

- [15] Biason-Lauber A, Boehm B, Lang-Muritano M, et al. Association of childhood diabetes mellitus with a genomic variant of Pax4: possible link to β cell regenerative capacity[J]. Diabetologia, 2005, 48(5):900-905.
- [16] Zhang Y, Xiao X, Liu Y, et al. The association of the PAX4 gene with type 1 diabetes in Han Chinese[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2008, 81(3):365-369.
- [17] Howson JM, Walker NM, Smyth DJ, et al. Analysis of 19 genes for association with type 1 diabetes in the Type 1 Diabetes Genetics Consortium families[J]. Genes Immun, 2009, Suppl 1:S74-84.
- [18] Bergholdt R, Brorsson C, Boehm B, et al. No association of the IRS1 and PAX4 genes with type 1 diabetes[J]. Genes Immun, 2009, Suppl 1:S49-53.
- [19] Tokuyama Y, Matsui K, Ishizuka T, et al. The Arg121Trp variant in PAX4 gene is associated with β -cell dysfunction in Japanese subjects with type 2 diabetes mellitus[J]. Metabolism, 2006, 55(2):213-216.
- [20] Gong ZC, Huang Q, Dai XP, et al. NeuroD1 A45T and PAX4 R121W polymorphisms are associated with plasma glucose level of repaglinide monotherapy in Chinese patient with type 2 diabetes[J]. Br J Clin Pharmacol, 2012, impress.
- [21] Chavali S, Mahajan A, Tabassum R, et al. Association of variants in genes involved in pancreatic β -cell development and function with type 2 diabetes in North Indians[J]. J Hum Genet, 2011, 56(10):695-700.
- [22] Nattachet P, Suwattanee K, Napat S, et al. PAX4 mutations in thais with maturity onset diabetes of the young[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(7):2821-2826.
- [23] Jo W, Endo M, Ishizu K, et al. A novel PAX4 mutation in a Japanese patient with maturity-onset diabetes of the young[J]. Tohoku J Exp Med, 2011, 223(2):113-118.
- [24] Dusatkova P, Vesela K, Pruhova S, et al. Lack of PAX4 mutations in 53 Czech MODYX families[J]. Diabet Med, 2010, 27(12):1459-1460.
- [25] Haaland WC, Scaduto DI, Maldonado MR, et al. A-beta-subtype of ketosis-prone diabetes is not predominantly a monogenic diabetic syndrome[J]. Diabetes Care, 2009, 32(5):873-877.
- [26] 周敏, 张英, 张冬梅, 等. PAX4 基因多态性与胰岛自身抗体阳性酮症倾向糖尿病的关系[J]. 中南大学学报, 2010, 35(3):215-221.

(收稿日期:2012-01-08)

• 综 述 •

唐氏综合征发病风险与相关基因多态性研究进展

刘 薇¹综述, 尹志农²审校

(1. 河北医科大学, 河北石家庄 050017; 2. 北京市垂杨柳医院 100022)

关键词:唐氏综合征; 基因多态性; 叶酸; 载脂蛋白 E

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.16.033

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)16-1987-03

唐氏综合征(down syndrome, DS), 又称先天愚型, 是活产胎儿中最常见的染色体异常综合征之一, 其发病率约为 1/650~1/800。患儿通常具有严重的智力发育迟缓和特别明显的组织器官畸形。患儿 21 号染色体呈三体, 21 号染色体基因过表达, 形成 DS 表型。减数分裂时染色体不分离造成配子内有 2 条 21 号染色体, 与正常配子结合形成 3 条 21 号染色体是目前比较认可的发病机制, 其中额外的一条染色体 95% 为母源性的。一般认为高龄孕妇卵子老化可能会引起染色体不分离^[1]。基因多态性检测对多种疾病发病风险的评估具有重要意义^[2-3], 最近一些研究表明, 母体的某些基因变异可能是唐氏综合征的危险因素^[4], 从母体基因水平对唐氏综合征风险进行评估, 对从新的视角探讨唐氏综合征的发病风险具有重要意义, 本文就基因多态性与唐氏综合征发病风险的相关性作一综述。

1 叶酸代谢相关基因多态性与唐氏综合征

叶酸是水溶性 B 族维生素, 其主要的生理功能包括: (1) 为嘌呤核苷酸和胸腺嘧啶核苷酸提供一碳单位, 在 DNA 和 RNA 的合成中起重要作用; (2) 为同型半胱氨酸提供甲基使之转化为 S-腺苷蛋氨酸(S-adenosylmethionine, SAM); 甲基化是维持 DNA 稳定性的决定因素, SAM 是 DNA 甲基化作用最重要的甲基提供者, 因此, 叶酸缺乏可导致 DNA 不稳定。叶酸代谢过程中有亚甲基四氢叶酸还原酶、蛋氨酸合成酶还原酶、

维生素 B₁₂ 转移因子、还原叶酸载体等多种物质参与。其代谢过程中相关基因突变会引起编码的酶的催化活性异常, 影响叶酸代谢过程, 致使同型半胱氨酸水平升高^[5], SAM 生成减少, 导致 DNA 低甲基化, 影响染色体分离及其稳定性。

1.1 MTHFR 基因多态性 5'-10-亚甲基四氢叶酸还原酶(5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) 是叶酸代谢的关键酶, 催化 5, 10-亚甲基四氢叶酸还原为 5-甲基四氢叶酸, 5-甲基四氢叶酸作为甲基供体促进同型半胱氨酸向蛋氨酸转化, 维持血浆同型半胱氨酸正常水平, 并继续生成人体内重要的甲基供体-SAM。

677C→T 为 MTHFR 基因最常见的突变位点, 该突变可使缬氨酸取代 MTHFR 223 位点上的丙氨酸, 导致 MTHFR 活性降低^[6]。有学者等发现北美地区生育唐氏综合征患儿的母亲叶酸代谢异常, 同型半胱氨酸水平升高, 677 位 T 等位基因频率明显增高, 因此提出 MTHFR677 位基因突变引起叶酸代谢异常, 进而引起 DNA 低甲基化, 推之是唐氏综合征的危险因素。此后, 引发了一系列的关于 MTHFR 基因多态性与唐氏综合征发病风险的相关性研究。Sadiq 等^[7]在对约旦生育唐氏胎儿母亲的研究中也认为 MTHFR677T 等位基因是唐氏综合征的危险因素, 然而, 在来自丹麦的研究中却发现 MTHFR677 位基因多态与 DS 风险无关^[8]。

1298A→C 是 MTHFR 基因另一突变位点, 其与唐氏综合

征的相关性也受到了广泛的关注。Meguid^[9]通过将埃及 42 例生育唐氏胎儿的母亲和 48 例生育健康胎儿的母亲作对比发现 MTHFR1298C 等位基因在病例组比例明显增高,是唐氏综合征的危险因素,且认为 1 298 位 C 等位基因对 DS 的影响高于 677 位 T 等位基因。而来自印度的报道则倾向于 MTHFR1289A→C 基因多态与唐氏综合征风险无关^[10]。

1.2 RFC1 基因多态性 还原叶酸载体基因(reduced folate carrier gene, RFC1)编码的还原叶酸载体是组织细胞从血中摄取叶酸的主要载体,使 5-甲基四氢叶酸进入各细胞内代谢。RFC1 基因第 80 位存在 G→A 高频突变,该突变可影响叶酸代谢^[11]。Scala 等^[12]在对 94 例生育唐氏患儿的意大利母亲及 264 例健康对照母亲的研究中发现 RFC1 80GG 基因携带者唐氏综合征风险升高 2.05 倍,是唐氏综合征的危险因素。但来自罗马尼亚的报道并未发现 RFC1 不同基因型在生育 DS 胎儿和生育健康胎儿的母亲中分布存在明显差异,认为 RFC1 80G→A 基因多态性与唐氏综合征的风险无关^[13]。

1.3 MTRR 基因多态性 蛋氨酸合成酶还原酶(methionine synthase reductase, MTRR)是叶酸代谢中另外的关键酶, MTRR 可维持甲硫氨酸合成酶(methionine synthase, MTR)处于还原状态,使 MTR 保持活性, MTR 主要功能是催化同型半胱氨酸向蛋氨酸转化。MTRR 活性正常时可维持细胞内蛋氨酸和四氢叶酸水平及控制血浆同型半胱氨酸浓度。MTRR 基因第 66 位 A→G 突变导致蛋氨酸被异亮氨酸替代, MTRR 活性降低,引起同型半胱氨酸水平升高^[14]。Pozzi 等^[15]对意大利 74 例由于减数分裂异常而生育 DS 胎儿的母亲(实验组)及 184 例未生育 DS 胎儿的母亲(对照组)研究中发现,实验组 MTRR66G 等位基因使唐氏综合征的患病风险增加了 2.21 倍,认为 MTRR66G 等位基因是唐氏综合征的危险因素。

1.4 TC 基因多态性 维生素 B₁₂ 转移因子(transcobalamin, TC)的主要功能是将维生素 B₁₂ 转运到外周组织中参与叶酸代谢过程, TC 基因 776 位存在 C→G 基因突变,野生型 C 等位基因与血浆中 TC 水平正相关,该位点突变可引起高同型半胱氨酸血症^[16]。在一项巴西的报道中发现未生育唐氏患儿的母亲中同时出现 TC776CC 基因型和 MTHFR677TT 基因型的频率明显高于生育唐氏胎儿的母亲,但经 Bonferroni 校正后与唐氏综合征无明显相关性^[17]。

1.5 其他基因多态性 胸苷合酶(thymidylate synthase, TYMS) 丝氨酸羟甲基转移酶(serine hydroxymethyltransferase, SHMT)和二氢叶酸还原酶(dihydrofolate reductase, DHFR)均参与叶酸及一碳单位的代谢,三者与唐氏综合征发病风险的相关性开始受到关注,既往有研究发现 TYMS 和 SHMT 基因多态与 DS 的发病有关^[18-19]。而关于 DHFR 的报道中未发现其基因多态性与 DS 的相关性^[20]。

1.6 叶酸代谢相关基因的联合观察 在众多研究中作者发现单独分析某一基因多态性时可能对唐氏综合征发病风险并无影响,但是联合分析 2 个或 2 个以上基因,联合作用可使唐氏综合征发病风险明显增高。Liao 等^[21]对 60 例中国曾生育过 DS 患儿的年轻母亲及 50 例没有生育过 DS 患儿的年轻母亲的研究中发现, RFC1 80A→G 和 MTR2756A→C 不同基因型在两组分布差异无统计学意义,而对 RFC1-80AA/MTHFR677(CT+TT)的联合作用及 RFC1-80AA/MTR2756AA 的联合作用进行分析时,两组合均可增加唐氏综合征的风险。叶

酸代谢过程中,各关键酶相互影响、相互作用,不同基因之间也存在交互和修饰作用,共同影响叶酸代谢过程,从而对唐氏综合征的发生产生联合作用。

2 ApoE 基因多态性与唐氏综合征

载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE)是血浆中重要的载脂蛋白之一。ApoE 基因有 3 个等位基因:E2、E3 和 E4,共构成 6 种不同的基因型:E2/E2、E3/E3、E4/E4、E3/E4、E2/E3、E3/E4。不同等位基因编码 ApoE 肽链上第 112 位和 158 位氨基酸的核苷酸存在差异,经转录、翻译形成 3 种不同的蛋白异构体。ApoE 参与神经系统发育及组织损伤修复。ApoE E4 等位基因是阿尔茨海默病(alzheimer's disease, AD)的危险因子,同时生育唐氏综合征患儿的年轻母亲患 AD 的风险增高^[22],因而 ApoE 基因多态性与唐氏综合征的风险受到关注。由于 ApoE 特异亚型与微管相关蛋白结合并影响减数分裂时微管功能,而 ApoE4 介导的氧化损伤可加速卵巢的老化,同时激素水平的改变可影响卵巢的代谢,从而改变纺锤体的大小, ApoE4 还可引起动脉粥样硬化和改变卵巢小血管和动脉血管活性,从而影响卵巢的血液供应,从理论上推断 ApoE E4 等位基因的出现与唐氏综合征发病风险有关。Avramopoulos 等^[23]对 188 例非嵌合体唐氏综合征患者及其父母 ApoE 基因多态性进行研究,发现唐氏综合征患者 ApoE 等位基因分布与对照人群无明显差异,父亲的 E4 等位基因频率(17.4%)与对照人群相比明显降低,母亲的 E4 等位基因频率与对照人群无差别,但发现 E4 等位基因是年轻母亲(年龄小于 32 岁)第二次减数分裂染色体不分离的危险因素。然而在另一对西班牙人群类似的研究中并未发现 ApoE E4 与小于 32 岁生育唐氏患儿母亲的第二次减数分裂异常有关,反而发现 ApoE E4 与年龄小于 28 岁的生育唐氏患儿母亲第一次减数分裂异常有关^[24]。对于 ApoE E4 是否会影响唐氏综合征的发生率仍需要对不同人群进行进一步的研究。

3 结 语

随着分子生物学技术的不断发展,对于基因多态性与唐氏综合征发病风险的相关性的研究不断深入,但是由于各基因不同基因型及等位基因的分布存在地域及种族差异,致使基因多态性与唐氏综合征发病风险的相关性尚无统一看法;但是母体基因多态性对 DS 发病的影响是不可忽略的,仍需对不同人群进行大规模的深入研究,以明确母体不同等位基因多态性与唐氏综合征的相关性。值得注意的是不同基因的交互与修饰作用可增加唐氏综合征的发病风险得到了大多数研究者的认可,因此综合分析不同基因多态性的交互与修饰作用对唐氏综合征发病风险的影响应得到重视。目前对于母体基因多态性与唐氏综合征的相关性研究主要集中在叶酸代谢的相关基因上,仍有待发现更多的与唐氏综合征相关的基因多态位点,并且注重发现不同基因之间的联合作用。由于唐氏综合征的是一个多因素导致的疾病,受到年龄、环境及遗传等多种因素的共同影响,在研究过程中要联系年龄、饮食、环境等多种影响因素,综合分析各因素对 DS 的影响,以期对唐氏综合征的产前筛查和预防提供更多可靠的理论依据。

参考文献

- [1] Sherman SB, Freeman EG, Allen, et al. Risk factors for nondisjunction of trisomy 21[J]. Cytogenetic and Genuine Research,

- 2005, 111(3-4):273-280.
- [2] 尹志农, 刘薇, 王俊文. 乙型肝炎感染者血清标志物与 ApoA I-75MSPI 基因多态性的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(2):276-280.
- [3] 莫和国, 尹志农, 王俊文, 等. II b 型高血脂症患者 MTHFR C677T 基因多态性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(1):41-43.
- [4] Brandalize AP, Bandinelli E, Dos Santos PA, et al. Maternal gene polymorphisms involved in folate metabolism as risk factors for Down syndrome offspring in Southern Brazil[J]. Dis Markers, 2010, 29(2):95-101.
- [5] Fredriksen A, Meyer K, Ueland PM, et al. Large-scale population-based metabolic phenotyping of thirteen genetic polymorphisms related to one-carbon metabolism[J]. Hum Mutat, 2007, 28(9):856-865.
- [6] Biselli JM, Goloni-Bertollo EM, Zampieri BL, et al. Genetic polymorphisms involved in folate metabolism and elevated plasma concentrations of homocysteine; maternal risk factors for Down syndrome in Brazil Genet[J]. Mol, Res, 2008, 7(1):33-42.
- [7] Sadiq MF, Al-Refai EA, Al-Nasser A, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms C677T and A1298C as maternal risk factors for Down syndrome in Jordan[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2011, 15(1-2):51-57.
- [8] Kokotas H, Grigoriadou M, Mikkelsen M, et al. Investigating the impact of the Down syndrome related common MTHFR 677C>T polymorphism in the Danish population[J]. Dis Markers, 2009, 27(6):279-285.
- [9] Meguid NA, Dardir AA, Khass M, et al. MTHFR genetic polymorphism as a risk factor in Egyptian mothers with Down syndrome children[J]. Dis Markers, 2008, 24(1):19-26.
- [10] Cyrus C, Padmalatha R, Chandra N, et al. MTHFR Gene variants C677T, A1298C and association with Down syndrome; A Case-control study from South India[J]. Indian J Hum Genet, 2009, 15(2):60-64.
- [11] Joice MB, Daniela B, Vivian FF, et al. A80G polymorphism of reduced folate carrier 1 (RFC1) and C776G polymorphism of transcobalamin 2 (TC2) genes in Down's syndrome etiology[J]. Sao Paulo Med J, 2008, 126(6):329-332.
- [12] Scala I, Granese B, Sellitto M, et al. Analysis of seven maternal polymorphisms of genes involved in homocysteine/folate metabolism and risk of Down syndrome offspring[J]. Genet Med, 2006, 8(7):409-416.
- [13] Neagos D, Cretu R, Tutulan-Cunita A, et al. RFC - 1 gene polymorphism and the risk of down syndrome in romanian population [J]. Maedica (Buchar), 2010, 5(4):280-285.
- [14] Zeng W, Liu L, Tong Y, et al. A66G and C524T polymorphisms of the methionine synthase reductase gene are associated with congenital heart defects in the Chinese Han population[J]. Genet Mol Res, 2011, 10(4):2597-2605.
- [15] Pozzi E, Vergani P, Dalprà L, et al. Maternal polymorphisms for methyltetrahydrofolate reductase and methionine synthetase reductase and risk of children with Down syndrome[J]. Am J Obstet Gynecol, 2009, 200(6):636. e1-6.
- [16] Hsu FC, Sides EG, Mychaleckyj JC, et al. Transcobalamin 2 variant associated with poststroke homocysteine modifies recurrent stroke risk[J]. Neurology, 2011, 77(16):1543-1550.
- [17] Fintelman-Rodrigues N, Corrêa JC, Santos JM, et al. Investigation of CBS, MTR, RFC-1 and TC polymorphisms as maternal risk factors for Down syndrome[J]. Dis Markers, 2009, 26(4):155-161.
- [18] Coppedè, Grossi E, Migheli F, et al. Polymorphisms in folate metabolizing genes, chromosome damage, and risk of Down syndrome in Italian women; identification of key factors using artificial neural networks[J]. BMC Medical Genomics, 2010, 24(3):42.
- [19] Marucci GH, Zampieri BL, Biselli JM, et al. Polymorphism C1420T of Serine hydroxymethyltransferase gene on maternal risk for Down syndrome[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(3):2561-2566.
- [20] Cristiani CM, Joice MB, Bruna LZ, et al. 19-base pair deletion polymorphism of the dihydrofolate reductase (DHFR) gene; maternal risk of Down syndrome and folate metabolism[J]. Sao Paulo Med J, 2010, 128(4):215-218.
- [21] Liao YP, Bao MS, Liu CQ, et al. Folate gene polymorphism and the risk of Down syndrome pregnancies in young Chinese women [J]. Heredity, 2010, 32(5):461-466.
- [22] Schupf N, Kapell D, Lee JH, et al. Increased risk of Alzheimer's disease in mothers of adults with Down's syndrome[J]. Lancet, 1994, 334(8919):353-356.
- [23] Avramopoulos D, Mikkelsen M, Vassilopoulos D, et al. Apolipoprotein E allele distribution in parents of Down's syndrome children[J]. Lancet, 1996, 30(347):862-865.
- [24] Ezquerrea M, Ballestaa F, Queralt R, et al. Apolipoprotein E e4 alleles and meiotic origin of non-disjunction in Down syndrome children and in their corresponding fathers and mothers[J]. Neuroscience Letters, 1998, 248(1):1-4.

(收稿日期:2012-01-02)

(上接第 1982 页)

- 法测定血清胱抑素 C 的探讨[J]. 天津医科大学学报, 2008, 14(2):195-196.
- [6] Knight el, Verhave JC, Spiegelman D, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement[J]. Kidney Int, 2004, 65(4):1416-1421.
- [7] 刘爱兵, 李玲, 李红梅, 等. 北京地区健康人血浆胱抑素 C 水平及参考区间[J]. 现代检验医学杂志, 2009, 24(10):116-118.
- [8] 韩平治, 丁进芳, 张翀, 等. 兰州市健康人血清胱抑素 C 浓度参考范围的调查[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(2):176-178.
- [9] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory [J]. Approved guideline. 3rd ed. CLSI document C28-A3, Wayne: Clinical Laboratory standards Institute, 2008.
- [10] Clinical and Laboratory Standards Institute. How to define and determine reference interval in the Clinical Laboratory[S]. C28-A2, CISI, 2000.

(收稿日期:2012-01-12)