

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.13.003

河南汉族父亲 MTHFR 基因对母亲不明原因反复自然流产的影响*

郭谦楠^{1,2}, 冯战启³, 康冰², 王瑜², 邢孟艳², 龙建纲^{1△}

(1. 西安交通大学生命科学与技术学院线粒体生物医学研究所, 西安 710049; 2. 河南省人民医院/郑州大学人民医院医学遗传所, 郑州 450003; 3. 河南省郑州市第一人民医院泌尿外科, 郑州 450000)

[摘要] **目的** 探讨父亲亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因 C677T 多态性是否与母亲不明原因反复自然流产(URSA)的发生有关。**方法** 通过聚合酶链式反应-测序(PCR-测序)的方法对 329 对河南汉族 URSA 夫妇(观察组)及 292 对河南汉族健康夫妇(对照组)基因型进行分析。**结果** 无论是在对照组中还是观察组中,男、女之间的 MTHFR C677T 多态性位点的 C 和 T 等位基因频率和各基因型频率分布差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组中男女各方的 MTHFR C677T 多态性位点的 T 等位基因频率和含 T 的各基因型频率均显著高于相应的对照组($P<0.05$),在女性中 T 等位基因是 C 等位基因发生 URSA 风险的 2.267 倍(95%CI:1.804~2.843),在男性中 T 等位基因是 C 等位基因发生 URSA 风险的 2.239 倍(95%CI:1.783~2.811)。夫妻联合基因型分析中,夫妇 TT/TT 基因型发生 URSA 的风险最高,是 CC/CC 基因型夫妇的 19.909 倍(95%CI:8.608~46.049)。**结论** 父母的 MTHFR 677C>T 是 URSA 发生的独立遗传易感因素。

[关键词] 亚甲基四氢叶酸还原酶;流产,习惯性;原因不明;同型半胱氨酸

[中图分类号] R714.21

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)13-1736-04

Influence of paternal MTHFR gene on maternal unexplained recurrent spontaneous abortion in Henan Han population*

Guo Qiannan^{1,2}, Feng Zhanqi³, Kang Bing², Wang Yu², Xing Mengyan², Long Jiangan^{1△}

(1. Institute of Mitochondrial Biology and Medicine, School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710049, China; 2. Institute of Medical Genetics, Henan Provincial People's Hospital/People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450000, China; 3. Department of Urology Surgery, the First People's Hospital of Zhengzhou City, Zhengzhou, Henan 450000, China)

[Abstract] **Objective** To explore whether the paternal MTHFR gene C677T polymorphism being associated with the susceptibility of maternal unexplained recurrent spontaneous abortion (URSA). **Methods** Totally 329 Henan Han couples with URSA (observation group) and 292 Henan Han healthy couples were detected the MTHFR C677T genotypes by the PCR-sequencing. **Results** The allele C and T frequencies and genotype frequencies of MTHFR C677T polymorphism site had no statistically significant difference between males and females within either URSA group or control group ($P>0.05$); the frequency of allele T and the frequencies of allele T-included genotypes at C677T polymorphism site were significantly increased in the males and females of the observation group compared with the control group ($P<0.05$). The URSA risk occurrence in the female allele T was 2.267 times of that the allele C(95%CI:1.804-2.843), while the URSA risk occurrence in the male allele T was 2.239 times of that the allele C (95%CI:1.783-2.811). In the combined genotype analysis within the couples, the URSA risk occurrence in couple TT/TT genotype was highest and was 19.909 times of that in couple CC/CC genotype(95%CI:8.608-46.049). **Conclusion** The parental MTHFR 677C>T is a independent genetic susceptibility factor for URSA occurrence.

[Key words] methylenetetrahydrofolate reductase; abortion, habitual; unknown origin; homocysteine

亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)是叶酸代谢途径中的关键酶,突变可导致其酶活性的降低,牵制 5,10-亚甲基四氢叶酸(5,10-MTHF)向 5-亚甲基四氢叶酸(5-MTHF)的转化。5-MTHF 是体内主要的蛋白质和 DNA 甲基供体,参与同型半胱氨酸(Hcy)向蛋氨酸的转化,进而影响后续的蛋氨酸代谢循环和 DNA 的合成、修复及甲基化。因此, MTHFR 与叶酸的新陈代谢、DNA 的遗传稳定性和维持正常的 Hcy 血清水平密切相关。MTHFR 的多态性基因位点 C677T 已被证实与其编码酶的活性、血清叶酸和血浆同型半胱氨酸浓度密切相关。MTHFR C677T 多态性位点与红细胞和血清叶酸浓度、血浆 Hcy 浓度,以及心血管疾病易感性的关联性研究在国内外都比较深入, TT 基因型人群的红

细胞叶酸和血清叶酸的浓度均显著低于野生 CC 基因型人群^[1-2],但血浆 Hcy 的浓度却显著增高^[1-2];并且 T 等位基因是心血管疾病发生的遗传易感因素。

国内外在 URSA 方面的研究揭示女性 MTHFR C677T 的 T 等位基因是 URSA 的遗传风险因素^[3-4],并且与包括不明原因反复自然流产(URSA)在内的不良妊娠均相关^[5],但 URSA 与男性 MTHFR 基因相关性的研究鲜见报道。近年来国内外的研究表明, MTHFR C677T 多态性位点与男性不育有关并可能会影响精子质量^[6-8],暗示男性的 C677T 多态性可能与其配偶发生 URSA 有关。王亚文等^[9]在 32 个小标本量中国人群中的调查仅发现男性的 MTHFR C677T 基因型只有与女性联合分析时才有意义,单独分析时无意义。因此,本研究旨在

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81501336)。 作者简介:郭谦楠(1984-),硕士,助理研究员,主要从事不良妊娠基因和单基因病的研究。 △ 通讯作者, E-mail: jglong@mail.xjtu.edu.cn。

探讨是否男性像女性一样其男性的 MTHFR C677T 基因多态性与 URSA 的发生有关,这种关联性是男性独立存在的还是必须和其女性配偶双方一起时才存在,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 均采集在河南居住的河南籍汉族夫妇双方外周血血液标本。观察组 329 对夫妇(女:25~32 岁;男:27~34 岁),5~12 周 URSA ≥ 2 次,未曾有过正常妊娠,双方身体健康,无生殖系统结构异常,无明显肥胖,无家族遗传病史,无支原体、衣原体及常见的病毒细菌感染,无内分泌异常且染色体核型均正常。对照组 292 对夫妇(女:24~32 岁;男:27~34 岁),身体健康,无明显肥胖,无家族遗传病史,无任何不良妊娠史和重大疾病史,并曾至少生育有 1 名健康子女,且女方至少在妊娠前 2 个月内和妊娠后早期 1 个月内未曾服用过人工叶酸制剂,男方则从未服用过人工叶酸制剂。

1.2 方法

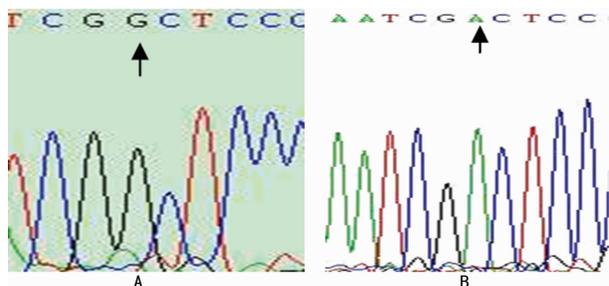
1.2.1 基因组 DNA 提取 抽取外周血静脉血 2 mL,EDTA 抗凝,-20 °C 保存。利用 TIANamp Genomic DNA Kit 试剂盒提取 DNA。

1.2.2 PCR-直接测序分析基因型 (1)MTHFR C677T 位点扩增的引物设计:参照 GenBank 中 MTHFR 基因序列,采用 Primer5 软件设计 PCR 引物。C677T 位点上游引物 TP1:5'-GAA GCA GGG AGC TTT GAG GCT G-3',下游引物 TP2:5'-CCC ATG TCG GTG CAT GCC TTC-3',由上海生物工程公司合成,蒸馏水稀释至 10 μmol/L。(2)反应条件为 95°C 预变性 5 min,94 °C 30 s,63 °C 30 s,72°C 30 s 共 40 个循环,随后 72 °C 延伸 9 min。(3)运用下游引物 TP2 进行 PCR 产物基因序列测序(PCR 产物送上海生物工程公司测序)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 进行统计学分析,通过基因型频率计算等位基因频率,以 Hardy-Weinberg 平衡检验确认样本的群体代表性。基因型以及基因频率分布的比较采用 Person χ^2 检验。关联分析用 χ^2 检验和 Logistic 回归,必要时用 Fisher 精确概率检验,计算比值比(Odds ratios, ORs)评价相对危险度,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MTHFR C677T 多态性位点反向测序结果 基因序列测序见图 1。



A:CC 纯合基因型;B:TT 纯合基因型。

图 1 MTHFR C677T 多态性位点反向测序结果

2.2 MTHFR C677T 等位基因频率的分布 两组 MTHFR C677T 多态性基因位点的基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律($P > 0.05$),具有群体代表性。经 χ^2 检验(T 等位基因分布差异研究以 C 等位基因为参照来进行统计学分析):MTHFR C677T 在对照组女性 T 等位基因频率为 39.7%,观察组女性为 59.9%,对照组男性为 42.6%,观察组男性为 62.5%。两组内男女之间的频率分布差异无统计学意

义($P > 0.05$),即 C677T 的多态性分布在各组内均无性别差异,见表 1。观察组中 T 等位基因频率比对照组中男、女均显著提高(女性之间, $\chi^2 = 50.264, P = 0.000, OR = 2.267, 95\% CI: 1.804 \sim 2.843$;男性之间, $\chi^2 = 48.834, P = 0.000, OR = 2.239, 95\% CI: 1.783 \sim 2.811$);女性 T 等位基因是 C 等位基因发生 URSA 风险的 2.267 倍,男性 T 等位基因是 C 等位基因发生 URSA 风险的 2.239 倍。

表 1 MTHFR C677T 基因位点多态性在男、女双方中分布情况的比较[n(%)]

基因	观察组		对照组	
	女	男	女	男
C	264(40.1)	247(37.5)	352(60.3)	335(57.4)
T	394(59.9)	411(62.5)	232(39.7)	249(42.6)
χ^2	0.925		1.022	
P	0.336		0.312	

2.3 不同性别 MTHFR C677T 基因型分析结果 经 Logistic 回归分析,观察组与对照组中各基因型频率分布以见表 2。采用 χ^2 计算,含 T 的各基因型分布差异研究分别以 CC 基因型为参照来进行统计学分析。携带 MTHFR 677CT 基因型女性发生 URSA 的风险是 677CC 女性的 2.126 倍($\chi^2 = 14.208, OR = 2.126, 95\% CI: 1.432 \sim 3.157, P < 0.05$),MTHFR 677TT 基因型女性发生 URSA 的风险是 677CC 女性的 4.666 倍($\chi^2 = 45.779, OR = 4.666, 95\% CI: 2.953 \sim 7.371, P < 0.05$);携带 MTHFR 677CT 基因型男性使其女性伴侣发生 URSA 的风险是 677CC 男性的 2.178 倍($\chi^2 = 13.943, OR = 2.178, 95\% CI: 1.442 \sim 3.288, P < 0.05$),MTHFR 677TT 基因型男性使其女性伴侣发生 URSA 的风险是 677CC 男性的 4.632 倍($\chi^2 = 44.829, OR = 4.632, 95\% CI: 2.923 \sim 7.338, P < 0.05$)。

表 2 两组 MTHFR C677T 基因型分布

基因	对照组		观察组	
	女	男	女	男
CC	110(37.7)	100(34.2)	58(17.6)	50(15.2)
CT	132(45.2)	135(46.2)	148(45.0)	147(44.7)
TT	50(17.1)	57(19.5)	123(37.4)	132(40.1)

2.4 男女配对 MTHFR C677T 基因型合并分析 经 Logistic 回归分析,观察组与对照组中各基因型频率分布以及比值比等数据见表 3。从 4 个 T 到 1 个 T 的统计学分析均以 0 个 T 为参照对象进行统计学分析。夫妻为 TT/TT 基因型组合时,URSA 发生的风险最大。夫妻双方为 4 个 T 基因型(TT/TT)时发生 URSA 的风险是双方为 0 个 T(CC/CC)基因型的 19.909 倍($95\% CI: 8.608 \sim 46.049, P < 0.05$),夫妻双方为 3 个 T 基因型(CT/TT)时发生 URSA 的风险是双方为 0 个 T 基因型的 13.273 倍($95\% CI: 6.539 \sim 26.941, P < 0.05$),夫妻双方为 2 个 T 基因型(CT/CT 或者 CC/TT)时发生 URSA 的风险是双方为 0 个 T 基因型的 7.056 倍($95\% CI: 3.528 \sim 14.110, P < 0.05$),夫妻双方为 1 个 T 基因型(CT/CC)时发生 URSA 的风险是双方为 0 个 T 基因型的 6.772 倍($95\% CI: 3.210 \sim 14.282, P < 0.05$)。

表 3 不良妊娠夫妇 MTHFR C677T 合并基因型分析结果

组别	男女基因型组合[n(%)]				
	0 个 T	1 个 T	2 个 T	3 个 T	4 个 T
对照组	73(25.0)	49(16.8)	95(32.5)	58(19.9)	17(5.8)
观察组	11(3.3)	50(15.2)	101(30.7)	116(35.3)	51(15.5)
χ^2		28.619	36.193	65.049	59.627
P		0.000	0.000	0.000	0.000
OR[95%CI]		6.772[3.210~14.282]	7.056[3.528~14.110]	13.273[6.539~26.941]	19.909[8.608~46.049]

3 讨 论

MTHFR C677T 对酶活性的不利影响可通过饮食对叶酸摄入量的增多而得到改善。因此,不同地域和种族间不同的生活饮食习惯可能是造成 C677T 这个多态性位点基因频率的地域^[10-11]和种族^[12-13]间的差异。例如,在中国人群中,TT 纯合子频率约为 20%;而在非洲撒哈拉地区黑人中未发现有 TT 纯合突变^[14]。不同的地域和种族拥有不同的基因型频率可能是造成与本文与研究结果不一致的原因。王亚文等^[9]对 32 对 URSA 的夫妇进行 MTHFR C677T 多态性位点基因型分析研究发现,仅夫妻双方都是纯合或杂合突变型,其基因型分布与流产发生的危险性相关,夫妻一方有一人是纯合或杂合突变型,而另一人为野生型的,其基因型分布与流产发生的危险性无关,其研究未对样本进行地域和种族差异的区分且样本量偏小;另一方面,王亚文等^[9]的研究未考虑对照组在妊娠前和妊娠早期是否有服用人工叶酸制剂。本研究中所选的病例和对照组样本量大,对照组男性均为未曾服用过人工叶酸制剂的人群,女性则至少在妊娠前 2 个月内和妊娠第 1 个月内未曾服用过人工叶酸制剂,从而在一定程度上排除了由于服食叶酸改善了 MTHFR 酶活性继而正常妊娠的高风险基因人群纳入对照,保证了对照的可信性,使突变等位基因 T 对 URSA 发生的影响更加准确地得到反映。

本文研究证实父亲和母亲的 MTHFR C677T 多态性位点与母亲 URSA 的发生密切相关。在母亲方面,MTHFR C677T 多态性位点 T 等位基因和 TT 基因型与 URSA 的发生风险相关已得到国内外文献的报道^[3-4],与本研究发现一致。

在父亲方面,其 MTHFR C677T 多态性位点与 URSA 发生的风险易感性可独立于母亲基因型单独成立可能来源于两个方面的原因。(1)父亲 MTHFR 基因对精子 DNA 遗传物质的影响作用对胚胎的正常发育有重要影响。MTHFR 基因 C677T 的多态性位点已证实与男性不育^[6-8]、精子的活动率和畸形^[6,8]以及胎儿心脏畸形^[15-16]有关,因此 C677T 的 T 等位基因和 TT 基因型造成的 URSA 风险易感性可能来源于其对男性精子的影响。胚胎 50% 的基因来源于精子,除了受孕功能,精子的基因所起的作用贯穿胚胎发育的整个过程。如果精子的遗传物质 DNA 发生损伤,可以不影响精子受孕功能,精子可以与卵子相遇并结合,女性同样会正常怀孕,但妊娠到一定的阶段(取决于精子 DNA 的损伤位置和程度)便会致胚胎停止发育,从而出现流产现象。(2)父亲 MTHFR C677T 多态性位点的基因型对胎儿基因型的影响可能影响胎儿的正常发育。由表 3 结果可知,夫妻为 TT/TT 基因型时,即胎儿为 TT 基因型时,URSA 发生的风险最高。女性 MTHFR 677T

等位基因和 TT 基因型已证实是胎儿神经管缺陷^[17]和 21 三体综合症的遗传易感因素^[18];在成年人中也已证实 MTHFR 677T 等位基因和 TT 基因型是肿瘤癌症的遗传易感因素^[19-20]。因此,在胚胎期,胎儿的 MTHFR C677T 的 T 等位基因和 TT 基因型可能对其本身的发育有关,而父亲 MTHFR 677C>T 突变增加胎儿 T 风险基因型的遗传概率。

本研究从男女双方按性别分组分析及合并分析的研究结果表明,男、女单独一方的 MTHFR 677C>T 突变均是 URSA 发生的遗传易感因素,当夫妻双方为 TT/TT 基因型时 URSA 发生的风险最大。已知 MTHFR 677C>T 突变导致的 MTHFR 酶活性的降低可由叶酸摄入量的增加而得到改善;在女性中,额外添加叶酸摄入量已公认对提高生育质量有帮助(降低神经管缺陷和唐氏综合征等妊娠率)。因此,鉴于男性的 MTHFR 基因是女性 URSA 发生的独立遗传危险因素,对 MTHFR 677TT 和 677CT 突变型的男性患者给予适当的叶酸补充可能也对提高生育质量和防止女性发生 URSA 有帮助。

参考文献

- [1] DeVos L, Chanson A, Liu Z, et al. Associations between single nucleotide polymorphisms in folate uptake and metabolizing genes with blood folate, homocysteine, and DNA uracil concentrations[J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88(4):1149-1158.
- [2] Ho V, Massey TE, King WD. Effects of methionine synthase and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms on markers of one-carbon metabolism[J]. *Genes Nutr*, 2013, 8(6):571-580.
- [3] Parveen F, Tuteja M, Agrawal S. Polymorphisms in MTHFR, MTHFD, and PAI-1 and recurrent miscarriage among North Indian women[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288(5):1171-1177.
- [4] Cao Y, Xu J, Zhang Z, et al. Association study between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis[J]. *Gene*, 2013, 514(2):105-111.
- [5] 李茜西, 伍萍芝, 何琳琳, 等. 叶酸代谢相关酶基因多态性与不良孕产发生易感性的关系[J]. *重庆医学*, 2015, 44(10):1330-1333.
- [6] Botezatu A, Socolov R, Socolov D, et al. Methylation pattern of methylene tetrahydrofolate reductase and small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N promoters in oli-

- goasthenospermia: a case-control study [J]. *Reprod Biomed Online*, 2014, 28(2): 225-231.
- [7] Gong M, Dong W, He T, et al. MTHFR 677C>T polymorphism increases the male infertility risk: a meta-analysis involving 26 studies [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0121147.
- [8] 刘玲, 蔡志明, 冷慧敏, 等. MTHFR677T 和 MSA2756G 基因多态性与精液质量相关性研究 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2012, 37(10): 1054-1059.
- [9] 王亚文, 李芬, 李义平, 等. 夫妻配对 MTHFR 基因型分布与不明原因反复流产的关系 [J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2002, 23(4): 357-359.
- [10] 孙文萍, 万琪, 苏明权, 等. 西安地区汉族亚甲基四氢叶酸还原酶的两种基因型 [J]. *第四军医大学学报*, 2003, 24(7): 634-636.
- [11] 李艾帆, 许予明, 郑红, 等. 河南汉族人群亚甲基四氢叶酸还原酶基因型 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2007, 15(10): 17-20.
- [12] Binia A, Contreras AV, Canizales-Quinteros S, et al. Geographical and ethnic distribution of single nucleotide polymorphisms within genes of the folate/homocysteine pathway metabolism [J]. *Genes Nutr*, 2014, 9(5): 421.
- [13] 裴丽君, 朱慧萍, 沈婉英, 等. 中国汉蒙两族人群 MTHFR 基因热敏感性多态分布的比较 [J]. *遗传*, 2000, 22(6): 369-371.
- [14] Schneider JA, Rees DC, Liu YT, et al. World wide distribution of a common methylenetetrahydrofolate reductase mutation [J]. *Am J Hum Genet*, 1998, 62(5): 1258-1260.
- [15] Yan L, Li S, Zhao H, et al. Effect of 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase genotypes in parents on the risk of congenital heart disease in offspring [J]. *Chin J Dis Control Prev*, 2003, 7(2): 94-97.
- [16] Yin M, Dong L, Zheng J, et al. Meta analysis of the association between MTHFR C677T polymorphism and the risk of congenital heart defects [J]. *Ann Hum Genet*, 2012, 76(1): 9-16.
- [17] Mills JL, McPartlin JM, Kirke PN, et al. Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural-tube defects [J]. *Lancet*, 1995, 345: 149-151.
- [18] Yang M, Gong T, Lin X, et al. Maternal gene polymorphisms involved in folate metabolism and the risk of having a Down syndrome offspring: a meta-analysis [J]. *Mutagenesis*, 2013, 28(6): 661-671.
- [19] Zhong S, Chen Z, Yu X, et al. A meta-analysis of genotypes and haplotypes of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in breast cancer [J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41(9): 5775-5785.
- [20] Yang YB, Shang YH, Tan YL, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and susceptibility to esophageal cancer in Chinese populations: a meta-analysis [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(3): 1345-1349.

(收稿日期: 2015-11-20 修回日期: 2016-01-23)

(上接第 1735 页)

- [13] Dao DT, Mahon PB, Cai X, et al. Mood disorder susceptibility gene CACNA1C modifies mood-related behaviors in mice and interacts with sex to influence behavior in mice and diagnosis in humans [J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 68(9): 801-810.
- [14] Bhat S, Dao DT, Terrillion CE, et al. CACNA1C (Cav1.2) in the pathophysiology of psychiatric disease [J]. *Prog Neurobiol*, 2012, 99(1): 1-14.
- [15] Kim AH, Parker EK, Williamson V, et al. Experimental validation of candidate schizophrenia gene ZNF804A as target for hsa-miR-137 [J]. *Schizophr Res*, 2012, 141(1): 60-64.
- [16] Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci [J]. *Nat Genet*, 2011, 43(10): 969-976.
- [17] Cummings E. Mood congruent psychotic symptoms and specific cognitive deficits in carriers of the novel schizophrenia risk variant at MIR-137 [J]. *Neuroscience Letters*, 2013, 532: 33-38.
- [18] Whalley HC, Pappmeyer M, Romaniuk L, et al. Impact of a microRNA MIR137 susceptibility variant on brain function in people at high genetic risk of schizophrenia or bipolar disorder [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37(12): 2720-2729.
- [19] Green MJ, Cairns MJ, Wu J, et al. Genome-wide supported variant MIR137 and severe negative symptoms predict membership of an impaired cognitive subtype of schizophrenia [J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(7): 774-780.
- [20] Ma G, Yin J, Fu J, et al. Association of a miRNA-137 polymorphism with schizophrenia in a Southern Chinese Han population [J]. *Bio Med Res Intern*, 2014, 2014: 751267.
- [21] Lett TA, Chakravaty MM, Felsky D, et al. The genome-wide supported microRNA-137 variant predicts phenotypic heterogeneity within schizophrenia [J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(4): 443-450.
- [22] Guan F, Zhang B, Yan T, et al. MIR137 gene and target gene CACNA1C of miR-137 contribute to schizophrenia susceptibility in Han Chinese [J]. *Schizophr Res*, 2014, 152(1): 97-104.
- [23] Waldinger MD. Psychiatric disorders and sexual dysfunction [J]. *Handb Clin Neurol*, 2015, 130: 469-489.
- [24] Zhang F, Chen Q, Ye T, et al. Evidence of sex-modulated association of ZNF804A with schizophrenia [J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 69(10): 914-917.

(收稿日期: 2015-07-29 修回日期: 2016-02-01)