

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.08.005

育龄女性 MTHFR、MTRR 基因多态性分布以及与血清叶酸和同型半胱氨酸水平的相关性研究^{*}

王 鑫¹,冯 星¹,吴 娟¹,胡季芳²,王颖星²,鲁衍强^{2△}

1. 上海计生所医院检验科,上海 200032; 2. 上海张江普汇转化医学研究院,上海 201314

摘 要:目的 探讨叶酸代谢关键酶基因 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR) C677T、A1298C 和甲硫氨酸合成酶还原酶(MTRR) A66G 多态性在育龄女性中的分布特征,并分析不同遗传特征对外周血叶酸和同型半胱氨酸(Hcy)水平的影响。**方法** 选取 2018 年 3 月至 2020 年 1 月在上海计生所医院妇科就诊的汉族育龄女性 2 651 例,根据知情同意原则,采集口腔黏膜上皮脱落细胞,抽提基因组 DNA,使用荧光定量 PCR 方法检测 MTHFR C677T、A1298C 和 MTRR A66G 基因多态性,采用化学发光法检测外周血叶酸水平,循环酶法检测血清 Hcy 水平。**结果** (1)MTHFR C677T CC、CT、TT 的基因型频率分别为 33.2%、47.9%、18.9%,C、T 等位基因频率分别为 57.1%、42.9%;MTHFR A1298C AA、AC、CC 的基因型频率分别为 66.6%、30.5%、2.9%,A、C 等位基因频率分别为 81.8%、18.2%;MTRR A66G AA、AG、GG 的基因型频率分别为 56.4%、36.9%、6.8%,A、G 等位基因频率分别为 74.8%、25.2%。(2)MTHFR C677T 和 A1298C 两位点连锁有 7 种组合,频率最高的是 CT/AA(31.9%),没有 CT/CC 和 TT/CC 组合。两位点间存在完全连锁不平衡($D' = 0.984, R^2 = 0.161$)。(3)MTHFR C677T 不同基因型的叶酸和 Hcy 水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。TT 基因型的叶酸水平低于 CC 基因型,TT 基因型的 Hcy 水平高于 CC 基因型。经单因素 Logistic 回归分析发现,MTHFR C677T TT 基因型发生高 Hcy 血症的危险性是 CC 基因型的 9.97 倍(95%CI: 3.81~26.05)。MTHFR A1298C 和 MTRR A66G 不同基因型与血清叶酸及 Hcy 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。(4)经单因素回归分析,Hcy 水平与叶酸水平呈负相关($R^2 = 0.061, P < 0.05$),叶酸水平可解释 Hcy 水平个体差异的 6.1%。**结论** 获取了上海市汉族育龄女性 MTHFR 和 MTRR 基因多态性的群体遗传学特征,血清 Hcy 水平与 MTHFR C677T 基因多态性以及血清叶酸水平有关。筛查 MTHFR 和 MTRR 基因多态性并监测 Hcy 水平对围生期保健有重要的指导意义。

关键词:5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶; 甲硫氨酸合成酶还原酶; 叶酸; 同型半胱氨酸

中图法分类号:R714.7 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2021)08-1042-05

Study on distribution of MTHFR and MTRR gene polymorphisms and their correlation with serum folic acid and homocysteine levels in women of childbearing age^{*}

WANG Xing¹, FENG Xing¹, WU Juan¹, HU Jifang², WANG Yingxing², LU Yanqiang^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory, Shanghai Family Planning Institute Hospital, Shanghai 200032, China; 2. Shanghai Zhangjiang Puhui Transformation Medical Research Institute, Shanghai 201314, China

Abstract: Objective To investigate the distribution characteristics of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T, A1298C and methionine synthase reductase (MTRR) A66G polymorphism in women of childbearing age, and to analyze the influence of different genetic characteristics on the levels of folic acid and homocysteine (Hcy) in peripheral blood. **Methods** A total of 2 651 Han women of childbearing age in the gynecology department of the Shanghai Family Planning Institute Hospital from March 2018 to January 2020 were selected. According to the principle of informed consent, the epithelial exfoliated cells of oral mucosa were collected, and the genomic DNA was extracted. The MTHFR C677T, A1298C and MTRR A66G gene polymorphisms were detected by fluorescence quantitative PCR. The folic acid level in peripheral blood was

^{*} 基金项目:中国妇幼保健协会科研项目(CMCHA-1-2-17-13-B)。

作者简介:王鑫,男,主管技师,主要从事医学检验研究。△ 通信作者,E-mail:luyanqiang@genechina.com。

本文引用格式:王鑫,冯星,吴娟,等.育龄女性 MTHFR、MTRR 基因多态性分布以及与血清叶酸和同型半胱氨酸水平的相关性研究[J]. 检验医学与临床,2021,18(8):1042-1045.

detected by chemiluminescence. The Hcy level in serum was detected by the circulating enzyme method. **Results** (1) The genotype frequencies of MTHFR C677T CC, CT and TT were 33.2%, 47.9% and 18.9%, respectively, and the allele frequencies of C and T were 57.1% and 42.9%, respectively; the genotype frequencies of MTHFR A1298C AA, AC and CC were 66.6%, 30.5% and 2.9%, and the allele frequencies of A and C were 81.8% and 18.2%, respectively. The genotype frequencies of MTRR A66G AA, AG and GG were 56.4%, 36.9% and 6.8% respectively, and the allele frequencies of A and G were 74.8% and 25.2% respectively. (2) The two sites linkage of MTHFR C677T and A1298C had seven combinations, in which the highest frequency was CT / AA (31.9%). And there was no combination of CT / CC and TT / CC. There existed complete linkage disequilibrium between the two loci ($D' = 0.984, R^2 = 0.161$). (3) The levels of folate and Hcy in different genotypes of MTHFR C677T had statistically significantly difference ($P < 0.05$). The folic acid level of TT genotype was lower than that of CC genotype, and the Hcy level of TT genotype was higher than that of CC genotype. The single factor logistic regression analysis showed that the risk of hyperhomocysteinemia in MTHFR C677T TT genotype was 9.97 times that of CC genotype (95%CI: 3.81—26.05). There was no statistically significant difference in folic acid and Hcy levels between MTHFR A1298C and MTRR A66G genotypes ($P > 0.05$). (4) After the univariate regression analysis, the Hcy level was negatively correlated with the folic acid level ($R^2 = 0.061, P < 0.05$), and the folic acid level could explain 6.1% of the individual differences in the Hcy level. **Conclusion** The population genetic characteristics of MTHFR and MTRR gene polymorphisms are obtained in Shanghai Han women of childbearing age. The serum Hcy level is related to MTHFR C677T gene polymorphisms and serum folic acid level. Screening MTHFR and MTRR gene polymorphisms and monitoring Hcy level are of great significance for perinatal health care.

Key words: 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase; methionine synthase reductase; folic acid; homocysteine

叶酸是人体重要的营养素,叶酸摄入不足或代谢障碍会造成体内同型半胱氨酸(Hcy)升高和甲基化降低,从而导致高同型半胱氨酸血症($\geq 15 \mu\text{mol/L}$)^[1]的发生。同时孕期叶酸营养不足会导致神经管畸形^[2]、先天性心脏病^[3]、唐氏综合征^[4]、唇腭裂^[5]等出生缺陷,并与流产^[6]、早产^[7]等不良妊娠结局及妊娠期糖尿病^[8]、妊娠期高血压^[9]等疾病密切相关。5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)和甲硫氨酸合成酶还原酶(MTRR)是叶酸代谢通路中的关键酶,基因多态性决定了不同的酶活性及叶酸利用能力。本研究旨在分析上海市汉族育龄女性 MTHFR 和 MTRR 基因多态性分布,以及基因多态性与血清叶酸、Hcy 水平的相互关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 3 月至 2020 年 1 月在上海计生所医院进行妇科检查的女性 2 651 例,均为汉族、非孕期,年龄 19 ~ 59 岁,平均 (33.77 ± 5.27) 岁。

1.2 研究方法 依据知情同意原则采集口腔黏膜细胞。利用硅胶吸附法提取基因组 DNA。采用荧光定量 PCR 技术,检测 MTHFR C677T、A1298C 和 MTRR A66G 基因多态性。相关仪器、试剂均购自美国 ABI 公司。

抽取研究对象空腹静脉血,及时分离血清并置于

-20 ℃ 冰箱备检。用雅培全自动化学发光免疫分析仪 i2000,化学发光法测定血清叶酸水平,试剂盒购自雅培商贸(上海)有限公司;用 Mindray BS-860 生化分析仪以酶法测定血清 Hcy 水平,试剂盒购自重庆中元生物技术有限公司。

1.3 统计学处理 采用 HaploView4.2 软件进行基因多态性的 Hardy-Weinberg 平衡、连锁不平衡水平(LD)分析。采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验或方差分析;计数资料采用例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 积矩相关分析和单因素 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 MTHFR C677T、A1298C 和 MTRR A66G 基因多态性分布 入组对象的 MTHFR C677T、A1298C 和 MTRR A66G 基因多态性分布符合遗传平衡($P > 0.05$),见表 1。说明数据来自同一孟德尔群体,标本具有群体代表性。入组对象 MTHFR C677T CC、CT、TT 基因型多态性分布分别为 33.2%、47.9%、18.9%,C、T 等位基因频率分别为 57.1%、42.9%;MTHFR A1298C AA、AC、CC 基因型的多态性分布分别为 66.6%、30.5%、2.9%,A、C

等位基因频率分别为 81.8%、18.2%；MTRR A66G 36.9%、6.8%，A、G 等位基因频率分别为 74.8%、25.2%。

表 1 Hardy-Weinberg 平衡分析(n)

频数	MTHFR C677T					MTHFR A1298C					MTRR A66G				
	CC	CT	TT	χ^2	P	AA	AC	CC	χ^2	P	AA	AG	GG	χ^2	P
实际频数	880	1 270	501	1.27	0.26	1 765	808	78	1.58	0.21	1 494	978	179	1.21	0.27
预计频数	866	1 298	487			1 775	789	88			1 483	999	168		

2.2 MTHFR C677T 和 A1298C 连锁及单倍型分析 MTHFR C677T 和 A1298C 两位点连锁情况见表 2,有 7 种组合,频率最高的是 CT/AA(31.9%),没有 CT/CC 和 TT/CC 组合。MTHFR C677T 和 A1298C 两个位点构建的单倍型存在 4 种组合:TA(42.7%)、CA(39.1%)、CC(18.1%)、TC(0.1%),两位点间存在完全连锁不平衡($D' = 0.984, R^2 = 0.161$)。

表 2 MTHFR C677T 和 A1298C 连锁型分布[n(%)]

MTHFR C677T	MTHFR A1298C		
	AA	AC	CC
CC	422(15.9)	380(14.3)	78(2.9)
CT	846(31.9)	424(16.0)	0(0.0)
TT	497(18.7)	4(0.2)	0(0.0)

2.3 不同基因型与血清叶酸和 Hcy 水平的相关性 MTHFR C677T 不同基因型的叶酸和 Hcy 水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。TT 基因型的叶酸水平低于 CC 基因型,TT 基因型的 Hcy 水平比 CC 基因型高 17.9%。MTHFR A1298C 和 MTRR A66G 不同基因型的叶酸及 Hcy 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。同时经单因素 Logistic 分析发现,MTHFR C677T 中 CT 型与 TT 型发生高 Hcy 血症的 OR 值为 9.97 倍(95% CI: 3.81~26.05, $P < 0.05$)。见表 4。

表 3 MTHFR、MTRR 不同基因型女性血清叶酸和 Hcy 水平分析($\bar{x} \pm s$)

SNP 位点	基因型	n	叶酸(nmol/L)	Hcy (μ mol/L)
MTHFR C677T	CC	880	28.22 $\pm$ 8.17	8.09 $\pm$ 2.58
	CT	1 270	27.20 $\pm$ 8.64	8.35 $\pm$ 2.72
	TT	501	25.62 $\pm$ 9.21	9.54 $\pm$ 3.10
	F		14.57	47.90
	P		5.11 $\times 10^{-7}$	3.68 $\times 10^{-21}$
MTHFR A1298C	AA	1 765	27.07 $\pm$ 8.78	8.57 $\pm$ 2.83
	AC	808	27.47 $\pm$ 8.39	8.33 $\pm$ 2.75
	CC	78	28.69 $\pm$ 7.97	8.40 $\pm$ 2.46
	F		1.725	2.063

续表 3 MTHFR、MTRR 不同基因型女性血清叶酸和 Hcy 水平分析($\bar{x} \pm s$)

SNP 位点	基因型	n	叶酸(nmol/L)	Hcy (μ mol/L)
MTRR A66G	P		0.178	0.127
	AA	1 494	27.14 $\pm$ 8.63	8.46 $\pm$ 2.84
	AG	978	27.42 $\pm$ 8.66	8.47 $\pm$ 2.73
	GG	179	27.02 $\pm$ 8.64	8.86 $\pm$ 2.81
	F		0.366	1.691
	P		0.694	0.185

表 4 MTHFR C677T 与高 Hcy 血症的单因素 Logistic 分析

MTHFR C677T	β	SE	Wals	OR	95%CI	P
CC				1.00		
CT	0.51	0.53	0.92	1.67	0.58~4.76	0.34
TT	2.3	0.49	22.00	9.97	3.81~26.05	2.72 $\times 10^{-6}$

2.4 Hcy 与叶酸水平的相关性 将叶酸水平与 Hcy 水平进行单因素分析,结果显示呈线性相关关系($Y = 0.079 7X + 10.6, R^2 = 0.061, P < 0.01$),表明在其他因素不变的情况下,叶酸水平可解释 Hcy 水平个体差异的 6.1%,且 Hcy 水平与叶酸水平呈负相关。见图 1。

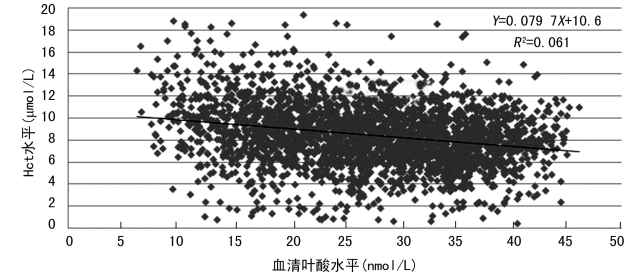


图 1 Hcy 与血清叶酸关系的散点图

3 讨论

Hcy 是蛋氨酸代谢的中间产物,俗称“邪恶氨基酸”。体内 Hcy 蓄积会降低甲基化水平,损伤血管内皮细胞,是心血管疾病、神经系统疾病的危险因素。Hcy 水平与母婴健康密切相关,可以指导孕前保健和优生优育,作为叶酸营养评价指标及妊娠相关疾病和

胎儿出生缺陷的预测指标^[10-12]。在叶酸代谢通路中, MTHFR 和 MTRR 是关键酶, 在蛋氨酸转化及 DNA 合成过程中, Hcy 发挥重要作用。MTHFR 是叶酸代谢过程中的关键酶, 催化 5, 10-亚甲基四氢叶酸生成 5-甲基四氢叶酸, 这是 Hcy 转化为甲硫氨酸的必要条件^[13]。MTHFR C677T 是重要的基因多态性位点, 不同的基因型决定了不同的酶活性, 从而影响体内的叶酸代谢能力和 Hcy 水平。目前对于不同地区育龄女性 MTHFR、MTRR 基因多态性分布的研究有很多报道^[14-15], 这些研究为育龄女性补充叶酸提供重要依据。2017 年方绮雯等^[16]对上海地区孕妇 MTHFR C677T 基因多态性与血浆 Hcy 水平的关联性进行分析, 该研究为筛选高危孕妇提供理论依据, 但并未对 MTHFR、MTRR 基因多态性分布与血清叶酸和 Hcy 水平的关系进行研究。上海市育龄女性 MTHFR C677T TT 的基因型频率为 18.9%, C677T T 等位基因频率为 42.9%, 低于已有报道的山东淄博市(43.6%, 65.6%)^[17]、河南新乡市(38.9%, 62.0%)^[18]、辽宁沈阳市(31.3%, 56.6%)^[19]等地数据, 高于浙江丽水市(14.0%, 37.7%)^[20]、广东佛山市(5.6%, 21.5%)^[21]等地, 显示出明显的地域特异性。MTHFR C677T 和 A1298C 连锁及单倍型分析, 研究发现这两个位点构建的单倍型存在 4 种组合, 频率最高的是 TA(42.7%), 两位点间存在连锁不平衡($D' = 0.984$, $R^2 = 0.161$)。MTHFR A1298C 和 MTRR A66G 不同基因型的叶酸及 Hcy 水平差异无统计学意义($P > 0.05$), 而 MTHFR C677T TT 基因型女性的 Hcy 水平比 CC 基因型高 17.9%, 且 TT 基因型更易得高 Hcy 血症, 危险性是 CC 型的 9 倍以上, 因此也提示研究者需关注遗传信息, 对于 TT 基因型人群, 更应关注 Hcy 指标。另外, 血清叶酸和 Hcy 也关系密切, 叶酸是 Hcy 代谢的必需因子, 能够明显降低 Hcy 水平, 其水平和 Hcy 水平呈负相关, 随着血清叶酸水平降低, Hcy 水平逐渐升高, 在体内大量积累会进一步破坏机体凝血与纤溶之间的平衡, 使得机体处于血栓前状态, 容易导致自然流产的发生, 也可能导致妊娠期高血压、神经管畸形、唐氏综合征等妊娠相关疾病发病率增加。

本研究可为上海市育龄女性 MTHFR、MTRR 基因多态性与血清叶酸和 Hcy 代谢相关疾病的相关性研究提供依据。截至目前, 在全球公共卫生干预措施中提出孕妇在围孕期需要增补叶酸, 我国的孕期保健措施为孕前 3 个月到孕早期 3 个月, 每天增补叶酸 0.4 mg, 但是对于不同遗传体质的人群, 0.4 mg 叶酸并不能满足日常所需。因此在围孕期保健中, 综合 MTHFR C677T 基因型筛查、Hcy 监测, 以及营养、生活方式等流行病学调查信息, 建立风险人群的识别和

管理系统尤为重要。针对风险人群, 指导叶酸、维生素 B₁₂ 等营养素的个体化增补, 提高孕期保健的依从性和规范性, 加强产前筛查和产前诊断等, 是保障围孕期健康和降低出生缺陷的重要措施, 也是精准医学在妇幼保健领域的实践应用。

参考文献

- [1] 胡翔, 居健惠, 顾洪琴, 等. 脑卒中高危人群同型半胱氨酸与颈动脉斑块的相关性及危险因素分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2016, 24(1): 65-68.
- [2] 保睿, 吴建新. 人类神经管缺陷分子遗传学研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2009, 17(5): 1-4.
- [3] 王淑媛, 黄京希, 王静, 等. MTHFR、MTRR 基因多态性及 Hcy 水平与胎儿先天性心脏病的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(11): 2521-2524.
- [4] JIAJIN L, SHUYAN C, YING W, et al. Genetic polymorphisms in folate metabolism as risk for Down syndrome in the southern China[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32(12): 2030-2035.
- [5] 王维, 罗雅丽, 程郁离, 等. 中国汉族人群 5, 10-亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与非综合征性唇腭裂关系的 Meta 分析[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(3): 672-674.
- [6] 蒋武, 鲁衍强, 李瑛, 等. 南宁市汉族女性不明原因复发性流产与 MTHFR 基因 C677T 位点多态性相关性研究[J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(12): 1728-1730.
- [7] 王瑞, 吴淑贞, 陈娟, 等. 叶酸代谢基因多态性及血浆同型半胱氨酸水平与新生儿早产、出生体重的关系[J]. 中国当代医药, 2019, 26(5): 4-7.
- [8] 程立子, 王冬娥, 叶贵诚, 等. 同型半胱氨酸及 C677T 基因多态性与妊娠期糖尿病关系分析[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(6): 736-737.
- [9] 高永海, 邸文治, 张瀚文, 等. 沧州地区 MTHFR 基因多态性与妊娠期高血压相关性的研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(11): 28-29.
- [10] CHAKRABONY P, GOSWAMI S K, RAJANI S, et al. Recurrent pregnancy loss in polycystic ovary syndrome: role of hyperhomocysteinemia and insulin resistance[J]. PLoS ONE, 2013, 8(5): e64446.
- [11] 李海川, 候李俞, 谭胡, 等. 孕前、孕中及产后同型半胱氨酸水平变化及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(19): 2295-2296.
- [12] HUANG T, HU X, KHAN N, et al. Effect of polyunsaturated fatty acids on homocysteine metabolism through regulating the gene expressions involved in methionine metabolism[J]. Sci World J, 2013, 23(9): 931626-931633.
- [13] GONZALEZ-MERCADO M G, RIVAS F, GALLEGOSARREOLA P, et al. MTRR A66G, RFC1 G80A, and MTHFR C677T and A1298C polymorphisms and disease activity in mexicans with rheumatoid arthritis treated with methotrexate[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2017, 21(11): 698-704.

重要作用。WNT 信号通路能够调控基质细胞与上皮细胞交互促进肿瘤转移等,本文发现 WNT2 在异位组织中高表达,提示 WNT2 可能通过操控下游基因表达促进 EM 的发生、发展,这与以往报道一致^[15]。转录因子 GATA4 与发育密切相关,通过调控下游基因影响心脏、肝脏等器官发育,影响、调控体细胞行为改变,包括癌变^[16]。

检测多个相关基因有望为解释 EM 的发生、发展提供数据支撑。本研究首次发现 HOXB7 基因与 EM 的疾病进展程度相关。由于研究样本量较少并且未建立动物模型,基因表达差异的调控机制尚未得到进一步解释,更大样本量、动物模型、细胞模型的建立将有助于进一步研究基因转录调控的机制。

参考文献

[1] 林巧,丁少杰,竺天虹,等.凝血和炎症因子在中重度卵巢子宫内膜异位症发病中的作用及临床诊断的意义[J].中华妇产科杂志,2018,53(3):167-171.

[2] 中国医师协会妇产科医师分会子宫内膜异位症专业委员会,中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组.子宫内膜异位症长期管理中国专家共识[J].中华妇产科杂志,2018,53(12):836-841.

[3] 赵赫,张军.手术前评估子宫内膜异位症严重程度的研究进展[J].中华妇产科杂志,2018,53(10):721-724.

[4] 方婧,徐修云,王慧焱,等.143 例腹腔镜联合检查在不孕症诊疗中的价值[J].检验医学与临床,2016,13(11):1523-1524.

[5] 喻蓉,曹毅.宫腔镜诊治宫腔粘连的临床效果研究[J].检验医学与临床,2014,11(16):2242-2243.

[6] 王丹丹,杨清.微小 RNA 与环状 RNA 在子宫内膜异位

症发生发展中的作用[J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(4):370-373.

[7] 吴夏迪,曲娟,崔毓桂,等.表观遗传学和环境因素与子宫内膜异位症[J].国际生殖健康计划生育杂志,2015,34(1):75-79.

[8] TAYLOR H S,GIUDICE L C,LESSEY B A,et al. Treatment of endometriosis-associated pain with elagolix, an oral GnRH antagonist[J]. N Engl J Med,2017,377(1):28-40.

[9] ZONDERVAN K T,BECKER C M,MISSMER S A. Endometriosis[J]. N Engl J Med,2020,382(13):1244-1256.

[10] HART R J. Physiological aspects of female fertility: role of the environment, modern lifestyle, and genetics [J]. Physiol Rev,2016,96(3):873-909.

[11] ANGLÉSIO M S,PAPADOPOULOS N,AYHAN A,et al. Cancer-associated mutations in endometriosis without cancer[J]. N Engl J Med,2017,376(19):1835-1848.

[12] 张群芳,刘芸,陈国勇,等.子宫内膜异位症对冻融胚胎移植的影响[J].检验医学与临床,2019,16(12):1640-1642.

[13] 和儒林,刘玉环.活性氧簇、氧化应激与子宫内膜异位症的关系研究进展[J].中华妇产科杂志,2019,54(3):206-209.

[14] 王梅梅. CA125、HOXA10 及 HOX 位点 lncRNA(HOXA11-AS)在早期子宫内膜异位症相关不孕患者中的预测价值及机制初探[D]. 济南:山东大学,2018.

[15] 吴柯,薛莱,韩萍.和厚朴酚对人结肠癌细胞及 Wnt 信号通路的影响及调控作用[J].检验医学与临床,2019,16(12):1643-1645.

[16] 王梓贺,贺继刚,谢巧丽,等.过表达 GATA-4 的小鼠骨髓间充质干细胞改善小鼠心肌梗死后的心功能[J].基础医学与临床,2019,39(9):1229-1233.

(收稿日期:2020-04-14 修回日期:2021-01-06)

(上接第 1045 页)

[14] 马静波,鲁衍强,马少杰,等.洛阳市汉族女性 MTHFR 与 MTRR 基因多态性研究[J].中国优生与遗传杂志,2015,23(8):32-33.

[15] 郭晓玲,鲁衍强,杨兴坤,等.广东省佛山市汉族女性 MTHFR、MTRR 基因型及等位基因频率分布与其他地区汉族女性的比较[J].中国妇幼保健,2015,30(34):5955-5958.

[16] 方绮雯,刘振球,王俊,等.上海地区孕妇 MTHFR C677T 基因多态性与血浆同型半胱氨酸水平的关联性分析[J].中华疾病控制杂志,2017,21(7):702-705.

[17] 从玉英,鲁衍强,芮欣忆,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.

[18] 卢光荣,鲁衍强,马少杰,等.新乡市汉族孕龄女性 MTH-

FR 与 MTRR 基因多态性研究[J].河南医学研究,2014,23(7):7-10.

[19] 庞静,鲁衍强,付敏,等.沈阳市汉族与满族女性 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶、甲硫氨酸合成酶还原酶基因的单核苷酸多态性分布特征[J].中国妇幼保健,2019,34(5):1092-1095.

[20] 钱碧霞,程鹏龙,鲁衍强,等.丽水地区汉族女性 MTHFR 与 MTRR 基因多态性分析[J].中国优生与遗传杂志,2019,27(2):136-138.

[21] 郭晓玲,鲁衍强,杨兴坤,等.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[J].实用预防医学,2019,26(3):290-292.

(收稿日期:2020-06-23 修回日期:2021-01-22)