

## ·临床研究·

## MTHFR C677T 基因多态性与叶酸治疗急性脑梗死伴高同型半胱氨酸血症疗效的相关性研究

董智强<sup>a</sup>, 陈旭<sup>a</sup>, 曹立梅<sup>a</sup>, 洪媛<sup>b</sup>, 任坤<sup>b</sup>, 过岚<sup>b</sup>, 朱培红<sup>b</sup>

## 作者单位

上海市第八人民医院 a. 神经内科, b. 老年护理病区  
上海 200235

## 收稿日期

2018-08-06

## 通讯作者

陈旭

yesanxie3685@

163.com

**摘要** 目的:探讨亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)C677T 基因多态性与叶酸干预治疗急性脑梗死伴高同型半胱氨酸(Hcy)血症疗效的相关性。方法:选取 107 例急性脑梗死伴高 Hcy 血症患者为脑梗死伴高 Hcy 组, 32 例急性脑梗死无高 Hcy 血症患者为脑梗死无高 Hcy 组, 42 例健康志愿者为健康对照组, 比较 3 组血浆中 Hcy 水平、MTHFR C677T 基因多态性及叶酸治疗急性脑梗死复发情况, 分析 MTHFR C677T 基因多态性与叶酸治疗急性脑梗死伴高 Hcy 血症疗效的相关性。结果:与健康对照组比较, 脑梗死伴高 Hcy 组 MTHFR C677T 位点 TT 基因型比例明显增高( $P<0.05$ )。MTHFR C677T 位点 TT 基因型相对于 CT+CC 基因型发生高 Hcy 血症的 OR 值为 2.94 (1.37 ~ 5.45), 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。TT 基因型患者脑梗死复发率较高 (26.3%)。结论:叶酸干预治疗急性脑梗死伴高 Hcy 患者携带 MTHFR C677T 位点 TT 基因型时, 脑梗死复发率增加。

**关键词** 亚甲基四氢叶酸还原酶; 基因多态性; 急性脑梗死; 高同型半胱氨酸血症

**中图分类号** R741; R741.02; R743.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.09.010

董智强, 陈旭, 曹立梅, 等. MTHFR C677T 基因多态性与叶酸治疗急性脑梗死伴高同型半胱氨酸血症疗效的相关性研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(9): 464-465, 471.

急性脑梗死的发病机制较复杂, 主要由遗传因素和环境共同决定<sup>[1,2]</sup>。最新研究表明, 高同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)血症与急性脑梗死的发生和发展密切相关<sup>[3]</sup>, 高 Hcy 对血管壁有刺激作用, 能诱发炎症及管壁斑块形成, 从而诱发脑梗死, 因此, 高 Hcy 是脑梗死的独立危险因素之一<sup>[4]</sup>。研究发现, 体内血浆叶酸水平过低的脑梗死伴高 Hcy 血症患者通过补充叶酸, 对该疾病有显著疗效<sup>[5,6]</sup>。亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)是参与体内 Hcy 代谢的关键酶<sup>[7,8]</sup>, C677T 突变点是 MTHFR 基因最常见的突变, 容易导致高 Hcy 血症。研究显示<sup>[9,10]</sup>, MTHFR 基因 C677T 突变后 MTHFR 耐热性和活性明显下降, 导致血浆 Hcy 升高, 脑梗死的发病率增加。对于部分 MTHFR 基因突变导致脑梗死伴高 Hcy 血症的患者, 即使将血浆叶酸浓度补充到正常范围仍不能降低 Hcy 浓度<sup>[11]</sup>。本研究探讨 MTHFR 基因多态性与叶酸干预治疗急性脑梗死伴高 Hcy 血症患者的相关性, 报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 3 月至 2017 年 11 月我院收治的急性脑梗死伴高 Hcy 血症患者 102 例为脑梗死伴高 Hcy 血症组, 男 47 例, 女 55 例, 平均 55.6 岁; 急性脑梗死无高 Hcy 血症患者 37 例为脑梗死无高 Hcy 组, 男 16 例, 女 21 例, 平均 60.1 岁; 来我院体检的健康者 42 例为健康对照组, 男 25 例, 女 17 例, 平均 46.3 岁。纳入标准: 年龄为 42 ~ 83 岁; 急性脑梗死依据

2014 年脑梗死诊断指南<sup>[12]</sup>和头颅 CT、MRI 影像学检查确诊, 且尚未接受治疗; Hcy 水平  $>15 \mu\text{mol/L}$  为高 Hcy 血症<sup>[13,14]</sup>, Hcy 水平  $\leq 15 \mu\text{mol/L}$  为正常 Hcy; 无其他急性或慢性疾病, 如癌症、慢性胃肠道疾病、肝肾功能不全、甲状腺疾病等, 且无叶酸药物禁忌证。3 组年龄、性别差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经我院伦理委员会批准, 患者及其家属均签署知情同意书。

### 1.2 方法

对急性脑梗死患者进行常规治疗, 并给予叶酸(广东三才石岐制药股份有限公司, 产品批号 161125, 规格为每片 5 mg), 3 次/d, 5 mg/次; 维生素 B<sub>12</sub>(甲钴胺, 上海信谊九福药业有限公司生产, 规格为每片 0.5 mg, 产品批号 05140103B) 1 次/d, 0.5 mg/次; 维生素 B<sub>6</sub>(东北制药集团股份有限公司, 规格为每片 0.5 mg, 产品批号 150809) 1 次/d, 0.5 mg/次, 连用 4 周。健康对照组不进行叶酸干预治疗。叶酸治疗 4 周后, 对患者样本进行采集, 患者空腹 12 ~ 15 h 后, 肘静脉采血 2 mL, 850 g 离心 10 min, 其中血浆用于测定 Hcy, 血细胞用于提取 DNA。以 PCR-芯片杂交法测定 MTHFR(C677T) 基因多态性, 按 DNA 提取试剂盒(BST 01051, 上海百傲科技有限公司)说明书严格操作, 基因芯片中设有空白与阴性对照, 若阴性对照孔与空白出现斑点, 说明受污染, 需重新检测。采用 MTHFR 基因型分析软件(上海百傲科技有限公司)进行数据分析。应用 I2000SR 全自动化学免疫分析仪(美国雅培公司)及配套试剂酶法检测血浆 Hcy 水平。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件分析数据, 计量资料以(均数±标准差)表示, 计数资料以率表示,  $\chi^2$  检验、t 检验。对 MTHFR C677T 基因频率在人群中的分布进行 Hardy-Weinberg 平衡吻合度检验。评价 MTHFR 基因型对 Hcy 水平的影响, 采用比值比(odds ratio, OR)及其 95% 可信区间(confidence interval, CI)表示率的相关度。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 MTHFR 基因多态性与急性脑梗死的相关性

健康对照组基因分布频率符合 Hardy-Weinberg 平衡, 且 CC、CT、TT 三种基因型分布均匀, 群体有代表性。急性脑梗死伴高 Hcy 组与健康对照组比较, 含 T 等位基因差异无统计学意义( $P=0.237$ ), TT 基因型比例明显增高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 各组 MTHFR 基因型频率比较[例(%)]

组别	例数	基因型		
		CC	CT	TT
健康对照组	42	9(21.4)	22(52.4)	11(26.2)
脑梗死无高 Hcy 组	37	5(15.6)	18(56.3)	9(28.1)
脑梗死伴高 Hcy 组	102	21(19.6)	29(27.1)	57(53.3) <sup>①</sup>

  

组别	等位基因	
	C	T
健康对照组	40(47.6)	46(52.4)
脑梗死无高 Hcy 组	28(43.7)	36(56.3)
脑梗死伴高 Hcy 组	71(33.2)	143(66.8)

注: 与健康对照组比较, <sup>①</sup> $P < 0.05$

### 2.2 MTHFR 基因多态性与血浆高 Hcy 水平的关系

在急性脑梗死患者中, MTHFR C677T 位点 TT 基因型相对于 CT+CC 基因型发生高 Hcy 血症的 OR 值为 2.94(1.37~5.45), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 其他基因型及等位基因之间的 OR 值差异均无统计学意义, 见表 2。

表 2 MTHFR 基因多态性与高 Hcy 的分析

组别	高 Hcy[例(%)]	OR 值	P 值
CC	21(19.6)	0.76(0.23~2.40)	0.620
CT	29(27.1)	1.32(0.40~5.07)	0.145
TT	57(53.3)	2.94(1.37~5.45)	0.021
C	71(33.2)	0.36(0.10~1.45)	0.156
T	143(66.8)	1.52(0.78~2.75)	0.219

### 2.3 MTHFR 基因多态性与叶酸干预治疗急性脑梗死伴高 Hcy 患者脑梗死复发率的比较

叶酸治疗 4 周后, CC 基因型复发脑梗死 2 例(9.5%), CT 基因型复发脑梗死 3 例(10.3%), TT 基因型复发脑梗死 15 例(26.3%), TT 基因型患者复发率较高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

随着社会老龄化程度逐渐加重, 急性脑梗死的发病率呈逐

年上升的趋势, 给人类健康造成巨大的威胁, 增加社会和家庭的负担。根据统计<sup>[10,15]</sup>, 目前全世界脑梗死患者有 5 亿多人, 而我国是急性脑梗死发病率较高的国家, 每年人数增加约 200 万; 脑梗死死亡的人数大约有 170 万人/年, 预计到 2030 年, 我国脑梗死死亡人数将达到 650 万。近年来研究表明高 Hcy 血症是脑梗死的重要的危险因素之一<sup>[16-18]</sup>。Hcy 是一种含硫氨基酸, MTHFR 是 Hcy 在体内代谢过程的关键酶。MTHFR 催化亚甲基四氢叶酸还原成甲基四氢叶酸, 甲基四氢叶酸在维生素 B<sub>12</sub> 作为辅酶催化作用下, 将甲基转移给 Hcy 使其生成甲硫氨酸, Hcy 参与甲硫氨酸循环, 此途径是体内 Hcy 重要代谢途径。Hcy 是体内蛋氨酸循环的正常代谢产物, 正常情况下, 血浆 Hcy 浓度很低, 当人体正常代谢出现障碍将会引起血浆中 Hcy 水平升高, 高 Hcy 对血管壁有刺激作用, 对人体血管造成损伤, 同时诱发炎症及管壁斑块形成, 导致血流不畅, 进一步导致动脉粥样硬化, 增加脑梗死的患病几率。因此对脑梗死伴高 Hcy 血症患者降低血浆 Hcy 水平是一种有效的治疗方法。诸多临床研究表明叶酸干预治疗脑梗死伴高 Hcy 血症较未进行叶酸干预的疗效更好<sup>[19]</sup>。但另有临床研究表明叶酸是否干预治疗对疗效无影响, 并提出 MTHFR 基因的表达对 Hcy 代谢有重要作用, MTHFR 基因 C677T 突变后 MTHFR 耐热性及其活性明显下降, 若发生纯合型 TT 型突变, 直接导致酶活性下降 70%, 而杂合型 CT 突变也会导致酶活性下降 35%, MTHFR 酶活降低引起血浆 Hcy 水平异常, 进而导致高 Hcy 血症的产生, 在体内即使将血浆叶酸的量补充到正常水平也不能降低 Hcy 水平, 因此 MTHFR 基因突变将会导致脑梗死伴高 Hcy 血症患者的发病率及复发率增加<sup>[11,20]</sup>。

本研究发现与健康对照组比较, 急性脑梗死伴高 Hcy 组 TT 基因型比例明显增高( $P < 0.05$ )。在脑梗死伴高 Hcy 血症组中, MTHFR C677T 位点 TT 基因型相对于 CT+CC 基因型发生高 Hcy 血症的 OR 值为 2.94(1.37~5.45), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 说明 MTHFR C677T 位点 TT 基因突变影响 MTHFR 基因的表达, 使得 MTHFR 酶活性降低, 影响体内 Hcy 正常代谢, 最终导致急性脑梗死伴高 Hcy 血症患病率增加。本研究对急性脑梗死伴高 Hcy 血症患者组进行叶酸干预治疗, 发现 TT 基因型患者脑梗死复发率较高(26.3%), 再次验证叶酸通过降低体内 Hcy 途径而干预治疗脑梗死的作用有所减弱。MTHFR 基因在 677 位点 C→T 的变异会导致肽链上 222 位的缬氨酸(Val)被丙氨酸(Ala)替代, 有研究显示 MTHFR 的 C677T 基因发生点突变后 MTHFR 酶的活性明显下降, 该酶参与 Hcy 代谢异常, 导致患者出现高 Hcy 血症<sup>[21]</sup>。同时, 研究还发现携带 TT 基因型个体血浆 Hcy 水平会明显升高, 高水平的 Hcy 可通过促进平滑肌细胞增殖, 损伤内皮细胞功能, 很容易导致冠心病、脑梗死、深静脉血栓性疾病<sup>[14,22-24]</sup>。本研究进一步证明 MTHFR C677T 位点 TT 基因突变相对于 CT+CC 基因型更易发生高 Hcy 血症, 对于急性脑梗死伴高 Hcy 血症患者的诊疗过程中检测 MTHFR C677T 位点基因型尤为重要。本研究尚有不足之处, 样本量较少, 可能存在其他的影响因素未纳入实验, 实验结论有待进一步深入研究。

- [6] 贾建平. 中国痴呆与认知障碍指南-血管性认知障碍[C]. 第九届全国神经心理学与行为神经病学高级讲授班及学术研讨会, 2011.
- [7] 中华医学会神经病学分会. 《2016中国脑血管病诊治指南与共识》摘要[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [8] 弓自玉, 廖之明, 冯慧. 降钙素原监测在指导脑卒中合并肺部感染者抗生素使用中的作用[J]. 现代医学, 2016, 44: 194-197.
- [9] 杜杰. 黄芪总苷和人参皂苷降低缺血性脑卒中患者脑脊液中谷氨酸、磷酸化Tau[J]. 东南大学学报(医学版), 2017, 36: 828-832.
- [10] 邱毅, 吴波, 白昌睿, 等. 脑卒中患者血清 Hcy、NSE、PAF 水平变化及临床意义[J]. 疑难病杂志, 2016, 15: 347-350.
- [11] 孙卫亚. 脑脊液中 SS、AVP、 $\beta$ -EP、NSE 与血管性痴呆的相关性研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2007, 2: 33-35.
- [12] 毛国超, 张越林, 任鹏宇, 等. 小鼠缺血性脑卒中后 microRNA-128 的表达及其对 p38 $\alpha$  MAPK 调控作用的研究[J]. 东南大学学报(医学版), 2017, 36: 182-187.
- [13] 章显宝, 汪瑛, 王震, 等. 项丛刺针法对缺血性脑卒中后遗症大鼠 BDNF、NGF 以及神经行为学的影响[J]. 上海针灸杂志, 2014, 33: 181-184.
- [14] 任乃勇, 苏岑, 赵康仁, 等. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分结合左心房重构指标对非瓣膜性房颤脑卒中的预测价值[J]. 江苏大学学报(医学版), 2017, 27: 509-512, 521.

(本文编辑:王晶)

(上接第465页)

## 参考文献

- [1] Camerlingo M, Tudose V, Tognozzi M, et al. Predictors of re-canalisation in acute cerebral infarction from occlusion of the terminal internal carotid artery or of the middle cerebral artery mainstem treated with thrombolysis[J]. Int J Neurosci, 2014, 124: 199-203.
- [2] Huang YH, Xia Z X, Wei W, et al. The impact of leucoaraiosis on neurological function recovery in elderly patients with acute cerebral infarction: Clinical study involving 279 Chinese patients.[J]. J Int Med Res, 2014, 42: 1223-1227.
- [3] Fu HJ, Zhao LB, Xue JJ, et al. Elevated Serum Homocysteine (Hcy) Levels May Contribute to the Pathogenesis of Cerebral Infarction[J]. J Mol Neurosci, 2015, 56: 553-561.
- [4] Wang CY, Chen ZW, Zhang T, et al. Elevated plasma homocysteine level is associated with ischemic stroke in Chinese hypertensive patients [J]. Eur J Inter Med, 2014, 25: 538-544.
- [5] Tian T, Yang KQ, Cui JG, et al. Folic Acid Supplementation for Stroke Prevention in Patients With Cardiovascular Disease[J]. Am J Med Sci, 2017, 354: 379-387.
- [6] Zhao M, Wu G, Li Y, et al. Meta-analysis of folic acid efficacy trials in stroke prevention: Insight into effect modifiers.[J]. Neurology, 2017, 88: 1830-1838.
- [7] 涂宇, 巩萱, 卓文燕, 等. 不同病因下急性脑梗死合并缺血性脑白质病变与血同型半胱氨酸水平的相关性探讨[J]. 神经损伤与功能重建, 2018, 13: 225-227.
- [8] 刘玉梅, 邓本强. 同型半胱氨酸、相关基因多态性与急性脑梗死关系的研究进展[J]. 中国医药导报, 2017, 14: 47-50.
- [9] 王国保, 沈群弟, 吕丹萍. 同型半胱氨酸水平与脑梗死患者 MTHFR 基因 C677T 多态性之间的相关性研究[J]. 医学研究杂志, 2017, 46: 154-158.
- [10] 顾玉宝, 刘敬霞, 王枫, 等. 中医药治疗脑梗死的临床研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2017, 14: 303-306.
- [11] Shu XJ, Li ZF, Chang YW, et al. Effects of folic acid combined with vitamin B12 on DVT in patients with homocysteine cerebral infarction[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21: 2538-2544.
- [12] 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48: 246-257.
- [13] 徐琳, 张永青, 产芳晓, 等. 高同型半胱氨酸血症的研究进展[J]. 中华保健医学杂志, 2017, 19: 540-542.
- [14] 罗雯媛, 关幸求, 毕佳佳, 等. 深圳青年高同型半胱氨酸血症 MTHFR C677T 基因无创纳米筛查及基因多态性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16: 2063-2066.
- [15] 高长玉, 吴成翰, 赵建国, 等. 中国脑梗死中西医结合诊治指南 (2017)[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38: 136-144.
- [16] 宋广强, 王五洲. 血浆同型半胱氨酸水平与急性脑梗死患者神经功能缺损的关系分析[J]. 临床研究, 2018, 6: 102-104.
- [17] 赵宝华, 张硕锐, 李长明, 等. 叶酸辅助治疗对 H 型高血压患者同型半胱氨酸水平及脑卒中发病率的影响[J]. 中国药业, 2018, 27: 39-41.
- [18] 王国保, 沈群弟, 吕丹萍, 等. 同型半胱氨酸水平与脑梗死患者 MTHFR 基因 C677T 多态性之间的相关性研究[J]. 医学研究杂志, 2017, 46: 154-158.
- [19] 王支发. 叶酸联合维生素 B12 治疗中青年男性脑梗死伴高同型半胱氨酸血症的临床研究[D]. 安徽医科大学, 2017.
- [20] Ansari R, Mahta A, Mallack E, et al. Hyperhomocysteinemia and neurologic disorders: a review[J]. J Clin Neurol, 2014, 10: 281-288.
- [21] 李蕊, 杨柳, 苏明权, 等. MTHFR 基因多态性及血浆同型半胱氨酸水平与心脑血管疾病的相关性分析[J]. 检验医学, 2016, 31: 922-924.
- [22] 李慧, 惠玉芬, 白利芬, 等. 脑梗死患者同型半胱氨酸水平与亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23: 895-898.
- [23] 陈磊, 常荣. 亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 基因多态性的研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8: 113-115.
- [24] 李刚, 赵东刚, 陈少军, 等. 血清同型半胱氨酸与血浆纤维蛋白原在脑梗死诊断中的价值[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12: 463-464.

(本文编辑:王晶)