

• 论 著 •

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*

李 卉, 江雨霏, 高唐鑫子, 刘丽君, 姚妍怡, 易美琪, 徐闰红, 宋婕萍
(湖北省妇幼保健院检验科, 湖北武汉 430070)

摘要:目的 分析武汉地区育龄期汉族女性叶酸代谢关键酶 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)和甲硫氨酸合成酶还原酶(MTRR)基因多态性分布,为出生缺陷的个体化防控、孕期叶酸增补提供依据。方法 选取 2016 年 5 月至 2020 年 1 月于该院进行孕前与孕期检查的 4 216 例育龄期汉族女性为研究对象,对其叶酸利用能力基因进行分型,分析该地区 MTHFR 和 MTRR 基因多态性的分布特征并与我国不同地区的汉族女性进行比较。结果 该地区育龄期汉族女性 MTHFR 基因 C677T 和 A1298C 基因与等位基因频率与北方地区尚志、太原、烟台、郑州,南方地区湘潭、柳州、阳江、琼海的结果比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);MTRR 基因 A66G 基因与等位基因频率与太原、烟台、柳州、阳江、琼海地区的结果比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 武汉地区育龄期汉族女性 MTHFR 和 MTRR 基因多态性分布具有明显的地域特异性,实施叶酸增补时应考虑叶酸代谢能力相关基因多态性的影响,从而制订个性化的增补方案。

关键词:5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶; 甲硫氨酸合成酶还原酶; 基因多态性; 叶酸

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.20.010 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2020)20-2473-05 **文献标识码:**A

**Gene polymorphism of folate metabolism related enzymes in women
of childbearing age in Han nationality Wuhan***

LI Hui, JIANG Yufei, GAO Tangxinzi, LIU Lijun, YAO Yanyi, YI meiqi, XU Runhong, SONG Jieping
(Department of Clinical Laboratory, Maternal and Child Health Hospital of
Hubei Province, Wuhan, Hubei 430070, China)

Abstract: Objective To analyze the gene polymorphism and distribution of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and methionine synthase reductase (MTRR) which involved in folate metabolism in women of Han nationality in Wuhan, and to provide evidence for individualized folic acid supplementation and to prevent birth defect. **Methods** A total of 4 216 women of childbearing age in Han nationality who came for pre-pregnancy and prenatal examination were enrolled in this study. The gene polymorphism of MTHFR and MTRR were analyzed and compared with those in other cities of China. **Results** There were significant differences in MTHFR gene C677T and A1298C gene frequencies and allele frequencies between Wuhan and Shangzhi, Taiyuan, Yantai, Zhengzhou, Xiangtan, Liuzhou, Yangjiang and Qionghai ($P < 0.05$). There were significant differences in the frequencies of A66G genotype and allele between Wuhan and Taiyuan, Yantai, Liuzhou, Yangjiang and Qionghai ($P < 0.05$). **Conclusion** The distribution of MTHFR and MTRR gene polymorphism in Han nationality women in Wuhan has obvious regional specificity. The genetic polymorphism related to folic acid utilization should be considered in the individualized supplementation of folic acid.

Key words: 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase; methionine synthase reductase; genetic polymorphism; folic acid

叶酸作为体内一碳代谢的重要物质,参与 DNA、RNA 的合成转化等机体内多种重要生化过程,是细胞生长和增殖的必需物质^[1]。维持体内适当的叶酸水平对生殖健康有着重要的生理作用。孕妇体内叶

酸缺乏是新生儿神经管缺陷(NTDs)发生的主要病因,孕期女性补充叶酸可有效预防出生缺陷的发生^[2-4]。然而,近年来研究表明,过量摄入叶酸并不安全,尤其是在某些特定年龄或种族人群中^[5]。

* 基金项目:湖北省卫生和计划生育委员会联合基金项目(WJ2018H0171);湖北省科技计划项目(2017CFB271);湖北省妇幼保健院科研课题(220936022)。

作者简介:李卉,女,主治医师,主要从事产前筛查与诊断、出生缺陷防控研究。

本文引用格式: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.

叶酸缺乏除受饮食摄入不足影响外,也与个体遗传因素密切相关。5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)和甲硫氨酸合成酶还原酶(MTRR)是叶酸代谢的关键酶,其基因突变可导致相应的酶活性和热稳定性降低,引起叶酸代谢障碍。遗传异质性导致了机体对叶酸利用能力的差异,叶酸增补应因人而异。本研究通过基因检测,对本地区育龄期汉族女性 MTHFR 和 MTRR 基因多态性进行个体化评估分析,为育龄期女性制订个性化的孕期叶酸补充方案提供遗传学和临床循证依据,为出生缺陷的个体化防控提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 5 月至 2020 年 1 月在湖北省妇幼保健院进行孕前和孕期检查的育龄期汉族女性 4 216 例为研究对象。年龄 17~48 岁,平均(29.1±4.1)岁。经知情同意后采集外周血进行叶酸利用能力评估。

1.2 仪器与试剂 核酸提取试剂(厦门致善 Lab-Aid 824 核酸提取 Mini 试剂),叶酸基因多态性检测试剂购自武汉友芝友公司。PCR 扩增仪为上海宏石 SLAN-96S。

1.3 方法 提取样本基因组 DNA。利用 PCR-荧光探针法,检测 MTHFR 基因 C677T、A1298C 位点与 MTRR 基因 A66G 位点的基因多态性。通过计算 Ct 值判定 MTHFR 和 MTRR 基因各位点多态性。

1.4 统计学处理 应用 HaploView 4.2 软件进行单核苷酸多态性的 Hardy-Weinberg 平衡分析、LD 连锁不平衡分析。采用 SPSS19.0 软件对数据进行统计分析。计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 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 对本研究中 4 216 例育龄期女性 MTHFR 基因 C677T、A1298C 位点和 MTRR 基因 A66G 位点检测结果进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡分析,其基因多态性分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡($P > 0.05$),说明数据来自同一孟德尔群体,样本具备区域代表性,见表 1。

表 1 武汉地区育龄期汉族女性 MTHFR 及 MTRR 基因位点 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验

叶酸利用能力基因与位点	基因型	实际频数	理论频数	χ^2	P
MTHFR C677T	CC	1 595	1 568.46	2.95	0.09
	CT	1 953	2 006.09		
	TT	668	641.46		
MTHFR A1298C	AA	2 836	2 824.81	1.35	0.25
	AC	1 230	1 252.38		
	CC	150	138.81		
MTRR A66G	AA	2 384	2 371.50	0.66	0.42
	AG	1 581	1 581.00		
	GG	251	263.50		

注: $P > 0.05$,表明群体基因处于遗传平衡状态。

2.2 MTHFR 和 MTRR 的基因频数与等位基因频率 4 216 例标本中,MTHFR 基因 C677T 位点的野生型(CC)、杂合突变(CT)与纯合突变(TT)频数分别为 1 595 例(37.8%)、1 953 例(46.3%)、668 例(15.8%),C677T 位点突变碱基 T 的携带频率为 39.0%;A1298C 位点野生型(AA)、杂合型突变(AC)、纯合突变(CC)频数分别为 2 836 例(67.3%)、1 230 例(29.2%)、150 例(3.6%),突变碱基 C 携带频率为 18.1%。MTRR 基因 A66G 野生型(AA)、杂合突变(AG)、纯合突变(GG)的频数分别为 2 384 例(56.5%)、1 581 例(37.5%)、251 例(6.0%),突变碱基 G 携带频率为 24.7%。

2.3 MTHFR、MTRR 基因频数和基因频率与其他地区的比较 武汉地区育龄期汉族女性 MTHFR C677T 位点基因型分布与尚志^[6]、长春^[7]、张家口^[8]、太原^[9]、烟台^[10]、郑州^[11]、湘潭^[12]、柳州^[13]、阳江^[14]、琼海^[15]地区汉族女性差异有统计学意义($P < 0.05$),与建始^[16]、眉山^[17]、丽水^[18]、六盘水^[19]地区的差异无统计学意义($P > 0.05$)。武汉地区育龄期汉族女性 MTHFR A1298C 位点基因多态性分布与尚志、张家口、太原、烟台、郑州、湘潭、柳州、阳江、琼海地区的差异有统计学意义($P < 0.05$)。MTRR A66G 基因多态性分布与张家口、太原、烟台、柳州、阳江、琼海地区的差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2~4。

2.4 MTHFR、MTRR 等位基因频数和频率与其他地区的比较 武汉地区汉族育龄期女性 MTHFR C677T 与 A1298C 等位基因分布与尚志、长春、烟台、郑州、湘潭、柳州、阳江、琼海地区差异有统计学意义($P < 0.05$);MTRR A66G 等位基因分布与太原、烟台、柳州、阳江、琼海地区差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 2 不同地区汉族女性 MTHFR C677T 基因型频数和频率比较[n(%)]

地区	MTHFR C677T			χ^2
	CC	CT	TT	
湖北武汉	1 595(37.8)	1 953(46.3)	668(15.8)	—
黑龙江尚志 ^[6]	78(17.1)	240(52.7)	137(30.1)	101.184*
吉林长春 ^[7]	648(19.0)	1 676(49.2)	1 081(31.7)	437.139*
河北张家口 ^[8]	158(18.4)	429(49.9)	273(31.7)	177.662*
山西太原 ^[9]	219(20.5)	538(50.3)	313(29.2)	160.491*
山东烟台 ^[10]	497(18.6)	1 313(49.2)	860(32.2)	398.838*
河南郑州 ^[11]	201(16.0)	542(43.3)	510(40.7)	418.755*
湖北建始 ^[16]	82(33.1)	131(52.8)	35(14.1)	3.982
四川眉山 ^[17]	238(36.3)	302(46.0)	116(17.7)	1.566
浙江丽水 ^[18]	253(38.5)	312(47.5)	92(14.0)	1.470
湖南湘潭 ^[12]	725(42.6)	762(44.8)	214(12.6)	16.368*
贵州六盘水 ^[19]	358(37.7)	427(44.9)	165(17.4)	1.440
广西柳州 ^[13]	261(54.6)	183(38.3)	34(7.1)	58.521*
广东阳江 ^[14]	302(59.3)	187(36.7)	20(3.9)	105.785*
海南琼海 ^[15]	756(61.9)	390(31.9)	75(6.2)	237.671*

注:与湖北武汉地区比较时,* $P < 0.05$;—代表该项无数据。

表 3 不同地区汉族女性 MTHFR A1298C 基因型频数和频率比较[n(%)]

地区	MTHFR A1298C			χ^2
	AA	AC	CC	
湖北武汉	2 836(67.3)	1 230(29.2)	150(3.6)	—
黑龙江尚志 ^[6]	336(73.8)	110(24.2)	9(2.0)	9.206*
吉林长春 ^[7]	2 511(73.7)	818(24.0)	76(2.2)	41.028*
河北张家口 ^[8]	624(72.6)	216(25.1)	20(2.3)	10.302*
山西太原 ^[9]	735(68.7)	314(29.2)	21(2.0)	6.978*
山东烟台 ^[10]	1 936(72.5)	685(25.7)	49(1.8)	30.548*
河南郑州 ^[11]	947(75.6)	290(23.1)	16(1.3)	38.840*
湖北建始 ^[16]	162(65.3)	83(33.5)	3(1.2)	5.368
四川眉山 ^[17]	428(65.2)	205(31.3)	23(3.5)	1.181
浙江丽水 ^[18]	431(65.6)	207(31.5)	19(2.96)	2.011
湖南湘潭 ^[12]	1 043(61.3)	576(33.9)	82(4.8)	20.203*
贵州六盘水 ^[19]	619(62.5)	288(30.3)	43(4.5)	2.810
广西柳州 ^[13]	272(56.9)	180(37.7)	26(5.4)	21.301*
广东阳江 ^[14]	292(57.4)	177(34.8)	40(7.9)	32.396*
海南琼海 ^[15]	699(57.3)	435(35.6)	87(7.1)	55.132*

注:与湖北武汉地区比较时,* $P<0.05$;—代表该项无数据。

表 4 不同地区汉族女性 MTRR A66G 基因型频数和频率比较[n(%)]

地区	MTRR A66G			χ^2
	AA	AG	GG	
湖北武汉	2 384(56.5)	1 581(37.5)	251(6.0)	—
黑龙江尚志 ^[6]	245(53.8)	184(40.4)	26(5.7)	1.511
吉林长春 ^[7]	1 937(56.9)	1 269(37.3)	199(5.8)	0.103
河北张家口 ^[8]	460(53.5)	334(38.8)	66(7.7)	4.918
山西太原 ^[9]	551(51.5)	447(41.8)	72(6.7)	8.828*
山东烟台 ^[10]	1 459(54.6)	1 018(38.1)	193(7.2)	5.352
河南郑州 ^[11]	704(56.2)	481(38.4)	68(5.4)	0.683
湖北建始 ^[16]	132(53.2)	99(39.9)	17(6.9)	1.139
四川眉山 ^[17]	371(36.4)	239(36.4)	46(7.0)	2.048
浙江丽水 ^[18]	391(59.5)	229(34.9)	37(5.6)	2.58
湖南湘潭 ^[12]	918(54.0)	668(39.3)	115(6.8)	3.721
贵州六盘水 ^[19]	542(57.1)	342(36.0)	66(6.9)	1.752
广西柳州 ^[13]	237(49.6)	193(40.4)	48(10.0)	15.935*
广东阳江 ^[14]	253(49.7)	211(41.5)	45(8.8)	11.725*
海南琼海 ^[15]	580(47.5)	528(43.2)	113(9.3)	37.670*

注:与湖北武汉地区比较时,* $P<0.05$;—代表该项无数据。

表 5 不同地区汉族女性 MTHFR 和 MTRR 等位基因频数和频率比较[n(%)]

地区	MTHFR C677T			MTHFR A1298C			MTRR A66G		
	C	T	χ^2	A	C	χ^2	A	G	χ^2
湖北武汉	5 143(61.0)	3 289(39.0)	—	6 902(81.9)	1 530(18.1)	—	6 349(75.3)	2 083(24.7)	—
黑龙江尚志 ^[6]	396(43.5)	514(56.5)	103.945*	782(85.9)	128(14.1)	9.363*	674(74.1)	236(25.9)	0.666
吉林长春 ^[7]	2 972(43.6)	3 838(56.4)	455.649*	5 840(85.8)	970(14.2)	41.820*	5 143(75.5)	1 667(24.5)	0.103
河北张家口 ^[8]	1 433(63.4)	829(36.6)	4.185*	1 827(80.8)	435(19.2)	1.401	1 732(76.6)	530(23.4)	1.565
山西太原 ^[9]	976(45.6)	1 154(54.4)	160.620*	1 785(83.4)	355(16.6)	2.822	1 549(72.4)	591(27.6)	7.666*
山东烟台 ^[10]	2 307(43.2)	3 033(56.8)	416.761*	4 557(85.3)	783(14.7)	28.370*	3 936(73.7)	1 404(26.3)	4.364*
河南郑州 ^[11]	944(37.7)	1 562(62.3)	425.824*	2 184(87.2)	322(12.8)	38.524*	1 889(75.4)	617(24.6)	0.007
湖北建始 ^[16]	295(59.5)	201(40.5)	0.453	407(82.1)	89(17.9)	0.013	363(73.2)	133(26.8)	1.119
四川眉山 ^[17]	778(59.3)	534(40.7)	1.368	1 061(80.9)	251(19.1)	0.738	981(74.8)	331(25.2)	0.168
浙江丽水 ^[18]	818(62.3)	496(37.7)	0.758	1 069(81.4)	245(18.6)	0.191	1 011(76.9)	303(23.1)	1.662
湖南湘潭 ^[12]	2 212(65.0)	1 190(35.0)	16.709*	2 662(78.2)	740(21.8)	20.341*	2 504(73.6)	898(26.4)	3.686
贵州六盘水 ^[19]	1 143(60.2)	757(39.8)	0.455	1 526(80.3)	374(19.7)	2.443	1 426(75.1)	474(24.9)	0.050
广西柳州 ^[13]	705(73.7)	251(26.3)	59.343*	724(75.7)	232(24.3)	21.112*	667(69.8)	289(30.2)	13.889*
广东阳江 ^[14]	791(77.7)	227(22.3)	108.527*	761(74.8)	257(25.2)	29.864*	717(70.4)	301(29.6)	11.394*
海南琼海 ^[15]	1 902(77.9)	540(22.1)	209.876*	1 833(75.1)	609(24.9)	55.305*	1 688(69.1)	754(30.9)	37.418*

注:与湖北武汉地区比较时,* $P<0.05$;—代表该项无数据。

2.5 MTHFR 基因 C677T 和 A1298C 两位点连锁情况及单倍型分析 MTHFR 基因 C677T 和 A1298C 两位点组合情况依次为 CC/AA(18.95%)、CT/AA(32.57%)、TT/AA(15.75%)、CC/AC(15.39%)、CT/AC(13.71%)、CC/CC(3.49%)、TT/AC(0.07%)、CT/CC(0.05%)、TT/CC(0.02%)。单倍型分析表明 4

种组合频率依次为 677C/1298A(43.0%)、677T/1298A(38.9%)、677C/1298C(18.0%)、677T/1298C(0.1%)，以 677C/1298A 为主。两位点间存在高度连锁不平衡现象($D' = 0.980, r^2 = 0.136$)。

2.6 武汉地区育龄期女性叶酸利用能力风险评估 武汉地区育龄期女性叶酸利用能力正常,以及低、中、

高度风险人群分别占 37.7%、7.8%、35.2% 和 19.4%。可见有超过 50.0% 的育龄期女性存在不同程度的叶酸利用能力不足,对于这部分人群,常规 0.4 mg/d 叶酸补充并不能满足孕前或孕早期机体对于叶酸的需要。

3 讨论

叶酸是人体必不可少的营养素,在体内以具有活性的四氢叶酸形式发挥作用,作为体内一碳循环的载体,参与核酸合成、蛋白质甲基化,并与维生素 B₁₂ 共同促进红细胞的生成和成熟,是细胞增殖、组织生长和修复、机体发育过程中不可或缺的重要物质。叶酸代谢过程受两个关键酶的基因调控,分别是 MTHFR 和 MTRR。MTHFR 基因位于染色体 1p36.3,有 12 个外显子,编码蛋白质含 657 个氨基酸。常见的 MTHFR 基因多态性有 C677T (rs1801133) 和 A1298C(rs1801131)。这两处位点的突变间存在协同作用,引起 MTHFR 酶活性降低,当双突变时酶活性仅为野生型的 15% 左右;MTRR 基因位于染色体 5p15.2~5p15.3,其多态性位点 A66G(rs1801394) 是神经管缺陷发生的独立风险因素,与胎儿先天性心脏病风险增加相关^[20]。MTHFR 与 MTRR 基因发生变异引起相应的酶活性降低,抑制同型半胱氨酸转化,导致低叶酸血症和高同型半胱氨酸血症,从而增加不孕不育、流产死胎、胎儿先天缺陷等发生风险^[21]。孕妇体内缺乏叶酸可能导致新生儿出生缺陷与不良妊娠结局,如神经管缺陷、唐氏综合征、先天性心脏病、唇腭裂、妊娠期高血压、子痫前期、胚胎停育、流产、早产等,叶酸代谢基因多态性还与多囊卵巢综合征、宫颈癌、卵巢癌、女性特殊时期抑郁症等有关^[22-24]。

本研究结果显示,武汉地区育龄期汉族女性 MTHFR C677T 纯合突变(TT 型)频率为 16.0%,与既往报道类似^[25];显著低于北方城市尚志^[6]、长春^[7]、张家口^[8]、太原^[9]、烟台^[10]、郑州^[11];显著高于南方城市湘潭^[12]、柳州^[13]、阳江^[14]、琼海^[15];而与纬度接近的建始^[16]、眉山^[17]、丽水^[18]、六盘水^[19]地区的差异无统计学意义($P > 0.05$)。MTHFR C677T 位点 TT 型及等位基因 T 频率随纬度增高而增高,与我国叶酸缺乏北高南低的趋势一致。

围生期补充叶酸可预防绝大多数 NTDs 的发生,但过量服用叶酸可能导致子代哮喘、肿瘤、心血管疾病等发生风险增加。根据《围受孕期增补叶酸预防神经管缺陷指南(2017)》建议,从可能妊娠或孕前至少 3 个月开始每日增补叶酸;无高危因素的女性应每日补充叶酸 0.4 mg 或 0.8 mg(不超过 1.0 mg);有 NTDs 生育史或夫妻一方有 NTDs 病史者应每日补充叶酸 4 mg;有先天性心脏病、唇腭裂等出生缺陷家族史或直系亲属中有 NTDs 生育史的女性,以及患有糖尿病、肥胖、癫痫、正在服用增加胎儿 NTDs 风险药物、患胃肠道吸收不良疾病的女性建议每日服用 0.8~1.0 mg 叶酸^[2]。

4 结论

武汉地区育龄期汉族女性 MTHFR 和 MTRR 基因多态性分布具有明显的地域特异性,有 1/2 以上女性存在不同程度的叶酸代谢障碍。因此常规 0.4 mg/d 的叶酸增补剂量不能满足大部分女性的需要,在实施叶酸增补时,可检测叶酸利用能力基因多态性,针对叶酸代谢缺陷的高风险人群,根据基因型、临床特征并结合饮食结构等特点,针对叶酸增补剂量和时间进行个性化调整,从而真正达到预防出生缺陷,促进健康的目的。

参考文献

- [1] 刘昱婕,陈玲,陈素玉,等. 孕期叶酸补充对子代的影响[J]. 现代妇产科进展,2018,27(5):377-380.
- [2] 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.
- [3] 许培,余波澜,陈敦金. 围孕期补充叶酸对不良妊娠结局的影响[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2017,33(11):1203-1205.
- [4] 石海燕,吴波,张瑞苹,等. 叶酸代谢关键酶基因多态性与儿童神经管缺陷的相关性[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(10):779-782.
- [5] SELHUB J, ROSENBERG I H. Excessive folic acid intake and relation to adverse health outcome[J]. Biochimie,2016,126:71-78.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 梁娜,邓洋,周永安. 山西地区育龄妇女叶酸代谢相关基因的多态性分析[J]. 中华医学遗传学杂志,2016,33(6):801-805.
- [10] 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.
- [11] 崔会玲,鲁衍强,马少杰,等. 郑州市汉族女性 MTHFR 和 MTRR 基因多态性分布[J]. 中南大学学报(医学版),2015,40(7):710-714.
- [12] 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 Hey 水平的关系[J]. 天津医药,2014,42(12):1205-1209.
- [13] 邱萍,鲁衍强,付敏,等. 柳州市壮族与汉族女性 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶、甲硫氨酸合成酶还原酶基因型和等位基因频率的分布[J]. 生殖与避孕,2016,36(7):569-575.
- [14] 曾瑞华,鲁衍强,王宏,等. 广东省阳江市汉族女性 MTHFR、MTRR 基因多态性分布特征研究[J]. 中国妇幼保健,2018,33(1):136-138.

酮钠舒巴坦钠药物性抗体阳性率均高于哌拉西林钠舒巴坦钠药物性抗体的阳性率,说明头孢哌酮钠舒巴坦钠药物性抗体形成的可能性较大;而在 DAT 阳性标本中,两者的阳性率相似,均在 50%左右,差异无统计学意义($P > 0.05$)。笔者认为当 DAT 出现阳性时,患者已经出现临床症状,或者输血科配血过程中已经出现无法相合的情况,此时药物性抗体的产生可能与所用的药物并无关系。

4 结 论

综上所述,临床使用头孢哌酮钠舒巴坦钠和哌拉西林钠舒巴坦钠过程中,无论 DAT 结果是否为阳性,都可能产生相应的药物性抗体;而头孢哌酮钠舒巴坦钠抗体形成的可能性高于哌拉西林钠舒巴坦钠。

参考文献

[1] RENARD D,ROSSELET A. Drug-induced hemolytic anemia: pharmacological aspects[J]. *Transfus Clin Biol*, 2017,24(3):110-114.

[2] GARRATTY G, ARNDT P A. An update on drug-induced immune hemolytic anemia[J]. *Immunohematology*, 2007,23(3):105-119.

[3] MAYER B,BARTOLMAS T, YUREK S, et al. Variability of findings in drug-induced immune haemolytic anaemia: experience over 20 years in a single centre[J]. *Transfus Med Hemother*, 2015,42(5):333-339.

[4] 王众海,刘贤忠. 头孢唑啉致急性溶血 1 例[J]. *健康研究*, 2017,37(4):467-468.

[5] VISHWAKARMA S, CHAURASIA R, SUBRAMANIAN A, et al. Autologous blood transfusion as a Life saving measure for trauma patient with fracture femur and

drug induced hemolytic anemia: a case report[J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2017,33(2):293-297.

[6] 徐琦. 探讨注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠的不良反[J]. *中国现代药物应用*, 2017,11(20):102-103.

[7] 蒋红,陈井霞,权秦,等. 头孢哌酮/舒巴坦钠对凝血功能的影响及处理[J]. *药学服务与研究*, 2016,16(4):300-303.

[8] 王晴. 头孢他啶引起血细胞、血红蛋白、血小板减少 2 例[J]. *当代医学*, 2008,14(24):163-164.

[9] 马春娅,张晓娟,罗园园,等. 头孢哌酮钠舒巴坦钠致药物溶血性贫血的分析[J]. *临床输血与检验*, 2018,20(1):10-12.

[10] TASCH J, GONZALEZ-ZAYA P. Ceftriaxone-Induced Hemolytic Anemia in a Jehovah's Witness[J]. *Am J Case Rep*, 2017,21(18):431-435.

[11] LEGER R M, ARNDT P A, GARRATTY G. Serological studies of piperacillin antibodies[J]. *Transfusion*, 2008,48(11):2429-2434.

[12] LOHIYA G S, TAN-FIGREROA, KRISHNA V. Piperacillin-induce immune hemolysis presenting with tachycardia and cardiac arrest [J]. *Case Rep Med*, 2011, 2011: 816497-816501.

[13] 阳子骥,莫柱宁,焦伟,等. 哌拉西林他唑巴坦钠诱导免疫性溶血反应的研究[J]. *中国临床新医学*, 2018,11(12):1227-1229.

[14] 谢作听,季丽丽,陶志华,等. 血清抗头孢菌素和抗青霉素 IgG 和 IgM 抗体联合检测分析[J]. *临床检验杂志*, 2008,26(2):132-134.

[15] 李翠莹,范秀. 药物性抗体引起免疫性溶血反应的探讨[J]. *临床输血与检验*, 2018,20(1):4-6.

(收稿日期:2020-01-21 修回日期:2020-04-28)

(上接第 2476 页)

[15] 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.

[16] 王敏,鲁衍强,李瑛,等. 建始地区汉族女性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]. *中国优生与遗传杂志*, 2016,24(7):13-16.

[17] 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.

[18] 钱碧霞,陈鹏龙,鲁衍强,等. 丽水地区汉族女性 MTHFR 与 MTRR 基因多态性分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2019,27(2):136-138.

[19] 王辉,鲁衍强,王宏,等. 贵州六盘水市彝族与汉族女性叶酸代谢关键酶基因多态性特征分布[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2017,37(11):915-917.

[20] WANG X, WEI H, TIAN Y, et al. Genetic variation in folate metabolism is associated with the risk of conotruncal heart defects in a Chinese population[J]. *BMC Pediatr*, 2018,18(1):287-291.

[21] 辛增莲,代文成,韩锐,等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态性与精子 DNA 完整性相关性研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2018,39(18):2215-2216.

[22] MOHANRAJ P S, RAHAT B, MAHAJAN A, et al. Temporal expression of genes involved in folate metabolism and transport during placental development, pre-eclampsia and neural tube defects[J]. *Mol Biol Rep*, 2019,46(3):3193-3201.

[23] 冯婉琴,马颖. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与妇科疾病相关性的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2019,35(10):1677-1680.

[24] LIN J, CAO S, WU Y, et al. Genetic polymorphisms in folate metabolism as risk for Down syndrome in the southern China[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019,32(12):2030-2035.

[25] 周漫,刘欢,李艳. 武汉市汉族女性 MTHFR C677T 基因多态性分布研究[J]. *中国热带医学*, 2017,17(11):1063-1066.

(收稿日期:2020-01-02 修回日期:2020-04-15)