

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.01.011

MTRR 66A>G 基因多态性与 410 例原发性男性不育患者的相关性研究*

郭谦楠^{1,2,3}, 王莉¹, 李涛¹, 肖海¹, 冯战启⁴, 刘红彦¹, 侯巧芳^{1,3}, 康冰^{1,3}, 廖世秀^{1,3△}, 龙建纲²

(1. 河南省人民医院/郑州大学人民医院医学遗传研究所, 郑州 450003; 2. 西安交通大学生命科学与技术学院线粒体生物医学研究所, 西安 710049; 3. 河南诚信法医临床司法鉴定所, 郑州 450003; 4. 河南大学附属郑州市第一人民医院泌尿外科, 郑州 450000)

[摘要] **目的** 探讨蛋氨酸合成酶还原酶(MTRR)66A>G 基因多态性与精子活力低下和精子数量低下的原发性男性不育的相关性。**方法** 通过 PCR-直接测序分析对 389 例河南汉族健康已生育男性和 410 例河南汉族原发性不育男性(少弱精子症 167 例、弱精子症 103 例、无精子症 113 例、少精子症 11 例、隐匿精子症 16 例)的外周血基因组 DNA 的 MTRR 66A>G 多态性位点进行基因型测序分析。**结果** MTRR 66A>G 多态性位点仅与精子活力低下(弱精子症和少弱精子症)的原发性男性不育的发生有关($P<0.05$),而与精子数量低下(少精子症、隐匿精子症和无精子症)的原发性男性不育无相关性($P>0.05$)。**结论** MTRR 66A>G 突变可能是造成精子活力低下的遗传易感因素但并不是精子数量低下的遗传易感因素。

[关键词] 不育,男(雄)性;蛋氨酸合成酶还原酶;少精子症;精子能动性

[中图分类号] R394.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)01-0044-04

Relationship between MTRR 66A>G genetic polymorphism and 410 idiopathic infertile males*

GUO Qiannan^{1,2,3}, WANG Li¹, LI Tao¹, XIAO Hai¹, FENG Zhanqi⁴, LIU Hongyan¹,
HOU Qiaofang^{1,3}, KANG Bing^{1,3}, LIAO Shixiu^{1,3△}, LONG Jiangang²

(1. Institute of Genetics, Henan Provincial People's Hospital/the People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450003, China; 2. Research Center for Mitochondrial Biology and Medicine, School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710049, China; 3. Henan Chengxin Institute of Forensic Clinical Judicial Authentication, Zhengzhou, Henan 450003, China; 4. Department of Urology Surgery, Zhengzhou First People's Hospital of Henan University, Zhengzhou, Henan 450000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between MTRR 66A>G polymorphism and low sperm-motility or low sperm-count idiopathic male infertility. **Methods** MTRR 66A>G polymorphism in amplification of peripheral blood lymphocyte DNA was analyzed in 389 normal fertile males and 410 idiopathic infertile males (167 oligoasthenozoospermia, 113 azoospermia, 103 asthenospermia, 11 oligospermia, 16 cryptozoospermia among them) by direct sequencing of PCR. **Results** The MTRR 66A>G polymorphism is only associated with low sperm motility (oligoasthenozoospermia and asthenospermia), but not low sperm count (azoospermia, oligospermia and cryptozoospermia) in idiopathic male infertility. **Conclusion** MTRR 66A>G polymorphism was the genetic susceptible factor for low sperm motility but not low sperm count in infertile males.

[Key words] infertility, male; methionine synthase reductase; oligospermia; sperm motility

10%~15%的夫妇会出现不育,且其中约 50%是由于男性的原因导致。而男性不育中有 15%~30%是基因异常所致。睾丸功能相关的关键基因及受环境影响的关键易感基因中,有害的基因多态性可能与男性不育中精子数量少及精子活力低下的发生有关。

5,10-亚甲基四氢叶酸(MTHFR)和蛋氨酸合成

酶还原酶(MTRR)是叶酸代谢途径中的关键酶。MTHFR 677C>T 基因多态性已被认为与男性不育有关^[1-2]。然而,MTRR 与男性不育的相关性研究报道存在很大分歧。在波兰人群中,MTRR 66A>G 与非梗阻性男性不育无关^[3];在约旦人群中,MTRR 66A>G 与男性不育中的无精子症和少精子症无

* 基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(201702156);河南省科技攻关计划项目(162102310294)。 作者简介:郭谦楠(1984-),助理研究员,硕士,主要从事优生优育和出生缺陷预防研究。 △ 通信作者,E-mail:guoqn1984@aliyun.com。

关^[4]。而在韩国人群中,MTRR 66A>G 与非梗阻性男性不育有关,但分组分析时 MTRR 66GG 基因型只与少弱精子症有关而与无精子症无关^[5]。并且,在最近两篇关于中国人群的报道中:NI 等^[6]发现 MTRR 66A>G 与男性不育(只含有无精子症和少精子症患者)无关;但 LI 等^[7]发现 MTRR 66A>G 与男性不育有关,但与非梗阻性男性不育的无精子症无关且只与少弱精子症有关。这些研究提示 MTRR 66A>G 基因多态性似乎与男性不育中的无精子症和少精子症无关但与少弱精子症有关,由此提出假设: MTRR 66A>G 基因多态性与男性不育中的精子数量无关但与精子活力有关。为了探究假设是否成立,本研究选取了不同类型精子异常的原发性男性不育患者进行精子数量和活力与 MTRR 66A>G 基因多态性相关性研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 8 月至 2017 年 1 月河南省人民医院确诊为原发非梗阻性不育的河南汉族男性患者(病例组 410 例):染色体核型和性别决定基因(SRY)检测均正常,并且无隐睾、精索静脉曲张、泌尿生殖道感染和性病;其中,少弱精子症 167 例,无精子症 113 例,弱精子症 103 例,少精子症 11 例,隐匿精子症 16 例;年龄 25~41 岁,相互间无血缘关系,无不良性生活史。选取同期在河南省人民医院产科生育正常胎儿且无辅助生殖史的健康孕妇的丈夫 389 例为对照组,与病例组生活环境相似(均为居住和出生在河南并无血缘关系的河南籍汉族人),年龄在 23~44 岁。

1.2 方法

1.2.1 基因组 DNA 提取 抽取外周静脉血 2 mL,

乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,-20 °C 保存。利用 TI-ANamp Genomic DNA Kit 试剂盒提取 DNA。

1.2.2 PCR-直接测序分析 (1)MTRR 66A>G 多态性位点扩增的引物序列同文献^[8],由生工生物工程(上海)股份有限公司合成,蒸馏水稀释至 10 μmol/L。反应条件为 95 °C 预变性 5 min,94 °C 30 s,59 °C 30 s,72 °C 32 s 共 40 个循环,随后 72 °C 延伸 9 min。PCR 产物送生工生物工程(上海)股份有限公司,运用下游引物进行 PCR 产物 DNA 测序。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行数据分析,计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,计算比值比(OR)评价相对危险度,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MTRR 66A>G 基因多态性的分布 经 Hardy-Weinberg 平衡检验,对照组和病例组及其各分组的基因型分布达到遗传平衡($P>0.05$),具有群体代表性。MTRR 66A>G 位点的 G 等位基因频率在对照组为 20.7%,病例组总体为 25.5%(209/820),见表 1。

2.2 MTRR 66A>G 基因多态性与不同类型分组的原发性男性不育的相关性 等位基因 G 或 GG 基因型与少弱精子症和弱精子症的发生相关,等位基因 G 的分布在少弱精子症和弱精子症病例组中均显著增高($P<0.05$),G 是 A 发生少弱精子症的 1.392 倍,G 是 A 发生弱精子症的 1.431 倍;GG 基因型的分布在弱精子症病例组中显著增高($P<0.05$),GG 是 AA 发生弱精子症的 3.812 倍;等位基因 G 及 AG 和 GG 基因型分布在隐匿精子症、无精子症和少精子症中差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2、3。

表 1 MTRR 66A>G 基因多态性的分布[n(%)]

组别	n	AA	AG	GG	A	G
对照组	389	239(61.4)	139(35.7)	11(2.8)	617(79.3)	161(20.7)
病例组						
少弱精子症	167	87(52.1)	71(42.5)	9(5.4)	245(73.4)	89(26.6)
弱精子症	103	57(55.3)	36(35.0)	10(9.7)	150(72.8)	56(27.2)
匿精子症	16	8(50.0)	8(50.0)	0(0)	24(75.0)	8(25.0)
无精子症	113	71(62.8)	35(31.0)	7(6.2)	177(78.3)	49(21.7)
少精子症	11	4(36.4)	7(63.6)	0(0)	15(68.2)	7(31.8)

表 2 病例组各分组与对照组中 G 等位基因分布的比较(n)

组别	n	A	G	χ^2	P	OR(95%CI)
对照组	389	617	161			
病例组						
少弱精子症	167	245	89	4.751	0.029	1.392 (1.033,1.876)

续表 2 病例组各组与对照组中 G 等位基因分布的比较(n)

组别	n	A	G	χ^2	P	OR(95%CI)
弱精子症	103	150	56	3.991	0.046	1.431 (1.006, 2.035)
隐匿精子症	16	24	8	0.345	0.557	1.277 (0.563, 2.897)
无精子症	113	177	49	0.103	0.748	1.061 (0.740, 1.522)
少精子症	11	15	7	1.596	0.206	1.788 (0.717, 4.460)

表 3 病例组各组与对照组中 AG 和 GG 基因型分布的比较

基因型	少弱精子症 vs. 对照组	弱精子症 vs. 对照组	隐匿精子症 vs. 对照组	无精子症 vs. 对照组	少精子症 vs. 对照组
AG vs. AA					
χ^2	3.117	0.120	1.148	0.507	3.290
P	0.077	0.729	0.284	0.477	0.070
OR(95%CI)	1.403(0.963, 2.045)	1.086(0.681, 1.732)	1.719(0.631, 4.683)	0.848(0.537, 1.337)	3.009(0.865, 10.462)
GG vs. AA					
χ^2	3.152	9.463	0.368	2.398	0.184
P	0.076	0.002	0.544	0.121	0.668
OR(95%CI)	2.248(0.901, 5.609)	3.812(1.544, 9.411)	—	2.142(0.801, 5.730)	—

—:无数据

2.3 MTRR 66A>G 基因多态性与精子数量低下的原发性男性不育的相关性分析 MTRR 66A>G 与精子数量低下的原发性男性不育的发生无相关性($P>0.05$)。等位基因 G 和 GG 及 AG 基因型的分布与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 4 精子数量低下的原发性男性不育组中的 MTRR 66A>G 多态性位点与对照组分布的比较

基因型	对照组 (n=389)	精子数量低下 (n=140)	χ^2	P	OR(95%CI)
A	161	216			
G	617	64	0.575	0.448	1.135(0.818, 1.577)
AA	239	83			
AG	139	50	0.028	0.866	1.036(0.688, 1.558)
GG	11	7	1.506	0.220	1.832(0.688, 4.882)

精子数量低下=隐匿精子症+无精子症+少精子症

2.4 MTRR 66A>G 基因多态性与精子活力低下的原发性男性不育的相关性分析 等位基因 G 和 GG 基因型与精子活力低下的原发性男性不育的发生有相关性,G 是 A 发生精子活力低下的原发性男性不育的 1.407 倍,GG 是 AA 发生精子活力低下的原发性男性不育的 2.867 倍,见表 5。

表 5 精子活力低下的原发性男性不育组中的 MTRR 66A>G 基因多态性与对照组分布的比较

基因型	对照组 (n=389)	精子活力低下 (n=270)	χ^2	P	OR(95%CI)
A	617	395			
G	161	145	6.780	0.009	1.407(1.087, 1.820)

续表 5 精子活力低下的原发性男性不育组中的 MTRR 66A>G 基因多态性与对照组分布的比较

基因型	对照组 (n=389)	精子活力低下 (n=270)	χ^2	P	OR(95%CI)
AA	239	144			
AG	139	107	2.173	0.140	1.278(0.922, 1.770)
GG	11	19	7.713	0.005	2.867(1.326, 6.197)

精子活力低下=少弱精子症+弱精子症

2.5 MTRR 66A>G 基因多态性与病例组的关系 等位基因 G 和 GG 基因型与原发性不育的发生显著相关($P<0.05$):G 是 A 发生男性不育的 1.311 倍,GG 基因型是 AA 基因型发生男性不育的 2.489 倍,见表 6。

表 6 两组中 G 等位基因及 AG 和 GG 基因型分布的比较

基因型	χ^2	P	OR(95%CI)
G vs. A	5.156	0.023	1.311(1.037, 1.656)
AG vs. AA	1.356	0.244	1.189(0.888, 1.592)
GG vs. AA	6.372	0.012	2.489(1.202, 5.154)

3 讨论

MTRR 66A>G 突变导致位于 MTRR 蛋白第 22 位的异亮氨酸转变为蛋氨酸,可使其酶活性降低^[8]。MTRR 缺陷在人类和小鼠中被发现可导致血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平的升高^[9-11]。高血浆 Hcy 可能与心脏病^[12]和妊娠期糖尿病^[13]的发生有关,并且可诱导骨髓间质干细胞凋亡^[14]。

在基因改造的 MTRR 酶活性极低的小鼠中, MTRR 酶缺陷可导致高血浆 Hcy,但并不影响胚胎的

存活率和出生率^[15],揭示在小鼠中 MTRR 及高血浆 Hcy 可能与生育能力及胚胎的存活性无相关性。在人类研究中,女性的 MTRR 66A>G 基因多态性与胎儿唐氏综合征或胎儿室间隔缺损的发生显著相关^[16-17];然而,在男性研究中,MTRR 66A>G 基因多态性与男性不育的相关性却存在分歧。本研究中发现,MTRR 66A>G 突变可能与少弱精子症的发生有关但却与无精子症的发生无关,这与先前国内外的一些报道相符合^[4-7];MTRR 66A>G 基因多态性与弱精子症有关为本研究首次在国内明确阐明;MTRR 66A>G 基因多态性与隐匿精子症无关也为本研究首次在国内明确阐明。

本研究中发现,MTRR 66A>G 基因多态性与精子活力低下的原发性男性不育的发生有关($P < 0.05$),但与精子数量低下的原发性男性不育的发生无关($P > 0.05$)。此研究发现可能是造成 MTRR 66A>G 基因多态性与男性不育相关性存在分歧的重要原因之一。因为在不同研究中,无精子症、少精子症、少弱精子症或弱精子症患者所占比例不同,从而造成各个研究的差异。本研究中,精子活力低下共 270 例患者,而精子数量低下共 140 例患者,精子活力低下是精子数量低下患者例数的 1.93 倍,这可能是当研究 MTRR 66A>G 基因多态性与原发性男性不育(精子活力低下的原发性男性不育和精子数量低下的原发性男性不育合并分析)之间相关性时本研究能得出存在相关性结论的原因。

精子活力是精子运动能力的体现。通过本研究,可提出推论:MTRR 66A>G 基因多态性与男性不育之间的相关性可能是由于 MTRR 66A>G 突变引发精子运动能力低下造成的。因此,当研究对象的大多数存在精子活力低下时便会得出 MTRR 66A>G 基因多态性与男性不育之间存在相关性。相反,当研究对象中的大多数为精子数量低下而非活力低下时便会得出 MTRR 66A>G 基因多态性与男性不育之间无相关性。

核黄素是 MTRR 的辅酶。研究发现,高核黄素饮食可以改善 MTRR 66A>G 突变对血浆 Hcy 水平升高的影响^[18]。国内外已有大量研究表明高叶酸或核黄素饮食可以预防与 MTRR 66A>G 基因多态性有关的不良妊娠结局的发生。因此,对具有 MTRR 66A>G 基因多态性高风险基因型的男性增加核黄素的摄入量可能对提高男性精子质量有帮助,从而对预防不良妊娠结局的发生起到一定作用。

参考文献

[1] YANG Y, LUO Y, WU S, et al. Association between C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene and risk of male infertility; a Meta-analysis[J]. Genet Mol Res, 2016, 15

(2):1-12.

- [2] GONG M, DONG W, HE T, et al. MTHFR 677C>T polymorphism increases the male infertility risk; a meta-analysis involving 26 studies[J]. PLoS One, 2015, 10(3): 1-17.
- [3] KURZAWSKI M, WAJDAV A, MALINOWSKI D, et al. Association study of folate-related enzymes (MTHFR, MTR, MTRR) genetic variants with non-obstructive male infertility in a Polish population[J]. Genet Mol Biol, 2015, 38(1):42-47.
- [4] MFADY D S, SADIQ M F, KHABOUR O F, et al. Associations of variants in MTHFR and MTRR genes with male infertility in the Jordanian population[J]. Gene, 2014, 536(1):40-44.
- [5] XU W, ZHANG L, WU X, et al. Association between methionine synthase reductase A66G polymorphism and male infertility; a Meta-analysis[J]. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2017, 27(1):37-46.
- [6] NI W, LI H, WU A, et al. Lack of association between genetic polymorphisms in three folate-related enzyme genes and male infertility in the Chinese population[J]. J Assist Reprod Genet, 2015, 32(3):369-374.
- [7] LI X Y, YE J Z, DING X P, et al. Association between methionine synthase reductase A66G polymorphism and primary infertility in Chinese males[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(2):3491-3500.
- [8] GAUGHAN D J, KLUIJTMANS L A, BARBAUX S, et al. The methionine synthase reductase (MTRR) A66G polymorphism is a novel genetic determinant of plasma homocysteine concentrations[J]. Atherosclerosis, 2001, 157(2):451-456.
- [9] LI W, LV W, DAI S, et al. Joint associations of folate, homocysteine and MTHFR, MTR and MTRR gene polymorphisms with dyslipidemia in a Chinese hypertensive population; a cross-sectional study[J]. Lipids Health Dis, 2015, 14:101.
- [10] ELMORE C L, WU X, LECLERC D, et al. Metabolic derangement of methionine and folate metabolism in mice deficient in methionine synthase reductase[J]. Mol Genet Metab, 2007, 91(1):85-97.
- [11] WU X, ZOU T, CAO N, et al. Plasma homocysteine levels and genetic polymorphisms in folate metabolism are associated with breast cancer risk in chinese women[J]. Hered Cancer Clin Pract, 2014, 12(1):2.
- [12] GANGULY P, ALAM S F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease[J]. Nutr J, 2015, 14:6.
- [13] GONG T, WANG J, YANG M, et al. Serum homocysteine level and gestational diabetes mellitus; a Meta-analysis[J]. J Diabetes Investig, 2016, 7(4):622-628.
- [14] CAI B, LI X, WANG Y, et al. Apoptosis of bone marrow mesenchymal stem cells caused by homocysteine via activating JNK signal[J]. PLoS One, 2013, 8(5):e63561.
- [15] DENG L Y, ELMORE C L, LAWRENCE(下转第 51 页)

粘接即刻剪切强度,并具有粘接耐久性,EDTA 在瓷贴面与牙本质粘接耐久性方面具有重要作用,本研究将为后续的粘接耐久性研究及未来针对 EDTA 在牙本质粘接方面的临床应用提供依据。

参考文献

- [1] GRESNIGT M, MAGNE M, MAGNE P. Porcelain veneer post-bonding crack repair by resin infiltration[J]. *Int J Esthet dent*, 2017, 12(2):156-170.
- [2] OZTURK E, BOLAY S, HICKEL R, et al. Shear bond strength of porcelain laminate veneers to enamel, dentine and enamel-dentine complex bonded with different adhesive luting systems[J]. *J Dent*, 2013, 41(2):97-105.
- [3] OZTÜRK E, BOLAY S. Survival of porcelain laminate veneers with different degrees of dentin exposure: 2-year clinical results[J]. *J Adhes Dent*, 2014, 16(5):481-489.
- [4] 孟玉坤,宗弋.瓷贴面修复的研究现状及临床应用[J]. *国际口腔医学杂志*, 2017, 44(1):1-10.
- [5] AL-ANSARI A, AL-HARBI F, BABA N Z. In vitro evaluation of the bond strength of composite resin foundation materials to dentin[J]. *J Prosthet Dent*, 2015, 114(4):529-535.
- [6] FRASSETTO A, BRESCHI L, TURCO G, et al. Mechanisms of degradation of the hybrid layer in adhesive dentistry and therapeutic agents to improve bond durability—a literature review[J]. *Dent Mater*, 2016, 32(2):e41-53.
- [7] TJÄDERHANE L. Dentin bonding; can we make it last? [J]. *Oper Dent*, 2015, 40(1):4-18.
- [8] 贾玲玲,万乾炳.基质金属蛋白酶抑制剂的研究进展[J]. *华西口腔医学杂志*, 2017, 35(2):208-214.
- [9] LONGHI M, CERRONI L, CONDÒ S G, et al. The effects of host derived metalloproteinases on dentin bond and the role of MMPs inhibitors on dentin matrix degradation[J]. *Oral Implantol (Rome)*, 2014, 7(3):71-79.
- [10] THOMPSON J M, AGEE K, SIDOW S J, et al. Inhibition

of endogenous dentin matrix metalloproteinases by ethylenediaminetetraacetic acid[J]. *J Endod*, 2012, 38(1):62-65.

- [11] PASHLEY D H, TAY F R, YIU C, et al. Collagen degradation by host-derived enzymes during aging[J]. *J Dent Res*, 2004, 83(3):216-221.
- [12] TOLEDANO M, YAMAUTI M, OSORIO E, et al. Zinc-inhibited MMP-mediated collagen degradation after different dentine demineralization procedures [J]. *Caries Res*, 2012, 46(3):201-207.
- [13] 田福聪,王晓燕,高学军. EDTA 表面处理对牙本质粘接强度的影响[J]. *实用口腔医学杂志*, 2013, 29(4):550-552.
- [14] 焦纪兰,曾利伟,周灏,等.不同牙本质清洁剂对牙本质与自粘接树脂水门汀粘接强度的影响[J]. *华西口腔医学杂志*, 2015, 33(3):306-310.
- [15] SINGH S, NAGPAL R, TYAGI S P, et al. Effect of EDTA conditioning and carbodiimide pretreatment on the bonding performance of all-in-one self-etch adhesives[J]. *Int J Dent*, 2015:141890.
- [16] KUSUNOKI M, ITOH K, OIKAWA M, et al. Measurement of shear bond strength to intact dentin[J]. *Dent Mater J*, 2010, 29(2):199-205.
- [17] MARTINI E C, PARREIRAS S O, GUTIERREZ M F, et al. Effect of different protocols in preconditioning with EDTA in sclerotic dentin and enamel before universal adhesives applied in self-etch mode[J]. *Oper Dent*, 2017, 42(3):284-296.
- [18] 周恬,朱梓园,张保卫.牙本质内基质金属蛋白酶的测定及其对牙本质胶原降解作用的研究[J]. *口腔医学*, 2012, 32(1):25-28.
- [19] 李婷婷,孙敏敏,康钧棠,等. EDTA 预处理法对树脂黏结强度的影响[J]. *上海口腔医学*, 2015, 24(5):594-597.

(收稿日期:2018-06-06 修回日期:2018-08-19)

(上接第 47 页)

- A K, et al. Methionine synthase reductase deficiency results in adverse reproductive outcomes and congenital heart defects in mice[J]. *Mol Genet Metab*, 2008, 94(3):336-342.
- [16] SU J, LI Z. Analysis of MTR and MTRR gene polymorphisms in Chinese patients with ventricular septal defect [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2018, 26(10):769-774.
- [17] GUO Q N, WANG H D, TIE L Z, et al. Parental genetic variants, MTHFR 677C>T and MTRR 66A>G, associ-

ated differently with fetal congenital heart defect[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017:3043476.

- [18] GARCIA-MINGUILLAN C J, FERNANDEZ-BALLART J D, CERUELO S, et al. Riboflavin status modifies the effects of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and methionine synthase reductase (MTRR) polymorphisms on homocysteine[J]. *Genes Nutr*, 2014, 9(6):435.

(收稿日期:2018-05-22 修回日期:2018-08-05)