

· 论 著 ·

桂西地区人群 MTHFR 基因多态性分布特征及其与高同型半胱氨酸血症的相关性*

杨丽娜¹, 梁林慧¹, 黄艳云², 韦必晓¹, 黄荣透¹, 余 飞^{2△}

(1. 百色市人民医院检验科, 广西 百色 533000; 2. 百色市人民医院生殖医学中心, 广西 百色 533000)

[摘要] 目的 探讨桂西地区人群亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因 677C/T 多态性分布特点, 分析桂西地区和其他地区 677C/T 多态性分布差异, 并进一步探讨 677C/T 多态性与高同型半胱氨酸(HHcy)和血清同型半胱氨酸(Hcy)水平是否存在关联。方法 选取 2020 年 1 月至 2022 年 1 月在百色市人民医院保健科进行体检并行 MTHFR 基因检测的 2 339 人作为研究对象。采用聚合酶链反应(PCR)-荧光探针法检测 677C/T 多态性, 循环酶法检测血清 Hcy。根据性别、地区特征比较 677C/T 多态性分布差异。另外, 按照 Hcy>15 μmol/L 为 HHcy, 将研究对象分为 HHcy 组和对照组, 分析 MTHFR 677C/T 多态性与 HHcy 和血清 Hcy 水平的相关性。结果 桂西地区 2 339 名体检人群中, MTHFR 基因 677C/T 位点 CC、CT 和 TT 基因型的频率分别为 59.9%、34.2% 和 5.9%, C、T 等位基因频率分别为 77.0% 和 23.0%。不同性别间基因型频率和等位基因频率分布比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。桂西地区人群 677C/T 多态性分布与茂名地区人群比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 与国内惠州、泉州、武汉、甘肃、北京及山西地区人群和国外欧洲国家、日本、非洲国家、墨西哥及印第安人群比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。遗传易感性分析结果显示, 携带 CT、TT 基因型个体患 HHcy 血症的风险分别是携带 CC 基因型个体的 1.60 倍[比值比(OR)=1.60, 95%可信区间(95%CI)1.24~2.08, $P<0.001$]和 5.21 倍(OR=5.21, 95%CI 3.24~8.40, $P<0.001$), 携带 T 等位基因个体患 HHcy 的风险是携带 C 等位基因个体的 1.82 倍(OR=1.82, 95%CI 1.51~2.19, $P<0.001$)。HHcy 组中, TT 基因型个体的血清 Hcy 水平显著高于 CC 和 CT 基因型个体, 差异有统计学意义($P<0.001$); 但在对照组中, 各基因型血清 Hcy 水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 桂西地区 MTHFR 677C/T 多态性分布不受性别的影响, 但具有地域特异性, T 等位基因可能是桂西地区人群患 HHcy 血症的独立风险遗传因子, 纯合突变 TT 基因型与血清 Hcy 水平的升高密切相关。

[关键词] 亚甲基四氢叶酸还原酶; 基因多态性; 高同型半胱氨酸血症

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.12.003

中图分类号:R446.1;R743.33

文章编号:1009-5519(2023)12-1993-07

文献标识码:A

Distribution characteristics of polymorphism of MTHFR gene in western

Guangxi population and their association with hyperhomocysteinemia*

YANG Lina¹, LIANG Linhui¹, HUANG Yanyun², WEI Bixiao¹, HUANG Rongtou¹, YU FEI^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Baise, Baise, Guangxi 533000, China; 2. Department of Reproduction Medicine Center, People's Hospital of Baise, Baise, Guangxi 533000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the distribution characteristics of 677C/T polymorphism of methylene tetrahydrofolate reductase(MTHFR) gene in western Guangxi population and to analyze the distribution differences of 677C/T polymorphisms in Guangxi and other regions, and further to explore whether the 677C/T polymorphism is associated with hyperhomocysteinemia (HHcy) and serum homocysteine (Hcy) level. **Methods** A total of 2 339 people who underwent physical examination and tested for MTHFR gene at the Health Department of Baise People's Hospital from January 2020 to January 2022 were selected as study subjects. The polymorphism of 677C/T was detected by the PCR-fluorescence probe method and the serum Hcy was detected by the circulating enzyme method. Differences in the distribution of 677C/T polymorphism were

* 基金项目:百色市科学研究与技术开发计划课题(百科 20184417)。

作者简介:杨丽娜(1986—),本科,主管技师,主要从事生化检验研究。△ 通信作者, E-mail:303611229@qq.com。

compared according to gender and regional characteristics. In addition, the study subjects were divided into the HHcy group and the control group according to the serum Hcy $>15 \mu\text{mol/L}$ defined as HHcy, and then the correlations between MTHFR 677C/T gene polymorphism and HHcy and serum Hcy level were analyzed. **Results** Among the 2 339 physical examination population in western Guangxi, the frequencies of CC, CT, and TT genotype of MTHFR 677C/T gene were 59.9%, 34.2%, and 5.9%, respectively, and the C and T allele frequencies were 77.0% and 23.0%, respectively. There were no statistically significant differences in genotype frequency and allele frequency between male and female ($P > 0.05$). The distribution of 677C/T gene polymorphisms in western Guangxi was not significantly different compared with the population in Maoming area ($P > 0.05$), but there were statistical differences compared with the domestic populations in Huizhou, Quanzhou, Wuhan, Gansu, Beijing and Shanxi and foreign populations in Europe, Japan, Africa, Mexico and Indian ($P < 0.05$). The results of the genetic susceptibility analysis showed that individuals carrying CT genotype and TT genotype had 1.60 times ($OR = 1.60, 95\%CI 1.24 - 2.08, P < 0.001$) and 5.21 times ($OR = 5.21, 95\%CI 3.24 - 8.40, P < 0.001$) higher risk of developing HHcy than individuals carrying CC genotype, respectively. Individuals carrying T allele had 1.82 times ($OR = 1.82, 95\%CI 1.51 - 2.19, P < 0.001$) higher risk of developing HHcy than individuals carrying C allele. In the HHcy group, the serum Hcy level in individuals carrying TT genotype were significantly higher than those carrying CC genotype and CT genotype with statistically significant differences ($P < 0.001$). However, there were no statistical differences in the serum Hcy level among genotypes in the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** The distribution of MTHFR 677C/T polymorphism in western Guangxi is not affected by gender, but it has geographically specific. The T allele may be an independent risk genetic factor for developing HHcy in western Guangxi population and the homozygous mutant TT genotype is closely associated with elevated serum Hcy level.

[Key words] Methylene tetrahydrofolate reductase; Gene polymorphism; Hyperhomocysteinemia

亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)是人体叶酸-甲硫氨酸循环中的关键酶,其功能是催化 5,10-亚甲基四氢叶酸转化为具有生物学活性的 5-甲基四氢叶酸,使之能为同型半胱氨酸(Hcy)提供甲基,实现 Hcy 再甲基化为甲硫氨酸,从而使血液中的 Hcy 维持在一个较低的水平。MTHFR 基因多态性将导致 MTHFR 缺陷或活性降低,使得 Hcy 无法正常完成向甲硫氨酸转化而在体内蓄积,最终导致高同型半胱氨酸(HHcy)血症^[1]。而 HHcy 诱导的氧化应激、内皮功能障碍、炎症、平滑肌细胞增殖和内质网应激已被认为在动脉粥样硬化、认知障碍、脑卒中及心血管疾病的发病机制中起重要作用^[2-4]。MTHFR 677C/T 是目前研究最广泛的与 MTHFR 活性降低有关的变异位点。据报道,MTHFR 677C/T 多态性与 42 种临床疾病显著相关,主要与循环系统疾病、先天缺陷和癌症有关^[1,5-6]。然而,MTHFR 677C/T 多态性在不同地理和种族中存在显著的差异,并呈现明显的地理趋势。这种差异性或许是不同地理和种族人群 MTHFR 677C/T 多态性与相关疾病易感性的研究中出现结论不一致的原因^[5,7]。截至目前,国内外尚未查阅到有关桂西地区人群 MTHFR 基因 677C/T 多态性分布特点的文献报道。因此,本研究拟以桂西地区人群为研究对象,探讨本地区 MTHFR 基因 677C/T 位点多态性分布情况,并与国内外部分地区人群 MTH-

FR 677C/T 多态性进行比较,旨在为进一步研究本地区人群 MTHFR 677C/T 多态性与相关疾病的关联性提供一些前瞻性资料。此外,考虑 MTHFR 677C/T 多态性是决定 Hcy 水平的重要因素,本研究还分析了 MTHFR 677C/T 多态性与 HHcy 及 Hcy 水平的相关性,为临床个性化治疗 HHcy 血症患者提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2020 年 1 月至 2022 年 1 月在百色市人民医院保健科进行体检并行 MTHFR 基因检测的 2 339 人作为研究对象,其中男 1 956 人,女 383 人;年龄 26~86 岁。纳入标准:研究个体为无血缘关系的桂西地区人群。排除标准:(1)近 2 周服用过叶酸、维生素 B、复合维生素及降血脂药物;(2)恶性肿瘤、血液病、自身免疫性疾病、感染性疾病及严重的肝脏、肾脏、心脏等疾病。

1.2 主要仪器与试剂 ABI7500 实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)仪(美国赛默飞世尔公司);TBA-FX8 Canon 全自动生化仪[佳能医疗系统(中国)有限公司];MTHFR 基因 677C/T 检测试剂盒(深圳泰乐德医疗有限公司);Hcy 测定试剂盒(北京安图生物工程有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 基本信息的采集 通过医院病历信息系统收

集所有研究对象的基本信息,包括人口学特征、当前病史、既往病史及用药情况,并通过检验之星系统收集 MTHFR 基因 677C/T 位点、Hcy 及血脂四项检测结果。所有数据采用双重查询、双重录入的方式,保证了数据的真实性和可靠性。

1.3.2 血清 Hcy 水平检测 使用无抗凝剂的真空采血管,采集所有受试者清晨空腹 12 h 静脉血 3~5 mL。采用北京安图生物工程有限公司的 Hcy 测定试剂盒(循环酶法)检测血清中 Hcy 水平。

1.3.3 MTHFR 基因 677C/T 位点多态性检测 采用乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝真空采血管,采集受试者外周静脉血 2 mL。应用深圳泰乐德医疗有限公司的 MTHFR 基因 677C/T 检测试剂盒(PCR-荧光探针法)进行基因检测,严格按照试剂说明书进行实验操作和结果判断。

1.3.4 回顾性分析 以 677C/T 位点、MTHFR 及基因多态性为关键词检索 PubMed 和中国知网数据库近年来的文献,对符合纳入和排除标准的研究进行回顾性比较分析,以探讨桂西地区人群 MTHFR 基因 677C/T 多态性的地区分布特点。

1.3.5 观察指标 (1) MTHFR 基因 677C/T 多态性在桂西地区人群男、女性别上的差异;(2) 桂西地区人群 677C/T 位点多态性与其他地域人群的差异;(3) 按照 Hcy 参考值范围(0~15 μmol/L)将研究对象分为 HHcy 血症组(Hcy>15 μmol/L)和对照组(Hcy≤15 μmol/L)。分析 677C/T 位点多态性与 HHcy 血症的相关性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据统计。群体代表性采用遗传学 Hardy-Weinberg 平衡定律检验,平衡概率(HWP)>0.05 则认为符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡。计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。计量资料需先进行正态性检验,服从正态分布且方差齐则采用 *t* 检验或方差分析,数据集中趋势和离散程度以 $\bar{x} \pm s$ 表示;不服从正态分布则应用秩和检验,以中位数(第一四分位

数,第三四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 MTHFR 基因 677C/T 位点多态性在桂西地区人群中的遗传平衡评估 经检验,桂西地区总体人群、男性及女性人群 677C/T 位点的基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律($P > 0.05$),说明所选研究样本来自同一孟德尔群体,能够反映 677C/T 位点在目标人群中的分布情况,适合进行遗传学统计分析。结果见表 1。

表 1 MTHFR 基因 677C/T 多态性的 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验

组别	基因型	实际频数(n)	预期频数(n)	χ^2	P
男性	CC	1 172	1 159	2.853	0.091
	CT	667	693		
	TT	117	104		
女性	CC	228	227	0.051	0.822
	CT	134	136		
	TT	21	20		
总和	CC	1 400	1 386	2.677	0.102
	CT	801	829		
	TT	138	124		

2.2 MTHFR 基因 677C/T 多态性在桂西地区人群中的分布 桂西地区人群 677C/T 位点存在 CC、CT 及 TT 3 种基因型,以野生型 CC(59.9%)最为多见,其次为杂合型 CT(34.2%),纯合突变型 TT 最少(5.9%),其等位基因 C 和 T 的频率分别为 77.0%和 23.0%。按性别分组后,677C/T 位点基因型和等位基因频率在桂西地区人群不同性别间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 桂西地区人群 MTHFR 677C/T 位点基因型和等位基因频率在不同性别间比较[n(%)]

性别	n	基因型			等位基因	
		CC	CT	TT	C	T
男性	1 956	1 172(59.9)	667(34.1)	117(6.0)	3 011(77.0)	901(23.0)
女性	383	228(59.5)	134(35.0)	21(5.5)	590(77.0)	176(23.0)
总数	2 339	1 400(59.9)	801(34.2)	138(5.9)	3 601(77.0)	1 077(23.0)
χ^2			0.217			0.001
P			0.897			0.974

2.3 不同种族、地区人群 MTHFR 基因 677C/T 位

点多态性分布比较 桂西地区人群 677C/T 位点多态

性分布与茂名地区人群^[8]比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),与国内惠州^[9]、泉州^[10]、武汉^[11]、甘肃^[12]、北京^[13]及山西^[14]地区人群和国际人类基因组单体型图(HapMap)计划公布的(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1801133>)欧洲国家、日本、非

洲国家、墨西哥及印第安人群单核苷酸多态性(SNP)分型数据比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。由南向北,TT 基因型频率和 T 等位基因频率逐步增高,呈南低北高的地理趋势,南方地区以野生型 CC 为主,而北方地区以杂合型 CT 为主。见表 3、4。

表 3 桂西地区人群 677C/T 位点基因型频率与其他种族、地区人群比较

种族/地区	n	基因型[n(%)]			HWP	χ^2	P
		CC	CT	TT			
桂西	2 339	1 400(59.9)	801(34.2)	138(5.9)	0.102	—	—
茂名	2 803	1 687(60.2)	987(35.2)	129(4.6)	0.312	4.501	0.105
惠州	765	414(54.1)	294(38.4)	57(7.5)	0.631	8.317	0.016
泉州	937	470(50.2)	384(41.0)	83(8.9)	0.718	28.086	<0.001
武汉	1 076	422(39.2)	500(46.5)	154(14.3)	0.764	148.715	<0.001
甘肃	4 935	1 461(29.6)	2 435(49.3)	1 039(21.1)	0.678	675.681	<0.001
北京	3 945	912(23.1)	1 976(50.1)	1 057(26.8)	0.844	959.114	<0.001
山西	985	193(19.6)	492(49.9)	300(30.5)	0.732	595.577	<0.001
欧洲	226	106(46.9)	100(44.2)	20(8.9)	0.751	14.669	0.001
日本	172	68(39.5)	84(48.8)	20(11.6)	0.584	29.349	<0.001
非洲	226	184(81.4)	42(18.6)	—	0.655	44.229	<0.001
墨西哥	100	32(32.0)	52(52.0)	16(16.0)	0.655	36.811	<0.001
印第安	176	120(68.2)	52(29.5)	4(2.3)	0.752	6.758	0.034

注:—表示无此项。

表 4 桂西地区人群 677C/T 位点等位基因频率与其他种族、地区人群的比较

种族/地区	n	等位基因[n(%)]		χ^2	P
		C	T		
桂西	2 339	3 601(77.0)	1 077(23.0)	—	—
茂名	2 803	4 361(77.8)	1 245(22.2)	0.967	0.325
惠州	765	1 122(73.3)	408(26.7)	10.505	0.001
泉州	937	1 324(70.7)	550(29.3)	8.412	0.004
武汉	1 076	1 344(62.5)	808(37.5)	28.689	<0.001
甘肃	4 935	5 357(54.3)	4 513(45.7)	155.599	<0.001
北京	3 945	3 800(48.2)	4 090(51.8)	691.316	<0.001
山西	985	878(44.6)	1 092(55.4)	662.374	<0.001
欧洲	226	312(69.0)	140(31.0)	14.399	<0.001
日本	172	220(64.0)	124(36.0)	29.871	<0.001
非洲	226	410(90.7)	42(9.3)	45.563	<0.001
墨西哥	100	116(58.0)	84(42.0)	38.087	<0.001
印第安	176	292(83.0)	60(17.0)	6.685	0.010

注:—表示无此项。

2.4 MTHFR 基因 677C/T 多态性与 HHcy 血症的相关性分析

2.4.1 HHcy 组和对照组研究对象一般资料和临床生化指标比较

本研究共有 1 351 人检测血清 Hcy 水平,其中 HHcy 组 398 人,对照组 953 人。HHcy 组平均年龄、男性占比显著高于对照组,差异有统计

学意义($P < 0.05$)。HHcy 组各基因型 Hcy 水平均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。HHcy 组患者血清 Hcy 和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),但总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5。

2.4.2 MTHFR 基因 677C/T 多态性与 HHcy 的遗传易感性分析

以 CC 基因型为参照,677C/T 位点的 CT 和 TT 基因型在 HHcy 组和对照组中的分布比较,差异有统计学意义($P < 0.001$)。经二元 logistic 回归校正 HHcy 组年龄、性别、TG 及 LDL-C 水平对结果的影响后,CT 和 TT 基因型频率在 2 组中的分布比较,差异有统计学意义($P < 0.001$)。携带 CT、TT 基因型个体患 HHcy 血症的风险分别是携带 CC 基因型个体的 1.60 倍和 5.21 倍。以 C 等位基因为参照,T 等位基因在 2 组中的分布比较,差异有统计学意义($P < 0.001$),携带 T 等位基因个体患 HHcy 血症的风险是携带 C 等位基因个体的 1.82 倍。见表 6。

2.4.3 677C/T 多态性与血清 Hcy 水平的相关性分析

在对照组中,各基因型之间 Hcy 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。但在 HHcy 组中,TT 基因型受试者的血清 Hcy 水平显著高于 CC 和 CT 基因型受试者,差异有统计学意义($P < 0.001$)。CT 基因型受试者的血清 Hcy 水平略高于 CC 基因型受试

者,差异无统计学意义($P=0.543$)。见图 1。

表 5 HHcy 组和对照组研究对象一般资料和临床生化指标比较

变量	对照组($n=953$)	HHcy 组($n=398$)	χ^2/Z	P
年龄[$M(P_{25}, P_{75})$, 岁]	42.5(34.0, 50.0)	45.8(37.0, 54.0)	-4.901	<0.001
性别[$n(\%)$]			14.247	<0.001
男	862(90.5)	384(96.5)		
女	91(9.5)	14(3.5)		
Hcy [$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]				
CC	11.70(10.45, 13.30)	17.94(15.70, 18.80)	-21.005	<0.001
CT	12.05(10.80, 13.60)	18.84(15.70, 19.45)	-17.559	<0.001
TT	11.90(10.60, 13.40)	26.19(16.88, 29.35)	-7.942	<0.001
合计	11.83(11.00, 13.35)	19.32(15.80, 19.40)	-29.012	<0.001
TC[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	5.64(4.56, 5.84)	5.28(4.58, 5.93)	-0.665	0.506
TG[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	2.11(1.02, 2.41)	2.18(1.13, 2.51)	-1.719	0.086
HDL-C[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	1.39(1.14, 1.58)	1.39(1.14, 1.57)	-0.184	0.845
LDL-C[$M(P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	3.24(2.66, 3.83)	3.39(2.73, 4.01)	-2.475	0.013

表 6 MTHFR 基因 677C/T 多态性与 HHcy 的遗传易感性分析

基因多态性	对照组($n=953$)	HHcy 组($n=349$)	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)*	P^*
基因型[$n(\%)$]						
CC	601(63.1)	195(49.0)	1.00(Ref)	—	1.00(Ref)	—
CT	315(33.0)	153(38.4)	1.50(1.16~1.93)	<0.001	1.60(1.24~2.08)	<0.001
TT	37(3.9)	50(12.6)	4.17(2.64~6.56)	<0.001	5.21(3.24~8.40)	<0.001
等位基因[$n(\%)$]						
C	1 517(79.6)	543(68.2)	1.00(Ref)	—		
T	389(20.4)	253(31.8)	1.82(1.51~2.19)	<0.001		

注:OR 为比值比;95%CI 为 95%可信区间;* 表示校正年龄、性别、TG、LDL-C;—表示无此项。

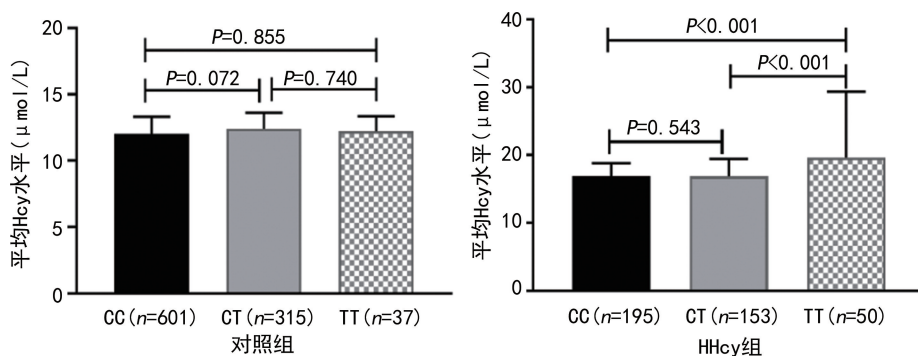


图 1 2 组 MTHFR 677C/T 各基因型血清 Hcy 水平比较

3 讨 论

MTHFR 在叶酸和 Hcy 代谢及蛋白质、DNA 和 RNA 合成方面发挥着重要的作用,其缺乏和(或)活性及稳定性降低将引发多系统多种类疾病^[1]。过去的大量研究已表明,MTHFR 基因多态性与该酶的活性及稳定性降低有关。人类 MTHFR 基因定位于 1 号染色体的短臂末端(1p36.3)上。截至目前,已鉴定

出大约 60 个 MTHFR 多态性位点,其中 41 种突变与 MTHFR 严重缺乏有关^[15]。677C/T 位点是 MTHFR 基因中最常见的多态性位点,其变异体被认为与 MTHFR 活性及稳定性降低所致的叶酸水平降低和 HHcy 血症有关。任何与叶酸水平降低或 HHcy 相关的多因素疾病都可能受到 677C/T 变异的影响。现有的研究已发现,MTHFR 677C/T 多态性与多种疾

病的遗传易感性存在关联,包括心血管疾病、癌症、神经管缺陷、糖尿病及脑卒中等^[1,5,7]。然而,677C/T 多态性的流行病学因地理和种族而异。一项来自全球 16 个地区的 7 000 多名新生儿 MTHFR 677C/T 多态性的流行病学调查显示,TT 纯合突变型在墨西哥的新生儿中更为常见,欧洲血统的新生儿次之,非洲血统的新生儿较低,各国之间存在相当大的异质性^[16]。从国际人类基因组单体型图(HapMap)计划公布的 SNP 分型数据(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1801133>)本研究也观察到,T 等位基因在墨西哥(42.0%)、日本(36.0%)和欧洲国家(31.0%)人群中出现频率较高,在印第安(17.0%)、非洲国家(9.3%)人群中频率较低(表 4)。即便同一国家,不同省份、地区之间 677C/T 位点 TT 基因型频率仍然存在较大的差异,并呈现明显的地理趋势^[5,10-13]。例如,在中国,随纬度增加,先增加后减少(南部 TT 基因型频率为 6.6%,中部为 14.2%,北部为 21.3%,最北地区为 15.0%);随经度增加,先增加后递减(西部 TT 基因型频率为 11.1%,中部为 20.5%,东部为 14.0%)^[5]。鉴于 MTHFR 677C/T 多态性与多种疾病遗传易感性密切相关及流行病学分布特点,且目前尚未发现有关桂西地区人群该位点多态性的文献报道,因此,有必要在该地区开展人群 MTHFR 677C/T 多态性的研究。

本研究结果显示,桂西地区人群 MTHFR 677C/T 位点也存在 CC、CT 及 TT 3 种基因型,以野生型 CC(59.9%)最为多见,其次为杂合突变型 CT(34.2%),纯合突变型 TT(5.9%)最为少见,这种基因型分布特征与大多数南方地区相似。尽管有学者认为中国女性 MTHFR C677T 位点 CT 和 TT 基因型的分布频率高于男性^[17],但大多数研究认为该位点多态性不存在性别差异^[10-11,13]。本研究结果显示,男性和女性 677C/T 位点基因型和等位基因频率分布相似,差异无统计学意义($P>0.05$),与既往的大多数研究结果一致。本研究在与国内外其他地区、种族人群比较后发现,桂西地区人群 677C/T 位点基因型和等位基因频率分布与茂名地区人群比较,差异无统计学意义($P>0.05$),与国内惠州、泉州、武汉、甘肃、北京及山西地区人群和国外欧洲国家、日本、非洲国家、墨西哥及印第安人群比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。这可能与桂西地区和茂名地区地理位置上比邻,遗传背景、气候环境,以及人们生活和饮食习惯等更为接近,而与其他地区地理位置相隔较远,遗传背景、气候环境,以及人们生活和饮食习惯等相差较大有关。此外,从表 3、4 中还发现,中国南方人群(如桂西地区、茂名、惠州及泉州)以野生型 CC 基因型为主,而北方人群(如甘肃、北京及山西)以杂合突变型 CT

基因型为主;由南向北,CC 基因型和 C 等位基因频率逐渐降低,而 CT、TT 基因型和 T 等位基因频率逐渐升高,呈现明显的南北地理趋势。MTHFR 基因 677C/T 位点这种多态性分布模式的原因尚未完全清楚。现在普遍认为的是,可能是由遗传背景和环境因素(特别是叶酸摄入和紫外线辐射)的自然选择引起的。上述研究结果表明,桂西地区人群 677C/T 位点多态性分布不受性别影响,但具有明显地域特征。

HHcy 血症与多种复杂疾病的风险增加有关,包括心血管疾病、认知障碍及脑卒中等^[18]。HHcy 通常定义为血清 Hcy $>15.0 \mu\text{mol/L}$ 。Hcy 是一种在甲硫氨酸代谢过程中产生的含硫氨基酸,其在体内的水平取决于遗传因素和环境因素的综合影响。一方面,编码 Hcy 代谢相关酶基因的多态性,例如 MTHFR、甲硫氨酸合酶及甲硫氨酸合成酶还原酶基因多态性导致的酶缺陷,使得血清 Hcy 水平升高^[19]。另一方面,年龄、男性、吸烟、高血压、糖尿病、种族、缺乏运动及水果和蔬菜(即叶酸、维生素 B₁₂ 和维生素 B₆)摄入量不足也与血清 Hcy 水平升高有关^[20]。MTHFR 基因多态性对血清 Hcy 水平的影响可能因环境因素的影响而呈现不同的结果。有文献报道,当血浆叶酸低于 15.0 ng/mL 水平时,MTHFR 677C/T 位点 TT 基因型参与者的血浆 Hcy 水平明显高于 CC、CT 基因型参与者,而在叶酸水平高于 15.0 ng/mL 时,不同基因型的 Hcy 水平差异消失,这提示可通过代偿性的叶酸摄入来消除 677C/T 位点突变对 Hcy 水平的影响^[21]。尽管大多数研究结果显示 MTHFR 677C/T 多态性与 HHcy 相关^[1,19],但部分学者的研究结果显示两者之间无关联性^[22-23]。这种研究结论的不一致考虑与研究人群 677C/T 位点突变体的异质性和环境因素的不同(如不同的叶酸、维生素 B₁₂ 或 B₆ 基础水平及吸烟和饮酒等生活习惯)有关。本研究结果显示,HHcy 组的年龄、男性占比及 LDL-C 水平显著高于对照组,提示年龄、男性及 LDL-C 是 HHcy 的风险因素。遗传易感性分析结果显示,CT、TT 基因型受试者患 HHcy 血症的风险分别是 CC 基因型受试者的 1.60 倍和 5.21 倍,携带 T 等位基因个体患 HHcy 血症的风险是携带 C 等位基因个体的 1.82 倍,提示 MTHFR 677C/T 位点 CT、TT 基因型及 T 等位基因是 HHcy 的独立遗传风险因素,与既往大多数研究结果一致。此外,本研究结果还发现,在 HHcy 组中,TT 基因型受试者的血清 Hcy 水平显著高于 CC 和 CT 基因型受试者,差异有统计学意义($P<0.05$);CT 基因型受试者的血清 Hcy 水平略高于 CC 基因型受试者,但差异无统计学意义($P>0.05$)。这提示 677C/T 位点 TT 基因型与血清 Hcy 水平升高相关,纯合突变受试者具有更高的 Hcy 水平,而杂合突变受试者具有轻

度升高的 Hcy 水平。但在对照组中,本研究没有观察到 677C/T 多态性与 Hcy 水平升高有关。原因可能是,与 HHcy 组人群相比,对照组人群可能通过膳食摄入与 Hcy 代谢有关的足够营养物质(即叶酸、维生素 B₆ 和维生素 B₁₂)来弥补 677C/T 位点突变对 Hcy 水平升高的影响。

综上所述,本研究结果表明,桂西地区人群 MTHFR 677C/T 位点多态性分布具有明显的地域特征,这种分布的准确信息将有助于与该位点多态性相关疾病的进一步研究。此外,677C/T 位点 T 等位基因可能是桂西地区人群患 HHcy 血症的独立风险遗传因子,纯合突变 TT 基因型与血清 Hcy 水平的升高密切相关。该研究结论将有助于识别 HHcy 高危人群并促进 HHcy 控制策略的制定。对患 HHcy 的高风险人群,尤其是 677C/T 位点 TT 表型的人群执行更为严格的一级预防,如加强戒烟、戒酒方面知识的宣教,更为规律、稳定地控制血压、血糖和血脂,以及应用叶酸和维生素 B₁₂ 以弥补因 677C/T 位点突变导致的 MTHFR 生物活性降低,可能会降低这部分人群患 HHcy 的概率,从而在早期预防和及时治疗方面降低与 HHcy 有关疾病的发生,但尚需要大量前瞻性研究来证实。

参考文献

- [1] LIEW S C, GUPTA E D. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: Epidemiology, metabolism and the associated diseases[J]. *Eur J Med Genet*, 2015, 58(1):1-10.
- [2] MORETTI R, CARUSO P. The controversial role of homocysteine in neurology: From labs to clinical practice[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(1):231.
- [3] WU X, ZHOU Q, CHEN Q, et al. Association of homocysteine level with risk of stroke: A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2020, 30(11):1861-1869.
- [4] ZUIN M, CERVELLATI C, BROMBO G, et al. Elevated blood homocysteine and risk of Alzheimer's dementia: An updated systematic review and meta-analysis based on prospective studies[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2021, 8(3): 329-334.
- [5] YANG B, FAN S, ZHI X, et al. Geographical and ethnic distribution of MTHFR gene polymorphisms and their associations with diseases among Chinese population[J]. *Clin Genet*, 2017, 92(3):243-258.
- [6] YANG M, LI W, WAN Z, et al. Elevated homocysteine levels in mothers with neural tube defects: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 30(17):2051-2057.
- [7] CHEN M, MAO B Y, WANG D, et al. Association between rs1801133 polymorphism and risk of adult ischemic stroke: Meta-analysis based on case-control studies[J]. *Thromb Res*, 2016, 137:17-25.
- [8] 陈红玲, 萧飞, 谭满胜. 茂名地区汉族人群 MTHFR C677T 基因多态性研究[J]. *中外医疗*, 2020, 39(14):179-181.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 李军, 夏艳琼, 李周彤欣, 等. 武汉市健康体检人群 MTHFR C677T 基因多态性与血浆同型半胱氨酸水平的关系[J]. *医学动物防制*, 2021, 37(7):676-679.
- [12] 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.
- [13] 李丹丹, 叶阿里, 甘勇, 等. 北京地区汉族人群 MTHFR C677T 基因多态性分析[J]. *临床检验杂志*, 2019, 37(2):156-160.
- [14] 宋俊丽, 郭茜, 赵强, 等. 山西地区亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 基因多态性及其与同型半胱氨酸的相关性研究[J]. *中国药物与临床*, 2020, 20(17):2848-2850.
- [15] LECLERC D, ROZEN R. Molecular genetics of MTHFR: Polymorphisms are not all benign[J]. *Med Sci(Paris)*, 2007, 23(3):297-302.
- [16] WILCKEN B, BAMFORTH F, LI Z, et al. Geographical and ethnic variation of the 677C>T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase(MTHFR): Findings from over 7 000 newborns from 16 areas world wide[J]. *J Med Genet*, 2003, 40(8):619-625.
- [17] 吴自强, 徐韞健. 华南地区汉族人群亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(13):1791-1792. (下转第 2006 页)

- wide association study[J]. *JAMA Psychiatry*, 2021, 78(11):1258-1279.
- [15] 石智雷, 杨宇泽. 高学历的人更容易抑郁吗: 教育对成年人抑郁情绪的影响[J]. *北京师范大学学报(社会科学版)*, 2020(2):148-160.
- [16] 张一凡. 山东省县级医院护士健康状况及影响因素研究[D]. 济南: 山东大学, 2011.
- [17] BEASLEY D R. The importance of antepartum maternal depression screening and education: A narrative review of the literature[J]. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*, 2020, 58(10):19-23.
- [18] 王学义, 彭敬. 老年夫妻婚姻满意度对抑郁症状的影响[J]. *人口研究*, 2023, 47(1):15.
- [19] 谢莉, 郑淑瑛, 谢奇朋. 婚姻质量对维持性血液透析患者抑郁的影响分析[J]. *中华全科医学*, 2018, 16(11):4.
- [20] 侯佳璐, 康凤英, 赵娟, 等. 青少年抑郁症风险预测模型的构建及验证[J]. *护理研究*, 2022, 36(9):8.
- [21] 黄瑞文. 小小的锌, 大大的作用[J]. *大众健康*, 2018(4):88-89.
- [22] 胡乃启, 张朋, 宋宁, 等. 柴胡疏肝散联合西酞普兰对抑郁症患者血清锌水平, 认知功能及临床疗效影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(8):3.
- [23] 孙艳, 屈易萃, 李红霞, 等. 锌和丙咪嗪对慢性束缚应激致抑郁样行为变化的预防作用[J]. *职业与健康*, 2018, 34(1):36-39.
- [24] WANG X, BAI X, SU D, et al. Simultaneous fluorescence imaging reveals N-methyl-D-aspartic acid receptor dependent Zn^{+}/H^{+} flux in the brains of mice with depression[J]. *Anal Chem*, 2020, 92(5):4101-4107.
- [25] FENG J, LI J Z, MAO X M, et al. Real-time detection and imaging of exogenous and endogenous Zn in the PC12 cell model of depression with a NIR fluorescent probe [J]. *Analyst*, 2021, 146(12):3971-3976.
- [26] MLYNIEC K. Interaction between Zinc, GPR39, BDNF and Neuropeptides in Depression[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2021, 19(11):2012-2019.
- [27] RACETTE B A, NELSON G, DLAMINI W W, et al. Depression and anxiety in a manganese-exposed community [J]. *Neurotoxicology*, 2021, 85:222-233.
- [28] DING J, ZHANG Y. Associations of dietary copper, selenium, and manganese intake with depression: A meta-analysis of observational studies[J]. *Front Nutr*, 2022, 9:854774.
- [29] LAMBRICHTS S, DETRAUX J, VANSTEEL-ANDT K, et al. Does lithium prevent relapse following successful electroconvulsive therapy for major depression? A systematic review and meta-analysis[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2021, 143(4):294-306.

(收稿日期:2023-02-01 修回日期:2023-04-08)

(上接第 1999 页)

- [18] MORETTI R, CARUSO P. The controversial role of homocysteine in neurology: From labs to clinical practice[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(1):231.
- [19] ZARIC B L, OBRADOVIC M, BAJIC V, et al. Homocysteine and hyperhomocysteinaemia[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(16):2948-2961.
- [20] TU W, YAN F, CHAO B, et al. Status of hyperhomocysteinemia in China: Results from the China stroke high-risk population screening program, 2018 [J]. *Front Med*, 2021, 15(6):903-912.
- [21] HUANG X, QIN X, YANG W, et al. MTHFR gene and serum folate interaction on serum homocysteine lowering: Prospect for precision folate treatment [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(3):679-685.
- [22] LIN P T, HUANG M C, LEE B J, et al. High plasma homocysteine is associated with the risk of coronary artery disease independent of methylenetetrahydrofolate reductase 677C→T genotypes[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2008, 17(2):330-338.
- [23] ANGELINE T, JEYARAJ N, TSONGALIS G J. MTHFR Gene polymorphisms, B-vitamins and hyperhomocysteinemia in young and middle-aged acute myocardial infarction patients [J]. *Exp Mol Pathol*, 2007, 82(3):227-233.

(收稿日期:2022-11-10 修回日期:2023-03-12)