

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2026.01.024

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250825.1809.006\(2025-08-26\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250825.1809.006(2025-08-26))

新疆伊犁州 624 例育龄女性 MTHFR C677T 基因的多态性分析*

李浩然 田海鸿[△] 迪丽娜孜·艾尔肯 吕春芳
(伊犁哈萨克自治州妇幼保健院遗传实验室,新疆伊犁 835000)

[摘要] **目的** 分析新疆维吾尔自治区伊犁哈萨克自治州(伊犁州)育龄期女性亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)C677T 基因的多态性分布及其区域遗传特性,并比较该地区汉族与其他少数民族之间的基因频率差异,为临床指导育龄期女性合理补充叶酸提供遗传学参考。**方法** 选取 2023 年 8 月至 2024 年 11 月于该院接受孕前与孕期体检的 624 例育龄期女性为研究对象。采用 qPCR 技术对 MTHFR C677T 基因位点的多态性进行精准测定并对基因型及等位基因频率进行统计,与其他区域相关数据进行比较分析。**结果** 624 例育龄期女性 MTHFR C677T 基因多态性 CC、CT 及 TT 基因型频率分别为 33.8%、45.4% 和 20.8%,等位基因 C 和 T 分别为 56.5% 和 43.5%,伊犁州汉族与其他少数民族育龄期女性的基因频率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 伊犁州育龄期女性 MTHFR C677T 基因的多态性分布具有地域特性,约七成的育龄期女性基因型为 CT 型及 TT 型,存在叶酸代谢异常的潜在威胁。

[关键词] 亚甲基四氢叶酸还原酶基因;遗传变异;C677T 位点;叶酸代谢

[中图分类号] R711 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2026)01-0141-04

Analysis on MTHFR C677T gene polymorphism in 624 women of childbearing age in Yili Kazak Autonomous Prefecture*

LI Haoran, TIAN Haihong[△], Dilinazi · aierken, LYU Chunfang
(Genetic Laboratory, Yili Kazak Autonomous Prefecture Maternal and Child Healthcare Hospital, Yili, Xinjiang 835000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the distribution of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T gene polymorphisms and its regional genetic characteristics among the women of childbearing age in Yili Kazak Autonomous Prefecture of Xinjiang (Yili Prefecture), and to compare the differences in the gene frequencies between Han nationality and other ethnic minorities in order to provide the genetic references for rationally guiding folic acid supplementation in the women of childbearing age. **Methods** A total of 624 women of childbearing age who went to this hospital for pre-pregnancy and pregnancy check-ups from August 2023 to November 2024 were selected as the study subjects. The polymorphisms at MTHFR C677T gene locus conducted the precise determination by the real-time fluorescence quantitative PCR. The genotypes and allele frequencies conducted the statistics and comparative analysis with the data of the other regions. **Results** Among 624 women of childbearing age, the CC, CT and TT genotypes frequencies in MTHFR C677T gene polymorphisms were 33.8%, 45.4% and 20.8% respectively, the alleles C and T were 56.5% and 43.5%, respectively, and the differences in the gene frequencies of women of childbearing age between Han Chinese and those of other ethnic minorities in Yili Prefecture were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The distribution of MTHFR C677T gene polymorphisms among the women of childbearing age in Yili Prefecture has the territory speciality. About 70% of women of childbearing age are the CT and TT genotypes. There is the potential threat of folic acid metabolic abnormality.

[Key words] methylenetetrahydrofolate reductase gene; genetic variation; C677T locus; folate metabolism

叶酸是一类易溶于水的维生素,对人体细胞的增殖与发育有着至关重要作用,是围孕期女性不可缺

的营养补充成分。超过半数的新生儿神经管畸形(neural tube anomalies, NTDs)归因于母体孕早期叶酸摄入不足,额外补充叶酸能有效减少 NTDs 的发生^[1]。因此,叶酸的代谢过程及其与出生缺陷的关系引起了广泛关注。有多种限速酶在叶酸代谢过程中发挥着作用,其中亚甲基四氢叶酸还原酶(5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)是至关重要的角色。MTHFR 基因所编码的蛋白质,其主要功能是与黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide, FAD)相结合,从而维系烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)的活性,并参与修饰氨基酸的结合等生理活动。它存在于胞浆及突触中,参与调控同型半胱氨酸及蛋氨酸的代谢活动,并影响组蛋白甲基化水平的调节机制。MTHFR 基因位于 1 号染色体的短臂末端区域 1p36.22, 包含 12 个外显子结构。最为普遍存在的多态性变异包括 C677T(标记为 rs1801133)及 A1298C(标记为 rs1801131)。在第 7 内含子区域内, MTHFR C677T 基因多态性表现为第 677 号核苷酸的胞嘧啶替换为胸腺嘧啶,这一变化引发其编码蛋白质的第 222 位氨基酸由丙氨酸变为缬氨酸,进而削弱了 MTHFR 酶的热稳定特性,导致活性明显下降^[2]。多项回顾性研究显示, MTHFR 基因在 C677T 位点的 CT 型杂合变异能维持 60% 的酶活性,相比之下, TT 型纯合变异仅能保留 10%~20% 的酶活性^[3]。而需要特别指出的是,我国育龄期女性 C677T 位点的变异率居全球首位。

虽然育龄期女性补充叶酸可以降低 NTDs 的发生率,但需注意的是长期大剂量(>1 mg/d)补充叶酸(包括叶酸强化食物)有可能产生健康潜在危害,包括增加患结肠癌、前列腺癌等疾病的风险,可能隐藏维生素 B12 缺乏的初期症状、加剧神经系统的退化过程、与其他药物产生相互作用、干扰锌的吸收、降低叶酸的利用效率、削弱免疫力等^[4-5]。因此,需要特别警惕育龄期女性不当补充叶酸的情况。

本研究聚焦于新疆维吾尔自治区伊犁哈萨克自治州(伊犁州)育龄期女性 MTHFR C677T 基因位点的多态性分析,深入对比汉族及其他少数民族育龄期女性在该基因位点的基因频率分布差异,揭示 MTHFR 基因 C677T 位点的遗传特性,以评估该地区育龄

期女性的叶酸代谢水平,旨在为制定叶酸补充方案提供遗传学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2023 年 8 月至 2024 年 11 月在本院接受孕前和孕期检查的 624 例女性为研究对象,年龄 22~45 岁,平均(31.28±4.79)岁。本研究已通过本院伦理委员会批准,参与者均知情同意。

1.2 DNA 提取与 MTHFR 基因 C677T 多态性检测

使用 EDTA-K₂ 对受试者的外周静脉血 2 mL 进行抗凝处理。按照血液基因组 DNA 提取试剂盒(武汉明德生物科技股份有限公司)的操作说明执行 DNA 提取,并采用 qPCR(SLAN-96P 荧光定量 PCR 仪,上海宏石医疗科技有限公司)对 MTHFR 基因 C677T 位点的单核苷酸多态性进行检测。通过 MTHFR 677C/T 基因检测试剂盒(武汉明德生物科技股份有限公司)进行基因型荧光信号检测。

1.3 统计学处理

使用 SPSS26.0 软件进行数据分析。连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,等位基因频率通过基因频率法计算,Hardy-Weinberg 遗传平衡检验采用 χ^2 拟合优度检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Hardy-Weinberg 遗传平衡分析

伊犁州 624 例育龄期女性的 MTHFR 基因 C677T 位点野生型 CC(标准代谢型)、杂合型 CT(次优代谢型)和突变型 TT(低效代谢型)的频率分别是 33.8%(211/624)、45.4%(283/624)和 20.8%(130/624),多态性分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡($\chi^2 = 1.908, P > 0.05$),见表 1。

表 1 伊犁州育龄期女性 MTHFR 基因 C677T 位点分析

项目	CC	CT	TT	χ^2	P
实际频数	211	283	130	1.908	0.385
理论频数	199	307	118		
基因频率	0.319 1	0.491 6	0.189 3		

2.2 基因型分布特征

伊犁州 624 例育龄期女性 MTHFR 基因 C677T 位点以 CT 杂合型最为常见,与已有文献中其他地区进行对比分析的结果见表 2。

表 2 新疆伊犁州育龄女性与其他地区 MTHFR C677T 基因型与基因频率比较[n(%)]

地区	n	MTHFR 基因 C677 位点基因型				MTHFR 基因 C677 位点频数				
		CC	CT	TT	χ^2	P	C	T	χ^2	P
新疆维吾尔自治区伊犁州	624	211(33.8)	283(45.4)	130(20.8)			705(56.5)	543(43.5)		
温州市 ^[6]	2 743	1 131(41.2)	1 205(43.9)	407(14.8)	18.709	<0.001	3 467(63.2)	2 019(36.8)	19.402	<0.001
广西壮族自治区 ^[7]	1 338	784(58.6)	468(35.0)	86(6.4)	143.712	<0.001	2 036(76.1)	640(23.9)	155.150	<0.001
安徽省 ^[8]	484	122(25.2)	238(49.2)	124(25.6)	10.290	0.006	482(49.8)	486(50.2)	9.830	0.020

续表 2 新疆伊犁州育龄女性与其他地区 MTHFR C677T 基因型与基因频率比较[n(%)]

地区	n	MTHFR 基因 C677 位点基因型					MTHFR 基因 C677 位点频数			
		CC	CT	TT	χ^2	P	C	T	χ^2	P
福建省莆田市 ^[9]	608	291(47.9)	248(40.8)	69(11.3)	33.552	<0.001	830(68.3)	386(31.7)	36.303	<0.001
河北省廊坊市 ^[10]	3 326	557(16.7)	1 609(48.4)	1 160(34.9)	111.450	<0.001	2 723(40.9)	3 929(59.1)	103.517	<0.001
河南省郑州市 ^[11]	2 652	399(15.0)	1 236(46.6)	1 017(38.3)	139.998	<0.001	2 034(38.3)	3 270(61.7)	136.679	<0.001
西藏自治区昌都市 ^[12]	718	395(55.0)	273(38.0)	50(7.0)	85.438	<0.001	1 063(74.0)	373(26.0)	91.321	<0.001
河北省张家口市 ^[13]	527	109(20.7)	255(48.4)	163(30.9)	29.723	<0.001	473(44.9)	581(55.1)	30.846	<0.001
湖北省武汉市 ^[14]	4 216	1 595(37.8)	1 953(46.3)	668(15.8)	10.668	0.005	5 143(61.0)	3 289(39.0)	9.219	0.002
四川省 ^[15]	2 544	989(38.9)	1 199(47.1)	356(14.0)	19.008	<0.001	3 177(62.4)	1 911(37.6)	14.955	<0.001
贵州省贵阳市 ^[16]	525	223(42.5)	240(45.7)	62(11.8)	19.566	<0.001	686(65.3)	364(34.7)	18.664	<0.001
江西省 ^[17]	2 213	872(39.4)	1 010(45.6)	331(15.0)	14.336	<0.001	2 754(62.2)	1 672(37.8)	13.444	<0.001
浙江绍兴市 ^[18]	1 184	480(40.5)	531(44.8)	173(14.6)	14.300	<0.001	1 491(63.0)	877(37.0)	14.364	<0.001
新疆维吾尔自治区昌吉市 ^[19]	642	167(26.0)	329(51.3)	146(22.7)	9.253	0.100	663(51.6)	621(48.4)	6.006	0.140
浙江省杭州市 ^[20]	840	281(33.5)	421(50.1)	138(16.4)	5.500	0.064	983(58.5)	697(41.5)	1.199	0.274
上海市 ^[21]	995	328(33.0)	490(49.2)	177(17.8)	3.175	0.204	1 146(57.6)	844(42.4)	0.377	0.539
江苏省苏州市 ^[22]	2 648	814(30.7)	1 267(47.8)	567(21.4)	2.266	0.322	2 895(54.7)	2 401(45.3)	1.361	0.243

2.3 汉族与其他少数民族比较

新疆伊犁州汉族与其他少数民族育龄期女性 MTHFR 基因 C677T 位点的基因分布特征比较, 差异有统计学意义($\chi^2 = 31.913, P < 0.05$), 具体表现在其他少数民族 CC 基因型频率明显高于汉族, TT 基因型频率明显低于汉族, CT 杂合突变频率两者差异不大, 见表 3。

表 3 伊犁州育龄女性汉族与其他少数民族 MTHFR C677T 基因型频率比[n(%)]

项目	n	CC	CT	TT	χ^2	P
汉族	384	101(26.3)	182(47.4)	101(26.3)	31.913	<0.001
其他少数民族	240	110(45.8)	101(42.1)	29(12.1)		

3 讨论

据估算, 全球每年新增的出生缺陷数量至少为 800 万例, 约占出生人口的 6%。NTDs 是一种严重的出生缺陷性疾病, 全球发病率为 0.5%~2.0%^[23]。我国每年大约有 8~10 万例 NTDs 胎儿出生, 发病率较高, 特别是在经济较为落后的地区^[24], 已成为一个严重的公共健康问题。

我国地域广阔、人口基数庞大, 加之环境与膳食构成的丰富多样, MTHFR 基因 C677T 位点多态性在不同地域间显示出明显的差异: MTHFR 基因的 C677T 位点 CT(次优代谢型)和 TT(低效代谢型)呈现从北向南的递减趋势, 同时 NTDs 发病率也呈现出从北到南的递减趋势, 与 MTHFR 纯合突变 TT 基因型趋势大致相同^[25]。伊犁州位于我国西北部且主要

为农村地区, 育龄期女性携带 TT 基因型的比例相较于安徽省、河北廊坊等北方地区明显偏低, 高于西南地区, 与上述趋势相吻合。本研究中, 新疆伊犁州的汉族与其他少数民族育龄期女性在基因型频率分布显示出明显区别。该地区民族构成以汉族和哈萨克族为主导, 亦涵盖回族、维吾尔族等多个民族群体。其族群组成及民族遗传融合程度等方面与南方区域均有明显不同, 可能源于遗传因素与环境条件长期相互影响的综合效应^[26]。这与伊犁州汉族与其他少数民族(如哈萨克族、维吾尔族)之间通婚相对较少, 导致基因融合度不高有关。

育龄期女性 MTHFR 基因 C677T 位点的多态性变异可能与子代 NTDs 发生具有潜在关联。育龄期女性 MTHFR 基因 C677T 位点呈现 CT 型或 TT 型, 可能引发叶酸代谢紊乱。科学补充叶酸能有效降低新生儿出现神经管畸形的发病率, 针对育龄期女性尤其是携带叶酸代谢障碍基因型(CT 型与 TT 型)尤为重要。已有研究表明, 每日 0.4 mg 叶酸可以使神经管缺陷的发生风险下降 72%^[27]。根据指南, 不推荐女性仅在孕期增补叶酸而不注意备孕期的增补, 同时也不建议为预防不良妊娠结果在整个孕期持续增补, 而是建议个体化的精准补充: 针对本研究中 CC 型(标准代谢型)占比为 33.8%, 根据指南^[1]只要在孕前 3 个月和孕早期 3 个月每日增补叶酸 0.4 mg, 孕中、晚期可以通过膳食摄取叶酸即可; CT 型(次优代谢型), 占比为 45.4%, 在孕前 3 个月和与孕中、晚期每日增补叶酸 0.4 mg, 在孕早期 3 个月每日增补叶酸 0.8

mg; TT 型(低效代谢型)占比为 20.8%, 其在孕前 3 个月、孕早期 3 个月每日增补叶酸 0.8 mg, 孕中、晚期每日增补叶酸 0.4 mg。而针对叶酸代谢障碍人群, 应根据其基因型和饮食习惯调整叶酸补充剂量。

综上所述, 本研究探讨了 MTHFR 基因 C677T 位点基因型在新疆伊犁州及我国其他地区育龄期女性中的多态性分布, 以及汉族和其他少数民族中基因频率的差异, 旨在揭示我国各地和各民族育龄期女性叶酸代谢能力的差异, 为迄今为止覆盖面较广、样本量较大的分析性研究。但也存在一定的局限性, 尤其大样本统计数据尚不充足; 对于其他少数民族的统计还不够精细、全面; 受限于样本规模未能对各族群进行更深入的分层次对比, 导致除汉族外各民族的叶酸基因遗传特性分析仍显欠缺; 另外对于影响叶酸代谢的 MTRR A66G、MTHFR A1298C 等基因也没有进行研究。

利益冲突: 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国临床合理补充叶酸多学科专家共识[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2020, 12(11): 19-37.
- [2] AL MUTAIRI F. Hyperhomocysteinemia: clinical insights[J]. J Cent Nerv Syst Dis, 2020, 12: 1179573520962230.
- [3] DAI C, FEI Y, LI J, et al. A novel review of homocysteine and pregnancy complications[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 6652231.
- [4] NADERI N, HOUSE J D. Recent developments in folate nutrition [J]. Adv Food Nutr Res, 2018, 83: 195-213.
- [5] DE-REGIL L M, PEÑA-ROSAS J P, FERNÁN-DEZ-GAXIOLA A C, et al. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015 (12): CD007950.
- [6] 林焯, 吴昊, 徐雪琴, 等. 温州地区 2 743 例育龄女性 MTHFR C677T 基因多态性分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2024, 32(3): 593-596.
- [7] 黄卫彤, 覃卫娟, 李筱瑜. 1 338 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.
- [8] 汪波, 范利平, 史德宝, 等. 安徽地区汉族孕妇人群 MTHFR 基因多态性研究[J]. 临床输血与检验, 2017, 19(6): 581-584.
- [9] 张如婧, 廖常希, 徐美妹, 等. 莆田地区育龄女性 MTHFR C677T 基因多态性及血清 HCY 水平相关性分析[J]. 福建医科大学学报, 2022, 56(1): 61-65.
- [10] 邢焕霞, 付敏, 李朋斌, 等. 廊坊地区 3326 例孕妇 MTHFR 与 MTRR 基因多态性与胎儿唐氏综合征高风险的关系研究[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(23): 5521-5523.
- [11] 郭婷婷, 刘芳, 归婧, 等. 郑州市中原区汉族育龄女性 MTHFR 和 MTRR 基因多态性[J]. 基础医学与临床, 2020, 40(2): 215-218.
- [12] 杨晓黎, 郑晓华, 高玉兰, 等. 西藏昌都市藏族育龄妇女 MTHFR 和 MTRR 与不良妊娠结局关系的研究[J]. 重庆医学, 2019, 48(19): 3275-3279.
- [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.
- [14] 李卉, 江雨霏, 高唐鑫子, 等. 武汉地区育龄期汉族女性叶酸代谢相关酶基因多态性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(20): 2473-2476, 2480.
- [15] 方莉, 母春兰, 张玲琳, 等. 四川东北部地区孕妇 MTHFR C677T 基因多态性分布研究[J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(4): 1820-1824.
- [16] 刘菁, 郑丹, 袁燕萍, 等. 贵阳市育龄女性 MTHFR 和 MTRR 基因多态性与自然流产的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(3): 541-543.
- [17] 徐永华, 刘艳秋, 张兆振, 等. 江西地区育龄女性 HCY 水平及其亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性分析[J]. 江西医药, 2020, 55(2): 163-165.
- [18] 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.
- [19] 纪恺, 朱焱. 新疆昌吉地区育龄女性 MTHFR 基因 C677T 位点多态性分布及其与不良妊娠结局关系[J]. 中国计划生育学杂志, 2024, 32(6): 1453-1456.
- [20] 蔡宇庭, 任付佳. 杭州市育龄女性亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性分析[J]. 中国现代医生, 2023, 61(7): 29-31.
- [21] 方绮雯, 刘振球, 王俊, 等. 上海地区孕妇 MTHFR C677T 基因多态性与血浆同型半胱氨酸水平的关联性分析[J]. 中华疾病控制杂志, 2017, 21(7): 702-705.
- [22] 刘陈. 苏州地区妊娠妇女亚甲(下转第 149 页)