

MTHFR C677T 基因与妇幼疾病相关性研究新进展

王艳春 雒雪

作者单位:716000 延安市,陕西省延安市延安大学附属医院产科

【摘要】 亚甲基四氢叶酸还原酶 (metylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)C677T 基因位于 MTHFR 基因的催化区域,该位点突变直接影响 MTHFR 的活性和耐热性,表现为酶活性降低。MTHFR C677T 包含 CC 型(即野生型)、CT 型(杂合型)、TT 型(纯合突变型)。其中 CC 型最多见,TT 型对酶的影响最大,可导致多种疾病的发生。近几年 MTHFR C677T 基因与多种疾病的相关性研究已成为热点,本文对 MTHFR C677T 基因与新生儿神经管缺陷、先天性心脏病及妇女宫颈癌、多囊卵巢综合征的相关性研究进展作一综述。

【关键词】 亚甲基四氢叶酸还原酶;MTHFR C677T 基因;妇幼疾病;干预

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.04.014

亚甲基四氢叶酸还原酶(metylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)C677T 基因位于 MTHFR 基因的催化区域,该位点突变直接影响 MTHFR 的活性和耐热性,表现为酶活性降低。MTHFR C677T 包含 CC 型(即野生型)、CT 型(杂合型)、TT 型(纯合突变型)。其中 CC 型最多见,TT 型对酶的影响最大,可导致多种疾病的发生。近几年 MTHFR C677T 基因与多种疾病的相关性研究已成为热点,本文就目前 MTHFR C677T 基因所引起的妇幼疾病进行简要综述,旨在提高对二者相关性的认识,对高危人群早期干预,从而减少相关疾病的发生。

1 MTHFR 基因

MTHFR 基因在 1994 年被成功克隆,定位于染色体 1p36.3,该基因具有高度保守性,基因突变不易受外界环境的影响^[1]。MTHFR 作用于叶酸和同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)代谢过程中的机制是通过还原反应把 5,10-亚甲基四氢叶酸还原为 5-甲基四氢叶酸,同时生成大量甲基供体。MTHFR 基因是甲硫氨酸-叶酸代谢过程的关键酶,其能将体内的 5,10-亚甲基四氢叶酸还原为 5-亚甲基四氢叶酸,使后者成为体内叶酸的主要活性形式。一方面,5,10-亚甲基四氢叶酸作为一碳单位载体,参与嘌呤和嘧啶合成,进而影响 DNA 代谢;另一方面,其使血液中 Hcy 发生甲基化,产生蛋氨酸,维持机体 Hcy 正常水平。MTHFR 基因是人体内叶酸代谢过程的关键酶,也是 Hcy 重新甲基化的关键酶,MTHFR 基因已发现存在多个突变位点。目前突变位点与疾病的相关性成

为研究的热点,而在这些突变位点中研究最多的是 MTHFR 基因 cDNA 序列上第 4 外显子 677 位点核苷酸 C→T 突变,该突变致使编码的氨基酸由丙氨酸突变为缬氨酸,导致 MTHFR 的热稳定性和酶的活性下降,同时阻碍 Hcy 的甲基化途径,从而导致 Hcy 在体内的蓄积,该位点突变直接影响亚甲基四氢叶酸还原酶的活性和耐热性,使血液内 Hcy 浓度升高,叶酸含量降低。

2 MTHFR C677T 基因引起的妇幼疾病

2.1 神经管缺陷 王苏梅等^[2]通过对 2006 年 8 月至 2008 年 8 月在齐鲁医院治疗的 89 对非综合征唇裂/腭裂患者亲代和 64 对健康查体儿童亲代的 MTHFR 基因 677C/T 多态性进行检测。结果显示患者母亲与正常儿童母亲的 T 等位基因分布频率分别为 65.73%和 46.09%,C 等位基因分布频率分别为 34.27%和 53.91%,其构成比差异有统计学意义 ($\chi^2=13.663, P<0.01$),携带 T 等位基因的母亲子代患非综合征唇裂/腭裂患者的风险为未携带 T 等位基因的母亲子代的 2.243 倍(95%CI: 1.408~3.572)。Liu 等^[3]通过对 576 例患有神经管缺陷患儿的母亲和 594 例健康新生儿的母亲进行研究发现,MTHFR C677T 基因可增加患儿患神经管缺陷的风险。但也有研究^[4]结论相反或没有结论的,可能是因为 MTHFR C677T 等位基因的频率有种族、地区差异的原因所导致的。

2.2 MTHFR 基因多态性与自然流产 自然流产是妇产科临床常见病,病因复杂。近年来,对于自然流产的遗传学研究成为学者们的研究热点。有关 MTHFR 基因多态性与复发性流

产的关联性研究,国内外已有不少报道,但结果不尽相同。2014 年,金华等^[5]对山东部分地区孕妇 MTHFR 基因 C677T/A1298C 多态性与不良妊娠相关性进行了研究,采用 Taqman-MGB 技术分析了 MTHFR C677T 及 A1298C 基因多态性,发现病例组和正常对照组之间 C677T 3 种基因型差异具有统计学意义,这与以往国内报道^[6]的结果一致,表明 MTHFR C677T 基因突变可能是中国人群复发性流产的遗传易感性因素。而对荷兰、意大利、英国、以色列、美国、瑞士、德国、奥地利等地的分析^[7]中,均未发现 MTHFR C677T 与复发性流产危险性之间存在统计学联系,说明复发性流产的发生与环境以及种族的差异有关。

2.3 MTHFR C677T 基因与先天性心脏病 Li 等^[8]通过动物模型发现,母体因 MTHFR 功能缺陷而出现 Hey 蓄积可以导致胎儿流产、宫内发育迟缓和心脏缺陷。周世媛等^[9]研究发现 MTHFR 基因与法络四联症存在明显相关性,MTHFR 基因可能是其遗传易感基因。但 Lee 等^[10]的实验结果表明,MTHFR 基因多态性与冠心病无相关性,特别是法络四联症。van Beynum 等^[11]的研究结果也得到了与 Lee 等基本一致的观点。然而在一项病例-对照研究中,通过传递不平衡分析发现胎儿 MTHFR C677T 与心脏发育缺陷之间没有关联性。导致上述完全相反结果的因素包括遗传复杂性、遗传异质性、基因不完全外显、样本差异、环境、饮食、种族差异等。

2.4 子痫前期 Wu 等^[12]研究认为 MTHFR C677T 基因与子痫前期有关系,而 Salimi 等^[13]认为 MTHFR C677T 基因与早发型子痫前期有关系,但与晚发型无关。但该研究只说明 MTHFR C667T 基因多态性与子痫前期在欧洲人群中不存在关联关系,而并未对亚洲人群及非洲人群 MTHFR C667T 基因多态性与子痫的关联关系进行分析。王增芳等^[14]通过对 26 个不同的病例-对照研究进行合并分析,发现在亚洲人群中 MTHFR C667T 基因多态性与子痫前期存在明显关联,但在欧洲人群及非洲分群中二者无明显关联关系,同时也说明 MTHFR C667T 基因多态性与子痫前期的关联关系存在明显的人种差异。

2.5 宫颈癌 Shekari 等^[15]通过对北印度 200 例患有宫颈癌的妇女和健康者进行研究发现,C677T 基因的 CT 型和 TT 型同时存在时能够降低宫颈癌的发病风险。Zhu 等^[16]综合了 13 项(共计 1936 例患者)MTHFR 基因多态性与宫颈癌关系的相关性研究,对亚洲人和白种人 MTHFR C677T 基因 TT 型和 CC 基因型罹患宫颈癌的风险进行了 Meta 分析,结果表明,MTHFR 基因多态性可增加亚洲人罹患宫颈癌的风险,而对白种人却有保护作用。另外,Botezatu 等^[17]研究发现 MTHFR 基因多态性可增强罗马尼亚妇女罹患宫颈癌的易感性。而 Zoodsma 等^[18]则报道 C677T 基因 TT 型是宫颈癌的保护因素。而杨帆等^[19]对厦门地区妇女进行调查研究,未发现两者

之间的相关性。可见,由于地理环境和生活条件的不同,相同的基因突变在不同的人群中所发挥的作用不同。

2.6 多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 戚其玮等^[20]研究结果发现,山东地区汉族 PCOS 的 MTHFR 基因与四川汉族和福建汉族 PCOS 患者存在显著差异,CT、TT 基因型可增加 PCOS 的发生风险,其中 TT 基因型还将增加 PCOS 患者发生胰岛素抵抗的风险。Fu 等^[21]对欧洲和亚洲 PCOS 患者的研究显示,MTHFR C677T 基因的变异仅在欧洲 PCOS 患者中有统计学意义,在亚洲 PCOS 患者中则无统计学意义。Lee 等^[22]则认为,MTHFR 基因的 C677T 变异在亚洲和欧洲 PCOS 患者中均无相关性。因此,MTHFR 基因的多态性在不同人群、人种中变异很大,所以,研究的结论应建立在本地地区正常对照人群的基础上,而不应一概而论。

2.7 其他妇幼疾病 近几年大量的文献表明 MTHFR C677T 基因突变还可引起唐氏综合征、早产、妊娠期糖尿病等。

综上所述,MTHFR C677T 基因在机体代谢过程中起着非常重要的作用,其突变可导致多种妇幼疾病的发生,因此早期检测此基因,并给予叶酸干预可对妇女及新生儿疾病起到预防和治疗的作用。

3 参考文献

- Goyette P, Sumner JS, Milos R, et al. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nat Genet*, 1994, 7: 551.
- 王苏梅, 王建华, 于建春, 等. 亲代 MTHFR 基因 677C/T 多态性与子代非综合征性唇腭裂的相关性. *中华医学遗传学杂志*, 2012, 29: 464-467.
- Liu J, Zhang Y, Jin L, et al. Variants in maternal COMT and MTHFR genes and risk of neural tube defects in offspring. *Metab Brain Dis*, 2015, 30: 507-513.
- Erdogan MO, Yildiz SH, Solak M, et al. C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene does not affect folic acid, vitamin B12, and homocysteine serum levels in Turkish children with neural tube defects. *Genet Mol Res*, 2010, 9: 1197-1203.
- 金华, 蔡艳, 赵燕. MTHFR 基因多态性与不良妊娠的相关性研究. *中国妇幼保健杂志*, 2014, 29: 2929-2932.
- 钟慧军, 刘军红, 朱永生, 等. MTHFR C677T 基因多态性与复发性自然流产的相关性研究. *宁夏医学杂志*, 2010, 32: 675-676.
- Ren A, Wang J. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and the risk of unexplained pregnancy loss: A meta-analysis. *Fertil Steril*, 2006, 86: 1716-1722.
- Li DQ, Pickell L, Liu Y, et al. Maternal methylenetetrahydrofolate reductase deficiency and low dietary folate lead to adverse reproductive outcomes and congenital heart defects in mice. *Amer J Clin Nutr*, 2005, 82: 188-195.

应激损伤提供理论支持。另外,早期的外周血淋巴细胞免疫分型的检测可以有助于监控、预警重症病例的产生。因此,早期对 HFMD 患儿进行氧化应激指标及外周血淋巴细胞分型的检测,有助于该患儿的诊断、治疗及预后评估。

4 参考文献

1 孙立梅,邓爱萍,康敏,等. 2009-2010 年广东省手足口病流行特征分析. 华南预防医学, 2011, 37:9-13.

2 康怀雄,梁晶,黄辉. 韶关市 2008-2011 年手足口病流行病学特征分析. 微生物学免疫学进展, 2012, 40:54-57.

3 翟凯齐,张丽娜,高巍,等. 血清 S100 蛋白及 NSE 联合检测在手足口病脑损伤诊断中的临床价值. 实用检验医师杂志, 2015, 7:173-176.

4 Zhu G, Zheng Y, Zhang L, et al. Coxsackievirus A16 infection triggers apoptosis in RD cells by inducing ER stress. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 441:856-861.

5 王跃生,张敬,李小芹,等. 手足口病患儿细胞免疫与凋亡的临床研究. 河南职工医学院学报, 2013, 4:423-425.

6 Deng L, Jia HL, Liu CW, et al. Proteomic analysis of extremely se-

vere hand, foot and mouth disease infected by enterovirus 71. *BMC Infect Dis*, 2013, 13:383-389.

7 Zhang Y, Yang E, Pu J, et al. The gene expression profile of peripheral blood mononuclear cells from EV71-infected rhesus infants and the significance in viral pathogenesis. *PLoS One*, 2014, 9:e83766.

8 赵红霞. 手足口病患儿红细胞免疫功能与脂质过氧化关系的探讨. 放射免疫学杂志, 2010, 23:343-344.

9 Lui YL, Tan TL, Woo WH, et al. Enterovirus71 (EV71) utilise host microRNAs to mediate host immune system enhancing survival during infection. *PLoS One*, 2014, 9:e102997.

10 Ou JB, Zhang CM, Fu SM, et al. Relationship between G6PD deficiency and hand-foot-mouth disease induced by enterovirus 71. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2013, 15:751-755.

11 Wang B, Xi X, Lei X, et al. Enterovirus 71 protease 2Apro targets MAVS to inhibit anti-viral type I interferon responses. *PLoS Pathog*, 2013, 9:e1003231.

(收稿日期:2015-09-15)

(本文编辑:陈淑莲)

(上接第 250 页)

9 周世媛,周继莘,王莉娜,等. MTHFR 基因多态性与法洛四联症的相关性研究. 山东医药, 2012, 52:1-3.

10 Lee CN, Su YN, Cheng WF, et al. Association of the C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutation with congenital heart diseases. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2005, 84:1134-1140.

11 van Beynum IM, Kapusta L, den Heijer M, et al. Maternal MTHFR 677C>T is a risk factor for congenital heart defects; effect modification by periconceptional folate supplementation. *Eur Heart J*, 2006, 27:981-987.

12 Wu X, Yang K, Tang X. Folate metabolism gene polymorphisms MTHFR C677T and A1298C and risk for preeclampsia: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*, 2015, 32:797-805.

13 Salimi S, Saravani M, Yaghmaei M, et al. The early-onset preeclampsia is associated with MTHFR and FVL polymorphisms. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, 291:1303-1312.

14 王增芳,王增艳,王萍萍,等. MTHFR C667T 多态性与先兆子痫易感性的荟萃分析. 医学综述, 2010, 16:2059-2062.

15 Shekari M, Sobti RC, Kordi Tamandani DM, et al. Impact of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) condon (677) and methionine synthase (MS) condon (2756) on risk of cervical carcinogenesis in North Indian population. *Arch Gynecol Obstet*, 2008, 278:517-524.

16 Zhu J, Wu L, Kohlmeier M, et al. Association between MTHFR

C677T, MTHFR A1298C and MS A2756G polymorphisms and risk of cervical intraepithelial neoplasia II/III and cervical cancer: a meta-analysis. *Mol Med Rep*, 2013, 8:919-927.

17 Botezatu A, Socolov D, Iancu IV, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms and promoter methylation in cervical oncogenic lesions and cancer. *J Cell Mol Med*, 2013, 17:543-549.

18 Zoodma M, Nolte IM, Schipper M, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and susceptibility for (pre) neoplastic cervical disease. *Hum Genet*, 2005, 116:247-254.

19 杨帆,周裕林,江雨,等. MTHFR 基因多态性与宫颈癌发病的相关性研究. 中华妇幼保健, 2013, 26:4087-4089.

20 戚其玮,张红岩,于美英,等. MTHFR 基因多态性与多囊卵巢综合征的相关性研究. 中华医学遗传学杂志, 2015, 32:400-404.

21 Fu LY, Dai LM, Li XG, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism with polycystic ovary syndrome risk: a systematic review and meta-analysis update. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 172:56-61.

22 Lee YH, Song GG. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G and MTHFR 677C/T polymorphisms and susceptibility to polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 175:8-14.

(收稿日期:2015-11-15)

(本文编辑:李霖)