

• 论 著 •

同型半胱氨酸及 C677T 基因多态性与妊娠期糖尿病关系分析*

程立子¹, 王冬娥², 叶贵诚², 袁春雷², 彭建明²

(广东省中山市博爱医院: 1. 生殖中心; 2. 检验中心, 广东中山 528403)

摘要:目的 探讨同型半胱氨酸(Hcy)及亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因 C677T 位点多态性与妊娠期糖尿病(GDM)的相关性。方法 以 91 例 GDM 孕妇为 GDM 组, 123 例正常妊娠孕妇为对照组, 检测 MTHFR C677T 基因多态性及血清 Hcy、血糖水平。结果 GDM 组 Hcy 水平高于对照组, Hcy 水平与空腹血糖水平呈正相关($P < 0.05$)。GDM 组与对照组 MTHFR C677T 多态性基因 CC、CT、TT 分布频率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。GDM 组 TT 型基因携带者 Hcy 水平高于 CC 型基因携带者($P < 0.05$)。结论 Hcy 与 GDM 的发生、发展密切相关。MTHFR C677T 基因多态性可能通过影响 Hcy 水平而影响 GDM 的发生、发展。

关键词:同型半胱氨酸; 亚甲基四氢叶酸还原酶; 基因多态性; 妊娠期糖尿病

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.06.007

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)06-0736-02

Association between homocystine and C677T polymorphism with gestational diabetes mellitus*

Cheng Lizi¹, Wang Donge², Ye Guicheng², Yuan Chunlei², Peng Jianming²

(1. Reproductive Medical Center; 2. Department of Medical Laboratory, Bo'ai Hospital, Zhongshan, Guangdong 528403, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between homocystine (Hcy), methylenetetra hydrofolate reductase (MTHFR) C677T and gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** A total of 91 GDM cases (GDM group) and 123 cases with normal pregnancy (control group) were detected for the C677T polymorphism of MTHFR and serum levels of Hcy and glucose. **Results** Serum Hcy level in GDM group was remarkable higher than that of control group ($P < 0.05$). Hcy level was positively correlated with fasting plasma glucose ($P < 0.05$). The genotype frequencies (CC, CT, TT) of MTHFR C677T in GDM group and control group were with significantly difference ($P < 0.05$). Hcy was significantly higher in women with C677T TT genotype than those with CC genotype ($P < 0.05$). **Conclusion** Hcy could be related to GDM. The mutation of MTHFR might affect serum Hcy level, and be involved in the occurrence and development of GDM.

Key words: homocystine; methylenetetra hydrofolate reductase; polymorphism; gestational diabetes mellitus

妊娠期糖尿病(GDM)是指在妊娠期间首次发现或发生的糖代谢紊乱,是妊娠期常见的并发症,严重影响胎儿发育和母亲健康,其病因尚不明确。有研究显示 GDM 患者同型半胱氨酸(Hcy)水平高于正常妊娠者,提示 Hcy 可能与 GDM 发生、发展有关,但尚存较大争议^[1]。Hcy 浓度除受营养因素影响外,还受遗传因素的影响。亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)是调节叶酸代谢的关键酶,C677T 是其常见的突变位点,基因多态性改变可降低酶活性而导致 Hcy 水平升高。C677T 多态性改变是否可增加 GDM 发病风险,暂未见报道。本研究分析了血清 Hcy 水平及 MTHFR C677T 基因型分布情况,探讨了其与 GDM 的关系,旨在为 GDM 的防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年于广东省中山市博爱医院接受产检的孕妇 214 例,孕 24~28 周,排除妊娠前糖尿病、高血压、肝肾疾病等病史。GDM 诊断参照国际糖尿病与妊娠关系研究协会 2011 年发布的相关标准:空腹血糖 5.1 mmol/L,服用 75 g 葡萄糖后 1 h 血糖 10.0 mmol/L,2 h 血糖 8.5 mmol/L,符合任意一项即诊断为 GDM。214 例孕妇分为 GDM 组 91 例,年龄(28.59 ± 4.50)岁,正常妊娠孕妇(对照组)123 例,年龄(28.15 ± 4.09)岁。

1.2 方法

1.2.1 基因检测 采用棉拭子采集受检者口腔黏膜上皮细胞,DNA 提取采用硅胶吸附法,基因多态性检测采用荧光定量聚合酶链反应,仪器及试剂购自美国 ABI 公司。

1.2.2 Hcy 及血糖检测 受试对象禁食 12 h 后次晨空腹采集静脉血 2 mL 用于检测血清 Hcy 和空腹血糖;服用 75 g 葡萄糖后,分别于 1、2 h 采集静脉血检测血糖水平;所有检测在抽血后 1 h 内完成。检测仪器采用德国西门子公司 AD-VIA2400 全自动生化分析仪。Hcy 检测采用酶循环法,试剂购自浙江伊利康公司。血糖检测采用己糖激酶法,试剂购自上海科华公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为比较差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GDM 组与对照组 Hcy 水平比较 GDM 组、对照组 Hcy 水平分别为(8.93 ± 1.54)、(4.35 ± 1.64) $\mu\text{mol/L}$,GDM 组 Hcy 水平高于对照组($t = 7.244, P < 0.05$)

2.2 Hcy 与空腹血糖相关性分析 Hcy 与空腹血糖呈正相关,相关系数为 0.488($P < 0.05$)。

2.3 MTHFR C677T 基因频率及等位基因频率分布比较

* 基金项目:广东省中山市科技计划资助项目(20102A131)。 作者简介:程立子,女,主管技师,主要从事辅助生殖及生殖医学实验研究。

两组间基因型频率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),等位基因频率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 MTHFR C677T 基因频率及等位基因频率分布[n(%)]

组别	n	基因频率			等位基因	
		CC	CT	TT	C	T
GDM 组	91	51(56.0)	30(33.0)	10(11.0)	132(72.5)	50(27.5)
对照组	123	70(56.9)	50(40.7)	3(2.4)	190(77.2)	56(22.8)
χ^2	—	7.127			1.245	
P	—	0.028			0.265	

—:表示无数据。

2.4 不同基因型患者 Hcy 水平比较 TT 型基因携带者 Hcy 水平为(9.69±0.94)μmol/L,高于 CC 型基因携带者(8.69±1.51)μmol/L, $t=2.733, P < 0.05$;CT 型基因携带者 Hcy 水平为(9.10±1.67)μmol/L,与 CC 型基因携带者比较差异无统计学意义($t=1.089, P > 0.05$)。

3 讨论

3.1 Hcy 与 GDM 相关性 Hcy 是蛋氨酸代谢的中间产物,在体内主要有 3 种代谢途径。(1)再甲基化途径:Hcy 接受 5-甲基四氢叶酸提供的甲基,重新合成蛋氨酸,该过程需叶酸和维生素 B₁₂ 的辅助。(2)转硫化途径:Hcy 在维生素 B₆ 辅助下,转化为半胱氨酸,最终形成丙酮酸、硫酸和水。(3)细胞内 Hcy 释放到细胞外:细胞内蛋氨酸水平过高时,Hcy 可直接释放到血液循环中。

过往研究表明,Hcy 可能与 GDM 的发病有关,但结论仍颇有争议。Aroni 等^[2]发现,糖尿病患者 Hcy 水平明显升高;孙亚惠^[3]的研究证实,GDM 患者 Hcy 水平明显高于正常妊娠者。本研究结果显示,GDM 患者 Hcy 水平高于正常妊娠者,且 Hcy 水平与空腹血糖水平呈正相关($P < 0.05$),与上述研究结果相符,说明血清 Hcy 水平与 GDM 关系密切,Hcy 可作为 GDM 病情监测的指标,反映血糖控制情况。也有学者持不同观点。黄翠波^[4]的研究显示,GDM 患者 Hcy 水平与正常妊娠者比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。各研究结论不一致,可能与样本数量、环境和遗传因素等有关,尚待进一步证实。

GDM 患者 Hcy 水平升高的原因尚不明确,可能为:(1)GDM 患者血糖升高,引起过度排尿,使得叶酸、维生素 B₁₂ 和维生素 B₆ 等排泄增多,影响 Hcy 代谢,Hcy 在体内蓄积;(2)妊娠期母体和胎盘分泌抗胰岛素激素增加,胰岛素抵抗引起 Hcy 水平升高,而 Hcy 水平升高又通过抑制 B 细胞分泌胰岛素而导致血糖水平升高。两者互为因果,互相影响,因此 Hcy 水平升高可能是促进 GDM 发生、发展的病理基础^[5-6]。Hcy 水平升高可导致妊娠高血压、神经管畸形、唐氏综合征等妊娠相关疾病发病率增加^[7]。补充叶酸是降低 Hcy 水平的有效方法^[8]。因此,GDM 患者除应及早进行血糖干预外,还应补充叶酸以降低 Hcy 水平,避免不良妊娠结局的发生。

3.2 C677T 基因多态性与 Hcy 及 GDM 相关性 Hcy 水平主要受营养和遗传两方面因素的影响。MTHFR 基因突变引起的基因缺陷或酶活性降低是导致 Hcy 升高的重要原因^[9]。

MTHFR 是参与 Hcy 代谢的关键酶,可催化 5,10-亚甲基四氢叶酸转化为 5-甲基四氢叶酸,后者可促进 Hcy 转化为蛋氨酸。MTHFR 基因有多种突变类型,以 C677 位点突变最为多见。James 等^[10]以分娩过唐氏综合征患儿的女性和 50 例未生育过唐氏综合征患儿的女性为研究对象进行了研究,结果显示 C677 基因 CT 杂合型突变可使酶活性下降 35%,TT 纯合型突变更可使酶活性下降 70%。酶活性降低可导致 Hcy 向蛋氨酸转化受阻,使 Hcy 在体内蓄积而升高^[11]。本研究发现,GDM 患者与正常妊娠者 C677T 基因型分布差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 C677T 多态性可能是 GDM 遗传危险因素。进一步分析显示,TT 型基因携带者 Hcy 水平明显高于 CC 型基因携带者($P < 0.05$),证实基因多态性改变可显著影响 Hcy 水平,MTHFR C677T 基因多态性可通过影响血清 Hcy 水平而与 GDM 相关。

综上所述,Hcy 与 GDM 密切相关,MTHFR C677T 基因多态性可能通过影响 Hcy 水平而影响 GDM 的发生、发展。因此,检测 MTHFR C677T 基因多态性有助于早期个性化干预 Hcy 水平,进而干预 GDM 的病程进展。

参考文献

- [1] 罗嘉,李倩晖,卢钺成,等.妊娠期糖尿病患者血同型半胱氨酸水平及其相关性研究[J].中国妇幼保健,2012,27(7):980-982.
- [2] Aroni K, Ioannidis E, Voudouris S, et al. Homocysteinemia-associated anetoderma, in a young woman with anorexia nervosa history [J]. Int J Dermatol, 2011, 50(3): 343-345.
- [3] 孙亚惠.妊娠期糖尿病患者同型半胱氨酸水平与脂联素水平的关系[J].中国妇产科临床杂志,2014,15(3):247-248.
- [4] 黄翠波.血清超敏 C 反应蛋白和同型半胱氨酸检测在妊娠期糖尿病中的意义[J].国际检验医学杂志,2012,33(24):3062-3063.
- [5] 林少荣,郑春毅,陈龙峰,等.高同型半胱氨酸与糖尿病的相关性探讨[J].国际检验医学杂志,2015,36(23):3062-3063.
- [6] 胡璟,苏珂,彭鹰.血清同型半胱氨酸和胱抑素 C 与妊娠糖尿病的相关性分析[J].国际检验医学杂志,2013,34(12):1616-1617.
- [7] 安慧芳,尚禹,李楠,等.血浆同型半胱氨酸水平与妊娠相关性疾病关系的研究进展[J].中国慢性病预防与控制,2010,18(1):104-106.
- [8] Li X, Jiang J, Xu M, et al. Individualized supplementation of folic acid according to polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), methionine synthase reductase (MTRR) reduced pregnant complications[J]. Gynecol Obstet Invest, 2015, 79(2):107-112.
- [9] 邓旭,贾得志.血同型半胱氨酸检测的临床意义[J].检验医学与临床,2013,10(15):2037-2039.
- [10] James SJ, Pogribna M, Pogribny IP, et al. Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for down syndrome[J]. Am J Clin Nutri, 1999, 70(4):495-501.
- [11] Mandaviya PR, Stolk L, Heil SG. Homocysteine and DNA methylation: a review of animal and human literature [J]. Mol Genet Metab, 2014, 113(4):243-252.