

郑州市中原区汉族育龄女性 *MTHFR* 和 *MTRR* 基因多态性

郭婷婷, 刘芳, 归婧, 杨小凤*

(郑州大学附属郑州中心医院 妇产科, 河南 郑州 450000)

摘要:目的 利用基因检测技术筛查出育龄女性叶酸利用能力差的高风险人群, 指导育龄女性合理补充叶酸。方法 通过荧光定量 PCR, 对 2017 年 12 月至 2018 年 10 月采集的 2 652 例郑州市中原区育龄女性进行 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶 (*MTHFR*) C667T、A1298C 位点和甲硫氨酸合酶还原酶 (*MTRR*) A66G 位点的基因型测定, 并与其他地区人群基因型和等位基因频率分布进行比较, 然后根据基因型综合判断育龄女性叶酸代谢能力强弱, 由此得出育龄女性是否有叶酸补充风险及风险级别。结果 检测的 *MTHFR* C667T 位点中, 野生型(CC)、杂合突变型(CT)及纯合突变型(TT)分别占 15.05%、46.60%和 38.35%, 突变基因 T 的基因频率为 61.65%; 不同年龄组(≤30 和 >30 岁)均以杂合突变型为主。*MTHFR* A1298C 位点中分别为 74.55%、23.49%和 1.96%, 突变基因 C 的基因频率为 13.71%; 不同年龄组(≤30 和 >30 岁)均以野生型为主。*MTRR* A66G 位点中分别为 57.43%、36.73%和 5.84%, 突变基因 G 的基因频率为 24.21%; 不同年龄组(≤30 和 >30 岁)均以野生型为主。结论 郑州地区育龄女性 *MTHFR* C667T 基因多态性分布与地域有相关性, 超过 50% 以上的育龄女性携带高风险基因。因此, 对叶酸代谢基因多态性检测高风险孕妇合理增补叶酸剂量, 可进一步降低新生儿出生缺陷。

关键词: 叶酸; 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶; 甲硫氨酸合酶还原酶; 基因多态性

中图分类号: R715.5 文献标志码: A

Polymorphism of *MTHFR* and *MTRR* genes in childbearing-aged Han women in Zhongyuan district of Zhengzhou city

GUO Ting-ting, LIU Fang, GUI Jing, YANG Xiao-feng*

(Department of Obstetrics and Gynecology, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China)

Abstract: Objective The high-risk population with poor folic acid utilization of childbearing age women was screened by gene detection technology to guide women of childbearing age to supplement folic acid reasonably. **Methods** The 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) C667T and A1298C loci were collected from 2 652 women of childbearing age in Zhongyuan district of Zhengzhou city from December 2017 to October 2018 by real-time PCR sequencing. Genotyping of the methionine synthase reductase (*MTRR*) A66G locus, and comparing with the genotype and allele frequency distribution of other populations, and then comprehensively judging the folate metabolism ability of women of childbearing age according to genotype, this gives women of childbearing age the risk and risk level of folic acid supplementation. **Results** Among the *MTHFR* C667T loci, wild type (CC), heterozygous mutant (CT) and homozygous mutant (TT) accounted for 15.05%, 46.60% and 38.35%, respectively, and the gene frequency of the mutant gene T was 61.65%; different age groups (≤30 and >30 years old) were

mainly heterozygous mutants. The *MTHFR* A1298C locus was 74.55%, 23.49%, and 1.96%, respectively, and the gene frequency of the mutated gene C was 13.71%; The different age groups (≤ 30 and >30 years old) were mainly wild type. The *MTRR* A66G loci were 57.43%, 36.73%, and 5.84%, respectively, and the gene frequency of the mutated gene G was 24.21%. **Conclusions** The distribution of *MTHFR* C677T gene polymorphism in women of childbearing age in Zhengzhou is related to the region, more than 50% of women of childbearing age carry high-risk genes. Therefore, the detection of folic acid metabolism gene polymorphism in high-risk pregnant women supports increase of the folic acid prescription to reduce neonatal birth defects.

Key words: folic acid; 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase; methionine synthase reductase; gene polymorphism

中国是出生缺陷高发国家,每年约有 90 万缺陷儿出生。研究证实孕妇机体叶酸水平不足是导致出生缺陷的主要原因,叶酸缺乏一般由补充不足和利用能力差两方面因素引起;遗传因素会影响叶酸的利用能力,如叶酸相关代谢基因功能异常,即便按正常量补充叶酸,也会造成机体叶酸水平不足。个体遗传因素不同会导致机体对叶酸代谢能力的差异,利用基因检测技术筛查出叶酸利用能力差的高风险人群,依据检测结果合理补充叶酸,可大大降低神经管缺陷的发病风险,另外也可降低孕妇贫血、妊娠高血压、早期流产、早产等的发生风险^[1-3]。本研究从影响叶酸代谢相关的基因(*MTHFR*、*MTRR*)多态性检测出发,分析育龄女性叶酸代谢能力的强弱,从而为孕期叶酸补充指导提供遗传学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 12 月至 2018 年 10 月来郑州大学附属郑州中心医院妇产科门诊进行孕前或孕期叶酸代谢能力检测的育龄女性,年龄 17~48 岁,平均年龄(28.6 ± 3.9)岁。所有入选者均郑州市中原区的汉族人,无血缘关系和异族通婚史。在签署孕前优生检测知情同意书后,采集静脉血进行 DNA 抽提,共获得有效样本 2 652 例。

1.2 方法

采集受检测女性的外周血,抽提各样本中 DNA。采用 Taqman-MGB 方法测定各基因位点的 SNP 分型,相关仪器和试剂均购买自美国 AB 公司。分别对 *MTHFR* C667T、A1298C、*MTRR* A66G 这 3 个位点进行荧光定量 PCR 检测。每个 PCR 反应体系共计为 10 μ L,其中加入 3.5 μ L 去离子水,1 μ L 浓

度为 20 ng/ μ L 的 DNA 模板,0.5 μ L 20 \times Taqman-MGB 探针,5 μ L 2 \times Taqman Universal Master Mix。反应条件:95 $^{\circ}$ C 预变性 10 min,92 $^{\circ}$ C 变性 15 s,60 $^{\circ}$ C 延伸 1 min,20 个循环;89 $^{\circ}$ C 变性 15 s,60 $^{\circ}$ C 延伸 90 s,30 个循环。反应结束后,把各反应孔放置于 ABI7900 型荧光定量 PCR 仪上,分别读取各反应孔的终点荧光,然后利用分析软件检测 3 个位点中的基因分型。

1.3 统计学分析

对本研究人群样本进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验,然后使用 SPSS19.0 统计软件进行统计学处理,并采用拟合优度 χ^2 检验。

2 结果

样本人群中 *MTHFR*、*MTRR* 的基因频数与基因频率统计分析,统计全部育龄女性检测的 *MTHFR* C667T、*MTHFR* A1298C、*MTRR* A66G 位点,根据年龄将每个位点的基因型、基因频率分为两组,*MTHFR* C667T 两年龄组均以纯合突变 CT 型为主,但 30 岁以下育龄女性 *MTHFR* 野生型所占比例更高(表 1)。*MTHFR* A1298C、*MTRR* A66G 位点中两年龄组均以野生型为主,但 30 岁以上育龄女性野生型所占比例更高(表 2,3)。

3 讨论

中国是出生缺陷高发的国家,叶酸代谢障碍与胎儿神经管畸形、先天性心脏病、习惯性流产及唐氏综合征等多种疾病密切相关。尽管现在国家采取了免费发放叶酸药物的福利措施,但仍有部分妇女即便补充了叶酸,胎儿仍会发生神经管缺陷。主要原因是叶酸代谢高风险人群对叶酸的利用能力低,常规剂量的叶酸补充满足不了需求。

表 1 郑州市育龄女性 *MTHFR* C677T 位点基因型、等位基因频数与频率分布Table 1 Genotype, allele frequency and frequency distribution of *MTHFR* C677T locus in female reproductive age in Zhengzhou

group (age/year)	n	genotype			allele	
		CC	CT	TT	C	T
≤30	1 994	312(15.65)	932(46.74)	750(37.61)	1 556(39.02)	2 432(60.98)
>30	658	87(13.22)	304(46.20)	267(40.58)	478(36.32)	838(63.68)
total	2 652	399(15.05)	1 236(46.60)	1 017(38.35)	2 034(38.35)	3 270(61.65)

表 2 郑州市育龄女性 *MTHFR* A1298C 位点基因型、等位基因频数与频率分布Table 2 Genotype, allele frequency and frequency distribution of *MTHFR* A1298C locus in female of childbearing age in Zhengzhou

group (age/year)	n	genotype			allele	
		AA	AC	CC	A	C
≤30	1 994	1 478(74.12)	473(23.72)	43(2.16)	3 429(85.98)	559(14.02)
>30	658	499(75.83)	150(22.80)	9(1.37)	1 013(85.77)	168(14.23)
total	2 652	1 977(74.55)	623(23.49)	52(1.96)	4 442(85.94)	727(14.06)

表 3 郑州市育龄女性 *MTRR* A66G 位点基因型、等位基因频数与频率分布Table 3 Genotype, allele frequency and frequency distribution of *MTRR* A66G locus in female of childbearing age in Zhengzhou

group (age/year)	n	genotype			allele	
		AA	AG	GG	A	G
≤30	1 994	1 136(56.97)	734(36.81)	124(6.22)	3 006(75.38)	982(24.62)
>30	658	387(58.81)	240(36.47)	31(4.71)	1 014(77.05)	302(22.95)
total	2 652	1 523(57.43)	974(36.73)	155(5.84)	4 020(75.79)	1 284(24.21)

中国地域辽阔,各地饮食习惯、自然环境等差别较大,各民族和人群分布情况复杂,*MTHFR* C667T、*MTHFR* A1298C、*MTRR* A66G 3 个位点基因型频率分布有很大地域差异,本研究统计了尚志、辽源、吉林、乌鲁木齐、天津、江苏等 11 个地区,并与本地区数据进行比较,郑州市中原区育龄女性 *MTHFR* C667T 位点基因型与尚志、辽源、吉林、乌鲁木齐、天津、江苏、张家港、眉山、雅安、佛山、珠海等地不一致;*MTHFR* A1298C 位点基因型,郑州市中原区与乌鲁木齐、天津、张家港、眉山、雅安、珠海等地不一致,与尚志、辽源、吉林、郑州本地、江苏、佛山等地一致;*MTRR* 位点基因型,郑州市中原区与乌鲁木齐、张家港、珠海等地不一致,与尚志、辽源、吉林、天津、郑州、江苏、眉山、雅安、佛山等地一致。表明本地区 *MTHFR* C667T 多态性分布具有明显地域特征。

MTHFR 是叶酸代谢通路的关键酶之一,C677T 位点突变是中国人中最常见且研究最多的位点,C 突变为 T 使得丙氨酸被缬氨酸代替,从而引起该酶活性的改变,其中杂合型酶活性降至 65%,纯合型降至 30%,增加了出生缺陷的发生,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。研究表明,与 CC 型野生型相比,携带 TT 基因型是孕妇生育神经管畸形患儿、先天性心脏病患儿的重要危险因素。

因此,对育龄女性进行叶酸代谢能力的遗传基因检测,筛选出叶酸代谢能力异常的高危人群,对不同基因型的育龄妇女制定个体化的叶酸增补方案是未来临床发展的必然趋势。根据本研究结果,建议育龄女性进行 *MTHFR*、*MTRR* 位点基因多态性检测,并结合孕产史、家族史、饮食结构等综合评估叶

酸代谢能力,给予合理的叶酸增补方案,对叶酸代谢障碍的高危孕妇给予重点关注。本文对郑州市中原区 *MTHFR*、*MTRR* 基因多态性的研究有助于制定更

合理的育龄女性叶酸增补方案,对突变基因型的妇女进行早期干预,从一级预防的水平减少出生缺陷,减少孕期疾病的发生。

参考文献:

- [1] Wang XK, Wei HT, Tian Y, *et al.* Genetic variation in folate metabolism is associated with the risk of conotruncal heart defects in a Chinese population[J]. *BMC Pediatrics*, 2018, 18: 287. doi: 10.1186/s12887-018-1266-9.
- [2] Li J, Li ZZ, Zhang JC. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene among women of childbearing age from Shiyuan area[J]. *Chin J Med Genet*, 2018, 35: 572-576.
- [3] Yu D, Zhuang ZL, Wen ZY, *et al.* *MTHFR* A1298C polymorphisms reduce the risk of congenital heart defects: a meta-analysis from 16 case-control studies[J]. *Ital J Pediatr*, 2017, 43: 108. doi: 10.1186/s13052-017-0425-1.
- [4] 李桂华,鲁衍强,李瑛,等.辽源市汉族女性 *MTHFR* 和 *MTRR* 的遗传多态性分析[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31: 2130-2132.
- [5] 郝友瑛,鲁衍强,李瑛,等.乌鲁木齐市汉族人群叶酸代谢通路关键酶基因 *MTHFR*、*MTRR* 单核苷酸多态性分布特征调查[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31: 3772-3775.
- [6] 谢晓媛,冷俊宏,鲁衍强,等.女性 *MTHFR*、*MTRR* 基因型和等位基因频率分布与其他地区女性的比较[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2016, 24: 12-14.
- [7] 陈新,张翠军.江苏地区汉族育龄女性叶酸代谢酶基因多态性分析[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32: 1527-1530.
- [8] 李欣欣,鲁衍强,马少杰,等.张家港市汉族女性 *MTHFR* 与 *MTRR* 基因多态性分布[J]. *基础医学与临床*, 2015, 35: 1228-1231.
- [9] 向长港,鲁衍强,马少杰,等.眉山市 656 例汉族女性 *MTHFR* 与 *MTRR* 基因多态性分析[J]. *山东医药*, 2015, 55: 22-25.
- [10] 陈立霞,鲁衍强,薛琰,等.雅安市汉族女性叶酸代谢通路关键酶基因 *MTHFR*、*MTRR* 的 SNPs 分布研究及与其他地区汉族女性的比较[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31: 3095-3098.
- [11] 黄敏,鲁衍强,薛琰,等.佛山市南海区汉族女性 *MTHFR*、*MTRR* 基因型和等位基因频率分布与其他地区汉族女性的比较[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31: 310-313.
- [12] 尹保民,鲁衍强,汤萍,等.珠海市汉族女性 *MTHFR*、*MTRR* 基因多态性调查[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31: 2348-2351.

新闻点击

更年期时间点有遗传特征

2019-06-18 在线发表于《更年期杂志》上报告显示,对于女性来说,想提前知道更年期到来时间,可以咨询自己的母亲。

对于大多数女性来说,更年期开始于 52 岁左右。但有些女性来的时间要晚很多,而另一些女性却早很多。但俄勒冈州立大学公共卫生与人文科学学院的 Harold Bae 领导的研究小组认为,家族史似乎是最重要的因素。研究人员发现,如果母亲提早开始更年期,那么自己也有可能。

此外,北美更年期协会的执行董事 JoAnn Pinkerton 博士说:“已经发现,与更年期滞后相关的遗传突变与寿命延长有关。”

她说:“尽管月经初潮年龄和生育年龄总数与衰老速度较慢无关,但滞后的更年期(生育潜力更长)似乎与衰老缓慢有关。”在这项研究中,Bae 的团队研究了几项先前发表的研究。对这些研究的分析发现,40 岁以后生育的女性活到 100 岁甚至以上的可能性增加 4 倍。