

· 临床研究 ·

亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态性与精神分裂症关系的 Meta 分析

谭利娜¹, 赵春澎², 张永红¹, 王 敏¹, 卢爱莲³, 李 强³

(1. 郑州市儿童医院, 河南郑州 450052; 2. 新乡医学院生物化学与分子生物学教研室, 河南新乡 453003; 3. 新乡医学院第二附属医院心身二科, 河南新乡 453002)

摘要:目的 探讨亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因 C677T 位点多态性与精神分裂症易感性的关系。方法 检索精神分裂症组和对照组 MTHFR 基因 C677T 位点多态性的优势比(OR)值或相对危险度(RR)值为效应指标的相关文献, 对符合入选标准的文献, 应用 RevMan 5.0 软件对各研究结果进行异质性检验和效应值合并, 并进行敏感性分析和偏倚评估。结果 纳入 MTHFR 基因 C677T 位点多态性文献 11 篇, 共计病例 5 719 例, 其中, 精神分裂症组 2 630 例, 对照组 3 089 例, 各研究异质性检验($P<0.05$), 采用随机效应模型, 第 677 位点 CT、TT、CT+TT 基因型的合并 OR 值(95%CI)分别为 1.20(0.99~1.46)、1.58(1.09~2.29)、1.28(1.03~1.59), Z 值分别为 1.86、2.44、2.27, P 值分别为 0.06、0.01、0.02。除 CT 基因型的敏感性分析不稳定外, 其他两型稳定。3 种基因型的漏斗图形均对称。结论 MTHFR 基因 677TT、CT+TT 基因型为精神分裂症发生的危险因素。

关键词:亚甲基四氢叶酸还原酶; 精神分裂症; 多态性, 单核苷酸; meta 分析

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.16.013

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)16-1595-03

Meta-analysis of relationship between C677T genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase and schizophrenia

Tan Lina¹, Zhao Chunpeng², Zhang Yonghong¹, Wang Min¹, Lu Ailian³, Li Qiang³

(1. Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450053, China; 2. Department of Biochemistry

and Molecular Biology, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China; 3. Second Department of

Psychosomatic Diseases, Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453002, China)

Abstract:Objective To investigate the relationship between 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase(MTHFR) C677T gene polymorphisms and susceptibility to schizophrenia. **Methods** The entry criteria were based on by searching and reviewing the literatures involved in MTHFR C677T and schizophrenia and calculating the pooled Or or RR, and the literatures eligible were studied by checking the heterogeneity and evaluating the publication bias and sensitivity by software of RevMan5.0. **Results** The 11 studies involved in MTHFR C677T gene polymorphism and schizophrenia consisted of 2630 cases and 3089 cases of control, with heterogeneity test by random effect model shown($P<0.05$). The pooled OR of CT vs. CC, TT vs. CC, CT+TT vs. CC were 1.20(0.99-1.46), 1.58(1.09-2.29), 1.28(1.03-1.59). The sensitiveness analysis of CT was instable, but CT and CT+TT was stable. The publication bias examined by graph of the funnel plot showed no significance. **Conclusion** MTHFR 677 CT and CT+TT gene polymorphisms can increase the risk factors of schizophrenia development.

Key words: methylenetetrahydrofolate reductase; schizophrenia; polymorphism, single nucleotide; meta-analysis

精神分裂症是一种以基本个性改变, 思维、情感和行为分裂、精神活动与环境不协调为主要特征的精神疾患^[1]。对家系、双生子等的研究表明, 精神分裂症的遗传度高达 80%^[2-3]。因此, 确定精神分裂症的病因, 在基因水平上探索精神分裂症的发病机制具有非常重要的意义。亚甲基四氢叶酸还原酶(methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFR)基因定位在染色体 1p36.3^[4]。MTHFR 基因是多态的, 其中最常见的是 C677T 多态: 在第 677 位点发生 C-T 改变, 使酶活性显著降低^[5]。国内、外对于 MTHFR 基因突变与精神分裂症相关性的研究较多, 但结论并不一致。为了客观地评价 MTHFR 基因 C677T 多态性与精神分裂症的相关性, 本组对国内、外的有关研究进行了 Meta 分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源 通过计算机检索万方数据库、中国全文期刊数据库、维普数据库和 Pubmed 数据库, 收集国内、外发表的有关 MTHFR 多态性与冠心病关系的病例对照研究。最后检索日期为 2011 年 3 月 3 日。检索关键词: 中文为“精神分裂症”、“亚甲基四氢叶酸还原酶”、“MTHFR”, 英文为“schizophrenia”、“MTHFR”、“methylene tetrahydrofolate reductase”。

1.2 文献纳入标准 均符合精神分裂症的诊断标准^[5]。(1) 在 2005~2011 年以论文形式发表的、并提供原始数据的病例

对照或队列研究;(2)直接或间接给出统计学指标优势比(odds ratio, OR)值及 95%可信区间(confidence interval, CI);(3)对照组基因分布符合 Hardy-Weinberg(H-W)遗传平衡定律;(4)研究对象为中国人; (5)剔除数据不完整的研究, 对于重复发表、重复收录或资料雷同的研究只保留其中质量最好的(文献质量评定标准参考《循证医学和循证保健》)。

1.3 文献筛选及资料提取 通过阅读文献的标题和摘要进行初筛, 而后阅读全文进行二次筛选, 最终根据纳入标准决定文献是否纳入。整理每篇纳入文献进行相关资料的提取: 第一作者和年限、人群分布、基因类型、样本大小等。以上过程由 2 名研究者独立完成, 意见不同者通过讨论或第三研究者协助解决。

1.4 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0 统计软件, 首先根据异质性检验结果选择相应合并方法: 如各研究结果间无显著异质性($P>0.05$), 采用固定效应模型对效应量进行加权合并; 如各研究结果间存在异质性($P<0.05$), 采用随机效应模型对效应量进行加权合并。最后给出 Meta 分析森林图, 并绘制漏斗图。

2 结果

2.1 入选研究文献情况 共得到 11 篇^[6-16]符合条件的、在中文期刊公开发表的文献, 全部为病例对照研究, 共 5 719 例;

其中精神分裂症组 2 630 例,对照组 3 089 例。研究对象分别来源于中国^[6,15-16]、墨西哥^[7]、韩国^[8,10]、波兰^[9]、荷兰^[11]、美国^[12]、土耳其^[13]和西班牙^[14]。

2.2 异质性检验 CT、TT、CT+TT 基因型在精神分裂症与 MTHFR 多态性关系的各研究中差异有统计学意义($P<0.05$),均采用随机效应模型进行分析。

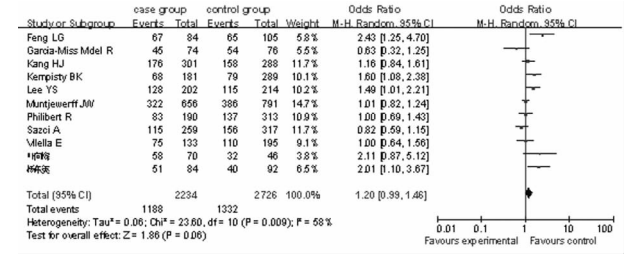


图 1 CT 基因型分析结果

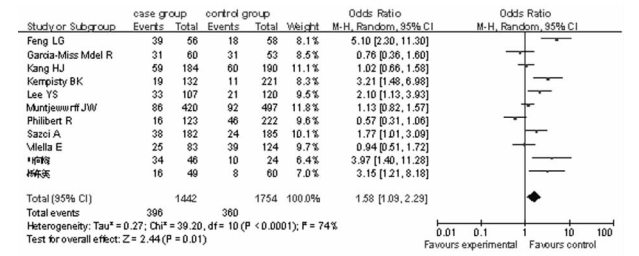


图 2 TT 基因型分析结果

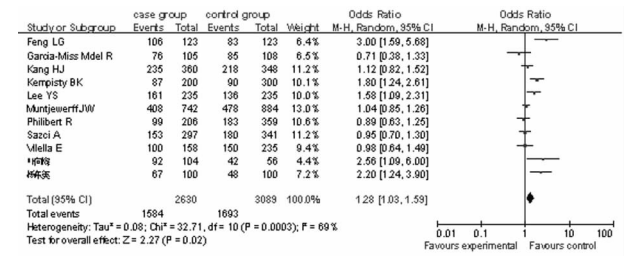


图 3 CT+TT 基因型分析结果

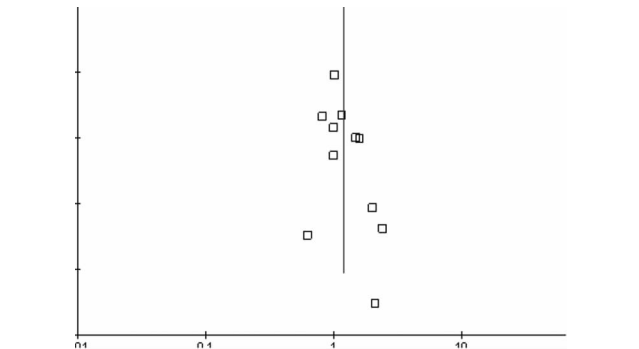


图 4 CT 基因型漏斗图

2.3 Meta 分析结果 以 CC 基因型为参照,采用随机效应模型对纳入的 11 篇文献进行分析,CT/CC、TT/CC、(CT+TT)/CC 基因型合并的 OR 值(95%CI)分别为 1.20(0.99~1.46)、1.58(1.09~2.29)、1.28(1.03~1.59),Z 分别为 1.86、2.44、2.27,P 分别为 0.06、0.01、0.02。见图 1~3。

2.4 敏感性分析 运用固定效应模型时,CT/CC、TT/CC、TT+TC/CC 的综合效应 OR 值分别为 1.13(95%CI 为 1.01~1.27)、1.35(1.14~1.61)、1.17(1.05~1.31),Z 分别为 2.13、3.49、2.93,P 分别为 0.03、0.000 5、0.003。除 CT/

CC 基因型外,2 种效应模型结果一致,提示本组研究结果基本可靠。

2.5 发表偏倚评估 利用 Revman5.0 软件绘制 CT、TT、TT+CT 基因型的漏斗图,见图 4~6。结果可看出各漏斗图形状基本对称,呈近似倒漏斗状。

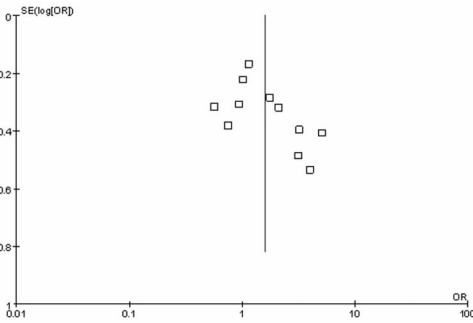


图 5 TT 基因型漏斗图

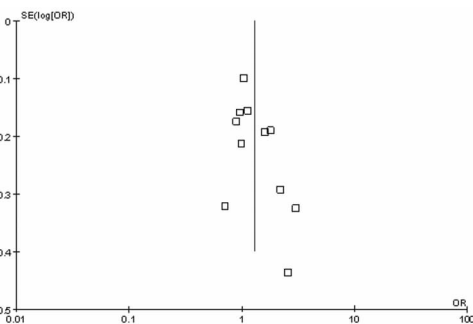


图 6 CT+TT 基因型漏斗图

3 讨论

既往研究认为叶酸是血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)代谢途径中重要的甲基供体,叶酸缺乏则会导致 Hcy 堆积,形成高 Hcy 血症^[17]。研究发现,精神分裂症患者存在 Hcy 水平异常升高^[18],而 MTHFR 基因是 Hcy 代谢途径中的关键酶,可以将 5,10-亚甲基四氢叶酸还原为 5-亚甲基四氢叶酸,后者为叶酸的活化形式,将甲基转给 Hcy,使其生成蛋氨酸,调节蛋氨酸半胱氨酸代谢。而 MTHFR C677T 错义突变导致 Ala→Val 的氨基酸改变。此改变将影响该酶的热稳定性,导致叶酸代谢障碍,进而影响神经系统发育^[19]。Arinami 等^[20]研究发现,MTHFR 基因变异在日本人群中与精神分裂症和抑郁症相关。而邓红等^[21]未能发现 MTHFR T677C 有显著性,仅仅可能是精神分裂症的易感基因。因此,目前对 MTHFR 基因多态性与精神分裂症相关性研究的结果不一致,其原因可能与单个研究样本含量较小、存在选择偏倚等有关。而 Meta 分析最大的优点是增大样本量提高结论的可信度,降低研究结果的不一致性。本研究对纳入的 11 篇文献研究结果进行汇总并计算其合并效应量,结果表明,MTHFR 基因第 677 位点 TT、CT+TT 基因型与精神分裂症有关联。因此,检测 MTHFR 基因第 677 位点的基因型有助于发现精神分裂症的高危人群,并进行早期预防^[19]。尽管文献有限,但精神分裂症患者 MTHFR 基因 C677T 多态性的综合分析结果还是为确定精神分裂症易感人群及提出综合防治措施,提供了客观有力的循证医学证据。

参考文献:

[1] 徐琳,金韬,蒋国庆.精神分裂症患者再入院原因分析及

- 对策研究[J]. 重庆医学, 2010, 39(4): 413-414.
- [2] Chen WY, He L. Advances in molecular genetics of schizophrenia[J]. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao, 2005, 27(3): 401-407.
 - [3] Jim VO, Bart PR, Richie P. Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions[J]. Schizophr Bull, 2008, 34(6): 1066-1082.
 - [4] 姜海鸥, 王斌, 栗丽. 叶酸代谢与人类肿瘤发生的机制及对策[J]. 中国优生与遗传杂志, 2008, 16(7): 5-7.
 - [5] 闻荣海, 周晓娟. 精神分裂症的表观遗传学机制及其相关药物的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(10): 892-896.
 - [6] Feng LG, Song ZW, Xin F, et al. Association of plasma homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene variant with schizophrenia: A Chinese Han population-based case-control study[J]. Psychiatry Res, 2009, 168(3): 205-208.
 - [7] García-Miss Mdél R, Pérez-Mutul J, López-Canul B, et al. Folate, homocysteine, interleukin-6, and tumor necrosis factor alpha levels, but not the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, are risk factors for schizophrenia[J]. J Psychiatr Res, 2010, 44(7): 441-446.
 - [8] Kang HJ, Choe BM, Kim SH, et al. No association between functional polymorphisms in COMT and MTHFR and schizophrenia risk in Korean population[J]. Epidemiol Health, 2010, 32: e2010011.
 - [9] Kempisty B, Mostowska A, Górska I, et al. Association of 677C>T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase(MTHFR) gene with bipolar disorder and schizophrenia[J]. Neurosci Lett, 2006, 400(3): 267-271.
 - [10] Lee YS, Han DH, Jeon CM, et al. Serum homocysteine, folate level and methylenetetrahydrofolate reductase 677, 1298 gene polymorphism in Korean schizophrenic patients[J]. Neuroreport, 2006, 17(7): 743-746.
 - [11] Muntjewerff JW, van der Put N, Eskes T, et al. Homocysteine metabolism and B-vitamins in schizophrenic patients: low plasma folate as a possible independent risk factor for schizophrenia[J]. Psychiatry Res, 2003, 121(1): 1-9.
 - [12] Philibert R, Gunter T, Hollenbeck N, et al. No association of the C677T methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism with schizophrenia[J]. Psychiatr Genet, 2006, 16(5): 221-223.
 - [13] Sazci A, Ergul E, Kucukali I, et al. Association of the C677T and A1298C polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene with schizophrenia: association is significant in men but not in women[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2005, 29(7): 1113-1123.
 - [14] Vilella E, Virgos C, Murphy M, et al. Further evidence that hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1289C polymorphisms are not risk factors for schizophrenia[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2005, 29(7): 1169-1174.
 - [15] 叶向梅, 张鑫, 王红玲. MTHFR 基因多态性与精神分裂症的关联研究[J]. 黑龙江医学, 2010, 34(9): 641-655.
 - [16] 杨东英, 陆小兵, 李佑辉, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性及血浆同型半胱氨酸(HCY)水平与首发精神分裂症的关系[J]. 中国行为医学科学, 2007, 16(10): 901-902.
 - [17] 彭婷, 李笑天, 王丽. 孕母叶酸摄入与 MTHFR 基因 C677T 多态性对子代先天性心脏病发病风险研究[J]. 环境与健康杂志, 2009, 26(8): 687-690.
 - [18] 张国富, 唐红, 任彩丽. 精神分裂症患者血浆硫化氢、同型半胱氨酸、叶酸及维生素 B6 水平变化研究[J]. 新乡医学院学报, 2010, 27(6): 603-605.
 - [19] Cheryl LG, Michael GB, Juan AA, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase 677C → T variant modulates folate status response to controlled folate intakes in young women[J]. J Nutr, 2003, 133(5): 1272.
 - [20] Arinami T, Yamada N, Yamakawa-Kobayashi K, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase variant and schizophrenia/depression[J]. Am J Med Genet, 1997, 74(5): 526.
 - [21] 邓红, 刘协和, 蔡贵庆, 等. 甲基四氢叶酸还原酶 C677T 与精神分裂症的连锁不平衡研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2002, 19(3): 198-200.

(收稿日期: 2011-09-28 修回日期: 2011-11-22)

(上接第 1594 页)

- al. Uric acid levels are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality independent of systemic inflammation in men from the general population: the MONICA/KORA cohort study[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(6): 1186-1192.
- [7] Chen JH, Chuang SY, Chen HJ, et al. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study[J]. Arthritis Rheum, 2009, 61(2): 225-232.
 - [8] Nadkar MY, Jain VI. Serum uric acid in acute myocardial infarction [J]. Assoc Physicians India, 2008, 56: 759-762.
 - [9] Kowalczyk J, Francuz P, Swoboda R, et al. Prognostic significance of hyperuricemia in patients with different types of renal dysfunction and acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention[J]. Nephron Clin Pract, 2010, 116(2): c114-122.
 - [10] Spoon DB, Lerman A, Rule AD, et al. The association of serum uric acid levels with outcomes following percutaneous coronary intervention [J]. Interv Cardiol, 2010, 23(3): 277-283.
 - [11] Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 50(3): 239-247.
 - [12] Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, et al. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease[J]. Am Soc Nephrol, 2008, 19(12): 2407-2413.

(收稿日期: 2011-09-18 修回日期: 2011-12-20)