

心脑血管疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001736

## 社区人群亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与 颅内动脉粥样硬化性狭窄的相关性研究

周永伲<sup>1</sup>, 王小林<sup>1</sup>, 陈 轩<sup>1</sup>, 程 伟<sup>2</sup>, 白慧丽<sup>2</sup>, 陈 波<sup>3</sup>, 王永红<sup>1</sup>

(重庆医科大学附属第一医院 1. 健康体检部; 2. 临床医学分子检测中心; 3. 病案统计科, 重庆 400016)

**【摘要】目的:**研究社区人群亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetra-hydrofolate reductase, MTHFR)基因型的分布差异, 探讨社区人群中 MTHFR c677t 基因突变与颅内动脉粥样硬化性狭窄(intracranial atherosclerotic stenosis, ICAS)是否关联。**方法:**利用便利抽样方法, 收集 2016 年 1 月至 2017 年 5 月在重庆医科大学附属第一医院健康体检部体检的汉族人群 698 例, 记录其既往病史、生理、生化指标等病史资料。采用 Sanger 测序法鉴定目标人群 MTHFR c677t 位基因型, 经颅多普勒(transcranial Doppler, TCD)检查 ICAS。采用卡方检验分析组间频率型数据差异有无统计学意义; 多因素 logistic 回归分析 ICAS 的相关影响因素。**结果:**MTHFR c677t 基因型频率分布以及两基因型联合比较(C/T + T/T 与 C/C)在有 ICAS 两组间差异具有统计学意义( $\chi^2=13.347, P=0.000$ )。基因型两两比较中, T/T 与 C/C( $\chi^2=12.064, P=0.000$ )以及 C/T 与 C/C( $\chi^2=10.414, P=0.000$ )比较差异均具有统计学意义, ICAS 组的 T 等位基因频率明显高于非颅内动脉粥样硬化性狭窄(non-intracranial atherosclerotic stenosis, NICAS)组。多因素 logistic 回归分析结果显示: MTHFR c677t T/T( $OR=2.34, 95\%CI=1.363\sim4.016, P=0.002$ )和 C/T( $OR=2.34, 95\%CI=1.363\sim4.016, P=0.002$ )基因型可能是 ICAS 的遗传易感基因。**结论:**中国社区人群中存在 MTHFR c677t 基因突变。MTHFR c677t 基因多态性与颅内动脉粥样硬化性狭窄风险增加有关。

**【关键词】**亚甲基四氢叶酸还原酶; 基因多态性; 颅内动脉粥样硬化性狭窄

**【中图分类号】**R743.1

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2017-09-11

## Correlation of MTHFR genetic polymorphism to intracranial atherosclerotic stenosis in community population

Zhou Yongli<sup>1</sup>, Wang Xiaolin<sup>1</sup>, Chen Xuan<sup>1</sup>, Cheng Wei<sup>2</sup>, Bai Huili<sup>2</sup>, Chen Bo<sup>3</sup>, Wang Yonghong<sup>1</sup>

(1. Department of Physical Examination; 2. Center for Clinical Molecular Medical Detection;

3. Department of Medical Record Statistics, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

**【Abstract】Objective:** To investigate the distribution of methylenetetra-hydrofolate reductase(MTHFR) genotypes in community population, and explore the relationship between MTHFR c677t polymorphisms and intracranial atherosclerotic stenosis. **Methods:** Six hundred and ninety-eight adult Han people were selected from the people undergoing physical examination in the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from January 2016 to May 2017 by convenience sampling. Their past medical history, and physiological and biochemical indicators were recorded. The MTHFR c677t genotypes of target group were detected by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism(PCR-RFLP), and the intracranial atherosclerotic stenosis(ICAS) by transcranial Doppler(TCD). The results were analyzed by Chi-square test for statistical difference and multiple factor logistic regressions for the correlated influencing factors of ICAS. **Results:** There was significant distribution difference between the ICAS and NICAS group of allele frequencies(C/T + T/T and C/C,  $\chi^2=13.347, P=0.000$ ). The differences between the genotype groups are also significant(T/T and C/C,  $\chi^2=12.064, P=0.001$ ; and C/T and C/C,  $\chi^2=10.414, P=0.000$ ). The frequencies of T allele in community population with ICAS were obviously higher than those of the control. The multiple factor logistic regression analysis showed that T/T( $OR=2.34, 95\%CI=1.363$  to  $4.016, P=0.002$ ) genotype and C/T( $OR=2.34, 95\%CI=1.363$  to  $4.016, P=0.002$ ) genotype were probably the independent risk factor for intracranial atherosclerotic stenosis. **Conclusion:** There is a genetic polymorphism of MTHFR c677t in community population in

China, which is correlated with the increased risk of ICAS.

**【Key words】**methylenetetrahydrofolate reductase; genetic polymorphism; intracranial atherosclerotic stenosis

**作者介绍:**周永伲, Email: 358356009@qq.com,

研究方向: 脑血管疾病, 阿尔茨海默病。

**通信作者:**王永红, Email: wyh0232983@163.com。

**基金项目:**重庆市委集成示范资助项目(编号: cstc2015jcsf10012-03)。

**优先出版:** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180522.1524.036.html>

(2018-05-24)

亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetra-hydro-folate reductase, MTHFR)为同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)甲基化通路中的关键酶, MTHFR c677t 基因位点突变可导致 MTHFR 酶活性下降<sup>[1]</sup>。MTHFR 基因遗传变异体导致 Hcy 甲基化能力减弱, 形成高同型半胱氨酸血症(HHcy)。HHcy 可通过加强炎性反应、氧化应激等多种机制损伤内皮细胞结构, 从而导致动脉粥样硬化发生<sup>[2]</sup>。颅内动脉粥样硬化性狭窄从轻微的颅内血管壁增厚、管腔狭窄、血流动力学变化到逐渐损害脑血管的自动调节功能, 经过长期功能与结构的代偿和失代偿阶段, 颅内动脉粥样硬化性狭窄(intracranial atherosclerotic stenosis, ICAS)被公认为是脑卒中的病理基础<sup>[3]</sup>。早期明确诊断以及控制相关危险因素能够有效降低脑卒中的风险<sup>[4]</sup>。为明确 MTHFR 基因位点突变是否造成 HHcy 以及 ICAS, 本研究特此对社区人群基因分布情况以及 MTHFR、Hcy、ICAS 相关性进行研究。

## 1 资料和方法

### 1.1 对象

利用便利抽样方法, 从 2016 年 1 月至 2017 年 5 月在重庆医科大学附属第一医院健康体检部体检的汉族人群中筛选出研究对象 698 例。纳入标准: 汉族, 病例信息完整, 年龄  $\geq 18$  岁。排除标准: 既往有卒中史、颅内感染、阿尔茨海默病、脱髓鞘疾病、帕金森病、严重焦虑或抑郁症; 器质性心脏病史(即风湿性心脏病、扩张型心肌病、肺心病等); 严重肝病或肾功能不全, 甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退症, 自身免疫性疾病或恶性肿瘤; 4 周内严重感染史, 严重手术史或创伤史; 4 周内服用降脂药物, B 族维生素或叶酸; 妊娠。采用经颅多普勒(transcranial Doppler, TCD)对脑血管进行检查, 按有无颅内动脉粥样硬化性狭窄分成 ICAS 组( $n=125$ )和 NICAS 组( $n=573$ )。本研究经重庆医科大学附属第一医院医学伦理委员会批准(审查批号: 2017-036), 所有研究对象均签署知情同意书。

### 1.2 方法

1.2.1 问卷调查及生化指标检测 由专职医务人员对调查对象进行一对一指导填写由健康体检基本项目专家共识所设计的问卷<sup>[5]</sup>, 采集年龄、性别、高血压史(essential hypertension, EH)、糖尿病史(diabetes mellitus, DM)等资料, 用国际标准法测量身高、体质量和血压, 并计算体质指数(body mass index, BMI)。晨起空腹抽取静脉血, 由 OLYMPUS AU5400 临床生化分析仪测 Hcy、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、血甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein

cholesterol, HDL-C)、尿酸(hyperuricemia, HUA)。

1.2.2 危险因素诊断标准及分组 根据中国人群 BMI 等相关标准将各项指标进行分组<sup>[6-7]</sup>。超重: BMI=24~27.9 kg/m<sup>2</sup>, 肥胖: BMI  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>; 血压偏高: 收缩压(systolic pressure, SBP)  $\geq 140$  mmHg; 舒张压(diastolic pressure, DBP)  $\geq 90$  mmHg; 高同型半胱氨酸血症: Hcy  $\geq 10$   $\mu$ mol/L; 血脂异常: TC  $\geq 5.70$  mmol/L, TG  $\geq 1.69$  mmol/L, LDL-C  $\geq 3.30$  mmol/L, HDL-C  $< 1.0$  mmol/L; 高尿酸血症: HUA  $\geq 420$   $\mu$ mol/L (男性)或  $\geq 360$   $\mu$ mol/L (女性); 空腹血糖异常(impaired fasting glucose, IFG): FBG=6.1~7.0 mmol/L, 糖尿病(diabetes mellitus, DM): FBG  $\geq 7$  mmol/L。

1.2.3 经颅多普勒检查 专职医师应用德国 DWL 公司生产的 DWL2000-x1 型经颅多普勒超声仪, 对患者颅内主要血管进行检测。诊断颅内血管狭窄标准: 平均血流速度  $> 120$  cm/s, 低频成分增加; 有涡流和血管杂音, 可有侧支循环形成<sup>[8-9]</sup>。

1.2.4 基因型检测 ①DNA 提取: 取 EDTA 抗凝外周血 200  $\mu$ L, 采用全血基因组 DNA 快速提取试剂盒(天根生物)提取基因组 DNA。②PCR 基因扩增: 软件 Primer 5.0, 上游引物: CATCCCTATTGGCAGGTTAC, 下游引物: GACGGTGGG-TGAGAGTG; 由上海生物工程公司合成; 反应体系: PCR Master mix 5 mL, Primer(0.8 mmol/L) 1.5  $\mu$ L, ddH<sub>2</sub>O 2.5  $\mu$ L, 基因组 DNA 1  $\mu$ L, 总体积 10  $\mu$ L; 扩增条件: 95  $^{\circ}$ C 10 min; 96  $^{\circ}$ C 3 s, 62  $^{\circ}$ C 15 s, 68  $^{\circ}$ C 30 s, 35 个循环; 72  $^{\circ}$ C 延伸 2 min。③产物纯化和测序 PCR: Direct sequencing master mix 2  $\mu$ L, 反向引物 1  $\mu$ L, 加到 PCR 扩增产物中。反应条件: 37  $^{\circ}$ C 酶解 15 min; 80  $^{\circ}$ C 变性 2 min, 96  $^{\circ}$ C 1 min, 96  $^{\circ}$ C 10 s, 50  $^{\circ}$ C 5 s, 60  $^{\circ}$ C 75 s, 25 个循环; 4  $^{\circ}$ C 保温。④测序产物纯化: 取 BigDye X Terminator 纯化试剂 SAM 溶液和 X Terminator 溶液, 震荡混匀, 预先按照 SAM 溶液:X Terminator 溶液=45  $\mu$ L:10  $\mu$ L 比例配成混合物。以每管 55  $\mu$ L SAM/X Terminator 混合物加入 96 孔板中。将测序 PCR 产物转移到反应孔中, 枪头吹打混匀。密封管口, 固定于 IKA MS3 basic 震荡仪, 2 200 r/min, 30 min。2 500 r/min 离心 3 min, 3500DX 基因分析仪电泳。

### 1.3 统计分析

应用 SPSS 21.0 软件进行数据分析, 采用描述性分析方法统计基因型和等位基因频率。正态性和非正态性计量资料分别采用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )、中位数  $M$  [四分位间距( $Q_1, Q_3$ )]表示。研究对象与 Hardy-Weinberg 平衡的符合程度、分类变量的组间比较采用卡方检验。多因素 logistic 回归分析研究生理生化指标、基因型与 ICAS 易感性的关联关系, 计算出  $P$  值、OR 值及 95%CI。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

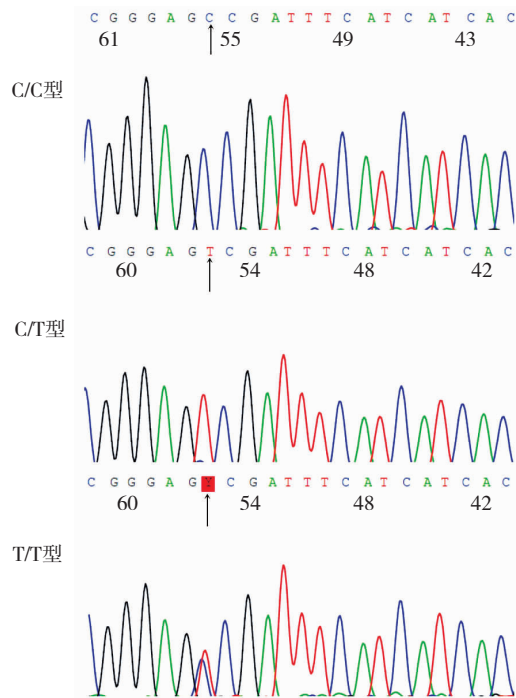
### 2.1 MTHFR 基因型和等位基因分析

根据 Sanger 测序法得到 DNA 测序图谱(见图 1)。698 例研究对象中 C/C 野生型 262 例(37.5%); C/T 杂合型 344 例(49.3%); T/T 纯合突变型 92 例(13.2%)。C 等位基因 868 个

表 1 ICAS 与 MTHFR677 基因型和等位基因频率分布 (n, %)

| 组别    | 基因型                        |             |             |            | 等位基因                       |             |             |
|-------|----------------------------|-------------|-------------|------------|----------------------------|-------------|-------------|
|       | n                          | C/C         | C/T         | T/T        | n                          | C           | T           |
| ICAS  | 125                        | 29 (23.2%)  | 72 (57.6%)  | 24 (19.2%) | 250                        | 130 (52.0%) | 120 (48.0%) |
| NICAS | 573                        | 233 (40.7%) | 272 (47.5%) | 68 (11.9%) | 1146                       | 738 (64.4%) | 408 (35.6%) |
| 统计量   | $\chi^2 = 14.660, P=0.000$ |             |             |            | $\chi^2 = 13.414, P=0.000$ |             |             |

(62.2%); T 等位基因 528 例 (37.8%)。研究对象基因型频率和等位基因频率的人群分布特点具有良好的均衡性。目标人群中突变基因型分布经卡方检验,符合 Hardy-Weinberg 平衡 ( $\chi^2=1.597, P=0.206$ )。



箭头表示单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNP) 位点, sample1 为 C/C 型, sample2 为 C/T 型, sample3 为 T/T 型

图 1 DNA 测序峰图

## 2.2 ICAS 与 NICAS 的 MTHFR c677t 基因型和等位基因频率分布比较

ICAS 组 125 例, NICAS 组 573 例。有无颅内动脉粥样硬化性狭窄两组间基因型频率和等位基因频率分布见表 1。ICAS 组基因型分布 ( $\chi^2=2.959, P=0.085$ ) 以及 NICAS 组基因型分布 ( $\chi^2=0.711, P=0.399$ ) 符合 Hardy-Weinberg 平衡定律。经卡方检验, MTHFR c677t 基因型频率分布在有无 ICAS 两组间差异具有统计学意义 ( $\chi^2=14.660, P=0.001$ ), 两基因型联合比较 (C/T+T/T 与 C/C) 差异也具有统计学意义 ( $\chi^2=13.347, P=0.000, OR=2.269, 95\%CI=1.450\sim3.549$ )。基因型两两比较中, T/T 与 C/C 比较差异具有统计学意义 ( $\chi^2=12.064, P=0.001, OR=2.836, 95\%CI=1.549\sim5.191$ ), C/T 与 C/C 比较差异也具有统计学意义 ( $\chi^2=10.414, P=0.000, OR=2.127, 95\%CI=1.336\sim3.387$ )。ICAS 组的 T 等位基因频率明显高于 NICAS 组 ( $\chi^2=13.414, P=0.000, OR=1.670, 95\%CI=1.267\sim1.200$ )。

## 2.3 ICAS 相关危险因素的单因素分析及 logistic 回归分析

按照人口学特征和临床资料对 ICAS 进行单因素分析, 结果显示年龄、SP、EH、DM、HHcy 在有无 ICAS 两组间差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 见表 2。将上述变量用逐步向前法进行二元 logistic 回归分析 (见表 3), 结果显示年龄、SP、MTHFR c677t 基因型是 ICAS 的独立危险因素, 其中携带 MTHFR c677t T/T 和 C/T 基因型个体发生 ICAS 的风险分别是 C/C 基因型的 2.649 倍和 2.066 倍。由此说明 MTHFR c677t T/T 和 C/T 基因型可能是 ICAS 的遗传易感基因。

表 2 ICAS 相关危险因素的单因素分析

| 因素                       | 组别              | ICAS 人数<br>(125, %) | $\chi^2$ 值 | P 值   |
|--------------------------|-----------------|---------------------|------------|-------|
| 年龄 (岁)                   | <65 (n=633)     | 96 (15.2)           | 34.775     | 0.000 |
|                          | ≥65 (n=65)      | 29 (44.6)           |            |       |
| 收缩压 (mmHg)               | 正常 (n=508)      | 74 (14.6)           | 14.173     | 0.000 |
|                          | 升高 (n=190)      | 51 (26.8)           |            |       |
| 高血压 (n, %)               | 正常 (n=515)      | 81 (29.1)           | 6.351      | 0.012 |
|                          | 高血压 (n=183)     | 44 (24.0)           |            |       |
| 糖尿病 (n, %)               | 正常 (n=606)      | 99 (16.3)           | 7.725      | 0.005 |
|                          | 糖尿病 (n=92)      | 26 (28.3)           |            |       |
| Hey (mmol/L)             | 正常 (n=398)      | 57 (14.3)           | 8.103      | 0.004 |
|                          | HHcy 血症 (n=300) | 68 (22.7)           |            |       |
| 性别 (n, %)                | 男 (n=428)       | 68 (15.9)           | 3.072      | 0.080 |
|                          | 女 (n=270)       | 57 (21.1)           |            |       |
| FBG (mmol/L)             | 正常 (n=160)      | 26 (16.3)           | 2.217      | 0.330 |
|                          | 糖尿病前期 (n=458)   | 80 (17.5)           |            |       |
|                          | 糖尿病 (n=80)      | 19 (23.8)           |            |       |
|                          |                 |                     |            |       |
| 舒张压 (mmHg)               | 正常 (n=558)      | 96 (17.2)           | 0.938      | 0.333 |
|                          | 升高 (n=140)      | 29 (20.7)           |            |       |
| TC (mmol/L)              | 正常 (n=547)      | 100 (18.3)          | 0.240      | 0.625 |
|                          | 血脂异常 (n=151)    | 25 (16.6)           |            |       |
| TG (mmol/L)              | 正常 (n=415)      | 75 (18.1)           | 0.019      | 0.891 |
|                          | 血脂异常 (n=283)    | 50 (17.7)           |            |       |
| LDL-C (mmol/L)           | 正常 (n=332)      | 61 (18.4)           | 0.093      | 0.760 |
|                          | 血脂异常 (n=366)    | 64 (17.5)           |            |       |
| HDL-C (mmol/L)           | 正常 (n=673)      | 122 (18.1)          | 0.616      | 0.433 |
|                          | 血脂异常 (n=25)     | 3 (12.0)            |            |       |
| HUA (mmol/L)             | 正常 (n=522)      | 92 (17.6)           | 0.113      | 0.736 |
|                          | 高尿酸血症 (n=176)   | 33 (18.8)           |            |       |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 正常 (n=286)      | 59 (20.6)           | 2.448      | 0.294 |
|                          | 超重 (n=304)      | 49 (16.1)           |            |       |
|                          | 肥胖 (n=108)      | 17 (15.7)           |            |       |

表 3 Logistic 回归分析结果

| 变量                      | $\beta$ | 标准误   | Wald $\chi^2$ | P     | OR ( 95%CI )          |
|-------------------------|---------|-------|---------------|-------|-----------------------|
| 年龄 ( $\geq 65$ 岁 )      | 1.405   | 0.283 | 24.597        | 0.000 | 4.077 ( 2.340~7.106 ) |
| 收缩压 ( $\geq 140$ mmHg ) | 0.533   | 0.218 | 5.994         | 0.014 | 1.704 ( 1.112~2.611 ) |
| MTHFR677 ( C/C 为对照组 )   |         |       | 11.842        | 0.003 |                       |
| C/T                     | 0.725   | 0.244 | 8.827         | 0.003 | 2.066 ( 1.280~3.334 ) |
| T/T                     | 0.974   | 0.320 | 9.246         | 0.002 | 2.649 ( 1.414~4.965 ) |
| 常量                      | -2.414  | 0.217 | 124.145       | 0.000 | 0.089                 |

### 3 讨 论

亚甲基四氢叶酸还原酶是 5,10-亚甲基四氢叶酸转化为 5-甲基四氢叶酸中的关键酶<sup>[9]</sup>,MTHFR 基因 c677t 位点是最常见的不耐热错义突变位点,第 677 位核苷酸胞嘧啶(C)被胸腺嘧啶(T)置换后酶的第 222 位氨基酸由丙氨酸变成缬氨酸,MTHFR c677t 基因遗传变异体的表型特征在于体外降低催化活性和热稳定性,引起剪切位点的变化,减少 mRNA 稳定性和酶蛋白构象变化,导致 Hcy 甲基化能力减弱和异常的 DNA 合成及修复过程,形成 HHcy<sup>[10]</sup>,这种情况在体内叶酸和维生素 B12 缺乏时更为明显<sup>[11]</sup>。血浆 Hcy 浓度的增高可通过加强炎症反应、氧化应激及细胞质内质网激活、免疫反应等多种机制损伤内皮细胞结构与功能,从而导致颅内动脉粥样硬化性狭窄的发生<sup>[12]</sup>。据研究,全世界范围内 MTHFRc677t 基因型分布呈种族及地理梯度差异,比如 TT 型比例墨西哥(32%)及意大利(27%)明显高于美籍非裔(3%),中国北方汉族(20%)高于南方汉族(9%)<sup>[13]</sup>。本研究中 MTHFR c677t C/C 野生型占 37.5%; C/T 杂合突变型占 49.3%; T/T 纯合突变型占 13.2%。表明社区人群中存在基因突变,重庆属于中国南方地区,其分布特征基本符合地区基因型分布特点。本研究 ICAS 组的 T 等位基因频率明显高于 NICAS 组,logistic 回归分析提示携带 MTHFR c677t T/T 和 C/T 基因型个体发生 ICAS 的风险分别是 C/C 基因型的 2.649 倍和 2.066 倍,进一步说明 T 等位基因可能为颅内动脉粥样硬化性狭窄的易感基因。

颅内动脉粥样硬化是脑卒中的主要病理基础,病变特征为血中脂质在动脉内膜中沉积,引起内膜

灶性纤维增厚及其深部成分的坏死、崩解,形成粥样物,并使动脉壁变硬、狭窄。研究表明早期明确诊断以及控制相关危险因素能够有效降低脑卒中的风险<sup>[14]</sup>。2014 年版美国心脏协会和美国卒中协会修订后的指南特别强调了生活方式控制作为降低脑卒中风险的措施<sup>[15]</sup>,以地中海式饮食<sup>[16]</sup>取代高脂饮食。传统的地中海饮食特点是高摄入橄榄油、水果、坚果、蔬菜和谷物;适度饮用鱼和家禽;低摄入奶制品、红肉、加工肉类和糖果。合理摄入叶酸及 B 族维生素能够保持低同型半胱氨酸水平<sup>[17-18]</sup>。国内大型卒中一级预防研究证实采用 0.8 mg/d 叶酸可降低高血压人群脑卒中风险<sup>[19-20]</sup>。

本研究为横断面回顾性研究,选取人群生活环境、样本量大小以及统计方法选择等都可能造成结果的偏倚。另外,TCD 作为一种无创、便捷、经济的诊断方法,用来诊断血管狭窄的敏感性为 86%,特异性为 98%<sup>[8]</sup>。与 CTA 和 MRA 的静态图像相比,TCD 能够提供实时信息和证据的流动方向,反映脑血流自动调节的能力。TCD 频谱形态改变基本可排除脑血管痉挛、闭塞性脑血管病和糖尿病引起脑血流动力学改变的干扰。但其过于依赖操作者的技术及对正常血管解剖、病变时局部变化的认识,将导致结果不可信<sup>[21]</sup>。因而 MTHFR 基因多态性与颅内动脉粥样硬化性狭窄的关系仍需要进一步探讨。

综上所述,本课题研究发现中国社区人群中存在基因突变,该基因多态性与颅内动脉粥样硬化性狭窄风险增加有关,T 等位基因可能是颅内动脉粥样硬化性狭窄易感基因。通过补充叶酸和 B 族维生素,降低血浆 Hcy 水平有可能对抗基因突变带来的不利影响,达到防治颅内动脉粥样硬化性狭窄及血管并发症的发生发展的目的。

## 参 考 文 献

- [1] Li YY. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism and coronary artery disease in a Chinese Han population: a meta-analysis[J]. *Metabolism*, 2012, 61(6): 846–852.
- [2] Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data[J]. *Lancet*, 2005, 365(9455): 217–223.
- [3] Banerjee C, Chimowitz MI. Stroke caused by atherosclerosis of the major intracranial arteries[J]. *Circ Res*, 2017, 120(3): 502–513.
- [4] Gupta R, Abou-Chebl A, Bajzer CT, et al. Rate, predictors, and consequences of hemodynamic depression after carotid artery stenting[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(8): 1538–1543.
- [5] 中华医学会健康管理学分会. 健康体检基本项目专家共识[J]. *中华健康管理学杂志*, 2014, 8(2): 81–90.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(7): 701–708.
- [7] Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(6): e61–99.
- [8] Kamal AK, Rehman H, Mustafa N, et al. Diagnostic TCD for intracranial stenosis in acute stroke patients: experience from a tertiary care stroke center in Karachi, Pakistan[J]. *BMC Res Notes*, 2015, 8: 341.
- [9] 高山, 黄家星, 黄一宁, 等. 颅内大动脉狭窄的检查方法和流行病学调查[J]. *中国医学科学院学报*, 2003, 25(1): 96–100.
- [10] Casas JP, Bautista LE, Smeeth L, et al. Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomisation[J]. *Lancet*, 2005, 365(9455): 224–232.
- [11] Choi SW, Mason JB. Folate status: effects on pathways of colorectal carcinogenesis[J]. *J Nutr*, 2002, 132(8S): 2413–2418.
- [12] Nilsson TK, Böttiger AK, Henríquez P, et al. MTHFR polymorphisms and serum cobalamin affect plasma homocysteine concentrations differentially in females and males[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(5): 2706–2712.
- [13] Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data[J]. *Lancet*, 2005, 365(9455): 217–223.
- [14] Wilcken B, Bamforth F, Li Z, et al. Geographical and ethnic variation of the 677C>T allele of 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide[J]. *J Med Genet*, 2003, 40(8): 619–625.
- [15] Holmstedt CA, Turan TN, Chimowitz MI. Atherosclerotic intracranial arterial stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(11): 1106–1114.
- [16] 倪金迪, 李响, 刘梅, 等. 脑卒中及短暂性脑缺血发作的二级预防指南核心内容(2014 年 AHA/ASA 版)[J]. *中国临床神经科学*, 2015, 23(1): 65–73.
- [17] Dearborn JL, Urrutia VC, Kernan WN. The case for diet: a safe and efficacious strategy for secondary stroke prevention[J]. *Front Neurol*, 2015, 6: 1.
- [18] Holmes MV, Newcombe P, Hubacek JA. Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomised trials[J]. *Lancet*, 2011, 378(9791): 584–594.
- [19] Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2008, 299(17): 2027–2036.
- [20] Zhao M, Wang X, He M, et al. Homocysteine and stroke risk: modifying effect of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and folic acid intervention[J]. *Stroke*, 2017, 48(5): 1183–1190.
- [21] Huo Y, Li J, Qin X, et al. Folic acid for stroke prevention in hypertension[J]. *JAMA*, 2015, 313(13): 1325–1335.
- [22] Accorsi F. Color Doppler of the extracranial and intracranial arteries in the acute phase of cerebral ischemia[J]. *J Ultrasound*, 2013, 16(4): 187–193.

(责任编辑:冉明会)