颅内肿瘤患儿、血液肿瘤患儿和北京健康人群中的分布频率均无显著性差异 (均 $P > 0.05$)。

3 *GGH* rs11545078 $C > T$ 基因型与颅内肿瘤患儿 MTX 血清浓度的相关性分析

CC 基因型颅内肿瘤患儿 ($n = 62$) 的中位 24 h C/D 比值为 25.19 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ per g} \cdot \text{m}^{-2}$, 高于 CT 基因型患儿 ($n = 13$, 22.01 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ per g} \cdot \text{m}^{-2}$); CC 基因型患儿 ($n = 62$) 的中位 42 h C/D 比值为 0.14 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ per g} \cdot \text{m}^{-2}$, 也高于 CT 基因型患儿 ($n = 13$, 0.11 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ per g} \cdot \text{m}^{-2}$), 但在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

4 *GGH* rs11545078 $C > T$ 基因型与 MTX 化疗毒性的相关性分析

如表 1 所示, CC 基因型颅内肿瘤患儿中黏膜炎、呼吸不良事件、骨髓抑制、白细胞减少症和贫血的发生率均高于 CT 基因型患儿, 肝不良事件、电解质紊乱和血小板减少症的发生率均低于 CT 基因型患儿, 但在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。只有 CC 基因型患儿的胃肠道不良事件发生率 (45.16%) 显著低于 CT 基因型患儿 (76.92%, $P < 0.05$)。

5 *GGH* rs11545078 $C > T$ 基因型与颅内肿瘤预后的相关性分析

在 34 例颅内肿瘤伴有转移患儿中, CC 基因型

表 1 γ – 谷氨酰水解酶 (*GGH*) rs11545078 CC 和 CT 基因型颅内肿瘤患儿的不良事件 (AE) 发生率 ($n, \%$)

Table 1 The incidences of adverse events (AE) in patients with intracranial tumors and the γ – glutamyl hydrolase (*GGH*) rs11545078 CC and CT genotypes ($n, \%$)

AE	<i>GGH</i> rs11545078 genotype	
	CC ($n = 62$)	CT ($n = 13$)
Mucositis	26 (41.93)	5 (38.46)
Hepatic disorders	30 (48.38)	7 (53.85)
Electrolyte disorders	23 (37.10)	8 (61.54)
Gastrointestinal disorders	28 (45.16)	10 (76.92) *
Respiratory disorders	23 (37.10)	2 (15.38)
Myelosuppression	32 (51.61)	6 (46.15)
Leukopenia	54 (87.10)	11 (84.61)
Anemia	48 (77.42)	9 (69.23)
Thrombocytopenia	22 (35.48)	5 (38.46)

Compared with CC group, * $P < 0.05$.

29例、CT基因型5例,CC基因型患儿的转移率(46.77%)高于CT基因型患儿(38.46%),但在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。

共15例患儿在随访期内复发,CC基因型11例、CT基因型4例,CC基因型患儿的复发率(17.74%)低于CT基因型患儿(30.77%),但在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。

讨 论

MTX通过竞争性抑制二氢叶酸还原酶,干扰DNA的合成而发挥抗肿瘤作用^[9-11]。MTX经膜上还原型叶酸转运载体转运入细胞内,在叶酰聚谷氨酸合酶(folylpolyglutamate synthase, FPGS)的作用下生成MTXPGs,MTXPGs的活性更强,在细胞内停留时间更久,持久发挥药理作用^[12-13]。而GGH将MTXPGs水解为原型MTX,最后泵出细胞进入血液中^[4]。FPGS和GGH共同维持MTX和MTXPGs在体内的动态平衡,任一基因突变都有可能打破这一平衡,从而影响MTX在体内的正常代谢,进而影响MTX的血清浓度和化疗毒性。

单核苷酸多态性(single-nucleotide polymorphism, SNP)是人类最常见的遗传变异,占有已知基因多态性的90%以上。很多肿瘤的发生是遗传因素和环境因素共同作用的结果,表现出一定的遗传易感性。遗传因素是不可更改的,但高危人群可以通过改变生活方式、生活环境等可变因素来降低个体患病风险,从SNP角度寻找疾病发生的生物标志物,有助于疾病的个体化预防。本研究分析了GGH rs11545078 C>T多态性在颅内肿瘤患儿中的分布特点,并与血液肿瘤患儿和北京健康人群中的分布进行了比较,结果发现,三者之间均无显著性差异,提示该SNP不是儿童颅内肿瘤和血液肿瘤发生的易感因素。

基因变异可以导致个体在药物治疗中出现不同的药代动力学、药效学和药物不良反应^[14-15],寻找与药物反应个体差异相关的SNP,有助于阐明药物反应个体差异的机制,为基因导向个体化治疗提供理论依据,实现个性化用药。本研究分析了GGH rs11545078 C>T多态性与MTX剂量校正浓度和化疗药物不良反应的相关性。WANG等^[12]研究发现,在女性急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)患儿中,GGH rs3758149 CT和TT基因型组的中位24 h MTX C/D比值($16.80 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ per g} \cdot \text{m}^{-2}$)显著高于CC组($12.09 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ per g} \cdot \text{m}^{-2}$, $P<0.05$),但

在男性ALL患儿中,GGH rs3758149 CT和TT基因型组的中位24 h MTX C/D比值相近(分别为13.84和 $14.13 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \text{ per g} \cdot \text{m}^{-2}$),没有显著性差异。也有文献表明,携带rs11545078突变T等位基因与ALL患者中GGH催化活性较低有关,该位点的多态性有可能影响MTX代谢^[16]。但本研究未发现该SNP对颅内肿瘤患儿MTX C/D比值的显著影响,可能与该人群C/D比值的个体间差异较大有关,也可能提示该SNP不是MTX血清浓度个体差异的主要原因。

MTX治疗的常见药物不良反应包括骨髓抑制、胃肠道反应、黏膜炎等,这些药物不良反应表现出显著的个体差异^[2,17-18],通常会导致剂量减少或提前终止治疗,是患者病情进展或恶化的原因之一^[19]。有研究发现,GGH rs3758149基因多态性与MTX化疗后ALL^[12]和非霍奇金淋巴瘤患者的药物不良反应有关^[20]。本研究发现,GGH rs11545078变异基因型患儿的胃肠道不良事件发生率显著高于野生基因型患儿,说明CT基因型可能是颅内肿瘤患儿发生胃肠道不良事件的危险因素。但这个结论仍需多中心、大样本的前瞻性临床试验进一步证实。

本研究提示:GGH rs11545078 CT杂合变异基因型患儿的胃肠道不良事件发生率显著高于野生基因型患儿,说明该基因型可能是颅内肿瘤患儿发生胃肠道不良事件的危险因素,可以为颅内肿瘤患儿MTX化疗药物不良反应管理提供参考。

参考文献:

- [1] NERADIL J, PAVLASOVA G, VESELSKA R. New mechanisms for an old drug; DHFR- and non-DHFR-mediated effects of methotrexate in cancer cells [J]. *Klin Onkol*, 2012, 25(Suppl 2): S87-S92.
- [2] PANETTA J C, ROBERTS J K, HUANG J, et al. Pharmacokinetic basis for dosing high-dose methotrexate in infants and young children with malignant brain tumours [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020, 86(2): 362-371.
- [3] SONG Z, HU Y, LIU S, et al. Medication therapy of high-dose methotrexate: An evidence-based practice guideline of the division of therapeutic drug monitoring, Chinese Pharmacological Society [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(5): 2456-2472.
- [4] SCHMIEGELOW K. Advances in individual prediction of methotrexate toxicity: A review [J]. *Br J Haematol*, 2009, 146(5): 489-503.
- [5] ORGANISTA-NAVA J, GÓMEZ-GÓMEZ Y, DEL MORAL-HERNANDEZ O, et al. Deregulation of folate pathway gene expression correlates with poor prognosis in acute leukemia [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(3): 3115-3127.
- [6] LOUIS D N, PERRY A, WESSELING P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary [J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(8): 1231-1251.
- [7] LI M, KONG X Y, WANG S M. Effects of splicing-regulatory poly-

- morphisms in *GGH*, *ABCG2*, and *ABCB1* on methotrexate exposure in Chinese children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2023, 91(1): 77–87.
- [8] U. S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0 [EB/OL]. 2017–11–27 [2024–07–10]. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf.
- [9] 闫安, 赵丹琪, 王淑梅. 急性淋巴细胞白血病患者 *ABCC2* 基因多态性与甲氨蝶呤血清浓度和化疗毒性的相关性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(5): 645–648.
- [10] 李苗, 孔晓岩, 王淑梅. 基于生物信息学方法分析醛氧化酶1在急性淋巴细胞白血病患者中的表达及临床意义[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(24): 2946–2949.
- [11] 孔晓岩, 王淑梅. 急性淋巴细胞白血病患者 *SLC19A1* 基因多态性与临床预后和甲氨蝶呤化疗毒性的相关性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(5): 425–427.
- [12] WANG S M, SUN L L, ZENG W X, et al. Influence of genetic polymorphisms of *FPGS*, *GGH*, and *MTHFR* on serum methotrexate levels in Chinese children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 74(2): 283–289.
- [13] 张洪洪, 岳丽杰, 袁秀丽, 等. *GGH* 基因多态性研究及一个新的错义突变 *T191G* 的发现[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(4): 185–188.
- [14] HEGYI M, ARANY A, SEMSEI A F, et al. Pharmacogenetic analysis of high-dose methotrexate treatment in children with osteosarcoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(6): 9388–9398.
- [15] SONG Z, HU Y, LIU S, et al. The role of genetic polymorphisms in high-dose methotrexate toxicity and response in hematological malignancies: A systematic review and meta-analysis [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 757464. 2021–10–21 [2024–07–10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34744734/>.
- [16] CHENG Q, WU B, KAGER L, et al. A substrate specific functional polymorphism of human gamma-glutamyl hydrolase alters catalytic activity and methotrexate polyglutamate accumulation in acute lymphoblastic leukaemia cells [J]. *Pharmacogenetics*, 2004, 14(8): 557–567.
- [17] 龚妍, 龚卫静, 张玄龄, 等. 药物暴露及多种基因多态性与儿童大剂量甲氨蝶呤药物不良反应的相关性研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(15): 2145–2149.
- [18] WU Z, LI Z, QIU X, et al. Germline genetic variations in methotrexate pathway are associated with pharmacokinetics, outcome, and toxicity in patients with primary central nervous system lymphoma [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2023, 16(4): 371–381.
- [19] LI M, WANG S M, WU W S, et al. Frequency distribution of five SNPs in human *GGH* gene and their effects on clinical outcomes of Chinese pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Pharmazie*, 2020, 75(4): 142–146.
- [20] KOOMDEE N, HONGENG S, APIBAL S, et al. Association between polymorphisms of dihydrofolate reductase and gamma glutamyl hydrolase genes and toxicity of high dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(7): 3461–3464.

(收稿日期 2024–07–13; 本文编辑 戴荣源)

· 科学文摘 ·

肥厚型心肌病患者室间隔减容术后的长期结局

引自: MAURIZI M, et al. Long-term outcomes after septal reduction therapies in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: Insights from the SHARE registry [J]. *Circulation*, 2024, 150(17): 1377–1390.

佛罗伦萨大学医院 MAURIZI 团队分析了来自国际肌小节人类心肌病注册研究(Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry, SHARE)中 13 个高临床体量肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy, HCM)中心的数据。观察时间从患者接受室间隔减容术(septal reduction therapy, SRT)后开始随访至最后一次随访或出现心力衰竭(heart failure, HF)复合结局、室性心律失常复合结局或 HCM 相关死亡。用 Cox 比例风险模型确定结局预测因素。

在 SHARE 的 10 225 例患者中,有 1 832 例(18%; 968 例为男性)患者接受了 SRT,包括 455 例(25%)接受了乙醇室间隔消融术和 1 377 例(75%)接受了室间隔切除术。该研究结果显示:①围手术期 30 d 的死亡率为 0.4% (8 例/1 832 例);在 1 565 例患者中,有 1 499 例(92%)在 1 年时左心室流出道最大压差 < 50 mmHg。②在 SRT 后 6.8 年(范围 3.4~9.8 年),有 77 例(4%)出现 HCM 相关死亡(每年 0.6%),有 236 例(13%)出现 HF 复合结局(每年 1.9%),有 87 例(5%)出现室性心律失常复合结局(每年 0.7%)。③多因素模型分析显示,在成人中,SRT 时的年龄较大与 HCM 死亡发生率较高(风险比为 1.22, 95% 置信区间为 1.1~1.3, $P < 0.01$)和 HF 复合结局(风险比为每 5 年增加 1.14, 95% 置信区间为 1.1~1.2, $P < 0.01$)相关。④女性患者在 SRT 后也有更高的 HF 复合结局风险(风险比为 1.4, 95% 置信区间为 1.1~1.8, $P < 0.01$)。⑤有 387 例患者(21%)在 SRT 后出现新发心房颤动。⑥在接受 SRT 后中位随访 13 年的患儿中,有 16% (26 例/343 例)患儿发展为 HF 复合结局。

该研究提示,年龄较大、女性以及儿童接受 SRT 与 HF 发生风险较高相关。

(戴荣源 摘录)