

叶酸代谢相关酶单核苷酸基因多态性与乳腺癌的相关性研究

陶世龙¹, 王欢², 何帮顺³, 徐勇², 朱锋^{2*}

(¹南京市江宁区疾病预防控制中心, 江苏 南京 211100; ²南京医科大学附属江宁医院检验科, 江苏 南京 211100; ³南京医科大学附属南京医院中心实验室, 江苏 南京 210006)

[摘要] 目的: 探讨 5 个叶酸代谢相关酶基因多态性位点(MTRR, rs1801394; MTR, rs1805087; MTHFR, rs1801133; FHTFD, rs2002287; FTHFD, rs2276731)与中国女性乳腺癌发病风险及病理特征的相关性。方法: 采用病例对照研究, 选取 298 例女性乳腺癌患者为病例组及 298 例正常女性为对照组, 采用 Massarray 技术检测 5 个多态性位点的基因型, 采用 Logistic 回归法分析不同基因型与乳腺癌发生及病理特征的关系。结果: rs1801394 位点的各基因型在 2 组中分布差异有统计学意义($\chi^2=9.900, P=0.007$)。AG 基因型在乳腺癌组中的频率(28.52%)显著低于对照组(38.59%)。结论: MTRR rs1801394 位点 AG 基因型与乳腺癌的发生相关, 且受乳腺癌病理参数和肿瘤组织标本中雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)及原癌基因人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2, 也称 erbB-2)水平等因素影响。

[关键词] 乳腺癌; 叶酸代谢相关酶基因; 单核苷酸多态性

[中图分类号] R737.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)04-473-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20160420

Association of single nucleotide polymorphisms of folate metabolism—related enzyme gene and risk of breast cancer

Tao Shilong¹, Wang Huan², He Bangshun³, Xu Yong², Zhu Feng^{2*}

(¹Nanjing Jiangning District Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 211100; ²Department of Laboratory Medicine, the Affiliated Jiangning Hospital of NJMU, Nanjing 211100; ³Central Laboratory, the Affiliated Nanjing Hospital of NJMU, Nanjing 210006, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the relationship between the polymorphisms of folate metabolism—related enzyme genes (MTRR, rs1801394; MTR, rs1805087; MTHFR, rs1801133; FHTFD, rs2002287; FTHFD, rs2276731) and the risk and pathologic characteristics of breast cancer in Chinese women. **Methods:** This case-control study included 298 female patients with breast cancer and 298 healthy female controls. Sequenom MassArray was applied to detect the genotypes of the polymorphisms, and logistic regression was utilized to analyze their association with the risk and pathologic characteristics of breast cancer. **Results:** Significant differences were found in the frequencies of the rs1801394 ($\chi^2=9.900, P=0.007$) between the case and control groups. The frequencies of AG genotypes were obviously lower in the controls (28.52%) than those in the cases (38.59%). **Conclusion:** The genotype of rs1801394 AG was associated with breast cancer risk, which was independent to the pathologic characteristics of tumor and of the level of estrogen receptor(ER), progesterone receptor(PR) and human epidermal growth factor receptor-2(HER2 and erbB-2).

[Key words] breast cancer; folate metabolism—related enzyme gene; single nucleotide polymorphism

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(04):473-478]

我国每年乳腺癌的新发数量和死亡数量分别占全世界的 12.2% 和 9.6%, 已成为威胁中国女性身心健康的最常见癌症^[1-3]。叶酸(folate)是人体必不可

少的营养物质。研究表明, 叶酸缺乏可以干扰 DNA 甲基化和生物合成, 参与致癌。在体内, 叶酸的代谢、发挥作用与多种因素有关, 尤其是叶酸代谢过程中重要的酶类, 如亚甲基四氢叶酸还原酶(methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFR)、甲硫氨酸合成酶(methionine synthase, MTR)、甲硫氨酸合成酶还

[基金项目] 南京市卫生局医学科技发展基金(20150147)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 924243146@qq.com

原酶(methionine synthase reductase, MTRR)等^[4-6]。单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)是基因组水平上由单个核苷酸变异引起的 DNA 序列多态性,包括单碱基的转换等,是人类可遗传的变异中最常见的一种。有研究发现,叶酸代谢相关酶基因多态性可导致酶活性下降,影响叶酸的正常代谢循环,促进肿瘤的发生与发展,如消化道肿瘤、子宫颈癌等^[7-8],但迄今为止,尚未发现叶酸代谢相关酶基因多态性与乳腺癌发生的关系的相关报道。

本研究拟以叶酸代谢相关酶基因的 5 个多态性位点(MTRR, rs1801394; MTR, rs1805087; MTHFR, rs1801133; FHTFD, rs2002287; FTHFD, rs2276731)为研究对象,通过病例对照研究,探讨叶酸代谢相关酶基因多态性与中国人群乳腺癌发生风险及病理特征的关系。

1 对象和方法

1.1 对象

病例组为 2011 年 2 月至 2014 年 2 月经南京医科大学附属江宁医院与南京医科大学附属南京医院确诊为乳腺癌的女性患者 298 例,平均年龄(53.26 ± 10.87)岁;同期选取经体检证实为健康的女性 298 例作为对照组,平均年龄(52.28 ± 10.92)岁。两组均为汉族,南京及周边地区人,无慢性病及基础性疾病史,无长期服药史。研究者负责确保研究对象充分了解本研究中的必要信息,包括研究的性质、方法、目的、步骤、检查项目等,充分理解参与本研究的风险与收益,明确回答研究对象在研究过程中的任何疑问,确保每一位研究者或其合法代理人已经对本研究知情同意,并获得已签署姓名及日期的知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 病理诊断与免疫组织化学分析

乳腺癌患者按 TNM 分期系统(按照肿瘤大小、淋巴结和有无远处部位转移分期)定为临床 I~IV 期,分为 I~II 期组与 III~IV 期组。手术中病理组织被切除,同时周围淋巴结和易被侵犯的远端淋巴结被摘取,所取标本均交由本院病理科完成病理分析。

4%的甲醛溶液固定病理标本,制作成 4~6 μm 的石蜡切片,选取代表性切片,Envision 二步法进行免疫组织化学染色。雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)及原癌基因人类表皮生长因子受体 2(human epidermal-growth factor receptor-2, HER2, 也称 erbB-2)主要在细胞核内表达,呈棕黄色颗粒。结果判定时,由 2 位

病理科医生于显微镜下用盲法观察进行半定量分析。阳性标准:随机选取 5 个视野,每个视野计数 200 个细胞,共 1 000 个细胞,阳性染色细胞比例 < 25% 为阴性, $\geq 25\%$ 为阳性。

1.2.2 基因组 DNA 提取及检测

抽取受试者外周血 3 mL(EDTA- K_2 抗凝),离心($500 g \times 5 \text{ min}$),弃上清,在剩下的细胞中加入 300 μL 人红细胞裂解液(西安金磁纳米生物技术有限公司),震荡 3 min,离心($10\ 000 g \times 30 \text{ s}$),弃上清,沉淀白细胞, -80°C 冻存备用。用 GoldMag 全血基因组 DNA 提取试剂盒(西安金磁纳米生物技术有限公司)提取基因组 DNA, NaniDrop2000c 型蛋白核酸检测仪(Thermo 公司,美国)分析 DNA 的纯度与浓度。

1.2.3 基因分析

搜索 NCBI 数据库中获取 5 个基因多态性位点的序列(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>),用 Genotyping Tools 和 Massarray Assay Design 软件(Sequenom 公司,美国)设计待测 SNP 位点的 PCR 扩增引物和单碱基延伸引物(上海英骏生物公司合成),见表 1。对各样本的基因多态性位点进行 Massarray SNP 检测, Complete iPLEX Gold Genotyping Reagent Set 购自美国 Sequenom 公司。实验由陕西佰美基因股份有限公司协助完成。

1.3 统计学方法

所有数据分析均采用 SPSS11.0 统计软件。用 Hardy-Weinberg 平衡检验确认样本的群体代表性。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以频数和率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用二分类 Logistic 回归分析统计多态性位点的基因型与患病风险的关系,以 OR(95%CI)表示相对风险度。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组与对照组的基本情况

在年龄、地域等方面,病例组与对照组的差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组的各多态性基因位点的基因型经 Hardy-Weinberg 平衡检验,结果显示 rs1801394 ($\chi^2 = 0.009, P = 0.924$)、rs1805087 ($\chi^2 = 0.005, P = 0.942$)、rs1801133 ($\chi^2 = 0.224, P = 0.636$)、rs2002287 ($\chi^2 = 0.298, P = 0.585$)、rs2276731 ($\chi^2 = 0.001, P = 0.971$) 这 5 个位点均符合 Hardy-Weinberg 平衡,提示对照组样本来自一个稳定的群体。

2.2 基因多态性位点的基因型在病例组与对照组中的分布

表 1 引物序列
Table 1 The primer sequences

基因	位点		引物序列(5'→3')	退火温度(°C)	产物片段大小(bp)
MTRR	rs1801394	2P 序列	ACGTTGGATGGAAAATCCATGTACCACAGC	56	116
		1P 序列	ACGTTGGATGGATGAGGAGGTTTCTGTTAC		
		UEP 序列	CACAGCTTGCTCACA		
FTHFD	rs2276731	2P 序列	ACGTTGGATGGAGATCCAGTGGGTTGCTAT	56	101
		1P 序列	ACGTTGGATGAAGGCTCCAGGCTCAATGTG		
		UEP 序列	CCCAGCAATAGGACC		
FHTFD	rs2002287	2P 序列	ACGTTGGATGTGTCTCTCAAGCCTCAGGTC	56	101
		1P 序列	ACGTTGGATGTCTAGGCAGCAAGTCTCCAC		
		UEP 序列	GCCCCAGGTCACACCTAAGCTGGT		
MTHFR	rs1801133	2P 序列	ACGTTGGATGGAAAAGCTGCGTGATGATG	56	82
		1P 序列	ACGTTGGATGACCTGAAGCACTGAAGGAG		
		UEP 序列	GCGTGATGATGAAATCG		
MTR	rs1805087	2P 序列	ACGTTGGATGTCTACCACTTACCTTGAGAG	56	93
		1P 序列	ACGTTGGATGCTTTGAGGAAATCATGGAAG		
		UEP 序列	GACCTTGAGAGACTCATAATGG		

1P、2P 序列:PCR 扩增引物;UEP 序列:单碱基延伸引物。

对 5 个位点的基因型在病例组与对照组中的分布进行分析,在调整了年龄因素后, χ^2 检验结果显示,只有 rs1801394 位点基因型在 2 组中的分布差异有统计学意义($P=0.007$)。Logistic 回归分析结果显示,AG 基因型(OR=0.68,95%CI:0.48~0.97)在病例组中的频率显著低于对照组,有保护作用。其余基因位点的基因型分布在 2 组中的差异无统计学意义(表 2)。

2.3 基因多态性位点的基因型与乳腺癌病理参数的关系

根据肿瘤的病理特征(肿瘤分期、淋巴结转移等)对乳腺癌进行分组,卡方检验结果显示,对于 rs1801394 基因位点,肿瘤处于 I~II 期时,2 组的基因型分布具有显著差异($P=0.006$),且在淋巴结转移与不转移组,rs1801394 基因位点在其中的分布与对照组相比,差异均具统计学意义($P < 0.05$,表 3)。

2.4 基因多态性位点的基因型与肿瘤组织标本中 ER、PR 及 erbB-2 水平的关系

根据患者肿瘤组织标本中 ER、PR 及 erbB-2 的水平是否正常将患者分组。 χ^2 检验结果显示,在 ER 水平正常组、PR 水平正常组与 erbB-2 水平异常组,rs1801394 基因位点的分布与对照组的差异均有统计学意义($P < 0.05$,表 4)。

3 讨论

叶酸参在 DNA 合成、修复、甲基化及基因表达中有很重要的作用,其在体内代谢过程中涉及很多酶,统称叶酸代谢相关酶,在叶酸发挥作用中至关重要。近年

表 2 各位点基因多态性与乳腺癌发病风险的 Logistic 回归分析

Table 2 The association of rs1801394, rs1805087, rs1801133, rs2002287, rs2276731 to risk of breast cancer

基因型	病例组 [n(%)]	对照组 [n(%)]	OR(95%CI)	P 值
rs1801394				0.007
AA	175(58.73)	162(54.36)	1	
AG	85(28.52)	115(38.59)	0.68(0.48~0.97)	
GG	38(12.75)	21(7.05)	1.68(0.94~2.97)	
GG/AG	123(41.28)	136(45.64)	0.84(0.61~1.16)	
rs1805087				0.531
AA	242(81.21)	250(83.89)	1	
AG	55(18.46)	46(15.44)	1.24(0.80~1.90)	
GG	1(0.33)	2(0.67)	0.52(0.05~5.73)	
GG/AG	56(18.79)	48(16.11)	1.21(0.79~1.84)	
rs1801133				0.360
CC	72(24.16)	76(25.50)	1	
CT	169(56.71)	153(51.35)	1.17(0.79~1.72)	
TT	57(19.13)	69(23.15)	0.87(0.54~1.40)	
TT/CT	226(75.84)	222(74.50)	1.08(0.74~1.56)	
rs2002287				0.213
TT	93(31.21)	101(33.89)	1	
CT	161(54.03)	141(47.31)	1.24(0.86~1.78)	
CC	44(14.77)	56(18.80)	0.85(0.53~1.39)	
CC/CT	205(68.79)	197(66.11)	1.13(0.80~1.59)	
rs2276731				0.877
TT	165(55.37)	170(57.05)	1	
CT	116(38.93)	110(36.91)	1.09(0.78~1.52)	
CC	17(5.70)	18(6.04)	0.98(0.49~1.95)	
CC/CT	133(44.63)	128(42.95)	1.07(0.78~1.48)	

表 3 各位点基因型与乳腺癌病理参数的频数分布

Table 3 The association of rs1801394, rs1805087, rs1801133, rs2002287 and rs2276731 to clinicopathological parameters of breast cancer [n(%)]

基因型	对照组	病例组			
		肿瘤分期		淋巴结转移	
		I~II期	III~IV期	否	是
rs1801394					
AA	162(54.36)	126(58.88)	49(58.33)	86(56.21)	89(61.38)
AG	115(38.59)	59(27.57)	26(30.95)	45(29.41)	40(27.59)
GG	21(7.05)	29(13.55)	9(10.72)	22(14.38)	16(11.03)
χ^2 值		10.299	2.345	8.164	6.080
P 值		0.006	0.310	0.017	0.048
rs1805087					
AA	250(83.89)	175(81.78)	67(79.76)	122(79.74)	120(82.76)
AG	46(15.44)	39(18.22)	16(19.05)	31(20.26)	24(16.55)
GG	2(0.67)	0	1(1.19)	0	1(0.69)
χ^2 值		2.087	0.886	2.617	0.092
P 值		0.352	0.642	0.270	0.955
rs1801133					
CC	76(25.50)	47(21.96)	25(29.76)	35(22.88)	37(25.52)
CT	153(51.34)	124(57.94)	44(52.38)	86(56.21)	82(56.55)
TT	69(23.16)	43(20.10)	15(17.86)	32(20.91)	26(17.93)
χ^2 值		2.187	1.299	0.962	1.740
P 值		0.335	0.522	0.618	0.419
rs2002287					
CC	56(18.79)	32(14.95)	12(14.29)	23(15.03)	21(14.48)
CT	141(47.32)	114(53.27)	47(55.95)	78(50.98)	83(57.24)
TT	101(33.89)	68(31.78)	25(29.76)	52(33.99)	41(28.28)
χ^2 值		2.214	2.080	1.096	3.903
P 值		0.346	0.354	0.578	0.142
rs2276731					
CC	18(6.04)	13(6.08)	4(4.76)	8(5.23)	9(6.21)
CT	110(36.91)	84(39.25)	32(38.10)	65(42.48)	51(35.17)
TT	170(57.05)	117(54.67)	48(57.14)	80(52.29)	85(58.62)
χ^2 值		0.305	0.211	1.337	0.128
P 值		0.858	0.900	0.512	0.938

来,越来越多的研究关注于叶酸代谢相关酶基因多态性与乳腺癌的关系,本研究以中国南京地区女性为研究对象,探讨叶酸代谢相关酶基因多态性(MTRR, rs1801394; MTR, rs1805087; MTHFR, rs1801133; FHTFD, rs2002287; FTHFD, rs2276731)与女性乳腺癌的相关性。结果显示,rs1801394位点的基因型分布与乳腺癌的发生风险相关($P=0.007$),其中,rs1801394AG基因型与乳腺癌的发病风险呈负相关。rs1801394位点在病例组与对照组中分布具有显著性差异,且不受淋巴结转移的影响,而与肿瘤分期、肿瘤组织标本中ER水平、PR水平与erbB-2水平高低有关。

rs1801394位于染色体5p15.31^[9]; Zeng等^[10]研

究发现rs1801394基因多态性与脑(脊)膜瘤的发病风险呈正相关,也有报道称rs1801394基因多态性增加直肠癌、肝癌和鼻咽癌的患病风险,却与宫颈癌的发生无明显关系^[11]。本研究对rs1801394在乳腺癌组与健康对照组中的基因型分布进行研究,结果显示rs1801394AG基因型对乳腺癌的发病有抑制作用。

rs1801133位于人类1号染色体、MTHFR基因677位,其突变为C→G(C677G)^[12-14],2005年,Shen等^[15]的研究发现rs1801133C677G与中国人胃癌症易感性有关,Graziano等^[16]的研究也显示rs1801133C677G能增加意大利人群胃癌发病易感性。然而,Sharp等^[17]报道rs1801133C677G基因型能降低食

表 4 各位点基因型与 ER、PR 及 erbB-2 水平的频数分布

Table 4 The association of rs1801394,rs1805087,rs1801133,rs2002287,rs2276731 and the level of ER, PR, erbB-2 in breast cancer patients [n(%)]

基因型	对照组	ER 水平		PR 水平		erbB-2 水平	
		正常	异常	正常	异常	正常	异常
rs1801394							
AA	162(54.36)	69(60.53)	106(57.61)	80(60.61)	95(57.23)	33(51.56)	142(60.68)
AG	115(38.59)	28(24.56)	57(30.98)	34(25.76)	51(30.72)	23(35.94)	62(26.50)
GG	21(7.05)	17(14.91)	21(11.41)	18(13.63)	20(12.05)	8(12.50)	30(12.82)
χ^2 值		10.765	4.552	9.361	5.021	2.130	11.237
P 值		0.005	0.103	0.009	0.081	0.345	0.004
rs1805087							
AA	250(83.89)	93(81.58)	149(80.98)	108(81.82)	134(80.72)	50(78.13)	192(82.05)
AG	46(15.44)	20(17.54)	35(19.02)	23(17.42)	32(19.28)	14(21.87)	41(17.52)
GG	2(0.67)	1(0.88)	0	1(0.76)	0	0	1(0.43)
χ^2 值		0.330	2.222	0.282	2.179	1.959	0.540
P 值		0.848	0.329	0.868	0.336	0.376	0.763
rs1801133							
CC	76(25.50)	29(25.44)	43(23.37)	30(22.73)	42(25.30)	16(25.00)	56(23.93)
CT	153(51.34)	60(52.63)	108(58.70)	78(59.10)	90(54.22)	33(51.56)	135(57.69)
TT	69(23.16)	25(21.93)	33(17.93)	24(18.18)	34(20.48)	15(23.44)	43(18.38)
χ^2 值		0.081	2.810	2.354	0.513	0.008	2.528
P 值		0.960	0.245	0.308	0.774	0.996	0.282
rs2002287							
CC	56(18.79)	17(14.91)	27(14.67)	23(17.42)	21(12.65)	12(18.75)	32(13.68)
CT	141(47.32)	64(56.14)	97(52.72)	76(57.58)	85(51.20)	32(50.00)	129(55.13)
TT	101(33.89)	33(28.95)	60(32.61)	33(25.00)	60(36.14)	20(31.25)	73(31.19)
χ^2 值		2.611	1.849	4.323	2.910	0.190	3.942
P 值		0.271	0.397	0.115	0.233	0.910	0.139
rs2276731							
CC	18(6.04)	6(5.26)	11(5.98)	6(4.55)	11(6.63)	3(4.69)	14(5.98)
CT	110(36.91)	40(35.09)	76(41.30)	47(35.60)	69(41.57)	23(35.94)	93(39.75)
TT	170(57.05)	68(59.65)	97(52.72)	79(59.85)	86(51.81)	38(59.37)	127(54.27)
χ^2 值		0.258	0.954	0.533	1.188	0.230	0.457
P 值		0.879	0.621	0.766	0.552	0.892	0.796

管癌发病的风险。本文研究结果显示 rs1801133 基因多态性与中国南京女性乳腺癌的发病无关,与 Sharp 等的研究结论相符。

rs1805087 位于染色体 1q43, 编码一种维生素 B12 依赖的蛋氨酸合酶, 催化高半胱氨酸再甲基化生成蛋氨酸, 两者在叶酸代谢过程中都发挥重要作用^[18-19]。在本研究中,rs1805087 AA、AG、GG 3 种基因型在对照组人群中的比例为 83.89%、15.44%和 0.67%, 而在病例组中则为 81.21%、18.46%和 0.33%,经 Logistic 回归法分析,差别无统计学意义,表明 rs1805087 位点的基因型分布与乳腺癌的发病无关,与上述结果一致。

rs2002287 与 rs2276731 位于人类 3 号染色体,

本研究发现,两者的基因多态性与中国南京女性乳腺癌的发病无关,但因为样本量的局限性,结论可能有所偏差,需要在以后的研究中扩大样本量进一步探索。

综上所述,rs1801394 位点的基因型分布与乳腺癌的发生风险相关($P < 0.001$),其中,rs1801394AG 基因型与乳腺癌的发病风险呈负相关,rs1801394GG 基因型与乳腺癌的发病风险呈正相关,且均不受乳腺癌病理参数、肿瘤组织标本中部分激素水平等因素影响。

[参考文献]

[1] Wang HC, Liu CS, Wang CH, et al. Significant association of XPD Asp312Asn polymorphism with breast cancer in

- Taiwanese patients[J]. *Chin J Physiol*, 2010, 53(2): 130-135
- [2] Ruiz CA, Freitas Junior R. Thoughts on breast cancer in Brazil[J]. *Rev Assoc Med Bras*, 2015, 61(1): 1-2
- [3] Lin CH, Shen CY, Lee JH, et al. High prevalence of the BIM deletion polymorphism in young female breast cancer in an East Asian country [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124908
- [4] Izci Ay O, Ay ME, Erdal ME, et al. Folate metabolism gene polymorphisms and risk for down syndrome offspring in Turkish women[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2015, 19(4): 191-197
- [5] Balduino Victorino D, De Godoy MF, Coloni-Bertollo EM, et al. Genetic polymorphisms involved in folate metabolism and maternal risk for down syndrome; a meta-analysis[J]. *Dis Markers*, 2014, 2014: 517504
- [6] Cai B, Zhang T, Zhong R, et al. Genetic variant in MTRR, but not MTR, is associated with risk of congenital heart disease; an integrated meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e89609
- [7] Chang SC, Chang PY, Butler B, et al. Single nucleotide polymorphisms of one-carbon metabolism and cancers of the esophagus, stomach, and liver in a Chinese population [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109235
- [8] Swartz MD, Peterson CB, Lupo PJ, et al. Investigating multiple candidate genes and nutrients in the folate metabolism pathway to detect genetic and nutritional risk factors for lung cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53475
- [9] 蒋武, 鲁衍强, 李瑛, 等. 南宁市壮族和汉族女性 MTHFR 和 MTRR 基因单核苷酸多态性比较 [J]. *广西医学*, 2014, 36(11): 1517-1519
- [10] Zeng XT, Lu JT, Tang XJ, et al. Association of methionine synthase rs1801394 and methionine synthase reductase rs1805087 polymorphisms with meningioma in adults: A meta-analysis[J]. *Biomedical Reports*, 2014, 2(3): 432-436
- [11] Seremak-Mrozikiewicz A, Bogacz A, Bartkowiak-Wieczorek J, et al. The importance of MTHFR, MTR, MTRR and CSE expression levels in Caucasian women with preeclampsia [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2015, 188: 113-117
- [12] Amigou A, Rudant J, Orsi L, et al. Folic acid supplementation, MTHFR and MTRR polymorphisms, and the risk of childhood leukemia; the ESCALE study (SFCE) [J]. *Cancer Causes Control*, 2012, 23(8): 1265-1277
- [13] Li X, Jiang J, Xu M, et al. Individualized supplementation of folic acid according to polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), methionine synthase reductase (MTRR) reduced pregnant complications [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2015, 79(2): 107-112
- [14] 王淑媛, 鲁衍强, 马少杰, 等. 湘潭市汉族女性 MTHFR 和 MTRR 基因多态性分布及其与血浆 Hcy 水平的关系 [J]. *天津医药*, 2014, 42(12): 1205-1208, 1209
- [15] Shen H, Newmann AS, Hu Z, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms/haplotypes and risk of gastric cancer; a case-control analysis in China [J]. *Oncol Rep*, 2005, 13(2): 355-360
- [16] Graziano F, Kawakami K, Ruzzo A, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase 677C/T gene polymorphism, gastric cancer susceptibility and genomic DNA hypomethylation in an at-risk Italian population [J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(3): 628-632
- [17] Sharp L, Little J, Schofield AC, et al. Folate and breast cancer; the role of polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) [J]. *Cancer Lett*, 2002, 181(1): 65-71
- [18] Hozyasz KK, Mostowska A, Szaflarska-Poplawska A, et al. Polymorphic variants of genes involved in homocysteine metabolism in celiac disease [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(3): 3123-3130
- [19] 王芬芬, 崔莲花, 宋扬. 叶酸代谢相关酶基因多态性与消化系统肿瘤的关系 [J]. *肿瘤*, 2010, 30(12): 1074-1076

[收稿日期] 2015-05-21