

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.22.010

MTHFR(C677T)基因 T 型变异升高 Hcy 对汉族
人群冠脉狭窄程度影响的研究*陆建忠,张诗吟[△]

(浙江省湖州市第一人民医院心血管内科 313000)

[摘要] **目的** 探讨亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)(C677T)基因 T 型变异升高同型半胱氨酸(Hcy)对汉族人群冠状动脉狭窄程度的影响。**方法** 收集 2016 年 9 月至 2018 年 1 月至该院行冠状动脉造影的汉族患者 700 例,分为冠心病组(456 例)和健康对照组(244 例)。检测其血液 MTHFR 基因第 677 位 CC、TC、TT 的多态性、血清 Hcy 水平,依据冠状动脉造影结果将冠状动脉病变程度分为 A、B 和 C 级,统计分析其数据的相关性。**结果** 各基因型患者性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$);TT、TC 和 CC 型患者血清 Hcy 水平分别为(20.17 ± 8.87)、(14.62 ± 9.55)、(12.74 ± 6.68) $\mu\text{mol/L}$,差异有统计学意义($P<0.05$);A 级患者血清 Hcy 水平为(13.48 ± 7.69) $\mu\text{mol/L}$,B 级(16.79 ± 8.06) $\mu\text{mol/L}$,C 级(19.84 ± 7.97) $\mu\text{mol/L}$,各级患者血清 Hcy 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$);Logistic 回归显示,Hcy 水平与冠心病发生相关,但差异无统计学意义($OR=1.079$; $P=0.140$);冠状动脉病变最严重为 TT 基因型,各组冠状动脉病变程度差异有统计学意义($P<0.05$);MTHFR(C677T)基因 TT 型和 TC 型与冠心病发生相关,但差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 在湖州市汉族人群中,血清 Hcy 水平及 MTHFR(C677T)基因变异与冠状动脉狭窄程度相关,其中高水平 Hcy 及 MTHFR(C677T)TT 与 TC 基因型均可能是冠心病发生的危险因素。

[关键词] 亚甲基四氢叶酸还原酶;基因多态性;同型半胱氨酸;冠状动脉狭窄**[中图分类号]** R541.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)22-3819-04Study on influence of MTHFR(C677T) gene T type variation increasing Hcy on stenosis
degree of coronary artery in Han population*LU Jianzhong, ZHANG Shiyin[△](Department of Cardiovascular Medicine, Huzhou Municipal First People's
Hospital, Huzhou, Zhejiang 313000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of T-type variation of MTHFR(C677T) gene for increasing homocysteine(Hcy) on the degree of coronary stenosis in Han population. **Methods** Seven hundreds patients with coronarial angiography in the hospital from September 2016 to January 2018 were collected and divided into the coronary heart disease group ($n=456$) and healthy control group ($n=244$). The CC, CT and TT polymorphisms at blood MTHFR gene 677 locus and serum Hcy level were detected. According to the results of coronarial angiography, the degrees of coronary arterial disease were divided into the level A, B and C. The correlation among the data was statistically analyzed. **Results** There was no statistical difference in sex and age among the patients with various genotypes. The serum Hcy levels of TT, CT and CC genotypes were (20.17 ± 8.87) $\mu\text{mol/L}$ and (14.62 ± 9.55) μmol and (12.74 ± 6.68) $\mu\text{mol/L}$ respectively; the serum Hcy level in the patients with grade A was (13.48 ± 7.69) $\mu\text{mol/L}$, which in the patients with grade B was (16.79 ± 8.06) $\mu\text{mol/L}$ and which in the grade C was (19.84 ± 7.97) $\mu\text{mol/L}$, there were statistically significant differences among the three various grades ($P<0.05$); the Logistic regression showed that Hcy was correlated with the occurrence of coronary heart disease, but the difference had no statistical significance ($OR=1.035$, $P=0.140$);

The most serious of coronary arterial lesion was the TT genotype, the severity degree of coronary arterial lesions had statistical difference among various groups ($P < 0.05$). The genotype TT and TC of MTHFR (C677T) gene were correlated with the occurrence of coronary heart disease, but the difference had no statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusion** The serum Hcy level and MTHFR C677T gene variation are correlated with the stenosis degree of coronary artery in the Han population in Huzhou City, serum Hcy level and MTHFR C677T gene variation have the correlation with the degree of coronary arterial stenosis, in which high level Hcy and the genotype TT and TC of MTHFR (C677T) all may be the risk factors of coronary heart disease occurrence.

[Key words] methylene tetrahydrofolate reductase; gene polymorphism; homocysteine; coronary stenosis

冠状动脉血管发生动脉粥样硬化使血管腔阻塞或狭窄, 或造成缺氧、心肌缺血而引起的心脏疾病, 简称冠心病, 严重威胁人类健康^[1]。在冠心病的病因研究中, 约有 50% 患者发病与吸烟、糖尿病、高血压、肥胖这些危险因素有关^[2]。研究表明冠心病新的重要危险因素为同型半胱氨酸(Hcy)水平升高^[3-4], Hcy 的水平会受到关键酶亚甲基四氢叶酸还原酶的基因多态性影响^[5-6]。因此, 预防冠心病的策略中就包含着降低 Hcy 水平的方法, 而对亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)(C677T)基因多态性的研究或许能由遗传学方面探索冠心病发生的原因。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 9 月至 2018 年 1 月至本院心内科住院行冠状动脉造影的患者, 共计 700 例。其中冠状动脉造影证实冠状动脉无明显病变的 244 例, 设为健康对照组; 左主干存在 30% 以上狭窄病变或冠状动脉右冠、左前降支、回旋支存在 50% 以上狭窄病变患者共计 456 例, 设为冠心病组。纳入标准: 年龄 40~80 岁; 均为汉族本市常住居民。排除标准: 半年内使用过治疗冠心病或影响血液 Hcy 水平的相关药物(他汀、氨甲蝶呤、叶酸、维生素); 合并其他严重心脏病患者; 根据 NYHA 分级达到 III、IV 级的心功能或严重肾功能不全患者; 患者有严重的消化、风湿免疫、血液、内分泌、呼吸等其他系统合并疾病。

1.2 检测指标 收集研究对象的吸烟情况、年龄、糖尿病病史、性别等。清晨空腹时抽取患者 5 mL 静脉血, 将抽取的静脉血其中 2 mL 置入抗凝管内, 立即存入冰箱中设置温度为 -80°C , 24 h 之内提取基因组 DNA; 另外 3 mL 用于检测 Hcy、血脂、肝功能、肾功能等生化指标。

1.3 基因组 DNA 提取与 MTHFR 基因多态性检测 血液中基因组 DNA 抽取根据 DNA 试剂盒说明书(上海百傲科技有限公司, 产品编号 BST03021)操作。DNA 由核酸蛋白仪(Nanodrop2000)检测提取, DNA 样本保存备用(保存温度设定 -80°C)。设计

MTHFR(C677T)基因片段的 PCR 引物, 见表 1。

表 1 引物信息	
基因位点	引物序列(5'-3')
C677T	正向引物: CCT TGA ACA GGT GAG GCC
	反向引物: GCA TGC CTT CAC AAA GCG G

PCR 反应体系为 25 μL , 加入含有 10 $\mu\text{mol/L}$ 的正反引物各 0.5 μL 和 9.5 μL 去离子水; 12.5 μL PremixTaq 酶、2 μL 基因组 DNA 溶液。95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 3 min, (95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 30 s, 62 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 30 s) 36 个循环, 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 5 min。对 PCR 产物纯化后采用 Hinf I 限制性核酸内切酶进行消化。

1.4 冠状动脉造影与病变程度评定 拟行冠状动脉造影检查的患者术前均应进行碘过敏试验筛查及使用适当的抗血栓药物治疗, 预防术中严重不良事件比如血栓形成、造影剂过敏等。本研究经桡动脉入路为首选, 若桡动脉搏动不够强则检测肱动脉, 若搏动良好则以肱动脉为入路, 若肱动脉搏动亦不强, 则为防止外周围血管闭塞应行上肢动脉超声检查。入路确定后则先进行局部消毒(5% 碘伏进行), 铺巾之后进行股动脉、肱动脉、桡动脉穿刺(采用 Seldinger 技术进行穿刺), 然后放入对应型号管, 以多体位投照, 完成冠状动脉造影。冠状动脉造影结果由两位经验丰富的临床医师, 使用目测法对冠状动脉病变程度、病变血管支数、冠状动脉病变部位进行分析, 依据冠状动脉造影结果, 将冠状动脉病变程度分为 3 级: A 级主要冠状动脉狭窄程度均小于 50%, B 级至少一根主要冠状动脉狭窄程度大于或等于 50% 且主要冠状动脉狭窄程度均小于 75% 无需手术干预, C 级至少一根主要冠状动脉狭窄程度大于或等于 75%, 需要手术干预(狭窄程度大于或等于 75%, 但因血管解剖或其他如严重钙化等因素不适合手术干预)。

1.5 统计学处理 选用 SPSS23.0 统计软件进行分析。冠心病发生的危险因素采用多元逐步 Logistic 回归分析, 计数资料以率表示, 比较采用 χ^2 检验; 计

表 2 两组临床资料的比较

组别	平均年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	性别[n(%)]		高血压[n(%)]		糖尿病[n(%)]		高脂血症[n(%)]		吸烟史[n(%)]		血清 Hcy 水平 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)
		男	女	有	无	有	无	有	无	1 年以上	1 年以下	
冠心病组	64.7 \pm 8.4	286(62.7)	170(37.3)	320(70.2)	136(29.8)	337(73.9)	119(26.1)	341(74.8)	115(25.2)	298(65.7)	158(34.6)	19.96 \pm 8.97
对照组	62.6 \pm 9.3	130(53.3)	114(46.7)	145(59.4)	99(40.6)	156(63.9)	88(36.1)	158(64.8)	86(35.2)	137(56.1)	107(43.9)	14.13 \pm 6.78
t/χ^2	2.956	5.875		8.235		7.585		7.807		5.723		8.595
P	0.032	0.015		0.004		0.006		0.005		0.017		0.000

量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,多组之间比较采用单因素方差分析,多组之间两两比较采用 LSD- t 检验进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床资料的比较 两组研究对象冠心病组的平均年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$);其他一般资料比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 MTHFR(C677T)基因多态性的检测结果 通过 PCR 特异性引物,扩增包含 MTHFR(C677T)位点的片段,并对获得的 PCR 产物进行体外 Hinf I 限制性核酸内切酶消化,其中 TT 纯合型完全酶切后有 126、68 bp,TC 杂合型完全酶切后有 194、126、68 bp,而 CC 野生型完全酶切后则只有 194 bp 片段,见图 1。对 MTHFR(C677T)基因各基因型患者的年龄、性别进行统计分析,其中 TT 型患者 224 例,男 132 例,女 92 例;CC 型患者 163 例,男 92 例,女 71 例;TC 型患者 313 例,男 192 例,女 121 例,3 种基因型患者性别分布差异无统计学意义($P > 0.05$)。3 种基因型平均年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

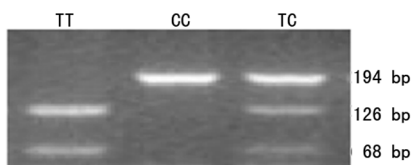


图 1 MTHFR(C677T)基因多态性的检测结果

表 3 各基因型患者一般资料比较

指标	MTHFR(C677T)基因多态性			F/χ^2	P
	TT	CC	TC		
性别[n(%)]					
男	132(58.93)	92(56.44)	192(61.34)	1.102	0.577
女	92(41.07)	71(43.56)	121(38.66)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	64.8 \pm 7.7	63.3 \pm 7.1	63.7 \pm 8.2	2.058	0.129

2.3 不同基因型患者中血清 Hcy 水平比较 TT 基因型患者血清中 Hcy 水平最高,平均(20.17 \pm 8.87) $\mu\text{mol/L}$,而 CC 基因型患者血清中 Hcy 水平最低,平均(12.74 \pm 6.68) $\mu\text{mol/L}$,TC 基因型患者血清中

Hcy 水平平均(14.62 \pm 9.55) $\mu\text{mol/L}$,对 3 种基因型患者血清中 Hcy 水平进行单因素方差分析,差异有统计学意义($P < 0.05$);进一步采用 LSD- t 对两组间差异进行分析发现,CC 型、TC 型患者血清 Hcy 平均水平显著低于 TT 型患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 冠状动脉狭窄程度与血清 Hcy 的关系 冠状动脉狭窄程度 C 级患者血清 Hcy 水平最高,平均(19.84 \pm 7.97) $\mu\text{mol/L}$,而冠状动脉狭窄程度 A 级患者血清 Hcy 水平最低,平均(13.48 \pm 7.69) $\mu\text{mol/L}$,冠状动脉狭窄程度 B 级患者血清 Hcy 平均(16.79 \pm 8.06) $\mu\text{mol/L}$,采用单因素方差分析比较 3 组患者血清 Hcy 水平差异发现,3 级患者血清 Hcy 水平差异有统计学意义($P < 0.05$);进一步对 3 组进行 LSD- t 检验发现,A、B 级患者血清 Hcy 水平均显著低于 C 级患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。将因变量定为是否冠心病,纳入患者糖尿病、性别、高血压、年龄吸烟史及 Hcy 水平为自变量,进行二元 Logistic 回归分析,结果显示血清 Hcy 水平与冠心病的发生相关,但差异无统计学意义($OR = 1.079, P < 0.05$)。见表 4。

表 4 冠心病发生的危险因素分析

变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
年龄	0.034	0.012	7.137	0.032	1.035	1.003~1.081
性别	0.389	0.116	4.236	0.015	1.475	1.076~2.022
高血压	0.474	0.210	6.358	0.004	1.606	1.161~2.223
糖尿病	0.469	0.197	8.721	0.006	1.598	1.143~2.233
高脂血症	0.471	0.206	7.469	0.005	1.601	1.152~2.264
吸烟史	0.387	0.128	11.02	0.017	1.473	1.072~2.025
Hcy 水平	0.076	0.010	7.233	0.140	1.079	1.021~1.193

2.5 MTHFR(C677T)基因多态性与冠状动脉狭窄程度的关系 通过秩和检验对患者 MTHFR(C677T)基因多态性与冠状动脉狭窄程度进行分析发现,不同基因型患者其冠状动脉狭窄程度差异有统计学意义($Z = 183.800, P < 0.05$);TT 型患者冠状动脉狭窄程度相比于 TC、CC 型更严重,差异有统计学意义($Z = 9.951, 12.930, P < 0.05$);TC 型患者冠状动脉狭窄程度相比于 CC 型更严重,差异有统计学意

义($Z=4.766, P<0.05$)。见表 5。以是否冠心病为因变量,纳入患者糖尿病、性别、高血压、年龄吸烟史及 MTHFR(C677T)基因多态性为自变量,进行 Logistic 回归分析,结果显示 MTHFR(C677T)基因 TT 型和 TC 型与冠心病发生相关,但并不显著($OR=1.240, P>0.05$; $OR=1.022, P>0.05$)。见表 6。

表 5 冠状动脉狭窄程度与 MTHFR(C677T)基因多态性比较[n(%)]

MTHFR (C677T)基因	冠状动脉狭窄程度		
	A 级	B 级	C 级
TT 型	21(9.38)	49(21.88)	154(68.74)
TC 型	97(30.99)	151(48.24)	65(20.77)
CC 型	98(60.12)	45(27.61)	20(12.27)

表 6 是否患有冠心病

变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
性别	0.027	0.010	7.212	0.031	1.027	1.002~1.093
年龄	0.356	0.134	4.024	0.012	1.428	1.051~1.967
高血压	0.372	0.197	6.128	0.000	1.451	1.121~2.212
糖尿病	0.410	0.203	9.478	0.000	1.507	1.047~2.175
高脂血症	0.395	0.199	8.147	0.000	1.479	1.203~2.198
吸烟	0.322	0.107	6.367	0.013	1.380	1.043~2.056
TT 基因型*	0.215	0.122	8.732	0.220	1.240	1.067~2.236
TC 基因型*	0.022	0.008	5.547	0.200	1.022	1.024~1.195

*:与 CC 基因型比较

3 讨 论

Hcy 属于人体内一类含硫氨基酸,其本身不参与蛋白的生物合成,而是代谢过程中的产物^[7]。Hcy 代谢的异常会促使动脉血管平滑肌细胞增生,提高血小板黏附能力,同时激活凝血因子,导致各种心血管疾病的发生;同时还会致使机体产生氧化应激,抑制一氧化氮的合成,造成血管内皮细胞损伤^[8]。有研究证实,心肌梗死与高 Hcy 血症发生关系十分密切,冠状动脉血管病变与血清中 Hcy 水平呈正相关^[9]; MAHALLE 等^[10]通过对 300 例患有冠心病的印度人群进行研究,在患有糖尿病及高血压的冠心病患者中 Hcy 水平显著增高,并且证实高 Hcy 是心血管疾病的危险因素。一些对中国南方冠心病患者的研究得出了与其一致的结论^[11]。本研究结果显示,对照组血清 Hcy 水平显著低于冠心病组,差异有统计学意义($P<0.05$);根据冠状动脉狭窄程度的高低,将患者分为 A 级、B 级和 C 级,随着冠状动脉狭窄程度的加深,血清 Hcy 水平逐渐升高,3 组相比差异有统计学意义($P<0.05$);进一步分析冠心病发生的危险因素发现,除性

别、年龄、高血压、糖尿病、高脂血症及吸烟史外, Hcy 也是冠心病发生的独立危险因素($OR=1.079, P>0.05$)。

MTHFR 维持机体蛋氨酸和叶酸正常的代谢过程,从而保证机体 Hcy 的正常水平^[12]。MTHFR (C677T)基因突变会导致原编码的丙氨酸被缬氨酸取代,同时在基因组上产生 Hinf I 限制酶识别位点,致使 MTHFR 催化活性降低,从而提高血清 Hcy 水平,引发高半胱氨酸血症等其他代谢类疾病。RAJNEESH 等^[13]对北印度地区 660 例人群(其中 331 例正常对照与 329 例冠心病患者)进行研究,发现 MTHFR(C677T)位点处 T 等位基因频率在冠心病患者中明显高于健康对照组,他们认为 MTHFR (C677T)等位基因变异提高了冠心病发生风险。本研究发现,TT 基因型患者血清中 Hcy 水平最高,CC 基因型患者血清中 Hcy 水平最低,这与文献^[14-15]研究结果一致;MTHFR(C677T)基因多态性与冠状动脉狭窄程度及冠心病的发生十分相关,在 TT 型中,冠状动脉狭窄程度 A 级 21 例, B 级 49 例, C 级 154 例;在 TC 型中,冠状动脉狭窄程度 A 级 97 例, B 级 151 例, C 级 65 例;而在 CC 型中,冠状动脉狭窄程度 A 级 98 例, B 级 45 例, C 级 20 例;不同基因型患者,其冠状动脉狭窄程度差异有统计学意义($P<0.05$),其中 TT 型患者冠状动脉狭窄程度最严重;以是否患有冠心病为因变量进行回归分析发现,相比于 CC 基因型,TT 及 TC 基因型均是冠心病发生的危险因素($OR=1.240, P>0.05$; $OR=1.022, P>0.05$)。

本研究局限性在于回归分析结果 OR 值风险比值较低,比较并不显著,而 P 值部分具有显著性差异,其原因一方面与总体样本量过少,使估计结果不稳定,产生大的标准误,使本来可能有意义的变量变得无统计学意义。根据文献^[16]报道,如果样本小于 100, Logistic 回归分析的最大似然估计就有风险,样本含量还依赖于变量个数和数据结构等条件,另一方面则与变量类别如吸烟、高血压和高血脂等例数较少所致。综上所述,在潮州市汉族人群中,血清 Hcy 水平及 MTHFR(C677T)基因变异与冠状动脉狭窄程度相关,其中高水平 Hcy 及 MTHFR(C677T)TT 与 TC 基因型均可能是冠心病发生的危险因素。

参考文献

- [1] 何晓全,刘梅林.中国冠心病防治策略[J].中国全科医学,2015,18(2):239-240.
- [2] 夏燕美,姬国华.早发冠心病的临床危险因素分析与护理对策[J].中华全科医学,2017,15(1):173-175.
- [3] 徐三彬,张华,郑建普,等.同型半胱氨酸对 2 型糖尿病合并冠心病患者冠状动脉病变的影响[J].(下转第 3826 页)

参考文献

- [1] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(5): 481-491.
- [2] 湛洪俊,刘良丽. 清肺保元汤联合西医治疗对重症肺炎患者外周血淋巴细胞分类计数的影响[J]. 贵阳中医学院学报, 2014, 36(5): 27-30.
- [3] 亓晓,刘良丽,狐启贵. 清肺保元汤治疗革兰阴性杆菌肺炎[J]. 中国中医急症, 2014, 23(7): 1322-1324.
- [4] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012.
- [7] 余学庆,李建生,王至婉,等. 肺炎中医证型及症状特征的文献分析[J]. 上海中医药大学学报, 2008, 22(2): 26-29.
- [8] 陈美娟,葛李,顾立,等. 银黄注射液体外抗菌作用研究[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(2): 377-378.
- [9] 陈林娜,周立勤,王汉敏,等. 中药对临床耐药菌株的体外抑菌试验观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2005, 15(1): 118-120.
- [10] 刘建博,杨海娟. 健脾清肺化痰法对慢性阻塞性肺疾病合并全身炎症反应综合征疗效及核因子- κ B 表达的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2009, 26(2): 120-123.
- [11] 冯卓. 化痰解毒法对 MACO 大鼠凝血酶毒性诱导炎症反应的作用及机理研究[D]. 北京: 湖南中医药大学, 2015.
- [12] 邱志宏,张彩虹. 蒲公英水提物对临床耐药菌体外抑菌作用的研究[J]. 临床合理用药, 2018, 11(12): 131-132.
- [13] 陈胡兰,汤沛然,陈兴. 紫花地丁抗炎及体外抑菌作用活性部位的筛选研究[J]. 成都中医药大学学报, 2008, 31(2): 52-55.
- [14] 司志燕,段君君,宋文奇,等. 血清降钙素原与 C-反应蛋白的医院感染诊断价值[J]. 中国感染控制杂志, 2014, 13(3): 158-160.
- [15] SAVAVA A, RAFTOGIANNIS M, BAZIAKA F, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) for assessment of disease severity in ventilator-associated pneumonia and sepsis[J]. J Infect, 2011, 63(5): 344-350.
- [16] ZEN M, CHANG M, ZHENG H, et al. Clinical value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in the diagnosis, prognosis, and therapeutic guidance of sepsis[J]. Am J Emerg Med, 2016, 34(3): 375-380.
- (收稿日期: 2019-06-02 修回日期: 2019-09-05)
- (上接第 3822 页)
- 临床心血管病杂志, 2016, 32(5): 468-471.
- [4] 韦冬梅. 急性心肌梗死患者冠状动脉病变与同型半胱氨酸超氧化物歧化酶水平相关性研究[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(4): 451-453.
- [5] 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.
- [6] 陈怡粤,余小平. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因 677C/T 多态性及血清同型半胱氨酸水平与冠心病相关性研究[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(16): 3734-3735.
- [7] 何莉,陈明. 高同型半胱氨酸血症与高血压病发病机制的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2015, 36(3): 283-287.
- [8] 张菟桐,褚瑜光,胡元会,等. 冠心病血症与凝血功能及血小板参数相关性分析[J]. 中医杂志, 2015, 56(16): 1390-1393.
- [9] 杨国锋,万小强. 老年急性心肌梗死患者血清 BNP、Hcy、hs-CRP 与甲状腺激素变化的价值[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(11): 5123-5125.
- [10] MAHALLE N, KULKARNI M V, GARG M K, et al. Vitamin B12 deficiency and hyperhomocysteinemia as correlates of cardiovascular risk factors in Indian subjects with coronary artery disease[J]. J Cardiol, 2013, 61(4): 289-294.
- [11] WU Y, HUANG Y, HU Y, et al. Hyperhomocysteinemia is an independent risk factor in young patients with coronary artery disease in southern China[J]. Herz, 2013, 38(7): 779-784.
- [12] 李喜平,余早勤,刘东,等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与个体化叶酸补充概述[J]. 药物流行病学杂志, 2014, 23(1): 53-57.
- [13] RAJNEES H T, SATYENDR A T, KUMAR S P, et al. Association of homocysteine and methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR677T) gene polymorphism with coronary artery disease (CAD) in the population of North India[J]. Genet Mol Biol, 2010, 33(2): 224-228.
- [14] 朱嫦琳,陈斌鸿,薛雄燕,等. 脑梗死患者 MTHFR 基因 C677T 多态性与同型半胱氨酸水平的相关性[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(23): 3990-3993.
- [15] 耿海威,蔡姝萍,马丽丽. MTHFR 基因多态性在高同型半胱氨酸血症患者中的分布特点[J]. 卒中与神经疾病, 2018, 25(6): 720-721.
- [16] 徐达,周勇. 基于广义病例-队列设计方案的长度偏差数据回归分析[J]. 吉林大学学报(理学版), 2019, 57(2): 311-316.
- (收稿日期: 2019-03-05 修回日期: 2019-07-21)