

# 接受主动免疫治疗的习惯性流产患者 MTHFR 基因 C677T 及 A1298C 突变与妊娠结局的相关性分析

沈娟, 舒晓芳 (绵阳市中心医院妇产科, 四川绵阳 621000)

**摘要:** 目的 研究主动免疫治疗习惯性流产女性的妊娠结局和亚甲基四氢叶酸还原酶 (5,10-methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) 基因 C677T 及 A1298C 突变相关性。方法 研究采取前瞻性研究, 选取 2017 年 1 月~2019 年 2 月绵阳市中心医院收治的 120 例习惯性流产患者作为研究对象, 另选取正常妊娠人群 120 例作为对照组, 习惯性流产患者均采取主动免疫进行治疗, 比较观察组、对照组的 MTHFR 基因 C677T 和 A1298C 突变情况, 以及 MTHFR 基因 C677T 和 A1298C 突变与主动免疫治疗后的妊娠结局的相关性, 分析造成患者习惯性流产以及治疗后不良结局的危险因素。结果 通过对患者的 hardy-weinberg 平衡检验分析, 患者的 MTHFR 基因 C677T 位点基因多态性分布符合 hardy-weinberg 平衡 ( $\chi^2=0.062$ ,  $P=0.776$ ), 数据来自同一个样本群体。观察组与对照组的文化程度 ( $\chi^2=5.002$ ,  $P=0.025$ )、孕次 ( $\chi^2=138.947$ ,  $P=0.000$ )、丈夫饮酒 ( $\chi^2=12.343$ ,  $P=0.000$ )、生殖道感染 ( $\chi^2=60.828$ ,  $P=0.000$ )、孕期被动吸烟 ( $\chi^2=5.822$ ,  $P=0.016$ )、噪音影响 ( $\chi^2=7.680$ ,  $P=0.006$ )、噪音影响程度 ( $\chi^2=8.848$ ,  $P=0.003$ )、C677T 位点基因型 ( $\chi^2=7.651$ ,  $P=0.022$ ) 及等位基因 ( $\chi^2=8.861$ ,  $P=0.003$ ) 之间的差异均有统计学意义。通过多因素分析, 文化程度为初中及以下、丈夫饮酒、生殖道感染、孕期被动吸烟、噪音影响以及噪音影响程度在 6 h/d 以上、C677T 位点基因型为 CT 和 TT, C677T 位点等位基因为 T 均是造成患者习惯性流产的独立危险因素。经过免疫治疗后, 随访一年, 随访率为 100%, 无失访患者。所有患者均顺利妊娠, 其中 79 例成功妊娠, 41 例再次流产。再次流产组以及成功妊娠组患者的文化程度 ( $\chi^2=33.812$ ,  $P=0.000$ )、丈夫饮酒 ( $\chi^2=4.081$ ,  $P=0.043$ )、生殖道感染 ( $\chi^2=7.667$ ,  $P=0.006$ )、孕期被动吸烟 ( $\chi^2=10.142$ ,  $P=0.001$ )、噪音影响 ( $\chi^2=4.321$ ,  $P=0.038$ )、噪音影响程度 ( $\chi^2=6.421$ ,  $P=0.011$ )、C677T 位点基因型 ( $\chi^2=37.591$ ,  $P=0.000$ ) 及等位基因 ( $\chi^2=8.032$ ,  $P=0.005$ ) 之间的差异均有统计学意义。通过多因素分析, 文化程度为初中及以下、丈夫饮酒、生殖道感染、孕期被动吸烟、噪音影响以及噪音影响程度在 6 h/d 以上、C677T 位点基因型为 TT 和 CT, C677T 位点等位基因为 T 均是造成患者主动免疫治疗后再次流产的独立危险因素。结论 MTHFR 基因 C677T 位点的等位基因以及基因型的突变对习惯性流产以及主动免疫治疗后的不良妊娠结局具有促进作用, 建议对此类患者进行治疗中加强干预。

**关键词:** 亚甲基四氢叶酸还原酶基因; C677T; A1298C; 主动免疫; 习惯性流产

中图分类号: R714.21; Q754 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 03-032-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.03.008

## Correlation between MTHFR Gene C677T and A1298C Mutations and Pregnancy Outcome in Habitual Abortion Patients Receiving Active Immunotherapy

SHEN Juan, SHU Xiao-fang

(Department of Obstetrics and Gynecology, Mianyang Central Hospital, Sichuan Mianyang 621000, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the relationship between MTHFR C677T and A1298C mutations in women with habitual abortion receiving active immunotherapy. **Methods** In this prospective study, 120 patients with habitual abortion in the Central Hospital of Mianyang City from January 2017 to February 2019 were selected as the research objects, and another 120 cases of normal pregnancy were selected as the control group. Patients with habitual abortion were treated with active immunization. MTHFR gene C677T and A1298C mutations were compared between the observation group and the control group, as well as the correlation between MTHFR gene C677T and A1298C mutations and pregnancy outcomes after active immunotherapy, and analysed the risk factors of habitual abortion and adverse outcomes after treatment. **Results** According to hardy Weinberg equilibrium test, the MTHFR gene C677T polymorphism distribution was in accordance with Hardy Weinberg equilibrium ( $\chi^2=0.062$ ,  $P=0.776$ ), and the data were from the same sample group. The education level ( $\chi^2=5.002$ ,  $P=0.025$ ), times of pregnancy

作者简介: 沈娟 (1985-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 产科疑难杂症。

通讯作者: 舒晓芳 (1977-), 女, 汉族, 四川仁寿, 本科, 副主任医师, 主要从事产科各种疑难杂症研究。

( $\chi^2 = 138.947$ ,  $P = 0.000$ ), husband drinking ( $\chi^2 = 12.343$ ,  $P = 0.000$ ), reproductive tract infection ( $\chi^2 = 60.828$ ,  $P = 0.000$ ), passive smoking during pregnancy ( $\chi^2 = 5.822$ ,  $P = 0.025$ ), noise impact ( $\chi^2 = 7.680$ ,  $P = 0.006$ ), degree of noise impact ( $\chi^2 = 8.848$ ,  $P = 0.003$ ), C677T locus genotype of observation group and control group were significantly different. There were statistically significant differences in gender ( $\chi^2 = 7.651$ ,  $P = 0.022$ ) and allele ( $\chi^2 = 8.861$ ,  $P = 0.003$ ); by multivariate analysis, education level was junior high school or below, husband drinking, reproductive tract infection, passive smoking during pregnancy, noise influence and noise in 6 after immunotherapy, the patients were followed up for 1 year, and the follow-up rate was 100%. All patients were pregnant successfully, including 79 cases of successful pregnancy, 41 cases of abortion again. The education level ( $\chi^2 = 33.812$ ,  $P = 0.000$ ), husband drinking ( $\chi^2 = 4.081$ ,  $P = 0.043$ ), reproductive tract infection ( $\chi^2 = 7.667$ ,  $P = 0.006$ ), passive smoking during pregnancy ( $\chi^2 = 10.142$ ,  $P = 0.001$ ), noise impact ( $\chi^2 = 4.321$ ,  $P = 0.038$ ), degree of noise impact ( $\chi^2 = 6.421$ ,  $P = 0.011$ ), C677T locus of the patients in the re abortion group and the successful pregnancy group. There were significant differences in genotype ( $\chi^2 = 37.591$ ,  $P = 0.000$ ) and allele ( $\chi^2 = 8.032$ ,  $P = 0.005$ ). By multivariate analysis, education level of junior high school or below, pregnancy times, husband drinking, reproductive tract infection, passive smoking during pregnancy, noise influence and noise more than 6 h / D, C677T genotype TT, CT and C677T allele T were independent risk factors for re abortion after active immunotherapy. **Conclusion** The mutation of C677T allele and genotype of MTHFR gene could promote habitual abortion and adverse pregnancy outcome after active immunotherapy. It is suggested to strengthen intervention in the treatment of such patients.

**Keywords:** MTHFR gene; C677T; A1298C; active immunization; habitual abortion

习惯性流产主要是指自然流产3次及以上的患者<sup>[1]</sup>, 流行病学调查显示<sup>[2]</sup>, 习惯性流产的发病率为1%~5%。研究认为, 习惯性流产主要是由于夫妻之间的白细胞抗原相容性增加, 母体免疫识别功能异常, 封闭性抗体功能不足, 胚胎排异性增强, 进而造成患者的流产。针对患者的免疫功能的治疗, 其治疗率为80%~90%, 但是仍有部分患者的治疗效果不够理想, 复发率较高。随着精准医学的研究深入, 有报道指出<sup>[3]</sup>, 基因多态性是导致个体在临床疾病发病风险以及治疗效果差异的重要物质基础。在基因的多态性研究中, 5, 10-亚甲基四氢叶酸还原酶(5,10-methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)基因位点的多态性是造成患者习惯性流产的重要原因。临床研究发现, MTHFR是叶酸代谢过程中的关键限速酶, 而MTHFR基因的突变会造成机体的叶酸代谢障碍, 有研究指出, 叶酸代谢障碍是早期流产的重要危险因素<sup>[4]</sup>, 本研究主要通过主动免疫治疗习惯性流产女性的妊娠结局和MTHFR基因C677T及A1298C突变相关性分析, 为临床治疗提供科学依据。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 本研究采取前瞻性研究, 选取2017年1月~2019年2月我院收治的120例习惯性流产患者作为观察组, 年龄20~35岁, 平均年龄 $26.33 \pm 2.33$ 岁; 流产次数3~5次, 平均 $3.55 \pm 1.06$ 次; 孕次3~5次, 孕次平均为 $4.11 \pm 1.26$ 次。另选取正常妊娠人群120例作为对照组, 其年龄在21~36岁, 平均年龄 $26.41 \pm 2.27$ 岁, 孕次1~3次, 孕次平均为 $1.39 \pm 0.45$ 次。所有研究对象均签署知情同意书, 并经伦理委员会论证通过。

患者入选标准: ①符合习惯性流产诊断标准<sup>[6]</sup>; ②夫妻双方染色体正常; ③宫颈分泌物检查排除生殖道感染; ④连续流产次数在3次以上; ⑤超声显示器排卵正常。排除标准: ①3个月内使用过内分泌激素或维生素D; ②配偶精液异常; ③月经周期异常; ④自身免疫性疾病。

**1.2 仪器与试剂** 噪音影响程度采用噪声测试仪(恒升电子, SMART)进行测定, 半巢式聚合酶链式反应采用迈瑞Nested-PCR仪器。

**1.3 方法** 观察组患者经过主动免疫治疗, 治疗周期为3周1次, 共治疗4次。在整个治疗过程中患者均进行避孕, 治疗完成后患者再次妊娠。

MTHFR基因C677T, A1298C突变情况检测: 分别对两组患者采集血样, 纯化血浆DNA。根据Genebank发布的人C677T和A1298C突变基因序列采用Primer 5.0软件分别对相关位点设计引物。C677T上游引物设定为: 5'-CAAAGGCCACCCCGGAGC-3', 下游引物设定为: 5'-AGGAGCTGCGGTGAGAG-3', A1298C上游引物设定为: 5'-CTTTGGGAGCTAAGGACTACTACTAC-3', 下游引物设定为: 5'-CACTTTGTGACCATTCCGGTTG-3'进行扩增。PCR反应体系为25  $\mu$ l, 其中含10  $\times$  buffer 2.5  $\mu$ l、dNTPS 1  $\mu$ l、Taq DNA聚合酶 0.4  $\mu$ l、DNA模板 1  $\mu$ l、引物 1  $\mu$ l、ddH<sub>2</sub>O补足。扩增方法: 95  $^{\circ}$ C条件下预变性5 min, 94  $^{\circ}$ C变性0.5 min, 50~60  $^{\circ}$ C退火时间30s, 72  $^{\circ}$ C延伸10 min, 一共35个循环。通过试剂盒对目标片段回收, 处理后通过DNA测序仪完成测定。基因的分型采用半巢式聚合酶链式反应, 样本的基因进行多态性分型。记录两组研究对象MTHFR基因C677T, A1298C位点基因型。

1.4 统计学分析 采用 SPSS21.0 软件进行数据分析。正态分布的计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 两组间比较采用  $t$  检验, 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 采用 logistic 回归分析研究习惯性流产发生的危险因素及主动免疫治疗失败的危险因素, 基因频率的观察值以及预测值的比较采用 Hardy-Weinberg 平衡检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 Hardy-Weinberg 平衡检验 通过对患者的 Hardy-Weinberg 平衡检验分析, 患者的 MTHFR 基因

C677T 位点基因多态性分布符合 hHardy-Weinberg 平衡 ( $\chi^2=0.062$ ,  $P=0.776$ ), 数据来自同一个样本群体。

2.2 习惯性流产发生的单因素及 logistic 回归分析 见表 1。观察组与对照组的文化程度 ( $\chi^2=5.002$ ,  $P=0.025$ )、孕次 ( $\chi^2=138.947$ ,  $P=0.000$ )、丈夫饮酒 ( $\chi^2=12.343$ ,  $P=0.000$ )、生殖道感染 ( $\chi^2=60.828$ ,  $P=0.000$ )、孕期被动吸烟 ( $\chi^2=5.822$ ,  $P=0.025$ )、噪音影响 ( $\chi^2=7.680$ ,  $P=0.006$ )、噪音影响程度 ( $\chi^2=8.848$ ,  $P=0.003$ )、C677T 位点基因型 ( $\chi^2=7.651$ ,  $P=0.022$ ) 及等位基因 ( $\chi^2=8.861$ ,  $P=0.003$ ) 之间的差异均有统计学意义。

表 1 习惯性流产发生的单因素分析 [ $n(\%)$ ]

分类	观察组 ( $n=120$ )	对照组 ( $n=120$ )	$\chi^2$	$P$
年龄				
≥ 30 岁	7(5.83)	12(10.00)	1.429	0.232
< 30 岁	113(94.17)	108(90.00)		
孕次				
≥ 4 次	88(73.33)	0(0.00)	138.947	0.000
< 4 次	32(26.67)	120(100.00)		
文化程度				
高中及以上	75(62.50)	91(75.83)	5.002	0.025
初中及以下	45(37.50)	29(24.17)		
丈夫饮酒				
是	96(80.00)	114(95.00)	12.343	0.000
无	24(20.00)	6(5.00)		
生殖道感染				
是	83(69.17)	23(19.17)	60.828	0.000
无	37(30.83)	97(80.83)		
孕期被动吸烟				
是	100(83.33)	112(93.33)	5.822	0.016
无	20(16.67)	8(6.67)		
噪音影响				
是	92(76.67)	108(90.00)	7.680	0.006
无	28(23.33)	12(10.00)		
噪音影响程度 (h/day)				
0~6	92(76.67)	109(90.83)	8.848	0.003
> 6	28(23.33)	11(9.17)		
C677T 位点基因型				
CC	41(34.17)	62(51.67)	7.651	0.022
CT	45(37.50)	35(29.17)		
TT	34(28.33)	23(19.17)		
C677T 位点等位基因				
C	127(52.92)	159(66.25)	8.861	0.003
T	113(47.08)	81(33.75)		
A1298C 位点基因型				
AA	69(57.50)	64(53.33)	2.192	0.334
AC	38(31.67)	35(29.17)		
CC	13(10.83)	21(17.50)		
A1298C 位点等位基因				
A	176(73.33)	163(67.92)	1.701	0.193
C	64(26.67)	77(32.08)		

2.3 习惯性流产发生的多因素 logistic 回归分析 见表 2。通过多因素分析, 文化程度为初中及以下 ( $OR=1.131$ ,  $95\%CI 1.021\sim1.252$ )、丈夫饮酒 ( $OR=1.119$ ,  $95\%CI 1.030\sim1.214$ )、孕次  $\geq 4$  次 ( $OR=1.571$ ,  $95\%CI 1.144\sim2.159$ )、生殖道感

染 ( $OR=3.766$ ,  $95\%CI 1.381\sim10.273$ )、孕期被动吸烟 ( $OR=3.010$ ,  $95\%CI 1.504\sim6.025$ )、噪音影响 ( $OR=15.014$ ,  $95\%CI 1.477\sim152.579$ ) 以及噪音影响程度在 6 h/day 以上 ( $OR=22.466$ ,  $95\%CI 3.109\sim162.331$ )、C677T 位点基因型

为 TT (OR=21.977, 95%CI 2.055~235.013)、9.385~324.680) 均是造成患者习惯性流产的独立危险因素。  
CT (OR=20.328, 95%CI 1.828~226.069),  
C677T 位点等位基因为 T (OR =55.202, 95%CI

表 2 习惯性流产发生的多因素 logistic 回归分析

变 量	回归系数 $\beta$	标准误 SE	Wald 值	P	Exp ( $\beta$ )	95%CI
文化程度	0.123	0.052	5.595	0.018	1.131	1.021~1.252
丈夫饮酒	0.112	0.042	7.111	0.008	1.119	1.030~1.214
孕次	0.452	0.162	7.785	0.005	1.571	1.144~2.159
生殖道感染	1.326	0.512	6.707	0.010	3.766	1.381~10.273
孕期被动吸烟	1.102	0.354	9.691	0.002	3.010	1.504~6.025
噪音影响	2.709	1.183	5.244	0.022	15.014	1.477~152.579
噪音影响程度	3.112	1.009	9.513	0.002	22.466	3.109~162.331
C677T 位点基因型 TT	3.090	1.209	6.532	0.011	21.977	2.055~235.013
C677T 位点基因型 CT	3.012	1.229	6.006	0.014	20.328	1.828~226.069
C677T 位点等位基因	4.011	0.904	19.686	0.000	55.202	9.385~324.680

表 3 再次流产单因素分析

变量	分类	再次流产组 (n=41)	成功妊娠组 (n=79)	$\chi^2$	P
年龄	$\geq 30$ 岁	20(48.78)	45(56.96)	0.731	0.394
	$< 30$ 岁	21(51.22)	34(43.04)		
孕次	$\geq 4$ 次	29(70.73)	59(74.68)	0.216	0.642
	$< 4$ 次	12(29.27)	20(25.32)		
文化程度	高中及以上	11(26.83)	64(81.01)	33.812	0.000
	初中及以下	30(73.17)	15(18.99)		
丈夫饮酒	是	37(90.24)	59(74.68)	4.081	0.043
	无	4(9.76)	20(25.32)		
生殖道感染	是	35(85.37)	48(60.76)	7.667	0.006
	无	6(14.63)	31(39.24)		
孕期被动吸烟	是	28(68.29)	72(91.14)	10.142	0.001
	无	13(31.71)	7(8.86)		
噪音影响	是	36(87.80)	56(70.89)	4.321	0.038
	无	5(12.20)	23(29.11)		
噪音影响程度 (h/day)	0~6	37(90.24)	55(69.62)	6.421	0.011
	$> 6$	4(9.76)	24(30.38)		
C677T 位点基因型	CC	6(14.63)	35(44.30)	37.591	0.000
	CT	21(51.22)	24(30.38)		
	TT	14(34.15)	20(25.32)		
C677T 位点等位基因	C	33(40.25)	94(59.49)	8.032	0.005
	T	49(59.75)	64(40.51)		
A1298C 位点基因型	AA	26(63.41)	43(54.43)	2.418	0.299
	AC	13(31.71)	25(31.65)		
	CC	2(4.88)	11(13.92)		
A1298C 位点等位基因	A	65(79.27)	111(70.25)	2.241	0.134
	C	17(20.73)	47(29.75)		



2.4 观察组妊娠结局 经过免疫治疗后,随访1年,随访率为100%,无失访患者。所有患者均顺利妊娠,其中79例成功妊娠,41例再次流产。

2.5 主动免疫治疗后再次流产单因素分析 见表3。再次流产组以及成功妊娠组患者的文化程度( $\chi^2=33.812$ ,  $P=0.000$ )、丈夫饮酒( $\chi^2=4.081$ ,  $P=0.043$ )、生殖道感染( $\chi^2=7.667$ ,  $P=0.006$ )、孕期被动吸烟( $\chi^2=10.142$ ,  $P=0.001$ )、噪音影响( $\chi^2=4.321$ ,  $P=0.038$ )、噪音影响程度( $\chi^2=6.421$ ,  $P=0.011$ )、C677T位点基因型( $\chi^2=37.591$ ,  $P=0.000$ )及等位基因( $\chi^2=8.032$ ,  $P=0.005$ )之间的差异均有统计学意义。

2.6 主动免疫治疗后再次流产多因素分析 见

表4 主动免疫治疗后再次流产多因素分析

变量	回归系数 $\beta$	标准误 SE	Wald 值	$P$	Exp ( $\beta$ )	95%CI
文化程度	1.485	0.503	8.716	0.003	4.415	1.647~11.833
丈夫饮酒	1.917	0.813	5.560	0.018	6.801	1.382~33.464
生殖道感染	1.681	0.903	3.465	0.063	5.371	0.915~31.528
孕期被动吸烟	1.792	0.649	7.624	0.006	6.001	1.682~21.414
噪音影响	1.941	0.678	8.196	0.004	6.966	1.844~26.308
噪音影响程度	1.844	0.628	8.622	0.003	6.322	1.846~21.647
C677T 位点基因型 TT	1.454	0.523	7.729	0.005	4.280	1.536~11.93
C677T 位点基因型 CT	1.902	0.732	6.751	0.009	6.699	1.596~28.127
C677T 位点等位基因	1.699	0.458	13.761	0.000	5.468	2.228~13.419

### 3 讨论

人类的 MTHFR 基因主要位于染色体 Iq36.3, 主要包含 10 个内含子以及 11 个外显子。在 MTHFR 基因 C677T 突变过程中, 碱基 C 逐步变异为 T, 造成患者的丙氨酸与缬氨酸之间的转换, 叶酸代谢过程中的酶类物质的活性下降, 同时也会造成酶类物质对热的反应性发生改变, 是 MTHFR 基因重要的不耐热错义突变之一<sup>[7]</sup>。同时, 随着患者的 MTHFR 基因突变, 在一定程度上还可造成患者的同型半胱氨酸的升高, 在临床治疗中, 同型半胱氨酸是脑梗死患者的重要危险因素, 随着机体的同型半胱氨酸水平的升高, 患者的子宫以及卵巢的内皮功能严重受损, 同时凝血以及抗凝系统异常, 血栓形成风险升高, 胎盘栓塞风险升高, 终引发复发性自然流产的频率升高<sup>[8]</sup>。在 MTHFR 基因的代谢过程中, 甲基供体生成以及核苷酸重新合成具有重要的作用。而在此过程中, 由于 MTHFR 基因的突变造成的叶酸代谢异常, 在一定程度上可诱导 DNA 的甲基化的畸形, 进一步降低了 DNA 复制以及修复效率的降低<sup>[9]</sup>, 而随着胎盘组织的 MTHFR 活性

表4。通过多因素分析, 文化程度为初中及以下 (OR=4.415, 95%CI 1.647~11.833)、丈夫饮酒 (OR=6.801, 95%CI 1.382~33.464)、生殖道感染 (OR=5.371, 95%CI 0.915~31.528)、孕期被动吸烟 (OR=6.001, 95%CI 1.682~21.414)、噪音影响 (OR=6.966, 95%CI 1.844~26.308) 以及噪音影响程度在 6 h/day 以上 (OR=6.322, 95%CI 1.846~21.647)、C677T 位点基因型为 TT (OR=4.280, 95%CI 1.536~11.93)、CT (OR=6.699, 95%CI 1.596~28.127), C677T 位点等位基因为 T (OR=5.468, 95%CI 2.228~13.419) 均是造成患者主动免疫治疗后再次流产的独立危险因素。

成分的降低, 进一步导致孕妇体内叶酸水平的下降, 导致 DNA 甲基化以及修复能力的失衡, 导致流产的发生<sup>[10]</sup>。本研究中, 在对 MTHFR 基因 C677T 位点基因型以及等位基因的研究中, 随着患者的 T 等位基因的升高, 患者习惯性流产的风险升高, 王勉勉等<sup>[11]</sup>在对 MTHFR 基因的多态性分析中也提出, 随着患者的 MTHFR 基因 C677T 位点基因型以及等位基因的改变, 均会造成患者自然流产率的升高。徐佳佳等<sup>[12]</sup>通过对患者的 MTHFR 基因 C677T 位点基因型以及等位基因的改变与复发性流产的研究中指出, 随着碱基 T 的替代, 患者复发性流产的风险升高, 与本研究一致。另外本研究通过多因素分析显示, 文化程度为初中及以下、丈夫饮酒、生殖道感染、孕期被动吸烟、噪音影响以及噪音影响程度在 6 h/day 以上也是造成患者反复性流产的独立危险因素。提示, 外界的负面刺激也可能通过对 MTHFR 基因 C677T 位点基因突变的促进性作用, 进一步造成患者的疾病发生。

在习惯性流产的研究中, 目前主要认为其病因与机体的免疫机制相关。人类白细胞抗原的相容

性、封闭抗体的缺乏、T淋巴细胞的失衡以及滋养层细胞的抗原水平异常均是造成患者复发性流产的原因。而在针对以上病因的治疗中,主要采取主动免疫治疗。通过采取供体的淋巴细胞对习惯性流产患者的治疗,90%的习惯性流产患者会产生有效的封闭抗体,进而会对胎儿产生保护性作用。但是,随着MTHFR基因突变,通过对患者的主动免疫治疗,其治疗效果受到叶酸代谢障碍的影响,其封闭性抗体水平的效率下降,最终造成不良妊娠结局的产生。有研究显示<sup>[14]</sup>,在对复发性流产患者进行主动免疫治疗时,患者淋巴细胞、自然杀伤细胞具有调节作用,能提高患者的封闭抗体以及混合淋巴细胞反映封闭因子水平。同时,通过对患者的T细胞水平进行调节能够促进抗体的分泌。在复发性流产患者中,由于患者的免疫耐受机制的失衡,导致母体对胎儿产生的排异作用,进一步促进了流产的发生。而MTHFR基因C677T位点基因型以及等位基因的改变则在一定程度上会造成患者的局部免疫细胞代谢发生改变,严重影响患者的治疗预后。

在本研究中,通过对复发性流产患者的主动免疫治疗,患者成功妊娠率在100%,妊娠后再次流产的患者发病率为65.83%。王燕等<sup>[15]</sup>通过对反复自然流产患者的主动免疫治疗,患者的成功妊娠率为67.12%,与本研究相互印证。

而在对主动免疫治疗后的患者的临床效果与MTHFR基因C677T位点基因突变情况的相关性分析显示,患者的MTHFR基因C677T位点突变也是影响患者治疗效果的重要因素。文化程度为初中及以下、丈夫饮酒、生殖道感染、孕期被动吸烟、噪音影响以及噪音影响程度在6 h/day以上也可通过对MTHFR基因C677T位点突变的影响,进而影响患者的主动免疫治疗效果。分析认为,随着患者的MTHFR基因C677T位点突变,患者的胎盘结构发生改变,特发性抗磷脂抗体下降,进一步造成胎盘早期的丢失,对于患者的主动免疫治疗效果具有负面影响。

但是本研究存在一定的局限性,基因多态性的研究多存在一定的地域局限性,关于MTHFR基因C677T位点的突变与习惯性流产患者的深入研究有待在日后的研究中进行大样本研究。

综上所述,MTHFR基因C677T位点的等位基因以及基因型的突变对习惯性流产以及主动免疫治疗后的不良妊娠结局具有促进作用,建议对此类患者进行治疗中加强干预。

#### 参考文献:

[1] 毕晓英,王丹丹,许珂.CTLA4基因多态性与不明原

因习惯性流产发生风险关系[J].中国计划生育学杂志,2020,28(1):80-84,92.

- BI Xiaoying, WANG Dandan, XU Ke. Relationship between CTLA4 gene polymorphism and risk of unexplained habitual abortion occurrence [J]. Chinese Journal of Family Planning, 2020, 28 (1): 80-84, 92
- [2] 孙娜,张文静,高飞,等.β2GP I及其抗体与抗磷脂综合征的研究进展[J].现代检验医学杂志,2015,30(1):19-22.
- SUN Na, ZHANG Wenjing, GAO Fei, et al. Research progress of β2 glycoprotein I and anti-β2GP I antibodies and antiphospholipid syndrome [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015,30(1): 19-22.
- [3] 张立文,谭可为,张正燕,等.46,XX,t(7;8)(p21;p21)伴习惯性流产一例[J].现代检验医学杂志,2008,23(2):58.
- ZHANG Liwen, TAN Kewei, ZHANG Zhengyan, et al. 46, XX, t (7; 8) (P21; p21) with a case of habitual abortion [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2008, 23(2):58.
- [4] 吴剑锋.复发性自然流产患者血浆D-二聚体、抗凝血酶Ⅲ和蛋白C检测的临床意义[J].现代检验医学杂志,2018,33(4):112-114.
- WU Jianfeng. Detection and analysis of D-Dimer, antithrombin Ⅲ and protein C in patients with recurrent spontaneous abortion [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018,33(4):112-114.
- [5] 梁静一,杜珊.淋巴细胞主动免疫治疗习惯性流产56例临床分析[J].中国妇幼保健,2014,29(34):5631-5632.
- LIANG Jingyi, DU Shan. Clinical analysis of 56 cases of habitual abortion treated with lymphocyte active immunotherapy [J]. Maternal & Child Health Care of China, 2014, 29 (34): 5631-5632.
- [6] 李洁.2016年中国“复发性流产诊治的专家共识”与2017年欧洲“复发性流产诊治指南”的解读[J].实用妇产科杂志,2018,34(11):822-825.
- LI Jie. Interpretation of 2016 Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of recurrent abortion and 2017 European guideline on diagnosis and treatment of recurrent abortion [J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2018, 34 (11): 822-825.
- [7] NONAKA T, TOMINAGA M, TAKAHASHI M, et al. Immunotherapy with paternal lymphocytes for patients with unexplained recurrent abortion and association with blocking antibodies: Comparison between patient groups with primary and secondary unexplained recurrent abortion [J]. Journal of Reproductive Medicine, 2018, 63(3): 285-291.
- [8] AL-KHABORI M, PATHARE A, MENEGATTI M, et al. Recombinant factor XIII A-subunit in a patient with factor XIII deficiency and recurrent pregnancy loss [J]. Journal of Thrombosis and Haemostasis: 2018, 16(6): 1052-1054.
- [9] PETRÁNYI G, SIMSA P, PADÁNYI Á, et al. Intravenous immunoglobulin and partner specific thrombocyte transfusion immunotherapy in selected cases of recurrent miscarriage [J]. Journal of Reproductive Medicine, 2018, 63(1): 13-20.