

广西红水河流域长寿人群 MTHFR C677T 基因多态性与血脂水平的相关性

杜丽丽¹, 吕泽平², 刘承武¹, 罗桓¹, 胡才友², 杨铭¹, 宋臻¹, 彭均华¹, 罗晓秋¹, 周小玲¹, 尹瑞兴³, 潘尚领¹

(1. 广西医科大学基础医学院病理生理学教研室; 2. 广西壮族自治区江滨医院神经内科;

3. 广西医科大学心血管研究所, 广西壮族自治区南宁市 530021)

[关键词] 亚甲基四氢叶酸还原酶; 血脂水平; 长寿; 基因多态性

[摘要] **目的** 探讨亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因 C677T 位点的多态性与广西红水河流域长寿人群的血脂水平及长寿的关系。**方法** 应用聚合酶链反应—限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)方法对 505 例该流域 90 岁以上壮族长寿老人(长寿组)、普通健康壮族中老年人 468 例(非长寿组)进行基因分型,并检测血压、体质指数、血脂(TC、TG、HDL、LDL)等指标。**结果** 长寿组和对照组 C、T 等位基因频率分别为 80.2%、19.8% 和 85.0%、15.0%;两组 3 种基因型(CC、CT、TT)频率分别为 65.5%、29.3%、5.2% 和 73.9%、22.2%、3.8%;等位基因及基因型频率在两组间差异显著,且有 T 等位基因在长寿组女性中富集现象,而男性中无此趋势。在血脂水平上除 HDL 外,长寿组的 TC、TG、LDL 水平显著高于非长寿组($P < 0.01$)。进一步按 MTHFR C677T 基因型和性别分层后发现,长寿组中女性突变基因型(CT/TT)的 TC、TG 及 LDL 水平明显高于非突变基因型(CC);而男性各血脂水平分别在两组 3 种基因型间未发现有明显差异。**结论** MTHFR 基因 C677T 位点的多态性与血脂水平及长寿有一定的关系,并呈性别特异性,可能是红水河流域长寿现象的分子遗传学基础之一。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Association Between the MTHFR C677T Polymorphism and Serum Lipid Levels and Longevity in the Long-Lived Cohort in Guangxi Hongshuihe River Basin

DU Li-Li, LV Ze-Ping, LIU Cheng-Wu, LUO Huan, HU Cai-You, YANG Ming, SONG Zhen, PENG Jun-Hua, LUO Xiao-Qiu, ZHOU Xiao-Ling, YIN Rui-Xing, and PAN Shang-Ling

(Department of Pathophysiology, Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China)

[KEY WORDS] MTHFR Gene; Lipid; Longevity; Polymorphism

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the plausible relationship between the polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene at C677T locus and serum lipid levels and longevity in the long-lived cohort residing in Guangxi Hongshuihe River Basin. **Methods** Genotyping was performed with PCR-RFLP technique for 505 long-lived Zhuang individuals inhabiting in Guangxi Hongshuihe River Basin whose ages were 90 and above (long-lived group, LG) and 468 ethnic- and geographic-matched healthy mid-aged or elderly controls (non-long-lived group, non-LG). Association analysis were undertaken between MTHFR C677T genotypes and serum lipids (total cholesterol, TC; triglyceride, TG; high density lipoprotein, HDL; low density lipoprotein, LDL). **Results** The allelic (C and T) and genotypic (CC, CT, and TT) frequencies of the LG and non-LG were 80.2%, 19.8% versus 85.0%, 15.0% and 65.5%, 29.3%, 5.2% versus 73.9%, 22.2%, 3.8%, respectively, which displayed significant differences between the two tested groups, with an overrepresentation of T allele in long-lived females specially, but not in males. On lipid profiles, the levels of TC, TG, LDL in LG are significantly higher than that in the non-LG. After stratifying by MTHFR C677T genotype and gen

[收稿日期] 2012-10-09

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30860126, 31160209); 广西自然科学基金(2010GXNSFA013153, 桂科自 0991198, 9912032)

[作者简介] 杜丽丽, 硕士, 主要从事长寿遗传学研究, E-mail 为 durucky@126.com。吕泽平, 主任医师, 主要从事认知功能与长寿的研究, E-mail 为 lvzeping@163.com。通讯作者刘承武, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事人类长寿群体遗传学研究, E-mail 为 gxmulchw@yahoo.com。

der, the TC, TG, and LDL levels were noted dramatically higher in females but not in males harboring the mutant genotype (CT/TT) than that of the non-T carriers (CC) in the LG. **Conclusions** Our data suggest that there was a femalespecific association between the MTHFR C677T polymorphism and serum lipid levels and human longevity, which may be one of the molecular genetic basis for the longevity in the Guangxi Hongshuihe River Basin.

脂质代谢紊乱被认为是动脉粥样硬化及心脑血管等年龄相关疾病发病机理的重要危险因素。许多研究表明,脂质代谢是一复杂的生理过程,环境、遗传因素,以及两者之间的交互作用都会对血脂产生影响^[1,2]。5, 10-亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)是一种重要的叶酸代谢酶,它能够催化5, 10-亚甲基四氢叶酸还原为5-甲基四氢叶酸,后者在同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)转化为蛋氨酸的反应中提供甲基^[3]。血浆中过量的Hcy会引起机体产生氧化应激反应,从而加重血管内皮细胞的损伤^[4]。此外,过量的Hcy可以直接减少DNA甲基化,导致基因表达的改变^[5]。至今已发现MTHFR基因有15种导致该酶缺陷的突变,其中C677T突变导致酶的热稳定性缺陷,引起高同型半胱氨酸血症,可能与脑卒中、癌症、冠状动脉疾病等发病风险有关^[6]。广西红水河流域以长寿人群众多而闻名,本研究旨在分析MTHFR C677T的基因多态性与该地区长寿人群脂质水平的相互关系。

1 对象与方法

1.1 临床资料

长寿组505名,年龄90~104岁,平均年龄 93.29 ± 2.93 岁,其中男性127名(25.15%),女性378名(74.85%)。对照组468名,年龄为70~89岁,平均年龄 73.85 ± 9.62 岁,其中男性212名(45.30%),女性256名(54.70%)。所有研究对象均为壮族,随机抽取,均居住于广西红水河流域(巴马、东兰、凤山、都安等县)的村屯,常规问诊及体格检查认为健康状况良好,排除糖尿病、高血压病、心绞痛、中风等病史,无降压药及降血脂药等用药史。

1.2 流行病学调查与血标本的采集

测量血压、身高、体重、胸围、腰围,并做心、肺、肝脏常规体格检查。禁食12h后清晨空腹采肘静脉血8mL,其中4mL非抗凝分离血清用于血脂的测定,4mL ACD抗凝血用于提取白细胞基因组DNA。

1.3 血脂检测

非抗凝血凝固后3kr/min离心10min,分离血清用于血脂测定。血清TC、TG采用酶法,标准酶试

剂盒由申能试剂提供;HDL和LDL采用酶联免疫一步法,试剂盒购自申能试剂公司。全部测定在广西江滨医院检验科进行。

1.4 基因分型检测

采用传统酚-氯仿法提取白细胞基因组DNA。根据参考文献[3]设计下列引物,上游引物:5'-TGA AGG AGA AGG TGT CTG CGG GA-3',下游引物:5'-AGG ACG GTG CGG TGA GAG TG-3'。反应体系包括:2×mix(北京康为世纪生物有限公司)10μL,上下游引物各2μL,模板DNA1μL,ddH₂O5mL,总体积为20μL。PCR反应条件:94℃预变性2min,94℃变性30s,61℃退火30s,72℃延伸30s,33个循环后,再延伸7min。PCR产物为198bp的DNA片段。在20μL反应体系中进行酶切:其中PCR产物13μL,Buffer1.6μL,Hinf I酶0.4μL(NEB公司),ddH₂O5μL,37℃水浴4h,酶切产物用2.5%琼脂糖凝胶电泳分离条带,紫外灯下确定分型结果。经Hinf I酶切产生3种基因型,分别为纯合野生型(CC,显示1条带,198bp)、杂合突变型(CT,显示3条带,198bp、175bp和23bp)、纯合突变型(TT,显示2条带,175bp和23bp;图1)。每种基因型随机选取2个标本经北京三博远志公司进行DNA序列测定,结果与RFLP分型结果一致(图2)。

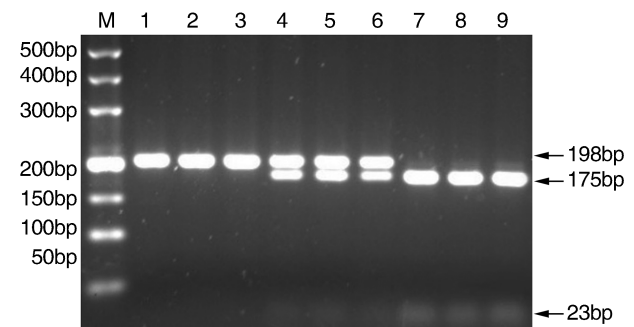


图1. MTHFR C677T酶切产物凝胶电泳图 M为50-500bp DNA Marker;1,2,3泳道为CC纯合子,198bp;4,5,6泳道为CT型,198bp、175bp和23bp;7,8,9泳道为TT纯合子,175bp和23bp。

Figure 1. Genotyping of the MTHFR C677T polymorphism

1.5 统计学处理

统计学分析采用SPSS 13.0软件。本研究中心TG为正偏态资料,对数转换后为正态分布,以中位

数表示,其相应统计学检验的 P 值均为对数转换后的 P 值,其余统计指标均进行正态性检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。基因频率用直接计数法计算。Hardy-Weiberg 平衡采用拟合优度 χ^2 检验。两组计量资料的组间比较采用 t 检验,两组以上比较采用方差分析。分类资料组间比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

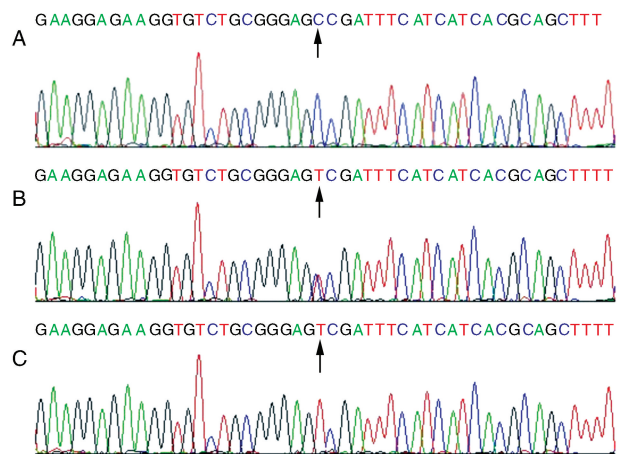


图 2. MTHFR 基因第一内含子部分序列 A 为 CC 基因型; B 为 CT 基因型; C 为 TT 基因型。

Figure 2. A part of the nucleotide sequence of the MTHFR C677T locus

2 结果

2.1 两组一般情况和血脂水平的比较

长寿组与非长寿组相比,年龄、性别比例、BMI、收缩压、舒张压、TC、TG、LDL 水平差异均有显著性,除 HDL 外,TC、TG、LDL 水平在长寿组显著高于非长寿组 ($P < 0.01$; 表 1)。

表 2. 两组人群 MTHFR C677T 基因型频率和等位基因频率分布 (例)

Table 2. Genotypic and allelic frequencies of the MTHFR C677T between the LG and non-LG

	n	基因型			等位基因	
		CC	CT	TT	C	T
长寿组	505	331 (65.5%)	148 (29.3%)	26 (5.2%)	810 (80.2%)	200 (19.8%)
非长寿组	468	346 (73.9%)	104 (22.2%)	18 (3.8%)	796 (85.0%)	140 (15.0%)
长寿组男性	127	85 (66.9%)	35 (27.6%)	7 (5.5%)	205 (80.7%)	49 (19.3%)
非长寿组男性	212	146 (68.9%)	54 (25.5%)	12 (5.7%)	346 (81.6%)	78 (18.4%)
长寿组女性	378	246 (65.1%)	113 (29.9%)	19 (5.0%)	605 (80.0%)	151 (20.0%)
非长寿组女性	256	200 (78.1%)	50 (19.5%)	6 (2.4%)	450 (87.9%)	62 (12.1%)

2.3 MTHFR C677T 基因型与血脂水平的关系

将两组人群按 MTHFR C677T 基因型进行分层后发现,不论长寿组还是非长寿组,各项血脂指标

2.2 MTHFR C677T 基因型频率及等位基因频率分布

在长寿组中 CC、CT、TT 3 种基因型频率分别为 65.5%、29.3% 和 5.2%,与非长寿组比较差异有显著性 ($F = 8.074, P = 0.018$); C 等位基因频率和突变 T 等位基因频率分别为 80.2%、19.8%,与非长寿组相比差异有显著性意义 ($F = 7.908, P = 0.005$; 表 2),表现为突变 T 等位基因在长寿组中有富集倾向,然而,两组人群进行性别分层后,这种频率分布的差异仅在女性中出现,长寿组女性 CC、CT、TT 3 种基因型频率分别为 65.1%、29.9% 和 5.9%,与非长寿组女性比较差异有显著性 ($F = 12.854, P = 0.002$),长寿组女性与非长寿组女性 C 等位基因频率和突变 T 等位基因频率差异有显著性 ($F = 13.508, P = 0.000$)。而在男性中这种差异消失。

表 1. 人群一般情况以及血脂情况的比较

Table 1. The general characteristics and serum lipid levels

指 标	非长寿组 (n = 468)	长寿组 (n = 505)
年龄 (岁)	73.85 ± 9.62	93.29 ± 2.93 ^a
男/女 (例)	212/256	127/378 ^a
BMI (kg/m ²)	20.94 ± 3.17	20.22 ± 3.43 ^a
收缩压 (mmHg)	149.45 ± 25.31	166.23 ± 28.14 ^a
舒张压 (mmHg)	84.76 ± 12.28	89.21 ± 13.65 ^a
TC (mmol/L)	4.91 ± 0.94	5.08 ± 1.01 ^a
TG (mmol/L)	0.93 (0.47)	0.97 (0.49) ^a
HDL (mmol/L)	1.62 ± 0.37	1.58 ± 0.38
LDL (mmol/L)	2.82 ± 0.80	3.00 ± 0.86 ^a

a 为 $P < 0.05$, 与非长寿组比较。

在三种基因型间差异无显著性。然而,进一步按性别分层后,长寿组女性的 TC ($F = 4.036, P = 0.018$)、TG ($F = 3.123, P = 0.045$)、LDL 水平在三

种基因型间差异有显著性,表现为突变基因型(CT/TT)的TC、TG及LDL水平明显高于非突变基因型(CC);非长寿组女性的TG($F=10.295, P=0.00$)、HDL($F=3.713, P=0.026$)在各基因型间差异有显

著性,但此种差异在T(CT/TT)与非T基因型(CC)间消失;男性各血脂水平在长寿组和非长寿组3种基因型间差异无显著性(表3)。

表3. 两组人群 MTHFR C677T 基因型对血脂水平的影响

Table3. Genotypic frequencies of the MTHFR C677T and serum lipid levels between the LG and non-LG

基因型	<i>n</i>	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)
长寿组					
CC	331	5.03 ± 0.97	0.97(0.49)	1.58 ± 0.37	2.97 ± 0.85
CT	148	5.18 ± 1.06	0.97(0.60)	1.60 ± 0.38	3.07 ± 0.87
TT	26	5.12 ± 1.23	1.06(0.46)	1.55 ± 0.51	2.99 ± 0.91
CC	331	5.03 ± 0.97	0.97(0.49)	1.58 ± 0.37	2.97 ± 0.85
CT/TT	174	5.17 ± 1.08	0.98(0.54)	1.59 ± 0.40	3.06 ± 0.87
长寿组男性					
CC	85	4.93 ± 1.03	0.94(0.42)	1.55 ± 0.40	2.91 ± 0.91
CT	35	4.58 ± 1.10	0.86(0.35)	1.51 ± 0.39	2.63 ± 0.96
TT	7	4.58 ± 1.12	0.84(0.62)	1.60 ± 0.73	2.56 ± 0.67
CC	85	4.93 ± 1.03	0.94(0.42)	1.55 ± 0.40	2.91 ± 0.91
CT/TT	42	4.58 ± 1.09	0.86(0.36)	1.53 ± 0.46	2.62 ± 0.91
长寿组女性					
CC	246	5.06 ± 0.95	0.98(0.51)	1.59 ± 0.35	3.00 ± 0.83
CT	113	5.37 ± 0.98 ^a	1.04(0.64)	1.63 ± 0.37	3.21 ± 0.79
TT	19	5.32 ± 1.24	1.07(0.64) ^a	1.53 ± 0.42	3.14 ± 0.95
CC	246	5.06 ± 0.95	0.98(0.51)	1.59 ± 0.35	3.00 ± 0.83
CT/TT	132	5.36 ± 1.01 ^b	1.06(0.64) ^b	1.62 ± 0.38	3.20 ± 0.81 ^b
非长寿组					
CC	346	4.91 ± 0.91	0.94(0.42)	1.63 ± 0.38	2.82 ± 0.79
CT	104	4.90 ± 1.00	0.89(0.74)	1.59 ± 0.36	2.83 ± 0.82
TT	18	4.91 ± 1.08	0.85(0.26)	1.69 ± 0.35	2.78 ± 0.94
CC	346	4.91 ± 0.91	0.94(0.42)	1.63 ± 0.38	2.82 ± 0.79
CT/TT	122	4.91 ± 1.00	0.87(0.66)	1.61 ± 0.36	2.82 ± 0.84
非长寿组男性					
CC	146	4.79 ± 1.03	0.96(0.50)	1.56 ± 0.37	2.75 ± 0.87
CT	54	4.80 ± 0.87	0.82(0.43)	1.59 ± 0.37	2.75 ± 0.76
TT	12	4.65 ± 1.01	0.87(0.72)	1.52 ± 0.22	2.66 ± 1.03
CC	146	4.79 ± 1.03	0.96(0.50)	1.56 ± 0.37	2.75 ± 0.87
CT/TT	66	4.77 ± 0.89	0.85(0.60)	1.58 ± 0.34	2.73 ± 0.81
非长寿组女性					
CC	200	5.00 ± 0.81	0.93(0.39)	1.67 ± 0.38	2.86 ± 0.73
CT	50	5.02 ± 1.11	1.02(0.84) ^a	1.59 ± 0.35	2.91 ± 0.87
TT	6	5.44 ± 1.11	0.85(0.09)	2.03 ± 0.32 ^a	3.02 ± 0.77
CC	200	5.00 ± 0.81	0.93(0.39)	1.67 ± 0.38	2.86 ± 0.73
CT/TT	56	5.06 ± 1.11	0.96(0.78)	1.64 ± 0.37	2.93 ± 0.86

a 为 $P < 0.05$, 与本组内 CC 基因型比较。b 为 $P < 0.05$, 与本组内非突变基因型(CC)比较。

3 讨论

MTHFR 基因突变存在明显的种族差异,据文献

报道,全球主要群体突变 T 等位基因频率在 5% ~ 45% 之间,如非洲最低为 6.3%^[10],沙特阿拉伯 13.4%^[8],挪威 28.0%,法国 36.1%^[9,10],意大利

人群中突变频率高达 43.8%^[7],在亚洲群体中,日本人的频率为 35.2%^[10]。本研究中一般人群(非长寿组)的 T 等位基因频率为 15.0%,明显低于国内已报道的群体,如广西汉族 39.1%,白裤瑶族 22.6%^[11],西安地区汉族人 18.0%^[12]。而且,非长寿组 T 等位基因频率也明显低于长寿组(19.8%, $P < 0.01$),提示 MTHFR 基因多态性可能与长寿有一定的关系。与我们的结果相一致的有 Stessman^[13] 等对德系犹太女性的研究及 Todesco 等^[14] 对瑞士人群的研究。而 Brattstrom 等^[15] 对 80 岁以上爱尔兰人的研究认为,MTHFR 的基因突变与寿命长短无关。不同的实验结果可能与种族、生活方式、饮食习惯、研究的设计、样本大小等有关。

此外,将两组进行性别分层后,长寿组女性与非长寿组女性在基因型频率和等位基因频率分布上比较具有统计学意义,即 T 等位基因及含 T 基因型(CT,TT)在长寿女性中富集,而长寿组男性与非长寿组男性比较则无此差异,表明 MTHFR C677T 基因型多态性与长寿的相关性存在性别差异。许多研究指出,在长寿遗传学中,性别是一重要的考虑因素,男性和女性在长寿机制中可能有所不同^[16,17]。本研究中,长寿组女性的 T 等位基因频率高于非长寿组女性,提示该变异可能是长寿的有利因子,但不排除它是不利因子,因为 Huffman 等^[18] 发现,在长寿群体中可积累很多不利突变,但该类突变往往有其他变异对其进行缓冲,因此 T 突变在本研究群体中的作用有待于功能学方面的证实,长寿群体是否存在其他缓冲基因有待进一步证实。

MTHFR C677T 突变使编码的丙氨酸变成缬氨酸,导致酶活性的降低和体内 Hcy 水平的增加,从而导致高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)。McCully 等^[4] 指出高 Hcy 对血管内皮细胞具有直接毒性作用,Hcy 的巯基在铁、铜等离子存在的情况下发生氧化,产生过氧化物及自由基造成内皮细胞损伤;内皮细胞损伤使一氧化氮(NO)产生减少,对 Hcy 氧化抑制作用减弱,进一步加重对内皮细胞损伤。尚有学说认为高 Hcy 可促使内皮细胞合成和释放内皮素,导致血管的舒缩功能障碍,刺激血管平滑肌细胞的趋化能力并从血管中层向内膜迁移,吞噬过氧化脂质,形成动脉粥样硬化特征性泡沫细胞,促进血小板激活,破坏凝血和纤溶平衡紊乱,诱发血栓形成^[19],另有研究认为 MTHFR C677T 突变是冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)和血管内脂质异常的重要危险因素。在 CAD 病人和糖尿病人群中 MTHFR T 等位基因频率高于

对照组^[23],且 CAD 病人的 TC、TG 水平在 TT 基因型组中要高于 CC 基因型组^[22];Huemer 等^[21] 发现 T 等位基因携带者血浆中具有高水平 TC 和 LDLC,而 CC 基因型人群则表现为低水平。可见 MTHFR C677T 多态性与血脂水平及脂质代谢紊乱关系密切。但也有学者认为,血浆中 Hcy 水平与 TC、TG、HDL、LDL 和 VLDL 水平无关^[24],如 Spiridonova 等^[25] 发现,在 CAD 病人中,MTHFR 基因多态性与 TC、TG、HDL、LDL、VLDL 水平不相关。本研究发现,长寿组的血脂水平、血压水平高于对照组,但两组人群中均未发现基因型与血脂水平相关,然而,性别分层后发现,长寿组女性的 TC、TG、LDL 水平在 T 等位基因携带者中的水平明显高于 T 等位基因非携带者,基因型与血脂水平的关系呈现明显的性别依赖模式。另外,血脂水平除了受基因型的影响,可能还与 MTHFR 基因与环境因素相互影响有关。许多研究显示叶酸的摄入量^[20]、饮食、饮酒^[11]、性别^[7] 和人群特异性^[1] 等诸多因素都会影响 MTHFR 基因多态性与血脂的关系,因此更大规模不同遗传背景人群的研究是有必要的。

[参考文献]

- [1] Ruixing Y, Qiming F, Dezhai Y, et al. Comparison of demography, diet, lifestyle, and serum lipid levels between the Guangxi Bai Ku Yao and Han population [J]. *Lipid Res*, 2007, 48(12): 2 673-681.
- [2] Ruixing Y, Jinzhen W, Yaoheng H, et al. Associations of diet and lifestyle with hyperlipidemia for middle-aged and elderly persons among the Guangxi Bai Ku Yao and Han populations [J]. *Diet Assoc*, 2008, 108(6): 970-976.
- [3] Omar F Khabour, Essa S, Ahmad Abu-Wardeh. Association between SOD2 T-9C and MTHFR C677T polymorphisms and longevity a study in Jordanian population [J]. *BMC Geriatrics*, 2009, 9: 57-62.
- [4] McCully KS. Homocysteine, vitamins, and vascular disease prevention [J]. *Am J Clin Nutrition*, 2007, 86(5): 1 563-568.
- [5] Jamaluddin MS, Yang X, Wang H. Hyperhomocysteinemia, DNA methylation and vascular disease [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2007, 45(12): 1 660-666.
- [6] Goyette P, Pai A, Mos R, et al. Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) [J]. *Mammalian Genome*, 1998, 9(8): 642-656.
- [7] Cortese C, Motti C. MTHFR gene polymorphism, homocysteine and cardiovascular disease [J]. *Public Health Nutrition*, 2001, 4(2B): 493-497.
- [8] Al-Muhanna F, Al-Mueilo S, Al-Ali A, et al. Polymor-

- phism in methylenetetrahydrofolate reductase, plasminogen activator inhibitor-1, and apolipoprotein E in hemodialysis patients[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2008, 19(6): 937-941.
- [9] Etienne M, Francoise M, Annie LF, et al. Screening of the C677T mutation on the methylenetetrahydrofolate reductase gene in French patients with neural tube defects[J]. *Hum Genet*, 1997, 100(5-6): 512-514.
- [10] Bottol D, Yang Q. 5, 10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a huge review [J]. *Epidemiol*, 2000, 151(9): 862-877.
- [11] Lin Z, RuiXing Y, WanYing L, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and serum lipid levels in the Guangxi Bai Ku Yao and Han populations[J]. *Lipids in Health and Disease*, 2010, 9(1): 123-134.
- [12] 孙万萍, 万琪, 苏明权. 西安地区汉族亚甲基四氢叶酸还原酶的两基因多态性[J]. *第四军医大学学报*, 2003, 24(7): 634-636.
- [13] Stessman J, Maaravi Y, Hammerman-Rozenberg R, et al. Candidate genes associated with ageing and life expectancy in the Jerusalem longitudinal study [J]. *Mech Ageing Dev*, 2005, 126(2): 333-339.
- [14] Todesco L, Angst C, Litynski P, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma homocysteine and age [J]. *Eur J Clin Invest*, 1999, 29(12): 1003-1009.
- [15] Brattstrom L, Zhang Y, Hurtig M, et al. A common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation and longevity[J]. *Atherosclerosis*, 1998, 141(2): 315-319.
- [16] Cederholm T, Persson M, Andersson P, et al. Polymorphisms in cytokine genes influence long-term survival differently in elderly male and female patients [J]. *Intern Med*, 2007, 262(2): 215-223.
- [17] Lio D, Scola L, Crivello A, et al. Gender-specific association between 1082 IL-10 promoter polymorphism and longevity[J]. *Genes Immun*, 2002, 3(1): 30-33.
- [18] Huffman DM, Deelen J, Ye K, et al. Distinguishing between longevity and buffered-deleterious genotypes for exceptional human longevity: the case of the MTP gene[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012, [Epub ahead of print].
- [19] 汤勇, 杜安全, 沈英, 等. 同型半胱氨酸与血脂水平及在冠心病中的相关性研究[J]. *实验与检验医学*, 2009, 27(4): 413, 435.
- [20] Mayor-Olea A, Callejon G, Palomares AR, et al. Human genetic selection on the MTHFR 677C > T polymorphism [J]. *BMC Med Genet*, 2008, 9(1): 104.
- [21] Huemer M, Vonblon K, Födinger M, et al. Total homocysteine, folate, and cobalamin, and their relation to genetic polymorphisms, lifestyle and body mass index in healthy children and adolescents[J]. *Pediatr Res*, 2006, 60(6): 764-769.
- [22] Kerkeni M, Addad F, Chauffert M, et al. Hyperhomocysteinaemia, methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and risk of coronary artery disease [J]. *Ann Clin Biochem*, 2006, 43(Pt 3): 200-206.
- [23] OU T, Yamakawa-Kobayashi K, Arinami T, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase and apolipoprotein E polymorphisms are independent risk factors for coronary heart disease in Japanese: a case-control study[J]. *Atherosclerosis*, 1998, 137(1): 23-28.
- [24] Gallistl S, Sudi K, Mangge H, et al. Insulin is an independent correlate of plasma homocysteine levels in obese children and adolescents [J]. *Diabetes Care*, 2000, 23(9): 1348-352.
- [25] Spiridonova MG, Stepanov VA, Pyzyrev VP, et al. Relationship between polymorphism C667T of the methylene tetrahydrofolate reductase gene with clinical symptoms of coronary atherosclerosis [J]. *Genetika*, 2000, 36(9): 1269-273.

(此文编辑 李小玲)