

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.19.009

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190826.1656.002.html(2019-08-28)

西藏昌都市藏族育龄妇女 MTHFR 和 MTRR 与不良妊娠结局关系的研究*

杨晓黎¹, 郑晓华¹, 高玉兰¹, 彭佳琼², 四郎拥宗¹, 刘欣雨^{3△}

(1. 西藏自治区昌都市人民医院 854000; 2. 重庆三峡中心医院 404100;

3. 解放军第三二四医院, 重庆 400000)

[摘要] **目的** 探讨西藏自治区昌都市人民医院藏族育龄妇女亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因 C667T、A1298C 位点及甲硫氨酸合成酶还原酶(MTRR)基因 A66G 位点多态性与不良妊娠结局的关系。**方法** 以西藏自治区昌都市人民医院的 718 例孕期藏族女性为研究对象, 采集口腔黏膜上皮细胞提取 DNA 标本, 采用 Taqman-MGB 技术进行 MTHFR 和 MTRR 基因多态性检测, 并进行相关的统计分析。**结果** MTHFR 基因 C677T 和 A1298C 两位点存在完全连锁不平衡现象($D' = 1.0, r^2 = 0.803$); 两组 MTHFR C677T 基因多态性比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 病例组早产妇女 MTHFR C677T 基因多态性与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); MTHFR 基因型与早产的 Logistic 分析显示 C677T 位点 TT 型 OR(95%CI) 为 5.73(2.05, 16.00)。**结论** 藏族妇女叶酸代谢基因多态性与早产的发生具有显著相关性, MTHFR 基因 C677T 位点为早产发生的危险因素。

[关键词] 叶酸; 亚甲基四氢叶酸还原酶(NADPH); 甲硫氨酸合成酶还原酶; 妊娠结局

[中图分类号] R714.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)19-3275-05

Study on the relationship of genetic polymorphisms of folic metabolic enzymes and adverse pregnancy outcomes in Tibetan women in Changdu Tibet*

YANG Xiaoli¹, ZHENG Xiaohua¹, GAO Yulan¹, PENG Jiaqiong², SILANG Yongzong¹, LIU Xinyu^{3△}

(1. Changdu People's Hospital of Tibet Autonomous Region, Changdu, Tibet 854000, China;

2. Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404100, China;

3. Chinese PLA 324 Hospital, Chongqing 400000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genes C667T, A1298C locus and methionine synthase reductase (MTRR) genes A66G locus in Tibetan reproductive age women, and the association between the polymorphisms and adverse pregnancy outcome. **Methods** A total of 718 pregnant Tibetan women in Changdu People's Hospital were selected for the extraction of DNA samples from oral mucosal epithelial cells. The polymorphisms of MTHFR and MTRR genes were detected by Taqman-MGB technique, and relevant statistical analysis was performed. **Results** There was complete linkage disequilibrium between MTHFR C677T and A1298C ($D' = 1.0, r^2 = 0.803$); there was no significant difference in MTHFR C677T gene polymorphism between the two groups ($P > 0.05$); Compared with the control group, MTHFR C677T gene polymorphism in preterm women in the case group was significantly different ($P < 0.05$). The Logistic analysis of MTHFR genotype and preterm birth showed that OR(95%CI) of C677T TT type was 5.73(2.05, 16.00). **Conclusion** The folate metabolism gene polymorphism in Tibetan women is significantly associated with the occurrence of preterm birth, MTHFR C677T genotype is a risk factor for preterm birth.

[Key words] folic acid; methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH2); methionine synthetase reductase; pregnancy outcome

* 基金项目: 中国疾病预防控制中心妇幼保健中心妇幼保健分子遗传医学研究专项计划(FY-ZX-ZD-0299)。 作者简介: 杨晓黎(1984-), 副主任医师, 本科, 主要从事妇幼保健研究。 △ 通信作者, E-mail: 67686920@qq.com。

叶酸也叫维生素 B₉,可参与人体内多种能量代谢的过程,对细胞的分裂生长及核酸、氨基酸、蛋白质的合成均起到重要作用^[1]。在胚胎形成和胎儿发育的过程中,人体对叶酸的需求会急速增加。为孕前及孕早期女性补充小剂量的叶酸可有效防止胎儿神经管缺陷的发生^[2]。为了加强出生缺陷干预方面的工作,降低胎儿神经管缺陷的发生率,近年来国家人口和计划生育委员会及财政部共同实施了为孕产妇免费发放叶酸的工作^[3],我国多个省份也将“增补叶酸”列为其“妇幼重大公共卫生服务项目”,并每年进行相关指标的绩效考核。临床实践证实,围生期女性增补叶酸的规范性与其是否接受有效的健康教育有密切的关系。

我国原卫生部也于 2009 年 6 月启动了“增补叶酸预防神经管缺陷”重大公共卫生项目,向农村及城镇妇女免费发放叶酸,目前已取得了显著成效。但由于我国幅员辽阔,不同地区的生活习惯、饮食习惯乃至饮用水都有明显差异,因此我国围生期妇女每日补充多少剂量的叶酸才能实现所需水平,目前尚无统一论,不同研究和不同地区的情况都不一致,需要多中心、大样本量的研究数据统计。本研究的目的在于分析西藏自治区昌都市藏族妇女亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因 C677T 位点、MTHFR 基因 A1298C 位点、甲硫氨酸合成酶还原酶(MTRR)基因 A66G 位点多态性在正常人群和有不良妊娠结局史人群的分布情况,以探讨叶酸代谢基因与不良妊娠结局的关系,为该地域的人群预防出生缺陷制订具有针对性的干预措施并提供有效的科学依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选取西藏自治区昌都市人民医院的 718 例建卡及做孕期保健的藏族女性为研究对象,平均年龄 28.3 岁。在探究叶酸基因多态性与不良妊娠结局的关系中,以 427 例无不良妊娠结局史的妇女为对照组,以 291 例具有不良妊娠结局史如自然流产、早产、子痫前期、死胎死产、先兆流产、胎儿畸形、妊娠高血压的妇女为病例组进行分组研究。所有受检者均在签署知情同意后,通过提取口腔黏膜细胞中的 DNA 进行基因检测,评估其叶酸利用能力。

1.2 方法

1.2.1 标本 DNA 采集 由经过专业培训的人员进

行标本采集工作。使用专用的口腔黏膜上皮细胞采集器进行操作,提取受检者的口腔黏膜上皮细胞,具体方法为:在口腔内一侧上下刮拭 40 次以上,力量以略微鼓起为宜,然后利用柱式抽提试剂盒抽提标本的 DNA。

1.2.2 基因检测 MTHFR 基因 C677T、A1298C 位点和 MTRR 基因 A66G 位点的 SNP 分型采用 Taqman-MGB 技术测定,相关仪器、试剂均使用美国 Applied Biosystems(AB)公司产品。

1.2.3 荧光定量 PCR 检测 对 3 个位点同时进行荧光定量 PCR 反应,反应所用探针信息见表 1。每个反应体系的总体积为 10.0 μL,包含浓度为 20 ng/μL 的 DNA 模板 1.0 μL,2×Taqman Universal Master Mix 5.0 μL,20×Taqman-MGB 探针 0.5 μL,去离子水 3.5 μL。反应条件:95 °C 10 min,92 °C 15 s,60 °C 1 min,20 个循环扩增,再进行 30 个循环的扩增(80 °C 15 s,60 °C 90 s)。反应结束后在 ABI7900 型荧光定量 PCR 仪上读取样品孔中的终点荧光,利用分析软件确定各个样品的基因分型结果。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析,计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验;采用 HaploView4.2 软件进行 Hardy-Weinberg 平衡及连锁不平衡水平(LD)分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Hardy-Weinberg 平衡检验 本研究 Hardy-Weinberg 平衡校验目的是验证标本的可靠性。结果表明,收集到的西藏自治区昌都市藏族人群的 MTHFR C677T、A1298C 和 MTRR A66G 基因多态性分布情况符合遗传平衡,数据来自同一孟德尔群体,标本具有区域代表性。

2.2 基因型频率分析 本研究对 427 例病例组和 291 例对照组进行基因型频率分析,结果显示两组 MTHFR C677T、A1298C 和 MTRR A66G 基因多态性分布比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 等位基因分布情况 对 427 例病例组和 291 例对照组进行等位基因频率分析,结果显示两组 MTHFR C677T、A1298C 和 MTRR A66G 基因多态性分布比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 1 Taqman-MGB 探针所在位置

基因多态位点	检测探针所在位置
MTHFR C677T	GAAAAGCTGCGTGATGATGAAATCG[G/A]CTCCCGCAGACACCTTCTCCTTCAA
MTHFR A1298C	AAGAACGAAGACTTCAAAGACACTT[G/T]CTTCACTGGTCAGCTCCTCCCCCA
MTRR A66G	AGGCAAAGGCCATCGCAGAAGAAAT[A/G]TGTGAGCAAGCTGTGGTACATGGAT

表 2 两组 MTHFR C677T、MTHFR A1298C 和 MTRR A66G 位点基因型频率比较[n(%)]

组别	n	MTHFR C677T			MTHFR A1298C			MTRR A66G		
		CC	CT	TT	AA	AC	CC	AA	AG	GG
对照组	427	243(56.91)	157(36.77)	27(6.32)	268(62.76)	137(32.09)	22(5.15)	175(40.98)	202(47.31)	50(11.71)
病例组	291	152(52.23)	116(39.86)	23(7.91)	181(62.20)	96(32.99)	14(4.81)	102(35.05)	150(51.55)	39(13.40)

表 3 两组 MTHFR C677T、MTHFR A1298C 和 MTRR A66G 位点等位基因频率比较[n(%)]

组别	n	MTHFR C677T		MTHFR A1298C		MTRR A66G	
		C	T	A	C	A	G
对照组	427	643(75.29)	211(24.71)	673(78.81)	181(21.19)	552(64.64)	302(35.36)
病例组	291	420(72.16)	162(27.84)	458(78.69)	124(21.31)	354(60.82)	228(39.18)

2.4 MTHFR 基因两位点单倍型分析及连锁情况

西藏自治区昌都市藏族育龄妇女 MTHFR 基因 C677T 和 A1298C 两位点的组合情况有 6 种可能。单倍型分析表明,存在 3 种组合:CA 占 74.8%,TC 占 21.3%,TA 占 3.9%。MTHFR 基因 C677T 和 A1298C 两位点存在较高程度的连锁不平衡现象 ($D' = 1.0, r^2 = 0.803$),见表 4。

2.5 基因多态性与不良妊娠结局的关系 将 291 例病例组中不良妊娠结局细分为自然流产、早产、子痫前期、死胎死产、先兆流产、胎儿畸形和妊娠高血压与对照组进行分析,发现早产患者 MTHFR C677T 基

因多态性的分布与对照组比较,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 12.89, P < 0.05$),见表 5,其等位基因的分布与对照组比较,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 10.67, P < 0.05$),见表 6。

表 4 MTHFR 基因 C677T 和 A1298C 位点连锁型分布[n(%)]

MTHFR C677T	MTHFR A1298C		
	AA	AC	CC
CC	382(28.2)	311(23.0)	67(5.0)
CT	373(27.6)	131(9.7)	0(0)
TT	89(6.6)	0(0)	0(0)

表 5 两组 MTHFR C677T、MTHFR A1298C 和 MTRR A66G 基因多态性位点分布比较[n(%)]

组别	n	MTHFR C677T			MTHFR A1298C			MTRR A66G		
		CC	CT	TT	AA	AC	CC	AA	AG	GG
对照组	427	243(56.91)	157(36.77)	27(6.32)	268(62.76)	137(32.09)	22(5.15)	175(40.98)	202(47.31)	50(11.71)
病例组										
自然流产	44	21(47.73)	17(38.63)	6(13.64)	27(61.36)	16(36.37)	1(2.27)	15(34.09)	24(54.55)	5(11.36)
早产	31	11(35.48)	13(41.94)	7(22.58) ^a	22(70.96)	8(25.81)	1(3.23)	12(38.71)	16(51.61)	3(9.68)
子痫前期	55	36(65.45)	18(32.73)	1(1.82)	31(56.36)	21(38.18)	3(5.46)	16(29.09)	29(52.73)	10(18.18)
死胎死产	95	58(61.05)	33(34.74)	4(4.21)	59(62.11)	27(28.42)	9(9.47)	35(36.84)	46(48.42)	14(14.74)
先兆流产	54	23(42.59)	26(48.15)	5(9.26)	35(64.81)	19(35.19)	0(0)	22(40.74)	27(50.00)	5(9.26)
胎儿畸形	11	3(27.27)	8(72.73)	0(0)	6(54.55)	5(45.45)	0(0)	2(18.18)	8(72.73)	1(9.09)
妊娠高血压	1	0(0)	1(100.00)	0(0)	1(100.00)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(100.00)

^a: $P < 0.05$,与对照组比较

表 6 两组 MTHFR C677T、MTHFR A1298C 和 MTRR A66G 基因多态性位点等位基因分布比较[n(%)]

组别	n	MTHFR C677T		MTHFR A1298C		MTRR A66G	
		C	T	A	C	A	G
对照组	427	643(75.29)	211(24.71)	673(78.81)	181(21.19)	552(64.64)	302(35.36)
病例组							
自然流产	44	59(67.05)	29(32.95)	70(79.55)	18(20.45)	54(61.36)	34(38.64)

续表 6 两组 MTHFR C677T、MTHFR A1298C 和 MTRR A66G 基因多态性
位点等位基因分布比较[n(%)]

组别	n	MTHFR C677T		MTHFR A1298C		MTRR A66G	
		C	T	A	C	A	G
早产	31	35(56.45)	27(43.55) ^a	52(83.87)	10(16.13)	40(64.52)	22(35.48)
子痫前期	55	90(81.82)	20(18.18)	83(75.45)	27(24.55)	61(55.45)	49(44.55)
死胎死产	95	149(78.42)	41(21.58)	145(76.32)	45(23.68)	116(61.05)	74(38.95)
先兆流产	54	72(66.67)	36(33.33)	89(82.41)	19(17.59)	71(65.74)	37(34.26)
胎儿畸形	11	14(63.64)	8(36.36)	17(77.27)	5(22.73)	12(54.55)	10(45.45)
妊娠高血压	1	1(50.00)	1(50.00)	2(100.00)	0(0)	0(0)	2(100.00)

^a: $P < 0.05$, 与对照组比较

2.6 MTHFR 基因型与早产的 Logistic 分析 通过单因素分析发现早产与 MTHFR C677T 基因型具有相关性($\chi^2 = 12.89, P < 0.05$)。以 MTHFR C677T 基因型为自变量(CC 型 = 1, CT 型 = 2, TT 型 = 3), 早产为因变量作 Logistic 回归分析, 结果显示 CT 型 OR = 1.83, 95%CI 为 0.80 ~ 4.19 ($P = 0.153$); TT 型 OR = 5.73, 95%CI 为 2.05 ~ 16.00 ($P = 0.001$)。

3 讨论

叶酸是人体所需的重要营养素, 属于 B 族维生素。叶酸在体内被还原成具有生理活性的 5-甲基四氢叶酸(活性叶酸), 作为一碳单位的供体, 主要参与 DNA 氧化损伤修复、细胞增殖及组织生长过程^[4-5]。在叶酸代谢通路中, 有多种酶共同参与了叶酸的转运和代谢, 其中 MTHFR、MTRR 为叶酸代谢的关键酶, MTHFR 和 MTRR 基因在自然人群中存在单核苷酸多态性(SNP), 其突变可引起酶活性的改变^[6], 并造成叶酸代谢的异常, 使得活性叶酸水平降低^[7]及同型半胱氨酸(Hcy)水平升高^[8-9]。

据报道, MTHFR 和 MTRR 基因突变与多种出生缺陷相关。早有研究证实母亲 MTHFR 677C > T 和 MTRR 66A > G 位点多态性是子代发生神经管畸形的危险因素^[10-11]。LI 等^[12]通过 Meta 分析, 指出 MTHFR 677C > T 多态性是先天性心脏病发生的危险因素。WU 等^[13]Meta 分析结果表明, 亚洲妇女携带 MTHFR 基因 677T 位点等位基因增加唐氏综合征患病风险($OR = 1.75, 95\%CI: 1.084 \sim 2.824, P = 0.022$)。MTHFR 基因 C677T 位点多与人体内叶酸缺乏及其各种症状直接相关, 而 MTHFR A1298C 和 MTRR 基因 A66G 位点更偏向于通过影响血浆 Hcy 水平而间接影响人体代谢。本研究在进行相关分析的时候也支持了这一点, 即在西藏昌都市育龄妇女的叶酸代谢基因多态性与不良妊娠结局分析中, 两组 MTHFR C677T 基因多态性比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 表明西藏昌都市育龄妇女的叶酸代谢基

因多态性与总不良妊娠结局无相关性。值得注意的是, 将不良妊娠结局的因素进行具体划分, 发现病例组早产妇女 MTHFR C677T 基因多态性与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 这与已有的研究报道不同, 推测这与本研究样本量较小有关。另外, 为了进一步揭示该地区人群中 MTHFR 基因 C677T 位点与早产发生之间的联系, 从而进行了 Logistic 分析, 发现 TT 型 OR = 5.73, 95%CI 为 2.05 ~ 16.00 ($P < 0.05$), 表明西藏昌都市育龄妇女的 C677T TT 型是导致早产发生的风险因素, 其发生早产的风险是野生型的 5.73 倍, 提示在今后的临床诊疗中, 应关注叶酸基因的缺陷情况, 并提供相关的叶酸补服建议。

此外, 值得注意的是, 西藏地处“世界屋脊”青藏高原, 其独特的地理位置造就了当地长期困难的交通和相对与世隔绝的生活习惯。在一项较小样本量的研究就曾指出, 西藏藏族女性 C677T 位点 TT 基因型频率显著低于汉族女性^[14]。因此, 推测叶酸基因多态性分布可能呈现与全国其他民族不同的个性化趋势。本研究通过分析发现西藏昌都市藏族妇女的 MTHFR 基因 C677T 位点 TT 基因型频率为 6.32%, 低于文献报道中的思南苗族^[15] (12.9%)、延边朝鲜族^[16] (18.8%)、银川回族^[17] (16.5%)、新疆维吾尔族^[18] (10.9%)、张家界土家族^[19] (14.6%), 高于南宁壮族^[20] (5.1%)、乌苏哈萨克族^[21] (5.0%), 总体上呈现 MTHFR 基因 A1298C 位点上的 C 等位基因频率从北到南整体逐渐升高的趋势。根据以上数据对比可以看出, 不同民族 MTHFR、MTRR 的基因多态性分布有所不同, 其分布具有民族特异性。

本文通过开展对西藏昌都市藏族妇女 MTHFR 和 MTRR 基因多态性与不良妊娠结局关系研究, 可了解西藏昌都市藏族妇女个性化的基因分布特点, 揭示了不良妊娠结局与叶酸代谢基因的关系, 可指导医务工作者采取个性化的围产干预措施, 减少出生缺陷的发生。但本研究同时存在不足, 如样本量较小, 关

于叶酸基因多态性与不良妊娠结局之间的机制也待进一步探索。

参考文献

- [1] 符春翠,鲁衍强,李瑛,等. 张家界市土家族与汉族女性 MTHFR、MTRR 基因型和等位基因频率分布研究及与其他地区比较[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(9): 1898-1901.
- [2] CZEIZEL, ANDREW E, DUDÁS, et al. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects[J]. *Nutrients*, 2013, 5(11): 4760-4775.
- [3] 李艳博,郭彩霞,黄沛力,等. 北京市出生缺陷干预对策探讨[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(23): 3529-3531.
- [4] ROLSCHAU J, DATE J, KRISTOFFERSEN K. Folic acid supplement and intrauterine growth[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1979, 58(4): 343-346.
- [5] STEFANOVIĆ S, JANCIC M S, BANICEVIC B, et al. Disorders of vitamin B12 and folic acid metabolism[J]. *Srp Arh Celok Lek*, 1973, 101(3): 261-272.
- [6] HAGGARTY P, CAMPBELL D M, DUTHIE S, et al. Folic acid use in pregnancy and embryo selection[J]. *BJOG*, 2008, 115(7): 851-856.
- [7] THAWNASHOM K, TUNGTRONGCHITR R, PETMITR S, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism (C677T) in relation to homocysteine concentration in overweight and obese Thais[J]. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2005, 36(2): 459-466.
- [8] ZAPPACOSTA B, GRAZIANO M, PERSICHILLI S, et al. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and A1298C polymorphisms: genotype frequency and association with homocysteine and folate levels in middle-southern Italian adults[J]. *Cell Biochem Funct*, 2014, 32(1): 1-4.
- [9] 李勇,李竹,陈星,等. 转 HCY-2 基因对鸡胚神经管发育的影响[J]. 卫生研究, 1999, 28(6): 350-352.
- [10] 方玉莲,马世坤,石鸥燕,等. MTHFR 基因 C677T 多态性与神经管缺陷相关性的 Meta 分析[J]. 天津医药, 2015, 43(5): 552-558.
- [11] 张炳珍,代炳芹,张兴亮,等. 母亲甲硫氨酸合成酶 A2756G 及其还原酶 A66G 基因多态性与子代神经管缺陷易感性关系的 Meta 分析[J]. 山东大学学报(医学版), 2012, 50(7): 125-132.
- [12] LI Z, JUN Y, ZHONG B R, et al. Association between MTHFR C677T polymorphism and congenital heart disease: a family-based meta-analysis[J]. *Herz*, 2015, 40(Suppl 2): 160-167.
- [13] WU X, WANG X, CHAN Y, et al. Folate metabolism gene polymorphisms MTHFR C677T and A1298C and risk for down syndrome offspring: a Meta-analysis[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 167(2): 154-159.
- [14] 李君,鲁衍强,王宏,等. 西藏地区藏族与汉族女性叶酸代谢关键酶基因位点多态性特征分布比较[J]. 西藏科技, 2017, 42(7): 55-57.
- [15] 毛万成,鲁衍强,薛琰,等. 贵州思南县汉族与苗族、土家族女性 MTHFR、MTRR 基因多态性研究[J]. 中国计划生育学杂志, 2015, 23(5): 310-313.
- [16] 于延辉,鲁衍强,李瑛,等. 延边朝鲜族自治州汉族女性和朝鲜族女性 MTHFR 与 MTRR 基因多态性分布研究[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(5): 7-9.
- [17] 杨玉清,唐菊香,鲁衍强,等. 银川市回族和汉族女性 MTHFR 和 MTRR 基因单核苷酸多态性分析[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(35): 6267-6269.
- [18] 郝友瑛,赵红,鲁衍强,等. 新疆维吾尔族和汉族女性 MTHFR 和 MTRR 基因单核苷酸多态性比较[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(21): 3495-3497.
- [19] 符春翠,鲁衍强,李瑛,等. 张家界市土家族与汉族女性 MTHFR、MTRR 基因型和等位基因频率分布研究及与其他地区比较[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(9): 1898-1901.
- [20] 蒋武,鲁衍强,李瑛,等. 南宁市壮族和汉族女性 MTHFR 和 MTRR 基因单核苷酸多态性比较[J]. 广西医学, 2014, 36(11): 1517-1519.
- [21] 孙玉萍,鲁衍强,付敏,等. 乌苏市哈萨克族与回族女性 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶、甲硫氨酸合成酶还原酶单核苷酸多态性的分布特征调查[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(6): 1273-1276.

(收稿日期:2019-02-06 修回日期:2019-05-23)