

- 患病模式及疾病相关性分析[J]. 中国公共卫生, 2019, 35(8): 1003-1005.
- [19] 汤建军, 郝加虎, 韩慧, 等. 蚌埠市中学生手机使用依赖与伤害发生的关系[J]. 中国学校卫生, 2016, 37(2): 208-211.
- [20] 刘福荣, 宋晓琴, 尚小平, 等. 中学生抑郁症状检出率的 meta 分析[J]. 中国心理卫生杂志, 2020, 34(2): 123-128.
- [21] 武海潭, 干敏雷, 尹小俭, 等. 青少年体力活动与抑郁症状的相关性[J]. 中国学校卫生, 2023, 44(5): 672-676.
- [22] 张天成, 张福兰, 熊静梅. 2016 年武陵山区侗族与白族农村青少年健康危险行为及影响因素[J]. 卫生研究, 2018, 47(5): 782-788.
- [23] SVENSSON R, JOHNSON B. Internet use and adolescent drinking: does it matter what young people do online? [J]. Drug Alcohol Depend, 2020, 213

- (16): 108138.
- [24] 归冰, 何影, 卢葳, 等. 青少年饮酒与自伤行为关系[J]. 中国学校卫生, 2021, 42(7): 1052-1055.
- [25] 蒋俊杰, 王旭, 喻婧, 等. 教师关怀行为对中学生学业压力的影响: 睡眠质量的中介作用和生命意义感的调节作用[J]. 心理与行为研究, 2023, 21(2): 260-265.
- [26] 冯永辉, 彭运石. 青少年压力与吸烟行为的关系: 人格与性别的调节作用[J]. 心理与行为研究, 2017, 15(5): 697-701.
- [27] 张金健, 陈红. 江苏高校大学生学业压力与网络成瘾的追踪研究[J]. 中国学校卫生, 2022, 43(4): 574-577.
- [28] 张芳华, 崔艳芳, 李付伟, 等. 压力与青少年外化问题行为: 社会支持的中介作用[J]. 中国健康心理学杂志, 2021, 29(12): 1883-1887.

收稿日期: 2023-01-14

文章编号: 1000-8020(2024)05-0707-04

· 调查报告 ·

MTHFR 和 MTRR 基因多态性与妊娠期高血压疾病的相关性

程瑶¹ 孙国强¹ 杨丽君¹

1 湖北省妇幼保健院, 武汉 430070

摘要:目的 探索 MTHFR 与 MTRR 基因多态性与妊娠期高血压疾病的关联性。方法 选取 2021 年 7 月至 2022 年 12 月武汉市某大型三甲医院的孕产妇作为研究对象, 分为妊娠期高血压患病组(141 例)与对照组(1540 例)。收集孕产妇一般个人信息, MTHFR、MTRR 基因多态性及妊娠期高血压疾病的临床诊断结果。采用 χ^2 检验比较病例组与对照组间基因型的分布差异性, 采用多因素逐步 Logistic 回归分析 MTHFR 与 MTRR 基因多态性与妊娠期高血压疾病的关联性。结果 研究对象年龄(30.55±3.55)岁。MTHFR 基因 C677T 位点的 CT 基因型与 CC 型相比, 发生妊娠期高血压疾病的风险下降($OR=0.57, 95\%CI 0.39\sim 0.84$)。结论 MTHFR(C677T) 基因多态性、孕前体质指数、高血压家族史与妊娠期高血压疾病的发病风险显著相关。

关键词: 妊娠期高血压疾病 MTHFR 基因多态性 MTRR 基因多态性

中图分类号: R714.246

文献标志码: A

DOI: 10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2024.05.004

妊娠期高血压疾病 (pregnancy-induced

hypertension, PIH) 是产科常见的妊娠并发症, 严重威胁孕产妇的生命安全, 并影响宫内胎儿的生长发育, 是导致剖宫产、早产、低出生体重和围生儿死亡等母婴不良出生结局的重要原因之一^[1]。我国妊娠期高血压疾病的发病率约为 1.23%~7.44%^[2], 妊娠期高血压疾病与孕产妇的年龄、体重、高血压家族史、子宫张力、情绪、膳食因素等密切相关^[3-4]。此外, 同型半胱氨酸 (homocysteine,

基金项目: 国家重点研发计划 (No. 2018YFC1004304); 湖北省妇幼保健院科研项目 (No. 2021SFYM007)

作者简介: 程瑶, 女, 博士研究生, 主管技师, 研究方向: 围产流行病学, E-mail: chengyao2014@sina.com

通信作者: 杨丽君, 女, 本科, 副主任护师, 研究方向: 围产期疾病高危人群管理, E-mail: 553717280@qq.com

Hcy)与妊娠期高血压疾病或原发性高血压的关联性已被学者证实。赵芳等^[5]的研究结果表明,与正常妊娠组相比,妊娠期高血压疾病患者的血清 Hcy 水平显著升高;谢铭等^[6]的研究表明,高血清 Hcy 患者高血压的患病风险是 Hcy 正常者的 3.488 倍。然而,同型半胱氨酸代谢受亚甲基四氢叶酸还原酶(methylene-tetrahydrofolate reductase, MTHFR)和甲硫氨酸合成酶还原酶(methionine synthase reductase, MTRR)基因多态性的影响^[7-8]。基因检测作为良好的疾病早期风险预测工具,MTHFR 与 MTRR 基因多态性是否能够辅助妊娠期高血压疾病的风险预测有待进一步研究。因此,本研究旨在探索 MTHFR 与 MTRR 基因多态性与妊娠期高血压疾病的关联性,以期深入研究妊娠期高血压疾病的发病因素,为妊娠期高血压疾病的早诊早治提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 调查对象

本研究计划纳入临床资料完整的单胎孕产妇。选取 2021 年 7 月—2022 年 12 月武汉市某大型三甲医院产科住院的 1681 名孕产妇作为研究对象,年龄(30.55±3.55)岁。其中,病例组 141 例(8.39%),对照组 1540 例(91.61%)。纳入标准:(1)孕前或孕期参与叶酸代谢基因检测,(2)住院患者,(3)单胎;排除标准:临床资料不完整。

研究经湖北省妇幼保健院伦理委员会批准[No. 2021IEC(XM047)],调查对象均知情同意。

1.2 调查方法

孕产妇一般个人信息[包括年龄、孕前体质指数(body mass index, BMI)、孕次与高血压家族

史],MTHFR、MTRR 基因多态性及妊娠期高血压疾病的诊断信息均来源于医院信息系统。MTHFR(C677T)、MTHFR(A1298C)与 MTRR(A66G)基因多态性由医院检验科采用美国 ABI-Q5 实时荧光定量 PCR 检测仪检测。

1.3 判定标准

孕产妇一般个人信息中,孕前 BMI 的计算方式为体重(kg)/[身高(m)]²;高血压家族史为三代直系亲属中有高血压患病。妊娠期高血压疾病包括妊娠期高血压、子痫前期、子痫、妊娠合并原发性高血压、原发性高血压并发子痫前期^[9]。

1.4 统计学分析

数据分析采用 SAS 9.4,病例组与对照组间特征分布的差异性比较采用 χ^2 检验,采用多因素逐步 Logistic 回归分析 MTHFR(C677T)、MTHFR(A1298C)和 MTRR 基因多态性与妊娠期高血压疾病的关联性。 $P<0.05$ 代表差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的一般情况

调查对象中 30~34 岁占比最高(45.87%),但是病例组与对照组年龄差异无统计学意义。由表 1 可见,病例组中孕前超重与肥胖的比例显著高于对照组($\chi^2=26.61, P<0.01$)。此外,病例组与对照组中高血压家族史的分布差异有统计学意义($\chi^2=27.50, P<0.01$)。

2.2 妊娠期高血压病例组与对照组间基因型分布

MTHFR 基因 C677T 位点的 CT 基因型在总人群中的分布频率为 48.25%,病例组 CC 基因型占比高于对照组(46.10% vs 33.90%, $P<0.05$)。

表 1 2021—2022 年武汉某三甲医院孕产妇一般信息与妊娠期高血压的单因素分析[n(r/%)]

变量	对照组	病例组	合计	χ^2 值	P 值
年龄/岁				0.46	0.79
<30	623(40.45)	53(37.59)	676(40.21)		
30~34	704(45.71)	67(47.52)	771(45.87)		
≥35	213(13.83)	21(14.89)	234(13.92)		
孕前体质指数				26.61	<0.01
<18.5	289(18.77)	13(9.22)	302(17.97)		
18.5~23.9	1049(68.12)	89(63.12)	1138(67.70)		
24.0~27.9	168(10.91)	31(21.99)	199(11.84)		
≥28.0	34(2.21)	8(5.67)	42(2.50)		
孕次				0.43	0.81
1	571(37.08)	56(39.72)	627(37.30)		
2	547(35.52)	49(34.75)	596(35.46)		
≥3	422(27.40)	36(25.53)	458(27.25)		
高血压家族史 ⁽¹⁾	191(12.45)	40(28.37)	231(13.79)	27.50	<0.01

注:(1)缺失 6 例

MTHFR 基因 A1298C 位点的 AA 基因型在人群中的分布频率最高 (66.39%), *MTRR* (A66G) 基因的 AA 基因型在人群中的分布频率最高 (57.64%), 但其基因型在病例组与对照组间差异无统计学意义。

2.3 妊娠期高血压疾病的多因素分析

由表 2 可见,调整孕前 BMI 和高血压家族史后, *MTHFR* 基因 C677T 位点与妊娠期高血压相关,与 CC 基因型相比,CT 基因型发生妊娠期高血压的风险降低 ($OR = 0.57, 95\% CI 0.39 \sim$

0.84)。调整 *MTHFR* (C677T) 基因型和高血压家族史后,与孕前 BMI 正常组 (18.5~23.9) 相比,孕前超重组 (24.0~27.9) 和肥胖组 (≥ 28.0) 妊娠期高血压的危险升高 ($OR = 2.18, 95\% CI 1.40 \sim 3.41; OR = 2.34, 95\% CI 1.03 \sim 5.31$)。此外,趋势分析结果表明,妊娠期高血压的患病风险随着孕前 BMI 的升高而升高 ($P < 0.01$)。另外,调整 *MTHFR* (C677T) 基因型和孕前 BMI 后,有高血压家族史的孕产妇妊娠期高血压的风险也上升 ($OR = 2.58, 95\% CI 1.72 \sim 3.86$)。

表 2 2021—2022 年武汉某三甲医院孕产妇妊娠期高血压的多因素分析

变量	OR(95% CI)	Estimate	SE	Wald χ^2 值	P 值
<i>MTHFR</i> (C677T)					
CC	1.00				
CT	0.57(0.39~0.84)	-0.56	0.20	8.17	0.04
TT	0.67(0.40~1.12)	-0.40	0.26	2.35	0.13
孕前体质指数					
18.5~23.9	1.00				
<18.5	0.56(0.31~1.03)	-0.57	0.31	3.50	0.06
24~27.9	2.18(1.40~3.41)	0.78	0.23	11.72	<0.01
≥ 28	2.34(1.03~5.31)	0.85	0.42	4.15	0.04
$P_{趋势}$					<0.01
高血压家族史					
否	1.00				
是	2.58(1.72~3.86)	0.95	0.21	20.99	<0.01

3 讨论

本研究结果表明,与 CC 基因型相比, *MTHFR* (C677T) 的 CT 基因型的孕产妇携带者发生妊娠期高血压的风险显著降低。理论上讲, *MTHFR* 对维持体内同型半胱氨酸平衡有重要意义,进而可能间接影响妊娠期高血压的发病风险。 *MTHFR* 作为体内代谢过程中一种重要的酶,可催化 5,10-亚甲基四氢叶酸转化成 5-甲基四氢叶酸,后者作为甲基的供体,在甲硫氨酸合酶的作用下催化同型半胱氨酸转化为甲硫氨酸,使体内的同型半胱氨酸维持在一个正常水平^[10]。应用 *MTHFR* 基因 C677T 位点的基因型检测报告中,CC 型提示高同型半胱氨酸血症为低风险,CT 型中风险,TT 型高风险^[11]。既往基于成年人或青少年的研究结果表明,TT 型携带者原发性高血压或 H 型高血压(高血压合并高同型半胱氨酸)的风险上升^[12-14]。王伟华等^[15] 研究表明妊娠期高血压病例组 *MTHFR* 基因 C677T 位点中 T 等位基因的频率高于对照组, *MTRR* 基因 A66G 多态性与妊娠期高血压疾病无显著关联性。胡琴等^[16] 的研究表明 *MTHFR* (C677T) 基因型与妊娠期高血压的发生有关, *MTHFR* (A1298C) 基因型、 *MTRR* (A66G) 基因型与妊娠期高血压的发生无关。本研究反而证

明 *MTHFR* 基因 C677T 位点中 CT 基因型发生妊娠期高血压的风险反而降低。这种矛盾一方面可能由于人群差异导致。另一方面,可能由于临床常规建议孕妇补充 400~800 $\mu\text{g}/\text{d}$ 叶酸^[17-18],充足的叶酸摄入有助于降低 *MTHFR* (C677T) 基因缺陷导致的高同型半胱氨酸血症,进而降低妊娠期高血压疾病的发病风险。Huang 等^[19] 研究表明,在 *MTHFR* (C677T) 基因型亚组中,TT 基因型的受试者叶酸补充在降低高同型半胱氨酸血症方面更有效。但 *MTHFR* 基因 C677T 位点的 CC 基因型是否对妊娠期高血压存在直接作用,其机制有待深入研究。

本研究的局限性:(1) 由于基因分布存在地域差异,本研究数据仅来源于一家医院,难以代表地域水平。(2) 本研究未纳入与同型半胱氨酸有关的叶酸循环产物的作用,如叶酸、维生素 B₁₂ 等,因此, *MTHFR* 基因多态性与妊娠期高血压的关联性机制还有待进一步研究。(3) 混杂因素控制较少,由于本研究基于医院门诊与住院信息系统中的检查检验资料,因此难以收集孕妇生活行为方式与工作环境等与妊娠期高血压相关的资料。

参考文献

- [1] 颜雪梅,孔繁娟,王爱华,等. 2012—2019 年妊娠期高血压疾病流行现状及妊娠结局分析 [J]. 中国生育健康杂志, 2021, 32(3): 252-256.
- [2] YE C, RUAN Y, ZOU L, et al. The 2011 survey on hypertensive disorders of pregnancy (HDP) in China: prevalence, risk factors, complications, pregnancy and perinatal outcomes [J]. PloS One, 2014, 9(6): e100180.
- [3] LEWANDOWSKA M, WIEĆKOWSKA B, SAJDAK S. Pre-pregnancy obesity, excessive gestational weight gain, and the risk of pregnancy-induced hypertension and gestational diabetes mellitus [J]. J Clin Med, 2020, 9(6): 1980.
- [4] ZHUANG C, GAO J, LIU J, et al. Risk factors and potential protective factors of pregnancy-induced hypertension in China: a cross-sectional study [J]. J Clin Hypertens, 2019, 21(5): 618-623.
- [5] 赵芳,朱志敏,王婷婷,等. 孕妇血清细胞因子及同型半胱氨酸水平与妊娠期高血压疾病的相关性研究 [J]. 心脏杂志, 2022(6): 665-667.
- [6] 谢铭,曾媛,袁姝倩,等. 超重/肥胖与高同型半胱氨酸血症的交互作用对高血压发病的影响 [J]. 中华疾病控制杂志, 2021, 25(11): 1269-1275.
- [7] RAGHUBEER S, MATSHA T E. Methylene tetrahydrofolate (MTHFR), the one-carbon cycle, and cardiovascular risks [J]. Nutrients, 2021, 13(12): 4562.
- [8] LI D, ZHAO Q, HUANG X, et al. Association of genetic and epigenetic variants in one-carbon metabolism gene with folate treatment response in hyperhomocysteinaemia [J]. Eur J Clin Nutr, 2020, 74(7): 1073-1083.
- [9] 林建华,吕鑫. 妊娠期高血压疾病的处理难点和困惑:妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)解读 [J]. 四川大学学报(医学版), 2022, 53(6): 1007-1011.
- [10] WU K R, ZHANG S F, GUAN Z W, et al. Methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphism C677T is associated with increased risk of coronary heart disease in Chinese type 2 diabetic patients [J]. Chin Med Sci J, 2021, 36(2): 103-109.
- [11] 林焯,吴昊,徐雪琴,等. 温州地区 2743 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.
- [12] SONG J, HOU J, ZHAO Q, et al. Polymorphism of MTHFR C677T gene and the associations with the severity of essential hypertension in Northern Chinese population [J]. Int J Hypertens, 2020:1878917.
- [13] QIAN X L, CAO H, ZHANG J, et al. The prevalence, relative risk factors and MTHFR C677T genotype of H type hypertension of the elderly hypertensives in Shanghai, China: a cross-section study: prevalence of H type hypertension [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2021, 21(1): 376.
- [14] 王慧,刘岩岩,张裕,等. MTHFR 基因多态性与儿童原发性高血压的相关性研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(5): 579-584.
- [15] 王伟华,胡晓梅,黄冬梅,等. 叶酸代谢相关酶基因多态性与妊娠期高血压疾病的相关性分析 [J]. 中国民康医学, 2022, 34(4): 1-3.
- [16] 胡勤,徐梅,叶强,等. 叶酸代谢相关酶基因与妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、羊水过少及早产的关系研究 [J]. 检验医学与临床, 2021, 18(9): 1257-1261.
- [17] 孕期妇女膳食指南 [J]. 中华围产医学杂志, 2016, 19(9): 641-648.
- [18] BIBBINS-DOMINGO K, GROSSMAN D C, CURRY S J, et al. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: US preventive services task force recommendation statement [J]. JAMA, 2017, 317(2): 183-189.
- [19] ZHANG Y, LI J, SUN N, et al. Precision folic acid trial to lower homocysteine (PFAT-Hcy) trial investigators. Optimal folic acid dosage in lowering homocysteine: precision folic acid trial to lower homocysteine (PFAT-Hcy) [J]. Eur J Nutr, 2024.

收稿日期:2023-01-13