

文章编号:1003-2754(2019)10-0953-02

中图分类号:R741

## MTHFR 基因多态性与 PSCI 的相关性

梁 娜综述, 王 珊, 刘亚玲审校

**关键词:** 亚甲基四氢叶酸还原酶; 高同型半胱氨酸血症; 卒中后认知障碍**Key words:** MTHFR; Hyperhomocysteinemia; Poststroke cognitive impairment

MTHFR (metbrenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) 即亚甲基四氢叶酸还原酶, 将 5, 10-亚甲基四氢叶酸还原为 5-甲基四氢叶酸, 为同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)代谢、体内嘌呤、嘧啶合成以及 DNA、RNA 和蛋白质的甲基化修饰过程中提供甲基。MTHFR 基因较常见的突变为第四外显子上的 C677T 位点。MTHFR 基因突变的致病机制主要是影响了甲硫氨酸-叶酸的代谢过程, 进一步导致各种神经系统疾病如血管性疾病、卒中后认知障碍(poststroke cognitive impairment, PSCI)、帕金森病(Parkinson disease, PD)、阿尔兹海默病(Alzheimer disease, AD)、偏头痛等的发生。而随着卒中及其相关认知障碍研究结果的陆续发表, 卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)已成为当前国际卒中研究和干预的热点, 因此研究其相关的致病机制及其重要。本文主要综述 MTHFR 与 PSCI 的相关性及其可能的机制, 为 PSCI 的预防提供依据, 为进一步临床研究提供更多思路。

## 1 MTHFR 基因

MTHFR 基因 cDNA 全长 2.2 kb, 定位于染色体 1p36.3, 包括 11 个外显子和 10 个内含子。MTHFR 基因被确定有 14 个罕见的与严重的酶缺乏症相关的变异, 和 1 个常见的与轻度酶缺乏症相关的第四外显子的 C677T 位点变异<sup>[1]</sup>。C677T 位点突变导致胞嘧啶(C)被胸腺嘧啶(T)置换, 使编码的氨基酸由缬氨酸变成丙氨酸, 产生 C/C、C/T、T/T 3 种基因型, 降低了 MTHFR 的热稳定性, 导致该酶在 37 °C 或更高温度下活性降低, C/T 酶活性(中度风险)为正常的 65% 左右; T/T 酶活性(高度风险)活性只是正常的 30% 左右<sup>[2]</sup>。MTHFR 为甲硫氨酸-叶酸代谢过程中的关键酶, 将 5, 10-亚甲基四氢叶酸还原为 5-甲基四氢叶酸, 以维生素 B12 为辅因子, 为 Hcy 转换为甲硫氨酸提供甲基。因此, C677T 位点突变, 使 MTHFR 活性降低, 导致高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)、低甲硫氨酸血症、低 S-腺苷甲硫氨酸血症(s-adenosyl-L-methionine, SAM)、高 5, 10-亚甲基四氢叶酸血症、低 5-甲基四氢叶酸血症等。

## 2 Hcy

Hcy 是一种含硫醇的非必需氨基酸, 在所有细胞中产生, 正常成年人空腹 Hcy 血浆浓度为 5 ~ 15 μmol/L, 超过 15 μmol/L 称为 HHcy, 根据 Hcy 升高的程度人为分为轻度(16 ~ 30 μmol/L)、中度(31 ~ 100 μmol/L)、重度(> 100 μmol/L)<sup>[3]</sup>。MTHFR 基因 C677T 突变主要产生轻中度的 HHcy。据报道, 轻中度 HHcy 主要影响血管, 包括肌细胞增殖、血管壁纤维化、一氧化氮信号受损、过氧化物生成和促凝血反应<sup>[4]</sup>, 主要与成年人的闭塞性血管疾病相关<sup>[5]</sup>。胱硫醚 β 合成酶(cystathionine b-synthase, CBS)缺乏主要产生重度 HHcy, 又称为高胱氨酸尿, 导致儿童和青少年血栓栓塞和血管损害<sup>[5, 6]</sup>。HHcy 是脑卒中和认知障碍的一个强大而独立的危险因素, 并与病理证实的 AD 相关。

## 3 PSCI

脑卒中发病率高、死亡率高、致残率高, PSCI 更是严重影响患者生活质量及生存时间, PSCI 已成为当前国际卒中研究和干预的热点。PSCI 指在卒中这一临床事件后 6 个月内出现达到认知障碍诊断标准的一系列综合征, 强调了卒中与认知障碍之间潜在的因果关系以及两者之间临床管理的相关性。它包括了从卒中后认知障碍非痴呆(post-stroke cognitive impairment no dementia, PSCIND)至卒中后痴呆(post-stroke dementia, PSD)的不同程度的认知障碍<sup>[7]</sup>。

卒中后认知障碍的病因是多因素的, 包括血管因素、基因和环境因素。其中可干预的危险因素有 HCY、HP、DM、高血脂、肥胖、血管硬化、心肌梗死、心衰、房颤及生活方式如吸烟、饮酒、饮食结构、体力活动等。不可干预的危险因素有年龄、教育水平、性别与种族、遗传因素等。PSCI 相关危险因素多, 发生率高, 危害严重。PSCI 在一定范围内可以被预防, 因此研究其可干预的危险因素及针对性的预防, 早治疗是对亟待解决的问题。

## 4 MTHFR 基因突变致 PSCI 的可能机制

4.1 MTHFR 基因多态性与脑卒中 脑卒中危险因素明确。遗传因素可能在不同程度上影响卒中的发生发展。Hcy 是脑卒中的独立危险因素, 而 MTHFR 基因突变主要的代谢异常是 HHcy, Hcy 对血管功能的影响主要有: (1) 损害内皮功能, 减少可诱导的 NO 合成酶; (2) NO 介导的脑血管内皮功能障碍; (3) 导致脑血管屏障渗漏; (4) 诱发血栓形成; (5) 脑血管缺血导致神经元死亡和 tau 蛋白缠结沉积; (6) 影响脂质代谢, 增加胆固醇合成; (7) 减少载脂蛋白 1 的合成; (8) 导致大脑淀粉样血管病<sup>[8]</sup>。国内外关于 677C/T 多态性在缺血性卒中的潜在作用的研究报道了不同的结果, 对这些结果的解释目前尚不清楚。既往一些 Meta 分析表明, MTHFR C677T 变异与缺血性脑卒中之间存在一定的相关性, 且呈分级、剂量依赖关系<sup>[9]</sup>。也有一些 Meta 分析表明, 二者之间无显著相关性。可能与 Hcy 由除了受 MTHFR 影响外, 还受其他基因及叶酸、维生素 B12 等物质有关。

4.2 脑卒中与认知障碍 卒中类型、病变部位、病灶特点及卒中次数等是 PSCI 的相关因素。PSCI 与卒中病灶大小和部位相关, 大致可以分为以下几种类型: (1) 多发梗死型; (2) 关键部位梗死型; (3) 脑小动脉闭塞型(脑小血管病); (4) 脑出血; (5) 混合型。卒中部位在左半球, 病灶为多部位/大面积及再发/复发/多发患者, 其 PSCI 的发生率则显著更高( $P < 0.01$ )<sup>[7]</sup>。因此, 脑卒中与认知障碍相关, 而不

收稿日期:2019-06-11; 修订日期:2019-07-30

作者单位:(河北医科大学第二医院神经内科, 河北 石家庄 050051)

通讯作者:刘亚玲, E-mail:lydoctor@163.com

同类型的脑卒中认知域也不同,与卒中病变部位有关。

4.3 Hcy 与认知障碍 MTHFR 基因突变主要的代谢异常是 HHcy。HHcy 是认知功能损害的一个强大而独立的危险因素,对认知功能的有害影响主要有:(1)NMDA 受体的直接激活导致兴奋性毒性神经元死亡;(2)同型半胱氨酸和半胱氨酸亚磺酸激活 NMDA 受体,通过兴奋性毒性导致神经元死亡;(3)产生超氧化物和活性氧,引起氧化应激;(4)抗氧化酶活性降低;(5) $\beta$ -淀粉样蛋白的形成和沉积;(6)加强  $\beta$ -淀粉样蛋白神经毒性反应;(7)激活 tau 蛋白激酶,如 Cdk5,导致 tau 蛋白缠结沉积;(8)触发神经元的细胞周期,导致缠结形成和细胞死亡;(9)引起 DNA 损伤,限制 DNA 修复,导致细胞凋亡;(10)增加 SAH 抑制甲基化反应,如淀粉样蛋白基因启动子中的 DNA 胞嘧啶甲基化,引起表观遗传效应;(11)抑制 PP2A 活性导致 tau 蛋白缠结沉积;(12)抑制磷脂酰乙醇胺的甲基化;(13)刺激内质网应激反应,导致淀粉样蛋白形成;(14)激活免疫系统;(15)降低儿茶酚胺和其他神经递质的 SAM 依赖合成<sup>[8]</sup>。在病例对照研究中,HHcy 与脑小血管病 (cerebral small vessel disease, SVD) 严重程度呈正相关,血浆总 Hcy 浓度最高患者核磁共振扫描显示融合的白质疏松,表明更严重的 SVD<sup>[4]</sup>,而 SVD 与认知障碍相关。总之, Hcy 能够通过多种机制导致认知功能障碍,表现为视空间技能、记忆、非文字记忆、信息处理速度等认知领域。

4.4 MTHFR 基因多态性与其他代谢产物异常 MTHFR 基因突变主要影响甲硫氨酸-叶酸的代谢过程,导致 HHcy、低甲硫氨酸血症、低 SAM、高 5,10-亚甲基四氢叶酸血症、低 5-甲基四氢叶酸血症等。重度 MTHFR 缺乏症的患者较重度 CBS 缺乏症患者平均 Hcy 低,但神经和血管表现更为明显,提示 Hcy 代谢过程中其他代谢物的异常参与临床表现。轻度 MTHFR 缺乏与各种非血管性疾病呈正相关,如非血管性心脏病、神经管缺陷、大肠癌和精神分裂症/抑郁症。严重的 MTHFR 缺乏症的患者的大脑髓鞘与高 Hcy、低甲硫氨酸血症、低 SAM 或其他代谢物异常有关<sup>[5]</sup>。MTHFR 缺乏而导致的 5,10-甲基四氢叶酸的积累可能与认知异常的发展有关<sup>[5]</sup>。

根据 Dayon 等人的研究,血浆中单碳代谢物的水平预示着认知能力的下降<sup>[8]</sup>。Jun-Hyun Yoo 等人研究结果,在正常 Hcy 组患者中,TT 基因型与 PSCI 不相关;在高 Hcy 组患者中,TT 基因型与 PSCI 显著相关;表明 Hcy 联合 TT 基因型导致 PSCI,进一步暗示了 TT 基因型突变时,除了高 Hcy,其他代谢物的异常参与了 PSCI 的发生<sup>[5]</sup>。综上, MTHFR 导致 PSCI 不仅仅局限于 Hcy,因此临床上检验其他代谢物质及进行相关研究非常必要。

4.5 MTHFR 基因多态性与 AD 痴呆已经成为老年人群致死和致残的主要疾病之一,而阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是痴呆的首要病因。DNA 甲基化在晚发性阿尔茨海默病的发病机制中起重要作用。MTHFR 是 SAM 代谢过程的关键酶,而 SAM 是主要的甲基供体,AD 患者脑脊液中 SAM 水平较低,低 SAM 水平导致 DNA 去甲基化,导致 AD 病理相关基因的过表达,如早老素 (PSEN1) 和  $\beta$  分泌酶 (BACE1)、 $\beta$ -淀粉样前体蛋白 (APP) 裂解酶,增加低甲基化和 A $\beta$ 1-42 沉积<sup>[8]</sup>。此外, MTHFR 基因突变导致 HHcy,而 Hcy 升高被认为是老年人痴呆和认知能力下降的危险因素。

## 5 MTHFR 基因多态性与 PSCI

关于 MTHFR 基因 C677T 位点突变与 PSCI 的相关性的研究相对较少。Pengpeng Jin 等人发现 T 等位基因的频率在血管性痴呆组明显高于对照组,提示 T 等位基因频率升高可能与血管性痴呆发病率有关<sup>[10]</sup>。Chapman 等人发现 MTHFR 基因与血管性痴呆缺乏显著的相关性,可能是样本量不足的原因<sup>[5]</sup>。Jun-Hyun Yoo 等人研究结果表明 MTHFR TT 基因型可能与高 Hcy 共同作用导致血管性痴呆<sup>[5]</sup>。总之, MTHFR 基因 C677T 位点突变与 PSCI 的相关性结果未有权权威的统一结论。

综上所述, MTHFR 基因突变导致 PSCI 的机制主要为 MTHFR 基因突变导致 HHcy,从而通过一系列机制导致脑卒中的发生及认知障碍,除此之外, MTHFR 基因突变影响蛋氨酸及叶酸代谢通路上其他物质的代谢,导致除 Hcy 之外其他代谢物的异常,进一步影响 PSCI 的发生发展。因此,未来 MTHFR 可能是一个强大和独立的预测 PSCI 的因素。

MTHFR 基因突变是否是独立致病或是联合其他危险因素共同致病,尚不清楚。未来的研究应该严格制定研究方案、加大研究对象、完善研究资料、及分层分组研究等。医疗相关机构应该有化验包括同型半胱氨酸、甲硫氨酸、S-腺苷甲硫氨酸、5,10-甲基四氢叶酸、5-甲基四氢叶酸等各种代谢物的能力。除此之外,还可研究 MTHFR 基因及其他基因之间的联合致 PSCI 的机制,及 MTHFR 基因突变与其他危险因素是否有联合致病的可能。未来的研究显然需要充分描述和识别连接 MTHFR 和 PSCI 的关键分子通路。

### [参考文献]

- [1] Liew SC, Gupta ED. Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated disease [J]. *Eur J Med Genet*, 2015, 58(1): 1-10.
- [2] 刘海艳,魏秀娥,荣良群,等. MTHFR C677T 基因多态性对干预 Hcy 后脑梗死复发的影响 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21(16): 1767-1771.
- [3] 吴月姣,刘元飞,雷琦. 高同型半胱氨酸血症与相关疾病关系的研究进展 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21(11): 1161-1165.
- [4] Hainsworth AH, Yeo NE, Weekman EM, et al. Hyperhomocysteinemia and vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID) [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(5): 1008-1017.
- [5] Yoo JH, Choi GD, Kang SS. Pathogenicity of thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase for vascular dementia [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(8): 1921-1925.
- [6] Cohen Aubart F, Sedel F, Papo T. Cystathionine betasynthase and MTHFR deficiencies in adults [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2007, 163(10): 904-910.
- [7] 中国卒中学会,卒中后认知障碍管理专家委员会. 卒中后认知障碍管理专家共识 [J]. *中国卒中杂志*, 2017, 12(6): 519-531.
- [8] Roman GC, Mancera-Paez O, Bernal C. Epigenetic factors in late-onset Alzheimer's disease: MTHFR and CTH gene polymorphisms, metabolic transsulfuration and methylation pathways, and B Vitamins [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 319.
- [9] Stankovic S, Majkic-Singh N. Genetic aspects of ischemic stroke: coagulation, homocysteine, and lipoprotein metabolism as potential risk factors [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2010, 47(2): 72-123.
- [10] Jin P, Hou S, Ding B, et al. Association between MTHFR gene polymorphisms, smoking, and the incidence of vascular dementia [J]. *Asia Pac J Public Health*, 2013, 25(Suppl 4): 57-63.