

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.10.013

MTHFR 及 TPMT 基因多态性对儿童急性淋巴细胞白血病化疗不良反应的影响

齐兴菊,冯 杰[△]

(贵州省人民医院儿科,贵阳 550002)

[摘要] **目的** 探讨亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)及巯嘌呤甲基转移酶(TPMT)单核苷酸基因多态性(SNP)对急性淋巴细胞白血病(ALL)儿童化疗后不良反应的影响。**方法** 选择2014年1月至2016年10月对该院儿内血液科收治的98例ALL患儿,采用梯度PCR及DNA测序技术,检测MTHFR C677T、A1298C及TPMT A719G、G460A的基因型,比较不同SNP与化疗后不良反应的关系。**结果** ALL患儿MTHFR C677T和A1298C的突变率分别为66.33%和44.90%,TPMT A719G、G460A的突变率分别为12.24%及9.18%。MTHFR A1298AC发生血小板降低的比例(28.13%)高于A1298AA基因型(7.41%)与A1298CC基因型(8.33%),比较差异有统计学意义($P<0.05$)。MTHFR A1298AA发生黏膜损伤的比例(9.26%)低于A1298AC基因型(43.75%)与A1298CC基因型(50.00%),比较差异有统计学意义($P<0.05$)。MTHFR C677T、TPMT A719G、G460A等基因型与化疗后不良反应比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** MTHFR A1298C与ALL患儿MTX化疗后不良反应的发生有关。

[关键词] 急性淋巴细胞白血病;儿童;亚甲基四氢叶酸还原酶;巯嘌呤甲基转移酶;不良反应

[中图分类号] R725.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)10-1343-04

Influence of single nucleotide polymorphism of MTHFR and TPMT on adverse reactions of chemotherapy in children with acute lymphocytic leukemia

QI Xingju, FENG Jie[△]

(Department of Pediatrics, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the influence of single nucleotide polymorphism (SNP) of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and thiopurine S-methyltransferase (TPMT) on adverse reactions of chemotherapy in children patients with acute lymphocytic leukemia (ALL). **Methods** Ninety-eight children patients with ALL in the pediatric department of this hospital from Jan. 2014 to Dec. 2016 were chosen. The gradient PCR and DNA sequencing were adopted to detect the genotypes of MTHFR C677T, A1298C and TPMT A719G, G460A. The relationships between different SNP with adverse reactions were compared. **Results** The mutation rates of MTHFR C677T and A1298C were 66.33% and 44.90% respectively, which of TPMT A719G and G460A were 12.24% and 9.18% respectively. The proportion of MTHFR A1298AC developing thrombocytopenia was 28.13%, which was higher than 7.41% of those carrying A1298AA and 8.33% of those carrying A1298CC, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The proportion of MTHFR carrying A1298AA developing mucosal injury was 9.26%, which was lower than 43.75% of those carrying A1298AC and 50.00% of those A1298CC ($P<0.05$). The differences in the genotypes of MTHFR C677T, TPMT A719G and TPMT G460A and the adverse reactions after chemotherapy were not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** The MTHFR A1298C polymorphism might be associated with the adverse reactions of MTX chemotherapy in ALL children.

[Key words] acute lymphocytic leukemia; children; methylenetetrahydrofolate reductase; adverse reaction

急性淋巴细胞白血病(ALL)是儿童期常见的恶性肿瘤,发病数占儿童恶性肿瘤的25%~35%^[1]。绝大多数ALL患儿单纯依靠化疗就能获得长期的无病生存状态^[2-3]。甲氨蝶呤(MTX)、6-巯基嘌呤(6-MP)是治疗儿童ALL的重要化疗药物,但其不良反应会

影响患儿化疗的顺利进行。亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)是叶酸代谢中的限速酶,巯嘌呤甲基转移酶(TPMT)是6-MP代谢分解的重要酶之一。二者单核苷酸基因多态性(SNP)对于MTX及6-MP化疗的不良反应有一定相关性^[4-5]。对MTHFR及TPMT

单核苷酸基因多态性(SDP)的研究,可以为 ALL 患儿个体化治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 1 月至 2016 年 10 月在本院内儿血液科确诊并住院治疗的汉族 ALL 患儿 98 例为研究对象。其中,男 64 例,女 34 例,年龄(5.36±2.14)岁。所有 ALL 患儿的诊断均符合全国儿童 ALL 诊疗建议^[6]。根据临床危险度对患儿分组^[7]:高危组 16 例,男 11 例,女 5 例,年龄(6.03±2.26)岁;中危组 39 例,男 27 例,女 12 例,年龄(5.94±2.64)岁;标危组 43 例,男 26 例,女 17 例,年龄(5.76±2.38)岁。患儿经前期强化及巩固治疗都已达完全缓解后进入维持治疗。本研究获医院伦理评审委员会批准,所有患儿家长均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 根据儿童 CCLG-ALL2008 方案,全部患儿均行大剂量(HD)-MTX+醛氢叶酸(CF)+6-MP 方案化疗,MTX 行 24 h 静脉滴注,先以 10%突击剂量在 0.5 h 内快速静滴,其余 90%在 23.5 h 内均匀滴入。中危与高危组 MTX 剂量为 5 g/m²,标危组为 3 g/m²。突击量 MTX 滴后 2 h 内,中危与高危组以 MTX、地塞米松及阿糖胞苷等三联药物进行 1 次鞘内注射,标危组以 MTX 进行 1 次鞘内注射。MTX 开始 42 h 后以剂量为 15 mg/m² 的 CF 解救,给药间隔为 6 h,给药频次为 6~8 次。HD-MTX 前 5 d 以大剂量水化碱化(液体总量如下:中高危 3 000~4 000 mL·m⁻²·d⁻¹,标危 2 000~3 000 mL·m⁻²·d⁻¹,总碱量 130 mL·m⁻²·d⁻¹)。与此同时,每天临睡前顿服 6-MP 25 mg/m²。治疗期间监测 24 h 水量出入,并使尿 pH 值维持在 7.0~8.0。化疗时常规保护重要脏器、胃肠道与口腔黏膜。

1.2.2 基因分型检测

1.2.2.1 主要试剂与仪器 QIAamp RNA Blood Mini Kit 试剂盒购自天根生化科技有限公司,Reverse Transcriptase XL 逆转录试剂盒购自大连 Takara 公司,琼脂糖购自西班牙 Pharmersisco 公司,所有引物均由华大基因科技公司合成。主要仪器为梯度 PCR 检测仪(德国 Biometra 公司)、核酸电泳系统(美国 Bio-Rad 公司)。

1.2.2.2 RNA 提取及 cDNA 制备 抽取患儿外周血 2 mL,EDTA 抗凝并于-70 ℃保存。使用 QIAamp RNA 试剂盒提取总 RNA,并采用 Reverse Transcriptase XL 逆转录试剂盒制备 cDNA,均按试剂盒说明书操作。

1.2.2.3 引物设计 自 Genbank 获取 MTHFR 及 TPMT 的核苷酸序列,MTHFR C677T、MTHFR A1298C 的引物设计依据伍艳鹏等^[8]文献,TPMT A719G、TPMT G460A 的引物设计分别参照 ASHAVID 等^[9]与 ZHANG 等^[10]的文献。

1.2.2.4 PCR 扩增 MTHFR C677T 与 MTHFR

A1298C 的总反应体系为 50.00 μL:去离子水 17.00 μL,正向与反向引物(10 μmol/L)各 2.00 μL,Mix (2×)25.00 μL,DNA 模板 4.00 μL。反应条件均为:95 ℃预变性 2 min;94 ℃变性 30 s,54 ℃退火 30 s,72 ℃延伸 30 s,共进行 36 个循环;之后 72 ℃延伸 5 min。TPMT A719G、TPMT G460A 的总反应体系为 50.00 μL:去离子水 35.75 μL、正向与反向引物(10 μmol/L)各 1.00 μL,dNTP Mix 4.00 μL,Taq 0.25 μL,缓冲液 8.00 μL。反应条件均为 95 ℃预变性 3 min;95 ℃变性 30 s,54 ℃退火 30 s,72 ℃延伸 30 s,共 40 个循环;之后 72 ℃延伸 4 min。

1.2.2.5 PCR 产物电泳及测序 取待测 PCR 产物 5.0 μL 及 Marker 7.5 μL,加入 3%琼脂糖凝胶孔内,电泳 60 min,电压为 60 mV,凝胶成像系统拍照。有异常条带的样本原液送华大基因科技公司纯化后直接测序。

1.2.3 不良反应评价 参照美国国立癌症研究所常规毒性判定标准(NCI-CTC)^[11]记录研究对象化疗过程中发生的不良反应,观察指标为:黏膜损伤表现为口腔炎;胃肠道反应以腹泻、呕吐为主;肝脏毒性主要表现为丙氨酸氨基转移酶及天门冬氨酸基转移酶升高;骨髓抑制主要以血小板及血红蛋白下降,外周血中性粒细胞降低。分级大于Ⅱ级为化疗不良反应。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MTHFR 基因型分布 98 例 ALL 患儿 MTHFR C677T 位点:CC 野生型 33 例(33.67%),CT 杂合型 46 例(46.94%),TT 纯合型 19 例(19.39%)。A1298C 位点:AA 野生型 54 例(55.10%),AC 杂合型 32 例(32.65%),CC 纯合型 12 例(12.24%)。C677T 及 A1298C 各位点基因型在不同临床分组中比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。ALL 患儿 MTHFR C677T 和 A1298C 的突变率分别为 66.33%和 44.90%。

表 1 ALL 患儿各基因型分布[n(%)]						
组别	n	C677T			A1298C	
		CC	CT	TT	AA	AC CC
标危组	43	13(30.23)	21(48.84)	9(20.93)	30(69.77)	8(18.60) 5(11.63)
中危组	39	13(33.33)	18(46.15)	8(20.51)	18(46.15)	16(41.03) 5(12.82)
高危组	16	7(43.75)	7(43.75)	2(12.50)	6(37.50)	8(50.00) 2(12.50)
χ^2		1.18			8.08	
<i>P</i>		0.88			0.09	

2.2 TPMT 基因型分布 98 例 ALL 患儿 TPMT A719G 位点:AA 野生型 86 例(87.76%),AG 杂合型

7 例(7.14%),GG 纯合型 5 例(5.10%)。TPMT G460A 位点:GG 野生型 89 例(90.82%),GA 杂合型 5 例(5.10%),AA 纯合型 4 例(4.08%)。A719G 及 G460A 各位点基因型在不同临床分组中比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 ALL 患儿 TPMT A719G、G460A 基因型分布[n(%)]

组别	n	A719G			G460A		
		AA	AG	GG	GG	GA	AA
标危组	43	38(88.37)	3(6.98)	2(4.65)	39(90.70)	3(6.98)	1(2.33)
中危组	39	35(89.74)	2(5.13)	2(5.13)	36(92.31)	1(2.56)	2(5.13)
高危组	16	13(81.25)	2(12.50)	1(6.25)	14(87.50)	1(6.25)	1(6.25)
χ^2		1.02			1.47		
P		0.91			0.83		

2.3 MTHFR 基因型与化疗不良反应的关系 98 例 ALL 患儿中,出现血小板减少、血红蛋白降低和中性

粒细胞减少的分别有 14 例(14.29%),51 例(52.04%)和 78 例(79.59%),发生黏膜损伤 25 例(25.51%),肝脏毒性 21 例(21.43%)及胃肠道反应 36 例(36.73%)。C677T 各 SNP 相关化疗后不良反应比较差异均无统计学意义($P>0.05$);A1298AC 出现血小板减少的比例(28.13%)高于 A1298AA 基因型(7.41%)与 A1298CC 基因型(8.33%),A1298AA 发生黏膜损伤的比例(9.26%)低于 A1298AC 基因型(43.75%)与 A1298CC 基因型(50.00%),比较差异均有统计学意义($P<0.05$),其余不良反应与 A1298C 各 SNP 比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

2.4 TPMT 基因型与化疗不良反应的关系 A719G 各 SNP 相关化疗后不良反应比较差异均无统计学意义($P>0.05$),G460A 各 SNP 各相关不良反应比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 3 MTHFR C677T、A1298C 基因多态性与化疗后不良反应的关系(n)

项目	n	C677T					A1298C				
		CC	CT	TT	χ^2	P	AA	AC	CC	χ^2	P
血小板减少	14	6	5	3	0.88	0.64	4	9	1	7.44	0.02
血红蛋白降低	51	16	22	13	2.14	0.34	31	16	4	2.36	0.31
中性粒细胞减少	78	26	39	13	2.24	0.33	44	27	7	3.91	0.14
黏膜损伤	25	8	11	6	0.46	0.80	5	14	6	16.89	0.01
肝脏毒性	21	10	7	4	2.60	0.27	12	7	2	0.19	0.91
胃肠道反应	36	13	15	8	0.67	0.71	16	17	3	5.58	0.06

表 4 TPMT A719G、G460A 基因多态性与化疗后不良反应的关系(n)

项目	n	A719G					G460A				
		AA	AG	GG	χ^2	P	GG	GA	AA	χ^2	P
血小板减少	14	12	2	0	2.01	0.37	13	1	0	0.81	0.67
血红蛋白降低	51	48	2	1	4.09	0.13	49	2	0	4.96	0.08
中性粒细胞减少	78	71	4	3	3.82	0.15	72	3	3	1.33	0.52
黏膜损伤	25	23	1	1	0.64	0.73	24	1	0	1.55	0.46
肝脏毒性	21	20	1	0	1.75	0.42	19	1	1	0.04	0.98
胃肠道反应	36	34	1	1	2.41	0.31	32	2	2	0.65	0.73

3 讨 论

随着众多基因的 SNP 位点的发现,ALL 患儿的应用个体化与基因多态性的关系正日益得到关注,影响 ALL 患儿化疗药物代谢的基因多态性已被作为 ALL 化疗不良反应与预后的预测因素。抗叶酸剂 MTX 是治疗 ALL 的重要药物,MTX 经膜叶酸受体及还原叶酸载体进入细胞内,再经合成酶催化多聚谷氨酸化形成 MTXPGs,从而发挥竞争性抑制二氢叶酸还原酶(DHFR)的作用,使 DNA 复制所必需的 dT-

MP 合成受抑制而发挥抗肿瘤作用。MTHFR 是叶酸代谢相关酶,能催化亚甲基四氢叶酸转变为甲基四氢叶酸,其催化的代谢途径能被 MTX 抑制,因而 MTX 的不良反应及药理作用与 MTHFR 的多态性关系密切^[12]。6-MP 是治疗儿童 ALL 的抗嘌呤代谢药物,通过抑制嘌呤合成途径,竞争性抑制次黄嘌呤的转变,并阻碍 DNA 合成,使淋巴细胞增殖受到抑制,是维持治疗的重要药物,但 6-MP 必须经过代谢生成硫鸟嘌呤核苷酸(TGNs)后才能发挥抗肿瘤活性。

TPMT 能将 6-MP 催化转变为无活性的甲基化代谢物,从而降低稳态 TGNs 水平。研究显示对 6-MP 敏感性低的 ALL 患儿在使用标准剂量药物后因抑制作用不充分而易复发,而敏感性高的患儿则易出现不良反应,导致药物效应差异的主要原因是药物代谢酶基因的差异^[5]。TPMT 是 6-MP 代谢过程的关键酶,其基因多态性与 ALL 患儿的个性化剂量及不良反应也受到高度关注。

研究显示,不同地区和种族的人群 MTHFR、TPMT 各 SNP 的突变情况及频率有所不同。本研究结果表明,本地区 ALL 患儿 MTHFR C677T 和 A1298C 的突变率分别达 66.33% 和 44.90%,与郑苗苗等^[13]、伍艳鹏等^[8]研究相似。本研究 TPMT A719G、G460A 的突变率分别为 12.24% 及 9.18%,高于谢茜等^[5]及陈小文等^[14]研究,提示中国不同地区人群可能具有特征性的基因变异。由于 MTHFR 在 MTX 与叶酸的代谢中起重要的作用, MTHFR C677T 和 A1298C 2 个基因位点的变异可改变酶的活性,从而影响 MTX 的化疗效应^[15]。目前对于 MTHFR C677T 和 A1298C 与 MTX 化疗不良反应的关系具有不同的观点,LIU 等^[16]研究显示 677CT/TT 基因型会使 ALL 患儿出现血小板降低的风险增加,而 677TT 基因型相对于 677CC 野生型,导致黏膜损害及肝脏毒性的风险也出现升高^[17]。本研究显示 C677T 各基因型出现 MTX 化疗不良反应的差异无统计学意义,与郑苗苗等^[13]、廖清船等^[18]研究一致。本研究发现 A1298AC 出现血小板减少的风险增加($P < 0.05$),KANTAR 等^[19]研究显示 1298AC/CC 基因型使肝毒性及骨髓抑制的风险上升。推测 MTHFR A1298C 多态性代谢过程中亚甲基四氢叶酸分流至 DNA 合成补救途径较低,使 DNA 合成受到抑制,并在细胞内与 MTX 共同抑制二氢叶酸转化为四氢叶酸,阻断胸腺嘧啶核苷酸和嘌呤核苷酸合成,从而导致较为严重的不良反应。但也有研究报道 A1298C SNP 与 MTX 不良反应无显著相关^[20]。本研究显示 A1298AA 出现黏膜损伤的风险下降($P < 0.05$),与伍艳鹏等^[8]研究一致。MTHFR A1298AA 基因突变时可能将谷氨酸错译为丙氨酸,并增加产生胸腺核苷酸酶作用物,可合成更多的 DNA 从而降低不良作用。本研究显示,TPMT A719G、G460A 各 SNP 与化疗后不良反应的出现均无明显关联,与谢茜等^[5]研究结果一致。提示不同地区的 TPMT 的基因多态性可能存在差异。此外,只对 2 个 TPMT 的位点多态性进行检测可能无法评价其与 6-MP 的不良反应的关系。

综上所述,MTHFR A1298C 的基因多态性可能影响 ALL 患儿化疗出现的不良反应,临床治疗时可依据对 MTHFR A1298C SNP 的检测预测患儿 MTX 化疗后不良反应。同时,可考虑对 TPMT 其他基因

多态性进一步检测,明确 TPMT 与 6-MP 化疗不良反应的关系,以指导 ALL 患儿的个体化治疗。考虑到基因多态性对 ALL 化疗可能具有的综合影响,还需进一步扩大样本量,进行更加深入地研究。

参考文献

- [1] 陈洋,夏江宝,何晓东,等. MTHFR 基因多态性在 MTX 治疗急性淋巴细胞白血病过程中毒性反应的 Meta 分析[J]. 中华疾病控制杂志,2015,19(8):811-815.
- [2] 叶启东,顾龙君. 儿童急性淋巴细胞白血病的个体化治疗-TPMT 和 MTHFR 基因多态性[J]. 中国实用儿科杂志,2016,31(4):286-291.
- [3] PUI C H, EVANS W E. Treatment of acute lymphoblastic leukemia[J]. N Engl J Med,2006,354(2):166-178.
- [4] D'ANGELO V, RAMAGLIA M, IANNOTTA A, et al. Methotrexate toxicity and efficacy during the consolidation phase in paediatric acute lymphoblastic leukaemia and MTHFR polymorphisms as pharmacogenetic determinants[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 68(5): 1339-1346.
- [5] 谢茜,肖剑文,宪莹,等. 巯嘌呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病相关不良反应及其与 TPMT 基因多态性关系的研究[J]. 重庆医科大学学报,2011,36(7):777-781.
- [6] 中华医学会儿科学会血液组. 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.
- [7] LUO X Q, KE Z Y, GUAN X Q, et al. The comparison of outcome and cost of three protocols for childhood non-high risk acute lymphoblastic leukemia in China[J]. Pediatr Blood Cancer,2008,51(2):204-209.
- [8] 伍艳鹏,贺湘玲,邹润英,等. 急性淋巴细胞白血病患者 MTHFR 基因多态性与大剂量甲氨蝶呤化疗后不良反应的关系[J]. 广东医学,2015,36(3):413-416.
- [9] ASHAVID T F, RAGHAVAN R, SHAH S, et al. TPMT and DPD polymorphisms: efficient screening method for Indian patients considering taking Thiopurine and 5-FU drugs[J]. Dis Markers,2009,27(5):231-238.
- [10] ZHANG L R, SONG D K, ZHANG W, et al. Efficient screening method of the thiopurine methyltransferase polymorphisms for patients considering taking thiopurine drugs in a Chinese Han population in Henan Province (central China)[J]. Clin Chim Acta,2007,376(1/2):45-51.
- [11] 谢偲,岳丽杰,丁慧,等. 6-巯基嘌呤致急性淋巴细胞白血病患者不良反应及其与 TPMT 基因多态性的关系[J]. 中国当代儿科杂志,2014,16(5):499-503.
- [12] FRENCH D, YANG W J, CHENG C, et al. Acquired variation outweighs inherited variation in whole genome analysis of methotrexate polyglutamate accumulation in leukemia[J]. Blood,2009,113(19):4512-4520.
- [13] 郑苗苗,岳丽杰,陈小文,等. 急性淋巴细胞白血病患者 MTHFR 基因多态性与大剂量甲氨蝶呤不良反应的关系[J]. 中国当代儿科杂志,2013,15(3):201-206.
- [14] 陈小文,岳丽杰,李成荣. 白血病患者和(下转第 1350 页)

- 学报,2012,33(8):879-884.
- [2] 范建高. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)[J]. 现代医药卫生,2011,19(5):641-644.
 - [3] 邹燕,郑春苏,罗慧屏,等. 免疫透射比浊法测定成人血清视黄醇结合蛋白的参考值建立[J]. 中国医学装备,2012,9(7):10-13.
 - [4] CASTEJON H V,ORTEGA P,AMAYA D,et al. Co-existence of anemia,vitamin A deficiency and growth retardation among children 24-84 months old in Maracaibo,Venezuela[J]. Nutr Neurosci,2004,7(2):113-119.
 - [5] STROUD M L,STILGOE S,STOTT V E,et al. Vitamin D;a review[J]. Aust Fam Physician,2008,37(12):1002.
 - [6] Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. Dietary reference intakes for vitamin c,vitamin e,selenium, and carotenoids[M]. Washington(DC):National Academies Press,2000:106-109.
 - [7] CHATTHANAWAREE W. Biomarkers of cobalamin (vitamin B₁₂) deficiency and its application[J]. J Nutr Health Aging,2011,15(3):227-231.
 - [8] 严海燕,劳伟思,钟日辉,等. 邻苯三酚法检测血清超氧化物歧化酶参考值范围的验证和建立[J]. 实用医技杂志,2010,17(12):1144-1145.
 - [9] 孙炜,朱晖,刁娟娟,等. 乌鲁木齐市不同性别成年人血清中维生素 A、E 测定与分析[J]. 中国初级卫生保健,2012(6):44-46.
 - [10] HAGENAU T,VEST R,GISSEL T N,et al. Global vitamin D levels in relation to age,gender,skin pigmentation and latitude;an ecologic meta-regression analysis[J]. Osteoporos Int,2009,20(1):133-140.
 - [11] LU L,YU Z,PAN A,et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals[J]. Diabetes Care,2009,32(7):1278-1283.
 - [12] KITSON M T,ROBERTS S K. D-livering the message: the importance of vitamin D status in chronic liver disease[J]. J Hepatol,2012,57(4):897-909.
 - [13] ELIADES M,SPYROU E,AGRAWAL N,et al. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Aliment Pharmacol Ther,2013,38(3):246-254.
 - [14] 张志成,张文武,冯婉玉. HPLC 法比较非酒精性脂肪性肝病患者和正常人血浆中维生素 E 水平[J]. 沈阳药科大学学报,2009(B07):23-25.
 - [15] 杨燕. 肝病患者血清维生素 E 水平检测及临床意义[J]. 现代医药卫生,2003,19(6):684-685.
 - [16] 张岱. 肝硬化患者血清维生素 E 水平与肝纤维化及肝功能指标的对比分析[D]. 沈阳:中国医科大学,2010.
 - [17] 韩昕晶,沈薇. 非酒精性脂肪肝患者血清脂联素水平及其与氧化应激的相关性研究[J]. 现代医药卫生,2008,24(14):2069-2070.
 - [18] 蒋兴亮,张均,刘素兰,等. 非酒精性脂肪肝患者氧化应激和抗氧化酶状态[J]. 四川医学,2009,30(12):1958-1960.
 - [19] 李镒冲,李晓松. 两种测量方法定量测量结果的一致性评价[J]. 现代预防医学,2007,34(17):3263-3266.
 - [20] 王天宝,嵇兴梅,都健,等. 健康体检人群血清 25-羟基维生素 D 水平与非酒精性脂肪肝的相关性[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2013,6(2):121-125.
 - [21] 贾新转,魏兰. 血清 25OHD 水平与精液参数的关系[J]. 天津医药,2015,43(7):762-765.
- (收稿日期:2017-09-24 修回日期:2017-12-22)
-
- (上接第 1346 页)
- 健康儿童 TPMT 基因多态性检测分析[J]. 中华医学遗传学杂志,2009,26(4):457-460.
- [15] CHIUSOLO P,GIAMMARCO S,BELLES I S A,et al. The role of MTHFR and RFC1 polymorphisms on toxicity and outcome of adult patients with hematological malignancies treated with high-dose methotrexate followed by leucovorin rescue[J]. Cancer Chem Pharmacol,2012,69(3):691-696.
 - [16] LIU S G,LI Z G,CUI L,et al. Effects of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms on toxicities during consolidation therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia in a Chinese population[J]. Leuk Lymphoma,2011,52(6):1030-1040.
 - [17] TANTAWY A A,EL-BOSTANY E A,ADLY A A,et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in Egyptian children with acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood Coag Fibr,2010,21(1):28-34.
 - [18] 廖清船,李晓蕾,刘思婷,等. MTHFR 基因多态性及单体型与大剂量甲氨蝶呤化疗毒性反应的相关性研究[J]. 中华流行病学杂志,2012,33(7):735-739.
 - [19] KANTAR M,KOSOVA B,CETINGUL N,et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C gene polymorphisms and therapy-related toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma[J]. Leuk Lymphoma,2009,50(6):912-917.
 - [20] ERÖLÜ N,KOTNIK B F,DEBELJAK M,et al. Influence of folate pathway polymorphisms on high-dose methotrexate-related toxicity and survival in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. Leuk Lymphoma,2012,53(6):1096-1104.
- (收稿日期:2017-09-21 修回日期:2017-12-19)