

## · 实验研究 ·

## 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

高长明 Takezaki Toshiro 吴建中 曹海霞 刘燕婷 丁建华  
李苏平 苏平 胡旭 开海涛 Tajima Kazuo

**【摘要】** 目的 研究亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因 1298A→C 多态及其和生活习惯相互作用与食管癌易感性的关系。方法 在食管癌高发区的淮安市楚州区开展了一项病例对照研究(食管癌患者 141 例,人群对照 228 名),调查研究对象的生活习惯,采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性技术检测研究对象的 MTHFR 1298A→C 基因型。结果 ①食管癌组中 MTHFR 1298 AA、AC 和 CC 基因型携带者的比例分别为 63.8%、34.0% 和 2.1%,与对照组的 71.9%、28.1% 和 0.0% 相比,差异有统计学意义( $\chi^2_{MH} = 6.69, P = 0.035$ )。②在 MTHFR 1298C 等位基因携带者中,伴有吸烟习惯者发生食管癌的调整 OR 为 3.48(95% CI: 1.57~7.71),伴有经常饮酒的习惯者发生食管癌的调整 OR 为 2.91(95% CI: 1.20~7.08),无饮茶习惯者发生食管癌的调整 OR 为 3.52(95% CI: 1.64~7.54)。MTHFR 1298AC 和 CC 基因型与吸烟、饮酒和不饮茶在食管癌发生中的相互作用系数  $r$  分别为 3.05、3.69 和 6.30。结论 MTHFR 1298AC 和 CC 基因型对吸烟、饮酒和不饮茶增加食管癌发生风险的作用有明显的放大效应。

**【关键词】** 亚甲基四氢叶酸还原酶;食管肿瘤;基因

**A case-control study on the polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase 1298A → C and susceptibility of esophageal cancer** GAO Chang-ming\*, Takezaki Toshiro, WU Jian-zhong, CAO Hai-xia, LIU Yan-ting, DING Jian-hua, LI Su-ping, SU Ping, HU Xu, KAI Hai-tao, Tajima Kazuo. \*Department of Epidemiology, Jiangsu Province Institute of Cancer Research, Nanjing 210009, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene 1298A→C(MTHFR 1298A→C) and its susceptibility of esophageal cancer(EC). **Methods** We conducted a case-control study with 141 cases of EC and 228 population-based controls in Huaian city of Jiangsu province, China. Epidemiological data were collected, and DNA of peripheral blood leukocytes was obtained from all of the subjects. MTHFR genotypes were identified by polymerase chain reaction. **Results** (1) The frequency of MTHFR 1298AA, AC and CC genotype were 63.8%, 34.0% and 2.1% in EC and 71.9%, 28.1% and 0.0% in controls, respectively( $\chi^2_{MH} = 6.69, P = 0.035$ ). The frequency of the MTHFR 1298C allele was 0.19 for EC and 0.14 for controls. (2) Individuals having MTHFR 1298C allele and smoking habit were at a significantly higher risk of developing EC(adjusted OR = 3.48, 95% CI: 1.57-7.71) compared with those who having AA genotype but no smoking habit. Individuals having MTHFR 1298C allele and habit of frequent alcohol drinking were at an increased risk of developing EC(adjusted OR = 2.91, 95% CI: 1.20-7.08) compared with those with AA genotype and low consumption of alcohol. Individuals having MTHFR 1298C allele but no habit of tea drinking had a 3.52-fold(95% CI: 1.64-7.54) increased risk of developing EC compared with tea drinkers with AA genotype. As compared with subjects having AA genotype, low consumption of alcohol, no smoking habit but having habit of drinking tea, the individuals having 1298C allele, habits of frequent alcohol drinking, smoking but no habit of tea drinking had a 12.64-folds(95% CI: 1.39-114.65) increased risk of developing EC. **Conclusion** Results in the present study suggested that there was a coordinated effect between MTHFR 1298 genotypes and habits of smoking, alcohol drinking and tea consumption in the development of EC.

**【Key words】** Methylenetetrahydrofolate reductase; Esophageal neoplasms; Genotypes

基金项目: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流行病学研究室(高长明、吴建中、曹海霞、刘燕婷、丁建华、李苏平、苏平);日本爱知县がんセンター研究所疫学、予防部(Takezaki Toshiro、Tajima Kazuo) 淮安市楚州区卫生防疫站(胡旭、开海涛)

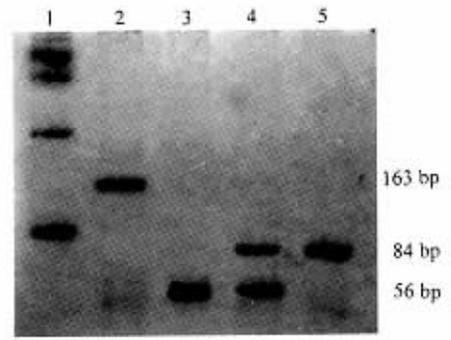
亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) 是调节叶酸和蛋氨酸代谢的限速酶<sup>[1-9]</sup>。叶酸和蛋氨酸代谢循环与 DNA 甲基化、DNA 合成和修复有关。MTHFR 基因定位于染色体 1p36.3, 研究发现 MTHFR 基因是多态的, 其中最常见的是 677C→T 多态和 1298A→C 多态, 前者在 677 位点发生 C→T 改变<sup>[10, 11]</sup>, 后者在 1298 位点发生 A→C 改变, MTHFR 基因这两个位点的改变都使其编码的酶活性显著降低。由于基因组 DNA 中的某些基因的甲基化、特别是癌基因或抑癌基因的甲基化可直接影响癌的发生, 所以 MTHFR 基因的多态性有可能通过影响 DNA 甲基化水平或影响 DNA 合成和修复, 改变不同基因型个体的癌症易感性。上消化道癌是我国的高发癌症, 为了进一步探讨上消化道癌的病因, 有效地开展这些癌症的预防工作, 我们在上消化道癌高发地区江苏省淮安市进行环境因素调查研究的同时, 采用分子流行病学方法对 MTHFR 基因多态性与上消化道癌易感性的关系进行了研究。

## 对象与方法

1. 研究对象和标本收集: 1998 年 12 月至 2000 年 9 月间, 在淮安市楚州区人民医院, 收集经组织病理学确诊的食管癌新发病例 141 例作为病例组, 同时在病例居住的村镇以居民登记簿为指标, 收集相同年龄组(按 5 岁分组)无癌症病史的一般人群对照 228 名, 病例和对照均要求是在当地居住 10 年以上的汉族居民。由经过培训的调查员(医生、护士或卫生防疫人员)调查每个对象的吸烟、饮酒以及饮茶习惯, 同时抽静脉血, 置乙二胺四乙酸钠抗凝管, 分离白细胞层。用 QIAamp DNA 提取试剂盒提取白细胞 DNA, DNA 置冰箱低温保存备用。

2. 基因型分析: 参照文献<sup>[12]</sup>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 1298A→C 基因型, 所用引物为 5'-CTTTGGGAGCTGAAGGACTACTAC, 和 5'-CACTTTGTGACCATTCCGGTTTG-3'。反应总体积 25  $\mu$ l, 含 25 pmol/ $\mu$ l 的引物溶液各 1  $\mu$ l, 4  $\times$  dNTP(含各种 dNTP 2.5 mmol/L)溶液 2.5  $\mu$ l, 25 mmol/L 的 MgCl<sub>2</sub> 溶液 3  $\mu$ l, Taq 酶 1 IU(购自 Takara 生物工程有限公司), 基因组 DNA 溶液 1  $\mu$ l, 10  $\times$  Buffer 2.5  $\mu$ l。反应条件为 95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min, 95 $^{\circ}$ C 30 s, 58 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 30 s, 共 35 个循环, 72 $^{\circ}$ C 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 $^{\circ}$ C 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 1298A 等位基因经 Mbo II 内切酶消化后产生 56 bp 片段(同时还有 31、30、28 和 18 bp 片段), C 等位基因消化后产生 84 bp 片段(同时还有 31、30 和 18 bp 片段)。MTHFR 基因型分为纯合子 AA、杂合子 AC 和纯合子 CC 三种类型(图 1)。



1: Markers; 2: PCR 产物; 3: AA 基因型;  
4: AC 基因型; 5: CC 基因型

图 1 MTHFR 1298A→C PCR 产物经 Mbo II 酶切后的琼脂糖凝胶电泳

3. 统计学分析: 统计分析用 SAS 软件进行, 以比值比(OR)及其 95% 可信限(CI)表示相对危险度, 以多元非条件 logistic 回归模型计算调整 OR 及其 95% CI。采用叉生分析观察 MTHFR 1298A→C 基因型与吸烟、饮酒和饮茶习惯的交互作用, OR 及其 95% CI 的计算调整了性别和年龄。参照文献<sup>[13]</sup>介绍的方法计算交互作用系数  $r$ , 以观察交互作用的影响强度。其计算公式为:  $r = \beta_{eg} / \beta_e$ , 公式中  $\beta_e$  是单独暴露于遗传因素时的回归系数,  $\beta_{eg}$  是同时暴露于遗传因素和环境因素时的回归系数。吸烟者规定为: 每天至少吸一支烟, 持续 6 个月; 经常饮酒规定为: 饮酒频度  $\geq 1$  次/周; 不饮茶规定为: 茶叶消费量 0 g/月。用 Mantel-Haenszel  $\chi^2$  检验基因型频率分布差异。

## 结 果

1. 病例组与对照组的性别和年龄分布: 病例组男、女性分别为 77 例和 64 例, 平均年龄分别为 61.14 岁和 60.63 岁; 对照组男、女性分别为 150 名和 78 名, 平均年龄分别为 59.82 岁和 59.04 岁。病例组与对照组之间的性别、年龄分布差异有显著性(表 1)。

表 1 病例组和对照组的性别、年龄及 MTHFR 1298 基因型分布

	病例组		对照组	
	例数	构成比(%)	人数	构成比(%)
男性(年龄组,岁)				
35~	8	10.39	23	15.33
50~	20	25.97	47	31.33
60~	35	45.45	60	40.00
70~	14	18.18	20	13.33
合计	77	100.00	150	100.00
女性(年龄组,岁)				
35~	4	6.25	15	19.23
50~	25	39.06	32	41.03
60~	31	48.44	23	29.49
70~	4	6.25	8	10.26
合计	64	100.00	78	100.00
基因型				
AA	90	63.8	164	71.9
AC	48	34.0	64	28.1
CC	3	2.1	0	0.0
$\chi^2$ P 值			6.69	(0.035)
等位基因频度				
A		0.81		0.86
C		0.19		0.14
$\chi^2$ P 值			0.90	(0.342)

2. 基因型频率及遗传平衡检验:病例组与对照组 MTHFR 基因型分布及等位基因频率见表 1。对病例组和对照组的 MTHFR 1298 A→C 基因型频率进行了遗传平衡检验,两组的 MTHFR 基因型频率观察值与期望值之间差异无统计学意义( $\chi^2_{MH}$  分别为 0.70 和 4.76, P 值均 > 0.05),表明病例组和对照组的 MTHFR 基因型频率均符合 Hardy-Weinberg 比例,样本具有群体代表性。病例组 MTHFR 1298AA、AC 和 CC 基因型分别为 63.8%、34.0% 和 2.1%,与对照组的 71.9%、28.1% 和 0.0% 相比差异有显著性( $\chi^2_{MH} = 6.69, P = 0.04$ ),病例组中 AA 基因型携带者的比例明显低于对照组。与 1298AA 基因型相比,1298AC 基因型与食管癌的发生无显著关联(性别、年龄调整  $OR = 1.14, 95\% CI: 0.72 \sim 1.79$ )。病例组与对照组 1298C 等位基因频率分别为 19% 和 14%,两组间的差异无显著性。

3. MTHFR 1298A→C 基因型和烟酒茶嗜好相互作用与食管癌的易感性:因为 C/C 基因型在研究对象中的频率较低,我们将携带 C 等位基因者合并后进行分析。MTHFR 1298A→C 基因型和烟酒茶嗜好相互作用与食管癌易感性的关系见表 2。在不吸

烟、不经常饮酒或有饮茶习惯者中, MTHFR 1298C 等位基因携带者与 AA 基因型携带者发生食管癌的危险性差异均无显著性。吸烟习惯显著增加食管癌发生的危险性,而吸烟习惯的这种作用在 MTHFR 1298C 等位基因携带者中更加明显。与携带 MTHFR 1298AA 基因型的不吸烟者相比,携带 MTHFR 1298C 等位基因且有吸烟习惯者的性别、年龄以及饮酒和饮茶习惯调整  $OR$  值为 3.48(95%  $CI: 1.57 \sim 7.71$ )。与携带 MTHFR 1298AA 基因型、不饮酒或较少饮酒者相比,携带 MTHFR 1298C 等位基因并伴有经常饮酒的习惯者发生食管癌的危险性也显著升高,其性别、年龄以及吸烟和饮茶习惯调整  $OR$  值为 2.91(95%  $CI: 1.20 \sim 7.08$ )。无饮茶习惯者无论其携带何种 MTHFR 1298A→C 基因型,其发生食管癌的危险性均显著上升,但在 MTHFR 1298C 等位基因携带者中更加明显(性别、年龄以及吸烟和饮酒习惯调整  $OR = 3.52, 95\% CI: 1.64 \sim 7.54$ )。MTHFR 1298AC 和 CC 基因型与吸烟、饮酒和不饮茶的习惯在食管癌发生中有明显的交互作用,这种作用符合超相乘模型( $OR_{eg} > OR_e \times OR_g$ ),其交互作用系数  $r$  分别为 3.05、3.69 和 6.30。

表 2 MTHFR 1298A→C 基因型和吸烟、饮酒及饮茶习惯相互作用与食管癌易感性的关系

烟酒茶嗜好	基因型	病例组	对照组	$OR_1$ 值 (95% $CI$ )	$OR_2$ 值 (95% $CI$ )
吸烟					
不吸	AA	27	72	1.00	1.00
吸		61	88	2.1(1.17~3.88)	2.0(1.11~3.82)
不吸	AC+CC	19	29	1.8(0.84~3.98)	1.5(0.65~3.49)
吸		32	34	3.7(1.73~7.96)	3.4(1.57~7.71)
$r = 1.25/0.41 = 3.05$					
饮酒					
不常饮	AA	69	127	1.00	1.00
经常饮		20	37	1.2(0.63~2.44)	1.2(0.62~2.63)
不常饮	AC+CC	35	47	1.2(0.77~2.24)	1.3(0.75~2.37)
经常饮		15	16	2.5(1.11~6.07)	2.9(1.20~7.08)
$r = 1.07/0.29 = 3.69$					
饮茶					
饮	AA	26	81	1.00	1.00
不饮		64	83	2.4(1.35~4.58)	2.3(1.26~4.47)
饮	AC+CC	13	36	1.1(0.52~2.45)	1.2(0.54~2.75)
不饮		38	28	3.6(1.76~7.71)	3.5(1.64~7.54)
$r = 1.26/0.20 = 6.30$					

注:  $OR_1$  调整性别和年龄;  $OR_2$  在调整性别、年龄的同时,对吸烟、饮酒和饮茶进行了相互调整

表 3 列出了 MTHFR 1298A→C 基因型、吸烟、饮酒和饮茶习惯相互作用与食管癌易感性关系的进一

步分析结果。尽管因为研究对象的样本量较小且分层较多,使一些层次的样本量太少,甚至为 0,有可能导致分析结果的不稳定,但从分析结果中仍发现了一个共性,即在吸烟、饮酒和饮茶状况相同的情况下,MTHFR 1298C 等位基因携带者发生食管癌的 OR 值都高于 MTHFR 1298AA 基因型携带者。其中,经常饮酒和不饮茶的 MTHFR 1298C 等位基因携带者与不吸烟、不经常饮酒和有饮茶习惯的 MTHFR 1298AA 基因型者相比,发生食管癌的性别和年龄调整 OR 为 24.54(95% CI: 1.62 ~ 372.40);同时具有 MTHFR 1298C 等位基因、吸烟、经常饮酒和不饮茶四种因素者,与不吸烟、不经常饮酒和有饮茶习惯的 MTHFR 1298AA 基因型者相比,其发生食管癌的性别和年龄调整 OR 值为 12.64(95% CI: 1.39 ~ 114.65)。

### 讨 论

已经有一些研究者报告了 MTHFR 1298A→C 多态与白血病、淋巴瘤、结肠癌、贲门癌和食管癌的关系<sup>[14-17]</sup>,但是关于 MTHFR 1298A→C 多态与环境因素相互作用与癌症发生的关系尚未见报道。在本研究中,我们在国内外首先发现 MTHFR 基因 1298A→C 多态性和吸烟、饮酒和饮茶的生活习惯交互作用与食管癌的易感性有关;1298C 等位基因对吸烟、饮酒以及不饮茶的生活习惯增加食管癌发生风险的作用有放大效应。

MTHFR 是叶酸循环中的主要代谢酶,与 DNA

的甲基化和 DNA 的合成与修复有关。在 MTHFR 677C→T 与肿瘤关系的研究中, Ma 等<sup>[18]</sup>发现在低乙醇摄取或在血浆中叶酸水平较高时, MTHFR 677TT 基因型是结直肠癌发生的保护性因素。Ulrich 等<sup>[19]</sup>则发现,在叶酸、维生素 B12 和 B6 摄取量低的条件下, MTHFR 677TT 基因型是结直肠癌发生的危险因素。Lathrop 等<sup>[20]</sup>也发现, MTHFR 677TT 基因型者的白细胞 DNA 在体外实验中接受甲基的能力与红细胞中叶酸浓度呈负相关。我们在研究 MTHFR 677C→T 多态性与胃癌、食管癌的关系时发现, MTHFR 677CT 和 TT 基因型与吸烟和饮酒在增加胃癌发生的风险中有明显的协同作用;饮酒显著增加 MTHFR 677CT 和 TT 基因型者发生食管癌的危险性。饮食因素在消化道癌的发生中具有重要的作用,叶酸等 B 族维生素可从饮食中供给,而吸烟可使血液中 B 族维生素包括叶酸的水平降低,多量饮酒可导致叶酸缺乏及乙醇可竞争性抑制甲基基团代谢。因此,环境因素有可能影响 MTHFR 基因多态性与肿瘤易感性的关系,本文对 MTHFR 基因 1298A→C 多态与食管癌关系的研究结果不仅再次证明了这一点,同时也为食管癌的发生是由环境因素和遗传因素相互作用所致提供了进一步的证据。

MTHFR 1298C 等位基因频率在荷兰人中为 28% ~ 34%(CC 基因型为 9% ~ 10%)<sup>[12]</sup>,在英格兰白血病患者和对照者中分别为 29% 和 33%(CC 基因型分别为 8.3% 和 10.7%)<sup>[4]</sup>,在日本的恶性淋巴瘤患者和对照者中分别为 18% 和 19%(CC 基因型

表 3 MTHFR 1298A→C 基因型和烟酒茶嗜好相互作用与食道癌关系的叉生分析结果

基因型	吸烟	饮酒	饮茶	病例组	对照组	OR 值(95% CI)	χ <sup>2</sup> 值	P 值
AA	不吸	不常饮	饮	4	26	1.00		
AC + CC	不吸	不常饮	饮	0	12	-	0.003	0.960
AA	不吸	不常饮	不饮	21	41	2.54(0.71 ~ 9.09)	2.042	0.153
AC + CC	不吸	不常饮	不饮	14	12	4.28(0.96 ~ 19.03)	3.651	0.056
AA	不吸	经常饮	饮	0	3	-(0.69 ~ 66.85)	0.002	0.968
AC + CC	不吸	经常饮	饮	1	4	2.07(0.15 ~ 29.76)	0.288	0.591
AA	不吸	经常饮	不饮	2	2	6.78(0.69 ~ 66.85)	2.684	0.101
AC + CC	不吸	经常饮	不饮	3	1	24.54(1.62 ~ 372.40)	5.321	0.021
AA	吸或吸过	不常饮	饮	11	26	3.31(0.81 ~ 13.51)	2.783	0.095
AC + CC	吸或吸过	不常饮	饮	5	10	3.38(0.71 ~ 16.09)	2.340	0.126
AA	吸或吸过	不常饮	不饮	31	31	6.25(1.92 ~ 20.30)	9.292	0.002
AC + CC	吸或吸过	不常饮	不饮	16	12	8.05(2.13 ~ 30.46)	9.432	0.002
AA	吸或吸过	经常饮	饮	11	22	4.13(0.80 ~ 21.32)	2.861	0.091
AC + CC	吸或吸过	经常饮	饮	7	8	6.98(1.16 ~ 42.01)	4.500	0.034
AA	吸或吸过	经常饮	不饮	7	8	4.99(1.09 ~ 22.92)	4.265	0.039
AC + CC	吸或吸过	经常饮	不饮	4	3	12.64(1.39 ~ 114.65)	5.082	0.024

注:OR 值为调整性别和年龄

分别为 1.0% 和 3.7% }<sup>[14]</sup>, 在我国北方贲门癌、食管癌患者和对照者中分别为 16.5%、14% 和 17% (CC 基因型分别为 1.5%、2.9% 和 1.4% }<sup>[16, 17]</sup>。本研究中食管癌患者和对照组的 1298C 等位基因频率分别为 19% 和 14% (CC 基因型分别为 2.1% 和 0%), 与在日本人及我国北方人群中的研究结果相似。这些研究结果表明东亚地区人群中 MTHFR 1298CC 基因型频率较低, 欧美人群中 MTHFR 1298A→C 变异高于东亚地区人群, MTHFR 1298A→C 多态性存在人种差异。

Song 等<sup>[17]</sup>研究了 MTHFR 基因多态与我国北方食管癌的关系, 发现 1298CC 基因型与增加食管鳞癌发生的危险性有关, 而 1298AC 基因型对食管鳞癌发生的危险性没有影响。本研究发现病例组和对照组 1298A→C 基因型分布差异有显著性, MTHFR 1298AC 基因型不增加食管癌发生的危险性, 这些结果与 Song 等报告的结果一致。可能是因为本研究的样本量较少, 我们在对照组中未检测到 CC 基因型, 因此无法对 CC 基因型与食管癌发生危险性的关系作出评估。但是, 本研究在国内外率先证实 MTHFR 基因 1298A→C 多态与烟酒茶嗜好相互作用与食管癌发生有关, 这一结果表明调查个体的生活习惯同时检测其 MTHFR 基因型, 有助于食管癌高风险人群的筛选。

### 参 考 文 献

- 1 Fodingger M, Hori WH, Sunder-Plassmann G. Molecular biology of 5, 10- methylenetetrahydrofolate reductase. *J Nephrol*, 2000, 13:20-33.
- 2 Chen J, Giovannucci E, Kelsey K, et al. A methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and the risk of colorectal cancer. *Cancer Res*, 1996, 56:4862-4864.
- 3 Slattery ML, Potter JD, Samowitz W, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase, diet, and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1999, 8:513-518.
- 4 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.
- 5 Park KS, Mok JW, Kim JC. The 677C - T mutation in 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase and colorectal cancer risk. *Genet Test*, 1999, 3:233-236.

- 6 Esteller M, Garcia A, Martinez-Palones JM, et al. Germ line polymorphisms in cytochrome-P450 1A1 (C4887 CYP1A1) and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genes and endometrial cancer susceptibility. *Carcinogenesis*, 1997, 18:2307-2311.
- 7 Gershoni-Baruch R, Dagan E, Israeli D, et al. Association of the C677T polymorphism in the MTHFR gene with breast and/or ovarian cancer risk in Jewish women. *Eur J Cancer*, 2000, 36:2313-2316.
- 8 Kimura F, Franke KH, Steinhoff C, et al. Methyl group metabolism gene polymorphisms and susceptibility to prostatic carcinoma. *Prostate*, 2000, 45:225-231.
- 9 Piyathilake CJ, Macaluso M, Johanning GL, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism increases the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Anticancer Res*, 2000, 20:1751-1757.
- 10 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.
- 11 吴建中, 高长明, 丁建华, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态性与食管癌易感性的关系. *肿瘤*, 2002, 22:268-270.
- 12 van der Put NMJ, Gabreels F, Stevens EMB, et al. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: a additional risk factor for neural-tube defects. *Am J Hum Genet*, 1998, 62:1044-1051.
- 13 沈靖, 王润田, 徐希平. 代谢酶基因多态性与环境暴露交互作用的分析方法及其应用. *中华流行病学杂志*, 2001, 22:61-64.
- 14 Matsuo K, Suzuki R, Hamajima N, et al. Association between polymorphisms of folate-and methionine-metabolizing enzymes and susceptibility to malignant lymphoma. *Blood*, 2001, 97:3205-3209.
- 15 Keku T, Millikan R, Worley K, et al. 5,10-Methylenetetrahydrofolate Rductase Codon 677 and 1298 Polymorphisms and Colon Cancer in African Americans and Whites. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, 2002, 11:1611-1621.
- 16 缪小平, 邢德印, 谭文, 等. MTHFR 基因 C677T 和 A1298C 多态与贲门癌的易感性. *中华医学杂志*, 2002, 82:669-672.
- 17 Song C, Xing D, Tan W, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms increase risk of esophageal squamous cell carcinoma in a Chinese population. *Cancer Res*, 2001, 61:3272-3275.
- 18 Ma J, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, dietary interactions, and risk of colorectal cancer. *Cancer Res*, 1997, 57:1098-1102.
- 19 Ulrich CM, Kampman E, Bigler J, et al. Colorectal adenomas and the C677T MTHFR polymorphism: evidence for gene-environment interaction? *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, 1999, 8:659-668.
- 20 Lathrop Stern L, 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 Biomark Prev*, 2000, 9:849-853.

(收稿日期:2003-02-26)

(本文编辑:尹廉)