

陕西省延安地区汉族与国内其他地区育龄妇女 MTHFR 基因 C677T 位点基因型和等位基因分布研究

师文涛, 白蓉, 黄剑林, 雷杰喻

(延安大学附属医院, 陕西延安 716000)

摘要:目的 调查并分析延安地区汉族育龄妇女亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) C677T 基因多态性的频率特征, 指导育龄女性合理补充叶酸。方法 选取延安地区延安大学附属医院 12 557 例汉族育龄妇女进行 MTHFR C677T 基因分型检测, 并和国内多地区相关报道进行比较分析。结果 延安地区 MTHFR C677T 位点基因的 CC, CT 和 TT 基因频率分别为 25.5%, 50.4% 和 24.0%, 与尚志、长春、辽源、延边、张家口、怀来、北京、廊坊、涿水、烟台、淄博、潍坊、新乡、济源、郑州、镇江、麻城、德阳、郫县、南充、武汉、遂宁、英山、荆州、松滋、眉山、绍兴、九江、长沙、湘潭、昆明、河源、广州、惠州、南宁、珠海和琼海比较差异均有统计学意义 ($\chi^2=8.01\sim 167.916$, $P < 0.05$), 与乌鲁木齐比较差异无统计学意义 ($\chi^2=4.602$, 0.640 , $P > 0.05$); MTHFR C677T 等位基因分布与基因型分布情况类似。结论 延安地区汉族育龄妇女 MTHFR C677T 基因多态性分布特征与其他地区相比, 存在差异, 且具有地域特异性。

关键词: 叶酸; 基因多态性; 亚甲基四氢叶酸还原酶; 出生缺陷

中图分类号: R446.112; Q786 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 06-078-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.06.019

Comparative Study on MTHFR Gene C677T Locus Genotype and Allele Distribution between Han Nationality and Women of Childbearing Age in Yan'an Area of Shaanxi Province

SHI Wen-tao, BAI Rong, HUANG Jian-lin, LEI Jie-yu

(the Affiliated Hospital of Yan'an University, Shaanxi Yan'an 716000, China)

Abstract: Objective To investigate and analyze the frequency characteristics of MTHFR C677T gene polymorphism in women of childbearing age in Han nationality in Yan'an area, and guide women of childbearing age to reasonably supplement folic acid. **Methods** A total of 12 557 Han women of childbearing age in the Affiliated Hospital of Yan'an University in Yan'an were selected for MTHFR C677T genotyping, and the results were compared with the related reports in many regions in China. **Results** The frequencies of CC, CT, and TT genes of MTHFR C677T loci in Yan'an area were 25.5%, 50.4% and 24.0%, respectively, with Shangzhi, Changchun, Liaoyuan, Yanbian, Zhangjiakou, Huailai, Beijing, Langfang, Laishui, Yantai, Zibo, Weifang, Xinxiang, Jiyuan, Zhengzhou, Zhenjiang, Macheng, Deyang, Pixian, Nanchong, Wuhan, Suining, Yingshan, Jingzhou, Songzi, Meishan, Shaoxing, Jiujiang, Changsha, Xiangtan, Kunming, Heyuan, Guangzhou and Huizhou. The differences between Nanning, Zhuhai and Qionghai were statistically significant ($\chi^2=8.01\sim 167.916$, all $P < 0.05$), but no significant difference compared with Urumqi ($\chi^2=4.602$, 0.640 , $P > 0.05$). The distribution of MTHFR C677T alleles was similar to the distribution of genotypes. **Conclusion** Compared with other regions, the distribution characteristics of MTHFR C677T gene polymorphism in women of childbearing age in Yan'an area were different, and they were geographically specific.

Keywords: folic acid; gene polymorphism; MTHFR; birth defects

叶酸是一种水溶性维生素, 其分子小, 又称为维生素 B9, 其主要以离子形式参与人体的细胞增殖、基因活性调节、红细胞和白细胞的产生、皮肤和肠系膜代谢, 是调节大脑功能化学物质的合成等多种重要生化过程的必须化合物; 叶酸既可以化学合成也可以天然获得^[1]; 育龄妇女适当的补充叶酸可有效预防出生缺陷的发生^[2]。

5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylentetrahydrofolate reductase, MTHFR) 是叶酸代谢通路中的关键酶。MTHFR C677T 是目前发现 MTHFR 最常见的突变位点, 存在 CC, CT 和 TT 三种基因型, 基因位点多态性影响着其编码的酶活性、血清和红细胞叶酸浓度以及血浆 Hcy 浓度的变化^[3-4]。2017 年《围受孕期增补叶酸预防神经管缺陷指南》中提

作者简介: 师文涛 (1989-), 男, 硕士, 主管药师, 研究方向为细胞分子生物学, E-mail: 2446595166@qq.com。

通讯作者: 雷杰喻 (1987-), 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为分子诊断学, E-mail: 381961574@qq.com。

出, 育龄妇女每日服用叶酸降低新生儿出生缺陷率, 并建议 MTHFR C677T 位点 TT 基因型患者应当酌情增加叶酸补充剂量或延长孕前补充时间^[5]。相关研究表明, MTHFR 基因突变导致新生儿发生出生缺陷概率为 13.4%, 并有逐年上升的趋势^[6]。MTHFR C677T 基因在不同国家、地区、民族的分布具有明显差异, 亚洲居中且占 2.5% ~ 36%。目前国内其他地区关于育龄妇女 MTHFR C677T 基因多态性的地域分布报道很多, 但延安地区还未见有大数据的相关研究。本研究以陕西省延安地区汉族女性为研究对象, 通过探讨 12 557 例延安地区育龄妇女 MTHFR C677T 基因分布特征, 旨在为本地区育龄妇女预防 MTHFR C677T 基因突变引起的新生儿出生缺陷及其相关疾病提供参考依据, 指导育龄妇女科学补服叶酸。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取对象为 2015 年 1 月~2020 年 6 月期间, 到延安大学附属医院进行孕检的 12 557 例汉族女性, 全部来自于陕西省延安市, 年龄 15~49 岁, 平均年龄 29.02 ± 5.21 岁。本研究已通过医院伦理委员会批准同意, 患者具有知情权并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 核酸提取及纯化试剂、免疫显色试剂、MTHFR C677T 基因检测试剂盒均由上海百傲科技股份有限公司提供, 严格按照检验试剂盒说明书操作。

1.3 方法 采集研究对象乙二胺四乙酸 (EDTA) 抗凝全血, 提取 DNA, 完全按照 MTHFR 基因检测标准操作规程进行操作。采用 DNA 微阵列芯片法进行 PCR 扩增, 反应体系 22 μ l, 反应条件: 50 $^{\circ}$ C 5min; 94 $^{\circ}$ C 5min; 94 $^{\circ}$ C 25s, 56 $^{\circ}$ C 25s, 72 $^{\circ}$ C 25s, 35 个循环; 72 $^{\circ}$ C 5min。反应完成后, 利用 PCR- 芯片杂交法检测, 并应用分析软件识读芯片的基因分型, 确定其结果。

1.4 统计学分析 采用 Excel 2019, SPSS18.0 软件进行数据整理和统计学分析。计数资料采用率 (%) 表示, 卡方检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 延安地区育龄妇女 MTHFR C677T 基因 Hardy-Weinberg 遗传平衡分析 见表 1。MTHFR C677T 有 CC, CT, TT 三种基因型。研究群体 MTHFR C677T 基因多态性分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡, 说明数据来自同一孟德尔群体。

2.2 延安地区与国内其他地区育龄妇女 MTHFR 基因 C677T 位点基因型和等位基因分布 见表 2。延安地区女性 MTHFR C677T 各基因型分布和基因

频率分布情况与尚志、长春、辽源、延边、张家口、怀来、北京、廊坊、涑水、烟台、淄博、潍坊、新乡、济源、郑州、镇江、麻城、德阳、郫县、南充、武汉、遂宁、英山、荆州、松滋、眉山、绍兴、九江、长沙、湘潭、昆明、河源、广州、惠州、南宁、珠海、琼海^[7-8,10-43] 的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 与乌鲁木齐^[9] 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。从各地区 MTHFR C677T 基因型分布整体来看, 纯合突变型 TT 呈现北高南低的趋势 (见图 1); 并且各个地区 T 等位基因频率呈现随着纬度下降而下降的趋势 (见图 2)。

表 1 研究群体 MTHFR C677T 位点遗传平衡分析

类别	基因型			χ^2	P
	CC	CT	TT		
实际频数	3208	6331	3018		
理论频数	3 239.706	6 278.500	3 038.794	0.446	> 0.05
基因频率	0.255	0.504	0.240		

3 讨论

出生缺陷在我国较为常见, 每年新增出生缺陷人数约 90 万。我国常见的出生缺陷包括神经管缺陷、唇腭裂、先天性心脏病、唐氏综合征等。导致出生缺陷发生的因素非常复杂, 一般认为出生缺陷的发生受环境、营养摄入情况、遗传等因素共同影响^[45-46]。近年来, 遗传因素影响越来越受人们重视。随着基因测序技术的发展, 针对出生缺陷的病因学从分子层面进行的研究逐渐深入, 补充叶酸预防出生缺陷已达成共识。如能孕前补充适宜剂量叶酸可降低出生缺陷的发生, 减轻因患儿出生缺陷所致家庭、社会负担及降低大量医疗费用支出^[5]。

本研究通过开展 MTHFR C677T 基因多态性的地区特征研究, 发现延安地区 MTHFR C677T 基因型 CC, CT, TT 的频率分别为 25.5%, 50.4% 和 24.0%。叶酸代谢关键酶 MTHFR C677T 基因多态性会影响酶的活性, 可介导同型半胱氨酸在人体内清除, 促进 DNA 甲基化反应。有临床研究表明, MTHFR C677T TT 型较 CC 型酶活性降低 60%~70%; 在摄入等剂量叶酸情况下, TT 型相比 CT, CC 型个体血清叶酸水平降低 20% 左右^[47]; 在血清叶酸浓度低时, TT 型相比 CT, CC 型个体同型半胱氨酸高 30% 左右^[48]。MTHFR C677T 等位基因的突变与其他各地区存在差异, 具有地域特异性。根据数据分析得出, 北方城市 T 等位基因频率高于南方城市, 该研究结果与向长港等^[33] 人研究结果一致。MTHFR C677T 基因多态性可能受地形地貌、气候、生活习惯、饮食等因素影响, 经过较长时间的基因突变形成的结果。然而, 基因多态性

的发生是由于哪些主要因素决定, 需要今后更精细 的调查研究。

表2 不同地区 MTHFR 等位基因型频数和基因频率分布特征 [n(%)]

城市	MTHFR C677T 基因型频率			χ^2	MTHFR C677T 基因频率		χ^2
	CC	CT	TT		C	T	
延安	3 208(25.5)	6 331(50.4)	3 018(24.0)		12 747(50.8)	12 367(49.2)	
尚志 ^[7]	78(17.1)	240(52.7)	137(30.1)	19.438 ^a	396(43.5)	514(56.5)	18.415 ^a
长春 ^[8]	648(19)	1 676(49.2)	1 081(31.7)	109.908 ^a	2 972(43.6)	3 838(56.4)	108.502 ^a
乌鲁木齐 ^[9]	39(32.8)	49(41.2)	31(26.1)	4.602	127(53.4)	111(46.6)	0.640
辽源 ^[10]	57(18.6)	161(52.6)	88(28.8)	8.682 ^a	275(44.9)	337(55.1)	8.101 ^a
延边 ^[11]	551(21)	1 253(47.8)	816(31.1)	64.161 ^a	2 355(44.9)	2 885(55.1)	58.617 ^a
张家口 ^[12]	158(18.4)	429(49.9)	273(31.7)	36.069 ^a	745(43.3)	975(56.7)	35.668 ^a
怀来 ^[13]	109(20.7)	255(48.4)	163(30.9)	15.026 ^a	473(44.9)	581(55.1)	13.990 ^a
北京 ^[14]	912(23.1)	1 976(50.1)	1 057(26.8)	16.416 ^a	3 800(48.2)	4 090(51.8)	16.164 ^a
廊坊 ^[15]	220(17.4)	617(48.7)	430(33.9)	77.021 ^a	1 057(41.7)	1 477(58.3)	75.305 ^a
涿水 ^[16]	100(12.9)	380(48.8)	298(38.3)	107.933 ^a	580(37.3)	976(62.7)	106.522 ^a
烟台 ^[17]	497(29.8)	313(18.7)	860(51.5)	734.556 ^a	1 307(39.1)	2 033(60.9)	159.373 ^a
淄博 ^[18]	130(12.5)	457(43.9)	454(43.6)	219.272 ^a	717(34.4)	1 365(65.6)	204.812 ^a
潍坊 ^[19]	442(15.1)	1 354(46.1)	1 138(38.8)	312.581 ^a	2 238(38.1)	3 630(61.9)	303.226 ^a
新乡 ^[20]	201(14.9)	625(46.2)	526(38.9)	167.032 ^a	1 027(38.0)	1 677(62.0)	159.394 ^a
济源 ^[21]	82(14.5)	271(48.0)	211(37.4)	65.936 ^a	435(38.6)	693(61.4)	64.195 ^a
郑州 ^[22]	198(18.1)	493(45.1)	402(36.8)	93.124 ^a	889(40.7)	1 297(59.3)	81.871 ^a
镇江 ^[23]	877(30.4)	1 378(47.8)	630(21.8)	28.974 ^a	3 132(54.3)	2 638(45.7)	23.329 ^a
麻城 ^[24]	148(41.7)	164(46.2)	43(12.1)	56.534 ^a	460(64.8)	250(35.2)	54.411 ^a
德阳 ^[25]	1 047(40.7)	1 171(45.5)	355(13.8)	284.908 ^a	3 265(63.4)	1 881(36.6)	276.078 ^a
郫县 ^[26]	1 887(38.8)	2 243(46.1)	735(15.1)	353.136 ^a	6 017(61.8)	3 713(38.2)	346.633 ^a
南充 ^[27]	1 626(40.9)	1 798(45.2)	556(14.0)	400.772 ^a	5 050(63.4)	2 910(36.6)	391.342 ^a
武汉 ^[28]	1 069(56.3)	367(19.3)	463(24.4)	871.269 ^a	2 505(66.0)	1 293(34.0)	305.783 ^a
遂宁 ^[29]	928(43.1)	968(45.0)	255(11.9)	335.448 ^a	2 824(65.6)	1 478(34.4)	326.734 ^a
英山 ^[30]	136(42.6)	145(45.50)	38(11.9)	55.754 ^a	417(65.4)	221(34.6)	53.106 ^a
荆州 ^[31]	804(38.8)	974(47.0)	296(14.3)	192.570 ^a	2 582(62.2)	1 566(37.8)	188.436 ^a
松滋 ^[32]	429(39.8)	482(44.8)	166(15.4)	113.820 ^a	1 340(62.2)	814(37.8)	104.210 ^a
眉山 ^[33]	238(36.3)	302(46.0)	116(17.7)	40.524 ^a	778(59.3)	534(40.7)	36.414 ^a
绍兴 ^[34]	480(40.5)	531(44.8)	173(14.6)	138.712 ^a	1 491(63.0)	877(37.0)	129.171 ^a
九江 ^[35]	765(41.6)	835(45.4)	239(13.0)	244.234 ^a	2 365(64.3)	1 313(35.7)	236.01 ^a
长沙 ^[36]	418(40.9)	467(45.7)	136(13.3)	134.566 ^a	1 303(63.8)	739(36.2)	128.867 ^a
湘潭 ^[37]	725(42.6)	762(44.8)	214(12.6)	254.54 ^a	2 212(65.0)	1 190(35.0)	244.431 ^a
昆明 ^[38]	116(39.1)	139(46.8)	42(14.1)	33.16 ^a	371(62.5)	223(37.5)	31.794 ^a
河源 ^[39]	821(57.7)	496(34.9)	106(7.4)	679.064 ^a	2 138(75.1)	708(24.9)	609.651 ^a
广州 ^[40]	578(51.4)	463(41.2)	83(7.4)	393.472 ^a	1 619(72.0)	629(28.0)	374.08 ^a
惠州 ^[41]	186(51.8)	134(37.3)	39(10.9)	129.146 ^a	506(70.5)	212(29.5)	108.622 ^a
南宁 ^[42]	293(59.4)	162(32.9)	38(7.7)	286.412 ^a	748(75.9)	238(24.1)	239.473 ^a
珠海 ^[43]	1 288(60.2)	728(34.1)	122(5.7)	1 107.916 ^a	3 304(77.3)	972(22.7)	1 036.121 ^a
琼海 ^[44]	756(61.9)	390(31.9)	75(6.1)	748.165 ^a	1 902(77.9)	540(22.1)	657.897 ^a

注: ^a $P < 0.05$ 。

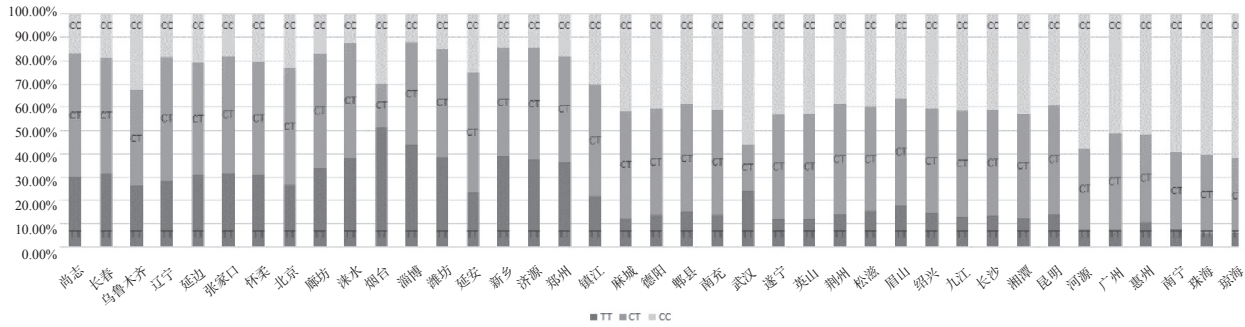


图1 各地区人群中 MTHFR 基因 C677T 位点多态性分布

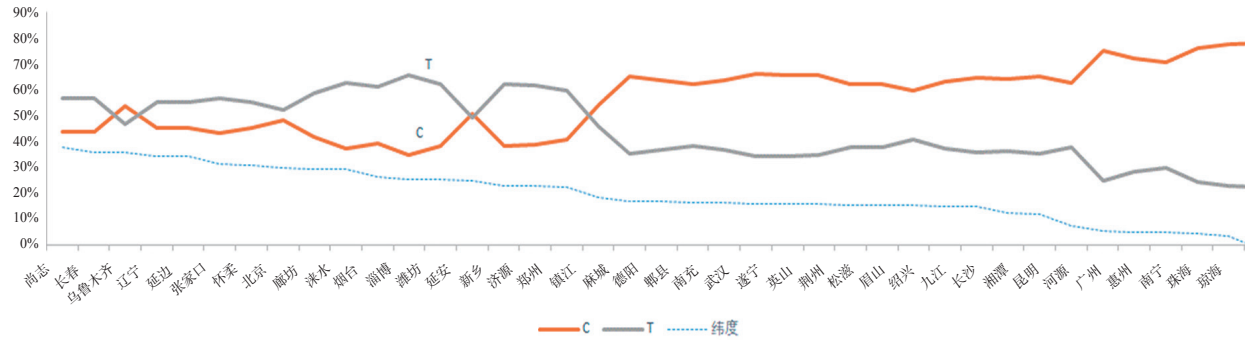


图2 各个地区 MTHFR C677T 位点等位基因 (C,T) 随纬度变化趋势

叶酸主要存在于植物的叶绿体中，高温会导致大量失活，我国饮食主要以烹饪为主，所以实际能被人体吸收、利用的叶酸有限。孕期妇女对叶酸需求量大，甚至需要翻倍补充，一部分人由于 MTHFR C677T 基因位点突变导致叶酸利用转化能力下降，这样极易出现叶酸缺乏。

国外有研究发现，将叶酸加入面粉中，提高公众叶酸的摄入量，可以有效预防新生儿出生缺陷的发生^[49]。速存梅等^[50]人证实农村妇女血清叶酸及红细胞叶酸水平明显低于城市育龄妇女，神经管畸形患儿出生率农村高于城市；有研究专门针对农村妇女进行随机对照实验，结果表明，每次服用 0.4mg 叶酸，1 次 / 天，服用至少 3 个月，或者每次服用 4mg 叶酸，1 次 / 天，服用 1 个月以上时，红细胞叶酸浓度才能达到预防神经管畸形的有效水平^[51]。

综上所述，针对育龄妇女 MTHFR C677T 不同基因型并结合患者孕产史、家族史等因素综合评估风险，并按照个体化原则参考血液同型半胱氨酸水平和红细胞叶酸浓度，酌情增加补充叶酸剂量或延长孕前增补时间。同时，建议育龄妇女多食用含叶酸的食物，养成健康规律的生活方式。因此，基于该地区研究结果，了解 MTHFR C677T 与叶酸利用代谢的关系，为临床医生指导地区人群补充叶酸提供基础理论依据；也为降低本地区出生缺陷及制定公共卫生政策提供遗传学数据。

参考文献：

[1] MARCHETTI C, PALAIA I, GIORGINI M, et al. Targeted drug delivery via folate receptors in recurrent

ovarian cancer: a review[J]. *Onco Targets and therapy*, 2014, 2014 (7): 1223-1236.

[2] CRIDER K S, QI Yanping, DEVINE O, et al. Modeling the impact of folic acid fortification and supplementation on red blood cell folate concentrations and predicted neural tube defect risk in the United States: have we reached optimal prevention[J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2018, 107(6): 1027-1034.

[3] 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, 105. ZHANG Yan, WANG Weihong, HAO Wanpeng. Study on the correlation between the variation of methylenetetrahydrofolate reductase gene and folate and homocysteine in Urumqi han women[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(5): 98-100, 105.

[4] 李雅静, 张瑞, 吴欣, 等. H型高血压并发缺血性脑卒中患者 MTHFR C677T 基因多态性及血清 Hcy 水平的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(2): 9-13. LI Yajing, ZHANG Rui, WU Xin, et al. Relationship between MTHFR C677T gene polymorphisms and serum Hcy level in H type hypertension with ischemic stroke[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(2): 9-13.

[5] 围受孕期增补叶酸预防神经管缺陷指南工作组. 围受孕期增补叶酸预防神经管缺陷指南(2017)[J]. *中国生育健康杂志*, 2017, 28 (5) : 401-410. The Folic Acid Supplementation Working Group, Birth Defects Prevention and Molecular Genetics Branch, China Maternal and Child Health Association. Guideline for the prevention of neural tube defects by periconceptional folic acid supplementation (2017) [J].

- Chinese Journal of Reproductive Health, 2017, 28 (5) : 401-410.
- [6] 卓倩, 洪安澜, 马彩玲. 胚胎停育相关危险因素的研究进展 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25 (2) : 5-7. ZHUO Qian, HONG Anlan, MA Cailin. Research progress of related risk factors of embryo damage [J]. Chinese Journal of Eugenics and Genetics. 2017, 25 (2) : 5-7.
- [7] 马路密, 鲁衍强, 李瑛, 等. 尚志市汉族女性 MTHFR 与 MTRR 基因多态性调查 [J]. 实用预防医学, 2015, 22 (3) : 289-291. MA Lumi, LU yanqiang, LI Ying. et al. Genetic polymorphisms of MTHFR and MTRR among the Han women in Shangzhi City [J]. Practical Preventive Medicine, 2015, 22(3):289-291.
- [8] 田红雨, 鲁衍强, 付敏, 等. 长春市汉族妇女 MTHFR 与 MTRR 基因多态性分布研究 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(9):1962-1965. TIAN Hongyu, LU Yanqiang, FU Min, et al. Study on the distributions of MTHFR and MTRR gene polymorphisms in Han women in Changchun city [J]. Maternal & Child Health Care of China, 2017, 32(9):1962-1965.
- [9] 郝友瑛, 鲁衍强, 李瑛, 等. 乌鲁木齐市汉族人群叶酸代谢通路关键酶基因 MTHFR, MTRR 单核苷酸多态性分布特征调查 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(18):3772-3775. HAO Youying, LU Yanqiang, LI Ying, et al. Investigation on distribution characteristics of single nucleotide polymorphisms of folic acid pathway key enzymes-MTHFR and MTRR genes among Han population in Urumqi [J]. Maternal & Child Health Care of China, 2016, 31(18):3772-3775.
- [10] 李桂华, 鲁衍强, 李瑛, 等. 辽源市汉族女性 MTHFR 和 MTRR 的遗传多态性分析 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31 (10) : 2130-2132. LI Guihua, LU Yanqiang, LI Ying, et al. Analysis on genetic polymorphisms of MTHFR and MTRR among Han women in Liaoyuan city [J]. Maternal & Child Health Care of China, 2016, 31(10):2130-2132.
- [11] 于延辉, 鲁衍强, 李瑛, 等. 延边朝鲜族自治州汉族女性和朝鲜族女性 MTHFR 与 MTRR 基因多态性分布研究 [J]. 实用医学杂志, 2014, 30 (5) : 7-9. YU Yanhui, LU Yanqiang, LI Ying, et al. Study on the polymorphism distribution of MTHFR and MTRR genes in Han women and Korean women in Yanbian Korean Autonomous prefecture [J]. Journal of Practical Medicine, 2014, 30(5):7-9.
- [12] 高峡, 鲁衍强, 马少杰, 等. 张家口地区汉族女性 MTHFR 和 MTRR 基因多态性分布 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 22(11):35-37. GAO Xia, LU Yanqiang, MA Shaojie, et al. Geographical distribution of MTHFR C677T, A1298C and MTRR A66G gene polymorphisms among the Han gestational age women in Zhangjiakou city [J]. Chinese Journal of Birth Health & Heredity, 2014, 22(11):35-37.
- [13] 付效霞, 詹书情, 付敏, 等. 怀来地区汉族育龄女性 MTHFR 与 MTRR 基因多态性分布研究 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(8):904-907. FU Xiaoxia, ZHAN Shuqing, FU Min, et al. Study on the genetic polymorphism of the Han nationality in Huailai county [J]. Chinese Journal of Eugenics and Genetics, 2019, 27(8):904-907.
- [14] 李丹丹, 叶阿里, 甘勇, 等. 北京地区汉族人群 MTHFR C677 T 基因多态性分析 [J]. 临床检验杂志, 2019, 37(2):156-160. LI Dandan, YE Ali, GAN Yong, et al. Analysis for polymorphism of MTHFR C677T gene in Han population in Beijing [J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science, 2019, 37(2):156-160.
- [15] 李俊华, 鲁衍强, 马少杰, 等. 廊坊市汉族女性 MTHFR 与 MTRR 基因多态性分析 [J]. 基础医学与临床, 2014, 34(11):1564-1565. LI Junhua, LU Yanqiang, MA Shaojie, et al. Polymorphism analysis of MTHFR and MTRR genes in Han women in Langfang [J]. Basic & Clinical Medicine, 2014, 34(11):1564-1565.
- [16] 靳慧云, 鲁衍强, 付敏, 等. 保定市涞水县汉族女性 MTHFR、MTRR 基因型与等位基因频率分布和其他地区汉族女性的比较 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(21):4500-4503. JIN Huiyun, LU Yanqiang, FU Min, et al. Comparison of distributions of MTHFR and MTRR genotypes and alleles frequencies between Han women in Laishui county of Baoding city and Han women in other areas [J]. Maternal & Child Health Care of China, 2016, 31(21):4500-4503.
- [17] 严倩, 鲁衍强, 李瑛, 等. 烟台市汉族女性 MTHFR 和 MTRR 基因多态性的分布特征 [J]. 山东大学学报 (医学版), 2014, 52(1):79-84. YAN Qian, LU Yanqiang, LI Ying, et al. Polymorphisms of MTHFR and MTRR in women of Chinese Han population in Yantai city [J]. Journal of Shandong University (Health Science), 2014, 52(1):79-84.
- [18] 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. CONG Yuying, LU Yanqiang, RUI Xinyi, et al. Study on the methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase reductase polymorphism among the Han women in Zibo City [J]. Progress in Obstetrics and Gynecology, 2012, 21(10):779-781.
- [19] 贺宪民, 张群, 杨琦, 等. 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研究 [J]. 中国计划生育学杂志, 2010, 18(1):13-18. He Xianmin, Zhang Qun, Yang Qi, et al. Study on the gene polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase reductase [J]. Chinese Journal of Family Planning, 2010, 18(1):13-18.
- [20] 卢光荣, 鲁衍强, 马少杰, 等. 新乡市汉族孕龄女性 MTHFR 与 MTRR 基因多态性研究 [J]. 河南医学研究, 2014, 23(7):7-10. LU Guangrong, LU Yanqiang, MA Shaojie, et al. Polymorphisms of MTHFR and MTRR gene among the Han gestational age women in Xinxiang city [J]. Henan

- Medical Research, 2014, 23(7): 7-10.
- [21] 陈小利, 鲁衍强, 马少杰, 等. 山东省济南市汉族女性 MTHFR 与 MTRR 基因多态性分布研究 [J]. 中国妇幼卫生杂志, 2014, 5(4): 17-20.
CHEN Xiaoli, LU Yanqiang, MA Shaojie, et al. Study on the distribution of gene polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase among Han women in Jiyuan city [J]. Chinese Journal of Women and Children Health, 2014, 5(4): 17-20.
- [22] 顾利, 鲁衍强, 薛琰, 等. 郑州市汉族女性 MTHFR 与 MTRR 基因多态性研究 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(4): 786-788.
GU Li, LU Yanqiang, XUE Yan, et al. Study on the polymorphisms of MTHFR gene and MTRR gene in the women of Han nationality in Zhengzhou city [J]. Maternal & Child Health Care of China, 2017, 32(4): 786-788.
- [23] 杨彦, 鲁衍强, 芮欣忆, 等. 镇江市汉族女性 MTHFR 和 MTRR 基因多态性分布研究 [J]. 南京医科大学学报 (自然科学版), 2012, 32(9): 1250-1253.
YANG Yan, LU Yanqiang, RUI Xinyi, et al. Study on the MTHFR and MTRR polymorphism among the Han women in Zhenjiang city [J]. Acta Universitatis Medicinalis Nanjing (Natural Science), 2012, 32(9): 1250-1253.
- [24] 李宏魁, 雷明星, 熊文涛, 等. 麻城地区汉族育龄女性 MTHFR, MTRR 基因多态性分析 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(10): 1174-1176, 1188.
LI Hongkui, LEI Mingxing, XIONG Wentao, et al. Analysis of MTHFR and MTRR gene polymorphisms in reproductive age han nationality women of macheng [J]. Chinese Journal of Eugenics and Genetics, 2019, 27(10): 1174-1176, 1188.
- [25] 张勇, 朱正英, 王玮, 等. 四川德阳地区汉族女性人群 MTHFR 和 MTRR 基因多态性研究 [J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(6): 631-634.
ZHANG Yong, ZHU Zhengying, WANG Wei, et al. Polymorphism of MTHFR and MTRR among Han women in Sichuan [J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2012, 12(6): 631-634.
- [26] 贾小平, 鲁衍强, 马少杰, 等. 成都市郫县汉族女性 MTHFR, MTRR 基因多态性分布研究 [J]. 皖南医学院学报, 2015, 34(4): 317-321.
JIA Xiaoping, LU Yanqiang, MA Shaojie, et al. Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase in Han ethnic women in Pixian county of Chengdu city [J]. Acta Academiae Medicinae Wannan, 2015, 34(4): 317-321.
- [27] 邢晏, 冯长焕, 杜利君. 南充地区女性亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性分析 [J]. 邵阳学院学报 (自然科学版), 2019, 16(5): 49-55.
XING Yan, FENG Changhuan, DU Lijun. Polymorphism analysis of methylenetetrahydrofolate reductase gene female in Nanchong area [J]. Journal of Shaoyang University (Natural Science Edition), 2019, 16(5): 49-55.
- [28] 蒋捷, 王富乾, 马浩然, 等. 武汉地区汉族人群 MTHFR 基因多态性的分布研究 [J]. 中南药学, 2017, 15(1): 57-60.
JIANG Jie, WANG Fuqian, MA Haoran, et al. MTHFR polymorphism among the Hans in Wuhan [J]. Central South Pharmacy, 2017, 15(1): 57-60.
- [29] 向玉, 赵琪林, 刘玉林, 等. 遂宁地区育龄妇女亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性研究 [J]. 现代医药卫生, 2019, 35(14): 2108-2109, 2112.
XIANG Yu, ZHAO Qilin, LIU Yulin, et al. Polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase gene in women of childbearing age in Suining region [J]. Modern Medicine and Health, 2019, 35(14): 2108-2109, 2112.
- [30] 徐小惠, 鲁衍强, 李璜, 等. 湖北省英山县汉族女性 MTHFR 和 MTRR 的遗传多态性分析 [J]. 中国妇幼保健健康研究, 2016, 27(2): 252-255.
XU Xiaohui, LU Yanqiang, LI Ying, et al. Analysis of genetic polymorphism of MTHFR and MTRR of Han nationality females in Yingshan County, Hubei Province [J]. Chinese Journal of Woman and Child Health Research, 2016, 27(2): 252-255.
- [31] 田宇, 鲁衍强, 马少杰, 等. 荆州市汉族孕龄女性 MTHFR 与 MTRR 基因多态性分布 [J]. 重庆医学, 2014, 43(8): 128-130.
TIAN Yu, LU Yanqiang, MA Shaojie, et al. Distribution of polymorphisms of MTHFR and MTRR genes in pregnant women of Han nationality in Jingzhou city [J]. Chongqing Medicine, 2014, 43(8): 128-130.
- [32] 罗秀莉, 鲁衍强, 郭文竹, 等. 湖北松滋市汉族女性 MTHFR 与 MTRR 基因多态性分布 [J]. 公共卫生与预防医学, 2014, 25(2): 29-32.
LUO Xiuli, LU Yanqiang, GUO Wenzhu, et al. Geographical distribution of MTHFR C677T, A1298C and MTRR A66G gene polymorphisms among the han gestational age women in Songzi city [J]. Journal of Public Health and Preventive Medicine, 2014, 25(2): 29-32.
- [33] 向长港, 鲁衍强, 马少杰, 等. 眉山市 656 例汉族女性 MTHFR 与 MTRR 基因多态性分析 [J]. 山东医药, 2015, 55(14): 22-25.
XIANG Changgang, LU Yanqiang, MA Shaojie, et al. Analysis of MTHFR and MTRR gene polymorphisms of Han women in 656 cases [J]. Shandong Medical Journal, 2015, 55(14): 22-25.
- [34] 陈宝娟, 陈瑜, 谢明聪, 等. 绍兴地区育龄女性叶酸利用能力基因多态性研究 [J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(6): 428-430.
CHEN Baowei, CHEN Yu, XIE Mingcong, et al. Genetic polymorphism of folate utilization ability of reproductive age women in Shaoxing [J]. Progress in Obstetrics and Gynecology, 2019, 28(6): 428-430.
- [35] 方园, 鲁衍强, 薛琰, 等. 九江市汉族女性 MTHFR, MTRR 基因型和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(11): 1732-1735.
FANG Yuan, LU Yanqiang, XUE Yan, et al. Comparison of distributions of MTHFR and MTRR genotypes and alleles frequencies between Han women in Jiujiang city and Han women in the other areas [J]. Maternal and Child Health Care of China, 2015, 30(11): 1732-1735.
- [36] 吴丹, 鲁衍强, 薛琰, 等. 长沙县汉族女性

- MTHFR, MTRR 基因型及其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, 2016, 31(9): 1907-1910.
- WU Dan, LU Yanqiang, XUE Yan, et al. Comparison of distributions of MTHFR and MTRR genotypes and alleles between Han women in Changsha County and Han women in other areas [J]. Maternal and Child Health Care of China, 2016, 31(9): 1907-1910.
- [37] 王淑媛, 鲁衍强, 马少杰, 等. 湘潭市汉族女性 MTHFR 和 MTRR 基因多态性分布及其与血浆 Hcy 水平的关系 [J]. 天津医药, 2014, 42(12): 1205-1209.
- WANG Shuyuan, LU Yanqiang, MA Shaojie, et al. Relationship of Plasma Homocysteine with Gene Polymorphisms of MTHFR and MTRR among Han women in Xiangtan City [J]. Tianjin Medical Journal, 2014, 42(12): 1205-1209.
- [38] 万莉娟, 鲁衍强, 芮欣忆, 等. 云南省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]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(5): 46-50.
- WAN Lijuan, LU Yanqiang, RUI Xinyi, et al. Study on Methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase reductase polymorphisms among the Han women in Yunnan province [J]. China Journal of Modern Medicine, 2013, 23(5): 46-50.
- [39] 熊爱群, 付敏, 徐州栋, 等. 河源地区汉族女性 MTHFR 基因多态性调查及其与血清 HCY 水平相关性的研究 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(7): 774-776, 810.
- XIONG Aiqun, FU Min, XU Zhoudong, et al. Relationship of homocysteine with gene polymorphisms of MTHFR among Han women in Heyuan area [J]. Chinese Journal of Eugenics and Genetics, 2019, 27(7): 774-776, 810.
- [40] 尹爱华, 鲁衍强, 芮欣忆, 等. 广东省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]. 中国公共卫生, 2012, 28(增刊): 44-46.
- YIN Aihua, LU Yanqiang, RUI Xinyi, et al. Study on the polymorphism distribution of methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthetase reductase genes in females from Guangdong province [J]. China Public Health, 2012, 28 (Supplement): 44-46.
- [41] 高利洁, 鲁衍强, 芮欣忆, 等. 惠州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的基因多态性分布 [J]. 中山大学学报(医学科学版), 2013, 34(1): 140-143.
- GAO Lijie, LU Yanqiang, RUI Xinyi, et al. Polymorphism distribution of methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase reductase among the Han women in Huizhou [J]. Journal of Sun Yat-sen University (Medical Sciences), 2013, 34(1): 140-143.
- [42] 蒋武, 鲁衍强, 李瑛, 等. 南宁市壮族和汉族女性 MTHFR 和 MTRR 基因单核苷酸多态性比较 [J]. 广西医学, 2014, 36(11): 1517-1519.
- JIANG Wu, LU Yanqiang, LI Ying, et al. A comparison of single nucleotide polymorphisms of MTHFR and MTRR in women between Chinese Zhuang and Han population in Nanning city [J]. Guangxi Medical Journal, 2014, 36(11): 1517-1519.
- [43] 尹保民, 鲁衍强, 汤萍, 等. 珠海市汉族女性 MTHFR, MTRR 基因多态性调查 [J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(11): 2348-2351.
- YIN Baomin, LU Yanqiang, TANG Ping, et al. Survey on MTHFR and MTRR gene polymorphisms among Han women in Zhuhai city [J]. Maternal and Child Health Care of China, 2016, 31(11): 2348-2351.
- [44] 颜珠苗, 鲁衍强, 李瑛, 等. 琼海市汉族女性 MTHFR 和 MTRR 基因多态性分布研究 [J]. 海南医学院学报, 2013, 19(1): 18-20, 24.
- YAN Zhumiao, LU Yanqiang, LI Ying, et al. Polymorphisms of MTHFR and MTRR among the Han nationality women in Qionghai city [J]. Journal of Hainan Medical College, 2013, 19(1): 18-20, 24.
- [45] NAUMAN N, JALALI S, SHAMI S, et al. Low maternal folate concentrations and maternal MTHFR C677T polymorphism are associated with an increased risk for neural tube defects in offspring: a case-control study among Pakistani case and control mothers [J]. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition, 2018, 27(1): 253-260.
- [46] 黄娟娟, 岳红云, 张娟. MTHFR(C677T, A1298C 和 G1793A) 基因多态性对死胎的影响 [J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(1): 72-76.
- HUANG Juanjuan, YUE Hongyun, ZHANG Juan. Effect of MTHFR (C677T, A1298C and G1793A) gene polymorphism on stillbirth [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(1): 72-76.
- [47] NISHIO K, GOTO Y, KONDO T, et al. Serum folate and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism adjusted for folate intake [J]. Journal of Epidemiology, 2008, 18(3): 125-131.
- [48] DE BREE A, VERSCHUREN W M, BJRKE MONSEN A L, et al. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase 677CT mutation on the relations among folate intake and plasma folate and homocysteine concentrations in a general population sample [J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2003, 77(3): 687-693.
- [49] BAR-OZ B, KOREN G, NGUYEN P, et al. Folate fortification and supplementation-are we there yet [J]. Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.), 2008, 25(4): 408-412.
- [50] 速存梅, 叶汉风, 王珏, 等. 育龄妇女血清叶酸及红细胞叶酸水平检测分析 [J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2012, 8(6): 700-703.
- SU Cunmei, YE Hanfeng, WANG Yu, et al. Detection and analysis of serum folate and erythrocyte folate levels in women of childbearing age [J]. Chinese Journal of Clinical Medicine of Women and Children (Electronic Version), 2012, 8(6): 700-703.
- [51] HAO Ling, YANG Quanhe, LI Zhu, et al. Folate status and homocysteine response to folic acid doses and withdrawal among young Chinese women in a large-scale randomized double-blind trial [J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2008, 88(2): 448-457.