

MTHFR、MTRR基因多态性与不明原因复发性流产相关性的Meta分析

翟焕玲

济宁医学院附属金乡县人民医院生殖医学科, 山东 金乡

收稿日期: 2023年8月6日; 录用日期: 2023年9月1日; 发布日期: 2023年9月7日

摘要

目的: 通过meta分析研究MTHFR基因C677T、A1298C和MTRR基因A66G三个位点基因多态性与不明原因复发性流产(unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA)的相关性。方法: 通过检索数据库PubMed、EMBASE及Web of Science, 共检索到953篇文献, 其中PubMed 213篇、EMBASE 439篇、Web of Science 301篇, 通过阅读文献, 按照筛查标准进行初筛, 最终共纳入43篇文献进行meta分析。结果: Meta分析提示叶酸代谢酶MTHFR、MTRR基因的三个位点的基因突变率(MTHFR C677T位点CC vs. CT + TT、A1298C位点AA vs. AC + CC、MTRR A66G位点AA vs. AG + GG)在URSA组与对照组之间存在显著差异($P < 0.05$)。对于MTHFR C677T CC vs. CT + TT组, 共纳入35篇文献, 合并后的OR = 1.21, 95% CI [1.10~1.34], 对于MTHFR A1298C AA vs. AC + CC组, 共纳入14篇文献, 合并后的OR = 1.18, 95% CI [1.04~1.35], 对于MTRR A66G AA vs. AG + GG组, 共纳入3篇文献, 合并后的OR = 1.52, 95% CI [1.19~1.94], 即URSA病例组MTHFR C677T基因位点、A1298C基因位点和MTRR A66G基因位点的突变率显著高于对照组。结论: 本meta荟萃分析结果提示MTHFR基因的C677T、A1298C位点和MTRR基因的A66G位点与叶酸代谢有关。

关键词

叶酸代谢酶, MTHFR, MTRR, 基因多态性, URSA

Meta-Analysis of the Correlation between MTHFR, MTRR Gene Polymorphisms and Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion

Huanling Zhai

Reproductive Medicine Department of Jinxiang County People's Hospital Affiliated to Jining Medical University, Jinxiang Shandong

文章引用: 翟焕玲. MTHFR、MTRR 基因多态性与不明原因复发性流产相关性的 Meta 分析[J]. 临床医学进展, 2023, 13(9): 14061-14074. DOI: 10.12677/acm.2023.1391967

Abstract

Objective: To investigate the correlation between genetic polymorphisms at three loci of MTHFR gene C677T, A1298C, and MTRR gene A66G and unexplained recurrent spontaneous abortion (URSA) through meta-analysis. **Method:** By searching the databases PubMed, EMBASE, and Web of Science, a total of 953 articles were retrieved, including PubMed 213 articles, EMBASE 439 articles, and Web of Science 301 articles. After reading the literature, preliminary screening was conducted according to screening criteria, and a total of 43 articles were included for meta-analysis. **Result:** Meta-analysis showed that the mutation rate of three loci of MTHFR and MTRR genes (MTHFR C677T locus CC vs. CT + TT, A1298C locus AA vs. AC + CC, MTRR A66G locus AA vs. AG + GG) was significantly different between URSA group and control group ($P < 0.05$). For the MTHFR C677T CC vs. CT + TT group, a total of 35 articles were included, with a combined OR of 1.21, 95% CI [1.10~1.34]. For the MTHFR A1298C AA vs. AC + CC group, a total of 14 articles were included, with a combined OR of 1.18, 95% CI [1.04~1.35]. For the MTRR A66G AA vs. AG + GG group, a total of 3 articles were included, with a combined OR of 1.52, 95% CI [1.19~1.94], which is the MTHFR C677T gene locus in the URSA case group. The mutation rates of A1298C gene locus and MTRR A66G gene locus were significantly higher than those of the control group. **Conclusion:** The results of this meta-analysis suggest that the C677T and A1298C loci of the MTHFR gene and the A66G locus of the MTRR gene are related to folate metabolism.

Keywords

Folic Acid Metabolism Enzyme, MTHFR, MTRR, Gene Polymorphism, URSA

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)是导致妊娠失败的常见生殖障碍性疾病,严重影响育龄期妇女的身心健康,作为辅助生殖领域亟待解决的重要问题,也受到很多学者和专家的关注。国内专家认为 RSA 是指既往与同一丈夫连续发生 ≥ 2 次妊娠 28 周内的妊娠丢失[1]。英国皇家妇产科学院(Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG) 2011 年对于 RSA 的定义是:与同一配偶连续发生 ≥ 3 次妊娠 24 周之前的妊娠丢失,包括生化妊娠流产[2]。美国生殖医学学会(American Society for Reproductive Medicine, ASRM) 2012 年关于 RPL 定义是:与同一配偶发生 ≥ 2 次宫内妊娠丢失,未明确孕周上限,并明确指出排除生化妊娠流产。欧洲人类生殖与胚胎学会(European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE)在 2017 年将 RSA 定义为:与同一配偶发生 ≥ 2 次妊娠 24 周之前的妊娠丢失,并且包括生化妊娠流产。目前已经有研究发现,连续发生 2 次自然流产与连续发生 3 次自然流产的病因构成比相近,且发生 2 次自然流产后再次发生自然流产的风险较高[3]。充分结合国内外的研究情况和我国的社会背景,我国 2022 年最新专家共识将 RSA 定义为:与同一配偶连续发生 ≥ 2 次妊娠 28 周之前的妊娠丢失,包括生化妊娠流产[4],强调流产的连续性和重视流产的再发风险。目前,国内外对 RSA 的次数、孕周上限、是否包括生化妊娠、流产是否连续等方面统一的国际标准还没形成共识。大多数国家和地区对 RSA 的定

义是根据当地的经济、环境、社会因素和背景制定的。RSA 的发生对生育期育龄妇女的心理、生理、机体生殖功能等造成巨大伤害,给母婴健康安全带来了很大威胁。RPL 病因和发病机制复杂,主要包括染色体异常、子宫解剖异常、内分泌异常、免疫异常等。除外上述已知的明确病因外,仍有 40%~50% 以上的 RSA 患者未发现明确致病因素,被称为不明原因复发性流产(unexplained recurrent spontaneous abortion, URSA) [2]。近年来关于 MTHFR、MTRR 基因代谢与 RSA,尤其是 URSA 的相关性研究较多,但尚无定论。基于不同种族、地域、样本选择的偏差,研究方法的差异及 RSA 的影响因素复杂多样,叶酸代谢相关基因与 URSA 的相关性研究结果亦有不同。本研究通过检索,共检索到 953 篇文献,通过筛选,最终的 meta 分析共纳入 43 篇文献,在宏观上对 MTHFR、MTRR 基因多态性与不明原因复发性流产的相关性进行综合分析。

2. 资料及方法

2.1. 一般资料

所纳入的文献其主要研究是针对病例组和对照组中 MTHFR C677T、A1298C 和 MTRRA66G 的各个基因位点的多态性基因型的频率等进行对照研究。

2.1.1. 纳入标准

1) 文献类型为病例对照研究; 2) 病例组人群为不明原因复发性流产患者; 3) 复发性流产的定义为既往与同一丈夫连续发生 ≥ 2 次妊娠 28 周内妊娠丢失; 4) 对照组人群为既往正常生育过健康孩子且无不良孕产史; 5) 研究 MTHFR C677T、A1298C 及 MTRR A66G 三个位点。

2.1.2. 排除标准

1) 夫妻双方或任一方染色体核型异常、子宫解剖异常、内分泌异常、免疫异常等; 遗传或获得性易栓症; 2) 动物类实验; 3) 重复发表的文献; 4) 未明确不明原因复发性流产的定义; 5) 会议摘要、个案报道、个人通信等。

2.2. 文献检索及筛选

检索的数据库为 PubMed、EMBASE 及 Web of Science,检索策略为主题词与自由词相结合,检索词包括: Recurrent pregnancy loss、Recurrent abortion、Recurrent spontaneous abortion、Habitual Abortion、Habitual Abortions、Abortion、Recurrent、Recurrent Abortion、Recurrent Abortions、Miscarriage、Recurrent、Recurrent Miscarriage、Recurrent Miscarriages、Recurrent Early Pregnancy Loss、Methylenetetrahydrofolate reductase、MTHFR、Methionine synthase reductase、MTRR 等。将上述三个数据库所检索到的文献导入 EndNote 进行筛选,先去除三个数据库中重复的文献,之后按照既定的纳、排标准,浏览标题及摘要进行初筛,剩下的文献查阅全文,符合要求的文献纳入最终的 meta 分析。

2.3. 数据提取

数据提取主要为 MTHFR C677T、A1298C 和 MTRRA66G 的各个基因位点的基因突变率。从原文中提取研究人群的基本特征及结果数据,主要包括第一作者、发表年份、国家、样本量、复发性流产的定义(是否为不明原因、流产次数、是否为连续流产、是否与同一伴侣)、检测标本的类型及病例组和对照组中 MTHFR C677T、MTHFR A1298C、MTRRA66G 的各个基因型的频率等。

2.4. 统计学处理

统计分析采用 Stata 16, MTHFR C677T、MTHFR A1298C、MTRR A66G 基因多态性与不明原因复

发性流产的相关性以 OR 值及其 95% CI 表示。组间比较的设定为 MTHFR C677T CC vs. CT + TT、MTHFR A1298C AA vs. AC + CC、MTRR A66G AA vs. AG + GG。使用星状图、Q 检验、 I^2 评估异质性。 I^2 值越高，异质性的风险越大。当 $I^2 \geq 50\%$ 时，存在显著的异质性。当 $I^2 \leq 50\%$ 时，采用固定效应模型进行 meta 分析。当 $I^2 \geq 50\%$ 时，可通过星形图和敏感性分析确定异质性来源，或采用随机效应模型进行 meta 分析。绘制漏斗图，分析纳入文献的偏倚。采用敏感性分析来评估 meta 分析结果的稳定性，即对所纳入的文献进行逐一剔除，观察剔除每一篇文献之后的异质性及效应量的变化，从而判断最终结果的稳定性。

3. 结果

3.1. 文献筛选结果

通过检索，共检索到 953 篇文献，其中 PubMed 213 篇、EMBASE 439 篇、Web of Science 301 篇，导入 EndNote 后，去除重复文献 323 篇，通过阅读标题及摘要对剩下的 630 篇文献进行初筛，排除 508 篇，对剩余的 122 篇进一步查阅全文，其中无法获得全文为 14 篇，会议摘要为 12 篇，无所研究的结局指标为 27 篇，研究人群是非不明原因复发性流产的为 26 篇。最终的 meta 分析，共纳入 43 篇文献。文献筛选流程图如图 1 所示。

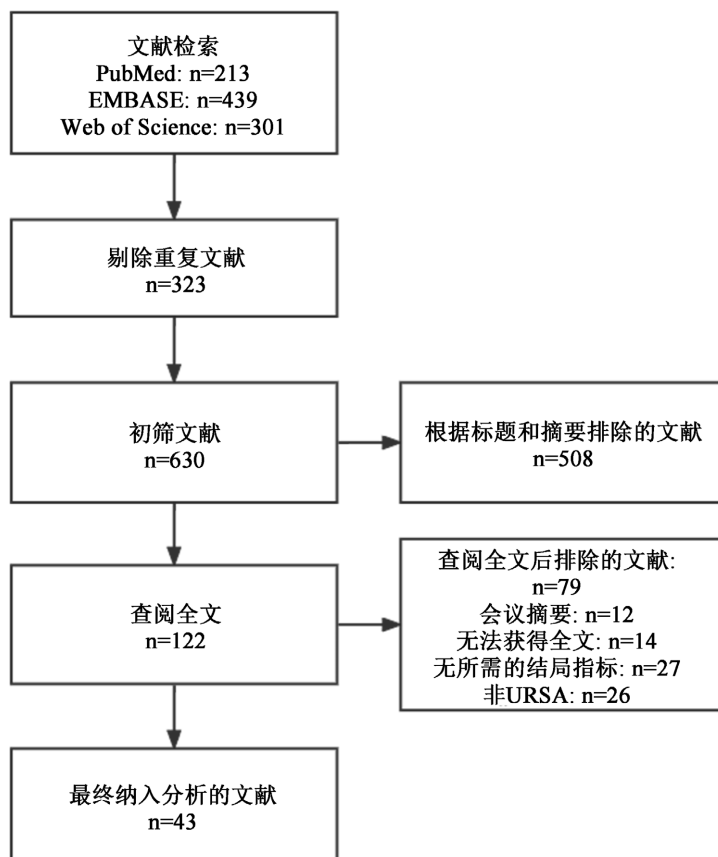


Figure 1. Literature screening flowchart

图 1. 文献筛选流程图

3.2. 文献质量评价

纳入文献的质量评价，16 篇文献得分为 9 星，17 篇文献得分为 8 星，8 篇文献得分为 7 星，2 篇文

献得分为6星，见表1。

Table 1. Newcastle-Ottawa quality assessment form

表 1. Newcastle-Ottawa 质量评估表

作者	年份	病例的定义是否恰当?	病例的代表性	对照的选择	对照的定义	病例与对照的可比性	暴露的确定	病例和对照的调查方法是否相同?	无应答率	得分
Alkhuriji <i>et al.</i>	2021	*	*		*	*	*	*	*	7
Arabkhazaeli	2016	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Babker <i>et al.</i>	2020	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Bae <i>et al.</i>	2009	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Bagheri <i>et al.</i>	2010	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Boas <i>et al.</i>	2015	*	*		*	**	*	*	*	8
Cao <i>et al.</i>	2014	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Chatzidimitriou <i>et al.</i>	2017	*	*		*	**	*	*	*	8
Creus <i>et al.</i>	2013	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Dutra <i>et al.</i>	2014	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Farahmand <i>et al.</i>	2016	*	*	*	*	*		*	*	7
Goncalves <i>et al.</i>	2016	*		*	*	*	*	*	*	7
Govindaiah <i>et al.</i>	2009	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Hohlagschwandtner <i>et al.</i>	2003	*			*	*	*	*	*	6
Hwang <i>et al.</i>	2017	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Jeddi-Tehrani <i>et al.</i>	2011	*		*	*	*		*	*	6
Joksic <i>et al.</i>	2020	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Jusić <i>et al.</i>	2018	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Kobashi <i>et al.</i>	2005	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Kumar <i>et al.</i>	2003	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Lin <i>et al.</i>	2019	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Lino <i>et al.</i>	2015	*	*	*	*	**	*	*	*	9
López-Jiménez <i>et al.</i>	2016	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Luo <i>et al.</i>	2015	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Makino <i>et al.</i>	2004	*	*	*	*	*		*	*	7
Mtiraoui <i>et al.</i>	2006	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Mukhopadhyay <i>et al.</i>	2009	*		*	*	*	*	*	*	7
Ozdemir <i>et al.</i>	2012	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Pihusch <i>et al.</i>	2001	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Poursadegh Zonouzi <i>et al.</i>	2012		*	*	*	*	*	*	*	7
Puri <i>et al.</i>	2013	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Saraswathy <i>et al.</i>	2018	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Shaker <i>et al.</i>	2021	*	*	*	*	*	*	*	*	8

Continued

Sotiriadis <i>et al.</i>	2007	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Trifonova <i>et al.</i>	2019	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Unfried <i>et al.</i>	2002	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Vanilla <i>et al.</i>	2015	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Vettriselvi <i>et al.</i>	2008	*	*	*	*	*		*	*	7
Vora <i>et al.</i>	2008	*		*	*	*	*	*	*	7
Wolski <i>et al.</i>	2017	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Yengel <i>et al.</i>	2020	*	*	*	*	**	*	*	*	9
Yousefian <i>et al.</i>	2014	*	*	*	*	*	*	*	*	8
Zarfeshan Fard <i>et al.</i>	2019	*	*	*	*	*	*	*	*	8

3.3. 异质性检验

对于 MTHFR C677T CC vs. CT + TT 组，经过异质性检验， $I^2 = 69.9\%$ ，Q 检验 $P < 0.001$ ，提示本次纳入的文献存在明显的异质性，且具有统计学意义，故绘制星状图查找异质性的来源，提示有 8 篇存在异质性的可能性较大，见图 2。去除上述文献之后，再次进行异质性检验， $I^2 = 0.8\%$ ，Q 检验 $P = 0.455$ ，异质性较小，故采用固定效应模型进行 meta 分析。

对于 MTHFR A1298C AA vs. AC + CC 组，经过异质性检验， $I^2 = 89.8\%$ ，Q 检验 $P < 0.001$ ，提示本次纳入的文献存在明显的异质性，且具有统计学意义，故绘制星状图查找异质性的来源，提示有 10 篇存在异质性的可能性较大，见图 3。剔除上述文献后，再次检验异质性， $I^2 = 0\%$ ，Q 检验 $P = 0.585$ ，说明不存在异质性。因此，采用固定效应模型进行 meta 分析。

对于 MTRR A66G AA vs. AG + GG 组，经过异质性检验， $I^2 = 0\%$ ，Q 检验 $P = 0.752$ ，提示本次纳入的文献不存在异质性，采用固定效应模型进行 meta 分析。

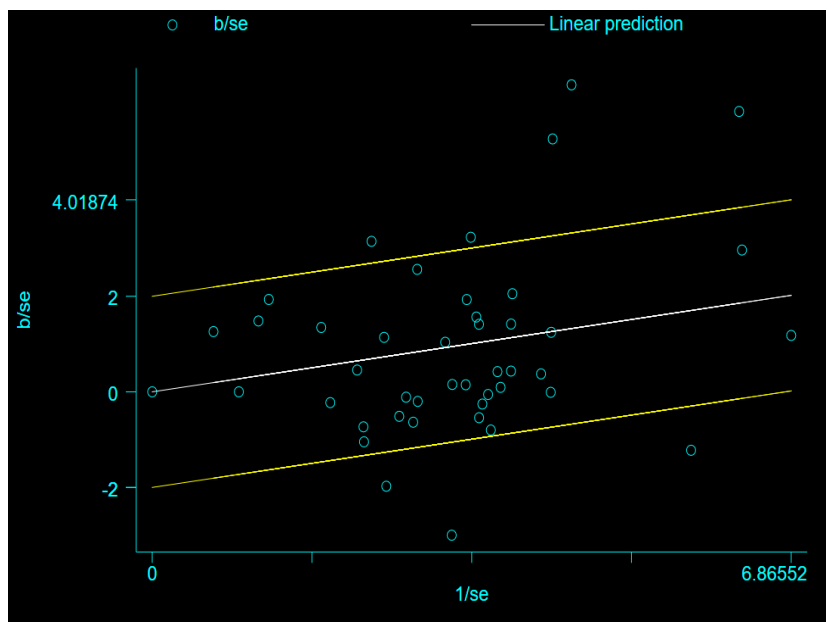


Figure 2. Star plot of MTHFR C677T CC vs. CT + TT
图 2. MTHFR C677T CC vs. CT + TT 的星状图

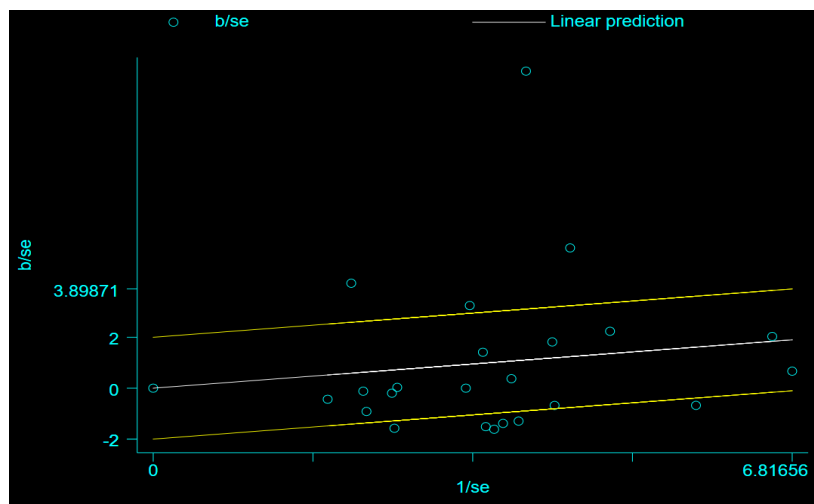


Figure 3. Star plot of MTHFR A1298C AA vs. AC + CC

图 3. MTHFR A1298C AA vs. AC + CC 的星状图

3.4. Meta 分析结果

对于 MTHFR C667T CC vs. CT + TT 组,共纳入 35 篇文献,合并后的 OR = 1.21, 95% CI [1.10~1.34], 提示两组间 MTHFR C667T 突变率有统计学差异, URSA 组的突变率比对照组高, 见图 4。

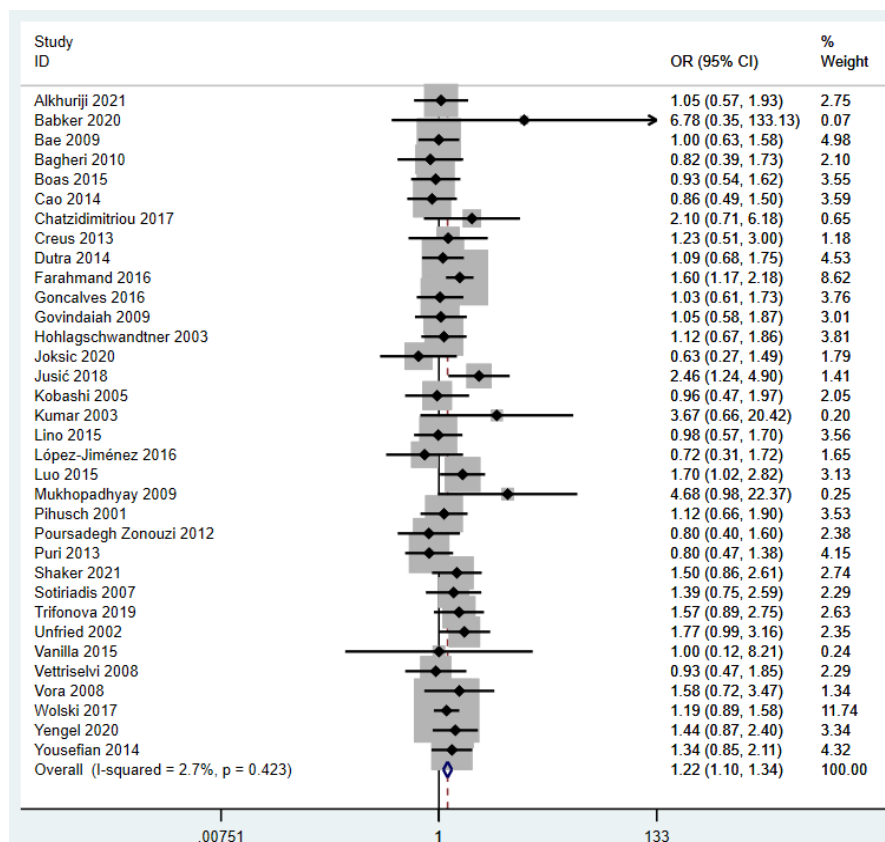


Figure 4. Forest map of MTHFR C667T CC vs. CT + TT

图 4. MTHFR C667T CC vs. CT + TT 的森林图

对于 MTHFR A1298C AA vs. AC + CC 组, 共纳入 14 篇文献, 合并后的 OR = 1.18, 95% CI [1.04~1.35], 提示两组间 MTHFR A1298C 突变率有统计学差异, URSA 组的突变率比对照组高, 见图 5。

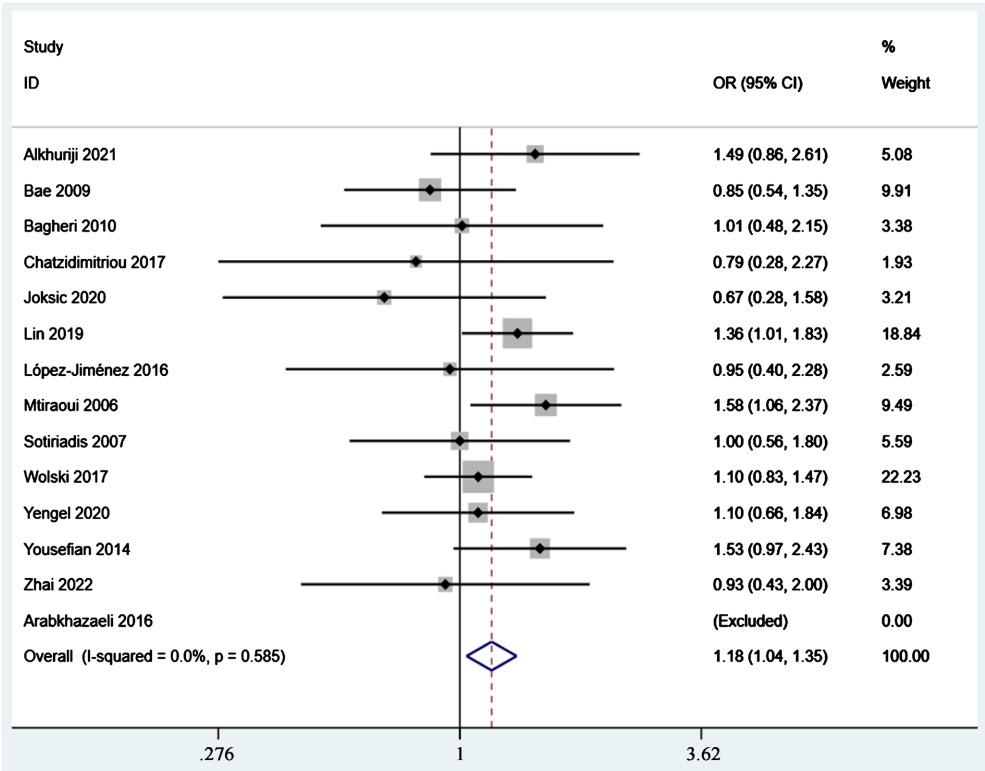


Figure 5. Forest map of MTHFR A1298C AA vs. AC + CC
图 5. MTHFR A1298C AA vs. AC + CC 的森林图

对于 MTRR A66G AA vs. AG + GG 组, 共纳入 3 篇文献, 合并后的 OR = 1.52, 95% CI [1.19~1.94], 提示两组间 MTRR A66G 突变率有统计学差异, URSA 组的突变率比对照组高, 见图 6。

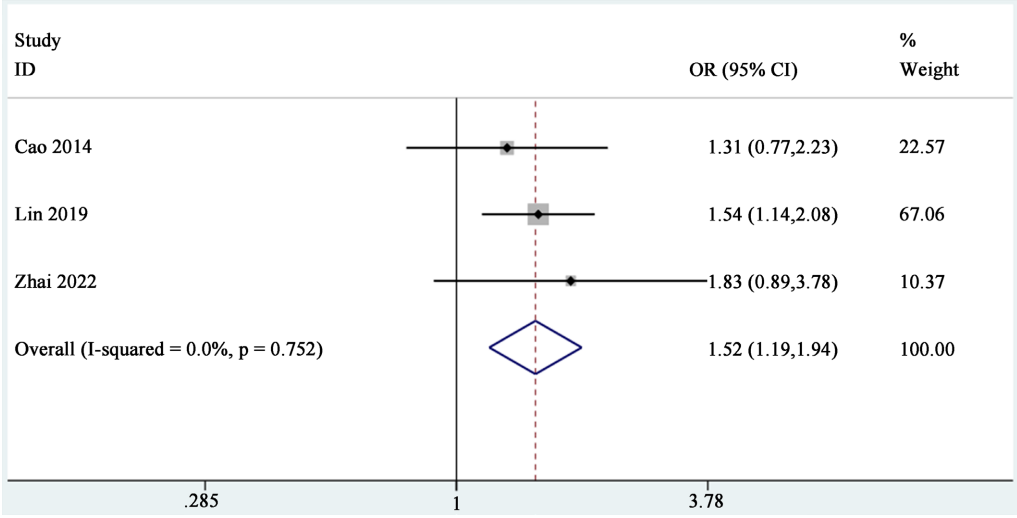


Figure 6. Forest map of MTRR A66G AA vs. AG + GG
图 6. MTRR A66G AA vs. AG + GG 的森林图

3.5. 发表偏倚分析

绘制漏斗图评估发表偏倚，如图 7~9 所示。

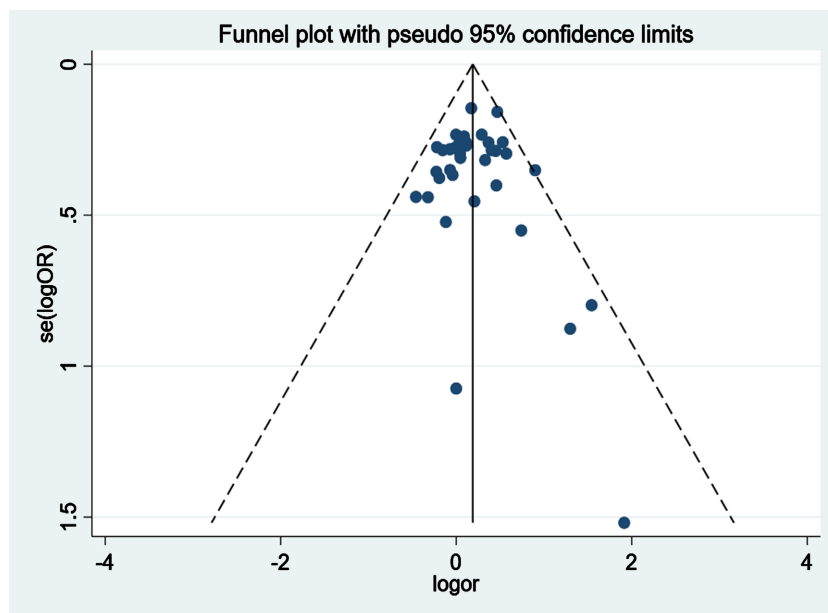


Figure 7. Funnel diagram of MTHFR C667T CC vs. CT + TT

图 7. MTHFR C667T CC vs. CT + TT 的漏斗图

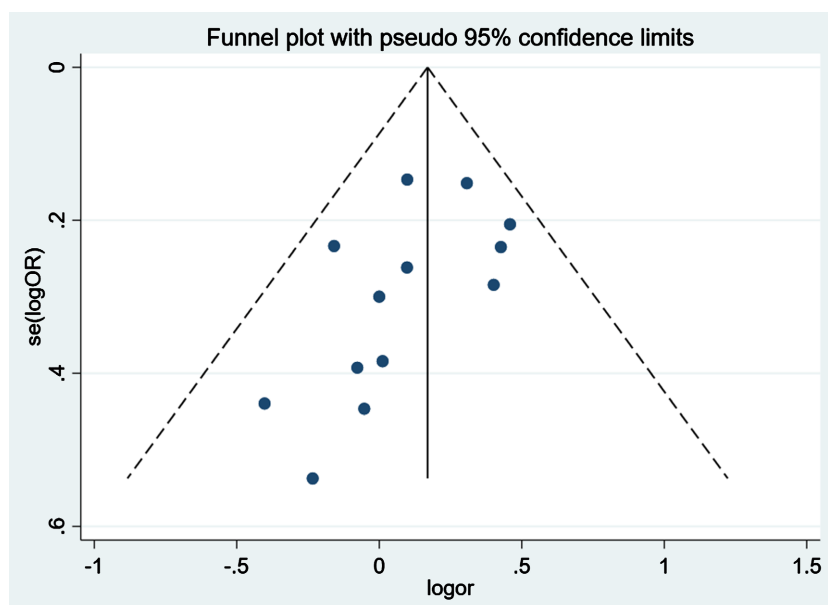


Figure 8. Funnel diagram of MTHFR A1298C AA vs. AC + CC

图 8. MTHFR A1298C AA vs. AC + CC 的漏斗图

3.6. 敏感性分析

逐一剔除每一篇文献后，OR 值及其 95% CI 变化不大，提示该研究结果稳定性较好，见图 10、图 11。

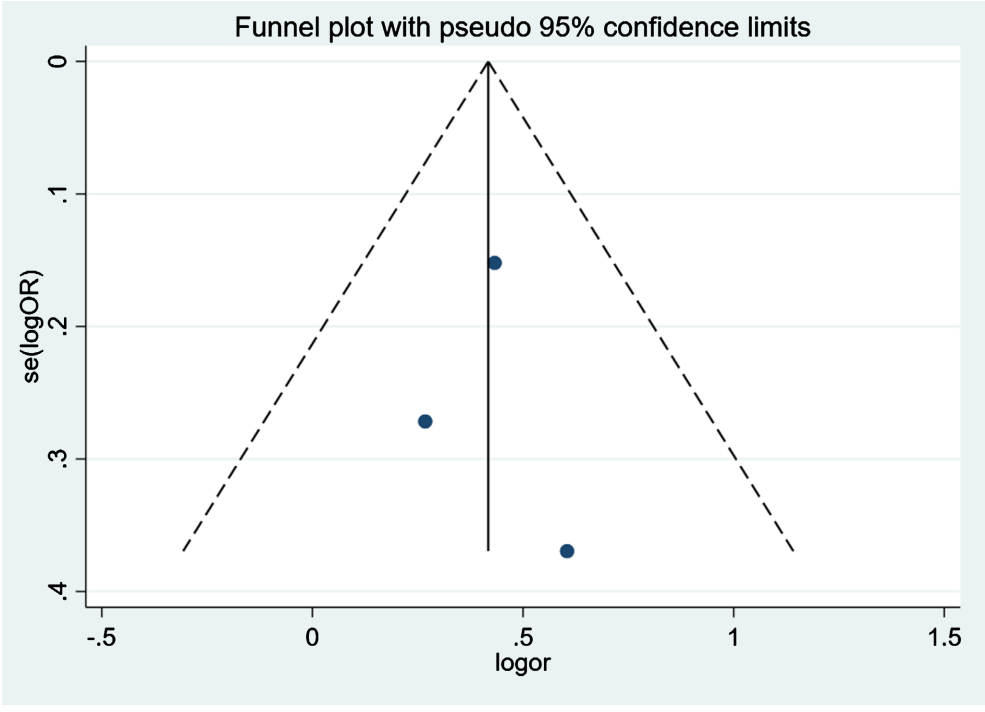


Figure 9. Funnel diagram of MTRR A66G AA vs. AG + GG
图 9. MTRR A66G AA vs. AG + GG 的漏斗图

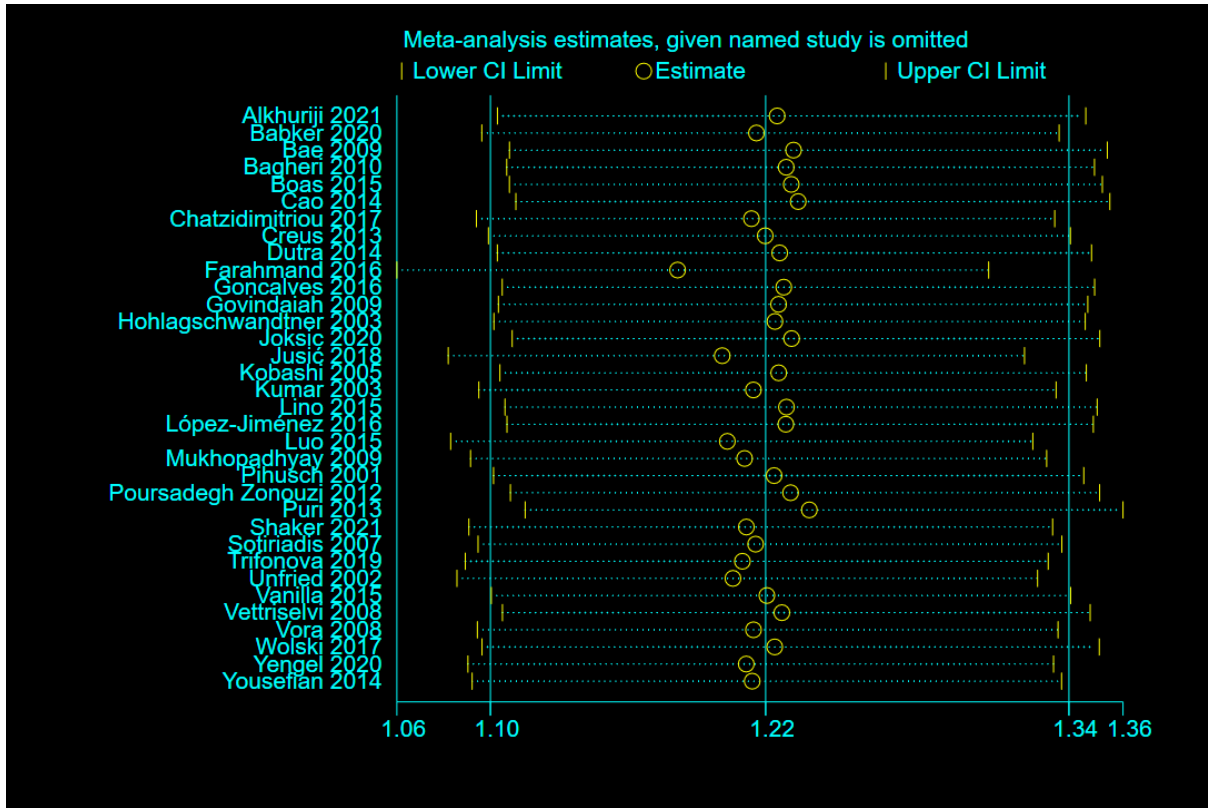


Figure 10. Sensitivity analysis of MTHFR C667T CC vs. CT + TT
图 10. MTHFR C667T CC vs. CT + TT 的敏感性分析

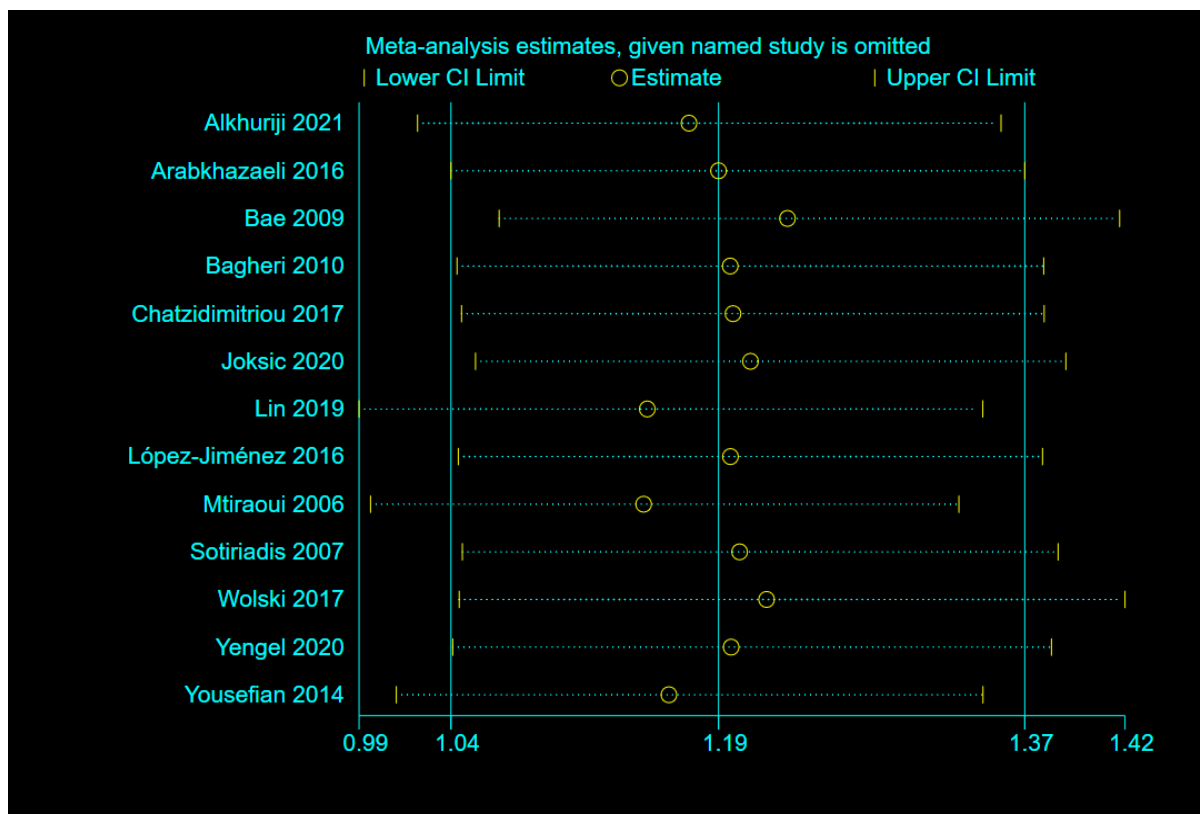


Figure 11. Sensitivity analysis of MTHFR A1298C AA vs. AC + CC

图 11. MTHFR A1298C AA vs. AC + CC 的敏感性分析

3.7. 结论

本 meta 荟萃分析结果提示：MTHFR 基因的 C677T、A1298C 位点和 MTRR 基因的 A66G 位点与叶酸代谢有关。URSA 组与对照组间 MTHFR C677T CC vs. CT + TT、MTHFR A1298C AA vs. AC + CC、MTRR A66G AA vs. AG + GG 的突变率差异有统计学意义($P < 0.05$)。即 URSA 病例组 MTHFR C677T 基因位点、A1298C 基因位点和 MTRR A66G 基因位点的突变率显著高于对照组。

4. 讨论

目前，叶酸代谢酶 MTHFR、MTRR 在生殖健康领域越来越受到关注。对于围孕期的育龄夫妇，尤其是对于有不良妊娠史的夫妇而言，叶酸代谢相关基因位点多态性可能影响生育状况，但尚无明确结论。叶酸代谢酶的基因多态性，特别是 MTHFR、MTRR 与 URSA 的相关性研究结论各异。叶酸代谢关键酶 MTHFR、MTRR 基因发生位点突变后，突变基因型对应的酶活性降低，影响叶酸的吸收和代谢，例如 MTHFR C677T 位点 TT 纯合突变与 HHCY 血症有关[5]，可能增加不良孕产的发生风险[6]。5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因位于人类 1 号染色体，位置在 1p36.3 段，包括 11 个外显子和 10 个内含子[7]。MTRR 基因位于人类第 5 染色体 P15.2~15.3 [8]上，包含 15 个外显子。叶酸代谢酶 MTHFR 的活性和热稳定与基因型组成相关，不同基因型酶活性不同，叶酸的代谢活性随之改变[9]。据报道 MTHFR 基因 A1298C (AC 或 CC)对应的酶活性为野生型(AA)的 78%；C677T CT 基因型对应的酶活性是野生型(CC)的 65%，而 TT 基因型对应的酶活性只有野生型的 30%。叶酸代谢酶 MTRR 基因的变异位点是 A→G 的多态性，酶活性降低与基因型有关，酶活性降低可造成 HCY 累积[10]。MTHFR、MTRR 基因突变均导

致酶的活性改变,从而引起活性甲基(一碳代谢)代谢障碍,进而影响 HCY 代谢,使多种疾病的发病几率增加[11]。MTRR 基因 A66G GG、AA 基因型对应的酶活性分别是野生型的 30%、65% [12]。

叶酸代谢酶 MTHFR 和 MTRR 在叶酸代谢过程中发挥着重要作用,其基因多态性可导致叶酸的代谢、转化、利用障碍和体内 HCY 高水平[13]。万波等认为母亲 HHCY 与 HDCP、GDM、胎盘血管病变、早期复发性流产(early recurrent spontaneous abortion, ERSA)有关[14]。叶酸代谢路径中相关的酶,以及酶的基因多态性与新生儿出生缺陷(Birth defects, BD)有密切联系[15],其原因可能是体内过高的 HCY 代谢障碍、DNA 合成障碍、DNA 低状态的甲基化反应或甲基化反应异常,从而引起不良妊娠及结局的发生。孕妇缺乏叶酸会增加 NTDs 的风险[16],同时其他出生缺陷的发生率也会上升,如唐氏综合征(Down syndrome, DS)、唇裂(cleft lip, CL)、腭裂(Cleft palate, CP)、先天性心脏病(Congenital heart disease, CHD)等[17]。叶酸在体内发挥着重要功能,孕期妇女叶酸缺乏是 NTDs 发生的主要原因[18]。临床上已经把备孕期、孕期补充叶酸作为预防出生缺陷的重要措施。班彦杰等[19]认为 MTHFR C677T、A1298C 和 MTRR A66G 基因突变是 URSA 的危险因素。丁娇等[20]认为叶酸代谢紊乱的异常基因检测和高 HCY 是 URSA 发生的重要危险因素。根据中国张丹等[21]的 meta 分析, MTHFR C677T 基因多态性与 URSA 的发生率显著相关,是 URSA 的独立遗传危险因素。杨俊[22]等人研究认为 MTHFR C677T 位点 C/T 位点基因纯合、杂合变异是 RSA 发生重要因素,而 MTHFR A1298C 位点多态性与 RSA 的发生未发现相关性。Luo L [23]等认为 MTHFR 677T 等位基因和 677T、1298A 可能会增加 URSA 的风险。

但也有研究未能证明 MTHFR 基因多态性与 RSA 的关系[24]。白微[25]等研究发现叶酸代谢酶 MTHFR 基因位点 C677T 多态性未发现与 URSA 存在相关性。李伏福[26]等人研究认为 MTHFR 基因 A1298C 位点、MTRR 基因 A66G 位点多态性与 URSA 未发现有明确的关系。戚桂杰[27]等人研究发现叶酸代谢酶 MTHFR 基因位点 A1298C 和 MTRR 基因位点 A66G 与 URSA 无关。Ren A, Wang J [28]等认为除中国人外, MTHFR C677T 突变不是 URSA 的遗传危险因素。Wu X [29]等人以高加索地域或欧洲地域人群作为纳入对象,采用总体 Meta 分析或亚组 Meta 分析得出结论, MTHFR C677T 基因多态性与 URSA 风险之间无显著相关性。Krause [30]等研究认为,叶酸代谢酶 MTHFR 基因多态性未发现有地域差异性。

目前研究者的研究结论不尽相同,然而 MTHFR、MTRR 酶基因多态性引起流产的机制仍是该领域的研究热点。本研究结果表明 MTHFR C677T、A1298C 和 MTRR A66G 三个位点多态性在正常健康女性及 URSA 患者中基因分布频率差异有统计学意义。基于不同种族、地域、样本选择的偏差,研究方法的差异及 RSA 的影响因素复杂多样,叶酸代谢相关基因与 URSA 的相关性研究结果亦有不同。由于 URSA 病因复杂,不能一一排除环境因素、生活习惯因素及部分流产胎儿存在隐匿的基因缺陷及男方因素导致的流产[31]。三个主要位点的基因突变所导致的叶酸代谢障碍风险与 URSA 的相关性有待进一步商榷,仍需大范围、大样本及严格设定纳排标准后进一步确定,并需探讨环境和其他遗传因素调控特定 SNP 在特定疾病的病因中所起的作用。

参考文献

- [1] 自然流产诊治中国专家共识编写组. 自然流产诊治中国专家共识(2020 年版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(11): 1082-1090. <https://doi.org/10.19538/j.fk2020110113>
- [2] 柏文心, 赵爱民. 不明原因复发性流产的免疫发病机制研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2021, 41(10): 1371-1377.
- [3] 李洁. 2016 年中国“复发性流产诊治的专家共识”与 2017 年欧洲“复发性流产诊治指南”的解读[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(11): 822-825.
- [4] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 复发性流产诊治专家共识编写组. 复发性流产诊治专家共识(2022) [J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(9): 653-667. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112141-20220421-00259>

- [5] 陈博, 孙晓岩, 袁细妹. 育龄妇女不同同型半胱氨酸水平与叶酸代谢关键酶基因多态性分布研究[J]. 中国实用医药, 2018, 13(31): 67-68. <https://doi.org/10.14163/j.cnki.11-5547/r.2018.31.036>
- [6] 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.
- [7] Liew, S.C. and Gupta, E.D. (2015) Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) C677T Polymorphism: Epidemiology, Metabolism and the Associated Diseases. *European Journal of Medical Genetics*, **58**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.10.004>
- [8] 罗丽, 陈岳明, 王贤军. 叶酸代谢基因多态性与出生缺陷的关系[J]. 国际妇产科学杂志, 2015, 42(4): 421-424.
- [9] 杨康, 朱巧玲, 周少雄, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性检测在育龄人群中的临床价值[J]. 当代医学, 2021, 27(21): 188-191.
- [10] Seremak-Mrozikiewicz, A., Bogacz, A., Deka-Pawlik, D., et al. (2017) The Polymorphisms of Methionine Synthase (MTR) and Methionine Synthase Reductase (MTRR) Genes in Pathogenesis of Preeclampsia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **30**, 2498-2504. <https://doi.org/10.1080/14767058.2016.1254183>
- [11] Liu, H.Y., Liu, S.M. and Zhang, Y.Z. (2020) Maternal Folic Acid Supplementation Mediates Offspring Health via DNA Methylation. *Reproductive Sciences*, **27**, 963-976. <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00161-2>
- [12] 黄卫彤, 覃卫娟, 李筱瑜. 1338 例孕前育龄妇女 MTHFR C677T、A1298C、MTRR A66G 基因突变结果分析[J]. 中国现代医生, 2019, 57(13): 111-114.
- [13] 赵健元. 叶酸代谢通路关键酶基因非编码区多态的先天性心脏病易感性研究及功能分析[D]: [博士学位论文]. 上海: 复旦大学, 2012.
- [14] 万波, 骆婵珍, 柳国胜, 冯强, 黄海红. 高同型半胱氨酸血症与妊娠相关疾病的研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2012, 20(6): 58-59.
- [15] 杨红芳, 李兰萍, 姜改利. 育龄女性机体叶酸浓度及 MTHFR 基因多态性与胎儿出生缺陷的相关性分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(7): 877-879.
- [16] Weisberg, I.S., Jacques, P.F., Selhub, J., et al. (2001) The 1298A→C Polymorphism in Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR): *In vitro* Expression and Association with Homocysteine. *Atherosclerosis*, **156**, 409-415. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(00\)00671-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(00)00671-7)
- [17] Zhu, D.Y., Dai, Z.Y. and Li, Y. (2014) The Research of the Relationship between Folic Acid and Birth Defect. *Hans Journal of Food and Nutrition Science*, No. 3, 11-15. (In Chinese)
- [18] 速存梅, 叶汉风, 王珏, 苏兰, 廖戎, 陈涓涓, 段红艳. 育龄妇女血清和红细胞叶酸水平与不良妊娠结局的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(2): 241-243.
- [19] 班彦杰. 不明原因复发性流产与叶酸代谢相关基因多态性及血清 HCY、叶酸的关系[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [20] 丁娇, 杨琳, 邵军晖, 简皓. 叶酸代谢障碍联合同型半胱氨酸检测对不明原因复发性流产患者的临床意义[J]. 中国现代医生, 2020, 58(20): 67-69, 73.
- [21] 张丹, 王伟伟, 张宏秀. 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 基因多态性与不明原因复发性流产相关性的 Meta 分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2017, 25(2): 80-87.
- [22] 杨俊. 叶酸代谢酶 MTHFR 基因多态性与不明原因复发性流产的相关性研究[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2019, 3(22): 76-77.
- [23] Luo, L., Chen, Y., Wang, L., et al. (2015) Polymorphisms of Genes Involved in the Folate Metabolic Pathway Impact the Occurrence of Unexplained Recurrent Pregnancy Loss. *Reproductive Sciences*, **22**, 845-851. <https://doi.org/10.1177/1933719114565033>
- [24] 徐佳佳, 梁玲芝, 陈贤君, 楼永良. MTHFR 基因多态性与先兆流产和复发性流产的关系[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(6): 1326-1328.
- [25] 白微, 唐少华. PCR-荧光探针法检测 MTHFR C677T 基因多态性及其与复发性流产的相关性[J]. 数理医药学杂志, 2019, 32(6): 868-870.
- [26] 李伏福, 源志群, 周运花, 黄玉梅. MTHFR、MTRR 基因多态性与不明原因复发性流产研究[J]. 中外医疗, 2020, 39(16): 16-19.
- [27] 戚桂杰, 易建平, 周爱文, 谷孝月, 张志慧. MTHFR、MTRR 基因多态性与反复流产的相关性分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020, 28(1): 10-12, 114.
- [28] Ren, A. and Wang, J. (2006) Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism and the Risk of Unexplained

Recurrent Pregnancy Loss: A Meta-Analysis. *Fertility and Sterility*, **86**, 1716-1722.

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.05.052>

- [29] Wu, X., Zhao, L., Zhu, H., *et al.* (2012) Association between the MTHFR C677T Polymorphism and Recurrent Pregnancy Loss: A Meta-Analysis. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, **16**, 806-811.
<https://doi.org/10.1089/gtmb.2011.0318>
- [30] Krause, M., Sonntag, B., Klamroth, R., *et al.* (2005) Lipoprotein(a) and Other Prothrombotic Risk Factors in Caucasian Women with Unexplained Recurrent Miscarriage. Results of a Multicentre Case-Control Study. *Thrombosis and Haemostasis*, **93**, 867-871.
- [31] Xie, C., Ping, P., Ma, Y., Wu, Z. and Chen, X. (2019) Correlation between Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphism and Oligoasthenospermia and the Effects of Folic Acid Supplementation on Semen Quality. *Translational Andrology and Urology*, **8**, 678-685. <https://doi.org/10.21037/tau.2019.11.17>