

• 论 著 •

南宁地区育龄女性亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 基因多态性研究*

周冬谊,朱春玲,李 园,关 窈,彭契六[△]
广西国际壮医医院检验科,广西南宁 530201

摘 要:**目的** 研究南宁地区育龄女性亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)C677T 基因多态性的分布特征,为科学地指导该地区育龄女性叶酸补充和心脑血管疾病预防提供遗传依据。**方法** 选取 2020 年 7 月至 2022 年 3 月到广西国际壮医医院产科门诊进行孕期和孕前检查的南宁地区育龄女性 4 157 例,其中壮族 3 867 例,汉族 290 例,采用实时荧光定量 PCR 检测方法测定 MTHFR C677T 位点基因多态性。统计该地区 MTHFR C677T 基因多态性的基因型频率和等位基因频率,将南宁地区育龄女性与文献报道的其他地区的数据进行比较,分析该地区育龄女性 MTHFR C677T 基因多态性的分布特征。**结果** 南宁地区育龄女性 MTHFR C677T 基因多态性 CC、CT 及 TT 基因型频率分别为 58.8%、35.1%和 6.1%,等位基因 C 和 T 分别为 76.3%和 23.7%。其中壮族育龄女性 MTHFR C677T 基因多态性 CC、CT 及 TT 基因型频率分别为 58.5%、35.3%和 6.2%,等位基因 C 和 T 分别为 76.1%和 23.9%,汉族育龄女性 MTHFR C677T 基因多态性 CC、CT 及 TT 基因型频率分别为 63.1%、31.7%和 5.2%,等位基因 C 和 T 分别为 78.9%和 21.1%,南宁地区壮族与汉族育龄女性 MTHFR C677T 基因多态性的基因型频率和等位基因频率之间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。该地区育龄女性 MTHFR C677T 基因多态性与文献报道的其他地区的数据进行比较,发现 CT 和 TT 基因型及突变等位基因 T 基因频率与石家庄、山西、开封、兰州、武汉、江西、北京和广东之间比较差异均有统计学意义($P<0.05$),而与海口之间比较差异无统计学意义($P>0.05$),石家庄、山西、开封、兰州、武汉、江西、北京和广东的 CT、TT 基因型频率及突变等位基因 T 基因频率均高于南宁地区育龄女性。北京(56.8%)、石家庄(64.4%)、兰州(47.7%)、山西(55.43%)、开封(63.7%)等北方地区的突变等位基因 T 基因频率高于武汉(39.3%)、江西(37.8%)、广东(29.2%)、南宁(23.9%)和海口(22.9%)等南方地区。**结论** 南宁地区育龄女性 MTHFR C677T 基因多态性的分布种族之间不存在差异,但与全国各地区相比具有不同程度的差异,大约有 41.2%的育龄女性具有叶酸代谢障碍风险(CT 型和 TT 型)。

关键词: 南宁地区; 亚甲基四氢叶酸还原酶; 基因多态性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.06.003

中图法分类号:R714.21

文章编号:1673-4130(2023)06-0651-06

文献标志码:A

Investigation of MTHFR C677T gene polymorphism in childbearing age women in Nanning region*

ZHOU Dongyi, ZHU Chunling, LI Yuan, GUAN Yao, PENG Qiliu[△]

Department of Clinical Laboratory, Guangxi International Zhuang Medical Hospital,
Nanning, Guangxi 530201, China

Abstract: Objective To investigate the distribution characteristics of gene polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T among women of childbearing age in Nanning region, provide the genetic basis for scientifically guiding women of childbearing age to supplement of folic acid and prevent cardiovascular and cerebrovascular diseases. **Methods** From July 2020 to March 2022, 4 157 women in Nanning region who underwent pregnancy and pre-pregnancy examination in the obstetric clinic of Guangxi International Zhuang Medical Hospital were selected, include 3 867 cases of Zhuang nationality and 290 cases of Han nationality. The Genotype of MTHFR C677T was detected by PCR fluorescence quantitative detection method. The distribution of MTHFR C677T gene polymorphisms among women of childbearing age in Nanning were analyzed statistically, then the results were compared with data of women in other regions had been

* 基金项目:广西中医药大学引进博士科研启动基金项目(2019BS042);广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题(Z20170039);广西国际壮医医院优势学科项目(院字[2021]33 号)。

作者简介:周冬谊,女,在读硕士研究生,主要从事分子诊断学研究。 [△] 通信作者, E-mail: pengql45@163.com。

reported in China. **Results** The frequencies of MTHFR C677T gene polymorphisms CC, CT and TT among women of childbearing age in Nanning region were 58.8%, 35.1% and 6.1%, and the frequencies of alleles C and T were 76.3% and 23.7%. The frequencies of MTHFR C677T gene polymorphisms CC, CT and TT in Zhuang women of childbearing age were 58.5%, 35.3% and 6.2%, and the frequencies of alleles C and T were 76.1% and 23.9%. The frequencies of MTHFR C677T gene polymorphisms CC, CT and TT in Han women of childbearing age were 63.1%, 31.7% and 5.2%, and the frequencies of alleles C and T were 78.9% and 21.1% respectively. There was no significant difference in the genotype frequency and allele frequency of MTHFR C677T gene polymorphism between Zhuang and Han women of childbearing age in Nanning region ($P>0.05$). The MTHFR C677T gene polymorphism among women of childbearing age in Nanning region was compared with the data of women in other regions had been reported in the literature, it was founded that the frequencies of CT and TT genotypes and mutant allele T gene were significantly different from that of Shijiazhuang, Shanxi, Kaifeng, Lanzhou, Wuhan, Jiangxi, Beijing and Guangdong ($P<0.05$), and it was not different from Haikou ($P>0.05$). The frequencies of CT, TT genotype and mutant allele T gene in Shijiazhuang, Shanxi, Kaifeng, Lanzhou, Wuhan, Jiangxi, Beijing and Guangdong were higher than the women of childbearing age in Nanning region. The frequency of mutant allele T gene in northern region such as Beijing (56.8%), Shijiazhuang (64.4%), Lanzhou (47.4%), Shanxi (55.43%) and Kaifeng (63.7%) were higher than that in southern region such as Wuhan (39.3%), Jiangxi (37.8%), Guangdong (29.2%), Nanning (23.9%) and Haikou (22.9%). **Conclusion** The distributions of MTHFR C677T gene polymorphisms among women of childbearing age in Nanning are not different among races, but different from those in other regions in China. About 41.2% of women of childbearing age in Nanning region have the risk of folate metabolism disorder (CT type and TT type).

Key words: Nanning region; methylenetetrahydrofolate reductase; gene polymorphism

5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)是叶酸代谢和同型半胱氨酸再甲基化产生甲硫氨酸的关键酶,其主要作用是在叶酸代谢通路中将 5,10-亚甲基四氢叶酸转化为具有生物学功能的 5-甲基四氢叶酸。5-甲基四氢叶酸可以进一步进入甲基传递通路,通过同型半胱氨酸的重新甲基化过程间接为 DNA 甲基化和蛋白质甲基化提供甲基并使得血液中的同型半胱氨酸保持较低水平。MTHFR 第 677 位核苷酸的多态性分为 3 种基因型:CC(野生型)、CT(杂合突变型)和 TT(纯和突变型),该位点发生突变后,酶的活性和热稳定性均降低,叶酸的代谢功能发生障碍,导致体内血清的叶酸水平降低和同型半胱氨酸的浓度增加,高浓度的同型半胱氨酸会损害血管的内皮细胞,为重要的心脑血管致病因素^[1-3]。研究表明,孕妇及胎儿的多种疾病如神经管缺陷、先天性心脏病、唇腭裂、妊娠高血压和复发性流产均与 MTHFR C677T 基因突变密切相关^[4-5]。MTHFR C677T 基因多态性具有地区差异性^[6-7]。目前对南宁地区育龄女性 MTHFR C677T 基因多态性分布分析的相关研究报道较少,本文旨在研究南宁地区育龄女性 MTHFR C677T 基因多态性分布特征,并与文献报道的其他地区的数据进行比较,了解该地区育龄女性 MTHFR C677T 基因多态性的遗传学特征,为该地区科学地指导孕期叶酸

补充和预防心脑血管疾病提供遗传学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 7 月至 2022 年 3 月到广西国际壮医医院产科门诊进行孕前或孕期检查的女性共 4 157 例,其中壮族 3 867 例,汉族 290 例,平均年龄为 (30.00 ± 4.69) 岁。纳入标准为居住地和籍贯均为南宁地区且彼此间无血缘关系的个体,各项实验室指标(如血脂、肝功能、肾功能和血压等)均正常,排除有心脑血管性疾病、自身免疫性疾病、肿瘤和重要脏器病变等病史患者,本研究经广西国际壮医医院伦理委员会批准(伦理审批号:20181201)。

1.2 仪器与试剂 实时荧光定量 PCR 扩增仪为上海宏石生物科技有限公司所生产 SLAN-96P 型。MTHFR C677T 检测试剂盒产自深圳泰乐德生物有限公司(生产批号:20211201)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 在初次就诊时采集各研究对象外周静脉血 2 mL,乙二胺四乙酸二钾抗凝,样本置于 4~8℃ 保存,1 周内完成检测。

1.3.2 基因多态性检测 采用实时荧光定量 PCR 检测方法测定 MTHFR C677T 位点基因多态性,PCR 反应体系 20 μ L:4 μ L 待测样本 DNA 模板,10 μ L PCR 混合液(PCR 缓冲液、氯化镁、脱氧核苷三磷

酸、Taq 聚合酶)、探针 0.25 μ L,双蒸水 5.75 μ L。扩增条件:50 $^{\circ}$ C 预变性 2 min,1 个循环;95 $^{\circ}$ C 变性 2 min,1 个循环;95 $^{\circ}$ C 退火 15 s,60 $^{\circ}$ C 延伸 1 min,45 个循环。同时设置阳性对照、阴性对照和空白对照及试剂盒中的内参对照,用于监控反应体系。

1.3.3 结果判定 在阳性对照、阴性对照、空白对照和内参对照反应均为正常的情况下,60 $^{\circ}$ C 条件下读取荧光定量 PCR 仪样品孔中的终点荧光,利用分析软件确定各个样本的基因分型结果。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据分析,用 Excel 计算统计 MTHFR C677T 位点的基因型和等位基因频率,然后进行群体遗传学 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验,平衡概率 $P>0.05$ 为符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律。基因型和等位基因频率在各组中分布差异用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

表 1 南宁地区育龄女性 MTHFRC677T 基因多态性的 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验[n(%)]

频数	基因型			等位基因	
	CC	CT	TT	C	T
实际频数	2 445.0(58.8)	1 457.0(35.1)	255.0(6.1)	6 347.0(76.3)	1 967.0(23.7)
理论频数	2 422.7(58.3)	1 501.6(36.1)	232.7(5.6)	—	—

注:—表示无数据。

2.2 南宁地区壮族和汉族育龄女性 MTHFR C677T 各基因型和等位基因频率的分布情况及比较 对 3 867 例南宁地区壮族育龄女性 MTHFR C677T 基因型的全部数据分析得出:CC、CT 及 TT 分别为 58.5%(2 262 例),35.3%(1 365 例)和 6.2%(240 例),突变等位基因 T 的基因频率为 23.9%,野生等位基因 C 的基因频率为 76.1%。对 290 例南宁地区汉族育龄女性 MTHFR C677T 基因型的全部数据分析得出:CC、CT 及 TT 分别为 63.1%(183 例),31.7%(92 例)和 5.2%(15 例),突变等位基因 T 的基因频率为 21.1%,野生等位基因 C 的基因频率为 78.9%。将南宁地区壮族与汉族育龄女性的 MTHFR C677T 基因型频率和等位基因频率进行比较,发

表 2 南宁地区壮族与汉族育龄女性 MTHFR C677T 基因型频率和等位基因频率比较[n(%)]

频数	n	基因型			等位基因	
		CC	CT	TT	C	T
壮族	3 867	2 262(58.5)	1 365(35.3)	240(6.2)	5 889(76.1)	1 845(23.9)
汉族	290	183(63.1)	92(31.7)	15(5.2)	458(78.9)	122(21.1)

2.4 南宁地区育龄女性 MTHFR C677T 等位基因频率与其他地区比较 将南宁地区育龄女性的

2 结 果

2.1 南宁地区育龄女性 MTHFR C677T 各基因型和等位基因频率分布情况及 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验 对 4 157 例南宁地区育龄女性 MTHFR C677T 基因型的全部数据分析得出:CC、CT、及 TT 分别为 58.8%(2 445 例),35.1%(1 457 例)和 6.1%(255 例),野生等位基因 C 的基因频率为 76.3%,突变等位基因 T 的基因频率为 23.7%,南宁地区大约有 41.2%的育龄女性具叶酸代谢障碍风险(TT 和 CT 基因型)。对所得的南宁地区育龄女性 MTHFR C677T 基因多态性数据进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验,实际频数和理论频数比较差异无统计学意义($\chi^2=3.67,P>0.05$),样本符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律,表明该样本具有本区域群体代表性。见表 1。

现两个民族 MTHFR C677T 的 CT 及 TT 基因型和等位基因 T 基因频率之间比较差异无统计学意义($\chi^2=2.428、2.378,P>0.05$)。见表 2。

2.3 南宁地区育龄女性 MTHFR C677T 基因型频率与其他地区比较 将南宁地区育龄女性的 MTHFR C677T 基因型频率与文献[8-16]报道结果进行比较,发现南宁地区育龄女性 MTHFR C677T 基因型频率与北京、石家庄、兰州、山西、开封、武汉、江西和广东之间比较差异均有统计学意义($P<0.05$),而与海口之间比较差异无统计学意义($P>0.05$),石家庄、山西、开封、兰州、武汉、江西、北京和广东的 CT 及 TT 基因型频率均高于南宁地区育龄女性($P<0.05$)。见表 3。

MTHFR C677T 突变等位基因 T 的基因频率与文献[8-16]报道的其他地区的数据进行比较,南宁地区育

龄女性的突变等位基因 T 的基因频率与北京、石家庄、兰州、山西、开封、武汉、江西和广东比较差异均有统计学意义($P<0.05$),而与海口之间比较差异无统计学意义($P>0.05$),石家庄、山西、开封、兰州、武汉、江西、北京和广东的突变等位基因 T 基因频率均高于

南宁地区育龄女性。北京(56.8%)、石家庄(64.4%)、兰州(47.7%)、山西(55.43%)、开封(63.7%)等北方地区的突变等位基因 T 基因频率高于武汉(39.3%)、江西(37.8%)、广东(29.2%)、南宁(23.7%)和海口(22.9%)等南方地区。见表 4。

表 3 南宁地区与其他地区育龄女性 MTHFR C677T 基因型频率分布比较[$n(\%)$]

地区	<i>n</i>	CC	CT	TT	χ^2	<i>P</i>
南宁	4 124	2 445(58.80)	1 457(35.10)	255(6.10)	—	—
石家庄	4 765	620(13.10)	2 150(45.10)	1 995(41.80)	2 535.750	<0.001
山西	985	193(19.59)	492(49.95)	300(30.46)	721.889	<0.001
开封	959	131(13.70)	434(45.30)	394(41.00)	1 087.860	<0.001
兰州	2 018	559(27.70)	993(49.20)	466(23.10)	673.594	<0.001
武汉	1 437	533(37.10)	680(47.30)	224(15.60)	248.230	<0.001
江西	2 213	872(39.40)	1 010(45.60)	331(15.00)	268.543	<0.001
海口	2 852	1 735(60.80)	930(32.60)	187(6.60)	4.593	>0.05
北京	4 395	912(20.80)	1 976(45.00)	1 507(34.20)	1 662.799	<0.001
广东	13 336	6 862(51.50)	5 166(38.70)	1 308(9.80)	91.538	<0.001

注:—表示无数据。

表 4 南宁地区与其他地区育龄女性 MTHFR C677T 等位基因频率分布比较[$n(\%)$]

地区	C	T	χ^2	<i>P</i>
南宁	6 347(76.30)	1 967(23.70)	—	—
石家庄	3 390(35.60)	6 140(64.40)	2 976.973	<0.001
山西	878(44.57)	1 092(55.43)	769.354	<0.001
开封	696(36.30)	1 222(63.70)	1 165.424	<0.001
兰州	2 110(52.30)	1 926(47.70)	728.748	<0.001
武汉	1 746(60.70)	1 128(39.30)	259.386	<0.001
江西	2 754(62.20)	1 672(37.80)	282.136	<0.001
海口	4 400(77.10)	1 304(22.90)	1.203	>0.05
北京	3 800(43.20)	4 990(56.80)	1 941.153	<0.001
广东	18 890(70.80)	7 782(29.20)	96.004	<0.001

注:—表示无数据。

3 讨 论

MTHFRC677T 基因突变是指 MTHFR 基因的第 677 位密码子胞嘧啶(C)被胸腺嘧啶(T)置换,从而使一个高度保守的丙氨酸(Ala)变成了缬氨酸(Val),同时产生 Hinf I 和 Taq I 限制性酶切位点。C677T 位于 MTHFR 的催化区域,该位点基因突变直接导致 MTHFR 的活性和耐热性出现不同程度的降低^[17]。MTHFR C677T 基因突变导致的热不稳定性已被 Frosst 等研究证明,经 46 ℃加热 5 min 后,发现纯合突变型(TT)的剩余酶活性为 22%,杂合突变型(TC)的剩余酶活性为 56%,而对照组(CC)的剩余酶活性为 67%^[18]。MTHFR C677T 基因突变易导致 MTH-

FR 血酶活性降低,影响叶酸代谢途径障碍,造成血浆低叶酸和高同型半胱氨酸血症,使得细胞处于应激状态,影响胚胎 DNA 和蛋白质的合成,从而增加出生缺陷和心脑血管管性等疾病的风险^[19-22]。

近年来,关于 MTHFR 基因突变导致出生缺陷和心脑血管疾病的报道逐渐增多,其中主要包括原发性高血压、神经管缺陷、唇腭裂、复发性流产和先天性心脏病等疾病^[23-24]。研究发现,携带 TT 基因型患者血浆同型半胱氨酸水平比 CC/CT 基因型患者高,高血压性疾病风险显著增加,孕周补充叶酸和基因多态性检测是降低先天性畸形发病率的有力措施^[25-27]。研究南宁地区育龄女性 MTHFR C677T 基因多态性分布,了解该地区育龄女性的遗传特征,对育龄女性叶酸代谢障碍风险进行评估,从而制定个性化的叶酸服用方案,对降低南宁地区出生缺陷和心脑血管疾病的发病率具有重要意义^[28]。

本研究对南宁地区壮族与汉族育龄女性 MTHFR C677T 基因多态性的基因型频率和等位基因频率进行比较,发现两个民族之间比较差异无统计学意义($P>0.05$),可能是南宁地区壮族和汉族间长期通婚导致基因融合,两个民族间 MTHFR C677T 基因型及等位基因遗传频率逐渐趋于一致。将南宁地区育龄女性 MTHFR C677T 基因多态性的分布情况与其他已报道地区的数据进行比较,南宁地区育龄女性显示不同的遗传分布特征。南宁地区育龄女性 MTHFR C677T 基因多态性 CT、TT 基因型频率和突变等位

基因 T 的基因频率与石家庄、山西、开封、兰州、武汉、江西、北京和广东之间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),而与海口之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),石家庄、山西、开封、兰州、武汉、江西、北京和广东的 CT 和 TT 基因型频率及突变等位基因 T 基因频率均高于南宁地区育龄女性。北京(56.8%)、石家庄(64.4%)、兰州(47.7%)、山西(55.43%)、开封(63.7%)等北方地区的突变等位基因 T 基因频率高于武汉(39.3%)、江西(37.8%)、广东(29.2%)、南宁(23.7%)和海口(22.9%)等南方地区。这可能与民族和地区差异性有关,我国南北地域跨度大,南方地区与北方地区的民族分布、民族构成比及民族基因融合度等方面存在差异,在饮食习惯、环境气候及海拔高度等方面的差异也较为显著,这可能是造成南北地区 MTHFR C677T 基因多态性分布存在明显差异的主要原因。南宁与海口间的基因型分布特征及频率差异比较相似,可能与两地区间所在省份长达千年的人员往来、通婚融合及海拔纬度相近等有关。南宁地区育龄女性 MTHFR C677T CC 基因型(叶酸代谢障碍低风险基因)频率为 58.8%,TT 和 CT 基因型(叶酸代谢障碍高风险基因)频率为 6.1%和 35.1%,南宁地区大约有 41.2%的育龄女性具叶酸代谢障碍风险。

由于 MTHFR 基因多态性在不同地区的种族和民族间存在差异,以及在饮食习惯、环境气候、海拔等环境因素方面也存在差异,因此,对 MTHFR 基因突变患者的诊治应因地制宜、因人而异,通过开展 MTHFR 的分子流行病学研究,了解不同地区人群 MTHFR 的遗传特征,为科学地指导该地区育龄女性叶酸补充和预防心脑血管疾病提供遗传依据。

参考文献

- [1] HUANG L, LI L, LI J, et al. Association of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene variant C677T with serum homocysteine levels and the severity of ischaemic stroke: a case-control study in the Southwest of China [J]. Int Med Res, 2022, 50 (2): 300060 5221081632.
- [2] RAGHUBEER S, MATSHA T E. Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the one-carbon cycle, and cardiovascular risks[J]. Nutrients, 2021, 13(12): 4562.
- [3] PENG X, ZHOU Y, WU X, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) variant C677T and risk of carotid atherosclerosis: a cross-sectional analysis of 730 Chinese Han adults in Chongqing [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2020, 20(1): 222.
- [4] PI T, LIANG Y Q, XIA H Y, et al. Prevalence of the methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T polymor-

phism in the pregnant women of Yunnan Province, China [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(45): e22771.

- [5] WANG G, LIN Z, WANG X, et al. The association between 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase and the risk of unexplained recurrent pregnancy loss in China: a meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(17): e25487.
- [6] 郭晓玲, 鲁衍强, 杨兴坤, 等. 佛山市汉族人群叶酸代谢通路关键酶基因 MTHFR C677T 多态性分布特征调查[J]. 实用预防医学, 2019, 26(3): 290-292.
- [7] 谷建刚, 范小斌, 叶丹, 等. 育龄妇女 MTHFR 和 MTRR 基因多态性分布研究[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(1): 94-97.
- [8] 韩振刚, 史记, 梁茹孟, 等. 石家庄地区汉族女性亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性分布及相关研究[J]. 河北医药, 2019, 41(22): 3487-3490.
- [9] 宋俊丽, 郭茜, 赵强, 等. 山西地区亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 基因多态性及其与同型半胱氨酸的相关性研究[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(17): 2848-2850.
- [10] 王浙沂, 王琴琴, 张晓丽, 等. 开封市汉族育龄女性 MTHFR 与 MTRR 基因多态性分布研究[J]. 实验与检验医学, 2021, 39(3): 719-721.
- [11] 贾庆华, 马俊, 莫少康, 等. 兰州地区女性亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 基因多态性分[J]. 西北国防医学杂志, 2021, 42(5): 298-302.
- [12] 周漫, 刘欢, 李艳. 武汉市汉族女性 MTHFR C677T 基因多态性分布研究[J]. 中国热带医学, 2017, 17(11): 1063-1066.
- [13] 徐永华, 刘艳秋, 张兆振, 等. 江西地区育龄女性 HCY 水平及其亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性分析[J]. 江西医药, 2020, 55(2): 163-165.
- [14] 莫亚虹, 许琼军, 李立康. 海南省女性亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性分布特征研[J]. 现代预防医学, 2018, 45(21): 3899-3902.
- [15] 李丹丹, 叶阿里, 甘勇, 等. 北京地区汉族人群 MTHFR C677T 基因多态性分析[J]. 临床检验杂志, 2019, 37(2): 156-160.
- [16] 何天文, 黄演林, 丁红珂, 等. 广东地区汉族育龄妇女 MTHFR 基因遗传多态性[J]. 临床检验杂志, 2020, 38(3): 226-229.
- [17] GAUGHAN D J, BARBAUX S, KLUIJTMANS L A, et al. The human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genes: genomic organization, mRNA structure and linkage to the CLCN6 gene[J]. Gene, 2000, 257(2): 279-289.
- [18] FROSST P, BLOM H J, MILOS R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase [J]. Nat Genet, 1995, 10(1): 111-113.
- [19] ZARIC B L, OBRADOVIC M, BAJIC V, et al. Homocysteine and hyperhomocysteinaemia [J]. Curr Med Chem, 2019, 26(16): 2948-2961.

artery pressure monitoring in patients with chronic heart failure; a promising system for remote heart failure care [J]. *Sensors (Basel)*, 2021, 21(7): 2335-2345.

[13] 孟成, 吕磊, 周跟东. 血清 Hcy NT-proBNP 水平与慢性心力衰竭患者心律失常的相关性[J]. *河北医学*, 2021, 27(10): 1687-1691.

[14] 郭小双, 高金娥, 郝晓艳. 老年慢性心力衰竭患者血清 CXCL16 水平及意义[J]. *内蒙古医学杂志*, 2021, 53(4): 404-407.

[15] RØRTH R, JHUND P S, YILMAZ M B, et al. Comparison of BNP and NT-proBNP in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *Circ Heart Fail*, 2020, 13(2): 6541-6551.

[16] FARNSWORTH C W, BAILEY A L, JAFFE A S, et al. Diagnostic concordance between NT-proBNP and BNP for suspected heart failure[J]. *Clin Biochem*, 2018, 59(1): 50-55.

[17] MÜLLER-TASCH T, KRUG K, PETERS-KLIMM F. Associations between NT-proBNP and psychosocial factors in patients with chronic systolic heart failure[J]. *J Psychosom Res*, 2021, 143(1): 110385-110395.

[18] VERGARO G, GENTILE F, MEEMS L M G, et al. NT-proBNP for risk prediction in heart failure; identification of optimal cutoffs across body mass index categories[J]. *JACC Heart Fail*, 2021, 9(9): 653-663.

[19] 易福凌, 陈伟芝, 王禺. 慢性心力衰竭患者血清 Mb, cTnI, IL-8 和 hs-CRP 水平表达与心功能分级的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(3): 58-61.

[20] BOBYLEV A A, RACHINA S A, AVDEEV S N, et al. C-reactive protein evaluation in community-acquired pneumonia with comorbid chronic heart failure as criterion of antibiotic prescription[J]. *Kardiologiya*, 2019, 59(2): 40-46.

[21] 江永进, 冯俊, 张静, 等. Hcy、BNP、CRP 联合检测对慢性心力衰竭病人诊断的临床价值[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(17): 2836-2838.

[22] 卢晓操, 王晓琳. 慢性心力衰竭患者微型营养评估与血红蛋白、NT-pro BNP 关系及其预后评估价值分析[J]. *宁夏医科大学学报*, 2021, 43(2): 124-128.

[23] 何睿颖, 廖慧, 李璐娜, 等. 急性失代偿性左心室射血分数保留的心力衰竭患者血清血红蛋白、白蛋白水平与易损期预后的关系[J]. *西部医学*, 2022, 34(3): 391-395.

[24] 刘红兵, 刘凯, 裴璐璐, 等. 单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值与急性缺血性卒中静脉溶栓短期预后的关系[J]. *中国卒中杂志*, 2020, 15(2): 141-145.

[25] 吴美豪, 曹慧霞, 王丽姣, 等. 单核细胞/高密度脂蛋白比值与慢性肾脏病疾病严重程度及预后的关系[J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(7): 567-575.

[26] 王莹, 吴少敏, 马贵洲, 等. 单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值与绝经后女性冠心病患者急性心力衰竭的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(10): 899-904.

[27] 王海斌, 盖红哲, 王玉霞, 等. 单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值对老年 ST 段抬高型心肌梗死患者预后的预测价值[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022, 24(1): 47-50.

(收稿日期: 2022-06-09 修回日期: 2023-02-06)

(上接第 655 页)

[20] SUN M, WANG T, HUANG P, et al. Association analysis of maternal MTHFR gene polymorphisms and the occurrence of congenital heart disease in offspring[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1): 298.

[21] ZHANG L, SUN L, WEI T. Correlation between MTHFR gene polymorphism and homocysteine levels for prognosis in patients with pregnancy-induced hypertension[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(7): 8253-8261.

[22] LIU PF, DING B, ZHANG JY, et al. Association between MTHFR C677T polymorphism and congenital heart disease[J]. *Int Heart J*, 2020, 61(3): 553-561.

[23] ZHANG Y, HE X, XIONG X, et al. The association between maternal methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphism and birth defects and adverse pregnancy outcomes[J]. *Prenat Diagn*, 2019, 39(1): 3-9.

[24] KHAN M F J, LITTLE J, ALEOTTI V, et al. LINE-1 methylation in cleft lip tissues: Influence of infant MTHFR c. 677C>T genotype[J]. *Oral Dis*, 2019, 25(6): 1668-1671.

[25] QIAN X L, CAO H, ZHANG J, et al. The prevalence, relative risk factors and MTHFR C677T genotype of H type hypertension of the elderly hypertensives in Shanghai, China; a cross-section study; Prevalence of H type hypertension[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1): 376.

[26] 方建红, 张淑红, 徐敏, 等. MTHFR 基因多态性与血清叶酸水平对妊娠期糖尿病患者及其妊娠结局的影响[J/CD]. *中华妇幼临床医学杂志: 电子版*, 2021, 17(3): 291-297.

[27] 杨康, 朱巧玲, 周少雄, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性检测在育龄人群中的临床价值[J]. *当代医学*, 2021, 27(21): 188-191.

[28] 罗裕旋, 卢静钿, 杨秋娥, 等. 妊娠期叶酸代谢基因多态性检测对出生缺陷的预测价值[J]. *医学信息*, 2020, 33(2): 242-243.

(收稿日期: 2022-03-28 修回日期: 2023-01-31)