doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2411059

论著·临床研究

MTHFR 及 *GGH* 基因多态性对儿童急性淋巴细胞白血病大剂量氨甲蝶呤治疗后血药浓度及毒性的影响

滕琳霄　安琪　王磊　王楠　孔庆玲　韩蕊　王媛　刘璐
王岩　徐淑梅　史鲲鹏　仇方珊　杜惜惜　拾金蕊

（徐州医科大学附属徐州儿童医院血液肿瘤内科，江苏徐州　221002）

［摘要］**目的**　探讨急性淋巴细胞白血病（acute lymphoblastic leukemia, ALL）患儿亚甲基四氢叶酸还原酶（methylenetetrahydrofolate reductase, *MTHFR*）rs1801133 及 γ-谷氨酰水解酶（γ-glutamyl hydrolase, *GGH*）rs11545078 基因多态性对大剂量氨甲蝶呤（methotrexate, MTX）治疗后 MTX 血药浓度（plasma concentration of MTX, C_{MTX}）及药物毒性反应的影响。**方法**　选取 2021 年 1 月—2024 年 4 月就诊于徐州医科大学附属徐州儿童医院的 ALL 患儿为研究对象，采用多重聚合酶链反应技术检测 *MTHFR* rs1801133 及 *GGH* rs11545078 基因型，采用酶放大免疫分析法测定 C_{MTX}，其毒性反应按照不良事件通用术语标准 5.0 评级，分析 *MTHFR* rs1801133 及 *GGH* rs11545078 基因型与 C_{MTX} 及相关毒性反应的关系。**结果**　低危组 ALL 患儿 *MTHFR* rs1801133 基因型与 72 h C_{MTX} 升高有相关性（*P*<0.05），中高危组 *MTHFR* rs1801133 基因型与 48 h MTX C_{MTX} 升高有相关性（*P*<0.05）。*GGH* rs11545078 基因型与 48 h C_{MTX} 升高有相关性（*P*<0.05）。中高危组 ALL 患儿 *MTHFR* rs1801133 基因型与血红蛋白减少的发生有相关性（*P*<0.05），*GGH* rs11545078 基因型与血小板减少的发生有相关性（*P*<0.05）。**结论**　在用大剂量 MTX 治疗 ALL 时，可通过检测 *MTHFR* rs1801133 与 *GGH* rs11545078 基因型来预测 C_{MTX} 升高及毒性反应的发生，以便及时做出相关处理，提高安全性。　［中国当代儿科杂志，2025，27（7）：802-807］

［关键词］急性淋巴细胞白血病；氨甲蝶呤；亚甲基四氢叶酸还原酶；药物基因；毒性反应；儿童

Effects of *MTHFR* and *GGH* gene polymorphisms on plasma concentrations and toxicity following high-dose methotrexate therapy in children with acute lymphoblastic leukemia

TENG Lin-Xiao, AN Qi, WANG Lei, WANG Nan, KONG Qing-Ling, HAN Rui, WANG Yuan, LIU Lu, WANG Yan, XU Shu-Mei, SHI Kun-Peng, QIU Fang-Shan, DU Xi-Xi, SHI Jin-Rui. Department of Hematology and Oncology, Xuzhou Children's Hospital, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China (An Q, Email: anqi1974@sina.com)

Abstract: Objective　To investigate the effects of methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) rs1801133 and γ-glutamyl hydrolase (*GGH*) rs11545078 gene polymorphisms on plasma concentrations and toxicity following high-dose methotrexate (MTX) therapy in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods**　Children with ALL treated at the Xuzhou Children's Hospital of Xuzhou Medical University from January 2021 to April 2024 were selected for this study. Genotypes of *MTHFR* rs1801133 and *GGH* rs11545078 were determined using multiplex polymerase chain reaction. MTX plasma concentrations were measured by enzyme-multiplied immunoassay technique, and toxicity was graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0. The relationships between *MTHFR* rs1801133 and *GGH* rs11545078 genotypes and both MTX plasma concentrations and associated toxicities were analyzed. **Results**　In the low-risk ALL group, the *MTHFR* rs1801133 genotype was associated with increased MTX plasma concentrations at 72 hours (*P*<0.05). In the intermediate- to high-risk group, the *MTHFR* rs1801133 genotype was associated with increased MTX plasma concentrations at 48 hours (*P*<0.05), and the *GGH* rs11545078 genotype was

［收稿日期］2024-11-12；［接受日期］2025-05-22
［作者简介］滕琳霄，女，硕士研究生。
［通信作者］安琪，女，主任医师。Email：anqi1974@sina.com。

associated with increased MTX plasma concentrations at 48 hours (P<0.05). In the intermediate- to high-risk group, the *MTHFR* rs1801133 genotype was associated with the occurrence of reduced hemoglobin (P<0.05), and the *GGH* rs11545078 genotype was associated with the occurrence of thrombocytopenia (P<0.05). **Conclusions** Detection of *MTHFR* rs1801133 and *GGH* rs11545078 genotypes can be used to predict increased MTX plasma concentrations and the occurrence of toxic reactions in high-dose MTX treatment of ALL, enabling timely interventions to enhance safety.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(7): 802-807]

Key words: Acute lymphoblastic leukemia; Methotrexate; Methylenetetrahydrofolate reductase; Pharmacogenomics; Toxicity; Child

氨甲蝶呤（methotrexate, MTX）是叶酸类抗代谢药物，通过竞争性抑制二氢叶酸还原酶，阻止二氢叶酸还原为四氢叶酸，从而抑制DNA生物合成并发挥抗肿瘤作用[1-2]。其中，大剂量氨甲蝶呤（high-dose methotrexate, HD-MTX）是指MTX给药剂量>500 mg/m^2，是治疗急性淋巴细胞白血病（acute lymphoblastic leukemia, ALL）儿童髓外浸润和全身巩固的有效方法。在临床治疗过程中，会依据患儿的化疗状况对其进行不同危险度的评估，并且在HD-MTX化疗期间，也会根据患儿危险度评估结果的不同而使用不同剂量的MTX。然而，接受HD-MTX化疗的患儿经常会出现血药浓度的排泄延迟及严重的毒性反应，例如血液学毒性、肝脏毒性、肾毒性、黏膜损害、消化道反应等，均存在显著的个体差异[3-4]。

亚甲基四氢叶酸还原酶（methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR）是叶酸代谢途径的关键酶，*MTHFR* rs1801133基因突变可降低酶活性，从而影响MTX的排泄，发生严重的毒性反应[5]。另外，γ-谷氨酰水解酶（γ-glutamyl hydrolase, GGH）是一种溶酶体肽酶，能够使MTX多聚谷氨酸盐水解，转变为游离的MTX，参与MTX的代谢，*GGH*基因多态性可通过影响MTX的活性，进而影响MTX的疗效[6-7]。

当前国内外关于*MTHFR* rs1801133和*GGH* rs11545078基因多态性对ALL患儿HD-MTX化疗后发生排泄延迟及毒性反应的观点不完全一致。本研究使用回顾性研究方法分析*MTHFR*、*GGH*基因多态性与ALL患儿使用HD-MTX后出现药物排泄延迟和毒性反应的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2021年1月—2024年4月于徐州医科大学附属徐州儿童医院就诊的ALL患儿，所有患儿经诱导缓解后骨髓均完全缓解，完善血常规及肝肾功能检查均未见明显异常。诊断与分型均符合儿童ALL诊疗规范[8]。按中国儿童肿瘤协作组急性淋巴细胞白血病2020（Chinese Children's Cancer Group study ALL-2020, CCCG-ALL 2020）方案分层化疗[8]。本研究经徐州医科大学附属徐州儿童医院伦理委员会批准（伦理号：2023-S12-K12），患儿家属均签署知情同意书。

1.2 HD-MTX化疗方法

参照CCCG-ALL 2020方案[8]对ALL患儿进行治疗，化疗期间使用剂量如下：低危患儿3 g/m^2，中高危患儿5 g/m^2。HD-MTX用药方式为24 h持续静脉滴注，首先在0.5 h内给予负荷剂量（总剂量的10%，最大量500 mg），余量随后于23.5 h内持续匀速滴注。患儿均接受4次HD-MTX化疗，常规监测每次MTX输注开始后24、48、72 h的MTX血药浓度（Plasma Concentration of MTX, C_{MTX}），部分患儿需监测96 h及以上的C_{MTX}。在MTX输注42 h后开始亚叶酸钙（calciumfolinate, CF）解救治疗，每6 h重复一次，至少给药3次，以后根据C_{MTX}追加解救次数。CF剂量为15 mg/m^2（中、高危）或10 mg/m^2（低危），然后根据48、72 h C_{MTX}结果进行调整，48 h C_{MTX}>1.0 μmol/L者增加CF剂量和/或72 h C_{MTX}>0.1 μmol/L者增加CF剂量并持续至MTX低于毒性阈值。如果患儿出现明显早期毒性表现，CF解救提前到36 h。本次MTX的剂量则根据上一次24、48 h C_{MTX}进行调整（具体MTX调整剂量详见CCCG-ALL 2020方案[8]），同时对患儿口腔黏膜、胃肠道及重要脏器进行保护，治疗期间监测血常规、肝肾功能、水化、碱化尿液等。

1.3 毒性反应评估

参照美国国家癌症研究所制定的不良事件通用术语标准5.0版[2]评估MTX相关毒性。

1.4 C_{MTX}检测

MTX开始应用后24、48、72 h，采集患儿外周血2 mL，离心、取上清液，采用酶放大免疫分析法测定C_{MTX}。采用西门子SYVA血药浓度分析仪（型号：CIVA-EV-TWIN 2000）和MTX检测试剂盒（西门子医

学检验产品，批号：6L127UL），MTX排泄延迟定义为48 h C_{MTX}>1 μmol/L，72 h C_{MTX}>0.1 μmol/L[3]。

1.5 基因检测

实验中对患儿外周血样本进行DNA提取，提取后的DNA样本，采用多重聚合酶链反应技术进行文库构建，同时对多个目标区域进行扩增获得扩增子产物，然后通过接头聚合酶链反应将二代测序的接头序列引入到扩增子产物两侧得到特异性扩增子文库，通过定量和片段化分析质检合格的文库，最后在Illumina Novaseq6000 PE 150 bp平台完成高通量测序。

1.6 统计学分析

采用SPSS 26.0软件处理数据及统计学分析。正态分布计量资料用均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用两样本t检验或方差分析，非正态分布计量资料用中位数（四分位数间距）[M（P_{25}，P_{75}）]表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验或Kruskal-Wallis H检验。基因频率采用基因计数法计算，计数资料以频数和率（%）表示，组间比较采用χ^2检验。采用二元logistic回归分析基因型与患儿发生毒性反应的关系。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共纳入107例ALL患儿，其中男性64例（59.8%），女性43例（40.2%），B-ALL患儿94例（87.9%），T-ALL患儿13例（12.1%）。低危患儿19例（17.8%），中高危患儿88例（82.2%），患儿就诊时平均年龄为（6±3）岁。107例患儿中，有16例（15.0%）患儿C_{MTX}未在目标浓度范围内，剂量均根据CCCG-ALL 2020方案[8]调整。

2.2 *MTHFR* rs1801133和*GGH* rs11545078基因型分布

本研究共纳入107例ALL患儿，*MTHFR* rs1801133基因CC、CT、TT基因型分别为17例（15.9%）、58例（54.2%）、32例（29.9%），C等位基因频率为43.0%，T等位基因频率为57.0%；*GGH* rs11545078基因CC、CT、TT基因型分别为93例（86.9%）、14例（13.1%）、0例（0%），C等位基因频率为93.5%，T等位基因频率为6.5%。本研究人群基因频率及等位基因频率，经χ^2检验（χ^2=0.052，P>0.05），符合Hardy-Weinbegr分布遗传平衡法则，提示本研究资料具有群体代表性。

2.3 *MTHFR* rs1801133和*GGH* rs11545078基因型与C_{MTX}的关系

本研究中，107例患儿共接受428例次HD-MTX化疗，分别检测428例次24、48和72 h C_{MTX}。低危组患儿中，*MTHFR* rs1801133基因中TT型72 h C_{MTX}高于CC、CT型，差异有统计学意义（P<0.05）。中高危组患儿中，*MTHFR* rs1801133基因中，CT、TT型48 h C_{MTX}高于CC型，差异有统计学意义（P<0.05）；*GGH* rs11545078基因中，CT型48 h C_{MTX}高于CC型，差异有统计学意义（P<0.05）。见表1。

表1 ALL患儿各基因型HD-MTX化疗后各时间点C_{MTX}的水平 [M（P_{25}，P_{75}），μmol/L]

时间点	*MTHFR* rs1801133					*GGH* rs11545078			
	CC（n=17）	CT（n=58）	TT（n=32）	H值	P值	CC（n=93）	CT（n=14）	Z值	P值
低危组									
24 h	31.50(20.34, 45.45)	27.18(20.25, 44.19)	19.80(15.66, 30.69)	3.485	0.175	27.18(18.54, 43.92)	27.18(20.34, 34.83)	−0.212	0.832
48 h	0.23(0.14, 0.27)	0.19(0.14, 0.26)	0.24(0.19, 0.34)	4.071	0.131	0.21(0.14, 0.27)	0.23(0.18, 0.37)	−0.915	0.360
72 h	0.03(0.02, 0.08)*	0.06(0.03, 0.11)*	0.12(0.08, 0.13)	11.534	0.003	0.07(0.02, 0.12)	0.06(0.03, 0.10)	−0.450	0.653
中高危组									
24 h	56.88(40.41, 63.72)	53.82(44.73, 66.89)	50.04(39.24, 65.97)	2.962	0.227	52.92(43.20, 66.15)	52.92(41.58, 66.96)	−0.073	0.942
48 h	0.30(0.21, 0.38)	0.34(0.26, 0.44)#	0.35(0.25, 0.46)#	5.800	0.033	0.33(0.26, 0.42)	0.42(0.26, 0.57)	−2.448	0.014
72 h	0.07(0.05, 0.10)	0.08(0.04, 0.14)	0.09(0.05, 0.14)	4.384	0.112	0.08(0.05, 0.14)	0.10(0.05, 0.14)	−1.066	0.286

注：*示与TT型比较，P<0.05，#示与CC型比较，P<0.05。

2.4 *MTHFR* rs1801133和*GGH* rs11545078基因多态性与HD-MTX化疗后毒性反应的关系

107例患儿经HD-MTX化疗后，白细胞减少（≥3级）、中性粒细胞减少（≥3级）、血红蛋白减少（≥2级）、血小板减少（≥2级）、肝功能损害（≥2级）发生率分别为78.5%（84/107）、89.7%（96/

107）、93.5%（100/107）、13.1%（14/107）、39.3%（42/107），黏膜损害发生率30.8%（33/107），胃肠道反应发生率27.1%（29/107）。中高危组ALL患儿中，*MTHFR* rs1801133基因型与发生血红蛋白减少的风险相关，差异有统计学意义（*P*<0.05），*GGH* rs11545078基因型与发生血小板减少的风险相关，差异有统计学意义（*P*<0.05）。见表2。*MTHFR* rs1801133基因型中，与CC型比较，CT、TT型发生血红蛋白减少风险明显增高（*P*<0.05）。*GGH* rs11545078基因型中，CT型发生血小板减少风险较CC型明显增高（*P*<0.05）。见表3。

表2　ALL患儿各基因型HD-MTX化疗后毒性反应发生情况　［例（%）］

毒性反应	*MTHFR* rs1801133					*GGH* rs11545078			
	CC (*n*=17)	CT (*n*=58)	TT (*n*=32)	χ^2值	*P*值	CC (*n*=93)	CT (*n*=14)	χ^2值	*P*值
低危组	5(29)	11(19)	3(9)			17(18)	2(14)		
白细胞减少	2(40)	9(82)	1(33)	4.028	0.133	11(65)	1(50)	0.161	0.688
中性粒细胞减少	2(40)	9(82)	3(100)	4.740	0.094	14(82)	1(50)	0.940	0.332
血红蛋白减少	5(100)	10(91)	3(100)	1.133	0.567	16(94)	1(50)	2.408	0.121
血小板减少	0(0)	2(18)	0(0)	2.356	0.308	2(12)	1(50)	1.468	0.223
肝脏毒性	1(20)	4(36)	0(0)	2.476	0.290	4(24)	1(50)	0.578	0.447
黏膜损害	1(20)	2(18)	0(0)	1.139	0.566	2(12)	1(50)	1.468	0.223
胃肠道反应	0(0)	2(18)	0(0)	2.356	0.308	2(12)	1(50)	1.468	0.223
中高危组	12(71)	47(81)	29(91)			76(82)	12(86)		
白细胞减少	11(92)	35(74)	26(90)	3.687	0.158	63(83)	9(75)	0.405	0.525
中性粒细胞减少	10(83)	45(96)	27(93)	1.898	0.387	71(93)	10(83)	1.178	0.278
血红蛋白减少	8(67)	46(99)*	28(97)*	10.153	0.006	72(95)	11(92)	0.164	0.685
血小板减少	2(17)	6(13)	4(14)	0.120	0.942	7(9)	4(33)	4.313	0.038
肝脏毒性	5(47)	23(49)	9(31)	2.359	0.307	32(42)	5(42)	0.001	0.977
黏膜损害	6(50)	16(34)	8(28)	1.898	0.387	26(34)	4(33)	0.004	0.952
胃肠道反应	4(33)	16(34)	7(24)	0.873	0.646	24(32)	2(17)	1.217	0.270

注：*示与CC组比较，*P*<0.05。低危组及中高危组毒性反应发生率以相应组基因型数目为分母。

表3　中高危组ALL患儿各基因型与毒性反应的二元logistic回归分析

毒性反应	赋值	*B*	*SE*	Waldχ^2	*P*	*OR*	95%*CI*
血红蛋白减少							
CT	CC=0, CT=1	3.135	1.182	7.039	0.008	23.000	2.27~233.19
TT	CC=0, TT=1	2.639	1.188	4.937	0.026	14.000	1.37~143.59
血小板减少							
CT	CC=0, CT=1	1.595	0.730	4.779	0.029	4.929	1.18~20.60

注：血红蛋白减少为*MTHFR* rs1801133基因型分析，血小板减少为*GGH* rs11545078基因型分析。

3　讨论

MTX是儿童ALL的一线化疗药物，HD-MTX可有效预防ALL患儿髓外白血病的发生，C_{MTX}是反映MTX毒性的客观指标[9]。HD-MTX在临床治疗中存在较高的用药风险，MTX排泄延迟则可能导致相关的毒性反应发生。有研究发现，MTX相关代谢酶基因多态性可影响MTX的代谢，*MTHFR*和*GGH*基因参与MTX的代谢过程，且发挥着重要作用[3, 5, 7]。*MTHFR* rs1801133和*GGH* rs11545078基因突变可使酶活性下降，导致MTX给药后毒性反应的发生风险增加，包括血液学毒性、肝脏毒性、黏膜损害、胃肠道反应、急性肾损伤等[3, 5]。

目前国内外研究公认的安全阈值是C_{MTX}≤0.1 μmol/L，MTX排泄延迟定义为48 h C_{MTX}>1 μmol/L，72 h C_{MTX}>0.1 μmol/L[3]。导致排泄延迟的因素有很多，可能和患儿的生理状态、药物相互作用、相关基因变异等有关[10]。本研究发现，低危组ALL

患儿 *MTHFR* rs1801133 基因不同基因型患儿在 HD-MTX 给药后 72 h C_{MTX} 间存在差异，TT 基因型 72 h C_{MTX} 均高于 CC/CT 基因型，中高危组 ALL 患儿 *MTHFR* rs1801133 基因不同基因型患儿在 HD-MTX 给药后 48 h C_{MTX} 间存在差异，CT/TT 基因型 C_{MTX} 高于 CC 基因型，李琰等[11]的研究显示 *MTHFR* rs1801133 基因 TT 基因型 72 h C_{MTX} 高于 CC/CT 基因型，这与我们的研究结果一致，而 Haase 等[12]的研究结果则表示 CC 基因型 42、54 h C_{MTX} 高于 CT/TT 基因型。目前关于 *MTHFR* rs1801133 基因型与 C_{MTX} 的关系尚未有一致的结论，是否存在相关性还需进一步研究。关于 *MTHFR* rs1801133 基因型突变导致 MTX 排泄延迟的原因可能是，*MTHFR* rs1801133 基因中 CC 基因型占 15.9%，CT 基因型占 54.2%，TT 基因型占 29.9%，基因突变可导致酶活性下降，TT 和 CT 基因型患儿的 *MTHFR* 活性较 CC 基因型患儿下降 70% 和 40%[5, 13]，因此，我们得出携带 T 等位基因的患儿更容易导致 MTX 排泄延迟。关于 MTX 排泄延迟的发生，研究结果存在差异，可能是遗传多态性与个体差异的原因。

关于 *GGH* rs11545078 基因型与 C_{MTX} 的关系研究较少，本研究中发现中高危组 ALL 患儿 *GGH* rs11545078 基因 CC/CT 基因型患儿在 HD-MTX 给药后 48 h 的 C_{MTX} 间存在差异，CT 基因型 48 h C_{MTX} 高于 CC 基因型，72 h C_{MTX} 及低危组 ALL 患儿 48、72 h C_{MTX} 均未见明显异常。相关研究表示，*GGH* rs11545078 基因突变可致酶活性降低 67%，CC 基因型占 90.2%，CT 基因型占 9.0%，TT 基因型占 0.8%，该基因突变率低，基因突变可能对于 MTX 代谢影响较小，与 C_{MTX} 的相关性不显著[14-15]，关于 *GGH* rs11545078 与 C_{MTX} 的关系还需进一步研究。

本研究发现低危组 ALL 患儿 *MTHFR* rs1801133 基因型和 *GGH* rs11545078 基因型与 HD-MTX 化疗后出现的毒性反应差异无统计学意义，在中高危组 ALL 患儿中，*MTHFR* rs1801133 CT/TT 基因型患儿发生血红蛋白减少的风险均高于 CC 基因型，与既往研究结果一致[16-17]。*MTHFR* rs1801133 基因型与骨髓抑制的发生存在差异，与既往研究结果相似[11, 18]，这可能是因为 *MTHFR* rs1801133 基因突变致酶活性下降，细胞内叶酸活性降低、同型半胱氨酸浓度增加，干扰 DNA 合成及损伤修复，增加机体对 MTX 的敏感性并降低耐受性，从而导致 MTX 给药后出现毒性反应的风险增加[16, 19]。但同时也有相关报道认为 *MTHFR* rs1801133 基因型与 HD-MTX 化疗后出现的毒性反应无相关性[20-21]，Song 等[22]的研究结果显示 *MTHFR* rs1801133 基因型与肝脏毒性、肾毒性及黏膜损害存在相关性，在本研究中，关于白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少、肝脏毒性、黏膜损害、胃肠道反应等相关毒性反应在 ALL 患儿中与 *MTHFR* rs1801133 基因型暂未发现有统计学意义，可能与样本量较少有关，需进一步研究。Kalantari 等[23]的研究则表示 *GGH* rs11545078 基因型与 HD-MTX 化疗后毒性反应的发生无相关性，而本研究发现在中高危组 ALL 患儿中，*GGH* rs11545078 基因型与血小板减少的发生风险存在相关性，CT 基因型高于 CC 基因型，与上述研究结果不一致。目前对于 *GGH* rs11545078 基因多态性与 HD-MTX 化疗后出现毒性反应的关系研究较少，有待进一步研究。

综上所述，国内外对于 *MTHFR* rs1801133 和 *GGH* rs11545078 基因这 2 个位点的研究存在一定的差异。本研究结果显示，*MTHFR* rs1801133 和 *GGH* rs11545078 基因型可能影响 ALL 患儿 HD-MTX 化疗后 C_{MTX}，ALL 患儿可通过检测 *MTHFR* rs1801133 与 *GGH* rs11545078 基因型预测患儿可能出现的 C_{MTX} 升高及相关毒性反应的发生，及时予以对症处理，避免 MTX 排泄延迟和毒性反应的发生。因本研究所纳入的病例仅限于我院，样本量有限，有关 *MTHFR* rs1801133 和 *GGH* rs11545078 基因型对儿童 ALL 化疗出现的相关毒性反应仍有待深入研究，下一步需扩大病例样本容量，进一步进行相关研究。

作者贡献声明：滕琳霄负责收集、整理、分析数据及论文撰写；王磊负责文章设计、修改；王楠、孔庆玲、韩蕊、王媛、刘璐、王岩、徐淑梅、史鲲鹏、仇方珊、杜惜惜、拾金蕊负责整理数据；安琪负责文章的构思及修改。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

［参　考　文　献］

[1] Toksvang LN, Lee SHR, Yang JJ, et al. Maintenance therapy for acute lymphoblastic leukemia: basic science and clinical translations[J]. Leukemia, 2022, 36(7): 1749-1758. PMID: 35654820. PMCID: PMC9252897. DOI: 10.1038/s41375-022-01591-4.

[2] Tan Y, Kong Q, Li X, et al. Relationship between methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and

methotrexate drug metabolism and toxicity[J]. Transl Pediatr, 2023, 12(1): 31-45. PMID: 36798930. PMCID: PMC9926134. DOI: 10.21037/tp-22-671.

[3] Hamed KM, Dighriri IM, Baomar AF, et al. Overview of methotrexate toxicity: a comprehensive literature review[J]. Cureus, 2022, 14(9): e29518. PMID: 36312688. PMCID: PMC9595261. DOI: 10.7759/cureus.29518.

[4] Zhou Y, He H, Ding L, et al. Effects of gene polymorphisms on delayed MTX clearance, toxicity, and metabolomic changes after HD-MTX treatment in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. Eur J Pediatr, 2024, 183(2): 581-590. PMID: 37851084. DOI: 10.1007/s00431-023-05267-8.

[5] Shen Y, Wang Z, Zhou F, et al. The influence of *MTHFR* genetic polymorphisms on methotrexate therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. Open Life Sci, 2021, 16(1): 1203-1212. PMID: 34761111. PMCID: PMC8572804. DOI: 10.1515/biol-2021-0121.

[6] 孟岑, 卢雨昕, 徐刚, 等. 在儿童急性淋巴细胞白血病中大剂量氨甲蝶呤药物毒性与基因多态性的相关性研究进展[J]. 实用药物与临床, 2020, 23(6): 561-566. DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.202006020.

[7] Wang SM, Kong XY, Li M, et al. Association of *GGH* promoter methylation levels with methotrexate concentrations in Chinese children with acute lymphoblastic leukemia[J]. Pharmacotherapy, 2020, 40(7): 614-622. PMID: 32476160. DOI: 10.1002/phar.2430.

[8] Shen S, Chen X, Cai J, et al. Effect of dasatinib vs imatinib in the treatment of pediatric philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(3): 358-366. PMID: 31944221. PMCID: PMC6990720. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.5868.

[9] 宋再伟, 刘爽, 赵荣生, 等. «中国大剂量氨甲蝶呤循证用药指南»解读[J]. 中国药房, 2022, 33(16): 2032-2039. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.16.21.

[10] 赵海艳, 于芝颖, 黄琳. 骨肉瘤儿童多次大剂量氨甲蝶呤化疗后出现严重消除延迟病例分析[J]. 中国医药导刊, 2023, 25(4): 444-446. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0959.2023.04.016.

[11] 李琰, 张文靓, 姚敏, 等. *MTHFR* 基因多态性与急性淋巴细胞白血病患儿大剂量氨甲蝶呤血药浓度和不良反应的相关性研究[J]. 中国药物应用与监测, 2022, 19(1): 4-7. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8157.2022.01.002.

[12] Haase R, Elsner K, Merkel N, et al. High dose methotrexate treatment in childhood ALL: pilot study on the impact of the *MTHFR* 677C>T and 1298A>C polymorphisms on MTX-related toxicity[J]. Klin Padiatr, 2012, 224(3): 156-159. PMID: 22513795. DOI: 10.1055/s-0032-1304623.

[13] Yang B, Liu Y, Li Y, et al. Geographical distribution of *MTHFR* C677T, A1298C and *MTRR* A66G gene polymorphisms in China: findings from 15357 adults of Han nationality[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e57917. PMID: 23472119. PMCID: PMC3589470. DOI: 10.1371/journal.pone.0057917.

[14] Li M, Wang SM, Wu WS, et al. Frequency distribution of five SNPs in human *GGH* gene and their effects on clinical outcomes of Chinese pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia[J]. Pharmazie, 2020, 75(4): 142-146. PMID: 32295690. DOI: 10.1691/ph.2020.9932.

[15] 张洪洪 . *GGH* 基因多态性与氨甲蝶呤药物敏感性的关系[J]. 国际儿科学杂志, 2011, 38(5): 497-500. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2011.05.023.

[16] 杨凤英, 许吕宏, 王健, 等 . *MTHFR C677T* 基因多态性与儿童急性淋巴细胞白血病大剂量氨甲蝶呤治疗不良反应的相关性研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2023, 31(4): 967-972. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2023.04.006.

[17] Shendy K, Abdelkawy K, Ali AA, et al. The effects of genetic polymorphism on toxicity and pharmacokinetics of methotrexate in Egyptian adult patients with leukaemia or lymphoma[J]. Xenobiotica, 2024, 54(2): 95-105. PMID: 38381003. DOI: 10.1080/00498254.2024.2320778.

[18] 李菲, 尹郸丹, 周小兰, 等. 急性淋巴细胞白血病患儿 *GSTP1* 及 *MTHFR* 基因多态性对大剂量氨甲蝶呤不良反应的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(3): 723-728. PMID: 28641625. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2017.03.016.

[19] Yousef AM, Farhad R, Alshamaseen D, et al. Folate pathway genetic polymorphisms modulate methotrexate-induced toxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2019, 83(4): 755-762. PMID: 30684021. DOI: 10.1007/s00280-019-03776-8.

[20] Guo Q, Sun JL, Li R, et al. Involvement of the *ABCB1 C3435T* variant but not the *MTHFR* C677T or *MTHFR* A1298C variant in high-dose methotrexate-induced toxicity in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients in China[J]. Int J Gen Med, 2024, 17: 1221-1231. PMID: 38559593. PMCID: PMC10981894. DOI: 10.2147/IJGM.S453394.

[21] 白小红, 牛佳慧, 倪美艳, 等 . *MTHFR* 基因多态性与大剂量氨甲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. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2021.22.010.

[22] Song Z, Hu Y, Liu S, et al. The role of genetic polymorphisms in high-dose methotrexate toxicity and response in hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 757464. PMID: 34744734. PMCID: PMC8570281. DOI: 10.3389/fphar.2021.757464.

[23] Kalantari A, Zaker F, Ansari S, et al. The effect of polymorphisms of gamma-glutamyl hydrolase (*GGH*) gene on methotrexate-induced toxicity in acute lymphoblastic leukemia[J]. Toxin Rev, 2015, 34(3): 136-141. DOI: 10.3109/15569543.2015.1083033.

（本文编辑：张辉）

（版权所有©2025 中国当代儿科杂志）