

## 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

范贵娟<sup>1,2</sup>, 徐瑞<sup>2</sup>, 张琪<sup>1,2</sup>, 负琳<sup>2</sup>, 曹艳丽<sup>1,2</sup>, 张春梅<sup>1,2</sup>

(1. 山东中医药大学, 2. 山东大学附属千佛山医院心内二科, 山东省济南市 250014)

[关键词] 亚甲基四氢叶酸还原酶; 基因多态性; 血脂异常; 同型半胱氨酸

[摘要] **目的** 探讨血浆同型半胱氨酸(Hcy)及其代谢关键酶亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR) C677T 基因多态性与中国汉族人群原发性高血压患者血脂异常的关系。**方法** 选取原发性高血压患者 312 例, 女性 134 例, 男性 178 例, 平均年龄 58.25 岁, 收集患者基本资料, 检测血浆 Hcy、血脂、空腹血糖(FBG)、尿酸(UA)等临床生物化学指标。应用 Taqman 探针技术检测患者 MTHFR C677T 基因分型。根据 2007 年中国成人血脂异常防治指南, 将入选的 312 例原发性高血压患者分为血脂异常组 194 例和血脂正常组 118 例, 同时将血脂异常组分为 4 个亚组: 高胆固醇血症组 54 例, 高甘油三酯血症组 53 例, 混合型高脂血症组 59 例, 低高密度脂蛋白血症组 22 例, 并进行亚组分析。**结果** 血脂异常组体质指数(BMI)、FBG、UA 高于血脂正常组( $P < 0.01$ )。血脂异常组 MTHFR C677T 的 CC、CT、TT 三种基因型频率和 C、T 两种等位基因频率与血脂正常组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 血脂异常各亚组之间的基因型频率、等位基因频率差异无统计学意义, 与血脂正常组之间差异亦无统计学意义。MTHFR C677T 不同基因型间四项血脂水平均无统计学差异, 但 TT 基因型者 Hcy 水平高于 CT、CC 基因型者( $P < 0.05$ ), 而 CT 基因型者 Hcy 水平与 CC 基因型者比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。高密度脂蛋白胆固醇(HDL)水平与 Hcy 水平呈负相关( $r = -0.116, P < 0.05$ ), 但是在校正了年龄、BMI、UA、FBG 后此相关性消失; 总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)水平与 Hcy 水平无相关性( $P > 0.05$ )。Logistic 回归分析显示, 在校正了 BMI、FBG、UA 后基因型与血脂异常无相关性( $P > 0.05$ )。**结论** 在原发性高血压患者中 MTHFR C677T 基因多态性与血脂异常无关联, 而与 Hcy 呈显著相关。血脂异常与 FBG、UA、BMI 有关, 而与 Hcy 无关, 但 HDL 与血浆 Hcy 水平呈负相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Correlation between methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism and blood lipid abnormality among hypertensives

FAN Gui-Juan<sup>1,2</sup>, XU Rui<sup>2</sup>, ZHANG Qi<sup>1,2</sup>, YUN Lin<sup>2</sup>, CAO Yan-Li<sup>1,2</sup>, ZHANG Chun-Mei<sup>1,2</sup>

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2. Department of Cardiology, Qianfoshan Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan, Shandong 250014, China)

[KEY WORDS] Methylenetetrahydrofolate reductase; Gene polymorphism; Blood lipid abnormality; Homocysteine

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the association between plasma homocysteine (Hcy) and the C677T gene polymorphism of its key metabolic enzyme, methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), and blood lipid abnormality among hypertensives of Chinese Han population. **Methods** A total of 312 adult essential hypertensive patients were selected as the study subjects. The average age of the selected patients was 58.25 years old, 178 cases were male, 134 cases were female. The personal information was collected, clinical biochemical indicators were tested, including plasma Hcy, serum lipid, fasting blood glucose (FBG), uric acid (UA) and so on. The C677T gene polymorphism of MTHFR was tested. According to guidelines for prevention and treatment of serum lipid in Chinese adults published in 2007, 194 cases were e-

[收稿日期] 2016-03-14

[修回日期] 2016-09-19

[基金项目] 山东省科技发展计划项目(2014GSF118055); 山东省医药卫生科技发展计划项目(2013WS0130)

[作者简介] 范贵娟, 硕士研究生, 研究方向为心血管疾病, E-mail 为 917072500@qq.com。通讯作者徐瑞, 博士后, 主任医师, 研究方向为高血压与心肾靶器官损害, E-mail 为 xuruicn@hotmail.com。

lected out as essential hypertension with blood lipid abnormality group and 118 cases as blood lipid normality group, and the blood lipid abnormality group was divided into 4 subgroups: 54 cases of hypercholesterolemia group, 53 cases of hypertriglyceridemia group, 59 cases of mixed hyperlipidemia, and 22 cases of hypo high density lipoprotein cholesterol group, and subgroup analysis was performed. **Results** The body mass index (BMI), FBG, and UA of the blood lipid abnormality group were higher than those in the blood lipid normality group ( $P<0.01$ ). There was no significant difference in the MTHFR C677T genotype frequency and allele frequency between blood lipid abnormality group and blood lipid normality group. Subgroup analysis showed that there was no significant difference in the MTHFR C677T genotype frequency and allele frequency among different subgroups, and also no significant difference between subgroups and blood lipid normality group. The level of different blood lipid was not significant among genotypes. The level of Hcy in TT genotype was higher than that in CT and CC genotype ( $P<0.05$ ), the level of Hcy was not significant between CT and CC genotype ( $P>0.05$ ). Plasma Hcy was negatively correlated with high density lipoprotein cholesterol (HDL) ( $r=-0.116$ ,  $P<0.05$ ), but had no correlation with total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL) ( $P>0.05$ ). After adjusting for age, BMI, UA and FBG, the correlation between Hcy and LDL disappeared. Logistic regression analysis showed that the correlation between MTHFR C677T gene polymorphisms and blood lipid abnormality was not significant. **Conclusions** MTHFR C677T polymorphisms was closely related to plasma Hcy, but had no correlation with blood lipid abnormality. The blood lipid abnormality was significantly associated with FBG, plasma UA and BMI, having no correlation with plasma Hcy, but plasma Hcy was negatively correlated with HDL.

原发性高血压合并高同型半胱氨酸血症 (hyperhomocysteinemia, HHcy) 是中国高血压人群的特色。由于遗传因素及环境因素的影响, 中国成年高血压患者的平均血浆同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 水平为  $15 \mu\text{mol/L}$ , 约 75% 的患者伴有血浆 Hcy 升高<sup>[1]</sup>。血浆 Hcy 的升高与其代谢关键酶亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) C677T 基因多态性有关<sup>[2]</sup>, 而中国人 MTHFR C677T 基因的突变 T 等位基因频率为 41%<sup>[3]</sup>, 处于较高水平。高血压患者血脂异常发生率明显高于正常人。血脂异常是由遗传因素、生活方式、药物作用及其他继发性因素等引起。理论上高水平的 Hcy 会抑制硫腺苷甲硫氨酸的转甲基过程, 进而影响血脂代谢, 但目前关于 MTHFR 基因多态性及血浆 Hcy 水平与血脂的关系结论不一。血脂异常与 HHcy 是心脑血管疾病的独立危险因素, 对心、脑、肾等器官造成严重损害, 严格控制人群的血脂及 Hcy 水平任务是紧迫的。本研究旨在探讨原发性高血压患者 MTHFR 基因多态性、血浆 Hcy 与血脂的关系, 为进一步预防和治疗血脂异常提供理论依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

选取 2013 年 1 月至 2015 年 12 月心内科门诊及住院中诊断为原发性高血压的成年患者 312 例作为研究对象。其中男性 178 例, 年龄  $54.54 \pm 12.34$

岁; 女性 134 例, 年龄  $61.18 \pm 11.96$  岁。原发性高血压的诊断按照《中国高血压防治指南 2010》<sup>[4]</sup> 的诊断标准, 即成人收缩压 (systolic blood pressure, SBP)  $\geq 140 \text{ mmHg}$  和 (或) 舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)  $\geq 90 \text{ mmHg}$ 。血脂异常诊断标准采用 2007 年版《中国成人血脂异常防治指南》<sup>[5]</sup>, 即血清甘油三酯 (triglyceride, TG) 含量  $\geq 1.70 \text{ mmol/L}$  和 (或) 血清总胆固醇 (total cholesterol, TC) 含量  $\geq 5.18 \text{ mmol/L}$  和 (或) 血清高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL) 含量  $< 1.04 \text{ mmol/L}$  和 (或) 血清低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL) 含量  $\geq 3.37 \text{ mmol/L}$ 。同时将血脂异常组分为 4 个亚组: ①高胆固醇血症组:  $\text{TC} \geq 5.18 \text{ mmol/L}$ ; ②高甘油三酯血症组:  $\text{TG} \geq 1.70 \text{ mmol/L}$ ; ③混合型高脂血症组:  $\text{TC} \geq 5.18 \text{ mmol/L}$ , 且  $\text{TG} \geq 1.70 \text{ mmol/L}$ ; ④低高密度脂蛋白血症组:  $\text{HDL} < 1.04 \text{ mmol/L}$ 。其中血脂异常组 194 例, 男性 115 例, 女性 79 例, 年龄  $24 \sim 89$  岁, 平均  $59.62 \pm 12.29$  岁; 血脂正常组 118 例, 男性 73 例, 女性 45 例, 年龄  $25 \sim 85$  岁, 平均  $56.00 \pm 12.62$  岁。排除标准: ①继发性高血压; ②肝功能衰竭; ③肾功能衰竭; ④严重的心力衰竭; ⑤6 个月内发生的心脑血管疾病 (如心肌梗死、心律失常和脑卒中等); ⑥肿瘤; ⑦近期有各种严重感染; ⑧近 3 个月内曾口服任何类型的降脂药物等。

### 1.2 病史采集及体格检查

采集患者年龄、性别、身高、体重、高血压病史、糖尿病病史、吸烟饮酒史及高血压药物服用情况等

信息。计算体质指数 (body mass index, BMI), BMI = 体重(kg)/身高(m<sup>2</sup>)。其中,有吸烟饮酒史为曾经吸烟、饮酒,且目前并未戒烟、戒酒的患者;高血压病史时间从初次诊断为高血压病时计算。

1.3 生物化学指标检测

采集清晨空腹血标本,叮嘱患者前 1 日禁食高蛋白高脂肪饮食,同时避免剧烈体力活动。选用欧普兰公司 OP-162 微量荧光检测仪测定血浆 Hcy。选用日立公司 MODULAR PP 自动化生化分析仪测定尿酸(uric acid,UA)、胱抑素 C(cystatin C,CysC)、空腹血糖(fasting blood glucose,FBG)、TG、TC、HDLc、LDLc、C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)及尿微量白蛋白、尿肌酐。

1.4 MTHFR C677T 基因型检测

采用酚-氯仿法提取人全血 DNA。采用 Taqman 探针技术检测 MTHFR C677T 基因型。MTHFR 基因在 HapMap 数据库中的物理位置为 chr1:11768374 ~ 11788702,MTHFR C677T 基因的 rs 编号为 rs1801133。由美国 ABI 公司合成 Taqman 探针,采用 ABI7900 型荧光定量 PCR 仪自动分析基因型。

1.5 统计学方法

使用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料采用频数(或构成比)表示。两组间均数比较采用 *t* 检验。三组间均数比较采用单因素方差(ANOVA)分析,组间两两比较采用 LSD 法检验。计数资料采用  $\chi^2$  检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析及多元回归分析;疾病与多因素之间的关系采用 Logistic 回归分析。基因型分布使用 Hardy-Weinberg 平衡检验。

2 结 果

2.1 血脂异常组与血脂正常组一般临床资料比较

血脂异常组 BMI、FBG 及 UA 与血脂正常组相比差异有统计学意义( $P<0.01$ ),而血浆 Hcy 水平及 其余临床生物化学指标与血脂正常组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组性别、吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病患者的比例、服用降压药物情况均匹配,差异无统计学意义( $P>0.05$ ;表 1)。

2.2 血脂异常组与血脂正常组 MTHFR C677T 基因型和等位基因频率比较

研究人群的基因型分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律。血脂异常组 MTHFR C677T 基因的 CC、CT、TT 三种基因型频率和 C、T 两种等位基因频

率与血脂正常组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ;表 2)。

表 1. 血脂异常组与血脂正常组一般临床资料比较( $\bar{x}\pm s$ )  
Table 1. Comparison of general clinical data between blood lipid abnormality group and blood lipid normality group

项 目	血脂正常组 ( <i>n</i> = 118)	血脂异常组 ( <i>n</i> = 194)	<i>P</i>
男/女(例)	63/55	115/79	0.308
年龄(岁)	56.00±12.62	57.62±12.29	0.054
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.49±3.77	26.82±4.86	0
吸烟(例)	29	53	0.593
饮酒(例)	20	39	0.49
高血压病史(年)	12.77±10.59	10.89±9.41	0.103
糖尿病(例)	13	37	0.06
服用降压药物(例)	75	113	0.884
SBP(mmHg)	169.90±27.14	169.09±28.29	0.813
DBP(mmHg)	99.56±18.32	99.63±19.39	0.976
FBG (mmol/L)	5.43±1.28	5.95±1.83	0.004
UA(μmol/L)	313.29±90.93	344.28±101.16	0.008
CRP(mg/L)	1.78±2.28	2.46±3.10	0.078
CysC(mg/L)	1.00±0.29	1.07±0.56	0.29
Hcy(μmol/L)	12.26±4.39	13.38±6.00	0.057
UACR(mg/g)	4.34±5.54	5.53±8.20	0.199

UACR:尿微量白蛋白/尿肌酐比值。

表 2. 血脂异常组与血脂正常组 MTHFR C677T 基因型和等位基因频率比较[例(%)]

Table 2. Comparison of MTHFR C677T genotype and allele frequencies between blood lipid abnormality group and blood lipid normality group[ Case(%) ]

项目	血脂正常组	血脂异常组	总计	<i>P</i> 值
基因型				
CC	21(17.8)	25(12.9)	46(14.7)	0.438
CT	57(48.3)	94(48.5)	151(48.4)	
TT	40(33.9)	75(38.7)	115(36.9)	
等位基因				
C	99(41.9)	144(37.1)	243(38.9)	0.23
T	137(58.1)	244(62.9)	381(61.1)	

2.3 血脂异常亚组与血脂正常组基本信息、MTHFR 基因型及等位基因频率比较

各组之间性别构成比及年龄差异均无统计学意义。与血脂正常组比较,高胆固醇血症组 BMI 差异无统计学意义,其余血脂异常亚组均有统计学意义( $P<0.01$ );与血脂正常组比较,混合型高脂血症组 Hcy 差异有统计学意义。基因型及等位基因频率在各组间差异无统计学意义(表 3)。

表 3. 血脂异常亚组与血脂正常组基本信息、MTHFR C677T 基因型及等位基因频率比较

Table 3. Comparison of general information, genotype and allele frequencies of MTHFR C677T among these different groups

项目	高胆固醇血症组 (n=54)	高甘油三酯血症组 (n=53)	混合型高脂血症组 (n=59)	低高密度脂蛋白血症组 (n=22)	血脂正常组 (n=118)
男/女(例)	24/30	34/19	37/22	15/7	63/55
年龄(岁)	58.96±11.17	54.95±15.12	59.69±12.26	59.86±11.72	56.00±12.62
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.45±4.88	27.92±4.93 <sup>b</sup>	26.74±4.57 <sup>b</sup>	28.02±5.22 <sup>b</sup>	24.49±3.77
Hcy(μmol/L)	12.77±6.02	13.53±5.63	14.45±5.83 <sup>a</sup>	13.39±6.81	12.26±4.39
基因型[例(%)]					
CC	9(16.7)	8(15.1)	5(8.5)	3(13.6)	21(17.8)
CT	26(48.1)	25(47.2)	29(49.2)	10(45.5)	57(48.3)
TT	19(35.2)	20(37.7)	25(42.4)	9(40.9)	40(33.9)
等位基因[例(%)]					
C	44(40.7)	41(38.7)	39(33.1)	16(36.4)	99(41.9)
T	64(59.3)	65(61.3)	79(66.9)	28(63.6)	137(58.1)

a 为  $P<0.05$ , b 为  $P<0.01$ , 与血脂正常组比较。

2.4 MTHFR C677T 不同基因型者一般信息、Hcy 及血脂水平比较

MTHFR C677T 基因的 CC、CT、TT 三种基因型者性别、年龄、BMI 均匹配, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。将三种基因型者的 Hcy、TG、TC、HDLc 及 LDLc 进行单因素方差分析, TT 基因型者 Hcy 水平高于 CC、CT 基因型者 ( $P<0.01$ ), 而 CT 基因型者 Hcy 水平与 CC 基因型者差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。各基因型者 TC、TG、HDLc 及 LDLc 水平差异无统计学意义(表 4)。

表 4. MTHFR C677T 不同基因型者一般信息、Hcy 及血脂水平比较

Table 4. Comparison of general information, Hcy and serum lipids among different genotypes of MTHFR C677T

项目	CC 基因型 (n=46)	CT 基因型 (n=151)	TT 基因型 (n=115)	P 值
男/女(例)	20/26	94/57	64/51	0.074
年龄(岁)	60.93±11.76	56.22±12.89	57.52±12.36	0.083
体重(kg)	73.07±11.30	74.80±12.72	76.13±15.05	0.521
Hcy(μmol/L)	11.48±3.83	12.06±5.48	14.69±5.56 <sup>a</sup>	0
TG(mmol/L)	1.50±0.92	1.79±1.65	1.69±1.10	0.445
TC(mmol/L)	4.70±0.99	4.86±1.04	4.80±1.11	0.643
HDLc(mmol/L)	1.38±0.31	1.33±0.33	1.36±0.37	0.659
LDLc(mmol/L)	2.88±0.87	3.08±0.78	2.96±0.87	0.289

a 为  $P<0.01$ , 与 CC、CT 基因型比较。

2.5 Hcy 水平与血脂水平的相关性分析

将 Hcy 与 TC、TG、HDLc、LDLc 四种血脂进行 Pearson 相关性分析, 结果显示, 血浆 Hcy 水平与

HDLc 水平( $r=-0.116, P<0.05$ ) 呈负相关, 但是在校正了年龄、BMI、UA、FBG 后此相关性消失( $r=-0.018, P>0.05$ )。另外, 相关性分析显示 Hcy 水平与其余三种血脂水平无相关性(表 5)。

表 5. Hcy 与血脂的相关性分析

Table 5. Correlation analysis of Hcy and serum lipids

项目	r 值	P 值
TG	0.099	0.073
TC	0.03	0.592
HDLc	-0.116	0.036
LDLc	0.023	0.683

2.6 MTHFR C677T 基因型与血脂异常的相关性

采用加性模型, 以血脂异常为因变量, 以基因型、FBG、UA、BMI 自变量, 使用进入法, 进行 Logistic 回归分析。基因型赋值: CC = 1, CT = 2, TT = 3。结果表明, MTHFR C677T 基因多态性不是血脂异常的独立危险因素(表 6)。

表 6. 加性模型中 MTHFR C677T 基因型与血脂异常的 Logistic 回归分析

Table 6. Logistic regression analysis on the correlation between MTHFR C677T gene polymorphisms and blood lipid abnormality

自变量	OR	95%CI	P 值
UA(μmol/L)	1.001	0.998~1.005	0.43
FBG(mmol/L)	1.233	1.004~1.515	0.046
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	1.099	1.018~1.186	0.015
基因型	1.332	0.860~2.064	0.199



### 3 讨 论

MTHFR C677T 基因突变是指第 677 位碱基胞嘧啶(C)被胸腺嘧啶(T)置换,从而使一个高度保守的丙氨酸变成了缬氨酸,导致 MTHFR 耐热性及活性降低,从而引起 Hcy 代谢异常。MTHFR 基因 C677T 位点多态性可分为野生型(CC 型)、杂合型(CT 型)和纯合型(TT 型)。我们的研究发现,与原发性高血压合并正常血脂组比较,血脂异常组患者有较高的 BMI、FBG、UA 水平,而 Hcy 水平在两组之间无统计学差异。梁瑞莲等<sup>[6]</sup>通过高脂血症组与健康血脂正常组人群比较亦发现两组间 Hcy 水平差异无统计学意义。我们的研究证实了在原发性高血压患者中 MTHFR 不同基因型之间 Hcy 水平差异有统计学意义,TT 基因型有较高的 Hcy 水平,而 CC、CT 基因型之间的 Hcy 差异无统计学意义,但是 MTHFR 不同基因型之间血脂水平差异无统计学意义。MTHFR C677T 基因多态性与血 Hcy 水平具有密切相关性已得到国内外许多学者研究证实<sup>[7]</sup>。

目前关于 MTHFR C677T 基因多态性与血脂异常的关系国内外研究不一致。Real 等<sup>[8]</sup>对家族性高胆固醇血症患者中 MTHFR 基因多态性与血脂的关系研究表明,不同基因型中 HDLC 的差异有意义,TT 基因型有较低的 HDLC 水平。Chmurzynska 等<sup>[9]</sup>对年龄>60 岁的老年女性的 MTHFR C677T 基因多态性进行分析表明,携带 T 等位基因的个体较 CC 基因型个体的 HDLC 水平显著降低,而 TG 水平显著升高。Liu 等<sup>[10]</sup>对安徽省高血压人群分析发现,伴有 HHcy 的患者发生高胆固醇血症的风险较高;进一步对 HHcy 人群深入研究后发现,MTHFR 各基因型之间血浆 TC、LDLC 的水平差异有统计学意义,拥有 TT 基因型的人群血浆 TC、LDLC 的水平是最高的。同时梁瑞莲等<sup>[6]</sup>对广东省顺德籍汉族人群的研究结果表明 MTHFR C677T 基因多态性与血脂水平无相关性。而 Spiridonova 等<sup>[11]</sup>对冠心病患者和健康者的研究也证实上述观点。本研究通过对山东省原发性高血压人群的研究发现,MTHFR C677T 基因多态性与血脂异常无关联性,而血脂异常亚组分析表明不同的血脂异常临床分型的基因型频率和等位基因频率亦无统计学意义。为了进一步了解 MTHFR C677T 基因多态性与血脂异常的关系,行进一步的 Logistic 回归分析。在基因型的选择上采用加性模型进入自变量,因为 MTHFR 基因 677 位点由 C 突变为 T 会导致 MTHFR 活性量的变

化,符合加性模型条件。以血脂异常为因变量,以基因型、FBG、UA 及 BMI 为自变量,使用进入法,发现基因型不是血脂异常的独立危险因素。上述研究之所以出现不同结论,原因可能是研究对象选择标准、群体遗传结构和样本量不同等有关。

血脂异常人群行亚组分析表明,不同亚组之间的 Hcy 水平无统计学意义;与血脂正常组相比,混合型高脂血症组 Hcy 水平较高,而其余亚组亦无显著差异。Hcy 与不同血脂相关分析显示 Hcy 与 HDLC 呈负相关,但是在校正了年龄、BMI、UA、FBG 后此相关性消失,而 Hcy 与 TG、TC 及 LDLC 三项血脂无相关性。Real 等<sup>[8]</sup>对家族性高胆固醇血症人群的各项血脂与 Hcy 进行相关性分析,也表明只有 HDLC 与 Hcy 呈负相关。刘佳等<sup>[12]</sup>对健康人群的研究发现血 Hcy 与血 HDLC 呈显著负相关,在校正了年龄、BMI、TG 后此相关性仍然存在。但是也有一些研究结果与本研究结果不完全一致。Piovesan 等<sup>[13]</sup>表明肾移植患者 HHcy 与 LDLC 是有关的。目前关于 HDLC 与 Hcy 呈负相关的机制是不明确的。国内外研究人员对其机制进行了积极探索,并取得了一定进展。研究报道升高的血浆 Hcy 可以激活 NF- $\kappa$ B,通过抑制过氧化体增殖物激活型受体下调载脂蛋白 A1 及 HDLC 的表达<sup>[14]</sup>。Liao 等<sup>[15]</sup>通过对 CBS<sup>-/-</sup>/ApoE<sup>-/-</sup>大鼠研究后阐述了 Hcy 与 HDLC 负相关的部分机制,在 HHcy 大鼠中,胆固醇从细胞内流出的通道蛋白减少,作为血浆卵磷脂胆固醇酯转移酶的激活剂载脂蛋白 A1 浓度是降低的,使胆固醇酯化障碍,影响 HDLC 的成熟。尽管对 HDLC 与 Hcy 呈负相关的机制众说纷纭,但目前没有一个机制被广泛认可,仍需大量的研究去探索其具体机制。

本研究存在一些不足。首先,样本的数量是相对较少的,需要大规模、多中心的研究去探索 Hcy 及其代谢关键酶 MTHFR C677T 基因多态性与中国汉族人群原发性高血压患者血脂异常的关系。其次,没有对 B 族维生素及其他血脂项目进行检验及分析,限制了对 MTHFR C677T 基因多态性及 Hcy 与血脂异常的关系深刻认识。另外,只研究了影响 Hcy 代谢的其中一种酶基因的一个位点,蛋氨酸合酶、胱硫醚  $\beta$  合成酶基因以及 MTHFR 基因的其他位点的变异需要进一步研究。最后,Hcy 可以影响 HDLC 水平,但并未从反面证实降低血浆 Hcy 是否有利于升高 HDLC,下一步通过补充叶酸来降低血

浆 Hcy, 观察血脂的变化, 继而进一步证实血浆 Hcy 与 HDLC 的关系, 为临床防治血脂异常提供理论依据。

#### [参考文献]

- [1] Li JP, Huo Y, Liu P. Efficacy and safety of Enalapril-Folate acid tablets in lowering plasma homocysteine in H-type hypertensive patients [J]. Beijing Da Xue Xue Bao, 2007, 39(6): 614-618.
- [2] Bottiglieri T. Homocysteine and folate metabolism in depression [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2005, 29(7): 1 103-112.
- [3] Miao X, Xing D, Tan W, et al. Susceptibility to gastric cardia adenocarcinoma and genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase in an at-risk Chinese population [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002, 11(11): 1 454-458.
- [4] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7): 579-616.
- [5] 《中国成人血脂异常防治指南》制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南 (摘选) [J]. 柳州医学, 2008, 21(1): 56-62.
- [6] 梁瑞莲, 周远青, 谢健敏, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态性及同型半胱氨酸与高脂血症的关联性 [J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(8): 1 195-198.
- [7] Achour O, Elmtaoua S, Zellama D, et al. The C677T MTHFR genotypes influence the efficacy of B9 and B12 vitamins supplementation to lowering plasma total homocysteine in hemodialysis [J]. J Nephrol, 2016, 29(5): 691-698.
- [8] Real JT, Martinez-Hervas S, Garcia-Garcia AB, et al. Association of C677T polymorphism in MTHFR gene, high homocysteine and low HDL cholesterol plasma values in heterozygous familial hypercholesterolemia [J]. J Atheroscler Thromb, 2009, 16(6): 815-820.
- [9] Chmurzynska A, Malinowska AM, Twardowska-Rajewska J, et al. Elderly women: homocysteine reduction by short-term folic acid supplementation resulting in increased FBG-cose concentrations and affecting lipid metabolism (C677T MTHFR polymorphism) [J]. Nutrition, 2013, 29(6): 841-844.
- [10] Liu Y, Li K, Venners SA, et al. Individual and joint associations of methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype and plasma homocysteine with dyslipidemia in a Chinese population with hypertension [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2015, 27(6): 1 233-243.
- [11] Spiridonova MG, Stepanov VA, Pyzyrev VP, et al. Relationship between polymorphism C677T of the methylene tetrahydrofolate reductase gene with clinical symptoms of coronary atherosclerosis [J]. Genetika, 2000, 36(9): 1 269-273.
- [12] 刘佳, 胡延晋, 潘永华, 等. 高同型半胱氨酸血症与健康体检人群的低高密度脂蛋白血症有关 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(8): 803-806.
- [13] Piovesan F, Veronese FJ, Santos AF, et al. Serum homocysteine levels in renal transplant recipients with and without hypercholesterolemia [J]. Arq Bras Cardiol, 2007, 89(89): 170-175.
- [14] Mikael LG, Jr GJ, Rozen R. Elevated homocysteine reduces apolipoprotein A-I expression in hyperhomocysteinemic mice and in males with coronary artery disease [J]. Circ Res, 2006, 98(4): 564-571.
- [15] Liao D, Tan H, Hui R, et al. Hyperhomocysteinemia decreases circulating high-density lipoprotein by inhibiting apolipoprotein A-I protein synthesis and enhancing HDL cholesterol clearance [J]. Circ Res, 2006, 99(6): 598-606.

(此文编辑 文玉珊)