

叶酸补充“过犹不及”？可能致心脏发育畸形

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/17616.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

叶酸补充“过犹不及”？可能致心脏发育畸形。叶酸是B族维生素的一种，孕期补充叶酸已成为共识。那么，叶酸是不是补充得越多越好？近日，上海海洋大学水产与生命学院副教授祖尧团队研究发现，其答案是否定的。

通过斑马鱼研究，作者发现叶酸摄入不足或过量补充均可能导致胚胎心脏发育异常。它首次阐明了叶酸对早期心脏发育的作用机制，为叶酸的合理补充的剂量提供了科学依据，并为叶酸代谢的研究提供了一种新的生物学模型。相关研究发表于《生物学》期刊。

Open Access

Editor's Choice

Article

Precise Dose of Folic Acid Supplementation Is Essential for Embryonic Heart Development in Zebrafish

by  Xuhui Han^{1,2,3}  Bingqi Wang^{1,2,3}  Dongxu Jin^{1,2,3},
 Kuang Liu^{1,2,3}  Hongjie Wang^{1,2,3}  Liangbiao Chen^{1,2,3}  Yao Zu^{1,2,3,*} and

¹ International Research Center for Marine Biosciences, Ministry of Science and Technology, College of Fisheries and Life Sciences, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China

² Key Laboratory of Exploration and Utilization of Aquatic Genetic Resources, Ministry of Education, College of Fisheries and Life Sciences, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China

³ Key Laboratory of Freshwater Aquatic Genetic Resources, Ministry of Agriculture, College of Fisheries and Life Sciences, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China

* Author to whom correspondence should be addressed.

发光斑马鱼揭示发育异常

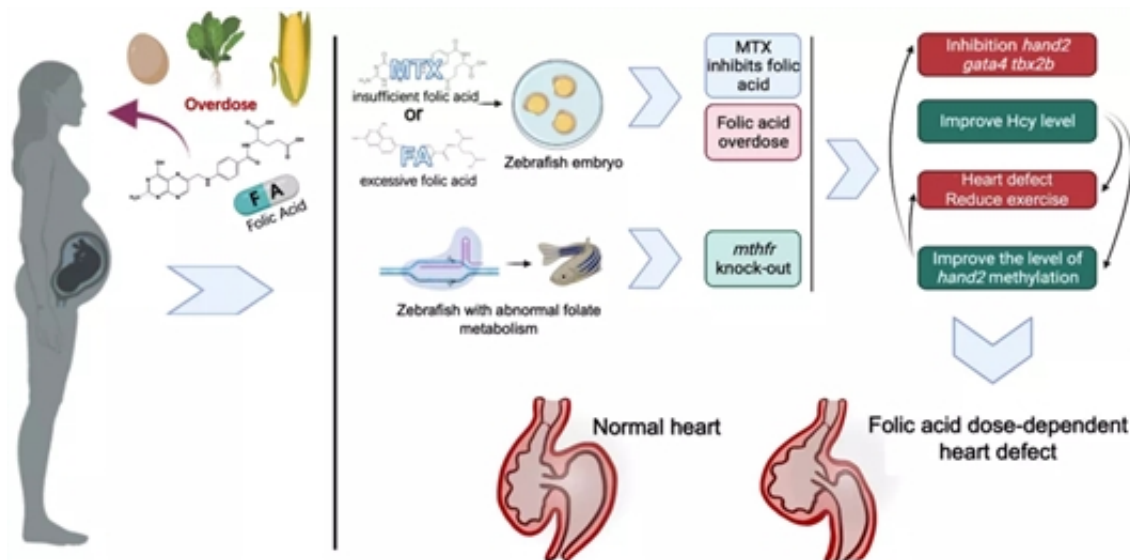
叶酸代谢如何影响胚胎心脏的发育呢？为了找到答案，研究团队选用模式生物斑马鱼模拟人类胎儿在母体环境的发育来开展实验，它们具有生长周期短、产卵量大、胚胎透明等优点。

作为这项研究的一大利器，作者采用了一种带有特殊带荧光的发光斑马鱼观察叶酸处理胚胎的发育全过程。在显微镜特定激发光下，这种斑马鱼心血管内皮细胞呈现红色荧光，心肌细胞呈现绿

色荧光。

特异性标记的荧光可以帮助我们更加清晰且直观地看到器官发育的情况。论文第一作者、上海海洋大学水产与生命学院硕士研究生韩旭晖对《中国科学报》说。

研究团队发现，在斑马鱼出生三天后叶酸拮抗剂组（即叶酸代谢受抑制）发生了异常的心脏环化，而叶酸过多的实验组斑马鱼胚胎的心房和心室拉长。团队得出实验结果，即叶酸缺乏和过量都能引起斑马鱼胚胎的心脏发育异常。



正常心脏和叶酸补充过多导致的心脏发育畸形 作者供图

基因剪刀助力挖掘代谢奥秘

除了叶酸摄入量不足，机体叶酸缺乏还受到遗传因素影响。祖尧向《中国科学报》解释，不同的亚甲基四氢叶酸还原酶（MTHFR）基因型，会造成不同群体间叶酸代谢存在差异。

据介绍，人类MTHFR基因是叶酸还原酶合成的关键基因，当该基因出现异常时，叶酸在人体内就不能被还原为活性叶酸从而被细胞利用，这时就可能需要人为补充活性叶酸制剂，以规避MTHFR酶的影响。

比如亚洲人群中存在乳糖不耐受的情况，这些人群喝牛奶后会因为缺少乳糖水解酶使乳糖不能被分解吸收，从而导致腹泻，他们就可以喝酸奶或已经去除乳糖的牛奶，规避掉乳糖水解酶不足导致的影响。祖尧对比说，同理，叶酸代谢异常的人群无法足量代谢日常食物中获取的叶酸，可能就需要额外摄入已经被还原的活性叶酸制剂。

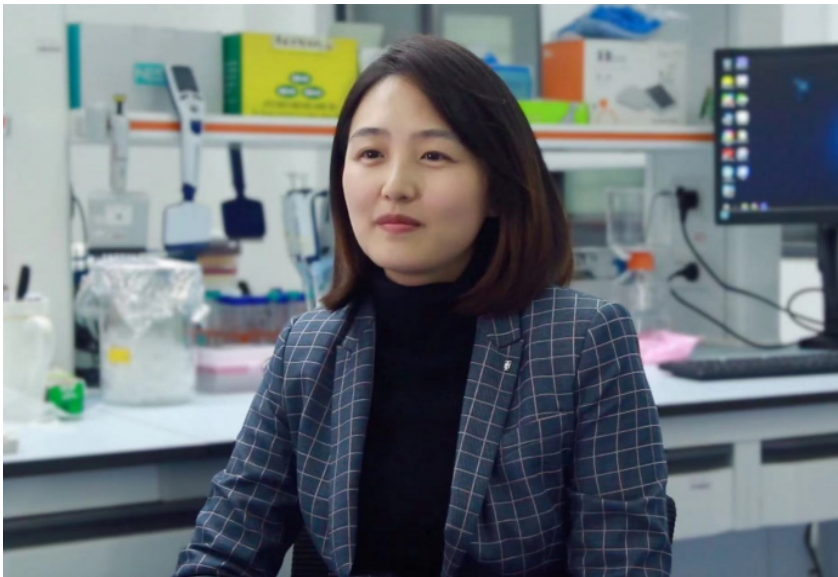
她表示，人群中MTHFR缺陷通常有两种类型C677T和A1298C，即该基因的第677碱基位点从正常的C突变为T，第1298碱基位点从正常的A突变为C，而第一种突变类型在人群中出现的概率更大

，且对叶酸还原酶合成的影响更大。在DNA双链中，CC型人群为正常叶酸代谢人群；一个位点突变的CT型人群叶酸还原酶的合成效率下降了15%-30%，叶酸代谢能力较差；而两个位点全部突变的TT型人群叶酸还原酶的合成效率相较于正常人下降了30%-80%，叶酸代谢能力很差。

如何还原遗传缺陷导致的叶酸代谢异常呢？祖尧和团队希望在斑马鱼身上找到答案。他们利用长期从事的基因剪刀技术CRISPR，对MTHFR基因碱基序列进行精准打靶编辑。

研究团队发现，与正常的斑马鱼胚胎相比，缺少Mthfr酶的斑马鱼胚胎显示出异常的心脏发育，这种异常类似于叶酸代谢异常的心包腔水肿和异常的心脏环化。他们根据原位杂交实验等还发现了几种与心脏发育密切相关的基因（hand2、gata4、nppa等）表达发生了变化。这些发现将为今后进一步阐述叶酸代谢对心脏发育的影响提供新的思路。

学术领域重点关注叶酸不足对生物体发育造成的影响，通常忽略了叶酸过量补充对生物造成的影响。论文多位审稿人表示，这项工作全面阐述了叶酸过量代谢对下游代谢通路的影响，并首次发现了叶酸代谢异常会对一些基因的甲基化造成影响，对叶酸盲目过量补充存在的风险提供了科学依据。



祖尧副 受访者供图

准爸妈都应科学补叶酸

现在的一个趋势是，几乎所有备孕者和怀孕者都要补充叶酸，是否需要这样呢？

祖尧也鼓励这样做。她表示，胎儿发育初期，细胞分裂速度极快，快速的细胞分裂依赖大量的叶酸参与。当叶酸不能被正常补充并被加以利用，由于细胞分裂速度慢而导致的器官发育缺陷是不能被后期弥补的，很容易导致各类先天畸形。

即便是正常叶酸代谢人群，在没有额外补充叶酸的情况下，胎儿的发育也可能出现不足。她说，但需要注意的是，过量补充叶酸存在导致代谢紊乱风险。因此，孕前建议检查自己的MTHFR分型，严格遵照医嘱，精确剂量补充叶酸。



孕期可多吃含B族微生物的食物 受访者供图

目前医学界认为，胎儿在发育初期补充叶酸是十分必要的，但鼓励从备孕期到分娩（0-40周）都应该全程补充叶酸，备孕期、孕早期、孕中晚期叶酸补充逐渐减少，具体剂量仍需根据自身情况遵医嘱调整。

除了准妈妈，祖尧向本报表示，备孕中男性也应当补充叶酸。男性也应当明确自己的MTHFR分型。她表示，根据遗传学规律，通常情况下MTHFR突变存在一定概率会遗传给下一代，这将有助于医生评估叶酸补充剂量。男性补充叶酸会提高精子质量，应当在备孕前三个月内积极遵照医嘱补充叶酸，这有利于后续胎儿的发育。（来源：中国科学报冯丽妃）

相关论文信息：<https://doi.org/10.3390/biology11010028>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：祖尧等 来源：《生物学》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://iikx.com)转发