

• 临床医学 •

文章编号: 1002-0217(2019)03-0227-04

皖南地区脑卒中人群亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性特点分析

栾迪¹, 丁言运², 王雅平¹, 许慧芳², 赵守财¹

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 1. 神经内科; 2. 药学部, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的: 分析皖南地区脑卒中人群亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性特点。方法: 从弋矶山医院药剂科获取 2016 年 5 月~2018 年 3 月所有行脑卒中风险基因检测患者的基本信息和检测结果, 排除非脑卒中和非皖南地区患者后进行分组。结果: 皖南地区脑卒中人群中 rs1801133(C677T) 变异率为 67.03%, 其中纯合型变异率为 19.02%。结论: 皖南地区脑卒中人群亚甲基四氢叶酸还原酶基因突变发生率较高。

【关键词】皖南地区; 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶; rs1801133; 基因多态性; 脑卒中

【中图分类号】R 743.3; R 446.5 **【文献标志码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2019.03.006

Analysis on the polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase gene in stroke population in southern Anhui province

LUAN Di, DING Yanyun, WANG Yaping, XU Huifang, ZHAO Shoucai

Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To analyze the polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase gene in stroke population in southern Anhui province. **Methods:** The basic information and test results were retrieved from all patients with stroke risk genes undergone test in the Department of Pharmacy in our hospital between May 2016 and March 2018. Cases of non-stroke and population outside southern Anhui areas were excluded and the eligible cases were included in current study. **Results:** The mutation rate of rs1801133 (C677T) in the stroke population from southern Anhui was 67.03% and the homozygous mutation rate (TT) was 19.02%. **Conclusion:** The incidence of methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation appears higher in stroke patients from southern Anhui areas.

【Key words】 southern Anhui province; MTHFR; rs1801133; gene polymorphism; stroke

脑卒中包括出血性卒中和缺血性卒中, 是中国第一大死亡原因^[1]。5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(5,10-methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)基因定位于常染色体 1p36.3, 编码分子质量为 77 ku 的 MTHFR 作为限速酶参与甲基循环, 当 rs1801133(C677T) 变异型存在时, 编码的 MTHFR 具有热不稳定性, 影响甲基循环从而导致高同型半胱氨酸血症, 而高同型半胱氨酸血症是脑卒中的一个独立风险因素^[2-5]。皖南地区脑卒中人群亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性特点分析尚未见报道。

1 资料与方法

1.1 数据和分组 从弋矶山医院药剂科获取 2016 年 5 月~2018 年 3 月所有行脑卒中风险基因检测患者的基本信息和检测结果, 排除门诊患者, 然后阅读剩余患者的住院病历, 排除非皖南地区和非脑卒中患者, 将患者分为两组: 缺血性脑卒中组和出血性脑卒中组。

1.2 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行统计分析, 群体代表性检测应用 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验。检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

基金项目: 国家自然科学基金项目(81371295); 芜湖市科技惠民计划(2015hm06)

收稿日期: 2018-09-09

作者简介: 栾迪(1989-), 男, 2017 级硕士研究生, (电话) 18712559973, (电子信箱) mazuiluandi@163.com;

赵守财, 男, 副主任医师, 副教授, 硕士生导师, (电子信箱) neurozsc@163.com, 通信作者;

许慧芳, 女, 药师, (电子信箱) xuhuifang0919@163.com, 通信作者。

2 结果

2.1 纳入研究样本的基本特征 本项研究共计纳入 552 例样本, 年龄为(65. 15 ± 13. 34) 岁; 男性 358 例, 女性 194 例, 其中合并高血压病 337 例, 2 型糖尿病 79 例, 心脏病 88 例。缺血性脑卒中组 514 例, 年龄为(65. 43 ± 13. 2) 岁, 男性 332 例, 女性 182 例, 其中合并高血压病 309 例, 2 型糖尿病 76 例, 心脏病 85 例; 出血性脑卒中组 38 例, 年龄(61. 39 ± 14. 78) 岁, 男性 26 例, 女性 12 例, 其中合并高血压病 28 例, 2 型糖尿病 3 例, 心脏病 3 例。

2.2 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验 两组样本基因型均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律见表 1。

表 1 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验

组别	rs1801133(C677T) 基因型			χ^2	P
	野生型	杂合型	纯合型		
缺血性脑卒中实际值	165	248	101	0. 122	> 0. 05
缺血性脑卒中理论值	162. 49	253. 02	98. 49		
出血性脑卒中实际值	17	17	4	0. 000	> 0. 05
出血性脑卒中理论值	17. 11	16. 78	4. 11		

2.3 皖南地区脑卒中人群 rs1801133(C677T) 基因型分布 皖南地区脑卒中患者人群 rs1801133(C677T) 基因型频率如表 2 所示。

表 2 皖南地区脑卒中人群 rs1801133(C677T) 基因型分布

组别	例数	rs1801133(C677T) 基因型 [n(%)]		
		野生型	杂合型	纯合型
出血性脑卒中	38	17(44. 74)	17(44. 74)	4(10. 52)
缺血性脑卒中	514	165(32. 10)	248(48. 25)	101(19. 65)
合计	552	182(32. 97)	265(48. 01)	105(19. 02)

3 讨论

脑卒中病因复杂, 危险因素包括血管性、内分泌性、心源性、代谢性、血液性和不良生活方式等可改变的危险因素, 以及老年、男性、出生时低体质量、种族和家族史等不可改变的危险因素, 脑卒中作为多基因遗传病, MTHFR 是致病基因之一^[6-7]。MTHFR 是叶酸代谢通路的关键酶, 其将体内同型半胱氨酸转化为蛋氨酸从而使血液中同型半胱氨酸保持在较低水平^[2]。rs1801133(C677T) 是 MTHFR 相关基因多态性位点之一, 其杂合型和纯合型变异型表达的亚甲基四氢叶酸还原酶活性仅分别为野生型的 65% 和 30%, 从而导致机体出现高同型半胱氨酸血症^[3]。rs1801133(C677T) 基因多态性是高同型半

胱氨酸血症的强预测因子, 高同型半胱氨酸血症损伤血管内皮功能、增加脑内氧自由基含量、促进血小板聚集以及降低一氧化氮的生物利用度, 是脑卒中发生的重要风险因素之一, rs1801133(C677T) 基因多态性与脑卒中发生可能存在关联^[8]。

与脑卒中相关的基因异常在不同遗传背景的个体中可能并不相同^[9], rs1801133(C677T) 变异频率在不同地域和种族之间亦存在较大差异, T 等位基因在欧洲、南美洲和东亚人中出现频率较高, 而在非洲人中出现频率较低^[10-11]; 欧洲地区 T 等位基因频率由北向南渐进增高, 而中国则是由南向北渐进增高^[12-13]。本研究结果表明皖南地区脑卒中人群 rs1801133(C677T) 变异型频率和 T 等位基因频率结果为出血性脑卒中组低于缺血性脑卒中组, 提示不同类型脑卒中患者发病因素中, rs1801133(C677T) 变异型和 T 等位基因所占权重可能有所差异。

大多数外国族群 rs1801133(C677T) 变异型与缺血性脑卒中发生率之间具有相关性^[14]; 许多文献荟萃分析^[15-16]亦得出 rs1801133(C677T) 变异型增加缺血性脑卒中发生率; 一项纳入 12 390 例缺血性脑卒中患者和 16 274 例对照的荟萃分析研究显示 rs1801133(C677T) T 突变增加至少 30% 缺血性脑卒中发生率^[17]。英国人 rs1801133(C677T) 变异型仅与腔隙性脑梗死具有相关性, 与大动脉性和心源性缺血性脑卒中无相关性^[18]; 在中国人群中, 有研究表明 rs1801133(C677T) 变异型在健康人群和脑卒中患者中存在显著差异^[19-21], rs1801133(C677T) 变异型是缺血性脑卒中危险因素, 但亦有不同意见^[21]。皖南地区人群 rs1801133(C677T) 变异型与缺血性脑卒中发生率是否具有相关性, 尚未见报道。

rs1801133(C677T) 变异导致的高同型半胱氨酸血症损伤脑血管内皮功能, 可能是出血性脑卒中发生的风险因素之一^[8], 瑞典人群的研究显示, 突变纯合型发生出血性脑卒中的风险是野生型的 3. 6 倍。Hu 等^[22]研究发现成都地区汉族人群 rs1801133(C677T) 变异型与出血性卒中发生率之间无相关性, Hu 等又纳入九项中国各地人群研究总计 1030 例脑出血患者和 1474 例对照进行荟萃分析, 得出结论为 rs1801133(C677T) 变异型增加中国人出血性卒中发生率^[22]。皖南地区人群 rs1801133(C677T) 变异型与出血性脑卒中发生率是否具有相关性, 尚未见报道。

rs1801133(C677T) 基因多态性与脑卒中发生是否相关, 学术界尚未有定论, 如新加坡、马来西亚、突

尼斯和波兰等国家人群的研究表明 rs1801133 (C677T) T 等位基因增加脑卒中发生风险^[23-24],而土耳其、赞比亚和巴西等国家人群的研究却表明二者之间无相关性^[25],即便是对同一国家人群的研究,其结果也可能不相一致^[19-21]。导致这些研究结果不一致的原因尚不明确,可能与研究纳入样本量的大小、不同种族遗传背景的不同、研究对象摄入叶酸或维生素 B12 量的多少以及社会经济因素的差异有关。

本研究纳入的脑卒中患者,男性多于女性,中位年龄 65.15 岁,符合其他脑卒中流行病学研究结果,能代表脑卒中人群。罹患脑卒中高风险人群行 MTHFR 基因检测后,对 rs1801133 (C677T) 变异型尤其是 TT 表型的人群执行更为严格的一级预防,如加强戒烟戒酒方面知识的宣教,更为规律稳定地控制血压、血糖和血脂,以及应用维生素 B12、甲钴胺和叶酸以弥补因 rs1801133 (C677T) 变异表型导致的 MTHFR 生物活性降低,可能会降低这部分人群罹患脑卒中的概率,但尚需要大量前瞻性研究来证实。

本研究是一项回顾性研究,研究对象为脑卒中人群,且仅研究了 rs1801133 (C677T) 变异型和 T 等位基因频率,是本研究的不足之处。拟进一步深入研究皖南地区人群 rs1801133 (C677T) 基因型频率以及 T 等位基因频率,进而研究皖南地区人群 rs1801133 (C677T) 变异型或 T 等位基因与脑卒中发生率是否具有相关性。总之,皖南地区 rs1801133 (C677T) 等位基因与脑卒中发生之间的关系,还需要随机对照、前瞻性、大样本的深入研究。

【参考文献】

- [1] 王陇德,王金环,彭斌,等.《中国脑卒中防治报告 2016》概要[J]. 中国脑血管病杂志 2017, 14 (4): 217-224.
- [2] GOYETTE P, SUMNER JS, MILOS R *et al.* Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification [J]. Nat Genet 1994, 7 (2): 195-200.
- [3] FROSST P, BLOM HJ, MILOS R *et al.* A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase [J]. Nat Genet 1995, 10 (1): 111-113.
- [4] SOMARAJAN BI, KALITA J, MITTAL B *et al.* Evaluation of MTHFR C677T polymorphism in ischemic and hemorrhagic stroke patients. A case-control study in a Northern Indian population [J]. J Neurol Sci 2011, 304 (1-2): 67-70.
- [5] KHAN U, CROSSLEY C, KALRA L *et al.* Homocysteine and its relationship to stroke subtypes in a UK black population: the south London ethnicity and stroke study [J]. Stroke 2008, 39 (11): 2943-2949.
- [6] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国脑出血诊治指南(2014) [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(6): 435-444.
- [7] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. 中华神经科杂志 2018, 51 (9): 666-682.
- [8] CHUTINET A, SUWANWELA NC, SNABBOON T *et al.* Association between genetic polymorphisms and sites of cervicocerebral artery atherosclerosis [J]. J Stroke Cerebrovasc 2012, 21 (5): 379-385.
- [9] KELLY PJ, ROSAND J, KISTLER JP *et al.* Homocysteine, MTHFR 677C→T polymorphism and risk of ischemic stroke: results of a meta-analysis [J]. Neurology 2002, 59 (4): 529-536.
- [10] ROSENBERG N, MURATA M, JKEDA Y *et al.* The frequent 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism is associated with a common haplotype in whites, Japanese, and Africans [J]. Am J Hum Genet 2002, 70 (3): 758-762.
- [11] RAI V. methylenetetrahydrofolate reductase c677t polymorphism and recurrent pregnancy loss risk in asian population: a meta-analysis [J]. Ind J Clin Biochem 2016, 31 (4): 402-413.
- [12] WILCKEN B, BAMFORTH F, LI Z *et al.* Geographical and ethnic variation of the 677C > T allele of 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide [J]. J Med Genet 2003, 40 (8): 619-625.
- [13] MAO R, FAN Y, CHEN F *et al.* Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in 13 Chinese ethnic populations [J]. Cell Biochem Funct 2008, 26 (3): 352-358.
- [14] ESCOBEDO J, PAZ-ARAGON E, VEGA-RODRIGUEZ LH *et al.* The methylenetetrahydrofolate reductase C677T (rs1801133) and apolipoprotein A5-4131T > C (rs662799) polymorphisms and anemia are independent risk factors for ischemic stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc 2018, 27 (5): 1357-1362.
- [15] CHEN M, MAO BY, WANG D *et al.* Association between rs1801133 polymorphism and risk of adult ischemic stroke: Meta-analysis based on case-control studies [J]. Thromb Res 2016, 137: 17-25.
- [16] SONG Y, LI B, WANG C *et al.* Association between 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase c677t gene polymorphism and risk of ischemic stroke: a meta-analysis [J]. J Stroke Cerebrovasc 2016, 25 (3): 679-687.
- [17] ABHINAND PA, MANIKANDAN M, MAHALAKSHMI R *et al.* Meta-analysis study to evaluate the association of MTHFR C677T polymorphism with risk of ischemic stroke [J]. Bioinformation, 2017, 13 (6): 214-219.
- [18] RUTTENJACOBS LC, TRAYLOR M, ADIBSAMII P *et al.* Association of MTHFR C677T genotype with ischemic stroke is confined to cerebral small vessel disease subtype [J]. Stroke 2016, 47 (3): 646-651.
- [19] LI A, SHI Y, XU L *et al.* A possible synergistic effect of MTHFR C677T polymorphism on homocysteine level variations increased risk for ischemic stroke [J]. Medicine 2017, 96 (51): e9300.

甲状腺功能亢进症患者胱抑素水平改变的临床意义

孔祥¹ 程艺¹ 袁银莉² 华强¹ 孟祥健¹ 姚新明¹ 王勇¹ 夏礼斌¹

(1. 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 内分泌科, 安徽 芜湖 241001; 2 皖南医学院 临床医学院, 安徽 芜湖 241002)

【摘要】目的: 检测甲亢患者胱抑素 C(CysC) 水平, 分析其改变的临床意义。方法: 测定 69 例甲亢患者和 30 例健康体检者(对照组) CysC、甲状腺功能及其他临床指标, 采用 Pearson 相关及多元回归分析 CysC 与各临床指标间的关联。结果: 甲亢患者血清 CysC 水平(1. 44 ± 0. 26) mg/L 较正常对照组(0. 94 ± 0. 18) mg/L 增高, $P < 0. 05$ 。甲亢患者 CysC 水平与游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4) 和谷草转氨酶(AST) 呈正相关。多元逐步回归表明 FT4 升高是甲亢患者 CysC 水平的独立影响因素($\beta = 0. 359$ $P = 0. 002$)。结论: 甲亢患者 CysC 水平升高, 可反映甲状腺功能状态。

【关键词】甲亢; 胱抑素 C; 甲状腺功能

【中图分类号】R 446. 1; R 581. 1 **【文献标志码】**A

【DOI】10. 3969/j. issn. 1002-0217. 2019. 03. 007

Clinical implications of cystatin C level change in hyperthyroidism patients

KONG Xiang, CHENG Yi, YUAN Yinli, HUA Qiang, MENG Xiangjian, YAO Xinming, WANG Yong, XIA Libin

Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To investigate the clinical implications of cystatin C (CysC) level changes in patients with hyperthyroidism. **Methods:** CysC levels and other clinical indicators were measured in 69 patients with hyperthyroidism and another 30 healthy subjects(control subjects) undergoing physical examination in the corresponding period. Pearson correlation and multiple stepwise linear regression analyses were performed to assess the association of CysC with other clinical indicators. **Results:** Hyperthyroidism patients had higher serum CysC level than that of the control subjects [(1. 44 ± 0. 26) mg/L vs. (0. 94 ± 0. 18) mg/L, $P < 0. 05$]. The level of CysC was positively correlated with that of free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4) and glutamic-oxalacetic transaminase (AST). Multiple linear regression analysis revealed that the elevated FT4 content was an independent factor affecting CysC level in patients with hyperthyroidism ($\beta = 0. 359$, $P = 0. 002$). **Conclusion:** Elevated serum CysC level in hyperthyroidism patients may reflect the thyroid function status.

【Key words】hyperthyroidism; cystatin C; thyroid function

基金项目: 国家自然科学基金项目(81600645); 安徽省自然科学基金项目(1708085MH186); 国家级大学生创新创业训练计划(201810368021)

收稿日期: 2018-12-31

作者简介: 孔祥(1982-), 男, 副教授, 主治医师, 硕士生导师(电话) 13855355876(电子信箱) wnmcyalikx@ sina. com。

[20] MA L, JIANG Y, KONG X, *et al.* Synergistic effect of the MTHFR C677T and EPHX2 G860A polymorphism on the increased risk of ischemic stroke in Chinese type 2 diabetic patients [J]. J Diabetes Res 2017; 2017: 6216205.

[21] LV QQ, LU J, SUN H, *et al.* Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism with ischemic stroke in the Eastern Chinese Han population [J]. Genet Mol Res 2015, 14 (2) : 4161 - 4168.

[22] HU X, TAO C, XIE Z, *et al.* The MTHFR C677T Polymorphism and risk of intracerebral hemorrhage in a Chinese Han population [J]. Med Sci Monitor 2016; 22: 127 - 133.

[23] FEKIH - MARISSA N, MRAD M, KLAI S, *et al.* Methylenetetrahydrofolate reductase (C677T and A1298C) polymorphisms, hyperhomocysteinemia and ischemic stroke in Tunisian patients [J]. J Stroke Cerebrovasc 2013; 22 (4) : 465 - 469.

[24] ZHANG W, WANG Y, BI G. Quantitative assessment of association between rs1801133 polymorphism and susceptibility to stroke [J]. Cell Biochem Biophys 2015; 71 (1) : 85 - 98.

[25] ATADZHANOV M, MWABA MH, MUKOMENA PN, *et al.* Association of the APOE, MTHFR and ACE genes polymorphisms and stroke in Zambian patients [J]. Neurol Int 2013; 5 (4) : e20.