

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.22.013

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190918.1451.005.html>(2019-09-18)

贵州省汉族、布依族女性 MTHFR 和 MTRR 基因多态性研究及与其他地区人群比较*

渠巍¹, 梁璐¹, 文春蓉¹, 鲁衍强², 汤萍², 胡季芳^{2△}, 杨琦³

(1. 贵阳市妇幼保健院检验科, 贵阳 550003; 2. 上海张江普汇转化医学研究院, 上海 201210;

3. 中国疾病预防控制中心妇幼保健中心, 北京 100081)

[摘要] **目的** 调查贵州省汉族、布依族育龄女性叶酸代谢关键酶 MTHFR(C677T、A1298C), MTRR(A66G) 基因多态性, 为叶酸营养增补方案提供分子医学理论依据, 更好地指导孕期保健。**方法** 选取 2017 年 12 月至 2019 年 1 月在贵州省妇幼保健院进行备孕及孕期检查的女性作为研究对象, 共计 3 090 人(其中汉族 2 719 人、布依族 371 人)。采集并提取研究对象口腔黏膜上皮脱落细胞, 抽提 DNA, 利用荧光定量 PCR 方法检测并分析受检者 MTHFR(C677T、A1298C) 和 MTRR(A66G) 基因分型情况。**结果** 贵州省汉族、布依族育龄女性 MTHFR(C677T、A1298C) 位点基因型和等位基因频率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 风险基因型 MTHFR 677CT, 677TT 基因型频率汉族女性高于布依族女性; 贵州省汉族、布依族的叶酸代谢关键酶 MTHFR(C677T、A1298C)、MTRR(A66G) 位点基因型和等位基因频率与其他地区汉族及少数民族相比(吉林、山东、湖北、广东、云南等地), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 贵州省汉族与布依族育龄女性叶酸代谢关键酶基因位点多态性不同于其他地区, 具有地域特异性, 可以有针对性地制订符合当地民族特征的个性化叶酸补服方案。

[关键词] 贵州布依族; 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶; 甲硫氨酸合成酶还原酶**[中图分类号]** R173**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)22-3831-06

Study on MTHFR and MTRR SNP gene polymorphisms among Han and Buyi females in

Guizhou Province and their comparison with populations in other areas*

QU Wei¹, LIANG Lu¹, WEN Chunrong¹, LU Yanqiang², TANG Ping², HU Jifang^{2△}, YANG Qi³

(1. Department of Clinical Laboratory, Guiyang Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Guiyang, Guizhou 550003, China; 2. Shanghai Zhangjiang Puhui Translational Medicine Research Institute, Shanghai 201210, China; 3. Maternal and Child Health Care Center, China Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100081, China)

[Abstract] **Objective** To survey the folic acid metabolism key enzymes MTHFR(C677T, A1298C) and MTRR(A66G) gene polymorphisms among child-bearing age Han and Buyi females in Guizhou Province in order to provide the molecular medical theoretical basis for folic acid nutritional supplement scheme and better guiding the pregnant health care. **Methods** A total of 3 090 females conducting the pregnant preparation and pregnancy examination in the Guizhou Provincial Maternal and Child Health Care Hospital from December 2017 to January 2019 were selected as the study subjects, including 371 Buyi women and 2 719 Han women. The oral mucosa epithelial exfoliative cells were collected and extracted for extracting DNA. The typing situation of MTHFR(C677T, A1298C) and MTRR(A66G) genes was analyzed by using fluorescent quantitative PCR. **Results** The genotype and allele frequency of MTHFR(C677T, A1298C) locus had statistical difference between the Han and Buyi child-bearing age females in Guizhou Province ($P < 0.05$). The genotype frequency of risk gene type MTHFR 677CT, 677TT in the Han females was higher than that in the Buyi females; The

* 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-334)。 作者简介: 渠巍(1971—), 主任技师, 研究生, 主要从事妇幼保健领域的研究。 △ 通信作者, E-mail: ppjsyyb@genechina.com。

genotype and allele frequency of MTHFR(C677T,A1298C) and MTRR(A66G) loci had statistical differences between the Han and Buyi females of Guizhou Province with the Han and minorities in other areas(Jilin,Shandong,Hubei,Guangdong,Yunnan,etc.) ($P<0.05$). **Conclusion** The polymorphisms of folic acid metabolism key enzymes gene loci among Han and Buyi women in Guiyang Province are different from others areas,have the regional specificity. Therefore the personalized folic acid supplement scheme conforming to the national characteristics in local place can be targetedly formulated.

[Key words] Guizhou Han nationality;Guizhou Buyi nationality;5,10-methylenetetrahydrofolate reductase;methionine synthase reductase

出生缺陷是指胎儿在出生前,在母体子宫内便已发生了发育异常^[1],是导致早期流产、死胎,围产儿、婴幼儿死亡和残疾的主要原因之一^[2]。据统计,我国出生缺陷总发生率约为 5.6%,近年来,出生缺陷总发生率呈上升趋势。出生缺陷不仅是造成儿童残疾的重要原因,也日渐成为儿童死亡的主要原因^[3]。

叶酸是人体内重要的水溶性维生素,参与机体蛋白质、核酸等重要成分的合成与修饰,在细胞分裂、胚胎发育中具有十分重要的作用。大量研究证实,叶酸缺乏可导致胎儿神经管畸形、先天性唇腭裂、高同型半胱氨酸血症,还和某些出生缺陷的发生、发展有密切关系^[4-5]。此外,叶酸代谢障碍也与女性胚胎停育、习惯性流产、妊娠期高血压等病症相关^[6-8]。

5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)、甲硫氨酸合成酶还原酶(MTRR)是叶酸代谢通路中的关键酶,大量国内外研究表明,其基因多态性差别是导致个体叶酸代谢个体化差异的主要原因^[9-13]。本研究以贵州省汉族、布依族育龄女性为研究对象,并对其民族组成进行分析,检测受检者 MTHFR C677T、A1298C 和 MTRR A66G 基因分型,获取其在该地区人群的分布特征,从而为当地制订叶酸个性化补服方案提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 12 月至 2019 年 1 月在贵州省妇幼保健院就诊的育龄女性为研究对象,其中汉族女性 2 719 人,平均年龄(33.0 ± 5.7)岁;布依族女性 371 人,平均年龄(33.7 ± 5.4)岁。均获得受检者知情同意。

1.2 研究方法 采用国家妇幼保健中心指定采样拭采集受检者的口腔黏膜细胞,柱式质粒 DNA 小量抽提试剂盒提取样本 DNA。Taqman-MGB 探针(表 1)荧光定量 PCR 检测 MTHFR C677T/A1298C 和 MTRR A66G 的位点多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)。相关仪器、试剂均购于美国 ABI 公司。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。采用 Hardy-Weinberg 平

衡分析 MTHFR C677T、A1298C 和 MTRR A66G 基因多态性,利用分析软件(ABI SDS 2.3)确定各个样本的基因分型结果。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 进行统计学分析。不同地区间样本基因型及等位基因频率比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用 HaploView4.2 软件进行单核苷酸多态性的 Hardy-Weinberg 平衡分析。

2 结果

2.1 Hardy-Weinberg 平衡分析 研究对象布依族、汉族女性编码 MTHFR C677T、A1298C 和 MTRR A66G 的位点基因多态性均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡,其中汉族: χ^2 分别是 0.86、1.00、0.00;布依族: χ^2 分别是 2.01、1.27、1.87($P>0.05$)。

2.2 基因型和等位基因频率分布比较

2.2.1 贵州省汉族女性和布依族女性的比较 贵州省汉族女性与布依族女性 MTHFR C677T、MTHFR A1298C 位点基因型频率和等位基因频率相比差异有统计学意义($P<0.05$),且叶酸代谢关键酶基因位点风险基因型 MTHFR 677CT、677TT 比较中,汉族女性高于布依族女性;汉族女性 MTRR A66G 位点基因型频率与等位基因频率与布依族女性比较差异无统计意义($P>0.05$)。见表 2、3。

2.2.2 贵州省汉族女性 MTHFR(C677T、1298C)与 MTRR(A66G)与其他地区汉族女性比较 贵州省汉族女性 MTHFR C677T 位点基因型(CC、CT、TT)频率和等位基因频率与湖北、海南、长春、新疆、廊坊、银川、淄博、郑州、苏州、眉山、湘潭、南宁、阳江等地汉族女性比较差异有统计学意义($P<0.05$),其中贵州汉族女性风险基因型 MTHFR 677CT、677TT 频率低于长春、新疆、廊坊、银川、淄博、郑州、苏州、湖北、眉山地区汉族女性,高于湘潭、南宁、阳江、海南汉族女性,风险基因型所占比例呈现北方高于南方的趋势;当地汉族女性 MTHFR A1298C 位点基因型(AA、AC、CC)频率和等位基因频率与长春、廊坊、淄博、郑州、苏州、湖北、湘潭、南宁、阳江、海南地区汉族女性

比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中风险基因型 MTHFR 1298AC、1298CC 频率高于长春、廊坊、淄博、郑州、苏州、湖北, 低于湘潭、南宁、阳江、海南; MTRR A66G 位点基因型(AA、AG、GG)频率与等位基因频率与淄博、阳江、海南汉族女性比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且风险基因型 MTRR 66AG、66GG 频率高于淄博汉族女性, 低于阳江、海南汉族女性。见表 4、5。

2.2.3 贵州省布依族女性和其他地区少数民族女性的比较 贵州省布依族女性 MTHFR C677T 位点基因型频率和等位基因频率与延边朝鲜族、辽源满族、银川回族、利川土家族、张家界土家族、思南土家族、思南苗族、大理白族、南宁壮族、柳州苗族、海南黎族比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。其中 MTHFR 677CT、677TT 基因型频率低于延边朝鲜族、辽源

满族、银川回族、利川土家族、张家界土家族、思南土家族、思南苗族、大理白族, 高于南宁壮族、柳州苗族、海南黎族; MTHFR A1298C 位点基因型频率与延边朝鲜族、利川土家族、张家界土家族、大理白族、南宁壮族、海南黎族间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且 MTHFR 1298AC、1298CC 基因型频率高于延边朝鲜族、利川土家族、张家界土家族、大理白族、南宁壮族, 低于海南黎族; MTHFR A1298C 位点等位基因频率与三亚黎族比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), MTRR A66G 位点基因型频率与等位基因频率与新疆维吾尔族、西藏藏族、银川回族、海南黎族比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且贵州布依族女性 MTRR 66AG、66GG 基因型频率高于以上 4 个民族。见表 6、7。

表 1 Taqman-MGB 探针所在位置

单核苷酸多态性	探测探头位置
MTHFR C677T	GAAAAGCTGCGTGATGATGAAATCG[G/A]CTCCCGCAGACACCTTCTCCTTCAA
MTHFR A1298C	AAGAACGAAGACTTCAAAGACACTT[G/T]CTTCACTGGTCAGCTCCTCCCCCA
MTRR A66G	AGGCAAAGGCCATCGCAGAAGAAAT[A/G]TGTGAGCAAGCTGTGGTACATGGAT

表 2 贵州汉族与布依族女性 MTHFR、MTRR 基因型频率比较 [$n(\%)$]

民族	MTHFR C677T			χ^2	P	MTHFR A1298C			χ^2	P	MTRR A66G			χ^2	P
	CC	CT	TT			AA	AC	CC			AA	AG	GG		
汉族	1 087(40.0)	1 282(47.1)	350(12.9)	17.01	<0.05	1 759(64.7)	866(31.8)	94(3.5)	13.06	<0.05	1 500(55.2)	1 040(38.2)	179(6.6)	1.91	>0.05
布依族	190(51.2)	143(38.5)	38(10.2)			205(55.3)	147(39.6)	19(5.1)			206(55.5)	134(36.1)	31(8.4)		

表 3 贵州汉族与布依族女性 MTHFR、MTRR 等位基因频率比较 [$n(\%)$]

民族	MTHFR C677T		χ^2	P	MTHFR A1298C		χ^2	P	MTRR A66G		χ^2	P
	C	T			A	C			A	G		
汉族	3 456(63.6)	1 982(36.4)	13.68	<0.05	4 384(80.6)	1 054(19.4)	12.55	<0.05	4 040(74.3)	1 398(25.7)	0.17	>0.05
布依族	523(70.5)	219(29.5)			557(75.1)	185(24.9)			546(73.6)	196(26.4)		

表 4 贵州汉族女性与其他地区汉族女性 MTHFR、MTRR 基因型频率比较 [$n(\%)$]

地区	MTHFR C677T			χ^2	P	MTHFR A1298C			χ^2	P	MTRR A66G			χ^2	P
	CC	CT	TT			AA	AC	CC			AA	AG	GG		
贵州	1 087(40.0)	1 282(47.1)	350(12.9)	—	—	1 759(64.7)	866(31.8)	94(3.5)	—	—	1 500(55.2)	1 040(38.2)	179(6.6)	—	—
长春 ^[14]	648(19.0)	1 676(49.2)	1 081(31.7)	465.98	<0.05	2 511(73.7)	818(24.0)	76(2.2)	59.61	<0.05	1 937(56.9)	1 269(37.3)	199(5.8)	2.52	>0.05
新疆 ^[15]	39(32.8)	49(41.2)	31(26.1)	17.11	<0.05	80(67.2)	35(29.4)	4(3.4)	0.33	>0.05	65(54.6)	46(38.7)	8(6.7)	0.01	>0.05
廊坊 ^[16]	220(17.4)	617(48.7)	430(33.9)	331.23	<0.05	947(74.7)	296(23.4)	24(1.9)	41.35	<0.05	705(55.6)	496(39.1)	66(5.2)	2.87	>0.05
银川 ^[17]	113(25.5)	228(51.5)	102(23.0)	49.97	<0.05	305(68.8)	123(27.8)	15(3.4)	3.05	>0.05	247(55.8)	169(38.1)	27(6.1)	0.16	>0.05
淄博 ^[18]	130(12.5)	457(43.9)	454(43.6)	510.14	<0.05	822(79.0)	204(19.6)	15(1.4)	72.61	<0.05	610(58.6)	381(36.6)	50(4.8)	6.04	<0.05
郑州 ^[19]	201(16.0)	542(43.3)	510(40.7)	461.21	<0.05	947(75.6)	290(23.1)	16(1.3)	51.98	<0.05	704(56.2)	481(38.4)	68(5.4)	2.01	>0.05
苏州 ^[20]	189(29.3)	308(47.8)	147(22.8)	50.46	<0.05	456(70.8)	167(25.9)	21(3.3)	8.95	<0.05	343(53.3)	260(40.4)	41(6.4)	0.99	>0.05
湖北 ^[21]	1 069(36.9)	1 367(47.2)	463(16.0)	12.83	<0.05	1 901(65.6)	866(29.9)	132(4.6)	6.14	<0.05	1 650(56.9)	1 071(36.9)	178(6.1)	1.84	>0.05

续表 4 贵州汉族女性与其他地区汉族女性 MTHFR、MTRR 基因型频率比较[n(%)]

地区	MTHFR C677T			χ^2	P	MTHFR A1298C			χ^2	P	MTRR A66G			χ^2	P
	CC	CT	TT			AA	AC	CC			AA	AG	GG		
眉山 ^[22]	238(36.3)	302(46.0)	116(17.7)	10.84	<0.05	428(65.2)	205(31.3)	23(3.5)	0.09	>0.05	371(56.6)	239(36.4)	46(7.0)	0.79	>0.05
湘潭 ^[23]	725(43.5)	726(43.6)	214(12.9)	6.01	<0.05	1 043(61.3)	576(33.9)	82(4.8)	8.07	<0.05	918(54.0)	668(39.3)	115(6.8)	0.61	>0.05
云南 ^[24]	116(39.1)	139(46.8)	42(14.1)	0.40	>0.05	194(65.3)	95(32.0)	8(2.7)	0.48	>0.05	172(57.9)	106(35.7)	19(6.4)	0.84	>0.05
南宁 ^[25]	293(59.4)	162(32.9)	38(7.7)	64.93	<0.05	279(56.6)	187(37.9)	27(5.5)	13.54	<0.05	272(55.2)	194(39.4)	27(5.5)	0.93	>0.05
阳江 ^[26]	302(59.3)	187(36.7)	20(3.9)	77.45	<0.05	292(57.4)	177(34.8)	40(7.9)	24.76	<0.05	253(49.7)	211(41.5)	45(8.8)	6.64	<0.05
海南 ^[27]	6 004(57.0)	3 543(33.6)	986(9.4)	251.86	<0.05	6 017(57.1)	3 794(36.0)	722(6.9)	72.29	<0.05	5 246(49.8)	4 330(41.1)	957(9.1)	32.35	<0.05

—,无数据

表 5 贵州汉族女性与其他地区汉族女性 MTHFR、MTRR 等位基因频率比较[n(%)]

地区	MTHFR C677T		χ^2	P	MTHFR A1298C		χ^2	P	MTRR A66G		χ^2	P
	C	T			A	C			A	G		
贵州	3 456(63.6)	1 982(36.4)	—	—	4 384(80.6)	1 054(19.4)	—	—	4 040(74.3)	1 398(25.7)	—	—
长春 ^[14]	2 972(43.6)	3 838(56.4)	480.66	<0.05	5 840(85.8)	970(14.2)	57.87	<0.05	5 143(75.5)	1 667(24.5)	2.44	>0.05
新疆 ^[15]	127(53.4)	111(46.6)	10.17	<0.05	195(81.9)	43(18.1)	0.25	>0.05	176(73.9)	62(26.1)	0.01	>0.05
廊坊 ^[16]	1 057(41.7)	1 477(58.3)	335.66	<0.05	2 190(86.4)	344(13.6)	40.30	<0.05	1 906(75.2)	628(24.8)	0.78	>0.05
银川 ^[17]	454(51.2)	432(48.8)	48.93	<0.05	733(82.7)	153(17.3)	2.20	>0.05	663(74.8)	223(25.2)	0.12	>0.05
淄博 ^[18]	717(34.4)	1 365(65.6)	516.72	<0.05	1 848(88.8)	234(11.2)	70.33	<0.05	1 601(76.9)	481(23.1)	5.45	<0.05
郑州 ^[19]	944(37.7)	1 562(62.3)	465.10	<0.05	2 184(87.2)	322(12.8)	51.12	<0.05	1 889(75.4)	617(24.6)	1.07	>0.05
苏州 ^[20]	686(53.3)	602(46.7)	46.62	<0.05	1 079(83.8)	209(16.2)	6.80	<0.05	946(73.4)	342(26.6)	0.39	>0.05
湖北 ^[21]	3 505(60.5)	2 293(39.5)	11.45	<0.05	4 668(80.5)	1 130(19.5)	0.02	>0.05	4 371(75.4)	1 427(24.6)	1.79	>0.05
眉山 ^[22]	778(59.3)	534(40.7)	8.18	<0.05	1 061(80.9)	251(19.1)	0.04	>0.05	981(74.8)	331(25.2)	0.13	>0.05
湘潭 ^[23]	2 176(65.3)	1 154(34.7)	2.89	>0.05	2 662(78.2)	740(21.8)	7.27	<0.05	2 504(73.6)	898(26.4)	0.52	>0.05
云南 ^[24]	371(62.5)	223(37.5)	0.28	>0.05	483(81.3)	111(18.7)	0.17	>0.05	450(75.8)	144(24.2)	0.60	>0.05
南宁 ^[25]	748(75.9)	238(24.1)	55.92	<0.05	745(75.6)	241(24.4)	13.28	<0.05	738(74.8)	248(25.2)	0.14	>0.05
阳江 ^[26]	791(77.7)	227(22.3)	76.26	<0.05	761(74.8)	257(25.2)	18.22	<0.05	717(70.4)	301(29.6)	6.59	<0.05
海南 ^[27]	15 551(73.8)	5 515(26.2)	224.63	<0.05	15 828(75.1)	5 238(24.9)	71.76	<0.05	14 822(70.4)	6 244(29.6)	32.57	<0.05

—,无数据

表 6 贵州布依族与其他地区少数民族女性 MTHFR、MTRR 基因型频率比较[n(%)]

民族	MTHFR C677T			χ^2	P	MTHFR A1298C			χ^2	P	MTRR A66G			χ^2	P
	CC	CT	TT			AA	AC	CC			AA	AG	GG		
贵州布依族	190(51.2)	143(38.5)	38(10.2)	—	—	205(55.3)	147(39.6)	19(5.1)	—	—	206(55.5)	134(36.1)	31(8.4)	—	—
延边朝鲜族 ^[28]	81(31.0)	131(50.2)	49(18.8)	27.44	<0.05	173(66.3)	81(31.0)	7(2.7)	8.46	<0.05	140(53.6)	97(37.2)	24(9.2)	0.27	>0.05
辽源满族 ^[29]	26(26.0)	48(48.0)	26(26.0)	27.05	<0.05	65(65.0)	32(32.0)	3(3.0)	3.27	>0.05	55(55.0)	39(39.0)	6(6.0)	0.74	>0.05
新疆维吾尔族 ^[15]	44(48.4)	37(40.7)	10(11.0)	0.24	>0.05	55(60.4)	29(31.9)	7(7.7)	2.36	>0.05	31(34.1)	45(49.5)	15(16.5)	14.76	<0.05
西藏藏族 ^[30]	163(55.1)	107(36.1)	26(8.8)	1.08	>0.05	155(52.4)	127(42.9)	14(4.7)	0.74	>0.05	119(40.2)	145(49.0)	32(10.8)	15.50	<0.05
银川回族 ^[17]	81(33.5)	121(50.0)	40(16.5)	19.44	<0.05	152(62.8)	83(34.3)	7(2.9)	4.26	>0.05	106(43.8)	116(47.9)	20(8.3)	8.97	<0.05
利川土家族 ^[31]	81(38.8)	111(53.1)	17(8.1)	11.54	<0.05	140(67.0)	61(29.2)	8(3.8)	7.63	<0.05	116(55.5)	83(39.7)	10(4.8)	2.87	>0.05
张家界土家族 ^[32]	443(41.6)	467(43.8)	155(14.6)	11.40	<0.05	675(63.4)	346(32.5)	44(4.1)	7.66	<0.05	567(53.2)	425(39.9)	73(6.9)	2.14	>0.05
思南土家族 ^[33]	198(42.4)	219(46.9)	50(10.7)	6.85	<0.05	293(62.7)	153(32.8)	21(4.5)	4.84	>0.05	277(59.3)	161(34.5)	29(6.2)	2.00	>0.05
思南苗族 ^[33]	96(36.5)	133(50.6)	34(12.9)	13.47	<0.05	168(63.9)	85(32.3)	10(3.8)	4.77	>0.05	151(57.4)	97(36.9)	15(5.7)	1.61	>0.05
大理白族 ^[34]	238(42.7)	238(42.7)	81(14.5)	7.64	<0.05	364(65.4)	162(29.1)	31(5.6)	11.21	<0.05	275(49.4)	233(41.8)	49(8.8)	3.51	>0.05
南宁壮族 ^[25]	279(61.3)	153(33.6)	23(5.1)	12.50	<0.05	256(56.3)	157(34.5)	42(9.2)	6.16	<0.05	229(50.3)	182(40.0)	44(9.7)	2.24	>0.05
柳州苗族 ^[33]	593(72.5)	208(25.4)	17(2.1)	69.21	<0.05	435(53.2)	322(39.4)	61(7.5)	2.28	>0.05	410(50.1)	343(41.9)	65(7.9)	3.64	>0.05
海南黎族 ^[27]	674(74.6)	198(21.9)	32(3.5)	69.92	<0.05	464(51.3)	351(38.8)	89(9.8)	7.75	<0.05	370(40.9)	433(47.9)	101(11.2)	22.63	<0.05

—,无数据

表 7 贵阳布依族与其他地区少数民族女性 MTHFR、MTRR 等位基因频率比较[n(%)]

民族	MTHFR C677T		χ^2	P	MTHFR A1298C		χ^2	P	MTRR A66G		χ^2	P
	C	T			A	C			A	G		
贵州布依族	523(70.5)	219(29.5)	—	—	557(75.1)	185(24.9)	—	—	546(73.6)	196(26.4)	—	—
延边朝鲜族 ^[28]	293(56.1)	229(43.9)	27.60	<0.05	427(81.8)	95(18.2)	8.06	<0.05	377(72.2)	145(27.8)	0.29	>0.05
辽源满族 ^[29]	100(50.0)	100(50.0)	29.52	<0.05	162(81.0)	38(19.0)	3.07	>0.05	149(74.5)	51(25.5)	0.07	>0.05
新疆维吾尔族 ^[15]	125(68.7)	57(31.3)	0.23	>0.05	139(76.4)	43(23.6)	0.13	>0.05	107(58.8)	75(41.2)	15.43	<0.05
西藏藏族 ^[30]	433(73.1)	159(26.9)	1.14	>0.05	437(73.8)	155(26.2)	0.27	>0.05	383(64.7)	209(35.3)	12.31	<0.05
银川回族 ^[17]	283(58.5)	201(41.5)	18.77	<0.05	387(80.0)	97(20.0)	3.96	<0.05	328(67.8)	156(32.2)	4.84	<0.05
利川土家族 ^[31]	273(65.3)	145(34.7)	3.32	>0.05	341(81.6)	77(18.4)	6.48	<0.05	315(75.4)	103(24.6)	0.44	>0.05
张家界土家族 ^[32]	1 353(63.5)	777(36.5)	11.78	<0.05	1 696(79.6)	434(20.4)	6.76	<0.05	1 559(73.2)	571(26.8)	0.04	>0.05
思南土家族 ^[33]	615(65.8)	319(34.2)	4.08	<0.05	739(79.1)	195(20.9)	3.88	<0.05	715(76.6)	219(23.4)	1.95	>0.05
思南苗族 ^[33]	325(61.8)	201(38.2)	10.51	<0.05	421(80.0)	105(20.0)	4.31	<0.05	399(75.9)	127(24.1)	0.84	>0.05
大理白族 ^[34]	714(64.1)	400(35.9)	8.19	<0.05	890(79.9)	224(20.1)	6.03	<0.05	783(70.3)	331(29.7)	2.38	>0.05
南宁壮族 ^[25]	711(78.1)	199(21.9)	12.64	<0.05	669(73.5)	241(26.5)	0.51	>0.05	640(70.3)	270(29.7)	2.14	>0.05
柳州苗族 ^[35]	1 394(85.2)	242(14.8)	70.80	<0.05	1 192(72.9)	444(27.1)	1.28	>0.05	1 163(71.1)	473(28.9)	1.57	>0.05
海南黎族 ^[27]	1 546(85.5)	262(14.5)	77.59	<0.05	1 279(70.7)	529(29.3)	4.88	<0.05	1 173(64.9)	635(35.1)	18.15	<0.05

—:无数据

3 讨 论

MTHFR 和 MTRR 是叶酸代谢过程中的关键酶,MTHFR 催化 5,10-亚甲基四氢叶酸生成 5-甲基四氢叶酸,而后者作为甲基传递的重要载体,使同型半胱氨酸生成甲硫氨酸,MTHFR 677 位点 C 被 T 取代后,编码的丙氨酸被缬氨酸代替,导致酶的耐热性和活性下降,研究发现与 CC 型酶活性相比,CT 型酶活性为 56%,TT 型酶活性只有 22%,将严重影响叶酸在体内的有效利用,增加神经管畸形、先天性心脏病、唇腭裂等出生缺陷的发病风险^[36]。

贵州省 2010—2014 年出生缺陷监测医院共监测围产儿 557 081 例,出生缺陷儿共 7 232 例,出生缺陷总发生率为 129.82/万^[37]。叶酸增补是我国目前针对出生缺陷一级预防的主要措施之一,虽然我国在 2009 年实行农村育龄女性免费增补叶酸的公卫政策,但对神经管畸形的预防作用在各地也存在差异。孕妇体内叶酸水平受饮食习惯、地域、遗传等因素的影响,对营养的需求因人而异,对备孕及已怀孕的女性进行叶酸利用能力的评估,有助于了解机体对叶酸的利用能力,制订个性化的营养干预方案。本研究通过对贵州省育龄女性的叶酸代谢利用能力进行基因分型检测,调查贵州省汉族女性、布依族女性的叶酸代谢关键酶 MTHFR 和 MTRR 基因位点多态性,该研究数据丰富了我国少数民族生物样本信息库,同时为后续研究营养、遗传、环境对出生缺陷影响,制订个性化的叶酸营养干预方案提供了分子医学基础数据。

参考文献

[1] 骆程,丁显平,聂双双,等.贵阳市南明区出生缺陷监测调

查结果分析[J].中国优生与遗传杂志,2013,21(4):132-133.

[2] 胡光春.30 例出生缺陷儿危险因素探讨[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(33):62.

[3] 凌寒.卫生部发布《中国出生缺陷防治报告(2012)》[J].中国药房,2012,23(39):3693.

[4] SALIH M A,MURSHID W R,SEIDAHMED M Z. Epidemiology,prena-tal management,and prevention of neural tube defects[J].Saudimed J,2014,35(1):s15-s28.

[5] FIGUEIREDO R F,FIGUEIREDO N,FEGURI A. The role of the folic acid to the prevention of orofacial cleft:an epidemiological study [J]. Oral Diseases, 2015, 21 (2): 240-247.

[6] 尹璐,吕永刚.亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与自然流产的相关性分析[J].吉林医学,2012,33(21):4520-4521.

[7] 左金玲,易建平,陈宝丽.妊娠高血压综合征基因遗传学研究进展[J].中国妇幼保健,2011,26(24):3822-3824.

[8] 王素敏,沈嵘,石小燕,等.同型半胱氨酸代谢酶基因突变多态性与妊娠高血压综合征遗传易感性研究[J].中国优生与遗传杂志,2006,14(4):15-17.

[9] WASKIEWICZ A,PIOTROWSKI W,BRODA G,et al. Impact of MTHFR C677T gene polymorphism and vitamins intake on homocysteine concentration in the Polish adult population [J]. Kardiol Pol, 2011, 69 (12): 1259-1264.

[10] WEISBERG I,TRAN P,CHRISTENSEN B,et al. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity[J]. Mol Genet Metab,1998,64(3):169-172.

[11] WILCKEN B,BAMFORTH F,LI Z,et al. Geographical

- and ethnic variation of the 677C > T allele of 5, 10methylentetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide [J]. *J Med Genet*, 2003, 40(8): 619-625.
- [12] WANG Y, LIU Y, JI W, et al. Analysis of MTR and MTRR Polymorphisms for Neural Tube Defects Risk Association[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94 (35): e1367.
- [13] OUYANG S, LI Y, LIU Z, et al. Association between MTR A2756G and MTRR A66G polymorphisms and maternal risk for neural tube defects: a meta-analysis[J]. *Gene*, 2013, 515(2): 308-312.
- [14] 田红雨, 鲁衍强, 付敏, 等. 长春市汉族妇女 MTHFR 与 MTRR 基因多态性分布研究[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(9): 1962-1965.
- [15] 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.
- [16] 李俊华, 鲁衍强, 马少杰, 等. 廊坊市汉族女性 MTHFR 与 MTRR 基因多态性分析[J]. *基础医学与临床*, 2014, 34(11): 1564-1565.
- [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] 从玉英, 鲁衍强, 芮欣怡, 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.
- [19] 崔会玲, 鲁衍强, 马少杰, 等. 郑州市汉族女性 MTHFR 和 MTRR 基因多态性分布[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2015, 40(7): 710-714.
- [20] 吴文庆, 周玉珍, 鲁衍强, 等. 苏州市汉族女性 MTHFR 与 MTRR 基因多态性[J]. *江苏医药*, 2015, 41(1): 71-73.
- [21] 王维鹏, 鲁衍强, 芮欣怡, 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): 140-143.
- [22] 向长钢, 鲁衍强, 马少杰, 等. 眉山市 656 例汉族女性 MTHFR 和 MTRR 基因多态性分析[J]. *山东医药*, 2015, 55(14): 22-25.
- [23] 王淑媛, 鲁衍强, 马少杰, 等. 湘潭市汉族女性 MTHFR 和 MTRR 基因多态性分布及其与血浆 Hey 水平的关系[J]. *天津医药*, 2014, 42(12): 1205-1208.
- [24] 万莉娟, 鲁衍强, 芮欣怡, 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.
- [25] 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.
- [26] 曾瑞华, 鲁衍强, 王宏, 等. 广东省阳江市汉族女性 MTHFR、MTRR 基因多态性分布特征研究[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(1): 136-138.
- [27] 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.
- [28] 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 和 MTRR 基因多态性分布研究[J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(增刊): 7-9.
- [29] 李桂华, 鲁衍强, 李瑛, 等. 辽源市满族和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单核苷酸多态性调查[J]. *中国妇幼卫生杂志*, 2018, 9(2): 60-62.
- [30] 李君, 鲁衍强, 王宏, 等. 藏族女性 MTHFR 基因多态性与原发性不孕症相关性分析研究[J]. *实用妇科内分泌杂志*, 2018, 5(25): 13-14.
- [31] 许敏, 鲁衍强, 李瑛, 等. 利川市土家族与汉族女性叶酸代谢通路关键酶基因 MTHFR 和 MTRR 的 SNPs 分布研究及与其他地区少数民族女性的比较[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(10): 2136-2139.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 杜梅, 余云志, 鲁衍强, 等. 大理白族自治州汉族和白族女性 5, 10-亚甲基四氢叶酸还原酶、甲硫氨酸合成酶还原酶基因多态性研究[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(9): 1947-1950.
- [35] 罗世强, 邱萍, 严提珍, 等. 广西柳州地区苗族女性 MTRR 和 MTHFR 基因多态性分布研究[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2015, 23(9): 20-23.
- [36] GOYETTE P, FROSST P, ROSENBLATT D S, et al. Seven novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and genotype/phenol type correlations in severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency [J]. *Am J Hum Genet*, 1995, 56(5): 1052-1059.
- [37] 王云, 张玉琼, 张爱华, 等. 贵州省 2000—2014 年围产儿出生缺陷监测数据分析[J]. *贵州医药*, 2016, 40(1): 89-91.