

# 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与不明原因复发性流产的相关性分析

姜一飞

(常州市中医医院妇产科, 江苏 常州 213003)

**摘要:** **目的** 分析亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 基因多态性与不明原因复发性流产的相关性, 为疾病预防提供临床指导。**方法** 回顾性分析常州市中医医院 2018 年 1 月至 2020 年 6 月收治的 263 例不明原因复发性流产患者的临床资料, 将其作为试验组, 另回顾性分析同期进行体检的 260 例健康女性的临床资料, 将其作为对照组。采用荧光定量聚合酶链反应 (PCR) 检测 MTHFR 基因 C677T 位点的单核苷酸多态性。比较两组研究对象血清叶酸、红细胞叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 水平; 比较两组研究对象叶酸代谢相关酶 MTHFR 基因多态性; 分析不明原因复发性流产与 MTHFR 基因多态性及红细胞叶酸、血清叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 的相关性。**结果** 试验组患者血清叶酸水平、MTHFR 基因 C677T 位点 CC 型基因频率均高于对照组; 而维生素 B<sub>12</sub> 水平及血清红细胞叶酸、MTHFR 基因 C677T 位点 CT、TT 型基因频率均低于对照组; 不明原因复发性流产与血清叶酸水平和 MTHFR 基因 C677T 位点 CC 型基因频率呈正相关 ( $r=0.657$ 、 $0.670$ , 均  $P<0.05$ ), 与血清红细胞叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 水平及 MTHFR 基因 C677T 位点 CT、TT 型基因频率呈负相关 ( $r=-0.564$ 、 $-0.691$ 、 $-0.642$ 、 $-0.599$ , 均  $P<0.05$ )。**结论** 不明原因复发性流产与叶酸水平及 MTHFR 基因多态性具有相关性, 叶酸水平及 MTHFR 基因多态性可作为预测不明原因复发性流产的生物学指标。

**关键词:** 不明原因复发性流产; 叶酸; 亚甲基四氢叶酸还原酶; 基因多态性; 相关性

**中图分类号:** R714.21

**文献标识码:** A

**文章编号:** 2096-3718.2021.14.0117.03

不明原因复发性流产是指在妊娠 28 周之前连续发生 3 次或 3 次以上的自然流产, 在排除母体生殖道解剖异常、母体内分泌异常及自身免疫功能紊乱后, 仍无法找到明确原因的病症, 发病率约占妊娠总数的 1%<sup>[1]</sup>。相关研究显示, 高同型半胱氨酸 (Hcy) 血症对胚胎有影响, 是胎盘早剥、先兆子痫等疾病的高危因素, 通过多种途径参与复发性流产, 且妊娠期高 Hcy 可增加母体血栓的发生风险<sup>[2]</sup>。亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 是 Hcy 代谢途径中的关键酶, 相关报道显示, MTHFR 基因 C677T 位点的多态性可能是导致不明原因复发性流产发生的高危因素<sup>[3]</sup>。基于此, 本研究就叶酸代谢相关酶 MTHFR 基因多态性与不明原因复发性流产的相关性进行分析, 现作如下报道。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析常州市中医医院 2018 年 1 月至 2020 年 6 月收治的 263 例不明原因复发性流产患者的临床资料, 将其作为试验组, 年龄 23~38 岁, 平均 ( $30.51\pm2.76$ ) 岁; 流产次数 3~5 次, 平均 ( $3.97\pm0.36$ ) 次。诊断标准: 参照《复发性流产免疫学诊断和治疗共识》<sup>[4]</sup> 中的相关诊断标准。纳入标准: 符合上述诊断标准者; 夫妇双方不存在染色体异常者; 抗核抗体、抗心磷脂抗体检测结果呈阴性者; 未合并高血压、糖尿病等疾病者

等。排除标准: 内分泌相关检测指标异常者; 合并肝肾等器官性疾病者; 近期服用维生素补充治疗者等。另回顾性分析同期进行体检的 260 例健康女性的体检资料, 将其作为对照组, 年龄 22~35 岁, 平均 ( $29.48\pm2.63$ ) 岁, 无自然流产史、不良产史及血栓疾病史。将两组研究对象一般资料对比, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 组间可进行对比分析。本研究经常州市中医医院医学伦理委员会审核并批准。

**1.2 方法** 采用 PCR 法检测叶酸代谢相关酶基因多态性: 利用无菌棉签反复刮取两组研究对象口腔黏膜的上皮细胞, 提取细胞 DNA, 采用 SLAN-96 荧光定量 PCR 仪 (深圳泰乐德医疗有限公司, 型号: ABI7500) 检测 MTHFR 基因 C677T 位点的多态性, PCR 反应条件: 89°C 预变性 15 min, 95°C 变性 10 s, 62°C 退火延伸 2 min, 21 个循环; 90°C 变性 12 s, 61°C 退火延伸 92 s, 29 个循环。PCR 反应结束后, 根据 SLAN-96 荧光定量 PCR 仪上读取的终点荧光, 利用分析软件确定各个样本的基因分型结果。

**1.3 观察指标** ①将两组研究对象血清叶酸水平、红细胞叶酸水平及维生素 B<sub>12</sub> 水平进行对比。分别采集清晨空腹外周静脉血 5 mL, 一部分血样以 3 000 r/min 的转速离心 10 min, 取血清, 采用化学发光法测定血清叶酸水

平；另一部分血样用 0.5% 的抗坏血酸溶血处理，采用时间分辨荧光法检测红细胞叶酸水平；血清维生素 B<sub>12</sub> 水平采用时间分辨荧光免疫分析法测定。②比较两组研究对象 MTHFR 基因 C677T 位点基因分布频率。③分析不明原因复发性流产与 MTHFR 基因多态性及红细胞叶酸、血清叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 水平的相关性。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 23.0 统计软件分析处理文中数据，计数资料与计量资料分别以 [例 (%)] 与 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，采用  $\chi^2$  与  $t$  检验，相关性分析采用 *Pearson* 软件进行分析。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清叶酸、红细胞叶酸及维生素 B<sub>12</sub> 水平 与对照组比，试验组患者血清叶酸水平明显升高，而血清红细胞叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 水平均明显降低，差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )，见表 1。

2.2 叶酸代谢相关酶 MTHFR 基因多态性 与对照组比，试验组患者 MTHFR 基因 C677T 位点 CC 型基因频率升高，而 CT、TT 型基因频率降低，差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )，见表 2。

2.3 相关性分析 不明原因复发性流产与血清叶酸水平和 MTHFR 基因 C677T 位点 CC 型基因频率呈正相关 ( $r = 0.657、0.670$ ，均  $P < 0.05$ )，与血清红细胞叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 水平及 MTHFR 基因 C677T 位点 CT、TT 型基因频率呈负相关 ( $r = -0.564、-0.691、-0.642、-0.599$ ，均  $P < 0.05$ )，见表 3。

3 讨论

不明原因复发性流产大部分是早期流产，少数部分是晚期流产，早期流产原因为胚胎染色体异常、黄体功能不全等；而晚期流产原因为子宫解剖结构异常、自身免疫异常等，但据统计可识别其病因的仅占 52%，因此明确检测复发性流产发生的原因对降低发病率、改善患者预后至关

表 3 不明原因复发性流产与 MTHFR 基因多态性及红细胞叶酸、血清叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 的相关性

项目	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
血清叶酸	0.657	<0.05
红细胞叶酸	-0.564	<0.05
血清维生素 B <sub>12</sub>	-0.691	<0.05
CC	0.670	<0.05
CT	-0.642	<0.05
TT	-0.599	<0.05

重要<sup>[5]</sup>。

郑文霞等<sup>[6]</sup>研究发现，正常妊娠孕妇膳食叶酸摄入量与血浆 5-甲基四氢叶酸水平呈正相关，而不明原因复发性流产组患者要达到指定的血浆 5-甲基四氢叶酸水平，需摄入更多的叶酸。本研究结果中，与对照组比，试验组患者血清叶酸水平明显升高，而血清红细胞叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 水平明显降低，且原因不明复发性流产与血清叶酸水平呈正相关，与红细胞叶酸水平及血清维生素 B<sub>12</sub> 水平呈负相关，提示叶酸与不明原因复发性流产有着密切联系，血清中叶酸水平是复发性流产的危险因素，于围孕期给予患者补充叶酸，可降低其流产的发生率。

人体中 MTHFR 可参与叶酸的转运和代谢过程，在不明原因复发性流产中具有多态性，MTHFR 基因 C677T 位点 CC 型基因增加可降低其酶活性，因此可导致叶酸代谢异常，从而增加流产的发生风险<sup>[7]</sup>。吴喆<sup>[8]</sup>研究发现，受检者妊娠前进行 MTHFR C677T 位点多态性的检测，并根据基因型有针对性地增加叶酸的补充，可有效避免治疗的盲目性，对于预防不明原因复发性流产再次发生具有重要意义。本研究中，与对照组比，试验组患者 MTHFR 基因 C677T 位点 CC 型基因频率升高，而 CT、TT 型基因频率降低，且不明原因复发性流产与 MTHFR 基因 C677T 位点 CT、TT 型基因频率呈负相关，表明 MTHFR 基因

表 1 两组研究对象血清叶酸、红细胞叶酸及维生素 B<sub>12</sub> 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	叶酸 (nmol/L)	红细胞叶酸 (nmol/L)	维生素 B <sub>12</sub> (pmol/L)
对照组	260	123.44 ± 14.15	184.57 ± 35.72	164.32 ± 26.38
试验组	263	130.16 ± 13.28	156.24 ± 31.16	142.45 ± 24.76
<i>t</i> 值		5.601	9.668	9.777
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05

表 2 两组研究对象叶酸代谢相关酶 MTHFR 基因多态性比较 [例 (%)]

组别	例数	CC	CT	TT
对照组	260	48(18.46)	145(55.77)	67(25.77)
试验组	263	92(34.98)	123(46.77)	48(18.25)
$\chi^2$ 值		18.201	4.240	4.308
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05

# 缺氧缺血性脑病新生儿脑超声血流动力学变化 及与预后的相关性分析

李晨晨

(郑州人民医院超声医学科, 河南 郑州 450003)

**摘要:** **目的** 探讨缺氧缺血性脑病新生儿的脑动脉收缩期峰值血流速度 (Vs)、平均血流速度 (Vm)、阻力指数 (RI) 变化及与预后的相关性, 为疾病的诊断、防治提供临床依据。 **方法** 回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 1 月郑州人民医院收治的 78 例缺氧缺血性脑病新生儿的临床资料, 按照脑超声图像显示的病情程度不同分为轻度组 (34 例)、中度组 (26 例)、重度组 (18 例), 另回顾性分析同期 50 例健康新生儿的体检资料, 将其作为健康组。比较 4 组研究对象出生后 24、48 h 血流动力学指标和出生 28 d 后轻度、中度、重度组患儿神经行为测定 (NBNA) 评分, 不同预后的缺氧缺血性脑病患儿血流动力学指标, 分析患儿血流动力学指标与预后的相关性。 **结果** 不同程度缺氧缺血性脑病患儿脑动脉 Vs、Vm 水平均低于健康组, 而脑动脉 RI 水平均高于健康组; 随着病情程度的加重, 新生儿脑动脉 Vs、Vm 水平呈降低趋势, 而脑动脉 RI 水平呈升高趋势; 出生 28 d 后, 轻度组患儿 NBNA 评分高于中度组, 中度组患儿 NBNA 评分高于重度组; 出生 28 d 预后良好组 Vs、Vm 均高于预后不良组, RI 低于预后不良组 (均  $P < 0.05$ ); 缺氧缺血性脑病新生儿 Vs、Vm 和 NBNA 评分呈正相关 ( $r = 0.236, 1.428, 1.776$ , 均  $P < 0.05$ ), RI 和 NBNA 评分呈负相关 ( $r = -0.554, P < 0.05$ )。 **结论** 随着缺氧缺血性脑病严重程度的升高, 新生儿脑动脉 Vs、Vm 水平呈升高趋势, 而新生儿脑动脉 RI 水平呈降低趋势, 且血流动力学指标与患儿预后相关, 可通过脑超声对缺氧缺血性脑病新生儿血流动力学指标进行动态监测, 从而为预后情况提供参考。

**关键词:** 缺氧缺血性脑病; 新生儿; 脑血流; 血流动力学

**中图分类号:** R722.1

**文献标识码:** A

**文章编号:** 2096-3718.2021.14.0119.03

缺氧缺血性脑病是指新生儿围生期窒息引起的部分或完全缺氧、脑血流减少或暂停, 从而导致新生儿脑损伤, 其临床表现为意识障碍、肌张力异常、原始反射异常、颅内压升高等, 部分患儿可存在不同程度的神经系统后遗症。研究证明, 脑损伤与脑血流灌注密切相关, 监测脑血流动

力学变化对评价缺氧缺血性脑病新生患儿的脑损伤与治疗具有积极意义<sup>[1]</sup>。彩色多普勒超声具有无放射性损害、价格低、操作简单, 能够床旁操作等特点, 在诊断身体机能与生命体征还不稳定的缺氧缺血性脑病新生儿中具有重要的应用价值<sup>[2]</sup>。本研究旨在探讨缺氧缺血性脑病新生患儿的脑

**作者简介:** 李晨晨, 大学本科, 住院医师, 研究方向: 超声诊断。

C677T 位点基因突变是不明原因复发性流产发病的危险因素。

综上, 血清叶酸水平及 MTHFR 基因 C677T 位点基因突变是不明原因的复发性流产发病的主要因素, 可作为预测不明原因复发性流产的生物学指标, 为降低复发性流产的发生率, 可指导携带相关基因受检者补充叶酸等。

## 参考文献

- [1] 徐子衿, 薛晴. 不明原因复发性流产的治疗进展 [J]. 中国计划生育学杂志, 2018, 26(3): 233-238.
- [2] 安彦玲, 周立飞, 莫中福, 等. 孕早期血清 Hcy 联合子宫动脉多普勒血流评分对妊娠结局的预测 [J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(4): 418-421.
- [3] 许雅娟, 任利单, 胡璐璐, 等. MTHFR 基因多态性与不明原因复发性流产的关系 [J]. 郑州大学学报 (医学版), 2020, 55(1):

112-115.

- [4] 林其德. 复发性流产免疫学诊断和治疗共识 [J]. 生殖医学杂志, 2008, 17(1): 4-5.
- [5] 宋金龙, 陈萍萍, 王鹏鲲, 等. 复发性流产患者血栓前状态分析及其与 MTHFR 基因 C677T 位点多态性的相关性研究 [J]. 中国医药导报, 2020, 17(31): 16-20.
- [6] 郑文霞, 全艳丽. 不同孕期妇女血清叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 和血清铁蛋白检测结果分析 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(7): 1518-1520.
- [7] 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, 12(34): 1728-1730.
- [8] 吴喆. 洛阳地区不明原因复发性流产女性 MTHFR 基因 C677T 位点多态性分析 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(8): 956-957.