

佛山市汉族人群叶酸代谢通路关键酶基因 MTHFR C677T 多态性分布特征调查

郭晓玲¹, 鲁衍强², 杨兴坤¹, 钟进¹, 刘丹¹, 李瑛²

1. 佛山市妇幼保健院, 广东 佛山 528000; 2. 上海靶向分子医学研究所, 上海 200433

摘要: **目的** 调查佛山市体检人群叶酸代谢障碍关键酶基因 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) C677T 位点基因多态性分布情况。 **方法** 以佛山市 182 位女性和 120 位男性为研究对象, 均为汉族人群, 检测其 MTHFR C677T 基因位点多态性, 分析性别、地域与基因多态性分布特征的关系。 **结果** 调查的 302 例佛山市汉族人群 MTHFR C677T 位点 CC、CT、TT 基因型所占比例分别为 62.6%、31.8%、5.6%, 等位基因 C、T 所占比例分别为 78.5%、21.5%。佛山市汉族男性与汉族女性 MTHFR C677T 位点多态性分布情况差异无统计学意义 ($P>0.05$)。佛山市汉族人群与已有数据报道的武汉、西安、长治、青岛、北京、乌鲁木齐等地的汉族人群的 MTHFR C677T 位点基因型、等位基因的分布情况差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。佛山市汉族人群与回族、蒙古族、维吾尔族、苗族 MTHFR C677T 位点基因型、等位基因的分布情况差异有统计学意义 ($P<0.05$), 与布依族差异无统计学意义 ($P>0.05$)。 **结论** 佛山市汉族人群 MTHFR C677T 位点多态性分布情况与其他地区、其他民族有显著差异, 在实施个性化日常保健措施时可考虑将遗传因素纳入考虑。

关键词: 亚甲基四氢叶酸还原酶; 单核苷酸多态性; 性别; 地区; 民族

中图分类号: R591.42⁺4 文献标识码: A 文章编号: 1006-3110(2019)03-0290-03 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2019.03.010

Distribution characteristics of single nucleotide polymorphisms of folic acid metabolism pathway key enzyme gene MTHFR C677T among the Han population in Foshan City

GUO Xiao-ling¹, LU Yan-qiang², YANG Xing-kun¹, ZHONG Jin¹, LIU Dan¹, LI Ying²

1. Foshan Maternal and Child Health Care Hospital, Foshan, Guangdong 528000, China;

2. Shanghai Institute of Targeted Therapy and Molecular Medicine, Shanghai 200433, China

Corresponding author: LI Ying, E-mail: liying@genechina.com

Abstract: **Objective** To investigate the distribution of single nucleotide polymorphisms (SNPs) of folic acid metabolism pathway key enzyme gene methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T in the Han population in Foshan City. **Methods** We recruited 182 females and 120 males among the Han population in Foshan City to serve as the research subjects. Gene polymorphisms of MTHFR C677T were detected, and their association with gender and region was analyzed. **Results** The proportions of MTHFR C677T genotypes CC, CT and TT in 302 Han persons in Foshan City were 62.6%, 31.8% and 5.6% respectively, and the proportions of alleles C and T were 78.5% and 21.5% respectively. No statistically significant difference was found in the distribution of MTHFR C677T genotypes between males and females ($P>0.05$). The distribution of MTHFR C677T genotypes and alleles in the Han persons in Foshan City was statistically different from the reported data of the Han population in Wuhan, Xi'an, Changzhi, Qingdao, Beijing and Urumqi ($P<0.05$) as well as that in Hui, Mongolian, Uygur and Miao nationalities ($P<0.05$), but was not statistically different from that in Buyi nationality ($P>0.05$). **Conclusions** The difference is statistically significant in the distribution of MTHFR C677T gene polymorphisms in the Han persons in Foshan City as compared with that in other regions and nationalities. Genetic factors can be taken into account in the implementation of personalized routine health measures.

Key words: methylenetetrahydrofolate reductase; single nucleotide polymorphism; gender; region; nation

5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) 是叶酸代谢通路中的关键酶基因^[1], 文献显示, MTHFR 基因的 C677T 位点的

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 (No: FY-ZX-ZD-0023)

作者简介: 郭晓玲 (1963-), 女, 本科学历, 主任医师, 研究方向: 围产医学。

通信作者: 李瑛, E-mail: liying@genechina.com。

多态性分布情况在不同国家、地区、民族的人群中呈现差异^[2]。研究还发现, 该位点的多态性变化与神经管畸形^[3]、复发性流产、妊娠期的高血压等疾病发生的风险^[4-5]、及男性不育^[6]以及冠心病、脑卒中^[7]等生殖和心脑血管疾病密切相关。

本研究以佛山市体检人群为研究对象, 检测其 MTHFR C677T 位点的多态性, 并分析遗传情况与性别、地区及民族的相关性, 旨在为人群遗传多样性及个

体化保健奠定遗传学基础。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 6 月-2017 年 6 月期间在佛山市妇幼保健院进行体检的汉族人群共 302 人,其中女性 182 人,年龄 18~43 岁,男性 120 人,年龄 23~52 岁。入组人群间无亲缘关系。

1.2 仪器与方法 本研究所采用的主要仪器、耗材为 ABI9700PCR 扩增仪、ABI7900 荧光定量 PCR 仪、一次性基因采样盒等,分别购自美国 ABI 公司和苏州泰通基因检测器械有限公司。采用一次性基因采样盒采集患者的口腔黏膜细胞,由柱式质粒 DNA 小量抽提试剂盒提取样本 DNA。采用荧光定量 PCR 技术检测 MTHFR C677T 位点的多态性情况,Taqman-MGB 探针所在位置的序列为:GAAAAGCTGCGTGATGAT-GAAATCG[G/A]CTCCCGCAGACACCTTCTCCTTCAA。每个反应体系总体积 10 μl,包含浓度为 20 ng/μl 的 DNA 模板 1 μl,2×Taqman Universal MasterMix 5 μl,20 ×Taqman-MGB 探针 0.5 μl,去离子水 3.5 μl。PCR 反应程序:95 ℃预变性 10 min,92 ℃变性 15 s, 60 ℃延伸 1 min,20 个循环;89 ℃变性 15 s,60 ℃延伸 90 s, 30 个循环。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本的基因分型结果。

表 2 不同性别汉族人群 MTHFR C677T 基因型、等位基因频数和频率比较(n,%)

组别	基因型			χ ² 值	P 值	等位基因		χ ² 值	P 值
	CC	CT	TT			C	T		
女性	109(59.9)	62(34.1)	11(6.0)	1.42	0.492	280(76.9)	84(23.1)	1.31	0.253
男性	80(66.7)	34(28.3)	6(5.0)			194(80.8)	46(19.2)		

2.3 佛山市汉族人群与其它地区汉族人群 MTHFR C677T 位点多态性的关系 将本研究遗传数据与其他已报道地区汉族人群遗传数据进行比较,结果见表 3。结果显示,本研究人群 TT 基因型所占比例为 5.6%,

表 3 不同地区汉族人群 MTHFR C677T 基因型、等位基因频数和频率比较(n,%)

地区	基因型			χ ² 值	P 值	等位基因		χ ² 值	P 值
	CC	CT	TT			C	T		
佛山(本研究)	189(62.6)	96(31.8)	17(5.6)			474(78.5)	130(21.5)		
武汉 ^[8]	109(34.2)	144(45.1)	66(20.7)	59.58	1.15×10 ⁻¹³	362(56.7)	276(43.3)	66.63	3.28×10 ⁻¹⁶
西安 ^[9]	26(27.1)	53(55.2)	17(17.7)	40.11	1.95×10 ⁻⁹	105(54.7)	87(45.3)	41.58	1.13×10 ⁻¹⁰
长治 ^[10]	32(16.7)	97(50.5)	63(32.8)	119.42	1.17×10 ⁻²⁶	161(41.9)	223(58.1)	136.57	1.50×10 ⁻³¹
青岛 ^[11]	11(12.8)	42(48.8)	33(38.4)	93.36	5.35×10 ⁻²¹	64(37.2)	108(62.8)	107.22	3.98×10 ⁻²⁵
北京 ^[7]	144(16.1)	424(47.5)	324(36.3)	261.73	1.47×10 ⁻⁵⁷	712(39.9)	1 072(60.1)	268.47	2.44×10 ⁻⁶⁰
乌鲁木齐 ^[9]	101(23.9)	215(50.9)	106(25.1)	120.04	8.57×10 ⁻²⁷	417(49.4)	427(50.6)	125.68	3.60×10 ⁻²⁹

2.4 佛山市汉族人群与其它地区少数民族 MTHFR C677T 位点多态性的关系 将本研究遗传数据与其他已报道少数民族人群遗传数据进行比较,结果见表 4。结果显示,本地区汉族人群 MTHFR C677T 位点基因型、等位基因的分布情况与回族、蒙族、维吾尔族、苗族

1.3 统计学分析 采用专业统计软件 SPSS 19.0 进行统计学分析,组间比较采用卡方检验,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Hardy-Weinberg 平衡分析 入组样本 MTHFR C677T 位点基因型及等位基因分布情况见表 1。对该数据进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验,χ² = 1.052, P=0.305,结果符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡,说明样本具有本区域群体代表性。

表 1 佛山市 302 例汉族人群 MTHFR C677T 基因型和等位基因分布情况

MTHFR C677T	例数	构成(%)
基因型		
CC	189	62.6
CT	96	31.8
TT	17	5.6
等位基因		
C	474	78.5
T	130	21.5

2.2 佛山市不同性别与 MTHFR C677T 位点多态性的关系 将入组样本按性别分组,获得女性 182 例,男性 120 例。两组样本 MTHFR C677T 基因型和等位基因频率分布情况见表 2。结果显示佛山市女性与男性的基因型、等位基因分布情况差异无统计学意义(P>0.05)。

已有数据报道的武汉、西安、长治、青岛、北京、乌鲁木齐等地的汉族人群的该基因型所占比例均高于本研究,且本研究 MTHFR C677T 位点基因型、等位基因的分布情况与以上地区差异均有统计学意义(P<0.05)。

的人群差异有统计学意义(P<0.05),与布依族差异无统计学意义(P>0.05)。本地区汉族人群 MTHFR C677T 基因型分布与侗族差异无统计学意义(P>0.05),但等位基因的分布情况差异有统计学意义(P<0.05)。

表 4 不同民族人群 MTHFR C677T 基因型、等位基因频数和频率比较(n,%)

地区	基因型			χ^2 值	P 值	等位基因		χ^2 值	P 值
	CC	CT	TT			C	T		
汉族(本研究)	189(62.6)	96(31.8)	17(5.6)			474(78.5)	130(21.5)		
回族 ^[12]	12(8.2)	129(88.4)	5(3.4)	128.51	1.24×10^{-28}	153(52.4)	139(47.6)	63.72	1.43×10^{-15}
蒙族 ^[13]	78(45.6)	67(39.2)	26(15.2)	18.31	1.06×10^{-4}	223(65.2)	119(34.8)	19.83	8.45×10^{-6}
维吾尔族 ^[14]	26(43.3)	26(43.3)	8(13.3)	9.40	9.07×10^{-3}	78(65.0)	42(35.0)	10.04	1.53×10^{-3}
苗族 ^[15]	146(73.7)	48(24.2)	4(2.0)	8.29	1.58×10^{-2}	340(85.9)	56(14.1)	8.61	3.35×10^{-3}
侗族 ^[17]	138(69.7)	55(27.8)	5(2.5)	4.18	0.124	331(83.6)	65(16.4)	3.98	4.61×10^{-2}
布依族 ^[17]	114(56.7)	77(38.3)	10(5.0)	2.28	0.320	305(75.9)	97(24.1)	0.94	0.333

3 讨 论

随着科学研究的推进和知识的普及,普通人群对叶酸的认知范围也逐渐从预防神经管畸形等出生缺陷到与心脑血管疾病、肿瘤的治疗等领域。MTHFR 作为叶酸代谢过程中的关键酶,其基因多态性与各类疾病的相关性也在近几年得到了充分的研究。在生殖健康领域,多项研究表明,MTHFR 677TT 基因型的育龄女性发生胚胎停育、复发性流产、早产、妊娠期高血压等疾病风险升高^[16],而增补叶酸可有效预防孕产妇疾病和出生缺陷的发生,并提高孕妇成功妊娠率及安全分娩率^[17]。慢性病防控领域的研究显示,MTHFR 677TT 基因型增加了高同型半胱氨酸血症的发生风险,进而增加心脑血管疾病的患病风险^[7]。肿瘤治疗领域的研究显示 MTHFR 基因也是胃癌、食管癌、乳腺癌等肿瘤的易感基因^[18]。

本研究调查佛山市汉族人群 MTHFR C677T 多态性分布情况,其中男性与女性在该位点上的分布差异无统计学意义($P>0.05$)。目前已有多地的汉族人群研究结论显示,性别与 MTHFR C677T 位点多态性无关^[18-19]。本研究人群 TT 基因型所占比例为 5.6%,已有数据报道的武汉、西安、长治、青岛、北京、乌鲁木齐等地的汉族人群的该基因型所占比例均高于本研究,且本研究 MTHFR C677T 位点基因型、等位基因的分布情况与以上地区差异均有统计学意义($P<0.05$)。从民族差异的角度比较,本地区汉族人群 MTHFR C677T 位点基因型、等位基因的分布情况与回族、蒙族、维吾尔族、苗族的人群差异有统计学意义($P<0.05$),与布依族差异无统计学意义($P>0.05$)。本地区汉族人群 MTHFR C677T 基因型分布与侗族差异无统计学意义($P>0.05$),但等位基因的分布情况差异有统计学意义($P<0.05$)。

随着居民生活水平的提高,个体化保健、个体化医疗的需求也越来越迫切。MTHFR 与多种疾病相关,对该基因的检测也在日常保健和医疗中发挥了重要的作用。MTHFR C677T 基因多态性分布不受性别影响,但具有地域特异性。我国地域纬度跨度大,各地的饮食

习惯、自然环境等差别较大,因此人群的日常保健措施也有所差别。本研究通过开展叶酸代谢关键酶基因 MTHFR 基因多态性的地区特征研究,了解本地区人群的遗传特征,为今后该基因的深入研究及指导人群做好健康管理提供了遗传学数据支持。

参考文献

[1] Jacques PF, Bostom AG, Williams RR, et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations[J]. Circulation, 1996, 93(1): 7-9.

[2] 王苏梅. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性及临床意义[J]. 国外医学:遗传学分册,2005,28(1):29-32.

[3] Berry RJ, Li Z, Erickson JD, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid[J]. New Engl J Med, 1999, 341(11):1486-1490.

[4] 黄晓玲,何艳君,鲁衍强,等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与先兆流产相关性研究[J]. 赣南医学院学报,2015,35(1):41-43.

[5] 左金玲,易建平,陈宝丽. 妊娠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.

[6] 邱晓峰,胡小平,李元杰,等. 宁夏地区汉族 MTHFR 基因 C677T 多态性与男性无精和严重少弱精的相关性分析[J]. 宁夏医科大学学报,2011,33(7):625-627.

[7] 冯琳琳,张微,张浩,等. 体检人群血清同型半胱氨酸水平与 MTHFR C677T 基因型频率的调查[J]. 中国卫生检验杂志,2015,25(13):2225-2226.

[8] 蒋捷,王富乾,马浩然,等. 武汉地区汉族人群 MTHFR 基因多态性的分布研究[J]. 中南药学,2017,15(1):57-60.

[9] 孙文萍,万琪,苏明权. 西安地区汉族亚甲基四氢叶酸还原酶基因两种基因多态性[J]. 第四军医大学学报,2003,24(7):634-636.

[10] 陈云霞,程红兵,武延隼,等. 长治人群 MTHFR C677T 基因多态性分布与血浆 Hcy 水平[J]. 山西医科大学学报,2013,44(2):130-133.

[11] 张成森,潘旭东,刘翠薇. 中国青岛汉族人群亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性分布研究[J]. 齐鲁医学杂志,2005,20(4):310-312.

[12] 戴晓婧,钟慧军,焦海燕,等. 宁夏回、汉族人群 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 多态性研究[J]. 宁夏医学院学报,2008,30(2):152-154.

[13] 裴丽君,朱慧萍,沈婉英,等. 中国汉蒙两族人群 MTHFR 基因热敏感性多态性分布的比较[J]. 遗传,2000,22(6):369-371.

[14] 昆得孜·杜肯,古丽,阿依帕丽·巴吾东,等. MTHFR 基因单核苷酸多态性与新疆地区维吾尔族非综合征性唇腭裂的相关性研究[J]. 口腔医学研究,2015,31(11):1085-1088.

[15] 张婷,谢渊,李毅,等. 贵州 3 个民族亚甲基四氢叶酸还原酶基因的遗传多态性[J]. 重庆医学,2013,42(28):3413-3415.

[16] 顾依群,王金玲,刘晓红,等. 北京市某区胚胎停育环境危险因素初步研究[J]. 环境与职业医学,2008,25(4):346-350.

[17] 魏海青,胡殿珍,郭燕. 基因检测个体化补充叶酸防治早期流产的临床疗效观察[J]. 河北医学,2015,21(12):1998-1999.

[18] 任玮,李艳,童永清,等. 武汉地区 353 例体检者 MTHFR C677T 基因多态性分布[J]. 实用预防医学,2016,23(8):1007-1010.

[19] 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(18):3772-3775.