

检测对结核性胸水的诊断价值研究[J]. 实用医学杂志, 2007, 23(8): 1151-1153.

[14] 孙集思, 陈亦洋, 金周德. TNF- α 测定对结核性胸膜炎的诊断价值[J]. 中国社区医师: 医学专业半月刊, 2008, 10(13): 130.

[15] 张欣, 张荣波, 许礼发. 尘肺结核患者血清中某些免疫指标的表达式及意义[J]. 中国职业医学, 2008, 35(1): 31-32.

[16] Rubin LA, Tsudo M, Minamoto S, et al. Soluble interleukin-2 receptors are released from activated human lymphoid cell invitro[J]. J Immunol, 1985, 135(5): 3172.

[17] Ottaiano A, Leonardi E, Simeone E, et al. Soluble interleukin-2 receptor in stage I-III melanoma[J]. Cytokine, 2006, 33(3): 150-155.

[18] 张建强, 王满侠. 可溶性细胞间黏附分子-1 和可溶性白细胞介素-2 受体与颅内感染[J]. 山东医药, 2009, 49(33): 106-107.

[19] Shitrit D, Izbicki G, Bar-Gil Shitirt A, et al. Role of Soluble interleukin-2 receptor levels in patients with latent tuberculosis[J]. Lung, 2006, 184(1): 21-24.

[20] Tabata H, Mochizuki Y, Nakahara Y, et al. Case of pulmonary tuberculosis with miliary granules, mediastinal lymph node enlargement and elevation of soluble interleukin-2 receptor[J]. Kekkaku, 2009, 84(6): 485-489.

[21] Fujiwara Y, Takahashi N, Koto H. A case of tuberculosis pleuritis with high serum soluble IL-2 receptor[J]. J Jap-

anese Respiratory Society, 2004, 42(2): 191-194.

[22] 梁翠铭, 黄敏. SIL-2R 测定在肺结核病中的应用[J]. 实用医技杂志, 2008, 15(7): 861-862.

[23] 汪慧芸, 王蓓. 肺结核患者血清 IL-2、SIL-2R 和 VEGF 水平变化及临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2007, 20(3): 251-252.

[24] 姚永良. 肺结核患者血清 SIL-2R 和外周血 T 淋巴细胞亚群的相关性探讨[J]. 放射免疫学杂志, 2008, 21(1): 75-76.

[25] 梁翠铭, 黄敏. 可溶性白细胞介素 2 受体测定在结核性脑膜炎中的应用[J]. 检验医学与临床, 2008, 5(12): 746.

[26] Quesniaux VF, Jacobs M, Allie N. TNF in host resistance to tuberculosis infection[J]. Curr Dir Autoimmun, 2010, 11: 157-179.

[27] Lin PL, Myers A, Smith L, et al. Tumor necrosis factor neutralization results in disseminated disease in acute and latent Mycobacterium tuberculosis infection with normal granuloma structure in a cynomolgus macaque mod[J]. Arthritis Rheum, 2010, 62(2): 340-350.

[28] 乐荣芳, 黄志余. 卡介苗多糖核酸辅助治疗对结核病患者血清可溶性白细胞介素 2 受体的影响[J]. 海峡药学, 2008, 20(9): 79-80.

(收稿日期: 2010-06-08)

蛋氨酸合成酶基因多态性的临床研究新进展

黄庆梅 综述, 蒙开善 审校(广西壮族自治区横县人民医院检验科 530300)

【关键词】 蛋氨酸合成酶; 同型半胱氨酸; 基因多态性

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2010.21.070

中图分类号: R394; R741

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2010)21-2416-02

近几年研究证实, 高同型半胱氨酸(Hcy)血症是栓塞和心血管疾病的一个独立危险因素, 血浆中 Hcy 水平与经造影而证实的冠心病病死率之间有很强的相关性。蛋氨酸合成酶(MS)是催化 Hcy 复甲基为甲硫氨酸的主要合成酶^[1]。若 MS 发生变异, 可能就会引起 Hcy 的浓度的升高。本文就 MS 的结构、生理功能及其基因多态性在临床中的研究新进展作一综述。

1 MS 的生物特性

MS 是 Hcy 代谢再甲基化途径的一个关键酶, MS 基因定位于染色体 1p43^[2], 靠近长臂端粒区, 编码序列包括 3 795 kb, 编码长度为 1 265 个氨基酸的多肽链, 有 11~29 个残基超过了已知的 MS 序列长度, MS 基因包括 1 个外显子和 1 个内含子。MS 的主要生化功能是催化 Hcy 复甲基为甲硫氨酸。甲硫氨酸是人体必需氨基酸之一, 甲硫氨酸在转甲基前, 与 ATP 作用生成 S-腺苷甲硫氨酸(sadenosl methionine, SAM), SAM 中甲基是高度活化的, 体内约有 50 多种物质需要 SAM 提供甲基, 以生成甲基化合物, 甲基化作用是一种重要的代谢反应, 具有广泛的生理意义。可见 MS 是 Hcy 在甲基化途径中的关

键酶, 如果编码此酶的基因发生突变, 将引起相应的酶缺乏或活性发生改变, 从而导致 Hcy 代谢异常^[2-4]。

2 MS 基因多态性

国内外许多研究已证实, MS 基因突变有十余种, 已知的人类 MS 基因突变中第 2 756 位碱基 A/G 较为常见^[2], 且可导致血清 Hcy 水平的改变。MS 基因突变即 2 756 位 A→G 导致 919 位密码子的缺失突变, 使编码的天冬氨酸置换为甘氨酸。由于该密码子编码的氨基酸位于酶活性区域, 因此该位点突变会通过改变蛋白质的二级结构, 使 MS 活性减弱, 从而影响 Hcy 代谢过程, 导致血浆中 Hcy 处在高水平状态^[2-5]。

2.1 MS 基因多态性在不同种族间的分布 Leclerc 等于 1996 年首先对此基因改变进行系统研究描述, 此后许多研究表明 MS 基因多态性分布具有显著的种族差异性, 白种人 MS A/G 杂合子频率为 32%, G/G 纯合子为 4%。国内的广东、河南、江苏等地亦有学者对当地人群的 MS 基因多态性进行研究, 国内报道 MS A/G 杂合子频率为 17%, G/G 纯合子为 1%^[6-8]。齐华等^[8]研究发现河南汉族人群 MS A2 756G 的等位基因频率为 10.0%, 低于欧洲白人的 20.9%, 但与美国白人

的 18.3%，湖南汉族人的 9.5% 以及安徽汉族人的 9.6% 相比，差异无统计学意义，由此表明 MS 基因 A2 576G 多态性分布具有显著的种族差异，中国人群 G 等位基因频率低于欧洲白人。

2.2 MS 基因多态性在不同地域间分布的差异 MS 基因多态性在不同地区间分布也存在着明显的差异。如江苏省健康人群的 G 等位基因频率明显高于国内其他地区健康人群；A 等位基因频率明显低于国内其他地区健康人群。江苏省女性中以 AA 型居多，AG 型次之，GG 型最少^[6,9-10]。广东汉族人群与白种人群的研究结果相比，A 等位基因频率明显低于白种人群，而 G 等位基因频率明显低于白种人群，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。以上研究均表明 MS 基因多态性有着明显的地域差异和种族差异。

2.3 MS 基因多态性的临床研究 由于 MS 的重要生物学作用及其基因的特殊位置以及不同基因型的个体在功能上还可能存在着差异，MS 的基因多态性与疾病之间的关系受到普遍的重视。Beyer 等^[11]对阿尔茨海默病(AD)与 MS 基因多态性的相关研究中发现 MS A2 756G 基因型在 AD 患者中明显增高，认为 MS A2 756G 基因型是形成 AD 的独立遗传性危险因素。许多已有研究结果表明，MS 基因多态性与神经管缺陷、脑卒中、冠心病等多种疾病的发生和发展有一定的相关性^[11-13]。但 Helfenstein 等^[14]及我国区域性研究表明 MS A2 756G 基因多态性与心肌梗死无明显相关性^[7]。Morita 等^[3]和国内宋波等^[15]小样本研究发现，MS 基因 A2 576G 错义突变可能不足以构成脑血管病发病中的一个独立遗传性危险因素。Yates 和 Lucock^[16]认为 MS 的 G 等位基因对血栓形成可能具有保护作用，齐华等^[8]对河南汉族深静脉血栓患者 MS 基因多态性检测后得出患者组 AG+GG 基因型频率为 10.7%，明显低于健康对照组的 19.6%，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。但两组间 G 等位基因差异无统计学意义，与 Yates 和 Lucock^[16]的结果一致，认为 A/G 杂合子可能对河南汉族人群也具有某种保护作用，但其机制有待进一步研究。

综上所述，大量的研究已证实 MS 的基因多态性与高 Hcy 血症有着密切的相关性，但其基因多态性的分布也存在着明显的种族、地域等差异。因此，MS 基因多态性在临床疾病中的应用还有待于更深入更细致的研究。

参考文献

[1] Anderson ,Muhlestein JB,Home BD,et al. Plasma homocysteine pre-dicts mortality independently of traditional risk factors and C-reactive protein in patients with angiographically defined coronary artery disease[J]. Circulation,2000,102:1227-1232.

[2] Leclerc D,Campeau E,Goyette P,et al. Human methionine synthase;cDNA clonong and identification of mutations in patients of cb/G com plementation group of folate/cobalam in disorders[J]. Hum Mole Genet,1996,12:1867-1874.

[3] Morita H,Kurihara H,Suguyama T,et al. Polym orphism

of the methionine synthase gene; association with homocysteine metabolism and late-onset vascular diseases in the Japanese population[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,1999,19(2):298-302.

[4] Silaste ML,Rantala M,Sampi M. Polym orphisms of key enzymes in hom ocysteine metabolism affect diet responsiveness of plasma hom ocysteine in healthy women[J]. J Nutr,2001,131(10):2643-2647.

[5] Brown CA,Mckinney KQ,Kaufman JS,et al. A common polym or phism in methionine synthase reductase increase risk of premature comary artery disease[J]. J Cardiovasc Risk,2000,7(3):197-200.

[6] 李耀明,梁剑宁. 广东汉族人蛋氨酸合成酶基因多态性[J]. 中国优生与遗传杂志,2004,12(4):38-40.

[7] 赵洛沙,焦昆立,郑红,等. 同型半胱氨酸代谢相关酶基因多态性与心肌梗死关系的研究[J]. 中国心血管杂志,2006,11(6):414-417.

[8] 齐华,贺颖,于海东,等. 冠心病和深静脉血栓患者蛋氨酸合成酶基因 A2 756G 多态性检测[J]. 郑州大学学报:医学版,2007,42(3):438-440.

[9] 李艾帆. 河南汉族人群缺血性脑血管病患者蛋氨酸合成酶基因多态性检测[J]. 中原医刊,2007,34(12):35-36.

[10] 王素敏,刘晓梅. 地域差异对蛋氨酸合成酶基因多态性分布的影响[J]. 中国优生与遗传杂志,2006,14(3):26-27.

[11] Beyer K,Lao JI,Iatorre P,et al. Mothionine synthase polymorphism is a risk factor for Alzheimer disease[J]. Urore P Oft,2003,14:1391-1394.

[12] Zhang G,Dai C. Gene poly morphis ms of homocysteine metabolis m-related enzy mes in Chinese patients with occlusive coronary artery or cerebral vascular diseases[J]. Thromb Res,2001,104:187-195.

[13] 章成国,邵燕,胡军强,等. 血浆同型半胱氨酸水平及其代谢酶基因多态性与脑梗死的关系[J]. 中华神经内科学杂志,2003,36(5):359-361.

[14] Helfenstein T,Fonseca FA,Relvas WG,et al. Prevalence of myocardial infarction is related to hyperhomocysteine mia but not influenced by C677T methylenete trahydrofolate reductase and A2 756G methionine synthase polymorphisms in diabetic and non-diabetic subjects[J]. Clin Chim Acta,2005,355:165-172.

[15] 宋波,李艾帆,郑红,等. 缺血性脑血管病患者蛋氨酸合成酶基因 A2 756G 多态性检测[J]. 郑州大学学报:医学版,2007,42(3):436-438.

[16] Yates Z,Lucock M. Methionine synthase polym orphism A2756G is associated with susceptibility for thromboembolic events and altered B vitam in/thiol metabolism[J]. Haem Atologica,2002,87(7):751-754.