苏州地区育龄妇女 *MTHFR* C677T 基因多态性分布

宋妙丽，朱耿超，魏佳玲，卢 旬*
（南京医科大学附属苏州医院 核医学科，江苏 苏州 215002）

［摘 要］**目的**：研究苏州地区育龄妇女亚甲基四氢叶酸还原酶（*MTHFR*）C677T 基因分布。**方法**：以苏州地区 1 887 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 *MTHFR* C677T 基因多态性的分布特征，并与已报道的其他地区进行比较。**结果**：苏州地区女性的 *MTHFR* C677T 基因 CC 型、CT 型和 TT 型频率分别为 29.96%，48.41% 和 21.67%，以 CT 型为主，不同年龄段妇女 *MTHFR* C677T 基因无差异（$P>0.05$）；与文献报道其他地区比较，苏州地区与镇江 *MTHFR* 基因多态性分布差异无统计学意义（$\chi^2=2.46$，$P>0.05$），与其他地区比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。**结论**：苏州地区女性 *MTHFR* C677T 基因多态性分布具有地域特异性，以 CT 型为主；孕前进行 *MTHFR* C677T 基因突变检测可指导该地区孕龄妇女合理补充叶酸。

［关键词］妇女；基因型；亚甲基四氢叶酸还原酶；多态性；地域；苏州
［中图分类号］R329.2 ［文献标识码］A ［文章编号］1000-2707（2017）07-0808-04
DOI：10.19367/j.cnki.1000-2707.2017.07.015

Polymorphism Distribution of *MTHFR* C677T Gene among Women at Childbearing Age in Suzhou

SONG Miaoli, ZHU Gengchao, WEI Jialing, LU Xun
(*Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medial University, Suzhou 215002, Jiangsu, China*)

［**Abstract**］**Objective**: To investigate the polymorphism distribution of methylenet-Etra Hydrofolate reductase gene (*MTHFR*) among women at childbearing age in Suzhou. **Methods**: Samples of 1887 childbearing aged women from Suzhou were collected and the genomic DNA was isolated. The detections of *MTHFR* C677T genes were conducted with PCR gene chip technology. The distribution of the gene polymorphism was analyzed and compared with some reported regions of China. **Results**: The frequencies of *MTHFR* gene CC, CT and TT types were 29.96%, 48.41% and 21.67% respectively in Suzhou. There was no significant difference upon age among the women in Suzhou. The genepolymorphism of *MTHFR* among the women in Suzhou was statistically different from some other regions of China except Zheng jiang. **Conclusions**: The genepolymorphism of *MTHFR* C677T in Suzhou has regional characteristics. CT is the main type in Suzhou. Detecting *MTHFR* C677T gene mutation has a guiding significance for adding the right amount of folic acid for childbearing age women in Suzhou.

［**Key words**］women; gene type; methylenetetrahydrofolate reductase; polymorphism; territory; Suzhou

叶酸属于 B 族维生素的一种，在 DNA 合成、修复及甲基化的过程中扮演重要角色，叶酸摄入不足或者利用率不足是导致我国新生儿出生缺陷的最主要的原因之一。亚甲基四氢叶酸还原酶（*MTHFR*）是叶酸代谢过程中的一个关键酶，具有催化 5，10-亚甲基四氢叶酸还原为 5-甲基四氢叶酸的作

*通信作者 E-mail：luxun@126.com
网络出版时间：2017－07－13 网络出版地址：http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20170713.2305.020.html

用,从而参与体内多种重要的生化反应。因此,对于 *MTHFR* 基因异常的人,其 *MTHFR* 酶活性降低,导致叶酸代谢障碍。研究显示,同型半胱氨酸(Hcy)孕期疾病以及新生儿缺陷与 Hcy 密切相关,对于 *MTHFR* 基因异常的人需要补充更多的叶酸才能达到预期的效果。本研究通过检测苏州地区育龄妇女 *MTHFR* C677T 基因,对本地区该基因突变情况进行初步分析,以期指导孕妇根据 *MTHFR* 基因型合理补充叶酸,从而降低孕期疾病风险和新生儿的出生缺陷率。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选取 2014 年 12 月 ~2016 年 8 月在苏州市立医院(苏州妇幼保健中心)进行孕前检查和孕期检查的育龄女性 1 887 例。纳入标准:夫妻双方无家族性遗传疾病、血液系统或免疫系统疾病、急慢性疾病,年龄 20 ~45 岁,经过知情同意。

1.2　仪器与试剂

基因扩增仪(上海百傲 Bio-Rad T100 型),芯片识读仪(上海百傲)。*MTHFR* C677T 基因检测试剂盒由西安金磁体外诊断试剂有限公司提供,全血 DNA 提取试剂盒由 promega 公司提供。

1.3　方法

采集所有受检者静脉血 2 mL、EDTA 抗凝、全血 DNA,提取严格按说明书操作,并进行 DNA 浓度测定。PCR 扩增条件:50 ℃ 5 min,94 ℃ 5 min,94 ℃ 25 s,56 ℃ 25 s,72 ℃ 25 s,35 个循环,72 ℃ 5 min。*MTHFR* C677T 基因杂交过程按说明书进行,采用芯片识读仪对杂交结果进行扫描判定。

1.4　统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计分析所有资料,研究对象进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验,计量资料采用均数 ± 标准差表示行 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。对获得的 *MTHFR* 基因分布频率分别与文献已报道的陕西西安、湖北武汉、成都郫县、江苏镇江市、河南新乡、惠州市、河北三河市、临沂、四川省德阳市、海南省琼海市、山东淄博、河南省郑州市、广东省、湖北松滋、云南昆明和海南地区比较,$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　MTHFR 基因分型生物芯片识别图

苏州地区育龄妇女 MTHFR C677T 基因 CC 型、CT 型和 TT 型频率分别为 29.94(565/1887)、48.38(913/1887)和 21.67(409/1887),见图 1。

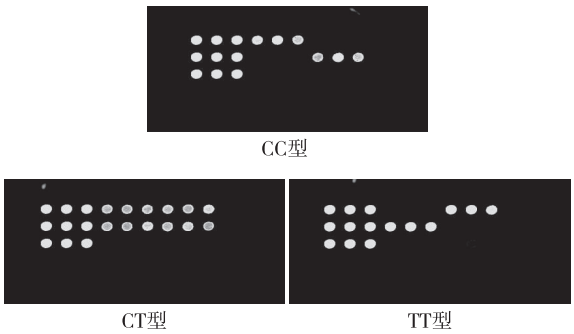


图 1　MTHFR 基因分型生物芯片识别结果

Fig. 1　Identification diagram of MTHFR gene on chips for biological classfication

2.2　Hardy-Weinberg 平衡分析

Hardy-Weinberg 遗传平衡检验结果显示实际频数、预计频数和基因频率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.78$, $P > 0.05$),见表 1。

表 1　苏州地区女性 *MTHFR* C677T 基因 Hardy-Weinberg 遗传平衡分析

Tab. 1　Hardy-Weinberg analysis on gene *MTHFER* C677T of women from Suzhou

基因	CC	CT	TT	χ^2	P
实际频数	565.00	913.00	409.00		
预计频数	552.29	935.95	397.56	1.78	0.4104
基因频率	0.299 417	0.483 837	0.216 746		

2.3　不同年龄育龄妇女 *MTHFR* C677T 基因分布

将采集到人群分为 3 个年龄组,结果显示不同年龄育龄妇女 MTHFR C677T 基因分布比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.76$, $P > 0.05$)。见表 2。

表 2　苏州地区不同年龄育龄妇女 *MTHFR* C677T 基因分布

Tab. 2　Distribution of *MTHFR* C677T polimorphism among childbearing-aged women at different ages in Suzhou

年龄(岁)	基因型(频数)				χ^2	P
	CC	CT	TT			
<25	57	96	34	187	1.76	0.779 6
25 ~35	448	717	327	1 492		
>35	60	100	48	208		
合计	565	913	409	1 887		

2.4 苏州地区与文献报道的 *MTHFR* C677T 基因型比较

参考相关文献报道数据[2-11]，苏州地区与文献报道的全国其他地区 *MTHFR* C677T 基因型比较结果表明，苏州地区与西安、新乡、郸县、三河市、淄博、临沂、郑州、德阳、松滋、武汉、惠州、昆明、广东、琼海和海南比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$），与镇江 *MTHFR* C677T 基因型差异无统计学意义（$\chi^2=2.46$，$P>0.05$）。见表3。

表3 苏州地区与文献报道的全国其他地区 *MTHFR* C677T 基因型比较（n，%）

Tab. 3 Comparison of *MTHFR* C677T gene types of Suzhou with other districts in China reported by literature

地区	基因型			χ^2	P
	CC	CT	TT		
苏州（本研究）	565（29.9）	913（48.4）	409（21.7）		
西安	800（22.9）	1 710（49.0）	982（28.1）	68.51	<0.05
新乡	201（14.9）	625（46.2）	526（38.9）	133.85	<0.05
郸县	1 887（38.8）	2 245（46.1）	735（15.1）	111.23	<0.05
三河市	95（15.8）	281（46.8）	325（37.4）	105.85	<0.05
淄博	130（12.5）	457（43.9）	454（43.6）	149.78	<0.05
临沂	138（16.7）	398（48.2）	289（35.1）	57.63	<0.05
郑州	46（18.5）	123（49.4）	80（32.1）	12.41	<0.05
德阳	1 047（40.7）	1 171（45.5）	355（13.8）	85.77	<0.05
松滋	429（39.8）	482（44.8）	166（15.4）	25.57	<0.05
武汉	1 069（36.9）	1 367（47.1）	463（16.0）	47.20	<0.05
镇江	877（30.4）	1 378（47.8）	630（21.8）	2.46	0.29
惠州	186（51.8）	134（37.3）	39（10.9）	35.24	<0.05
昆明	116（39.1）	139（46.8）	42（14.1）	8.35	<0.05
广东	578（51.4）	463（41.2）	83（7.4）	142.53	<0.05
琼海	756（61.9）	390（31.9）	75（6.2）	262.34	<0.05
海南	6 004（57.0）	3 543（33.6）	986（9.4）	1524.16	<0.05

3 讨论

我国是新生儿出生缺陷的高发国家，给社会和医疗资源带来沉重的负担。据我国卫生部统计，2012年我国新生儿出生缺陷发生率为5.6‰。2004年苏州新生儿出生缺陷发生率为9.33‰，2010年为6.62‰，2014年为5.52‰，呈一定下降趋势，这主要是由于我市于2005年7月在全国率先启动了“人口出生缺陷社会化干预工程”，加强了在婚前、孕前、孕期、产后每个环节的筛查、诊断、监测、干预等措施。苏州属于我国中部沿海发达地区，50/10 000左右的人口出生缺陷发生率，与世界发达国家控制在30/10 000以下的水平相比，还有一定差距。

本研究对苏州地区育龄妇女进行了大样本流行病学调查，苏州地区育龄妇女 *MTHFR* C677T 基因 CC 型、CT 型和 TT 型频率分别为29.94（565/1887）、48.38（913/1887）和21.67（409/1887）。与其他已报道地区比较，结果显示苏州地区 *MTHFR* C677T 基因型与江苏镇江 *MTHFR* C677T 基因型无统计学差异，而与西安、新乡、郸县、三河市、淄博、临沂、郑州、德阳、松滋、武汉、惠州、昆明、广东、琼海和海南地区差异均有统计学意义（$P>0.05$）。本研究通过了解苏州地区育龄妇女 *MTHFR* 基因多态性分布态势，对于因地制宜地制的制定措施具

有重要参考价值。

研究表明,我国人群 *MTHFR* C677T 突变频率高达 17% ~47%,且在地域分布上 *MTHFR* 纯合突变基因 TT 型具有北高南低的趋势[9-12],这与我国神经管畸形发病率北高南低的情况相一致。苏州地区属于中国东南部沿海发达地区,位于南北方中部区域,*MTHFR* 纯合突变基因 TT 型较南方地区高,较北方地区低,符合上述规律。为了降低新生儿缺陷的发生率,我国卫生部推荐孕期补充叶酸量为 400 mg/d,但对于存在突变基因型 CT、TT 基因型的孕妇,则需要更多的叶酸量才能降低新生儿缺陷的发生率。既往研究显示,TT 基因型孕妇如果叶酸补充不足,新生儿唇腭裂的发生风险会显著上升,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。因此,在孕前进行 *MTHFR* C677T 基因突变检测,指导苏州地区孕龄妇女合理补充叶酸,对于降低孕期疾病风险和新生儿的出生缺陷率具有十分重要的意义。

4　参考文献

[1] 吴瑕,柳国胜,万波,等. 孕母血浆同型半胱氨酸水平与胎儿出生缺陷的关系及其临床意义. 实用儿科临床杂志, 2011(14):1104 -1107.

[2]归巧娣,苍金荣,宫艳艳,等. 西安地区育龄妇女 MTHFR C677T 基因型分布研究[J]. 现代检验医学杂志, 2015(6):39 -43,45.

[3]贾小平,鲁衍强,马少杰,等. 成都市郫县汉族女性 MTHFR、MTRR 基因多态性分布研究[J]. 皖南医学院学报, 2015(4):317 -321.

[4]吕丽洁,鲁衍强,马少杰,等. 河北省三河市汉族育龄女性亚甲基四氢叶酸还原酶和甲硫氨酸合成酶还原酶的遗传多态性分析[J]. 中国基层医药, 2015(6):853 -856.

[5]卢光荣,鲁衍强,马少杰,等. 新乡市汉族孕龄女性 MTHFR 与 MTRR 基因多态性研究[J]. 河南医学研究, 2014(7):7 -10.

[6]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(6):631 -634.

[7]罗秀莉,鲁衍强,郭文竹,等. 湖北松滋市汉族女性 MTHFR 与 MTRR 基因多态性分布[J]. 公共卫生与预防医学, 2014(1):29 -32.

[8]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(1):140 -143.

[9]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(9):1250 -1253.

[10]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(1):18 -20, 24.

[11]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(11):655 -657.

[12]杨丰美,迟玉君,张丽萍. 育龄女性 MTHFR 基因多态性与叶酸浓度的关系研究[J]. 检验医学与临床, 2016(14):1924 -1926.

(2017-03-15 收稿,2017-06-18 修回)

中文编辑:刘　平;英文编辑:苏晓庆