



doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.12.015  
http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.1005-6947.2016.12.015  
Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(12):1757-1765.

· 临床研究 ·

## 亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 单核苷酸多态性与腹腔静脉血栓易感性关系的 Meta 分析

陈银河<sup>1</sup>, 刘晓敏<sup>2</sup>

[1. 安徽医科大学附属阜阳医院 骨科, 安徽 阜阳 236000; 2. 安徽省肿瘤医院 (安徽省立医院西区) 急诊内科, 安徽合肥 230031]

### 摘要

**目的:** 探讨亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 基因 C677T 单核苷酸多态性 (SNP) 与腹腔静脉血栓 (SVT) 易感性的关联情况。

**方法:** 检索多个国内外数据库收集 MTHFR C677T SNP 与 SVT 相关的病例-对照研究, 用 Stata 12.0 软件分析其基因型和等位基因与 SVT 的关联性。

**结果:** 共纳入 19 篇文献, 包括 1 194 例患者和 1 988 例对照。SVT 分为门静脉血栓 (PVT)、Budd-Chiari 综合征 (BCS) 和肠系膜静脉血栓 (MVT) 3 个亚组。MTHFR C677T SNP 在显性模型 CC vs. (CT+TT) 下 ( $OR=0.51$ ,  $95\% CI=0.34\sim0.76$ ,  $P=0.001$ ) 和相加模型 CC vs. TT 下 ( $OR=0.33$ ,  $95\% CI=0.23\sim0.47$ ,  $P<0.001$ ) 与 SVT 的关联性有统计学意义; 在隐性模型 TT vs. (CT+CC) 下, MTHFR C677T SNP 与 SVT ( $OR=2.27$ ,  $95\% CI=1.77\sim2.90$ ,  $P<0.001$ ) 及 PVT 亚组 ( $OR=2.23$ ,  $95\% CI=1.57\sim3.17$ ,  $P<0.001$ ) 的关联性有统计学意义; 在等位基因模型 T vs. C 下, MTHFR C677T SNP 与 SVT ( $OR=1.84$ ,  $95\% CI=1.33\sim2.55$ ,  $P<0.001$ ) 及 MVT 亚组 ( $OR=1.64$ ,  $95\% CI=1.14\sim2.36$ ,  $P=0.008$ ) 的关联性有统计学意义。

**结论:** MTHFR C677T SNP 与 SVT 易感性之间有关联性, 携带 TT 基因型和 T 等位基因的人群罹患 SVT 的风险可能增加。

### 关键词

静脉血栓形成; 亚甲基四氢叶酸还原酶 (NADPH); 多态性, 单核苷酸; Meta 分析  
中图分类号: R364.15

## Association between single nucleotide polymorphisms at C677T of methylenetetrahydrofolate reductase gene and susceptibility to splanchnic vein thrombosis: a Meta-analysis

CHEN Yinhe<sup>1</sup>, LIU Xiaomin<sup>2</sup>

[1. Department of Orthopedic Surgery, the Affiliated Fuyang Hospital, Anhui Medical University, Fuyang, Anhui 236000, China; 2. Department of Internal Emergency Medicine, Anhui Provincial Cancer Hospital (West Area of Anhui Provincial Hospital), Hefei 230031, China]

### Abstract

**Objective:** To investigate the association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) at C677T of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene and susceptibility to splanchnic vein thrombosis (SVT).

收稿日期: 2016-07-18; 修订日期: 2016-11-15。

作者简介: 陈银河, 安徽医科大学附属阜阳医院住院医师, 主要从事骨科相关疾病的基础与临床方面的研究。

通信作者: 刘晓敏, Email: liuxiaomin5@126.com

**Methods:** The relevant case-control studies regarding MTHFR C677T SNPs and SVT were collected by searching several national and international online databases. The associations of the genotypes and allelic genes of MTHFR with SVT were analyzed by Stata 12.0 software.

**Results:** Nineteen studies were finally included involving 1 194 SVT patients and 1 988 control subjects. SVT were divided into 3 subgroups: portal vein thrombosis (PVT), Budd-Chiari syndrome (BCS) and mesenteric vein thrombosis (MVT). MTHFR C677T SNPs were significantly associated with SVT under dominant model CC vs. (CT+TT) ( $OR=0.51$ , 95%  $CI=0.34-0.76$ ,  $P=0.001$ ) and additive model CC vs. TT ( $OR=0.33$ , 95%  $CI=0.23-0.47$ ,  $P<0.001$ ); MTHFR C677T SNPs were significantly associated with SVT ( $OR=2.27$ , 95%  $CI=1.77-2.90$ ,  $P<0.001$ ) and PVT subgroup ( $OR=2.23$ , 95%  $CI=1.57-3.17$ ,  $P<0.001$ ) under recessive model TT vs. (CT+CC); MTHFR C677T SNPs were significantly associated with SVT ( $OR=1.84$ , 95%  $CI=1.33-2.55$ ,  $P<0.001$ ) and MVT subgroup ( $OR=1.64$ , 95%  $CI=1.14-2.36$ ,  $P=0.008$ ) under allele gene model.

**Conclusion:** There is an association between MTHFR C677T SNPs and SVT susceptibility, and those with TT genotype and T alleles may have increased risk of SVT.

**Key words** Venous Thrombosis; Methylenetetrahydrofolate Reductase (NADPH2); Polymorphism, Single Nucleotide; Meta-Analysis

**CLC number:** R364.15

腹腔静脉血栓 (splanchnic vein thrombosis, SVT) 包括门静脉血栓 (portal vein thrombosis, PVT)、Budd-Chiari综合征 (Budd-Chiari syndrome, BCS)、肠系膜静脉血栓 (mesenteric vein thrombosis, MVT)、脾静脉血栓 (splenic vein thrombosis, SPVT)、腔静脉血栓 (cava thrombosis, CT)、肾静脉血栓 (renal vein thrombosis, RVT) 和其他内脏静脉血栓。静脉血栓形成可能是肝硬化 (liver cirrhosis, LC)、肿瘤、遗传性或获得性凝血异常、特发性因素导致。维生素B<sub>12</sub>或叶酸代谢异常或亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) 基因突变导致血清半胱氨酸或高半胱氨酸血症被认为是静脉血栓形成的重要因素之一。MTHFR C677T突变已被证实可降低MTHFR活性和升高血清中半胱氨酸, 参与不同类型的静脉血栓形成。然而, 没有MTHFR C677T单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 与SVT易感性的循证支持, 故本文进行Meta分析以证实两者有无关联性。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 文献类型为病例对照研究 (病例组为SVT患者, 对照组为健康人群或非SVT患者);

病例组与对照组的总例数、基因型或等位基因数量明确。若同一研究单位发表数篇类似文献, 则纳入样本量较大的1篇。

1.1.2 排除标准 除病例对照研究外的文献类型; 病例组与对照组的总例数、基因型或等位基因数量不明确或无法推算的文献。

### 1.2 检索方法

网络数据库检索中国生物医学文献数据库 (Chinese Biomedical Database, CBM)、中国期刊网全文数据库 (China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、万方数据库、维普数据库、PubMed、Cochrane Library、Ovid、Wiley Online Library、EBSCO、Elsevier Science Direct、Springer数据库, 文献检索时间均从建库至2016年7月。中文数据库自由词为“静脉血栓”或“Budd-Chiari综合征”、“亚甲基四氢叶酸还原酶”或“MTHFR”、“多态性”, 英文数据库自由词为“Vein Thrombosis”或“Budd-Chiari Syndrome”、“methylenetetrahydrofolate Reductase”或“MTHFR”、“Polymorphism”; 中文主题词为“静脉血栓形成”或“Budd-Chiari综合征”、“亚甲基四氢叶酸还原酶”、“多态性, 单核苷酸”, 英文主题词为“Vein Thrombosis”或“Budd-Chiari Syndrome”、“Methylenetetrahydrofolate Reductase”、“Polymorphism, Single Nucleotide”, 检索条件不限制。

### 1.3 筛选文献

由2名作者分别按检索方法进行数据库文献检索,阅读文题、摘要、全文,按照纳入和排除标准进行筛选,意见不一时商讨而定。

### 1.4 提取资料

包括纳入文献的第一作者,研究单位所在国家,病例组和对照组的总例数、基因型例数、等位基因频率。

### 1.5 文献质量评价

计算纳入文献中的对照组次要等位基因频率(minor allele frequency, MAF)和对照组的基因型频率是否符合Hardy-Weinberg遗传平衡(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)。若HWE  $P \leq 0.05$ ,则该文献为低质量;若 $P > 0.05$ ,则该文献为高质量。

### 1.6 统计学处理

采用Stata 12.0软件进行Meta分析。计数资料采用比值比(odds ratio, OR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)表示。根据 $I^2$ 的大小判断异质性,若 $I^2 < 50\%$ ,则异质性不明显,应用固定效应模型;若 $I^2 \geq 50\%$ 和(或) $P < 0.10$ ,则异质性明显,应用随机效应模型,并分析异质性可能来源<sup>[1]</sup>。应用Stata 12.0软件计算Begg's检验和Egger's检验评估发表偏倚。检验水准 $\alpha = 0.01$ 。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

按照文献检索方法检索文献4 693篇,筛选流程及最终结果见图1。SVT病例组和对照组的资料见表1。因Amitrano等<sup>[4-5]</sup>为同一第一作者不同时期发表的文献,李志文等<sup>[14-17]</sup>为同一单位不同时期发表的文献,Pasta等<sup>[23-24]</sup>为同一单位不同时期发表的文献,按照纳入标准,最终纳入他们的研究各1篇<sup>[4, 14, 23]</sup>。

### 2.2 Meta 分析结果

按病种将SVT细分为PVT、BCS、MVT 3个亚组,每组均行显性模型CC vs. (CT+TT)、隐性模型TT vs. (CT+CC)、相加模型CC vs. TT、共显性模型CT vs. (CC+TT)、等位基因模型T vs. C分析,Meta分析结果见表2。在显性模型和相加模型下,MTHFR基因C677T SNP与SVT的关联性有统计学意义,提示CC基因型可能降低罹患

SVT的风险。在隐性模型下,MTHFR基因C677T SNP与SVT及PVT亚组的关联性有统计学意义,提示TT基因型可能增加罹患SVT和PVT的风险(图2-3)。在等位基因模型下,MTHFR基因C677T SNP与SVT及MVT亚组的关联性有统计学意义,提示T等位基因可能增加罹患SVT和MVT的风险(图4-5)。

### 2.3 敏感性分析

如表1数据显示Erkan等<sup>[11]</sup>、Salama等<sup>[13]</sup>、El Sebay等<sup>[21]</sup>、Ventura等<sup>[22]</sup>的HWE均 $P < 0.05$ ,提示为低质量文献。在显性模型下,剔除El Sebay等<sup>[21]</sup>时BCS亚组( $I^2 = 44\%$ ,  $P = 0.145$ )的异质性有明显降低,剔除Ventura等<sup>[22]</sup>时SVT组( $I^2 = 44\%$ ,  $P = 0.050$ )和PVT亚组( $I^2 = 40\%$ ,  $P = 0.122$ )的异质性有明显降低。在相加模型下,剔除Salama等<sup>[13]</sup>时PVT亚组( $I^2 = 46\%$ ,  $P = 0.102$ )的异质性有明显降低,剔除Ventura等<sup>[22]</sup>时PVT亚组( $I^2 = 32\%$ ,  $P = 0.192$ )的异质性有明显降低。在等位基因模型下,剔除Ventura等<sup>[22]</sup>时SVT组( $I^2 = 48\%$ ,  $P = 0.034$ )和PVT亚组( $I^2 = 49\%$ ,  $P = 0.066$ )的异质性有明显降低。在其他模型下各研究组逐一剔除这4篇文献时,异质性未见明显变化,提示异质性可能来源于Salama等<sup>[13]</sup>、El Sebay等<sup>[21]</sup>、Ventura等<sup>[22]</sup>。

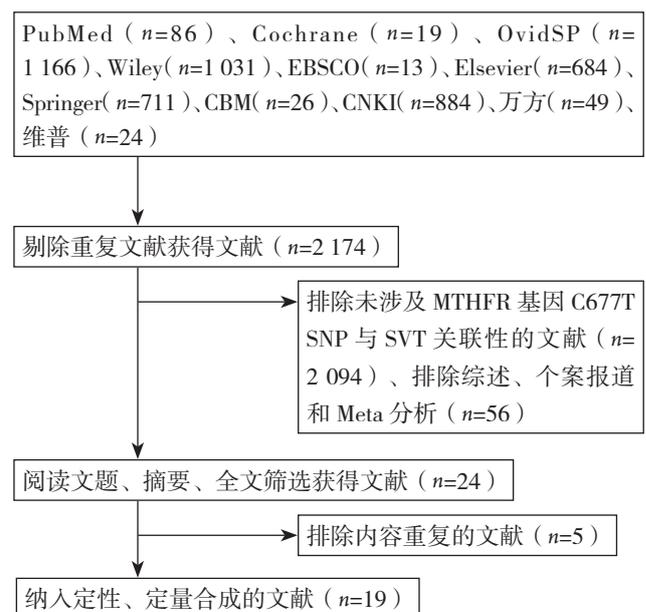


图1 文献筛选流程

Figure 1 Literature screening process

表 1 SVT 组和对照组的基本特征

Table 1 Characteristics of SVT groups and control groups

第一作者及年代	国家	组别	总例数	基因型例数		等位基因数		MAF	HWE
				CC	TT	C	T	P	P
Münchow, 等 <sup>[2]</sup> 1999	德国	CT 组	27	未提及	3	未提及	未提及	—	—
		对照组	100	未提及	8	未提及	未提及	无法计算	无法计算
Heller, 等 <sup>[3]</sup> 2000	德国	SVT 组	65	未提及	4	未提及	未提及	—	—
		对照组	100	未提及	1	未提及	未提及	无法计算	无法计算
Amitrano, 等 <sup>[4]</sup> 2000	意大利	PVT 组	23	未提及	10	未提及	未提及	—	—
		对照组	471	未提及	80	未提及	未提及	无法计算	无法计算
Li, 等 <sup>[6]</sup> 2002	中国	BCS 组	41	13	9	45	37	—	—
		对照组	80	38	8	110	50	0.31	1.000
Bhattacharyya, 等 <sup>[7]</sup> 2004	印度	PVT 组	29	23	0	52	6	—	—
		BCS 组	29	22	0	51	7	—	—
		对照组	68	52	0	120	16	0.12	0.583
Pinto, 等 <sup>[8]</sup> 2004	巴西	PVT 组	14	7	3	18	10	—	—
		对照组	28	未提及	5	未提及	未提及	无法计算	无法计算
Mangia, 等 <sup>[9]</sup> 2005	意大利	PVT 组	43	未提及	9	未提及	未提及	—	—
		对照组	176	未提及	39	未提及	未提及	无法计算	无法计算
Ağaoğlu, 等 <sup>[10]</sup> 2005	土耳其	MVT 组	16	5	1	20	12	—	—
		对照组	33	18	0	51	15	0.23	0.160
Erkan, 等 <sup>[11]</sup> 2005	土耳其	PVT 组	36	28	0	64	8	—	—
		对照组	137	121	3	255	19	0.07	0.016
Pasta, 等 <sup>[12]</sup> 2006	意大利	PVT 组	80	26	19	87	73	—	—
		对照组	76	31	9	98	54	0.36	1.000
Salama, 等 <sup>[13]</sup> 2007	印度	PVT 组	40	36	2	74	6	—	—
		对照组	20	16	2	34	6	0.15	0.031
李志文, 等 <sup>[14]</sup> 2008	中国	MVT 组	63	15	21	57	69	—	—
		对照组	128	44	22	150	106	0.41	1.000
Gabr, 等 <sup>[18]</sup> 2010	埃及	PVT 组	21	5	7	19	23	—	—
		对照组	75	46	7	114	36	0.24	0.110
Vayá, 等 <sup>[19]</sup> 2011	西班牙	BCS 组	16	6	2	20	12	—	—
		MVT 组	8	2	1	9	7	—	—
		PVT 组	18	6	6	18	18	—	—
		对照组	79	23	14	88	70	0.44	0.648
田浩, 等 <sup>[20]</sup> 2012	中国	BCS 组	60	13	21	52	68	—	—
		对照组	60	27	10	77	43	0.36	0.259
El Sebay, 等 <sup>[21]</sup> 2016	埃及	BCS 组	35	15	0	50	20	—	—
		对照组	15	15	0	30	0	0	0.000
Ventura, 等 <sup>[22]</sup> 2016	意大利	PVT 组	38	12	13	37	39	—	—
		对照组	112	82	8	186	38	0.17	0.003
Pasta, 等 <sup>[23]</sup> 2016	意大利	SVT 组	482	未提及	129	未提及	未提及	—	—
		对照组	150	未提及	20	未提及	未提及	无法计算	无法计算
Ghaznavi, 等 <sup>[25]</sup> 2016	伊朗	PVT 组	10	5	1	14	6	—	—
		对照组	80	50	3	127	33	0.21	1.000

表 2 SVT 及其亚组的 Meta 分析结果  
Table 2 Meta-analysis results of SVT and its subgroups

研究	分组	文献数量	异质性		效应模型	Meta 结果		
			$I^2$ (%)	$P$		OR	95% CI	$P$
CC vs. (TT+CT)	SVT	13	57	0.005	随机	0.51	0.34~0.76	0.001
	PVT	8	64	0.006	随机	0.57	0.32~1.04	0.068
	BCS	5	61	0.035	随机	0.55	0.25~1.19	0.127
	MVT	3	0	0.744	固定	0.56	0.32~0.10	0.048
TT vs. (CC+CT)	SVT	17	23	0.197	固定	2.27	1.77~2.90	<0.001
	PVT	11	44	0.066	固定	2.23	1.57~3.17	<0.001
	BCS	5	19	0.292	固定	2.08	1.16~3.75	0.014
	MVT	3	0	0.436	固定	2.19	1.17~4.11	0.015
CC vs. TT	SVT	13	43	0.064	固定	0.33	0.23~0.47	<0.001
	PVT	8	55	0.037	随机	0.33	0.14~0.79	0.012
	BCS	5	53	0.119	随机	0.41	0.14~1.18	0.099
	MVT	3	0	0.477	固定	0.38	0.18~0.80	0.012
CT vs. (CC+TT)	SVT	13	28	0.163	固定	1.21	0.96~1.54	0.108
	PVT	8	36	0.143	固定	1.16	0.83~1.63	0.387
	BCS	5	40	0.154	固定	1.41	0.94~2.11	0.093
	MVT	3	1	0.365	固定	1.01	0.61~1.68	0.967
T vs. C	SVT	13	65	0.001	随机	1.84	1.33~2.55	<0.001
	PVT	8	73	0.001	随机	1.73	1.04~2.89	0.035
	BCS	5	61	0.035	随机	1.59	0.90~2.84	0.113
	MVT	3	0	0.545	固定	1.64	1.14~2.36	0.008

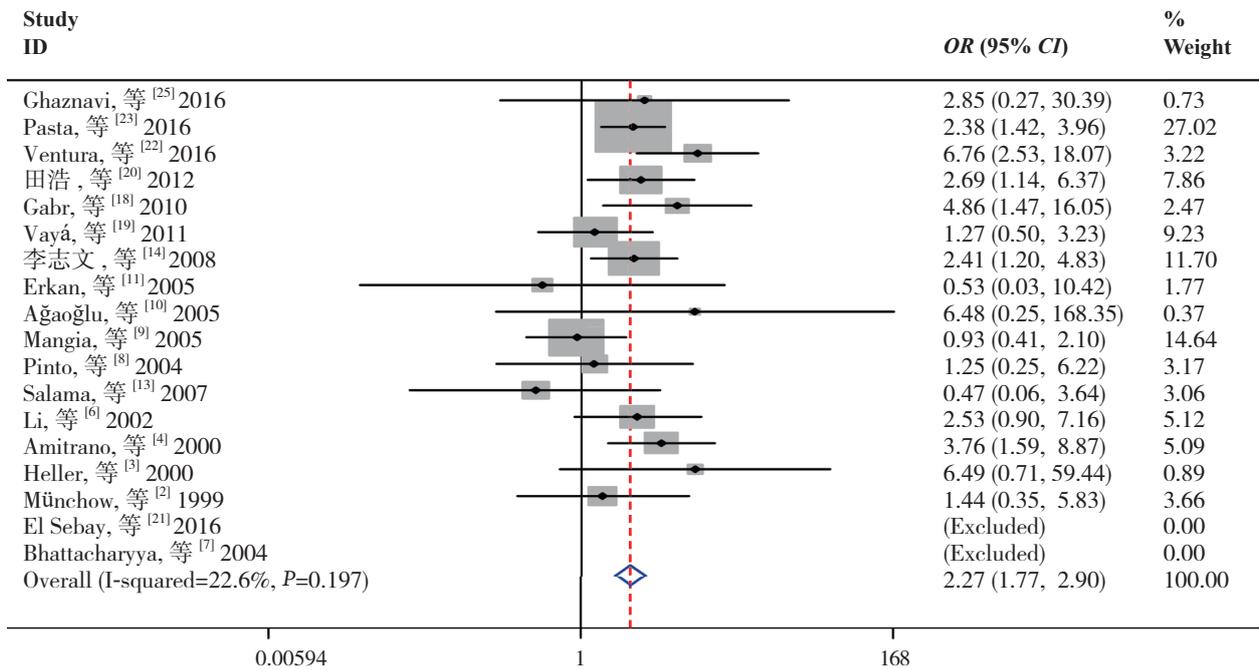


图 2 隐性模型下 MTHFR 基因 C677T SNP 与 SVT 关系的森林图

Figure 2 Forest plot of association of MTHFR C677T SNPs with SVT under recessive model

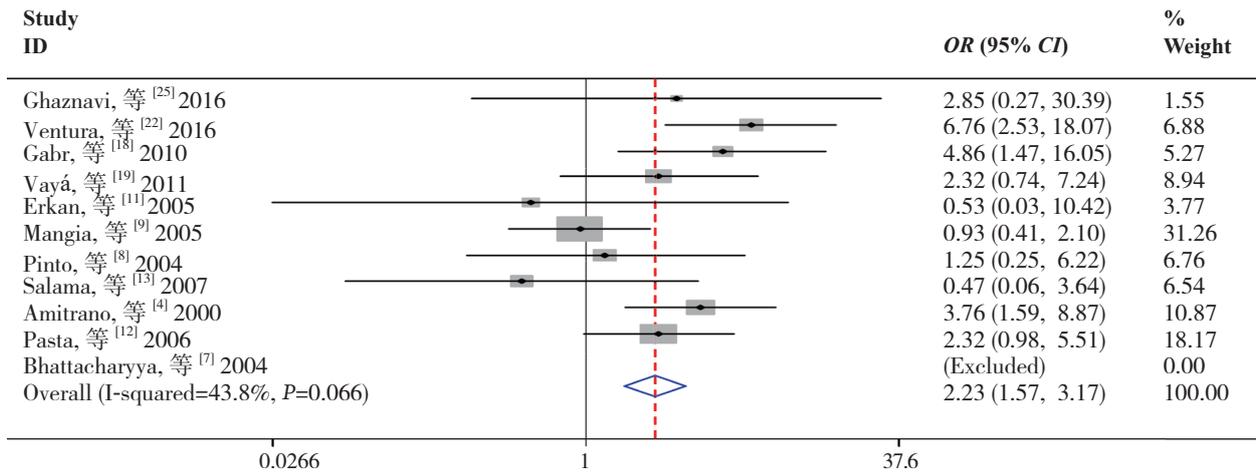


图 3 隐性模型下 MTHFR 基因 C677T SNP 与 PVT 关系的森林图

Figure 3 Forest plot of association of MTHFR C677T SNPs with PVT under recessive model

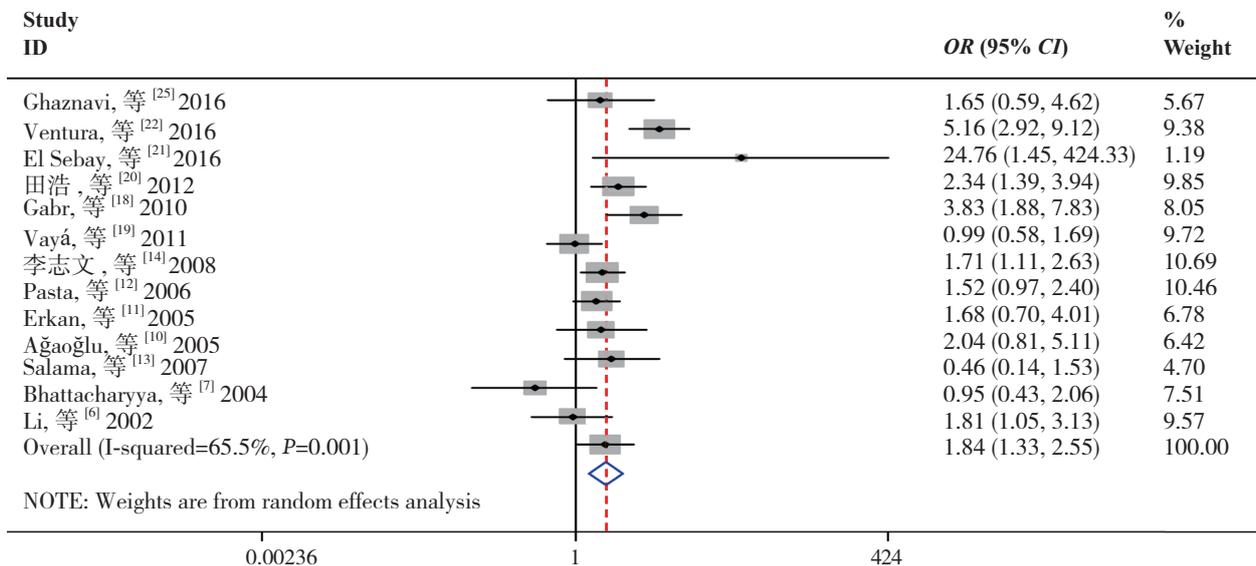


图 4 等位基因模型下 MTHFR 基因 C677T SNP 与 SVT 关系的森林图

Figure 4 Forest plot of association of MTHFR C677T SNPs with SVT under allele gene model

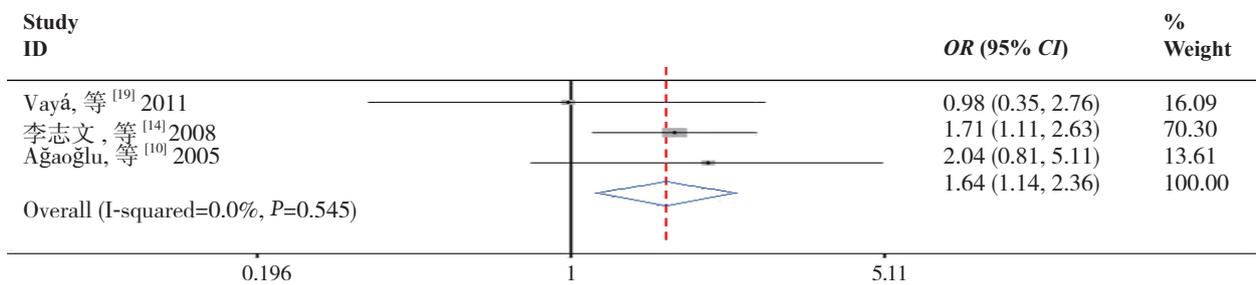


图 5 等位基因模型下 MTHFR 基因 C677T SNP 与 MVT 关系的森林图

Figure 5 Forest plot of association of MTHFR C677T SNPs with MVT under allele gene model

### 2.4 发表偏倚

因 MVT 亚组内仅有 3 篇原始文献，不宜进行发表偏倚分析。在显性模型下，SVT 的 Begg's 检验 ( $Z=0.67, P=0.502$ ) 和 Egger's 检验 ( $t=-0.86, P=0.410$ )、PVT 亚组的 Begg's 检验 ( $Z=1.11,$

$P=0.266$ ) 和 Egger's 检验 ( $t=0.82, P=0.445$ )、BCS 亚组的 Begg's 检验 ( $Z=-0.24, P=1.000$ ) 和 Egger's 检验 ( $t=-0.64, P=0.567$ ) 结果均无统计学意义。在隐性模型下，SVT 的 Begg's 检验 ( $Z=0.05, P=0.964$ ) 和 Egger's 检验 ( $t=-0.24,$

$P=0.814$ )、PVT亚组的Begg's检验 ( $Z=0.36$ ,  $P=0.721$ )和Egger's检验 ( $t=-0.75$ ,  $P=0.475$ )、BCS亚组的Begg's检验 ( $Z=1.04$ ,  $P=0.296$ )和Egger's检验 ( $t=-3.53$ ,  $P=0.176$ )结果均无统计学意义。在相加模型下,SVT的Begg's检验 ( $Z=0.16$ ,  $P=0.876$ )和Egger's检验 ( $t=0.39$ ,  $P=0.707$ )、PVT亚组的Begg's检验 ( $Z=0.60$ ,  $P=0.548$ )和Egger's检验 ( $t=1.12$ ,  $P=0.315$ )、BCS亚组的Begg's检验 ( $Z=1.04$ ,  $P=0.296$ )结果均无统计学意义,而Egger's检验 ( $t=13.28$ ,  $P=0.048$ )结果有统计学意义,结合其漏斗图,可能有发表发表偏倚(图6A)。在共显性模型下,SVT的Begg's检验 ( $Z=1.89$ ,  $P=0.059$ )结果无统

计学意义而Egger's检验 ( $t=2.30$ ,  $P=0.042$ )结果有统计学意义,结合其漏斗图,可能有发表发表偏倚(图6B);PVT亚组的Begg's检验 ( $Z=0.87$ ,  $P=0.386$ )和Egger's检验 ( $t=-0.32$ ,  $P=0.757$ )、BCS亚组的Begg's检验 ( $Z=0.24$ ,  $P=0.806$ )和Egger's检验 ( $t=2.23$ ,  $P=0.112$ )结果无统计学意义。在等位基因模型下,SVT的Begg's检验 ( $Z=0.31$ ,  $P=0.760$ )和Egger's检验 ( $t=0.22$ ,  $P=0.833$ )、PVT亚组的Begg's检验 ( $Z=1.11$ ,  $P=0.266$ )和Egger's检验 ( $t=-1.13$ ,  $P=0.301$ )、BCS亚组的Begg's检验 ( $Z=-0.24$ ,  $P=1.000$ )和Egger's检验 ( $t=0.25$ ,  $P=0.819$ )结果无统计学意义。

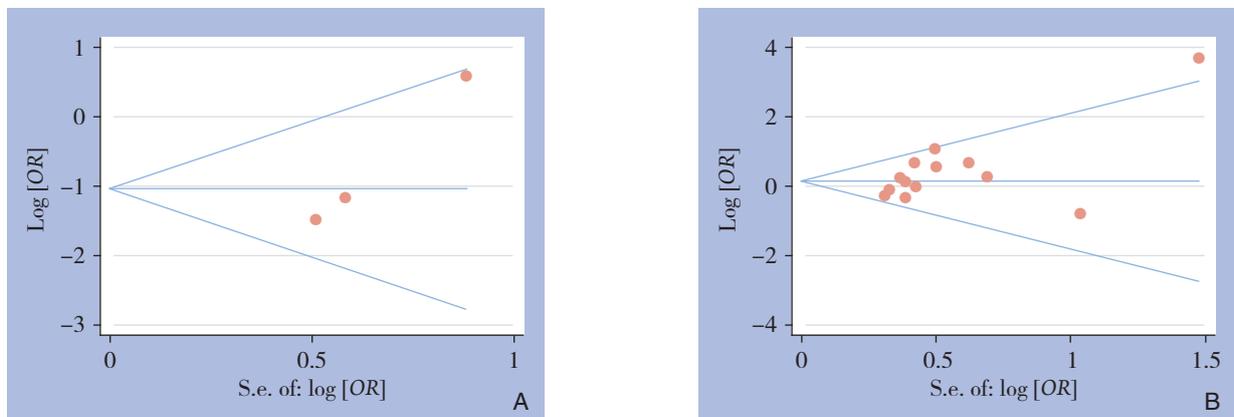


图6 发表偏倚分析 A: 相加模型下 MTHFR 基因 C677T SNP 与 BCS 的漏斗图; B: 共显性模型下 MTHFR 基因 C677T SNP 与 SVT 的漏斗图

Figure 6 Analysis of publication bias A: Funnel plot of association of MTHFR C677T SNPs with BCS under additive model; B: Funnel plot of association of MTHFR C677T SNPs with SVT under co-dominant model

### 3 讨论

MTHFR是叶酸及同型半胱氨酸代谢的关键酶之一。MTHFR基因677位点C→T的突变,将丙氨酸错误地编码成缬氨酸,可引起MTHFR酶活性降低、高同型半胱氨酸血症。TT基因型可使血中叶酸水平降低、同型半胱氨酸水平升高,引起相关疾病的发生<sup>[26]</sup>。MTHFR基因C677T SNP与乳腺癌、胃癌、肝癌、结直肠癌、多发性骨髓瘤、急性粒细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤等多种肿瘤的易感性有相关性<sup>[27]</sup>。目前的循证证据未发现MTHFR基因C677T SNP与2型糖尿病、肥胖的易感性有相关性<sup>[28-29]</sup>。但TT基因型或T等位基因的人群罹患糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病等并发症的风险增高<sup>[30-31]</sup>。高同型半胱氨酸血症是视网膜静脉阻塞的危险因素之一,但MTHFR C677T SNP与

视网膜静脉阻塞的易感性无相关性<sup>[32]</sup>。高同型半胱氨酸血症也是动静脉血栓形成及脑卒中的危险因素之一, MTHFR C677T SNP增加缺血性脑卒中和脑出血的患病风险<sup>[33-34]</sup>。携有TT基因型或T等位基因的人群罹患深静脉血栓和肺血栓栓塞<sup>[35]</sup>、关节置换术后静脉血栓形成<sup>[36]</sup>的风险增高,但妊娠期静脉血栓形成<sup>[37]</sup>的风险未增高。在心脏血管疾病方面, MTHFR基因C677T SNP与心肌梗死<sup>[38]</sup>和冠状动脉疾病<sup>[39]</sup>的易感性也呈相关性。同为静脉或动脉性血栓,因血栓形成部位、诱发因素等原因不同, MTHFR基因C677T SNP与疾病之间呈现不同的相关性。结合本文的结果可见MTHFR基因C677T SNP与PVT、BCS、MVT 3者并不均呈相关性,说明MTHFR基因677位点C→T的突变仅仅是SVT的易感因素。

在SVT和PVT、BCS亚组的显性模型, PVT、

BCS的相加模型, SVT和PVT、BCS亚组的等位基因模型对比研究中, 异质性较为明显, 经敏感性分析后推测异质性可能来源于Salama等<sup>[13]</sup>、El Sebay等<sup>[21]</sup>、Ventura等<sup>[22]</sup>。考虑与以下因素有关: 其一, 部分原始研究质量较差, 源于设计不严谨; 其二, 研究样本量少以致影响研究质量; 其三, 部分原始研究提供数据不全, 无法计算MAF和HWE以评估文献质量。

中国人群的MTHFR基因677位点TT基因型和T等位基因的频率分别为15.0%和36.9%, 在不同区域、省份、民族有着不同的分布<sup>[40]</sup>。再结合其他国家、种族的文献, 可能使得Meta分析的结果更具复杂性。本文的不足之处在于: 第一, 限于数据库资源, 未检索收录较多灰色文献的Embase数据库, 可能会漏检部分文献; 第二, 限于部分原始研究病例组种族人群混杂, 未按种族分亚组数据分析。

综上所述, MTHFR C677T SNP与SVT易感性之间有关联性。建议后期研究者设计良好的病例对照研究, 如大样本、病例组和对对照组提供详细的数据、病例组明确血栓类型及各类型人群所在的种族等。

#### 参考文献

- [1] 郭晨明, 吴楠, 郭丽英. 我国HER-2阳性乳腺癌预后影响因素的Meta分析[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(2):264-270.  
Guo CM, Wu N, Guo LY. Prognostic factors for HER-2-positive breast cancer in China: a Meta-analysis[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2016, 25(2):264-270.
- [2] Münchow N, Kosch A, Schobess R, et al. Role of genetic prothrombotic risk factors in childhood caval vein thrombosis[J]. Eur J Pediatr, 1999, 158(Suppl 3):S109-112.
- [3] Heller C, Schobess R, Kurnik K, et al. Abdominal venous thrombosis in neonates and infants: role of prothrombotic risk factors - a multicentre case-control study. For the Childhood Thrombophilia Study Group[J]. Br J Haematol, 2000, 111(2):534-539.
- [4] Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, et al. Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis[J]. Hepatology, 2000, 31(2):345-348.
- [5] Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, et al. Portal vein thrombosis after variceal endoscopic sclerotherapy in cirrhotic patients: role of genetic thrombophilia[J]. Endoscopy, 2002, 34(7):535-538.
- [6] Li XM, Wei YF, Hao HL, et al. Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T mutation in Budd-Chiari syndrome[J]. Am J Hematol, 2002, 71(1):11-14.
- [7] Bhattacharyya M, Makharia G, Kannan M, et al. Inherited prothrombotic defects in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a study from North India[J]. Am J Clin Pathol, 121(6):844-847.
- [8] Pinto RB, Silveira TR, Bandinelli E, et al. Portal vein thrombosis in children and adolescents: the low prevalence of hereditary thrombophilic disorders[J]. J Pediatr Surg, 2004, 39(9):1356-1361.
- [9] Mangia A, Villani MR, Cappucci G, et al. Causes of portal venous thrombosis in cirrhotic patients: the role of genetic and acquired factors[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2005, 17(7):745-751.
- [10] Ağaoğlu N, Türkyılmaz S, Ovalı E, et al. Prevalence of prothrombotic abnormalities in patients with acute mesenteric ischemia[J]. World J Surg, 2005, 29(9):1135-1138.
- [11] Erkan O, Bozdayi AM, Disibeyaz S, et al. Thrombophilic gene mutations in cirrhotic patients with portal vein thrombosis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2005, 17(3):339-343.
- [12] Pasta L, Marrone C, D'amico M, et al. MTHFR C677T mutations in liver cirrhosis with and without portal vein thrombosis [J]. Liver Int, 2006, 26(2):269-270.
- [13] Salama K, El-Koofy N, El-Hawary M, et al. Thrombophilic factors in Egyptian children with portal vein thrombosis [J]. Indian J Gastroenterol, 2007, 26(5):252-253.
- [14] 李志文, 胡新华, 杨军, 等. 急性肠系膜静脉血栓形成与MTHFR基因C677T突变的相关性研究[J]. 中国普通外科杂志, 2008, 17(12):1192-1195.  
Li ZW, Hu XH, Yang J, et al. Study on the association of polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase with acute mesenteric venous thrombosis[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2008, 17(12):1192-1195.
- [15] 胡新华, 杨军, 李志文, 等. 同型半胱氨酸、叶酸及亚甲基四氢叶酸还原酶基因C677T突变在急性肠系膜静脉血栓形成发病中的作用[J]. 中国医科大学学报, 2008, 37(6):781-783.  
Hu XH, Yang J, Li ZW, et al. Effect of Plasma Homocysteine, Folic Acid and Polymorphisms in Methylenetetrahydrofolate Reductase on Acute Mesenteric Venous Thrombosis[J]. Journal of China Medical University, 2008, 37(6):781-783.
- [16] 何家安. 同型半胱氨酸、叶酸及亚甲基四氢叶酸还原酶基因C677T突变在急性肠系膜静脉血栓形成发病中的作用[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2010:5-12.  
He JA. Hyperhomocysteinemia, Low Folate Concentrations, and Methylene Tetrahydrofolate Reductase C677T Mutation in Acute Mesenteric Venous Thrombosis[D]. Shenyang: China Medical University, 2010:5-12.
- [17] He JA, Hu XH, Fan YY, et al. Hyperhomocysteinemia, low folate concentrations and methylene tetrahydrofolate reductase C677T mutation in acute mesenteric venous thrombosis[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2010, 39(4):508-513.
- [18] Gabr MA, Bessa SS, El-Zamarani EA. Portal vein thrombosis in Egyptian patients with liver cirrhosis: Role of methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene mutation[J].

- Hepato Res, 2010, 40(5):486-493.
- [19] Vayá A, Plumé G, Bonet E, et al. Hyperhomocysteinemia and the methylene tetrahydrofolate reductase C677T mutation in splanchnic vein thrombosis[J]. Eur J Haematol, 2011, 86(2):167-172.
- [20] 田浩, 徐浩, 祖茂衡, 等. MTHFR C677T 多态性、血浆 Hcy 及青年肝静脉型布-加综合征的相关性研究[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21(1):62-65.
- Tian H, Xu H, Zu MH, et al. Correlation of MTHFR C677T gene polymorphism plasma and Hcy levels in young patients with hepatic vein obstruction[J]. Journal of Interventional Radiology, 2012, 21(1):62-65.
- [21] El Sebay HM, Safan MA, Daoud AA, et al. Association of factor V Leiden, Janus kinase 2, prothrombin, and MTHFR mutations with primary Budd-Chiari syndrome in Egyptian patients[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 31(1):235-240.
- [22] Ventura P, Venturelli G, Marcacci M, et al. Hyperhomocysteinemia and MTHFR C677T polymorphism in patients with portal vein thrombosis complicating liver cirrhosis[J]. Thromb Res, 2016, 141:189-195. doi: 10.1016/j.thromres.
- [23] Pasta L, Pasta F, D'Amico M. PAI-1 4G-4G, MTHFR 677TT, V Leiden 506Q, and Prothrombin 20210A in Splanchnic Vein Thrombosis: Analysis of Individual Patient Data From Three Prospective Studies[J]. J Clin Exp Hepatol, 2016, 6(1):10-14.
- [24] D'Amico M, Pasta L, Sammarco P. MTHFR C677TT, PAI1 4G-4G, V Leiden Q506, and prothrombin G20210A in hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis[J]. J Thromb Thrombolysis, 2009, 28(1):70-73.
- [25] Ghaznavi H, Soheili Z, Samiei S, et al. Role of Hyperhomocysteinemia and Methylene Tetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism in Idiopathic Portal Vein Thrombosis[J]. Vasc Specialist Int, 2016, 32(1):6-10.
- [26] Colson NJ, Naug HL, Nikbakht E, et al. The impact of MTHFR 677 C/T genotypes on folate status markers: a meta-analysis of folic acid intervention studies[J]. Eur J Nutr, 2015, doi: 10.1007/s00394-015-1076-x.
- [27] Xie SZ, Liu ZZ, Yu JH, et al. Association between the MTHFR C677T polymorphism and risk of cancer: evidence from 446 case-control studies[J]. Tumour Biol, 2015, 36(11):8953-8972.
- [28] El Hajj Chehadah SW, Jelinek HF, Al Mahmeed WA, et al. Relationship between MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms and complications of type 2 diabetes mellitus in an Emirati population[J]. Meta Gene, 2016, 9:70-75. doi: 10.1016/j.mgene.2016.04.002.
- [29] Fan SJ, Yang BY, Zhi XY, et al. Are MTHFR C677T and MTRR A66G Polymorphisms Associated with Overweight/Obesity Risk? From a Case-Control to a Meta-Analysis of 30,327 Subjects[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(6):11849-11863.
- [30] Luo S, Wang F, Shi C, et al. A Meta-Analysis of Association between Methylene tetrahydrofolate Reductase Gene (MTHFR) 677C/T Polymorphism and Diabetic Retinopathy[J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 13(8). pii: E806. doi: 10.3390/ijerph13080806.
- [31] Zhou TB, Drummen GP, Jiang ZP, et al. Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T gene polymorphism and diabetic nephropathy susceptibility in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Ren Fail, 2015, 37(8):1247-1259.
- [32] Li D, Zhou M, Peng X, et al. Homocysteine, methylene tetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, and risk of retinal vein occlusion: an updated meta-analysis[J]. BMC Ophthalmol, 2014, 14:147. doi: 10.1186/1471-2415-14-147.
- [33] Song Y, Li B, Wang C, et al. Association between 5,10-Methylene tetrahydrofolate Reductase C677T Gene Polymorphism and Risk of Ischemic Stroke: A Meta-analysis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(3):679-687.
- [34] Hu X, Tao C, Xie Z, et al. The MTHFR C677T Polymorphism and Risk of Intracerebral Hemorrhage in a Chinese Han Population[J]. Med Sci Monit, 2016, 22:127-133.
- [35] Zhang P, Gao X, Zhang Y, et al. Association between MTHFR C677T polymorphism and venous thromboembolism risk in the Chinese population: a meta-analysis of 24 case-controlled studies[J]. Angiology, 2015, 66(5):422-432.
- [36] Zhou X, Qian W, Li J, et al. Who are at risk for thromboembolism after arthroplasty? A systematic review and meta-analysis[J]. Thromb Res, 2013, 132(5):531-536.
- [37] Ziakas PD, Poulou LS, Pavlou M, et al. Thrombophilia and venous thromboembolism in pregnancy: a meta-analysis of genetic risk[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2015, 191:106-111. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.005.
- [38] Alizadeh S, Djafarian K, Moradi S, et al. C667T and A1298C polymorphisms of methylene tetrahydrofolate reductase gene and susceptibility to myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis[J]. Int J Cardiol, 2016, 217:99-108. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.181.
- [39] Hou X, Chen X, Shi J. Genetic polymorphism of MTHFR C677T and premature coronary artery disease susceptibility: A meta-analysis[J]. Gene, 2015, 565(1):39-44.
- [40] Yang B, Fan S, Zhi X, et al. Geographical and ethnic distribution of MTHFR gene polymorphisms and their associations with diseases among Chinese population[J]. Clin Genet, 2016, [Epub ahead of print]

( 本文编辑 姜晖 )

本文引用格式: 陈银河, 刘晓敏. 亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 单核苷酸多态性与腹腔静脉血栓易感性关系的 Meta 分析[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(12):1757-1765. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.12.015

**Cite this article as:** Chen YH, Liu XM. Association between single nucleotide polymorphisms at C677T of methylene tetrahydrofolate reductase gene and susceptibility to splanchnic vein thrombosis: a Meta-analysis[J]. Chin J Gen Surg, 2016, 25(12):1757-1765. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2016.12.015