

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.10.032

MTHFR C677T、A1298C 基因多态性与老年单纯收缩期高血压患者 Hcy、血脂水平的关系研究 *

王 琦¹ 林 珍² 陈海荣¹ 潘碧云¹ 侯晓晓³

(1 中南大学湘雅医学院附属海口医院全科医学科 海南 海口 570208;

2 中南大学湘雅医学院附属海口医院老年病科 海南 海口 570208; 3 海南省人民医院心内科 海南 海口 570311)

摘要 目的:研究 5,10- 亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)C677T、A1298C 基因多态性与老年单纯收缩期高血压(ISH)患者同型半胱氨酸(Hcy)、血脂水平的关系。**方法:**选取 2019 年 3 月至 2021 年 3 月期间中南大学湘雅医学院附属海口医院全科医学科收治的 212 例老年 ISH 患者作为 ISH 组,以同期体检无高血压老年人 120 例为对照组。检测两组 MTHFR C677T、A1298C 基因多态性。收集两组一般资料及血浆 Hcy 及血脂检查结果。观察 MTHFR C677T、A1298C 不同基因型的血浆 Hcy、血脂水平差异。采用多因素 Logistic 回归分析老年 ISH 发生的影响因素。**结果:**相比于对照组,ISH 组 MTHFR C677T 位点 T 等位基因频率较高,C 等位基因频率较低;ISH 组 CC 基因型频率较低,CT、TT 基因型频率较高($P<0.05$)。相比于对照组,ISH 组 A1298C 位点 C 等位基因频率较高,A 等位基因频率较低;ISH 组 A1298C 位点 AA 基因型频率较低,CC、AC 基因型频率较高 ($P<0.05$)。MTHFR 基因 C677T 位点不同基因型血浆 Hcy、总胆固醇(TC)水平差异具有显著性($P<0.05$)。MTHFR 基因 A1298C 位点不同基因型血浆 Hcy、TC 水平明显差异具有显著性($P<0.05$)。血浆 Hcy、MTHFR C677T 及 A1298C 基因多态性是老年 ISH 发生的影响因素(均 $P<0.05$)。**结论:**MTHFR C677T、A1298C 基因多态性与老年 ISH 患者血浆 TC、Hcy 水平有关,血浆 Hcy、MTHFR C677T 及 A1298C 基因多态性是老年 ISH 发生的影响因素。

关键词:5,10- 亚甲基四氢叶酸还原酶;同型半胱氨酸;老年;单纯收缩期高血压;基因多态性

中图分类号:R544.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)10-1951-05

Relationship Research between MTHFR C677T, A1298C Gene Polymorphisms and Hcy and Blood Lipid Levels in Elderly Patients with Simple Systolic Hypertension*

WANG Qi¹, LIN Zhen², CHEN Hai-rong¹, PAN Bi-yun¹, HOU Xiao-xiao³

(1 Department of General Practice, Haikou Hospital Affiliated to Xiangya Medical College of Central South University,

Haikou, Hainan, 570208, China; 2 Department of Geriatrics, Haikou Hospital Affiliated to Xiangya Medical College of Central South University, Haikou, Hainan, 570208, China; 3 Department of Internal Medicine-Cardiovascular,

Hainan Provincial People's Hospital, Haikou, Hainan, 570311, China)

ABSTRACT Objective: To study the relationship between 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and A1298C gene polymorphisms and the homocysteine (Hcy) and blood lipid levels in elderly patients with simple systolic hypertension (ISH). **Methods:** 212 elderly patients with ISH who were treated in our hospital from March 2019 to March 2021 were selected as ISH group, and 120 elderly people without hypertension were selected as control group. The MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms in the two groups were detected. The general data, plasma Hcy and blood lipid examination results in the two groups were collected. The difference of plasma Hcy and blood lipid levels of MTHFR C677T and A1298C of different genotypes were observed. Multiple Logistic regression was used to analyze the influencing factors of occurrence of ISH in the elderly. **Results:** Compared with the control group, the T allelic gene frequency of MTHFR C677T locus in ISH group was higher, and the C allelic gene frequency was lower. The CC genotype frequency in ISH group was lower, and the CT and TT genotype frequencies were higher ($P<0.05$). Compared with the control group, the C allelic gene frequency of A1298C locus in ISH group was higher, and the A allelic gene frequency was lower. The AA genotype frequency at A1298C locus in ISH group was lower, and the CC and AC genotype frequencies were higher ($P<0.05$). There were significant differences in plasma Hcy and total cholesterol (TC) levels among different at MTHFR gene C677T locus genotypes ($P<0.05$). There were significant differences in plasma Hcy and TC levels among different genotypes at MTHFR gene A1298C locus ($P<0.05$). Plasma Hcy, MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms were the influencing factors of occurrence of ISH in the elderly (all $P<0.05$). **Conclusion:** MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms are related to the TC, Hcy levels in elderly patients with ISH. Plasma

* 基金项目:海南省卫生计生行业科研项目(19A200118)

作者简介:王琦(1983-),女,硕士,副主任医师,研究方向:高血压患者的治疗和基因多态性,E-mail: wangqi4427@163.com

(收稿日期:2021-10-22 接受日期:2021-11-17)

Hcy, MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms are the influencing factors of occurrence of ISH in the elderly.

Key words: Methylenetetrahydrofolate reductase; Homocysteine; Elderly; Simple systolic hypertension; Gene polymorphisms

Chinese Library Classification(CLC): R544.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)10-1951-05

前言

高血压是老年人常见的心血管系统疾病,是心脑血管疾病常见的危险因素^[1]。单纯收缩期高血压(ISH)是指收缩压 ≥ 140 mmHg 且舒张压 <90 mmHg 的高血压^[2]。老年人由于主动顺应性和弹性下降,收缩压升高,而舒张期由于血管弹性回缩能力下降,舒张压下降,导致脉压升高,进一步导致心血管事件的风险显著升高^[3]。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是蛋氨酸去甲基形成的非必须氨基酸, Hcy 代谢异常导致患者血 Hcy 水平升高, Hcy 能够损伤血管内皮细胞, 与心脑血管疾病关系密切^[4]。5, 10- 亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因多态性不仅参与 Hcy 的代谢过程,还与高血压、缺血性中风等疾病的发生关系密切^[5,6]。MTHFR 基因最常见的多态性位点包括 C677T、A1298C 等^[7,8]。MTHFR 基因多态性改变导致 MTHFR 热不稳定性增加,酶活性降低,导致叶酸代谢异常,血 Hcy 水平增高,加重高血压等疾病的进展^[9]。基于以上背景,本研究通过检测老年 ISH 患者 MTHFR C677T、A1298C 基因多态性,分析其与老年 ISH 患者 Hcy、血脂水平的关系,以期对老年 ISH 的防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2019 年 3 月至 2021 年 3 月期间中南大学湘雅医学院附属海口医院全科医学科收治的 212 例老年 ISH 患者作为 ISH 组。纳入标准:(1)ISH 诊断参考《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》^[10],即未用降压药物治疗时,非同日三次测量血压取平均值,收缩压 ≥ 140 mmHg,舒张压 <90 mmHg。(2)年龄 ≥ 60 岁。排除标准:(1)近期使用过降脂药或影响血 Hcy 的药物。(2)合并严重的脏器功能衰竭。其中男性 112 例,女性 100 例;年龄 60~79 岁,平均(69.75 $\pm$ 7.72)岁。以同期体检无高血压老年人 120 例为对照组。其中男性 68 例,女性 52 例;年龄 60~81 岁,平均(70.35 $\pm$ 7.14)岁。我院伦理委员会已批准本研究,所有患者均知情同意且签署同意书。

1.2 检查方法

取两组人群空腹清晨静脉血 5 mL,注入 EDTA-2K 抗凝管中,2500 rpm 离心 15 min 分离血浆,采用日立 7060 全自动生化仪(株式会社日立制作所)检测血浆血脂指标,包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglycerides, TG)、低密度脂蛋白(Low-density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(High-density lipoprotein, HDL)、Hcy 及尿酸水平,试剂盒均为仪器原装。应用 DNAzolBD 试剂(美国 Invitrogen 公司,货号:10974020)提取全血基因组 DNA。采用 PCR- 限制性片段长度多态性技术(Restriction Fragment Length Polymorphism, RFLP) 检测 MTHFR 基因 C677T、A1298C 基因多态性。C677T 位点正向引物为:5'-GAGCGGCATGAGAGACTCC-3'; 反向:5'-CCGGTCAAAC-

CTTGAGATGAG-3'。A1298C 位点正向引物为:5'-ATCT-CAAGGTTTGACCGGATGG-3'; 反向:5'-GTGCTGGCGAT-CATCATGG-3'。反应条件:95℃ 预变性 8 min, 95℃ 变性 60 s, 60℃ 退火 60 s, 72℃ 延伸 60 s, 共 40 个循环。反应在 ABI7500 实时定量 PCR 仪上进行(美国 ABI 公司)。PCR 结束后,将 PCR 的扩增产物用 *Hinf* I 酶切,体系:*Hinf* I 酶 1 μ L, 缓冲液 2 μ L, PCR 产物 14 μ L, 双蒸水 3 μ L。程序:36℃ 2 h。将酶切产物进行琼脂糖凝胶电泳,确定基因型。C677T 位点分为 CC、CT 和 TT 型, A1298C 分为 AA、AC、CC 型。

1.3 统计学方法

应用 SPSS26.0 软件进行数据处理。经检验符合正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差表示, 组间比较采用 t 检验和单因素方差分析。计数资料以例数及率表示, 并用卡方检验比较。MTHFR 基因 C677T 位点和 A1298C 位点的各基因型在两组的实际值和期望值分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡法则。采用多因素 Logistic 回归分析老年 ISH 发生的影响因素。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较

ISH 组和对照组在年龄、性别、LDL、HDL、TG 及尿酸方面比较差异不显著($P>0.05$)。相比于对照组, ISH 组 Hcy、TC 水平显著升高($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组基因分型比较

ISH 组和对照组 C677T 位点 T、C 等位基因频率差异具有显著性($P<0.05$)。相比于对照组, ISH 组 T 等位基因频率较高, C 等位基因频率较低。ISH 组和对照组 C677T 位点基因型分布频率差异具有统计学意义($P<0.05$), ISH 组 CC 基因型频率较低, CT、TT 基因型频率较高($P<0.05$)。ISH 组和对照组 A1298C 位点 A、C 等位基因频率差异具有显著性($P<0.05$)。相比于对照组, ISH 组 C 等位基因频率较高, A 等位基因频率较低。ISH 组和对照组 A1298C 位点基因型分布频率差异具有统计学意义($P<0.05$), ISH 组 AA 基因型频率较低, CC、AC 基因型频率较高($P<0.05$)。见表 2。

2.3 MTHFR 基因 C677T、A1298C 位点基因多态性与 Hcy、血脂指标的关系

MTHFR 基因 C677T 位点 CC 型、CT 型、TT 型之间 Hcy、TC 水平差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。三种基因型各指标两两比较: TT 基因型 Hcy、TC 水平明显大于 CT 基因型, CT 基因型 Hcy、TC 水平显著大于 CC 基因型(均 $P<0.05$)。MTHFR 基因 C677T 位点 CC 型、CT 型、TT 型之间 TG、HDL 和 LDL 水平差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。MTHFR 基因 A1298C 位点 AA 型、AC 型、CC 型之间 Hcy、TC 之间差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。两两比较结果 CC 基因型 Hcy、TC 明显大于 AC 基因型, AC 基因型 Hcy、TC 显著大于 AA 基因型(均 $P<0.05$)。

表 1 两组临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between the two groups

Dataes	ISH group(n=212)	Control group (n=120)	χ^2/t	P
Age(years)	69.75±7.72	70.35±7.14	0.699	0.485
Gender(male/female)	112/100	68/52	0.454	0.500
Hcy(μ mol/L)	13.69±3.41	10.99±3.02	7.241	0.000
TC (mmol/L)	4.45±1.12	4.10±1.19	2.674	0.008
TG (mmol/L)	1.43±0.33	1.38±0.30	1.370	0.172
HDL(mmol/L)	1.33±0.36	1.37±0.38	0.953	0.341
LDL (mmol/L)	2.95±0.66	2.86±0.62	1.220	0.223
Uric acid(μ mol/L)	304.88±73.08	299.85±77.34	0.590	0.556

Note: Hcy: homocysteine. TC: total cholesterol. TG: triglycerides. LDL: low-density lipoprotein. HDL: high-density lipoprotein.

表 2 两组基因分型比较

Table 2 Comparison of genotypes between the two groups

Groups	ISH group(n=212)		Control group (n=120)		χ^2	P
	n	(%)	n	(%)		
C677T						
Genotype						
CC	42	19.81	55	45.83	25.091	0.000
CT	105	49.53	40	33.33		
TT	65	30.66	25	20.83		
Allelic gene						
C	189	44.58	150	62.50	35.162	0.000
T	235	55.42	90	37.50		
A1298C						
Genotype						
AA	51	24.06	50	41.67	12.719	0.002
AC	106	50.00	49	40.80		
CC	55	25.94	21	17.50		
Allelic gene						
A	208	49.06	153	63.75	13.336	0.000
C	216	50.94	87	36.25		

MTHFR 基因 A1298C 位点 CC 型、AC 型、AA 型之间 TG、HDL 和 LDL 水平差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.4 多因素 Logistic 回归分析老年 ISH 发生的影响因素

以是否患 ISH(1= 是, 0= 否)为因变量, MTHFR 的 C677T 位点基因型 (1=TT 型, 2=CT 型, 3=CC 型)、A1298C 位点基因型(1=CC 型, 2=AC 型, 3=AA 型)、Hcy、TC 水平(连续性变量, 均为原值输入)为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示血浆 Hcy、MTHFR C677T 及 A1298C 基因多态性是老年 ISH 发生的影响因素(均 $P<0.05$), 见表 4。

3 讨论

高血压是老年人常见的慢性疾病, 是导致心血管疾病的重

要原因, 影响人类健康。血 Hcy 水平升高能够与高血压相协同, 共同促进心脑血管事件的发生^[11]。有研究发现, 血 Hcy 升高的高血压患者心血管事件发生的风险明显高于单纯高血压患者^[12]。此外, 血 Hcy 升高导致血小板存活时间短, 粘附性和聚集性升高, 增加中风发生的风险^[13]。血 Hcy 升高的因素包括遗传因素、饮食因素及代谢因素等。血 Hcy 升高的遗传因素是由于叶酸代谢过程中的关键酶发生基因突变, 酶活性改变, 导致下游 Hcy 积累^[14]。MTHFR、甲硫氨酸合成还原酶均是叶酸代谢的关键酶。其中 MTHFR 基因具有丰富的基因多态性, C677T 位点和 A1298C 位点最为常见, 基因位点的突变导致 MTHFR 热稳定性降低, Hcy 的甲基化过程受到抑制, 引起血 Hcy 水平升高^[15]。本研究中, ISH 组血 Hcy 水平明显升高, 并且血 Hcy 是老

表 3 MTHFR 基因 C677T、A1298C 位点基因多态性与 Hcy、血脂指标的关系

Table 3 Relationship between MTHFR gene C677T, A1298C gene polymorphisms and Hcy and blood lipid indexes

Genotype	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL(mmol/L)	LDL(mmol/L)
C677T					
TT	35.22 $\pm$ 8.24	5.23 $\pm$ 1.51	1.95 $\pm$ 0.84	1.32 $\pm$ 0.36	3.32 $\pm$ 0.75
CT	19.30 $\pm$ 7.51*	4.88 $\pm$ 1.05*	2.13 $\pm$ 0.90	1.33 $\pm$ 0.41	3.29 $\pm$ 0.97
CC	14.34 $\pm$ 6.06**	4.36 $\pm$ 0.95**	2.26 $\pm$ 0.92	1.40 $\pm$ 0.53	3.40 $\pm$ 1.09
<i>F</i>	127.410	8.251	1.982	1.688	0.211
<i>P</i>	0.000	0.000	0.141	0.190	0.813
A1298C					
AA	15.20 $\pm$ 6.13	4.22 $\pm$ 1.21	2.32 $\pm$ 0.90	1.41 $\pm$ 0.36	3.42 $\pm$ 1.10
AC	21.65 $\pm$ 7.32*	4.80 $\pm$ 1.14*	2.15 $\pm$ 0.93	1.37 $\pm$ 0.42	3.31 $\pm$ 0.94
CC	34.19 $\pm$ 7.86**	4.99 $\pm$ 0.98**	1.96 $\pm$ 0.82	1.30 $\pm$ 0.33	3.30 $\pm$ 0.89
<i>F</i>	97.903	6.962	2.155	1.143	0.272
<i>P</i>	0.000	0.001	0.119	0.323	0.766

Note: compared with TT genotype, * P <0.05. Compared with CT genotype, ** P <0.05.

表 4 多因素 Logistic 回归分析老年 ISH 发生的影响因素

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of the factors influencing the occurrence of ISH in the elderly

Variable	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
TC	0.279	0.193	1.796	0.410	1.308	0.930~1.378
Hcy	0.567	0.197	9.277	0.003	1.721	1.435~2.091
C677T	0.642	0.182	11.668	0.001	2.043	1.814~2.464
A1298C	0.728	0.215	12.597	0.000	2.052	1.922~2.271

年 ISH 疾病发生的影响因素。既往研究亦表明,伴血 Hcy 水平升高的 ISH 患者动脉粥样硬化斑块的发生率高于单纯高血压患者^[9]。因此,对于血 Hcy 升高的老年 ISH 患者,应当采取针对性措施严格控制患者血 Hcy 水平,避免对血管的损伤,预防心血管不良事件的发生。

MTHFR 是 Hcy 代谢过程的关键酶,编码基因位于人类 1 号染色体,基因全长 2.2kb,具有 11 个外显子。C677T 位点位于第 5 外显子,A1298C 位点位于第 8 外显子,MTHFR 基因 C677T 和 A1298C 位点的多态性是目前研究较多的与高血压疾病发生关系密切的单核苷酸多态性^[17,18]。MTHFR 基因 C677T 和 A1298C 位点的点突变导致该酶活性降低,但两者是否引起血浆 Hcy 升高导致老年人 ISH 的发生,目前尚无定论。本研究发现,ISH 组 MTHFR 基因 C677T 位点 T 等位基因频率明显较高,TC、TT 基因型频率亦明显高于对照组。ISH 组 MTHFR 基因 A1298C 位点 C 等位基因频率明显较高,CC、AC 基因型频率亦明显高于对照组。结果表明 C677T、A1298C 基因位点的点突变可能与 ISH 的疾病发生有关。本研究中,MTHFR 基因 C677T 的 TT 基因型和 A1298C 的 CC 基因型具有较高的血 Hcy 和 TC 水平。Poduri 等研究亦证实^[9],MTHFR 基因 C677T、A1298C 位点的不同基因型与血 Hcy 水平存在显著差异,C677T 位点的 TT 基因型和 A1298C 位点的 CC 基因型血 Hcy 水平明显高于其它基因型,并且 MTHFR 基因的多态性与动脉粥样硬化的严重程度密切相关。血 Hcy 水平的升高往往伴

有血脂水平的异常。有研究表明^[20],血 Hcy>15 $\mu\text{mol/L}$ 的人群中,血 TC、TG 及 LDL 水平显著较高,而 HDL 水平明显降低。Yuan 等学者报道^[21],中国高血压人群中 MTHFR 基因 C677T 位点的 TT 基因型血 TG 和 TC 水平显著高于 AT、AA 基因型人群,高脂血症与高 Hcy 相互协同,促进高血压及血管并发症的发生发展。但目前 MTHFR 基因多态性与血脂的关系尚存在争论。国内有学者报道^[22],MTHFR 基因 C677T 位点 TT 基因型患者血 Hcy 水平明显高于 CC 和 CT 基因型,但 C677T 各基因型之间 TC、TG 等血脂指标水平差异不明显。分析其原因,可能是不同研究选取的研究对象不同,本研究中研究对象为老年人群,血脂水平的升高可能受 MTHFR 基因多态性的影响更为显著。因此,MTHFR 基因 C677T、A1298C 位点基因多态性可能通过影响血 Hcy 及血脂水平,参与 ISH 患者的疾病发生发展。

本研究进一步多因素 Logistic 回归分析结果表明,MTHFR 基因的 C677T、A1298C 位点基因型、血 Hcy 是老年 ISH 发生的影响因素。表明 MTHFR 基因的 C677T、A1298C 位点突变引起血 Hcy 及血脂升高,导致老年 ISH 的发病。血管内皮是血管壁稳态的主要调节器,发挥调节血管张力、通透性、凝血和纤溶及炎症等病理生理过程的作用^[23]。血 Hcy 降低血管扩张剂一氧化氮的生物利用度,损伤血管内皮的对血管舒张和细胞氧化还原的调节能力,促进血小板的生成及活化,导致中风、冠心病等心脑血管疾病发生^[24,25]。老年 ISH 患者由于血管内皮功能障碍,动脉壁弹性减退,僵硬增加^[26]。研究表明,血 Hcy 升高能够使

血管壁胶原纤维的合成增加,而弹性纤维降解增多,导致血管壁弹性减弱,顺应性降低,导致 ISH 的形成^[27]。此外,血 Hcy 升高能够导致正常的血管平滑肌细胞增殖和凋亡平衡失调,血管壁平滑肌细胞的过度增殖,导致血管重构,促进 ISH 的形成^[28]。

综上所述,MTHFR C677T、A1298C 位点基因多态性与老年 ISH 患者血 Hcy、TC 水平有关,血浆 Hcy、MTHFR 基因 C677T 及 A1298C 位点基因型是老年 ISH 发生的影响因素。但本研究是单中心研究,纳入的研究对象较少,可能对数据准确性造成一定的影响。因此,对于 MTHFR 基因 C677T 及 A1298C 位点基因多态性与老年 ISH 发病的关系,尚需设计大样本量、多中心的临床实验进行进一步印证。

参考文献(References)

- [1] van Oort S, Beulens JWJ, van Ballegooijen AJ, et al. Association of Cardiovascular Risk Factors and Lifestyle Behaviors With Hypertension: A Mendelian Randomization Study [J]. *Hypertension*, 2020, 76(6): 1971-1979
- [2] Tsai TY, Cheng HM, Chuang SY, et al. Isolated systolic hypertension in Asia[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2021, 23(3): 467-474
- [3] Manios E, Michas F, Stamatelopoulos K, et al. Association of isolated systolic, isolated diastolic, and systolic-diastolic masked hypertension with carotid artery intima-media thickness [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2015, 17(1): 22-26
- [4] Liu W, Wang T, Sun P, et al. Expression of Hcy and blood lipid levels in serum of CHD patients and analysis of risk factors for CHD[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(3): 1756-1760
- [5] Huang LQ, Wu CX, Wei HQ, et al. Clinical characteristics of H-type hypertension and its relationship with the MTHFR C677T polymorphism in a Zhuang population from Guangxi, China[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(11): 23499-23512
- [6] Qian XL, Cao H, Zhang J, et al. B. 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
- [7] Sookaromdee P, Wiwanitkit V. MTHFR C677T polymorphism and hypertension[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2020, 22(2): 308-316
- [8] Lupi-Herrera E, Soto-López ME, Lugo-Dimas AJ, et al. Polymorphisms C677T and A1298C of MTHFR Gene: Homocysteine Levels and Prothrombotic Biomarkers in Coronary and Pulmonary Thromboembolic Disease [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2019, 25(10): 1076-1089
- [9] Chmurzynska A, Seremak-Mrozikiewicz A, Malinowska AM, et al. Associations between folate and choline intake, homocysteine metabolism, and genetic polymorphism of MTHFR, BHMT and PEMT in healthy pregnant Polish women [J]. *Nutr Diet*, 2020, 77(3): 368-372
- [10] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会, 等. 中国高血压防治指南 (2018 年修订版)[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1): 24-56
- [11] 梁蕴瑜, 谢平畅, 钟言, 等. 外周血 HCY、PLR 及 hs-CRP 预测原发性高血压患者颈动脉粥样硬化的诊断效能[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(16): 3110-3114
- [12] Catena C, Colussi G, Nait F. et al. Elevated Homocysteine Levels Are Associated With the Metabolic Syndrome and Cardiovascular Events in Hypertensive Patients[J]. *Am J Hypertens*, 2015, 28(7): 943-950
- [13] KIDD PM. Integrated brain restoration after ischemic stroke--medical management, risk factors, nutrients, and other interventions for managing inflammation and enhancing brain plasticity[J]. *Altern Med Rev*, 2009, 14(1): 14-35
- [14] Zaric BL, Obradovic M, Bajic V, et al. Homocysteine and Hyperhomocysteinaemia[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(16): 2948-2961
- [15] 贺婵婵, 郭爱红, 吴曼玲, 等. MTHFR C677T 和 A1298C 基因多态性的生物信息学分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2021, 29(2): 158-161
- [16] 左惠娟, 邓利群, 王锦纹, 等. 高血压患者同型半胱氨酸水平与动脉粥样硬化的相关关系[J]. *心肺血管病杂志*, 2020, 39(3): 260-263, 275
- [17] 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
- [18] 高晓峰, 赵俊琴, 周青, 等. 高血压病人 MTHFR C677T 基因多态性与血浆同型半胱氨酸水平的关系探讨[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(24): 4207-4209
- [19] Poduri A, Mukherjee D, Sud K, et al. MTHFR A1298C polymorphism is associated with cardiovascular risk in end stage renal disease in North Indians[J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 308(1): 43-50
- [20] Momin M, Jia J, Fan F, et al. Relationship between plasma homocysteine level and lipid profiles in a community-based Chinese population[J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 54-62
- [21] Yuan X, Wang T, Gao J, et al. Associations of homocysteine status and homocysteine metabolism enzyme polymorphisms with hypertension and dyslipidemia in a Chinese hypertensive population [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2020, 42(1): 52-60
- [22] 范贵娟, 徐瑞, 张琪, 等. 高血压患者亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态性与血脂异常的相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(2): 153-158
- [23] Hu Y, Xu Y, Wang G. Homocysteine Levels are Associated with Endothelial Function in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus Patients[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2019, 17(6): 323-327
- [24] Sato K, Nishii T, Sato A, et al. Autophagy activation is required for homocysteine-induced apoptosis in bovine aorta endothelial cells[J]. *Heliyon*, 2020, 6(1): 3315-3326
- [25] Rehman T, Shabbir MA, Inam-Ur-Raheem M, et al. Cysteine and homocysteine as biomarker of various diseases [J]. *Food Sci Nutr*, 2020, 8(9): 4696-4707
- [26] Wallace SM, Yasmin, McEniery CM, et al. Isolated systolic hypertension is characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction[J]. *Hypertension*, 2007, 50(1): 228-233
- [27] Steed MM, Tyagi SC Mechanisms of cardiovascular remodeling in hyperhomocysteinemia[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 18(5): 601-618
- [28] Zhang M, Li F, Wang X et al. MiR-145 alleviates Hcy-induced VSMC proliferation, migration, and phenotypic switch through repression of the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Histochem Cell Biol*, 2020, 153(5): 357-366