

## 叶酸代谢基因多态性的研究进展

王安妮<sup>1</sup>, 盖迪<sup>2</sup>, 冯欣<sup>2\*</sup>

(1. 首都医科大学 药学院, 北京 100069; 2. 首都医科大学附属北京妇产医院 药事部, 北京 100026)

**【摘要】** 育龄女性体内高同型半胱氨酸水平可导致不良孕产史, 其代谢需要 L-5-甲基四氢叶酸 (即活性叶酸) 参与。外源性增补的人工合成叶酸为活性叶酸的前体, 在体内代谢后方可参与上述过程。叶酸代谢基因的多态性影响叶酸代谢过程, 故通过检测特定基因位点的基因型, 判断育龄女性叶酸代谢能力, 从而个体化增补叶酸。现对近两年的相关文献进行综述, 为临床开展精准医学及精准药学提供依据。

**【关键词】** 出生缺陷; 叶酸; 基因多态性

**【中图分类号】** R968; R977.22

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2018)03-0006-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.03.002

### Progress of folic acid metabolism gene polymorphism

WANG An-ni<sup>1</sup>, GAI Di<sup>2</sup>, FENG Xin<sup>2\*</sup>

(1. Pharmaceutical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 2. Department of Pharmacy, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China)

**【Abstract】** Homocysteine in childbearing-age and pregnant women can result in adverse pregnancy outcomes, L-5-methyltetrahydrofolate (active folic acid) participate homocysteine metabolism. Exogenous supplement synthetic folic acid is the precursor of active folic acid, and it can participate in that process after being metabolized in vivo. The polymorphism of folic acid metabolism genes influences the process of folate metabolism, the genotype of specific genes can be determined and it can determine the folic acid metabolism ability of childbearing-age and pregnant women, so as to supplement folic acid individually. This article reviewed recent researches in order to further understand the research progress on folic acid metabolism gene polymorphism in childbearing-age and pregnant women and provide a basis for the clinical development of precision medicine and precision pharmacy.

**【Key words】** birth defects; folic acid; gene polymorphism

出生缺陷已严重影响婴幼儿的生命和生活质量, 并给家庭带来沉重的精神和经济负担。我国新生儿出生缺陷的发生率与中等收入国家相近, 约为 5.6%<sup>[1]</sup>, 而美国发生率仅为 3%<sup>[2]</sup>。其中神经管缺陷 (neural tube defects, NTDs) 以其高致死率和致残率引起广泛关注, 常规补充叶酸 (维生素 B<sub>9</sub>) 即可起到预防作用<sup>[3]</sup>。在增补叶酸时, 部分育龄妇女出现服用足量叶酸后, 血清同型半胱氨酸水平仍高且伴随不良妊娠结局的情况, 研究表明此现象可能与叶酸代谢相关<sup>[4]</sup>。随着基因检测技术的不断发展, 有研究<sup>[5]</sup>发现人体内相关基因多态性, 会影响叶酸代谢, 进而

导致叶酸利用欠佳。依据患者基因型个性化增补叶酸, 改善多次不良孕产史妇女的妊娠结局、减少出生缺陷, 成为精准医学、精准用药的重要一环。本文对近年来叶酸代谢基因多态性的相关研究进行综述, 以期为进一步制定叶酸个体化治疗方案提供证据支持。

### 1 叶酸及其影响其代谢过程的基因表达

叶酸在体内可通过甲基化和转硫两种方式代谢, 参与代谢的亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR)<sup>[6]</sup>、甲硫氨酸合成酶还原酶 (MTRR)<sup>[7]</sup> 以及 Toll 样受

〔收稿日期〕 2017-12-05

〔作者简介〕 王安妮, 女, 硕士在读; 研究方向: 临床药学; E-mail: 362863040@qq.com

〔通讯作者〕 \*冯欣, 女, 硕士, 主任药师; 研究方向: 医院药学; E-mail: fengxin1115@126.com

体4 (TLR4) 等基因具有多态性,使得孕妇补充等量叶酸后,体内的叶酸活性产物浓度存在差异。叶酸活性产物参与同型半胱氨酸甲基化过程,使同型半胱氨酸转化为甲硫氨酸,从而降低孕妇体内的同型半胱氨酸浓度<sup>[8]</sup>。若育龄女性体内叶酸缺乏,可造成高同型半胱氨酸血症,导致胎儿神经管畸形<sup>[9]</sup>、引起育龄女性的习惯性流产<sup>[10]</sup>。

## 2 参与叶酸代谢过程的基因多态性

### 2.1 MTHFR 基因多态性

编码 MTHFR 的基因定位于 chr1: p36.22-p36.22,该还原酶处在半胱氨酸甲基化和 DNA 合成途径的交叉处,它可催化 5,10-亚甲基四氢叶酸成为 5-甲基四氢叶酸,并为 DNA 和蛋白质提供甲基供体。MTHFR 基因由 11 个外显子构成,至少存在 2 个剪切变异体<sup>[11]</sup>。基于 HapMap2010 年的数据作为参考,在 274 位中国北京汉族人群中,MTHFR 677 等位基因频率为 C=0.485, T=0.515; MTHFR 1298 等位基因频率为 A=0.190, C=0.810。

对于 MTHFR 基因的研究,可追溯至 1991 年 Kang 等<sup>[12]</sup> 提出不耐热的 MTHFR 蛋白在体外活性可降低 50% 的研究,在 1995 年 Frosst 等<sup>[13]</sup> 首次发现 MTHFR: 677C>T 突变,导致其对热不稳定,奠定 MTHFR 不同基因型活性存在差异的理论基础。1998 年 van der Put 等<sup>[14]</sup> 在神经管缺陷并高同型半胱氨酸的患者中,发现这种现象无法仅通过 MTHFR 677C>T 解释,故提出基因型 MTHFR: 1298A>C 的协同影响作用。直到 2006 年,MTHFR 才被证实为第一个与先天性脊柱裂相关的遗传风险因素<sup>[15]</sup>。

MTHFR C677T 基因多态性与叶酸吸收和流产相关,方绮雯等<sup>[16]</sup> 对上海市 1 000 例孕妇 MTHFR C677T 基因型的分布情况进行统计分析,经多因素 logistic 回归分析得出,TT 型发生高同型半胱氨酸血症的 OR 值为 6.26 (95%CI: 3.13~12.53),建议携带基因 T 者适量增加叶酸量。Xie 等<sup>[17]</sup> 纳入 197 例反复自然流产的患者,结果表明与正常人群相比,病例组 MTHFR C677T 分布差异有统计学意义,病例组患者血浆叶酸水平低,同型半胱氨酸水平高,基因 T 可能是流产的易感因素。存在 MTHFR 高危型基因且有习惯性流产史的育龄女性,常需临床治疗后才可获得满意的妊娠结局。

Merviel 等<sup>[18]</sup> 通过阿司匹林 100 mg+ 叶酸 5 mg 组和再加用 0.4mg 依诺肝素组两种干预方案,对 246 名女性患者进行治疗,试验结果表明两组 (20.3%) 流产率明显低于 1 组 (51.2%)。故提出小剂量阿司匹林,依诺肝素和叶酸是最有效的治疗方法。

因此,证实 MTHFR C677T 的 T 等位基因是叶酸利用不良以及不良孕产史的相关危险因素的研究多、研究广,且多数结论一致,相比而言 MTHFR 1298A>C 的研究目前存在争议。另外,对于叶酸干预后,妊娠结局是否改善的研究数据少,故缺少流行病学支持。中国育龄妇女叶酸增补剂量、增补时间及有效率等方面,缺乏相关数据和高质量研究。

### 2.2 MTRR 基因多态性

编码 MTRR 的基因定位于 chr5: p15.31-p15.31,该蛋白参与叶酸循环。MTRR AA 基因型比纯合突变 GG 基因型的患者,对叶酸和维生素 B 复合物治疗敏感性高。依据 HapMap2010 年 88 位中国北京汉族人群的基因检测数据,MTRR 等位基因频率为 A=0.750, G=0.250。

编码 MTRR 的基因突变与不良孕产史相关,Guo 等<sup>[19]</sup> 纳入室间隔缺损患者 21 人、无室间隔缺损 78 人,随后对 MTRR 与先天性心脏病的关联性进行统计分析,结果表明 MTRR 66A>G (rs1801394) 基因与室间隔缺损相关性有统计学意义。Seremak-Mrozikiewicz 等<sup>[20]</sup> 对 98 例先兆子痫和 120 例健康孕妇分析得出,GG 基因突变的孕妇会体内高剂量甲基多巴、新生儿出生体重低、胎盘重量高,并易发生先兆子痫。关于 MTRR 基因与叶酸代谢关联性也存在不同意见,Guo 等<sup>[21]</sup> 纳入 200 名河南汉族不明原因习惯性流产患者和 76 名健康育龄女性,通过记录 MTRR 基因多态性和妊娠结局,得出 MTRR 基因多态性与不明原因习惯性流产无关。

MTRR 基因突变与妊娠不良结局的关联性仍有待研究,需要大样本、高质量数据对其影响风险进行评价。

### 2.3 TLR4 基因多态性

编码 TLR4 的基因定位于 chr9: q33.1-q33.1,AA 基因型患者对于叶酸补充敏感,并且在甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎时,不良反应发生率小。在 HapMap2010 小规模基因检测中,中国北京汉族人

群无突变。

该基因通路主要干扰甲氨蝶呤的治疗效果,并影响甲氨蝶呤毒性作用大小,近几年也有对TLR4基因与母体糖尿病<sup>[22]</sup>及妊娠期人巨细胞病毒感染<sup>[23]</sup>等关联性的研究。总体来说TLR4的基因多态性在肿瘤及免疫领域研究多,无育龄女性叶酸代谢的相关文献。

### 3 其他影响同型半胱氨酸代谢的因素

除叶酸外,同型半胱氨酸在体内代谢过程中,还需其他维生素参与。如维生素B<sub>12</sub>作为甲钴胺的前体,是蛋氨酸合成酶的辅酶,蛋氨酸合成酶可催化甲基化过程;而维生素B<sub>6</sub>作为辅助因子,合成胱硫醚-β-合成酶(CBS)后,会参与转硫过程。故增补复合维生素可能优于单纯补充叶酸<sup>[24]</sup>。

### 4 基因检测与精准药学

育龄妇女单纯通过食物摄取叶酸,摄入量往往不足,对于一般无危险因素的女性,应在孕前3个月至妊娠后3个月,每日增补0.4或0.8 mg叶酸。《围受孕期增补叶酸预防神经管缺陷指南》2017年版<sup>[25]</sup>提出MTHFR 677位点纯合突变TT基因型的女性,可适量增加剂量或延长孕前增补时间。首次将基因检测技术与精准药学相结合,给出基于基因多态性的个体化添补意见。

为避免由于基因纯合突变或部分突变,导致孕妇服用常规剂量叶酸后(0.4~0.8 mg·d<sup>-1</sup>),叶酸无法利用或利用效果不佳,所引发的不良孕产结局。建议不明原因习惯性流产患者,进行MTHFR 677及MTHFR 1298等位基因的监测,评价叶酸利用能力后,再决策是否增加叶酸补充剂量。对于无危险因素或初次妊娠女性,MTHFR 677及MTHFR 1298等位基因监测的必要性,有待经济学评估。

综上所述,随着基因检测技术的不断发展,基因多态性与药物代谢的关联性日渐明朗。目前,不同位点基因多态性与叶酸代谢的研究众多,但混杂因素多且难以去除,使得现阶段仍缺乏高质量的证据,强有力地支持其两者之间的关联性。中国人群基因多态性特点,有待进行多中心、大样本的调查;另外,不同位点、不同基因型对于妊娠结局的影响,也需要前瞻性研究的长期探索。

### 【参考文献】

- [1] 中华人民共和国卫生部. 中国出生缺陷防治报告(2012) [EB/OL]. (2012-09-04)[2017-12-01]. <http://www.moh.gov.cn/WSB/pxwfb/201209/55840.shtml>.
- [2] Centers for disease control and prevention. Birth defects [EB/OL]. (2017-10-03) [2017-12-01]. <https://www.cdc.gov/Features/birth-defects-day/>.
- [3] 围受孕期增补叶酸预防神经管缺陷指南工作组. 围受孕期增补叶酸预防神经管缺陷指南(2017) [J]. 中国生育健康杂志, 2017, 28(5):401-410.
- [4] Kim M W, Hong S C, Choi J S, et al. Homocysteine, folate and pregnancy outcomes [J]. Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2012, 32(6):520-524.
- [5] Govindaiah V, Naushad S M, Prabhakara K, et al. Association of parental hyperhomocysteinemia and C677T methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism with recurrent pregnancy loss [J]. Clinical Biochemistry, 2009, 42(4/5):380-386.
- [6] Dell'Edera D, L'Episcopia A, Simone F, et al. Methylene tetrahydrofolate reductase gene C677T and A1298C polymorphisms and susceptibility to recurrent pregnancy loss [J]. Biomedical Reports, 2018, 8(2):172-175.
- [7] Luo L, Chen Y, Wang L, et al. Polymorphisms of genes involved in the folate metabolic pathway impact the occurrence of unexplained recurrent pregnancy Loss [J]. Reproductive Sciences, 2015, 22(7):845-851.
- [8] Refsum H, Ueland P M, Kvennslund S. Acute and long-term effects of high-dose methotrexate treatment on homocysteine in plasma and urine [J]. Cancer Research, 1986, 46(10):5385-5391.
- [9] Imbard A, Benoist J F, Blom H J. Neural tube defects, folic acid and methylation [J]. International Journal of Environmental Research & Public Health, 2013, 10(9):4352-4389.
- [10] Serapinas D, Boreikaite E, Bartkeviciute A, et al. The importance of folate, vitamins B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub> for the lowering of homocysteine concentrations for patients with recurrent pregnancy loss and MTHFR, mutations [J]. Reproductive Toxicology, 2017(72):159-163.
- [11] Gaughan D J, Barbaux S, Kluijtmans L A, et al. The human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genes: genomic organization, mRNA structure and linkage to the CLCN6 gene [J]. Gene, 2000, 257(2):279-289.
- [12] Kang S S, Wong P W, Susmano A, et al. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease [J]. American Journal of Human Genetics, 1991, 48(3):536-545.
- [13] Frosst P, Blom H J, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase [J]. Nature Genetics, 1995, 10(1):111-113.
- [14] van der Put N M, Gabreëls F, Stevens E M, et al. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects [J]. American Journal of

- Human Genetics, 1998, 62(5):1044-1051.
- [15] Ij V D L, Afman L A, Heil S G, et al. Genetic variation in genes of folate metabolism and neural-tube defect risk[J]. Proceedings of the Nutrition Society, 2006, 65(2):204.
- [16] 方绮雯, 刘振球, 王俊, 等. 上海地区孕妇 MTHFR C677T 基因多态性与血浆同型半胱氨酸水平的关联性分析 [J]. 中华疾病控制杂志, 2017(7):702-705.
- [17] Xie X Y, Zhang Y, Xin L, et al. Relationship of folate metabolism related enzymes MTHFR and MTRR gene polymorphisms with unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2017, 10(3):1936-2625.
- [18] Merviel P, Cabry R, Lourdel E, et al. Comparison of two preventive treatments for patients with recurrent miscarriages carrying a C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutation: 5-year experience[J]. Journal of International Medical Research, 2017, 45(6):1720-1730.
- [19] Guo Q N, Wang H D, Tie L Z, et al. Parental genetic variants, *MTHFR* 677C>T and *MTRR* 66A>G, associated differently with fetal congenital heart defect[J]. BioMed Research International, 2017(4), 3043476-3043477.
- [20] Seremak-Mrozikiewicz A, Bogacz A, Deka-Pawlik D, et al. The polymorphisms of methionine synthase (MTR) and methionine synthase reductase (MTRR) genes in pathogenesis of preeclampsia[J]. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2017, 30(20):2498-2504.
- [21] Guo Q N, Liao S X, Kang B, et al. Association of methionine synthase reductase gene polymorphism with unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 2012, 47(10):742-746.
- [22] Hui F, Su R, Song Y, et al. Positive correlation between enhanced expression of TLR4/MyD88/NF-κB with insulin resistance in placenta of gestational diabetes mellitus[J]. Plos One, 2016, 11(6):e0157185.
- [23] Wujcicka W, Paradowska E, Studzińska M, et al. Toll-like receptors genes polymorphisms and the occurrence of HCMV infection among pregnant women[J]. Virology Journal, 2017, 14(1):64.
- [24] Czeizel A E. Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy[J]. Paediatric Drugs, 2000, 2(6):437-449.
- [25] 围受孕期增补叶酸预防神经管缺陷指南工作组. 围受孕期增补叶酸预防神经管缺陷指南 (2017)[J]. 中国生育健康杂志, 2017, 28(5):401-410.

## 2018 临床药物治疗北京论坛将于 2018 年 7 月在京召开

《临床药物治疗杂志》社定于 2018 年 7 月 7—8 日在北京举办 2018 临床药物治疗北京论坛。论坛以“共同追求适宜的药物治疗”为主题, 以科学和开放的态度, 创新会议形式, 以立体的话题设计, 实用的学术内容, 积极搭建多层次的学术平台。

论坛特别邀请院士、院长以及国内外知名的临床医学、药学专家莅临会议, 为我们带来一场医药界新思想、新动态的学术盛宴。论坛诚邀全国临床一线医师、药师参会, 就多个疾病的药物治疗进行学习交流, 通过有效的学科交叉团队协作办会的方式, 发挥学科差异在临床药物治疗中优势互补的作用, 共同推进适宜的药物治疗, 为健康中国贡献力量。

本次论坛采用网上注册、缴费方式。2018 年 5 月 31 日前报名优惠。

注册技术咨询: 郭老师 (010) 8929 2552-843

论坛秘书组: 王老师 (010) 6417 8704-300

论坛网站: <http://cmj2018.medmeeting.org>

杂志官网: [www.lcywzlzz.com](http://www.lcywzlzz.com)

E-mail: [zazhi@vip.sina.com](mailto:zazhi@vip.sina.com)



《临床药物治疗》杂志公众号