

• 论 著 •

急性脑血管病患者 MTHFR 基因多态性分布及血清同型半胱氨酸、脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平的临床研究^{*}

刘 畅, 钱 丹, 田 野, 刘 飞[△]

(陆军军医大学第二附属医院检验科, 重庆 400037)

摘 要:目的 分析急性脑血管病患者亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)C677T 基因多态性的临床分布特征及血清同型半胱氨酸(Hcy)、脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)的相关性。方法 收集 2019 年 1—12 月陆军军医大学第二附属医院神经内科收治的急性脑血管病患者 328 例, 其中急性脑梗死 153 例, 急性脑出血 78 例, 短暂性脑缺血发作(TIA)97 例。对 3 组患者 MTHFR C677T 基因多态性进行分析。同时检测 3 组患者血清 Hcy、Lp-PLA2 水平。结果 急性脑血管病患者 MTHFR C677T 基因多态性在性别、年龄及临床诊断中的分布差异无统计学意义($P>0.05$)。不同 MTHFR C677T 基因型急性脑血管病患者血清 Hcy 水平差异有统计学意义($Z=31.87, P<0.05$), TT 基因型患者血清 Hcy 水平明显高于 CT 及 CC 基因型患者。急性脑梗死、急性脑出血及 TIA 患者血清 Lp-PLA2 水平差异有统计学意义($Z=7.05, P<0.05$)。结论 急性脑血管病患者 MTHFR C677T 基因多态性无患者性别、年龄及临床诊断的差异。急性脑血管病患者 MTHFR C677T 基因多态性与血清 Hcy 水平相关, 但 MTHFR C677T 基因多态性不影响血清 Lp-PLA2 水平。血清 Lp-PLA2 水平是急性脑梗死发生、发展的影响因素。

关键词:急性脑血管病; MTHFR C677T 基因多态性; 同型半胱氨酸; 脂蛋白相关磷脂酶 A2

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.24.005 **中图法分类号:**R743

文章编号:1673-4130(2020)24-2962-05 **文献标识码:**A

The clinical study of MTHFR gene polymorphism in patients with acute cerebrovascular disease and the correlation of homocysteine and lipoprotein-associated phospholipaseA2^{*}

LIU Chang, QIAN Dan, TIAN Ye, LIU Fei[△]

(Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital to Army Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical distribution of methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T genotypes in patients with acute cerebrovascular disease and its relationship with blood homocysteine (Hcy) and lipoprotein-associated phospholipaseA2 (Lp-PLA2). **Methods** A total of 328 patients with acute cerebrovascular disease were collected from January to December 2019 in the Second Affiliated Hospital to Army Medical University, including 153 patients with acute infarction, 78 patients with acute cerebral hemorrhage, 97 patients with TIA. The MTHFR C677T genotypes and the level of blood Hcy and Lp-PLA2 in three groups were detected. **Results** The distribution of MTHFR C677T genotypes in patients with acute cerebrovascular disease had no statistical differences in gender, age and clinical diagnosis ($P>0.05$). There was significant difference in the level of Hcy among patients with different genotypes of MTHFR C677T ($Z=31.87, P<0.05$). The Hcy level in patients with TT genotype was higher than those in the patients with CT type and CC type, and there was significant difference in the level of Lp-PLA2 among the 3 case groups ($Z=7.05, P<0.05$). **Conclusion** The distribution of MTHFR C677T gene polymorphism is not related to gender, age and clinical diagnosis. The level of Hcy is related to the MTHFR C677T genotypes. MTHFR C677T gene polymorphism does not affect the level of Lp-PLA2. The level of Lp-PLA2 is an influence factor for the occurrence and development of acute infarction.

^{*} 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81772284)。

作者简介:刘畅,女,副主任技师,主要从事分子免疫及生物传感器的研究。 [△] 通信作者, E-mail: susufei@sina.com。

本文引用格式:刘畅,钱丹,田野,等. 急性脑血管病患者 MTHFR 基因多态性分布及血清同型半胱氨酸、脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平的临床研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(24): 2962-2965.

Key words: acute cerebrovascular disease; C677T gene polymorphism; homocysteine; lipoprotein-associated phospholipaseA2

急性脑血管病患者以急性脑出血、脑血管栓塞及短暂性脑缺血发作(TIA)为主要临床表现。目前急性脑梗死发病率占急性脑血管病的 70%,其病情发展快,易复发,致残率、致死率高,发病后所造成的脑细胞水肿、坏死无法逆转,严重危害人类健康^[1-3]。研究表明,急性脑血管病的发病呈基因多态性,且与年龄、饮食、环境等因素相关^[4]。亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)作为甲硫氨酸-叶酸代谢过程中的关键酶,维持血浆同型半胱氨酸(Hcy)的正常水平^[5]。MTHFR 的基因多态性包括 MTHFR C677T、MTHFR A1298C 和 MTRR A66G。其中 MTHFR C677T 基因多态性使酶的活性降低,导致 Hcy 的代谢途径受阻,引起高同型半胱氨酸血症。研究表明,高水平 Hcy 是独立于高血脂、高血糖、高血压等引发急性心脑血管疾病的危险因素^[6]。血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)属于磷脂酶 A2 超家族,是一种新的具有血管特异性的炎性标志物。Lp-PLA2 可通过分解氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)产生溶血卵磷脂(Lyso-PC)和氧化型游离脂肪酸(ox-FFA),引起单核细胞浸润和泡沫细胞沉积,促进不稳定斑块的形成,是缺血性心脑血管疾病的独立风险预测因子^[7-8]。

为了进一步探讨 MTHFR C677T 基因多态性与 Hcy、Lp-PLA2 在急性脑血管病中的关系及独立危险性,本研究通过对急性脑血管病患者 MTHFR C677T 基因型分布、患者血清 Hcy 及 Lp-PLA2 水平的分析,明确急性脑血管患者 MTHFR C677T 基因多态性与血清 Hcy、Lp-PLA2 水平的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1—12 月陆军军医大学第二附属医院神经内科以急性脑血管病收治入院的患者共 328 例,其中男 210 例,女 118 例;年龄 23~94 岁,平均(63.50±12.20)岁。根据临床诊断分为急性脑梗死组(153 例)、急性脑出血组(78 例)、TIA 组(97 例)。急性脑梗死组中男 101 例,女 52 例,平均(62.39±12.33)岁。急性脑出血组中,男 55 例,女 23 例,平均(65.65±12.38)岁。TIA 组中,男 56 例,女 41 例,平均(63.44±11.79)岁。纳入标准:急性脑血

管病患者均经过详细查体、病史询问及影像学检查,符合《中国脑血管病防治指南》诊断标准。排除标准:诊断不明确的脑梗死、脑出血、TIA,恶性肿瘤,血液系统疾病,严重心、肝、肾功能不全。

1.2 仪器与试剂 MTHFR C677T 基因检测采用杭州博日 PCR 扩增仪,试剂盒购于深圳泰乐德医疗有限公司。Hcy 检测采用美国贝克曼全自动生化分析仪,试剂盒购于宁波瑞源生物科技有限公司。Lp-PLA2 检测采用烟台艾德康全自动酶免分析仪,试剂盒购于天津康尔克生物科技有限公司。

1.3 方法

1.3.1 MTHFR C677T 基因多态性检测 患者空腹采集静脉血 2 mL,乙二胺四乙酸抗凝。标本前处理及 PCR 扩增的具体操作步骤按照试剂盒使用说明书进行。PCR 反应条件为 50 ℃ 2 min;95 ℃ 预变性 2 min;95 ℃ 15 s,60 ℃ 1 min,45 个循环;72 ℃ 延伸 2 min。

1.3.2 血清 Hcy、Lp-PLA2 检测 患者空腹采集静脉血 3 mL,3 500 r/min 离心 10 min,取上清液。采用美国贝克曼全自动生化分析仪检测血清 Hcy 水平,烟台艾德康全自动酶免分析仪检测 Lp-PLA2 水平。

1.4 统计学处理 采用 GraphPad Prism 5 统计学软件进行数据处理及统计分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较用方差分析;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,组间比较用非参数检验;计数资料以频数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性脑血管病患者 MTHFR C677T 基因型分布 328 例急性脑血管病患者 MTHFR C677T 基因分为 CC、CT、TT 基因型,其中 CC、CT、TT 基因型频率分别为 42.68%、41.77%、15.55%。通过 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验方法计算出 328 例急性脑血管病患者 CC、CT、TT 基因型频率理论值分别为 40.41%、46.32%、13.27%。同时病例组实际值与理论值吻合度良好($\chi^2 = 1.47, P > 0.05$),样本基因型符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律。见表 1。

表 1 急性脑血管病患者 MTHFR C677T 基因型、等位基因分布

项目	基因型[n(%)]			等位基因频率(%)	
	CC	CT	TT	C	T
病例组实际值	140(42.68)	137(41.77)	51(15.55)	63.57	36.43
病例组理论值	132.54(40.41)	151.92(46.32)	43.53(13.27)		

2.2 急性脑血管病患者 MTHFR C677T 基因型在不同性别中的分布 按照性别对不同 MTHFR

C677T 基因型的急性脑血管病患者进行分组。210 例男性患者中,CC 基因型 95 例(45.24%),CT 基因型 78 例(37.14%),TT 基因型 37 例(17.62%)。118 例女性患者中,CC 基因型 45 例(38.14%),CT 基因型 59 例(50.00%),TT 基因型 14 例(11.86%)。MTHFR C677T 基因型在男、女组间的分布差异无统计学意义($\chi^2=5.49,P>0.05$)。

2.3 急性脑血管病患者 MTHFR C677T 基因型在不同年龄中的分布 急性脑血管病 CC 基因型患者年龄为(64.23±12.12)岁,CT 基因型患者年龄为(63.99±11.88)岁,TT 基因型患者年龄为(60.06±12.66)岁。MTHFR C677T 基因型在不同年龄患者中的分布差异无统计学意义($F=2.40,P>0.05$)。

2.4 急性脑血管病患者 MTHFR C677T 基因型在不同临床诊断中的分布 78 例急性脑出血患者中 CC 基因型 29 例(37.18%),CT 基因型 34 例(43.59%),TT 基因型 15 例(19.23%)。153 例急性脑梗死患者中,CC 基因型 75 例(49.02%),CT 基因型 56 例(36.60%),TT 基因型 22 例(14.38%)。97 例 TIA 患者中,CC 基因型 36 例(37.11%),CT 基因型 47 例(48.46%),TT 基因型 14 例(14.43%)。MTHFR C677T 基因型在急性脑梗死组、急性脑出血组及 TIA 组中的分布差异无统计学意义($\chi^2=5.67,P>0.05$)。

2.5 不同 MTHFR C677T 基因型急性脑血管病患者血清 Hcy、Lp-PLA2 水平比较 急性脑血管病 TT

基因型患者血清 Hcy 水平明显高于 CC、CT 基因型患者,3 组间差异有统计学意义($Z=31.87,P<0.05$)。其中 TT 基因型患者血清 Hcy 水平与 CT、CC 基因型患者比较,差异均有统计学意义($Z=15.14、11.62,P<0.05$)。急性脑血管病 3 种不同基因型患者血清 Lp-PLA2 水平比较,差异无统计学意义($Z=1.16,P>0.05$)。见表 2。

表 2 不同 MTHFR C677T 基因型急性脑血管病患者血清 Hcy、Lp-PLA2 水平比较 [$M(P_{25} \sim P_{75})$]			
基因型	<i>n</i>	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	Lp-PLA2(ng/mL)
CC	140	13.10 (10.63~15.68) ^a	156.71(124.53~228.87)
CT	137	12.90 (10.65~15.60) ^a	158.18(122.25~205.95)
TT	51	19.90 (11.7~26.30)	176.77(106.60~228.60)
<i>Z</i>		31.87	1.16
<i>P</i>		<0.05	>0.05

注:与 TT 基因型比较,^a $P<0.05$ 。

2.6 不同急性脑血管病患者血清 Hcy 水平比较 急性脑出血组、急性脑梗死组、TIA 组血清 Hcy 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.7 不同急性脑血管病患者血清 Lp-PLA2 水平比较 急性脑梗死组血清 Lp-PLA2 水平高于急性脑出血组和 TIA 组,TIA 组血清 Lp-PLA2 水平高于急性脑出血组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 3 不同急性脑血管病患者血清 Hcy 水平比较 [$\mu\text{mol/L},M(P_{25} \sim P_{75})$]					
组别	<i>n</i>	CC	CT	TT	CC+CT+TT
急性脑出血组	78	13.80(11.55~16.60)	12.95(11.23~15.35)	17.00(10.80~23.50)	13.75(11.30~17.23)
急性脑梗死组	153	13.00(10.60~15.40)	13.00(10.73~15.78)	18.40(14.08~25.95)	13.50(10.95~16.55)
TIA 组	97	13.00(9.68~15.93)	12.90(10.40~16.00)	22.90(13.90~27.05)	13.70(10.45~17.05)
<i>Z</i>		0.42	0.61	0.14	0.91
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 4 不同急性脑血管病患者血清 Lp-PLA2 水平比较 [$\text{ng/mL},M(P_{25} \sim P_{75})$]					
组别	<i>n</i>	CC	CT	TT	CC+CT+TT
急性脑出血组	78	148.78(98.30~196.92)	137.63(121.24~194.62)	160.48(93.65~196.28)	146.03(104.19~194.62)
急性脑梗死组	153	161.20(134.74~239.54)	163.19(133.70~234.81)	182.77(116.41~231.98)	162.24(133.81~237.58) ^{ab}
TIA 组	97	148.94(112.03~208.19)	148.90(118.26~198.51)	181.92(121.73~272.96)	166.38(116.73~202.88) ^a
<i>Z</i>		3.61	3.19	0.91	7.05
<i>P</i>		<0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与急性脑出血组比较,^a $P>0.05$;与 TIA 组比较,^b $P<0.05$ 。

3 讨 论

急性脑血管疾病是多危险因素、多遗传因素参与的复杂疾病,如果能在疾病早期对其危险因素进行有效干预,可明显降低疾病的致残率及致死率。

本研究通过对 328 例急性脑血管病患者 MTHFR 基因 C677T 位点分型进行分析,发现 C 等位基因占 63.57%,T 等位基因占 36.43%。MTHFR C677T 基

因型经过 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验差异无统计学意义($P>0.05$),表明样本在人群中具有代表性。同时,本研究结果还显示,急性脑血管病患者 MTHFR C677T 基因型在不同性别、年龄及临床诊断中的分布差异均无统计学意义($P>0.05$),因此,可排除性别、年龄及临床诊断对 MTHFR C677T 基因多态性分布的影响。

近年来,大量文献报道,急性脑血管病的发生及预后与血清 Hcy 水平密切相关,体内 Hcy 水平升高是脑血管病发生的独立危险因素,同时 MTHFR C677T 基因多态性与高同型半胱氨酸血症呈显著相关^[9-10]。MTHFR C677T 基因位点发生突变会出现野生型(CC 型)、杂合突变型(CT 型)及纯合突变型(TT 型)3 种基因型。MTHFR C677T 基因杂合突变和纯合突变可使 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶活性分别降低 30% 和 70%,关键酶活性降低,导致 Hcy 发生代谢障碍,使机体 Hcy 水平升高^[11-12]。Hcy 水平升高会直接影响血管壁弹力层和胶原纤维,破坏血管内皮细胞,Hcy 氧化过程中产生泡沫细胞进而形成粥样斑块,促进低密度脂蛋白在单核细胞堆积沉淀,促进动脉粥样硬化,形成血栓。本研究结果显示,328 例急性脑血管病患者中,MTHFR C677T 的 TT 基因型患者血清 Hcy 水平明显高于 CC 及 CT 基因型患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示急性脑血管病患者 MTHFR C677T 基因多态性与 Hcy 水平存在相关性。TT 基因型患者体内 MTHFR 基因 C677T 位点 C 到 T 的突变,导致 MTHFR 酶活性降低,因此患者更容易出现高同型半胱氨酸血症,从而引发体内血管动脉粥样斑块及血栓的形成,增加急性脑血管病的发病风险。

在急性脑血管病的众多独立危险因素中,Lp-PLA2 为一种新型的血管炎性标志物,它由成熟巨噬细胞和淋巴细胞合成分泌,受炎性介质调控。有研究表明,Lp-PLA2 能促进心脑血管疾病的发生及动脉粥样斑块的形成,其水平与冠心病、缺血性脑卒中的严重程度高度相关^[13-16]。3 种不同基因型急性脑血管患者血清 Lp-PLA2 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),提示 MTHFR C677T 基因多态性不影响 Lp-PLA2 活性。通过对不同急性脑血管患者 Lp-PLA2 水平分析发现,急性脑梗死组 Lp-PLA2 水平高于急性脑出血组及 TIA 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示急性脑梗死患者体内 Lp-PLA2 水平及活性的升高,预示着 Lp-PLA2 通过促炎作用,破坏粥样斑块的稳定性,导致诱发血管梗死病变的风险加剧,进而增加急性脑梗死的发病率。

综上所述,MTHFR C677T 基因多态性是急性脑血管疾病的遗传易感因素,其中 TT 基因型所引发的高同型半胱氨酸血症,提示 T 等位基因是急性脑血管疾病独立危险因子。同时 Lp-PLA2 也是影响急性脑血管疾病发病的重要危险因素。因此,MTHFR C677T 基因多态性及 Lp-PLA2 水平对急性脑血管病的早期发现和预防具有重要意义,可以作为风险预测因子。但急性脑血管病是多种因素及遗传易感性共同促成的复杂疾病。研究 MTHFR C677T 基因多态性及 Hcy、Lp-PLA2 水平与疾病的相关性,还需要扩

大样本量,寻找符合纳入、排除标准的健康参考样本,对多样本的包括饮食、环境、遗传等多种因素进行联合分析,从而为疾病的防治提供更科学合理的依据。

4 结 论

急性脑血管病 MTHFR C677T 基因型中,TT 基因型患者 Hcy 水平较 CT、CC 基因型患者高,说明 MTHFR 基因 C677T 位点 C 到 T 的突变,导致 Hcy 代谢障碍而引起 Hcy 水平升高。急性脑血管患者中,急性脑梗死组血清 Lp-PLA2 水平高于急性脑出血组与 TIA 组,说明血清 Lp-PLA2 水平的升高可加剧大血管的炎性病变,增加脑梗死发生的风险。

参考文献

- [1] GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet*, 2017, 390 (10100): 1151–1210.
- [2] WANG Y, LI Z, ZHAO X, et al. Stroke care quality in China: substantial improvement, and a huge challenge and opportunity[J]. *Int J Stroke*, 2017, 12(3): 229–235.
- [3] LIU L, WANG D, WONG K S, et al. Stroke and stroke care in China: huge burden, significant workload, and a national priority[J]. *Stroke*, 2011, 42(12): 3651–3654.
- [4] MAZDEH M, KHAZAIE M, OMRANI M D, et al. Association between methylene tetrahydrofolate reductase polymorphisms and risk of ischemic stroke[J]. *Int J Neurosci*, 2020, 24(6): 1–5.
- [5] SHAHZAD K, HAI A, AHMED A, et al. A structured-based model for the decreased activity of Ala222Val and Glu429Ala Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) mutants[J]. *Bioinformation*, 2013, 9(18): 929–936.
- [6] HUANG X, LI Y, LI P, et al. Association between percent decline in serum total homocysteine and risk of first stroke[J]. *Neurology*, 2017, 89(20): 2101–2107.
- [7] YANG M, WANG A, LI J, et al. Lp-PLA2 and dual antiplatelet agents in intracranial arterial stenosis[J]. *Neurology*, 2020, 94(2): 181–189.
- [8] QIAO J, ZHOU K, HUANG C, et al. Comparison of serum Lp-PLA2 levels in ischemic stroke patients with H-type hypertension or non-H-type hypertension[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(2): 23068.
- [9] PERRY I J, REFSUM H, MORRIS R W, et al. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men[J]. *Lancet*, 1995, 346(8987): 1395–1398.
- [10] SENEMAR S, SAFFARI B, SHARIFKAZEMI M B, et al. 5,10-methylene tetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism, homocysteine concentration and the extent of premature coronary artery disease in southern Iran[J]. *EXCLI J*, 2013, 12(12): 437–448.
- [11] STANGER O, HERRMANN W, (下转第 2969 页)

NAFLD 患者通常合并脂代谢紊乱, TG 在肝内大量沉积, 血脂异常在两个地区间差异较明显。

两地区病例组组间比较结果显示, 成都地区体检人群 NAFLD 患病年龄小于克拉玛依地区, 且 NAFLD 患者 CAP 值高于克拉玛依地区患者, 提示成都地区 NAFLD 患者肝脏脂肪变程度更严重。分析原因可能在于, 受地域间经济文化差异影响, 成都地区中青年工作压力较大, 暴露于不健康生活方式的风险提升^[11], 促使其具有较高的 NAFLD 患病风险, 同时 NAFLD 病情更为严重。同时, 克拉玛依地区中青年工作压力较小, 健身活动参与度较高, 其 NAFLD 患病风险降低; 而成都地区中老年人健康意识较为薄弱, 锻炼方式相对单一^[12], 致使患病人数增加。虽然据文献报道, 新疆维吾尔自治区维吾尔族人群 NAFLD 患病风险及病情严重程度均高于汉族人群^[13], 但由于本研究样本中克拉玛依地区体检人群多属汉族, 从而使得地域间民族差异对于 NAFLD 发病及病情的影响有所削弱。

4 结 论

高 BMI、高水平 FPG、高水平 AST、高水平 ALT 是成都地区及克拉玛依地区 NAFLD 发病的影响因素, 因此, 加强锻炼、减轻体质量、控制血糖血脂水平及改变不良生活方式对于预防及纠正 NAFLD 尤为重要。同时, 成都地区 NAFLD 防控形势较克拉玛依地区更为严峻, 进一步推进 NAFLD 早诊断早治疗的进程, 有助于当地对 NAFLD 的科学防控。

参考文献

- [1] MEHTA K, VAN THIEL D H, SHAH N, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and the role of antioxidants[J]. *Nutr Rev*, 2002, 60(9): 289-293.
- [2] XIAO J, WANG F, WONG N K, et al. Global liver disease burdens and research trends: analysis from a Chinese

- perspective[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(1): 212-221.
- [3] LI H, WANG Y J, TAN K, et al. Prevalence and risk factors of fatty liver disease in Chengdu, Southwest China [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2009, 8(4): 377-382.
- [4] 崔喜闻. 新疆克拉玛依市居民非酒精性脂肪肝流行病学调查[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2012.
- [5] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18(3): 163-166.
- [6] RINELLA M E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review [J]. *JAMA*, 2015, 313(22): 2263-2273.
- [7] WANG X J, MALHI H. Nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Ann Intern Med*, 2018, 169(9): ITC65-ITC80.
- [8] ZELBER-SAGI S, BEN-ASSULI O, RABINOWICH L, et al. The association between the serum levels of uric acid and alanine aminotransferase in a population-based cohort [J]. *Liver Int*, 2015, 35(11): 2408-2415.
- [9] YANG C, YANG S, XU W, et al. Association between the hyperuricemia and nonalcoholic fatty liver disease risk in a Chinese population: a retrospective cohort study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0177249.
- [10] GONG S, SONG J, WANG L, et al. Hyperuricemia and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 28(2): 132-138.
- [11] 王林, 帅平, 刘玉萍. 成都市成年人慢性病相关生活方式和行为习惯的调查[J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(8): 799-802.
- [12] 王丹丹. 克拉玛依市某社区老年人健康现状及对策研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2017.
- [13] 威亚静, 刘漪, 赵艳杰, 等. 乌鲁木齐市维吾尔族与汉族社区居民非酒精性脂肪肝患病率及相关危险因素调查[J]. *新疆医科大学学报*, 2017, 40(5): 669-672.

(收稿日期: 2020-02-02 修回日期: 2020-06-10)

(上接第 2965 页)

- PIETRZIK K, et al. Clinical use and rational management of homocysteine, folic acid, and B vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases[J]. *Z Kardiol*, 2004, 93(6): 439-453.
- [12] STANGER O, HERRMANN W, PIETRZIK K, et al. DACH-LIGA homocystein (german, austrian and swiss homocysteine society): consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2003, 41(11): 1392-1403.
- [13] ALKURAISHY H M, AL-GAREEB A I, WAHEED H J, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is linked with poor cardio-metabolic profile in patients with ischemic stroke: a study of effects of statins[J]. *J Neurosci*

- Rural Pract*, 2018, 9(4): 496-503.
- [14] HAN L, ZHONG C, BU X, et al. Prognostic value of lipoprotein-associated phospholipase A2 mass for all-cause mortality and vascular events within one year after acute ischemic stroke[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 266(6): 1-7.
- [15] SOFOGIANNI A S, ALKAGIET S, TZIOMALOS K, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and coronary heart disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(3): 291-296.
- [16] ZHANG Q L, LU P, ZHANG J W, et al. Association of serum lipoprotein-associated phospholipase A2 with vascular dementia after ischemic stroke [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2018, 98(15): 1171-1175.

(收稿日期: 2020-02-25 修回日期: 2020-06-29)