

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.23.017

MTHFR 基因多态性与血清叶酸、同型半胱氨酸代谢的关系分析

陈爱保, 向 欢, 赵红萍

深圳恒生医院检验科, 广东深圳 518102

摘 要:目的 探讨亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因多态性与血清叶酸、同型半胱氨酸代谢的关系。
方法 随机收集 2019 年 1—12 月在该院同时检测外周血细胞 MTHFR 基因检测、血清叶酸、血清同型半胱氨酸检测的 500 例受试者资料,进行统计学分析。**结果** 500 例受试者中 MTHFR 基因为 CC 型(正常野生型)220 例(44.0%)、CT 型(杂合突变型)145 例(29.0%)、TT 型(纯合突变型)135 例(27.0%)。不同性别及年龄段受试者的各基因型分布比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。TT 型和 CT 型受试者血清叶酸水平低于正常参考范围的人数明显多于 CC 型受试者,差异有统计学意义($P<0.05$);TT 型和 CT 型受试者血清同型半胱氨酸高于正常参考范围的人数明显多于 CC 型受试者,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** MTHFR TT 型和 CT 型两类人群应定期监测血清叶酸和同型半胱氨酸水平,减少因叶酸和同型半胱氨酸代谢障碍而引发相关疾病的风险。

关键词:亚甲基四氢叶酸还原酶; 叶酸; 同型半胱氨酸

中图法分类号:R735.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)23-3453-03

Relationship between MTHFR C677T gene polymorphism and serum folic acid and homocysteine metabolism

CHEN Aibao, XIANG Huan, ZHAO Hongping

Department of Clinical Laboratory, Shenzhen Heng Sheng Hospital, Shenzhen, Guangdong 518102, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between methylene tetrahydrofolate reductase(MTHFR)gene polymorphism and serum folic acid and homocysteine metabolism. **Methods** The data of 500 subjects who were tested for MTHFR gene, folic acid and homocysteine in peripheral blood in the hospital from January to December 2019 were randomly collected for statistical analysis. **Results** Among the 500 subjects, 220 (44.0%) of The MTHFR gene were CC type (normal wild type), 145 (29.0%) of CT type (heterozygous mutant) and 135 (27.0%) of TT type (homozygous mutant). There was no statistically significant difference ($P>0.05$) in the distribution ratio of genotypes among different genders and age groups. The number of serum folic acid levels of TT type and CT type were lower than the normal reference range was significantly higher than that of CC type ($P<0.05$). The number of serum homocysteine levels higher than the normal reference range in TT and CT was significantly higher than that in CC, with statistically significant difference ($P<0.05$). **Conclusion** Serum folic acid and homocysteine levels should be regularly monitored in TT and CT MTHFR genotypes to reduce the risk of related diseases caused by folic acid and homocysteine metabolic disorders.

Key words: methylene tetrahydrofolate reductase; folic acid; homocysteine

人类亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因位于染色体的 1p36.3,全长 1 980 bp,其第 4 外显子上的第 677 个核苷酸碱基可发生胞嘧啶(C)向胸腺嘧啶(T)的突变,可由 677CC(正常野生型)突变为 677CT(杂合突变型)或 677TT(纯合突变型)。突变后的 MTHFR 活性下降,可致叶酸代谢障碍引起低叶酸,继发同型半胱氨酸代谢障碍引起高同型半胱氨酸血症,高同型半胱氨酸是引发高血压等心脑血管疾病、新生儿出生缺陷的高风险因素^[1]。只有早发现基因

是否有突变,及时补充叶酸,防止高同型半胱氨酸血症的产生,才是控制相关疾病发生的良策。鉴于此,本研究通过收集相关资料进一步分析认证 MTHFR 基因多态性与叶酸、同型半胱氨酸的代谢关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2019 年 1—12 月在本院同时做外周血细胞 MTHFR 基因检测、血清叶酸、血清同型半胱氨酸检测的 500 例受试者临床资料,其中男性 270 例、女性 230 例,年龄 19~70 岁,平均(35.5±

5.0)岁。

1.2 方法

1.2.1 标本准备 空腹采紫头管抗凝血 2 mL 及橙管非抗凝血 4 mL,采血前 1 周末服用叶酸。

1.2.2 血细胞 MTHFR 基因检测及判断标准 采用西安金磁纳米生物技术有限公司生产的 PCR-金磁微粒层析法试剂盒,雅培 LA480 核酸扩增仪。对本标进行 DNA 提取、扩增、产物分析。其原理是通过对等位基因 MTHFR C677T 基因突变位点的引物设计及标记,利用等位基因特异性 PCR 方法扩增获得特定的扩增片段,标记有地高辛分子的 PCR 产物在与所构筑的基因分型检测体系中纳米金磁微粒表面抗地高辛单抗相互作用,通过侧向流层析技术实现其基因多态性检测。判断标准:(1)反应板中 M 试剂 T 线处条带显示阴性而 WT 试剂 T 线处条带显示阳性则其基因型为正常 CC 型;(2)反应板中 M 试剂 T 线处条带显示阳性,WT 试剂 T 线处条带阳性则其基因型为杂合突变 CT 型;(3)反应板中 M 试剂 T 线处条带显

示阳性而 WT 试剂显示阴性则其基因型为 TT 纯合突变型,详细操作方法及结果判断按试剂盒说明书进行。

1.2.3 血清叶酸检测 采用 i200SR 雅培化学发光仪检测叶酸水平,正常参考范围为 7.0~45.4 nmol/L。

1.2.4 血清同型半胱氨酸检测 采用 LST008AS 日立全自动生化仪检测同型半胱氨酸水平,正常参考范围为 0~15 μ mol/L。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据处理及统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料以例数或百分数表示, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 500 例受试者中不同性别、年龄段各基因型构成比比较 不同性别、年龄段受试者各基因型构成比比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 不同性别、年龄段受试者各基因型构成比比较[n(%)]

基因分型	n	性别		年龄	
		男性	女性	19~45 岁	>45~70 岁
CC 型	220	110(50.0)	110(50.0)	110(50.0)	110(50.0)
CT 型	145	80(55.2)	65(44.8)	70(48.3)	75(51.7)
TT 型	135	70(51.9)	65(48.1)	75(55.6)	60(44.4)

2.2 各基因型受试者血清叶酸和同型半胱氨酸检测结果比较 220 例 CC 型受试者血清叶酸水平为(27.5 $\pm$ 5.0)nmol/L,有 2 例受试者低于正常参考范围。145 例 CT 型受试者血清叶酸水平为(9.5 $\pm$ 1.4)nmol/L,有 7 例受试者低于正常参考范围。135 例 TT 型受试者血清叶酸水平为(6.5 $\pm$ 0.5)nmol/L,有 35 例受试者低于正常参考范围。220 例 CC 型受试者血清同型半胱氨酸水平为(6.0 $\pm$ 0.8) μ mol/L,均在正常参考范围。145 例 CT 型受试者血清同型半胱氨酸水平为(11.5 $\pm$ 1.0) μ mol/L,有 2 例受试者高于正常参考范围;135 例 TT 型检测者血清同型半胱氨酸水平为(13.5 $\pm$ 1.5) μ mol/L,有 9 例受试者高于正常参考范围。TT 型和 CT 型受试者血清叶酸水平低于正常参考范围的人数及血清同型半胱氨酸水平高于正常参考范围的人数明显多于 CC 型受试者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨 论

MTHFR 是叶酸代谢的关键酶,其功能是将 5,10-亚甲基四氢叶酸转化为 5-甲基四氢叶酸,5-甲基四氢叶酸是同型半胱氨酸再次甲基化为蛋氨酸的甲基供体^[3]。MTHFR 对热不耐受,易突变为 CT 型和 TT 型^[3],突变后的 CT 型和 TT 型酶活力分别只有

CC 型的 65%和 30%^[4],特别是 TT 型人群,因叶酸代谢障碍致叶酸缺乏,可引起同型半胱氨酸再次甲基化受阻,体内同型半胱氨酸不同程度堆积,可导致血管内皮损伤、刺激血管平滑肌增生、破坏机体凝血和纤溶系统,使机体处于血栓状态,是 H 型高血压、冠心病的高风险因素,也可导致脑卒中发生风险升高 11~28 倍^[5];叶酸代谢障碍是孕妇出现早产、出生低体重儿、神经管畸形、唇腭裂的高风险因素^[6];也是突发性耳聋发生的高危险因素^[8]。叶酸是水溶性 B 族维生素,是合成核酸所需的辅酶,叶酸缺乏可导致细胞 DNA 合成减少,细胞成熟障碍,可致贫血^[7];有报道称 TT 型男性精子的前运动率要明显低于 CC 型^[8]。

同型半胱氨酸是人体必需氨基酸——蛋氨酸代谢的中间产物,其升高可能因不良的饮食结构和习惯引起,也可因基因 MTHFR 活性下降引起,减少富含蛋氨酸食物的摄入,多食新鲜的蔬菜水果能有效降低同型半胱氨酸水平。人体自身不能合成叶酸,需从食物补充,天然的叶酸又极不稳定,易受阳光、加热的影响而发生氧化,遗传基因正常人群可从日常饮食中得到叶酸的满足。而 MTHFR 基因突变后的 CT 型和 TT 人群不要等到已经发生了 H 型高血压或遗传性耳聋等因叶酸、同型半胱氨酸代谢障(下转第 3458 页)

参考文献

[1] SHODA K, ICHIKAWA D, FUJITA Y, et al. Monitoring the HER2 copy number status in circulating tumor DNA by droplet digital PCR in patients with gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2017, 20(1):126-135.

[2] 安采华, 杨琴, 李莉, 等. 胃癌术后患者癌因性疲乏与自我效能感的相关性研究[J]. 现代预防医学, 2016, 43(13): 2398-2401.

[3] 董向军, 王春晖, 李敏. 阿帕替尼治疗晚期胃癌的临床疗效及不良反应[J]. 国际肿瘤学杂志, 2019, 46(6): 342-345.

[4] 刘志勇, 周建伟, 潘龙赐, 等. 参芪扶正注射液联合甲地孕酮改善晚期恶性肿瘤患者癌因性疲乏的临床研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(3): 216-219.

[5] 中国研究型医院学会机器人与腹腔镜外科专业委员会. 机器人胃癌手术专家共识(2015 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2016, 15(1): 7-11.

[6] 祝利民, 郭玲建, 毛竹君, 等. 健脾益肾解毒方联合化疗对中晚期胃癌患者癌因性疲乏及免疫功能的影响[J]. 微循环学杂志, 2019, 29(3): 39-44.

[7] GRENADER T, WADDELL T, PECKITT C, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in advanced oesophago-gastric cancer: Exploratory analysis of the REAL-2 trial[J]. Ann Oncol, 2016, 27(4): 687-692.

[8] 姬艳博, 许翠萍, 孙菲菲, 等. 癌因性疲乏发病机制及影响因素的研究进展[J]. 中国实用护理杂志, 2016, 32(16):

1276-1280.

[9] 王军, 师迎旭, 李凯. 多西他赛联合奥沙利铂、5-氟尿嘧啶治疗晚期胃癌的临床研究[J]. 中国医药导报, 2016, 13(26): 96-99.

[10] 谢文健, 闵江, 钱昆, 等. 多西他赛或伊立替康联合奥沙利铂及替吉奥治疗晚期胃癌的临床疗效及安全性分析[J]. 重庆医学, 2017, 46(19): 2644-2648.

[11] 展昊, 龙勃, 杜恒锐, 等. 多西他赛与表柔比星化疗方案比较治疗晚期胃癌有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2017, 17(12): 1419-1427.

[12] 习隽丽, 石磊, 张昌敏, 等. 中医健脾法配合 FOLFOX 化疗方案对结肠癌术后癌因性疲乏、Th1/Th2 免疫应答平衡和周围神经病变的影响观察[J]. 中华中医药学刊, 2019, 26(6): 1503-1505.

[13] 张高林, 程卫东, 张文君, 等. 比较含红芪和含黄芪的补中益气汤含药血清对 SAMP8 鼠脾淋巴细胞抗免疫老化的作用[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(15): 2888-2894.

[14] 高广超, 陈宗燕, 姬艳博, 等. 消化道肿瘤患者癌因性疲乏与血清炎症因子及下丘脑-垂体-肾上腺素轴水平的相关性[J]. 国际肿瘤学杂志, 2017, 44(7): 508-511.

[15] TRAN-DUY A, SPAETGENS B, HOES A W, et al. Use of proton pump inhibitors and risks of fundic gland polyps and gastric cancer: systematic review and Meta-analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2016, 14(12): 1706-1719.

(收稿日期: 2020-02-28 修回日期: 2020-10-28)

(上接第 3454 页)

碍引发的疾病, 再来进行基因、叶酸、同型半胱氨酸检测, 则为时已晚^[10]。早检测、早干预是预防相关疾病发生的良策^[11]。

参考文献

[1] 周琰, 潘柏申, 郭玮. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性和疾病易感性之间的关系[J]. 中国临床医学, 2020, 27(1): 121-126.

[2] 许慧, 岳志刚, 郑利民, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性的检测方法评价及人群调查[J]. 医学研究杂志, 2013, 42(11): 131-134.

[3] NAZKI F H, SAMEER A S, GANAIE B A. Folate: metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases[J]. Gene, 2014, 533(1): 11-20.

[4] KARATOPRAK E, SOZEN G, YILMAZ K, et al. Interictal epileptiform discharges on electroencephalography in children with methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms[J]. Neurol Sci, 2020, 41(3): 631-636.

[5] XU W H, ZHUANG Y, HAN X, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and diabetic

retinopathy risk: a meta-analysis of the Chinese population[J]. J Int Med Res, 2020, 48(1): 834-839.

[6] 艾民, 颜昌福. H 型高血压 MTHFR C677T 基因多态性、同型半胱氨酸与肾功能的相关性研究[J]. 四川医学, 2019, 40(12): 1223-1226.

[7] 叶芳, 黄婷婷, 徐徽, 等. 叶酸代谢相关酶基因多态性与不良孕产的关系研究[J]. 临床输血与检验, 2019, 21(5): 514-517.

[8] 余飞, 梁林慧, 冯国钢, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性研究进展[J]. 当代医学, 2019, 25(12): 189-191.

[9] 邵丽佳, 朱德胜, 陈良佑, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 基因多态性与特发性男性不育症相关性分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(4): 397-400.

[10] 黄阳. 云南地区汉族叶酸代谢通路关键酶(MTHFR、MTR、MTRR)的多态性与突发性耳聋遗传易感性及相关营养素之间交互作用的研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2019.

[11] 张萍, 万萍, 张忠东, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与高同型半胱氨酸血症、高脂血症及代谢综合征的相关性研究[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(21): 23-26.

(收稿日期: 2020-03-10 修回日期: 2020-11-04)