

血清同型半胱氨酸水平和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与胎盘缺血性疾病的相关性

郑媛珂,有凤芝*,石巍,胡亚琪,魏心怡

基金项目:国家科技部科技基础性工作专项资助项目(项目编号:2014FY110700)
作者单位:450052 河南 郑州,郑州大学第三附属医院产科
作者简介:郑媛珂,郑州大学硕士研究生在读,住院医师,主要研究方向为围产医学
* 通信作者,E-mail:youfengzhi@126.com

【摘要】目的 探讨孕妇血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平和亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydromethyltransferase reductase, MTHFR)、甲硫氨酸合成酶还原酶(methyltransferase reductase, MTRR)基因多态性与胎盘缺血性疾病(ischemic placental disease, IPD)的相关性。**方法** 选取2017年1月至2019年10月在郑州大学第三附属医院就诊并分娩的孕产妇448例,其中298例IPD孕妇为病例组,根据妊娠结局分为3个亚组:子痫前期组(135例)、胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)组(90例)、胎盘早剥组(73例);另选择同期150例正常妊娠孕妇为对照组。通过循环酶法测定血清Hcy水平及qRT-PCR法检测MTHFR C677T、A1298C和MTRR A66G的基因多态性。**结果** ① 胎盘早剥组、FGR组、子痫前期组的血清Hcy分别为(11.00±2.58)μmol/L、(9.05±2.11)μmol/L、(10.28±2.31)μmol/L,高于对照组(6.77±1.51)μmol/L(*P*均<0.05)。MTHFR C677T位点TT基因型携带者血清Hcy水平明显高于其他型,A1298位点CC基因型携带者血清Hcy水平明显高于AA基因型(*P*均<0.05),MTRR A66G位点GG基因型携带者血清Hcy水平与其他型比较差异无统计学意义(*P*均>0.05)。② MTHFR C677T基因,FGR组TT型、突变T等位基因和子痫前期组CT型、突变T等位基因分布与对照组比较差异有统计学意义(*P*均<0.05);MTHFR A1298C基因,胎盘早剥组、子痫前期组的CC型及突变C等位基因分布与对照组比较差异有统计学意义(*P*均<0.05)。MTRR A66G基因型多态性与IPD无明显相关性(*P*均>0.05)。**结论** IPD患者普遍存在血清Hcy水平升高;MTHFR基因C677T、A1298C多态性均可致Hcy升高,与IPD发病关系密切,但MTRR A66G位点突变与IPD无相关性。

【关键词】 胎盘缺血性疾病;亚甲基四氢叶酸还原酶;甲硫氨酸合成酶还原酶;同型半胱氨酸;基因多态性

【中图分类号】R 714.2 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-4020(2021)07-083-05

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.07.24

Correlations between gene polymorphisms of MTHFR and MTRR, serum homocysteine level and ischemic placental disease

Zheng Yuanke, You Fengzhi*, Shi Wei, Hu Yaqi, Wei Xinyi

Department of Obstetrics, the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou Henan 450052, P. R. China

* Corresponding author, E-mail: youfengzhi@126.com

【Abstract】Objective To investigate the relationship between serum homocysteine (Hcy) and gene polymorphism of MTHFR and MTRR with ischemic placental disease (IPD). **Methods** A total of 448 pregnant women who gave birth at the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University from January 2017 to October 2019 were selected. Among them, 298 pregnant women with IPD were the

case group. According to the pregnancy outcome, they were divided into three subgroups: preeclampsia group (135 cases), fetal growth restriction (FGR) group (90 cases), placental abruption group (73 cases), 150 normal pregnant women in the same period were selected as the control group. The gene polymorphism of MTHFR C677T, A1298C and MTRR A66G in oral epithelial mucosal cells of the study subjects was detected by quantitative PCR meanwhile the level serum Hcy was tested by the enzymatic cycling assay.

Results ① The serum Hcy level in the placental abruption group, FGR group, preeclampsia group were $(11.00 \pm 2.58) \mu\text{mol/L}$, $(9.05 \pm 2.11) \mu\text{mol/L}$, $(10.28 \pm 2.31) \mu\text{mol/L}$, respectively. These were all higher than those in the control group $(6.77 \pm 1.51) \mu\text{mol/L}$ ($P < 0.05$). The serum Hcy level in the MTHFR C677T genotype carriers was higher than those in the other genotypes carriers, the serum Hcy level in the A1298C genotype carriers was significantly higher than that in the AA genotype carriers ($P < 0.05$). But there was no significant difference in serum Hcy levels in the MTRR A66G genotype carriers and the other genotypes carriers ($P > 0.05$). ② The frequency of TT genotype and mutant T allele in MTHFR C677T gene of women in FGR group and CT genotype and mutant T allele of women in preeclampsia group were significantly higher than those of women in control group ($P < 0.05$); The frequency of CC genotype and mutant C allele in MTHFR A1298C gene of women in placental abruption and preeclampsia group were all significantly higher than those of women in control group ($P < 0.05$). But there was no significant difference in MTRR A66G gene polymorphism and IPD ($P > 0.05$). **Conclusion** The increase of serum Hcy level is common in patients with IPD. The polymorphism of C677T, A1298C in MTHFR gene all can cause the increase of serum Hcy and are closely related to the pathogenesis of IPD, but the lack of association between the MTRR A66G polymorphism and IPD.

[Key words] ischemic placental disease; methylenetetrahydrofolate reductase; methionine synthase reductase; homocysteine; polymorphism

胎盘缺血性疾病 (ischemic placental disease, IPD) 是导致不良妊娠结局的主要因素, 主要包括子痫前期、胎盘早剥及胎儿生长受限 (fetal growth restriction, FGR) 这 3 种疾病^[1], 是引起胎儿死产、早产、出生缺陷及新生儿神经系统发育不良的重要原因, 且半数以上的早产是由 IPD 引起的^[2], 因此该病的早期预测及孕期管理策略至关重要。目前研究认为子宫螺旋小动脉重铸障碍、胎盘滋养细胞侵袭力下降导致的胎盘缺血和功能障碍是其共同的病理生理基础^[3]。而亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) 和甲硫氨酸合成酶还原酶 (methyltransferase reductase, MTRR) 基因多态性可导致同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 升高, 损伤血管内皮细胞, 引起胎盘血管病变。本研究旨在探究血清 Hcy 水平及叶酸代谢酶 MTHFR、MTRR 基因多态性与 IPD 的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 1 月至 2019 年 10 月在郑州大学第三附属医院就诊并分娩的孕产妇 448 例, 年龄 (29.6 ± 3.1) 岁。其中 298 例胎盘缺血性疾病患者纳入病例组, 分为 3 个研究亚组 (包括子痫前期 135 例、FGR 90 例、胎盘早剥 73 例) 进行研究。子痫前期组中包括轻度及重度子痫前期, 胎盘早剥组均为排除前置胎盘以及产后或手术后病理证实存在不同程度的胎盘早剥。子痫前期、FGR 及胎盘早剥诊断标准参考《妇产科学》第 9 版。随机选取同期健康孕妇 150 例纳入对照组。所有孕妇均为单胎妊娠, 排除原发性或继发性高血压、糖尿病、心脏病等疾病。该研究经医院伦理委员会同意实施, 所有妇

女均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 样本 DNA 采集及基因检测 采集研究对象口腔黏膜上皮细胞, 使用柱式抽提试剂盒抽提样本 DNA。采用 Taqman-MGB 探针技术, 检测 MTHFR C677T、A1298C 和 MTRR A66G 这 3 个位点的基因多态性, 在 ABI7900 型荧光定量 PCR 检测仪上读取终点荧光。相关仪器、试剂均购自美国 ABI 公司。

1.2.2 血清 Hcy 检测 采集研究对象口腔黏膜细胞当天, 抽取空腹静脉血 3 mL, 以 3 000 r/min 离心后将血清分离并保存, 应用循环酶法定量检测血清 Hcy 浓度, 仪器为全自动干式生化分析仪 (Olympus AU5400, 日本), 检测试剂盒 (烟台澳斯邦生物工程有限公司), 此试剂盒 Hcy 的正常参考值 5 ~ 15 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异比较用 t 检验; 数据经 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验后, 计数资料采用频数和率表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 计算相对危险度 OR 值及 95% CI, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组孕妇的血清同型半胱氨酸水平比较

本研究 3 个基因位点 (MTHFR C677T、A1298C 和 MTRR A66G) 的数据均通过 Hardy-Weinberg 遗传平衡实验 ($P > 0.05$), 可认为研究对象具有群体代表性。病例组的 Hcy 水平为胎盘早剥组 $(11.00 \pm 2.58) \mu\text{mol/L}$, FGR 组 $(9.05 \pm 2.11) \mu\text{mol/L}$, 子痫前期组 $(10.28 \pm 2.31) \mu\text{mol/L}$, 均高于对照组的 $(6.77 \pm 1.51) \mu\text{mol/L}$, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 不同基因型下血清同型半胱氨酸水平的比较

448 例研究对象中,MTHFRC677T 位点 TT 基因型者血 Hcy 水平明显高于 CC 型、CT 型 ($P < 0.05$); MTHFRA1298C 位点 CC 基因型的血 Hcy 水平明显高于 AA 型 ($P < 0.05$),与 AC 型血 Hcy 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$); MTRRA66G 位点 GG 基因型的血 Hcy 水平与 AA 和 AG 基因型比较,差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05),详见表 1。

2.3 各组 MTHFRC677T、MTHFRA1298C 和 MTRRA66G 基因多态性位点分析比较

与对照组相比,胎盘早剥组孕妇的 MTHFRA1298C 基因中 CC 型及突变 C 等位基因频率分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$),详见表 2;FGR 组孕妇的 MTHFRC677T 基因中 TT 型及突变 T 等位基因频率分布与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),详见下页表 3;子痫前期组孕妇的 MTHFRC677T 基因中 CT 型、突变 T 等位基因和 MTHFRA1298C 基因中 CC 型及突变 C 等位基因的频率分布与对照组相比差异有统计学意义 ($P < 0.05$),详见下页表 4。

3 讨论

Hcy 是甲硫氨酸去甲基化后产生的含硫氨基酸,体

内 Hcy 水平与遗传和营养情况有关,如酶缺陷、叶酸、维生素缺乏或肾功能受损时 Hcy 升高。妊娠期 Hcy 升高可损伤血管内皮细胞,改变血液中凝血状态,影响胎盘功能或胎盘灌注,增加胎盘血栓形成风险,导致严重妊娠并发症,如子痫前期、流产、胎盘早剥、FGR、静脉血栓形成等。目前孕期母体血清 Hcy 水平、叶酸代谢基因与 IPD 的关系存在争议。Hogeveen 等^[6]研究表明当 Hcy 水平高于 95% 时,FGR 发生风险增加。也有少部分人认为 Hcy 的升高对 FGR 有保护作用,胎儿体重可伴随着 Hcy 增加而增加^[7]。徐少勇等^[8]指出妊娠期高血压患者血清 Hcy 较对照组明显增高,进一步说明 Hcy 参与了妊娠期高血压的发生、发展。本研究中,3 组 IPD 患者血清 Hcy 水平均明显高于对照组,进一步说明了 Hcy 水平的升高可以预测这些血管病变的发展。MTHFR C677T 基因中,TT 基因型孕妇血清 Hcy 水平明显高于 CC、CT 型,MTHFR A1298C 基因中,CC 型孕妇血清 Hcy 水平高于 AA 型,提示 MTHFR C677 T、A1298 C 基因突变可引起血清 Hcy 水平升高。而 MTRR A66G 基因中,GG 型血 Hcy 水平与 AA、AG 型比较差异无统计学意义。因此建议临床通过早期筛查 MTHFR,对 MTHFR C677T 的 TT 型、A1298C 的 CC 型孕妇从妊娠早期开始关注血清 Hcy 水平,指导妊娠期叶酸服用。

表 1 MTHFR、MTRR 不同基因型与血清 Hcy 水平的关系($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

项目	MTHFR C677T			MTHFR A1298C		MTRR A66G			
	CC	CT	TT	AA	AC	CC	AA	AG	GG
Hcy	8.24 \pm 2.20	9.05 \pm 2.81	11.22 \pm 2.43 *	8.54 \pm 2.26	9.21 \pm 2.99	10.90 \pm 2.85 [#]	8.23 \pm 2.31	10.08 \pm 2.81	10.43 \pm 2.74

注: * 与同位点 CC 或 CT 基因型比较, $P < 0.05$;[#]与同位点 AA 基因型比较, $P < 0.05$ 。

表 2 3 种基因多态性在胎盘早剥组与对照组孕妇中的分布比较

基因位点	基因型或等位基因	基因频率分布[例(%)]		OR(95%CI)	χ^2 值	P 值
		对照组($n = 150$)	胎盘早剥组($n = 73$)			
MTHFR(C677T)	CC	79(52.7)	34(46.6)	1		
	CT	51(34.0)	29(39.7)	1.321(0.719-2.416)	0.809	0.368
	TT	20(13.3)	10(13.7)	1.162(0.492-2.743)	0.117	0.732
	C	209(69.7)	97(66.4)	1		
	T	91(30.3)	49(33.6)	0.862(0.565-1.315)	0.475	0.491
MTHFR(A1298C)	AA	102(68.0)	41(56.2)	1		
	AC	41(27.3)	22(30.1)	1.335(0.709-2.512)	0.805	0.370
	CC	7(4.7)	10(13.7)	3.554(1.267-9.971)	6.361	0.012
	A	245(81.7)	104(71.2)	1		
	C	55(18.3)	42(28.8)	1.799(1.133-2.857)	6.282	0.012
MTRR(A66G)	AA	89(59.3)	47(64.4)	1		
	AG	54(36.0)	20(27.4)	0.701(0.376-1.308)	1.251	0.263
	GG	7(4.7)	6(8.2)	1.623(0.516-5.107)	0.696	0.404
	A	232(77.3)	114(78.1)	1		
	G	68(22.6)	32(21.9)	0.958(0.595-1.542)	0.032	0.859

表 3 3 种基因多态性在 FGR 组与对照组孕妇中的分布比较

基因位点	基因型或等位基因	基因频率分布[例(%)]		OR(95% CI)	χ^2 值	P 值
		对照组 (n = 150)	FGR 组 (n = 90)			
MTHFR(C677T)	CC	79(52. 7)	38(42. 2)	1		
	CT	51(34. 0)	28(31. 1)	1. 141(0. 625-2. 084)	0. 186	0. 667
	TT	20(13. 3)	24(26. 7)	2. 495(1. 228-5. 066)	6. 575	0. 010
	C	209(69. 7)	104(57. 8)	1		
	T	91(30. 3)	76(42. 2)	1. 678(1. 142-2. 466)	7. 009	0. 008
MTHFR(A1298C)	AA	102(68. 0)	57(63. 3)	1		
	AC	41(27. 3)	26(28. 9)	1. 135(0. 630-2. 044)	0. 177	0. 674
	CC	7(4. 7)	7(7. 8)	1. 789(0. 598-5. 358)	1. 105	0. 293
	A	245(81. 7)	140(77. 8)	1		
	C	55(18. 3)	40(22. 2)	1. 273(0. 806-2. 010)	1. 072	0. 301
MTRR(A66G)	AA	89(59. 3)	48(53. 3)	1		
	AG	54(36. 0)	32(35. 6)	1. 099(0. 627-1. 925)	0. 108	0. 742
	GG	7(4. 7)	10(11. 1)	2. 649(0. 948-7. 402)	3. 645	0. 056
	A	232(77. 3)	128(71. 1)	1		
	G	68(22. 7)	52(28. 9)	1. 386(0. 910-2. 111)	2. 323	0. 127

表 4 3 种基因多态性在子痫前期组与对照组孕妇中的分布比较

基因位点	基因型或等位基因	基因频率分布[例(%)]		OR(95% CI)	χ^2 值	P 值
		对照组 (n = 150)	子痫前期组 (n = 135)			
MTHFR(C677T)	CC	79(52. 7)	47(34. 8)	1		
	CT	51(34. 0)	73(54. 1)	2. 406(1. 447-4. 007)	11. 649	0. 001
	TT	20(13. 3)	15(11. 1)	1. 261(0. 589-2. 697)	0. 357	0. 550
	C	209(69. 7)	167(61. 9)	1		
	T	91(30. 3)	103(38. 1)	1. 417(1. 001-2. 006)	3. 866	0. 049
MTHFR(A1298C)	AA	102(68. 0)	80(59. 3)	1		
	AC	41(27. 3)	28(20. 7)	0. 871(0. 496-1. 528)	0. 233	0. 630
	CC	7(4. 7)	27(20. 0)	4. 918(2. 037-11. 872)	14. 407	0. 000
	A	245(81. 7)	188(69. 6)	1		
	C	55(18. 3)	82(30. 4)	1. 943(1. 314-2. 872)	11. 277	0. 001
MTRR(A66G)	AA	89(59. 3)	75(55. 6)	1		
	AG	54(36. 0)	47(34. 8)	1. 033(0. 628-1. 698)	0. 016	0. 899
	GG	7(4. 7)	13(9. 6)	2. 204(0. 836-5. 808)	2. 652	0. 103
	A	232(77. 3)	197(73. 0)	1		
	G	68(22. 6)	73(27. 0)	1. 264(0. 864-1. 851)	1. 458	0. 227

MTHFR、MTRR 是参与 Hcy 代谢过程的关键酶,其基因多态性可改变酶活性,一方面会造成胎儿生长发育所需 DNA 和蛋白质甲基化不足,另一方面可使血清 Hcy 水平升高^[9]。MTHFR 中最常见突变为 677C > T 和 1298A > G。有研究指出 MTHFR C677T 基因多态性可能与 FGR 的发生存在一定的相关性,尤其是 T 等位基因与 FGR 的关系更大^[10]。徐少勇等^[8]对 70 例妊娠期高血压疾病患者和 70 例健康孕妇患者的 MTHFR C677T 位点多态性分析发现,妊娠期高血压疾病患者 MTHFR C677T 中 CT 基因型、T 等位基因频率明显高于对照组,该基因多态性是妊娠期高血压疾病发生的重要诱因。Chen 等^[11]应用 Meta 分析了 13 篇关于 MTHFR C677T 基因突变与胎盘早剥的文献发现其基因位点突变与胎

盘早剥无明显相关性。本研究中,FGR 组患者 C677T 中 TT 基因型、突变 T 等位基因频率和子痫前期组 CT 基因型、突变 T 等位基因频率均明显高于对照组。提示 MTHFR C677T 基因多态性与 FGR、子痫前期的发生有关,但未发现与胎盘早剥的相关性。

关于 MTHFR A1298C 与 IPD 的研究较少。Sarra 等^[12]分析了 203 例 IPD 患者 MTHFR C677T、A1298C 基因位点多态性后发现,A1298C 基因多态性可使血清 Hcy 水平升高,增加胎盘血管病变的风险,而 C677T 则无明显相关性。岳红云等^[13]研究指出 A1298C 位点的 CC 突变基因型是子痫前期发生的高风险因子,病例组 CC 基因型频率高于对照组 (OR 12. 59, 95% CI: 3. 15-256. 81)。也有研究认为 MTHFR C677T、A1298C 和

MTRR 66G 基因多态性引起子痫前期的风险较低^[14]。Cande 等^[15]在研究叶酸代谢基因与胎盘早剥关系时发现 MTHFR C677T、A1298C 基因突变均不增加其发生风险。本研究中胎盘早剥、子痫前期组患者中 MTHFR A1298C 基因中的 CC 基因型、突变 C 等位基因频率均高于对照组,提示该 MTHFR A1298C 多态性与这两种病的发生有相关性,但未发现其与 FGR 的相关性。

MTRR 是 Hcy 再甲基化途径中重要酶,最常见的变异为 66A>G,可降低甲硫氨酸合成酶的活性进而升高 Hcy。何传凤^[16]对 50 例妊娠期高血压患者的 MTRR A66G 位点多态性分析发现,该基因多态性与妊娠期高血压发生密切相关,AG 基因型增加了子痫前期的发生风险,可作为评价妊娠期高血压预后的有效指标。目前关于 MTRR A66G 与胎盘早剥、FGR 的研究文献报道较少,这也是本研究的创新之处。本研究中,3 组病例组 MTRR A66G 各基因型分布无明显差异,提示 MTRR A66G 基因多态性与 3 种胎盘血管疾病均无相关性。与文献^[16]报道不同的原因可能是:不同机构检测方法的不同及地域、种族差异,本研究样本仅来自河南省内,不同地区人群中 MTHFR、MTRR 分布不同等原因。

综上所述,血清 Hcy 升高与子痫前期、胎盘早剥、FGR 密切相关,MTHFR C677T、A1298C 基因多态性可参与 IPD 的发生、发展,且其与 Hcy 升高的关系进一步说明可能会影响妊娠结局,MTRR A66G 基因多态性与 IPD 无关且并不能预测 Hcy 的升高。目前由于 IPD 病因复杂,诊断仍主要根据临床表现及排除诊断,叶酸代谢基因多态性有望为该病发生的预测、疾病进展的判断提供新的研究思路。

【参考文献】

- [1] Friedman AM, Cleary KL. Prediction and prevention of ischemic placental disease [J]. *Semin Perinatol*, 2014, 38(3):177-182.
- [2] Vintzileos AM, Ananth CV. First trimester prediction of ischemic placental disease [J]. *Semin Perinatol*, 2014, 38(3):159-166.
- [3] 孙毅,李笑天. 胎盘缺血性疾病临床流行病学研究进展 [J]. *中华围产医学杂志*, 2015, 18(6):421-424.
- [4] 谢幸,孔北华. 妇产科学 [M]. 第 9 版,北京:人民卫生出版社,

2018;83-91,135-136,150-152.

- [5] Andrey NG, Tussupkaliyev AB, Bermagambetova SK, et al. Effect of homocysteine on pregnancy: A systematic review [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 293:70-76.
- [6] Hogeveen M, Blom HJ, van der Heijden EH, et al. Maternal homocysteine and related B vitamins as risk factors for low birthweight [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 202(6):572. e1-572. e5726.
- [7] Infante-Rivard C, Rivard GE, Gauthier R, et al. Unexpected relationship between plasma homocysteine and intrauterine growth restriction [J]. *Clin Chem*, 2003, 49(9):1476-1482.
- [8] 徐少勇,姚小凤,刘冬霞,等. 同型半胱氨酸浓度及 MTHFR 基因多态性与妊娠期高血压疾病的关系 [J]. *海南医学*, 2019, 30(13):1670-1672.
- [9] Mandaviya PR, Stolk L, Heil SG, et al. Homocysteine and DNA methylation: a review of animal and human literature [J]. *Mol Genet Metab*, 2014, 113(4):243-252.
- [10] 彭继文. MTHFR C677T 基因多态性和同型半胱氨酸对胎儿生长受限的影响 [D]. 温州:温州医科大学, 2016.
- [11] Chen J, Chen L, Zhu LH, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism with preterm delivery and placental abruption: a systematic review and meta-analysis [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2016, 95(2):157-165.
- [12] Klai S, Fekih-Mrissa N, El Housaini S, et al. Association of MTHFR A1298C polymorphism (but not of MTHFR C677T) with elevated homocysteine levels and placental vasculopathies [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2011, 22(5):374-378.
- [13] 岳红云,雒雪,黄娟娟,等. MTHFR 基因(C677T 和 A1298C)多态性对初产妇合并子痫前期的影响 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2016, 24(1):14-17.
- [14] 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.
- [15] Ananth CV, Peltier MR, De Marco C, et al. Associations between 2 polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and placental abruption [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2007, 197(4):381. e1-385. e3857.
- [16] 何传凤. 叶酸代谢中相关酶基因多态性与妊娠期高血压疾病的关系的研究 [J]. *中外女性健康研究*, 2019, 6(12):81, 129.

(收稿日期:2020-06-14 编辑:杨叶)

(上接第 82 页)

- [6] 杨孜. 紧急宫颈环扎术在抗早产中的应用价值 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2008, 9(6):405-407.
- [7] 王伟伟,段华,汪沙,等. 2019 年 SOGC《宫颈机能不全与宫颈环扎术临床实践指南》解读 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35(8):880-884.
- [8] Stupin JH, David M, Siedentopf JP, et al. Emergency cerclage versus bed rest for amniotic sac prolapse before 27 gestational weeks. A retrospective, comparative study of 161 women [J]. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2008, 139(1):32-37.
- [9] Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, et al. Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial: emergency cerclage with bed rest versus bed rest alone [J]. *American Journal of Obstetrics and*

Gynecology, 2003, 189(4):907-910.

- [10] 祝丽琼,谭剑平,陈慧,等. 援救宫颈环扎术 9 例临床分析 [J]. *中华围产医学杂志*, 2011, 14(7):433-435.
- [11] 杨静,罗军,方超英,等. 援救性宫颈环扎术 5 例临床分析 [J]. *实用妇产科杂志*, 2013, 29(8):626-628.
- [12] Başbuğ A, Doğan O. A comparison of emergency and therapeutic modified Shirodkar cerclage: an analysis of 38 consecutive cases [J]. *Turk J Obstet Gynecol*, 2019, 16(1):1-6.
- [13] 夏恩兰. 宫颈环扎术并发症 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2016, 43(6):618-622.
- [14] Zhu LQ, Chen H, Chen LB, et al. Effects of emergency cervical cerclage on pregnancy outcome: a retrospective study of 158 cases [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21:1395-1401.

(收稿日期:2020-04-25 编辑:吕永胜)