

H型高血压并发缺血性脑卒中患者 MTHFR C677T 基因多态性及血清 Hcy 水平的相关性研究*

李雅静, 张 瑞, 吴 欣, 王 鑫 (河北医科大学第二医院检验科, 石家庄 050000)

摘要:目的 探讨亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因 C677T 多态性及血清同型半胱氨酸(Hcy)水平与 H 型高血压并发缺血性脑卒中的相关性。方法 首先采用病例-对照研究, 随机选取 491 例研究对象, 分为对照组($n=111$)、缺血性脑卒中组($n=185$)、H 型高血压并发缺血性脑卒中组($n=195$)。其次采用聚合酶链反应-芯片杂交法测定 MTHFR 基因型, 采用循环酶法检测血清 Hcy 水平, 最后通过统计学方法分析基因型在不同组间的分布情况, 以及不同基因型患者的 Hcy 水平。结果 各实验组和对照组相比, MTHFR 基因型分布差异均具有统计学意义($\chi^2=7.45\sim10.748$, 均 $P<0.05$)。等位基因 T 频率和对照组比较, 差异均具有统计学意义($\chi^2=4.343\sim9.886$, 均 $P<0.05$)。而 H 型高血压并发缺血性脑卒中组和缺血性脑卒中组比较, MTHFR 基因型分布差异无统计学意义($\chi^2=2.668$, $P=0.263$)。各实验组 TT 型 Hcy 水平明显高于 CT 型和 CC 型, 差异具有统计学意义($F=8.503\sim10.659$, 均 $P<0.05$)。缺血性脑卒中组及 H 型高血压并发缺血性脑卒中组的 Hcy 水平(16.87 ± 9.04 , 21.63 ± 14.09 $\mu\text{mol/L}$)均高于对照组 Hcy 水平(10.76 ± 2.44 $\mu\text{mol/L}$), 差异具有统计学意义($F=37.942$, $P<0.001$)。H 型高血压并发缺血性脑卒中组的 Hcy 水平(21.63 ± 14.09 $\mu\text{mol/L}$)高于缺血性脑卒中组 Hcy 水平(16.87 ± 9.04 $\mu\text{mol/L}$), 差异具有统计学意义($F=37.942$, $P<0.001$)。结论 MTHFR 基因多态性和血清高 Hcy 水平均可能为缺血性脑卒中的危险因素。对于 H 型高血压患者, 更应注意在降压同时补充叶酸, 以降低 H 型高血压患者缺血性脑卒中的发生率。

关键词:亚甲基四氢叶酸还原酶; 基因多态性; 血浆同型半胱氨酸; H 型高血压并发缺血性脑卒中

中图分类号: R544.1; R392.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2019)02-009-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.02.003

Relationship between MTHFR C677T Gene Polymorphisms and Serum Hcy Level in H Type Hypertension with Ischemic Stroke

LI Ya-jing, ZHANG Rui, WU Xin, WANG Xin (Department of Clinical Laboratory, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

Abstract: **Objective** To study the correlation between the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T polymorphism and serum homocysteine (Hcy) level in H type hypertension with ischemic stroke. **Methods** Firstly, a case-control study was performed in the control group ($n=111$), the ischemic stroke group ($n=185$), the H type hypertension with ischemic stroke group ($n=195$). Secondly, MTHFR C677T polymorphism was determined by PCR chip-hybridization and serum Hcy was determined by circulating enzymatic. Lastly, statistical analysis was performed with SPSS25.0. The genotype and the serum Hcy was compared. **Results** There was significant difference in MTHFR genotype between case groups and control group ($\chi^2=7.45\sim10.748$, all $P<0.05$). There was significant difference in the frequency of T alleles between case groups and control group ($\chi^2=4.343\sim9.886$, all $P<0.05$). There was no significant difference of MTHFR between H type hypertension with ischemic stroke group and ischemic stroke group ($\chi^2=2.668$, $P=0.263$). The level of TT genotype serum Hcy was higher than CT genotype and CC genotype in all case groups ($F=8.503\sim10.659$, $P<0.05$). The Hcy level of ischemic stroke group and H type hypertension with ischemic stroke group were (16.87 ± 9.04 $\mu\text{mol/L}$) and (21.63 ± 14.09 $\mu\text{mol/L}$) respectively, which were both significantly higher than that of the control group (10.76 ± 2.44 $\mu\text{mol/L}$) ($F=37.942$, $P<0.001$). There was significant difference in the Hcy level between H type hypertension with ischemic stroke group (21.63 ± 14.00 $\mu\text{mol/L}$) and ischemic stroke group (16.87 ± 9.04 $\mu\text{mol/L}$) ($F=37.942$, $P<0.001$). **Conclusion** Both MTHFR gene polymorphism and high serum Hcy level might be the risk factors for ischemic stroke. For H type hypertension patients, more attention should be paid to reducing blood pressure and supplementing folic acid in order to reduce the incidence of ischemic stroke.

Keywords: MTHFR; gene polymorphism; serum Hcy; H type hypertension with ischemic stroke

脑卒中是一种急性脑血管疾病, 是由于脑部血管而引起脑组织损伤的一组疾病, 包括缺血性和出血性卒中。缺血性卒中(ischemic stroke, IS)的发病

* 作者简介: 李雅静(1982—), 女, 主管技师, 硕士研究生, 主要从事病原微生物的分子诊断研究工作, E-mail: liyajing11272003@163.com.
通信作者: 王 鑫, 主任技师, E-mail: 13673166960@163.com.

率高于出血性卒中,占脑卒中总数的80%,是目前引起世界范围内死亡的第二大病因。高血压是最常见的慢性病,是目前心血管疾病的主要死亡原因之一^[1]。高血压也是缺血性脑卒中的独立危险因素,大约80%的脑卒中患者是因为高血压而导致的^[2]。《中国高血压防治指南》(2010年修订,第三版)将伴有血清同型半胱氨酸升高(Hcy>10μmol/L)的原发性高血压定义为H型高血压,H型高血压会增加卒中的发生风险,且随着Hcy水平的升高,卒中的风险也相应增加^[3]。亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)是Hcy在体内代谢过程中的关键酶,MTHFR基因C677T位点突变会导致MTHFR活性降低,导致Hcy代谢障碍,引发高同型半胱氨酸血症。MTHFR C677T突变会增加缺血性脑卒中的发生风险,但研究者的结论并不一致。近年来,对MTHFR基因多态性、血清Hcy水平与高血压及脑卒中关系的研究受到研究者的关注^[4-7],但缺乏全面的研究来探讨MTHFR基因多态性、血清Hcy水平与H型高血压并发缺血性脑卒中的关系,且MTHFR基因多态性存在地域差异,血清Hcy基础水平亦不同,因此,我们旨在探讨本地区MTHFR C677T基因多态性、血清Hcy水平与H型高血压并发缺血性脑卒中的相关性,对脑卒中的高危人群-伴有血清Hcy升高的高血压患者做到早预防早干预,为降低卒中发生率提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 本项病例-对照研究共纳入受试者491例,为2017年10月~2018年10月在河北医科大学第二医院就诊患者,包括缺血性脑卒中组(185例),H型高血压并发缺血性脑卒中组(195例)及同期健康体检者(111例)。缺血性脑卒中纳入标准参照2014年中国急性缺血性脑卒中诊治指南;H型高血压纳入标准参照2010年中国高血压防治指南。H型高血压并发缺血性脑卒中纳入标准同时满足H型高血压和脑卒中的纳入标准。纳入的患者排除肿瘤、免疫系统疾病、甲状腺功能疾病、肝肾功能不全等慢性疾病,以及一月以内的感染、创伤等急性疾病。

1.2 主要仪器和试剂 BR-526-24全自动杂交仪、BE-2.0生物芯片识读仪购于上海百傲科技股份有限公司;PCR扩增仪购于杭州博日公司。罗氏Cobas 8000全自动生化分析仪购于罗氏公司。BioDrop超微量分光光度计购于英国柏点公司。BaiO核酸提取试剂盒、MTHFR(C677T)基因检测试剂盒(PCR-芯片杂交法)、BaiO免疫显色试剂盒购于上海百傲科技股份有限公司。同型半胱氨酸

(Hcy)测定试剂盒(循环酶法)购于北京百奥泰康生物技术有限公司。

1.3 方法

1.3.1 血清Hcy浓度测定:利用循环酶法检测入组人群的血清中Hcy水平。采用罗氏Cobas 8000全自动生化分析仪及同型半胱氨酸(Hcy)测定试剂盒(北京百奥泰康生物技术有限公司)测定血清Hcy浓度。

1.3.2 MTHFR C677T基因型测定:采用MTHFR(C677T)基因检测试剂盒(PCR-芯片杂交法)测定MTHFR基因型。①取200μl EDTA抗凝全血按BaiO核酸提取试剂盒(上海百傲科技股份有限公司)说明书严格操作提取基因组DNA,样本提取后采用BioDrop超微量分光光度计测定其浓度和纯度。②PCR扩增反应体系25μl:2μl DNA模板,22μl MTHFR扩增液,1μl反应液A。扩增反应条件:50℃预处理5min;94℃预变性5min;94℃变性25s,56℃退火25s,72℃延伸25s,共35个循环;再72℃延伸5min。③取PCR扩增产物10μl,加入190μl杂交缓冲液中。按照BaiO免疫显色试剂盒说明书操作,在BR-526-24全自动杂交仪中进行杂交反应。杂交反应结束后,在BE-2.0生物芯片识读仪上读取芯片,用BaiO基因芯片图像分析软件V2.0进行图像扫描与数据分析,确定各样本的MTHFR基因型。

1.4 统计学分析 采用SPSS25.0统计软件对数据进行处理。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,不同基因型组内变量比较采用ANVOA检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MTHFR C677T基因型和等位基因频率在各组间的分布情况 见表1。采用PCR-芯片杂交法测定MTHFR基因型结果,将对照组、缺血性脑卒中组、H型高血压并发缺血性脑卒中组进行两两比较。结果表明,缺血性脑卒中组和对照组的MTHFR基因型分布差异具有统计学意义($\chi^2 = 7.45, P = 0.024$),缺血性脑卒中组CT,TT基型分布高于对照组,而CC基因型分布低于对照组,等位基因T频率高于对照组而C低于对照组,差异均具有统计学意义($\chi^2 = 4.343, P = 0.037$)。H型高血压并发缺血性脑卒中组和对照组的MTHFR基因型分布差异具有统计学意义($\chi^2 = 10.748, P = 0.005$),H型高血压并发缺血性脑卒中组TT基型高于对照组,而CC,CT基因型低于对照组,等位基因T频率高于对照组,而C频率低于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2 = 9.886, P = 0.002$)。

H型高血压并发缺血性脑卒中组和缺血性脑卒中组比较, MTHFR 基因型分布, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2.668, P = 0.263$), 等位基因 T 频率高于缺

血性脑卒中组, 但差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.399, P = 0.237$)。

表 1

各组中 MTHFR C677T 基因型分布及等位基因频率[n(%)]

基因型/等位基因	对照组(n=111)	缺血性脑卒中组(n=185)	H型高血压并发缺血性脑卒中组(n=195)
CC	16(14.4)	10(5.4)	11(5.6)
CT	55(49.5)	94(50.8)	83(42.6)
TT	40(36.1)	81(43.8)	101(51.8)
T	135(60.8)	256(69.2)	285(73.1)
C	87(39.2)	114(30.8)	105(26.9)

2.2 对照组、缺血性脑卒中组、H型高血压并发缺血性脑卒中组 MTHFR 基因型与 Hcy 水平的相关性分析 见表 2。①对照组中 TT 型 Hcy 水平明显高于 CC 型; 而 TT 型与 CT 型、CT 型与 CC 型之间差异无统计学意义 ($P = 0.071, P = 0.386$)。缺血性脑卒中组中三种基因型之间 Hcy 水平差异有统计学意义, TT 型 Hcy 水平明显高于 CT 型和 CC 型 ($F = 8.503 \sim 10.659$, 均 $P < 0.05$), 而 CT 型和 CC 型之间差异无统计学意义 ($P = 0.892$)。H 型高血压并发缺血性脑卒中组中三种基因型之间

Hcy 水平差异有统计学意义, TT 型 Hcy 水平明显高于 CT 型和 CC 型 (均 $P < 0.05$), 而 CT 型和 CC 型之间差异无统计学意义 ($F = 37.942, P = 0.584$)。②缺血性脑卒中组及 H 型高血压并发缺血性脑卒中组的 Hcy 水平和对照组相比, 差异具有统计学意义 (均 $F = 37.942, P < 0.001$)。H 型高血压并发缺血性脑卒中组的 Hcy 水平与缺血性脑卒中组 Hcy 水平相比, 差异具有统计学意义 ($F = 37.942, P < 0.001$)。

表 2

各组中 MTHFR 基因型与 HCY 水平相关性分析 ($\mu\text{mol/L}, \bar{x} \pm s$)

基因型	对照组(n=111)	缺血性脑卒中组(n=185)	H型高血压并发缺血性脑卒中组(n=195)	P		
CC	9.92±2.60 [*]	14.19±4.59 [*]	14.97±2.78 [*]	0.003 ^a	<0.001 ^b	0.59 ^c
CT	10.51±2.46	14.58±6.91 [*]	17.33±11.10 [*]	0.003 ^a	<0.001 ^b	0.025 ^c
TT	11.43±2.24	19.9±10.70	25.89±15.65	0.001 ^a	<0.001 ^b	0.002 ^c
CC+TC+TT	10.76±2.44	16.87±9.04	21.63±14.09	<0.001 ^a	<0.001 ^b	<0.001 ^c

注 1:^a表示对照组和缺血性脑卒中组各基因型间血清 Hcy 水平结果的比较;^b表示对照组和 H 型高血压并发缺血性脑卒中组各基因型间血清 Hcy 水平结果的比较;^c表示缺血性脑卒中组和 H 型高血压合并缺血性脑卒中组各基因型间血清 Hcy 水平结果的比较。2:^{*}表示各组内与 TT 基因型比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论 本研究缺血性脑卒中组 MTHFR TT 基因型分布和等位基因 T 频率均明显高于正常对照组, 说明 MTHFR TT 基因型频率的升高与缺血性脑卒中有明确的相关性。这与 VIJAYAN 等^[8]的研究一致。但 MTHFR C677T 基因型与缺血性脑卒中的关系仍然存在争议, 最近一项中国东部汉族人群研究发现^[9], MTHFR C677T 基因多态性和缺血性脑卒中中没有相关性。这些不同的研究所得到的结论不同可能是因为所选取的人群地域不同, 基因多态性分布存在异质性或者其他因素的相互作用所导致。而 H 型高血压并发缺血性脑卒中组和缺血性脑卒中组比较, MTHFR 基因型分布差异无统计学意义, 等位基因 T 频率虽然高于对照组, 但差异无统计学意义。说明 H 型高血压对缺血性脑卒中患者 MTHFR 基因型分布的影响作用有限, 提示 H 型高血压与 MTHFR 基因多态性无明显的相关性, 但由于本研究纳入的样本量有限, 尚需要扩大样本量来进一步证实这一结论。在过

去的二十年内, MTHFR C677T 多态性与 Hcy 及原发性高血压发生风险的相关性在不同的人群中进行了大量研究, 但结论尚存在许多争议^[10-12]。FOWDAR 等^[13]采用病例-对照研究分析了澳大利亚高加索人群中 Hcy 代谢通路上的四个主要基因 (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTRR A66G, MTHFD1 G1958A) 的多态性和原发性高血压 (EH) 的关系, 结果表明这四个基因的多态性和原发性高血压无相关性。FAN 等^[14]对中国北方汉族人群的研究表明, T 等位基因可能是原发性高血压的危险因素。CAI 等^[15]在新疆汉族人群中的研究表明, MTHFR C677T 基因多态性会影响血清 Hcy 水平, 并且和原发性高血压的发生密切相关, T 等位基因可能是原发性高血压的易感基因。钱净等^[16]对昆明地区汉族人群的研究表明, MTHFR 基因 C677T 位点突变在 H 型高血压的发生机制中可能具有重要作用, 高于其它危险因素。

MTHFR 在叶酸、Hcy 代谢途径中扮演了重要角色, MTHFR 基因变异可导致 5-甲基四氢叶酸(5-MTHF)合成不足, 由此影响 Hcy 向蛋氨酸的转换, 这是引起 Hcy 体内积聚的主要原因^[17]。而 Hcy 可能的病理作用主要包括: 损伤血管内皮细胞, 促进血管平滑肌细胞增殖, 促使载脂蛋白在血管壁堆积。本研究中缺血性脑卒中组和 H 型高血压并发缺血性脑卒中组的 TT 基因型 Hcy 水平均明显高于 CT 基因型和 CC 基因型, 说明 MTHFR 基因 C677T 纯合突变在高 Hcy 血症的形成机制中具有重要作用。Hcy 对于脑血管的危害明显大于心血管, 尤其与脑卒中第一大危险因素-高血压具有高度协同性, 同时存在 H 型高血压可使脑卒中的风险增加, 是导致我国脑卒中高发的最重要原因。本研究中 H 型高血压并发缺血性脑卒中组 Hcy 水平明显高于缺血性脑卒中组, 提示对于 H 型高血压患者更应依据高血压防治指南的规定在降压同时补充叶酸, 降压药+叶酸(依那普利+叶酸)固定复方制剂, 中国脑卒中一级预防研究(CSPPT)结果也证实, 在相同血压控制水平下, 补充依那普利叶酸片可有效降低 H 型高血压患者脑卒中发生率, 以便及时进行临床干预。

此外, 本研究检测了 111 例健康体检者的 MTHFR 基因多态性, 发现石家庄地区健康体检者 MTHFR 677CC, 677CT, 677TT 基因型频率分别为 14.4%, 49.5% 和 36.1%, T 等位基因频率为 60.8%, 与北京地区^[18]汉族健康体检人群结果(MTHFR 677CC, 677CT, 677TT 基因型频率分别为 16.1%, 47.5% 和 36.3%, T 等位基因频率为 60.1%)相近。MTHFR C677T 基因多态性的分布具有明显的地域特异性, 但不受年龄和性别的影响, 这已在多个研究中得到证实^[19-21]。YANG 等^[22]对中国 10 个地区进行了 MTHFR C677T 基因型分析, 结果发现 677TT 基因型频率和 T 等位基因频率在南北方之间的差异很大, 如山东的 677TT 基因型频率和 T 等位基因频率分别为 40.8% 和 63.1%, 而海南的 677TT 基因型频率和 T 等位基因频率分别为 6.4% 和 24.0%。因此, 通过 MTHFR C677T 分子流行病学调查, 有助于了解本地区体检人群的遗传特征, 以便为人群健康干预方案提供依据。

综上所述, MTHFR C677T 基因多态性与 Hcy 水平密切相关, 并且 MTHFR 基因多态性和血清高 Hcy 水平均可能为缺血性脑卒中的危险因素。高血压是卒中的首要可控危险因素, 控制高血压可遏制心脑血管疾病发病及死亡的增长态势, 而对于伴有血清 Hcy 升高的高血压人群, 更应注意

在降压同时补充叶酸, 以降低 H 型高血压患者脑卒中发生率。所以, TT 基因型人群尤其是 H 型高血压患者需要及时检测该基因, 争取能够做到早发现早干预。

参考文献:

- [1] 闫福堂, 于建平, 袁军, 等. 血清同型半胱氨酸与原发性高血压的关系研究[J]. 现代检验医学杂志, 2013, 28(5): 50-52.
YAN Futang, YU Jianping, YUAN Jun, et al. Relationship research on serum Hcy with essential hypertension[J]. J Mod Lab Med, 2013, 28(5): 50-52.
- [2] SUNDSTRÖM J, ARIMA H, JACKSON R, et al. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. Annals of Internal Medicine, 2015, 162(3): 184-191.
- [3] 李蕊, 杨柳, 苏明权, 等. MTHFR 基因多态性及血浆同型半胱氨酸水平与心脑血管疾病的相关性分析[J]. 检验医学, 2016, 31(10): 922-924.
LI Rui, YANG Liu, SU Mingquan, et al. Association of MTHFR gene polymorphism and plasma homocysteine level with cardiovascular and cerebrovascular diseases[J]. Laboratory Medicine, 2016, 31(10): 922-924.
- [4] KUNES J, ZICHA J. Developmental windows and environment as important factors in the expression of genetic information: a cardiovascular physiologist's view[J]. Clinical Science (lond), 2006, 111(5): 295-305.
- [5] CAO Qinqin, ZHOU Shuyu, CAI Biyang, et al. The impacts of premorbid hypertension treatment on functional outcomes of ischemic stroke[J]. Journal of the Neurological Sciences, 2016, 363: 1-4.
- [6] PISTOIA F, SACCO S, DEGAN D, et al. Hypertension and stroke: epidemiological aspects and clinical evaluation[J]. High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention, 2016, 23(1): 9-18.
- [7] 程俊杰, 李静, 梁西强, 等. 高血压并发脑梗死患者不同血脂分层下病死率的分析研究[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(3): 97-100.
CHENG Junjie, LI Jing, LIANG Xiqiang, et al. Significance on cerebral infarction's fatality rate for the retrospective analysis of hypertension under serum lipids layer management[J]. J Mod Lab Med, 2017, 32(3): 97-100.
- [8] VIJAYAN M, CHINNIAH R, RAVI P M, et al. MTHFR (C677T) CT genotype and CT-apoE3/3 genotypic combination predisposes the risk of ischemic stroke[J]. Gene, 2016, 591(2): 465-470.
- [9] LÜ Q Q, LU J, SUN H, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism with ischemic stroke in the Eastern Chinese

- Han population[J]. Genetics & Molecular Research, 2015, 14(2): 4161-4168.
- [10] WU Yile, HU Caiyun, LU Shanshan, et al. Association between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T/A1298C polymorphisms and essential hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. Metabolism: Clinical & Experimental, 2014, 63(12): 1503-1511.
- [11] GHOGOMU S M, NGOLLE N E, MOULIOM R N, et al. Association between the MTHFR C677T gene polymorphism and essential hypertension in South West Cameroon [J]. Genetics & Molecular Research, 2016, 15(1). doi:10.4238/gmr.15017462.
- [12] AMRANI-MIDOUN A, KIANDO S R, TREARD C, et al. The relationship between MTHFR C677T gene polymorphism and essential hypertension in a sample of an Algerian population of Oran city[J]. International Journal of Cardiology, 2016, 225: 408-411.
- [13] FOWDAR J Y, LASON M V, SZVETKO AL, et al. Investigation of homocysteine-pathway-related variants in essential hypertension[J]. International Journal of Hypertension, 2012, 2012(11): 190923.
- [14] FAN Shujun, YANG Boyi, ZHI Xueyuan, et al. Interactions of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism with environmental factors on hypertension susceptibility[J]. International Journal of Environmental Research & Public Health, 2016, 13(6): 601.
- [15] CAI Weijuan, YIN Liang, YANG Fang, et al. Association between Hcy levels and the CBS844ins68 and MTHFR C677T polymorphisms with essential hypertension[J]. Biomedical Reports, 2014, 2(6): 861-868.
- [16] 钱净, 施茜, 翟秀伟, 等. 昆明地区汉族 H 型高血压基因 MTHFR C677T 多态性及其相关危险因素的分析[J]. 检验医学, 2018, 33(6): 476-480.
- QIAN Jing, SHI Qian, ZHAI Xiuwei, et al. Polymorphisms and risk factors of MTHFR C677T for H type hypertension in Kunming Han population[J]. Laboratory Medicine, 2018, 33(6): 476-480.
- [17] 章晓鹰, 张珏. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性研究进展[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(7): 544-547.
- ZHANG Xiaoying, ZHANG Jue. Advances in methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms studies[J]. Chin J Lab Med, 2016, 39(7): 544-547.
- [18] 冯琳琳, 张微, 张浩, 等. 体检人群血清同型半胱氨酸水平与 MTHFR C677T 基因型频率的调查[J]. 中国卫生检验杂志, 2015, 25(13): 2225-2226, 2229.
- FENG Linlin, ZHANG Wei, ZHANG Hao, et al. Investigation on serum homocysteine level and frequency of MTHFR C677T in health examine population[J]. Chin J Health Lab Tec, 2015, 25(13): 2225-2226, 2229.
- [19] 孙文萍, 万琪, 苏明权. 西安地区汉族亚甲基四氢叶酸还原酶的两种基因多态性[J]. 第四军医大学学报, 2003, 24(7): 634-636.
- SUN Wenping, WAN Qi, SU Mingquan. Two genetic polymorphisms of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase among the Han people in Xi'an area[J]. J Fourth Mil Med Univ, 2003, 24(7): 634-636.
- [20] 张成森, 潘旭东, 刘翠薇. 中国青岛汉族人群亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性分布研究[J]. 齐鲁医学杂志, 2005, 20(4): 310-312.
- ZHANG Chengsen, PAN Xudong, LIU Cuiwei. Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase in han people in Qingdao[J]. Med J Qilu, 2005, 20(4): 310-312.
- [21] 任玮, 李艳, 童永清, 等. 武汉地区 353 例体检者 MTHFR C677T 基因多态性分布[J]. 实用预防医学, 2016, 23(8): 1007-1010.
- REN Wei, LI Yan, TONG Yongqing, et al. Distribution of MTHFR C677T gene polymorphism among 353 physical examinees in Wuhan region[J]. Pract Prev Med, 2016, 23(8): 1007-1010.
- [22] YANG Boyi, LIU Yuyan, LI Yongfang, et al. Geographical distribution of MTHFR C677T, A1298C and MTRR A66G gene polymorphisms in China: findings from 15357 adults of Han nationality[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e57917.