

方案优势

结果精准

软件分析功能强大；内标质控可全程监控检测过程，检测结果可达99%以上的准确度。

检测高效

加样后1个小时左右即可出具结果；结果以报告单的形式输出，易判读。

操作便捷

样本免提取，试剂预分装；无需其他特殊设备及技术操作要求，普通实验室均可完成检测。

整体解决方案

Fascan 48E多通道荧光定量分析仪，专为个体化用药检测解决方案设计；仪器与试剂配套使用，完美契合，系统误差更小！

用药指导

药物	剂量指导
巯嘌呤	从低剂量开始，给与比TPMT或NUDT15中间代谢型更少的剂量。（TPMT或NUDT15中间代谢型：从低剂量开始(30%-80%的正常剂量)，如果正常起始剂量大于75mg/m ² /天或1.5mg/kg/天，则从22.5-60mg/m ² /天或0.45-1.2mg/kg/天开始，并根据骨髓抑制程度和特定疾病指南调整剂量，每次调整后2-4周达到稳态；如果发生骨髓抑制，强调应该减少剂量而不是换用其他治疗方法；如果正常起始剂量小于75mg/m ² /天或1.5mg/kg/天，则不推荐减少巯嘌呤的剂量。）
硫唑嘌呤	从减少的剂量开始，给与比TPMT或NUDT15中间代谢型更少的剂量。（TPMT或NUDT15中间代谢型：从减少的剂量开始(30%-80%的正常剂量)；如果正常起始剂量为2-3mg/kg/天，如：0.6-2.4mg/kg/天。并根据骨髓抑制程度和特定疾病指南调整剂量，每次调整后2-4周达到稳态。）
硫鸟嘌呤	从减少的剂量开始，给与比TPMT或NUDT15中间代谢型更少的剂量。（TPMT或NUDT15中间代谢型：从减少的剂量开始(50%-80%的正常剂量)，如果正常剂量大于40-60mg/m ² /天，则从20-48mg/m ² /天开始；并根据骨髓抑制程度和特定疾病指南调整剂量，每次调整后2-4周达到稳态。如果发生骨髓抑制，强调应该减少剂量而不是换用其他治疗方法。）

临床意义

用于指导巯嘌呤类药物的个体化用药，减少白细胞减少症、中性粒细胞减少症、骨髓抑制的发生风险。

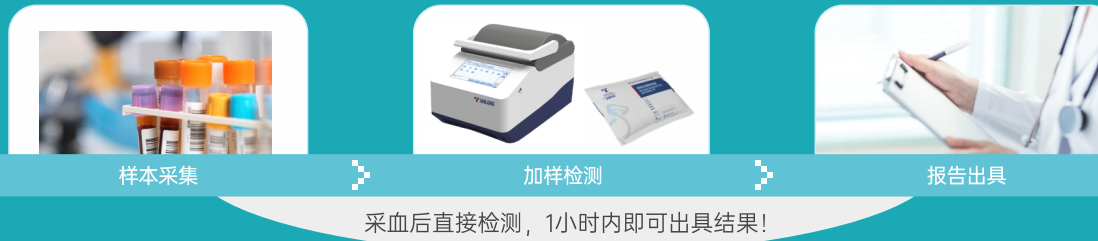
适用人群

适用于风湿免疫科、肾内科、皮肤科、消化内科、肿瘤科、血液科等科室服用巯嘌呤类药物的人群。

样本类型

2mL EDTA抗凝全血

检测流程



检测结果举例

检测位点	检测结果	基因型	结果判定	临床意义
NUDT15 (c.415 C>T)	CT	NUDT15*1/*3	中间代谢型	服用巯嘌呤、硫唑嘌呤后、硫鸟嘌呤后，白细胞减少症、中性粒细胞减少症、骨髓抑制风险增加
TPMT (c.238G>C)	GG			1、服用巯嘌呤、硫唑嘌呤后，6-硫鸟嘌呤核苷酸(6-TGNs)代谢物浓度较高，甲基硫基次黄嘌呤单磷酸盐 (MeTIMP) 代谢物浓度较低。白细胞减少症、中性粒细胞减少症、骨髓抑制风险增加。
TPMT (c.460G>A)	GA	TPMT*1/*3B	中间代谢型	2、服用硫鸟嘌呤后，6-硫鸟嘌呤核苷酸(6-TGNs)代谢物浓度比服用巯嘌呤和硫唑嘌呤后高5-10倍。白细胞减少症、中性粒细胞减少症、骨髓抑制风险增加。
TPMT (c.719A>G)	AA			

西安天隆科技有限公司

地址：西安经济技术开发区高铁新城尚林路4266号
电话：+86-29-8221 8051
传真：+86-29-8221 6680
网址：[http:// www.medtl.com](http://www.medtl.com)

苏州天隆生物科技有限公司

地址：苏州工业园区金鸡湖大道99号纳米城西北区7栋5层
电话：+86-512-6252 7726
传真：+86-512-6295 6337
网址：[http:// www.medtl.cn](http://www.medtl.cn)

本公司保留更改产品设计与规格的权利。2023年01月印（第一版）

因人而异 精准用药



巯嘌呤类个体化用药 解决方案

精准 高效 便捷 专业

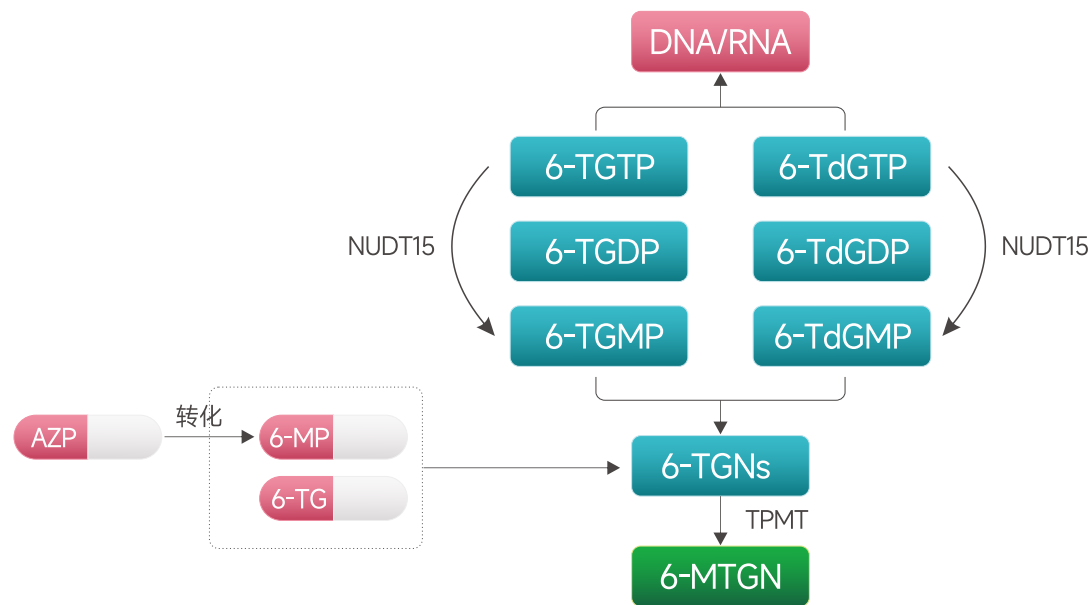




巯嘌呤类药物是一类具有免疫抑制作用的抗代谢药，包括6-巯基嘌呤（6-MP）、6-硫鸟嘌呤（6-TG）和硫唑嘌呤（AZP）等。6-MP和6-TG常用于炎症性肠病稳定期的诱导和维持治疗，同时也是治疗恶性肿瘤的化疗药物，AZP则主要用于自身免疫性疾病及器官移植患者。巯嘌呤类药物在体内通过一系列代谢酶的作用代谢为活性代谢产物6-硫鸟嘌呤核苷酸(6-TGNs，包括6-T(d)GMP、6-T(d)GDP、6-T(d)GTP)，其中6-T(d)GTP和6-TGTP分别被整合到DNA或RNA中，抑制核苷酸和蛋白质的合成，最终抑制淋巴细胞的增殖，从而发挥细胞毒性和免疫抑制作用。

NUDT15、TPMT与巯嘌呤类的不良反应

服用巯嘌呤类药物常见的不良反应主要包括白细胞减少症、粒细胞减少症等骨髓抑制。该类药物的临床疗效和药物不良反应存在很大的个体差异，多项研究数据表明，巯嘌呤类药物代谢差异与核苷酸焦磷酸酶15（NUDT15）和巯嘌呤甲基转移酶（TPMT）的基因多态性相关^[1-3]，进而导致不良反应的个体间差异。



TPMT酶活性与红细胞及造血组织中6-MP活性代谢产物6-硫鸟嘌呤核苷酸(6-TGNs)的水平呈负相关。低活性TPMT者6-TGNs浓度较高，可使巯嘌呤类药物的造血系统毒性（严重的骨髓抑制）增加^[1]。TPMT遗传变异是导致其酶活性降低的主要原因。正常活性的TPMT由TPMT*1（野生型）等位基因编码，TPMT*2（c.238G>C）、TPMT*3A（c.460G>A, c.719A>G）、TPMT*3B（c.460G>A）、TPMT*3C（c.460G>A）是导致TPMT活性下降的主要SNP或单倍型。TPMT基因型可分为3种：野生型纯合子（TPMT*1/*1）、杂合子和突变纯合子。野生型纯合子个体具有正常的TPMT活性，杂合子个体TPMT活性降低，而突变纯合子TPMT酶活性极低甚至缺乏^[2]。中国人群中TPMT*3杂合子基因型频率约2.2%，未检测到TPMT*2等位基因。

NUDT15是一种水解酶，能使巯嘌呤类药物活性代谢产物6-T(d)GTP转化为6-T(d)GMP，进而阻止其插入到RNA或DNA，避免因6-T(d)GTP的累积而造成严重的骨髓毒性。但在NUDT15基因突变时，标准剂量的巯嘌呤可因6-T(d)GTP累积而造成严重的骨髓抑制。NUDT15基因的功能缺失等位基因在亚洲人很常见，其中东亚人群NUDT15突变频率最高的是NUDT15*3（c.415C>T），高达9.5%^[3]。

药品说明书增加基因检测建议

国外多个6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤和硫唑嘌呤的药品说明书中增加在用药前进行TPMT基因多态性检测的建议。

国家	巯嘌呤类药物说明书
美国食品药品监督管理局FDA	2018年《Azathioprine Drug Label》、2018年《Mercaptopurine Drug Label》、2018年《Thioguanine Drug Label》
欧洲药品管理局EMA	2016年《Mercaptopurine EPAR PDF》
瑞士医药管理局(Swissmedic)	2021年《Azathioprine Drug Label (in German)》、2021年《Xaluprine Drug Label(in German)》、2021年《Thioguanine Drug Label (in German)》、2017年《Puri-Nethol Drug Label (in German)》
日本独立行政法人医药品医疗器械综合机构(PMDA)	2016年《Azathioprine Package Insert(in Japanese)》
加拿大卫生部(HCSC)	2014年《Azathioprine Product Monograph》、2014年《Mercaptopurine Product Monograph》、2015年《Thioguanine Product Monograph》

权威指南共识

国内外多个指南均建议在应用巯嘌呤类药物之前，对患者进行NUDT15及TPMT基因的相关等位基因检测，提高巯嘌呤类药物用药安全性。

2018年，临床药物基因组学实施联盟（CPIC）《Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Update》

2017年，法国国家药物遗传学网络(RNPGx)《Pharmacogenetics-based personalized therapy: Levels of evidence and recommendations from the French Network of Pharmacogenetics (RNPGx)》

2015年，中国卫健委《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南（试行）》

2011年，荷兰皇家药学会的荷兰药物遗传学工作组(DPWG)《Pharmacogenetics: From Bench to Byte-An Update of Guidelines》

参考文献

- [1]Roberts RL, et al. Pharmacogenomics. 2015 Jul;16(8):891-903.
- [2]Black AJ, et al. Ann Intern Med 1998;129:716-8
- [3]Singh M, et al. Leuk Res. 2017 Nov;62:17-22.

巯嘌呤类药物个体化用药解决方案

天隆方案应用特有的微测序反应试剂及Fascan 48E多通道荧光定量分析仪，可快速检测以下基因位点的多态性: NUDT15*3（c.415 C>T）、TPMT*2（c.238G>C）、TPMT*3A（c.460G>A, c.719A>G）、TPMT*3B（c.460G>A）、TPMT*3C（c.460G>A），用于指导巯嘌呤类药物的合理使用，从而提升疗效，减少毒副作用。

【NUDT15基因型与代谢型关系】				
检测位点	检测结果	基因型	代谢型	结果解读
NUDT15（c.415C>T）	CC	NUDT15*1/*1	正常代谢型	不良反应风险正常
	CT	NUDT15*1/*3	中间代谢型	不良反应风险增加
	TT	NUDT15*1/*3	弱代谢型	不良反应风险大大增加

【TPMT基因型与代谢型关系】					
检测位点			基因型	代谢型	结果解读
TPMT(c.238G>C)	TPMT(c.460G>A)	TPMT(c.719A>G)			
GG	GG	AA	TPMT*1/*1	正常代谢型	不良反应风险正常
GC	GG	AA	TPMT*1/*2	中间代谢型	不良反应风险增加
GG	GA	AA	TPMT*1/*3B		
GG	GG	AG	TPMT*1/*3C	弱代谢型	不良反应风险大大增加
GG	GA	GA	TPMT*1/*3A或TPMT*3B/*3C ^[注1]		
CC	GG	AA	TPMT*2/*2		
GC	GA	AA	TPMT *2/*3B		
GC	GG	AG	TPMT *2/*3C		
GC	GA	AG	TPMT*2/*3A		
GG	AA	AG	TPMT*3A/*3B		
GG	GA	GG	TPMT*3A/*3C		
GG	AA	GG	TPMT*3A /*3A		
GG	AA	AA	TPMT*3B/*3B		
GG	GG	GG	TPMT *3C/*3C		

【注1】：无法确定是*1/*3A还是*3B/*3C；中国人群*1/*3A频率高，建议按照*1/*3A基因型指导用药；*3B/*3C极为罕见，属于弱代谢型；理论上还存在13种基因型组合，暂无文献报道其等位基因型，代谢表型及用药指导参考弱代谢型。

检测试剂

品名	规格	基因检测位点
测序反应通用试剂盒（SNP-U18）	20T/盒	NUDT15*3(c.415 C>T)、TPMT*2(c.238G>C)、TPMT*3A(c.460G>A, c.719A>G)、TPMT*3B(c.460G>A)、TPMT*3C(c.460G>A)