

# 消化系统肿瘤与 MTHFR 基因多态性相关研究

程筱雯, 李洁, 徐元宏

**摘要** 目的 研究消化系统恶性肿瘤患者群体中的亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)编码基因677位点多态性发生频率,并考察性别、年龄和体重指数对消化系统恶性肿瘤患者MTHFR基因遗传多态性发生频率的影响。方法 选取消化系统恶性肿瘤患者42例,取外周血,采用基因芯片的方法检测MTHFR基因多态性,应用单样本Kolmogorov-Smirnov法进行拟合优度检验,运用 $\chi^2$ 检验研究性别对基因型发生频率的影响,运用One-Way ANOVA分别研究年龄和BMI对基因型发生频率的影响。结果 MTHFR C677T的3种不同基因型(野生型CC、突变杂合型CT、突变纯合型TT)在本次研究对象中的优势基因型为CT型( $P < 0.001$ ),而不同性别、年龄和体重指数对基因型的发生频率差异无统计学意义。结论 初步推断,性别、年龄和体重指数可能不是消化系统肿瘤MTHFR基因遗传多态性发生频率的主要影响因素。

**关键词** 消化系统恶性肿瘤; MTHFR; 基因多态性; 性别; 年龄; 体重指数

中图分类号 R 446.9; R 573; R 574

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)05-0782-03  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.05.025

亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)在代谢叶酸的生理过程中发挥着重要作用。MTHFR基因突变会导致机体内环境发生紊乱,包括DNA复制、甲基化修饰等发生异常,MTHFR基因第4外显子的C677T位点的突变是最常见的,是引起编码酶缺乏或活性下降的最常见原因。已有报道<sup>[1-2]</sup>表明由于MTHFR基因C677T突变可导致编码酶活性下降、DNA甲基化异常,从而促进癌症发生。MTHFR基因的多态性与结肠癌、胃癌及肝癌等多种消化系统恶性肿瘤的易感性联系紧密<sup>[2-4]</sup>。该研究旨在了解消化系统恶性肿瘤患者群体MTHFR基因C677T位点的基因多态

性的频数分布差异,并分析年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)对MTHFR基因C677T位点遗传多态性发生频率的影响。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 选取安徽医科大学第一附属医院干部病房外科2016年11月~2017年9月收住院且确诊的消化系统恶性肿瘤患者42例,其中男29例,女13例,年龄44~89岁。

**1.2 标本类型** 外周全血(EDTA-K<sub>2</sub>抗凝)。

**1.3 仪器** 实时荧光定量PCR仪(Roche Cobas z480);芯片杂交仪(上海百傲)。

**1.4 试剂** MTHFR基因型检测试剂盒(上海百傲)。

**1.5 检验方法** 定性PCR+基因芯片法。实验流程严格按试剂盒说明书操作步骤进行。

**1.6 统计学处理** 采用SPSS 20.0软件进行分析,运用单样本Kolmogorov-Smirnov法进行拟合优度检验和频数统计寻找优势基因型,运用 $\chi^2$ 检验研究性别对基因型频率的影响,运用单因素方差分析(One-Way ANOVA)分别研究年龄和BMI对基因型频率的影响。

## 2 结果

**2.1 消化系统恶性肿瘤MTHFR C677T的基因型分布情况** 本研究中检测MTHFR基因677位点的3种不同基因型,结果检出野生型纯合子CC型13例(30.95%),突变杂合子型CT型24例(57.14%),突变纯合子型TT型5例(11.91%);运用单样本Kolmogorov-Smirnov法进行拟合优度检验寻找优势基因型,结果显示 $\chi^2 = 2.469, P < 0.001$ ,说明三种基因型出现频率不服从均匀分布,存在优势基因,对三种基因型进行频数统计显示,CT型为优势基因型,占总数的57.14%。

**2.2 性别、年龄、BMI对MTHFR基因C677T遗传多态性的影响** 运用 $\chi^2$ 检验研究性别对基因型的影响,运用One-Way ANOVA分别研究年龄和BMI对基因型的影响,结果可以认为在本次研究的

2018-01-31 接收

基金项目:国家自然科学基金青年基金(编号:81302150);安徽医科大学第一附属医院国家自然科学基金院内青年培育计划(编号:2012KJ10)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院检验科,合肥 230022

作者简介:程筱雯,女,副教授,主管技师;

徐元宏,男,教授,主任技师,博士生导师,责任作者, E-mail: xyhong1964@163.com

42 例消化道恶性肿瘤患者, MTHFR C677T 的 3 种不同基因型在不同性别、年龄和体重指数的发生频率方面差异无统计学意义, 见表 1。

表 1 不同性别、年龄和 BMI MTHFR 基因型频率分布

项目	性别(n)		年龄	BMI
	男	女	( $\bar{x} \pm s$ )	( $\bar{x} \pm s$ )
CC 型(n=13)	10	3	64.92 ± 11.72	21.40 ± 2.75
CT 型(n=24)	15	9	63.33 ± 10.33	22.95 ± 2.80
TT 型(n=5)	4	1	56.60 ± 9.04	23.33 ± 2.87
$\chi^2 / F$ 值	1.023		1.125	1.498
P 值	0.632		0.335	0.236

### 3 讨论

MTHFR 是调节叶酸代谢的关键酶, 叶酸代谢障碍会导致 DNA 低甲基化, 而 DNA 的低甲基化则与肿瘤的发生密切相关。MTHFR 基因 677 位点存在遗传多态性: 野生型纯合 CC 型, 突变杂合 CT 型和突变纯合 TT 型, 多项对 MTHFR 基因多态性与人类肿瘤相关性的研究<sup>[5-6]</sup>显示, MTHFR 基因 677 位点的基因多态性与胃癌、结直肠癌等多种消化系统恶性肿瘤的易感性存在密切联系, 不过研究结果却有所不同, 有报道提示高 T677T 基因频率发生食管癌的风险远远高于 C677C 型, 认为 MTHFR T677T 基因型可能是食管癌的一个易感因素, 而另有研究<sup>[7]</sup>认为 MTHFR C677T 基因多态性可能与新疆哈萨克族与汉族食管癌的易感性无关。本次研究中以安徽地区消化系统恶性肿瘤患者为研究对象, 发现 MTHFR 基因 677T 位点的基因型以 CT 型为优势基因型, 且具有统计学意义, 与已有报道不尽相同, 多数研究结果显示 TT 型是癌症患者的主要型别, 同时本研究初步得到的结论是性别、年龄和 BMI 可能不是 MTHFR 基因 C677T 位点基因遗传多态性发生频率的主要影响因素, 出现这种差异, 笔者认为可能与种族和地域的差异有关。接下来的研究方向就是扩大样本量, 建立正常对照以进一步验证本次研究

结果, 同时收集流行病学相关资料, 增加饮食习惯等环境因素分析、对化疗药物敏感性及其患者生存率的分析, 深入研究 MTHFR 基因 677 位点基因多态性与消化系统恶性肿瘤发生的相关性。基因多态性也可能造成不同个体对同一种药物出现不同反应, 所以基因多态性及多基因的联合检测对于制定个体化治疗方案势在必行<sup>[8]</sup>。

精准医疗是未来医学发展的方向, 对基因多态性与疾病的相关性及其机理进行深入研究, 对于不同疾病的预防及个体化治疗均具有重要指导意义。

### 参考文献

- [1] Liew S C, Gupta E D. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases [J]. Eur J Med Genet 2015, 58(1): 1-10.
- [2] Rai V. Evaluation of the MTHFR C677T polymorphism as a risk factor for colorectal cancer in asian populations [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(18): 8093-100.
- [3] Qi X, Sun X, Xu J, et al. Associations between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and hepatocellular carcinoma risk in Chinese population [J]. Tumour Biol. 2014, 35(3): 1757-62.
- [4] Kim W, Woo H D, Lee J, et al. Dietary folate, one-carbon metabolism-related genes, and gastric cancer risk in Korea [J]. Mol Nutr Food Res, 2016, 60(2): 337-45.
- [5] Lv L, Wang P, Sun B, et al. The polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase C677T but not A1298C contributes to gastric cancer [J]. Tumour Biol, 2014, 35(1): 227-37.
- [6] Kim K R, Yoon J H, Shim H J, et al. Role of depth of response and MTHFR genotype as predictors of fluorouracil rechallenge therapy for refractory metastatic colorectal cancer [J]. Oncol Lett, 2017, 14(2): 2491-8.
- [7] 杨俊宝, 申跃武, 曾梅, 等. MTHFR C677T 基因多态性与川北地区食管癌易感性关系的研究 [J]. 四川医学 2012, 33(1): 26-7.
- [8] 姚芝玮, 何义富, 季楚舒, 等. ERCC1 基因检测指导晚期食管癌个体化治疗的临床研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(5): 640-4.

## Correlation research between digestive system tumors and MTHFR gene polymorphism

Cheng Xiaowen, Li Jie, Xu Yuanhong

(Dept of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

**Abstract Objective** To investigate the frequency of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism and the effect of gender, age and body mass index on the frequency of MTHFR gene polymorphism in

## 安徽汉族冠心病患者 CYP2C19 基因多态性研究

李洁 程筱雯 汪波 徐元宏

**摘要** 目的 分析安徽地区汉族冠心病患者 CYP2C19 基因多态性,并比较在不同人群之间基因型差异与基因频率分布的差异,为冠心病患者个体化用药提供依据。方法 采用 DNA 微阵列芯片技术检测 244 例安徽地区汉族冠心病患者 CYP2C19 的基因型及等位基因分布特征。并比较与其他不同地区汉族人群和不同民族之间 CYP2C19 基因分布多态性的差异。结果 CYP2C19\*1、CYP2C19\*2 和 CYP2C19\*3 3 种等位基因的频率分别为 60.66%、31.76% 和 7.58%;快代谢型(\*1/\*1) 92 例,发生率 37.7%,中间代谢型 112 例(\*1/\*2、\*1/\*3),发生率 45.91%,慢代谢型 40 例(\*2/\*2、\*2/\*3、\*3/\*3),发生率 16.39%。不同性别之间基因型及代谢型分布差异无统计学意义;安徽汉族冠心病人群与健康汉族人群代谢型分布差异无统计学意义;我国不同地区汉族人群快代谢型( $P < 0.05$ )及中代谢型分布差异有统计学意义( $P < 0.05$ );不同民族在快、中、慢代谢型分布比较差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 安徽汉族冠心病人群 CYP2C19 位点存在基因多态性,与其他地区汉族人群及各民族之间基因多态性分布存在差异,以中快代谢型为主,为氯吡格雷个体化用药提供参考。

**关键词** CYP2C19; 基因多态性; 冠心病; 汉族; 氯吡格雷; 个体化用药

中图分类号 R 541.4; R 969.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)05-0784-05  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.05.026

冠心病是由冠状动脉血管发生动脉粥样硬化病变而引起血管腔狭窄或阻塞,造成心肌缺血、低氧或坏死而导致的心脏病,严重危害着人类健康。氯吡格雷及阿司匹林联合进行双重抗血小板治疗已经被广泛应用于行经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI),能明显降低术后不良心血管事件发生率及支架内血栓形成的风险<sup>[1]</sup>。但在临床应用及实践中显示,氯吡格雷对冠心病人群的抗血小板作用存在个体差异,部分患者对氯吡格雷的抗血小板作用出现低反应甚至毫无应答,此种现象被称为氯吡格雷抵抗(clopidogrel resistance, CR)<sup>[2-3]</sup>。目前证实 CYP2C19 的基因多态性是 CR 最重要的内部影响因素<sup>[4]</sup>。CYP2C19 是细胞色素 P450 氧化酶(cytochrome P450 oxidases, CYP450)第二亚家族的重要成员,作为一种重要的药物代谢酶,参与多种药物的体内代谢,其中包括氯吡格雷、奥美拉唑、苯妥英及丙戊酸等<sup>[5]</sup>。CYP2C19 酶由于遗传多态性,不同个体间酶活性存在显著不同。通过该酶代谢的氯吡格雷等药物随着患者基因型的不同,其疗效和副作用也明显不同<sup>[6-7]</sup>。通过检测患者代谢速度类型,合理调整用药剂量,是提高经 CYP2C19 酶代谢的药物的疗效,减少毒副作用的有效途径。该研究拟采用 DNA 微阵列芯片法对 244

2017-12-18 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81501814); 安徽省自然科学基金(编号: 1508085QH176)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院检验科, 合肥 230022

作者简介: 李洁,女,博士,主管技师;

徐元宏,男,教授,主任技师,博士生导师,责任作者, E-mail: xyhong1964@163.com

patients with malignant tumor of digestive system. **Methods** Forty-two patients with malignant tumor of the digestive system were enrolled in the study. MTHFR gene polymorphism was detected by DNA microarray. The single-sample Kolmogorov-Smirnov method was used for goodness of fit test to determine the dominant genotype of MTHFR polymorphism. Influence of gender, age and body mass index (BMI) on the frequency of genetic polymorphism of MTHFR gene were analyzed by using Chi-square test and One-Way ANOVA. **Results** CT genotype was predominant among the three different genotypes of MTHFR C677T (wild-type CC, mutant heterozygous CT, mutant homozygous TT) ( $P < 0.001$ ). It showed no statistically significant differences in the incidence of gender, age and BMI. **Conclusion** It can be concluded that gender, age and BMI may not be the main influencing factors of MTHFR genetic polymorphism in patients with malignant tumor of digestive system.

**Key words** malignant tumor of digestive system; MTHFR; gene polymorphism; gender; age; body mass index