

# 青海地区AGT、MTHFR基因在子痫前期发生中的研究进展

俄洛吉, 李玉琴\*

青海省人民医院产科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年11月15日; 录用日期: 2023年12月22日; 发布日期: 2023年12月29日

## 摘要

目的: 子痫前期(PE)的发生发展一直是近年来学者们所研究的重点, 青海地区是一个多民族聚集地, 受经济、教育、文化等众多因素的影响, 青海地区子痫的发生也在逐年增加, 倘若找出AGT、MTHFR等在青海地区子痫前期发生发展中的相关性, 可以为青海地区预测子痫前期的发生建立新型联合预警模型。结论: 通过AGT、MTHFR基因与子痫前期发生的相关性可为子痫前期的早期发生提供一些理论依据。

## 关键词

子痫前期, AGT基因, MTHFR基因

# Research Progress of AGT and MTHFR Genes in the Occurrence of Preeclampsia in Qinghai Province

Luoji E, Yuqin Li\*

Department of Obstetrics, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Nov. 15<sup>th</sup>, 2023; accepted: Dec. 22<sup>nd</sup>, 2023; published: Dec. 29<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

**Objective:** The occurrence and development of preeclampsia (PE) have been the focus of research by scholars in recent years. Qinghai is a multi-ethnic gathering place, and the incidence of eclampsia in Qinghai is also increasing year by year due to the influence of many factors, such as economy, education and culture. If the correlation of AGT and MTHFR in the occurrence and development of

\*通讯作者。

**preeclampsia in Qinghai is found, a new combined early warning model can be established for predicting the occurrence of preeclampsia in Qinghai. Conclusion: The correlation between AGT and MTHFR genes and preeclampsia can provide some theoretical basis for the early occurrence of preeclampsia.**

## Keywords

Preeclampsia, AGT Gene, MTHFR Gene

Copyright © 2023 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

先兆子痫(PE)被认为是一种多因素、多系统和妊娠特异性疾病,全球患病率为5~8%。它是孕产妇和胎儿发病率和死亡率的主要原因之一,每年在全球造成5~6万孕产妇死亡。总的来说,10%~15%的孕产妇死亡与PE直接相关。根据种族的不同,PE的发病率在健康的初产妇中为3%~7% [1]。对于子痫的发生,学者们讨论了异常胎盘形成和胎盘因子如抗血管生成因子sFLT1(可溶性fms样酪氨酸激酶1、AGT、MTHFR等)在先兆子痫母体综合征发病机制中的作用[2]。近年来,有关子痫前期的发生与胎盘相关因子之间的研究越来越多,但是很少有研究探讨偏远地区子痫前期发生发展中有预测及诊断价值的相关基因。倘若能证实AGT、MTHFR二者与子痫前期发生的相关性,将会成为预测子痫发生的一大突破,也会为诊断子痫的发生提供新的思路。

越来越多胎盘生长相关因子也被证实与子痫前期的发生发展有着一定的联系[3]。关于AGT、MTHFR在子痫前期发生发展中的相关作用也在被提及,但关于二者在子痫前期发生发展中的作用并没有大量的理论数据支撑。倘若证实青海地区子痫前期患者AGT、MTHFR与其发生中的相关性,可以为青海地区子痫前期的发生起到警示作用,同时也能够为建立偏远地区子痫的发生模型找到新的思路,从而从疾病初期入手,减少疾病的发生,做到早期预防,减少母儿不良预后。

子痫前期目前尚无有效的治疗方法,待胎盘娩出后患者症状才可得到缓解,为此,预测和预防子痫前期尤其重要。近年来,有学者相继在研究MTHFR、AGT在子痫前期发生中的预测作用方面取得了一定成果,有学者研究发现,MTHFR和孕期补充叶酸与子痫前期的相关性对于科学预测和预防子痫前期的发生有重要价值。以及AGT在子痫前期中的预测价值也在被逐渐研究证实,但鲜有文章报道MTHFR、AGT基因型联合检测在子痫前期发生中的预测作用,倘若有研究证实通过MTHFR、AGT基因联合检测能够预测子痫前期的发生,就可以建立更为便捷、有效、快速、经济的模型以预测子痫前期的发生。通过相关研究在其预测、预防方面的成果,以期提供临床诊疗思路,思考未来子痫前期的防治管理策略。

青海地处高原地区,多民族聚集,地广人稀、经济水平相对落后,教育水平等相对落后,对于疾病认识不够,早期就诊率以及依从性都相对较低。近年来,子痫前期的发病率在不断增加,倘若建立快速、无创、相对经济预测子痫前期发生的新型模型,将为偏远地区广大女性同胞带来福音,也是当代临床医生所面临的重大挑战。

## 2. AGT与子痫前期发生的相关性

肾素-血管紧张素(RA)系统是PE发生的主要候选者之一,因为在先兆子痫妊娠中观察到其功能的

各种病理生理变化。已有研究表明, RA 系统的基因可能在其功能改变中发挥重要作用。在许多研究中评估的两种最常见的遗传多态性是血管紧张素原(AGT)基因和血管紧张素转换酶(ACE)基因[4]。AGT 基因作为子宫螺旋动脉 RAS 的一部分, 可能参与螺旋动脉重塑。因此, AGT 基因可能是 PE 病理生理变化的标志物, 在一定程度上与子痫的发生有关[5]。有研究指出, 组织 AGT 浓度的增加可能导致血管紧张素 II (RAS 的最终效应激素)的基线或反应性产生增加, AGT 在一定程度上影响着 RAS 的活动, 它的功能障碍可能导致一系列心血管疾病, 迄今为止, AGT 基因已被证实与各种疾病(包括心血管疾病)的发生尤其是子痫前期的发生发展密切相关[6]。因此, 在妊娠期高血压患者中, AGT 浓度相对于非子痫患者在一定程度上是增加的, 在妊娠期检测血清 AGT 浓度可以为预测子痫前期的发生提供一些理论依据, 做到早期防范。

国内目前关于 RAS 组分对子痫前期影响的报道较少, 已知 RAS 的异常尤其是肾局部 RAS 的激活会导致孕妇全身血流动力学和水钠代谢的改变, 或可能参与子痫前期的发生, RAS 在妊娠高血压和子痫前期发病中均有着重要的影响, RAS 组分的基因分子变异和先兆子痫有一定的关联性[7], 但是目前为止, RAS 是否对子痫前期发病影响的具体机制还尚未明确[8]。

如果证实 RAS 与子痫前期发生的相关性, 通过检测 AGT 水平预测子痫前期的发生, 以期建立青海地区子痫前期检测预警模型, 为减少偏远地区子痫前期的发生以及早期诊治而努力。

### 3. MTHFR 与子痫前期发生的相关性

有研究发现, 亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因被认为与先兆子痫(PE)发生发展有关[9]。MTHFR 基因是一种嗜血栓标志物, 它位于产生甲基反应的连接处, 用于 DNA 甲基化、DNA 修复和 DNA 合成。由于怀孕是妇女经历重大生理和免疫改变的一种情况, 其可能受到某些候选基因的甲基化模式的控制或影响。MTHFR 基因就是这样的一个候选基因, 在妊娠期间通过血栓事件或甲基化发挥重要作用[10]。

近些年, 发现高同型半胱氨酸血症与子痫前期密切相关, 补充叶酸可影响机体同型半胱氨酸。此外, 机体叶酸代谢关键酶 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(5,10-methyl-enetetrahydrofolate reductase, MTHFR)基因的突变可以影响机体叶酸和 Hcy 的代谢, 进而影响子痫前期的发病[11]。故评估孕期补充叶酸和 MTHFR 基因多态性分析与子痫前期发病风险的相关性, 为子痫前期早期风险预测和预防提供新思路。

研究表明, 与血压正常的对照组相比, PE 患者的总血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平显著较高。此外, 妊娠期间血浆中 Hcy 浓度升高也与自然流产、宫内生长迟缓、胎盘梗死和神经管缺陷的发生率增加有关。这些情况可能是由于 Hcy 通过产生超氧化物和损害基础一氧化氮的产生而诱导血管内皮功能障碍, 现在很清楚, MTHFR 基因的低水平表达通常与总血浆 Hcy 浓度的轻度增加有关[12]。MTHFR 基因可以通过突变影响机体叶酸和 Hcy 的代谢, 进而影响子痫前期的发病, 研究二者之间的关联性, 在一定程度上可以为预测子痫的发生提供新的思路[13]。

### 4. 总结

子痫前期的发生与多种因素有关, 近年来, 有研究不断指出子痫前期与多种因素之间的关系, 比如遗传、环境以及胎盘相关因子、血清指标等之间的关系, 以期寻找出能够预测 PE 发生的指标, 从早期着手去阻断其进一步的发生发展。青海地区地处偏远山区, 经济的落后、独特的地理环境以及多民族聚集等影响, PE 的发生相对于平原地区更为常见, 因此寻找出可靠、有效、经济的预测指标, 建立偏远地区子痫发生发展的预测模型是近年来广大研究者的目标, 也是临床医生所期待的, 倘若证实 AGT 及 MTHFR 在子痫前期发生中的价值, 联合检测是否可以提高子痫发生的诊断率将是更多学者及临床医生面临的重大挑战, 也是新的思路。通过 AGT、MTHFR 二者的联合检测在子痫前期发生中的预测价值, 可以为偏远地区子痫前期的发生预测模型的建立提供一些依据, 为临床早期预防子痫的发生提供新的思路。

## 参考文献

- [1] Aung, M., Konoshita, T., Moodley, J. and Gathiram, P. (2017) Association of Gene Polymorphisms of Four Components of Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Preeclampsia in South African Black Women. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology: An International Journal*, **215**, 180-187. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.05.011>
- [2] Seremak-Mrozikiewicz, A., Bogacz, A., Bartkowiak-Wieczorek, J., Wolski, H., Czerny, B., Gorska-Paukszta, M. and Drews, K. (2015) The Importance of MTHFR, MTR, MTRR and CSE Expression Levels in Caucasian Women with Preeclampsia. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, **188**, 113-117. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.03.009>
- [3] Song, C.W., Xie, S.Z., Wang, J., *et al.* (2013) Association of Angiotensinogen Gene Polymorphisms and Angiogenic Factors with Preeclampsia in Chinese Women. *Gynecologic & Obstetric Investigation*, **76**, 64-68. <https://doi.org/10.1159/000352070>
- [4] Aggarwal, S., Dimri, N., Tandon, I. and Agarwal, S. (2011) Preeclampsia in North Indian Women: The Contribution of Genetic Polymorphisms. *Journal of Obstetrics & Gynaecology Research*, **37**, 1335-1341. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2010.01523.x>
- [5] Morise, T., Takeuchi, Y. and Takeda, R. (2010) Rapid Detection and Prevalence of the Variants of the Angiotensinogen Gene in Patients with Essential Hypertension. *Journal of Internal Medicine*, **237**, 175-180. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1995.tb01158.x>
- [6] Xu, Y.C., Rong, J.B. and Zhang, Z.C. (2021) The Emerging Role of Angiotensinogen in Cardiovascular Diseases. *Journal of Cellular Physiology*, **236**, 68-78. <https://doi.org/10.1002/jcp.29889>
- [7] Blois, S.M., Dechend, R., Barrientos, G. and Staff, A.C. (2015) A Potential Pathophysiological Role for Galectins and the Renin-Angiotensin System in Preeclampsia. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **72**, 39-50. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1713-1>
- [8] Rahimi, Z., Rahimi, Z., Aghaei, A. and Vaisi-Raygani, A. (2014) AT2R-1332 G:A Polymorphism and Its Interaction with AT1R 1166 A:C, ACE I/D and MMP-9-1562 C:T Polymorphisms: Risk Factors for Susceptibility to Preeclampsia. *Gene*, **538**, 176-181. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.12.013>
- [9] Wang, X.-M., Wu, H.-Y. and Qiu, X.-J. (2013) Methylenetetrahydrofolate Reductase (*MTHFR*) Gene C677T Polymorphism and Risk of Preeclampsia: An Updated Meta-Analysis Based on 51 Studies. *Archives of Medical Research*, **44**, 159-168. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2013.01.011>
- [10] Mishra, J., Talwar, S., Kaur, L., *et al.* (2019) Differential Global and *MTHFR* Gene Specific Methylation Patterns in Preeclampsia and Recurrent Miscarriages: A Case-Control Study from North India. *Gene*, **704**, 68-73. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.04.036>
- [11] Oud, L. (2014) Pregnancy-Associated Severe Sepsis: Contemporary State and Future Challenges. *Infectious Diseases and Therapy*, **3**, 175-189. <https://doi.org/10.1007/s40121-014-0037-7>
- [12] Laivuori, H., Kaaja, R., Turpeinen, U., Viinikka, L. and Ylikorkala, O. (1999) Plasma Homocysteine Levels Elevated and Inversely Related to Insulin Sensitivity in Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*, **93**, 489-493. <https://doi.org/10.1097/00006250-199904000-00004>
- [13] Gupta, S.K., Slaven, J.E., Kamendulis, L.M. and Liu, Z.Y. (2015) A Randomized, Controlled Trial of the Effect of Rilpivirine versus Efavirenz on Cardiovascular Risk in Healthy Volunteers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **70**, 2889-2893. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv195>