

# 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

廖清船 李晓蕾 刘思婷 张永 李天媛 仇锦春

**【摘要】** 目的 探讨亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因多态性及其单体型与急性淋巴细胞白血病患儿大剂量甲氨蝶呤(HDMTX)化疗毒性反应的相关性。方法 采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性方法对HDMTX化疗后出现毒性反应( $n=61$ )和无毒反应的患儿( $n=36$ ) MTHFR 基因 677C>T、1298A>C 单核苷酸多态性(SNP)进行基因分型和单体型分析,并应用病例对照分析方法进行相关性研究。结果 MTHFR 677C>T 不同基因型在两组患儿中的分布频率差异无统计学意义( $\chi^2=4.609, P=0.100$ )。1298A>C 不同基因型在两组患儿中的分布频率差异有统计学意义( $\chi^2=10.192, P=0.006$ ), 1298C 等位基因(AC+CC 基因型)携带者出现毒性反应的风险降低( $OR=0.245, 95\%CI: 0.099 \sim 0.607, P=0.002$ )。677C>T 与 1298A>C 存在着强连锁不平衡( $D'=0.895$ ), CC 单体型携带者出现毒性反应的风险降低( $OR=0.338, 95\%CI: 0.155 \sim 0.738, P=0.005$ ), 而 TA 单体型携带者出现毒性反应的风险增加( $OR=1.907, 95\%CI: 1.045 \sim 3.482, P=0.035$ )。结论 MTHFR 1298C 等位基因及 CC 单体型可能是 HDMTX 毒性反应的保护因素, TA 单体型可能是危险因素。

**【关键词】** 亚甲基四氢叶酸还原酶; 甲氨蝶呤; 急性淋巴细胞白血病; 单体型

**Association between the methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and haplotype with toxicity response of high dose methotrexate chemotherapy** LIAO Qing-chuan<sup>1</sup>, LI Xiao-lei<sup>2</sup>, LIU Si-ting<sup>1</sup>, ZHANG Yong<sup>1</sup>, LI Tian-yuan<sup>1</sup>, QIU Jin-chun<sup>1</sup>. 1 Nanjing Children's Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China; 2 Department of Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical 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) and 2011-year Science and Technology Development Program of Nanjing (No. 2011YX016).

**【Abstract】 Objective** To investigate the association between single nucleotide polymorphisms (SNP) and its haplotypes of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene with high dose methotrexate (HDMTX)-induced toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods** HDMTX-treated children with ALL (1.2 to 14-years old) were selected from inpatient and followed for a retrospective study. The toxicity response of HDMTX chemotherapy was evaluated using WHO common toxicity criteria. Sixty-one patients with therapy-related toxicity and 36 patients without therapy-related toxicity were genotyped for 2 SNP (677C>T and 1298A>C) of the MTHFR gene by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. Frequency of haplotypes and linkage disequilibrium of MTHFR gene were analyzed by SHEsis program. **Results** The distribution of MTHFR gene 677C>T polymorphism did not appear different between groups with or without toxicity response ( $\chi^2=4.609, P=0.100$ ), but the 1298A>C polymorphism was significantly different ( $\chi^2=10.192, P=0.006$ ). Individuals who carried C allele (AC+CC genotype) had a decreased risk of toxicity response compared to AA genotype ( $OR=0.245, 95\%CI: 0.099-0.607, P=0.002$ ). 677C>T and 1298A>C polymorphisms showed strong linkage disequilibrium ( $D'=0.895$ ). The CC haplotype was significantly associated with decreased risk of toxicity response ( $OR=0.338, 95\%CI: 0.155-0.738, P=0.005$ ), while the TA haplotype was significantly associated with the increased risk of toxicity response ( $OR=1.907, 95\%CI: 1.045-3.482, P=0.035$ ). **Conclusion** MTHFR gene 1298C allele and CC haplotype might serve as protective factors while TA haplotype as

a risk factor for the susceptibility to toxicity response of HDMTX chemotherapy in children with ALL.

**【Key words】** Methylenetetrahydrofolate reductase; Methotrexate; Acute lymphoblastic leukemia; Haplotype

急性淋巴细胞白血病(ALL)是儿童最常见的恶性肿瘤,大剂量甲氨蝶呤(HDMTX)在ALL的巩固治疗及髓外白血病的防治中得到广泛应用,但有些患儿常因过度敏感产生严重毒性反应而不得不减量甚至停药。5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)催化5,10-亚甲基四氢叶酸还原为5-甲基四氢叶酸,调节细胞内一碳单位代谢,是甲氨蝶呤(MTX)发挥药理作用的靶点之一。MTHFR基因编码区有2个常见的单核苷酸多态性(SNP)677C>T和1298A>C,导致其编码的酶活性显著降低<sup>[1]</sup>,这2个SNP是否影响HDMTX的毒性反应尚无定论<sup>[2,3]</sup>,另有研究显示,677C>T和1298A>C存在连锁不平衡关系<sup>[4,5]</sup>,而这2个位点构成的单体型是否与HDMTX的毒性反应有关,目前也未见报道。为此,本研究探讨MTHFR基因多态性及单体型与HDMTX化疗后毒性反应的关系。

### 对象与方法

1. 研究对象:2005年9月至2009年10月,在南京医科大学附属南京儿童医院住院的南京周边地区ALL患儿97例,其中男性46例,女性51例,均经骨髓细胞学检查确诊,年龄1.2~14.0(6.1±3.5)岁,所有患儿经诱导治疗处于完全缓解状态,化疗前血常规、肝肾功能均在正常范围内。应用HDMTX进行巩固治疗及髓外白血病的防治,HDMTX用法参见文献<sup>[6]</sup>,MTX以3.0 g/m<sup>2</sup>给药,1/6量(每次不超过500 mg)在30 min内快速静脉滴注,余量24 h内均匀滴注。化疗期间检测肝肾功能,并常规对口腔黏膜、胃肠道以及重要脏器进行保护。化疗后36 h用甲酰四氢叶酸钙解救,每次15 mg/m<sup>2</sup>,每6 h给药1次,共6~8次。同时检测血浆MTX浓度以调整甲酰四氢叶酸钙应用的次数和剂量,直至血浆MTX浓度<0.1 μmol/L时,停止使用甲酰四氢叶酸钙。本研究取得患儿家长的知情同意,并通过南京医科大学附属南京儿童医院医学研究伦理委员会的伦理审查。

2. 毒性反应评价:HDMTX化疗前,患儿无恶心、呕吐等反应,口腔黏膜光滑,血常规、肝肾功能检测结果均在正常范围,化疗后详细记录白细胞计数降低、血小板计数降低、恶心呕吐反应、口腔黏膜损害以及肝肾功能损伤等毒性反应,按照WHO统一标准观察评价,并按照化疗后是否出现毒性反应分

为有毒性反应组和无毒性反应组。

### 3. 基因型检测:

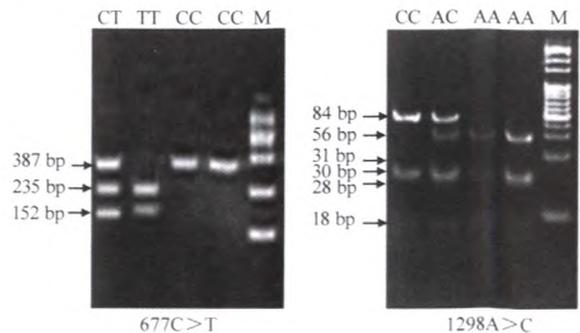
(1)血液基因组DNA提取:抽取研究对象静脉血2 ml,EDTA抗凝,常规酚-氯仿抽提法提取基因组DNA。

(2)引物序列及PCR反应条件:用Premier 5软件针对MTHFR基因第4外显子(含677C>T多态性位点)和第7外显子(含1298A>C多态性位点)设计引物,序列见表1,由北京华大基因公司合成。PCR反应条件:95℃预变性5 min;94℃变性30 s,相应的退火温度退火1 min(表1),72℃延伸30 s,35个循环;72℃延伸8 min。

表1 MTHFR引物序列、目的片段长度和退火温度

MTHFR多态位点	引物序列(5'~3')	片段长度(bp)	退火温度(℃)
677C>T	FR AGTCCCTGTGGTCTCTTCATC	387	56
	RP GGAGATCTGGGAAGAAGACTCAG		
1298A>C	FR CTTTGGGGAGCTGAAGGACTACTAC	168	55
	RP CACTTTGTGACCATTCCGGTTTG		

(3)限制性内切酶图谱分析:①MTHFR 677C>T:PCR产物经Hinf I酶切后,CC野生基因型产生387 bp 1个片段;CT杂合子型产生387、235和152 bp 3个片段;TT纯合突变型产生235、152 bp 2个片段。②MTHFR 1298A>C:PCR产物经Mbo II酶切后,AA野生基因型产生56、31、30、28和18 bp 5个片段;AC杂合子型产生84、56、31、30、28和18 bp 6个片段;CC纯合突变型产生84、31、30和18 bp 4个片段。电泳图谱中的28、30和31 bp 3个片段因条带相距较近,未能分开,见图1。



注: M: DNA分子质量标记物

图1 MTHFR 677C>T、MTHFR 1298A>C基因型酶切电泳

4. 统计学分析:采用EpiData 3.0软件录入数据建立数据库,采用SPSS 16.0软件进行统计学分析。H-W遗传平衡检验采用拟合优度 $\chi^2$ 检验,基因型及等位基因频率用百分位数表示,用SHEsis软件进行单体型和连锁不平衡分析。应用 $\chi^2$ 检验比较有毒性反应组和无毒性反应组MTHFR基因型和等位基因频率分布,通过计算比值比(OR)及其95%可信限(95%CI)对毒性反应与MTHFR基因型进行关联分析并检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 一般情况:ALL患儿共97例,61例(62.9%)患儿HDMTX化疗后出现各类毒性反应,其中23例(23.7%)出现骨髓抑制,7例(7.2%)出现发热,28例(28.9%)出现消化道反应,30例(30.9%)出现肝功能损害,5例(5.2%)出现皮疹。年龄、性别在有毒性反应组和无毒性反应组中分布的差异无统计学意义(年龄段总体分布: $\chi^2 = 2.321, P = 0.313$ ;性别分布: $\chi^2 = 0.761, P = 0.383$ ),提示进行关联分析的资料具有可比性(表2)。

2. H-W遗传平衡检验:MTHFR 677C>T基因型在有毒性反应组( $n=61$ )的分布为CC型16例(26.2%)、CT型29例(47.5%)和TT型16例(26.2%);在无毒性反应组( $n=36$ )的分布为CC型12例(33.3%)、CT型21例(58.3%)和TT型3例(8.3%),基因型分布在两组均符合H-W遗传平衡检验( $\chi^2 = 0.147, P = 0.701$ 和 $\chi^2 = 2.151, P = 0.142$ );MTHFR 1298A>C基因型在有毒性反应组的分布为AA型49例(80.3%)、AC型11例(18.0%)和CC型1例(1.6%),在无毒性反应组的分布为AA型18例(50.0%)、AC型15例(41.7%)和CC型3例(8.3%),基因型分布在两组中的分布也符合H-W遗传平衡检验( $\chi^2 = 0.171, P = 0.679$ 和 $\chi^2 = 0.003, P = 0.960$ ),提示入选病例具有群体代表性(表2)。

3. MTHFR 677C>T基因型及等位基因频率分布:677T等位基因频率在有毒性反应组和无毒性反应组中分布的差异无统计学意义( $\chi^2 = 2.854, P = 0.091$ ),677C>T各基因型频率在两组中的总体分布差异也无统计学意义( $\chi^2 = 4.609, P = 0.100$ ),见表2。

4. MTHFR 1298A>C基因型及等位基因频率分布:1298C等位基因频率在有毒性反应组和无毒性反应组中的分布差异有统计学意义( $\chi^2 = 10.734, P = 0.001$ );1298A>C各基因型频率在两组中总体分布差异有统计学意义( $\chi^2 = 10.192, P = 0.006$ );有

毒性反应组C等位基因(AC+CC基因型)携带者的频率(19.6%)低于无毒性反应组(50.0%),差异有统计学意义( $\chi^2 = 9.747, P = 0.002$ );C等位基因携带者出现毒性反应的风险是AA基因型的0.245倍( $OR = 0.245, 95\%CI: 0.099 \sim 0.607$ ),见表2。

5. MTHFR基因677C>T与1298A>C连锁不平衡及单体型分析:应用SHEsis软件进行单体型分析,以单体型频率 $\geq 3\%$ 为入选标准。结果显示677C>T与1298A>C存在强连锁不平衡( $D' = 0.895$ ),共有CA、CC、TA和TC4种单体型,其中CC和TA单体型频率在两组中的分布差异有统计学意义( $\chi^2 = 7.853, P = 0.005$ 和 $\chi^2 = 4.468, P = 0.035$ ),CC单体型携带者发生毒性反应的风险降低( $OR = 0.338, 95\%CI: 0.155 \sim 0.738$ ),而TA单体型携带者发生毒性反应的风险增高( $OR = 1.907, 95\%CI: 1.045 \sim 3.482$ ),见表2。

## 讨 论

MTHFR不仅是叶酸代谢的关键酶,也是MTX发挥药理作用的靶点之一,大量的研究表明,MTHFR基因多态性与ALL、食管癌以及胃癌等恶性肿瘤的易感性相关<sup>[7-9]</sup>。近年来,随着药物基因组学的发展,MTHFR基因多态性与化疗药物的敏感性以及毒性反应的关系成为新的研究热点。在对MTHFR基因多态性与化疗药物毒性反应的相关性研究中,Fisher和Cronstein<sup>[3]</sup>发现,携带677T等位基因的类风湿性关节炎患者对MTX的毒性反应发生率较高,Chiusolo等<sup>[10]</sup>的研究也显示携带677T等位基因的ALL患者对MTX化疗敏感性增强,并易出现肝功能损害、骨髓抑制等毒性反应,其原因可能与MTHFR 677C>T突变后导致同型半胱氨酸水平升高有关<sup>[11]</sup>。在纳入本研究的97例ALL患儿中,并未观察到MTHFR 677C>T突变导致HDMTX毒性反应发生风险增加,Seidemann等<sup>[12]</sup>的研究也认为MTHFR 677C>T多态性不能预测HDMTX毒性反应的发生风险。这可能是由于本研究及Seidemann等的研究中HDMTX化疗过程均伴有甲酰四氢叶酸钙的解救,该措施能在一定程度上降低同型半胱氨酸水平,从而影响677C>T多态性与HDMTX毒性反应关系的判断,导致得出和前述研究不一致的结论。除此以外,677T所致效应可能会受到其他因素如治疗方案、合用药物、机体叶酸水平、饮食结构以及环境因素等的影响,而样本含量的多少也会影响检验的效能,因而相关研究尚有待进一步深入。

表 2 基因型、等位基因与单体型频率在 HDMTX 化疗有毒性和无毒性反应组中的分布

因素	有毒性反应组(n=61)		无毒性反应组(n=36)		$\chi^2$ 值	P值	OR值(95%CI)
	人数	构成比(%)	人数	构成比(%)			
年龄(岁)							
1~	23	37.7	18	50.0		-	1.000
5~	30	49.2	12	33.3	2.113	0.146	1.957(0.787~4.862)
10~	8	13.1	6	16.7	0.005	0.946	1.043(0.307~3.553)
性别							
男	31	50.8	15	41.7		-	1.000
女	30	49.2	21	58.3	0.761	0.383	0.691(0.301~1.587)
MTHFR 677C>T							
基因型							
CC	16	26.2	12	33.3		-	1.000
CT	29	47.5	21	58.3	0.005	0.941	1.036(0.406~2.640)
TT	16	26.2	3	8.3	3.817	0.051	4.00(0.945~16.925)
CT+TT	45	73.7	24	66.7	0.556	0.456	1.406(0.537~3.450)
等位基因							
C	61*	50.0	45*	62.5		-	1.000
T	61*	50.0	27*	37.5	2.854	0.091	1.667(0.920~3.021)
MTHFR 1298A>C							
基因型							
AA	49	80.3	18	50.0		-	1.000
AC	11	18.0	15	41.7	7.775	0.005	0.269(0.104~0.695)
CC	1	1.6	3	8.3	2.206*	0.137	0.122(0.012~1.254)
AC+CC	12	19.6	18	50.0	9.747	0.002	0.245(0.099~0.607)
等位基因							
A	109*	89.3	51*	70.8		-	1.000
C	13*	10.7	21*	29.2	10.734	0.001	0.290(0.134~0.624)
MTHFR C677T/A1298C 单体型							
C-A	48.0*	39.3	26.2*	36.4	0.162	0.687	1.132(0.620~2.066)
C-C	13.0*	10.7	18.8*	26.1	7.853	0.005	0.338(0.155~0.738)
T-A	61.0*	50.0	24.8*	34.4	4.468	0.035	1.907(1.045~3.482)
T-C	0.0*		2.2*	3.1	3.141	0.076	0.001(0.000~0.010)

注:不同年龄段总体分布检验, $\chi^2=2.321, P=0.313$ ; MTHFR 677CC、CT、TT 总体分布检验, $\chi^2=4.609, P=0.100$ ; MTHFR 1298AA、AC、CC 总体分布检验, $\chi^2=10.192, P=0.006$ ; \* 等位基因频率由基因型频率计算而得; \* 选用校正的 $\chi^2$ 检验结果; \* SHEsis 软件计算结果

尽管本研究未发现 MTHFR 677C>T 多态性与 HDMTX 毒性反应的相关性,却“意外”发现 1298C 等位基因有可能是 HDMTX 毒性反应的保护因素,与 AA 基因型患儿相比,AC 基因型者出现毒性反应的风险显著降低,CC 基因型者出现毒性反应的风险也降低,但由于 CC 基因型患者例数较少(4 例),其差异不具有统计学意义。虽然如此,若将 AC 和 CC 基因型合并,经统计学分析仍可以看出 1298C 等位基因(AC+CC 基因型)携带者出现毒性反应的风险低于 AA 基因型患儿,推测其可能与 1298C 等位基因编码的酶活性降低有关,因为 MTHFR 活性降低后增加了可利用的 5,10-亚甲基四氢叶酸,有利于胸腺嘧啶的合成而在一定程度上对抗 HDMTX 的细胞毒作用<sup>[13,14]</sup>。

目前有关 MTHFR 基因多态性与 MTX 毒性反

应的关联研究均为候选基因选择策略,由于单个 SNP 提供的信息量较少,对 MTHFR 基因多态性分析不够全面。如在候选基因中选取多个位点构成的单体型进行分析,则更有助于发现与药物反应差异相关联的遗传标记<sup>[15]</sup>,本研究结果显示 677C>T 和 1298A>C 存在强连锁不平衡( $D' = 0.895$ ),提示这两个 SNP 位于一个单体型区域内。通过 SHEsis 软件所构建的 4 种单体型中,CA 和 TA 所占的比例较大,CC 次之,TC 最少(且只在无毒性反应组中存在)。CC 和 TA 单体型在两组中的分布差异有统计学意义,CC 单体型在有毒性反应组中的频率(10.7%)低于无毒性反应组(26.1%)( $P=0.005$ ),TA 单体型在有毒性反应组中的频率(50.0%)高于无毒性反应组(34.4%)( $P=0.035$ )。从单体型的核苷酸多态性组成推测,MTHFR 基因的 SNP 之间可能存

在协同作用,其中CC单体型是毒性反应的保护因素,而TA单体型是毒性反应的危险因素。这2个位点杂合突变如何影响MTHFR基因的功能,有待于进一步基因组功能学研究。

[本研究得到南京市医学科技发展项目(YKK10052)及南京市2011年度科技发展计划(药学项目(2011YX016)的支持]

### 参 考 文 献

- [1] Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*, 1995, 10(1): 111-113.
- [2] Ghodke Y, Chopra A, Joshi K, et al. Are thymidylate synthase and methylene tetrahydrofolate reductase genes linked with methotrexate response (efficacy, toxicity) in Indian (Asian) rheumatoid arthritis patients? *Clin Rheumatol*, 2008, 27(6): 787-789.
- [3] Fisher MC, Cronstein BN. Metaanalysis of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms affecting methotrexate toxicity. *J Rheumatol*, 2009, 36(3): 539-545.
- [4] Karas Kuzelicki N, Milek M, Jazbec J, et al. 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) low activity genotypes reduce the risk of relapse-related acute lymphoblastic leukemia(ALL). *Leuk Res*, 2009, 33(10): 1344-1348.
- [5] Krull KR, Brouwers P, Jain N, et al. Folate pathway genetic polymorphisms are related to attention disorders in childhood leukemia survivors. *J Pediatr*, 2008, 152(1): 101-105.
- [6] The Subspecialty Group of Hematology, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, The Editorial Board of Chinese Journal of Pediatrics. Recommendation for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Chin J Pediatr*, 2006, 44(5): 392-395. (in Chinese)  
中华医学会儿科学分会血液学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议. *中华儿科杂志*, 2006, 44(5): 392-395.
- [7] Krajcinovic M, Lamothe S, Labuda D, et al. Role of MTHFR genetic polymorphisms in the susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2004, 103(1): 252-257.
- [8] 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(2): 178-182.
- [9] Mu LN, Cao W, Zhang ZF, et al. Polymorphisms of 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), fruit and vegetable intake, and the risk of stomach cancer. *Biomarkers*, 2007, 12(1): 61-75.
- [10] Chiusolo P, Reddiconto G, Farina G, et al. MTHFR polymorphisms' influence on outcome and toxicity in acute lymphoblastic leukemia patients. *Leuk Res*, 2007, 31(12): 1669-1674.
- [11] Toffoli G, Russo A, Innocenti F, et al. Effect of methylenetetrahydrofolate reductase 677C→T polymorphisms on toxicity and homocysteine plasma level after chronic methotrexate treatment of ovarian cancer patients. *Int J Cancer*, 2003, 103(3): 294-299.
- [12] Seidemann K, Book M, Zimmermann M, et al. MTHFR 677 (C→T) polymorphism is not relevant for prognosis or therapy-associated toxicity in pediatric NHL: results from 484 patients of multicenter trial NHL-BFM 95. *Ann Hematol*, 2006, 85(5): 291-300.
- [13] Pakakasama S, Kanchanakamhaeng K, Kajanachumpol S, et al. Genetic polymorphisms of folate metabolic enzymes and toxicities of high dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol*, 2007, 86(8): 609-611.
- [14] Berkun Y, Levartovsky D, Rubinow A, et al. Methotrexate related adverse effects in patients with rheumatoid arthritis are associated with the A1298C polymorphism of the MTHFR gene. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63(10): 1227-1231.
- [15] Ulvik A, Ueland PM, Fredriksen A, et al. Functional inference of the methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T and 1298A>C polymorphisms from a large-scale epidemiological study. *Hum Genet*, 2007, 121(1): 57-64.

(收稿日期:2012-02-10)

(本文编辑:万玉立)

## · 消息 ·

### 本刊现已实行“中华医学会信息管理平台”在线投稿

2010年中华医学会信息管理平台升级,本刊登录网址更新为中华医学会网站:<http://www.cma.org.cn>。在线投稿请点击首页上方“业务中心”。新老用户使用过程中具体注意如下:(1)第一次使用本系统进行投稿的作者,必须先注册,才能投稿。注册时各项信息请填写完整。作者自己设定用户名和密码,该用户名和密码长期有效。(2)已注册过的作者,请不要重复注册,否则将导致查询稿件时信息不完整。如果遗忘密码,可以从系统自动获取,系统将自动把您的账号信息发送到您注册时填写的邮箱中。向中华医学会系列杂志中不同杂志投稿时无须重复注册,进入系统后即可实现中华医学会系列杂志间的切换。本刊的审稿专家可使用同一个用户名作为审稿人进行稿件审理和作者投稿。(3)作者投稿请直接登录后点击“个人业务办理”,然后点击左上角“远程稿件处理系统”,在页面右上角“选择杂志”对话框中的“中华流行病学杂志”再点击“作者投稿”。投稿成功后,系统自动发送回执邮件。作者可随时点击“在线查稿”,获知该稿件的审稿情况、处理进展、审稿意见、终审结论等;有关稿件处理的相关结果编辑部不再另行纸质通知。投稿成功后请从邮局寄出单位介绍信,来稿需付稿件处理费20元/篇(邮局汇款),凡未寄单位介绍信和稿件处理费者,本刊将对文稿不再做进一步处理,视为退稿。如有任何问题请与编辑部联系,联系电话:010-58900730, Email:zhlx1981@sina.com。

本刊编辑部