

西安地区育龄妇女 MTHFR C677T 基因型分布研究*

归巧娣, 苍金荣, 宫艳艳, 高明华 (陕西省人民医院检验科, 西安 710068)

摘要:目的 拟检测西安地区育龄妇女亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)C677T 基因, 了解该地区该基因突变情况, 以期指导孕妇根据 MTHFR C677T 基因型合理补充叶酸, 从而降低新生儿的出生缺陷率。**方法** 采用现况研究方法, 以西安地区 3 492 例育龄女性为研究对象, 通过 PCR 基因芯片技术检测 MTHFR C677T 基因, 统计分析该地区基因多态性的分布特征, 并与已报道其他地区 MTHFR C677T 基因结果进行比较。**结果** 西安地区女性的 MTHFR C677T 基因 CC 型, CT 型和 TT 型频率分别为 22.91%, 48.97% 和 28.12%, 以 CT 型为主。不同年龄段和不同孕周妇女 MTHFR C677T 基因无差异($P>0.05$)。与文献报道全国多地 MTHFR 基因型比较, 西安地区与郑州 MTHFR 基因型差异无统计学意义($\chi^2=3.345, P>0.05$), 与淄博、临沂、德阳、松滋、武汉、镇江、惠州、昆明、广东、琼海和海南差异均有统计学意义($P>0.05$)。**结论** 西安地区女性 MTHFR C677T 基因多态性分布具有地域特异性, 以 CT 型为主。

关键词:育龄妇女; 亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 基因型

中图分类号: Q786 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2015)06-039-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2015.06.011

Geographical Distribution of MTHFR C677T Gene among the Gestational Age Women in Xi'an

GUI Qiao-di, CANG Jin-rong, GONG Yan-yan, GAO Ming-hua

(Department of Clinical Laboratory,

Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract: **Objective** To explore the genotype distribution of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) among gestational-age women in Xi'an. **Methods** 3 492 samples were recruited from Xi'an. The samples were collected and genomic DNA was isolated. The detections of MTHFR C677T genes were conducted with PCR gene chip technology. The distribution of gene polymorphisms of this study was analyzed and compared with some reported regions of China. **Results** The frequency of MTHFR gene CC, CT and TT were 22.91%, 48.97% and 28.12% respectively in Xi'an. There were no different of age and pregnant weeks among the women in Xi'an. This study suggested that the gene polymorphism of MTHFR among the women in Xi'an was statistically different from some other regions of China except of Zhenzhou. **Conclusion** The distribution of MTHFR C677T in Xi'an has regional specificity, the gene of CT was mainly type.

Keywords: gestational age women; methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)

我国是新生儿出生缺陷高发国家, 叶酸摄入不足或者不能被人体有效利用是导致出生缺陷的主要原因。我国推荐孕期补充叶酸量为 400 mg/天, 用以降低新生儿的出生缺陷率。亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) 是叶酸代谢的一个关键酶。它的主要功能是催化 5,10-亚甲基四氢叶酸还原为 5-甲基四氢叶酸。5-甲基四氢叶酸是组织和血清叶酸的主要形式, 参与体内多种重要的生化反应。对于 MTHFR 基因异常的人, MTHFR 酶活性明显降低, 对叶酸代谢造成障碍, 导致新生儿神经管缺陷、唐氏综合症及唇腭裂等疾病的发病风险明显增高。对于这类人需要补充更多的叶酸才能达到预期的效果。在中国人群中 MTHFR 基因异常发生率高

达 17%~47%。本研究拟检测西安地区育龄妇女 MTHFR C677T 基因, 了解本地区该基因突变情况, 以期指导孕妇根据 MTHFR 基因型合理补充叶酸, 从而降低新生儿的出生缺陷率。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取自 2013 年 12 月~2014 年 12 月间, 在陕西省人民医院进行孕前与孕期检查的无亲缘关系女性 3 492 例, 其中孕妇 3 004 人。

1.2 试剂和仪器 MTHFR C677T 基因检测试剂盒由上海百奥科技有限公司生产, 基因扩增仪型号为 ABI7500 型荧光定量 PCR 仪(美国)。

1.3 方法 采集受检者 2 ml EDTA 抗凝血, 按照试剂盒说明书进行基因组 DNA 提取, 按下列条件进行 PCR 扩增, 扩增条件: 50℃ 5 min; 94℃ 5

* 作者简介: 归巧娣(1978-), 女, 硕士研究生, 副主任医师, 主要从事临床微生物研究, Tel: 13649200365。

min;94℃ 25 s,56℃ 25 s,72℃ 25 s,35 个循环;72℃ 5 min。随后根据试剂盒说明进行杂交,判读结果。

1.4 统计学分析 对研究人群进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验后,采用 SPSS 18.0 软件对所有数据进行统计分析,并将西安地区 MTHFR 基因分布频率分别与文献报道山东淄博、临沂,四川省德阳市,河南省郑州市,江苏省镇江市,广东省惠州市,海南省琼海市,湖北松滋,湖北武汉,云南昆明的 MTHFR 基因分布频率相比较,两地区间的基因多态性频率分布的差异比较采用 4 格表卡方检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Hardy-Weinberg 平衡分析 见表 1。对收集的西安地区女性 MTHFR C677T 检测数据进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验($\chi^2=1.125\ 246$, $P>0.05$),说明群体基因遗传平衡,数据来自同一蒙德尔群体,检验结果符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验,该样本具有区域群体代表性。

表 1 西安地区女性 MTHFR C677T 基因 Hardy-Weinberg 遗传平衡分析					
基 因	CC	CT	TT	χ^2	P 值
实际频数	800	1 710	982		
预计频数	784.371 4	1 741.257	966.371 4	1.125 246	0.288 792
基因频率	0.229 095	0.489 691	0.281 214		

2.2 西安地区不同年龄育龄妇女 MTHFR C677T 基因分布情况 见表 2。西安地区育龄妇女 MTHFR C677T 基因 CC 型、CT 型和 TT 型频率分别为 22.91%(800/3 492),48.97%(1 710/3 492)和 28.12%(982/3 492)。将受试者分为 3 个年龄组,不同年龄组基因型进行卡方分析, $\chi^2=6.159$, $P>0.05$,说明西安地区不同年龄段妇女 MTHFR C677T 基因无差异。

表 2 西安地区不同年龄育龄妇女 MTHFR C677T 基因分布				
年龄	基因型			合计
	CC	CT	TT	
<25 岁	158	303	206	667
25~35 岁	597	1 309	711	2 617
>35 岁	45	98	65	208
合 计	800	1 710	982	3 492

2.3 西安地区不同孕周孕妇 MTHFR C677T 基因分布情况 见表 3。受试者中有 3 004 例孕妇,根据孕周分为早、中、晚孕 3 组,不同孕期 MTHFR C677T 基因进行卡方检验, $\chi^2=2.109\ 88$, $P>$

0.05,说明西安地区不同孕期孕妇 MTHFR C677T 基因无差异。

表 3 西安地区不同孕周孕妇 MTHFR C677T 基因分布				
孕期	基因型			合计
	CC	CT	TT	
早孕	202	452	255	909
中孕	487	999	570	2 056
晚孕	6	21	12	39
合计	695	1 472	837	3 004

2.4 西安地区与文献报道全国其他地区 MTHFR C677T 基因型比较 见表 4。参考相关文献报道数据^[1~12],本研究西安地区数据与淄博等全国其他 12 个地区数据进行比较,西安地区与郑州 MTHFR C677T 基因型差异无统计学意义($\chi^2=3.345$, $P>0.05$),与淄博、临沂、德阳、松滋、武汉、镇江、惠州、昆明、广东、琼海和海南比较差异均有统计学意义($P>0.05$)。

表 4 西安地区与文献报道全国其他地区 MTHFR C677T 基因型比较[n(%)]					
地区	MTHFR C677T 基因型			χ^2 值	P 值
	CC	CT	TT		
西安(本研究)	800(22.9)	1 710(49.0)	982(28.1)		
淄博 ^[1]	130(12.5)	457(43.9)	454(43.6)	107.506	<0.05
临沂 ^[2]	138(16.7)	398(48.2)	289(35.1)	22.630	<0.05
郑州 ^[3]	46(18.5)	123(49.4)	80(32.1)	3.345	0.188
德阳 ^[4]	1 047(40.7)	1 171(45.5)	355(13.8)	295.442	<0.05
松滋 ^[5]	429(39.8)	482(44.8)	166(15.4)	143.598	<0.05
武汉 ^[6]	1 069(36.9)	1 367(47.1)	463(16.0)	210.147	<0.05
镇江 ^[7]	877(30.4)	1 378(47.8)	630(21.8)	58.849	<0.05
惠州 ^[8]	186(51.8)	134(37.3)	39(10.9)	151.985	<0.05
昆明 ^[9]	116(39.1)	139(46.8)	42(14.1)	49.581	<0.05
广东 ^[10]	578(51.4)	463(41.2)	83(7.4)	400.992	<0.05
琼海 ^[11]	756(61.9)	390(31.9)	75(6.2)	670.664	<0.05
海南 ^[12]	6 004(57.0)	3 543(33.6)	986(9.4)	1 450.689	<0.05

3 讨论 人类 MTHFR 基因位定位于染色体 1p36.3,全长 1 980 bp,已有研究发现 MTHFR 基因存在多种突变类型,该基因第 4 外显子上的第 677 个核苷酸上发生了 C→T 突变(C677T),此突变使该基因位点处产生了 HinfI 限制性酶识别序列,导致所编码的缬氨酸替代了原有的丙氨酸,其结果是增加了 MTHFR 的遇热不稳定性,使 MTHFR 酶活性明显下降。MTHFR C677T 在世界范围内具有相对较高的突变频率,在中国人群中该位点突变型频率高达 17%~47%。

MTHFR C677T 基因型是 TT 型的个体, MTHFR 活性下降 60%~70%。该酶的活性降低可限制体内同型半胱氨酸向甲硫氨酸的转化, 体内低甲基化水平, 增加了神经管畸形、唐氏综合症、先天性心脏病等出生缺陷的发生率, 也增加了孕期可能发生习惯性流产、妊娠期高血压等疾病的风险。

本研究首次对西安地区育龄妇女进行了大样本流行病学调查, 并与各地报道数据进行比较, 结果显示西安地区 MTHFR C677T 基因型与临近地区郑州 MTHFR C677T 基因型无统计学差异, 而与淄博、临沂、德阳、松滋、武汉、镇江、惠州、昆明、广东、琼海和海南地区差异均有统计学意义。同时 MTHFR 纯合突变基因 TT 型在地域分布上具有北高南低的趋势, 这种显著的地域差异与我国神经管畸形发病率北高南低的情况相一致。分析可能与人们长期生活环境与饮食习惯等多种因素造成基因突变有关。有研究表明, T 基因型女性在未服用叶酸增补剂及低叶酸饮食的情况下, 其胎儿唇腭裂的发生风险均会增加。反之, 如果能够补服叶酸增补剂、提高饮食中叶酸的含量则可以降低胎儿唇腭裂的发生风险^[13]。因此了解各地人群不同的基因多态性等人群遗传特征与分布特征, 有利于各地因地制宜地制定针对性的政策, 如通过对育龄女性进行遗传筛查; 针对存在叶酸代谢障碍的遗传风险人群, 采取增加营养素补充、加强红细胞叶酸水平监测; 提高产前筛查和孕期管理依从性等干预措施, 降低新生儿出生缺陷的发生。

参考文献:

- [1] 从玉英, 鲁衍强, 芮欣忆, 等. 淄博市汉族女性亚甲基四氢叶酸还原酶和甲硫氨酸合成酶还原酶基因多态性分布研究[J]. 现代妇产科进展, 2012, 21(10): 779-781.
Cong YY, Lu YQ, Rui XY, et al. Study on the methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase reductase polymorphism among the han women in Zibo City[J]. Progress in Obstetrics and Gynecology, 2012, 21(10): 779-781.
- [2] 张艳丽, 鲁衍强, 李华锋, 等. 临沂地区汉族女性 MTHFR 和 MTRR 基因多态性分布及其与同型半胱氨酸水平的相关性[J]. 中华医学遗传学杂志, 2012, 29(6): 705-708.
Zhang YL, Lu YQ, Li HF, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase reductase gene polymorphisms in ethnic Han women from Linyi[J]. Chin J Med Genet, 2012, 29(6): 705-708.
- [3] 何燕霞, 巩姣梅, 沈勇, 等. 河南省育龄女性叶酸利用能力现状研究[J]. 实用检验医师杂志, 2012, 4(1): 6-10.
He YX, Gong JM, Shen Y, et al. The study of folicac-

id usage in women of childbearing age in Henan province[J]. Chinese Journal of Laboratory Pathologist, 2012, 4(1): 6-10.

- [4] 张勇, 朱正英, 王玮, 等. 四川德阳地区汉族女性人群 MTHFR 和 MTRR 基因多态性研究[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(6): 631-634.
Zhang Y, Zhu ZY, Wang W, et al. Polymorphism of MTHFR and MTRR among Han Women in Sichuan [J]. Chinese Journal of Evidence-based Medicine, 2012, 12(6): 631-634.
- [5] 罗秀莉, 鲁衍强, 郭文竹, 等. 湖北松滋市汉族女性 MTHFR 和 MTRR 基因多态性分布[J]. 公共卫生与预防医学杂志, 2014, 25(2): 29-32.
Luo XL, Lu YQ, Guo WZ, et al. Geographical distribution of MTHFR C677T, A1298C and MTRR A66G gene polymorphisms among the Han gestational age women in Songzi city [J]. J Pub Health and Prev Med, 2014, 25(2): 29-32.
- [6] 王维鹏, 鲁衍强, 芮欣忆, 等. 湖北省汉族女性亚甲基四氢叶酸还原酶和甲硫氨酸合成酶还原酶基因多态性分布研究[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(1): 142-145.
Wang WP, Lu YQ, Rui XY, et al. Study on the distribution of gene polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase reductase among the Han women in Hubei province[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2013, 28(1): 142-145.
- [7] 杨彦, 鲁衍强, 芮欣忆, 等. 镇江市汉族女性 MTHFR 和 MTRR 基因多态性分布研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2012, 32(9): 1250-1253.
Yang Y, Lu YQ, Rui XY, et al. Study on the MTHFR and MTRR polymorphism among the Han women in Zhenjiang city [J]. Acta Universitatis Medicinalis Nanjing (Medical Sciences), 2012, 32(9): 1250-1253.
- [8] 高利洁, 鲁衍强, 芮欣忆, 等. 惠州汉族女性亚甲基四氢叶酸还原酶和甲硫氨酸合成酶还原酶的基因多态性分布[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2013, 34(1): 140-143.
Gao LJ, Lu YQ, Rui XY, et al. Polymorphism distribution of methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase reductase among the Han women in Huizhou[J]. Journal of SUN YAT-SEN University (Medical Sciences), 2013, 34(1): 140-143.
- [9] 万莉娟, 鲁衍强, 芮欣忆, 等. 云南省汉族女性亚甲基四氢叶酸还原酶和甲硫氨酸合成酶还原酶基因多态性分布研究[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(5): 46-50.
Wan LJ, Lu YQ, Rui XY, et al. Study on methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase reductase polymorphisms among the Han women in Yunnan province[J]. China Journal of Modern Medicine, 2013, 23(5): 46-50.

(下转 45 页)

(上接 41 页)

- [10] 尹爱华,鲁衍强,芮欣忆,等.广东省女性亚甲基四氢叶酸还原酶和甲硫氨酸合成酶还原酶基因多态性分布研究[J].中国公共卫生,2012,28(增刊):44-46.
Yin AH, Lu YQ, Rui XY, et al. Study on methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase reductase polymorphisms among the women in Guangdong province[J]. Chinese Journal of Public Health, 2012, 28: 44-46.
- [11] 颜珠苗,鲁衍强,李 瑛,等.琼海市汉族女性 MTHFR 和 MTRR 基因多态性分布研究[J].海南医学院学报,2013,19(1):18-20.
Yan ZM, Lu YQ, Li Y, et al. Polymorphisms of MTHFR and MTRR among the Han nationality women in Qionghai city[J]. Journal of Hainan Medical University, 2013, 19(1): 18-20.

- [12] 劳海红,贺宪民.海南省汉族和黎族妇女亚甲基四氢叶酸还原酶和甲硫氨酸合成酶还原酶基因多态性分布研究[J].中国计划生育学杂志,2011,19(11):655-657.
Lao HH, He XM. Study on methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase reductase gene polymorphisms among the Han and Li women in Hainan province[J]. Chin J Fam Plann, 2013, 19(11): 655-657.
- [13] Ali A, Singh SK, Raman R. MTHFR 677TT alone and IRF6 820GG together with MTHFR 677CT, but not MTHFR A1298C, are risks for nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in an Indian population[J]. Genet Test Mol Bioma, 2009, 13(3): 355-360.

收稿日期:2015-04-09

修回日期:2015-05-09