

# 5, 10-亚甲基四氢叶酸还原酶C677T基因多态性与急性淋巴细胞白血病易感性关系的Meta分析

李晓蕾 于锋 张永 仇锦春 刘思婷 廖清船

**【摘要】** 目的 运用Meta分析的方法综合评价5, 10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因C677T多态性与急性淋巴细胞白血病(ALL)的相关性。方法 制定原始文献的纳入和排除标准及检索策略。检索中英文数据库,收集有关MTHFR基因C677T多态性与ALL相关性的研究报告,采用TT/CC+CT以及TT/CC基因型比较模型进行定量综合分析,然后按年龄(儿童或成年人)分亚组进行分析。结果 综合分析显示,MTHFR基因677位点TT/CC+CT、TT/CC模型计算OR值(95%CI)分别为0.87(0.69~1.09)、0.82(0.63~1.06);在儿童组TT/CC+CT、TT/CC模型计算OR值(95%CI)分别为0.92(0.79~1.08)、0.88(0.75~1.05),在成年人组TT/CC+CT、TT/CC模型计算OR值(95%CI)分别为0.45(0.26~0.77)、0.41(0.22~0.72)。结论 MTHFR基因C677T突变与儿童ALL无关联,但可能减弱成年人ALL发生的危险。

**【关键词】** 急性淋巴细胞白血病; 5, 10-亚甲基四氢叶酸还原酶; 基因多态性; Meta分析

**Study on the association between 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and acute lymphoblastic leukemia risk: a Meta-analysis** Li Xiao-lei<sup>1</sup>, YU Feng<sup>1</sup>, ZHANG Yong<sup>2</sup>, QIU Jin-chun<sup>2</sup>, LIU Si-ting<sup>2</sup>, LIAO Qing-chuan<sup>2</sup>. 1 Department of Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2 Nanjing Children's Hospital, Nanjing Medical University

Corresponding author: LIAO Qing-chuan, Email: lqc730227@126.com

This work was supported by grants from the Medical Science and Technology Development Program of Nanjing (No. YKK10052, YKK09077).

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the association between polymorphism of 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T and risk of acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods** Electronic search strategy was carried out among the databases from home and abroad to collect qualified research papers, according to the inclusion and exclusion criteria. Data on case-control studies on association between MTHFR C677T polymorphism and susceptibility to ALL were collected and analyzed by models of TT vs. CC+CT or TT vs. CC through Meta-analysis. Stratified analysis was carried out according to different age groups (children or adult). **Results** In systematical analysis, the pooled odds ratios of MTHFR C677T genotype TT vs. CC+CT or TT vs. CC were 0.87 (0.69-1.09) and 0.82 (0.63-1.06) respectively; in children's group, the pooled odds ratios of MTHFR C677T genotype TT vs. CC+CT or TT vs. CC were 0.92 (0.79-1.08), 0.88 (0.75-1.05) while in adult group, the pooled odds ratios of MTHFR C677T genotype TT vs. CC+CT or TT vs. CC were 0.45 (0.26-0.77), and 0.41 (0.22-0.72) respectively. **Conclusion** The MTHFR gene 677T variant might not be associated with the risk of children's ALL but might be associated with a reduced risk on adult's ALL.

**【Key words】** Acute lymphoblastic leukemia; 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase; Gene polymorphism; Meta-analysis

急性淋巴细胞白血病(ALL)是儿童期最常见的

恶性肿瘤,是儿童急性白血病最主要的类型,约占其中的80%~85%,成年人ALL亦较常见,约占该人群白血病的20%。ALL发病原因涉及众多复杂的遗传及环境因素。5, 10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)是一种叶酸代谢酶,催化5, 10-亚甲基四

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.10.018

作者单位: 210009 南京, 中国药科大学临床药理学教研室(李晓蕾、于锋); 南京医科大学附属南京儿童医院(张永、仇锦春、刘思婷、廖清船)

通信作者: 廖清船, Email: lqc730227@126.com

氢叶酸不可逆地还原为5-甲基四氢叶酸,在细胞内DNA甲基化和胸腺嘧啶的合成过程中起着重要的调节作用。研究显示,MTHFR基因677位点存在的C→T变异可引起酶活性的显著降低,并与多种肿瘤的发病相关<sup>[1,2]</sup>。近年来国内外对MTHFR C677T基因多态性是否与ALL发病有关进行了研究,但单个研究间结果不尽一致。为此本研究应用Meta分析对以往研究结果进行定量合并和综合评价,进一步探讨MTHFR C677T多态性与ALL易感性的关系。

## 资料与方法

1. 资料来源:以“基因多态性”、“5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶”和“急性淋巴细胞白血病”为主题词检索中国知网全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据资源系统,并以“gene polymorphism”、“5,10-methylenetetrahydrofolate”和“acute lymphoblastic leukemia”检索MedCH国际医学文摘数据库、Pubmed、ScienceDirect等数据库,并辅以文献追溯和手工检索等方法。对MTHFR基因多态性和ALL易感性关系的研究报道始于1999年,末次检索为2010年12月,未进行语种限制。

2. 文献纳入与排除标准:纳入标准:①原始资料为已公开发表的中英文文献;②研究对象为临床确诊的ALL病例;③研究类型为病例对照研究,原始文献有严格的对照;④各文献提供完整的病例组和对照组MTHFR基因677位点CC、CT和TT基因型频数,可计算OR值与95%可信区间(CI);⑤对照组基因型分布符合Hardy-Weinberg(H-W)遗传平衡定律。排除标准:①同一人群资料的重复研究结果,只保留样本含量最多的一篇文章;②剔除信息少或数据不完整而无法利用的文献。

3. 数据提取:2名研究者独立提取数据,并经核对,最后所有项目都达到一致。提取的数据包括作者、发表时间、研究人群的年龄(成年人/儿童)和种族、病例组和对照组MTHFR C677T基因型分布数据、OR值及其95%CI。

4. 统计学分析:①H-W遗传平衡检验:采用Excel 2003编辑公式,对各研究的对照组人群基因型分布进行H-W遗传平衡检验, $P < 0.05$ 为不符合H-W遗传平衡,予以剔除。②Meta分析:采用RevMan 5.0对各研究的原始数据进行整理和分析。以TT/CC+CT和TT/CC的OR值及其95%CI作为每个研究结果的效应测定指标,绘制Meta分析森林图。对各文献结果进行异质性检验,若各研究结果

间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),则采用固定效应模型进行数据合并;若结果间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),则采用随机效应模型进行数据合并。③发表偏倚分析:运用Stata 11.0软件的线性回归模型(Egger's法),绘制漏斗图并考察其对称性,按 $P = 0.05$ 水平评估发表偏倚。④敏感性分析:如果异质性检验显示差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),则采用随机效应模型进行分析,进一步寻找其异质性来源,剔除产生异质性的研究后重新对各研究数据进行相关分析。

## 结 果

1. 文献检索情况:共检索文献51篇(英文45篇,中文6篇)。阅读全文,基于以下原因共剔除31篇文章:①研究内容为MTHFR C677T多态性与ALL化疗的药物基因组学研究;②病例组研究疾病包含了ALL和其他类型白血病;③对照组人群基因型分布不符合H-W遗传平衡。共有20篇文章进入Meta分析(英文文献18篇,中文文献2篇),其中研究对象为儿童和成年人的分别有16和3篇,同时包括两种人群1篇,共包括ALL病例组3081例,对照组7066例,对照组人群基因型分布经检验均符合H-W遗传平衡(表1)。

2. 入选文献的异质性检验:①未分组人群MTHFR C677T多态性位点:TT/CC+CT基因型与ALL关系的 $\chi^2 = 37.41$ ,  $P = 0.02$ , TT/CC基因型与ALL关系的 $\chi^2 = 39.38$ ,  $P = 0.004$ ,各项研究间的异质性有统计学意义,均采用随机效应模型进行数据合并;由于人群未分组时各研究间异质性较大,为进一步探讨异质性来源,根据研究人群年龄分为儿童和成年人两个亚组,重新分析。②儿童组MTHFR C677T多态性位点:TT/CC+CT基因型与ALL关系的 $\chi^2 = 16.12$ ,  $P = 0.37$ , TT/CC基因型与ALL关系的 $\chi^2 = 21.82$ ,  $P = 0.11$ ,各项研究间的异质性无统计学意义,均采用固定效应模型进行数据合并。③成年人组MTHFR C677T多态性位点:TT/CC+CT基因型与ALL关系的 $\chi^2 = 1.28$ ,  $P = 0.53$ , TT/CC基因型与ALL关系的 $\chi^2 = 2.85$ ,  $P = 0.24$ ,各项研究间的异质性无统计学意义,均采用固定效应模型进行数据合并(表2)。

### 3. Meta分析:

(1)综合分析MTHFR C677T多态性与ALL的关系:MTHFR基因677位点TT/CC+CT基因型和TT/CC基因型与ALL易感性的OR值(95%CI)分别为0.87(0.69~1.09)、0.82(0.63~1.06),总体效应检

表 1 入选 20 篇文献一般情况和研究对象的基因型

文献 (第一作者)	发表 年份	研究 对象	地域 (种族)	病例组例数			对照组例数			P 值
				TT	CT	CC	TT	CT	CC	
Alcasabas <sup>[3]</sup>	2008	儿童	菲律宾	3	41	145	6	66	322	0.27
Chatzidakis <sup>[4]</sup>	2006	儿童	希腊	3	18	31	9	47	32	0.17
de Jonge <sup>[5]</sup>	2009	儿童	新西兰	22	93	130	54	223	219	0.81
Deligezer <sup>[6]</sup>	2003	成年人	土耳其	4	31	27	14	73	74	0.50
Franco <sup>[7]</sup>	2001	儿童	巴西	6	28	36	13	36	22	0.80
Gemmati <sup>[8]</sup>	2004	成年人	意大利	9	53	52	51	128	78	0.90
Kamel <sup>[9]</sup>	2007	儿童	埃及	7	42	39	20	135	156	0.20
Krajinovic <sup>[10]</sup>	2004	儿童	加拿大	31	127	112	46	128	126	0.16
Kim <sup>[11]</sup>	2006	儿童	韩国	11	38	17	21	55	24	0.31
Kim <sup>[12]</sup>	2009	儿童	韩国	27	51	29	297	863	540	0.13
Oliveira <sup>[13]</sup>	2005	儿童	葡萄牙	5	50	48	9	57	45	0.11
Petra <sup>[14]</sup>	2007	儿童	高加索	5	33	30	36	110	112	0.29
Reddy <sup>[15]</sup>	2006	儿童	印度	7	77	51	5	58	79	0.15
Schnakenberg <sup>[16]</sup>	2005	儿童	德国	47	201	195	43	152	184	0.18
Skibola <sup>[17]</sup>	1999	成年人	英国	5	29	35	14	39	61	0.06
Sood <sup>[18]</sup>	2010	儿童	印度	3	38	54	11	71	173	0.29
Thirumaran <sup>[19]</sup>	2005	儿童	德国	59	195	199	167	681	600	0.21
Yeoh <sup>[20]</sup>	2010	儿童	马来西亚+新加坡	23	111	184	32	150	163	0.77
余慧 <sup>[21]</sup>	2006	儿童	中国	7	14	30	10	23	20	0.47
刘晶霞 <sup>[22]</sup>	2008	儿童+成年人	中国	26	23	34	9	36	38	0.91

注: H-W 遗传平衡检验, 当  $P > 0.05$  时, 说明群体基因遗传平衡, 数据来自同一孟德尔群体

表 2 文献的异质性检验

MTHFR C677T 基因型	$\chi^2$ 值	P 值	效应模型
全体			
TT/CC+CT	37.41	0.02	随机效应模型
TT/CC	39.38	0.004	随机效应模型
儿童			
TT/CC+CT	16.12	0.37	固定效应模型
TT/CC	21.82	0.11	固定效应模型
成年人			
TT/CC+CT	1.28	0.53	固定效应模型
TT/CC	2.85	0.24	固定效应模型

验  $Z$  值分别为 1.22、1.53,  $P$  值分别为 0.22、0.13 ( $P > 0.05$ ), 表明 MTHFR 基因 677 位点 C→T 变异与 ALL 易感性无关联 (图 1、2)。

(2) MTHFR C677T 多态性与儿童 ALL 的关系: MTHFR 基因 677 位点 TT/CC+CT 基因型和 TT/CC 基因型与儿童 ALL 易感性的 OR 值 (95%CI) 分别为 0.92 (0.79 ~ 1.08)、0.88 (0.75 ~ 1.05), 总体效应检验  $Z$  值分别为 0.98、1.44,  $P$  值分别为 0.33、0.15 ( $P > 0.05$ ), 表明 MTHFR 基因 677 位点 C→T 变异与儿童 ALL 易感性无关联 (图 3、4)。

(3) MTHFR C677T 多态性与成年人 ALL 的关系: MTHFR 基因 677 位点 TT/CC+CT 基因型和 TT/CC 基因型与 ALL 易感性的 OR 值 (95%CI) 分别为 0.45 (0.26 ~ 0.77)、0.41 (0.22 ~ 0.72), 总体效应检验

$Z$  值分别为 2.90、3.09,  $P$  值分别为 0.004、0.002 ( $P < 0.05$ ), 表明 MTHFR 基因 677 位点 C→T 变异与成年人 ALL 易感性有统计学关联, MTHFR 677C→T 变异可降低成年人 ALL 的发病风险 (图 5、6)。

4. 纳入文献质量分析: ①敏感性分析: 未分亚组时各研究间异质性较大, 根据研究对象年龄分为两个亚组, 重新进行分析后发现, 两亚组内各研究间异质性差异不再具有统计学意义。在儿童亚组内, 对所有纳入文献采取逐一排除的方法进行敏感性分析, 结果显示任意一项研究被排除在相应的效应模型后, 每组 OR 值都比较接近且与总 OR 值相近, 提示本研究稳定性较好。②发表偏倚分析: 运用 Stata 11.0 软件, 采用 Egger's 线性回归法验证, 儿童组 TT/CC+CT 基因型,  $t = -1.26, P = 0.228$ ; TT/CC 基因型,  $t = -1.02, P = 0.324$ , 说明不存在发表偏倚 (图 7、8)。

## 讨 论

MTHFR 是叶酸代谢途径的限速酶, 催化 5, 10-亚甲基四氢叶酸不可逆地还原为 5-甲基四氢叶酸, 前者可提供甲基给 dUMP 生成 dTTP, 参与 DNA 合成, 而后者可进入甲硫氨酸循环, 为 DNA 甲基化提供甲基。在 DNA 合成过程中, 由于 DNA 聚合酶不能有效识别 dUMP 和 dTTP, 若 dUMP 甲基化不足, 则 dUMP 有可能代替 dTTP 而错误地掺入到 DNA 链

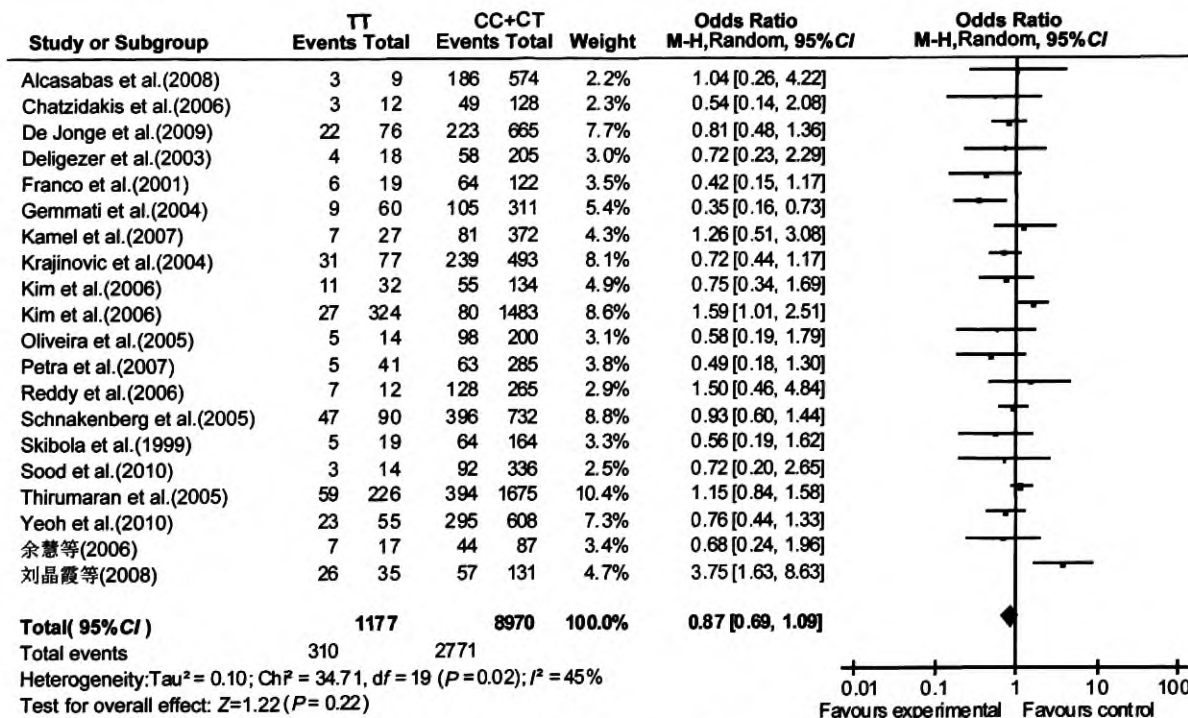


图1 MTHFR C677T 基因多态性与未分组人群 ALL 易感性关联的 Meta 分析森林图 (TT 与 CC+CT 相比)

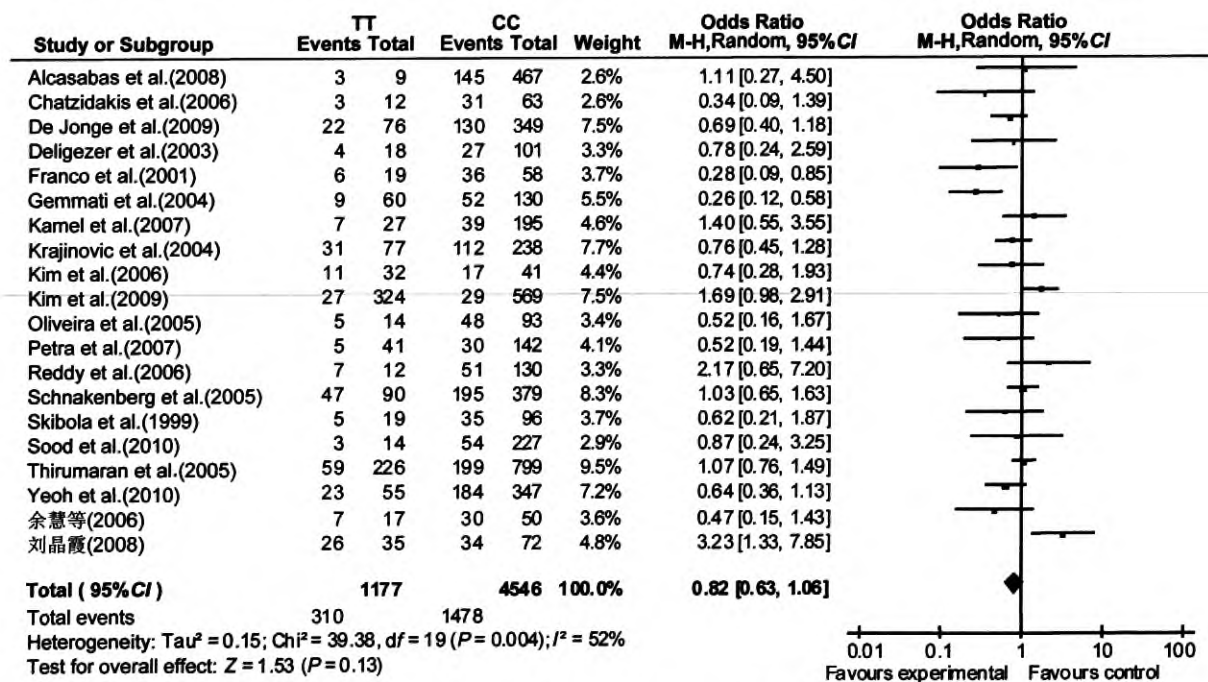


图2 MTHFR C677T 基因多态性与未分组人群 ALL 易感性关联的 Meta 分析森林图 (TT vs. CC)

中,并导致染色体损伤和肿瘤的发生。MTHFR 基因位于 1 号染色体短臂末端, DNA 序列中第 677 位核苷酸由胞嘧啶(C)突变为胸腺嘧啶(T),使得酶活性降低,并对热不稳定性增高。其结果导致可利用的 5,10-亚甲基四氢叶酸增多,有利于 dUMP 甲基化生成 dTTP,从而有可能降低了因 dUMP 错误掺入而导致发生肿瘤的风险。

近年来,国内外已有多篇有关 MTHFR C677T 基因多态性与 ALL 易感性的研究报道,但研究结论不尽相同。Skibola 等<sup>[17]</sup>于 1999 年首先报道 MTHFR 677C→T 变异可降低成年人 ALL 的易感性, TT 基因型者 ALL 发病风险降低 4.3 倍。随后 Franco 等<sup>[7]</sup>对 ALL 患儿的研究也有类似发现,提示 677C→T 变异可降低儿童 ALL 的发病风险。但相

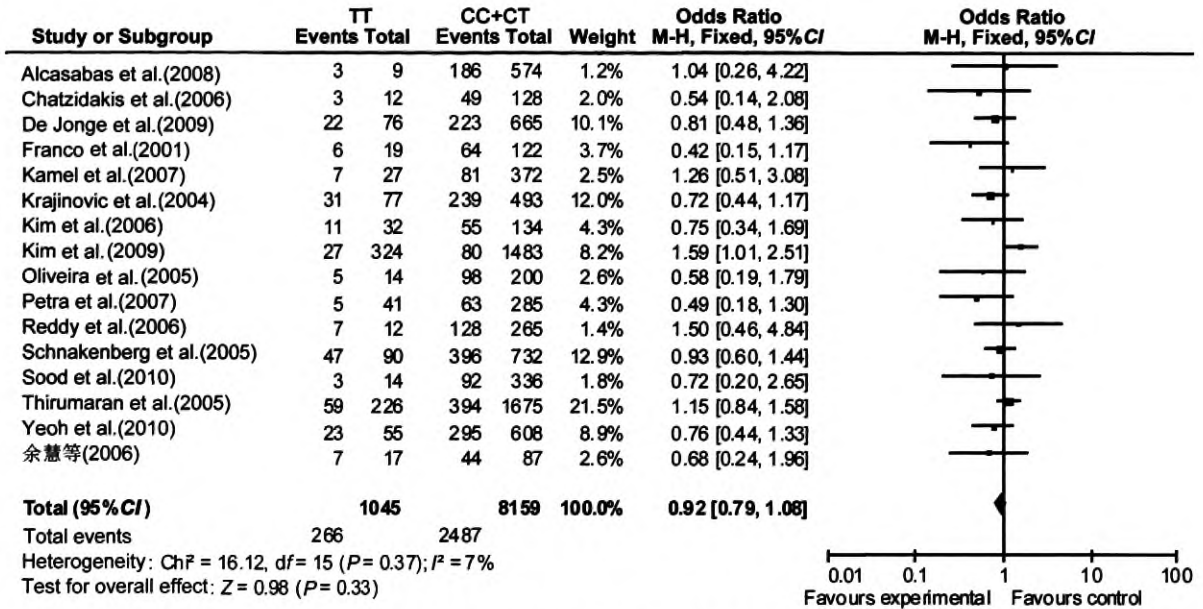


图3 MTHFR C677T 基因多态性与儿童 ALL 易感性关联的 Meta 分析森林图(TT vs. CC+CT)

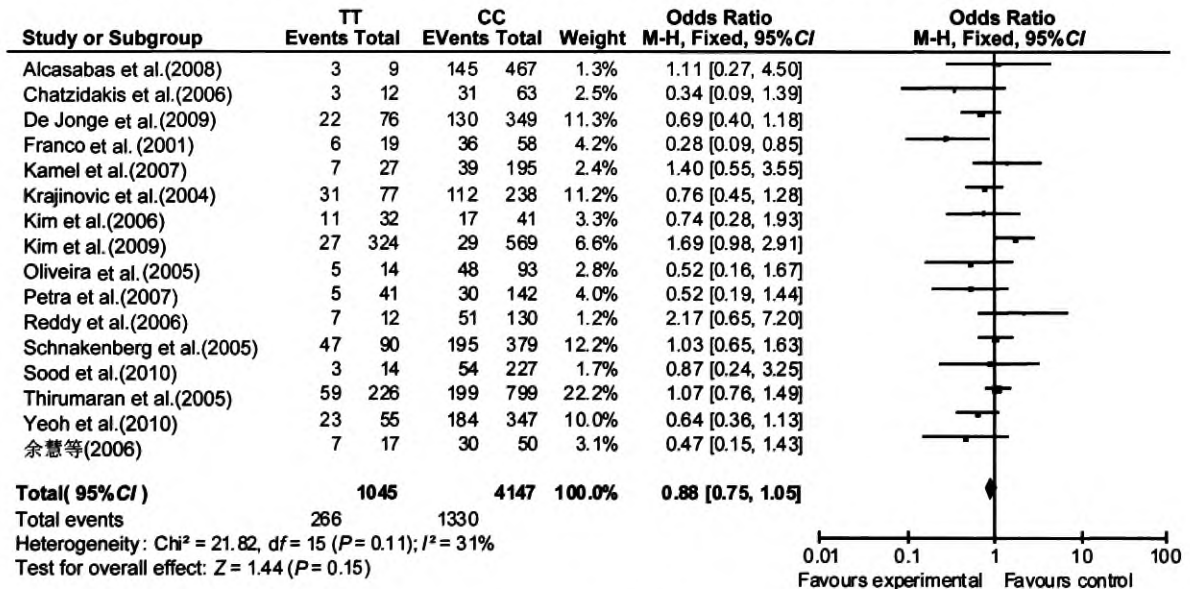


图4 MTHFR C677T 基因多态性与儿童 ALL 易感性关联的 Meta 分析森林图(TT vs. CC)

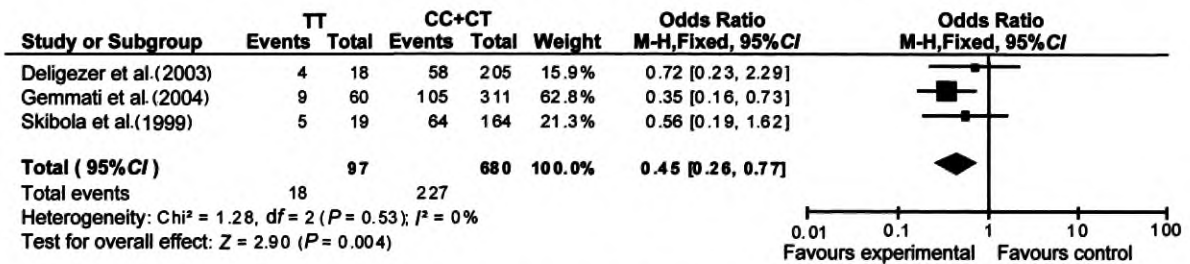


图5 MTHFR C677T 基因多态性与成年人 ALL 易感性关联的 Meta 分析森林图(TT vs. CC+CT)

继又有不少研究报道<sup>[4,5,10]</sup>, TT 基因型对 ALL 发病存在一定的保护效应,但多数都无统计学意义,甚至有的研究认为 677C→T 变异是 ALL 发病的危险因素<sup>[12, 15, 19]</sup>。因此, MTHFR 基因 677C→T 变异究竟

是否可降低 ALL 的易感性,成为困扰很多学者的问题。

本研究应用 Meta 分析方法,采用 TT/CC+CT 以及 TT/CC 比较模型对收集的病例对照研究结果进

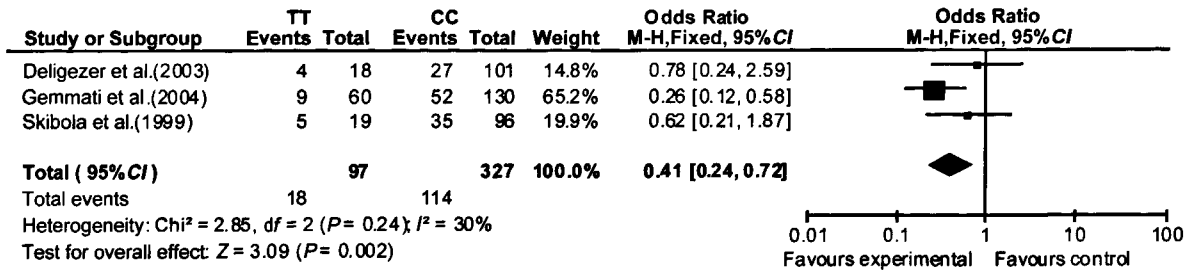


图6 MTHFR C677T 基因多态性与成年人 ALL 易感性关联的 Meta 分析森林图(TT vs. CC)

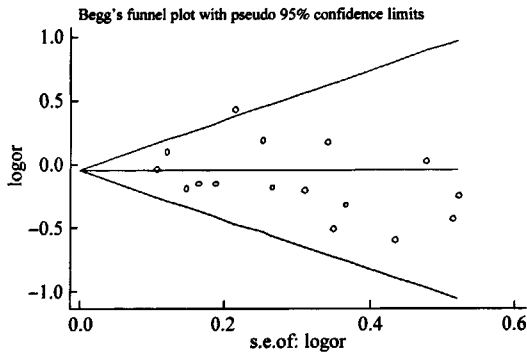


图7 儿童组 TT/CC+CT 基因型 Egger's 线性回归模型漏斗图

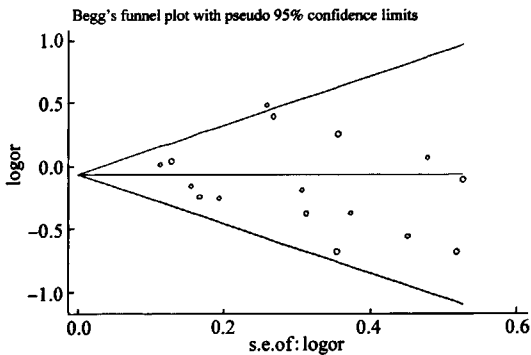


图8 儿童组 TT/CC 基因型 Egger's 线性回归模型漏斗图

行汇总,综合分析表明,C677T 基因多态性与 ALL 易感性无统计学关联,但由于各研究间存在较明显的异质性,故按研究人群年龄划分为儿童和成年人两个亚组进行重新分析。在儿童亚组内,虽然各研究间的异质性消失,但仍未发现 MTHFR 677C→T 变异与儿童 ALL 易感性之间的关联,采用固定效应模型与随机效应模型或去掉最大权重的研究后进行敏感性分析,合并 OR 值结论类似,说明本研究合并结果稳定性好,基本可靠,同时采用 Egger's 检验对发表偏倚进行定性和定量评估,结果表明漏斗图对称性好,提示无明显发表偏倚。

该如何解释 MTHFR 677C→T 变异与儿童 ALL 易感性无关联这一结果呢? 首先,ALL 是复杂的多

基因疾病,其发病还与机体叶酸摄入状态等环境因素密切相关,本研究收集到的 20 篇文献均属于回顾性研究,无法评估患儿在出生前其母亲叶酸代谢状态与叶酸摄入水平,因而忽视了基因与环境因素的交互作用,有可能得到不一致的结论。另有研究发现,MTHFR 基因变异是儿童罹患先天愚型或唇裂的易感因素,患儿发病不仅受其自身 MTHFR 基因变异影响,患儿母亲 MTHFR 基因型以及怀孕期间叶酸摄入水平对婴儿出生后是否发病起着更重要的作用<sup>[23,24]</sup>。因而,MTHFR 677C→T 变异在儿童 ALL 发病中的作用是否也受其母亲 MTHFR C677T 基因型及怀孕期间机体叶酸水平影响,值得进一步研究。

然而,在成年人亚组内数据合并后的结果显示,MTHFR 677C→T 变异对成年人 ALL 具有保护作用。由于该人群体内叶酸代谢状态主要受其自身 MTHFR 基因型以及日常叶酸摄入水平的影响,因而 MTHFR 677C→T 变异与成年人 ALL 易感性的关联较少受到其他基因或环境因素的影响。Meta 分析显示,TT 基因型者与其他基因型(CC+CT)者相比,成年人 ALL 发病风险降低了近 2 倍( $OR = 0.45, 95\%CI: 0.26 \sim 0.77$ ),TT 基因型与 CC 基因型者相比较也得到类似的结果( $OR = 0.41, 95\%CI: 0.24 \sim 0.72$ )。尽管在成年人亚组内纳入的文献数及总病例数较少,且未进行发表偏倚的检验,但从目前的分析结果来看,对 MTHFR 677C→T 变异与成年人 ALL 易感性的关联更值得深入研究。

综上所述,目前的研究尚不足以证明 MTHFR 677C→T 基因变异与儿童 ALL 易感性有关联,但已初步显示 MTHFR 677C→T 基因变异可降低成年人 ALL 发病风险。考虑到 ALL 的发生是个多病因致病的过程,可能涉及基因-基因交互作用,基因-环境交互作用等多种因素的影响,MTHFR 基因多态性与 ALL 易感性关系的研究应进一步深化、扩大,为阐明易感基因在 ALL 发病中的作用,优选干预措施,制定控制和预防策略提供科学的依据。

[本项研究得到江苏省南京市医学科技发展基金(YKK10052, YKK09077)资助]

### 参 考 文 献

- [1] Dong LM, Potter JD, White E, et al. Genetic susceptibility to cancer: the role of polymorphisms in candidate genes. *JAMA*, 2008, 299:2423-2436.
- [2] Kim YI. Role of the MTHFR polymorphisms in cancer risk modification and treatment. *Future Oncol*, 2009, 5:523-542.
- [3] Alcasabas P, Ravindranath Y, Goyette G, et al. 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms and the risk of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in Filipino children. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 51:178-182.
- [4] Chatzidakis K, Goulas A, Athanassiadou-Piperopoulou F, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism: association with risk for childhood acute lymphoblastic leukemia and response during the initial phase of chemotherapy in Greek patients. *Pediatr Blood Cancer*, 2006, 47:147-151.
- [5] de Jonge R, Tissing WJ, Hooijberg JH, et al. Polymorphisms in folate-related genes and risk of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2009, 113:2284-2289.
- [6] Deligezer U, Akisik E, Dalay N. Genotyping of the MTHFR gene polymorphism, C677T in patients with leukemia by melting curve analysis. *Mol Diagn*, 2003, 7:181-185.
- [7] Franco RF, Simoes BP, Tone LG, et al. The methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism decreases the risk of childhood acute lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*, 2001, 115:616-618.
- [8] Gemmati D, Ongaro A, Scapoli GL, et al. Common gene polymorphisms in the metabolic folate and methylation pathway and the risk of acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in adults. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004, 13:787-794.
- [9] Kamel AM, Moussa HS, Ebid GT, et al. Synergistic effect of methyltetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and A1298C polymorphism as risk modifiers of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2007, 19:96-105.
- [10] Krajcinovic M, Lamothe S, Labuda D, et al. Role of MTHFR genetic polymorphisms in the susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2004, 103:252-257.
- [11] Kim NK, Chong SY, Jang MJ, et al. Association of the methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in Korean patients with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Anticancer Res*, 2006, 26:2879-2881.
- [12] Kim HN, Kim YK, Lee IK, et al. Association between polymorphisms of folate-metabolizing enzymes and hematological malignancies. *Leuk Res*, 2009, 33:82-87.
- [13] Oliveira E, Alves S, Quental S, et al. The MTHFR C677T and A1298C polymorphisms and susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia in Portugal. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2005, 27:425-429.
- [14] Petra BG, Janez J, Vita D. Gene-gene interactions in the folate metabolic pathway influence the risk for acute lymphoblastic leukemia in children. *Leuk Lymphoma*, 2007, 48:786-792.
- [15] Reddy H, Jamil K. Polymorphisms in the MTHFR gene and their possible association with susceptibility to childhood acute lymphocytic leukemia in an Indian population. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47:1333-1339.
- [16] Schnakenberg E, Mehles A, Cario G, et al. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and susceptibility to pediatric acute lymphoblastic leukemia in a German study population. *BMC Med Genet*, 2005, 6:23.
- [17] Skibola CF, Smith MT, Kane E, et al. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are associated with susceptibility to acute leukemia in adults. *PNAS*, 1999, 96:12810-12815.
- [18] Sood S, Das R, Trehan A, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms: association with risk for pediatric acute lymphoblastic leukemia in north Indians. *Leuk Lymphoma*, 2010, 51:928-932.
- [19] Thirumaran RK, Gast A, Flohr T, et al. MTHFR genetic polymorphisms and susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2005, 106:2590-2591.
- [20] Yeoh AE, Lu Y, Chan JY, et al. Genetic susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia shows protection in Malay boys: results from the Malaysia-Singapore ALL Study Group. *Leuk Res*, 2010, 34:276-283.
- [21] Yu H, Jin RM, Bai Y, et al. The relationship between the methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism and acute lymphocytic leukemia in children. *J Clin Hematol*, 2006, 19:205-206, 209. (in Chinese)  
余慧, 金润铭, 白燕, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因C677T多态性与儿童急性淋巴细胞白血病发病的关系. *临床血液学杂志*, 2006, 19:205-206, 209.
- [22] Liu JX, Chen JP, Lin DX. Relationship between genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase and the risk of acute lymphocytic leukemia. *Med J Chin PLA*, 2008, 33:1291-1293. (in Chinese)  
刘晶霞, 陈洁平, 林东昕. 亚甲基四氢叶酸还原酶多态与急性淋巴细胞白血病风险关系的研究. *解放军医学杂志*, 2008, 33:1291-1293.
- [23] da Silva LR, Vergani N, Galdieri Lde C, et al. Relationship between polymorphisms in genes involved in homocysteine metabolism and maternal risk for Down syndrome in Brazil. *Am J Med Genet*, 2005, 135:263-267.
- [24] van Rooij IA, Vermeij-Keers C, Kluijtmans LA, et al. Does the interaction between maternal folate intake and the methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms affect the risk of cleft lip with or without cleft palate? *Am J Epidemiol*, 2003, 157:583-591.

(收稿日期:2011-05-05)

(本文编辑:张林东)