

论著·临床研究

湖南地区冠心病患者 MTHFR C677T 基因多态性与血浆同型半胱氨酸及血脂水平关系的研究^{*}

张 贞, 宁兴旺, 匡 敏, 李 萍, 王小妹, 周 辉, 谢小兵[△]
(湖南中医药大学第一附属医院医学检验与病理中心, 长沙 410001)

摘要:目的 分析湖南地区中老年冠心病患者亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)C677T 基因多态性与血浆同型半胱氨酸(Hcy)及血脂水平的相关性,为该地区研究冠心病病因、发病机制及诊断提供参考。方法 以该院 351 例初诊为冠心病的患者为研究对象,并设置健康对照组 147 例,分别检测各组血浆 Hcy 及血脂水平,并采用 PCR-金磁微粒层析法测定 MTHFR C677T 基因型,统计分析冠心病患者 MTHFR C677T 基因型及各基因型与血浆 Hcy 及血脂水平的相关性。结果 冠心病组血浆 Hcy 水平, MTHFR C677T 基因 CC、CT、TT 三种基因型频率和 C、T 两种等位基因频率与健康对照组相比,差异有统计学意义($P<0.05$);冠心病组 TT 型、CT 型血浆 Hcy 水平高于 CC 型,健康对照组的 TT 型血浆 Hcy 水平明显高于 CT、CC 型,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 MTHFR C677T 基因多态性是冠心病发病的危险因素,与血浆 Hcy 水平密切相关,TT 型纯合突变和 T 等位基因使 Hcy 水平显著升高,而血脂水平与 MTHFR C677T 基因多态性无明显相关性。因此,血浆 Hcy 水平及 MTHFR C677T 多态性可以作为该地区研究冠心病病因、发病机制及其遗传机制的重要参考指标。

关键词:冠心病; 同型半胱氨酸; 血脂; 多态性; 亚甲基四氧叶酸还原酶 C677T

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.20.007 **中图法分类号:**R541.4

文章编号:1673-4130(2018)20-2492-05 **文献标识码:**A

Relationship study between MTHFR C677T polymorphism, plasma homocysteine and blood lipid levels in patients with coronary heart disease in Hunan province^{*}

ZHANG Zhen, NING Xingwang, KUANG Min, LI Ping, WANG Xiaomei, ZHOU Hui, XIE Xiaobing[△]
(Center for Medical Test and Pathology, First Affiliated Hospital of Hunan Medical University, Changsha, Hunan 410001, China)

Abstract: Objective To study etiology the association between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T gene polymorphism, plasma homocysteine and blood lipid levels in middle-aged and elderly patients with coronary heart disease in Hunan province and to analyzed the correlation between the etiology, pathogenesis of coronary heart disease and provide a reference. **Methods** Totally 351 patients with newly diagnosed coronary heart disease in our hospital were enrolled in this study, and 147 healthy people were randomly divided into two groups as control. The levels of plasma Hcy and blood lipid were measured and the genotype of MTHFR C677T was determined by PCR-gold magnetic particle chromatography. The genotype of MTHFR C677T and the correlation between genotype, plasma homocysteine and serum lipid levels in patients with coronary heart disease were analyzed. **Results** There were significant differences in the plasma Hcy level between the coronary heart disease group and the frequencies of CC, CT and TT genotypes of MTHFR C677T gene and the frequency of C and T alleles compared with the control group ($P<0.05$). The level of plasma Hcy in the healthy control group was significantly higher than that in the CT type and CC type ($P<0.05$). **Conclusion** MTHFR C677T gene polymorphism is a risk factor for the morbidity of coronary heart disease. It is closely related to plasma Hcy level. TT homozygous mutation and T allele increase the level of Hcy, but the level of serum and MTHFR C677T gene polymorphism have no significant correlation.

Key words: coronary heart disease; homocysteine; blood lipids; methylenetetrahydrofolate reductase C677T

^{*} 基金项目:国家高新技术研究发展计划(“863 计划”)资助项目(2011AA02A111)。

作者简介:张贞,女,硕士研究生,主要从事中西医结合临床检验方向研究。 [△] 通信作者, E-mail: xxiaobing888@163.com。

本文引用格式:张贞,宁兴旺,匡敏,等. 湖南地区冠心病患者 MTHFR C677T 基因多态性与血浆同型半胱氨酸及血脂水平关系的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(20): 2492-2495.

冠心病是严重威胁人类健康的常见疾病,血浆同型半胱氨酸(Hcy)和血脂水平是冠心病发生的危险因素。亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)是血浆 Hcy 代谢的关键酶,C677T 是 MTHFR 基因最常见的不耐热错义突变。近年来,许多学者对血浆 Hcy、MTHFR C677T、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平与冠心病相关性做了大量的研究,但并未得出统一的结论。多项研究表明 MTHFR C677T 基因多态性存在地域差异。高脂血症与 MTHFR C677T 基因多态性的相关性文献报道结果缺乏一致性,存在诸多争议。本研究选取湖南地区冠心病患者作为研究对象,分析该地区中老年冠心病患者与健康人群 MTHFR C677T 基因多态性和等位基因频率,并进一步阐述 MTHFR C677T 基因多态性与 Hcy 及血脂水平的相关性,了解湖南地区冠心病与 MTHFR C677T 基因多态性的相关性,为从遗传学角度探讨冠心病的病因、发病机制及诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 6 月至 2016 年 10 月在该院初诊确诊为冠心病患者(年龄 40 岁以上) 351 例作为冠心病组,另选取同期健康体检者 147 例作为健康对照组。冠心病诊断标准参照中华医学会心血管病学分会《不稳定性心绞痛诊断和治疗建议》^[1]及《急性心肌梗死诊断和治疗指南》^[2],所选入患者需符合以下条件之一:(1)既往有冠心病;(2)有典型的心绞痛发作,并有静息心电图 ST-T 缺血样改变和(或)运动平板试验阳性者;(3)经冠脉造影证实者。所有入选均排除急、慢性感染性疾病、严重血液病、肝肾功能不全、骨髓移植术、风湿性瓣膜性心脏病、严重创伤或肿瘤、免疫性疾病及其他影响炎症指标的疾病。

1.2 检查方法 患者入院后,嘱患者采血前一日禁食富含脂肪食物、禁止吸烟和饮酒,于入院次日清晨抽取空腹 12 h 静脉血 2~5 mL,健康体检者当日抽取空腹 12 h 静脉血 2~5 mL,分别置于含有 EDTA 抗凝管及普通血清管中,用于检测血液生化及提取 DNA。DNA 的提取采用磁珠法(西安金磁纳米生物技术有限公司试剂盒),提取 DNA 放置于-20℃的冰箱中保存,集中检测 MTHFR C677T 基因多态性。生化指标均由罗氏 Cobas 8000 全自动生化分析仪测定,Hcy 采用中国九强生物有限公司,TC、TG、HDL-C、LDL-C、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肌酐、尿素、血糖测定试剂均为罗氏原装试剂,质控品为罗氏诊断产品,均由熟练的实验室授权人员按照操作规范及试剂说明进行操作。

1.3 MTHFR C677T 基因型检测 采用 MTHFR C677 基因检测试剂盒(西安金磁纳米生物技术有限公司)测定,采用 PCR-金磁微粒层析法。取两个无菌

0.2 mL PCR 薄壁管,在 PCR 薄壁管管盖上依次标有 M、WT。将标有 M 的管中加入 29 μL 扩增液(M),将标有 WT 的管中加入 29 μL 扩增液(WT),分别向 M 和 WT 各管中加入 1 μL 反应液,瞬时离心后,分别向标有 M、WT 管管中加入 3 μL 待测基因组 DNA,然后分别加入 17 μL ddH₂O 使终体积为 50 μL,将 PCT 管放入 PCR 仪中,按照设定的程序扩增,扩增结束后,取出检测卡,将待测样本 M 与 WT 管中的 PCR 参物分别滴加在检测卡对应的样品垫处,待 2~5 min 对结果进行判读。

1.4 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件统计,符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验或方差分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,相关性采用 Spearman 秩相关分析。所有统计资料均为双侧检验,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组生化指标比较 冠心病组血浆 Hcy 水平明显高于健康对照组,LDL-C 水平低于健康对照组,而 HDL-C 水平高于健康对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05);两组 ALT、肌酐、尿素、血糖、TC、TG 等水平比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 两组一般资料及生化指标比较

项目	冠心病组 (<i>n</i> =351)	健康对照组 (<i>n</i> =147)	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	62.99±14.61	61.71±12.1	>0.05
性别(<i>n</i>)			
男	215	89	>0.05
女	136	58	
Hcy($\bar{x} \pm s$,μmol/L)	16.04±10.15	11.38±4.11	<0.05
ALT($\bar{x} \pm s$,IU/L)	22.14±14.58	20.39±9.5	>0.05
肌酐($\bar{x} \pm s$,μmol/L)	79.01±24.26	79.21±16.22	>0.05
尿素($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	5.61±2.06	5.36±1.49	>0.05
血糖($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	5.11±1.03	5.31±1.39	>0.05
TG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.59±1.08	1.62±0.89	>0.05
TC($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	4.42±1.15	4.6±0.91	>0.05
LDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.21±1.09	3.04±0.86	<0.05
HDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.41±0.78	1.32±0.38	<0.05

2.2 两组 MTHFR C677T 基因型及等位基因频率分布 经 χ^2 检验,冠心病组与健康对照组 MTHFR C677T 基因 CC、CT、TT 三种基因型及 C、T 两种等位基因频率相比,差异有统计学意义(*P*<0.01)。冠心病组 TT、CT 基因型及 T 等位基因频率明显高于健康对照组,健康对照组 CC 型及 C 等位基因频率明显高于冠心病组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 两组的 MTHFR C677T 多态性与血浆 Hcy 及

血脂水平的关系

2.3.1 两组 MTHFR C677T 基因型与血浆 Hcy 水平的比较 各等位基因的冠心病患者的血浆 Hcy 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);冠心病组 TT、CT 基因型血浆 Hcy 水平高于 CC 基因型,差异有统计学意义($P<0.05$);健康对照组的 TT 基因型血浆 Hcy 水平明显高于 CT 及 CC 基因型,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.3.2 两组的 MTHFR C677T 基因型与血脂水平的比较 冠心病组 TT 型等位基因 TC 水平明显高于 CT 型,差异有统计学意义($P<0.05$);冠心病组各等位基因 LDL-C 水平低于健康对照组,差异有统计学

意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组 MTHFR C677T 基因型、等位基因频率分布[n(%)]					
组别	基因型频率			等位基因频率	
	CC	CT	TT	C	T
冠心病组	123(35.04) ^a	135(38.46) ^a	93(26.5) ^a	381(54.27) ^a	321(45.73) ^a
健康对照组	75(51.02)	50(34.01)	22(14.97)	200(68.03)	94(31.97)
合计	198(39.76)	185(37.15)	115(23.09)	581(58.33)	415(41.67)
χ^2	13.169			16.127	
P	0.001			0.000	

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$

表 3 两组 MTHFR C677T 不同基因型血浆 Hcy 及血脂浓度比较($\bar{x}\pm s,\mu\text{mol/L}$)

项目	冠心病组			健康对照组		
	CC($n=123$)	CT($n=135$)	TT($n=93$)	CC($n=75$)	CT($n=50$)	TT($n=22$)
Hcy	13.62±10.45 ^a	17.02±9.61 ^{abc}	17.81±9.99 ^{ab}	10.65±3.91 ^c	11.11±3.87 ^c	14.46±4.12
TC	4.47±1.22	4.24±1.07	4.60±1.16	4.59±0.89	4.56±0.95	4.72±0.89
TG	1.69±1.33	1.45±0.78	1.64±1.06	1.55±0.78	1.63±1.09	1.82±0.70
HDL-C	1.50±0.58	1.40±0.52	1.31±0.49	1.33±0.40	1.33±0.38	1.28±0.35
LDL-C	2.20±1.18 ^a	2.18±1.04 ^{ab}	2.29±1.05 ^{ab}	3.15±0.78	2.88±0.86	3.00±1.09

注:与健康对照组相比,^a $P<0.05$;与同组 CC 型相比,^b $P<0.05$,与同组 TT 型相比,^c $P<0.05$

3 讨 论

内皮功能损害在冠心病发生、发展中起着重要的作用,血浆 Hcy 水平因直接或间接损伤血管内皮细胞、可作为冠心病的独立危险因素而得到临床广泛认知与重视,Hcy 代谢关键酶 MTHFR 基因多态性可影响其血液浓度。冠心病基因多态性的研究也随着人类基因组计划的完成越来越受到关注,目前发现 MTHFR 基因有 30 多种突变类型,不同的基因位点突变导致 MTHFR 的酶活性及耐热稳定性发生改变,其中常见的突变有 MTHFR C677T、MTHFR T1317C、MTHFR A1298C 等,而 MTHFR C677T 位点突变是目前发现的 MTHFR 基因中最常见的不耐热错义突变^[3]。人 MTHFR 基因位于 1p36.3 的位置,MTHFR 全长 19.3 kb,mRNA 全长 7 105 nt,由 12 个外显子组成,编码由 657 个氨基酸残基组成的蛋白质。MTHFR 基因 C677T SNP 位点为 rs1801133,其突变前后的碱基序列主要是在 MTHFR 蛋白叶酸结合区的第 22 位丙氨酸(GCC)替换成缬氨酸(GTC),使酶的活性下降^[4],MTHFR 基因 C677T 常见的基因型主要有 TT、CT 和 CC 基因型。

3.1 MTHFR C677T 基因型分布具有地域差异 多项研究表明,MTHFR C677T 的基因多态性的改变,突变频率的差异存在地域、种族差异,世界不同国家与种族,国内不同民族、不同地域及种族都发现存在明显差异^[5]。YANG 等^[6]对 15 357 名来自于中国

南、北方 10 个不同省市的汉族成年人 MTHFR C677T 基因多态性展开详细调查,发现我国汉族人 TT 基因型和 T 等位基因频率分别为 23.2%、45.2%,TT 基因型和 T 等位基因的总频率在我国北方人群中普遍要高于南方。万莉娟等^[7]等对云南省汉族女性 MTHFR 基因分布进行研究发现,云南汉族女性的 MTHFR C677T 纯合突变基因型频率为 14.1%,低于山东、河南,高于海南省。田宇等^[8]报道无锡女性 MTHFR 基因 C677T 位点 TT 基因型分布频率低于 CC 及 CT 基因型,与山东省、河南省相比纯合子基因型分布频率情况呈现相反趋势;而 TT 基因型突变频率与广东省、海南分布相类似,无锡女性 TT 基因型出现频率要高于广东省(7.4%)和海南省(9.4%),差异均有统计学意义($P<0.05$)。MTHFR C677T 表现出明显地域差异,可能与南北方饮食习惯、气候有着明显差异相关,本研究显示湖南地区 TT、TC 及 CC 基因型突变频率分别为 39.76%、37.15%、23.09%,T 和 C 等位基因频率分别为 41.67%、58.33%,与田宇等^[8]报道结果相似,湖南属于全国的中部地区,TT 基因型和 T 等位基因频率在国内处于平均水平。

3.2 冠心病 MTHFR C677T 基因型与血浆同型半胱氨酸水平关系 MTHFR C677T 基因突变可导致人体内叶酸代谢障碍,5-甲基四氢叶酸生成减少,最终导致血 Hcy 水平呈持续性升高,纯合突变使 MTHFR

酶活性下降至正常的 30%~35%，杂合突变使酶降至正常的 65%~70%。国内外多项研究证实，MTHFR C677T 基因发生突变，血浆 Hcy 水平可发生相应的改变。毕佳佳等^[9]和冯琳琳等^[10]对受试者血浆 Hcy 水平统计发现，TT 基因型受试者 Hcy 水平要明显高于 CT 及 CC 基因型，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。LI^[11]和 TRIPATHI 等^[12]对冠心病患者 MTHFR C677T 基因多态性进行相关性分析发现，MTHFR C677T 基因的 TT 基因型可增加冠心病风险。CHEN 等^[13]也发现，冠心病患者组 TT 型纯合突变及 CT 型杂合突变频率及血浆 Hcy 水平普遍高于健康对照组。本研究结果通过对湖南地区冠心病患者血浆 Hcy 水平及 MTHFR C677T 基因型分析也证实了上述观点，冠心病患者血浆 Hcy 水平普遍高于健康对照组，且 MTHFR C677T 基因突变以纯合突变 TT 基因型血浆 Hcy 水平最高。TT 基因型及 T 等位基因的突变频率在冠心病患者组也明显高于健康对照组，因此，在湖南地区冠心病患者 MTHFR C677T 基因多态性和血浆 Hcy 水平关系密切。

3.3 冠心病患者组 MTHFR C677T 基因型与血脂水平关系 高同型半胱氨酸(HHcy)具有动脉平滑肌细胞的增生，削弱 HDL-C 的保护性作用，加速 LDL-C 的氧化，导致血脂代谢异常，泡沫细胞的形成增加，引起血管壁增厚和动脉硬化斑块的形成的作用^[14]。国内外报道有关血脂与 MTHFR C677T 基因多态性的关系结论不一致，SPIRIDONOVA 等^[15]对冠心病患者与健康人 MTHFR C677T 基因多态性研究表明，血脂水平与 MTHFR C677T 基因多态性无相关性。梁瑞莲等^[16]研究表明 MTHFR C677T 基因多态性与高脂血症不具有关联性。张良峰等^[17]研究表明，MTHFR 基因 C677T 点突变仅与中青年组冠心病患者有关，与老年组冠心病差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究得出的结果与上述结果存在不一致。本研究冠心病组及健康对照组 LDL-C 总体处于正常参考范围内，虽然冠心病组血浆 LDL-C 水平普遍低于健康对照组，但不能单独将血浆 LDL-C 水平作为冠心病患者的独立危险因素。这可能是由于冠心病患者入院前及在院治疗过程中均使用了降脂药，降脂药的使用可影响患者的血脂水平，使患者血脂水平降低，本研究发现血脂与 MTHFR C677T 基因多态性不具有明显的关联性，这与上述结果相符，这也可能与冠心病患者降脂药的使用有密切的关系。

4 结 论

MTHFR C677T 基因多态性具有地域差异，MTHFR C677T 基因多态性改变与血浆 Hcy 水平密切相关，T 等位基因突变，尤其是 TT 型纯合突变可使 Hcy 水平显著升高，是冠心病发病的危险因素。随着分子诊断技术的发展以及基因组学研究的深入，有

关血浆 Hcy 代谢酶基因与心脑血管疾病之间关系的研究也将越来越多，针对已经明确功能的突变基因位点作为分子靶标，通过基因多态性与症候群的研究，从分子诊断方面揭示症候的异质性。这些分子靶标可纳入临床诊疗规范，来预测疾病风险、协助诊断分型及指导临床个体化用药。冠心病患者的血脂水平与冠心病严重程度的关系及冠心病患者 MTHFR C677T 基因多态性的关系与以往研究缺乏一致性，可通过扩大样本量、扩大范围进一步探究。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会. 不稳定性心绞痛诊断和治疗建议[J]. 中华心血管病杂志, 2000, 28(6): 84-86.
- [2] 中华医学会心血管病学分会. 急性心肌梗死诊断和治疗建议[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(12): 710-712.
- [3] FROSST P, BLON H J, MILOS R, et al. Candidate genetic risk factor for vascular disease; a common mutation in methylenetetrahydrofolate[J]. Nat Genet, 1995, 10(2): 111-113.
- [4] ANDRACASSI M G, BOTTO N, COCCI F, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene 677C-T polymorphism, homocysteine, vitamin B₁₂, and damage in coronary artery disease[J]. Hum Genet, 2003, 112(2): 171-177.
- [5] 毛仁芳, 范义辉, 白静, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性及其与疾病的关系[J]. 国际遗传学杂志, 2007, 30(1): 39-44.
- [6] YANG B Y, LIU Y Y, LI Y F, 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.
- [7] 万莉娟, 鲁衍强, 芮欣忆, 等. 云南省汉族女性亚甲基四氢叶酸还原酶和甲硫氨酸合成酶还原酶基因多态性分布研究[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(5): 46-50.
- [8] 田宇, 胡玉芝. 无锡女性 MTHFR 和 MTRR 基因多态性研究[J]. 新医学, 2015, 45(4): 253-256.
- [9] 毕佳佳, 张思韵. 深圳市青年同型半胱氨酸及其他临床指标与 MTHFR C677T 基因的多态性[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(42): 6871-6877.
- [10] 冯琳琳, 张微. 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, 13(25): 2225-2229.
- [11] LI Y Y. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism and coronary artery disease in a Chinese Han population: a meta-analysis[J]. Metabolism, 2012, 61(6): 846-852.
- [12] TRIPATHI R, TEWARI S, SINGH P K. Association of homocysteine and methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T) gene polymorphism with coronary artery disease (CAD) in the population of North India[J]. Genet Mol Biol, 2010, 33(2): 224-228.
- [13] CHEN Y Y, WANG B N, YU X P. Correlation between the 677C>T polymorphism in the me- (下转第 2498 页)

下降得益于全程督导短程化学治疗策略的落实和实施。2012 年《非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识》^[1]推荐新型大环内酯类药物、利福霉素类药物、EMB、氨基糖苷类药物、氟喹诺酮类药物、头孢西丁、四环素类、磺胺类、碳青霉烯类、恶唑烷酮类药物等用于常见 NTM 病的治疗,笔者也将依据此共识及本地区 NTM 分布特征调整药敏试验的药物种类,为临床提供有价值的抗菌药物信息。

本研究采用 DNA 微阵列芯片法鉴定 NTM 菌种,快速、准确、标本用量少,对明确诊断、早期正确治疗起到关键作用。长沙地区 NTM 种群分布多达 11 种,构成比依次为胞内分枝杆菌(43.94%)、鸟分枝杆菌(24.11%),龟或脓肿分枝杆菌(21.68%)、戈登分枝杆菌和偶然分枝杆菌(各占 4.04%),与湖南及广州、福州^[11-13]和贵阳^[8]等地区的报道类似,不同于绍兴和自贡^[14-15]。

4 结 论

长沙市 NTM 病在全国属较高疫情地区,在疾病防治方面仍需采用更有效的应对措施。推广快速、经济、准确的 NTM 检测新技术,依据菌种鉴定和药物敏感试验结果制定临床治疗方案,缩短 NTM 病的诊断时间,可以早发现、早治疗,减轻患者痛苦、有效缩短病程。

参考文献

[1] 中华医学会结核病学分会. 非结核分枝杆菌病诊断与治疗专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2012, 35(8): 572-580.

[2] REVES R, SCHLUGER N W. Update in tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections 2013 [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 189(8): 894-898.

[3] 中华医学会. 临床技术操作规范结核病分册[M]. 北京: 人民军医出版社, 2004: 32-34.

[4] 潘建华, 罗丹, 石国民, 等. 2012-2015 年长沙地区肺结核患者结核分枝杆菌耐药状况分析[J]. 现代预防医学, 2016, 43(8): 1499-1516.

[5] 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组. 全国第五次结核病流行病学抽样调查办公室. 2010 年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中国防痨杂志, 2012, 34(8): 485-508.

[6] 余斐, 陈晓, 嵇仲康, 等. 杭州地区 2009-2014 年非结核分枝杆菌流行状况分析[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(7): 808-815.

[7] 陈华, 陈品儒, 苏铎华, 等. 非结核分枝杆菌分布特点与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(23): 5419-5421.

[8] 王颜颜, 欧维正, 夏茂宁, 等. 贵阳市某医院非结核分枝杆菌流行状况分析[J]. 贵州医科大学学报. 2017, 42(3): 322-326.

[9] 周伟杰, 王文, 刘同杰. 5 937 例结核病患者非结核分枝杆菌感染及其对抗结核药物耐药情况分析[J]. 山东医药, 2016, 56(12): 72-73.

[10] 吴海良, 扈广欣, 林爱清. 40 株非结核分枝杆菌菌种鉴定及其耐药情况分析[J]. 山东医药, 2014, 54(40): 44-45.

[11] 赵秀芹, 连璐璐, 易松林, 等. 湖南省 51 株疑似非结核分枝杆菌临床分离株的菌种鉴定[J]. 中国预防医学杂志, 2013, 14(13): 161-166.

[12] 李昕洁, 谭守勇, 黄业伦, 等. 812 株非结核分枝杆菌临床分离株流行病学特征分析[J]. 中国防痨杂志, 2010, 32(12): 811-814.

[13] LIU H C, HUANG M X, JIANG Y I, et al. Identification of non-tuberculosis mycobacteria species of clinical isolates from patients clinical diagnosed with tuberculosis in Fujian Province, China[J]. Chin J Zoonoses, 2017, 33(5): 389-397.

[14] 金法祥, 王华钧, 张伟阳, 等. 临床分离非结核分枝杆菌的菌种分布特征分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(7): 1480-1486.

[15] 邓建平, 刘海灿, 王斌, 等. 自贡市非结核分枝杆菌临床分离株的菌种鉴定结果分析[J]. 疾病监测, 2017, 32(3): 237-240.

(收稿日期: 2018-02-24 修回日期: 2018-04-28)

(上接第 2495 页)

thylene tetrahydrofolate reductase gene and serum homocysteine levels in coronary heart disease[J]. Genet Mol Res, 2016, 15(1): 15017238.

[14] 马琳娜, 梁宇, 于海娇, 等. 同型半胱氨酸对 THP-1 单核细胞源性泡沫细胞形成中 ABCA1、ACAT1 表达的影响[J]. 检验医学, 2012, 27(2): 129-134.

[15] SPIRIDONOVA M G, STEPANOV V A, PYZYREV V P, et al. Relationship between polymorphism C677T of the methylenetetrahydrofolate reductase gene with clinical

symptoms of coronary atherosclerosis [J]. Genetika, 2000, 36(9): 1269-1273.

[16] 梁瑞莲, 周远青, 谢健敏, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 多态性及同型半胱氨酸与高脂血症的关联性[J]. J South Med Univ, 2014, 34(8): 1195-1198.

[17] 张良峰, 王新, 李海燕, 等. N5, N10-亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性及血浆同型半胱氨酸与冠心病的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(10): 1023-1026.

(收稿日期: 2018-02-25 修回日期: 2018-05-16)