

双亲 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与子代神经管畸形易感性的关系

刘铁诚 王志萍 赵仲堂

【摘要】 目的 定量评价双亲 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因 C677T 多态性与子代神经管畸形(NTDs)发生的关联性及其强度,为利用双亲 MTHFR 677 位点基因型预测和评价子代 NTDs 的发病风险提供依据。方法 制定原始文献的纳入和排除标准及检索策略。检索中外数据库,收集有关亲代 MTHFR 基因 C677T 多态性与 NTDs 相关性的研究报告,按照 MTHFR 基因 677 位点基因型分类,分别整理子代患 NTDs 的双亲基因型频数数据,应用 RevMan 5.0 软件对各文献进行异质性检验和 Meta 分析,得出合并后的 OR 值及其 95%CI。结果 共 33 篇文献符合纳入标准。数据合并结果显示,母亲 MTHFR 基因 677 位点 TT/CC、CT/CC 基因型频率与子代 NTDs 易感性之间有统计学意义,OR 值(95%CI)分别为 1.68(1.32~2.14)、1.20(1.07~1.35);父亲 MTHFR 基因 677 位点 TT/CC、CT/CC 基因型频率与子代 NTDs 易感性有统计学意义,OR 值(95%CI)分别为 1.38(1.08~1.76)、1.32(1.13~1.55)。结论 双亲 MTHFR 基因 C677T 多态性均是子代 NTDs 发病的重要危险因素。

【关键词】 神经管畸形;基因多态性;5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶;Meta 分析

Meta analysis on the association between parental 5, 10-methylenetrahydrofolate reeducates C677T polymorphism and the neural tube defects of their offspring Liu Tie-cheng, WANG Zhi-ping, ZHAO Zhong-tang. Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Shandong University, Jinan 250012, China

Corresponding author: WANG Zhi-ping, Email: zhipingw@sdu.edu.cn

This work was supported by a grant from the National Science and Technology Support Projects for the "Eleventh Five-Year Plan" of China (No. 2006BAI05A01).

【Abstract】 Objective To explore the relationship between 5, 10-methylenetrahydrofolate reeducates gene polymorphism of the parents and the susceptibility to their offspring having neural tube defects. To forecast and evaluate the onset risk of neural tube defects (NTDs) on the basis of 5, 10-methylenetrahydrofolate reeducates (MTHFR) C677T polymorphism on parents of the patients. **Methods** Electronic search strategy was carried out among the five databases from home and abroad to collect qualified research papers, according to the inclusion and exclusion criteria. Case-control studies on association between MTHFR polymorphism and susceptibility to NTDs were collected and divided into two groups as mothers and fathers. The combined OR values and their 95% CI were calculated with Review Manager 5.0. **Results** 33 eligible studies were included. Statistics of the combined data showed a significant difference between the mothers with NTDs offspring carrying TT/CC, CT/CC of MTHFR gene C677T and controls. The pooled OR (95% CI) were 1.68 (1.32-2.14) and 1.20 (1.07-1.35) respectively. These was a significant difference between the fathers of the offspring with NTDs that carrying of TT/CC, CT/CC of MTHFR gene C677T and controls. The pooled ORs (95% CI) were 1.38 (1.08-1.76) and 1.32 (1.13-1.55) respectively. **Conclusion** The results suggested that the paternal and maternal MTHFR gene C677T polymorphism were risk factors to NTDs.

【Key words】 Neural tube defects; Genetic polymorphism; 5, 10-Methylenetrahydrofolate reeducates; Meta analysis

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.01.015

基金项目:“十一五”国家科技支撑计划(2006BAI05A01)

作者单位:250012 济南,山东大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学研究所

通信作者:王志萍, Email: zhipingw@sdu.edu.cn

5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)是甲硫氨酸-叶酸代谢过程中的一个关键酶^[1]。MTHFR 基因 C677T 突变是目前发现的 MTHFR 基因中最常见的突变位点。该位点突变可导致 MTHFR 热稳定性降低,酶活性下降,使同型半胱氨酸(Hcy)和叶酸的新陈代谢受损^[2],造成叶酸水平降低及高同型半胱氨酸血症^[3]。多项研究表明妇女血浆 Hcy 水平上升和叶酸水平降低与神经管畸形(NTDs)发病相关^[3-5],父亲或母亲携带 MTHFR 基因 C677T 突变基因型可增加子代 NTDs 发生的危险性。探讨双亲 MTHFR 基因 C677T 突变与子代 NTDs 的关系,既可以从 Hcy 角度为 NTDs 的病因学研究提供依据,又可从遗传学角度预测和评价子代 NTDs 的发病风险,为从基因水平预防 NTDs 提供理论依据。目前国内外关于亲代 MTHFR 基因 C677T 多态性与子代 NTDs 发病风险关系的研究中,各项研究间风险值相差较大且研究结果不尽一致。因此,本研究利用 Meta 分析的方法对已有报道进行综合定量分析。

资料与方法

1. 资料来源:通过网络检索中国期刊全文数据库(1994—2009年)、中文科技期刊数据库(1994—2009年)、万方数据库[中国数字化期刊(1994—2009年)、中国学位论文全文数据库(1994—2009年)]、中国生物医学文献数据库(1994—2009年)、PubMed 数据库(1994—2009年),收集相关文献。

2. 检索策略:上述 5 种中文文献数据库采用检索策略分别为“主题为神经管畸形”或者“主题为神经管缺陷”或者“主题为神经管缺损”并且“主题为亚甲基四氢叶酸还原酶”;“(题名或关键词=神经管畸形)+(题名或关键词=神经管缺陷)+(题名或关键词=神经管缺损)*(题名或关键词=亚甲基四氢叶酸还原酶)*全部期刊*年=1994—2009”;“(题名或关键词为“神经管畸形”)或者(题名或关键词为“神经管缺陷”)或者(题名或关键词为“神经管缺损”)并且(题名或关键词为“亚甲基四氢叶酸还原酶”)”;“(全部字段:神经管畸形 or 全部字段:神经管缺陷 or 主题词:神经管缺损/全部树/全部副主题词) and (全部字段:亚甲基四氢叶酸还原酶)”。在 PubMed 数据库,以“humans”为限制条件,检索“(“Neural Tube Defects” [Mesh] OR NTDs) AND (“Methylenetetrahydrofolate Reductase (NADPH2)” [Mesh] OR MTHFR)”。

3. 文献纳入和排除标准:

(1)纳入标准:①原始资料为已公开发表的中英文文献;②内容为涉及子代 NTDs、母亲和(或)父亲的 MTHFR C677T 基因型频数和(或)等位基因频率的人群研究;③研究类型为病例对照研究,原始文献有严格的对照,且有两组人群的基本构成信息;④各文献提供病例组和对照组 677 位点 TT、CT 和 CC 的基因型频数,可计算 OR 值及 95%CI。

(2)排除标准:①研究人群的样本有重复的文献;②无同时包括 NTDs、MTHFR C677T 基因型频数和(或)等位基因频率等信息的文献;③无出现母亲和(或)父亲 MTHFR C677T 位点各基因型原始数据的文献;④病例组所研究的疾病同时包括 NTDs 和其他疾病的文献。

4. 统计学分析:采用软件 Excel 2003 编辑公式,对各组数据的对照组进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验。采用 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。对各文献结果进行异质性检验,若各研究结果间无统计学异质性($P>0.05$),则采用固定效应模型进行数据合并,若结果间有统计学异质性($P<0.05$),则采用随机效应模型进行数据合并。将生育 NTDs 子代的母亲和父亲 MTHFR 基因变异纯合型(TT)和变异杂合型(CT)基因频数分别与野生纯合型(CC)基因型频数的 OR 值作为效应合并值,计算合并效应 OR 值及 95%CI,绘制 Meta 分析森林图。使用 Stata 9.2 软件对 Meta 分析的结果采取逐一剔除的办法进行敏感性分析。采用 RevMan 5.0 软件绘制漏斗图,使用 Stata 9.2 软件进行 Harbord 检验(校正的 Egger's 检验)^[6]以评估发表偏倚。

结果

1. 文献检索:按照检索策略共检索到 336 篇文章,其中中文文献 56 篇,英文文献 280 篇。通过阅读文献标题和摘要,初筛获得 136 篇文献。阅读全文后,由于以下原因共剔除 103 篇文献:①同一作者的多篇文章或多个作者的文章所研究的人群有重复(17 篇文献);②病例组所研究的疾病同时包括 NTDs 和其他出生缺陷疾病(37 篇文献);③双亲 MTHFR 基因 C677T 位点多态性的分布频数具体数据不清(99 篇文献)。共 33 篇文献进入 Meta 分析^[7-39],其中中文文献 4 篇^[19, 20, 34, 39],英文文献 29 篇^[7-18, 21-33, 35-38]。33 篇文献研究母亲 MTHFR 基因 C677T 多态性与子代 NTDs 的关系,其中病例组母亲(子代 NTDs)2729 例,对照组母亲 4337 例;33 篇文献中 14 篇^[7, 8, 10, 12, 15, 17, 20, 23, 25, 28, 29, 31, 33, 35]研究父亲 MTHFR 基

因 C677T 多态性与子代 NTDs 关系的文献中,其中病例组父亲(子代 NTDs)1195 例,对照组父亲 2752 例(表 1)。

表 1 纳入文献相关信息

编号	第一作者	文献发表年份	研究对象	病例数	对照数	P 值*
1	Papapetrou ^[7]	1996	母亲	36	119	0.68
			父亲	26	119	0.68
2	Speer ^[8]	1997	母亲	65	65	0.79
			父亲	55	55	0.87
3	Molloy ^[9]	1998	母亲	82	261	0.20
4	van der Put ^[10]	1998	母亲	100	403	0.62
			父亲	86	403	0.62
5	Shields ^[12]	1999	母亲	218	242	0.43
			父亲	218	242	0.43
6	Christensen ^[11]	1999	母亲	62	90	0.40
7	Yu ^[18]	2000	母亲	42	24	2.81
8	Lucock ^[16]	2000	母亲	19	31	0.95
9	Davalos ^[15]	2000	母亲	68	101	0.81
			父亲	39	101	0.81
10	Volcik ^[17]	2000	母亲	214	112	0.98
			父亲	99	112	0.98
11	Akar ^[13]	2000	母亲	49	76	0.11
12	朱慧萍 ^[20]	2000	母亲	36	89	0.65
			父亲	36	89	0.65
13	郭晓霞 ^[19]	2000	母亲	20	149	0.76
14	Barber ^[4]	2000	母亲	87	87	0.014
15	Martinezde Villarreal ^[21]	2001	母亲	36	31	0.48
16	Garcia-Fragoso ^[23]	2001	母亲	37	100	1.30
			父亲	36	100	1.30
17	Cunha ^[22]	2002	母亲	21	75	0.97
18	Perez ^[26]	2002	母亲	131	126	0.89
19	Gonzalez-Herrera ^[24]	2002	母亲	60	110	0.75
20	Parle-McDermott ^[25]	2003	母亲	274	255	0.47
			父亲	274	255	0.47
21	Pietrzyk ^[27]	2003	母亲	106	100	0.89
22	Rampersaud ^[28]	2003	母亲	155	195	0.53
			父亲	122	195	0.53
23	Felix ^[30]	2004	母亲	41	44	0.21
24	Relton ^[29]	2004	母亲	186	512	0.22
			父亲	88	578	0.55
25	Gos ^[31]	2004	母亲	34	262	0.53
			父亲	26	262	0.53
26	Sadewa ^[32]	2004	母亲	8	47	0.52
27	Boduroglu ^[33]	2005	母亲	80	93	0.78
			父亲	72	93	0.78
28	Zheng ^[34]	2005	母亲	50	40	0.31
29	Grandone ^[35]	2006	母亲	57	143	0.18
			父亲	18	143	0.18
30	Munoz ^[36]	2007	母亲	118	112	0.83
31	Candito ^[37]	2008	母亲	71	61	0.61
32	Shang ^[38]	2008	母亲	37	80	0.72
33	王芳 ^[39]	2008	母亲	99	99	0.41

注: * Hardy-Weinberg 平衡定律检验,当 P>0.05 时,说明群体基因遗传平衡,数据来自同一蒙德尔群体

2. Hardy-Weinberg 平衡定律检验:除一篇文献^[14]的对照组检验 P<0.05 外,其他文献均 P>0.05,符合

Hardy-Weinberg 平衡定律,具有群体代表性(表 1)。

3. 入选文献的异质性检验:①母亲 MTHFR 基因 677 位点多态性:TT/CC 基因型与子代 NTDs 关系的 $\chi^2=59.70, P=0.002$,各项研究间的异质性有统计学意义,采用随机效应模型进行数据合并;CT/CC 基因型与子代 NTDs 关系的 $\chi^2=39.03, P=0.18$,各项研究间不存在统计学异质性,采用固定效应模型进行数据合并。②父亲 MTHFR 基因 677 位点多态性:TT/CC 和 CT/CC 基因型与子代 NTDs 关系研究的 χ^2 分别为 9.57 和 13.07, P 值分别为 0.73 和 0.44,各项研究的异质性无统计学意义,采用固定效应模型进行数据合并(表 2)。

表 2 文献的异质性检验结果

MTHFR C677T 基因型	χ^2 值	P 值	效应模型
母亲			
TT/CC	59.70	0.002	随机效应模型
CT/CC	39.03	0.18	固定效应模型
父亲			
TT/CC	9.57	0.73	固定效应模型
CT/CC	13.07	0.44	固定效应模型

注: TT:C677T 变异纯合型; CT:C677T 变异杂合型; CC:C677T 野生纯合型

4. Meta 分析:

(1) 母亲 MTHFR 基因 C677T 多态性与子代 NTDs 的关系:母亲 MTHFR 基因 677 位点 TT/CC 和 CT/CC 基因型与子代 NTDs 易感性的 OR 值(95%CI) 分别为 1.68(1.32~2.14)和 1.20(1.07~1.35),总体效应检验 Z 值分别为 4.20 和 3.22, P 值分别为 < 0.001 和 0.001,说明母亲 MTHFR 基因 677 位点的基因突变与子代 NTDs 易感性有统计学关联(图 1、2)。

按研究对象是否为国内人群进行分类分析。结果发现,我国和国外人群妇女的 MTHFR 基因 C677T 突变与子代 NTDs 易感性间均有统计学关联。我国妇女 MTHFR 基因 677 位点 TT/CC 和 CT/CC 基因型频率使其子代发病风险分别增加 2.90 倍和 1.97 倍,其 95%CI 分别为 1.84~4.58 和 1.32~2.93;而国外人群 TT/CC 和 CT/CC 基因型频率使其子代发病风险分别增加 1.50 倍和 1.15 倍,其 95%CI 为 1.26~1.78 和 1.02~1.29。

根据研究人群所属地域不同,分别按照亚洲、欧洲、北美洲和南美洲进行分类分析。结果发现亚洲和北美洲妇女 MTHFR 基因 677 位点 TT/CC、CT/CC 基因型频率与子代 NTDs 易感性之间均有统计学关联,其 OR 值(95%CI)分别为亚洲 1.97(1.36~2.85)、1.59(1.20~2.13)和北美洲 1.71(1.25~2.36)、1.36(1.07~1.73)。欧洲妇女该位点 TT/CC 基因型频率

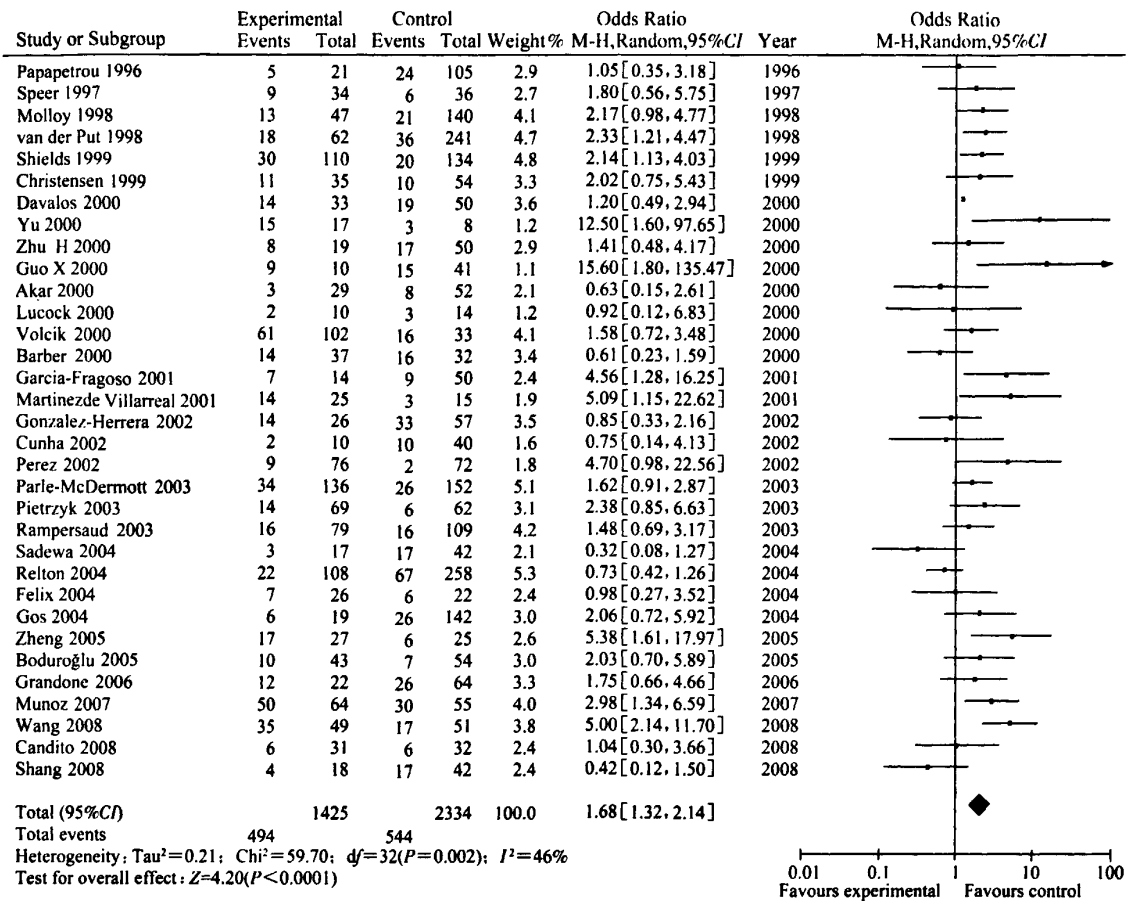


图 1 母亲 MTHFR 基因 677 位点 TT/CC 基因型与子代 NTDs 易感性关系森林图

与子代 NTDs 易感性之间有统计学关联,其 OR 值 (95%CI) 为 1.49 (1.19 ~ 1.86)。南美洲 (均为巴西人群) 妇女该位点 TT/CC、CT/CC 基因型频率与子代 NTDs 易感性之间均没有统计学关联,OR 值分别为 1.60 (95% CI: 0.72 ~ 3.53) 和 0.96 (95% CI: 0.64 ~ 1.44)。

(2) 父亲 MTHFR 基因 C677T 多态性与子代 NTDs 的关系: 父亲 MTHFR 基因 677 位点 TT/CC 和 CT/CC 基因型与子代 NTDs 易感性的 OR 值 (95%CI) 分别为 1.38 (1.08 ~ 1.76) 和 1.32 (1.13 ~ 1.55), 总体效应检验 Z 值分别为 2.56 和 3.44, P 值分别为 0.01 和 0.0006, 说明父亲 MTHFR 基因 C677T 突变与子代 NTDs 易感性之间均有统计学关联 (图 3、4)。进一步分析发现, 该关联性仅见于欧洲父亲 MTHFR 基因 C677T 位点 TT/CC 和 CT/CC 基因型频率与子代 NTDs 易感性 (TT/CC: OR=1.45, 95% CI: 1.07 ~ 1.97; CT/CC: OR=1.37, 95% CI: 1.13 ~ 1.67)。

5. 纳入文献质量分析:

(1) 敏感性分析: 对所有纳入文献采取逐一排除

的方法进行敏感性分析, 结果显示任意一项研究被排除后在相应的效应模型中, 每组 OR 值都比较接近并且与总 OR 值相近, 提示不存在需要剔除的强影响研究。

(2) 发表偏倚分析: 所有纳入 Meta 分析的文献均为病例对照研究。按照研究关系分为母亲、父亲 MTHFR 基因 C677T 多态性与子代 NTDs 的关系两组, 分别绘制漏斗图, 评价各研究间的发表偏倚 (图 5)。各个漏斗图均呈对称的倒漏斗状, 文献主要分布在漏斗上部, 说明样本量较大, 各研究间的发表偏倚较小。图 5A 中存在散在图形左右分布不均, 并出现左下部缺角, 提示可能存在一定发表偏倚。使用 Stata 9.2 软件进行 Harbord 检验。结果显示, 各种模型的 P 值均 > 0.05, 95%CI 均包括 0, 说明纳入文献发表偏倚较小 (表 3)。

讨 论

本文采用 Meta 分析方法对入选的 33 篇关于双亲 MTHFR 基因 C677T 与子代 NTDs 易患性的文献

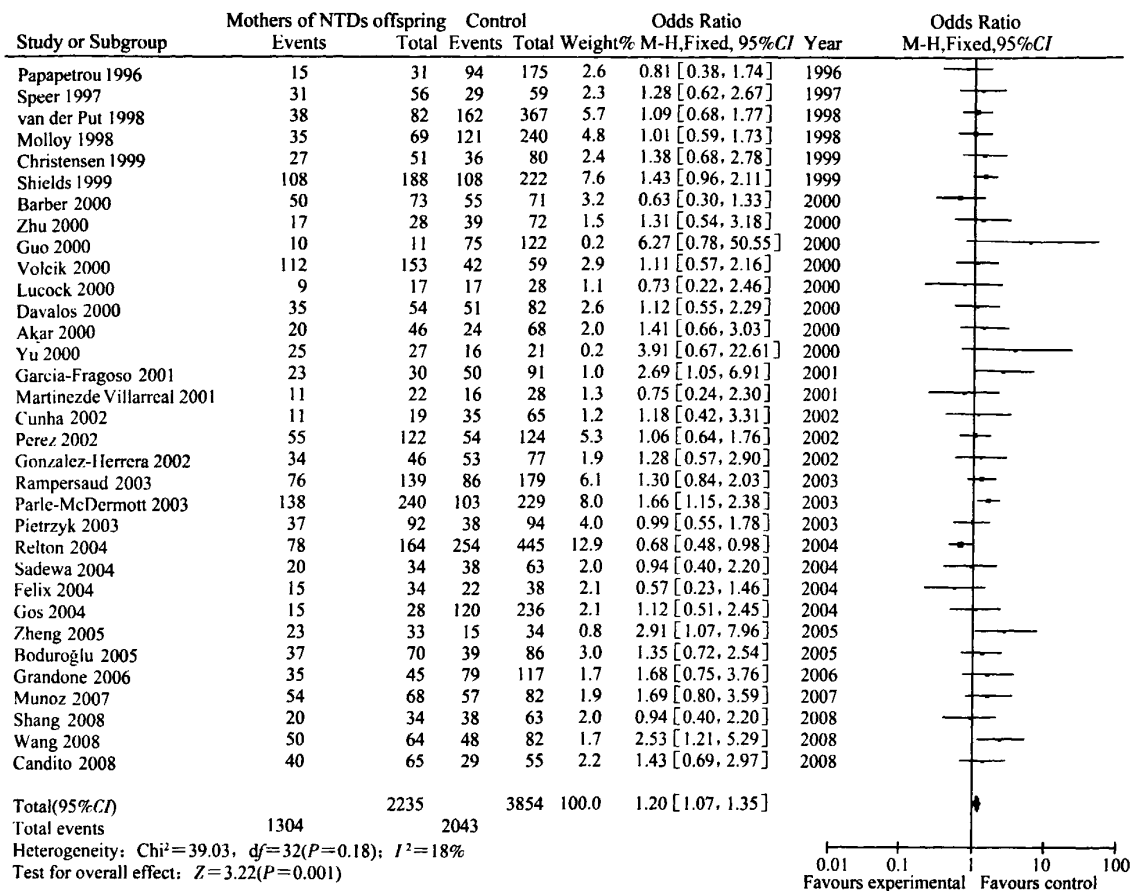


图2 母亲MTHFR 基因677 位点CT/CC 基因型与子代NTDs 易感性关系森林图

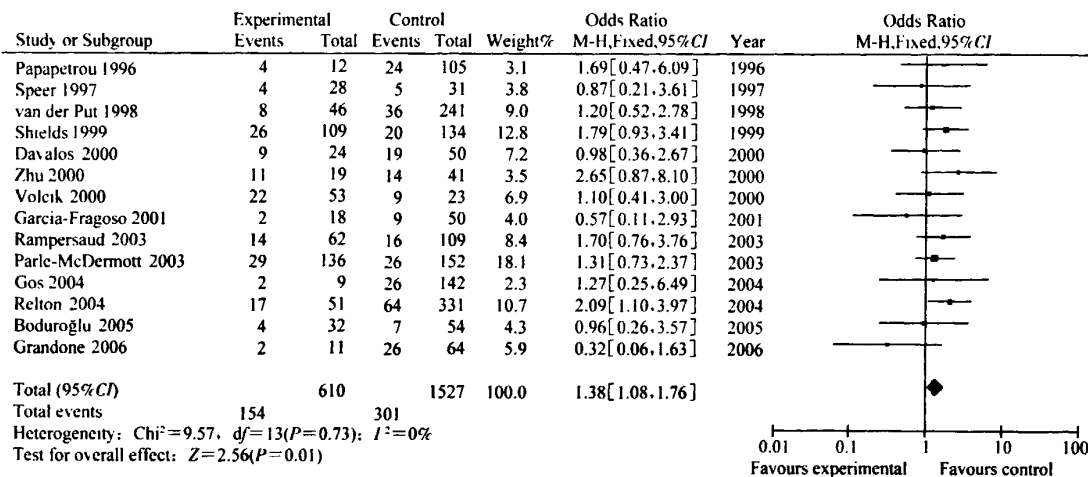


图3 父亲MTHFR 基因677 位点TT/CC 基因型与子代NTDs 易感性关系森林图

表3 发表偏倚的Harbord 检验结果

MTHFR C677T 基因型	t 值	P 值	95%CI
母亲			
TT/CC	0.71	0.484	-1.102 ~ 2.276
CT/CC	1.03	0.309	-0.576 ~ 1.760
父亲			
TT/CC	-1.91	0.081	-2.854 ~ 0.190
CT/CC	-1.72	0.111	-2.851 ~ 0.333

进行了综合定量评价。其中母亲MTHFR 基因C677T 位点TT/CC 和CT/CC 基因型与子代NTDs 的易感性OR 值(95%CI) 分别为1.68(1.32 ~ 2.14) 和1.20(1.07 ~ 1.35); 父亲MTHFR 基因C677T 的TT/CC 和CT/CC 基因型与子代NTDs 的易感性OR 值(95%CI) 分别为1.38(1.08 ~ 1.76) 和1.32(1.13 ~

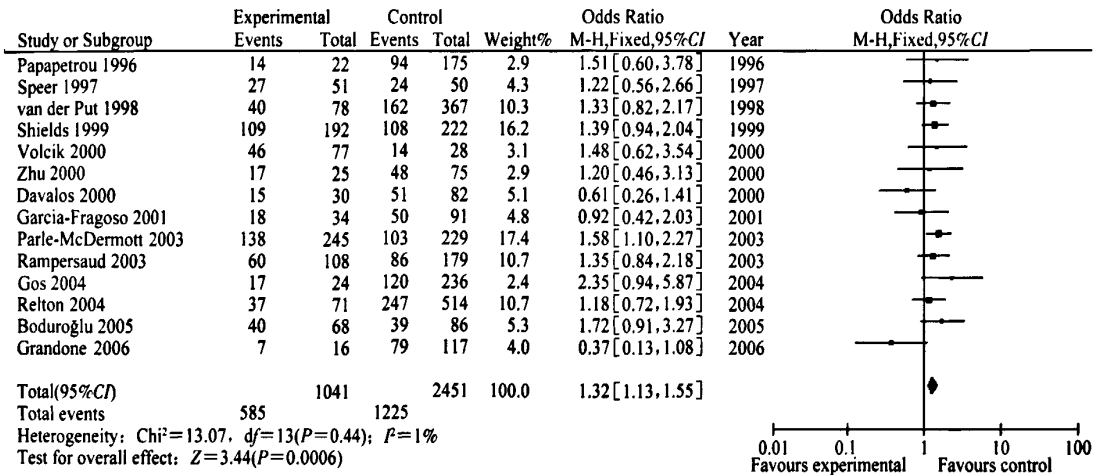
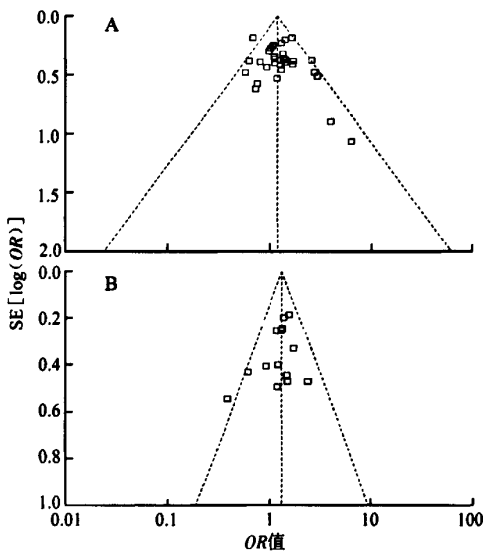


图4 父亲 MTHFR 基因 677 位点 CT/CC 基因型与子代 NTDs 易感性关系森林图



注: A: 母亲 MTHFR 基因 677 位点 TT/CC、CT/CC 基因型与子代 NTDs 关系; B: 父亲 MTHFR 基因 677 位点 TT/CC、CT/CC 基因型与子代 NTDs 关系

图5 MTHFR 基因 C677T 多态性与 NTDs 关系的文献漏斗图

1.55)。说明亲代 MTHFR 基因 C677T 位点 TT/CC 和 CT/CC 基因型是子代 NTDs 易感性的一个危险因素。Botto 和 Yang^[2] Meta 分析结果显示, 母亲 MTHFR 基因 C677T 位点纯合突变和杂合突变可使子代 NTDs 发病风险增加 2.04 倍和 1.19 倍, OR 值 (95% CI) 分别为 2.04 (1.49 ~ 2.81) 和 1.19 (0.96 ~ 1.47) (纳入 1995—1999 年 8 篇文献); 该位点父亲 TT/CC 和 CT/CC 基因型与子代 NTDs 发病风险无关联, OR 值 (95% CI) 分别为 1.18 (0.65 ~ 2.12) 和 1.36 (0.96 ~ 1.91) (纳入 1995—1998 年 5 篇文献)。Blom 等^[40] 对该位点基因突变与子代 NTDs 易感性进行定量分析。结果表明, 母亲 MTHFR 基因 C677T 位点

TT/CC 和 CT/CC 基因型与子代 NTDs 发病风险的 OR 值 (95% CI) 分别为 1.6 (1.3 ~ 2.0) 和 1.1 (1.0 ~ 1.3) (纳入 1995—2006 年 23 篇文献); 父亲 TT/CC 基因型的 OR 值 (95% CI) 为 1.2 (1.0 ~ 1.6) (纳入 1995—2006 年 13 篇文献)。表明母亲 MTHFR 基因 C677T 位点突变的发病风险较前一次 Meta 分析结果相对减小, 但发现父亲该位点基因突变与子代 NTDs 发病风险之间的关联性。本文 Meta 分析纳入 1996—2008 年 33 篇文献。结果表明, 母亲 MTHFR 基因 C677T 纯合突变型发病风险合并 OR 值为 1.68, 父亲该位点的基因突变也与子代 NTDs 发病风险之间存在关联性。上述 3 次 Meta 分析结果显示, 随着纳入文献数量的增加, 亲代基因型与子代 NTDs 发病风险的合并效应呈逐渐减小并趋于稳定的趋势, 即 proteus phenomenon^[41]。该现象可能与以下原因相关: 3 次 Meta 分析所纳入的分析文献逐渐增多, 样本含量的增大增加了研究效率, 使合并效应 (发病风险) 逐渐趋于真实效应。另一方面可能随着研究的深入, 更多国家和地区的研究结果被发表, 由于 MTHFR 基因 C677T 多态性在不同国家和民族的人群中分布不同所致。

地域不同母亲或父亲 MTHFR 基因 C677T 位点多态性与子代 NTDs 发病风险不同。我国母亲 MTHFR 基因 677 位点多态性与其子代 NTDs 的易感性处于较高水平, 子代发病风险增加了 2.90 倍。亚洲、欧洲、北美洲妇女该位点基因多态性也增加了子代 NTDs 发病风险。另外, 欧洲父亲 MTHFR 基因 677 位点多态性也可使其子代 NTDs 发病风险增加。由于文献的代表性尚不足, 如南美洲人群主要为巴西的文献资料, 亚洲人群中除中国以外仅包含

土耳其和印度尼西亚的文献报道等,因此,不同人群母亲或父亲MTHFR基因C677T位点多态性与子代NTDs易感性关系尚需进一步研究。

有研究表明,MTHFR基因C677T位点突变将导致MTHFR热稳定性降低,使酶活性下降。相对于正常的CC基因型,纯合的TT基因型MTHFR活性在37℃降低50%~60%,从而使叶酸和Hcy的新陈代谢受损^[2]。而NTDs患儿母亲血中Hcy水平轻度升高,怀孕期间母体Hcy浓度的增高可干扰神经管的闭合^[3]。因此研究母亲MTHFR基因677位点多态性与子代NTDs易感性的关系,将为解释NTDs的病因提供相关依据。本研究结果显示,MTHFR基因C677T位点纯合变异的妇女,生育NTDs子代的风险将比野生纯合型的妇女上升68%。其中携带MTHFR基因C677T突变基因型的中国母亲发病风险高于其他国家发病风险,也高于由发表文献合并的平均发病风险。因此MTHFR基因C677T位点突变基因型的妇女尤其是中国妇女应更加注意围孕期保健和孕期健康检查等问题。

以往研究显示,NTDs父母双方纯合突变率都高于对照人群。由于MTHFR基因位于常染色体,理论上认为,亲代将任何一条染色体上的等位基因传给子代的概率各为50%。对于子代个体而言,来自母亲和父亲的等位基因有同等意义。当父母基因型分别为:双方均为杂合突变;一方杂合突变另一方纯合突变;双方均为纯合突变时,后代是纯合突变的概率分别是25%、50%和100%^[20]。有研究显示,MTHFR基因C677T位点纯合突变的子代患NTDs的风险将上升90%[OR值及95%CI为1.9(1.6~2.2)]^[40]。鉴于目前尚没有联合父母亲MTHFR基因677位点基因型评价子代NTDs发病风险的研究,因此关注父母亲的MTHFR基因677位点的基因型突变情况,无疑将对评估子代NTDs的发病风险、从基因水平预防NTDs起着重大的意义。

综上所述,Meta分析结果表明双亲MTHFR C677T位点突变是子代NTDs易感性的一个危险因素。由于NTDs的发生是多病因作用的结果,今后研究设计中应关注双亲MTHFR基因C677T多态性对子代NTDs发病风险的联合作用、双亲MTHFR基因C677T多态性与其他基因或者环境因素之间的交互作用以及双亲叶酸水平与MTHFR基因C677T多态性之间的交互作用在子代NTDs易感性中的作用。另外,不同民族、不同地区人群MTHFR基因C677T多态性与NTDs易感性的关系也需要进一步

研究。

参 考 文 献

- [1] Sheth JJ, Sheth FJ. Gene polymorphism and folate metabolism: a maternal risk factor for Down syndrome. *Indian Pediatr*, 2003, 40(2):115-123.
- [2] Botto LD, Yang Q. 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am J Epidemiol*, 2000, 151(9):862-877.
- [3] Steegers-Theunissen RP, Boers GH, Trijbels FJ, et al. Maternal hyperhomocysteinemia: a risk factor for neural-tube defects? *Metabolism*, 1994, 43(12):1475-1480.
- [4] Kirke PN, Molloy AM, Daly LE, et al. Maternal plasma folate and vitamin B₁₂ are independent risk factors for neural tube defects. *Q J Med*, 1993, 86(11):703-708.
- [5] van der Put NM, Thomas CM, Eskes TK, et al. Altered folate and vitamin B₁₂ metabolism in families with spina bifida offspring. *QJM*, 1997, 90(8):505-510.
- [6] Harbord RM, Egger M, Sterne JA. A modified test for small-study effects in meta-analyses of controlled trials with binary endpoints. *Stat Med*, 2006, 25(20):3443-3457.
- [7] Papapetrou C, Lynch SA, Burn J, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and neural tube defects. *Lancet*, 1996, 348(9019):58.
- [8] Speer MC, Worley G, Mackey JF, et al. The thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) is not a major risk factor for neural tube defect in American Caucasians. The NTD Collaborative Group. *Neurogenetics*, 1997, 1(2):149-150.
- [9] Molloy AM, Mills JL, Kirke PN, et al. Low blood folates in NTD pregnancies are only partly explained by thermolabile 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase: low folate status alone may be the critical factor. *Am J Med Genet*, 1998, 78(2):155-159.
- [10] van der Put NM, Gabreels F, Stevens EM, et al. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? *Am J Hum Genet*, 1998, 62(5):1044-1051.
- [11] Christensen B, Arbour L, Tran P, et al. Genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase, folate levels in red blood cells, and risk of neural tube defects. *Am J Med Genet*, 1999, 84(2):151-157.
- [12] Shields DC, Kirke PN, Mills JL, et al. The "thermolabile" variant of methylenetetrahydrofolate reductase and neural tube defects: an evaluation of genetic risk and the relative importance of the genotypes of the embryo and the mother. *Am J Hum Genet*, 1999, 64(4):1045-1055.
- [13] Akar N, Akar E, Deda G, et al. Spina bifida and common mutations at the homocysteine metabolism pathway. *Clin Genet*, 2000, 57(3):230-231.
- [14] Barber R, Shalat S, Hendricks K, et al. Investigation of folate pathway gene polymorphisms and the incidence of neural tube defects in a Texas hispanic population. *Mol Genet Metab*, 2000, 70(1):45-52.
- [15] Davalos IP, Olivares N, Castillo MT, et al. The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene in Mexican mestizo neural-tube defect parents, control mestizo and native populations. *Ann Genet*, 2000, 43(2):89-92.
- [16] Luccock M, Daskalakis I, Briggs D, et al. Altered folate metabolism

- and disposition in mothers affected by a spina bifida pregnancy: influence of 677C → T methylenetetrahydrofolate reductase and 2756A → G methionine synthase genotypes. *Mol Genet Metab*, 2000, 70(1):27-44.
- [17] Volcik KA, Blanton SH, Tyerman GH, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and spina bifida: evaluation of level of defect and maternal genotypic risk in Hispanics. *Am J Med Genet*, 2000, 95(1):21-27.
- [18] Yu JM, Chen BB, Zhang GY, et al. The 677C → T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in five Chinese ethnic groups. *Hum Hered*, 2000, 50:268-270.
- [19] Guo XX, Gao YY, Zhan SY, et al. A case-control study of MTHFR polymorphism and neural tube defects. *Chin J Dis Control Prev*, 2000, 4(3):217-219. (in Chinese)
郭晓霞, 高原原, 詹思廷, 等. 5, 10-亚甲基四氢叶酸还原酶多态性和神经管畸形的病例对照研究. *疾病控制杂志*, 2000, 4(3):217-219.
- [20] Zhu HP, Li Z. MTHFR gene polymorphism and NTD susceptibility in Chinese. *Hereditas*, 2000, 22(4):236-238. (in Chinese)
朱慧萍, 李竹. 中国人MTHFR基因多态性与神经管畸形遗传易感性. *遗传*, 2000, 22(4):236-238.
- [21] Martinezde Villarreal LE, Delgado-Enciso I, Valdez-Leal R, et al. Folate levels and N(5), N(10)-methylenetetrahydrofolate reductase genotype (MTHFR) in mothers of offspring with neural tube defects: a case-control study. *Arch Med Res*, 2001, 32(4):277-282.
- [22] Cunha AL, Hirata MH, Kim CA, et al. Metabolic effects of C677T and A1298C mutations at the MTHFR gene in Brazilian children with neural tube defects. *Clin Chim Acta*, 2002, 318(1-2):139-143.
- [23] Garcia-Fragoso L, Garcia-Garcia I, de la Vega A, et al. Presence of the 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation in Puerto Rican patients with neural tube defects. *J Child Neurol*, 2002, 17(1):30-32.
- [24] Gonzalez-Herrera L, Garcia-Escalante G, Castillo-Zapata I, et al. Frequency of the thermolabile variant C677T in the MTHFR gene and lack of association with neural tube defects in the State of Yucatan, Mexico. *Clin Genet*, 2002, 62(5):394-398.
- [25] Parle-McDermott A, Mills JL, Kirke PN, et al. Analysis of the MTHFR 1298A → C and 677C → T polymorphisms as risk factors for neural tube defects. *J Hum Genet*, 2003, 48(4):190-193.
- [26] Perez AB, D'Almeida V, Vergani N, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): incidence of mutations C677T and A1298C in Brazilian population and its correlation with plasma homocysteine levels in spina bifida. *Am J Med Genet A*, 2003, 119A(1):20-25.
- [27] Pietrzyk JJ, Bik-Multanowski M, Sanak M, et al. Polymorphisms of the 5, 10-methylenetetrahydrofolate and the methionine synthase reductase genes as independent risk factors for spina bifida. *J Appl Genet*, 2003, 44(1):111-113.
- [28] Rampersaud E, Melvin EC, Siegel D, et al. Updated investigations of the role of methylenetetrahydrofolate reductase in human neural tube defects. *Clin Genet*, 2003, 63(3):210-214.
- [29] Relton CL, Wilding CS, Jonas PA, et al. Genetic susceptibility to neural tube defect pregnancy varies with offspring phenotype. *Clin Genet*, 2003, 64(5):424-428.
- [30] Felix TM, Leistner S, Giugliani R. Metabolic effects and the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism associated with neural tube defects in southern Brazil. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2004, 70(7):459-463.
- [31] Gos M, Sliwerska E, Szpecht-Potocka A. Mutation incidence in folate metabolism genes and regulatory genes in Polish families with neural tube defects. *J Appl Genet*, 2004, 45(3):363-368.
- [32] Sadewa AH, Sutomo R, Istiadid M, et al. C677T mutation in the MTHFR gene was not found in patients with frontoethmoidal encephalocele in East Java, Indonesia. *Pediatr Int*, 2004, 46(4):409-414.
- [33] Boduroglu K, Alanay Y, Alikasifoglu M, et al. Analysis of MTHFR 1298A > C in addition to MTHFR 677C > T polymorphism as a risk factor for neural tube defects in the Turkish population. *Turk J Pediatr*, 2005, 47(4):327-333.
- [34] Zheng ML, Bi XY. Study on genotypes of MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MSA2756G in neural tube defects. *Chin J Birth Health Heredity*, 2005, 11:26-28. (in Chinese)
郑梅玲, 毕星宇. 神经管畸形与MTHFR C677T、MTHFR A1298C、MSA2756G基因多态性的相关性研究. *中国优生与遗传杂志*, 2005, 11:26-28.
- [35] Grandone E, Corrao AM, Colaizzo D, et al. Homocysteine metabolism in families from southern Italy with neural tube defects: role of genetic and nutritional determinants. *Prenat Diagn*, 2006, 26(1):1-5.
- [36] Munoz JB, Lacasana M, Cavazos RG, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and the risk of anencephaly in Mexico. *Mol Hum Reprod*, 2007, 13(6):419-424.
- [37] Candito M, Rivet R, Herbeth B, et al. Nutritional and genetic determinants of vitamin B and homocysteine metabolisms in neural tube defects: a multicenter case-control study. *Am J Med Genet A*, 2008, 146A(9):1128-1133.
- [38] Shang Y, Zhao H, Niu B, et al. Correlation of polymorphism of MTHFRs and RFC-1 genes with neural tube defects in China. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2008, 82(1):3-7.
- [39] Wang F, Yang YF, Li PZ. A case-control study on the risk factors of neural tube defects in Shanxi province. *Chin J Epidemiol*, 2008, 29(8):771-774. (in Chinese)
王芳, 杨艳芳, 李佩珍. 山西省神经管畸形影响因素的病例对照研究. *中华流行病学杂志*, 2008, 29(8):771-774.
- [40] Blom HJ, Shaw GM, den Heijer M, et al. Neural tube defects and folate: case far from closed. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7(9):724-731.
- [41] Ioannidis JP, Trikalinos TA. Early extreme contradictory estimates may appear in published research: the proteus phenomenon in molecular genetics research and randomized trials. *J Clin Epidemiol*, 2005, 58(6):543-549.

(收稿日期:2010-05-31)

(本文编辑:张林东)