

# 甲氨蝶呤相关基因多态性在儿童急性淋巴细胞白血病大剂量甲氨蝶呤治疗的影响

刘珊杉, 于洁

重庆医科大学附属儿童医院血液肿瘤中心, 重庆

收稿日期: 2023年3月13日; 录用日期: 2023年4月9日; 发布日期: 2023年4月17日

## 摘要

急性淋巴细胞白血病(Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL)是儿童发病率最高的恶性肿瘤, 经过化疗等治疗后ALL儿童的预后大大改善, 但复发仍是现在一大难题。大剂量甲氨蝶呤(high-dose methotrexate, HDMTX)有效地降低了ALL中枢神经系统的复发。但实际临床中HDMTX治疗后不同个体的疗效和药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)表现有差异, 基因组所具有的基因多态性与MTX化疗的ADR之间有关联。本综述旨在总结国内外所研究的一些相关基因位点多态性与MTX化疗的ADR的关联性。例如: 亚甲基四氢叶酸还原酶(methotrexate reductase, *MTHFR*)基因、多耐药蛋白(ATP-binding cassette subfamily B member 1, *ABCB1*)基因、丝氨酸羟甲基转氨酶1 serine hydroxymethyl transferase 1, *SHMT1*)基因、有机阴离子转运体(solute carrier organic anion transporter 1B1, *SLCO1B1*)基因。

## 关键词

儿童急性淋巴细胞白血病, 甲氨蝶呤, 基因多态性

## Impact of Methotrexate-Related Genetic Polymorphisms in High-Dose Methotrexate Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia

Shanshan Liu, Jie Yu

Haematology Oncology Center, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 13<sup>th</sup>, 2023; accepted: Apr. 9<sup>th</sup>, 2023; published: Apr. 17<sup>th</sup>, 2023

文章引用: 刘珊杉, 于洁. 甲氨蝶呤相关基因多态性在儿童急性淋巴细胞白血病大剂量甲氨蝶呤治疗的影响[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 5732-5739. DOI: 10.12677/acm.2023.134809

## Abstract

Acute lymphoblastic leukaemia is the most prevalent malignancy in children. The prognosis for children with ALL has improved considerably after treatment with chemotherapy and other therapies, but relapse is still a major challenge today. High-dose methotrexate has been effective in reducing relapse in the central nervous system of ALL. However, in actual clinical practice, there are differences in the efficacy and manifestation of adverse drug reactions in different individuals after HDMTX treatment, and there is an important association between genetic polymorphisms and ADR of MTX chemotherapy. The aim of this review is to summarize the association between polymorphisms at some relevant genetic loci and the ADR of MTX chemotherapy. For example: methylenetetrahydrofolate reductase gene, multidrugresistance protein gene, serine hydroxymethyltetrahydrofolate reductase gene and organic anion transporter gene.

## Keywords

Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia, Methotrexate, Genetic Polymorphism

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

急性淋巴细胞白血病(Acute Lymphoblastic Leukemia, ALL)儿童发病率最高的恶性肿瘤, 占儿童白血病的 80%左右。通过以化疗为主要治疗手段的方案, 目前儿童 ALL 的总生存率和无复发生存率已分别达到 90%和 80%以上, 但仍有 10%~15%的复发率[1]。曾经中枢神经系统白血病(central nervous system leukemia, CNSL)独立或联合复发的几率可达 5%以上[2], 经过现代 ALL 化疗技术的不断完善, 针对预防 CNS 复发问题加强了鞘注化疗, 并实施大剂量甲氨蝶呤(high-dose methotrexate, HDMTX)的治疗, 使得 ALL-CNS 复发率降低至 2.7% [3]。HDMTX 的应用在预防 CNS 复发中发挥了重要作用, 极大减少了放疗的治疗几率。

中枢神经系统和睾丸都存在生理屏障, 因此常规剂量的 MTX 难以渗入达到有效浓度, 只有 HDMTX 能够克服和透过屏障, 达到局部的有效治疗药物浓度; 而且其抗肿瘤作用强度及不良反应与该药物的浓度及持续时间相关。最常见的 HDMTX 相关副作用为骨髓抑制或血液相关毒性(血红蛋白减少、粒细胞缺乏、血小板减少等)和非血液系统相关副作用(皮肤黏膜损伤、消化道反应、肝功能损害、肾损伤、神经毒性)。其中神经毒性一旦发生, 即使使用 CF 解救也不能逆转, 主要表现为头痛、头晕、呕吐、乏力, 甚至出现脑白质病变、脱髓鞘病变、脑脊液生化异常等[4]。实际临床中 HDMTX 治疗后不同个体的疗效和药物不良反应(adverse drugreaction, ADR)表现有差异, 导致这种差异的原因和机制值得关注和研究, 从而才能制定出增加疗效避免毒副作用的治疗方案, 实现个体化治疗。

甲氨蝶呤通过还原叶酸载体(reduced floate carrier, *RFC1*)介导的主动转运进入细胞, 然后通过两条途径: ① 通过拮抗二氢叶酸还原酶及其他相关酶(亚甲基四氢叶酸还原酶 methotrexate reductase, *MTHFR*、丝氨酸羟甲基四氢叶酸还原酶 1 serine hydroxymethyl transferase 1, *SHMT1*), 抑制二氢叶酸的产生, 进而影响叶酸的循环, 抑制嘌呤的合成, 抑制肿瘤细胞复制等。② 甲氨蝶呤代谢产物多聚谷氨酸盐(MTX-poly-

glutamates, MTXPG)的作用: 该物质在细胞内排泄时间更长、与二氢叶酸还原酶结合力更强, 解离时间更长、直接抑制胸腺合成酶。故 MTXPG 的细胞毒作用更强于 MTX。将导致嘌呤胸腺合成受损、DNA 复制抑制, 从而抑制细胞的复制。细胞中的转运体也可降低甲氨蝶呤的有效细胞浓度, 例如: 多耐药蛋白(ATP-binding cassette subfamily B member 1, *ABCB1*)、乳腺癌耐药蛋白(ATP-binding cassette subfamily G member 2, *ABCG2*)、有机阴离子转运体(solute carrier organic anion transporter 1B1, *SLCO1B1*) [5]。

近年来, 学者证实化疗药物代谢的基因可作为 ALL 疗效及 ADR 药物不良反应的预测指标, 人类基因组所具有的基因多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)为主要因素。故本文, 欲结合药物基因组学分析各相关基因多态性与 MTX 化疗的不良反影响等影响的关联性。

## 2. *MTHFR* 基因

*MTHFR* 催化 5,10-亚甲基四氢叶酸转换成 5-甲基四氢叶酸盐, 使之能为同型半胱氨酸供甲基形成甲硫氨酸。该酶是人体叶酸代谢中的一个重要的酶。编码 *MTHFR* 的基因位于 1p36.3 [4]。

1) A1298C 位点(rs1801131)该基因位点野生型为 AA, 基因突变后有 AC、CC 基因型。突变后的基因会影响酶活性的表达, 从而对 MTX 的毒副作用产生一定影响[6]。多个研究中表明携带 *MTHFR* A1298C(rs1801131)位点的突变型(CC、AC 型)ALL 患者较野生型患者, HDMTX 化疗后发生消化道不良反应(恶心、呕吐、黏膜损伤)、血液毒性(血小板降低等)、肝毒性的风险更低[7] [8] [9] [10]。陈洋等人的 Meta 分析也论证了这一点[11]。其原因可能与突变型基因导致 *MTHFR* 活性降低、叶酸增多, 进而促进胸腺嘧啶合成, 降低了机体组织细胞对 MTX 的敏感性, 增加了对 MTX 细胞毒性的耐受[10] [12]。但也有相关研究持不同看法, Zhu 等人完成的 Meta 分析中及 Suthandiram S 的研究表示该位点多样性与 HD-MTX 毒性、生存无明显相关性[13] [14]。

2) C677T 位点(rs1801133)该基因位点野生型为 CC, 突变后有 CT、TT。在儿童骨肉瘤及其他实体肿瘤中 HDMTX 治疗中, 研究表明该基因位点的突变会增加发生血液学毒性的风险[15]。而在 ALL 儿童 HD-MTX 治疗中也有类似结果: 携带该位点突变型的患儿较野生型患儿发生肝损害风险可达到 4~6 倍、3~4 级消化道反应风险达 4.41 倍、骨髓抑制风险达数倍甚至十几倍[16] [17] [18] [19]。在多个的 Meta 分析中也论证了这一点[11] [20] [21]。这可能是因为该位点的突变使 *MTHFR* 酶活性减弱, 对 MTX 应答较差, 延迟 MTX 排泄所导致的毒副作用增加[7] [14]。故该位点的多样性也可作为 ALL 患儿 HDMTX 化疗不良反应和药物体内排泄的有效预测指标[18]。

而在预后方面: 多个研究及系统性综述中提示携带 *MTHFR*C677T (rs1801133)位点突变的患儿预后更差, 表现为复发率更高、无事件生存率及总生存率都更低, 其中在纯合子突变(TT)的患儿中更为突出[16] [19] [22]。

## 3. *ABCB1* 基因

ATP 结合盒(ATP binding cassette, ABC)转运蛋白是一大类跨膜蛋白, 参与多种物质的吸收、转运和排泄, 有 7 个亚家族, 目前研究最多的是 *ABCB1* [23]。*ABCB1* 基因位于 7q21.1 上, 编码出可与三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)结合的 p 糖蛋白(P-glycoprotein, *P-gp*), 使得 ATP 水解释放出能量, 从而为将 MTX 泵出细胞供能。在已发现 *ABCB1* 基因的 50 多个 SNP 中, C3435T 位点(rs1045642)的突变被发现与 *P-gp* 活性相关; 其是同义突变, 通过信使核糖核酸(messenger ribonucleic acid, mRNA)折叠中的等位基因特异性差异影响剪切、加工或翻译控制和调节, 影响 mRNA 的表达水平, 改变 *P-gp* 的构象, 从而改变与药物、抑制剂的相互作用位点的结构, 最终减少泵出 MTX 的供能, 延迟 MTX 的排泄, 增加不良反应发生的风险[24] [25]。

在各国的研究中均有报道携带野生型该基因位点的 ALL 患者的 MTX 血药浓度更低[7] [26] [27]。在 ALL 患者中该基因位点的突变会增加骨髓抑制(贫血、白细胞降低、血小板减少等)、肝功能损害的风险, 其中发生骨髓抑制与等位基因 T 的数目有正相关性[26] [27] [28] [29]。在 Gregers J 的研究中排除了其他可能干扰的因素后在丹麦人群中得到 C3435T 位点突变携带者复发的风险低于野生型[30]。这可能是 CC 基因型的高表达导致了将药物更多地排除细胞, 使得细胞内药物浓度较低, 不能达到杀死肿瘤细胞的目的, 从而导致耐药[31]。但携带该位点突变的患儿中严重的骨髓抑制可能会增加死亡、第二次癌症的风险[30]。

#### 4. SHMT1 基因

SHMT 是叶酸代谢的关键酶之一, 具有可逆性地催化丝氨酸及四氢叶酸转化为甘氨酸和 5, 10-亚甲基四氢叶酸, 为嘌呤、胸苷酸等合成提供甲基; 影响 DNA、RNA 合成等。SHMT 有 SHMT1 和 SHMT2 两个亚基。国外的研究者将 SHMT1 和 SHMT2 抑制剂 RZ-2994 加入 T-ALL 细胞系中, 发现药物诱导 S/G2 细胞周期阻滞, 补充甲酸盐可挽救 SHMT1/2 抑制作用。证实了上述作用机制, 并且得出了抑制 SHMT1 与 SHMT2 可抑制体内白血病进展的结论[32]。

SHMT1 基因位于 17q11.2, 含 12 个外显子, 编码 484 个氨基酸残基。rs1979277 是目前 SHMT1 基因中研究最多的 SNP, 该位点可通过改变 SHMT1 酶氨基酸序列而对叶酸代谢及叶酸拮抗剂甲氨蝶呤等药物代谢产生影响。该基因位点的杂合突变可降低儿童 ALL 易感性[33] [34] [35]。还发现 SHMT1 基因中 rs1979277、rs3783、rs1979276 及 rs12952556 四个基因位点基因型分布相同(在同一人体内该四个位点同为野生型、杂合型、纯合型), 可能呈完全连锁不平衡[36]。它们其中一个或几个基因位点的突变可能降低 HD-MTX 治疗中发生肝脏毒性的风险, 但与中性粒细胞减少无明显关系[37]。可能与该基因在肝组织中表达更高有关。

#### 5. SLC19A1 基因

SLC19A1 基因编码 RFC, 该载体将甲氨蝶呤转入肿瘤细胞中, 目前研究最多的基因位点是 rs1051266 (G80A); 该基因位点的多态性导致第一跨膜结构域中的组氨酸(H27R)被精氨酸取代, 导致 RFC 转运特性的改变、RFC 表达的降低, 从而减少 MTX 转运[38]。且该基因位点的突变会增加细胞内 MTXPG 浓度[39]。故 RFC1 rs1051266 的多态性对 HD-MTX 化疗不良反应产生一定影响。

国内外多个研究及系统评价等均表示携带 rs1051266 突变的等位基因的患儿发生化疗后发生骨髓抑制、肝功能损害的危险更高, 且纯合子突变更明显[4] [40] [41] [42] [43] [44]。此外还发现在中国人群中携带 RFC1rs1051266 AA 型的患者在肾功能损伤、消化道反应、血栓事件、黏膜毒性均高于 GG + GA 型[42] [45]。

在 SLC19A1 rs1051266 的预后意义的研究中存在相互矛盾的结果。YVA-VÁZQUEZ, M.A.认为携带该位点突变的等位基因(A)的患儿更容易复发、预后更差、生存时间更短, 发生事件的风险是未突变基因携带者的 6.29 倍[41]。而不少研究得出 G 等位基因携带者预后更差[46] [47]。

#### 6. SLCO1B1 基因

SLCO1B1 编码出的有机阴离子转运多肽 1B1 (organic anion transporter, OATP1B1)是体内 MTX 的重要的转运体之一, 介导从血浆中将 MTX 摄取至肝脏中, 再通过胆汁排泄到胃肠道中[48]。故 SLCO1B1 基因中的 SNP 主要与 MTX 清除率及胃肠道的影响相关[49]。

Trevino LR 等学者使用全基因组的方法, 确定了位于 12 号染色体上的有机阴离子转运体基因 (SLCO1B1)的 SNP 与 MTX 的药代动力学和药效学有很强的相关性。筛选出常见的对 MTX 的代谢有显著

的影响的 SNP, 包括 3 个外显子(rs11045819、rs4149056、rs2306283)及非编码 SNP (rs4149081、rs11045879、rs11045818、rs10841753、rs11045872、rs17328763、rs11045787), 其中 rs4149056 是研究最多的位点; 且两类 SNP 无连锁反应[49]。ALL 患者中 MTX 清除率相对于上述 3 个外显子 SNP (rs11045819、rs4149056、rs2306283)位点上等位基因突变的数目成比例改变, 每一个突变的等位基因分别为增加 9.8 ml/min<sup>2</sup>、降低 12 ml/min<sup>2</sup>、增加 1.7 ml/min<sup>2</sup> MTX 的清除率[50] [51]。其中在 rs4149056 位点中野生型等位基因(C)会增加 MTX 的排泄且携带 CC 基因型的患儿预后更差[52]。这可能跟基因突变后降低了 *OATP1B1* 的表达, 从而降低药物的转运速率有关[53]。

在非编码的 SNP 中: rs4149081、rs11045879、rs11045872 的野生型等位基因清除率更高、血浆浓度更低, 胃肠道毒性更高; 相反其余位点(rs11045818、rs10841753、rs17328763、rs11045787)的野生型清除率更低而血浆浓度更高, 胃肠道毒性更低[49] [54] [55]。对于非编码 SNP, 可能是通过影响转录及转录后的处理(前 mRNA 的剪切、mRNA 的翻译)作用。同时, 因非编码 SNP 的相互连锁反应, *SLCO1B1* 可能同时受到多重非编码 SNP 的影响。例如现研究已表明 rs4149081 和 rs11045879 之间完全连锁不平衡[49] [56]。而当 rs4149056、rs11045879 存在竞争关系时, 11045879 的作用更占优势[48] [56]。其余 SNP 仍需要更多的研究去论证及探索对 MTX 的清除率的具体影响及作用途径。

## 7. 总结

近些年来人们对相关基因的 SNP 对急淋儿童使用大剂量甲氨蝶呤影响等的认识越来越深入, 在未来通过检测相关基因型, 预先确定 ALL 患者对 HD-MTX 的相关反应, 从而制定合适的治疗方案或采取一定的预防措施, 有助于后续制定个体化大剂量甲氨蝶呤的治疗, 降低患儿严重的不良反应, 降低死亡风险。

## 参考文献

- [1] Jeha, S., *et al.* (2019) Improved CNS Control of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia without Cranial Irradiation: St Jude Total Therapy Study 16. *Journal of Clinical Oncology*, **37**, 3377-3391. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01692>
- [2] van der Velden, V.H.J., de Launaij, D., de Vries, J.F., de Haas, V., Sonneveld, E., Voerman, J.S.A., *et al.* (2016) New Cellular Markers at Diagnosis Are Associated with Isolated Central Nervous System Relapse in Paediatric B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukaemia. *British Journal of Haematology*, **172**, 769-781. <https://doi.org/10.1111/bjh.13887>
- [3] Tang, J., Yu, J., Cai, J., Zhang, L., Hu, S., Gao, J., *et al.* (2021) Prognostic Factors for CNS Control in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated without Cranial Irradiation. *Blood*, **138**, 331-343. <https://doi.org/10.1182/blood.2020010438>
- [4] 徐康康, 廖清船, 张永, 等. MTHFR C677T 和 RFC1 G80A 基因多态性对急性淋巴细胞白血病患儿大剂量甲氨蝶呤化疗不良反应的影响[J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(21): 1674-1676, 1696.
- [5] Lopez-Lopez, E., Martin-Guerrero, I., Ballesteros, J. and Garcia-Orad, A. (2013) A Systematic Review and Meta-Analysis of *MTHFR* Polymorphisms in Methotrexate Toxicity Prediction in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *The Pharmacogenomics Journal*, **13**, 498-506. <https://doi.org/10.1038/tpj.2012.44>
- [6] Koppen, I.J.N., Hermans, F.J.R. and Kaspers, G.J.L. (2010) Folate Related Gene Polymorphisms and Susceptibility to Develop Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia. *British Journal of Haematology*, **148**, 3-14. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07898.x>
- [7] Esmaili, M.A., Kazemi, A., Faranoush, M., Mellstedt, H., Zaker, F., Safa, M., *et al.* (2020) Polymorphisms within Methotrexate Pathway Genes: Relationship between Plasma Methotrexate Levels, Toxicity Experienced and Outcome in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, **23**, 800-809.
- [8] 郑明霞, 赵文理. MTHFR 基因多态性与急性淋巴细胞白血病患儿甲氨蝶呤化疗后不良反应及临床预后的关系[J]. 山东医药, 2020, 60(4): 26-29. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-266X.2020.04.007>
- [9] 裴保方, 陶兴茹, 刘炜, 等. MTHFR 基因多态性对大剂量甲氨蝶呤化疗后患儿血药浓度及药物不良反应的影响[J].

- 中国合理用药探索, 2021, 18(10): 36-40. <https://doi.org/10.3969/j.issn.2096-3327.2021.10.009>
- [10] 白小红, 牛佳慧, 倪美艳, 童荣生. MTHFR 基因多态性与大剂量甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病的临床疗效及药物不良反应的相关性分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(22): 3056-3059. <https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.22.010>
- [11] 陈洋, 夏江宝, 何晓东, 沈佐君. 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. <https://doi.org/10.16462/j.cnki.zhjbkz.2015.08.014>
- [12] de Jonge, R., Hooijberg, J.H., van Zelst, B.D., Jansen, G., van Zantwijk, C.H., Kaspers, G.J., et al. (2005) Effect of Polymorphisms in Folate-Related Genes on in Vitro Methotrexate Sensitivity in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*, **106**, 717-720. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-12-4941>
- [13] Zhu, C., Liu, Y.W., Wang, S.Z., et al. (2018) Associations between the C677T and A1298C Polymorphisms of MTHFR and the Toxicity of Methotrexate in Childhood Malignancies: A Meta-Analysis. *The Pharmacogenomics Journal*, **18**, 450-459. <https://doi.org/10.1038/tpj.2017.34>
- [14] Suthandiram, S., Gan, G.-G., Zain, S.M., et al. (2014) Effect of Polymorphisms within Methotrexate Pathway Genes on Methotrexate Toxicity and Plasma Levels in Adults with Hematological Malignancies. *Pharmacogenomics*, **15**, 1479-1494. <https://doi.org/10.2217/pgs.14.97>
- [15] Patiño-García, A., Zalacaín, M., Marrodán, L., San-Julián, M. and Sierrasesúmaga, L. (2009) Methotrexate in Pediatric Osteosarcoma: Response and Toxicity in Relation to Genetic Polymorphisms and Dihydrofolate Reductase and Reduced Folate Carrier 1 Expression. *The Journal of Pediatrics*, **154**, 688-693. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.11.030>
- [16] D'Angelo, V., Ramaglia, M., Iannotta, A., et al. (2011) Methotrexate Toxicity and Efficacy During the Consolidation Phase in Paediatric Acute Lymphoblastic Leukaemia and MTHFR Polymorphisms as Pharmacogenetic Determinants. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **68**, 1339-1346. <https://doi.org/10.1007/s00280-011-1665-1>
- [17] 杨丽华, 刘茹, 曾其毅. 急性淋巴细胞白血病患儿童亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与大剂量甲氨蝶呤不良反应的相关性[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(6): 440-442. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-515X.2012.06.015>
- [18] 聂朝霞, 刘岚, 崔巍. MTHFR 基因 C677T 多态性与 ALL 患儿 MTX 血药浓度和毒副反应的相关性[J]. 医学临床研究, 2012, 29(2): 295-298. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-7171.2012.02.037>
- [19] Ongaro, A., De Mattei, M., Della Porta, M.G., et al. (2009) Gene Polymorphisms in Folate Metabolizing Enzymes in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Effects on Methotrexate-Related Toxicity and Survival. *Haematologica*, **94**, 1391-1398. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.008326>
- [20] 陈开杰, 戴成家, 房光萃, 费燕. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与甲氨蝶呤治疗儿童急性淋巴细胞白血病毒副反应关系的荟萃分析[J]. 药学服务与研究, 2018, 18(5): 337-342. <https://doi.org/10.5428/pcar20180506>
- [21] 史天陆, 张永焯, 李宇, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 和 A1298C 多态性与甲氨蝶呤致血液系统不良反应关系的 Meta 分析[J]. 药物不良反应杂志, 2016, 18(5): 321-329. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1008-5734.2016.05.001>
- [22] Ojha, R.P. and Gurney, J.G. (2014) Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T and Overall Survival in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: A Systematic Review. *Leukemia & Lymphoma*, **55**, 67-73. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.792336>
- [23] 张春燕, 任晓蕾, 冯婉玉. 大剂量甲氨蝶呤致急性肾损伤及消除延迟的药物相关基因多态性分析[J]. 医药导报, 2018, 37(10): 1275-1277. <https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2018.10.030>
- [24] Kimchi-Sarfaty, C., Oh, J.M., Kim, I.W., Sauna, Z.E., Calcagno, A.M., Ambudkar, S.V., et al. (2007) A "Silent" Polymorphism in the MDR1 Gene Changes Substrate Specificity. *Science*, **315**, 525-528. <https://doi.org/10.1126/science.1135308>
- [25] 张春燕, 任晓蕾, 冯婉玉, 等. MTHFR 和 ABCB1 基因多态性对大剂量甲氨蝶呤毒性反应及排泄延迟的影响[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(1): 117-120.
- [26] Ramirez-Pacheco, A., Moreno-Guerrero, S., Alamillo, I., et al. (2016) Mexican Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Pilot Study of the MDR1 and MTHFR Gene Polymorphisms and Their Associations with Clinical Outcomes. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, **20**, 597-602. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2015.0287>
- [27] 刘爽, 宋再伟, 易湛苗, 赵荣生. 血液肿瘤患者中多药耐药基因多态性对大剂量甲氨蝶呤不良事件影响的分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(19): 2421-2425. <https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2019.19.060>
- [28] Zgheib, N.K., Akra-Ismail, M., Aridi, C., et al. (2014) Genetic Polymorphisms in Candidate Genes Predict Increased Toxicity with Methotrexate Therapy in Lebanese Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pharmacogenetics and Genomics*, **24**, 387-396. <https://doi.org/10.1097/FPC.000000000000069>

- [29] 马乐, 吕冬梅, 韩佳. 血液肿瘤患儿 MTHFR 和 ABCB1 基因多态性与甲氨蝶呤骨髓抑制的相关性[J]. 实用药物与临床, 2022, 25(1): 32-36. <https://doi.org/10.14053/j.cnki.ppcr.202201004>
- [30] Gregers, J., Gréen, H., Christensen, I.J., Dalhoff, K., Schroeder, H., Carlsen, N., *et al.* (2015) Polymorphisms in the ABCB1 Gene and Effect on Outcome and Toxicity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *The Pharmacogenomics Journal*, **15**, 372-379. <https://doi.org/10.1038/tpj.2014.81>
- [31] Rao, D.N., Anuradha, C., Vishnupriya, S., Sailaja, K., Surekha, D., Raghunadharao, D. and Rajappa, S. (2010) Association of an MDR1 Gene (C3435T) Polymorphism with Acute Leukemia in India. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **11**, 1063-1066.
- [32] Pikman, Y., Ocasio-Martinez, N., Alexe, G., *et al.* (2022) Targeting Serine Hydroxymethyltransferases 1 and 2 for T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Therapy. *Leukemia*, **36**, 348-360. <https://doi.org/10.1038/s41375-021-01361-8>
- [33] Vijaykrishnan, J. and Houlston, R.S. (2010) Candidate Gene Association Studies and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Haematologica*, **95**, 1405-1414. <https://doi.org/10.3324/haematol.2010.022095>
- [34] Skibola, C.F., Smith, M.T., Hubbard, A., *et al.* (2002) Polymorphisms in the Thymidylate Synthase and Serine Hydroxymethyltransferase Genes and Risk of Adult Acute Lymphocytic Leukemia. *Blood*, **99**, 3786-3791. <https://doi.org/10.1182/blood.V99.10.3786>
- [35] Bahari, G., Hashemi, M., Naderi, M., Sadeghi-Bojd, S. and Taheri, M. (2016) Association of SHMT1 Gene Polymorphisms with the Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in a Sample of Iranian Population. *Cellular and Molecular Biology*, **62**, 45-51.
- [36] 丁慧, 岳丽杰, 于洁, 等. 丝氨酸羟甲基转移酶 1 基因 C1420T 位点和 3'-非翻译区 3 个位点单核苷酸多态性与儿童急性白血病易感性的关系[J]. 临床检验杂志, 2013, 31(10): 778-781.
- [37] 丁慧, 岳丽杰, 于洁, 等. SHMT1 多态性与 ALL 儿童 HD-MTX 不良反应的关系[J]. 中国肿瘤临床, 2014(3): 162-165. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-8179.20131420>
- [38] Kotnik, B.F., Dolžan, V., Grabnar, I. and Jazbec, J. (2010) Relationship of the Reduced Folate Carrier Gene Polymorphism G80A to Methotrexate Plasma Concentration, Toxicity, and Disease Outcome in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia & Lymphoma*, **51**, 724-726. <https://doi.org/10.3109/10428191003611402>
- [39] Dervieux, T., Kremer, J., Lein, D.O., *et al.* (2004) Contribution of Common Polymorphisms in Reduced Folate Carrier and  $\gamma$ -Glutamylhydrolase to Methotrexate Polyglutamate Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Pharmacogenetics*, **14**, 733-739. <https://doi.org/10.1097/00008571-200411000-00004>
- [40] Imanishi, H., Okamura, N., Yagi, M., *et al.* (2007) Genetic Polymorphisms Associated with Adverse Events and Elimination of Methotrexate in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia and Malignant Lymphoma. *Journal of Human Genetics*, **52**, 166-171. <https://doi.org/10.1007/s10038-006-0096-z>
- [41] Leyva-Vázquez, M.A., Organista-Nava, J., Gómez-Gómez, Y., *et al.* (2012) Polymorphism G80A in the Reduced Folate Carrier Gene and its Relationship to Survival and Risk of Relapse in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Investigative Medicine*, **60**, 1064-1067. <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e31826803c1>
- [42] 顾平, 刘易陇, 何霞, 童荣生. 还原叶酸载体基因多态性与大剂量甲氨蝶呤药物不良反应关系的 Meta 分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(15): 1432-1434. <https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2016.15.026>
- [43] 李红, 蒋慧, 刘青. RFC1 基因多态性与大剂量甲氨蝶呤治疗反应的相关性[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2014, 34(9):1376-1380. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-8115.2014.09.023>
- [44] 杨丽华, 余晶, 邓兰, 等. 急性淋巴细胞白血病患者还原叶酸载体基因多态性与甲氨蝶呤不良反应的关系[J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(5): 425-428. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-3606.2011.05.007>
- [45] 张春燕, 黄琳, 任晓蕾, 封宇飞. 还原性叶酸载体 1 G80A 基因多态性与急性淋巴细胞白血病患者使用大剂量甲氨蝶呤不良反应关系的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(2): 204-206. <https://doi.org/10.14009/j.issn.1672-2124.2021.02.019>
- [46] Laverdière, C., Chiasson, S., Costea, I., Moghrabi, A. and Krajcinovic, M. (2002) Polymorphism G<sub>80</sub>A in the Reduced Folate Carrier Gene and Its Relationship to Methotrexate Plasma Levels and Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood*, **100**, 3832-3834. <https://doi.org/10.1182/blood.V100.10.3832>
- [47] Gregers, J., Christensen, I.J., Dalhoff, K., *et al.* (2010) The Association of Reduced Folate Carrier 80G>A Polymorphism to Outcome in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Interacts with Chromosome 21 Copy Number. *Blood*, **115**, 4671-4677. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-256958>
- [48] 高萍, 张华年. SLC01 B1 基因多态性对甲氨蝶呤治疗的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2014(8): 730-732.
- [49] Treviño, L.R., Shimasaki, N., Yang, W., Panetta, J.C., Cheng, C., Pei, D., *et al.* (2009) Germline Genetic Variation in an Organic Anion Transporter Polypeptide Associated with Methotrexate Pharmacokinetics and Clinical Effects. *Journal*

- 
- of *Clinical Oncology*, **27**, 5972-5978. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.4156>
- [50] Ramsey, L.B., Bruun, G.H., Yang, W., Trevino, L.R., Vattathil, S., Scheet, P., *et al.* (2012) Rare versus Common Variants in Pharmacogenetics: *SLCO1B1* Variation and Methotrexate Disposition. *Genome Research*, **22**, 1-8. <https://doi.org/10.1101/gr.129668.111>
- [51] Ramsey, L.B., Panetta, J.C., Smith, C., Yang, W., Fan, Y., Winick, N.J., *et al.* (2013) Genome-Wide Study of Methotrexate Clearance Replicates *SLCO1B1*. *Blood*, **121**, 898-904. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-08-452839>
- [52] Liu, S.-G., Gao, C., Zhang, R.-D., *et al.* (2017) Polymorphisms in Methotrexate Transporters and Their Relationship to Plasma Methotrexate Levels, Toxicity of High-Dose Methotrexate, and Outcome of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Oncotarget*, **8**, 37761-37772. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17781>
- [53] Tirona, R.G., Leake, B.F., Merino, G. and Kim, R.B. (2001) Polymorphisms in *OATP-C*: Identification of Multiple Allelic Variants Associated with Altered Transport Activity Among European- and African-Americans. *The Journal of Biological Chemistry*, **276**, 35669-35675. <https://doi.org/10.1074/jbc.M103792200>
- [54] Chiusolo, P., Giammarco, S., Bellesi, S., *et al.* (2012) 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. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **69**, 691-696. <https://doi.org/10.1007/s00280-011-1751-4>
- [55] 杨帆, 许刚. 骨肉瘤患者 *SLCO1B1* 基因多态性与大剂量甲氨蝶呤不良反应的相关性[J]. 中国临床药学杂志, 2019, 28(4): 250-253. <https://doi.org/10.19577/j.1007-4406.2019.04.003>
- [56] Lopez-Lopez, E., Martin-Guerrero, I., Ballesteros, J., Piñan, M.A., Garcia-Miguel, P., Navajas, A. and Garcia-Orad, A. (2011) Polymorphisms of the *SLCO1B1* Gene Predict Methotrexate-Related Toxicity in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, **57**, 612-619. <https://doi.org/10.1002/pbc.23074>