

graphic imaging late after coronary artery bypass surgery for risk stratification and estimation of time to cardiac events[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2008, 136(1): 46-51.

[40] SCHINKEL A F, ELHENDY A, BAX J J, et al. Prognostic implications of a normal stress technetium-99m-Tetrofosmin myocardial perfusion study in patients with a healed myocardial infarct and/or previous coronary revascularization[J]. Am J Cardiol, 2006, 97(1): 1-6.

[41] 张之瀛, 王丽丽, 苗立夫, 等. 心肌灌注显像正常的冠心病患者预后的研究[J]. 心血管康复医学杂志, 2017, 26(2): 138-141.

[42] GO V, BHATT M R, HENDEL R C. The diagnostic and prognostic value of ECG-gated SPECT myocardial perfusion imaging[J]. J Nucl Med, 2004, 45(5): 912-921.

(收稿日期: 2019-10-20 修回日期: 2020-02-29)

• 综述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2020.10.043

同型半胱氨酸代谢相关酶的基因多态性研究进展*

张洪涛, 曹 贤, 乌仁稍, 付 裕 综述, 曹青凤[△]审校

内蒙古自治区鄂尔多斯市中心医院检验科, 内蒙古鄂尔多斯 017000

关键词: 基因多态性; 同型半胱氨酸; 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶; 甲硫氨酸合成酶; 胱硫醚合成酶

中图分类号: R589.3; R392.2

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)10-1453-04

同型半胱氨酸(Hcy)是含硫氨基酸在体内代谢的中间产物,是参与人体代谢非常重要的物质。Hcy 将含硫氨基酸、还原型的叶酸以及部分 B 族的维生素(如维生素 B₆ 和维生素 B₁₂)代谢联系起来,从而形成了人体物质代谢过程中非常重要的一个环节。然而 Hcy 代谢受阻会引起高 Hcy 血症。高 Hcy 会引起血管内皮细胞受损等病理变化从而导致人体发生多种病理改变引发多种疾病。Hcy 的升高与其代谢途径中的酶相关。本文将对 Hcy 代谢相关酶中的 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)、甲硫氨酸合成酶(MTR)、胱硫醚合成酶进行综述。目前 MTHFR 多态性与疾病的研究相对较多,其余两个基因多态性相对较少。

1 MTHFR 基因多态性与疾病

MTHFR 基因比较容易发生突变,研究也相对较多。因为它不仅调节 Hcy 的代谢,也是体内叶酸代谢过程中的关键酶。MTHFR 主要作用是将 5,10-亚甲基四氢叶酸转变为 5-甲基四氢叶酸,参与叶酸的代谢,后者可进一步传递甲基,使 Hcy 重新甲基化为甲硫氨酸,让体内 Hcy 保持在较低的水平。MTHFR 的突变不仅会导致高 Hcy 血症,还会引起体内叶酸的缺乏。5-甲基四氢叶酸作为一碳单位的载体还参与体内核酸的合成,从而影响细胞周期等,是体内非常重要的酶。MTHFR 677 位点有 3 种基因型:CC 型、CT 型和 TT 型。最常见的位点突变为 677 位点的碱基 C 被替换为 T,导致丙氨酸被缬氨酸所替代,此突变会

导致酶的活性降低,进而导致 Hcy 水平在体内增高和 DNA 的低甲基化。

1.1 MTHFR 与糖尿病及炎性反应的关系 马亮等^[1]在比较糖尿病性和非糖尿病性脑梗死患者 MTHFR C677T 多态性的研究中发现,在脑梗死患者中等位基因 T 频率明显高于正常对照组,并且 TT 型脑梗死患者的 Hcy 水平也明显高于 CT 型和 CC 型脑梗死患者;糖尿病性脑梗死组 MTHFR 基因 TT 型频率与非糖尿病性脑梗死组相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。国内有众多关于糖尿病及其并发症与 MTHFR 基因多态性的相关报道,大部分认为 MTHFR 基因的 TT 型突变与疾病相关。然而 PIROZZ 等^[2]报道了巴西肥胖人群中的一部分 2 型糖尿病患者血管紧张素基因的插入/缺失和 MTHFR C677T 突变的研究。该研究认为糖尿病患者的这两个基因与正常对照组的差异无统计学意义($P>0.05$),与当前大多数的报道不一致。

KHALIGHI 等^[3]通过研究 MTHFR C677T 和 A1298C 的多态性与炎性反应的关系,认为突变的 MTHFR C677T 与中性粒细胞/淋巴细胞比值以及血小板计数/淋巴细胞比值呈正相关,而 A1298C 却呈现出和 C677T 相反的结果。这一结果也能够帮助人们更好地研究炎性反应的病理过程。

1.2 MTHFR 与高血压等心脑血管病以及血液病的关系 H 型高血压是指伴有高 Hcy 血症的原发性高血压,其特点就是血中 Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$,而且 H 型

* 基金项目:内蒙古自治区鄂尔多斯市中心医院自主科研项目(EY2017014)。

[△] 通信作者, E-mail: 13847707695@163.com。

高血压患者占我国高血压患者的75%左右。钱净等^[4]通过对昆明地区H型高血压患者的多因素分析发现,高血压组的Hcy水平要高于对照组,而且MTHFR C677T的基因突变频率高于对照组。周炯峰等^[5]通过比较高血压组和正常组Hcy和MTHFR的突变,也认为在高血压组MTHFR C677T的突变高于正常组。程世亮等^[6]通过对173例H型高血压患者MTHFR C677T位点多态性进行分析,认为此基因可以预测高血压的预后,具有较高的诊断价值,值得在临床推广。类似的研究还有很多,均表述基因的突变与高血压相关。王海滨等^[7]通过比较MTHFR和甲硫氨酸合成酶还原酶(MTRR)这两个基因的3个位点突变情况,发现MTHFR C677T和MTRR66G与急性脑梗死密切相关,而MTHFR A1298C的突变却未有此现象。

RIM等^[8]通过研究发现MTHFR C677T和A1298C的突变不仅与Hcy的代谢相关,还与镰状细胞性贫血中血红蛋白的异常相关,并且认为是由于位点的突变导致酶的活性下降所致。ASURI等^[9]通过报道1例幼儿癫痫病例,发现在此病例中MTHFR活性显著下降,Hcy的水平明显增高。笔者再结合一些资料的分析,认为及早地检测MTHFR基因的突变和酶的活性能够对这类疾病早诊断和早干预。ORSINI等^[10]通过一项回顾性研究认为MTHFR C677T的突变在儿童偏头痛病例中的发生率明显升高。MTHFR C677T位点的突变与缺血性脑卒中相关。HOU等^[11]在对我国华南地区客家人发生缺血性脑卒中的部分患者的研究中发现,MTHFR基因第677位点C-T的突变在患者中发生的频率远高于对照组。这一结论还有待于进一步的证实,但是也能够提示人们针对这一突变及早采取措施可预防脑卒中的发生。

1.3 MTHFR和精子质量的关系 男性纯合突变的TT型人群可能会影响精子细胞的周期和精液的质量,从而影响受孕和胚胎的质量^[12]。MTHFR的代谢通路与DNA甲基化相关,因此基因位点的突变会影响DNA的完整性。但是基因的突变是否会引起男性的不育还没有定论。辛增莲等^[13]对913例男性精子的DNA完整性和MTHFR C677T位点的关系做了研究。该研究认为TT型和CT型的精子碎片指数比CC型的高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。通过对发生过早期流产的345对夫妻和准备生“二胎”的145对夫妻进行比较,LIU等^[14]发现MTHFR C677T基因CT型和TT型男性导致配偶流产的风险更大,但是CT型男性的精子水平和快速向前移动的精子比例是最好的。

1.4 MTHFR和癌症的关系 基因的多态性与癌症的化疗效果是否相关也是很多学者关注的目标。李菲等^[15]在关于急性淋巴细胞白血病患者接受氨甲蝶呤治疗效果的研究中发现,MTHFR C677T突变的患儿发生不良反应的风险明显增高,这需要引起临床上的高度重视。并且有较多的文献指出MTHFR C677T对结直肠癌化疗效果有影响。但是钟磊等^[16]通过检索文献,做了Meta分析,认为MTHFR C677T多态性并不是预测氟尿嘧啶类药物对结直肠癌患者化疗效果的可靠指标。张惠博等^[17]同样通过Meta分析认为晚期结直肠癌化疗患者的疗效和MTHFR C677T的多态性没有关系。MTHFR A1298C的多态性也有一些学者研究,但比C677T的研究少一些。董秋美等^[18]通过比较MTHFR A1298C的多态性和结直肠癌患者的疗效,认为多态性与疗效没有关系。LIN等^[19]在对362例结直肠癌患者的研究中发现MTHFR C677T位点的突变可能可作为此病的预测因素。但是这一观点还需要增加病例来证实。NAHID等^[20]通过实验,认为MTHFR C677T与结直肠癌的预后相关。薛雄燕等^[21]通过检测叶酸水平和MTHFR C677T的多态性认为TT型的患者患宫颈癌的风险明显增高,尤其在低叶酸水平人群风险更大。TAIRINE等^[22]研究了MTHFR、MTR、胱硫醚 β 合成酶基因多态性和叶酸代谢在甲状腺癌发病风险和肿瘤侵袭性方面的相关性,结果认为MTHFR C677T与甲状腺癌的发生风险相关,而MTHFR A2756G与肿瘤的侵袭性相关。PERLA等^[23]通过大量文献检索和实验分析,认为MTHFR C677T与乳腺癌相关,而MTHFR A1298C与乳腺癌并不相关。

MTHFR的多态性与癌症的发生和治疗效果是否存在确定关系,现在还没有定论,并且相关研究之间仍然存在一些争议。这些问题需要研究人员扩大样本量,进行涵盖更多种族和地区的研究。

2 MTR

除了MTHFR外,其他Hcy代谢相关酶的研究相对较少。MTR的主要功能是将Hcy代谢过程中合成的中间产物重新再合成甲硫氨酸。因此,MTR的突变也会导致Hcy代谢去路过程受阻,从而导致许多异常情况的产生。

2.1 MTR和氨甲蝶呤治疗效果的关系 申世华等^[24]通过研究MTR A2756G和MTRR A66G的多态性与类风湿关节炎患者对氨甲蝶呤疗效的相关性,认为单一基因的突变与氨甲蝶呤治疗效果没有关系,而两基因联合作用分析显示基因突变导致疗效差。

2.2 MTR和癌症的关系 MTR多态性是否与血液

系统恶性肿瘤的发生相关,有相当多的学者做过研究,但结论却不尽相同。WU 等^[25]通过较大数据的分析与整理认为 MTR A2756G 的突变并不是血液病的危险因素。MARCHAL 等^[26]在叶酸代谢相关酶多态性的研究中,认为 MTHFR C677T 的突变与前列腺癌相关,MTR A2756G 的突变是前列腺癌发生的高风险因素。笔者通过撰写此综述,认为单一的试验或者几个基因的突变不能完全反映出某些疾病的病因。

2.3 MTR 与男性不育的关系 MTR 在 DNA 合成和甲基化过程中起着非常重要的作用。KARIMIAN 等^[27]通过对不育的男性和正常男性进行比较,认为 MTR2756 位点上的 A 突变为 G 时会导致男性不育。WEINER 等^[28]在对俄罗斯一小部分男性的研究中认为,MTHFR、MTR、MTR 还原酶等基因突变均与男性不育有关系,而且 MTHFR C677T 的改变尤其与无精子症相关。但是,因为样本量和人群的限制,结论有局限性,需进一步扩大样本量和人群。

3 胱硫醚合成酶和疾病

笔者通过查阅文献,发现对胱硫醚合成酶的研究较少。胱硫醚合成酶是 Hcy 代谢过程中的关键酶,主要作用是把胱硫醚合成高半胱氨酸。如果此酶发生突变会影响 Hcy 的代谢,从而引起机体产生一些异常情况。胱硫醚合成酶发生突变与高血压的报道相对较多。李丹丹等^[29]总结了多个数据库中的相关内容,进行分析后发现胱硫醚合成酶基因 G919A 多态性与原发性高血压发病相关联。尤其是在中国人群中,这一相关更为显著。除此之外,胱硫醚合成酶在妊娠期糖尿病^[30]、乳腺癌^[31]、脑梗死^[32]、肺源性心脏病^[33]等疾病中也有相关报道。STABLER 等^[34]报道了 2 例孕妇胱硫醚合成酶合成缺陷的病例,认为孕期针对性地增加此酶的活性可以减少胎儿暴露于高 Hcy 的环境中。KIM 等^[35]发现肝细胞癌时胱硫醚合成酶表达降低,而且表达下降预示较差的预后。此酶可导致硫化氢的产生,而硫化氢会导致血管扩张和血管再生。SZABO 等^[36]通过试验证实,在结肠癌患者的肠黏膜上胱硫醚合成酶的表达升高,导致硫化氢的合成也增多,从而可以从肿瘤的靶向治疗来看待这一现象。

4 小 结

Hcy 代谢过程中的相关酶及其基因发生的变化会引起 Hcy 代谢的异常。这些异常情况和人类某些疾病是否相关还有待进一步的研究。本文希望通过以上的总结,对以后 Hcy 相关的研究能够有所帮助。

参考文献

[1] 马亮,刘倩,丛笑,等. 糖尿病与非糖尿病性脑梗死患者

MTHFR 基因多态性 C677T 与同型半胱氨酸水平相关性研究[J]. 中华检验医学杂志,2016,39(3):205-209.

[2] PIROZZI F, BELINI J E, OKUMURA J V, et al. The relationship between of ACE I/D and the MTHFR C677T polymorphisms in the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus in a population of Brazilian obese patients[J]. Arch Endocrinol Metab,2018,62(1):21-26.

[3] KHALIGHI K, CHENG G, MIRABBASI S, et al. Opposite impact of methylene tetrahydrofolate reductase C677T and methylene tetrahydrofolate reductase A1298C gene polymorphisms on systemic inflammation[J]. J Clin Lab Anal,2018,32(5):e22401.

[4] 钱净,施茜,翟秀伟,等. 昆明地区汉族 H 型高血压 MTHFR 基因 C677T 多态性极其相关危险因素的分析[J]. 检验医学,2018,33(6):476-480.

[5] 周炯峰,陈芷菱,陈怡粤,等. 高血压患者血清同型半胱氨酸水平及亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态性观察研究[J]. 中国急救医学,2015,35(2):147-149.

[6] 程世亮,戴永刚,李萌,等. MTHFR 基因在高血压患者中的多态性分布及风险评估价值[J]. 检验医学与临床,2019,16(14):1976-1981.

[7] 王海滨,张冬青,赵娇,等. MTHFR 和 MTRR 基因多态性与急性脑梗死的关联分析[J]. 临床检验杂志,2016,34(6):407-410.

[8] RIM B N, RADHOUENE D, FAIDA O, et al. Factor V leiden G1691A, prothrombin G20210A, and MTHFR C677T and A1298C mutation in patients with sickle cell disease in Tunisia[J]. Hemoglobin,2018,42(2):96-102.

[9] ASURI N P, CHARLES A R, CHITRA P. Methylene tetrahydrofolate reductase(MTHFR) deficiency and infantile epilepsy[J]. Brain Dev,2011,33(9):758-769.

[10] ORSINI A, SAMMARTINO I, VALETTO A, et al. Methylene tetrahydrofolate reductase polymorphism (MTHFR C677T) and headache in children: a retrospective study from a tertiary level outpatient service[J]. Ital J Pediatr,2018,44(1):106-110.

[11] HOU J, ZENG X, XIE Y, et al. Genetic polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase C677T and risk of ischemic stroke in a southern Chinese Hakka population[J]. Medicine(Baltimore),2018,97(51):e13645.

[12] YU Y, JIA C, SHI Q Y, et al. Hyperhomocysteinemia in men with a reproductive history of fetal neural tube defects: three case report and literature review[J]. Medicine (Baltimore),2019,98(2):e13998.

[13] 辛增莲,代文成,韩锐,等. 亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 多态性与精子 DNA 完整性相关性研究[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(18):2215-2216.

[14] LIU Y, ZHANG F, DAI L. C677T polymorphism increases the risk of early spontaneous abortion[J]. J Assist Reprod Genet,2019,36(8):1737-1741.

- [15] 李菲,尹郸丹,周小兰,等.急性淋巴细胞白血病患者 GSTP1 及 MTHFR 基因多态性对大剂量氨甲蝶呤不良反应的影响[J].中国实验血液学杂志,2017,25(3):723-728.
- [16] 钟磊,何霞,张远,等.结直肠癌患者 MTHFR C677T 基因多态性与基于氟尿嘧啶化疗方案疗效关系的系统评价[J].临床合理用药,2018,11(8):9-18.
- [17] 张惠博,李祥攀,宋启斌. MTHFR C677T 基因多态性与晚期结直肠癌化疗相关性的 Meta 分析[J].循证医学,2018,18(2):88-95.
- [18] 董秋美,黎莹,黄赛花.亚甲基四氢叶酸还原酶 A1298C 多态性与结直肠癌患者化疗敏感性的相关性研究[J].胃肠病学和肝病杂志,2016,25(9):978-981.
- [19] LIN K M, YANG M D, TSAI C W, et al. The role of MTHFR genotype in colorectal cancer susceptibility in taiwan[J]. Anticancer Res, 2018, 38(4):2001-2006.
- [20] NAHID N A, APU M N, ISLAM M R, et al. DPYD * 2A and MTHFR C677T predict toxicity and efficacy, respectively, in patients on chemotherapy with 5-fluorouracil for colorectal cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2018, 81(1):119-129.
- [21] 薛雄燕,朱嫦琳,潘练华,等.叶酸水平、MTHFR 基因 C677T 多态性与宫颈癌的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2019,40(6):710-713.
- [22] TAIRINE Z L, GALBIATTI-DIAS A L, URBANIN M M, et al. Polymorphisms in MTHFR, MTR, RFC1 and C β S genes involved in folate metabolism and thyroid cancer; a case-control study[J]. Arch Med Sci, 2019, 15(2):522-530.
- [23] PERLA M S, SAMANTHA C G, LEONARDO M P, et al. C677T and A1298C methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and breast cancer susceptibility among Latinos: a meta-analysis[J]. Breast Cancer, 2019, 26(5):602-611.
- [24] 申世华,徐建华,徐胜前,等.蛋氨酸和酶、蛋氨酸和酶还原酶基因多态性与类风湿关节炎患者氨甲蝶呤疗效相关性的研究[J].中国药理学通报,2009,25(8):1068-1071.
- [25] WU B, LIU K, YANG J P, et al. The association between methionine synthase A2756G polymorphism and hematological cancer; a meta-analysis[J]. Medicine(Baltimore), 2017, 96(48):e7469.
- [26] MARCHAL C, REDONDO M, REYES-ENGEL A, et al. Association between polymorphisms of folate-metabolizing enzymes and risk of prostate cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2008, 34(7):805-810.
- [27] KARIMIAN M, HOSSEINZADEH COLAGAR A. Methionine synthase A2756G transition might be a risk factor for male infertility; evidences from seven case-control studies[J]. Mol Cell Endocrinol, 2016, 425:1-10.
- [28] WEINER A S, BOUARSKIKH U A, VORONINA E N, et al. Polymorphisms in folate-metabolizing genes and risk of idiopathic male infertility: a study on a Russian population and a meta-analysis[J]. Fertil Steril, 2014, 101(1):87-94.
- [29] 李丹丹,乔木,王喜冰,等.胱硫醚合成酶 G919A 基因多态性与原发性高血压的 meta 分析[J].心脑血管病防治, 2016, 16(6):422-426.
- [30] 管会苓,于天龙.亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)和胱硫醚 β 合成酶(β -CBS)基因多态性与 GDM 关系[J].中国卫生标准管理,2016,9(3):140-141.
- [31] 莫少华,刘新权,徐春玲,等.胱硫醚合成酶基因 844ins68 多态性与新疆汉族乳腺癌的相关性研究[J].石河子大学学报(自然科学版),2018,36(4):498-502.
- [32] 李艾帆,崔传举,袁树华,等. Hcy 及胱硫醚 β 合成酶 844ins68 基因多态性与河南汉族脑梗死的关系[J].中国实用神经疾病杂志,2014,17(20):41-43.
- [33] 杨芳,马五林,杨娜,等.同型半胱氨酸代谢酶胱硫醚 β 合成酶和 N5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与慢性肺源性心脏病的关系[J].新乡医学院学报,2017,34(11):1015-1020.
- [34] STABLER S P, FREEHAUF C, ALLEN R H, et al. Potential misdiagnosis of hyperhomocysteinemia due to cystathionine beta-synthase deficiency during pregnancy[J]. JIMD Rep, 2017, 37:55-61.
- [35] KIM J, HONG S J, PARK S Y, et al. Expression of cystathionine beta-synthase is downregulated in hepatocellular carcinoma and associated with poor prognosis[J]. Oncol Rep, 2009, 21(6):1449-1454.
- [36] SZABO C, COLETTA C, CHAO C, et al. Tumor-derived hydrogen sulfide, produced by cystathionine- β -synthase, stimulates bioenergetics, cell proliferation, and angiogenesis in colon cancer[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(30):12474-12479.

(收稿日期:2019-08-20 修回日期:2020-03-04)