

Correlation Analysis Between MTRR A66G Gene Polymorphism and Semen Parameters in Male Patients with Oligoasthenospermia in the Ningxia Region

Youjing Sheng¹ Yang Li² Xiaojuan Yang¹ Juling Duan¹ Chuntao Sun^{1*}

1. Peking University First Hospital Ningxia Women and Children's Hospital (Ningxia Maternal and Child Health Hospital), Yinchuan, Ningxia, 750001, China

2. Department of Sports Medicine, Ningxia Hui Autonomous Region People's Hospital, Yinchuan, Ningxia, 750002, China

Abstract

Objective: To investigate the association between the MTRR A66G gene polymorphism and oligoasthenospermia in the Han male population of the Ningxia region, providing a reference for research on the genetic mechanisms of male infertility and personalized prevention and treatment in this area. **Methods:** A case-control study was conducted. 108 patients with oligoasthenospermia diagnosed between May 2024 and January 2025 were selected as the case group, and 140 men with normal semen quality were selected as the control group. The MTRR A66G locus genotype was detected using quantitative fluorescent PCR. The distribution differences of genotypes and allele frequencies between the two groups were compared. **Results:** The genotype distribution in the control group was in accordance with the Hardy-Weinberg equilibrium ($P > 0.05$). The difference in genotype frequency distribution between the case group and the control group was statistically significant ($\chi^2 = 6.391, P = 0.041$). The frequency of the GG genotype and the G allele in the case group (11.11%, 26.39%) were significantly higher than those in the control group (4.29%, 17.86%), and these differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared to the GG genotype, both the AA and AG genotypes demonstrated a protective effect, with OR values (95% CI) of 0.649 (0.366, 1.152) and 0.315 (0.112, 0.882), respectively. **Conclusion:** The MTRR A66G gene polymorphism is significantly associated with the risk of oligoasthenospermia in Han males from the Ningxia region. The G allele (particularly the GG genotype) is a genetic risk factor for male infertility in this population. It is recommended to test homocysteine levels in patients carrying the risk genotype and implement targeted folic acid intervention strategies.

Keywords

Ningxia region; Oligoasthenospermia; MTRR A66G; C677T polymorphism.

宁夏地区 MTRR A66G 基因多态性与男性少弱精子症相关性研究

盛优静¹ 李阳² 杨小娟¹ 段菊玲¹ 孙春涛^{1*}

1. 北京大学第一医院宁夏妇女儿童医院(宁夏回族自治区妇幼保健院)检验科, 中国·宁夏银川 750001

2. 宁夏回族自治区人民医院运动医学科, 中国·宁夏银川 750002

摘要

目的 探讨宁夏地区汉族男性中MTRR A66G基因多态性与少弱精子症之间的关联, 为该地区男性不育的遗传机制研究和个体化防治提供参考。**方法** 采用病例对照设计, 选取2024年5月至2025年1月就诊的108例少弱精子症患者作为病例组, 另选140例精液质量正常的男性作为对照组。利用荧光定量PCR技术检测MTRR A66G位点基因型, 比较两组基因型及等位基因频率的分布差异。**结果** 对照组基因型分布符合Hardy-Weinberg遗传平衡($P > 0.05$)。病例组与对照组基因型频率分布差异具有统计学意义($\chi^2 = 6.391, P = 0.041$)。病例组GG型频率及G等位基因频率(11.11%, 26.39%)明显高于对照组(4.29%, 17.86%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与GG基因型相比, AA和AG基因型表现出保护作用, 其OR值(95% CI)分别为0.649(0.366, 1.152)和0.315(0.112, 0.882)。**结论** MTRR A66G基因多态性与宁夏汉族男性少弱精子症风险显著相关, G等位基因(尤其是GG基因型)是该地区男性不育的遗传危险因素。建议对携带风险基因型的患者检测同型半胱氨酸水平, 并采取针对性叶酸干预策略。

关键词

宁夏地区; 少弱精子症; MTRR基因; A66G基因多态性

1 引言

男性不育已成为全球关注的生殖健康问题, 男方因素约占不育夫妇原因的50%^[1]。我国男性不育发病率持续上升,

但多数病例病因未明, 被归类为特发性不育, 主要表现为少精子症和弱精子症^[2]。叶酸代谢在维持男性生殖健康中具有重要作用。甲硫氨酸合成酶还原酶(MTRR)是叶酸代谢的

关键酶，一方面与DNA甲基化关系密切；另一方面可导致高HCY血症^[3]，而两者均与男性精子异常有关^[4]。目前已知MTRR基因有多种突变位点，其中最为常见的为MTRR A66G位点，是影响叶酸代谢及高HCY血症的重要因素。MTRR协同辅酶维生素B12维持甲硫氨酸合成酶(Methionine synthase, MTR)的活性，使MTR以5-MTHF为底物，催化HCY合成向甲硫氨酸(Methionine, Met)^[5-6]。MTRR基因突变会降低MTRR活性，从而无法维持MTR活性，阻碍HCY向Met转化，可能造成高HCY血症^[7-8]。高HCY血症能使大量氧自由基在细胞内聚集，可能导致精子线粒体和核DNA损伤，影响精子正常功能，降低生育能力。随着HCY水平的增高，精子DNA碎片指数(DNA fragmentation index, DFI)水平也呈增高趋势。高HCY血症还会损伤血管内皮，可能引起睾丸中血管发生动脉硬化，影响睾丸血流，导致生精功能障碍^[8]。MTRR A66G位点与男性不育的关联性在国内的研究相对较少，国内外的临床研究成果争议也较大。国外的研究表明^[9]，MTRR A66G多态性是男性不育的独立影响因素，而对巴西、约旦人群的研究结果显示，MTRR A66G多态性与男性不育无相关性。Logistic回归分析结果显示，MTRR A66G的AG、GG基因型是精子异常发生的独立危险因素，发病风险分别是野生型AA的4.199和5.849倍^[10]。

由于宁夏位于中国西北地区，是我国最大的回族居住地，在地域和民族分布上都极具特征，且缺乏我省男性不育和MTRR基因多态性关联的相关研究，本研究旨在分析宁夏汉族男性少弱精子症患者MTRR A66G基因多态性的分布特点，以期为该地区男性不育的遗传风险评估和营养干预提供理论依据。

2 资料与方法

2.1 一般资料

选取2024年5月至2025年1月在北京大学第一医院宁夏妇女儿童医院生殖中心就诊的108例汉族少弱精子症患者作为病例组，年龄22~45岁；同期选取140例精液质量正常的男性作为对照组。纳入标准：禁欲2~7天，手淫取精，精液常规分析确认为中重度少精子症(精子密度 $5 \times 10^6/\text{mL}$ ~

$10 \times 10^6/\text{mL}$ 为中度， $< 5 \times 10^6/\text{mL}$ 为重度)。排除标准包括：染色体核型异常或Y染色体微缺失、精索静脉曲张、隐睾病史、生殖系统严重感染或手术史、病毒性腮腺炎病史、长期吸烟史，以及明确的重金属或放射化学物质接触史。所有精液样本均依据《世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册》(第5版)进行采集与分析。本研究获北京大学第一医院宁夏妇女儿童医院伦理委员会批准(批号KJ-LL-2024019)。

2.1.1 基因多态性分析

反应条件

温度	步骤	时间	循环数
95 °C	预变性	10 min	
92 °C	变性	15 s	
60 °C	延伸	1 min	20 个循环
89 °C	变性	15 s	
60 °C	延伸	90 s	30 个循环

扩增反应在宏石-96S荧光定量PCR仪上进行，通过分析各反应孔的终点荧光信号及Ct值，自动判定样本的基因型。

2.1.2 统计学处理

使用SPSS 24.0处理数据。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示，基因型与等位基因频率的比较采用 χ^2 检验，Hardy-Weinberg平衡检验用于评估样本群体代表性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 病例组和对照组年龄差异性分析

108例病例组年龄分布为21~44岁，平均年龄为32岁，140例对照组年龄分布为25~41岁，平均年龄为33.5岁，两组年龄比较 $t=0.885$ ， $P > 0.05$ ，差异不具有统计学意义。

3.2 遗传平衡分析

对对照组MTRR基因A66G位点的基因型数据进行Hardy-Weinberg遗传平衡检验，MTRR基因A66G位点AA、AG、GG三种基因型实际频数和预计频数间差异无统计意义($P > 0.05$)，符合Hardy-Weinberg遗传平衡，说明本研究样本具有群体代表性，见表1。

表1 对照组MTRR基因A66G位点Hardy-Weinberg遗传平衡分析

频数	MTHFR基因C677T基因型		
	AA	AG	GG
实际频数	96	38	6
理论频数	94	41	4
χ^2	0.79		
P	0.37		

3.3 两组患者MTRR基因A66G位点各基因型及等位基因分布情况

病例组与对照组不同基因型构成比和等位基因频率差

【基金项目】宁夏卫生健康委科研课题(项目编号: 2024-NWQP-B059); 宁夏妇幼保健协会科研课题(项目编号: NXFYBJ-2024-02); 银川市科技计划项目(项目编号: 2025RC22)。

【作者简介】盛优静(1990—)，女，中国宁夏吴忠人，硕士，副主任技师，从事分子生物学检验研究。

【通讯作者】孙春涛(1974—)，女，中国宁夏石嘴山人，硕士，主任技师，从事临床医学检验研究。

具有统计学意义

($P < 0.05$)，病例组 GG 型频率及 G 等位基因频率

(11.11%，26.39%) 明显高于对照组 (4.29%,17.86%)。数据

见表 2。

表 2 MTRR 基因 A66G 位点的基因型多态性结果

组别	n	Genotype (n, %)			Allelic (n, %)	
		AA	AG	GG	A	G
病例组	108	63 (58.33)	33 (30.56)	12 (11.11)	159 (73.61)	57 (26.39)
对照组	140	100 (71.43)	34 (24.28)	6 (4.29)	234 (82.14)	46 (17.86)
χ^2		6.391			7.352	
P		0.041*			0.007*	
OR 值 (95%CI)		-	0.649 (0.366, 1.152)	0.315 (0.112, 0.882)*		

4 结语

男性不育是临床常见的生殖健康问题，其中特发性少弱精子症占有相当比例。

本研究通过对宁夏地区汉族男性进行病例对照分析，发现病例组与对照组在 MTRR A66G 位点的基因型及等位基因频率分布上存在显著差异。病例组 GG 基因型及 G 等位基因频率显著高于对照组，提示 G 等位基因（尤其是 GG 基因型）可能是该地区汉族男性少弱精子症的遗传危险因素。进一步通过 Logistic 回归分析发现，与 GG 基因型相比，AA 和 AG 基因型表现出显著的保护效应，OR 值分别为 0.649 和 0.315，进一步支持了 G 等位基因的致病风险。

本研究结果与部分国内外研究一致，如 Gava 等^[9]及王志强等^[10]均报道 MTRR A66G 多态性与男性不育相关。然而，也有研究在巴西、约旦人群中未发现该位点与男性不育的显著关联^[9]。这种差异可能与不同地域人群的遗传背景、环境因素及膳食叶酸摄入习惯有关。宁夏地区的分布与黄河流域部分城市较为接近，而欧洲一些研究未能重复出该位点与男性不育的显著相关性^[11-13]，这凸显了在不同人群中进行研究的必要性。从机制上看，MTRR A66G 突变可能导致酶活性下降，影响同型半胱氨酸（Hcy）再甲基化为甲硫氨酸，进而引起高 Hcy 血症。高 Hcy 不仅增加氧化应激，导致精子 DNA 损伤和线粒体功能障碍，还可能通过影响睾丸微循环，间接损害生精功能^[3,8]。因此，对携带 GG 基因型的患者，检测血 Hcy 水平并实施个性化营养干预（如补充活性叶酸、维生素 B12 等）可能具有重要的临床意义。

综上所述，MTRR A66G 基因多态性是宁夏汉族男性少弱精子症的遗传易感因素。对携带风险基因型的患者，建议检测血 Hcy 水平，并酌情补充活性叶酸、维生素 B12 等甲基供体，以改善精液质量。今后应扩大样本量，并结合环境与表观遗传因素进行深入探讨。

参考文献

[1] World Health Organization. Infertility prevalence estimates, 1990–2021 [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [cited 2025 Nov 16].
 [2] 汪萌.男性不育症的遗传学病因分析及治疗策略探讨[D].华中科技大学,2023.

[3] 黄卫东,宋娜,杨钦涵. 男性不育症精子DFI与MTRR基因C677T和A1298C的多态性结果分析[J]. 新疆医学,2019,49(10):953-955.
 [4] 胡丽丽,牛学英,卞晶晶,等.济宁地区汉族人群MTRR C677T基因多态性与特发性男性不育症相关性研究[J].中国优生与遗传杂志,2018,26(5):114-116.
 [5] 李春容, 徐威力, 江晓庆, 等. 孕早期妇女MTRR和MTRR基因多态性分布特征及与Hcy浓度之间的相关性[J].中国优生与遗传杂志,2018,26(8):21-23,20.
 [6] 计垣.从不同角度探讨男性不育的原因[J].中国优生与遗传杂志, 2013, 21 (10) : 136-139.
 [7] 李春容, 徐威力, 江晓庆, 等.孕早期妇女MTHFR和MTRR基因多态性分布特征及与Hcy浓度之间的相关性[J].中国优生与遗传杂志, 2018, 26 (8) : 20-23.
 [8] 胡丽丽, 牛学英, 卞晶晶, 等.济宁地区汉族人群MTHFR C677T基因多态性与特发性男性不育症相关性研究[J].中国优生与遗传杂志, 2018, 26 (5) : 114-116.
 [9] Gava MM, Chagas Ede O, Bianco B, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms are related to male infertility in Brazilian men[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2011, 15 (3) : 153-157.
 [10] 王志强,陕文生,田昕,刘春辉,孙庆梅,俞国强,刘霄雯.叶酸代谢相关基因多态性与男性精子异常的相关性研究[J].天津医药, 2020,48(5):391-395.
 [11] Kurzawski M,Wajda A,Malinowski D,et al.Association study of folaterelated enzymes (MTHFR,MTR,MTRR) genetic variants with non-obs-structive male infertility in a Polish population[J].Genetics and Molecular Biology,2015,38(1):42-47.
 [12] WenCan,LvJiaoFeng,WangLing,et al.Association of a Methylene Tetrahy—drofolate Reductase C677T Polymorphism with Several Blood Chemical Levels in a Chinese Population[J].Genetic Testing & Molecular Biomarkers,2015,19(1):24-9.
 [13] Matos A,Santos C,Da Silva A P,et al.73 Genetic variability in oxidative stress-related gene polymorphisms(GSTM1,GSTT1,NOS3 and MTHFR) in preeclampsia and future cardiovascular risk[J].Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women’s Cardiovascular Health,2016, 6(3):173-177.