

Gene Polymorphisms of Folic Acid Metabolism were Associated with Adverse Pregnancy

Shufang Li¹ Fang Liu^{2*} Shuhui Li³ Chen Du² Yuting Xue¹

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010050, China

2. Reproductive Medicine Center, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010050, China

3. Haibowan District People's Hospital, Wuhai City, Inner Mongolia, Wuhai, Inner Mongolia, 016000, China

Abstract

As a kind of B vitamin, folic acid has played an important role in DNA and RNA synthesis, provides a donor for gene regulation of methylation process, plays an important role in the synthesis of important substances such as protein, deoxyribonucleic acid and hemoglobin, and can assist the transformation of amino acid, so play a role in cell growth, development, differentiation and other aspects can not be ignored. Gene polymorphisms in the folate metabolism pathway. This paper summarizes the degree of association between related enzyme gene polymorphism and adverse pregnancy birth in the metabolic stage of this substance.

Keywords

folate metabolism related enzymes; gene polymorphism; poor pregnancy

叶酸代谢相关酶基因多态性与不良孕产相关性

李淑芳¹ 刘芳^{2*} 李淑蕙³ 杜琛² 薛聿婷¹

1. 内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010050

2. 内蒙古医科大学附属医院生殖医学中心, 中国·内蒙古 呼和浩特 010050

3. 内蒙古乌海市海勃湾区人民医院, 中国·内蒙古 乌海 016000

摘要

叶酸作为B族维生素的一种,在DNA以及RNA合成中发挥了重要作用,为基因调控甲基化过程提供了供体,在机体重要物质如蛋白质、脱氧核糖核酸以及血红蛋白的合成中起到重要的作用,并可以协助氨基酸的转化,因此在细胞生长、发育、分化等方面上发挥不可忽视的作用。叶酸代谢途径中有关酶系基因多态性和不良孕产的出现有着密不可分的联系。论文对于该物质代谢阶段中,对相关酶基因多态性与不良孕产之间的关联程度之间进行综述。

关键词

叶酸代谢相关酶; 基因多态性; 不良孕产

1 引言

叶酸属于B族维生素是机体必需的微量元素,人体不但无法自身合成,而且机体也不能直接利用,在人体内需经过多种酶的催化才具有代谢活性,而亚甲基四氢叶酸还

原酶(MTHFR)和甲硫氨酸合成酶还原酶(MTRR)是体内叶酸代谢的关键酶。不良孕产是指女性怀孕后出现流产、死胎、畸形胎儿、早产、先天性出生缺陷及新生儿死亡等情况,10%~15%的妊娠妇女有发生不良孕产的风险,不仅会对孕产妇造成很大的精神压力,而且给社会公共卫生带来沉重的经济和精神负担。临床过程中不良孕产发生的原因包括遗传、夫妇以及环境因素。近年来更多的研究证实遗传原因在众多原因中起到了主要的作用,包括叶酸代谢途径一些相关酶基因多态性是不良孕产的重要因素。叶酸在机体内需要经过多种酶的催化才能让其产生代谢活性,而亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)以及甲硫氨酸合成酶还原酶(MTRR)是机体内该物质代谢的关键酶^[1],上述两种酶基因位点多态性能减少酶活性,导致叶酸代谢异常,致使母体同型半胱氨酸在机体中的水平增加,进而导致胎儿生长发育迟滞、神

【基金项目】研究生教育教学改革研究与实践(项目编号: YJ20191013206); 内蒙古自然科学基金面上项目(项目编号: 2019MS08121)。

【作者简介】李淑芳(1986-),女,中国内蒙古巴彦淖尔人,硕士,主治医师,从事妇科生殖内分泌及不孕研究。

【通讯作者】刘芳(1976-),女,主任医师,从事不孕不育、妇科内分泌及辅助生殖技术研究。

经管畸形、先天性心脏病的危险程度加大,还可导致复发性流产、胎盘早剥,子痫前期等不良孕产风险升高^[2,3]。论文主要研究叶酸代谢阶段 MTHFR 和 MTRR 这两种基因多态性与不良孕产之间关系的研究近况。

2 叶酸代谢通路

叶酸是机体活动的必不可少的营养物质,需要从食物当中获得,食物中的该物质是以还原型叶酸为载体出现,进入到细胞后,在二氢叶酸还原酶作用下在肝脏产生了具有活性的四氢叶酸(FH4)。FH4能够变为N5,N10-亚甲四氢叶酸,N5,N10-亚甲四氢叶酸在5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)的作用下转化为N5-甲基四氢叶酸这一物质。后者可以提供甲基在甲硫氨酸合成酶的作用下同型半胱氨酸(HCY)转化为甲硫氨酸,降低血液中同型半胱氨酸水平;甲硫氨酸可进一步转变为S-腺苷甲硫(SAM),SAM为体内重要的甲基供体,DNA、蛋白质等的甲基化也有赖于它。该种物质的活性发挥需要辅助因子维生素B12,但维生素B12易被氧化,从而失去活性,最终致使甲硫氨酸合成酶失去功能;甲硫氨酸合成酶还原酶(MTRR)能使氧化型维生素B12发生甲基化还原生成有活性的维生素B12从而恢复甲硫氨酸合成酶的活性。若MTHFR、MTRR基因出现突变,致使酶活性减弱,就会导致上述代谢过程发生障碍,阻止HCY转变成甲硫氨酸,使HCY在体内蓄积,血浆的高HCY水平会导致胚胎发育异常和自然流产等不良孕产的发生^[4,5]。

3 亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)C677T和A1298C基因

亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)是叶酸代谢途径中的一个关键酶,它参与许多生理过程,当其发生突变时,会使酶的活性发生相应的改变,从而导致叶酸的代谢发生变化,并导致有活性的叶酸在妊娠妇女的体内水平异常。妊娠妇女MTHFR基因最为重要,在人体染色体上可以编码氨基酸的数量为656个,位置是1P36.3,一共包含了外显子11个,内含子10个。MTHFR基因编码的蛋白质可以对5,10-亚甲基四氢叶酸为5-甲基四氢叶酸进行转化.MTHFR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,基因出现的突变目前得到了20余种,在这里,最不可忽视的突变是C677T及A1298C位点^[6]。

第一,在MTHFR基因cDNA序列上,第4外显子677位点核苷酸C>T,导致丙氨酸变为缬氨酸,使MTHFR的热稳定程度及酶的活性减少,同时阻碍HCY的甲基化途径,从而导致HCY在体内的蓄积。文献报道^[7]与C677T位点突变相关的疾病,包括习惯性流产、先天性出生缺陷等。C677T多态性突变后,出现的基因型有三种,即CC型野生型、CT型杂合型和TT型突变纯合型。

第二,在MTHFR基因cDNA序列上,第7外显子

A1298C位点核苷酸A>C,导致丙氨酸代替了谷氨酸,因此酶的活性受到影响,HCY在血液中堆积。相关报道:妊娠期检测到高HCY浓度会加大血栓发生率,导致胎盘血栓栓塞,导致流产的发生。A1298C多态性突变后,出现三种基因型,即AA型野生型、AC型杂合型、CC型突变纯合型^[8]。

第三,MTHFR基因C677T、A1298C多态性和不明原因复发性流产之间的关联,一方面得出:MTHFR基因C677T位点突变和不明原因复发性流产之间有着密切的关联,但是A1298C和该种类型的流产没有明显的关系。雷云曹等人^[9]选取3559例不明原因复发性流产病例和5097例健康对照,比较两组血清叶酸代谢障碍相关MTHFR基因C677T、A1298C多态性与不明原因复发性流产的关系,得出叶酸代谢相关MTHFR基因C677T位点突变与不明原因复发性流产有显著联系,而A1298C与不明原因复发性流产没有显著联系。黄中秀等人^[10]选取在重庆市中心医院妇产科就诊的150例自然流产患者观察组,并将同期230名门诊常规孕检正常妊娠女性作为对照组,比较两组血清叶酸代谢障碍相关MTHFR基因C677T、A1298C多态性与自然流产的关系,得出叶酸代谢相关MTHFR基因C677T位点突变可能与自然流产有关,而A1298C与自然流产不相关。米蔓丽等人^[11]通过对有关MTHFR677C>T与复发性流产相关文献的分析,显示677C>T基因突变女性的复发性流产发病率明显增高,同时认为1298A>G突变与复发性流产的发生无明显相关性。另一方面得出叶酸代谢相关MTHFR遗传物质C677T位点TT突变纯合型、MTHFR A1298C位点CC突变纯合型与所研究疾病间有着明显的关联。Yunlei Cao等^[12]选择82名早期复发性流产患者为研究组和166例健康妇女为对照组进行分析,得出MTHFR 6775C>T,MTHFR 1298A>C多态性与早期的复发性流产明显相关。Mohsin Yakub等人^[13]研究表明MTHFR 677C>T与MTHFR 1298A>C基因型与高HCY的风险增加呈正相关。叶芳等人^[14]选择不良孕产妇56例为研究组,另选同一时期正常生育产妇56例为对照组,研究血清叶酸代谢障碍相关MTHFR基因C677T、A1298C多态性与不良孕产的关系,得出:叶酸代谢相关MTHFR基因C677T位点TT突变纯合型、MTHFR A1298C位点CC突变纯合型与不良孕产情况的发生密切相关。袁紫等人^[15]研究得出MTHFR基因C677T位点TT突变纯合型、MTHFR A1298C位点CC突变纯合型与不良孕产的相关性大于MTHFR基因C677T位点CC野生纯合型,MTHFR A1298C位点AA野生纯合型。

4 甲硫氨酸合成酶还原酶(MTRR)A66G基因

MTRR是位于5号染色体短臂处,最常见的是A66G基因多态性,它突变情况的发生能够使异亮氨酸替代甲硫氨酸,可降低甲硫氨酸合成酶的活性进而升高HCY^[14]。

A66G多态性突变后,基因型有三种,即AA型、AG

型以及 GG 型。李晓英等人^[16]选取 60 反复自然流产妇女为病例组和 150 例正常妊娠的妇女为对照组,得出与正常妊娠的妇女比较,反复自然流产妇女的 MTRR A66G 位点基因频率明显增加, MTRR 基因的多态性的检测可作为反复自然流产患者的临床诊断指标。崔双等人^[17]选取 84 例复发性流产患者为研究组和 86 例正常分娩的孕妇为对照组,得出在研究组中 MTRR 基因 A66G 位点的 AA 型、AG 型、GG 型基因分布均高于对照组。潘伟等^[18]选取 65 例不良孕产史妇女为研究组与 148 例未孕女性为对照组,得出携带 MTRR 66A > G 基因型与不良孕史有关。

5 不同地区妊娠期女性叶酸基因多态性的研究

王玲等人^[19]收集在珠海市人民医院完成产前检查的妊娠期人群 1415 人作为研究对象,依照其籍贯对研究对象进行分类,将其分成南部区域(可分成广东省、广西壮族自治区、湖南省)、中部区域(可分成安徽省、湖北省、江西省、河南省)、北部区域(河北省、吉林省、山东省)3 组,其试验结果证实: MTHFR A1298C 3 个基因位点,在 3 区域基因分布多态性的比较中有一定的差异,并且有显著的差异性,其在 AA 型在南、中以及北部区域出现了北高南低的态势。MTHFR C677T 3 个基因位点,在 3 区域基因分布多态性的比较中也存在显著差异性,CC 型在南、中以及北部区域的分布呈南高北低的态势。A66G 基因 AG(杂合突变型)、GG(纯合突变型)在三区域比上没有明显的区别。孔亚敏等^[20]经过研究 2004—2011 年神经管缺陷(NTDs)相关报告,得出:在国内该疾病的发生比例出现北高南低形式。

通过以上可以得出,叶酸代谢相关酶亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)C677T、A1298C 基因与甲硫氨酸合成酶还原酶(MTRR)A66G 基因位点的多态性与不良孕产的出现有一定的联系,在人群中进行有效的筛查,对携带突变型病人进行干预,有助于预防不良孕史的发生,降低不良妊娠的风险;同时叶酸基因代谢风险存在地域差异, MTHFR 和 MTRR 基因多态性分布具有区域特征,所以应该有个体化区域的孕期保健方案。经过对育龄妇女进行该疾病基因位点筛查,可以筛选出该疾病的遗传风险群体,经过个性化补服叶酸和使用有效的干预手段,能够进一步为出生缺陷进行一级预防,对提升人口素质有着重要意义。

参考文献

[1] 贺先民,张群,杨琦,等.亚甲基四氢叶酸还原酶和甲硫氨酸合成酶还原酶基因多态性研究[J].中国计划生育学杂志,2010,18(1):13-18.

[2] Guerra-Shinohara EM, Pereira PM, Kubota AM, et al. Increased MMA concentration and body mass index are associated with spontaneous abortion in Brazilian women: a pilot study[J]. Clin Chim Acta,2010,411(5-6):423.

[3] 罗丽,陈岳明,王贤军.叶酸代谢基因多态性与出生缺陷的关系[J].国际妇产科学杂志,2015,42(4):421-427.

[4] 何震宇.叶酸代谢通路常见基因多态位点及其检测方法[J].广东药科大学学报,2020,36(3):6.

[5] Chmurzynska A, Seremak-Mrozikiewicz A, Malinowska AM, et al. Associations between folate and choline intake, homocysteine metabolism, and genetic polymorphism of MTHFR, BHMT and PEMT in healthy pregnant Polish women[J]. Nutr Diet, 2020,77(3):368-372.

[6] Navarrete-Muñoz EM, Valera-Gran D, García de la Hera M, et al. Use of high doses of folic acid supplements in pregnant women in Spain: an INMA cohort study[J]. BMJ Open,2015 5(11):9202.

[7] 金华,蔡艳,赵燕,等.MTHFR基因多态性与不良妊娠的相关性研究[J].中国妇幼保健,2014,29(18):2929-2932.

[8] 梅瑾,王昊,卢莎,等.活性叶酸对不良妊娠治疗效果研究[J].中国妇幼保健研究,2017,28(12):1659-1661.

[9] 雷云曹,徐建华,张兆峰,等.亚甲基四氢叶酸还原酶多态性与不明原因复发性流产的关联研究[J].Gene,514(2013):105-111.

[10] 黄中秀,李小兰,李小松.MTHFR基因C677T及A1298c多态性与自然流产的关系[J].医学综述,2020,26(11):5.

[11] 米蔓丽,宋炎鑫,艾海权,等.亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与原因不明复发性流产相关性的Meta分析[J].中国循证医学杂志,2016,16(8):897-905.

[12] Cao YL, Zhang ZF, Zheng Y, et al. The association of idiopathic recurrent early pregnancy loss with polymorphisms in folic acid metabolism-related genes[J]. Genes Nutr,2014,9(3):402.

[13] Yakub M1, Moti N, Parveen S, et al. Polymorphisms in MTHFR, MS and CBS Genes and Homocysteine Levels in a Pakistani Population[J]. PLoS One,2012,7(3):33222.

[14] 叶芳,黄婷婷,徐薇,等.叶酸代谢相关酶基因多态性与不良孕产的关系研究[J].Clin Transfus Lab Med,October,2019(21):5.

[15] 袁紫,郭玲,陈永梅,等.叶酸代谢相关酶基因多态性与不良孕产的临床关系[J].临床医药文献电子杂志,2019,6(86):1.

[16] 李晓英,陈丽娟,郭惠萍,等.叶酸代谢酶基因多态性与反复性流产易感性的研究[J].当代医学,2015,21(33):404.

[17] 崔双,唐禹馨,侯海静.复发性早期妊娠丢失与叶酸相关基因多态性关系的研究[J].中国妇幼保健研究,2019(9):4.

[18] 潘伟,冯晓萍,俞磊.叶酸代谢相关酶系基因多态性与不良孕史的相关性研究[J].中国妇产科临床杂志,2017,18(4):332-338.

[19] 王玲,梁雄.不同地区妊娠期女性叶酸代谢障碍风险及其相关基因多态性的研究[J].医学研究杂志,2020,49(7):4.

[20] 孔亚敏,向坤,朱宝生,等.中国神经管缺陷发生率地区差异及干预对策[J].中国实用妇科与产科杂志,2015,31(12):7.