

DOI:10. 7499/j. issn. 1008 - 8830. 2013. 03. 009

论著 · 临床研究

急性淋巴细胞白血病患儿的 MTHFR 基因多态性与大剂量甲氨蝶呤毒副反应的关系

郑苗苗¹ 岳丽杰¹ 陈小文¹ 文飞球² 李长钢² 杨春兰¹ 谢德¹ 丁慧¹

(遵义医学院深圳市儿童医院 1. 儿科研究所; 2. 血液科, 广东 深圳 518026)

[摘要] 目的 探讨亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因单核苷酸多态性对急性淋巴细胞白血病(ALL)患儿使用大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX)化疗后毒副反应的影响。方法 应用 RT-PCR-变性梯度凝胶电泳结合 DNA 测序技术,对 52 例 ALL 患儿 MTHFR C677T、A1298C 和 G1793A 基因型进行检测。按照国立癌症研究所常规毒性判定标准(NCI-CTC)对患儿 HD-MTX 化疗后的不良反应统一评价。结果 MTHFR 1298AC 基因型患儿发生血小板减少的风险较 AA 型提高了 13.7 倍($OR = 13.7, 95\% CI = 1.18 \sim 159.36, P = 0.036$)。MTHFR C677T 和 G1793A 各基因型发生各类 HD-MTX 化疗不良反应的差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 MTHFR A1298C 多态性可能与 ALL 患儿 HD-MTX 化疗后的毒副反应相关。 [中国当代儿科杂志, 2013, 15(3):201-206]

[关键词] 亚甲基四氢叶酸还原酶;单核苷酸多态性;急性淋巴细胞白血病;甲氨蝶呤;毒副反应;儿童

Relationship between the methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and adverse reactions of high-dose methotrexate in children with acute lymphocytic leukemia

ZHENG Miao-Miao, YUE Li-Jie, CHEN Xiao-Wen, WEN Fei-Qiu, LI Chang-Gang, YANG Chun-Lan, XIE Cai, DING Hui. Institute of Pediatric Research, Shenzhen Children's Hospital, Zunyi Medical College, Shenzhen, Guangdong 518026, China (Yue L-J, Email: lijieyue@yahoo.com)

Abstract: Objective To study the association between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms and toxicities after high-dose methotrexate (HD-MTX) infusion in children with acute lymphocytic leukemia (ALL). **Methods** MTHFR variants in 52 children with ALL were determined by reverse transcriptase-polymerase chain reaction-denaturing gradient gel electrophoresis and sequencing. Toxicities of children who received HD-MTX chemotherapy were evaluated according to the National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC). **Results** The children carrying MTHFR 1298AC had a higher risk of developing thrombocytopenia compared with the carriers of the 1298 AA genotype ($OR = 13.7, 95\% CI = 1.18 - 159.36, P = 0.036$). There was no significant difference in HD-MTX chemotherapy-related adverse effects between the patients with different MTHFR C677T or G1793A genotypes. **Conclusions**

MTHFR A1298C polymorphism may associate with the toxicity of HD-MTX chemotherapy in children with ALL. [Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(3):201-206]

Key words: Methylenetetrahydrofolate reductase; Single nucleotide polymorphism; Acute lymphoblastic leukemia; Methotrexate; Adverse reaction; Child

叶酸代谢相关酶基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)已成为预测化疗反应的重要遗传药理学决定因素^[1]。甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)是抗叶酸代谢药物,大剂量甲氨蝶呤(high-dose MTX, HD-MTX)常用于儿童急性淋巴细胞白血病(acute lymphocytic leukemia, ALL)巩固治疗及髓外白血病的防治,临床治疗过程中发现不同个

体对 HD-MTX 的敏感性及耐受性存在差异。亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)是 MTX 发挥药理作用的关键酶之一,其基因多态性可能具有潜在的调节作用,即被认为可以预测叶酸拮抗剂化疗的毒副反应^[1]。MTHFR 基因编码区存在多个 SNP,本研究旨在探讨 MTHFR 3 个错义变异即 C677T (Ala222Val)、A1298C (Glu429Ala)和

[收稿日期] 2012-08-23; [修回日期] 2012-10-10
[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(30471830); 深圳市科技计划项目(200802065)。
[作者简介] 郑苗苗,女,硕士研究生。
[通信作者] 岳丽杰,教授。

G1793A (Arg594Gln) 与 ALL 患儿接受 HD-MTX 后发生不良反应之间的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2003 年 1 月至 2009 年 12 月在我院血液科住院的 ALL 患儿 52 例 (48 例 B-ALL 和 4 例 T-ALL), 诊断均符合儿童 ALL 诊疗建议^[2], 其中男 35 例, 女 17 例, 平均年龄 5.1 ± 2.9 岁。根据 BFM2002 化疗方案^[3] 将患儿依据临床危险度分组: 标危组 26 例, 其中男 16 例, 女 10 例, 平均年龄 4.3 ± 2.2 岁; 中危组 18 例, 其中男 13 例, 女 5 例, 平均年龄 5.8 ± 3.3 岁; 高危组 8 例, 其中男 6 例, 女 2 例, 平均年龄 6.2 ± 3.7 岁。全部病例均为汉族, 化疗前检查血常规、血电解质、肝肾功能均在正常范围内, 经 VDLD 诱导方案治疗后复查骨髓象证实完全缓解, 应用 HD-MTX 进行巩固及髓外白血病的防治。

1.2 HD-MTX 用法

参见 BFM2002 方案^[3]。MTX 的应用剂量: 标、中危组为 2.0 g/m^2 , 高危组为 5.0 g/m^2 。首剂滴注 MTX 42 h 后用甲酰四氢叶酸钙解救。化疗期间复查血常规、肝肾功能, 水化、碱化尿液, 并常规对口腔黏膜、胃肠道及重要脏器进行保护。

1.3 基因分型

1.3.1 RNA 提取及 cDNA 制备 经我院医学伦理委员会审批并征得患儿监护人的知情同意, 对初次发病的 ALL 患儿在化疗及输血前抽取患儿骨髓液 1.5 mL。使用 QIAamp RNA Blood Mini Kit 和 Reverse Transcriptase XL 试剂盒分别抽提 RNA 并制备 cDNA。

1.3.2 PCR 扩增 参照 MTHFR mRNA 碱基序列 (基因库登录号: NM_005957.4) 设计引物扩增全长 cDNA 编码区基因片段: 上游 5'-GCGCGAGCGTTCT-GAGTC-3', 下游 5'-ATGCCCTTGCGTGTTTTG-3'; 巢式 PCR 分别扩增涵盖 3 个 SNPs 的基因片段, 在每对引物的 5' 端加上 40 bp 左右富含 GC 碱基的片段 (GC 夹)。C677T (rs1801133): 上游 5'-GC 夹-AGCACATC-CGAAGTGAGTTTG-3', 下游 5'-GCGCGCAAGTGAT-GCCCATGTC-3'; A1298C (rs1801131): 上游 5'-GCCTG-GGGAGCTGAAGGACTACT-3', 下游 5'-GC 夹-GT-CACCTTTGTGACCATTCCTG-3'; G1793A (rs2274976): 上游 5'-GC 夹-GCCCGCATCATCCAGC-CCACCGTA-3', 下游 5'-CCAGGTTGACCAGGAAGTA-GT-3'。GC 夹: 5'-GCCCCCCCCCGCCGCCCTGCCC-GCGCCCCG

CGCCGCCC-3'。PCR 在 Tprofessional Std Gradient 96 热循环仪 (Biometra 公司, 德国) 上进行。

1.3.3 变性梯度凝胶电泳 (denaturing gradient gel electrophoresis, DGGE) 筛查变异及 DNA 测序 具体实验步骤参考文献^[4], MTHFR C677T、A1298C 和 G1793A 各自 DGGE 筛查温度分别为 58°C 、 54°C 和 58°C 。在 DGGE 结果图中发现有异常条带的样本送上海英骏生物公司测序, 确定变异碱基。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行统计学分析。用 χ^2 检验比较 MTHFR 各 SNP 对 HD-MTX 化疗后发生毒副反应影响的差异; 采用非条件 logistic 回归模型进行计算, 并经年龄、性别校正所得的比值比 (OR 值) 及 95% 可信区间 (95% CI) 表示各基因型个体发生毒副作用的风险, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MTHFR 基因型分布

通过 DGGE 结合 DNA 测序技术确定了 52 例 ALL 患儿 MTHFR 的 3 个 SNPs (图 1~2)。其基因型分布如下, C677T 位点: CC 野生型 27 例 (52%), CT 杂合型 16 例 (31%), TT 纯合型 9 例 (17%); A1298C 位点: AA 野生型 36 例 (69%), AC 杂合型 12 例 (23%), CC 纯合型 4 例 (8%); G1793A 位点: GG 野生型 42 例 (81%), GA 杂合型 9 例 (17%), AA 纯合型 1 例 (2%)。经 χ^2 检验这 3 个 SNPs 的基因型分布频率均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡 (均 $P > 0.05$), 说明研究人群具有代表性。由于 1793AA 基因型仅 1 例, 在分析 1793 各基因型分布或基因型对化疗毒副反应的影响时将 AA 与 GA 基因型归为一组分析。C677T、A1298C 和 G1793A 各位点基因型在标危、中危和高危各临床分组中分布差异无统计学意义 (分别 $\chi^2 = 7.243, P = 0.124$; $\chi^2 = 4.247, P = 0.374$; $\chi^2 = 5.943, P = 0.51$)。

2.2 MTHFR 基因型与 HD-MTX 化疗毒副作用的关系

按照美国国立癌症研究所常规毒性判定标准 (NCI-CTC) 对化疗不良反应进行统一评价, 分级 ≥ 2 被认为是临床相关的化疗毒副反应^[5]。评价观察: 骨髓抑制表现为外周血中性粒细胞减少, 血红蛋白和血小板降低; 肝脏毒性以转氨酶升高为主; 胃肠道反应主要表现为恶心、呕吐和食欲下降; 黏膜损害以口腔黏膜炎为主。52 例 ALL 患儿接受 HD-MTX 化

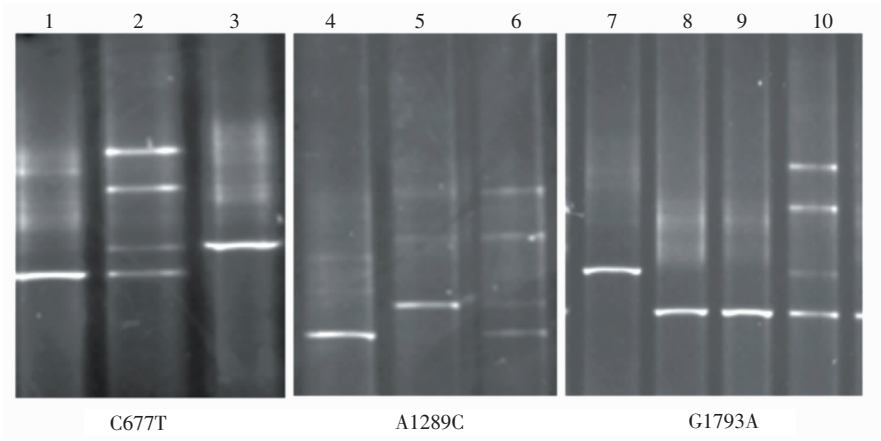


图1 DGGE 电泳图 1:野生型 677CC;2:杂合型 677CT;3:纯合型 677TT;4:纯合型 1298CC;5:野生型 1298AA;6:杂合型 1298AC;7:纯合型 1793AA;8~9:野生型 1793GG;10:杂合型 1793GA。

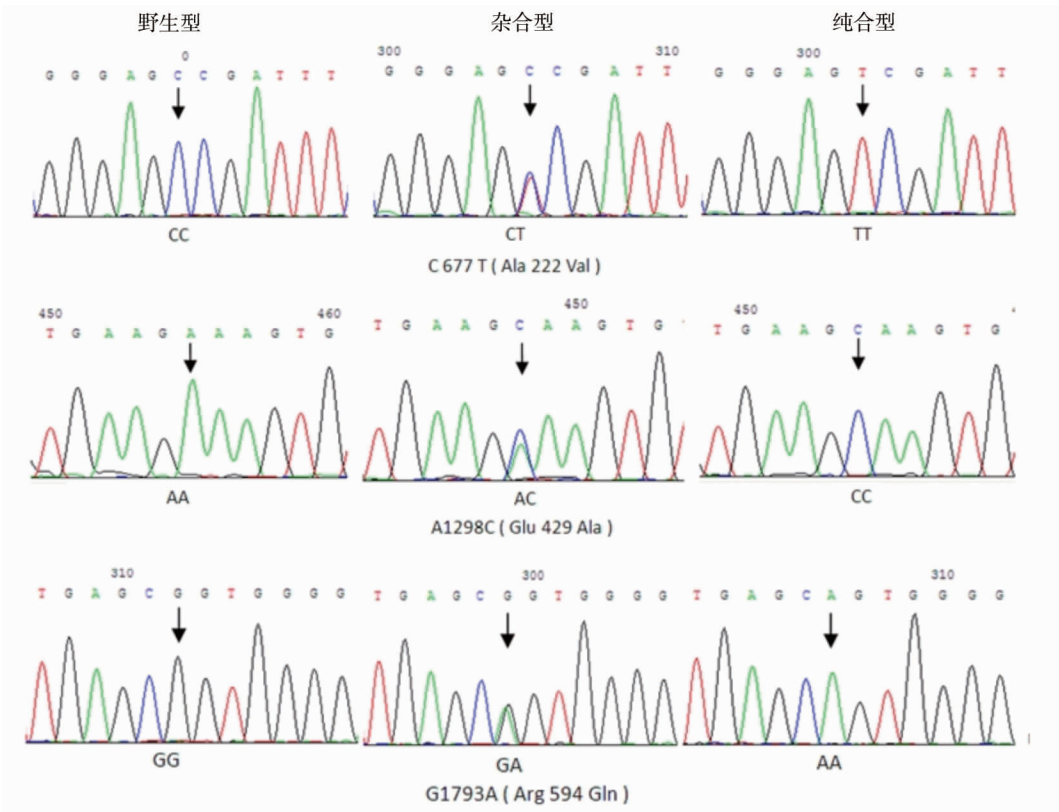


图2 MTHFR 677、1298、1793 位点 DNA 正向测序图 箭头代表变异的碱基。

疗后,发生中性粒细胞减少、血红蛋白降低和血小板减少的分别有 42 例(81%)、29 例(56%)和 9 例(17%),发生肝毒性、黏膜损害和胃肠道反应者各为 12 例(23%)、14 例(27%)和 19 例(37%)。进一步分析 MTHFR 各基因型与 HD-MTX 化疗不良反

应得出:C677T 和 G1793A 各基因型发生各类化疗毒副反应差异无统计学意义($P>0.05$);1298 AC 基因型个体发生血小板减少的风险较 AA 野生型提高了 13.7 倍($OR=13.7$, 95% $CI:1.18\sim159.36$, $P=0.036$)。见表 1~3。

表 1 C 677T 位点多态性与 HD-MTX 临床相关毒副反应的分析 [例(%)]

副反应	例数	C677T			χ^2 值	P 值
		CC	CT	TT		
中性粒细胞减少	42	23(55)	12(29)	7(17)	0.734	0.693
血红蛋白减少	29	15(52)	7(24)	7(24)	2.705	0.259
血小板减少	9	5(56)	2(22)	2(22)	0.438	0.803
肝毒性	12	7(58)	3(25)	2(17)	0.296	0.862
黏膜损害	14	6(43)	6(43)	2(14)	1.314	0.518
胃肠道反应	19	10(53)	5(26)	4(21)	0.438	0.803

表 2 A 1298C 位点多态性与 HD-MTX 临床相关毒副反应的分析 [例(%)]

副反应	例数	A1298C			χ^2 值	P 值
		AA	AC	CC		
中性粒细胞减少	42	28(67)	10(24)	4(10)	1.211	0.546
血红蛋白减少	29	21(72)	5(17)	3(10)	1.663	0.435
血小板减少	9	3(33)	5(56)	1(11)	7.166	0.028
肝毒性	12	8(67)	2(17)	2(17)	1.926	0.382
黏膜损害	14	10(71)	3(21)	1(7)	0.043	0.979
胃肠道反应	19	11(58)	6(32)	2(11)	1.806	0.405

表 3 G1793A 位点多态性与 HD-MTX 临床相关毒副反应的分析 [例(%)]

副反应	例数	G1793A				χ^2 值	P 值
		GG	GA	AA	GA + AA		
中性粒细胞减少	42	32(76)	9(21)	1(2)	10(24)	1.614	0.204
血红蛋白减少	29	22(76)	6(21)	1(3)	7(24)	0.428	0.513
血小板减少	9	5(56)	4(44)	0(0)	4(44)	2.708	0.100
肝毒性	12	9(75)	3(25)	0(0)	3(25)	0.026	0.872
黏膜损害	14	12(86)	2(14)	0(0)	2(14)	0.023	0.879
胃肠道反应	19	13(68)	5(26)	1(5)	6(32)	1.820	0.177

2.3 不同 MTX 应用剂量与 HD-MTX 化疗毒副作用的关系

通过比较 MTX 应用剂量为 2.0 g/m² 的标危组和中危组,发现 C677T、A1298C 和 G1793A 各位点基因型分布差异无统计学意义(分别 $\chi^2 = 2.914, P = 0.233; \chi^2 = 0.073, P = 0.964; \chi^2 = 0.002, P = 0.968$),且标危组和中危组发生各类 HD-MTX 临床相关毒副反应的差异亦无统计学意义($P > 0.05$);

将 MTX 应用剂量为 2.0 g/m² (标危组和中危组)归为一组与 MTX 应用剂量为 5.0 g/m² (高危组)进行比较,结果显示 3 个位点各基因型在两组间分布差异无统计学意义(分别 $\chi^2 = 4.202, P = 0.122; \chi^2 = 4.202, P = 0.122; \chi^2 = 3.659, P = 0.056$),但血红蛋白和血小板减少的发生在两组间差异具有统计学意义(分别 $\chi^2 = 5.529, P = 0.019; \chi^2 = 4.619, P = 0.032$)。见表 4。

表 4 不同 MTX 应用剂量与 HD-MTX 临床相关毒副反应的分析 [例(%)]

组别	例数	中性粒细胞减少	血红蛋白减少	血小板减少	肝毒性	黏膜损害	胃肠道反应
标危 + 中危组	44	34(77)	21(48)	5(11)	9(21)	11(25)	14(32)
高危组	8	8(100)	8(100)	4(50)	3(38)	3(38)	5(63)
χ^2 值		1.026	5.529	4.619	0.356	0.090	1.584
P 值		0.311	0.019	0.032	0.551	0.764	0.208

3 讨论

近年来,不少学者将参与影响化疗药物代谢的各种基因多态性作为 ALL 预后判断因素,尤其针对儿童。由于 MTHFR 在叶酸和甲氨蝶呤代谢中发挥重要作用,MTHFR C677T 和 A1298C 这两个基因变异导致酶活性的改变,可能改变叶酸拮抗剂的化疗反应^[6]。

关于 MTHFR C677T 和 A1298C 多态性与 HD-MTX 化疗毒副反应的关系已有相关报道,但结果不

一。本研究发现 C677T 各基因型发生各类 HD-MTX 化疗不良反应的差异无统计学意义,这与廖清船等^[7]及国外一些学者的研究结果一致^[8-10];而 Liu 等^[11]发现 677CT/TT 基因型增加患儿发生血小板减少的风险,而相对于 677CC 野生型,677TT 基因型发生肝功能异常和黏膜损伤的风险也同样增加^[12]。本研究发现 1298AC 个体发生血小板减少的毒副反应风险提高了 13.7 倍,与此结果相似的是 Kantar 等^[10]研究结果显示 1298AC/CC 基因型增加了骨髓抑制和肝毒性的发生;然而,有文献报道 A1298C 多态性与 MTX 各毒副反应的发生无显著相关^[9,12];此

外,也有研究结果显示 1298AC/CC 基因携带者发生 MTX 化疗相关毒副反应的风险有所降低^[7,8,11]。本研究并未发现 MTHFR G1793A 与 HD-MTX 毒副反应的发生有着显著相关性,该位点是由 Rady 等^[13]在 2002 年首次报道,基因变异导致第 594 位密码子由带电荷的精氨酸转变为不带电荷的谷氨酰胺,可以影响蛋白质的结构、功能,但此 SNP 是否影响 MTHFR 酶的活性至今尚未定论。迄今为止,有少数学者对 MTHFR G1793A 多态性与恶性肿瘤相关性进行报道,认为此 SNP 与疾病的发生风险有相关性^[14-15]。由于目前尚无该位点与白血病药物治疗相关性的研究报道,相关的研究有待进一步深入。

本研究发现 1298AC 个体发生血小板减少的风险提高,而 C677T 各基因型与 HD-MTX 毒副反应无关的可能原因为:MTHFR 催化 5,10-亚甲基四氢叶酸还原为 5-甲基四氢叶酸,前者是胸腺嘧啶核苷酸合成的重要原料之一,参与 DNA 的合成与修复;后者是体内主要的甲基供体,参与 DNA 甲基化,因此 MTHFR 对 DNA 的合成与修复,以及甲基化有重要的调控作用。检测体外淋巴细胞酶的活性显示,MTHFR 677TT、677TC 相对于 677CC 野生型酶的活性分别为其的 30% 和 60%,纯合子 1298CC 基因型酶的活性约为野生型 1298AA 的 60%^[12]。因此,相比温和的 1298 位点变异而言,677T 变异使得 MTHFR 酶的活性下降更为明显,在叶酸代谢途径中有更多成比例的亚甲基四氢叶酸分流到 DNA 合成补救途径;而 MTHFR A1298C 多态性个体代谢循环中亚甲基四氢叶酸较少分流到 DNA 合成补救途径^[9],抑制了 DNA 合成,协同 MTX 在细胞内通过抑制二氢叶酸转化为四氢叶酸,进而阻断嘌呤核苷酸和胸腺嘧啶核苷酸的合成,最终引起更严重的全身毒性反应。

国内外多项研究结果存在差异的可能原因包括:种族之间等位基因频率的差异、基础疾病、叶酸营养状况、饮食或同时服用的药物等环境因素^[11]。此外,尚可能是由于不同的 MTX 初始剂量、化疗方案、剂量调整(中毒情况下)、未完全查明的毒副反应(尤其在回顾性研究中)和有限样本量^[16]。本研究中分析:MTHFR C677T、A1298C 和 G1793A 各位点基因型在 MTX 应用剂量为 2.0 g/m² 的标危组和中危组中分布差异无统计学意义,各类不良反应发生的差异无统计学意义;将 MTX 应用剂量为 2.0 g/m² 的标危组和中危组与 MTX 应用剂量为 5.0 g/m² 的高危组进行比较,结果显示 3 个位点各基因型分布差异

无统计学意义,但血小板和血红蛋白减少发生的差异具有统计学意义,推测不同 HD-MTX 剂量可能影响化疗毒副反应。Liu 等^[11]研究发现高危组中基因多态性与毒性反应的发生无显著性差异,可能是由于联合使用 HD-MTX 和其他高剂量药物掩盖 MTHFR 基因变异的作用。此外,HD-MTX 化疗毒副反应可能还与 γ -谷氨酰水解酶^[5]、胸苷酸合成酶^[9,16] 和还原型叶酸载体^[16] 等叶酸代谢途径相关基因多态性存在相关性,由于它们之间可能相互协同、相互制约,最终造成毒副反应不一。

综上所述,MTHFR A1298C 基因多态性可能与 ALL 患儿 HD-MTX 化疗的毒副反应有相关性,在临床治疗儿童 ALL 前可以通过对 MTHFR A1298C 基因型的检测来预测 MTX 毒性,从而实现个体化治疗,但还需综合其他叶酸代谢相关酶的基因多态性、体内叶酸水平、同时服用化疗药及扩大病例样本量来进一步研究证实。

参 考 文 献

[1]

D' Angelo V, Ramaglia M, Iannotta A, Crisci S, Indolfi P, Francese M, et al. Methotrexate toxicity and efficacy during the consolidation phase in paediatric acute lymphoblastic leukaemia and MTHFR polymorphisms as pharmacogenetic determinants [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68(5): 1339-1346.

[2]

中华医学会儿科学分会血液组, 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(第三次修订草案)[J]. *中华儿科杂志*, 2006, 44(5): 392-395.

[3]

Luo XQ, Ke ZY, Guan XQ, Zhang YC, Huang LB, Zhu J. The comparison of outcome and cost of three protocols for childhood non-high risk acute lymphoblastic leukemia in China [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 51(2): 204-209.

[4]

胡椿艳, 岳丽杰, 于洁, 张洪洪, 杨春兰. 叶酰多聚谷氨酸合成酶基因一个新的错义突变的发现[J]. *中国当代儿科杂志*, 2012, 14(7): 529-532.

[5]

Chen X, Wen F, Yue L, Li C. Genetic polymorphism of γ -glutamyl hydrolase in Chinese acute leukemia children and identification of a novel double nonsynonymous mutation [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2012, 29(4): 303-312.

[6]

Chiusolo P, Reddicono G, Farina G, Mannocci A, Fiorini A, Palladino M, et al. MTHFR polymorphisms: influence on outcome and toxicity in acute lymphoblastic leukemia patients [J]. *Leuk Res*, 2007, 31(12): 1669-1674.

[7]

廖清船, 李晓蕾, 刘思婷, 张永, 李天媛, 仇锦春. 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[J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(7): 735-739.

[8]

Chiusolo P, Giammarco S, Bellesi S, Metafuni E, Piccirillo N, De Ritis D, et al. 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 [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 69(3): 691-696.

[9]

Erulj N, Kotnik BF, Debeljak M, Jazbec J, Dolžn V. Influence of folate pathway polymorphisms on high-dose methotrexate-related toxicity and survival in childhood acute lymphoblas-

• 205 •

tic leukemia[J]. Leuk Lymphoma, 2012, 53(6): 1096-1104.

[10] Kantar M, Kosova B, Cetingul N, Gumus S, Toroslu E, Zafer N, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C gene polymorphisms and therapy-related toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 2009, 50(6): 912-917.

[11] Liu SG, Li ZG, Cui L, Gao C, Li WJ, Zhao XX. Effects of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms on toxicities during consolidation therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia in a Chinese population[J]. Leuk Lymphoma, 2011, 52(6): 1030-1040.

[12] Tantawy AA, El-Bostany EA, Adly AA, Abou El Asrar M, El-Ghouroury EA, Abdulghaffar EE. Methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphism in Egyptian children with acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2010, 21(1): 28-34.

[13] Rady PL, Szucs S, Grady J, Hudnall SD, Kellner LH, Nitowsky H, et al. Genetic polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and methionine synthase reductase (MTRR) in ethnic populations in Texas; a report of a novel MTHFR polymorphic site, G1793A[J]. Am J Med Genet, 2002, 107(2): 162-168.

[14] Jiang Y, Zhao J, Jiang T, Ge L, Zhou F, Chen Z, et al. Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase G1793A, hyperhomocysteinemia, and folate deficiency correlate with ulcerative colitis in central China[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 25(6): 1157-1161.

[15] Safarinejad MR, Shafiei N, Safarinejad S. Relationship between three polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T, A1298C, and G1793A) gene and risk of prostate cancer: a case-control study[J]. Prostate, 2010, 70(15): 1645-1657.

[16] Faganel Kotnik B, Grabnar I, Bohanec Grabar P, Dolžan V, Jazbec J. Association of genetic polymorphism in the folate metabolic pathway with methotrexate pharmacokinetics and toxicity in childhood acute lymphoblastic leukaemia and malignant lymphoma[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2011, 67(10): 993-1006.

(本文编辑:周勇)

· 消息 ·

2013 西部、东北地区儿科医师和护士培训项目及 2014 儿科高级研修班招生简章

上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心与美国 HOPE 基金会共同筹建“上海儿童医学中心－西部、东北地区儿科医师和护士培训项目”和儿科高级研修班,旨在提高当地医护人员的专业水平。

上海儿童医学中心建立该培训项目,不但符合上海儿童医学中心的办院宗旨,也对提高这些地区儿童健康水平有着重要意义。

培训地区:云南、贵州、广西、四川、重庆、西藏、陕西、宁夏、甘肃、内蒙古、新疆、青海、辽宁、吉林、黑龙江(儿科高级研修班不限地区)

要 求:① 进修医生:本科毕业;二级医院需工作 5 年以上;三级医院需工作 4 年以上。

② 进修护士:中专以上学历;二级医院需工作 5 年以上;三级医院需工作 3 年以上。

招生专业:急救与 PICU 科、新生儿与 NICU 科、普内科、血液肿瘤科、小儿外科、儿童保健和小儿营养等。

培训时间:①西部班:2013 年 7 月至 2014 年 6 月(一年)(因西部班各专业的招生名额有限,若面试成绩达优良者,可调剂到明年的高研班。)

②高研班:2014 年 3 月至 2015 年 2 月(一年)

西部奖学金:录取的学员均能获得奖学金,医生 10000 元/年,护士 8000 元/年,同时免收进修费、住宿费。

报名办法:请报名者将个人简历、申请表、进修班次(西部班和高研班任选一个)、进修科目(只限选一个专业)、一位正高级职称医师推荐信、盖有单位公章的介绍信于 2013 年 4 月 30 日前寄联系人。2013 年 6 月面试(面试地点及时间另行通知)

联系地址:上海东方路 1678 号(200127)上海儿童医学中心科教部

电 话:021-38626161×83181/83082 传真:021-50904612

申请请从医院网站下载:www.scmc.com.cn

联 系 人:王老师/陆老师

上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心
美国 HOPE 基金会
2013 年 3 月