

· 论 著 ·

安徽地区女性叶酸代谢酶基因多态性及代谢风险因素与年龄相关性研究

方 婷, 张 迪, 陈 浩, 郭 莹, 张雯雯, 李志强[△]
(合肥金城检验实验室有限公司, 安徽 合肥 230088)

[摘要] **目的** 通过安徽地区女性叶酸相关基因多态性分布及代谢风险因素相关研究, 为安徽地区女性人群, 尤其是育龄期女性提供补充叶酸及叶酸代谢相关疾病的诊疗和遗传学支持。**方法** 对 2020 年 3 月 10 日至 8 月 17 日该公司收集的 499 例女性乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝血标本亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR) A1298C、C677T 及甲硫氨酸合成酶还原酶(MTRR) A66G 位点进行基因分型检测, 并对基因型进行回顾性分析。**结果** 安徽地区女性 MTHFR C677T 位点基因型频率分别与中国人数据库及中国赤峰、长春等 10 个省市基因型频率比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 高风险基因型 TT 基因型频率为 19.4%, 低于全国整体水平(28.0%); 但安徽地区 TT 基因型频率明显高于温州、昆明、泉州、惠州地区, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。30~49 岁女性中叶酸代谢能力水平为中、高度风险者是 18~<30 岁的 2 倍以上, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 安徽地区女性 MTHFR C677T 位点与多地域的基因型频率存在明显差异; 高龄女性更应该了解叶酸代谢能力相关基因的检测及合理补充叶酸的重要性。

[关键词] 叶酸代谢酶基因; 亚甲基四氢叶酸还原酶; 甲硫氨酸合成酶还原酶; 年龄; 育龄妇女; 安徽
DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.04.006 **中图法分类号:** R173; Q347
文章编号: 1009-5519(2023)04-0564-04 **文献标识码:** A

Correlational study of folic acid metabolizing enzyme gene polymorphisms, metabolic risk factors in women and age in Anhui

FANG Ting, ZHANG Di, CHEN Hao, GUO Ying, ZHANG Wenwen, LI Zhiqiang[△]
(Hefei Kingmed Center for Clinical Laboratory, Hefei, Anhui 230088, China)

[Abstract] **Objective** To provide diagnostic and genetic support for folic acid supplementation and folic acid metabolism-related diseases in the female population in Anhui, especially in the female of childbearing age, by analyzing the distribution of folic acid-related gene polymorphisms and metabolic risk factor-related studies. **Methods** Methylenetetrahydrofolate reductase(MTHFR) A1298C, C677T and 5-methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase reductase(MTRR) A66G loci were genotyped in 499 female Ethylene Diamine Tetraacetic Acid(EDTA) anticoagulated blood specimens collected from March 10 to August 17, 2020 and retrospectively analyzed for genotypes. **Results** The genotype frequencies of MTHFR C677T locus in Anhui were compared with those in China population database, Chifeng, Changchun and other 12 cities or regions, with statistical significance($P < 0.05$). The TT genotype frequency of high-risk genotype was 19.4%, which was lower than the overall national level(28.0%). However, the TT genotype frequency in Anhui was significantly higher than that in Wenzhou Kunming, Quznzhou, Huizhou areas, the difference was statistically significant($P < 0.05$). According to the age grouping study, it was found that high risk group of folic acid metabolism ability in 30-49 years old was more than twice as high as that in 18-<30 years old, and the difference was statistically significant($P < 0.05$). **Conclusion** There are significant differences in genotype frequencies between the MTHFR C677T locus in Anhui and multiple regions. Older pregnant female should pay more attention to the detection of genes related to folic acid metabolism and the importance of reasonable folic acid supplementation.

[Key words] Folic acid metabolism enzymic genes; Methylenetetrahydrofolate reductase; Age; Female of childbearing age; Anhui

亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)和甲硫氨酸合成酶还原酶(MTRR)是叶酸代谢过程的关键酶。据多篇文献报道,中国南北方地区 MTHFR A1298C、C677T 及 MTRR A66G 位点多态性分布存在明显差异^[1-2]。但对于叶酸代谢能力与年龄的关系鲜见明确的数据支持。本研究对安徽地区女性叶酸代谢相关基因多态性进行了分析,并将 MTHFR C677T 位点基因型频率数据与我国其他 12 个省市进行比较,进一步探讨了年龄因素(18~49 岁育龄期女性)对叶酸代谢风险程度的影响,为育龄女性备孕或孕期补充叶酸提供数据参考,同时为研究与相关疾病的发生、发展机制提供遗传学数据基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 3 月 10 日至 8 月 17 日本公司收集的 499 例女性全血样本作为研究对象,年龄 18~49 岁,其中 18~49 岁育龄妇女全血样本 477 例。为区分安徽地区女性 MTHFR C677T 位点基因型频率与其他地区的差异,同时收集了既往报道从北至南 12 个不同省市 MTHFR C677T 位点相关资料。本研究已通过金城医学伦理委员会审批(审批编号 2022016)。

1.2 方法 用全血细胞核酸提取试剂盒(天根生化科技有限公司,中国)进行基因组 DNA 提取,利用聚合酶链反应(PCR)扩增试剂盒(江西诺德医疗器械有限公司,中国)特异性扩增 MTHFR A1298C、C677T 及 MTRR A66G 位点。扩增 PCR 程序:60 °C,30 s(信号收集);95 °C,10 min;95 °C,15 s;60 °C,40 s(信号收集,40 个循环);60 °C,30 s(信号收集)。获得各样本 3 个位点的基因分型后对各位点及整体叶酸代谢能力进行风险性分析。

1.3 统计学处理 利用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析。采用 χ^2 检验,分析安徽地区女性 MTHFR

C677T 位点与既往文献报道的我国其他 12 个省市及中国人群基因型频率的差异;比较不同年龄女性叶酸代谢能力水平(正常、低、中、高度风险)所占比例。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 安徽地区女性 MTHFR A1298C、C677T 及 MTRR A66G 位点基因型及等位基因型频率与中国人群比较 MTHFR A1298C 位点中 AA、AC 及 CC 基因型频率分别为 65.5%、31.1% 和 3.4%,突变基因 C 的基因型频率为 18.9%;MTHFR C677T 位点中 CC、CT、TT 基因型频率分别为 30.7%、49.9% 和 19.4%,突变基因 T 的基因频率为 44.4%;MTRR A66G 位点中 AA、AG、GG 基因型频率分别为 55.3%、37.3% 和 7.4%,突变基因 G 的基因型频率为 26.1%。安徽地区女性 MTHFR A1298C 及 MTRR A66G 位点基因型及等位基因型频率与中国人群比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);MTHFR C677T 位点基因型及等位基因型频率与中国人群比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1、2。

2.2 安徽地区女性 MTHFR C677T 位点与中国其他地区比较 安徽地区女性 MTHFR C677T 位点基因型频率与甘肃^[3]、江苏^[4] 地区比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);与赤峰^[5]、长春^[6]、北京^[7]、唐山^[8]、海阳^[2]、河南^[1]、温州^[9]、昆明^[10]、泉州^[11]、惠州^[12] 地区比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 叶酸代谢能力水平与年龄的相关性 18~<30 岁女性中叶酸代谢能力水平为中、高度风险者占 12.23%(34/278),30~49 岁年龄中、高度风险者占 26.13%(52/199)。30~49 岁中、高度风险者是 18~<30 岁的 2 倍以上,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 安徽地区女性 MTHFR A1298C、C677T 及 MTRR A66G 位点基因型频率与中国人群比较

基因位点	基因型	安徽地区女性基因型频率(%)	中国人群基因型频率(%)	χ^2	P
MTHFR A1298C	AA	65.5	66.0	0.131	0.936
	AC	31.1	31.0		
	CC	3.4	3.0		
MTHFR C677T	CC	30.7	22.0	14.833	<0.01
	CT	49.9	50.0		
	TT	19.4	28.0		
MTRR A66G	AA	55.3	58.0	1.129	0.569
	AG	37.3	36.0		
	GG	7.4	6.0		

表 2 安徽地区女性 MTHFR A1298C、C677T 及 MTRR A66G 位点等位基因型频率与中国人群比较

基因位点	等位基因	安徽地区女性等位基因型频率(%)	中国人群等位基因型频率(%)	χ^2	P
MTHFR A1298C	A	81.1	81.5	0.053	0.820
	C	18.9	18.5		
MTHFR C677T	C	55.6	47.0	14.832	<0.01
	T	44.4	53.0		
MTRR A66G	A	73.9	73.7	0.010	0.920
	G	26.1	26.3		

表 3 安徽地区女性 MTHFR C677T 位点基因型频率与中国其他地区比较

地区名称	总样本数(n)	CC(%)	CT(%)	TT(%)	χ^2	P
安徽	499	30.7	49.9	19.4	—	—
赤峰	374	18.7	49.2	32.1	25.717	<0.01
长春	3 405	19.0	49.2	31.8	50.586	<0.01
北京	892	16.4	47.5	36.3	60.961	<0.01
唐山	1 045	49.6	19.2	31.2	153.293	<0.01
海阳	370	15.7	47.8	36.5	42.963	<0.01
河南	9 826	15.8	45.3	38.9	113.192	<0.01
甘肃	4 935	29.6	49.3	21.1	0.796	0.671
江苏	872	28.8	50.6	20.7	0.635	0.728
温州	1 896	41.1	45.5	13.5	22.351	<0.01
昆明	454	41.6	47.6	10.8	19.830	<0.01
泉州	937	50.2	41.0	8.9	63.489	<0.01
惠州	765	54.1	38.4	7.5	91.990	<0.01

注：—表示无此项。

表 4 叶酸代谢能力水平与年龄的相关性

叶酸代谢能力水平	18~<30 岁 (n=278)		30~49 岁 (n=199)	
	n	构成比(%)	n	构成比(%)
正常	79	28.42	53	26.63
低度风险	165	59.35	94	47.24
中度风险	27	9.71	48	24.12
高度风险	7	2.52	4	2.01

3 讨论

2020 年由中国医药教育协会临床合理用药专业委员会等发布的《中国临床合理补充叶酸多学科专家共识》指出,围受孕期叶酸缺乏会显著增加神经管缺陷、流产、死胎及巨幼细胞贫血等风险。叶酸的缺乏在普通人群中同样与多种疾病的发生、发展相关,如动脉粥样硬化、冠心病、急性心肌梗死、脑卒中、认知障碍、自带孤独症谱系障碍、抑郁症、慢性肾脏病及风湿免疫等。值得注意的是,长期大剂量(>1 mg/d)补充叶酸同样也可能产生健康风险,如一些叶酸敏感的癌症(结直肠癌、前列腺癌等)、掩盖维生素 B₁₂ 缺

乏、加重神经系统退行性病变、降低免疫力等^[13]。因此,合理、个性化地补充叶酸显得尤为重要。

从表 3 可见,以河南省为界,TT 基因型频率由北至南呈依次递减趋势。一大样本人群数据表明,我国山东地区 TT 基因型频率最高^[14],本研究中山东海阳市和河南省比较,差异无统计学意义(P>0.05)。纬度的差异与规律的基因型频率变化的内在联系还需进一步探讨。本研究中安徽地区女性 TT 基因型频率(19.4%)低于全国水平(28.0%),但明显高于南方地区(温州、昆明、泉州、惠州等),差异均有统计学意义(P<0.05),但与江苏地区比较,差异无统计学意义(P>0.05)。这种现象可能与两地人群流动较大密切相关,提示两地育龄女性应加大推广合理补充叶酸的力度,以降低各种不良事件的发生。值得注意的是,两地育龄女性叶酸补充量不能直接参照北方人群的补充标准,以避免过量补充叶酸导致的疾病风险,如叶酸敏感性癌症(结直肠癌、前列腺癌)等^[13]。

SONG^[15]指出,对于每天叶酸摄入量大于 335 μg/d 的女性患卵巢癌的风险较低[校正后比值比(OR)为 0.50],但 MTHFR A1298C 位点 CC 和

C677T 位点 TT 基因型人群会增加患卵巢癌风险(校正后的 OR 分别为 1.76 和 2.14)。高叶酸摄入量者对卵巢癌发展及预后可能具有一定的保护作用。关注 MTHFR A1298C 及 C677T 位点基因多态性可为临床治疗叶酸缺乏相关疾病提供更多的诊疗思路。

从表 4 可见,30~49 岁女性中叶酸代谢能力水平为中、高度风险者是 18~<30 岁的 2 倍以上。洪为胜^[16]研究表明,29~49 岁孕妇叶酸依从率为 73.8%,低于 18~24、25~28 岁孕妇叶酸依从率(分别为 74.6%、82.3%),不同年龄孕妇叶酸依从率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

综上所述,安徽地区女性高年龄者中叶酸代谢能力水平为高度风险者比例高于低年龄者中,但其叶酸依从率却低于低年龄组,故对于该类人群必须加强叶酸增补相关工作的宣传,从而减少新生儿出生缺陷和其他不良事件的发生。理论上讲,以叶酸代谢相关基因型为依据的代谢风险评估应不随年龄的变化而改变,但本研究结果显示,30~49 岁女性中叶酸代谢能力水平为中、高度风险者是 18~<30 岁的 2 倍以上,尚有待于进一步探究其原因。

参考文献

- [1] 马新利,张婷婷,王玥,等.河南省 9 826 例育龄女性叶酸代谢相关基因多态性分布研究[J].河南预防医学杂志,2021,32(3):170-173.
- [2] 张忠平,陶继才,董兆笋,等.山东省海阳市汉族育龄女性叶酸代谢关键酶基因多态性分布情况[J].中国妇幼保健,2021,36(11):2634-2636.
- [3] 包丽娥,申东生,杨勇,等.甘肃地区叶酸代谢相关酶 MTHFR、MTRR 基因多态性研究[J].检验医学与临床,2021,18(24):3557-3561.
- [4] 吴恩荣,张举,陈大岭,等.江苏育龄妇女叶酸代谢基因多态性分析及 MTHFR 和 MTRR 基因位点检测应用探讨[J].中国保健营养,2020,30(35):11-12.
- [5] 张明杰,苏东越,崔贵虎,等.赤峰地区育龄女性叶酸代谢相关基因检测分析[J].实用检验医师杂志,2021,13(4):225-228.
- [6] 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.
- [7] 冯琳琳,张微,张浩,等.北京地区体检人群 MTHFR C677T 基因型和血清同型半胱氨酸水

平调查[C/OL]//中国康复医学会.中国康复医学会疗养康复专业委员会第二十四届学术会议论文汇编,广州,2014.[2022-04-21].<https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=3uoqIhG8C467SBiOvrai6S0v32EBguHnM4c5glNtQ3mPU7N-HZENVN79zwiMtVv1D7c8H2CSyu8K38IhqSGOzQYn1K-19Ba3&.uniplatform=NZKPT>.

- [8] 何安娜,张梦怡,戎秀格.育龄期汉族女性 MTHFR C677T 多态性分析[J].基础医学理论研究,2022,4(1):34-37.
- [9] 童郁,陈磊,邵展,等.温州地区汉族女性亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性的频率特征[J].中国妇幼保健,2017,32(14):3249-3252.
- [10] 皮婷,夏洪颖,古曦,等.昆明地区妊娠女性 MTHFR 基因多态性分布研究[J].药物生物技术,2017,24(2):137-140.
- [11] 杨芸,周章南,于海霞.泉州地区 937 例体检者亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性分析[J].中国地方病防治,2020,35(2):198-199.
- [12] 钟泽艳,陈迪娜,杨坤祥,等.惠州地区亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性特征分析[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(1):165-167.
- [13] 中国医药教育协会临床合理用药专业委员会,中国医疗保健国际交流促进会高血压分会,中国妇幼保健协会围产营养与代谢专业委员会,等.中国临床合理补充叶酸多学科专家共识[J/CD].中国医学前沿杂志(电子版),2020,12(11):19-37.
- [14] YANG B Y,LIU Y Y,LI Y F,et al. Geographical distribution of MTHFR C677T, A1298C and MTRR A66G gene polymorphisms in China: Findings from 15 357 adults of Han Nationality[J]. PLoS One,2013,3(8):e57917.
- [15] SONG C. MTHFR C677T and A1298C polymorphisms with the relationship with ovarian cancer risk among Chinese females[J]. African J Microbiol Res,2012,6(22):110-123.
- [16] 洪为胜.安徽省相关人群叶酸增补知识、态度、行为水平及其相关因素研究[D].合肥:安徽医科大学,2014.

(收稿日期:2022-05-12 修回日期:2022-09-15)