

• 综述 •

MTHFR 基因多态性及血浆 HCY 水平与深部脑白质缺血的关系

杜亚强 综述 刘连祥 审核

【中图分类号】R816.1; R811.5 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2003)03-0223-03

近年来,随着血浆同型半胱氨酸(HCY)浓度检测水平的提高和分子生物学技术的进展,越来越多的研究表明,由 HCY 的代谢异常导致的高同型半胱氨酸血症是动脉粥样硬化和血栓形成等心脑血管疾病发病的独立危险因素。同型半胱氨酸的代谢约 50% 的 HCY 的甲基供体,由 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)催化 5,10-亚甲基四氢叶酸而产生^[1]。血浆 HCY 水平升高主要与 MTHFR C677T 突变有关,而 MTHFR 基因多态性与皮下层梗死综合征相关^[2]。本文就 MTHFR 基因多态性及血浆 HCY 与深部脑白质缺血的关系作一简述。

同型半胱氨酸的代谢

在体内,同型半胱氨酸是体内氨基酸代谢的正常中间产物^[1,3],是一种内源性代谢物质,蛋氨酸通过甲基化,S-腺苷甲硫氨酸等一系列反应变成 S-腺苷同型半胱氨酸,生成的同型半胱氨酸的 50% 在蛋氨酸合成酶的作用下,以 VitB₁₂ 为辅因子,以 N⁵-甲基四氢叶酸还原酶作为辅酶为甲基供体,发生甲基化,

重新合成蛋氨酸,而这一反应中的甲基供体是由 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)催化 5,10-亚甲基四氢叶酸而产生。另外约 50% 的 HCY 则在胱硫醚-β-合成酶(CBS)的催化下,与丝氨酸缩合形成胱硫醚,这一反应中 VitB₆ 以 5-磷酸-吡哆醇的形式参与 CBS 的活化,因此,MTHFR 活性及 CBS 活性的降低,可使体内的 HCY 蓄积,产生高 HCY 血症^[4]。

同型半胱氨酸诱发血管病变可能机理

同型半胱氨酸通过影响血管内皮细胞的结构和功能,血管平滑肌细胞及血液凝固系统而引起动脉粥样硬化和血栓形成,从而导致了血管病变的产生,加速血管病变的进展。

北京医科大学心血管研究所和中国医学科学院阜外心血管病研究所研究,发现和证明了高同型半胱氨酸可通过细胞内外浓度递度和 Transporter 被动或主动地运转至细胞内,直接或间接氧化产生 O₂⁻,H₂O₂ 和氢氧根,产生氧化应激反应,引起内皮细胞和内质网损伤,使内皮细胞脱落,ATP 和 NAD 丧失,产生脂质过氧化,形成氧化型 LDL(OX-LDL),影响有一氧化氮合酶的表达,使 NO 合成减少并促进 NO 降解,使血管舒张反应降低^[5]。美国学者 Fanapour 等^[3]也提出同样的 2 种假说解释同

作者单位:050051 石家庄,河北省人民医院影像中心
作者简介:杜亚强(1974~),女,河北邯郸人,医师,硕士。主要从事中枢神经影像学诊断工作。

- 13 Nie D, Lamberti M, Zacharek A, et al. Thromboxane A₂ regulation of endothelial cell migration, angiogenesis, and tumor metastasis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2000, 267(1): 245-251.
- 14 Jimenez B, Volpert OV, Crawford SE, et al. Signals leading to apoptosis-dependent inhibition of neovascularization by thrombospondin 1[J]. Nat Med, 2000, 6(1): 44-48.
- 15 Fortier AH, Nelson BJ, Grella DK, et al. Antiangiogenic activity of prostate-specific antigen[J]. J Natl Cancer Inst, 1999, 91(19): 1635-1640.
- 16 Brekken RA, Overholser JP, Stastny VA, et al. Selective inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor 2 (KDR/Flk-1) activity by a monoclonal anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice[J]. Cancer Res, 2000, 60(18): 5117-5124.
- 17 Konb HL, Hecht D, Song W, et al. Regional suppression of tumor growth by invivo transfer of a cDNA encoding a secreted form of the extracellular domain of the flk-1 vascular endothelial growth factor receptor[J]. Hum Gene Ther, 1998, 9(6): 823-833.
- 18 Skopinska Rozewska E, Sommer E, Demkow U, et al. Screening of angiogenesis inhibitors by modified tumor-induced angiogenesis (TIA) test in lung cancer[J]. Roczn Akad Med Białymst, 1997, 42(suppl): 287-296.
- 19 Sheu JR, Fu CC, Tsai ML, et al. Effect of U-995, a potent shark cartilage-derived angiogenesis inhibitor, on anti-angiogenesis and anti-tumor activities[J]. Anticancer Res, 1998, 18(6A): 4435-4441.

- 20 Skopinska Rozewska E, Piazza GA, Sommer E, et al. Inhibition of angiogenesis by sulindac and its sulfone metabolite (FGN-1): a potential mechanism for their antineoplastic properties[J]. Int J Tissue React, 1998, 20(3): 85-89.
- 21 Yatsunami J, Tsuruta N, Fukuno Y, et al. Inhibitory effects of roxithromycin on tumor angiogenesis, growth and metastasis of mouse B16 melanoma cells[J]. Clin Exp Metastasis, 1999, 17(2): 119-124.
- 22 Kennel SJ, Boll R, Stabin M, et al. Radioimmunotherapy of micrometastases in lung with vascular targeted 213Bi[J]. Br J Cancer, 1999, 80(1-2): 175-184.
- 23 Basaki Y, Yonekura K, Chikahisa L, et al. Anti-angiogenic activities of UFT and its metabolites, GHB and GBL, in the dorsal air sac (DAS) model in mice[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2000, 27(1): 93-98.
- 24 Bagheri Yarmand R, Kourbali Y, Rath AM, et al. Carboxymethyl benzylamide dextran blocks angiogenesis of MDA-MB435 breast carcinoma xenografted in fat pad and its lung metastases in nude mice[J]. Cancer Res, 1999, 59(3): 507-510.
- 25 Wang G, Dong Z, Xu G, et al. The effect of antibody against vascular endothelial growth factor on tumor growth and metastasis[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 1998, 124(11): 615-620.

(2002-05-30 收稿)

型半胱氨酸的致病性。它能损害血管内皮细胞的内表面,使斑块形成;同时,它妨碍血管舒张作用使 NO 从内皮中分离出来,另外,已发现同型半胱氨酸可促使血管平滑肌的肥大,这 2 种作用导致血管闭塞,引发梗死。

高同型半胱氨酸血症形成因素

高同型半胱氨酸有证实作为诸如冠状动脉疾病、脑动脉疾病和静脉血栓等动脉粥样硬化和血栓症的一种独立危险因素。目前,国内外已证明了 MTHFR 的 C677T 是最常见的突变,并由此分为 TT、CT 和 CC 三型,在正常都有这些无意突变,其中 CC 型(野生型)最高,CT 型(杂合型)其次,TT 型(纯合型)最少。并初步发现 TT 型突变对 MTHFR 酶活性影响最大,酶活性越低,血浆同型半胱氨酸水平越高。在心脑血管病 TT 型的比例较正常人大为升高,或许与这些疾病的高同型半胱氨酸血症的形成有关。因此提出 MTHFR 的纯和子突变可能是产生高同型半胱氨酸血症,诱发心脑血管病的一个危险因子^[5]。

东京大学医学院 Hiroki Kurihara 教授等^[6]对日本患有脑卒中的 256 例和正常对照组 325 例进行研究,发现亚甲基四氢叶酸还原酶基因在 677 位发生突变(碱基 T 置换碱基 C,由其编码的氨基酸也由缬氨酸 V 代替了丙氨酸 A)的比率分别是 45% 和 32%,病例组 256 例中其 TT 型占 21%,CT 型占 47%,CC 型 31%,对照组 325 例中其 TT 型占 10%,CT 型占 43%,CC 型 47%。说明脑卒中患者的 MTHFR 的 TT 基因突变比例(21%)明显高于正常对照人群(10%)。MTHFR 的 TT 基因突变型是促使老年人脑卒中之一危险因素。

Yashitomo 等^[2]对 147 例静止性脑梗死(SBI)、74 例有症状皮层下梗死综合征(SSI)及 214 例正常对照组进行研究,发现 74 例患 SSI 的 TT 型为 24%,108 例 SBI 的 TT 型为 10%,正常组为 15%,说明 MTHFR 的基因型仅与有症状的皮层下梗死综合征(SSD)有关,与静止性脑梗死(SBI 无症状性脑梗死)无关。

然而,有些学者在该方面研究提出异议,否定上述结论。Zuliani 和 Rivka 等^[7,8]学者在研究 MTHFR 基因多态性与血管性痴呆之间的关系上都得出 MTHFR 基因在 677 位发生 C $\rightarrow$ T 突变与脑血管病和血管性痴呆无直接联系的结论。同样,Hugh 等^[9]学者在研究 MTHFR 基因多态性、血浆半胱氨酸与脑血管疾病间关系,发现 MTHFR 基因多态性与血浆同型半胱氨酸之间存在密切关系,并没发现缺血性脑血管疾病与 MTHFR 基因多态性之间的关系。

深部脑白质缺血

1. 深部脑白质缺血的发病机制与病理改变

深部脑白质缺血曾被称为皮层下动脉硬化性脑病(Binswanger's 病),1894 年由 Binswanger 首先报道,是小动脉供血不足所致的脑深部白质变性,认为是非典型性动脉硬化所致,称“皮质下慢性进行性脑炎”。1902 年 Alzheimer, Nissl 和 Olszewski 先后对本病的病理学改变进行了更改和补充,命名为“皮质下动脉硬化性脑病(SAE)”。然而这一名词未能正确反映所看到的组织学改变,且过高地估计了临床意义。在 MR 上深部脑

白质缺血主要表现为 T₂WI 上的高信号,但对于 T₂WI 上所看到的这些高信号的正确名词描述尚未统一。然而可以确定各种组织学改变在 MR 上所显示的高信号为非特异性病灶。因此,非特异名词较适合,如深部白质缺血或老年性白质高信号^[10]。

慢性高血压、脑动脉硬化是本病的原因之一^[11]。其主要病因是大脑半球深部脑白质长穿支动脉透明质变性,管壁中层增厚,弹力组织变性及血管周围间隙的扩大,结果造成半卵圆中心及室旁脑白质局限性或弥散性脱髓鞘和坏死,并见多数较小囊性脑白质梗死^[12]。大脑白质是皮层长髓支和白质深穿支供血的交界区,其间吻合少,由于长期高血压和动脉硬化致动脉管壁肥厚,管腔狭窄,脑血流减少,脑穿支动脉末梢端血流灌注低下,白质血管广泛变性,引起上述脑血管境界区病损,致病变周围和半卵圆中心白质慢性进行性缺血,神经纤维脱髓鞘,甚至导致深部多发腔隙梗死,而皮质支供血的“U”形纤维和脑皮质相对保留,形成特异的深部脑白质缺血病理模式^[12]。故此深部脑白质缺血的病理改变常伴有多发性脑梗死(特别是腔隙性脑梗死)病灶。

除此以外脑动脉硬化症病理还包括脑小动脉的硬化和由此而产生的继发性脑实质损害。皮质下白质中有由小动脉硬化缺血所引起的灶性软化区称为皮质下脑病(binswanger subcortical encephalopathy)。基底节部可见许多小囊腔,系由脑组织缺氧软化吸收的结果(腔隙状态)。弥散性脑小动脉硬化时,动脉外膜变性增生而整个血管可呈纤维化。血管壁内弹力层增厚,胶原纤维增多,而致内膜粗糙,并伴有附近脑组织的坏死和变性。微动脉中层的纤维化,管壁增厚导致管腔缩小或闭塞。脑组织中神经细胞数目减少,并有弥散性的神经细胞缺氧性改变,细胞体变小、皱缩,染色变浓,轴突变细或断裂,直到神经细胞死亡等。此一系列变化以大脑皮质小动脉周围最先出现,皮质小血管周围常出现软化灶,苏木紫伊红染色早期常呈无色透明区,构成袖套现象,内有许多棒状小胶质细胞的增生;后期萎缩形成胶质疤痕,此类改变逐渐增多,弥漫遍及整个皮质,就形成脑萎缩^[13]。

2. 深部脑白质缺血的影像学表现

深部脑白质缺血是针对一些长期有高血压和白质疏松且伴多发性腔隙性硬死及深部白质小梗死的独特神经影像学改变的老年人。CT 表现为:①脑室周围及半卵圆中心白质呈大致对称性低密度(WMLA),低密度区边缘模糊,呈月晕状,多位于侧脑室前方或后方,少数位于体部,此为皮质下白质脱髓鞘与微梗死的联合表现。②基底节、内囊、丘脑、半卵圆中心及额顶颞灰质下白质见多发或单发腔隙梗死或软化灶,此为深穿支供血区缺血软化的表现。③不同程度的脑室扩大及脑萎缩,其室管膜面参差不齐,毛糙呈碎片状,为室管膜上皮细胞断裂与破损,深部灰质核团萎缩及白质容积缩小所致。④测量 CT 密度值有助于 SAE 的诊断,白质比灰质密度明显降低提示白质疏松。⑤依据脑室周围低密度区范围,融合程度与脑白质容积之比可分为:轻度低密度区少于白质的 1/4,限于侧脑室前、中、后皮质下白质区可见局灶性、非融合性或部分融合性低密度。重

度低密度区占 1/2 以上,融合成片,贯穿整个白质区^[14]。

目前本病的 CT 表现分型仍为日本学者 GOTO^[15] 分为 3 型: I 型,病变局限于额叶,尤其是额后部; II 型,病变围绕侧脑室体部枕角及半卵圆中心后部; III 型,病变环绕侧脑室,累及整个两侧大脑半球。

MRI 在对比度、分辨率方面明显优于 CT,可明确区分白质和灰质,显示较小的病灶。

常规 MRI 的扫描序列和平面包括常规轴面及冠状面自旋回波序列 (spin echo, SE), 轴面快速自旋回波序列 (fast spin echo, FSE), 横轴面液体衰减反转恢复序列 (fluid attenuated inversion recovery, FLAIR), 显示侧脑室前角、后角及体部周围呈月晕状异常信号影, T₁ 加权像显示为等信号、低信号影, T₂ 加权像为高信号影, FLAIR (水抑制成像) 亦显示为高信号影,系脑白质缺血性脱髓鞘改变,是 MRI 诊断主要依据。

然而,一些常规 MRI 扫描序列无法区别缺血病灶的新、旧程度。近年来韩国 Inha 大学的 Choi 等^[16] 教授利用弥散加权成像序列 (diffusion-weighted MRI DWI) 来检测血管性痴呆 (VAD) 患者的脑缺血病灶,可以敏感的检测出最新发生的缺血病灶。根特大学医院神经科 De Reuck J 等^[17] 教授利用 Cobalt-55 正电子发射体层摄影术在血管病痴呆患者中也可以区别出最新的和陈旧的缺血病灶。

血浆同型半胱氨酸水平与深部脑白质缺血的关系

综上所述,同型半胱氨酸通过影响血管内皮细胞的结构和功能,血管平滑肌细胞及血液凝固系统而引起动脉粥样硬化和血栓形成,从而导致血管病变的产生,使一些大脑半球深部脑白质长穿支动脉变性,导致皮层下深部白质缺血的出现,说明血浆同型半胱氨酸的过高是影响皮层下深部白质缺血的出现主要因素。而 MTHFR 的 C677T 是最常见的突变基因,其 TT 型突变对 MTHFR 酶活性影响最大,酶活性越低,血浆同型半胱氨酸水平越高。在有些专家研究结果中,已得出 MTHFR 基因多态性与老年性脑卒中及脑血管病的发病有相关性。将来的研究重点应放在 MTHFR 基因多态性是否能成为解释皮层下深部白质缺血发病机制的新依据和皮层下深部白质缺血的严重程度与 MTHFR 基因多态性纯合型突变是否密切相关。深部脑白质缺血患者在 MR 影像上异常信号的出现是否与亚甲基四氢叶酸还原酶有关尚未报道。因此,深部脑白质缺血的影像表现和该病严重程度与 MTHFR 多态性纯合型突变能否联系起来,以便进一步探讨临床标识物检测在皮层下深部白质缺血的诊断、治疗和预后的意义。

参考文献

- Finkelstein JD. The metabolism of homocysteine: pathways and regulation[J]. Eur J Pediatr, 1998, 157(suppl 2): 40-44.
- Yoshitomo Notsu. Evaluation of genetic risk factors for silent brain infarction[J]. Stroke, 1990, 20(5): 1881-1886.
- Fanapour PC, Yung B. Hyperhomocysteinemia: an additional cardiovascular risk factor[J]. WM J, 1999, 98(8): 51-54.
- Vilmundur Gudnason. C677T (thermolabile alanine/ valine) polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): its frequency and impact on plasma homocysteine concentration in different european populations[J]. Atherosclerosis, 1998, 136(4): 347-354.
- 李群. 全国高同型半胱氨酸血症与疾病学术研讨会纪要[J]. 中华医学杂志, 1999, 79(6): 406-410.
- Hiroki M, Hiroki K. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and ischemic stroke in Japanese[J]. Arterioscler Thromb Vase Biol, 1998, 18(1): 14.
- Zuliani G, Blé A, Zanca R, Munari MR, et al. Genetic polymorphisms in older subjects with vascular or Alzheimer's dementia[J]. Acta Neurol Scand, 2001, 103(2): 304-308.
- Pollak RD, Pollak A, Ideson M. The C677T Mutation in the Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) gene and Vascular Dementia[J]. J Am Geriatr Soc, 2000, 48(7): 664-668.
- Hughes, Markus, Nadira A, et al. Polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene, homocysteine, and ischemic cerebrovascular disease[J]. Stroke, 1997, 28(4): 1739-1741.
- 杨天祝. 临床应用神经解剖[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2002. 692.
- Bahikian V, Ropper AH. Binswanger's disease: a review[J]. Stroke, 1987, 18(1): 2.
- 高元桂, 蔡幼铨, 蔡祖龙. 磁共振成像诊断学[M]. 北京: 人民军医出版社, 1998. 234.
- 史玉泉. 实用神经病学(第 2 版)[M]. 上海: 科学技术出版社, 1969. 9.
- 李坤成, 张念察. 比较神经影像学[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2002.
- GOTO K, Ishii N, Fukasawa H. Diffuse white matter disease in the geriatric population: a clinical, neuropathological and CT study[J]. Radiology, 1981, 141(7): 687.
- Choi SH, Na DL, Chung CS, et al. Diffusion-weighted MRI in vascular dementia[J]. Neurology, 2000, 54(1): 83-89.
- De Reuck J, Santens P, Strijckmans K, Cobalt-55 positron emission tomography in vascular dementia: significance of white matter changes [J]. J Neurol Sci, 2001, 193(1): 1-6.

(2002-06-27 收稿 2002-08-29 修回)

《放射学实践》增刊征文启事

本刊拟于 2003 年下半年出版增刊一期, 现向全国征文。

征文内容: 有关传统放射学、MR、CT、介入、DSA、腔镜、内镜、远程医疗的诊断、技术、护理、管理及质量控制等方面的专业学术论文, 以及误诊病例分析、特殊或罕见少见病例报道等。征文要求: 1. 征文稿均应书写工整或用打印稿, 图片清晰, 所有图片大小一致, 病变处在纸样图上用箭头标注; 2. 应附有单位介绍信; 3. 投稿前未在公开出版的杂志上发表过; 4. 文章字数一般不超过 4000 字, 超过 2000 字以上的征文稿请附上 300 字以内的结构式中文摘要; 5. 征文稿不管录用与否均不退稿; 6. 信封上务请注明“增刊征文”字样; 7. 截稿日期: 2003 年 9 月 30 日 (E-mail 及软盘投稿)。

(本刊编辑部)