

· 论 著 ·

青海藏族同型半胱氨酸及 MTHFR A1298C 分布 与原发性高血压的关联性

陈单单¹, 常荣²

1. 郑州大学附属洛阳中心医院心电图室, 河南 洛阳 471000;

2. 青海省人民医院心血管内科, 青海 西宁 810000

摘要: **目的** 讨论亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因位点 A1298C 多态性分布及同型半胱氨酸(Hcy)水平与青海藏族原发性高血压(EH)的关联性。**方法** 整群抽样收集 2015 至 2016 年青海省人民医院心血管内科住院的藏族 EH 患者 60 例为试验组(EH 组),同一时期门诊体检的无 EH 青海藏族人群 75 例为对照组(非 EH 组)。收集一般资料,测定 Hcy、SBP、DBP、TC、TG、LDL-C、BMI 水平;聚合酶链反应-限制性片段长度多态性技术(PCR-RFLP)测定 MTHFR A1298C 的基因分布,观察其在青海藏族的分布特征,及 Hcy 水平在各基因型间的差异,分析 MTHFR A1298C 分布及 Hcy 与 EH 有无相关性。**结果** 青海藏族 EH 组 Hcy 水平高于非 EH 组[(19.02 ± 8.31) μmol/L vs (15.65 ± 5.76) μmol/L, $t = 2.712, P = 0.008$]。EH 组和非 EH 组 MTHFR A1298C 三种基因型 AA、AC、CC 频率分布($P = 0.563$),等位基因 A、C 频率分布($P = 0.873$),以及 AA、AC + CC 频率分布($P = 0.583$)均无统计学差异。EH 组和非 EH 组 MTHFR A1298C 三种基因型 AA、AC、CC 的 Hcy 水平比较,差异无统计学意义($P = 0.233$)。Logistic 回归分析结果显示,高 BMI($OR = 7.160, 95\% CI: 2.925 \sim 17.527, P < 0.01$)为 EH 的独立危险因素;高 Hcy 血症不是 EH 的独立危险因素($OR = 1.567, 95\% CI: 0.513 \sim 4.788, P > 0.05$)。**结论** 虽然青海藏族 EH 患者 Hcy 水平较非 EH 人群高,但是,高 Hcy 血症并非青海藏族人群 EH 的独立危险因素。青海藏族人群中 MTHFR A1298C 基因突变与 Hcy 水平和高血压的发生均无明显相关性,A1298C 突变可能不是 EH 的危险因素。

关键词: 原发性高血压;藏族;亚甲基四氢叶酸还原酶基因;多态性;同型半胱氨酸

中图分类号: R544.1 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2021)07-0877-05

Associations of Hcy and the distribution of MTHFR A1298C with essential hypertension in Qinghai Tibetans

CHEN Dan-dan*, CHANG Rong

* *Electrocardiographic Room, Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Luoyang, Henan 471000, China*

Corresponding author: CHANG Rong, E-mail: qhschangrong@126.com

Abstract: Objective To investigate the associations of distribution of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene A1298C polymorphisms and homocysteine (Hcy) level with essential hypertension (EH) in Qinghai Tibetans.

Methods The cluster sampling method was used to enroll 60 Tibetan EH patients hospitalized in Cardiovascular Department of Qinghai Provincial People's Hospital from 2015 to 2016 as case group (EH group), and in the same period, 75 Tibetan people without EH were selected as control group (non-EH group). The levels of Hcy, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), serum triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and body mass index (BMI) were measured. MTHFR A1298C gene polymorphisms were detected by polymerase chain enzyme restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method to observe its distribution characteristics in Qinghai Tibetans and the differences of Hcy levels among different genotypes. The associations of distribution of MTHFR A1298C and Hcy level with EH were analyzed. **Results**

The Hcy level in EH group was higher than that in non-EH group [(19.02 ± 8.31) μmol/L vs (15.65 ± 5.76) μmol/L,

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2021.07.003

基金项目: 青海省科技创新能力促进计划项目“西部之光”(青科发计财[2014]141)

通信作者: 常荣, E-mail: qhschangrong@126.com

$t = 2.712, P = 0.008$]. There was no significant difference in genotypes frequency of AA, AC, CC of MTHFR A1298C ($P = 0.563$), A and C allele frequency for MTHFR A1298C ($P = 0.873$) and frequency distribution of AA, AC plus CC genotype ($P = 0.583$) between EH group and non-EH group. There was no significant difference in Hcy levels for AA, AC and CC genotypes of MTHFR A1298C between two groups ($P = 0.233$). Logistic regression analysis showed that high BMI ($OR = 7.160, 95\% CI: 2.925 - 17.527, P < 0.01$) was an independent risk factor for EH, but hyperhomocysteinemia (HHcy) was not an independent risk factor for EH ($OR = 1.567, 95\% CI: 0.513 - 4.788, P > 0.05$). **Conclusions** Although Hcy level of Tibetan EH patients is higher than that in normal Tibetan people, HHcy is not an independent risk factor for EH in Qinghai Tibetan people. A1298C mutation of MTHFR gene and Hcy level are not correlated to EH. A1298C mutation may be not the risk factor of EH.

Keywords: Essential hypertension; Tibetan; Methylenetetrahydrofolate reductase gene; Polymorphism; Homocysteine

Fund program: "Light of the West" Project of Qinghai Science and Technology Innovation Ability Promotion Plan (QINGKEFAJICAI[2014]141)

近年来,基于人口增长和老龄化的驱动,全球高血压人数从1975年的5.94亿增加到2015年的11.3亿^[1]。高血压是许多疾病的主要危险因素,全世界大约54%的中风和47%的缺血性心脏病是由高血压引起的^[2]。原发性高血压(essential hypertension, EH)的发生是遗传、环境、行为方式因素等相互作用的结果^[3]。目前的证据表明,30%~50%血压水平的变化归因于遗传因素^[4],因此,EH易感基因的鉴定将会帮助认识该疾病的发病机制,并为该病提供新的治疗和预防策略。在过去的十年里,各研究致力于发现EH的遗传易感基因,数百个基因和多态性位点已被假设参与该病发病机制,其中,亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因位点A1298C(rs1801131)多态性已经被评定为潜在的候选基因^[5]。A1298C基因突变是碱基A→C的转换,CC基因型已经证实降低酶活性并降低叶酸水平,随后导致高同型半胱氨酸血症(HHcy)^[6]。HHcy与EH存在因果关联,可能因为其可诱发小动脉收缩,引起肾功能障碍并增加钠的重吸收,增加动脉硬化和氧化应激反应^[7]。已经有研究表明,携带MTHFR A1298C等位基因的人群患EH的风险显著增加($OR = 2.6, 95\% CI: 1.55 \sim 4.40$)^[6]。MTHFR A1298C基因型分布存在地区和种族的差异^[8-9]。但是,目前关于青海地区藏族EH患者的MTHFR A1298C基因分布研究较少,本研究以长期(≥ 20 年)居住青海的藏族人群为研究对象,探讨青海藏族同型半胱氨酸(Hcy)及其代谢酶MTHFR基因多态性与EH的关联。

1 对象与方法

1.1 对象 整群抽样法收集2015至2016年青海省人民医院心血管内科住院的藏族EH患者为EH组,男34例,女26例,共60例;年龄(58.97 ± 13.38)岁,

资料完整。同一时期门诊体检的无EH藏族人群75例为非EH组,男40例,女35例;年龄(55.58 ± 11.22)岁。研究对象均知晓并签署知情同意书,课题经由青海省人民医院伦理委员会审查通过后实施。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)EH诊断符合《中国高血压防治指南》诊断标准^[10],收缩压(SBP) ≥ 140 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)和(或)舒张压(DBP) ≥ 90 mm Hg。(2)EH组,符合EH诊断标准。(3)非EH组,血压正常且既往无EH病史。(4)研究对象为长期居住(≥ 20 年)青海的藏族人群,三代内无异族通婚史、相互间无血缘关系。排除标准(有以下任何一项者均排除):(1)继发性高血压;(2)明显心、肝、肾功能异常;(3)肿瘤、急性脑血管疾病、严重感染或甲状腺功能异常;(4)近2周内服用维生素B、避孕药以及甲氨蝶呤、苯妥英钠等服药史。

1.3 方法

1.3.1 一般检查及生化指标检查 询问并记录年龄、BMI等一般资料,测定血氧饱和度、SBP和DBP。采集空腹外周静脉血液5 ml于EDTA-K2抗凝管内,1 h内离心分离血浆,离心半径8 cm,4 000 r/min的转速下,离心10 min,运用便携式Hcy检测仪(深圳奥萨制药,型号:AOSA 340 II-T)和Hcy检测试剂盒(深圳奥萨制药,货号:AP90,批号:20160901)速率法测定Hcy水平。瑞士罗氏Modular P800生化分析仪测定TC、TG、LDL-C、HDL-C、空腹血糖(FBG)、尿酸(UA)、BUN及Cr等相关生化指标。高脂血症、HHcy和肥胖标准严格遵照相关指南^[11-13]。

1.3.2 DNA的提取及基因型的检测 用全血制备白细胞DNA,使用德国QIAGEN DNA试剂盒(批号:158389),所有步骤均按照Genra Puregene Handbook操作。台式分光光度计(美国哈希公司,型号:DR3900)测定DNA的浓度和纯度,DNA浓度

(OD260) > 50 ng/μl,且纯度在 1.75 ~ 2.00 范围内的样本为合格。干冰封存,送至北京博奥晶生物技术有限公司,测定 MTHFR 基因 A1298C (rs1801131) 位点的基因型。采用 NCBI Genbank 查询基因序列,设计 rs1801131 位点所用的引物(表 1),上游与下游引物都交予北京博奥晶生物技术有限公司。用聚合酶链反应 - 限制性片段长度多态性技术 (PCR-RFLP)法,扩增目的基因片段。电泳鉴定 PCR 结果。采用 SMD 系统的 chromaslite201 软件,识别序列,分析并记录各基因型的结果。

表 1 MTHFR 基因 rs1801131 位点 PCR 扩增的引物序列

SNP 编号	引物序列
rs1801131	上游 5'-GCA AGT CCC CCA AGG AGG-3' 下游 5'-GGT CCC CAC TTC CAG CAT C-3'

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析。计量资料运用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组均数间比较采用独立样本 *t* 检验;各基因型 Hcy 水平的比较,采用单因素方差分析和两两比较的 LSD-*t* 检验。计数资料的比较运用 χ^2 检验。Logistic 回归分析 EH 的危险因素,以是否为 HHcy、高脂血症、肥胖为自变量,以是否 EH 为因变量进行多因素二元 Logistic 回归分析,结果以 *P* 值、OR 值和 95% CI 表示。统计检验均采用双侧检验,以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 两组一般资料、Hcy 水平和其他血生化指标比较 EH 组(男 34/女 26)和非 EH 组(男 40/女 35)的性别构成($\chi^2 = 0.150, P = 0.699$)及年龄($P = 0.127$)差异均无统计学意义。EH 组的 SBP、DBP、TC、TG、LDL-C、Hcy、BMI 水平均高于非 EH 组($P < 0.01, P < 0.05$),而 HDL-C、FBG、BUN、Cr、UA 和血氧饱和度 (SpO₂) 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 两组基因型及等位基因频率分布比较 两组基因型频率分布比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.148, P = 0.563$)。EH 组和非 EH 组的等位基因 A 与 C 的频率分布比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.026, P = 0.873$),见表 3。对 EH 组和非 EH 组的基因型 AA、AC + CC 频率分布进行比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.301, P = 0.584$),见表 4。对各组进行 Hardy-Weinberg 定律吻合度检验,两组基因型频率均处于遗传平衡状态($P > 0.05$),见表 5。

2.3 MTHFR A1298C 各基因型的 Hcy 水平比较 所有观察对象的三种基因型 AA、AC、CC 的 Hcy 水平分别为 (17.42 ± 6.33) μmol/L、(19.47 ± 8.24) μmol/L、

(16.45 ± 7.30) μmol/L,三种基因型的 Hcy 水平间差异无统计学意义($F = 1.472, P = 0.233$)。

2.4 EH 可能的危险因素的 Logistic 回归分析 以是否为 EH 为因变量(0 = 无,1 = 有),将单因素分析中有统计学差异的 EH 相关危险因素,如 HHcy(0 = 无,1 = 有)、高脂血症(0 = 无,1 = 有)、高 BMI(0 = 无,1 = 有)等为自变量引入模型,进行多因素二元 Logistic 回归,结果示,高 BMI (OR = 7.160, 95% CI: 2.925 ~ 17.527, $P < 0.01$) 为 EH 的独立危险因素;HHcy 并不是 EH 的独立危险因素 (OR = 1.567, 95% CI: 0.513 ~ 4.788, $P > 0.05$)。见表 6。

表 2 两组一般资料、Hcy 水平和其他血生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	EH 组 (n=60)	非 EH 组 (n=75)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	58.97 ± 13.38	55.58 ± 11.22	1.537	0.127
SBP(mm Hg)	144.22 ± 22.08	119.15 ± 12.71	7.671	<0.001
DBP(mm Hg)	89.03 ± 13.89	72.94 ± 7.90	7.848	<0.001
TC(mmol/L)	4.05 ± 1.02	3.57 ± 0.91	2.820	0.006
TG(mmol/L)	1.33 ± 0.81	1.05 ± 0.49	2.324	0.022
HDL-C(mmol/L)	0.96 ± 0.24	0.92 ± 0.33	0.703	0.483
LDL-C(mmol/L)	2.48 ± 0.94	1.95 ± 0.71	3.544	0.001
FBG(mmol/L)	5.23 ± 1.34	5.51 ± 1.43	1.121	0.265
BUN(mmol/L)	5.89 ± 2.26	6.04 ± 4.19	0.278	0.781
UA(mmol/L)	327.97 ± 84.83	299.27 ± 97.97	1.757	0.081
Cr(μmol/L)	78.55 ± 20.61	72.74 ± 15.76	1.813	0.072
Hcy(μmol/L)	19.02 ± 8.31	15.65 ± 5.76	2.712	0.008
BMI	24.19 ± 3.10	21.81 ± 2.60	4.658	<0.001
SpO ₂ (%)	90.81 ± 3.15	89.93 ± 2.21	1.799	0.075

表 3 两组 MTHFR A1289C 基因型和等基因频率分布比较 [频数(%)]

组别	例数	基因型			等位基因型	
		AA	AC	CC	A	C
EH 组	60	34(56.67)	23(38.33)	3(5.00)	91(75.83)	29(24.17)
非 EH 组	75	46(61.33)	23(30.67)	6(8.00)	115(76.67)	35(23.33)
χ^2 值		1.148			0.026	
<i>P</i> 值		0.563			0.873	

表 4 两组 AA 基因型与 AC + CC 基因型频率分布比较 [频数(%)]

组别	例数	基因型	
		AA	AC + CC
EH 组	60	34(56.67)	26(43.33)
非 EH 组	75	46(61.33)	29(38.67)
χ^2 值		0.301	
<i>P</i> 值		0.584	

表 5 两组基因型频率分布的 Hardy-Weinberg 平衡检验结果

组别	例数	基因型[实际频数(理论频数)]			H-W 平衡检验	
		AA	AC	CC	χ^2 值	<i>P</i> 值
EH 组	60	34(34.50)	23(22.00)	3(3.50)	0.533	>0.05
非 EH 组	75	46(44.09)	23(26.83)	6(4.08)	1.478	>0.05

表6 EH危险因素的多因素二元 Logistic 回归

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
HHcy	0.449	0.570	0.621	0.431	1.567	0.513 ~ 4.788
高脂血症	0.067	0.424	0.025	0.875	1.069	0.466 ~ 2.453
高BMI	1.969	0.457	18.576	<0.001	7.160	2.925 ~ 17.527

3 讨论

由于藏族人群高脂、高热量、高钠的饮食习惯,加上高原地区缺氧状态下儿茶酚胺的增多,气候寒冷等因素,藏族的EH患病率较高^[14],且藏族人群的血浆Hcy水平显著高于汉族^[15]。目前部分研究表明,EH患者的Hcy水平显著高于非EH组,参与Hcy代谢的MTHFR A1298C基因突变可以引起Hcy水平的提高,且CC基因型增高EH的风险。但是,各研究结论却不一致。Markan等^[6]研究示,Hcy和EH的发病显著相关($OR = 17.12, 95\% CI: 17.12 \sim 36.8$),携带MTHFR A1298C等位基因的人群患EH的风险增加($OR = 2.6, 95\% CI: 1.55 \sim 4.40$)。然而,Han、Wu等^[16-17]研究显示,MTHFR A1298C多态性与EH风险无明显关联。鉴于有研究调查MTHFR C677T^[18]和A1298C多态性与EH的关系引发争议,一项纳入114项流行病学研究的荟萃分析表明,MTHFR基因C677T而非A1298C多态性可能与EH相关,MTHFR A1298C多态性可能与EH无关,尤其在东亚和高加索人^[19]。

本研究结果示,EH组的Hcy水平高于非EH组,且差异有统计学意义,故Hcy高水平可能是EH的危险因素,但对EH可能的危险因素进行Logistic分析,发现在控制高脂血症、肥胖(高BMI)等混杂因素后,HHcy并不是EH的独立危险因素,高BMI仍是EH的危险因素,说明高血压是多因素共同相互作用的结果。EH组和非EH组的MTHFR A1298C各基因型和等位基因频率分布差异无统计学意义,表明MTHFR A1298C基因多态性可能与EH无关。EH和非EH对象三种基因型AA、AC、CC的Hcy水平无统计学差异,提示该基因多态性可能不引起Hcy水平的明显变化,也可能是藏族普遍较高的Hcy水平掩盖了基因多态性引起的差异,这与国外的研究一致^[17,19]。

综上所述,青海藏族EH患者的Hcy水平显著高于非EH人群,但高Hcy可能并不是EH的独立危险因素,MTHFR A1298C基因突变并不能引起Hcy水平增高,且可能与EH无关。再次说明EH是多因素和多基因相互作用的疾病。也可能因为藏族作为一个相对孤立的群体,其独特的饮食环境,导致藏族人

群普遍较高的Hcy水平,可能掩盖了MTHFR A1298C基因多态性引起的差异。Kotwal等^[20]结果表明,高海拔人群的Hcy显著较高,故藏族人群长期的高海拔居住,为了适应低氧环境,机体可能通过增加Hcy上调低氧适应相关的一氧化氮合酶(NOS)的表达^[21-22],因而其Hcy水平相对较高。下一步笔者将扩大样本量,增加可能与EH相关的位点,并探讨海拔与Hcy水平的关联性。

参考文献

- [1] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1 479 population-based measurement studies with 19.1 million participants[J]. Lancet, 2017, 389(10064): 37-55.
- [2] Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A, et al. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001[J]. Lancet, 2008, 371(9623): 1513-1518.
- [3] Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension[J]. Lancet, 2007, 370(9587): 591-603.
- [4] Tanira MO, Al Balushi KA. Genetic variations related to hypertension: a review[J]. J Hum Hypertens, 2005, 19(1): 7-19.
- [5] Padmanabhan S, Newton-Cheh C, Dominiczak AF. Genetic basis of blood pressure and hypertension[J]. Trends Genet, 2012, 28(8): 397-408.
- [6] Markan S, Sachdeva M, Sehrawat BS, et al. MTHFR 677 CT/MTHFR 1298 CC genotypes are associated with increased risk of hypertension in Indians[J]. Mol Cell Biochem, 2007, 302(1/2): 125-131.
- [7] Sen U, Tyagi SC. Homocysteine and hypertension in diabetes: does PPARgamma have a regulatory role? [J]. PPAR Res, 2010, 2010: 806538.
- [8] Kim HN, Lee IK, Kim YK, et al. Association between folate-metabolizing pathway polymorphism and non-Hodgkin lymphoma[J]. Br J Haematol, 2008, 140(3): 287-294.
- [9] Yang BY, Liu YY, Li YF, et al. Geographical distribution of MTHFR C677T, A1298C and MTRR A66G gene polymorphisms in China: findings from 15 357 adults of Han nationality[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e57917.
- [10] 刘力生. 中国高血压防治指南2010[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8): 701-743.
- [11] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937-953.
- [12] 胡大一, 郭艺芳. 2010年美国心脏协会/美国卒中协会卒中一级预防指南要点介绍[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(4): 301-304.
- [13] 曹佳莉, 卢新政. 2013年美国心脏协会/美国心脏病学院/美国肥胖学会关于成人超重与肥胖管理指南解读[J]. 中华高血压杂志, 2014, 22(9): 813-816.

(下转第885页)

- ority trial with a parallel HER2⁻ negative cohort[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(6):640-647.
- [6] Fayanju OM, Ren Y, Thomas SM, et al. The clinical significance of breast-only and node-only pathologic complete response (pCR) after neoadjuvant chemotherapy (NACT): a review of 20,000 breast cancer patients in the national cancer data base (NCDB)[J]. *Ann Surg*, 2018, 268(4):591-601.
- [7] Jacquet E, Lardy-Cléaud A, Pistilli B, et al. Endocrine therapy or chemotherapy as first-line therapy in hormone receptor-positive HER2⁻ negative metastatic breast cancer patients[J]. *Eur J Cancer*, 2018, 95:93-101.
- [8] Gentile LF, Plitas G, Zabor EC, et al. Tumor biology predicts pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients presenting with locally advanced breast cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(13):3896-3902.
- [9] Jeruss JS, Mittendorf EA, Tucker SL, et al. Combined use of clinical and pathologic staging variables to define outcomes for breast cancer patients treated with neoadjuvant therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(2):246-252.
- [10] 洪欢, 吴军, 阿力比亚提·艾尼. 乳腺癌新辅助化疗的疗效及影响因素分析[J]. *实用肿瘤杂志*, 2020, 35(1):42-47.
- [11] 仇爱峰, 苗志龙, 葛国侃, 等. 蒽环联合或序贯紫杉类不同给药间期对 Luminal B 型乳腺癌新辅助化疗疗效的影响[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(44):3466-3470.
- [12] Yi M, Huo L, Koenig KB, et al. Which threshold for ER positivity? A retrospective study based on 9639 patients[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(5):1004-1011.
- [13] Schonk DM, Kuijpers HJ, van Drunen E, et al. Assignment of the gene(s) involved in the expression of the proliferation-related Ki-67 antigen to human chromosome 10[J]. *Hum Genet*, 1989, 83(3):297-299.
- [14] 桑蝶, 王佳玉, 袁芃, 等. Ki-67 与乳腺癌临床病理特征及新辅助化疗疗效的相关性[J]. *癌症进展*, 2015, 13(3):291-297.
- [15] 姬瑶, 刘君, 杨艳芳, 等. 158 例乳腺癌新辅助化疗疗效与 Ki-67 截断值的相关分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(11):547-551.
- [16] 王新昭, 左文述, 刘琪, 等. 2013 年 St Gallen 乳腺癌会议国际专家共识荟萃[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(23):1859-1864.
- [17] 仇玮, 赖米林, 杨时鸿, 等. Luminal B 型乳腺癌新辅助化疗效果与影响因素分析[J]. *广东医学*, 2017, 38(22):3426-3429, 3432.
- [18] 邵志敏, 江泽飞, 李俊杰, 等. 中国乳腺癌新辅助治疗专家共识(2019年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2019, 29(5):390-400.
- [19] 芦洁, 李涌涛, 欧江华. 乳腺癌分子分型与新辅助化疗疗效关联性分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27(3):215-219.

收稿日期:2020-11-04 修回日期:2020-12-31 编辑:石嘉莹

(上接第 880 页)

- [14] 扎西平措, 黄贵文, 胡学军, 等. 拉萨市区藏族中老年人高血压患病率调查[J]. *中华心血管病杂志*, 2003, 31(10):778-781.
- [15] 刘毓刚, 吴丽娟, 石泉贵, 等. 西南地区各族人群血清同型半胱氨酸水平分析及参考范围的建立[J]. *标记免疫分析与临床*, 2016, 23(8):862-866.
- [16] Han IB, Kim OJ, Ahn JY, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR 677C > T and 1298A > C) polymorphisms and haplotypes with silent brain infarction and homocysteine levels in a Korean population[J]. *Yonsei Med J*, 2010, 51(2):253-260.
- [17] Wu YL, Hu CY, Lu SS, et al. Association between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T/A1298C polymorphisms and essential hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. *Metabolism*, 2014, 63(12):1503-1511.
- [18] 徐炳欣, 赵艳, 项广宇, 等. MTHFR C677T 基因突变对脑梗死患者叶酸降低同型半胱氨酸治疗的影响[J]. *中国临床研究*, 2019, 32(9):1215-1218.
- [19] Yang BY, Fan SJ, Zhi XY, et al. Associations of MTHFR gene polymorphisms with hypertension and hypertension in pregnancy: a meta-analysis from 114 studies with 15 411 cases and 21 970 controls[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2):e87497.
- [20] Kotwal J, Kotwal A, Bhalla S, et al. Effectiveness of homocysteine lowering vitamins in prevention of thrombotic tendency at high altitude area: a randomized field trial[J]. *Thromb Res*, 2015, 136(4):758-762.
- [21] 项志兵, 汪卫东, 张莉芬, 等. 银杏叶胶囊对高同型半胱氨酸血症血管内皮细胞凋亡干预的实验研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(9):1099-1104.
- [22] Wang P, Ha AY, Kidd KK, et al. A variant of the endothelial nitric oxide synthase gene (NOS3) associated with AMS susceptibility is less common in the Quechua, a high altitude Native population[J]. *High Alt Med Biol*, 2010, 11(1):27-30.

收稿日期:2021-01-13 修回日期:2021-03-22 编辑:石嘉莹