

- progression of cervical carcinoma[J]. Gynecol Oncol, 2012, 124(1): 112-118
- 7 Olsen JR, Oyan AM, Rostad K, *et al.* P63 attenuates epithelial to mesenchymal potential in an experimental prostate cell model[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e62547
- 8 Zhang Y, Yan W, Chen X. P63 regulates tubular formation via epithelial to mesenchymal transition[J]. Oncogene, 2014, 33(12): 1548-1557
- 9 江文静, 胡卫平, 周颖, 等. 宫颈癌中 N-cadherin、E-cadherin 和 p63 的表达及其相关性[J]. 临床与实验病理学杂志, 2012, 28(11): 1215-1219, 1223
- 10 严浩, 汪辉, 刘力, 等. 宫颈癌中 p-63、E-Cd 和 N-Cd 表达和意义[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(2): 155-157
- 11 Wang N, Wang Q, Shen D, *et al.* Downregulation of microRNA-122 promotes proliferation, migration, and invasion of human hepatocellular carcinoma cells by activating epithelial-mesenchymal transition[J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 2035-2047
- 12 Zhao Y, Peng S, Jia C, *et al.* Armc8 regulates the invasive ability of hepatocellular carcinoma through E-cadherin/catenin complex[J]. Tumour Biol, 2016, 37(8): 11219-11224
- 13 李裕明, 韩克强, 郑璐, 等. 上皮间质转化标志物 E-cadherin 和 Vimentin 在原发性肝癌中的表达及其临床意义[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(4): 279-284
- 14 黄建强, 常瑞明, 温立强, 等. E-cadherin 在肝癌组织中的表达及其对肝癌患者预后的影响[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(22): 2301-2303
- 15 常磊, 袁玉峰, 郭涛, 等. 波形蛋白、E-钙黏蛋白在原发性肝癌上皮间质转化过程中的表达及其意义[J]. 中华肝胆外科杂志, 2015, 21(1): 9-13
- 16 张巍, 钱晟, 瞿旭东, 等. E-cadherin 在经动脉栓塞治疗肝癌时的表达及其与肝癌肺转移的关系[J]. 中国临床医学, 2015, 22(1): 10-14
- 17 邢荣春, 郑军, 陈平, 等. 钙黏蛋白与表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗肝细胞癌敏感性的相关性[J]. 第二军医大学学报, 2014, 35(8): 915-919
- 18 Li K, Wang X, He W, *et al.* Expression of N-cadherin in esophageal squamous cell carcinoma and silencing expression of N-cadherin using RNA interference on invasiveness of EC9706 cells[J]. Ai Zheng, 2009, 28(1): 8-13
- 19 Fan M, Liu Y, Xia F, *et al.* Increased expression of EphA2 and E-cadherin switch in primary hepatocellular carcinoma[J]. Tumori, 2013, 99(6): 689-696
- 20 Herfs M, Hubert P, Suarez-Carmona M, *et al.* Regulation of p63 isoforms by snail and slug transcription factors in human squamous cell carcinoma[J]. Am J Pathol, 2010, 176(4): 1941-1949

(收稿日期:2017-03-21)

(修回日期:2017-04-17)

凝血因子Ⅻ基因 C46T 多态性与不明原因复发性流产及凝血因子Ⅻ活性的相关性

章 艳 刘 杨 饶 慧 张玲云

摘 要 **目的** 探讨研究凝血因子Ⅻ(FⅫ)基因第 46 位核苷酸位点(C46T)的多态性和不明原因复发性流产之间的关系以及 FⅫC46T 多态性与 FⅫ活性的相关性。**方法** 以 2013 年 5 月~2016 年 5 月期间笔者医院收治的 210 例不明原因复发性流产患者作为研究组,另随机选择 105 例无不良妊娠史的健康孕妇作为对照组,采用突变分离聚合酶链反应技术(MSPCR)方法检测所有研究对象的 FⅫC46T 基因多态性,同时检测凝血酶原时间、纤维蛋白原、凝血因子Ⅻ、活化部分凝血酶时间、血管性血友病因子、D-二聚体、纤溶酶原活性和抗凝血酶活性等指标,比较两组女性间基因型和等位基因频率,分析其与凝血因子Ⅻ活性之间的关系。**结果** 研究组女性凝血因子Ⅻ基因 C46T 基因型分别为 CC 型、CT 型和 TT 型的概率为 2.38%、41.90%、55.71%,对照组女性凝血因子Ⅻ基因 C46T 基因型分别为 CC 型、CT 型和 TT 型的概率为 1.90%、28.57%、69.52%,组间比较差异有统计学意义($\chi^2=7.13, P=0.03$)。研究组女性等位基因为 C 和 T 的概率分别为 23.33%、76.67%,对照组女性等位基因为 C 和 T 的概率分别为 16.19%、83.81%,组间比较分析差异有统计学意义($\chi^2=4.31, P=0.04$)。两组女性基因型构成和等位基因频率之间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。研究组女性的 CT 基因型明显高于对照组,TT 基因型明显低于对照组($\chi^2=6.854, OR=1.832, 95\% CI:1.205 \sim 2.943, P<0.05$)。研究组女性凝血因子Ⅻ基因 C46T 中 T 等位基因的频率明显低于对照组($\chi^2=4.310, OR=1.455, 95\% CI:1.054 \sim 2.213, P<0.05$)。研究组女性 FⅫ:C 在不同基因型(CC、CT、TT)之间比较,差异有统计学意义($P<0.05$),趋势为 TT 型最低,其次为 CT 型,CC 型最高。**结论** 不明原因复发性流产凝血因子Ⅻ基因 C46T 多态性为 T 等位基因时

作者单位:311300 临安市人民医院妇产科(章艳、刘杨、饶慧);310006 杭州市第一人民医院妇产科(张玲云)

通讯作者:章艳,电子信箱:zy13868087969@163.com

其凝血因子Ⅻ活性更低,凝血因子Ⅻ基因 C46T 的基因型为 CT 型时可能与不明原因复发性流产的发生有关。

关键词 凝血因子Ⅻ 不明原因复发性流产 基因多态性

中图分类号 R714.21

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.05.041

Association between the C46T Polymorphism of Coagulation FactorⅫ Gene and the Involvement of FactorⅫ Activity in Patients with Unexplained Recurrent Spontaneous Abortion. Zhang Yan, Liu Yang, Rao Hui, et al. *Obstetrics and Gynecology Department, Lin'an City People's Hospital, Zhejiang 311300, China*

Abstract Objective To study the relationship between the C46T polymorphism of coagulation factorⅫ (FⅫ) gene and recurrent spontaneous abortion of unexplained recurrent spontaneous abortion(URSA) and the correlation between FⅫ C46T polymorphism and FⅫ activity. **Methods** From May 2013 to May 2016, 210 patients with recurrent spontaneous abortion of unknown origin were selected as the study group. 105 healthy pregnant women without history of infertility or miscarriage were randomly selected as the control group. Mutagenically separated polymerase chain reaction assay (MSPCR) was used to detect the FⅫ genotype. The levels of prothrombin time, fibrinogen, FⅫ:C, activated partial thrombin time, von Willebrand factor, D-dimer, plasminogen activity and antithrombin activity were measured. The genotype and allele frequencies were compared between the two groups of women, and the relationship between them and coagulation factor Ⅻ activity were analyzed. **Results** The CC, CT, TT genotypes of the FⅫ were 2.38%, 41.90%, 55.71% in the study group versus 1.90%, 28.57%, 69.52% in the control group. There was significant difference between the two groups ($\chi^2 = 7.13$, $P = 0.03$). The probabilities of allele C and T were 23.33% and 76.67% in the study group and 16.19% and 83.81% in the control group, respectively. The difference between the two groups was statistically significant ($\chi^2 = 4.31$, $P = 0.04$). There were significant differences in genotype and allele frequency between the two groups ($P < 0.05$). The CT genotype was significantly higher in the study group of women than the control group, TT genotype was significantly lower than the control group ($\chi^2 = 6.854$, OR = 1.832, 95% CI: 1.205 - 2.943, $P < 0.05$). The frequency of allele T in the study group was significantly lower than that in the control group ($\chi^2 = 4.310$, OR = 1.455, 95% CI: 1.054 - 2.213, $P < 0.05$). There was a significant difference ($P < 0.05$) among the genotype (CC, CT, TT) in the study group, and TT type was the lowest, followed by CT type and CC type. **Conclusion** When the C46T of coagulation factor Ⅻ gene in unexplained recurrent spontaneous abortion is alleleT, the coagulation factor Ⅻ activity is lower. The CT genotype of C46T gene may be associated with unexplained recurrent spontaneous abortion.

Key words Coagulation factor Ⅻ; Unexplained recurrent spontaneous abortion; Gene polymorphism

不明原因复发性流产(URSA)主要是指连续发生两次及以上不明原因的自然流产,目前其病原并未明确。临床研究显示,遗传性的易栓症患者血液处于高凝状态,易形成胎盘血栓而导致流产,采用血栓性的基因突变筛查可以有效预防 URSA^[1,2]。凝血因子Ⅻ(FⅫ)是一种由肝脏合成的丝氨酸蛋白酶,在纤溶和凝血过程中发挥着重要作用^[3]。近年来研究显示,自然流产与 FⅫ的缺失有关,但其机制并不十分清楚^[4,5]。有研究显示,在 FⅫ基因启动子区域的第 46 位核苷酸位点(C46T)的多态性与血浆中的 FⅫ水平波动有关^[6]。因此本研究通过分析 FⅫ基因 C46T 的多态性与凝血因子Ⅻ活性的相关性,从血栓形成角度探讨 FⅫ基因 C46T 的多态性与 URSA 发生之间的相关性,并分析其机制,具体研究报告如下。

资料与方法

1. 一般资料:随机选择 2013 年 5 月~2016 年 5 月期间笔者医院复发性流产专科门诊就诊的 210 例不明原因复发性流产患者作为研究组,患者年龄 22~40 岁,平均年龄 28.90 ± 6.54 岁;所有研究组患者

在就诊前均有 2 次及以上自然流产史,且流产均发生于妊娠 20 周前。URSA 的诊断标准^[7]如下:①夫妻双方的染色体筛查并无异常;②无高催乳素血症、黄体功能不全、甲状腺功能异常、代谢性疾病等;③抗心磷脂抗体、抗核抗体、狼疮抗凝物、抗可提取核抗原(ENA)抗体每月检查一次且连续检查 3 个月均呈阴性;④患者的配偶精液检测正常;⑤患者子宫颈黏液支原体和衣原体检查并无感染;⑥患者子宫 B 超检查排除子宫畸形或子宫颈机能不全。另随机选择 105 例无不良妊娠史的健康孕妇作为对照组,年龄 22~40 岁,平均年龄 28.90 ± 6.54 岁。选择对照组女性时排除以下几类患者:有自然流产史、有肝肾疾病史、有早产史、血栓史、妊娠期高血压疾病史,对照组女性至少有一次成功分娩史。两组女性的一般基线资料之间的差异没有统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象均签署知情同意书,本研究获得了笔者医院医学伦理委员会的批准。

2. 方法:(1)采集标本:取所有患者的空腹静脉血 5ml,分成两管,每管 2.5ml,其中一管用 EDTA 抗

凝后暂存于 - 80℃ 冰箱用于提取基因组 DNA; 另一管用 0. 109mol/L 枸橼酸钠以 1: 9 抗凝, 然后 2000g 离心 15min 分离乏血小板血浆, 分装后 - 80℃ 暂存待检。(2) 基因组 DNA 抽提: 采用基因组 DNA 抽提试剂盒提取样品基因组 DNA, 试剂盒为美国 Qiagen 公司 QIAamp DNA blood mini kit, 操作过程严格按照试剂盒说明书进行抽提后编号保存于 - 80℃ 冰箱, 抽提的基因组 DNA 溶于 1 × TE [生工生物工程 (上海) 股份有限公司, 货号: B040106]。(3) PCR 扩增: 反应设计参考相关文献设计^[8], 扩增凝血因子 XII 基因中含有 C46T 的位点。在其一端设计两条引物, 其中一条为突变型引物, 另一条为野生型引物, 另一端设计 1 条共同的引物。突变型引物的突变碱基设计在引物的 3' 端, 两条上游的引物相差 8 ~ 10 个碱基, 经过 MSPCR 扩增后可以产生两种长度不一样的片段, 便可不经过限制性内切酶技术即将两个等位基因进行分离。上游引物序列为: 序列 1: 5' - TCC TGG ATA AAC AGC TGG ACC AAC GGA CGA AT - 3'; 序列 2: 5' - GGC AGC TGG ACC AAC GGA CCG AC - 3'。下游引物序列为 5' - GAA CAA TCC TGG GAC AAT CCT GGT - 3', 工作浓度为 5pmol, 引物均由上海生工生物工程有限公司合成。PCR 程序设置: 2. 5μl 10 × buffer、1. 5mmol/L MgCl₂、200μmol/L dNTP、0. 75U Taq 聚合酶、上游引物 1: 6pmol、上游引物 2: 4pmol、100ng 左右基因组 DNA 模板、总体积 25μl, 不足用 ddH₂O 补齐。(4) 测序验证将: PCR 扩增后的产物送上海桑尼生物科技有限公司测序。测序引物序列为上游: 5' - CCA GTC CCA CTA TCT AGA AAA - 3', 下游引物: 5' - CTA TCA CAG CCA TGA GCC AT - 3', 将测序后序列与 GenBank 中公布的凝血因子 XII 基因序列 (编号为 AF538691) 进行比对, 验证结果的准确性。(5) 凝血因子 XII 基因 C46T 多态性分析: 46C 等位基因经过 PCR 扩增后长度为 122bp, 46T 等位基因经过 PCR 扩增后的长度为 131bp, 采用 15% 浓度的聚丙烯酰胺凝胶电泳检测鉴别 PCR 后的条带是属于哪种等位基因。(6) 凝血指标的检测: 采用一期凝固法检测凝血酶原时间 (PT)、纤维蛋白原 (FIB) 和凝血

因子 XII、活化部分凝血酶时间 (APTT); 采用免疫比浊法检测血管性血友病因子 (vWF) 和 D - 二聚体; 采用发色底物法检测纤溶酶原活性 (PLG : A) 和抗凝血酶活性 (AT : A)。以上指标检测的仪器均为法国 Stago 公司 STA - R 自动血凝仪, 实验操作步骤严格按照仪器 SOP 进行。

3. 统计学方法: 本研究中统计学分析采用 SPSS 20.0 统计学软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间统计学差异分析采用 *t* 检验, 组间统计学分析采用四格表 χ^2 检验与 R × C 列联表 χ^2 检验。对样本的群体代表性行 *Hardy - Weinberg* 遗传平衡检验, *P* > 0.05 表示符合 *Hardy - Weinberg* 遗传平衡定律, 计数资料的表示方法为 [*n* (%)], 计算两组的等位基因频率及其基因型构成, 采用 *Logistic* 回归分析, 以 OR 值及 95% CI 作为效应指标, 比较基因型和等位基因的分布与 URSA 之间的相关性, 以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 凝血因子 XII 基因 C46T 多态性在两组女性中的分布情况: 凝血因子 XII 基因 C46T 基因型以及等位基因频率在研究组和对照组中的分布符合 *Hardy - Weinberg* 遗传平衡定律 (*P* > 0.05), 具有群体代表性。研究组女性凝血因子 XII 基因 C46T 基因型分别为 CC 型、CT 型和 TT 型的概率为 2. 38%、41. 90%、55. 71%, 对照组女性凝血因子 XII 基因 C46T 基因型分别为 CC 型、CT 型和 TT 型的概率为 1. 90%、28. 57%、69. 52%, 组间比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7. 13, P = 0.03$)。研究组女性等位基因为 C 和 T 的概率分别为 23. 33%、76. 67%, 对照组女性等位基因为 C 和 T 的概率分别为 16. 19%、83. 81%, 组间比较分析差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4. 31, P = 0.04$)。研究组女性的 CT 基因型明显高与对照组, TT 基因型明显低于对照组 ($\chi^2 = 6. 854, OR = 1. 832, 95\% CI: 1. 205 \sim 2. 943, P < 0.05$)。研究组女性凝血因子 XII 基因 C46T 中 T 等位基因的频率明显低于对照组 ($\chi^2 = 4. 310, OR = 1. 455, 95\% CI: 1. 054 \sim 2. 213, P < 0.05$), 详见表 1。各凝血因子 XII 基因 C46T 基因型电泳检测结果见图 1。

表 1 凝血因子 XII 基因 C46T 多态性在两组女性中的分布情况比较 [*n* (%)]

组别	<i>n</i>	CC 基因型	CT 基因型	TT 基因型	等位基因总数	C 等位基因	T 等位基因
研究组	210	5 (2. 38)	88 (41. 90)	117 (55. 71)	420	98 (23. 33)	322 (76. 67)
对照组	105	2 (1. 90)	30 (28. 57)	73 (69. 52)	210	34 (16. 19)	176 (83. 81)
χ^2			7. 13			4. 31	
<i>P</i>			0. 03			0. 04	

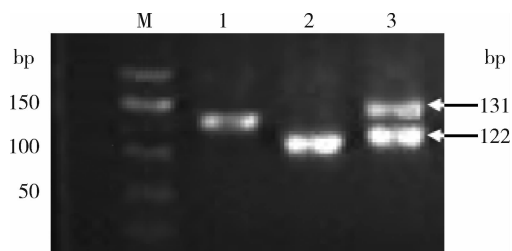


图1 凝血因子XII基因 C46T 各基因型的电泳结果

M. GsDL0501 DNA marker (购于上海捷瑞生物工程有限公司, 编号 DL0501 - 50/250); 1. TT 基因型; 2. CC 基因型; 3. CT 基因型

表2 两组女性中不同 FXII 基因 C46T 基因型女性的 FXII:C 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	总体 (%)	CC 型 (%)	CT 型 (%)	TT 型 (%)
研究组	210	75.37 ± 15.48	102.98 ± 17.22	77.12 ± 17.34	58.43 ± 10.32
对照组	105	76.43 ± 17.43	107.05 ± 18.86	80.10 ± 15.85	55.98 ± 11.21
t		0.549	1.92	1.48	1.93
P		0.583	0.06	0.14	0.06

差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且携带 T 等位基因的患者 FXII:C 明显降低, 尤其是 TT 基因型患者 FXII:C 最低, 其他凝血指标在不同凝血因子 XII 基因 C46T 基

2. 不同凝血因子 XII 基因 C46T 基因型女性的凝血因子 XII (FXII):C 的变化研究组女性与对照组 FXII:C 之间的差异没有统计学意义 ($P > 0.05$), 但是两组组内不同基因型的 FXII:C 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 组间相同基因型之间的 FXII:C 比较, 差异没有统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 2。

3. 研究组女性中不同凝血因子 XII 基因 C46T 基因型患者的凝血指标的改变情况 FXII:C 和 APTT 在不同凝血因子 XII 基因 C46T 基因型患者间两两比较

因型患者间两两比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 3。

表3 研究组不同凝血因子XII基因 C46T 基因型患者的凝血指标的改变情况 ($\bar{x} \pm s$)

基因型	n	PT (s)	FIB (g/L)	FXII: C (%)	APTT (s)	D-二聚体 (mg/L)	vWF (%)	PLG: A (%)	AT: A (%)
CC	5	12.79 ± 0.32	2.91 ± 4.12	102.98 ± 17.22	33.42 ± 3.87	0.35 ± 0.32	104.11 ± 14.23	95.88 ± 10.43	101.43 ± 5.76
CT	88	12.81 ± 0.65	3.01 ± 0.62	77.85 ± 13.23*	37.58 ± 3.12*	0.36 ± 0.40	97.85 ± 38.22	94.15 ± 14.55	103.54 ± 9.87
TT	117	12.67 ± 0.63	3.02 ± 0.72	58.94 ± 9.97 [#]	45.12 ± 5.43 [#]	0.38 ± 0.45	102.55 ± 48.23	89.87 ± 22.43	98.54 ± 11.43

PT. 凝血酶原时间; FIB. 纤维蛋白原; FXII:C. 凝血因子 XII 活性; vWF. 血管性血友病因子; PLG:A. 纤溶酶原活性; AT:A. 抗凝血酶活性。与 CC 基因型比较, * $P < 0.05$; 与 CT 基因型比较, [#] $P < 0.05$

讨 论

1. URSA 患者的 FXII 基因 C46T 基因型分布分析: 近年来国内外研究发现, URSA 患者伴有血栓的迹象, 尽管 URSA 患者体内的高凝状态并不一定会产生较严重的血栓疾病, 但是往往会导致患者凝血功能增强, 纤溶功能下降^[9,10]。肝脏合成的 FXII 在体内抗血栓和促进纤溶功能中起着非常重要的作用^[11]。研究显示, FXII 基因的转录和 mRNA 的稳定性并不受 FXII 基因 C46T 多态性的影响, 但是其翻译的效率会大大降低, 血浆中的 FXII 含量和 FXII 活性大大下降^[12]。本研究结果显示, 研究组 URSA 女性的凝血因子 XII 基因 C46T 基因型分布存在较大差异, 在 URSA 女性中, CT 型的频率 (41.90%) 远高于正常对照组女性 (28.57%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 与之相反, TT 型的频率 (55.71%) 显著低于正常对照组女性

(69.52%), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 这种现象在金艳慧等^[7]研究中也发现。但是早期有研究结果认为, URSA 患者凝血因子 XII 基因 C46T 基因型分布不存在显著差异, 分析原因可能由于样本分布的区域、人种、研究对象的生活习惯以及样本量大小有关^[13]。本研究结果可以看出, FXII 基因 C46T 的多态性可能与 URSA 的发生有关, CT 基因型可能是 URSA 的致病危险因素之一。

2. URSA 患者 FXII 基因 C46T 的多态性与 FXII 活性的相关性分析: 从基因结果分析认为, FXII 基因 C46T 的多态性的发生主要是在 46 位核苷酸位点处发生核苷酸 C 被 T 置换, 导致原来的起始密码子前的 4 个碱基处新产生 ATG 的起始密码子, 下游第 7 个碱基处新产生终止密码子, 翻译提前被终止, 基因的翻译效率也随之下降, 因此携带 T 等位基因的女性

FⅫ抗原的活性和抗原的含量均明显下降。本研究结果显示,研究组 URSA 女性 FⅫ:C 在不同基因型(CC、CT、TT)之间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),趋势为 TT 型最低,其次为 CT 型,CC 型最高,这与国内外研究结果一致^[7,14]。在所检测的 URSA 患者的凝血指标中,仅 APTT 明显延长,其他凝血指标在 URSA 患者的不同 FⅫ基因型之间并无明显差异,体现出了 FⅫ活性与 APTT 的变化相符的特点。然而绝大部分遗传性易栓症基因突变的携带者并未表现出一定的临床症状,所以分析推测 FⅫ基因 C46T 的多态性的 T 等位基因也不会诱发血栓的形成。但是处于妊娠期间容易出现高凝状态,而具有遗传性倾向的患者其高凝状态可能加重,使子宫-胎盘的血液循环减少,导致自然流产^[15]。由此可知,URSA 患者 FⅫ基因 C46T 的多态性 T 等位基因可能是 FⅫ活性降低的独立危险因素。

3. URSA 患者 FⅫ基因 C46T 的多态性与血栓形成的关系探讨:研究显示,FⅫ与尿激酶型纤溶酶原激活剂(u-PA)以及组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)具有丝氨酸的同源性结构,被活化后的 FⅫ参与纤溶酶原的内激活途径,FⅫ缺乏后纤溶活性会明显下降,血栓发生的危险上升^[16]。本研究结果显示,研究组 URSA 女性与正常对照组女性比较,FⅫ活性的总体平均水平之间的差异无统计学意义($P > 0.05$),但是 TT 基因型的女性 FⅫ活性均呈现出明显下降的趋势,研究组 URSA 女性的 FⅫ基因 C46T 多态性的 T 等位基因频率明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。相关研究分析显示,FⅫ可通过调节细胞信号来诱导内皮细胞增生,刺激血管生成,因此 FⅫ基因 C46T 的多态性的 TT 基因型产生的低 FⅫ活性可能在血栓预防和妊娠的维持发挥着重要作用^[17]。

综上所述,不明原因复发性流产凝血因子Ⅻ基因 C46T 多态性为 T 等位基因时其凝血因子Ⅻ活性更低,凝血因子Ⅻ基因 C46T 的基因型为 CT 型时可能与不明原因复发性流产的发生有关,而 TT 基因型所对应的低 FⅫ活性可能在血栓预防和妊娠的维持中发挥着一定的作用,具体作用机制还有待于进一步研究。

参考文献

1 赵永强. 遗传性易栓症研究概况[J]. 临床血液学杂志, 2013, 30

- (1):481-483
- 2 邓伟,倪亚莉,杨杰,等. 遗传性易栓症与不明原因反复种植失败关系的系统评价[J]. 生殖医学杂志, 2015, 24(3):214-219
- 3 谢耀盛,林杰,程晓丽,等. FⅫ基因多态性对肺血栓栓塞的影响[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 24(10):1603-1605
- 4 Dendrinou S, Deliveliotou A, Anastasiou A, *et al.* Role of coagulation factor Ⅻ in unexplained recurrent abortions in the Greek population. [J]. J Reprod Med, 2014, 59(12):56-62
- 5 Nadia A, Kasra G, Bagher HSM. H1299R in coagulation factor V and Glu429Ala in MTHFR genes in recurrent pregnancy loss in Sari, Mazandaran[J]. Int J Reprod Biomed, 2016, 14(5):329-334
- 6 Zoheir NM, Hamdy MS, Khorshied MM, *et al.* Association of C46T genetic polymorphism of coagulation factor Ⅻ with deep venous thrombosis: a cohort study on Egyptian patients[J]. Comparat Clin Pathol, 2013, 22(2):203-207
- 7 金艳慧,沈晓露,王明山,等. 凝血因子Ⅻ基因 C46T 多态性与原因不明复发性流产及凝血因子Ⅻ活性的关系[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(8):597-601
- 8 戴利亚,张德亭,林杰,等. 新的纯合子 Leu519 Arg 导致的遗传性凝血因子Ⅻ缺陷症家系分析[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(7):466-469
- 9 Meng L, Lin J, Chen L, *et al.* Effectiveness and potential mechanisms of intralipid in treating unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. Arch Gynecol Obstetr, 2016, 294(1):1-11
- 10 马韵,郑梅玲,MaYun,等. 不明原因复发性流产发病机制研究进展[J]. 中华妇幼临床医学杂志:电子版, 2016, 12(2):237-240
- 11 张容,刘蔓莉,刘欣欣,等. 不同年龄 2 型糖尿病患者主要凝血因子的研究[J]. 中国输血杂志, 2016, 29(5):495-498
- 12 靳会敏,李方超,佟倩. 中国静脉血栓栓塞症患者抗凝血酶-Ⅲ基因单核苷酸多态性的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2014, 30(4):570-571
- 13 Walch K, Riener EK, Tempfer CB, *et al.* The C46T polymorphism of the coagulation factor Ⅻ gene and idiopathic recurrent miscarriage. [J]. Int J Obstetr Gynaecol, 2015, 112(10):1434-1436
- 14 Asano E, Ebara T, Yamada-Namikawa C, *et al.* Genotyping analysis for the 46 C/T polymorphism of coagulation factor Ⅻ and the involvement of factor Ⅻ activity in patients with recurrent pregnancy loss [J]. PLoS One, 2014, 9(12):19-20
- 15 曹轶磊,赵爱民. 高凝状态的习惯性流产的病因机制[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(10):1630-1633
- 16 Horiuchi H. Recent advances in the mechanism of arterial thrombus formation and antithrombotic therapy[J]. Tenri Med Bull, 2014, 17(1):1-14
- 17 Diamond SL. Systems analysis of thrombus formation[J]. Circulat Res, 2016, 118(9):1348-1362

(收稿日期:2017-01-09)

(修回日期:2017-02-21)