· 调查报告与分析 ·

# MTHFR 基因(C677T)多态性与 NTDs 关系 Meta 分析*

刘俊[1],何俊峰[2],李佩珍[2]

**摘 要:目的** 运用 Meta 分析方法综合评价亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因 C677T 多态性与神经管畸形的关系。**方法** 检索 PubMed、CNKI 等多个中英文数据库的相关文献,收集所有关于 MTHFR 基因 C677T 多态性与神经管畸形关系的病例对照研究,提取所需数据应用 SPSS 13.0 和 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 共有 27 篇符合条件的文献纳入分析,包括 2 245 例病例人群和 3 678 名对照人群;Meta 分析表明,母亲携带 CT 基因型者子代发生神经管畸形(NTDs)的风险为母亲携带 CC 基因型者子代的 1.41 倍(*OR* = 1.41,95% *CI* = 1.16 ~ 1.71),其中国内母亲携带 CT 基因型者子代发生 NTDs 的风险为母亲携带 CC 基因型者子代的 2.06 倍(*OR* = 2.06,95% *CI* = 1.44 ~ 2.95);母亲携带 TT 基因型者子代发生 NTDs 的风险为母亲携带 CC 基因型者子代的 1.97 倍(*OR* = 1.97,95% *CI* = 1.49 ~ 2.61),其中国内和国外母亲携带 TT 基因型者子代发生 NTDs 的风险分别为母亲携带 CC 基因型者子代的 3.12 倍(*OR* = 3.12,95% *CI* = 1.50 ~ 6.51)和 1.61 倍(*OR* = 1.61,95% *CI* = 1.30 ~ 1.98)。**结论** MTHFR C677T 位点基因多态性与神经管畸形的易感性密切相关,但其病因关联性仍有待于在人群中进行大规模队列研究加以论证。

**关键词:**神经管畸形(NTDs);亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR);基因多态性;Meta 分析

**中图分类号:**R 195.4 **文献标志码:**A **文章编号:**1001-0580(2013)09-1324-06 DOI:10.11847/zgggws2013-29-09-24

## Relationship between MTHFR gene polymorphism (C667T) and neural tube defects: a meta-analysis

LIU Jun*, HE Jun-feng, LI Pei-zhen (* *Department of Nutrition and Food Hygiene, Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou Province* 563003, China)

**Abstract: Objective** To explore the association between methyl tetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T polymorphism and incidence of neural tube defects through meta-analysis. **Methods** We searched PubMed, CNKI, and other literature database. All the case-control studies about MTHFR gene C677T polymorphism and susceptibility of neural tube defects were collected. Data were extracted from studies and analyzed by meta-analysis and meta-regression analysis. **Results** A total of 27 papers were selected based on the criteria, including 2 245 patients and 3 678 controls. Meta-analysis results showed that the combined odds ratio (*OR*) values of neural tube defects for offspring with maternal TT and CT genotypes were 3.12 and 2.06 in domestic population and were 1.61 and 1.10 in foreign populations. respectively. **Conclusion** The results suggested that MTHFR C677T gene polymorphism is significantly associated with susceptibility of neural tube defects. But the mechanism of the association remains to be ascertained by large-scale cohort studies.

**Key words:** neural tube defect; methylenetetrahy drofolate reductase; single nucleotide polymorphisms; meta-analysis

神经管畸形(neural tube defects, NTDs)是一种严重的先天性的出生缺陷疾病,包括无脑儿、脊柱裂、脑膨出等。全世界每年约有 30 ~ 40 万例 NTDs 患儿出生,给社会和家庭带来沉重的负担[1-2]。近年来研究表明,孕产妇体内叶酸水平与 NTDs 的发生有关,5,10 – 亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)是参与叶酸代谢过程中的关键酶,可以催化 5,10 – 亚甲基四氢叶酸转变成 5 – 甲基四氢叶酸,在叶酸代谢及 DNA 甲基化和 DNA 合成修复过程中起关键作用[3]。MTHFR 基因位于 lp36.3,有 2 个常见的多态性,即 C677T 和 A1298C。MTHFR 基因第 677 位点存在 C 到 T 的点突变,这种突变可在人群中分为:野生型(CC)、杂合型(CT)、突变型(TT)[4]。有研究表明,父母携带 MTHFR 基因 C677T 变异可以增加子代 NTDs 发生的危险性[5-6];但 MTHFR 基因 C677T 变异在不同种族人群中的基因多态性分布不全相同,而且其与 NTDs 的关联性也有一定的差异。李智文等[7]2004 年汇总分析了 4 篇国内 MTHFR C677T 多态性与神经管畸形的研究,但未涉及国外的相关研究;贺宪民等[8]2010 年的 Meta 分析中虽然纳入了外文文献进行分析,但因分析多个基本和多个位点 MTHFR C677T 基因多态性的研究而使国内文献纳入不足。因此有必要对中英文发表的关于 MTHFR C677T 基因多态性与 NTDs 的病例对照研究进行更系统、更全面的分析和评价,本研究通

* **基金项目:** 国家自然科学基金〔81060245〕;贵州省科学技术基金(黔科合 J 字 2008 – 2316);贵州省卫生厅资助项目(gzwkj2008 – 1 – 025)

**作者单位:** 1. 遵义医学院营养与食品卫生学教研室,贵州 遵义 563003;2. 遵义医学院珠海校区预防医学教研室

**作者简介:** 刘俊(1980 – ),男,四川内江人,讲师,硕士,研究方向:营养流行病学。

**通讯作者:** 李佩珍,E-mail:lpzh228@163.com

过收集国内外相关文献，对 MTHFR（C677T）基因多态性与 NTDs 的关系进行了 meta 分析，旨在为 NTDs 相关防治策略提供参考依据。

## 1 资料与方法

1.1 文献检索策略 在 PubMed 等英文数据库和中国期刊全文专题数据库（CNKI）、中国生物医学文献数据库（CBM）、中文科技期刊数据库（维普）和万方中文数据库中检索 1991 年 1 月—2012 年 9 月发表的相关文献，末次检索日期为 2012 年 9 月 20 日。检索主题词分别为“（methylene tetrahydrofolate reductase or MTHFR）and（neural tube defect * or NTD）and（polymorphism * or genotype * or variant *）”和“神经管畸形/神经管缺陷、亚甲基四氢叶酸还原酶”。同时手工检索文献，并辅以文献追溯法收集更多相关文献。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准：（1）MTHFR 基因 C677T 多态性与神 NTDs 相关研究；（2）病例对照研究；（3）有各基因型与 NTDs 危险性的 *OR* 值或通过数据可以计算出 *OR* 值；（4）基因型分布在对照群体中符合 Hardy – Weinberg 平衡；（5）中文或英文文献。排除标准：（1）非人群研究；（2）未报告基因型数据或具体数据描述不清；（3）对照非正常儿母亲；（4）质量差，报道信息少的文献。重复发表的文献以原始资料最全或样本量最大的研究纳入到本次 Meta 分析中。

1.3 数据提取 选择符合以上纳入和排除标准的文献，2 人独立提取数据如果存在分歧通过讨论解决。提取信息主要包括：第一作者姓名、发表时间、国家、对照来源、病例和对照样本、年龄以及基因型。此外，本研究还参考 Newcastle Ottawa 评价标准[9]对检索到的文章质量进行评价。其中考虑内容主要包括：NTDs 病例诊断、对照组的选取、病例与对照的可比性（包括地区和分娩年龄分布均衡、同民族、同居住环境等）方面。对于质量较差的文献予以剔除。

1.4 统计分析 采用 SPSS 13.0 和 RevMan 5.0 软件进行统计分析。分别将 MTHFR 基因 C677T 变异杂合型基因型（CT 型）频率、纯合型基因型（TT 型）频率与野生型（CC 型）分布频率进行合并的 *OR* 值作为效应合并指标，并将 CT 型与 TT 型进行合并，合并后与野生型（CC 型）分布频率的 *OR* 值作为效应合并指标；对纳入的原始文献进行异质性检验，根据异质性检验结果选择效应模型，异质性检验 $P<0.05$，采用随机效应模型，否则采用固定效应模型，并求其效应合并 *OR* 值及 95% *CI*；结合 Meta 分析的森林图、漏斗图和失安全系数评估文献的发表偏倚。

## 2 结 果

2.1 文献一般特征（表1） 共检索出相关文献

**表 1** 纳入 Meta 分析文献一般特征

| 第一作者 | 病例基因型（$n=2\ 245$） | | | 对照基因型（$n=3\ 678$） | | | Hardy – Weinberg 遗传平衡检验 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | CC 型 | CT 型 | TT 型 | CC 型 | CT 型 | TT 型 | $\chi^2$ 值 | *P* 值 |
| 郑冬梅[10] | 1 | 17 | 9 | 5 | 16 | 3 | 2.82 | 0.093 |
| 邬晋芳[11] | 2 | 17 | 11 | 10 | 18 | 6 | 0.18 | 0.212 |
| 郭晓霞[12] | 1 | 10 | 9 | 47 | 75 | 27 | 0.09 | 0.759 |
| 王芳[13] | 14 | 50 | 35 | 34 | 48 | 17 | 0.00 | 0.993 |
| 朱慧萍[14] | 11 | 17 | 8 | 33 | 39 | 17 | 0.79 | 0.373 |
| 郑梅玲[15] | 12 | 31 | 20 | 21 | 29 | 10 | 0.00 | 0.998 |
| Shang Y[16] | 14 | 20 | 4 | 25 | 38 | 17 | 0.13 | 0.718 |
| Chen X[17] | 9 | 25 | 30 | 15 | 29 | 20 | 0.50 | 0.480 |
| Rampersaud E[18] | 63 | 76 | 16 | 93 | 86 | 16 | 0.39 | 0.530 |
| Houcher B[19] | 35 | 42 | 15 | 33 | 35 | 14 | 0.79 | 0.375 |
| Gos M[20] | 13 | 15 | 6 | 116 | 120 | 26 | 0.39 | 0.532 |
| Muñoz JB[21] | 14 | 54 | 50 | 25 | 57 | 30 | 0.04 | 0.833 |
| Behunova J[22] | 47 | 36 | 9 | 89 | 46 | 8 | 0.40 | 0.529 |
| Félix TM[23] | 19 | 15 | 7 | 16 | 22 | 6 | 0.13 | 0.718 |
| Christensen B[24] | 24 | 27 | 11 | 44 | 36 | 10 | 0.40 | 0.526 |
| Relton CL[25] | 86 | 78 | 22 | 191 | 254 | 67 | 1.49 | 0.221 |
| Martínez de Villarreal LE[26] | 11 | 12 | 5 | 12 | 16 | 3 | 0.50 | 0.479 |
| Erdogan MO[27] | 5 | 14 | 7 | 18 | 21 | 9 | 0.42 | 0.519 |
| Parle – McDermott A[28] | 104 | 138 | 35 | 126 | 103 | 26 | 0.52 | 0.469 |
| Lucock M[29] | 8 | 9 | 2 | 11 | 17 | 3 | 0.95 | 0.330 |
| Candito M[30] | 25 | 40 | 12 | 26 | 29 | 6 | 0.26 | 0.610 |
| Dávalos IP[31] | 19 | 35 | 14 | 31 | 51 | 19 | 0.06 | 0.807 |
| Ceyhan ST[32] | 9 | 14 | 6 | 20 | 12 | 3 | 0.37 | 0.544 |
| Deb R[33] | 80 | 25 | 6 | 149 | 64 | 9 | 0.41 | 0.524 |
| Godbole K[34] | 238 | 62 | 5 | 521 | 158 | 5 | 3.56 | 0.059 |
| Lacasaña M[35] | 11 | 45 | 42 | 20 | 49 | 22 | 0.55 | 0.460 |
| Naushad SM[36] | 33 | 11 | 6 | 64 | 16 | 0 | 0.99 | 0.320 |

275 篇,根据纳入和排除标准进行剔除,最终纳入 19 篇英文文献和 8 篇中文文献,共累计病例人群 2 245 例,对照人群 3 678 人。其中国内研究病例 377 例,对照 599 人;国外研究病例 1 868 例,对照 3 079 人。

2.2　MTHFR(C677T)基因多态性与 NTDs 关系的 Meta 分析

2.2.1　CC 型与 CT/TT 型(图 1)　经过异质性检验,CC 型与 CT/TT 型研究间存在异质性($P$ = 0.001,$I^2$ = 53%),采用随机效应模型。Meta 分析结果表明,母亲携带 CT/TT 基因型者子代发生 NTDs 的风险为母亲携带 CC 基因型者子代的 1.41 倍($OR$ = 1.41,95% $CI$ = 1.16 ~ 1.71)。分别对国内和国外人群进行分析,国内人群异质性检验表明研究间不存在异质性($P$ = 0.080,$I^2$ = 46%),采用固定效应模型;国外人群异质性检验表明研究间存在异质性($P$ = 0.010,$I^2$ = 48%),采用随机效应模型。Meta 分析结果表明,其中国内和国外母亲携带 CT/TT 基因型者子代发生 NTDs 的风险分别为母亲携带 CC 基因型者子代的 2.17 倍($OR$ = 2.17,95% $CI$ = 1.32 ~ 3.57)和 1.18 倍($OR$ = 1.18,95% $CI$ = 1.04 ~ 1.34)。

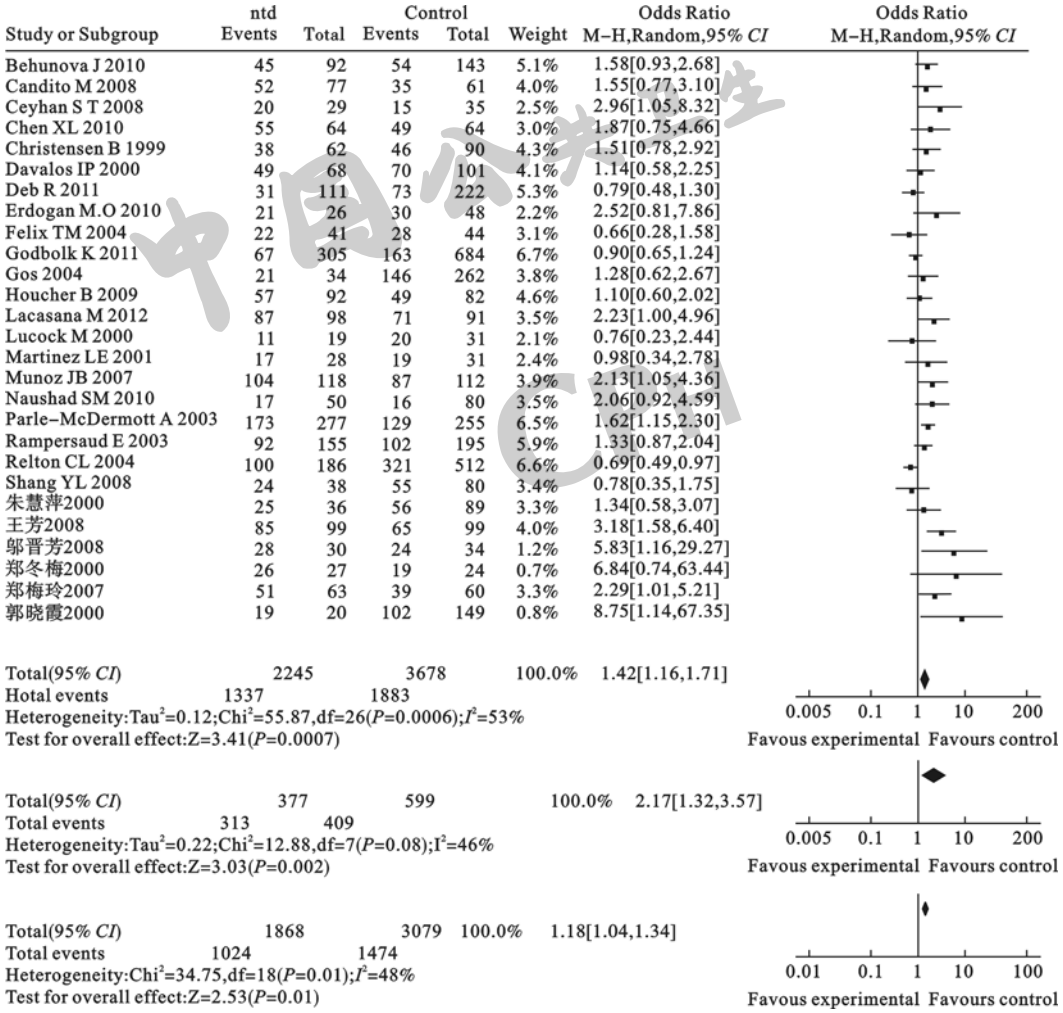


**图 1**　CC 基因型与 CT/TT 基因型相关性 Meta 分析

2.2.2　CC 型与 CT 型(图 2)　经过异质性检验,CC 型与 CT 型研究间存在异质性($P$ = 0.030,$I^2$ = 36%),采用随机效应模型。Meta 分析结果表明,母亲携带 CT/基因型者子代发生 NTDs 的风险为母亲携带 CC 基因型者子代的 1.27 倍($OR$ = 1.27,95% $CI$ = 1.06 ~ 1.51)。分别对国内和国外人群进行分析,国内人群异质性检验表明研究间不存在异质性($P$ = 0.670,$I^2$ = 0%),国外人群异质性检验表明研究间不存在异质性($P$ = 0.080,$I^2$ = 34%),均采用固定效应模型。Meta 分析结果表明,其中国内母亲携带 CT 基因型者子代发生 NTDs 的风险为母亲携带 CC 基因型者子代的 2.06 倍($OR$ = 2.06,95% $CI$ = 1.44 ~ 2.95),国外母亲携带 CT 和 CC 基因型者子代发生 NTDs 的风险间无统计学意义($P$ > 0.05)。

2.2.3　CC 型与 TT 型(图 3)　经过异质性检验,CC 型与 TT 型研究间存在异质性($P$ = 0.008,$I^2$ = 44%),采用随机效应模型。Meta 分析结果表明,母亲携带 TT 基因型者子代发生 NTDs 的风险为母亲

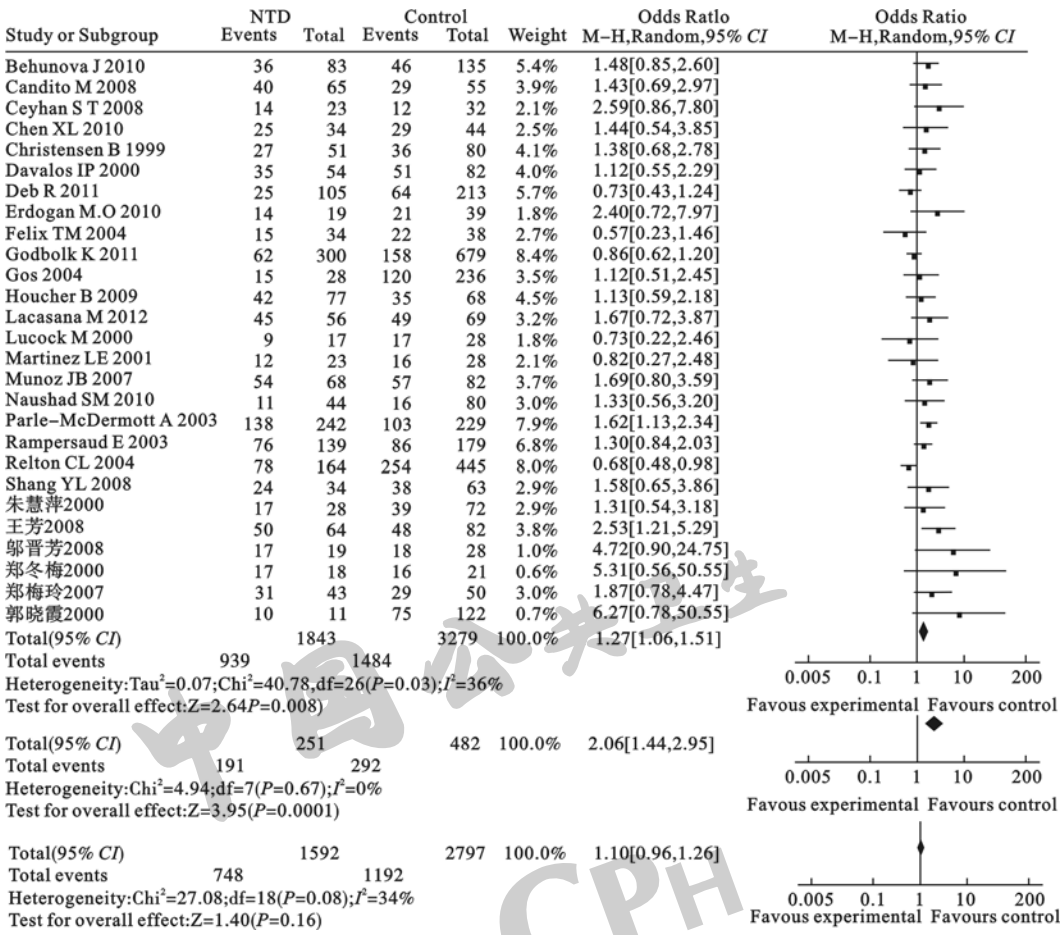


**图 2**　CC 基因型与 CT 基因型相关性 Meta 分析

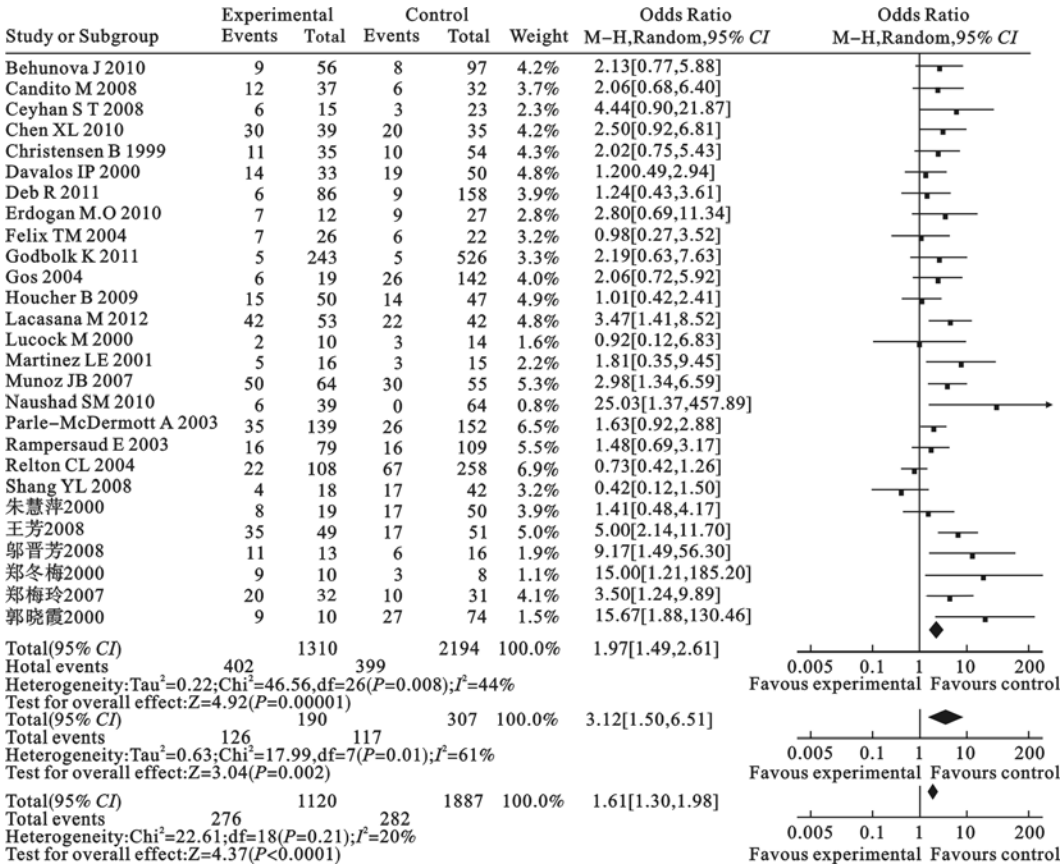


**图 3**　CC 基因型与 TT 基因型相关性 Meta 分析

携带 CC 基因型者子代的 1.97 倍（*OR* = 1.97，95% *CI* = 1.49 ~ 2.61）。分别对国内和国外人群进行分析，国内人群异质性检验表明研究间存在异质性（$P = 0.010$，$I^2 = 61\%$），采用随机效应模型；国外人群异质性检验表明研究间不存在异质性（$P = 0.210$，$I^2 = 20\%$），采用固定效应模型。Meta 分析结果表明，其中国内和国外母亲携带 TT 基因型者子代发生 NTDs 的风险分别为母亲携带 CC 基因型者子代的 3.12 倍（*OR* = 3.12，95% *CI* = 1.50 ~ 6.51）和 1.61 倍（*OR* = 1.61，95% *CI* = 1.30 ~ 1.98）。

2.3　发表偏倚评价　对纳入 Meta 分析的 27 篇 MTHFR 基因（C677T）多态性与神经管畸形的研究文献进行发表偏倚评价，结果显示，倒漏斗图基本对称，发表偏倚较小。

## 3　讨　论

同型半胱氨酸（homocysteine，Hcy）是一种有潜在毒性的代谢产物，可影响胚胎神经发育，孕妇孕早期体内 Hcy 蓄积较多时，可诱发 NTDs。MTHFR 是叶酸代谢过程中的一种关键酶，如果该酶活性或浓度下降可使 Hcy 复甲基化发生障碍导致机体 Hcy 浓度升高[8,27]。MTHFR 基因存在 677C - T 突变，该突变产生 3 种基因型（野生型 CC、杂合型 CT、纯合型 TT）。若 MTHFR 基因发生 C - T 突变可导致编码 MTHFR 酶的丙氨酸被缬氨酸取代，影响酶的活性和耐热性，引起血浆中 Hcy 水平升高。到目前为止，国内外学者大多数认为 MTHFR 基因 677 位点 C - T 突变可导致 MTHFR 酶活性降低、血浆同型半胱氨酸水平升高，并经过大量的研究发现血浆 Hcy 水平升高是 NTDs 发生的危险因素[22]。

本研究发现，MTHFR C677T 与 NTDs 关系的研究在国内外都较为深入。母亲携带 MTHFR 突变基因型的子代发生 NTDs 的危险性增加；特别是携带纯合型 TT 基因型的个体，其子代 NTDs 危险性与未携带 TT 基因型相比国内人群增加 3.12 倍，国外人群增加 1.65 倍，提示国内人群发生 NTDs 的危险性高于国外人群。有研究证实，接近 25% 的 NTDs 病例由 MTHFR C677T 引起[37-38]，但其并不是唯一的基因型危险因素，除 TT 基因型外，在 NTDs 患儿及其双亲中，仍然有叶酸水平下降和 Hcy 水平上升者。而杂合突变型 CT 在国内外研究中却得到了不一致的结果，可能与人群分层的偏倚有关。

MTHFR A1298C 突变可以降低酶的活性从而影响叶酸代谢，而贺宪民等[8]的研究表明相对 AA 基因型，CC 和 CA 基因型的中国女性生育 NTDs 患儿的合并效应值的检验表明两者差异均无统计学意义，提示 MTHFR A1298C 基因多态性可能不是子代发生 NTDs 的危险因素。

尽管叶酸代谢相关基因对 NTDs 的发生有较为肯定影响，但尚缺乏令人信服的证据。NTDs 是多基因遗传病，是参与 NTDs 发生的相关基因与环境因素共同作用引起的。因此，未来应在更大样本中研究众多基因与 NTDs 关系，同时应尽可能多的研究基因与基因间以及遗传因素与环境因素间的相互作用。

**参考文献**


[1] 沈立萍，仇小强. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性、叶酸、同型半胱氨酸与神经管缺陷的关系[J]. 中华流行病学杂志，2004，25(10)：908.

[2] 卢庆彬，赵仲堂，王志萍. 出生缺陷无形负担研究进展及存在问题[J]. 中国公共卫生，2010，26(1)：46 - 48.

[3] 李栋，景学安，王华义，等. 孕期化学物接触及基因多态性与先天性心脏病[J]. 中国公共卫生，2009，25(9)：1081 - 1083.

[4] Goyette P，Sumner JS，Milos R，et al. Human methylenetetrahydrofolate reductase：isolation of cDNA mapping and mutation identification[J]. Nat Genet，1994，7(4)：551.

[5] van der Put NM，van Straaten HW，Trijbels FJ，et al. Folate，homocysteine and neural tube defects：an overview[J]. Exp Biol Med(Maywood)，2001，226(4)：243 - 270.

[6] Dekou V，Whincup P，Papacosta O，et al. The effect of the C677T and A1298C polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene on homocysteine levels in elderly men and women from the British Regional Heart Study[J]. Atherosclerosis，2001，154(3)：659 - 666.

[7] 李智文，张晖，王丽娜. 中国人 5，10 - 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与冠心病、神经管畸形易感性关系的 Meta 分析[J]. 中国慢性病预防与控制，2004，12(4)：163 - 165.

[8] 贺宪民，张群，杨琦，等. 亚甲基四氢叶酸还原酶和甲硫氨酸合成酶还原酶基因多态性研究[J]. 中国计划生育学杂志，2010，18(1)：13 - 18.

[9] Wells GA，Shea B，O Connell D，et al. The Newcastle-Ottawa Scale(NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[EB/OL]. [2012 - 09 - 06](2013 - 01 - 08). http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.

[10] 郑冬梅，薛雅丽. 母亲的 MTHFR 基因多态性位点与 NTD 发生的关系[J]. 中国优生与遗传杂志，1999，7(6)：81 - 82.

[11] 邬晋芳，杨华，张欣，等. 生育过神经管缺陷儿的妇女 MTHFR 基因 C677T 多态性与血浆 Hcy 水平测定[J]. 中国优生与遗传杂志，2008，16(12)：15 - 16.

[12] 郭晓霞，高原原，詹思延，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[J]. 疾病控制杂志，2000，4(3)：217 - 219.

[13] 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[J]. 中华流行病学杂志，2008，29(8)：771 - 774.

[14] 朱慧萍，李竹. 父母 MTHFR 基因型对后代发生神经管畸形的影响[J]. 遗传，2000，22(5)：285 - 287.

[15] 郑梅玲，王刚华，张桂林. 血浆同型半胱氨酸(HCY)及其代谢酶基因多态性与神经管畸形的关系[J]. 中国优生优育，2007，13(4)：158 - 161.

[16] Shang Y，Zhao H，Niu B，et al. Correlation of polymorphism of MTHFRs and RFC-1 genes with neural tube defects in China[J]. Birth Defects Research Part A：Clinical and Molecular Teratology，2008，82(1)：3 - 7.

[17] Chen X，Guo J，Lei Y，et al. Global DNA hypomethylation is associated with NTD-affected pregnancy：a case-control study[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol，2010，88(7)：575 - 581.

[18] Rampersaud E，Melvin EC，Siegel D，et al. Updated investigations

of the role of methylenetetrahydrofolate reductase in human neural tube defects[J]. Clinical Genetics, 2003, 63(3): 210 – 214.
[19] Houcher B, Bourouba R, Djabi F, et al. Polymorphisms of 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase and cystathionine β-synthase genes as a risk factor for neural tube defects inetif, Algeria [J]. Pediatric Neurosurgery, 2010, 45(6): 472 – 477.
[20] Gos M, Sliwerska E, Szpecht-Potocka A, et al. Mutation incidence in folate metabolism genes and regulatory genes in Polish families with neural tube defects[J]. Journal of Applied Genetics, 2004, 45(3): 363.
[21] Muñoz JB, Lacasaña M, Cavazos RG, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and the risk of anencephaly in Mexico[J]. Molecular Human Reproduction, 2007, 13(6): 419 – 424.
[22] Behunova J, Klimcakova L, Zavadilikova E, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and neural tube defects epidemiology in the Slovak population[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2010, 88(8): 695 – 700.
[23] Félix TM, Leistner S, Giugliani R. Metabolic effects and the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism associated with neural tube defects in southern Brazil[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2004, 70(7): 459 – 463.
[24] 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 [J]. American Journal of Medical Genetics, 1999, 84(2): 151 – 157.
[25] Relton CL, Wilding CS, Pearce MS, et al. Gene-gene interaction in folate-related genes and risk of neural tube defects in a UK population[J]. Journal of Medical Genetics, 2004, 41(4): 256 – 260.
[26] Martínez de Villarreal LE, Delgado-Enciso I, Valdéz-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[J]. Archives of Medical Research, 2001, 32(4): 277.
[27] Erdogan MO, Yildiz SH, Solak M, et al. C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene does not affect folic acid, vitamin B[J]. Genetics and Molecular Research, 2010, 9(2): 1197 – 1203.
[28] 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]. Journal of Human Genetics, 2003, 48(4): 190 – 193.
[29] Lucock 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[J]. Molecular Genetics and Metabolism, 2000, 70(1): 27.
[30] 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[J]. American Journal of Medical Genetics Part A, 2008, 146(9): 1128 – 1133.
[31] Dúvalos 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[J]. Ann Genet. 2000, 43(2): 89 – 92.
[32] Ceyhan ST, Beyan C, Bahce M, et al. Thrombophilia-associated gene mutations in women with pregnancies complicated by fetal neural tube defects[J]. International Journal of Gynaecology and Obstetrics, 2008, 101(2): 188.
[33] Deb R, Arora J, Meitei SY, et al. Folate supplementation, MTHFR gene polymorphism and neural tube defects: a community based case control study in North India[J]. Metabolic Brain Disease, 2011, 26(3): 241 – 246.
[34] Godbole K, Gayathri P, Ghule S, et al. Maternal one-carbon metabolism, MTHFR and TCN2 genotypes and neural tube defects in India[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2011, 91(9): 848 – 856.
[35] Lacasaña M, Blanco-Muñoz J, Borja-Aburto VH, et al. Effect on risk of anencephaly of gene-nutrient interactions between methy lenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and maternal folate, vitamin B12 and homocysteine profile[J]. Public Health Nutrition, 2012, 15(8): 1419.
[36] Naushad SM, Devi R, Radha A. Role of parental folate pathway single nucleotide polymorphisms in altering the susceptibility to neural tube defects in South India[J]. Journal of Perinatal Medicine, 2010, 38(1): 63 – 69.
[37] Posey D, Khoury M, Mulinare J, et al. Is mutated MTHFR a risk factor for neural tube defects? [J]. Lancet, 1996, 347(9002): 686.
[38] Van der Put N, Van den Heuvel LP, Steegers-Theunissen R, et al. Decreased methylenetetrahydrofolate reductase activity due to the 677C→T mutation in families with spina bifida offspring [J]. Journal of Molecular Medicine, 1996, 74(11): 691 – 694.

**收稿日期**: 2013-04-09 （郭薇编辑 韩仰欢校对）

**【会议通知】**

## 中华预防医学会第四届学术年会

中华预防医学会拟于 2013 年 10 月下旬在北京召开第四届学术年会(以下简称“年会”)。本届年会主题是“公共卫生与健康中国”。现向全国征集论文,所有入选论文将汇编成册。本次大会还将评选“优秀论文”和“优秀青年论文”。所有参会者将获得国家级继续医学教育Ⅰ类学会(2013 – 12 – 07 – 157[国])

联系人:杨鹏、刘召芬、游良雅、刘霞

联系地址:北京朝阳区东三环南路 13 号华泰饭店 8008 室 中华预防医学会学会学术部

邮政编码:100021 电话/传真:010 – 64012329 电子邮件:cpma_xsb@163.com