

MTHFR 基因多态性检测在神经管缺陷干预中的应用

李军¹ 史海龙² 帖红莉³

摘要 大多数育龄妇女增补叶酸被临床证明是预防胎儿神经管缺陷行之有效的方法。但对于携带有 5,10 亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 基因突变的孕妇,采用正常量的叶酸增补,可能是微效甚至无效的。孕前检测发现 MTHFR 基因有突变的育龄妇女,在其孕期采取叶酸加倍量的措施才能起作用。

关键词 MTHFR 基因多态性 神经管缺陷 干预

Detecting MTHFR gene polymorphism in application of intervening neural tube defect

LI Jun¹ SHI Hai-long² SUN Xiao-dong³

ABSTRACT It was clinically testified that supplement of folacin for neural tube defect is efficient for women of childbearing ages. But the supplement of folacin in normal dose for pregnant woman with MTHFR (5,10-methylene tetrahydrofolic acid reductase) gene mutation maybe non-effective. If that case happened before detection in women of childbearing ages, the only method of therapy is adding several times of normal dose.

KEY WORDS MTHFR gene polymorphism Neural tube defect Intervention

我国在所有出生缺陷的围生儿中,神经管缺陷发生率最高,约占缺陷总数的 21%,每年约有 8~10 万名神经管缺陷儿出生。正常人群的平均发生率为 0.7‰。

1 神经管缺陷产前干预已初见成效

神经管缺陷 (Neural tube defects, NTD) 是一组主要包括无脑畸形和脊柱裂等疾病的严重出生缺陷。一般认为人类神经系统的发育是从胚胎期第 3 周开始。先形成神经板,中间凹陷形成神经沟。神经板边缘变高,形成神经褶,逐渐向中间靠拢,最后合并起来形成神经管,此过程一般延续至妊娠后第四周末。在此期间,所能阻碍、干扰正常发育过程的因素(包括遗传与环境两方面)都可使神经管的闭合发生障碍,从而产生神经管缺陷。神经管缺陷最常见的是无脑儿、脑膨出、开放性脊柱裂等^[1]。神经管缺陷的临床后果极为严重。无脑畸形及脊柱裂患儿通常发生流产、死胎、死产、新生儿死亡,部分幸存的脊柱裂病例也往往遗留下严重的终身残疾,给社会、家庭和个人带来沉重的负担。该病发病率为 1/1 000,其中 95% 的 NTD 是偶然发生的,基因和环境因素都可能影响 NTD 的发生。

神经管缺陷 (NTD) 在 20 世纪 90 年代中期前发生率一直居于首位。1986 年为 27.40/万,以后逐步

下降。1996~2000 年的发生率分别为 13.56/万和 11.96/万,其中无脑畸形明显减少,而脊柱裂和脑膨出发生率变化不大。这可能得益于产前超声诊断技术的应用和育龄妇女增补叶酸的结果。同时表明我国各级医院十分重视神经管缺陷的防治工作,并陆续为提高我国人口素质,结合妊娠期保健开展“神经管缺陷”干预项目。

2 MTHFR 基因多态性检测在神经管缺陷一级预防中的作用

近年来,随着分子生物学技术的发展,在叶酸代谢中起关键作用的亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 基因多态性被认为与多种出生缺陷疾病有关,如神经管缺陷、唇腭裂、先天性心脏病和唐氏综合征等。

MTHFR 基因产物是叶酸代谢中的一个关键酶,它将体内的 5,10-二甲基四氢叶酸还原为 5-甲基四氢叶酸,成为体内叶酸的主要活性形式。叶酸在蛋氨酸的代谢中必不可少,它以 5-甲基四氢叶酸形式起作用,将甲基转给同型半胱氨酸 (Hcy) 使其生成蛋氨酸。叶酸水平不足,导致蛋氨酸合成障碍,血中同型半胱氨酸 (Hcy) 堆积,在孕早期干扰神经管闭合^[3]。

人类的 MTHFR 基因位于染色体 1p36.3,整个编码区长 1 980 bp,分子质量 74 kd,其氨基酸序列高度保守。现已发现 MTHFR 基因有多种突变类型,不同的突变类型对 MTHFR 的酶活性和热稳定性产生不同的影响。其中常见的基因多态性主要有

作者单位 1. 陕西中医学院体质与疾病遗传学基础研究室
2. 陕西中医学院 医学生物教研室
3. 陕西咸阳人口与计划生育委员会科技科

C677T 突变、A1298C 突变与 T1059C 突变^[4]。

很多研究都发现 *MTHFR* 基因与神经管缺陷 (NTD) 有关。尽管 *MTHFR* 基因突变频率在不同国家和民族存有差异,但来自不同地区的大量研究均证实母亲 C677T 突变是生育 NTD 儿的遗传风险因素,*MTHFR* 基因 677TT 型为子代发生 NTD 的危险因素之一。有 NTD 生育史的妇女再次生育 NTD 儿的危险增加 10~15 倍,但口服叶酸可预防部分由于基因突变导致的 NTD,证明了遗传和环境因素对 NTD 的共同作用。*MTHFR* 基因 A1298C 突变是第二个与 NTD 发病相关的危险因子。一项来自意大利的研究表明 *MTHFR* 基因 A1298C 杂合子婴儿和母亲分别使 NTD 出生几率升高 1.98 和 2.11 倍,而 CC 纯合子母亲使出生 NTD 儿几率升高 6.23 倍。*MTHFR* 基因 C677T 与 A1298C 复合突变者较 677CC/1298AA 基因型者出生 NTD 儿的几率升高 3 倍^[5]。

对于带有较高新生儿出生缺陷风险的 *MTHFR* 基因型的父母亲而言,目前的研究也发现进行适当的叶酸补充可以降低其子代出生缺陷风险。这就意味着对于 *MTHFR* 的基因多态性检测是有着积极意义的。正是由于 *MTHFR* 的重要作用,国际出生缺陷信息交换所在 1997 年启动了“*MTHFR* project”国际合作项目,主要研究 *MTHFR* 基因多态性与叶酸、NTD 的关系。

3 基于 *MTHFR* 基因检测基础上的出生缺陷干预

针对 *MTHFR* 基因检测了解受检人的遗传体质,对其子代的新生儿出生缺陷疾病易感性进行评

估,为其制定适合她个人的孕期营养摄入方案,帮助孕妇或计划怀孕的女性更好的保证胎儿的生育质量。

通过出生缺陷一级预防,在孕前就尽早发现 *MTHFR* 基因有突变的人,补叶酸就要加倍量于常人才能起作用^[6]。具体措施包括以下部分。① 遗传物质采集,采用取血 (500 μ L-1 mL) 的方式抽取被检测者的染色体,并建立档案分管保存。② 荧光定量的多态性位点检测,采用合适的荧光探针针对 *MTHFR* 多态性位点进行检测分析,目前已有较好的实验基础与探针候选。③ 根据测定结果进行新生儿出生缺陷风险评估,并基于受检者设计合适的营养补充方案。这些措施的适合人群为孕妇,尤其是有不良家族史的孕妇,建议在怀孕初期进行该项检测。另外为计划怀孕的妇女,越早准备将更有利。

参考文献

- [1] 朱慧萍,李竹. 中国人 *MTHFR* 基因多态性与神经管畸形遗传易感性. 遗传, 2000, 22 (4): 236-238.
- [2] 裴丽君,任爱国,朱慧萍,等. 中国南北方人群还原叶酸载体基因多态性分布研究. 中华流行病学杂志, 2004, 25 (6): 499-502.
- [3] 李智文,王丽娜. 同型半胱氨酸代谢与神经管畸形, 国外医学. 卫生学分册, 2002, 29 (5): 269-273.
- [4] 沈芷伊. 围孕期补充叶酸预防胎儿神经管缺陷. 应用预防医学, 2006, S1: 20-22.
- [5] 王刚华,郑梅玲. 同型半胱氨酸代谢相关基因与神经管缺陷的研究进展. 国际遗传学杂志, 2006, 29 (1): 66-69.
- [6] 张淑敏. 叶酸与妊娠. 继续医学教育, 2006, 20 (34): 62-65.

[本文编辑] 谈湧佈