

同型半胱氨酸及其代谢酶基因多态性与心血管病关系的研究进展^{*}

卢 冬 综述, 陆小婵 审校(右江民族医学院附院检验科, 广西百色 533000)

【关键词】 同型半胱氨酸; 代谢酶; 基因多态性

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2012. 07. 038 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)07-0844-02

基因背景不仅在决定个体对疾病的易感性上起重要作用, 而且还与疾病的发生、发展有着密切的关系。近年来, 高同型半胱氨酸血症(HHcy)与一些疾病如动脉粥样硬化、冠心病、心脑血管疾病、糖尿病等的发病关系日益受到人们的关注。血浆同型半胱氨酸(Hcy)代谢过程中相关代谢酶的基因多态性与这此致疾病的关系成了近年来研究热点。近年越来越多的研究表明, Hcy 可以作为判断心脑血管疾病危险性的独立指标, 并认为与传统指标相比, 具有更高的应用价值^[1-3]。本文就近年来有关 Hcy 及其代谢相关酶基因多态性与心血管疾病关系的研究进展作一综述。

1 Hcy 的来源及其相关代谢酶

Hcy 是一种含硫氨基酸, 体内不能合成, 只能从食物中的蛋氨酸(亦称甲硫氨酸)脱甲基后转变而来, 甲硫氨酸首先生成 S-腺苷甲硫氨酸(SAM), SAM 去甲基生成 S-腺苷同型半胱氨酸, 再脱腺苷生成 Hcy。Hcy 在细胞内的代谢主要通过 3 种途径, 主要涉及到的代谢酶有二甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)、蛋氨酸合成酶(MS)、蛋氨酸合成酶还原酶(MTRR)和胱硫醚 β -合成酶(CBS)等, 具体代谢途径为: (1) 丝氨酸在 CBS 催化下, 以维生素 B₆ 为辅因子, 生成胱硫醚和水, 胱硫醚进一步裂解为胱氨酸和 α -丁酮酸。(2) 在 MS 的催化下, 以维生素 B₁₂ 为辅酶, 以 N5-甲基四氢叶酸为甲基供体, 生成甲硫氨酸, 但 N5-甲基四氢叶酸必须在 MTHFR 的作用下由四氢叶酸还原而来。(3) 直接释放到细胞外基质内。

2 代谢酶基因多态性对 Hcy 代谢的影响

正常人体内 Hcy 含量很少, 多种原因可引起 Hcy 在体内的积蓄, 主要涉及到遗传、营养、药物、种族、性别与年龄、肾功能等因素^[4]。近几年, 遗传因素对 Hcy 代谢的影响越来越受到学者们的重视。遗传因素主要是由于 Hcy 代谢过程中几种关键酶(MTHFR、MS、MTRR、CBS)缺陷或基因突变使其活性下降所致。

2.1 MTHFR 人类 MTHFR 基因定位于染色体 1P36.3, 迄今为止共报道了 16 种突变类型, 最常见的突变是 MTHFR677 位点 C/T 突变。突变使编码后的丙氨酸被缬氨酸替代, 使其活性下降, 并产生不耐热性, 进而影响同型半胱氨酸的最主要代谢途径——再甲基化途径。此过程需要 5-甲基四氢叶酸作为甲基供体, 而 5-甲基四氢叶酸要由 5, 10-甲基四氢叶酸在 MTHFR 的作用下生成。MTHFR 活性下降及不耐热性, 从而影响了 Hcy 的代谢过程, 导致血浆中 Hcy 处在高水平状态^[5]。

2.2 MS MS 是 Hcy 代谢再甲基化途径的一个关键酶, 基因定位于染色体 1P43, 包括 1 个外显子和 1 个内含子。已知的人类 MS 基因突变中第 2 756 位碱基 A/G 较为常见^[5]。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^[6]。

2.3 MTRR MTRR 基因定位于 5P15.2~15.3, 是蛋氨酸合成酶的辅助因子, 催化甲基钴胺再生^[7]。该基因包含 15 个外显子, 14 个内含子。MTRR 最常见的多态性为 66A/G, 会导致蛋氨酸被异亮氨酸替代。Gaughan 等^[8]的研究结果显示, MTRR 基因型对 Hcy 浓度有显著影响, 并认为 66AA 的基因突变对 Hcy 升高的影响独立于叶酸、维生素 B₆ 和维生素 B₁₂ 水平。

2.4 CBS CBS 是转硫基过程中的重要酶, 人类 CBS 基因位于染色体 21q22.3 上, 为常染色体隐性遗传。目前已发现 17 种 CBS 突变形式, 其中以 T833C 与 G919A 为代表的恶性基因报道较多, 但研究表明这些杂合子仅占普通人群 1%。有研究发现 844ins68、C699T、T1080C 这三种良性突变与 HHcy 发病密切相关。CBS 基因突变可能影响了 CBS 亚单位与血红素 5-磷酸吡哆醇的相互作用, 从而使酶的活性降低, 影响了 Hcy 的代谢, 进一步导致 HHcy^[9]。

3 Hcy 代谢酶基因多态性与心血管病的临床研究

3.1 MTHFR MTHFR 是 Hcy 代谢再甲基化途径的关键酶, 基因突变使其活性下降及不耐热性, 从而导致血浆中 Hcy 处在高水平状态。Gülec 等^[10]对 96 例心肌梗死患者研究 MTHFR 基因多态性后得出 T/T, C/T 基因频率为 15.6%、40.6%, 与对照组的 5%、35% 比较差异有统计学意义, 认为两者有相关性。赵洛沙等^[11]对河南地区汉族人群心肌梗死患者对 MTHFR 基因多态性研究后也发现, C667T 基因位点突变与心肌梗死的发生有密切关系。

3.2 MS MS 是同型半胱氨酸代谢的关键酶, 其主要的生化功能是催化同型半胱氨酸复甲基为甲硫氨酸, 基因突变引起酶的缺陷或活性下降, 导致高同型半胱氨酸。许多研究表明, MS 基因多态性分布具有显著的种族差异性。齐华等^[12]研究发现河南汉族人群 MS A2756G 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, 表明 MS 基因 A2576G 多态性分布具有显著的种族差异, 我国人群 G 等位基因频率低于欧洲白人。由于 MS 的重要生物学作用及其基因的特殊位置以及不同 MS 基因型的个体在功能上存在差异, MS 的基因多态性与疾病之间的关系受到普遍的重视。已有研究结果表明, MS 基因多态性与神经管缺陷、脑中风、冠心病等多种疾病的发生、发展有一定的相关性^[11-14]。但 Helfenstein 等^[15]及我国区域性研究^[11-12]表明 MS A2756G 基因多态性与心肌梗死无明显相关性。宋波等^[16]小样本研究发现 MS 基因 A2576G 错义突变可能不足以构成脑血管病

* 基金项目: 广西教育厅科研项目(桂教科研(2008[47]号))。

发病中的一个独立遗传性危险因素。Yates 和 Lucock^[17]认为 MS 的 G 等位基因对血栓栓形成可能具有保护作用。齐华等^[12]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% ($P<0.05$),但两组间 G 等位基因差异无统计学意义,与 Yates 等^[17]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性作用,但其机制有待进一步研究。

3.3 MTRR MTRR 是蛋氨酸合成酶的辅助因子,催化甲基钴胺再生。MTRR 对维持细胞内蛋氨酸、四氢叶酸水平及同型半胱氨酸无毒性有重要作用。有许多研究证实 MTRR 基因 A66G 多态性是 HHcy 的重要易感因素^[7,18]。Gaughan 等^[8]对 601 例北爱尔兰成年男性进行了相关研究,结果该人群中 66AA 基因型频率为 29%,认为 AA 基因型对 Hcy 有显著影响。而 Brown 等^[7]研究认为,GG 基因型是早发冠心病的显著危险因素。王伟华等^[18]研究结果为与 AA 基因型者比较,AG 基因型、GG 基因型者患高同型半胱氨酸血症的风险分别高 1.98、3.92 倍,提示 MTRR 基因多态性有着显著的种族差异。

3.4 CBS 在 CBS 的变异中,人们研究最早和最深入的是 C833T、G919A,两个位点的变异均发生在第 8 外显子,CBS 基因编码的酶可以通过转硫基作用合成胱硫醚,具有抗氧化及甲基化的作用,上述两种变异均造成了 CBS 酶活性中心的空间构象改变,引起酶功能的降低,使转硫途径发生障碍,血中 Hcy 浓度严重升高^[9]。许海燕等^[19]研究证实,冠心病组 CBST833C 突变者 Hcy 水平明显高于无突变的野生基因型者,且 CBST833C 和 MTHFR C677T 同时存在突变者比只有一个基因者 Hcy 更高。Tsai 等^[20]观察 376 例早发性冠状动脉疾病患者,发现胱硫醚-β-合成酶 T833C 杂合突变率为 50%,而在 82 例对照者中没有发现胱硫醚-β-合成酶 T833C 突变。

综上所述,大量的研究已证实 Hcy 代谢酶的基因多态性与 HHcy 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、地域等差异性,因此,Hcy 及其代谢酶基因多态性与心血管疾病在临床中的应用还有待于更深入、更细致的研究。

参考文献

- [1] Dutta S, Nandagopal K, Gangopadhyay PK, et al. Molecular aspects of down syndrome [J]. Indian Pediatr, 2005, 42(4):339-344.
- [2] Rugolo S, Mirabella D, Cantone SM, et al. Hyperhomocysteinemia: associated obstetric diabetes and fetal malformations [J]. Minerva Ginecol, 2005, 57(6):619-625.
- [3] Rubini M, Brusati R, Garattini G, et al. Cystathionine beta-synthase c. 844ins68 gene variant and non-syndromic cleft lip and palate [J]. Am J Med Genet A, 2005, 136A(4):368-372.
- [4] Ducloux D, Motte G, Laws ER, et al. Serum total homocysteine and cardiovascular disease occurrence in chronic stable renal transplant recipients: a prospective study [J]. Am Soc Nephrol, 2000, 11(1):134-137.
- [5] Chen J, Stampfer MJ, Ma J, et al. Influence of a methionine synthase (D919G) polymorphism on plasma homocysteine and folate levels and relation to risk of myocardial infarction [J]. Atherosclerosis, 2001, 154(3):667-672.
- [6] Silaste ML, Rantala M, Sampi M. Polymorphisms of key enzymes in homocysteine metabolism affect diet responsiveness of plasma homocysteine in healthy women [J]. J Nutr, 2001, 131(10):2643-2647.
- [7] Brown CA, Mc Kinney KQ, Kaufman JS, et al. A common polymorphism in methionine synthase reductase increase risk of premature coronary artery disease [J]. Cardiovasc Risk, 2000, 7(3):197-200.
- [8] Gaughan DJ, Kluijtmans LA, Barbaux S, et al. The methionine synthase reductase (MTRR) A66G polymorphism is a novel genetic determinant of plasma homocysteine concentrations [J]. Atherosclerosis, 2001, 157(2):451-456.
- [9] Tsai MY, Bignell M, Yang F, et al. Polygenic influence on plasma homocysteine: association of two prevalent mutations, the 844ins68 cystathionine beta-synthase and A (2756) G of methionine synthase, with lowered plasma homocysteine levels [J]. Atherosclerosis, 2000, 149(1):131-137.
- [10] Gülec S, Aras O, Akar E, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and risk of premature myocardial infarction [J]. Clin Cardiol, 2001, 24(4):281-284.
- [11] 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.
- [12] 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 A2756G 多态性检测 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2007, 42(3):438-440.
- [13] Beyer K, Lao JI, Iatorre P, et al. Methionine synthase polymorphisms is a risk factor for Alzheimer disease. Neuroreport, 2003, 14(10):1391-1394.
- [14] 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.
- [15] Helfenstien T, Fonseca FA, Relvas WG, et al. Prevalence of myocardial infarction is related to hyperhomocysteinemia but not influenced by C677T methylenetetrahydrofolate reductase and A2756G methionine synthase polymorphisms in diabetic and non-diabetic subjects [J]. Clin Chim Acta, 2005, 355(2):165-172.
- [16] 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 A2756G 多态性检测 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2007, 42(3):436-438.
- [17] Yates Z, Lucock M. Methionine synthase polymorphism A2756G is associated with susceptibility for thrombotic events and altered B vitamin/thiol metabolism [J]. Haematologica, 2002, 87(7):751-754.
- [18] 王伟华, 王凤菊, 刘伟, 等. MTRR 基因 A66G 多态性与高同型半胱氨酸血症的相关性研究 [J]. 山东医药, 2007, 47(25):54-55.
- [19] 许海燕, 陈在嘉, 汤健, 等. 单种或多种相关基因突变对血浆同型半胱氨酸水平的影响 [J]. 中国循环杂志, 2004, 15(2):83-84.
- [20] Tsai MY, Welge BG, Hanson NQ, et al. Genetic causes of mild hyperhomocysteinemia in patients with premature occlusive coronary artery diseases [J]. Atherosclerosis, 1999, 143(1):163-170.