

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.24.015

甘肃地区叶酸代谢相关酶 MTHFR、MTRR 基因多态性研究

包丽娥,申东生,杨 勇[△],张宏磊,郭晓晓

甘肃金城医学检验暨病理诊断所,甘肃兰州 730070

摘 要:目的 探讨甘肃地区育龄女性叶酸代谢关键酶亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)C677T、A1298C 位点,甲硫氨酸合成酶还原酶(MTRR)A66G 位点的基因多态性与年龄及地理位置是否有关,为指导孕期叶酸补充提供参考。方法 使用 PCR-金磁微粒层析法检测受检者 MTHFR C677T、A1298C 位点,MTRR A66G 位点的基因多态性,采用 Hardy-Weinberg 平衡分析 MTHFR C677T、A1298C 和 MTRR A66G 位点的基因多态性是否符合遗传平衡。使用 SPSS23.0 统计软件对甘肃省内不同区域、不同年龄育龄女性的上述基因多态性位点的基因型分布进行比较,并将该研究的等位基因频率数据与其他省份的相应数据进行比较。结果 甘肃地区 4 935 例育龄女性中,MTHFR C677T 位点 CC、CT 及 TT 基因型频率分别为 29.6%、49.3%、21.1%;MTHFR A1298C 位点 AA、AC 及 CC 基因型频率分别为 68.9%、28.1%、3.0%;MTRR A66G 位点 AA、AG 及 GG 基因型频率分别为 49.5%、43.5%、7.0%。省内不同地区、不同年龄育龄女性的上述位点基因型分布比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。甘肃地区育龄女性 MTHFR C677T 位点等位基因频率与长春、廊坊、淄博、郑州、眉山、湖北、湘潭、云南、南宁、阳江、海南等地区比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。MTRR A1298C 位点等位基因频率与长春、廊坊、淄博、郑州、湖北、湘潭、南宁、阳江、海南等地区比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。MTRR A66G 位点的等位基因频率与长春、廊坊、银川、淄博、郑州、眉山、湖北、湘潭、云南、南宁等地区比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 甘肃地区育龄女性 MTHFR 和 MTRR 的上述基因多态性与年龄及省内地理位置无关,但与非西北地区的外省部分区域存在差异。

关键词:亚甲基四氢叶酸还原酶; 甲硫氨酸合成酶还原酶; 甘肃地区

中图法分类号:R446.19

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)24-3557-05

Study on gene polymorphism of folate metabolism related enzymes MTHFR and MTRR in Gansu

BAO Li'e, SHEN Dongsheng, YANG Yong[△], ZHANG Honglei, GUO Xiaoxiao

Gansu KingMed Diagnostics Co., Ltd, Lanzhou, Gansu 730070, China

Abstract: Objective To investigate whether the genetic polymorphisms of the key enzymes of folate metabolism, such as methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T, A1298C and methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase reductase (MTRR) A66G in women of childbearing age in Gansu is related to their location or age, and provide a reference for folic acid supplementation during pregnancy. **Methods** PCR-gold magnetic particle chromatography was used to detect the gene polymorphisms of MTHFR C677T, A1298C and MTRR A66G, and the Hardy-Weinberg balance was used to analyze whether the gene polymorphisms of MTHFR C677T, A1298C and MTRR A66G were in line with genetic balance. Use SPSS23.0 statistical software to compare the genotype composition ratio distributions of the above-mentioned gene polymorphism loci in women of childbearing age in different regions and different ages in Gansu province, and compare the allele frequency data of this study with the corresponding data of regions in other provinces. **Results** Among 4 935 women of childbearing age in Gansu, the frequencies of CC, CT, and TT genotypes at MTHFR C677T locus were 29.6%, 49.3%, and 21.1%, respectively; the frequencies of AA, AC, and CC genotypes at MTHFR A1298C locus were 68.9%, 28.1%, and 3.0%, respectively; AA, AG and GG genotype frequencies at MTRR A66G locus were 49.5%, 43.5%, 7.0%. There was no statistically significant difference in the distributions of the genotype composition ratios of the above-mentioned loci among women of childbearing age in different regions and different ages in the province ($P>0.05$). The allele frequencies of MTHFR C677T locus in women of childbearing age in Gansu was significantly different from those in regions such as Changchun, Langfang, Zibo, Zhengzhou, Meishan, Hubei, Xiangtan, Yunnan, Nanning, Yangjiang, Hainan ($P<$

作者简介:包丽娥,女,技师,主要从事肿瘤分子检测的相关研究。 [△] 通信作者, E-mail:gs-yangyong@kingmed.com.cn。

本文引用格式: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.

0.05)。The allele frequencies of MTRR A1298C locus was significantly different from those in regions such as Changchun, Langfang, Zibo, Zhengzhou, Hubei, Xiangtan, Nanning, Yangjiang, Hainan ($P < 0.05$)。The allele frequencies of MTRR A66G locus was significantly different from those in regions such as Changchun, Langfang, Yinchuan, Zibo, Zhengzhou, Meishan, Hubei, Xiangtan, Yunnan, Nanning ($P < 0.05$)。 **Conclusion** The above-mentioned genetic polymorphisms of MTHFR and MTRR in women of childbearing age in Gansu are not related to the age and geographical location in the province, however, they are different from some areas of other provinces other than Northwest China.

Key words: methylenetetrahydrofolate reductase; methyltetrahydrofolate-homocysteine methyltransferase reductase; Gansu region

叶酸属于 B 族维生素,是机体必需的营养物质之一,人体无法合成,需经过多种酶的催化才具有代谢活性^[1],亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)和甲硫氨酸合成酶还原酶(MTRR)是参与体内叶酸代谢的关键酶。MTHFR 主要功能是将 5,10-亚甲基四氢叶酸转化为 5-甲基四氢叶酸,5-甲基四氢叶酸是同型半胱氨酸再次甲基化为蛋氨酸的甲基供体^[2-3],MTHFR C677T、MTHFR A1298C 位点突变使酶活性降低^[4],造成叶酸水平降低及高同型半胱氨酸血症;若 MTRR 基因发生变异,就会引起血浆同型半胱氨酸水平升高 MTRR A66G 位点 GG 基因型与 AA 基因型相比,酶活性降低了 4 倍^[5],一项实验研究证实 MTRR A66G 位点多态性是高同型半胱氨酸水平的风险因素^[6]。大量流行病学和临床研究都证实高同型半胱氨酸水平是动脉粥样硬化、心肌梗死、脑卒中及外周血管病的独立危险因素^[7-8]。同时,慢性的细胞内同型半胱氨酸水平升高可导致腺苷蛋氨酸与腺苷同型半胱氨酸的比值降低,使甲基转移酶受抑制而出现低甲基化,可造成染色体不分离,与出生缺陷密切相关,如唐氏综合征、唇腭裂、神经管缺陷等新生儿缺陷^[9-10]。本研究以甘肃地区育龄女性为研究对象,对受检者 MTHFR C677T、A1298C 位点和 MTRR A66G 位点的基因型进行了分析,旨在获取育龄女性人群中 MTHFR 和 MTRR 的基因多态性特征,从而为当地制订叶酸补充方案提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2018 年 9 月至 2019 年 9 月甘肃各地区进行叶酸代谢能力检测的育龄女性纳入研究,共 4 935 例,年龄 16~45 岁,民族不限。抽取纳入研究者外周静脉血 2 mL 于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中。送检标本若不能马上检测则置于 4℃ 保存,并在 1 周内完成检测。

1.2 方法

1.2.1 多态性位点基因的检测 使用 MTHFR C677T、MTHFR A1298C 和 MTRR A66G 基因检测试剂盒(PCR-金磁微粒层析法,购自西安金磁纳米生物技术有限公司)进行检测,严格按试剂盒说明书进行操作。从人外周血细胞中提取基因组 DNA,利用等位基因特异性聚合酶链反应(AS-PCR)获得 MTH-

FR C677T、MTHFR A1298C 和 MTRR A66G 位点突变或未突变的等位基因扩增片段,使用的 PCR 仪器为 ABI7500 型。具体步骤:将 20 μL 蛋白酶 K 溶液加入 2 mL 离心管的管底,然后依次加入 100 μL 全血、200 μL 裂解液,用涡旋振荡器混合 15 s,56℃ 水浴 20 min;向样品中依次加入 300 μL 结合液、25 μL 的磁性微粒,涡旋混匀,室温静置 5 min;磁性分离 5 min,弃上清液;从磁性分离器上取出离心管,加入 400 μL 清洗液 I,涡旋混匀,磁性分离至上清液澄清,重复本步操作,以 400 μL 清洗液 I 重复清洗 1 次;从磁性分离器上取出离心管,加入 400 μL 清洗液 II,涡旋混匀,磁性分离至上清澄清,弃上清液,将其室温晾干;向管中加入 100 μL 洗脱液,涡旋混匀,56℃ 水浴 5 min;将离心管置于磁性分离器上,将上清液(分离纯化得到的 DNA 溶液)转移到 2 mL 离心管中;将制备好的 DNA 溶液直接加入于已配制好的 PCR 反应体系:突变(标记为“M”)管和野生型(标记为“WT”)管中,进行 PCR 检测。PCR 程序设置如下:50℃ 2 min,95℃ 5 min;94℃ 30 s,60℃ 30 s,65℃ 1 min,共 26 个循环;65℃ 10 min,4℃ 保存。最后,取出 PCR 产物,于 2~8℃ 放置。从密封袋中取出检测卡,将待测样本管中的 PCR 产物滴加在检测卡对应的样品垫处,放置 2~5 min,然后对结果进行判读。根据检测线(T 线)是否出现相应条带判读各个位点的基因型,若 M 管产物在试纸条 T 线处不出现条带而 WT 管产物出现条带则为野生型,反之则为纯合突变型,若两管产物均在 T 线处出现条带则为杂合突变型。

1.2.2 观察指标 采用 Hardy-Weinberg 平衡分析 MTHFR C677T、A1298C 和 MTRR A66G 基因多态性是否符合遗传平衡。计算叶酸代谢相关基因各多态性位点(MTHFR C677T、A1298C 和 MTRR A66G)的基因型频率和等位基因频率。将纳入研究的 4 935 例育龄女性分成不同年龄段的人群,即 <20 岁、20~<25 岁、25~<30 岁、30~<35 岁、≥35 岁,比较各年龄段人群间上述基因多态性位点基因型分布。将纳入研究的育龄女性按区域来源(酒泉、张掖地区,武威地区,定西、临夏地区,甘南地区,陇南、天水地区和平凉地区)分组进行比较,观察各区域来源人群间上述基因多态性位点基因型分布。将本研究

的等位基因频率与其他地区的相应数据(均来自文献[11])进行比较。

1.3 统计学处理 使用 SPSS23.0 统计软件进行数据处理,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 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 将纳入研究人群的 MTHFR C677T、A1298C 位点和 MTRR A66G 位点的基因多态性分布进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验,均符合遗传平衡($P>0.05$),见表 1,表明样本具有本区域群体代表性。

2.2 叶酸代谢相关基因的多态性分析 MTHFR C677T 位点:CC、CT 及 TT 基因型频率分别为 29.6%(1 461/4 935)、49.3%(2 435/4 935)、21.1%(1 039/4 935);C 等位基因频率为 54.3%,T 等位基因频率为 45.7%。MTHFR A1298C 位点:AA、AC 及 CC 基因型频率分别为 68.9%(3 401/4 935)、28.1%(1 384/4 935)、3.0%(150/4 935);A 等位基因频率为 82.9%,C 等位基因频率为 17.1%。MTRR A66G 位点:AA、AG 及 GG 基因型频率分别为 49.5%(2 444/4 935)、43.5%(2 147/4 935)、7.0%(344/4 935),A 等位基因频率为 71.3%,G 等位基因频率为 28.7%。

2.3 各年龄段间基因多态性位点基因型分布比

较 甘肃地区各年龄段间育龄女性 MTHFR C677T、A1298C、MTRR A66G 位点的基因型分布比较,差异均无统计学意义($\chi^2=5.579、9.593、6.073,P>0.05$),见表 2~4。

表 1 叶酸代谢相关基因多态性位点的 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验(n)

基因位点	基因型	实际频数	理论频数	χ^2	P
MTHFR C677T	CC	1 461	1 455	0.001	0.977
	CT	2 435	2 449		
	TT	1 039	1 031		
MTHFR A1298C	AA	3 401	3 392	0.003	0.955
	AC	1 384	1 399		
	CC	150	144		
MTRR A66G	AA	2 444	2 509	0.002	0.962
	AG	2 147	2 020		
	GG	344	406		

注:当 $P>0.05$ 时,说明群体基因符合遗传平衡,数据来自同一蒙德尔群体。

2.4 甘肃地区各区域间育龄女性基因多态性位点基因型分布比较 甘肃地区各区域间育龄女性 MTHFR C677T、A1298C、MTRR A66G 位点基因型分布比较,差异均无统计学意义($\chi^2=16.380、14.274、10.089,P>0.05$),见表 5~7。

表 2 甘肃地区各年龄段间育龄女性 MTHFR C677T 位点基因多态性比较[$n(\%)$]

年龄	n	基因型			等位基因	
		CC	CT	TT	C	T
<20 岁	265	69(26.04)	140(52.83)	56(21.13)	139.0(52.45)	126.0(47.55)
20~<25 岁	1 111	318(28.62)	571(51.40)	222(19.98)	603.5(54.32)	507.5(45.68)
25~<30 岁	2 133	646(30.29)	1 024(48.01)	463(21.71)	1 158.0(54.29)	975.0(45.71)
30~<35 岁	1 091	328(30.06)	538(49.31)	225(20.62)	597.0(54.72)	494.0(45.28)
≥35 岁	335	100(29.85)	162(48.36)	73(21.79)	181.0(54.03)	154.0(45.97)

表 3 甘肃地区各年龄段间育龄女性 MTHFR A1298C 位点基因多态性比较[$n(\%)$]

年龄	n	基因型			等位基因	
		AA	AC	CC	A	C
<20 岁	265	183(69.06)	77(29.06)	5(1.89)	221.5(4.5)	43.5(0.9)
20~<25	1 111	757(68.14)	321(28.89)	33(2.97)	917.5(18.6)	193.5(3.9)
25~<30	2 133	1 450(67.98)	604(28.32)	79(3.70)	1 752.0(35.5)	381.0(7.7)
30~<35 岁	1 091	771(70.67)	296(27.13)	24(2.20)	919.0(18.6)	172.0(3.5)
≥35 岁	335	240(71.64)	86(25.67)	9(2.69)	283.0(5.7)	52.0(1.1)

2.5 本研究与省外其他地区数据的比较 本研究中 MTHFR、MTRR 多态性位点等位基因频率与长春、新疆、廊坊、银川、淄博、郑州、苏州、湖北、眉山、湘潭、云南、南宁、阳江、海南等地区比较差异有统计学意义

($P<0.05$);甘肃地区育龄女性 MTHFR C677T 位点等位基因频率与长春、廊坊、淄博、郑州、眉山、湖北、湘潭、云南、南宁、阳江、海南等地区比较,差异有统计学意义($P<0.05$),与新疆、银川、苏州等地区比较,差

异无统计学意义($P>0.05$)。MTRR A1298C 位点等位基因频率与长春、廊坊、淄博、郑州、湖北、湘潭、南宁、阳江、海南等地区比较,差异有统计学意义($P<0.05$),与新疆、银川、苏州、眉山、云南等地区比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。MTRR A66G 位点等

位基因频率与长春、廊坊、银川、淄博、郑州、眉山、湖北、湘潭、云南、南宁等地区比较差异有统计学意义($P<0.05$),与新疆、苏州、阳江、海南等地区比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 4 甘肃地区各年龄段间育龄女性 MTRR A66G 位点基因多态性比较[$n(\%)$]

年龄	<i>n</i>	基因型			等位基因	
		AA	AG	GG	A	G
<20 岁	265	127(47.92)	116(43.77)	22(8.30)	185.0(69.81)	80.0(30.19)
20~<25	1 111	553(49.77)	485(43.65)	73(6.57)	795.5(71.60)	315.5(28.40)
25~<30	2 133	1 059(49.65)	937(43.93)	137(6.42)	1527.5(71.61)	605.5(28.39)
30~<35 岁	1 091	551(50.50)	455(41.70)	85(7.79)	778.5(71.36)	312.5(28.64)
≥35 岁	335	154(45.97)	154(45.97)	27(8.06)	231.0(68.96)	104.0(31.04)

表 5 甘肃地区各区域间育龄女性 MTHFR C677T 位点基因多态性比较[$n(\%)$]

区域	<i>n</i>	基因型			等位基因	
		CC	CT	TT	C	T
酒泉、张掖地区	16	6(37.50)	7(43.75)	3(18.75)	9.5(59.38)	6.5(40.63)
武威地区	3 136	945(30.13)	1 563(49.84)	628(20.03)	1 726.5(55.05)	1 409.5(44.95)
定西、临夏地区	549	183(33.33)	252(45.90)	114(20.77)	309.0(56.28)	240.0(43.72)
甘南地区	42	13(30.95)	19(45.24)	10(23.81)	22.5(53.57)	19.5(46.43)
陇南、天水地区	96	22(22.92)	48(50.00)	26(27.08)	46.0(47.92)	50.0(52.08)
平凉地区	1 096	292(26.64)	546(49.82)	258(23.54)	565.0(51.55)	531.0(48.45)

表 6 甘肃地区各区域间育龄女性 MTHFR A1298C 位点基因多态性比较[$n(\%)$]

区域	<i>n</i>	基因型			等位基因	
		AA	AC	CC	A	C
酒泉、张掖地区	16	10(62.50)	6(37.50)	0(0.00)	13.0(81.25)	3.0(18.75)
武威地区	3 136	2 180(69.52)	867(27.65)	89(2.84)	2 613.5(83.34)	522.5(16.66)
定西、临夏地区	549	349(63.57)	179(32.60)	21(3.83)	438.5(79.87)	110.5(20.13)
甘南地区	42	26(61.90)	15(35.71)	1(2.38)	33.5(79.76)	8.5(20.24)
陇南、天水地区	96	61(63.54)	32(33.33)	3(3.13)	77.0(80.21)	19.0(19.79)
平凉地区	1 096	775(70.71)	285(26.00)	36(3.28)	917.5(83.71)	178.5(16.29)

表 7 甘肃地区各区域间育龄女性 MTRR A66G 位点基因多态性比较[$n(\%)$]

区域	<i>n</i>	基因型			等位基因	
		AA	AG	GG	A	G
酒泉、张掖地区	16	10(62.50)	5(31.25)	1(6.25)	12.5(78.13)	3.5(21.88)
武威地区	3 136	1 566(49.94)	1 345(42.89)	225(7.17)	2 238.5(71.38)	897.5(28.62)
定西、临夏地区	549	256(46.63)	260(47.36)	33(6.01)	386.0(70.31)	163.0(29.69)
甘南地区	42	17(40.48)	19(45.24)	6(14.29)	26.5(63.10)	15.5(36.90)
陇南、天水地区	96	44(45.83)	45(46.88)	7(7.29)	66.5(69.27)	29.5(30.73)
平凉地区	1 096	551(50.27)	473(43.16)	72(6.57)	787.5(71.85)	308.5(28.15)

3 讨 论

叶酸在 DNA 合成、甲基化修饰及个体生长发育

和基因表达调控等方面发挥着重要作用^[1]。据统计,我国出生缺陷总发生率约为 5.6%,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^[11]。有研究表明,叶酸代谢相关酶 MTHFR 和 MTRR 基因多态性与不良孕产结局有一定的关系^[12]。MTHFR 基因多态性突变位点已有近 20 种,其中最为重要的是 C677T 和 A1298C 这两个位点^[13]。MTRR 基因最常见的一个多态性位点是 A66G,它会导致多肽链第 22 位的异亮氨酸被甲硫氨酸取代。体外研究表明,要想使甲硫氨酸合成酶达到最大反应速度,A66G 位点变异型相较于野生型酶反应体系中使用 MTRR 与甲硫氨酸合成酶的比例要高 3~4 倍,意味着该位点对 MTRR 的活性影响非常之大^[14]。

本研究显示,甘肃地区 MTHFR C677T 位点突变率较高,CC 基因型频率为 29.6%,而杂合突变基因型频率较高,为 49.3%;MTHFR A1298C 位点突变率较低,AA 基因型频率为 68.9%,其纯合突变基因型频率仅为 3.0%;MTRR A66G 突变率较高,AA 基因型频率为 49.5%,杂合突变基因型频率较高,为 43.5%,纯合突变基因型频率为 7.0%。甘肃地区育龄女性各年龄段间上述基因多态性位点基因型构成比分布比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);甘肃地区育龄女性各区域间上述基因多态性位点基因型构成比分布比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。有研究发现,中国汉族人群 C677T 的突变频率为 40%,MTHFR C677T 等位基因频率呈现地理梯度性变化,突变频率随着纬度的增加先增加再减少;TT 基因型频率在南方地区为 6.6%,中部地区为 14.2%,北部地区为 21.3%,最北部地区为 15.0%^[15]。甘肃地区育龄女性的上述基因多态性位点的基因型构成比分布与年龄及省内地理位置无关,可能是因为同处于我国西北地区;而上述基因多态性位点的基因型频率与国内非西北地区的部分地区间存在地域性差异。

叶酸是一种能够预防神经管畸形的保护剂^[16],补充叶酸可以将神经管畸形的发病率降低 70%^[17]。叶酸补充是我国目前针对新生儿神经管畸形的主要预防措施之一。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,从而制订个性化的营养干预方案。

参考文献

- [1] 赵雪杰,李晓娜,孙茗,等.叶酸代谢相关酶 MTHFR、MTRR 基因多态性与不良孕产史的关系[J]. 检验医学与临床,2019,16(19):2761-2763.
- [2] NAZKI F H, SAMEER A S, GANAIE B A. Folate: metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases[J]. Gene, 2014, 533(1): 11-20.
- [3] TRINH B N, ONG C N, COETZEE G A, et al. Thymidy-

- late synthase: a novel genetic determinant of plasma homocysteine and folate levels[J]. Hum Genet, 2002, 111(3): 299-302.
- [4] FROSST P, BLOM H J, MILOS R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase[J]. Nat Genet, 1995, 10(1): 111-113.
- [5] OLTEANU H, MUNSON T, BANERJEE R. Differences in the efficiency of reductive activation of methionine synthase and exogenous electron acceptors between the common polymorphic variants of human methionine synthase reductase[J]. Biochemistry, 2002, 41(45): 13378-13385.
- [6] GAUGHAN D J, KLUIJTMANS L A, BARBAUX S, et al. The methionine synthase reductase (MTRR) A66G polymorphism is a novel genetic determinant of plasma homocysteine concentrations[J]. Atherosclerosis, 2001, 157(2): 451-456.
- [7] MAHALLE N, KULKARNI M V, GARG M K, et al. Vitamin B12 deficiency and hyperhomocysteinemia as correlates of cardiovascular risk factors in Indian subjects with coronary artery disease[J]. J Cardiol, 2013, 61(4): 289-294.
- [8] SEN S, REDDY P L, GREWAL R P, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with aortic atheroma progression in stroke/TIA patients[J]. Front Neurol, 2010, 1: 131.
- [9] STEEGERS-THEUNISSEN R P, BOERS G H, TRIJBELS F J, et al. Maternal hyperhomocysteinemia: a risk factor for neural-tube defects[J]. Metabolism, 1994, 43(12): 1475-1480.
- [10] 王苏梅,王磊光.亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与出生缺陷[J]. 国外医学(计划生育分册), 2005, 24(1): 39-41.
- [11] 渠巍,梁璐,文春蓉,等.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[J]. 重庆医学, 2019, 48(22): 3831-3836.
- [12] 陆继红,施晓艳,万金华.分析叶酸代谢相关酶基因多态性与不良孕产的临床关系[J]. 中国实用医药, 2017, 12(16): 88-89.
- [13] 崔双,唐禹馨,侯海静.复发性早期妊娠丢失与叶酸代谢相关基因多态性关系的研究[J]. 中国妇幼保健研究, 2019, 30(9): 1097-1100.
- [14] 何震宇.叶酸代谢通路常见基因多态位点及其检测方法[J]. 广东药科大学学报, 2020, 36(3): 440-445.
- [15] 张燕,王伟红,郝万鹏.乌鲁木齐汉族妇女亚甲基四氢叶酸还原酶基因变异与血清叶酸和同型半胱氨酸水平的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(5): 98-100.
- [16] 胡浩梅,杨华.叶酸与不良生育的相关研究[J]. 国际妇产科学杂志, 2021, 48(1): 89-94.
- [17] 冯志伟,侯淑琳,张晓铮,等.叶酸代谢与神经管畸形[J]. 生命的化学, 2020, 40(7): 1000-1008.