

# 同型半胱氨酸及其代谢酶基因多态性与冠心病的关系

刘小艳<sup>1</sup>, 刘涛<sup>2</sup>

(川北医学院第二临床学院 南充市中心医院 1.老年病科,2.心内科,四川省南充市 637000)

[关键词] 冠心病; 同型半胱氨酸; 基因多态性

[摘要] **目的** 探讨血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平及其代谢酶 MTHFR C677T、MTHFR A1298C、MS A2756G、MTRR A66G 基因多态性与冠心病的相关性。**方法** 在川东北地区汉族人群中 221 例冠心病患者(冠心病组)和与之性别、年龄匹配的 210 例非冠心病患者(对照组)为研究对象。采用 Hcy 检测试剂盒(速率法)测定两组患者血浆 Hcy 水平,采用改良多重连接反应检测技术(iMLDR)检测目的基因,进行单核苷酸多态性(SNP)分型,分析两组之间 Hcy 水平及其 Hcy 代谢酶基因多态性分布情况。**结果** (1)冠心病组血浆 Hcy 水平明显高于对照组( $15.39 \pm 6.89 \mu\text{mol/L}$  比  $12.90 \pm 6.44 \mu\text{mol/L}$ ,  $P < 0.05$ ), Hcy 在两组之间比较 OR 值为 1.060 (95%CI 1.021~1.100),差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。(2) MTHFR C677T、MTHFR A1298C、MS A2756G、MTRR A66G 在两组之间比较,无论是基因型分布频率还是等位基因分布频率均无统计学差异( $P$  均  $> 0.05$ );基因-基因间交互作用分析发现,这四个基因位点在冠心病的发病过程中不存在交互作用( $P > 0.05$ );基因-环境间交互作用分析发现,MTHFR C677T 与吸烟、甘油三酯之间也不存在交互作用( $P$  均  $> 0.05$ )。(3)血浆 Hcy 水平在冠心病 MTHFR TT 基因型组( $19.72 \pm 11.51 \mu\text{mol/L}$ )最高,且分别高于 CC 基因型组( $13.99 \pm 4.77 \mu\text{mol/L}$ ,  $P < 0.05$ )及 CT 基因型组( $15.44 \pm 6.25 \mu\text{mol/L}$ ,  $P < 0.05$ )。**结论** Hcy 可能增加川东北地区汉族人群冠心病的患病风险,MTHFR C677T TT 基因型的冠心病患者血浆 Hcy 水平较高,未发现 MTHFR C677T、MTHFR A1298C、MS A2756G、MTRR A66G 基因多态性与冠心病发病相关。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

## Associations between homocysteine, homocysteine metabolism related single nucleotide polymorphisms and coronary heart disease

LIU Xiao-Yan<sup>1</sup>, LIU Tao<sup>2</sup>

(1.Department of Geriatrics, 2.Department of Cardiology, Nanchong Central Hospital, Second Clinical College of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

[KEY WORDS] Coronary heart disease; Homocysteine; Gene polymorphism

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationships between homocysteine (Hcy) and CHD, as well as the associations between Hcy related single nucleotide polymorphisms (SNP) and CHD in Han Population of Northeast Sichuan.

**Methods** A case-control study design was adopted, the present study recruited 221 CHD patients and 210 age- and sex-matched healthy controls from Han Population of Northeast Sichuan. The levels of plasma Hcy were detected, 4 SNP on MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MS A2756G, MTRR A66G genes were genotyped, associations between SNP, the levels of plasma Hcy and CHD were analyzed.

**Results** (1) Plasma Hcy levels of CHD group ( $15.39 \pm 6.89 \mu\text{mol/L}$ ) was obviously higher than that of control group ( $12.90 \pm 6.44 \mu\text{mol/L}$ ), OR of Hcy was 1.060 (95%CI 1.021~1.100,  $P < 0.05$ ). (2) There were no significant differences in genotype and allele frequencies of the MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MS A2756G and MTRR A66G observed between groups. By MDR between MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MS A2756G and MTRR A66G didn't have interaction, between MTHFR C677T and smoking, TG didn't have interaction. (3) The plasma Hcy levels of CHD patients with MTHFR C677T CC genotype was  $13.99 \pm 4.77 \mu\text{mol/L}$ , the plasma Hcy levels of CHD patients with CT genotypes was  $15.44 \pm 6.25 \mu\text{mol/L}$ , the plasma Hcy levels of patients with TT genotypes was  $19.72 \pm 11.51 \mu\text{mol/L}$ , the difference of the plasma Hcy levels in CHD patients with TT genotypes and CC genotypes was statisti-

[收稿日期] 2017-07-25

[修回日期] 2017-10-09

[基金项目] 四川省教育厅自然科学重点项目(15ZA0203)

[作者简介] 刘小艳,硕士,主治医师,研究方向为冠心病的临床研究,E-mail 为 1060978770@qq.com。通讯作者刘涛,硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向为冠心病的基础与临床研究,E-mail 为 nclt456@sina.com。

cally significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Hcy may be a risk factor for CHD in Han Population of Northeast Sichuan. MTHFR C677T TT genotypes elevated the plasma Hcy levels in CHD patients, the gene polymorphism of MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MS A2756G and MTRR A66G were not risk factors for CHD.

冠心病(coronary heart disease, CHD)严重危害人类健康,故对其病因研究显得十分重要。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一种含硫氨基酸,是蛋白质代谢的中间产物,研究发现其血浆浓度水平与冠心病密切相关<sup>[1]</sup>。Hcy在体内代谢受叶酸、维生素B6、B12及多种代谢酶活性的影响,如亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)、蛋氨酸合成酶(methionine synthetase, MS)、蛋氨酸合成还原酶(methionine synthesis reductase, MTRR)及胱硫醚 $\beta$ -合成酶(cystathionine- $\beta$ -synthase, CBS)等,研究发现这些代谢酶基因多态性可影响酶的活性,从而影响Hcy的血浆浓度与冠心病的发病风险。本研究旨在探讨川东北地区汉族人群血浆Hcy水平及其代谢酶MTHFR、MS、MTRR基因多态性与冠心病的相关性。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

以生活在川东北地区的汉族人群为研究对象,选取2013年3月至2014年8月在我院心内科住院拟诊为冠心病的患者共431例,各研究对象之间无血缘关系,遵循2012年美国心脏协会冠心病诊断指南诊断为冠心病的患者(冠心病组)共221例,其中男160例,女61例,年龄为39~85岁;非冠心病患者(对照组)210例,男135例,女75例,年龄为40~90岁。两组研究对象之间性别、年龄相匹配,均排除各种肿瘤、严重肝肾功能异常等及近期使用叶酸、维生素B12、维生素B6、苯妥英钠、卡马西平、避孕药及阿扎立平等对Hcy代谢有影响的药物。

### 1.2 血Hcy及各项生化指标测定

所有研究对象禁食12 h,次日清晨用EDTA抗凝管采空腹静脉血3 mL,采用生化分析仪(日立7600)测定血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、血糖(glucose, Glu),按照由深圳奥萨制药有限公司提供的Hcy检测试剂盒(速率法)说明书测定血浆Hcy水平。

### 1.3 单核苷酸多态性分型

采集研究对象空腹静脉血2 mL,并于-80℃冰

箱保存血液样本,待所有血液样本收集完成后统一送上海天昊生物技术公司进行单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)分型,该公司采用自行开发的改进的多重高温连接酶检测反应技术(improved multiplex ligation detection reaction, iMLDR)进行SNP分型。

### 1.4 冠状动脉造影术

所有研究对象采用Judkins技术经右侧桡动脉行冠状动脉造影检测,造影结果由两名有经验的医师分析完成,在冠状动脉三支主要血管前降支及分支、左回旋支及分支、右冠状动脉及分支中至少一支血管狭窄 $\geq 50\%$ 诊断为冠心病,纳入冠心病组,冠状动脉造影阴性者作为对照组。

### 1.5 统计学方法

应用SPSS13.0统计软件和Excel 2007对数据进行整理分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验比较两组间均数差异,单因素方差分析比较多组间均数差异。计数资料比较应用四格表 $\chi^2$ 检验和 $R \times C$ 表 $\chi^2$ 检验,危险因素分析采用二分类多因素非条件Logistic回归分析,对基因型频率在人群中的分布进行Hardy-Weinberg平衡(H-W平衡)吻合度检验,采用MDR法分析基因-基因、基因-环境之间的交互作用,以 $P < 0.05$ 作为检验水准。

## 2 结果

### 2.1 两组临床资料分析

冠心病组的吸烟率、Glu、TG均高于对照组,冠心病组血浆Hcy水平( $15.39 \pm 6.89 \mu\text{mol/L}$ )显著高于对照组( $12.90 \pm 6.44 \mu\text{mol/L}$ ),差异有统计学意义( $P < 0.05$ ;表1)。

### 2.2 冠心病危险因素分析

将冠心病作为应变量,吸烟、血糖、血胆固醇、Hcy、高血压病史、糖尿病史、冠心病家族史、体质指数作为自变量,进行多因素非条件Logistic回归分析,提示吸烟、高甘油三酯血症、高血糖、超重及肥胖是冠心病的独立危险因素,校正其它混杂因素后,Hcy在两组之间比较OR值为1.060(95%CI 1.021~1.100),差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示Hcy可能是冠心病的危险因素(表2)。

表 1. 冠心病组与对照组一般临床资料比较

Table 1. Comparison of clinic data in patients between CHD and controls

临床资料	对照组 ( <i>n</i> = 210)	冠心病组 ( <i>n</i> = 221)	<i>P</i> 值
男/女[ 例( % ) ]	135/75 ( 64.29/35.71 )	160/61 ( 72.40/27.60 )	0.070
高血压病史[ 例( % ) ]	93( 44.28 )	116( 47.51 )	0.089
糖尿病病史[ 例( % ) ]	32( 15.23 )	46( 10.16 )	0.133
家族史[ 例( % ) ]	9( 4.28 )	15( 6.79 )	0.258
吸烟史[ 例( % ) ]	47( 22.38 )	87( 39.37 )	0.000
体重指数( [ 例( % ) ] )			
正常( <24 kg/m <sup>2</sup> )	110( 52.38 )	110( 49.77 )	0.920
肥胖( 24~28 kg/m <sup>2</sup> )	86( 40.95 )	91( 41.18 )	
超重( >28 kg/m <sup>2</sup> )	14( 6.67 )	20( 9.05 )	
年龄( 岁 )	65.37±9.23	65.23±9.79	0.928
Glu( mmol/L )	6.70±2.39	8.17±4.83	0.000
TG( mmol/L )	1.53±1.05	1.93±1.17	0.000
TC( mmol/L )	4.74±1.03	4.76±1.21	0.880
HDLc( mmol/L )	1.06±0.27	1.11±0.43	0.113
LDLC( mmol/L )	2.99±0.87	2.82±1.06	0.067
Hcy( μmol/L )	12.90±6.44	15.39±6.89	0.000

表 3. Hcy 代谢酶基因多态性在冠心病组和对照组中的分布频率

Table 3. Distribution of Hcy metabolic enzymes gene polymorphisms in CHD group and control group

基因型和等位基因	对照组 ( <i>n</i> = 210)	冠心病组 ( <i>n</i> = 221)	χ <sup>2</sup>	<i>P</i> 值
MTHFR C677T 基因型			1.853	0.396
CC 型[ 例( % ) ]	81( 38.57 )	96( 43.44 )		
CT 型[ 例( % ) ]	104( 49.52 )	95( 42.99 )		
TT 型[ 例( % ) ]	25( 11.91 )	30( 13.57 )		
MTHFR C677T 等位基因			0.239	0.625
C[ 例( % ) ]	266( 63.33 )	287( 64.93 )		
T[ 例( % ) ]	154( 36.67 )	155( 35.07 )		
MTHFR A1298C 基因型			0.193	0.908
AA 型[ 例( % ) ]	127( 60.48 )	135( 61.09 )		
AC 型[ 例( % ) ]	75( 35.71 )	76( 34.39 )		
CC 型[ 例( % ) ]	8( 3.81 )	10( 4.52 )		
MTHFR A1298C 等位基因			0.000	0.985
A[ 例( % ) ]	329( 78.33 )	346( 78.28 )		
C[ 例( % ) ]	91( 21.67 )	96( 21.72 )		
MTR A2756G 基因型			0.262	0.915
AA 型[ 例( % ) ]	171( 81.43 )	181( 81.90 )		
AG 型[ 例( % ) ]	35( 16.67 )	37( 16.74 )		
GG 型[ 例( % ) ]	4( 1.90 )	3( 1.36 )		
MTR A2756G 等位基因			0.062	0.803
A[ 例( % ) ]	377( 89.76 )	399( 90.27 )		
G[ 例( % ) ]	43( 10.24 )	43( 9.73 )		
MTRR A66G 基因型			4.351	0.114
AA 型[ 例( % ) ]	96( 45.71 )	123( 55.66 )		
AG 型[ 例( % ) ]	96( 45.71 )	81( 36.65 )		
GG 型[ 例( % ) ]	18( 8.58 )	17( 7.69 )		
MTRR A66G 等位基因			3.084	0.079
A[ 例( % ) ]	288( 68.57 )	327( 73.98 )		
G[ 例( % ) ]	132( 31.43 )	115( 26.02 )		

表 2. 冠心病多因素非条件 Logistic 回归分析

Table 2. Logistic regression analysis for risk factors of CHD

危险因素	OR	<i>P</i> 值	95% CI
吸烟	1.970	0.004	1.248~ 3.109
TG	1.345	0.005	1.091~ 1.658
Glu	1.125	0.002	1.045~ 1.212
Hcy	1.060	0.002	1.021~ 1.100
BMI	5.525	0.005	1.668~ 18.303

2.3 Hcy 代谢酶基因多态性在冠心病组与对照组中的比较

MTHFR C677T、MTHFR A1298C、MS A2756G、MTRR A66G 在冠心病组与对照组中均发现了三种基因型,MTHFR C677T、MTHFR A1298C、MS A2756G 和 MTRR A66G 四个基因位点无论是基因型分布频率还是等位基因分布频率在对照组与冠心病组中均无显著差异(*P* 均>0.05;表 3)。

2.4 采用 MDR 法分析基因与基因的交互作用

采用 MDR 法对 MTHFR C677T、MTHFR A1298C、MS A2756G、MTRR A66G 4 个基因位点进行基因与基因交互作用分析发现,这 4 个基因位点在冠心病的发病过程中不存在交互作用(表 4)。

表 4. MDR 法分析基因-基因间交互作用模型

Table 4. MDR models of gene interaction

模型	检验平衡(准确度)	P 值	交叉验证(一致性)
MTRR A66G	0.54	0.58	10/10
MTHFR C677T MS A2756G	0.52	0.75	10/10
MTRR A66G MTHFR C677T MS A2756G	0.49	0.86	6/10

2.5 采用 MDR 法分析 MTHFR C677T 与环境的交互作用

将连续性变量 Hcy、TG、BMI 转换为分类变量,采

用 MDR 对 MTHFR C677T 与环境因素交互作用进行分析,MTHFR C677T 与吸烟及 TG 在冠心病的发病过程中不存在交互作用(表 5)。

表 5. MDR 法分析 MTHFR C677T 与环境间交互作用模型

Table 5. MDR models of MTHFR C677T and the environment

模型	检验平衡(准确度)	P 值	交叉验证(一致性)
吸烟	0.55	0.01	7/10
吸烟 TG	0.55	0.17	6/10
吸烟 TG MTHFR C677T	0.54	0.17	7/10

2.6 冠心病组不同基因型血浆 Hcy 水平比较

对冠心病组 MTHFR C677T 多态位点三种基因型之间的血浆 Hcy 水平进行比较,发现三组间差异有统计学意义( $P=0.00$ );两两比较,TT 基因型组血浆 Hcy 水平( $19.72\pm11.51\text{ }\mu\text{mol/L}$ )分别高于 CC 基因型组( $13.99\pm4.77\text{ }\mu\text{mol/L}$ , $P<0.05$ )及 CT 基因型组( $15.44\pm6.25\text{ }\mu\text{mol/L}$ , $P<0.05$ )。MTHFR A1298C、MS A2756G、MTRR A66G 多态位点三种基因型组之间的血浆 Hcy 水平进行比较,差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ ;表 6)。

3 讨 论

冠心病是一种严重威胁着人类健康的疾病,其发病率随着人民生活水平的提高也在逐年上升。1969 年 McCully<sup>[2]</sup>发现高 Hcy 水平可能与动脉粥样硬化性疾病有关,之后大量的研究提示高 Hcy 与冠心病<sup>[3]</sup>、缺血性脑卒中<sup>[4]</sup>等疾病密切相关。Hcy 在体内代谢受叶酸、维生素 B6、B12 及多种代谢酶如 MTHFR、MS、MTRR 等活性的影响。MTHFR 是 Hcy 代谢过程的一个关键酶,其活性降低会导致 Hcy 水平升高,研究发现该基因有多种突变位点,目前最常见并且研究最多的是 MTHFR C677T、A1298C 两个位点,并且发现这两个基因位点与冠心病的相关性研究结果不尽一致,甚至相反。Manal 等<sup>[5]</sup>发现 MTHFR C677T TT 基因型增加埃及人群冠心病的患病风险。得出相同结论的还有伊朗的 Mohammad 等<sup>[6]</sup>、查漠地区的 Jyotdeep 等<sup>[7]</sup>和波兰的 Sarecka-

表 6. 冠心病组各基因型血浆 Hcy 水平的比较

Table 6. The Hcy concentration of various genotype in CHD

基因型	<i>n</i>	Hcy 值( $\mu\text{mol/L}$ )	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
MTHFR C677T				
CC 型	96	13.99±4.77 <sup>a</sup>	8.45	0.00
CT 型	95	15.44±6.25 <sup>a</sup>		
TT 型	30	19.72±11.51		
MTHFR A1298C				
AA 型	135	15.88±7.72	0.93	0.40
AC 型	76	14.70±5.52		
CC 型	10	14.00±2.94		
MS A2756G				
AA 型	181	15.74±7.13	1.85	0.16
AG 型	37	14.16±5.25		
GG 型	3	9.72±7.08		
MTRR A66G				
AA 型	123	15.50±5.23	0.051	0.951
AG 型	81	15.20±8.61		
GG 型	17	15.53±8.53		

a 为  $P<0.05$ ,与 TT 型比较。

Hujar 等<sup>[8]</sup>。然而 Mehlig 等<sup>[9]</sup>发现高同型半胱氨酸血症是冠心病的危险因素,但 TT 基因型却与冠心病的发病无明显关系。我国的杨莉莉<sup>[10]</sup>、伊朗的 Sara 等<sup>[11]</sup>和 Bahadir 等<sup>[12]</sup>也得出了相似的结论。对 MTHFR A1298C 突变的研究,Biselli 等<sup>[13]</sup>报道 MTHFR A1298C 的 C 等位基因频率在冠心病组和对照组中分别为 0.22、0.27,认为该基因位点突变与冠心病无关。但 Freitas 等<sup>[14]</sup>研究发现在葡萄牙人



群中 MTHFR A1298C AA 基因型者拥有较高的空腹血 Hcy 水平,并且发现 1298AA 基因型增加冠心病的患病风险。Jyotdeep<sup>[7]</sup>通过对查漠地区人群进行研究发现 MS A2756G GG 基因型增加心血管疾病的患病风险。但齐华等<sup>[15]</sup>认为 MS A2756G 突变不增加冠心病的患病风险。Brown 等<sup>[16]</sup>研究发现 MTRR A66G GG 基因型是早发冠心病的危险因素。

我们的研究发现,血浆 Hcy 水平在冠心病组明显高于对照组,血浆 Hcy 升高可能是川东北地区汉族人群冠心病的危险因素,冠心病组中 MTHFR C677T TT 基因型患者拥有更高的 Hcy 水平。而 MTHFR C677T、MTHFR A1298C、MS A2756G、MTRR A66G 在冠心病组及对照组中无论是基因型分布频率还是等位基因分布频率,差异均无统计学意义;同时也未发现基因-基因、基因-环境间的交互作用。这四个 SNP 位点与冠心病的风险无相关性,有可能说明在我们所研究的人群中,这四个 SNP 位点确实与冠心病的发病无相关性,也有可能是这四个基因位点虽然属于“微效基因”,但其联合效应仍然“甚微”,导致其在冠心病发病风险中的作用仍然未体现出来,需要我们筛选更多的相关的 SNP 位点进行联合分析。而环境因素不仅包括吸烟、高血压、家族史、糖尿病、Hcy、TG,还包括职业、饮食习惯、性格、体育锻炼、睡眠、季节、大气污染、噪音、社会经济地位等,我们的研究并没有将其纳入,可能会导致遗失这四个 SNP 位点与这些环境因素之间的关系。此外,我们的研究样本量有限,不能完全避免统计学偏倚,未来将继续扩大样本量进行验证。

综上,本研究结果表明,血浆高 Hcy 水平可能与冠心病发病风险相关,MTHFR C677T TT 基因型冠心病患者血 Hcy 水平明显升高,未发现 MTHFR C677T、MTHFR A1298C、MS A2756G、MTRR A66G 基因多态性与冠心病风险相关。

#### [参考文献]

- [1] Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Plasma homocysteine is elevated in elderly patients with memory complaints and vascular disease[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2007, 23(5): 321-326.
- [2] McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis[J]. Am J Pathol, 1969, 56(1): 111-128.
- [3] Vijetha S, Veena M, Krishnananda, et al. Correlation of serum homocysteine levels with the severity of coronary artery disease[J]. Indian J Clin Biochem, 2014, 29(3): 339-344.
- [4] Shi Z, Guan Y, Huo YR, et al. Elevated total homocysteine levels in acute ischemic stroke are associated with long-term mortality[J]. Stroke, 2015, 46(9): 2419-425.
- [5] Manal SF, Eman AT, Nagwa MA, et al. Atherosclerotic and thrombotic genetic and environmental determinants in Egyptian coronary artery disease patients: a pilot study[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2017, 17(1): 26.
- [6] Mohammad M H, Mehri K, Mehdi H, et al. Polymorphisms in NOS3, MTHFR, APOB and TNF- $\alpha$  genes and risk of coronary atherosclerotic lesions in Iranian patients[J]. Res Cardiovasc Med, 2016, 5(1): e29-134.
- [7] Jyotdeep K R, Minakashee S, Rakesh KP, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and methionine synthase A2756G gene polymorphisms and associated risk of cardiovascular diseases: a study from Jammu region[J]. Indian Heart J, 2016, 68(3): 421-430.
- [8] Sarecka-Hujar B, Zak I, Krauze J. The TT genotype of the MTHFR 677C>T polymorphism increases susceptibility to premature coronary artery disease in interaction with some of the traditional risk factors[J]. Acta Medica (Hradec Kralove), 2012, 55(4): 172-179.
- [9] Mehlig K, Leander K, de Faire U, et al. The association between plasma homocysteine and coronary heart disease is modified by the MTHFR 677C>T polymorphism[J]. Heart, 2013, 99(23): 1761-765.
- [10] 杨莉莉, 赵宇, 邵海峰, 等. H 型高血压与急性冠脉综合征发病相关性及其同型半胱氨酸水平研究[J]. 中国全科医学, 2013, 16(8A): 2609-611.
- [11] Sara S, Babak S, Mohammad B S, et al. 5,10-methylene tetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism, homocysteine concentration and the extent of premature coronary artery disease in southern Iran[J]. EXCLI J, 2013, 12: 437-448.
- [12] Bahadir A, Eroz R, Turker Y. Does the MTHFR C677T gene polymorphism indicate cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus patients? [J]. Anatolian J Cardiol, 2015, 15(7): 524-530.
- [13] Biselli PM, Guerzoni AR, Goloni-Bertollo EM, et al. MTHFR genetic variability on coronary artery disease development[J]. Rev Assoc Med Bras, 2009, 55(3): 274-278.
- [14] Freitas AI, Mendonca I, Guerra G, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene, homocysteine and coronary artery disease: the A1298C polymorphism does matter. Inferences from a case study (Madeira, Portugal)[J]. Thromb Res, 2008, 122(5): 648-656.
- [15] 齐华, 贺颖, 于海东, 等. 冠心病和深静脉血栓患者蛋氨酸合成酶基因 A2756G 多态性检测[J]. 郑州大学学报·医学版, 2007, 42(3): 438-440.
- [16] Brown CA, McKinney KQ, Kaufman JS, et al. A common polymorphism in methionine synthase reductase increases risk of premature coronary artery disease[J]. J Cardiovasc Risk, 2000, 7(3): 197-200.

(此文编辑 许雪梅)