

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.18.024

MTHFR 基因多态性及血清 AFP 水平与
胎儿神经管畸形的关系*权秋宁,屈萍,罗少龙,杜小云,李雯,于青[△]

陕西省宝鸡市妇幼保健院遗传优生实验室,陕西宝鸡 721000

摘要:目的 分析亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因多态性及血清甲胎蛋白(AFP)与胎儿神经管畸形的关系。方法 选取 2018 年 1 月至 2023 年 11 月在陕西省宝鸡市妇幼保健院引产或分娩的 50 例胎儿神经管畸形产妇作为观察组,另选取 150 例胎儿健康产妇作为对照组。比较两组 MTHFR 基因多态性分布情况及血清 AFP 水平,比较观察组不同 MTHFR 基因多态性血清 AFP 水平,采用多因素 Logistic 回归分析胎儿神经管畸形的危险因素。结果 观察组 MTHFR C677T 基因 CT 基因型+TT 基因型、MTHFR A1298C 基因 AC 基因型+CC 基因型比例及血清 AFP 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组 MTHFR C677T 基因 CT 基因型+TT 基因型产妇血清 AFP 水平高于 CC 基因型,MTHFR A1298C 基因 AC 基因型+CC 基因型产妇血清 AFP 水平高于 AA 基因型,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,MTHFR C677T 基因 CT 基因型+TT 基因型、MTHFR A1298C 基因 AC 基因型+CC 基因型是发生胎儿神经管畸形的危险因素($P<0.05$)。结论 MTHFR C677T 基因、MTHFR A1298C 基因多态性及血清 AFP 水平与胎儿神经管畸形有关,在预测胎儿神经管畸形方面有一定应用价值。

关键词:亚甲基四氢叶酸还原酶基因; 多态性; 甲胎蛋白; 胎儿神经管畸形

中图法分类号:R714.5;R714.56

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)18-2737-04

Relationship between MTHFR gene polymorphism and serum AFP
level and neural tube malformation in fetus*QUAN Qiuning, QU Ping, LUO Shaolong, DU Xiaoyun, LI Wen, YU Qing[△]

Genetic Eugenics Laboratory, Baoji Maternal and Child Health

Hospital, Baoji, Shaanxi 721000, China

Abstract: Objective To analyze the relationship between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism and serum alpha-fetoprotein (AFP) level and neural tube malformation in fetus. **Methods** Fifty pregnant women with fetal neural tube malformation who were induced or delivered in Baoji Maternal and Child Health Hospital from January 2018 to November 2023 were selected as the observation group, and 150 healthy pregnant women were selected as the control group. The MTHFR gene polymorphism distribution and serum AFP level were compared between the two groups, and the serum AFP level of different MTHFR gene polymorphism in the observation group was compared. The risk factors of neural tube malformation in fetus were analyzed by multivariate Logistic regression. **Results** The proportion of MTHFR C677T CT genotype+TT genotype, MTHFR A1298C AC genotype+CC genotype and serum AFP level in the observation group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The maternal serum AFP level of MTHFR C677T gene CT genotype+TT genotype in the observation group was higher than that of CC genotype, and the maternal serum AFP level of MTHFR A1298C gene AC genotype+CC genotype was higher than that of AA genotype, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that MTHFR C677T gene CT genotype+TT genotype, MTHFR A1298C gene AC genotype+CC genotype were risk factors for neural tube malformation in the fetus ($P<0.05$). **Conclusion** MTHFR C677T gene, MTHFR A1298C gene polymorphism and serum AFP level are related to fetal neural tube malformation and have certain application val-

* 基金项目:陕西省宝鸡市卫生健康委员会计划立项课题(2019-47)。

作者简介:权秋宁,女,主管技师,主要从事优生优育方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:1014952095@qq.com。

ue in predicting fetal neural tube malformation.

Key words: methylenetetrahydrofolate reductase gene; polymorphism; alpha-fetoprotein; neural tube malformation in the fetus

神经管畸形是一种常见的出生缺陷类型,可导致畸胎、死胎等,给家庭带来沉重负担^[1-2]。因此,尽早筛查神经管畸形对于优生优育的意义重大。临床常使用影像学检查、生物化学指标检测等诊断胎儿神经管畸形^[3-4]。血清甲胎蛋白(AFP)检测常用于筛查神经管畸形,具有无创、简便的特点^[5-6]。临床发现,胎儿神经管畸形的发生与叶酸代谢障碍有关,叶酸不足会增加胎儿神经管畸形发生风险^[7]。亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)被认为参与了叶酸代谢过程,其基因多态性可影响同型半胱氨酸代谢过程,可对胎盘血管性疾病的发生、发展产生影响^[8-9]。基于此,本研究分析了 AFP、MTHFR 基因多态性与胎儿神经管畸形发生风险的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2023 年 11 月在陕西省宝鸡市妇幼保健院引产或分娩的 50 例胎儿神经管畸形产妇作为观察组,另选取 150 例胎儿健康产妇作为对照组。观察组平均(26.10±4.11)岁;平均孕周为(18.05±1.02)周;初产妇 26 例,经产妇 24 例。对照组平均(25.97±4.06)岁;平均孕周为(17.95±1.00)周;初产妇 91 例,经产妇 59 例。对照组和观察组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),有可比性。纳入标准:(1)单胎妊娠;(2)孕 15~20⁺周;(3)接受了 MTHFR 基因、血清 AFP 检查;(4)临床资料完整;(5)存在胎儿神经管畸形。排除标准:(1)合并恶性肿瘤、血液病等其他严重疾病;(2)非正常受孕;(3)有精神障碍。

1.2 方法 采集受试者空腹静脉血 2 mL,根据试剂盒提取 MTHFR 基因组 DNA,测得其浓度合格后进行后续试验。采用荧光定量聚合酶链反应(PCR)检测 C677T、A1298C 位点的单核苷酸多态性分布。配制 10.0 μ L 的反应体系:1.0 μ L 20 mg/L 的 DNA 模板,5.0 μ L 的 TaqMan Universal PCR Master Mix,0.5 μ L 的 Taqman-MGB 探针,3.5 μ L 的超纯水。反应条件:95 $^{\circ}$ C,10 min;92 $^{\circ}$ C,15 s;60 $^{\circ}$ C,1 min。进行 23 个循环。在 89 $^{\circ}$ C 环境中变性 15 s;最后在 60 $^{\circ}$ C 的环境下延伸 90 s,共进行 30 个循环。采集受试者外周静脉血标本 3 mL,以 2 500 r/min 离心 15 min,分离血清,使用罗氏 2010 型全自动电化学发光仪检测 AFP 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间

比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析胎儿神经管畸形的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 MTHFR 基因多态性分布情况比较 观察组 MTHFR C677T 基因 CT 基因型+TT 基因型、MTHFR A1298C 基因 AC 基因型+CC 基因型比例高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组 MTHFR 基因多态性分布情况比较[n(%)]

组别	n	MTHFR C677T 基因		MTHFR A1298C 基因	
		CC 基因型	CT 基因型+TT 基因型	AA 基因型	AC 基因型+CC 基因型
观察组	50	11(22.00)	39(78.00)	21(42.00)	29(58.00)
对照组	150	79(52.67)	71(47.33)	105(70.00)	45(30.00)
χ^2		14.249		12.613	
P		<0.001		<0.001	

2.2 两组血清 AFP 水平比较 观察组血清 AFP 为(2.20±0.78)MOM,明显高于对照组的(1.81±0.66)MOM($P < 0.05$)。

2.3 观察组不同 MTHFR 基因多态性血清 AFP 水平比较 观察组 MTHFR C677T 基因 CC 基因型有 11 例,CT 基因型+TT 基因型有 39 例;MTHFR A1298C 基因 AA 基因型有 21 例,AC 基因型+CC 基因型有 29 例。观察组 MTHFR C677T 基因 CT 基因型+TT 基因型产妇血清 AFP 水平[(2.30±0.60)MOM]高于 CC 基因型[(1.82±0.55)MOM],差异有统计学意义($t = -2.383, P = 0.021$);观察组 MTHFR A1298C 基因 AC 基因型+CC 基因型产妇血清 AFP 水平[(2.39±0.48)MOM]高于 AA 基因型[(1.94±0.52)MOM],差异有统计学意义($t = -3.160, P = 0.003$)。

2.4 胎儿神经管畸形的多因素 Logistic 回归分析 将 MTHFR C677T 基因(CT 基因型+TT 基因型=1,CC 基因型=0)、MTHFR A1298C 基因(AC 基因型+CC 基因型=1,AA 基因型=0)、AFP(原值输入)作为自变量,是否胎儿神经管畸形(是=1,否=0)作为因变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:MTHFR C677T 基因 CT 基因型+TT 基因型、MTHFR A1298C 基因 AC 基因型+CC 基因型是发

生胎儿神经管畸形的危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 胎儿神经管畸形的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
MTHFR C677T 基因	1.102	0.332	11.018	<0.001	3.010(1.570~5.770)
MTHFR A1298C 基因	1.044	0.293	12.696	<0.001	2.841(1.600~5.044)
AFP	0.304	0.402	0.572	0.677	1.355(0.616~2.980)

3 讨 论

神经管畸形是由神经管上皮细胞分化紊乱导致的出生缺陷畸形,与遗传、环境等多种因素有关^[10]。近年来,叶酸代谢体系中相关酶的基因多态性与神经管畸形的关系受到了临床的关注^[11]。

有研究表明,MTHFR 基因突变会降低酶活性,影响甲基供体生成,造成机体内的同型半胱氨酸大量蓄积,导致胚胎发育异常^[12-13]。本研究结果显示,观察组 MTHFR C677T 基因 CT 基因型+TT 基因型、MTHFR A1298C 基因 AC 基因型+CC 基因型比例高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),说明上述位点的基因多态性可能参与胎儿神经管畸形发生过程并会影响叶酸在体内转化为有效形式的过程,叶酸作为 DNA 合成与甲基化的基石,对神经管闭合至关重要^[14-15]。叶酸代谢的紊乱将引发 DNA 甲基化异常,干扰基因表达,进而提升神经管畸形的风险。C677T 与 A1298C 作为 MTHFR 基因上的重要多态性变异,已被深入研究并确认与叶酸代谢效率紧密相关^[16]。尤其是 C677T 位点的 TT 基因型变异,常导致 MTHFR 酶活性大幅度下降,阻碍叶酸转化,促使同型半胱氨酸堆积。MTHFR A1298C 基因发生突变时,AC 基因型+CC 基因型比例较大会影响蛋氨酸合成酶与 MTHFR 的结合,降低叶酸水平,为神经管畸形的发生提供条件^[17],A1298C 变异虽单独作用时影响有限,但若与 C677T 变异并存,则可能进一步恶化叶酸代谢状况。结合本研究结果进行分析,携带 MTHFR C677T 基因 CT 基因型+TT 基因型、MTHFR A1298C 基因 AC 基因型+CC 基因型的孕妇,其叶酸代谢效率较低,更易陷入叶酸不足的境地,从而增加了胎儿罹患神经管畸形的可能性。

AFP 由胎儿卵黄囊及肝脏合成^[18-19]。本研究结果显示,观察组血清 AFP 水平高于对照组($P < 0.05$),提示血清 AFP 水平与胎儿神经管畸形发生相关,与 LI 等^[20]研究结果一致。分析原因为神经管缺损的胎儿某些部位缺乏组织覆盖,AFP 大量渗漏至母体外周循环,从而导致母体 AFP 水平升高。

进一步研究发现,观察组 MTHFR C677T 基因 CT 基因型+TT 基因型产妇血清 AFP 水平高于 CC 基因型($P < 0.05$);观察组 MTHFR A1298C 基因

AC 基因型+CC 基因型产妇血清 AFP 水平高于 AA 基因型($P = 0.003$),提示外周血 MTHFR C677T 基因 CT 基因型+TT 基因型、MTHFR A1298C 基因 AC 基因型+CC 基因型母体的 AFP 水平升高可能提示存在胎儿神经管畸形。分析原因为 MTHFR 基因突变会影响 DNA 甲基化程度、稳定性及染色体的正常分离,参与神经管畸形的发生,而神经管畸形胎儿肝脏及卵黄囊可合成 AFP,并且脑组织或脊髓显露,导致 AFP 大量渗漏至母体外周循环,使得母体 AFP 水平升高。

多因素 Logistic 回归分析结果显示:MTHFR C677T 基因 CT 基因型+TT 基因型、MTHFR A1298C 基因 AC 基因型+CC 基因型是发生胎儿神经管畸形的危险因素($P < 0.05$),这强调了 MTHFR 在叶酸代谢中的核心角色,其变异导致叶酸转化效率下降及同型半胱氨酸代谢异常,扰乱 DNA 甲基化和基因调控,影响胎儿神经系统的健康发育。因此,针对携带这些基因型的孕妇,强化叶酸补充与监测措施,对于有效预防胎儿神经管畸形至关重要。

本研究将 AFP 及 MTHFR 基因多态性结合分析,为临床筛查有神经管畸形胎儿提供依据。但本研究纳入的样本量较少,且来源于单中心,所以试验结果可能存在偏倚,今后需要扩大样本量,进行多中心研究。

综上所述,MTHFR C677T、MTHFR A1298C 基因多态性及外周血 AFP 水平与胎儿神经管畸形有关,在预测胎儿神经管畸形方面有一定应用价值。

参考文献

- [1] BRONBERG R, MARTINEZ J, MORALES L, et al. Prevalence and secular trend of neural tube defects in fetal deaths in Argentina, 1994–2019[J]. Birth Defects Res, 2023, 115(18): 1737-1745.
- [2] WHITE M, GRYNSPAN D, VAN MIEGHEM T, et al. Isolated fetal neural tube defects associate with increased risk of placental pathology: evidence from the collaborative perinatal project[J]. Placenta, 2021, 114: 56-67.
- [3] VOLPE N, DALL'ASTA A, DI PASQUO E, et al. First-trimester fetal neurosonography: technique and diagnostic potential[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2021, 57(2): 204-214.
- [4] DEAN J H, PAULY R, STEVENSON R E. Neural tube defects and associated anomalies before and after folic acid fortification[J]. J Pediatr, 2020, 226: 186-194.
- [5] LIU M Y, YU J H, SU Z M, et al. Associations between prenatal exposure to cadmium and lead with neural tube defect risks are modified by single-nucleotide polymorphisms of fetal MTHFR and SOD2: a case-control study

- [J]. *Environ Health*, 2021, 20(1):66.
- [6] TABATABAEI R S, FATAHI-MEIBODI N, MEIBODI B H E, et al. Association of fetal MTHFR C677T polymorphism with susceptibility to neural tube defects: a systematic review and update Meta-analysis[J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2022, 41(2):225-241.
- [7] 钱芳, 纵瑞奇, 王军, 等. 孕期个性化补充叶酸对新疆地区新生儿出生缺陷的影响[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2022, 30(9):1531-1535.
- [8] 张锦阳, 孙莉丽, 迟祥, 等. 基于盘锦地区 259 例孕妇 MTHFR 基因多态性与不良妊娠结局相关性分析[J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(3):601-604.
- [9] 滕俊萍, 索峰, 张燕, 等. 育龄女性亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性研究[J]. *罕见疾病杂志*, 2023, 30(7):6-7.
- [10] 蔡淑芳, 周美, 王冰斌, 等. 母体糖尿病诱导胚胎神经管畸形的分子机制和治疗研究进展[J]. *中国细胞生物学学报*, 2022, 44(12):2335-2344.
- [11] SINGH N, MISHRA R, MISRA P, et al. Folate receptor alpha is decreased in pregnancy affected with fetal neural tube defect: a case control study[J]. *Neurol India*, 2022, 70(5):1836-1839.
- [12] FERRAZZI E, TISO G, DI MARTINO D. Folic acid versus 5-methyl tetrahydrofolate supplementation in pregnancy[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2020, 253:312-319.
- [13] 郑媛珂. 不良妊娠结局与叶酸代谢相关基因多态性及孕中期血清学产前筛查的关系[D]. 郑州: 郑州大学, 2021.
- [14] 呼改琴, 邱洪涛, 侯爱琴. MS, MTHFR, MTRR 基因多态性与胎儿缺陷相关性研究[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2020, 28(1):7-9.
- [15] KEULS R A, FINNELL R H, PARCHEM R J. Maternal metabolism influences neural tube closure[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2023, 34(9):539-553.
- [16] SOLEIMANI-JADIDI S, MEIBODI B H E, JAVAHERI A, et al. Association between fetal MTHFR A1298C (rs1801131) polymorphism and neural tube defects risk: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2022, 41(1):116-133.
- [17] HUANG W Q, GU H, YUAN Z W. Identifying biomarkers for prenatal diagnosis of neural tube defects based on "omics"[J]. *Clin Genet*, 2022, 101(4):381-389.
- [18] NASRI K, MIDANI F, KALLEL A, et al. Association of MTHFR C677T, MTHFR A1298C, and MTRR A66G polymorphisms with neural tube defects in tunisian parents[J]. *Pathobiology*, 2019, 86(4):190-200.
- [19] CORROENNE R, ZHU K, ORMAN G, et al. Maternal serum alpha-fetoprotein level and the relationship to ventriculomegaly in fetal neural tube defect: a retrospective cohort study[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2021, 259:185-190.
- [20] LI J, FENG D Q, HE S W, et al. Association of MTHFR 677C>T gene polymorphism with neonatal defects: a Meta-analysis of 81444 subjects[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2022, 42(6):1811-1822.

(收稿日期: 2024-01-26 修回日期: 2024-04-25)

(上接第 2736 页)

- 产的预测价值研究[J]. *新疆医科大学学报*, 2022, 45(7):738-742.
- [12] SINGH M, ACHARYA N, SHUKLA S, et al. Comparative study of endometrial & subendometrial angiogenesis in unexplained infertile versus normal fertile women[J]. *Indian J Med Res*, 2021, 154(1):99-107.
- [13] LIAN X L, PAN Z S, XIA F, et al. Analysis of the guidance and predictive value of uterine artery flow parameters in patients with recurrent spontaneous abortion[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2023, 49(3):803-811.
- [14] 卢伟, 刘红红, 杨维浩, 等. 子宫动脉血流参数对孕早期复发性流产患者妊娠结局的预测价值[J]. *河北医学*, 2021, 27(4):579-583.
- [15] 王琼. 不明原因复发性流产者早孕期子宫动脉血流参数预测孕 28 周内流产价值[J]. *中国计划生育学杂志*, 2022, 30(5):1159-1162.
- [16] 邵琦, 沈鲁娜, 钱诚, 等. 彩色多普勒超声评价反复自然流产患者子宫内膜容受性的价值及与妊娠结局的相关性[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(9):1720-1723.
- [17] 方文静, 郭美红, 林秀梅, 等. SWE 在评估复发性流产患者子宫内腔容受性的应用价值[J]. *医学影像学杂志*, 2021, 31(11):1936-1938.
- [18] 张咏, 刘彩娥, 薛亚丽. 三维超声对 U4b 型单角子宫不孕症患者子宫内腔容受性的评估价值[J]. *中华生物医学工程杂志*, 2022, 28(2):194-198.
- [19] CHENG F, XV B M, LIU Y L, et al. Endometrial microstimulation effects on endometrial receptivity assessed by transvaginal color Doppler sonography[J]. *BMC Womens Health*, 2022, 22(1):508.
- [20] 吴新荣, 郑颖. 超声多模态评分、血流参数在不明原因复发性自然流产患者体内的变化及联合预测价值[J]. *影像科学与光化学*, 2021, 39(4):538-543.
- [21] JIAO Y, XUE N Y, SHUI X J, et al. Application of ultrasound multimodal score in the assessment of endometrial receptivity in patients with artificial abortion[J]. *Insights Imaging*, 2020, 11(1):29.
- [22] 焦岩, 水旭娟, 余彩茶, 等. 超声多模态评分在复发性自然流产患者子宫内腔容受性评价中的应用研究[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(3):299-304.

(收稿日期: 2024-01-25 修回日期: 2024-04-29)