

# 天津地区汉族人群 *COMT* 基因多态性与脑梗死相关性研究

石志鸿 刘梦圆 刘淑玲 张莹 相蕾 王金环 纪勇

**【摘要】** **研究背景** 儿茶酚胺氧位甲基转移酶(*COMT*)是儿茶酚胺的主要代谢酶,催化儿茶酚胺第3位羟甲基化,降解儿茶酚胺,同时亦是雌激素的主要代谢酶。*COMT*基因在rs4680位点存在鸟嘌呤-腺嘌呤(G-A)点突变,使其编码的第108和(或)158位氨基酸由缬氨酸(Val)变为蛋氨酸(Met),导致儿茶酚胺氧位甲基转移酶活性降低。已知*COMT*基因多态性与精神疾病、酒精依赖、药物不良反应等有关,而与脑梗死之间的关系尚不明确,本研究旨在探讨*COMT*基因多态性与脑梗死之间的关系。**方法** 通过聚合酶链反应-限制性酶切片段长度多态性方法检测181例天津地区汉族脑梗死患者*COMT Val*及*Met*基因型,以及不同基因型脑梗死患者血糖、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇,以及载脂蛋白A和B水平。**结果** 脑梗死组*Val*等位基因频率(78.45%)及*Val/Val*纯合子基因型(61.33%)均高于正常对照组(68.24%和45.95%),差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );进一步分析显示男性*Val*等位基因频率(82.52%)与正常对照组(66.67%)之间差异亦存在统计学意义( $P < 0.01$ ),而女性患者组间差异(69.83%对69.07%)无统计学意义( $P > 0.05$ )。脑梗死组*Val/Val*型与*Val/Met + Met/Met*型比较,血糖、血脂水平及高血压患病率差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。**结论** *COMT Val*等位基因频率和*Val/Val*纯合子基因型是男性脑梗死患者的遗传学危险因素,*COMT*对脑梗死的影响与血糖、血脂及血压无明显相关性。

**【关键词】** 多态现象,遗传; 儿茶酚O-甲基转移酶; 脑梗死; 天津; 汉族

## Association of *COMT* gene polymorphisms with cerebral infarction in Han people of Tianjin

SHI Zhi-hong, LIU Meng-yuan, LIU Shu-ling, ZHANG Ying, XIANG Lei, WANG Jin-huan, JI Yong

Department of Neurology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China

Corresponding author: JI Yong (Email: jiyongusa@126.com)

**【Abstract】** **Background** Catechol - O - methyltransferase (*COMT*) has a key function in the degradation of catecholamines and inactivating estrogen. A common polymorphism in the *COMT* gene is guanine-adenine (G - A) point mutation on rs4680, which causes a valine (Val) substitution to methionine (Met) in 108 and (or) 158 amino acid by this gene and is responsible for lowered activity of the enzyme. The *Val/Met* polymorphism has been recognized to be associated with psychiatric disorders, alcohol dependence and drug side effects, but few study has been done to examine the relationship with cerebral infarction (CI). The objective of this study is to investigate the relationship between the polymorphisms of *COMT* gene and CI. **Methods** The polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) was used to detect *COMT Val158Met* genotype in 181 CI patients and 148 cases of controls. Meanwhile the serum levels of glucose, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), apolipoprotein B (ApoB) and ApoA in CI group were detected. **Results** The frequency of *Val* allele (78.45%) and *Val/Val* genotype (61.33%) in CI was significantly higher than that in the control group (68.24% and 45.95%,  $P < 0.05$ ). Further analysis showed the frequency of *Val* allele in CI was significant higher in men (82.52% vs 66.67%,  $P < 0.01$ ), but

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.04.010

基金项目:天津市科技计划资助项目(项目编号:12ZCZDSY02900);天津市卫生局科技攻关项目(项目编号:11KG117)

作者单位:300060 天津市环湖医院神经内科

通讯作者:纪勇(Email:jiyongusa@126.com)

not in women (69.83% vs 69.07%,  $P > 0.05$ ) than that in the control group. The serum levels of glucose, TC, TG, LDL-C, HDL-C, ApoB, ApoA and the frequency of hypertension had no difference between *Val/Val* genotype and *Val/Met + Met/Met* genotypes ( $P > 0.05$ , for all). **Conclusion** The frequencies of *Val* allele and *Val/Val* genotype can be considered as genetic risk factors of male CI patients. The effect of COMT on CI is not related to blood pressure, serum lipid and glucose.

**【Key words】** Polymorphism, genetic; Catechol O-methyltransferase; Brain infarction; Tianjin; Han nationality

This study was supported by Tianjin Municipal Science and Technology Project (No. 12ZCZDSY02900) and Scientific and Technological Project of Tianjin Bureau of Public Health (No. 11KG117).

脑梗死是由多种原因引起的颅内动脉供血障碍,局部脑组织由于缺血缺氧而发生坏死或软化等病理性改变,病残和病死率均较高,严重危害人类健康。脑梗死发生的病理生理过程十分复杂,涉及多种危险因素,如年龄、高血压、糖尿病、高脂血症、动脉粥样硬化、吸烟、饮酒等。然而,常见危险因素并不能完全解释所有缺血性卒中的病因,遗传学研究提示其发病机制可能是遗传因素与环境因素共同作用的结果<sup>[1]</sup>。而遗传因素在不同种族间存在较大差异,脑梗死与基因多态性研究结果国外文献报道也不尽一致<sup>[2]</sup>。儿茶酚胺氧位甲基转移酶(COMT)是儿茶酚胺的主要代谢酶,催化儿茶酚胺第3位羟基发生甲基化、降解儿茶酚胺,同时亦是雌激素的主要代谢酶,可影响雌激素的代谢水平<sup>[3]</sup>。COMT基因在rs4680位点存在鸟嘌呤-腺嘌呤(G-A)点突变,使其编码的第108和(或)第158位氨基酸由缬氨酸(Val)变为蛋氨酸(Met),导致儿茶酚胺氧位甲基转移酶活性降低。目前的研究业已发现,COMT基因多态性与精神疾病、酒精依赖、药物不良反应等有关,而与脑梗死之间的关系尚不十分明确。本研究对2012年7-12月在天津市环湖医院神经内科住院治疗的脑梗死患者进行COMT基因多态性调查,旨在探讨其与脑梗死之间的关系。

## 对象与方法

### 一、研究对象

1. 纳入与排除标准 本研究所纳入受试者均为天津地区汉族人口,无血缘关系、阳性家族史,入选前至少1个月内未服用过降血脂、糖皮质激素类或免疫抑制药,并签署知情同意书。(1)脑梗死组:年龄30~90岁;为首次发病或上次脑梗死后未遗留任何后遗症;诊断符合1995年第四届全国脑血管病学术会议制定的急性脑梗死标准;无短暂性脑缺血发作(TIA)、肾脏疾病等病史,并排除炎症、颅脑创伤、

全身恶性肿瘤及中枢神经系统肿瘤、血液病等引起的脑梗死病例;均经头部CT和(或)MRI检查证实诊断。(2)正常对照组:排除脑血管病、心肌梗死、周围血管病、甲状腺疾病、结核病、全身性恶性肿瘤、重度肝肾功能障碍等疾病。(3)各种危险因素定义:高血压,收缩压 $\geq 140$  mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)和(或)舒张压 $> 90$  mm Hg,或目前正在服用抗高血压药物;糖尿病,空腹血糖 $\geq 7$  mmol/L、餐后2 h血糖 $\geq 11.10$  mmol/L;饮酒史,入组前1年内饮酒量 $> 50$  g/次,每周至少1次;吸烟史,入组前5年内吸烟数量 $\geq 10$ 支/d。

2. 一般资料 根据上述标准,选择天津市市内六区汉族居民入组。(1)脑梗死组:纳入急性期脑梗死患者181例,均于发病 $< 7$  d入院。男性123例,女性58例;年龄30~85岁,平均(61.49 $\pm$ 11.09)岁。同时伴有各种危险因素,分别为高血压(150例)、糖尿病(66例)、冠心病(49例)、吸烟(113例)和饮酒(89例)。(2)正常对照组:选择与脑梗死组患者同期在我院进行体格检查的健康志愿者共148例作为正常对照组,男性51例,女性97例;年龄31~83岁,平均(62.67 $\pm$ 10.21)岁。均无明确的高血压或糖尿病病史。两组受试者年龄比较差异无统计学意义( $t=0.873$ ,  $P=0.157$ ),资料均衡可比。

### 二、研究方法

1. 标本采集 所有受试者均禁食12~14 h,晨起空腹抽取肘静脉血5 ml,其中2 ml置于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管进行基因组DNA提取;3 ml于促凝管中分离血清,分别检测甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白A(ApoA)、载脂蛋白B(ApoB)和血糖水平。

2. 血糖与血清脂质测定 检测空腹血糖的同时留取血清标本以备脂质检测。采用德国Siemens公司生产的ADVIA-2400全自动生化分析仪及相对应

试剂盒进行甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 A、载脂蛋白 B 及血糖检测,实验步骤严格按照试剂盒说明书操作。根据试剂盒说明书提供的正常值范围(葡萄糖 3.89~6.12 mmol/L、甘油三酯为 0~2.25 mmol/L、总胆固醇为 0~5.57 mmol/L、低密度脂蛋白胆固醇为 2.07~3.10 mmol/L、高密度脂蛋白胆固醇为 0.83~1.96 mmol/L、载脂蛋白 A 1~1.60 g/L 和载脂蛋白 B 0.60~1.10 g/L)作为是否异常结果的判断标准。

3. 目的基因片段扩增 (1)基因组 DNA 提取:采用美国 Omega 公司提供的血液 DNA 试剂盒,提取外周血白细胞基因组 DNA。经裂解液裂解红细胞后分离白细胞,加入蛋白酶 K 消化碎裂细胞,柱层析法提取 DNA,TE 溶液(pH=8)溶解。实验步骤严格按照试剂盒说明书进行操作。(2)引物序列合成:引物设计参照文献[3]进行,引物序列合成由上海英骏生物技术有限公司完成,上游引物序列 5'-TACTGTGGCTACTCAGCTGTGC-3',下游引物序列 5'-GTGAACGTGGTGTGAACACC-3'。(3)聚合酶链反应-限制性酶切片段长度多态性(PCR-RFLP)扩增:以受试者外周血白细胞基因组 DNA 为模板,反应总体积 25  $\mu$ l,包括 10  $\times$  PCR 缓冲液 2.50  $\mu$ l,浓度为 2.50 mmol/L 的 dNTP 混合液 2  $\mu$ l,浓度为 10  $\mu$ mol/L 上、下游引物各 2  $\mu$ l,2.50 U/ $\mu$ l Taq DNA 聚合酶(日本 Takara 生物技术有限公司)0.50  $\mu$ l,基因组 DNA (30~60 ng/ $\mu$ l)1  $\mu$ l,去离子灭菌水补至 25  $\mu$ l。反应条件为 94  $^{\circ}$ C 预变性 5 min;94  $^{\circ}$ C 30 s、65.5  $^{\circ}$ C 40 s、72  $^{\circ}$ C 40 s,共行 40 个循环;最后 72  $^{\circ}$ C 延伸 7 min。(4)电泳分析:取 5  $\mu$ l PCR 产物上样至 2%琼脂糖凝胶[含 0.50 g/ml 溴化乙锭(EB)]电泳 1 h,电压 120 V (5 V/cm),于紫外灯下观察并记录。重复检测 3 次。

4. COMT 基因 rs4680 位点基因型分析 取 5  $\mu$ l PCR 扩增产物,以限制性内切酶 Nla III (英国 NEB 公司)于 37  $^{\circ}$ C 环境下酶切 PCR 扩增产物,反应时间约 2 h。配制浓度为 12%的聚丙烯酰胺凝胶,置于垂直电泳槽内,将酶切产物加入到凝胶孔中进行电泳(100 V、80 min)。电泳结束后,凝胶置溴化乙锭稀释液中染色、凝胶成像系统采集图像。其中纯合子(Val/Val)和(Met/Met)片段长度分别为 114 和 96 bp,杂合子(Val/Met)片段长度为 114 和 96 bp<sup>[3]</sup>。

5. 序列分析 随机选择野生型、杂合子型、纯合子突变型 PCR 扩增产物,由上海英骏生物技术有限公司直接进行双向基因测序。

表 1 脑梗死组与正常对照组受试者 rs4680 位点基因型频率分布的比较 例(%)

Table 1. Comparison of genotype frequency on rs4680 between CI and control group

Group	N	Val/Val	Val/Met	Met/Met
Control group	148	68 (45.95)	66 (44.59)	14 (9.46)
CI group	181	111 (61.33)	62 (34.25)	8 (4.42)
$\chi^2$ value		8.870		
P value		0.012		

CI, cerebral infarction, 脑梗死. The same as tables below

表 2 脑梗死组与正常对照组受试者 rs4680 位点等位基因频率分布的比较 例(%)

Table 2. Comparison of allele frequency on rs4680 between CI and control group

Group	No. of samples	Val allele	Met allele
Control group	296	202 (68.24)	94 (31.76)
CI group	362	284 (78.45)	78 (21.55)
$\chi^2$ value		8.792	
P value		0.003	

6. 统计分析方法 采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据处理与分析。COMT 基因型采用频率计数法,以相对数构成比(%)或率(%)表示,采用  $\chi^2$  检验;Logistic 回归分析计算相对危险度(OR)及 95%可信区间(95%CI);计量资料符合正态分布者以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两样本均数的比较行 *t* 检验。以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

一、COMT 基因 rs4680 位点基因型及等位基因频率分布

两组受试者 COMT 基因 Val/Val 和 Met/Met 纯合子型、Val/Met 杂合子型频率分布差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。脑梗死组患者 Val/Val 纯合子型分布频率[61.33%(111/181)]高于对照组[45.95%(68/148)]、Met/Met 纯合子型分布频率[4.42%(8/181)]低于对照组[9.46%(14/148),  $P < 0.05$ ], Val 等位基因频率分布高于对照组( $P < 0.01$ ;表 1,2)。

二、性别及脑梗死发病年龄与 COMT 等位基因关系的分析

对发病年龄分析显示,Val 等位基因在发病年龄  $\leq 50$  或  $> 50$  岁患者中均为脑梗死危险因素,而发病年龄  $\leq 50$  岁患者( $OR = 3.025, 95\%CI: 1.382 \sim 6.623; P = 0.004$ ) Val 等位基因分布频率略高于年

表 3 COMT 等位基因与性别及脑梗死发病年龄的相关性分析\* 例(%)

Table 3. Association of gender and onset age of CI patients with COMT Val/Met allele\*

Group	No. of samples	Total	Onset age		Gender	
			≤ 50 years	> 50 years	Female	Male
Control group	296	296 (100.00)				
Val		202 ( 68.24)	—	—	134 ( 69.07)	68 ( 66.67)
Met		94 ( 31.76)	—	—	60 ( 30.93)	34 ( 33.33)
CI group	362	362 (100.00)	60 (100.00)	302 (100.00)	116 (100.00)	246 (100.00)
Val		284 ( 78.45)	52 ( 86.67)	232 ( 76.82)	81 ( 69.83)	203 ( 82.52)
Met		78 ( 21.55)	8 ( 13.33)	70 ( 23.18)	35 ( 30.17)	43 ( 17.48)
OR (95%CI)		1.694 (1.194–2.405)	3.025 (1.382–6.623)	1.487 (1.037–2.132)	1.036 (0.629–1.708)	2.360 (1.394–3.998)
P value		0.003	0.004	0.031	0.889	0.001

\*—, the cases in control group are healthy volunteers, so there is no data in the "onset age"

表 4 脑梗死组不同 COMT 基因型患者临床特点的比较

Table 4. Clinical characteristics of CI patients with different COMT genotypes

Genotype	N	Hypertension N (%)	Diabetes N (%)	CHD N (%)	Smoking N (%)	Drinking N (%)	Age ( $\bar{x} \pm s$ , year)
Val/Val	111	92 (82.88)	39 (35.14)	28 (25.22)	74 (66.67)	60 (54.05)	60.86 ± 11.63
Val/Met + Met/Met	70	58 (82.86)	27 (38.57)	21 (30.00)	39 (55.71)	29 (41.43)	62.49 ± 10.19
$\chi^2$ or <i>t</i> value		0.000*	0.219*	0.496*	2.195*	2.738*	-0.957#
P value		0.996	0.640	0.481	0.138	0.098	0.340

\* $\chi^2$  test; #*t* test. CHD, coronary heart disease, 冠心病

表 5 脑梗死组不同 COMT 基因型患者血糖、血脂及载脂蛋白水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5. Comparison among CI patients with different COMT genotypes on different indexes ( $\bar{x} \pm s$ )

Genotype	N	Blood glucose (mmol/L)	Serum lipid (mmol/L)				Apo (g/L)		ApoB/A
			TG	TC	LDL-C	HDL-C	A	B	
Val/Val	111	6.56 ± 2.53	1.56 ± 0.69	4.91 ± 0.79	3.04 ± 0.70	1.01 ± 0.33	1.17 ± 0.21	1.09 ± 0.22	0.97 ± 0.27
Val/Met + Met/Met	70	6.51 ± 2.18	1.62 ± 0.73	4.85 ± 0.74	2.88 ± 0.72	0.97 ± 0.21	1.15 ± 0.19	1.04 ± 0.23	0.93 ± 0.27
<i>t</i> value		0.150	-0.558	0.498	1.424	0.749	0.385	1.498	0.981
P value		0.881	0.577	0.619	0.156	0.455	0.701	0.136	0.328

TG, triglyceride, 甘油三酯; TC, total cholesterol, 总胆固醇; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol, 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol, 高密度脂蛋白胆固醇; Apo, apolipoprotein, 载脂蛋白

龄 > 50 岁者 (OR = 1.487, 95%CI: 1.037 ~ 2.132; P = 0.031), 提示 Val 等位基因对发病年龄 ≤ 50 岁患者的影响更为显著, 且高于发病年龄 > 50 岁者。对两组性别分析发现, 脑梗死组女性患者 Val 等位基因分布频率与正常对照组之间差异无统计学意义 [69.83% (81/116) 对 69.07% (134/194)]; OR = 1.036, 95%CI: 0.629 ~ 1.708, P = 0.889; 而脑梗死组男性患者 [82.52% (203/246)] Val 等位基因分布频率高于正常对照组 [66.67% (68/102)], 且差异有统计学意义 (OR = 2.360, 95%CI: 1.394 ~ 3.998, P = 0.001; 表 3)。

### 三、脑梗死组患者 COMT 基因型及临床特点

脑梗死组 181 例患者中 Val/Val 纯合子型共计

111 例, 与 Val/Met 杂合子型和 Met/Met 纯合子型基因组 [(62 + 8) 例] 患者比较, 年龄、高血压、糖尿病、冠心病、吸烟以及饮酒史等项影响因素差异无统计学意义 (P > 0.05, 表 4)。

### 四、脑梗死组患者 COMT 基因型与空腹血糖和血脂关系的分析

脑梗死组 181 例患者不同 COMT 基因型 (Val/Val 型、Val/Met 型和 Met/Met 型) 亚组之间, 空腹血糖和血清甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 A、载脂蛋白 B 及载脂蛋白 B/A 水平比较, 差异均无统计学意义 (P > 0.05, 表 5)。

## 讨 论

COMT 是儿茶酚胺及雌激素代谢过程中的主要限速酶,具有可溶性和膜结合性两种分子形式。在人类,其编码基因位于第 22 号染色体长臂 11 区带(22q11)。其活性个体间存在较大差异,在人群中可分为低、中、高活性 3 种表型,主要由遗传因素决定。*COMT* 外显子 4 上存在一个 G>A 突变,使编码的蛋白膜结合游离 COMT 中的第 108 和(或)158 位氨基酸由缬氨酸变为蛋氨酸,而 *Val/Val* 基因型酶活性是 *Met/Met* 基因型的 3~4 倍<sup>[4]</sup>。然而,儿茶酚胺活性及雌激素水平的改变均可能是脑血管病的危险因素。

本研究显示,天津地区汉族健康受试者 *COMT* 等位基因以 *Val* 基因型为主,约占 68.24% (202/296),其纯合子基因型 *Val/Val* 与杂合子基因型 *Val/Met* 相似,分别占受试者的 45.95% (68/148) 和 44.59% (66/148),而低活性的纯合子基因型 *Met/Met* 占 9.46% (14/148)。本研究中正常对照组受试者 *COMT* 基因型与我国相关报道的汉族人群的结果相似<sup>[5-6]</sup>。根据最新人口普查统计,天津地区汉族人口约占 97.31%,与中国大部分东部地区相似。不同人种之间,*COMT* 高活性 *Val* 与低活性 *Met* 等位基因分布频率不同,中国汉族人群与日本人群分布相近,其 *COMT* 基因高活性等位基因、高活性基因型明显高于西方人群<sup>[5-6]</sup>。提示 *COMT* 基因多态性在东方人群和西方人群之间存在明显差异,可能在疾病中产生不同的影响。

本研究中脑梗死组患者 *COMT* 等位基因型 *Val* 型占 78.45% (284/362),明显高于正常对照组,高活性的 *Val/Val* 纯合子基因型占 61.33% (111/181),低活性的 *Met/Met* 纯合子基因型占 4.42% (8/181),与正常对照组分布存在明显差异。经进一步分析显示,男性脑梗死患者 *Val* 等位基因型分布频率明显高于正常对照组,而女性患者则无明显差异。提示 *COMT* 基因多态性与男性脑梗死发病有一定相关性。而且 *Val* 等位基因型对发病年龄 ≤ 50 岁患者的影响更为显著,且显著高于发病年龄 > 50 岁者,表明 *Val* 基因型对脑梗死发病年龄有一定影响。芬兰 Hintsanen 等<sup>[7]</sup> 的研究显示,*COMT* 基因多态性在青年男性人群中与工作压力及早期动脉粥样硬化性病变有关,提示可能与 *COMT* 基因影响多巴胺代谢及多巴胺能活性有关。本研究结果显示,*COMT*

基因多态性与男性脑梗死发病有关,可能通过影响多巴胺代谢促进青年男性动脉粥样硬化性病变的发生。日本学者对 1536 例住院期间因各种疾病致死的老年患者进行尸检研究发现,*COMT* 基因多态性与老年人动脉粥样硬化严重程度有关;进一步分层显示,*COMT* 基因多态性与高胆固醇血症患者动脉粥样硬化性脑梗死有关<sup>[8-9]</sup>。

内源性雌激素水平与缺血性卒中的发生及严重程度密切相关,目前较多关注雌激素受体基因多态性与脑梗死之间的关系。而 *COMT* 也是雌激素代谢的主要酶,可通过降低雌激素在体内的活性而影响缺血性卒中的发生,Hsieh 等<sup>[10]</sup> 对 305 例青年脑梗死患者的研究显示,*COMT* 基因多态性与女性青年脑梗死的发生密切相关,而且与患者体内雌激素水平降低有关。

本研究通过对常见脑梗死危险因素与 *COMT* 基因多态性的分析显示,*COMT* 基因多态性与血压、血脂、血糖无明显相关性,提示 *COMT* 基因多态性并非通过影响血脂代谢、血糖、血压等临床常见脑血管病危险因素而发挥作用。

## 参 考 文 献

- [1] Della-Morte D, Guadagni F, Palmiroto R, Testa G, Caso V, Paciaroni M, Abete P, Rengo F, Ferroni P, Sacco RL, Rundek T. Genetics of ischemic stroke, stroke-related risk factors, stroke precursors and treatments. *Pharmacogenomics*, 2012, 13:595-613.
- [2] Zhu YP, Ni PH, Zhao J, Ying YY, Shao JS, Liu GD, Fu Y, Chen SD. The relationship between thromboxane A<sub>2</sub> receptor gene polymorphism and cerebral infarction. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2009, 9:450-455. [朱玉萍, 倪培华, 赵静, 应雅韵, 邵京山, 刘桂冬, 傅毅, 陈生弟. 血栓素 A<sub>2</sub> 受体基因多态性与脑梗死的相关性研究. *中国现代神经疾病杂志*, 2009, 9:450-455.]
- [3] Worda C, Sator MO, Schneeberger C, Jantschev T, Ferlitsch K, Huber JC. Influence of the catechol-O-methyltransferase (COMT) codon 158 polymorphism on estrogen levels in women. *Hum Reprod*, 2003, 18:262-266.
- [4] Chen J, Lipska BK, Halim N, Ma QD, Matsumoto M, Melhem S, Kolachana BS, Hyde TM, Herman MM, Apud J, Egan MF, Kleinman JE, Weinberger DR. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet*, 2004, 75:807-821.
- [5] Shao M, Liu ZL, Tao EX, Chen B. Polymorphism of the catechol-O-methyltransferase gene in Han Chinese. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2000, 17:215-216. [邵明, 刘焯霖, 陶恩祥, 陈彪. 中国汉族人儿茶酚胺氧位甲基转移酶基因多态性. *中华医学遗传学杂志*, 2000, 17:215-216.]
- [6] Gao L, Li H, Li K, Shen Z, Liu L, Li C, Zhang Z, Liu Y. Polymorphism of the catechol-O-methyltransferase gene in Han Chinese patients with psoriasis vulgaris. *Genet Mol Biol*, 2009, 32:32-36.
- [7] Hintsanen M, Elovainio M, Puttonen S, Kivimäki M, Lehtimäki

- T, Kähönen M, Juonala M, Rontu R, Viikari JS, Raitakari OT, Keltikangas-Järvinen L. Val/Met polymorphism of the COMT gene moderates the association between job strain and early atherosclerosis in young men. *J Occup Environ Med*, 2008, 50: 649-657.
- [8] Ko MK, Ikeda S, Mieno-Naka M, Arai T, Zaidi SA, Sato N, Muramatsu M, Sawabe M. Association of COMT gene polymorphisms with systemic atherosclerosis in elderly Japanese. *J Atheroscler Thromb*, 2012, 19:552-558.
- [9] Yamaguchi S, Yamada Y, Metoki N, Yoshida H, Satoh K, Ichihara S, Kato K, Kameyama T, Yokoi K, Matsuo H, Segawa T, Watanabe S, Nozawa Y. Genetic risk for atherothrombotic cerebral infarction in individuals stratified by sex or conventional risk factors for atherosclerosis. *Int J Mol Med*, 2006, 18:871-883.
- [10] Hsieh YC, Jeng JS, Lin HJ, Hu CJ, Yu CC, Lien LM, Peng GS, Chen CI, Tang SC, Chi NF, Tseng HP, Chern CM, Hsieh FI, Bai CH, Chen YR, Chiou HY, Formosa Stroke Genetic Consortium. Epistasis analysis for estrogen metabolic and signaling pathway genes on young ischemic stroke patients. *PLoS One*, 2012, 7: E47773.
- (收稿日期: 2013-02-13)

· 临床医学图像 ·

胼胝体发育不良

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.04.021

Dysgenesis of corpus callosum

HAN Tong

Department of Neuroradiology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China (Email: mrbold@163.com)

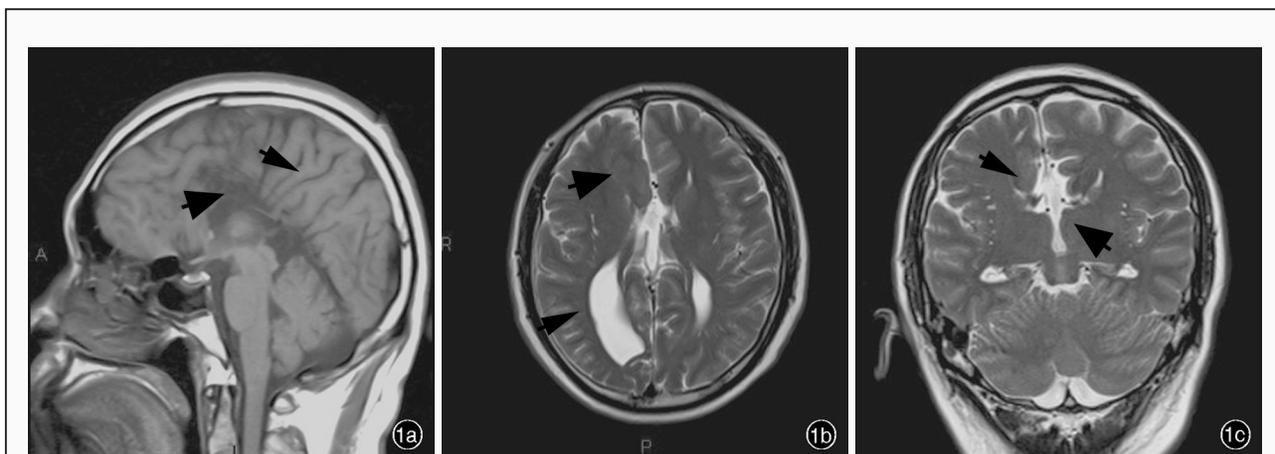


图1 男性患者, 29岁。主因6天前癫痫大发作入院 1a 矢状位T<sub>1</sub>WI显示胼胝体及扣带回缺如, 第三脑室高位(粗箭头所示), 大脑内侧面可见呈放射状排列的脑回指向第三脑室(细箭头所示) 1b 横断面T<sub>2</sub>WI显示双侧侧脑室平行且间距增宽, 双侧额角呈尖角样(粗箭头所示), 右侧枕角扩张(细箭头所示) 1c 冠状位T<sub>2</sub>WI显示类似于“麋鹿角”三叉样额角(粗箭头所示), 以及呈“锁孔”样扩大的颞角, 另可见呈纵行走行且致密的Probst纤维束(细箭头所示), 半球间裂增宽

Figure 1 A 29-year-old male was admitted for major epilepsy 6 days ago. Sagittal T<sub>1</sub>WI showed the absence of corpus callosum and cingulate gyrus, the high riding of the third ventricle (thick arrow indicates) and the radially arrayed gyri "pointing to" the third ventricle on the medial surface (thin arrow indicates, Panel 1a). Axial T<sub>2</sub>WI revealed widely separated and parallel lateral ventricles. Bilateral pointed frontal horns (thick arrow indicates) and right dilated occipital horn (thin arrow indicates) were seen (Panel 1b). Coronal T<sub>2</sub>WI showed trident-like frontal horns like "moose antler" (thick arrow indicates), keyhole-like temporal horn and compact longitudinally oriented Probst fasciculus (thin arrow indicates). The interhemispheric fissure was enlarged (Panel 1c).

胼胝体发育不良(dysgenesis of corpus callosum)为中枢神经系统常见先天性发育畸形,表现为胼胝体完全或部分节段缺如。在正常情况下,胼胝体纤维呈水平状排列。当胼胝体缺如时,来自大脑皮质的神经元轴突形成致密的由前向后纵行走行的Probst束,构成侧脑室内壁,因此双侧侧脑室内缘光滑且相互平行。胼胝体枕钳和压部发育不良可引起侧脑室后角、三角区和下角扩大,而且脑室系统由于失去胼胝体的支撑作用而出现双侧侧脑室分离、空间孔增宽,以及第三脑室顶向背侧抬高的征象。CT征象包括胼胝体完全或部分缺如;双侧侧脑室体部平行且间距增宽,额角窄小呈尖角样、枕角扩张;半球间裂增宽,并与第三脑室前方接近或相通;第三脑室扩大、上抬。MRI征象包括:(1)矢状位胼胝体全部或部分缺如(图1a)。(2)第三脑室高位,大脑半球内侧面脑沟随上移的第三脑室顶部呈放射状排列(图1a)。(3)双侧侧脑室体部平行且间距增宽,额角窄小呈尖角样,枕角扩张(图1b)。(4)冠状位颞角呈“锁孔”样扩张(图1c)。鉴别诊断:(1)广泛性脑白质疏松,可侵犯胼胝体而使纵裂增宽,需与胼胝体发育不良相鉴别。(2)脑积水,可引起胼胝体受牵拉而变薄,但不存在胼胝体某一节段的缺如。

(天津市环湖医院神经放射科韩彤供稿)