

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2021.03.06

· 临床研究 ·

# 老年性白内障与 *MTHFR* 基因、同型半胱氨酸及 B 族维生素的相关性

罗军, 杨渝伟(绵阳市中心医院检验科, 四川绵阳 635000)

**摘要:**目的 探讨亚甲基四氢叶酸还原酶(*MTHFR*)基因多态性及其酶代谢物与老年性白内障的相关性。方法 选取 2019 年 1 月至 2020 年 6 月绵阳市中心医院就诊的老年性白内障患者 663 例为疾病组, 同期体检健康者 646 例为健康人对照组; 分别检测各组 *MTHFR* 基因多态性(CC、CT 或 TT 基因型)以及血清同型半胱氨酸(HCY)、叶酸(FOL)、维生素 B<sub>12</sub>(VitB<sub>12</sub>)和维生素 B<sub>6</sub>(VitB<sub>6</sub>)水平。采用多元 Logistic 回归分析各指标与老年性白内障的相关性。结果 疾病组 *MTHFR* C677T 突变率( $\chi^2=24.910, P<0.001$ )和 HCY 水平( $Z=17.104, P<0.001$ )显著高于健康人对照组, 而 FOL( $Z=-11.695, P<0.001$ )、VitB<sub>12</sub>( $Z=-10.903, P<0.001$ )和 VitB<sub>6</sub>( $Z=-7.646, P<0.001$ )显著低于健康人对照组。随着 *MTHFR* C677T 突变数增加(即 CC→CT→TT), 在疾病组和健康人对照组中 HCY 呈上升趋势( $Z$  分别为 7.653 和 8.266,  $P$  均 $<0.001$ ), 而 FOL( $Z$  分别为 -5.212 和 -10.634,  $P$  均 $<0.001$ )和 VitB<sub>12</sub>( $Z$  分别为 -2.226 和 -3.069,  $P$  均 $<0.001$ )均呈下降趋势。经多元 Logistic 回归分析, HCY( $OR$  分别为 1.24 和 1.18,  $P$  均 $<0.001$ )和 FOL( $OR$  分别为 0.95 和 0.91,  $P$  均 $<0.001$ )与老年性白内障及 *MTHFR* 基因突变均有关; 而 VitB<sub>12</sub> 仅与老年性白内障有关联( $OR=0.86, P=0.001$ ); 与 CC 型相比, 受试者 CT 型( $OR=1.62, P<0.01$ )和 TT 型( $OR=1.76, P<0.01$ )患老年性白内障风险增加。结论 监测 *MTHFR* 基因多态性以及血清 HCY、FOL 和 VitB<sub>12</sub> 水平的变化对预测老年性白内障具有参考价值。

**关键词:** 亚甲基四氢叶酸还原酶; 同型半胱氨酸; 叶酸; 维生素 B<sub>6</sub>; 维生素 B<sub>12</sub>; 老年性白内障

中图分类号: R446.9

文献标志码: A

## Association of senile cataract with *MTHFR* gene, homocysteine and B vitamins

LUO Jun, YANG Yuwei (Mianyang Central Hospital, Clinical Laboratory, Mianyang 621000, Sichuan, China)

**Abstract: Objective** To investigate the correlations of methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) gene polymorphism and its enzyme metabolites with senile cataract. **Methods** A total of 663 patients with senile cataract in Mianyang Central Hospital from January 2019 to June 2020 were collected as the study group, and 646 healthy subjects were randomly selected as the control group in the same period. *MTHFR* gene polymorphism i.e., CC, CT or TT genotypes and the levels of serum homocysteine (HCY), folic acid (FOL), vitamin B<sub>12</sub>(VitB<sub>12</sub>) and vitamin B<sub>6</sub>(VitB<sub>6</sub>) were detected respectively. Multiple Logistic regression was used to analyze the correlation between each parameters and senile cataract. **Results** The mutation rate of *MTHFR* C677T ( $\chi^2=24.910, P<0.001$ ) and HCY levels ( $Z=17.104, P<0.001$ ) in the study group were significantly higher than those in control group, while the levels of FOL ( $Z=-11.695, P<0.001$ ), VitB<sub>12</sub>( $Z=-10.903, P<0.001$ ) and VitB<sub>6</sub>( $Z=-7.646, P<0.001$ ) were significantly lower. With the increase of *MTHFR* C677T mutation i.e., CC→CT→TT, HCY level showed an upward trend ( $Z=7.653$  and  $8.266$ , both  $P<0.001$ ) while FOL level ( $Z=-5.212$  and  $-10.634$ , both  $P<0.001$ ) and VitB<sub>12</sub>( $Z=-2.226$  and  $-3.069$ , both  $P<0.001$ ) showed a decreased trend in both of study group and control group. Multiple Logistic regression analysis showed that the levels of HCY ( $OR=1.24$  and  $1.18$ , both  $P<0.001$ ) and FOL ( $OR=0.95$  and  $0.91$ , both  $P<0.001$ ) were associated with senile cataract and *MTHFR* mutations. VitB<sub>12</sub> was only associated with senile cataract ( $OR=0.86, P=0.001$ ). Compared with CC genotype, in the patients with CT ( $OR=1.62, P<0.01$ ) and TT ( $OR=1.76, P<0.01$ ) genotype the risk of senile cataract increased. **Conclusion** Monitoring *MTHFR* gene polymorphism and the changes of serum HCY, FOL and VitB<sub>12</sub> levels may be of reference value in predicting senile cataract.

**Key words:** methylenetetrahydrofolate reductase; homocysteine; folic acid; vitamin B<sub>6</sub>; vitamin B<sub>12</sub>; senile cataract

随着人口老年化,老年性白内障成为全球视力损害乃至致盲的首要原因<sup>[1]</sup>。大量研究证实,蛋氨酸代谢对维持晶状体透明度十分重要,尤其是代谢

过程中亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, *MTHFR*)及其产物——同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)与老年性白内障密切

作者简介:罗军,1976年生,女,副主任技师,大学本科,主要从事医学检验工作。

通信作者:杨渝伟,副主任技师, E-mail:yyw318@vip.163.com。

相关<sup>[2]</sup>。HCY 代谢副产物——同型半胱氨酸硫内酯可引起晶状体蛋白发生 N-同型半胱氨酸化,从而引起结构和溶解度改变,最终导致白内障<sup>[3]</sup>。最近研究发现,*MTHFR* C677T 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)可严重影响 *MTHFR* 酶活性,进而影响 HCY 和叶酸(folic acid, FOL)的代谢<sup>[4]</sup>。然而,目前 *MTHFR* 基因多态性与老年性白内障的研究报道少见。因此,本研究纳入 *MTHFR* 酶的重要代谢物质——维生素 B<sub>12</sub>(vitamin B<sub>12</sub>, VitB<sub>12</sub>)、VitB<sub>6</sub>、FOL 和 HCY,重点评估 *MTHFR* 基因多态性与老年性白内障的关系。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2019 年 1 月至 2020 年 6 月绵阳市中心医院就诊的 663 例老年性白内障患者作为疾病组,其中男 312 例,女 351 例,年龄 51~88 岁,中位年龄 69 岁。并于同期随机选择 646 例体检健康者作为健康人对照组,其中男 308 例,女 338 例,年龄 50~93 岁,中位年龄 67 岁。受试者均按照国际指南诊断标准<sup>[5]</sup>进行眼科检查,包括视力、裂隙灯和眼底检查。纳入标准:汉族;年龄 50 岁以上;视力<0.7;老年性白内障患者晶状体发生变性和浑浊,但无其他眼科疾病;健康人对照无白内障症状和体征,以及其他眼科疾病。排除标准:严重的肝肾疾病、冠心病、糖尿病、风湿性疾病、癌症及脑血管疾病等,以及服用抗癫痫药物、免疫抑制剂等导致 HCY 增高的药物。两组间的年龄( $t = 0.818, P = 0.414$ )及性别( $\chi^2 = 0.050, P = 0.823$ )差异无统计学意义。本研究经绵阳市中心医院医学伦理委员会审批(批准文号:S-2018-085),各研究对象均知情同意。

**1.2 仪器与试剂** QuantStudio 实时荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司),Cobas 6000 全自动生化分析仪(德国罗氏公司),ARCHITECT i2000 化学发光免疫分析仪及配套试剂(美国雅培公司),EXT 9050MD 超高效液相色谱串联质谱检测系统及配套试剂(济南英盛生物公司),EDTA-K<sub>2</sub> 和 SSTTM II Advance 真空采血管(美国 BD 公司),*MTHFR* C677T 基因型检测试剂盒(西安金磁纳米生物公司),HCY 检测试剂盒(四川迈克生物公司)。

### 1.3 方法

**1.3.1 样本采集** 所有受试对象(体检健康者于体检时)均在治疗前,于清晨空腹状态下,分别用 EDTA-K<sub>2</sub> 和 SSTTM II Advance 真空采血管采集静脉

血 2.0 mL 和 5.0 mL,充分混匀。EDTA-K<sub>2</sub> 管内的全血样本用于 *MTHFR* C677T 基因型检测,若不能及时检测,置于 2~8 °C 保存不超过 7 d;SSTTM II Advance 真空采血管静置约 30 min,2 000×g 离心 10 min,分离血清,在 4 h 内完成 HCY、FOL、VitB<sub>12</sub> 和 VitB<sub>6</sub> 检测。

**1.3.2 *MTHFR* C677T 基因型检测** 采用地高辛标记 PCR-抗地高辛标记金磁微粒层析法,严格按照试剂说明书进行检测。结果判读标准:等位基因 C 和 T 分别扩增,扩增产物通过地高辛-抗地高辛结合,或与金磁微粒结合,然后在 2 个独立的层析系统中进行层析,根据检测线是否出现条带,判读 C677T 位点的基因型。若仅等位基因 C 层析系统出现条带,则为 CC 基因型;若仅等位基因 T 层析系统出现条带,则为 TT 基因型;若等位基因 C 和 T 层析系统均出现条带,则为 CT 基因型。

**1.3.3 血清各指标检测方法** 血清 HCY 测定采用同型半胱氨酸甲基转移酶/S-腺苷同型半胱氨酸水解酶循环法,用 Cobas 6000 全自动生化分析仪检测;血清 FOL 测定采用钨标叶酸结合蛋白竞争法,用 ARCHITECT i2000 化学发光免疫分析仪检测;血清 VitB<sub>12</sub> 和 VitB<sub>6</sub> 测定采用质谱分析法,用 EXT 9050MD 超高效液相色谱串联质谱检测系统检测。所有项目均严格按照操作说明书进行。参考范围:HCY ≤ 15 μmol/L;FOL: 3.1~20.5 ng/mL;VitB<sub>12</sub>: 0.1~2.1 ng/mL;VitB<sub>6</sub>: 2~25 ng/mL。

**1.4 统计学分析** 采用 SPSS 19.0 和 MedCalc 医学统计软件进行统计学分析。计量资料以中位数(四分位数)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示,组间比较采用 Mann-Whitney 秩和检验,多组独立样本的比较采用单因素方差分析,采用 Jonckheere-Terpstra 趋势分析各指标与不同基因型的相关性,用多元 Logistic 回归分析基因型或老年性白内障的风险因素;计数资料用百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 疾病组与健康人对照组 *MTHFR* 单核苷酸多态性的比较** *MTHFR* C677T 位点 TT、CT 和 CC 基因型的分布频率在疾病组中分别为 23.08% (153/663)、52.34% (347/663)、24.58% (163/663),符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡( $\chi^2 = 0.773, P = 0.679$ );在健康人对照组中分别为 16.10% (104/646)、46.90% (303/646)、37.00% (239/646),亦符合 Hardy-

Weinberg 遗传平衡( $\chi^2 = 0.122, P = 0.941$ );但两组间 CC( $\chi^2 = 10.094, P = 0.002$ )、CT( $\chi^2 = 3.870, P = 0.049$ )和 TT( $\chi^2 = 23.701, P < 0.001$ )基因型分布频率的差异具有统计学意义。此外, C667T 突变率在疾病组和健康人对照组中分别为 49.25% (653/1 326) 和 39.55% (511/1 292), 两组间差异具有统计学意义( $\chi^2 = 24.910, P < 0.001$ )。

**2.2 疾病组与健康人对照组血清 HCY、FOL、VitB<sub>12</sub> 和 VitB<sub>6</sub> 水平比较** 经 Mann-Whitney 检验, 疾病组

HCY 水平显著高于健康人对照组 ( $P < 0.001$ ), 而 FOL、VitB<sub>12</sub> 和 VitB<sub>6</sub> 显著低于健康人对照组 ( $P < 0.001$ )。见表 1。然而, 在两组内部进行不同性别之间的差异分析, 结果发现在健康人对照组中上述 4 项指标水平均无性别差异 ( $P$  均  $> 0.05$ ), 在疾病组中除 VitB<sub>6</sub> ( $Z = 1.134, P = 0.257$ ) 外, 男性患者 HCY 水平明显升高 ( $Z = 9.882, P < 0.001$ ), 而 FOL 和 VitB<sub>12</sub> 水平下降明显 ( $Z$  分别为  $-5.624$  和  $-6.968, P$  均  $< 0.001$ )。见表 2。

表 1 两组血清 HCY、FOL、VitB<sub>12</sub> 和 VitB<sub>6</sub> 水平比较 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

指标	疾病组 ( $n = 663$ )	健康人对照组 ( $n = 646$ )	Z 值	P 值
HCY (mmol/L)	16.4 (13.4, 19.9)	12.1 (10.1, 14.5)	17.104	<0.001
FOL (ng/mL)	8.8 (5.9, 13.1)	11.3 (9.3, 14.4)	-11.695	<0.001
VitB <sub>12</sub> (ng/mL)	0.38 (0.28, 0.56)	0.49 (0.40, 0.61)	-10.903	<0.001
VitB <sub>6</sub> (ng/mL)	2.47 (1.82, 3.82)	2.90 (2.45, 4.69)	-7.646	<0.001

表 2 两组血清 HCY、叶酸、VitB<sub>12</sub> 和 VitB<sub>6</sub> 水平的性别差异比较 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

指标	疾病组 ( $n = 663$ )		Z 值	P 值	健康人对照组 ( $n = 646$ )		Z 值	P 值
	男	女			男	女		
HCY (mmol/L)	18.4 (16.2, 21.5)	13.7 (12.2, 18.6)	9.882	<0.001	12.1 (10.1, 14.7)	12.1 (10.1, 14.5)	0.127	0.899
FOL (ng/mL)	7.7 (5.5, 12.2)	9.3 (6.2, 13.4)	-5.624	<0.001	10.7 (9.0, 14.2)	11.6 (8.6, 14.7)	1.149	0.251
VitB <sub>12</sub> (ng/mL)	0.32 (0.25, 0.41)	0.45 (0.31, 0.64)	-6.968	<0.001	0.47 (0.38, 0.97)	0.50 (0.40, 0.61)	1.816	0.069
VitB <sub>6</sub> (ng/mL)	2.46 (1.87, 3.23)	2.49 (1.56, 3.85)	1.134	0.257	2.88 (2.42, 4.64)	2.92 (2.39, 4.76)	0.750	0.453

**2.3 不同 MTHFR 基因型亚组间血清 HCY、FOL、VitB<sub>12</sub> 和 VitB<sub>6</sub> 水平比较** 分别将所有受试者、健康人对照组和疾病组, 按不同 MTHFR 基因型分成 3 个亚组, 采用 Jonckheere-Terpstra 趋势分析 HCY、FOL、VitB<sub>12</sub> 和 VitB<sub>6</sub> 水平的变化趋势。结果发现, 随着 MTHFR C677T 突变数增加 (即 CC → CT →

TT), 无论是所有受试者, 还是健康人对照组或疾病组, HCY 水平均逐渐增加 ( $Z$  分别为 11.856、7.653 和 8.266,  $P$  均  $< 0.001$ ), 而 FOL ( $Z$  分别为  $-8.443$ 、 $-5.212$  和  $-10.634, P$  均  $< 0.01$ ) 和 VitB<sub>12</sub> ( $Z$  分别为  $-2.935$ 、 $-2.226$  和  $-3.069, P$  均  $< 0.01$ ) 水平均逐渐降低。见表 3。

表 3 不同 MTHFR 基因型亚组血清 HCY、FOL、VitB<sub>12</sub> 和 VitB<sub>6</sub> 水平比较

观察指标	CC	CT	TT	Z 值	P 值
所有受试者					
HCY (mmol/L)	13.8 (9.9, 18.2)	15.5 (13.1, 18.9) <sup>#</sup>	19.2 (16.2, 25.3) <sup>*</sup>	11.856	<0.001
FOL (ng/mL)	11.0 (9.2, 15.3)	9.0 (7.9, 14.8) <sup>#</sup>	8.5 (5.0, 12.6) <sup>*</sup>	-8.443	<0.001
VitB <sub>12</sub> (ng/mL)	0.45 (0.38, 0.61)	0.41 (0.36, 0.59) <sup>#</sup>	0.38 (0.26, 0.45) <sup>*</sup>	-2.935	0.003
VitB <sub>6</sub> (ng/mL)	2.56 (2.24, 3.12)	2.62 (1.98, 3.50) <sup>#</sup>	2.60 (1.95, 3.46) <sup>*</sup>	-1.129	0.259
健康人对照组					
HCY (mmol/L)	12.3 (9.6, 15.4)	13.2 (10.2, 15.5) <sup>#</sup>	15.7 (12.7, 18.9) <sup>*</sup>	7.653	<0.001
FOL (ng/mL)	11.2 (8.7, 15.3)	9.3 (8.1, 14.6) <sup>#</sup>	9.0 (7.9, 15.6) <sup>*</sup>	-5.212	<0.001
VitB <sub>12</sub> (ng/mL)	0.53 (0.49, 0.65)	0.55 (0.46, 0.63) <sup>#</sup>	0.54 (0.47, 0.60) <sup>*</sup>	-2.226	0.036
VitB <sub>6</sub> (ng/mL)	2.98 (2.52, 4.16)	2.95 (2.67, 5.04) <sup>#</sup>	3.02 (2.64, 4.92) <sup>*</sup>	-1.395	0.156
疾病组					
HCY (mmol/L)	16.5 (11.2, 18.5)	18.4 (12.4, 29.3) <sup>#</sup>	19.5 (16.8, 28.4) <sup>*</sup>	8.266	<0.001
FOL (ng/mL)	10.1 (7.1, 15.1)	8.3 (6.8, 12.3) <sup>#</sup>	6.8 (5.2, 11.6) <sup>*</sup>	-10.634	<0.001
VitB <sub>12</sub> (ng/mL)	0.36 (0.27, 0.50)	0.34 (0.30, 0.48) <sup>#</sup>	0.30 (0.26, 0.41) <sup>*</sup>	-3.069	0.001
VitB <sub>6</sub> (ng/mL)	2.43 (2.25, 4.11)	2.40 (2.19, 3.94) <sup>#</sup>	2.39 (2.26, 4.02) <sup>*</sup>	-0.958	0.449

注: #, 相比 CC 基因型,  $P < 0.001$ ; \*, 相比 CT 基因型,  $P < 0.001$ 。

进一步进行多重比较发现, 在所有受试者、健康人对照组和疾病组中, 受试者 TT 基因型 HCY ( $Z$

分别为 13.322、8.169 和 8.559,  $P$  均  $< 0.001$ ) 显著高于 CT 基因型, 而 FOL ( $Z$  分别为  $-6.683$ 、 $-4.126$  和

8.670,  $P$  均  $< 0.001$ ) 和  $VitB_{12}$  ( $Z$  分别为  $-3.251$ 、 $-2.490$  和  $3.468$ ,  $P$  均  $< 0.001$ ) 显著低于 CT 基因型; 但在 CT 基因型受试者中, HCY ( $Z$  分别为  $7.586$ 、 $5.044$  和  $5.666$ ,  $P$  均  $< 0.001$ ) 高于 CC 基因型, FOL ( $Z$  分别为  $-6.302$ 、 $-3.891$  和  $7.694$ ,  $P$  均  $< 0.001$ ) 低于 CC 基因型, 而  $VitB_{12}$  变化不显著 ( $P$  均  $> 0.05$ )。

**2.4 各观察指标与 MTHFR 基因突变和疾病发生的风险分析** 经多元 Logistic 回归分析, 对于 *MTHFR* 基因突变和老年性白内障, HCY ( $OR$  分别为

1.18 和 1.24,  $P$  均  $< 0.001$ ) 是危险因素, FOL ( $OR$  分别为 0.91 和 0.95,  $P$  均  $< 0.001$ ) 是保护因素; 而  $VitB_{12}$  水平与 *MTHFR* 基因突变无关联, 却是老年性白内障的保护因素 ( $OR = 0.86$ ,  $P = 0.001$ )。校正年龄和性别后, 结果与之类似; 并且相比 CC 型, CT 型和 TT 型受试者患老年性白内障风险增加 (校正前:  $OR$  分别为 1.68 和 1.84,  $P$  均  $< 0.01$ ; 校正后:  $OR$  分别为 1.62 和 1.76,  $P$  均  $< 0.01$ )。见表 4。

表 4 *MTHFR* 基因突变和疾病发生的多元 Logistic 回归分析

观察指标	校正前			校正后*		
	$OR(95\%CI)$	Wald $\chi^2$	$P$ 值	$OR(95\%CI)$	Wald $\chi^2$	$P$ 值
<i>MTHFR</i> 基因突变						
HCY	1.18 (1.14, 1.22)	93.61	$< 0.001$	1.19 (1.15, 1.23)	100.32	$< 0.001$
FOL	0.91 (0.87, 0.95)	16.863	$< 0.001$	0.90 (0.86, 0.95)	16.677	$< 0.001$
$VitB_{12}$	1.06 (0.73, 1.53)	0.098	0.754	1.06 (0.73, 1.53)	0.089	0.765
$VitB_6$	1.02 (0.96, 1.08)	0.274	0.601	1.02 (0.96, 1.08)	0.363	0.547
老年性白内障						
HCY	1.24 (1.20, 1.29)	138.838	$< 0.001$	1.25 (1.21, 1.30)	139.587	$< 0.001$
FOL	0.95 (0.92, 0.98)	11.703	$< 0.001$	0.95 (0.92, 0.98)	11.713	0.001
$VitB_{12}$	0.86 (0.73, 0.97)	11.035	0.001	0.84 (0.71, 0.96)	11.757	0.001
$VitB_6$	0.98 (0.93, 1.04)	0.479	0.489	0.98 (0.93, 1.04)	0.460	0.497
CT 型	1.68 (1.27, 2.23)	12.834	$< 0.001$	1.62 (1.21, 2.15)	10.759	0.001
TT 型	1.84 (1.23, 2.77)	8.694	0.003	1.76 (1.17, 2.66)	7.293	0.007

注: \*, 校正年龄和性别。

### 3 讨论

老年性白内障是一种多因素相互作用的疾病。据哈佛大学一项对 4 500 万人 24 年跟踪调查报道表明, 年龄是老年性白内障的决定性影响因素, 而环境和遗传因素则是主要的致病诱因<sup>[6]</sup>。此外, 环境因素, 如高强度的紫外线, 太亮、太暗、炫光、反光的周围环境, 以及密闭工作环境中化学毒物的影响, 均可导致年龄相关性白内障发病时间提前。近年来研究发现, 遗传因素与年龄相关性白内障密切相关, 如着色性干皮病基因 D、8-氧鸟嘌呤糖基酶-1 基因和 *MTHFR* 基因多态性<sup>[7-8]</sup>。但迄今为止, 国内外相关报道较少, 且尚存争议。有学者认为 *MTHFR* C677T 多态性的 CC 和 TT 基因型具有保护作用<sup>[8]</sup>; 但也有学者认为, *MTHFR* C677T 多态性的 CT/TT 基因型与皮质性白内障风险增加独立相关<sup>[9]</sup>。本次试验发现, 老年性白内障患者 *MTHFR* C677T 等位基因中, TT 型和 CT 型均明显高于健康人对照; 此外, 相比 CC 型患者, CT 型和 TT 型患者老年性白内障风险明显增加。

本研究首先探讨了 *MTHFR* 基因多态性与 FOL/HCY 代谢的关系。*MTHFR* 所编码的酶是

FOL/HCY 代谢中的关键酶<sup>[10]</sup>, 其 C677T 基因多态性是指其 677 位点发生 C(胞嘧啶)→T(胸腺嘧啶) 突变。既往研究证实, 此突变可导致其编码酶的活性和热稳定性下降<sup>[11]</sup>。受酶活性改变的影响, FOL/HCY 代谢过程中相关物质的血清水平也将随之改变, 主要包括  $VitB_{12}$ 、 $VitB_6$ 、FOL 和 HCY。本研究结果证实, *MTHFR* C677T 基因突变与 HCY 及 FOL 水平有关, 而  $VitB_{12}$  和  $VitB_6$  水平所受影响较小。表明 *MTHFR* C677T 突变导致了 *MTHFR* 所编码酶活性降低, 引起 HCY 在体内积聚, 进而发生高同型半胱氨酸血症; 而 FOL 作为 HCY 代谢的重要底物, 则因高同型半胱氨酸血症而消耗增加, 呈现出 FOL 水平降低。至于同样参与了 FOL/HCY 代谢的  $VitB_{12}$  和  $VitB_6$ , 本试验结果显示, 二者降低均与 *MTHFR* C677T 基因突变无明显的关联, 分析原因可能与其血液中含量较低, 从而受到的影响较小, 或者经食物补充和肠道吸收功能代偿等原因有关。此外, 本研究还发现一些不同于既往报道<sup>[12]</sup> 的 FOL/HCY 代谢特点, 如老年性白内障患者血清  $VitB_{12}$  和  $VitB_6$  水平低于健康人对照, 分析原因可能存在地域和饮食习惯差异; 男性患者 HCY 水平显

著高于女性患者,这可能与男性吸烟、过量饮酒等有关<sup>[13]</sup>。

本次试验在探讨 *MTHFR* 基因多态性与老年性白内障的关系的同时,还纳入了 FOL/HCY 代谢过程中的重要代谢物质作为影响因素。大量文献报道表明,FOL/HCY 代谢与白内障关系密切。有学者发现,HCY 可诱导内质网应激压力,引起细胞内质网稳态失衡和晶状体上皮细胞中活性氧产生,导致晶状体损伤<sup>[13]</sup>。另有研究证实,FOL 可减轻 HCY 引起的氧化应激作用,减轻晶状体损伤<sup>[14]</sup>。本研究经多元 Logistic 回归分析证实,FOL/HCY 代谢也与老年性白内障显著相关,其中 HCY 是引起老年性白内障的危险因素,而 FOL 和 VitB<sub>12</sub> 则是保护因素,这与国内外研究报道一致<sup>[13,15]</sup>。同时,本研究结果还显示,即使在校正了年龄、性别以及 FOL/HCY 代谢过程中的重要代谢物质的影响后,*MTHFR* 基因多态性仍然是老年性白内障的潜在危险因素。国外研究报道,CT/TT 基因型白内障患者中,仅 33% 归因于 *MTHFR* 基因多态性所致 HCY 升高的间接途径,而 67% 则归因于该基因多态性的直接遗传途径<sup>[9]</sup>。因此,建议在对老年人进行眼睛保健时,可纳入 *MTHFR* C677T 基因多态性检测,以识别白内障的发生风险。

尽管本研究证实 *MTHFR* C677T 基因多态性可能与老年性白内障有关,但本研究尚存在一定的局限性。例如,在本次试验过程中,所有环境因素(如紫外线照射、光照及毒物的影响等)难以评估而均未纳入,结果是否受到环境因素影响并未评估;除 VitB<sub>12</sub> 和 VitB<sub>6</sub> 外,其他营养物质(如维生素 A、C、D、E 和 K1 等)均已证实与年龄相关性白内障有关<sup>[12]</sup>,但受检测限制未纳入。因此,有必要进一步深入探讨。

综上所述,*MTHFR* C677T CT/TT 基因型患者发生老年性白内障的风险增加,同时受 *MTHFR* 基因编码的酶活性降低的影响,HCY、FOL 和 VitB<sub>12</sub> 水平改变均与老年性白内障的进展相关。因此,应常规将 *MTHFR* C677T 基因型检测纳入眼科保健项目,以判断白内障的发生风险;同时定期检测血清中 HCY、FOL 和 VitB<sub>12</sub> 水平,及时采取补充 B 族维生素、甜菜碱和 N-乙酰半胱氨酸<sup>[8]</sup> 等预防和治疗措施,可能有助于延缓老年性白内障的发生、发展。

#### 4 参考文献

- [1] Hugosson M, Ekström C. Prevalence and risk factors for age-related cataract in Sweden[J]. Ups J Med Sci, 2020, 125(4): 311-315.
- [2] 周海燕, 薛雨顺, 王新川, 等. BHMT 对高同型半胱氨酸环境下大鼠晶状体上皮细胞的保护作用[J]. 眼科新进展, 2019, 39(9): 801-804.
- [3] Hajjari S, Masoudi R, Javadi S, et al. The structural alteration and aggregation of bovine lens gamma-crystallin by homocysteinylation; the pathomechanism underlying cataract development during hyperhomocysteinemia[J]. Protein Pept Lett, 2016, 23(1): 78-86.
- [4] 朱娟娟, 唐吉斌. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性分析的临床应用[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2018, 10(6): 361-366.
- [5] National Institute for Health and Care Excellence(UK). Cataracts in adults: management [M]. London: National Institute for Health and Care Excellence(UK), 2017.
- [6] Lakhani CM, Tierney BT, Manrai AK, et al. Repurposing large health insurance claims data to estimate genetic and environmental contributions in 560 phenotypes [J]. Nat Genet, 2019, 51(2): 327-334.
- [7] Gharib AF, Dabour SA, Etewa RL, et al. Polymorphisms of DNA repair genes OGG1 and XPD and the risk of age-related cataract in Egyptians[J]. Mol Vis, 2014, 20: 661-669.
- [8] Wu XH, Lai WY, Lin HT, et al. Association of OGG1 and *MTHFR* polymorphisms with age-related cataract: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2017, 12(3): e0172092.
- [9] Tan AG, Kifley A, Mitchell P, et al. Associations between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms, serum homocysteine levels, and incident cortical cataract[J]. JAMA Ophthalmol, 2016, 134(5): 522-528.
- [10] 何天文, 黄演林, 丁红珂, 等. 广东地区汉族育龄妇女 *MTHFR* 基因遗传多态性[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(3): 226-229.
- [11] Xiong Y, Bian C, Lin XJ, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in the risk of polycystic ovary syndrome and ovarian cancer [J]. Biosci Rep, 2020, 40(7): BSR20200995.
- [12] Sella R, Afshari NA. Nutritional effect on age-related cataract formation and progression[J]. Curr Opin Ophthalmol, 2019, 30(1): 63-69.
- [13] Ang MJ, Afshari NA. Cataract and systemic disease: a review[J]. Clin Experiment Ophthalmol, 2021: ceo.13892.
- [14] Koohpeyma H, Goudarzi I, Elahdadi Salmani M, et al. Folic acid protects rat cerebellum against oxidative damage caused by homocysteine: the expression of bcl-2, bax, and caspase-3 apoptotic genes[J]. Neurotox Res, 2020, 37(3): 564-577.
- [15] George AK, Majumder A, Ice H, et al. Genes and genetics in hyperhomocysteinemia and the "1-carbon metabolism": implications for retinal structure and eye functions[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2020, 98(2): 51-60.

(收稿日期:2020-12-01)

(本文编辑:许晓蒙)