

# 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与胃癌化疗的敏感性关系的研究

高长明 陆建伟 Takezaki Toshiro 吴建中 曹海霞 陈环球 冯继锋 Tajima Kazuo

**【摘要】** 目的 研究亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因 C677T、A1298C 多态与胃癌患者对 5-FU 为基础的化疗敏感性和毒性的关系。方法 收集经病理学确诊的晚期胃癌患者 75 例,病例化疗前均抽静脉血,提取白细胞 DNA,用聚合酶链反应-限定性片段长度多态性技术检测 MTHFR 基因型。所有患者经 5-FU 为基础的化疗方案治疗。结果 (1)在 75 例晚期胃癌患者中,MTHFR C677T C/C、C/T、T/T 基因型者分别为 24 例(32.0%)、33 例(44.0%)和 18 例(24.0%);MTHFR A1298C A/A、A/C、C/C 基因型者分别为 52 例(69.3%)、22 例(29.3%)和 1 例(1.3%);经化疗后 22 例患者有效,总有效率 29.3%。(2)MTHFR C677T T/T 基因型者化疗的有效率为 83.3%,显著高于 T/C 基因型者(15.2%,  $\chi^2 = 22.27, P = 0.000$ )和 C/C 基因型者(8.3%,  $\chi^2 = 23.44, P = 0.000$ )。C677T T/T 基因型患者化疗敏感性是携带 C677T C 等位基因者的 7.64 倍(调整了性别、年龄、以往辅助化疗史及化疗方案, 95% CI: 3.14~18.62)。MTHFR A1298C A/A 基因型者的有效率(36.5%),显著高于携带 A1298C C (13.0%)等位基因者( $\chi^2 = 4.19, P = 0.041$ ; 调整 OR = 3.75, 95% CI: 0.94~14.87)。同时携带 MTHFR C677T T/T 基因型和 A1298C A/A 基因型者化疗的有效率(86.7%)显著高于其他基因型者(15.0%, Fisher's exact:  $P = 0.000$ , 调整 OR = 6.57, 95% CI: 2.76~15.63)。MTHFR C677T T/T、T/C 及 A1298C A/A 基因型者化疗时恶心/呕吐的出现率显著高于其他基因型者,但其他毒副反应出现率之间差异无统计学意义。结论 MTHFR 基因型检测对指导晚期胃癌的化疗、预测以 5-FU 为基础的化疗方案的疗效具有较高的临床价值。

**【关键词】** 胃肿瘤;亚甲基四氢叶酸还原酶;化学治疗;基因型

**Polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase and sensitivity of stomach cancer to fluoropyrimidine-based chemotherapy** GAO Chang-ming\*, LU Jian-wei, Takezaki Toshiro, WU Jian-zhong, CAO Hai-xia, CHEN Huan-qiu, FENG Ji-feng, Tajima Kazuo. \*Department of Epidemiology, Jiangsu Province Cancer Institute and Hospital, Nanjing 210009, China

**【Abstract】** **Objective** To investigate the relationship between polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T or A1298C and the response to fluoropyrimidine (5-FU)-based chemotherapy in advanced stomach cancer (SC). **Methods** 75 cases with advanced SC were analyzed. All patients were treated with 5-FU-based chemotherapy and DNA of peripheral blood leukocytes was obtained before therapy. MTHFR genotypes were detected by PCR-RFLP method. **Results** (1) Of all the cases, the frequencies of MTHFR C677T C/C, C/T and T/T genotype were 32.0%, 44.0% and 24.0%, while the frequencies of MTHFR A1298C A/A, A/C and C/C genotype were 69.3%, 29.3% and 1.3%, respectively. The overall response rate to 5-FU-based chemotherapy was 29.3%. (2) The response rate to therapy among MTHFR C677T T/T genotype patients (83.3%) was significantly higher than the C677T C/T genotype (15.2%,  $\chi^2 = 22.27, P = 0.000$ ) or the C677T C/C genotype (8.3%,  $\chi^2 = 23.44, P = 0.000$ ). As compared with patients with C677T C allele, patients with C677T T/T genotype had a 7.64-fold sensitivity to 5-FU-based chemotherapy (adjusted for sex, age, prior adjuvant therapy and chemotherapy program, 95% CI: 3.14-18.62). The response rate to therapy among patients with MTHFR A1298C A/A genotype (36.5%) was significantly higher than patients with A1298C C allele (13.0%,  $\chi^2 = 4.19, P = 0.041$ , adjusted OR = 3.75, 95% CI: 0.94-14.87). The response rate to therapy

基金项目:江苏省科技厅社会发展科学基金资助项目(BS2003048);日本文科省国际学术研究癌症特别研究经费资助项目(08042015)

作者单位:210009 南京,江苏省肿瘤防治研究所(高长明、陆建伟、吴建中、曹海霞、陈环球、冯继锋);日本爱知县がんセンター研究所疫学、予防部(Takezaki Toshiro, Tajima Kazuo)

among patients with MTHFR C677T T/T and A1298C A/A genotypes (86.7%) was significantly higher than other groups of C677T and A1298C genotypes (15.0%, Fisher exact:  $P = 0.000$ , adjusted  $OR = 6.57$ , 95%  $CI: 2.8-15.6$ ). (3) The incidence rates of nausea/vomiting in MTHFR C677T T/T, C/T or A1298C A/A genotypes were significantly higher than other genotypes, but the incidence rates of other treatment-related adverse reaction in MTHFR C677T or A1298C genotypes were not significantly different. **Conclusion** These results in the present study suggested that the polymorphisms of MTHFR were associated with clinical response to 5-FU-based chemotherapy, suggesting that MTHFR genotypes could identify advanced SC patients that would be responsive to 5-FU-based chemotherapy.

**[Key words]** Stomach neoplasms; Methylenetetrahydrofolate reductase; Chemotherapy; Genotypes

亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)是叶酸代谢的限速酶,它不可逆的催化 5,10-亚甲基四氢叶酸(5,10-MTHF),使其转变为 5-甲基四氢叶酸,后者作为甲基供体经蛋氨酸合成酶的催化,使同型半胱氨酸转化为蛋氨酸,进而转化为 S-腺苷蛋氨酸,在 DNA 甲基化中起重要作用。而 5,10-MTHF 也作为胸苷酸合成的重要原料,与 DNA 合成和修复有关<sup>[1-4]</sup>。5-氟尿嘧啶(5-FU)是治疗胃癌最常用的化疗药物之一,5-FU 在体内转化后,与 5,10-MTHF 和胸苷酸合成酶(TS)结合,可干扰 DNA 的合成和修复。研究发现 MTHFR 基因是多态的,其中最常见的是 C677T 和 A1298C 多态;前者在 677 位点发生 C-T 改变,使酶活性显著降低;后者在 1298 位点发生 A-C 改变,与 C677T 多态形成不同的组合,也影响酶的活性<sup>[5]</sup>。我们采用分子流行病学和临床流行病学方法对 75 例晚期胃癌患者的 MTHFR 多态性与 5-FU 为基础的化疗方案的疗效和毒性的关系进行了研究。

**对象与方法**

1. 研究对象:2001 年 5 月至 2004 年 3 月间,在江苏省肿瘤医院内科收集经病理学确诊的晚期(IV 期)胃癌患者 75 例(表 1),化疗前血常规、肝功能、肾功能均在正常范围,心电图无明显异常,功能状况评分均 > 60 分。

2. 样本收集:所有病例化疗前抽静脉血 2 ml,置乙二胺四乙酸钠抗凝管,分离白细胞层。用 QIAamp DNA 试剂盒提取白细胞 DNA, DNA 置 -30℃ 低温冰箱保存备用。

3. 基因型分析:参照文献[1]的方法,用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)技术检测研究对象的 MTHFR C677T 基因型,所用引物为 5'-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA-3' 和 5'-AGGACGGTGCGGTGAGAGTG-3'。反应总体积 25  $\mu$ l, 含引物(25 pmol/ $\mu$ l)各 0.5  $\mu$ l, 4  $\times$  dNTP(各

**表 1** 75 例晚期胃癌病例的基本特征和化疗方案

因素	例数
性别	
男	54
女	21
年龄(21~74 岁, M 57)	75
以往辅助化疗	
有	16
无	59
可测量病灶部位	
淋巴结	38
肝 + 淋巴结	4
肝	12
肺	4
其他	17
化疗方案	
5-FU + CF + L-OHP	11
5-FU + CF + HCPT	16
5-FU + CF + L-OHP + HCPT	9
5-FU + Low-PDD	27
5-FU + Low-PDD + TAX	12

注: CF:亚叶酸钙; L-OHP:草酸铂; HCPT:羟基喜树碱; Low-PDD:低剂量顺铂; TAX:泰素

2.5 mmol/L)2.5  $\mu$ l、Taq 酶 1 IU、基因组 DNA 溶液 1  $\mu$ l、10  $\times$  buffer (含  $MgCl_2$ ) 2.5  $\mu$ l。反应条件为 94℃ 预变性 2 min; 94℃ 30 s, 62℃ 30 s, 72℃ 30 s, 共 40 个循环; 72℃ 延伸 7 min。PCR 产物用 Hinf I 内切酶在 37℃ 消化 3 h, 用 3% 琼脂糖凝胶电泳、溴化乙锭染色确定 MTHFR 基因型。基因型分为野生型纯合子 (C/C, 198 bp)、杂合子 (C/T, 198 bp/175 bp)、变异型纯合子 (T/T, 175 bp) 三种类型。MTHFR A1298C 基因型检测所用引物为 5'-CTTTGGGGAGCTGAAGGACTACTAC-3' 和 5'-CACTTTGTGACCATTCCGGTTTG-3'<sup>[6]</sup>。反应总体积 25  $\mu$ l, 含引物溶液各 1  $\mu$ l, 4  $\times$  dNTP 溶液 2.5  $\mu$ l, 25 mmol/L 的  $MgCl_2$  溶液 3  $\mu$ l, Taq 酶 1 IU、基因组 DNA 溶液 1  $\mu$ l、10  $\times$  buffer 2.5  $\mu$ l。反应条件为 95℃ 预变性 5 min; 95℃ 30 s, 58℃ 30 s, 72℃ 30 s, 共 35 个循环; 72℃ 延伸 7 min。取 PCR 产物 4  $\mu$ l, 加 Mbo II 内切酶(购自 Takara 生物工程有限公司)0.5  $\mu$ l (4 IU)、10  $\times$  buffer 1  $\mu$ l 和重蒸水 4.5  $\mu$ l, 在 37℃ 消化 2.5 h, 用 4% 琼脂糖凝胶(含溴化乙

锭)、电压 100 V 电泳 2.5 h。MTHFR A1298C 基因型分为纯合子 AA(56 bp)、杂合子 AC(56 bp/84 bp)和纯合子 CC(84 bp)三种类型。

4. 治疗方案:所有病例均进行锁骨下静脉穿刺置管术、按常规静脉输注或推注给药。所用化疗方案均为目前常用的方案,包括 5-FU + CF + L-OHP、5-FU + CF + HCPT、5-FU + CF + L-OHP + HCPT、5-FU + LOW-PDD 和 5-FU + LOW-PDD + TAX。所有患者均经化疗 2 周期后评定疗效。

5. 疗效及毒副反应评定标准:参照 WHO 实体瘤疗效评定标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化(NC)和进展(PD),以 CR 和 PR 为有效,其他为无效。按照 WHO 1981 年统一标准观察和评价毒性。

6. 统计学分析:采用 SAS 或 Epi Info 软件进行统计分析。以  $\chi^2$  检验或 Fisher's 精确概率法(当出现期望值 < 5 时)检验不同 MTHFR 基因型之间的化疗疗效和毒副反应的差异。为了控制性别、年龄、以往辅助化疗以及化疗方案等因素对分析结果的影响,我们用 SAS 多元非条件 logistic 回归模型计算了调整这些影响因素的比值比(OR)及其 95% 可信限(95% CI),以表示不同基因型个体的化疗敏感性(化疗有效的可能性)。

结 果

1. MTHFR 基因型分布及化疗的总有效率:75 例晚期胃癌患者中,25 例(33.3%)携带 MTHFR C677T C/C 基因型、34 例(45.3%)携带 C677T C/T 基因型、16 例(21.3%)携带 C677T T/T 基因型、52 例患者(69.3%)携带 MTHFR A1298C A/A 基因型、22 例(29.3%)携带 A1298C A/C 基因型、1 例(1.3%)携带 A1298C C/C 基因型。经以 5-FU 为基础的方案化疗后,22 例 PR、28 例 NC、25 例 PD,总有效率 29.3%。

2. MTHFR C677T、A1298C 基因型与化疗疗效的关系:不同 MTHFR 基因型患者的化疗有效率见表 2。MTHFR C677T T/T 基因型者化疗的有效率为 83.3%,显著高于 C/T 基因型者的 15.2% ( $\chi^2 = 22.27, P = 0.000$ ),也显著高于 C/C 基因型者的 8.3% ( $\chi^2 = 23.44, P = 0.000$ )。C677T T/T 基因型者对以 5-FU 为基础的化疗敏感性是 C677T C 等位基因携带者(C/C + C/T)的 7.64 倍(95% CI: 3.14~18.62)。MTHFR A1298C A/A 基因型者的有效率

为 36.5%,明显高于 A/C 基因型者(13.6%)和 C/C 基因型者(0.0%),A1298C C 等位基因携带者(A/C + C/C)化疗的有效率为 13.0%,与 A1298C A/A 基因型者相比差异有统计学意义( $\chi^2 = 4.19, P = 0.041$ )。A1298C A/A 基因型者对以 5-FU 为基础的化疗敏感性是 A1298C C 等位基因携带者的 3.75 倍(95% CI: 0.94~14.87)。

表 2 MTHFR C677T、A1298C 多态性与胃癌化疗的敏感性

MTHFR 基因型	病例数	化疗有效		化疗无效	
		例数	有效率(%)	例数	无效率(%)
C677T					
C/C	24	2	8.3	22	91.7
C/T*	33	5	15.2	28	84.8
T/T#	18	15	83.3	3	16.7
C/C + CT	57	7	12.3	50	87.7
T/T $\Delta$	18	15	83.3	3	12.5
A1298C					
C/C	1	0	0	1	0
A/C	22	3	13.6	19	86.4
A/A	52	19	36.5	33	63.5
C/C + AC	23	3	13.0	20	87.0
A/A $\star$	52	19	36.5	33	63.5

注:OR 值 95% CI 为调整了性别、年龄、以往辅助化疗及化疗方案;\* OR 值(95% CI) = 1.68 (0.25 ~ 11.05); # OR 值(95% CI) = 8.04 (2.69 ~ 24.03);  $\Delta$  OR 值(95% CI) = 7.64 (3.14 ~ 18.62);  $\star$  OR 值(95% CI) = 3.75(0.94~14.87)

3. MTHFR 多态不同组合与疗效的关系:表 3 列出了 C677T、A1298C 不同多态组合与疗效的关系。四种基因型组合的化疗有效率之间的差异有统计学意义( $\chi^2 = 34.59, df = 3, P = 0.000$ ),其中携带 C677T T/T 与 A1298C A/A 基因型组合的患者有效率(86.7%)最高,与其他三类基因型组合合并值(有效率 15.0%)相比差异有统计学意义(Fisher's 精确概率法  $P = 0.000$ ),其调整 OR = 6.57 (95% CI: 2.76~15.63)。

表 3 MTHFR C677T、A1298C 多态间的交互作用与胃癌化疗的敏感性

C677T	A1298C	病例数	化疗有效		化疗无效	
			例数	有效率(%)	例数	无效率(%)
C/C + C/T	C/C + A/C	20	1	5.0	19	95.0
C/C + C/T	A/A	37	6	16.2	31	83.8
T/T	C/C + A/C	3	2	66.7	1	33.3
T/T*	A/A*	15	13	86.7	2	13.3

注:OR 值是其他基因型组合者全并后,与 T/T 和 A/A 基因型组合者的比值比,调整了性别、年龄、以往辅助化疗及化疗方案;\* OR 值(95% CI) = 6.57(2.76~15.63)

4. MTHFR C677T 基因型与化疗毒性的关系: 75 例患者的化疗毒性主要表现为 II 度以上的骨髓抑制、腹泻、恶心/呕吐、口腔黏膜炎, 9 例出现轻度肝脏损伤, 10 例出现手足综合征。从表 4 可见, MTHFR C677T T/T 基因型者化疗的毒副反应出现率高于 C677T C 等位基因携带者, MTHFR A1298C A/A 基因型者的毒副反应出现率高于 A1298C C 等位基因携带者, 但仅在恶心/呕吐的出现率中差异有统计学意义。

## 讨 论

国内外已经有不少研究者报道了 MTHFR 基因多态与多种恶性肿瘤易感性的关系<sup>[4-8]</sup>, 但关于 MTHFR 基因多态与癌症化疗敏感性关系的报道较为少见。Kawakami 等<sup>[9]</sup>研究了胃肠道癌组织中 MTHFR 基因型与叶酸状态的关系, 认为 MTHFR 基因多态有可能影响 5-FU 为基础的化疗疗效。Sohn 等<sup>[10]</sup>对人结肠癌、乳腺细胞株的研究发现 MTHFR 变异基因型细胞的 MTHFR 活性降低, 对 5-FU 的敏感性增高, 在裸鼠移植实验研究中获得了类似的结果。Victor 等<sup>[11]</sup>报道了 43 例晚期大肠癌患者 MTHFR 基因 C677T 多态与以 5-FU 为基础的化疗疗效的关系, 发现 T/T、C/T 和 C/C 基因型患者的有效率分别为 100% (5/5)、47% (14/21) 和 67% (8/17), 可能是样本量太小的关系, 三组有效率间的差异无统计学意义。我们在研究 MTHFR 基因多态与胃癌、食管癌易感性关系的同时<sup>[5,6]</sup>, 从 2001 年 5 月开始研究 MTHFR 基因 C677T 和 A1298C 多态及其二者的相互作用与晚期胃癌 5-FU 为基础的化疗敏感性及毒副反应的关系。本研究在国内外率先发现携带 MTHFR C677T T/T 基因型的晚期胃癌患者对 5-FU 为基础的化疗敏感性显著高于 C677T C/T 和 C/C 基因型患者, 携带 MTHFR A1298C A/A 基因型者的化疗敏感性也明显高于其他基因型者,

而他们的毒副反应除了恶心/呕吐的出现率外则差异无统计学意义。此外, 我们还发现 MTHFR C677T T/T 和 A1298C A/A 基因型组合者的化疗敏感性显著高于其他基因型组合。

5-FU 及其类似物是治疗胃癌最常用的化疗药物。当 5-FU 进入人体后, 在胸苷激酶的催化下转化为 5-氟-2-脱氧尿苷酸, 后者可通过两种作用机制发挥抗癌作用, 其一是直接掺入 RNA 或 DNA; 其二是以 TS 为作用靶点, 5-氟-2-脱氧尿苷酸与 5, 10-MTHF 和 TS 形成一种稳定的共价络合物, 使胸苷酸合成反应受阻, 从而干扰 DNA 的合成和修复。有报道指出 MTHFR 基因 C677T 多态与其编码的酶的活性有关, 变异型纯合子 (T/T) 基因型个体的酶活性仅为野生型纯合子 (C/C) 基因型的 30%, 杂合子 (C/T) 基因型者的酶活性为野生型纯合子基因型的 65%, 即 MTHFR 基因编码的酶活性随 C677T C/C、C/T、T/T 基因型的改变呈递减趋势<sup>[4]</sup>。我们推测: MTHFR 酶活性的降低会直接影响 5, 10-MTHF 向 5-甲基四氢叶酸的转化, 导致体内 5, 10-MTHF 浓度升高。而高浓度的 5, 10-MTHF 存在, 会进一步增加 5-FU 的生物利用度, 从而提高 5-FU 的抗癌效果。研究中还发现胃癌患者对 5-FU 为基础的化疗疗效随 C677T C/C、C/T、T/T 基因型的改变呈递增趋势, 这一结果有力的支持了上述推测。

MTHFR C677T 多态与 A1298C 多态可形成不同的基因型组合, 不同基因型组合之间的酶活性有很大差别。Weisberg 等<sup>[12]</sup>以 133 例脊柱裂患儿及 141 名母亲为对象研究了 MTHFR C677T 多态和 A1298C 多态的不同基因型组合与 MTHFR 酶活性及血浆中同型半胱氨酸水平的关系。有趣的是在他们的研究结果中, 无论是在脊柱裂患儿中还是在健康的母亲中, 携带 C677T T/T 和 A1298C A/A 基因型组合者的 MTHFR 酶活性最低、血浆中同型半胱氨酸的水平最高。而在我们的研究中发现携带这种

表4 MTHFR 基因 C677T、A1298C 多态性与胃癌化疗毒副反应的关系

基因型	病例数	骨髓抑制		腹泻		恶心/呕吐		口腔黏膜炎		肝损伤		手足综合征	
		例数	百分率(%)	例数	百分率(%)	例数	百分率(%)	例数	百分率(%)	例数	百分率(%)	例数	百分率(%)
C677T													
C/C	24	8	33.3	2	8.3	6	25.0*	3	12.5	2	8.3	2	8.3
C/T	33	15	45.5	7	21.2	20	60.6*	9	27.3	4	12.1	4	12.1
T/T	18	11	61.1	4	22.2	14	77.8*	5	27.8	3	16.7	4	22.2
A1298C													
A/A	52	28	53.9	12	23.1	34	65.4#	14	26.9	8	15.4	8	15.4
A/C+C/C	23	6	26.1	1	4.4	6	26.1#	3	13.0	1	4.4	2	8.7

\*  $\chi^2 = 12.59$ ,  $df = 2$ ,  $P = 0.002$ ; #  $\chi^2 = 9.76$ ,  $df = 1$ ,  $P = 0.002$

基因型组合的胃癌患者对以 5-FU 为基础的化疗敏感性最高。这一结果不但进一步证明了 MTHFR 酶活性与 5-FU 为基础的化疗敏感性有关,同时也证明,要了解胃癌患者对以 5-FU 为基础的化疗敏感性,不一定需要检测癌组织中 MTHFR 基因的表达和患者的酶活性高低,而可以直接抽取患者的外周血、提取白细胞 DNA、检测患者的 MTHFR 基因型。采用 PCR-RFLP 技术检测患者的 MTHFR 基因型不仅具有方法简便、快速的优点,而且不需要收集癌组织,可以克服未手术治疗的患者、特别是晚期癌症患者不能取得癌组织的困难。

本研究的初步结果表明, MTHFR 基因多态检测对指导晚期胃癌的化疗、预测以 5-FU 为基础的化疗方案的疗效具有较高的临床价值。

参 考 文 献

- 1 Chen J, Giovannucci E, Kelsey K, et al. A methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and the risk of colorectal cancer. *Cancer Res*, 1996, 56:4862-4864.
- 2 Chen Z, Karaplis AC, Ackerman SL, et al. Mice deficient in methylenetetrahydrofolate reductase exhibit hyperhomocysteinemia and decreased methylation capacity, with neuropathology and aortic lipid deposition. *Hum Mol Genet*, 2001, 10:433-443.
- 3 Stern LL, Mason JB, Selhub J, et al. Genomic DNA hypomethylation, a characteristic of most cancers, is present in peripheral leukocytes of individuals who are homozygous for the C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2000, 9:849-853.
- 4 Slattery ML, Potter JD, Samowitz W, et al. Methylenetetra-

- hydrofolate reductase, diet, and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1999, 8:513-518.
- 5 高长明, 吴建中, 丁建华, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态性与胃癌易感性的关系. *中华流行病学杂志*, 2002, 23:289-292.
- 6 高长明, Takezaki Toshiro, 吴建中, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因 1298A-C 多态与食管癌易感性关系的病例对照研究. *中华流行病学杂志*, 2004, 25:341-345.
- 7 林东昕. 中国食管癌分子流行病学研究. *中华流行病学杂志*, 2003, 24:939-943.
- 8 Skibola CF, Smith MT, Kane E, et al. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are associated with susceptibility to acute leukemia in adults. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96:12810-12815.
- 9 Kawakami K, Omura K, Kanehira, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism is associated with folate pool in gastrointestinal cancer tissue. *Anticancer Res*, 2001, 21(1A):285-289.
- 10 Sohn KJ, Croxford R, Yates Z, et al. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism on chemosensitivity of colon and breast cancer cells to 5-fluorouracil and methotrexate. *J Natl Cancer Inst*, 2004, 96:134-144.
- 11 Victor C, Valerie PR, Nelly S, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism in advanced colorectal cancer: a novel genomic predictor of clinical response to fluoropyrimidine-based chemotherapy. *Clin Cancer Res*, 2003, 9:1611-1615.
- 12 Weisberg I, Tran P, Benedicte C, et al. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Molecular Genetics and Metabolism*, 1998, 64:169-172.

(收稿日期:2003-11-19)

(本文编辑:尹廉)

· 消息 ·

本刊 2005 年投稿须知

为提高本刊刊出文章的时效性,缩短文稿的刊出时滞,避免在邮寄过程中的丢失,本刊编辑部决定,请作者投稿前仔细阅读本刊的稿约并予以执行,同时作者可选择两种方式投稿:

①凡采取纸版形式邮寄方式作者务必提供有效的 Email 地址及方便联系的电话,本刊编辑部将根据情况采用 Email 或电话与作者联系。

②本刊欢迎采用 Email 方式投稿,但以电子版方式投稿后请电话通知本刊编辑部,同时最好在寄单位推荐信时邮寄一份纸版稿件。

本刊 Email: lxbonly@public3. bta. net. cn

电话: 010-61739449

本刊编辑部