

MTHFR基因多态性及其他相关因素与Hhcy的相关性研究

高雪莹, 张 迪, 孙博谦*

北华大学附属医院神经内科, 吉林 吉林

收稿日期: 2024年11月12日; 录用日期: 2024年12月6日; 发布日期: 2024年12月16日

摘 要

目的: 探讨亚甲基四氢叶酸还原酶(5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)基因多态性及其他相关因素与高同型半胱氨酸血症(hyper homocysteinemia, Hhcy)的相关性, 为Hhcy防治提供数据支撑。方法: 2017年11月至2019年10月, 纳入北华大学附属医院神经内科就诊患者300例作为研究对象。以血浆同型半胱氨酸(homocysteinemia, Hcy)浓度 $15.4 \mu\text{mol/L}$ 为限定值, 将患者分组为Hcy正常组($<15.4 \mu\text{mol/L}$, 135例)与Hhcy组($\geq 15.4 \mu\text{mol/L}$, 165例)。收集患者一般资料、既往病史, 并记录其血清中FPG、TG、TC、HDL-C、LDL-C水平以及MTHFR基因型。数据处理采用SPSS 22.0软件。运用t检验、 χ^2 检验及Logistic回归方法进行统计学分析, 认定 $P < 0.05$ 存在统计学差异。结果: 1. 单因素分析显示: 男性($P < 0.001$)、年龄($P < 0.001$)、高血压($P = 0.022$)、糖尿病($P = 0.006$)、HDL ($P = 0.019$)、FBG ($P = 0.041$)、MTHFR基因型($P < 0.001$)在两组间存在统计学差异。Hhcy组中吸烟($P = 0.051$)、饮酒($P = 0.359$)、冠心病($P = 0.636$)、TG ($P = 0.395$)、TC ($P = 0.210$)、LDL ($P = 0.713$)比例与Hcy正常组无明显差异。2. 多因素分析显示: 性别、年龄、高血压、糖尿病以及MTHFR基因TT型与Hhcy发生存在相关性($P < 0.05$)。其中年龄 ≥ 60 岁、合并高血压病史、MTHFR基因TT型是Hhcy的危险因素($OR > 1$), 女性以及合并糖尿病是Hhcy发生的保护性因素($OR < 1$)。结论: 高龄(≥ 60 岁)、合并高血压病史或MTHFR基因TT型是Hhcy的危险因素。

关键词

高同型半胱氨酸血症, 亚甲基四氢叶酸还原酶, 基因多态性

Research on the Correlation between MTHFR Gene Polymorphism and Other Related Factors with Hhcy

Xueying Gao, Di Zhang, Boqian Sun*

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin Jilin

*通讯作者。

文章引用: 高雪莹, 张迪, 孙博谦. MTHFR基因多态性及其他相关因素与Hhcy的相关性研究[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 1659-1664. DOI: 10.12677/jcpm.2024.34238

Abstract

Objective: To investigate the correlation between MTHFR gene polymorphisms and other related factors and hyperhomocysteinemia (Hhcy), and to provide data support for the prevention and treatment of Hhcy. **Methods:** From November 2017 to October 2019, 300 patients admitted to the Neurology Department of the Affiliated Hospital of North China University were included as research subjects. The patients were divided into two groups according to the limit value of homocysteine (Hcy) in plasma (15.4 $\mu\text{mol/L}$), with 135 cases in the normal Hcy group ($<15.4 \mu\text{mol/L}$) and 165 cases in the Hhcy group ($\geq 15.4 \mu\text{mol/L}$). The general information, past medical history, and serum levels of FPG, TG, TC, HDL-C, and LDL-C were collected, and the MTHFR gene type was recorded. Data processing was performed using SPSS 22.0 software. The t-test, χ^2 test, and Logistic regression method were used for statistical analysis, with a P value of <0.05 considered to indicate a statistically significant difference. **Results** 1. Univariate analysis showed that there were statistically significant differences between the two groups in gender ($P < 0.001$), age ($P < 0.001$), hypertension ($P = 0.022$), diabetes ($P = 0.006$), HDL ($P = 0.019$), FPG ($P = 0.041$), and MTHFR gene type ($P < 0.001$). The proportions of smoking ($P = 0.051$), alcohol consumption ($P = 0.359$), coronary heart disease ($P = 0.636$), TG ($P = 0.395$), TC ($P = 0.210$), LDL ($P = 0.713$) in the Hhcy group were not significantly different from those in the Hcy normal group. 2. Multivariate analysis showed that gender, age, hypertension, diabetes, and MTHFR gene TT type were associated with the occurrence of Hhcy ($P < 0.05$). Among them, age ≥ 60 years, hypertension history, and MTHFR gene TT type were risk factors for Hhcy ($\text{OR} > 1$), while female gender and diabetes were protective factors for Hhcy ($\text{OR} < 1$). **Conclusion:** Advanced age (≥ 60 years) and a history of hypertension or the TT genotype of the MTHFR gene are risk factors for Hhcy.

Keywords

Hyperhomocysteinemia, MTHFR, Gene Polymorphism

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近期发布的一项荟萃分析中,涵盖了 10 项全基因组关联研究,涉及 270 万个单核苷酸多态性位点,亚甲基四氢叶酸还原酶(5,10-methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)基因主要的突变有 C677T、A1298C 等[1]。MTHFR 基因的 C677T 基因位点是一个关键的单核苷酸多态性位点(Single Nucleotide Polymorphism, SNP),该位点涵盖三种基因型:CT 型(杂合突变型)、CC 型(野生型)和 TT 型(纯合突变型)[2]。有调查表明,高同型半胱氨酸血症(hyper homocysteinemia, HHcy)血症的发生与 MTHFR 基因型中 C677T 基因 C $\rightarrow$ T 突变密切相关,该突变可以降低 MTHFR 活性,导致叶酸代谢过程障碍和 Hcy 水平增加[3]。MTHFR 活性的研究发现,MTHFR C677T 位点上 CT 型和 TT 型的患者 MTHFR 活性是 CC 型的 65%和 30%,MTHFR 活性下降主要由 C $\rightarrow$ T 突变引起,5-甲基四氢叶酸合成受到抑制,进而影响了 Hcy 的再甲基化,引发高 Hcy 血症[4]。目前,关于 MTHFR 基因多态性是否是 Hhcy 的独立危险因素,是目前国内外研究的热点,本文将重点讨论 MTHFR 基因多态性与 Hhcy 水平的相关性。

2. 资料与方法

2.1. 基础资料

自 2017 年 11 月至 2019 年 10 月，纳入北华大学附属医院神经内科就诊患者 300 例作为研究对象。以血浆同型半胱氨酸(homocysteinemia, Hcy)浓度 15.4umol/L 为限定值，将患者分组为 Hcy 正常组(<15.4 umol/L, 135 例)与 Hhcy 组($\geq$ 15.4 umol/L, 165 例)。收集患者一般资料，既往史，血清 Hcy、HDL-C、LDL-C、TG、TC、FPG 以及 MTHFR (C677T)基因表型。纳入标准为年龄 18~80 岁、采集资料完整并同意进入研究者，剔除合并严重肝脏、肾脏、血液系统等重大疾病者、资料缺失或否定参加研究者。

2.2. 方法

患者入院次日清晨，空腹采血，用酶循环法检测 Hcy，用直接法进行 LDL-C 及 HDL-C 的测定，甘油磷酸氧化酶法测定 TG，氧化酶法测定 TC，甘油磷酸氧化酶法测定 TG，己糖激酶法测定 FPG 以及 Rcr 方法测定 MTHFR (C677T)基因表型。

2.3. 统计学处理

数据处理采用 SPSS 22.0 软件。当计量资料服从正态分布时，以均数 $\pm$ 标准差的形式呈现。采用独立样本 t 检验评估两组之间的计量资料。计数资料的比较则运用了 χ^2 检验方法。采用 Logistic 回归方法进行多因素分析，确认 $P < 0.05$ 存在统计学意义。

3. 结果

3.1. 各危险因素与 Hhcy 的相关性

两组资料对比分析，Hhcy 组中男性、年龄、高血压病史、糖尿病病史、血清 HDL、血清 FBG 及 MTHFR 基因突变比例均高于 Hcy 正常组，两组间存在统计学差异， $P < 0.05$ 。饮酒史、吸烟史，冠心病病史，TG，TC 以及 LDL 在两组之间差异无统计学意义， $P > 0.05$ ，见表 1。

Table 1. Correlation between risk factors and Hhcy
表 1. 各危险因素与 Hhcy 的相关性分析

分组	Hcy正常组(n = 135)	Hhcy组(n = 165)	t/χ^2	P
男性	69 (51.1)	126 (76.4)	20.813	<0.001*
年龄	57.02 $\pm$ 9.69	65.82 $\pm$ 9.94	-5.608	<0.001*
吸烟	44 (32.6)	72 (43.6)	3.819	0.051
饮酒	36 (26.7)	52 (31.5)	0.842	0.359
高血压病史	76 (56.3)	114 (69.1)	5.234	0.022*
冠心病病史	41 (30.4)	46 (27.9)	0.224	0.636
糖尿病病史	38 (28.1)	25 (15.2)	7.560	0.006*
TG	1.75 $\pm$ 0.99	1.86 $\pm$ 1.26	-0.851	0.395
TC	4.80 $\pm$ 0.97	4.66 $\pm$ 1.00	1.255	0.210
HDL	1.26 $\pm$ 0.31	1.18 $\pm$ 0.27	2.362	0.019*
LDL	2.97 $\pm$ 0.81	2.93 $\pm$ 0.79	0.368	0.713
FBG	6.57 $\pm$ 2.79	5.98 $\pm$ 2.14	2.057	0.041*
MTHFR(C677T)基因型			22.726	<0.001*
CC	33 (24.4)	25 (15.2)		
CT	66 (48.9)	51 (30.9)		
TT	36 (26.7)	89 (53.9)		

注：P > 0.05，*P < 0.05。

3.2. Hhcy 相关危险因素的回归分析

纳入表 1 中已暴露危险因素进入 Logistic 多因素回归分析, 变量包括性别、年龄、高血压病史、糖尿病病史、HDL、FBG 以及 MTHFR 基因型, 结果显示, 性别、年龄、高血压、糖尿病以及 MTHFR 基因 TT 型与 Hhcy 发生存在相关性($P < 0.05$)。

其中年龄 ≥ 60 岁, 合并高血压病史, MTHFR 基因 TT 型是 Hhcy 的危险因素($OR > 1$), 女性以及合并糖尿病是 Hhcy 发生的保护性因素($OR < 1$), 见表 2。

Table 2. Multivariate regression of the Hhcy factor
表 2. Hhcy 暴露因素的多因素回归分析

已暴露危险因素	β	S.E.	Wald	P	OR	95%CI	
						Lower	Upper
女性	-1.344	0.326	17.011	<0.001*	0.261	0.138	0.494
年龄 ≥ 60 岁	0.912	0.289	9.952	0.002*	2.490	1.413	4.389
高血压病史	0.759	0.282	7.260	0.007*	2.137	1.230	3.711
糖尿病病史	-0.811	0.409	3.941	0.047*	0.444	0.199	0.990
HDL	0.331	0.274	1.453	0.228	1.392	0.813	2.383
空腹血糖	0.479	0.368	1.689	0.194	0.620	0.301	1.275
基因型(以CC为参照)							
CT	0.153	0.362	0.178	0.673	1.165	0.573	2.366
TT	1.666	0.384	18.818	<0.001*	5.289	2.492	11.225

注: $P > 0.05$, * $P < 0.05$ 。

4. 讨论

位于 1 号染色体短臂末端 1P36.3 位置上的 MTHFR 基因是人体中的一种黄素蛋白, 全长为 2220 个碱基对。由 10 个内含子和 11 个外显子构成[5]。MTHFR C677T 位点单核苷酸突变包括三个基因型: 677CC、677CT 和 677TT, 相对于 677CC 型, 677TT 在 37℃ 条件下活性下降 50%~60%, 从而引起体内 Hcy 水平上升[6][7]。与其他位点相比, C677T 在世界范围内展现出最高的突变率。Hcy 代谢紊乱可能导致血浆 Hcy 水平升高, 当空腹血浆 Hcy 水平大于 $15 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时可导致 HHcy [8]。遗传、饮食、药物和疾病等众多因素都会对 Hcy 的水平产生影响, 而 MTHFR C677T 基因多态性扮演重要角色[9]。Hcy 机体代谢中发挥关键作用的一种酶是 MTHFR, MTHFR 的活性以及热稳定性下降受 C677T 基因突变的影响。引发 Hcy 代谢异常而致使患高 Hcy 血症的风险升高[10]。本研究旨在探讨 MTHFR 基因多态性与 Hhcy 的关系。

本研究结果显示, Hhcy 组中男性、年龄、高血压、糖尿病、血清 HDL、血清 FBG 及 MTHFR 基因突变比例明显高于 Hcy 正常组, 两组间存在统计学差异, $P < 0.05$ 。其中性别、年龄、高血压、糖尿病、HDL、FBG、MTHFR 基因型与 Hhcy 有关。多因素 Logistic 回归分析显示, 性别、年龄、高血压、糖尿病、MTHFR TT 型和 Hhcy 相关($P < 0.05$), 其中年龄 ≥ 60 岁, 合并高血压病史, MTHFR 基因 TT 型是 Hhcy 的危险因素($OR > 1$), 女性以及合并糖尿病是 Hhcy 发生的保护性因素($OR < 1$)。老年组罹患 Hhcy 的风险相对于年龄 60 岁以下的患者, 增加了 1.951 倍($P = 0.002$), 这一发现进一步印证了年龄是 Hhcy 发生的一个重要危险因素($OR > 1$, 且 OR 值不包括 1)。此观点与 O'Leary 的研究结果相符。根据 O'Leary [11] 研究显示随年龄的增长, 其罹患 Hhcy 的风险亦呈现上升趋势。在高血压病人中, Hhcy 明显高于非高血压病人, 是其的 2.137 倍($P = 0.007$), 在此基础上, 进一步表明高血压与 Hhcy 有关。这一结果与国内学者朱春红的结论相符合。朱春红[12]等人发现, 把高血压进行分级后, 无论是高血压病 I 级、II 级还是

III 级, 其血浆 Hcy 水平均明显升高且高于对照组, 表明高血压与 Hhcy 有关。TT 型携带者罹患 Hhcy 的风险比 MTHFR CC 型者高出 5.289 倍($P < 0.001$), 故 MTHFR 基因型可能是 TT 型 Hhcy 的一个危险因素 ($OR = 5.289$, 且 OR 值不包括 1)。这与 Mejia 的研究结果相吻合, Mejia 的研究指出, TT 型个体的 Hcy 水平相较于 CC 型和 CT 型均有所升高[13]。女性 Hhcy 的发病风险明显低于男性, 其发生 Hhcy 的风险只有男性的 0.261 倍($P < 0.001$)。这和金恩的研究是一致的, 他提到, 男性的血液中 Hcy 水平比女性高, 而且相比于女性, 男性更容易发生 Hhcy。因此, 女性是 Hhcy 发生的保护性因素[14]。患糖尿病的患者检出 Hhcy 的风险是未患糖尿病的患者 0.444 倍($P = 0.047$)。统计验证呈边缘显著性。罗丹等研究表明, 胰岛素通过影响 Hcy 转硫基中的关键酶即 CBS 的活性, 影响 Hcy 的代谢, 胰岛素不足时, Hcy 过度蓄积在血液中, 形成 Hhcy [15]。有国外学者提出, 胰岛素不足与 Hhcy 的发病有关[16]。Hcy 的产生主体为蛋氨酸、半胱氨酸, 能够在机体中被分解, 对较低浓度进行维持, 胰岛素敏感性会在其浓度提升的情况下降低。因此, 机体胰岛素敏感性会随着 Hcy 水平的提升而降低[17]。杨国庆等学者讨论了糖尿病患者血糖水平与 Hcy 的关系, 显示经胰岛素治疗后, 随血糖降低, Hcy 水平下降[18]。本研究中呈现的结果可以用杨国庆学者的结论解释。在我院糖尿病患者中大部分患者应用胰岛素治疗, 体内胰岛素水平升高, 可以使因 MTHFR 活性下降而无法进行代谢 Hcy 得到充分的代谢, 故不会发生 Hhcy。考虑实验得出的结果是由于大部分糖尿病患者应用胰岛素治疗而产生的。

综上所述, 高龄(≥ 60 岁)、高血压、MTHFR TT 基因型是 Hhcy 发生的危险因素。因此, 在实践过程中, 临床需要对具备这些特征的高危人群进行重点筛查, 早期干预。但是, 该研究中仍存在一定的局限性, 主要体现在样本量相对较小, 可能导致结果产生了一定的偏差。为了更全面地验证本研究的发现, 未来有必要扩大样本量, 进一步深入和细致的探究。

基金项目

吉林省教育厅科学技术研究项目(JJKH20210062KJ); 吉林省发展和改革委员会项目(2021C018)。

参考文献

- [1] Fekih-Mrissa, N., Mrad, M., Klai, S., Mansour, M., Nsiri, B., Gritli, N., *et al.* (2013) Methylenetetrahydrofolate Reductase (C677T and A1298C) Polymorphisms, Hyperhomocysteinemia, and Ischemic Stroke in Tunisian Patients. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **22**, 465-469. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.03.011>
- [2] Zhu, X., Hong, X., Chen, L., Xuan, Y., Huang, K. and Wang, B. (2019) Association of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T and A1298C Polymorphisms with Genetic Susceptibility to Polycystic Ovary Syndrome: A Prisma-Compliant Meta-Analysis. *Gene*, **719**, Article ID: 144079. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.144079>
- [3] 王玲玲, 郭志国, 陶晓明, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性及甲状腺功能与妊娠期糖尿病的相关性[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(6): 825-829.
- [4] Tavakkoly Bazzaz, J., Shojapoor, M., Nazem, H., Amiri, P., Fakhrzadeh, H., Heshmat, R., *et al.* (2009) Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphism in Diabetes and Obesity. *Molecular Biology Reports*, **37**, 105-109. <https://doi.org/10.1007/s11033-009-9545-z>
- [5] 梁娜, 王珊, 刘亚玲. MTHFR 基因多态性与 PSCI 的相关性[J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36(10): 953-954.
- [6] 潘娅, 宋沧桑, 李兴德, 等. 叶酸代谢酶基因多态性及 HHcy 与 CKD 相关性的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(19): 2298-2302. <http://175.24.174.25:8085/kcms/detail/42.1204.R.20240625.1159.006.html>
- [7] Liao, S., Guo, S., Ma, R., He, J., Yan, Y., Zhang, X., *et al.* (2022) Association between Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) C677T Polymorphism and H-Type Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Human Genetics*, **86**, 278-289. <https://doi.org/10.1111/ahg.12468>
- [8] Tan, X. and Chen, H. (2023) Association between MTHFR Gene C677T Polymorphism and Gestational Diabetes Mellitus in Chinese Population: A Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article ID: 1273218. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1273218>
- [9] 童书杰. 血浆同型半胱氨酸水平及 MTHFR 基因多态性与脑小血管病的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木

- 齐: 新疆医科大学, 2019.
- [10] 赵春丽, 张先位, 韦永强, 等. 广西黑衣壮族高血压人群同型半胱氨酸及其代谢酶 MTHFR C677T 多态性研究[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(4): 570-573.
- [11] O'Leary, F., Flood, V.M., Petocz, P., *et al.* (2011) B Vitamin Status, Dietary Intake and Length of Stay in a Sample of Elderly Rehabilitation Patients. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, **15**, 485-489.
- [12] 朱春红, 张帆, 雷联会, 等. 铁路职工高同型半胱氨酸血症发生情况及危险因素探讨[J]. 武警医学, 2019, 30(10): 881-884.
- [13] Mejia Mohamed, E.H., Tan, K.S., Ali, J.M. and Mohamed, Z. (2011) TT Genotype of the Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism Is an Important Determinant for Homocysteine Levels in Multi-Ethnic Malaysian Ischaemic Stroke Patients. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, **40**, 186-191.
<https://doi.org/10.47102/annals-acadmedsg.v40n4p186>
- [14] 罗丹, 鄢盛恺, 程歆琦, 等. 2 型糖尿病合并冠心病患者的同型半胱氨酸水平及代谢关键酶基因多态性特点[J]. 卫生研究, 2009, 38(1): 39-42.
- [15] Kim, H.J., Kim, M.K., Kim, J.U., Ha, H.Y. and Choi, B.Y. (2010) Major Determinants of Serum Homocysteine Concentrations in a Korean Population. *Journal of Korean Medical Science*, **25**, 509-516.
<https://doi.org/10.3346/jkms.2010.25.4.509>
- [16] Li, A., Shi, Y., Xu, L., Zhang, Y., Zhao, H., Li, Q., *et al.* (2017) A Possible Synergistic Effect of MTHFR C677T Polymorphism on Homocysteine Level Variations Increased Risk for Ischemic Stroke. *Medicine*, **96**, e9300.
<https://doi.org/10.1097/md.00000000000009300>
- [17] 陈丽贞. 精蛋白锌重组人胰岛素联合门冬胰岛素治疗妊娠期糖尿病的疗效及对血清 Hcy, TNF- α , IL-6, CRP 的影响研究[J]. 北方药学, 2024, 21(6): 58-60.
- [18] 杨国庆, 陆菊明, 郑华, 等. 胰岛素治疗后血糖控制与 2 型糖尿病患者血浆同型半胱氨酸的关系[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(1): 34-37.