

亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性在肿瘤预防与治疗中的研究进展

李静, 蒋婷, 袁明勇, 郑玲利

成都医学院第一附属医院 药学部, 成都 610041

【摘要】 亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) 是人体内催化叶酸代谢的关键酶, 具有基因多态性。越来越多的研究表明 MTHFR 的基因多态性与肿瘤的发生发展及治疗预后密切相关, 影响肿瘤的治疗与发展。本文将就 MTHFR 的基因多态性在肿瘤治疗与预防领域的研究状况作一综述。

【关键词】 亚甲基四氢叶酸还原酶; 肿瘤; 基因多态性

【中图分类号】 R730.2

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2020)04-0015-06

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.04.004

Research progress on methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in prevention and treatment of cancer

LI Jing, JIANG Ting, YUAN Ming-yong, ZHENG Ling-li

Department of pharmacy, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610041, China

癌症的发生伴随着数量众多、位点各异的基因突变, 根据突变基因所起的作用可分为驱动基因和非驱动基因, 非驱动基因不会直接导致癌症的发生, 但可能起着促进作用。亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)基因的多态性使其编码的酶活性改变, 使人体基因组甲基化水平异常, 而被认为与癌症的发生有关。

MTHFR 基因编码的 MTHFR 将 5, 10-亚甲基四氢叶酸还原为 5-亚甲基四氢叶酸, 5-亚甲基四氢叶酸为体内主要的甲基供体, 其参与 DNA 甲基化, 是同型半胱氨酸(Hcy)转化为蛋氨酸的甲基供体。5, 10-亚甲基四氢叶酸为胸腺嘧啶核苷酸合成的原料, 而胸腺嘧啶核苷酸参与 DNA 的合成, 因此 5, 10-亚甲基四氢叶酸参与 DNA 的合成。在 MTHFR 的作用下, 机体的 DNA 合成及甲基化的产生保持动态平衡, 其对维持 DNA 的稳定性, 调节 DNA 甲基化方面具有重要作用^[1]。当 MTHFR 基因突变, DNA 合成及甲基化平衡可能会被打断, DNA 甲基化水平或 DNA 量改变时, 细胞的增殖、凋亡等可发生异常改变, 从而引起肿瘤。目前研究发现 MTHFR 基因有 10 多种点突变类

型, 而其中最常见突变类型为第 5 外显子 677 位上的胸腺嘧啶替代胞嘧啶, 从而使其编码的丙氨酸替代缬氨酸, MTHFR 677 位点有 3 种基因分型: 野生 CC 型、杂合突变 CT 型和纯合突变 TT 型。MTHFR 基因第 8 外显子 1298 位的 A 碱基突变为 C 碱基, 引起谷氨酸变为丙氨酸, 从而引起酶活性的改变。MTHFR 基因型频率地区差异较大, 现将目前研究最多的有关中国人 MTHFR 677 位点及 MTHFR 1298 位点的基因型频率及相对应的酶活性改变情况归纳汇总于表 1^[2-5]。

关于 MTHFR 基因多态性与癌症的研究热度虽不及驱动基因, 但研究项目仍然不少, 已有研究报道 MTHFR 的基因多态性与多种肿瘤的发生与治疗相关, 但结论并不一致。本文将就 MTHFR 基因多态性与有关癌症的发生与治疗进展作一综述, 以期对癌症患者的早期筛选、干预及治疗提供参考。

1 MTHFR 基因多态性与癌症

国家癌症中心 2018 年发布的全国癌症统计数据

*通信作者: 李静, E-mail: 784624511@qq.com

表1 MTHFR 677位点及MTHFR 1298位点基因型频率、酶活性分布情况(%)

基因型(酶活性)	677CC(33)*	677CT(44)*	677TT(23)*
1298AA(66.8)	100(22)	66(29)	25(15)
1298AC(29.3)	83(10)	48(13)	21(7)
1298CC(3.9)	61(1)	40(2)	15(1)

注:* 括号内百分数表示该基因型出现的频率,括号外百分数表示其对应基因型所编码蛋白酶的活性。如: 677CC(33)指MTHFR 677位点CC型出现的频率为33%, 1298AA(66.8)指MTHFR 1298位点野生型AA型出现的频率为66.8%, 1298AA和677CC型同时出现的频率为22%。1298AA和677CC型同时出现时对应MTHFR酶活性为100%, 1298AA和677CT型同时出现时对应MTHFR酶活性为66%。其他数据意义以此类推

显示,全国2014年恶性肿瘤新发病例数380.4万例,全国癌症死亡数为229.6万,恶性肿瘤发病前5位依次为肺癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、食管癌^[6]。研究表明^[7]低叶酸状态或叶酸低摄入会减少甲基化过程,当癌基因去甲基化,基因表达被激活,可导致细胞癌变。反之,叶酸浓度的增加会增加基因启动子甲基化,下调基因表达,抑癌基因启动子区高甲基化致使基因沉默,干扰基因的正常转录,影响基因的正常表达,从而引起细胞的异常增殖,从而导致肿瘤的发生。总体看来,男性的肿瘤发病率与死亡率均高于女性,此现象可能与男性同型半胱氨酸水平高于女性有关,而MTHFR基因突变将影响体内的同型半胱氨酸水平,因此其突变是否与肿瘤发生有关也需要进一步研究证实^[8]。世界卫生组织指出,40%以上的癌症是可以预防的,与癌症相关的危险因素主要包括慢性感染、饮食不合理、负面情绪以及不良生活习惯、遗传因素等。而对于携带肿瘤易感基因的人群早期预防,对于减少癌症的发生率具有重要意义。

1.1 MTHFR基因多态性与肺癌

肺癌在全国恶性肿瘤的发病率与死亡率均居首位,其发生与环境、生活习惯、人种、遗传等因素有关。众所周知,吸烟是肺癌主要的风险因素,在中国女性的吸烟率要远远低于男性,但是女性肺癌患者的比例更高(52.4%)。由此笔者认为其他风险因素也对肺癌的发展起着重要作用,而遗传因素与肺癌的发病相关性不容忽视。近年来已经有较多关于MTHFR基因多态性与肺癌的研究,但研究结果并不一致。Ding等^[9]的研究纳入了非小细胞肺癌患者521例,1030例非癌症患者为对照,将MTHFR进行基因分型后发现MTHFR(rs1801133 G>A)多态性降低了非小细胞肺癌发生的风险,且亚组分析发现其还可降低年龄<60岁的女性非吸烟者肺癌患病风险。而MTHFR

rs4845882 G>A基因多态性与女性非小细胞肺癌的发生发展呈正相关,同时MTHFR(rs9651118 T>C)多态性增加了<60岁非吸烟患者的非小细胞肺癌风险。Stumbryte等^[10]的研究显示,MTHFR基因多态性与肺癌术后的生存质量有关,当MTHFR 677位点发生基因突变后,患者术后生存质量较未突变者差。一项纳入388例肺癌患者及388例对照的研究发现,MTHFR 677TT基因型,肺癌($OR=1.550$)和肺腺癌($OR=1.588$)的发生风险增加。MTHFR 1298位点发生突变时女性肺癌($OR=0.302$)和肺腺癌($OR=0.215$)的发生风险降低^[11]。孙云晖等^[12]的研究显示MTHFR 677TT基因型的人群患肺癌风险增加($OR=2.517$),而未发现1298AC与肺癌发生相关。综上所述,目前关于MTHFR基因多态性与肺癌发生发展的相关性研究结果并不一致,这可能与纳入人群及研究方法不同有关,因此关于MTHFR基因多态性与肺癌的相关性有待进一步研究。

1.2 MTHFR基因多态性与胃、食管癌

据国家癌症中心报道我国胃癌和食管癌的发生率居于恶性肿瘤发病的前5位,其中胃癌居第2位,食管癌居第5位,因此对于胃癌和食管癌的研究不容忽视。近年来就MTHFR基因多态性与胃、食管癌的相关性研究已经越来越多。Ding等^[13]的一项研究纳入了1677名健康对照,1063例食管与胃交界处的腺癌(EGJA)患者,并将纳入者的MTHFR基因进行分型。该研究显示,MTHFR rs1801133 G>A基因多态性与EGJA的发生风险增加密切相关。MTHFR rs3753584 T>C, rs4845882 G>A和rs9651118 T>C多态性与中国东部人群EGJA发生的风险降低有关。Dong等^[14]的研究显示,MTHFR的基因多态性与食管癌的发生密切相关。刘芳等^[15]的研究显示,MTHFR基因C677T单核苷酸多态性可能与食管癌患者的预

后无关。吴逸等^[7]的一项综述研究也认为,多项研究显示亚甲基四氢叶酸还原酶MTHFR基因的多态性与食管癌的易感性之间存在相关性,且认为携带CT和TT基因型个体发生食管癌的风险增高。然而Lin等^[16]的一项纳入325名胃癌患者的研究表明MTHFR 677TT基因型和MTHFR 1298CC基因型的患者患胃癌的风险低于MTHFR 677CC(MTHFR 677TT vs. MTHFR 677CC为 $OR=0.60$, 95%CI: 0.39~0.92)和MTHFR 1298AA型(MTHFR 1298CC vs. MTHFR 1298AA为 $OR=0.52$, 95%CI: 0.32~0.81)。Blank等^[17]纳入569例患者的研究显示,MTHFR 1298AC基因型的胃癌患者预后更差($HR=1.47$, 95%CI: 1.06~2.04, $P<0.05$)。鉴于以上研究,MTHFR的基因多态性与胃、食管癌的相关性,目前研究结论并不一致,可能与研究样本的纳入及排除标准有关,同时可能也与不同人群的生活环境不同,MTHFR基因型分布频率不同有关,如一项纳入了92项研究^[18],82 314例来自不同地区的荟萃分析研究显示,MTHFR基因多态性与环境因素有关。因此MTHFR的基因多态性是否与胃、食管癌有关还需进一步研究。

1.3 MTHFR基因多态性与结直肠癌

结直肠癌为常见的消化道恶性肿瘤,严重威胁人类的健康。2015年结直肠癌的新发病例数为37.63万人,发达国家中结直肠癌发病率明显高于发展中国家,这与发达国家较高的肥胖率、不健康的饮食习惯及遗传等因素有关^[6,19]。Rai等^[20]的一项荟萃分析研究,纳入了34个病例对照研究,包括9143例实验样本和11357对照样本,该荟萃研究结果表明,MTHFR的基因多态性与亚洲人的结直肠癌的发病无显著相关性(T vs. C为 $OR=1.03$, 95%CI: 0.92~1.5, $P>0.05$; TT vs. CC为 $OR=0.88$, 95%CI: 0.74~1.04, $P>0.01$; CT vs. CC为 $OR=1.02$, 95%CI: 0.93~1.12, $P>0.05$; TT+CT vs. CC为 $OR=1.07$, 95%CI: 0.94~1.22, $P>0.05$)。一项关于台湾MTHFR基因多态性与结直肠癌相关性研究^[21]纳入了724个样本,其中结直肠癌患者362例,对照362例,该研究结果显示MTHFR的基因多态性与结直肠癌的发病密切相关,MTHFR T等位基因的携带者较野生型患结直肠癌的风险更低(TT+CT vs. CC为 $OR=0.66$, 95%CI: 0.52~0.84, $P<0.001$),T等位基因为避免患结直肠

癌的保护因子。一项纳入了91项随机对照研究^[22],37 049例结直肠癌患者,52 444对照样本的研究结果显示,MTHFR T等位基因的携带者患结直肠癌的风险降低(TT+CT vs. CC为 $OR=0.96$, 95%CI: 0.94~0.99),而对于亚洲人而言降低更明显(TT+CT vs. CC为 $OR=0.94$, 95%CI: 0.89~1.00)。Zhang等^[23]的研究结果也显示,MTHFR 677T等位基因携带者结直肠癌风险降低,而MTHFR基因(rs3753584 T>C, rs9651118 T>C和rs4845882 G>A)的突变增加患结直肠癌的风险。综上所述,大量研究均显示MTHFR 677T等位基因携带者患结直肠癌的风险低于野生型,从这些研究我们或许可以认为MTHFR 677T等位基因为结直肠癌的保护因子。

1.4 MTHFR基因多态性与其他癌症

Ge等^[24]就MTHFR的基因多态性与口腔鳞癌的相关性进行了一项Meta分析。该分析纳入了13项研究,共1539例口腔鳞癌患者,2131例正常对照,研究结果显示,MTHFR基因T等位基因的携带者患口腔鳞癌的风险增高(TT+CT vs. CC为 $OR=1.35$, 95%CI: 1.04~1.76),携带TT和CT等位基因的人群与野生型CC人群相比患口腔鳞癌的风险增加近43%(TT vs. CC为 $OR=1.45$, 95%CI: 1.02~2.08; CT vs. CC为 $OR=1.79$, 95%CI: 1.28~2.50),而MTHFR A1298C的基因多态性与口腔鳞癌发生的风险无相关性。一项纳入372例样本的研究显示,MTHFR C677T的基因多态性与宫颈癌无关,而MTHFR A1298C的基因多态性与宫颈癌发生风险增加有关^[25]。Hesari等^[26]的研究显示MTHFR C677T的基因多态性与乳腺癌的发病风险显著相关。Kaluzna等^[27]的一项研究纳入了117例患急性淋巴瘤的儿童及404例健康对照的研究发现18岁以下的人群携带MTHFR 677T等位基因和MTHFR 1298C等位基因患急性淋巴瘤的风险在大大增加。

目前关于MTHFR的基因多态性与上述有关癌症的研究还存在很大的不确定性,样本量相对较少,研究人群也相对单一,因此需要更多大规模的临床研究来证实MTHFR基因多态性与癌症发生的相关性。

2 MTHFR基因多态性与用药

目前有关MTHFR基因多态性对有关肿瘤药物疗

效及毒副作用的影响中,有相关研究报道的药物有氟尿嘧啶类(如氟尿嘧啶、卡培他滨、替吉奥)、环磷酰胺、培美曲塞、甲氨蝶呤,对MTHFR基因多态性影响其个体化给药的指导意义还不明确,而氟尿嘧啶类及甲氨蝶呤目前研究相对较多^[28-33]。

氟尿嘧啶是尿嘧啶5位上的氢被氟取代所产生的衍生物,是胸苷酸合成酶(TS)抑制物,在体内转化后与5,10-MTHFR和胸苷酸合成酶(TS)结合,形成一种稳定的三元共价化合物,干扰DNA和RNA的合成,从而发挥抗肿瘤作用。氟尿嘧啶的不良反应非常明显,主要包括骨髓抑制、胃肠道反应、神经毒性、心脏毒性等,严重的可以导致患者死亡^[34]。为了减轻化疗的毒副反应,科研人员不断开发氟尿嘧啶的衍生物,随着替吉奥、卡莫氟及能口服的卡培他滨等新一代氟尿嘧啶类药物的出现,抗肿瘤效果有所改善,毒副作用有所减少。然而严重的骨髓抑制、出血性肠炎等依然是终止化疗的主要原因。在恶性肿瘤的治疗中,同一种化疗药物在不同的患者身上往往出现不同甚至相反的疗效。除了研究外界环境对疗效影响外,许多学者试图在不同个体的遗传背景中寻找原因。有研究显示在MTHFR 677位点发生C→T突变,体内5,10-MTHF水平升高,增强氟尿嘧啶类药物的抗肿瘤作用,然而MTHFR基因多态性与氟尿嘧啶类药物的毒性、疗效,综合国内报道外并无可靠结论^[35-37]。白羽等^[33]纳入81例结直肠癌患者,研究基因多态性与卡培他滨有关的治疗方案与不良反应的相关性研究显示发生Ⅱ~Ⅳ度恶心呕吐风险MTHFR 1298纯合突变CC(33.33%)>杂合突变AC(19.05%)>野生型AA(1.75%)且 $P<0.05$,有统计学差异。MTHFR突变型基因发生Ⅱ~Ⅳ度白细胞减少和血小板减少的风险高于野生型,但差异无统计学意义($P>0.05$),该研究认为MTHFR的基因多态性可以预测卡培他滨方案药物不良反应的风险。Liu等^[39]的研究则显示MTHFR 1298CC基因型的胃癌患者可能不能从卡培他滨的治疗方案中获益。Lan等^[40]的研究显示MTHFR 677CT/TT基因型的患者白细胞减少、中性粒细胞减少、恶心和疲劳的发生率高于CC基因型。Gérard等^[41]研究了MTHFR基因型对氟尿嘧啶治疗结直肠癌的应答率,研究结果显示,MTHFR 677和1298双突变的患者对氟尿嘧啶治疗结直肠癌的应答

率为80%,而两个位点均未发生突变的患者对氟尿嘧啶治疗结直肠癌的应答率为37.1%。Shitara等^[42]的研究纳入了132例以氟尿嘧啶为一线治疗方案的胃癌患者的研究结果显示,MTHFR 677TT的患者补充叶酸 $>260\text{ }\mu\text{g/d}$ 有更好的临床效果。目前关于MTHFR基因多态性与氟尿嘧啶类药物的疗效及不良反应的研究结果并不一致,且大多研究纳入的样本量较少,但仍有一定的参考意义。如果要将MTHFR基因多态性作为临床用药选择依据还需要更多的临床大样本研究来证实。

临床中使用高剂量甲氨蝶呤(HD-MTX)治疗时,其敏感性和耐受性存在显著差异,研究发现这种差异可能与遗传因素有关。MTHFR是MTX发挥药理作用的关键酶之一,同时也与参与解救的甲酰四氢叶酸的量密切相关。姚平立等^[43]的一项纳入11个研究的Meta分析结果显示,MTHFR 677野生型(CC)患者发生皮疹的发生风险低于677CT/TT型(CT+TT vs. CC为 $RR=3.82$, 95%CI: 1.30~11.26, $P\leq 0.01$),MTHFR 1298野生型(AA)与1298AC/CC型不良反应总发生率差异无统计学意义。王轶睿等^[44]纳入112例淋巴细胞系恶性肿瘤患者,就大剂量甲氨蝶呤化疗后不良反应的影响因素分析后认为,MTHFR 677CT/TT基因型与大剂量甲氨蝶呤化疗后口腔黏膜炎、贫血、骨髓抑制相关。Zhu等^[45]的荟萃分析结果显示,MTHFR C677T基因多态性与使用甲氨蝶呤后的肝毒性、血液毒性、黏膜毒性显著相关,而MTHFR A1298C基因多态性与以上不良反应无显著相关性。该研究组认为对于患者,有望根据MTHFR 677T的基因分型制定个体化的给药方案,从而减少毒性反应改善疗效。Yousef等^[46]的一项纳入64例急性淋巴细胞白血病患儿的的研究结果显示,MTHFR 677T等位基因的携带者白细胞减少风险明显增加(CT+TT vs. CC为 $OR=5.4$, 95%CI: 1.6~17.8, $P<0.01$),MTHFR 1298C等位基因的携带者发生粒细胞缺乏的风险更大(CA+CC vs. AA为 $OR=6.1$, 95%CI: 1.3~29.5, $P<0.05$)。Yao等^[47]的一项Meta分析纳入了17项研究,该分析认为MTHFR C677T/A1298C的基因多态性与MTX的毒性无相关性,但他们却观察到MTHFR CT/TT型携带者发生肝毒性的趋势性可能大于野生型(CT/TT vs. CC为 $RR=1.92$, 95%CI: 1.01~3.67;

$P \leq 0.05$),而这一结论是否成立需要更多的研究来验证。目前关于MTHFR基因多态性对MTX疗效及不良反应的影响越来越多,也有研究者开始慢慢用于临床制定给药方案,但能否普遍应用于临床规范化指导个体化用药方案的制定可能还需要大量的临床研究来证实。

3 问题与展望

肿瘤的发生发展以及药效的影响因素众多,而遗传因素不容忽视,关于MTHFR基因多态性与肿瘤的发生发展及药物疗效、毒副作用的研究越来越多,也是目前的研究热点,就目前报道而言其样本量均相对较少,缺乏大型临床试验的支撑,依据MTHFR基因分型筛选高风险人群及制定个体化给药方案仍有一段距离,但就目前的研究而言,大多数结果显示MTHFR基因多态性对于肿瘤的发生发展、药物疗效及不良反应有一定的相关性,因此继续深入对其研究可能对于肿瘤的治疗与预防有一定的临床意义。

【参考文献】

- [1] 安妮,张阳,宋沧桑,等.叶酸代谢相关基因多态性与其个体化补充的研究进展[J].中国药房,2017,28(17):2444-2448.
- [2] Gonzalez-Mercado M G, Rivas F, Gallegos-Arreola M P, et al. MTRR A66G, RFC1 G80A, and MTHFR C677T and A1298C Polymorphisms and Disease Activity in Mexicans with Rheumatoid Arthritis Treated with Methotrexat[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2017, 21(11): 698-704.
- [3] Karabacak E, Aydin E, Ozcan O, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase(MTHFR) 677C>T gene polymorphism as a possible factor for reducing clinical severity of psoriasis[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(3): 697-702.
- [4] Yang B, Liu Y, Li Y, et al. Geographical distribution of MTHFR C677T, A1298C and MTRR A66G gene polymorphisms in China: findings from 15357 adults of Han nationality[J]. PLoS One, 2013, 8(3): 1-9.
- [5] 李静,郑玲利,蒋婷,等.叶酸代谢基因多态性的研究进展[J].医药导报,2019,38(2):231-234.
- [6] 陈万青,孙可欣,郑荣寿,等.2014年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤,2018,27(1):1-14.
- [7] 吴逸,王少康,林晨昊,等.叶酸与食管癌关系的研究进展[J].黑龙江医药,2017,30(2):246-250.
- [8] 陈春梅,刘维军,樊世明,等.MTHFR基因C677T多态性与H型高血压的研究现状[J].中西医结合心血管病杂志,2018,6(9):24-25.
- [9] Ding H, Wang Y, Chen Y, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase tagging polymorphisms are associated with risk of non-small cell lung cancer in eastern Chinese Han population[J]. Oncotarget, 2017, 8(66): 110326-110336.
- [10] Stumbryte A, Gudleviciene Z, Kundrotas G, et al. Individual and combined effect of TP53, MDM2, MDM4, MTHFR, CCR5, and CASP8 gene polymorphisms in lung cancer[J]. Oncotarget, 2018, 9(3): 3214-3229.
- [11] Tong W, Tong G, Jin D, et al. MTHFR C677T and A1298C polymorphisms and lung cancer risk in a female Chinese population[J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 4155-4161.
- [12] 孙云晖,章婷,梁姗姗,等. MTHFR基因多态性与肺癌易感性的关系[J].临床肺科杂志,2018,23(4):621-631.
- [13] Ding G, Wang Y, Chen Y, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase tagging polymorphisms are associated with risk of esophagogastric junction adeno-carcinoma: a case-control study involving 2740 Chinese Han subjects[J]. Oncotarget, 2017, 8(67): 111482-111494.
- [14] Dong Y, Yi X, Yu J Z, et al. Relationship between the methylation of folic acid metabolism-related genes and the incidence and prognosis of esophageal cancer among ethnic kazakhs[J]. J Cancer, 2018, 9(16): 2865-2875.
- [15] 刘芳,谭榜宪,彭小东,等.亚甲基四氢叶酸还原酶MTHFR基因C677T多态性与食管癌预后的关系[J].中国医学创新,2017,14(20):1-7.
- [16] Lin J, Zeng R M, Li R N, et al. Aberrant DNA methylation of the P16, MGMT, and hMLH1 genes in combination with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T genetic polymorphism and folate intake in gastric cancer[J]. Genet Mol Res, 2014, 13(1): 2060-2068.
- [17] Blank S, Rachakonda S, Keller G, et al. A retrospective comparative exploratory study on two Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) polymorphisms in esophagogastric cancer: the A1298C MTHFR polymorphism is an independent prognostic factor only in neoadjuvantly treated gastric cancer patients[J]. BMC Cancer, 2014, 14(58): 1-15.
- [18] Shiao S P K, Faan R N, Yu C H, et al. Meta-Prediction of MTHFR gene polymorphism mutations and associated risk for colorectal cancer[J]. Biol Res Nurs, 2016, 18(4): 357-369.
- [19] 王锡山.中美结直肠癌流行病学特征及防治策略的对比分析[J].中华结直肠疾病电子杂志,2017,6(6):447-453.
- [20] Rai V, Hesari A, Maleksabet A, et al. Evaluation of the MTHFR C677T polymorphism as a risk factor for colorectal cancer in asian populations[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2016, 16(18): 8093-8100.
- [21] Lin K M, Yang M D, Tsai C W, et al. The role of MTHFR genotype in colorectal cancer susceptibility in Taiwan[J]. Anticancer Res, 2018, 38(4): 2001-2006.
- [22] Xu L, Qin Z, Wang F, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and colorectal cancer susceptibility: a Meta-analysis[J]. Biosci Rep, 2017, 37(6): 1-15.
- [23] Zhang S, Chen S, Chen Y, et al. Investigation of methylenetetrahydrofolate reductase tagging polymorphisms with colorectal cancer in Chinese han population[J]. Oncotarget, 2017, 8(38): 63518-63527.
- [24] Ge W, Jiao Y, Chang L, et al. The association between MTHFR gene polymorphisms (C677T, A1298C) and oral squamous cell carcinoma: a systematic review and Meta-analysis[J]. PLoS One, 2018, 13(8): 628-636.
- [25] Gong J M, Shen Y, Shan W W, et al. The association between MTHFR polymorphism and cervical cancer[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 1-7.
- [26] Hesari A, Maleksabet A, Tirkani A N, et al. Evaluation of the

- two polymorphisms rs1801133 in MTHFR and rs10811661 in CDKN2A/B in breast cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2018, DOI: 10.1002/jcb.27517.
- [27] Kaluzna E M, Strauss E, Swiatek-Koscielna B, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase 677T-1298C haplotype is a risk factor for acute lymphoblastic leukemia in children [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(51): 1-5.
- [28] Kucharczyk T, Krawczyk P, Powrozek T, et al. The effectiveness of pemetrexed monotherapy depending on polymorphisms in TS and MTHFR genes as well as clinical factors in advanced NSCLC patients [J]. *Pathol Oncol Res*, 2016, 22(1): 49-56.
- [29] Lan G, Lin L, Chen X, et al. Correlation between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphisms and pemetrexed chemotherapy efficacy/toxicity in non-squamous non-small cell lung cancer [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 5683-5689.
- [30] Scaletti E, Lemth A S, Helleday T, et al. Structural basis of inhibition of the human serine hydroxymethyltransferase SHMT2 by antifolate drugs [J]. *FEBS Lett*, 2019, doi: 10.1002/1873-3468.13455.
- [31] Shao W, Yuan Y, Li Y, et al. Association between MTHFR C677T polymorphism and methotrexate treatment outcome in rheumatoid arthritis patients: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2017, 21(5): 275-285.
- [32] Tecza1 K, Pamula-Pilat J, Grzybowska E, et al. Pharmacogenetics of toxicity of 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer patients [J]. *Onco-target*, 2018, 9(10): 9114-9136.
- [33] 白羽, 吴海伟, 刘颖, 等. 二氢嘧啶脱氢酶和亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与卡培他滨方案治疗结直肠癌患者药物不良反应的相关性 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(17): 1637-1640.
- [34] Josep T, Takayuki Y, Lee C A, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study [J]. *The Lancet Oncology*, 2015, 16(5): 499-508.
- [35] Kim K R, Yoon J H, Shim H J, et al. Role of depth of response and MTHFR geno-type as predictors of fluorouracil rechallenge therapy for refractory metastatic colorectal cancer [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(2): 2491-2498.
- [36] Nahid N A, Apu M N H, Islam M R, et al. DPYD*2A and MTHFR C677T predict toxicity and efficacy, respectively, in patients on chemotherapy with 5-fluorouracil for colorectal cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 81(1): 119-129.
- [37] Wu N C, Su S M, Lin T J, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms and fluorouracil-based treatment in Taiwan colorectal cancer [J]. *Anticancer Drugs*, 2015, 26(8): 888-893.
- [38] 赵蕴伟, 邹晓婷, 张智勇, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与培美曲塞联合顺铂治疗非小细胞肺癌疗效的关系 [J]. *微量元素与健康研究*, 2017, 34(4): 32-33.
- [39] Liu D, Li X, Zhang M, et al. CDA and MTHFR polymorphisms are associated with clinical outcomes in gastroenteric cancer patients treated with capecitabine-based chemotherapy [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 83(5): 939-949.
- [40] Lan G, Lin L, Chen X, et al. Correlation between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphisms and pemetrexed chemotherapy efficacy/toxicity in non-squamous non-small cell lung cancer [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 5683-5689.
- [41] Etienne-Grimaldi M C, Milano G, Maindrault-Goebel F, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms and FOLFOX response in colorectal cancer patients [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 69(1): 58-66.
- [42] Shitara K, Muro K, Ito S, et al. Folate intake along with genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase in patients with advanced gastric cancer [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010, 19(5): 1311-1319.
- [43] 姚平立, 何霞, 许晶晶, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与甲氨蝶呤不良反应的Meta分析 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2018, 37(4): 214-222.
- [44] 王轶睿, 王捷, 曹红, 等. 甲氨蝶呤化疗常见不良反应的影响因素分析 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(2): 138-140.
- [45] Zhu C, Liu Y W, Wang S Z, et al. Associations between the C677T and A1298C polymorphisms of MTHFR and the toxicity of methotrexate in childhood malignancies: a Meta-analysis [J]. *Pharmacogenomics J*, 2018, 18(3): 450-459.
- [46] Yousef A M, Farhad R, Alshamaseen D, et al. Folate pathway genetic polymorphisms modulate methotrexate-induced toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 83(4): 755-762.
- [47] Yao P, He X, Zhang R, et al. The influence of MTHFR genetic polymorphisms on adverse reactions after methotrexate in patients with hematological malignancies: a meta-analysis [J]. *Hematology*, 2019, 24(1): 10-19.

收稿日期: 2019-07-12 本文编辑: 杨昕