

## 谷胱甘肽 S-转移酶基因与复发性流产

宗晨 向卉芬 陈大蔚 曹云霞

**【摘要】** 复发性流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 是妊娠中常见的临床并发症之一, 也是一直困扰医生和患者的一个难题, RSA 不仅对患者的身体健康造成了危害, 还严重影响了他们的家庭幸福。RSA 是一种多因素疾病, 病因复杂, 其发病受遗传因素, 环境因素及生活方式 (如饮酒, 咖啡及吸烟) 等多方面的共同影响。近年来, 有报道认为氧化应激 (oxidative stress, OS) 是 RSA 发病的高危因素之一, 其中谷胱甘肽 S-转移酶 (glutathione S-transferases, GSTs) 是体内氧化/抗氧化系统的重要成员, 在体内活性氧产物 (reactive oxygen species, ROS) 的代谢中发挥重要作用。若 GSTs 的表达或功能出现异常, 将会导致胚胎及胎盘暴露于内源性及外源性有害物质的损伤而导致流产。现将 GST 基因与 RSA 发病的相关性研究做一综述。

**【关键词】** 流产, 习惯性; 谷胱甘肽转移酶; 氧化应激

**The glutathione S-transferases gene in the risk of recurrent spontaneous abortion** ZONG Chen, XIANG Hui-fen, CHEN Da-wei, CAO Yun-xia. Reproductive Medicine Center, the First Affiliated Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Corresponding author: CAO Yun-xia, Email: caoyunxia7@126.com

**【Abstract】** Recurrent spontaneous abortion (RSA) is a common and frustrating pregnancy complication. RSA not only has an adverse effect on the patients' health, but also brings the patients' families great pain. RSA is a multifactor disorder. Multiple factors including genetic factors, environment, habits and customs, such as cigarette smoking, the consumption of alcohol and coffee, have effect on the development of RSA. Accumulating studies have suggested that oxidative stress (OS) may be one of the risk factors of RSA in recent years. In the oxidant/antioxidant system *in vivo*, glutathione S-transferases (GSTs) play an important role in the detoxification of reactive oxygen species (ROS). The genetic variant of the GST gene could lead to the abnormal expression and function of GSTs, as a result, increased exposure of the conceptus to the exo- and endogenous toxins might contribute to the development of RSA. In this review, we will focus on the role of GST gene in the development of RSA.

**【Key words】** Abortion, habitual; Glutathione transferase; oxidative stress

复发性流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 是指发生 2 次或 2 次以上自然流产<sup>[1]</sup>。据报道, 有大约 15% 被确诊为妊娠的妇女发生流产, 其中有约 0.4%~2% 的患者被复发性自然流产所困扰<sup>[2]</sup>。复发性流产病因复杂, 常受遗传及环境, 生活方式等多种因素的共同影响, 目前已经确定的复发性流产发病的高危因素有: 夫妇双方或胚胎染色体异常, 女性生殖系统解剖学异常, 内分泌功能失调, 凝血功能异常, 免疫因素及感染等<sup>[3]</sup>。但目前仍有将近 50% 的患者发病机制尚不明确, 又称为不明原因性复发性流产 (idiopathic recurrent spontaneous abortion, iRSA)。复发性流产是常见的妊娠并发症之一, 目前尚无特别有效的预防和治疗措施, 严重影响了患者的家庭幸福和生活

质量。

近年来, 有学者报道氧化应激可能是复发性流产发病的高危因素之一。氧化应激是体内的活性氧产物 (reactive oxygen species, ROS), 抗氧化剂及体内损伤修复过程之间的失衡所造成的, 蛋白质、脂质及 DNA 都易受到氧化损伤<sup>[4]</sup>。体内的抗氧化损伤功能是由 I 相和 II 相代谢酶来执行的。其中, 主要由 II 相代谢酶来发挥分解 ROS 等有毒物质的解毒作用<sup>[5]</sup>。谷胱甘肽 S-转移酶 (Glutathione S-transferases, GSTs) 为 II 相代谢酶家族的重要成员<sup>[6]</sup>, 在机体的抗氧化伤害过程中发挥了关键的作用。尤其胎盘中的 GSTs 不论是对于胚胎还是母体的抗氧化损伤都发挥了不可忽视的作用<sup>[7]</sup>。

妊娠是一个随着胚胎在子宫内的种植和生长发育, 机体的代谢需求逐渐增加的生理过程, 其对氧的需求量也同样大为增加。这种需求会相应的导致体内 ROS 的生成增多; 因为增加的营养物质及氧含量都是通过胎盘运输给胎儿, 所以, 当胎盘内氧化/抗氧化系统功能失衡时, 胎盘则易成为氧化损伤的靶点<sup>[8]</sup>。这可能是复发性流产的发病机制之一。近年来, 关于编码 GSTs

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.23.140

基金项目: 安徽省“十二·五”科技攻关计划 (11010402166); “973”国家重大研究计划 (2012CB944704)

作者单位: 230022 合肥, 安徽医科大学第一附属医院生殖中心 (宗晨、向卉芬、曹云霞), 生殖遗传研究所 (陈大蔚)

通讯作者: 曹云霞, Email: caoyunxia7@126.com

的基因在复发性流产发病中的作用已经有了许多相关研究报道。

GSTs 在体内主要与还原型谷胱甘肽共轭结合而发挥对内源性和外源性有毒物质的降解作用。该酶是由 GST 基因编码的, 可分为三种类型: 细胞质型, 微粒体型 (MAPEG) 和质粒型。其中以细胞质型的含量最丰富, 且细胞质型超家族又可依据初级结构及底物特异性的不同分为 8 个家族: Alpha (GSTA), Kappa (GSTK), Mu (GSTM), Pi (GSTP1), Sigma (GSTS), Theta (GSTT), Zeta (GSTZ1) 和 Omega (GSTO) (又称 Chi); 除 GSTK 外, 其余依次存在于 6、1、11、4、22、14、10 号染色体上。不同家族在不同的组织器官以及个体间表达存在很大的差异<sup>[9]</sup>。GSTs 在体内保护细胞免受氧化应激损伤的功能中扮演了重要的角色, 因此, 其因遗传变异而导致的表达的减少或功能的异常, 将会导致包括复发性流产在内的多种受遗传及环境共同影响的多因素疾病的发生<sup>[10]</sup>。目前, 对于 GST 基因家族与复发性流产发病的相关性的研究中, 以 GSTM1、GSTT1、GSTA1 和 GSTP1 基因的多态性与复发性流产发病的关系的研究最为多见。

#### 一、GSTT1、GSTM1 基因与复发性流产发病的关系

目前关于 GSTT1 和 GSTM1 基因这两个基因的研究相对最为多见, 且研究者常同时将二者作为研究对象进行分析。

GSTT1 基因编码的 GST 酶属于  $\theta$  家族, 基因位于染色体 22q11.2 位; GSTM1 为编码 GST $\mu$  家族的基因, 位于染色体 1p13.3 位。这两种基因的遗传多态性改变均可导致机体对致癌物和体内 ROS 损伤的易感性及药物在体内的代谢。在人群中, GSTT1 缺失型及 GSTM1 缺失型比较常见, GSTT1 缺失型基因在中国人群中的频率约为 64.4%, 在高加索人中为 20.4%, 在非裔美国人中为 21.8%<sup>[11]</sup>。推测这两种缺失型基因型可能会导致其编码的酶不能正常表达, 而使其抗氧化损伤的作用不能够正常发挥, 导致复发性流产的发生。

在日本人群中的两篇研究结果均提示 GSTM1 缺失型基因型与复发性流产的发病有相关性<sup>[10,12]</sup>; 尤其是在有人的研究中发现, 在饮用咖啡的患者中这种关联性更为明显, 此结果与其他相关咖啡因与复发性流产发病的关系的结果也是相一致的<sup>[13]</sup>。另外, 最近对意大利复发性流产患者的研究也同样发现 GSTM1 缺失型基因型与之的相关性<sup>[14]</sup>。

然而在对印度北部复发性流产患者的相关研究中却发现, 与复发性流产发病相关的却是 GSTT1 缺失型基因型<sup>[15]</sup>。有趣的是, GSTT1 与复发性流产发病的这种相关性, 在印度南部人群中却不存在<sup>[16]</sup>。另外, 在荷兰学者 Zusterzeel 等<sup>[17]</sup>对本国人群的研究中同样未发现在荷兰人中 GSTT1 缺失型基因型与复发性流产的相关性。

造成这种研究结果差异的原因可能是多方面的。首先, 复发性流产是一种病因复杂的多因素疾病, 它受遗传因素, 环境因素及生活方式的共同影响, 因此, 各研究报道中所选取的实验人群的种族, 地域环境, 生活工作环境及生活方式的不同, 如吸烟、咖啡及酒的摄入量不同, 都会导致结果的差异; 再者, 研究人员对于研究对象的纳入标准的不同, 如自发流产的次数,

及复发性流产患者是否有过生育史等, 实验对象数量选取的大小差异及比较的标准的不同, 也可能会导致有争议的结果出现。因此, 虽然不同的报道对于这两种基因型的研究结果不相一致, 但是也不能排除 GSTT1 及 GSTM1 缺失型基因型在复发性流产的发病中所发挥的作用。

#### 二、GSTA1 基因多态性与复发性流产发病的关系

GSTA1 基因位于染色体的 6p12.1 位, 主要用于编码 GSTs 的  $\alpha$  家族。该家族 GST 酶在肝脏中的含量最多, 具有谷胱甘肽过氧化物酶活性, 可以保护细胞免受 ROS 的伤害。GSTA1 基因又可分为 2 型: GSTA1\*A 和 GSTA1\*B, 其分型是由启动子区的四个多核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 所决定的, 它们分别是: GSTA1\*A (-631G/T, -567T, -69C, -52G) 和 GSTA1\*B (-631G, -567G, -69T, -52A)<sup>[18]</sup>。同时, Morel 等<sup>[19]</sup>在体外实验中证明了: GSTA1\*A 和 GSTA1\*B 这两种单体型对该基因的启动子区的活性是有影响的, A 型单体型启动子区的表达活性要明显高于 B 型。因此, 可以推测, GSTA1 基因单体型的不同可导致其启动子区活性的改变, 进而影响了 GST 酶的正常表达或功能而导致胚胎及胎盘易受到 ROS 的氧化损伤继而引起复发性流产的发生。Polimanti 等<sup>[14]</sup>在意大利人群中的研究结果也与这一推测相一致: 在意大利人群中, GSTA1 -69C/T 位点被证明与复发性流产的发病有密切的联系。但是, 由于在不用人群中该 SNP 位点的等位基因分布的频率不同 (在中国人群中 C 等位基因的频率为 87.1%, T 为 12.9%<sup>[20]</sup>; 然而在非裔美国人中 C 和 T 等位基因的频率分别为 74% 和 26%, 在高加索人群中分别为 62% 和 38%<sup>[18]</sup>), 所以该联系还需在不同的人群及更大的样本量中得到验证。

#### 三、GSTP1 基因多态性与复发性流产发病的关系

GSTP1 基因位于染色体 11q13 位, 用于编码 GST 酶的  $\pi$  家族。在蜕膜和胎盘组织中, 由 GSTP1 所编码的  $\pi$  家族酶是所有 GSTs 家族中含量最丰富的; GSTP1 基因包括 1a 和 1b 两个等位基因型, 二者的差异在于 313 位碱基 A/G 的不同, 从而导致翻译后 105 位的氨基酸由异亮氨酸转变成缬氨酸。缬氨酸变异型 (GSTP1-1b) 编码的酶对于底物的特异性和亲和力都较 GSTP1-1a 型低<sup>[21]</sup>。因此, 当基因型为 GSTP1-1b 型时, 其编码的胎盘及蜕膜组织中的 GSTs 功能减退, 导致 I 相/II 相代谢酶平衡失调, 从而增加了胎盘及胚胎对内源性 ROS 及外源性有害物质伤害的易感性, 导致复发性流产的发生。Zusterzeel 等<sup>[4]</sup>报道了 GSTP1-1b 基因型在复发性流产患者中的频率显著高于对照组人群, 表明 GSTP1 可能是复发性流产的发病的高危因素之一。并且, 在 Parveen 等<sup>[14]</sup>的研究中发现, 当表现为合并 GSTT1 缺失基因型时, 实验组的发病风险是对照组的 4 倍, 但是当实验组基因型为同时携带 GSTT1 缺失型, GSTM1 缺失型及 GSTP1 变异型时, 其发病风险是正常人群组的 7 倍, 这也从一定的角度反映了 GSTP1 基因在复发性流产的发病中发挥不可忽视的作用。

#### 四、展望

复发性流产是一种多因素疾病, 其发病受到遗传, 环境因素和生活方式的共同影响, 也正是因为其发病机制的复杂性,

使复发性流产成为临床上困扰医生和患者的常见妊娠并发症。由于目前对于其治疗和预防尚无特别有效的方法,所以无论对患者本人的身体健康还是其家庭幸福都造成了严重的影响。

除了已经确定的复发性流产发病的高危因素,如:夫妇双方染色体异常及胚胎染色体异常,免疫因素,内分泌紊乱,感染,凝血功能异常,吸烟,饮酒及嗜饮咖啡等,当前研究者们认为相关基因的遗传改变,如基因突变或单核苷酸多态性位点(SNP)的改变在复发性流产的发病中发挥了重要作用。并且就这种遗传基因改变造成的发病易感性也做了大量的相关研究。

GSTs属于II相代谢酶系统,其主要作用是与谷胱甘肽共轭结合以参与机体对体内产生的ROS及环境中的有害物质的降解过程,以避免机体受到氧化应激的损伤。因此,其编码基因GST的遗传变异可以导致机体对一些ROS和毒素的敏感性的改变,导致疾病的发生。

目前关于GSTT1、GSTM1及GSTP1基因的相关报道已相对较多,且在各人群中与复发性流产发病的关系均有报道。但是,Polimanti等人关于GSTA1基因多态性(rs3957357)与复发性流产发病的相关性的研究尚属首次,并且其发现了在意大利人群中GSTA1-69C/T与复发性流产的发病确实有一定的相关性;另外,根据Ping等<sup>[20]</sup>对中国人群中GSTA1-69C/T多态性位点的单体型(CC、CT、TT)在人群中的分布的研究及同其他人群的单体型频率分布进行对比发现,GSTA1-69C/T在各个人群中的单体型频率分布是不同的。因此,对于该基因在复发性流产的发病中其的作用还有广阔的研究空间。

GSTs作为参与体内有毒物质降解反应的重要酶,其在母胎界面中发挥的抗氧化损伤的作用不容忽视,并且大量的研究报道也反映了其重要性。但是,目前针对GST基因及复发性流产发病关系的报道结果存在很大的争议性,尚未有一致的看法,这可能是由于种族,地域和生活环境、生活习惯的不同及实验设计的差异等造成的,需要进一步的分析研究。GST基因与复发性流产发病的关系的研究不仅为我们对复发性流产发病机制的探究以及病因的寻找提供了一个新的思路和角度,同时也期望以此寻找到有效的预防措施或针对性治疗患者的有效方法,避免复发性流产给患者自身和家庭带来的痛苦。

### 参 考 文 献

- [1] Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, 2013, 99: 63.
- [2] McNamee K, Dawood F, Farquharson R. Recurrent miscarriage and thrombophilia: an update. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 2012, 24: 229-234.
- [3] Lockwood CJ. Recurrent Spontaneous Abortion. *Queenan's Management of High-Risk Pregnancy: An Evidence-Based Approach*. Published Online, 2011: 260.
- [4] Peter Stein T, Scholl TO, Schluter MD, et al. Oxidative stress early in pregnancy and pregnancy outcome. *Free Radical Research*, 2008, 42: 841-848.

- [5] Mikuls T, Gould K, Bynoté K, et al. Anticitrullinated protein antibody (ACPA) in rheumatoid arthritis: influence of an interaction between HLA-DRB1 shared epitope and a deletion polymorphism in glutathione S-transferase in a cross-sectional study. *Arthritis Research and Therapy*, 2010, 12: R213.
- [6] Polimanti R, Piacentini S, Fuciarelli M. HapMap-based study of human soluble glutathione S-transferase enzymes: the role of natural selection in shaping the single nucleotide polymorphism diversity of xenobiotic-metabolizing genes. *Pharmacogenetics and Genomics*, 2011, 21: 665-672.
- [7] Obolenskaya MY, Teplyuk NM, Divi RL, et al. Human placental glutathione S-transferase activity and polycyclic aromatic hydrocarbon DNA adducts as biomarkers for environmental oxidative stress in placentas from pregnant women living in radioactivity-and chemically-polluted regions. *Toxicology Letters*, 2010, 196: 80-86.
- [8] Gitto E, Reiter RJ, Karbownik M, et al. Causes of oxidative stress in the pre- and perinatal period. *Biology of the Neonate*, 2002, 81: 146-157.
- [9] 常彬霞, 貌盼勇, 白冰珂, 等. 谷胱甘肽 S 转移酶的研究进展及其与肿瘤的相关性. *解放军医学杂志*, 2012, 37: 838-842.
- [10] Sata F, Yamada H, Kondo T, et al. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms and the risk of recurrent pregnancy loss. *Molecular Human Reproduction*, 2003, 9: 165-169.
- [11] Nelson HH, Wiencke JK, Christiani DC, et al. Ethnic differences in the prevalence of the homozygous deleted genotype of glutathione S-transferase theta. *Carcinogenesis*, 1995, 16: 1243-1245.
- [12] Nonaka T, Takakuwa K, Tanaka K. Analysis of the polymorphisms of genes coding biotransformation enzymes in recurrent miscarriage in the Japanese population. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2011, 37: 1352-1358.
- [13] Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*, 2009, 2: 76.
- [14] Polimanti R, Piacentini S, Lazzarin N, et al. Glutathione S-transferase genes and the risk of recurrent miscarriage in Italian women. *Fertility and Sterility*, 2012, 98: 396-400.
- [15] Parveen F, Faridi RM, Das V, et al. Genetic association of phase I and phase II detoxification genes with recurrent miscarriages among North Indian women. *Molecular Human Reproduction*, 2010, 16: 207-214.
- [16] Suryanarayana V, Deenadayal M, Singh L. Association of CYP1A1 gene polymorphism with recurrent pregnancy loss in the South Indian population. *Hum Reprod*, 2004, 19: 2648-2652.
- [17] Zusterzeel PL, Nelen WL, Roelofs HM, et al. Polymorphisms in biotransformation enzymes and the risk for recurrent early pregnancy loss. *Molecular human reproduction*, 2000, 6: 474-478.
- [18] Coles BF, Morel F, Rauch C, et al. Effect of polymorphism in the human glutathione S-transferase A1 promoter on hepatic GSTA1 and GSTA2 expression. *Pharmacogenetics*, 2001, 11: 663-669.
- [19] Morel F, Rauch C, Coles B, et al. The human glutathione transferase alpha locus: genomic organization of the gene cluster and functional characterization of the genetic polymorphism in the hGSTA1 promoter. *Pharmacogenetics*, 2002, 12: 277-286.
- [20] Ping J, Wang H, Huang M, et al. Genetic analysis of glutathione S-transferase A1 polymorphism in the Chinese population and the influence of genotype on enzymatic properties. *Toxicol Sci*, 2006, 89: 438-443.
- [21] Xu Z, Zhu H, Luk JM, et al. Clinical significance of SOD2 and GSTP1 gene polymorphisms in Chinese patients with gastric cancer. *Cancer*, 2012, 118: 5489-5496.

(收稿日期: 2013-11-04)  
(本文编辑: 戚红丹)