

## · 临床研究 ·

# 联合检测MTHFR基因多态性及血清同型半胱氨酸水平在下肢髂股动脉硬化闭塞症中的应用

郑祥坚 石伟忠 李敏 谢尚尚 林德永 李春孟

**[摘要]** 目的 探讨联合检测MTHFR基因多态性、血清同型半胱氨酸(Hcy)水平在下肢髂股动脉硬化闭塞症的应用价值。方法 选择下肢髂股动脉硬化闭塞症患者92例为病例组和同期住院患者80例为对照组,收集年龄、性别和体重指数等临床资料,统计血清总胆固醇、糖化血红蛋白、低密度脂蛋白、D-二聚体、纤维蛋白原及血清Hcy等数据,并应用焦磷酸测序技术进行MTHFR C677T基因多态性的分析。比较两组MTHFR C677T基因多态性和血清Hcy水平的差异及联系。结果 病例组纤维蛋白原、D-二聚体、肌酐、糖化血红蛋白和Hcy均明显高于对照组,差异均有统计学意义( $Z$ 分别=3.70、4.99、4.90、2.80、2.76,  $P$ 均 $<0.05$ )。病例组中MTHFR C677T基因多态性CC型的分布频率低于对照组( $\chi^2=4.07, P<0.05$ ),而TT型高于对照组( $\chi^2=3.85, P<0.05$ ),两组CT型分布频率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.81, P>0.05$ )。病例组等位基因的分布频率与对照组比较,差异有统计学意义( $\chi^2=2.37, P<0.05$ )。病例组TT基因型血清Hcy均明显高于本组CC、CT基因型,且明显高于对照组,差异均有统计学意义( $Z$ 分别=2.50、2.10、2.11,  $P$ 均 $<0.05$ )。结论 MTHFR C677T基因多态性中TT基因型及血清高Hcy水平是下肢髂股动脉硬化闭塞症形成的重要危险因素。联合检测可以提高早期下肢髂股动脉硬化闭塞症的诊断阳性率并早期预防。

**[关键词]** 下肢髂股动脉硬化闭塞症; 同型半胱氨酸; MTHFR基因多态性

**Application of combined detection of MTHFR gene polymorphism and serum homocysteine levels in patients with lower limb iliac and femoral artery sclerosis obliterans** ZHENG Xiangjian, SHI Weizhong, LI Min, et al. Department of Vascular Surgery, Wenzhou Central Hospital, Wenzhou Panvascular Disease Management Center Laboratory, Wenzhou 325000, China.

**[Abstract]** **Objective** To explore the application value of combined detection of MTHFR gene (5,10-methylenetetrahydrofolate reductase) polymorphism and serum homocysteine levels in lower limb iliac and femoral artery atherosclerosis obliterans. **Methods** Totally 92 patients with lower limb iliac femoral artery sclerosis obliterans (case group) and 80 patients at the same period (control group) were selected to collect clinical data such as age, gender, and body mass index. Biochemical indicators such as glycosylated hemoglobin, serum total cholesterol, low-density lipoprotein, fibrinogen, D-dimer, and serum homocysteine were measured, and the MTHFR C677T gene polymorphism was analyzed using pyrophosphate sequencing technology. The differences and relationships between the MTHFR C677T gene polymorphism and serum homocysteine levels between two groups were compared. **Results** The fibrinogen, D-dimer, creatinine, glycosylated hemoglobin, and homocysteine levels in the case group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $Z=3.70, 4.99, 4.90, 2.80, 2.76, P<0.05$ ). The distribution frequency of MTHFR C677T gene polymorphism CC type in the case group was lower than that in the control group ( $\chi^2=4.07, P<0.05$ ), while TT type frequency was higher than that in the control group ( $\chi^2=3.85, P<0.05$ ). There was no statistically significant difference in the distribution frequency of CT type between the two groups ( $\chi^2=0.81, P>0.05$ ). The distribution frequency of the allele between two groups was significantly different ( $\chi^2=2.37, P<0.05$ ). The serum homocysteine level of the

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.012.008

基金项目:温州市基础性公益科研项目(Y20220712)

作者单位:325000 浙江温州,温州市中心医院血管外科,温州市泛血管疾病管理中心实验室(郑祥坚、谢尚尚、林德永、李春孟),放射影像科(石伟忠),妇产科(李敏)

通讯作者:李春孟, Email:Gavin19881216@163.com

TT genotype in the case group was significantly higher than that of the CC and CT genotypes in the control group, and the differences were statistically significant ( $Z=2.50, 2.10, 2.11, P<0.05$ ). **Conclusion** The TT genotype in MTHFR C677T gene polymorphism and high serum Hcy levels are important risk factors for the formation of lower limb iliac and femoral artery sclerosis obliterans. Combining detecting can improve the diagnostic positive rate and early prevention of lower limb iliac and femoral artery sclerosis obliterans.

**[Key words]** arteriosclerosis obliterans of lower limb iliac and femoral arteries; homocysteine; MTHFR gene polymorphism sclerosis obliterans

下肢髂股动脉硬化闭塞症是一种因下肢髂股动脉狭窄而表现为下肢缺血以及下肢局部溃疡坏死的慢性进展性疾病<sup>[1]</sup>。据数据统计,我国老年人群发病率约10%,且具有较高的截肢率和致死率<sup>[2]</sup>。研究表明,同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平及MTHFR基因多态性在动脉硬化形成过程中扮演着重要角色<sup>[3,4]</sup>。但它们之间的作用机制及与下肢髂股动脉硬化闭塞症相关性则鲜有研究。本研究旨在探讨MTHFR C677T基因多态性与血清Hcy水平的关系,以及与下肢髂股动脉硬化闭塞症发生发展的联系,进一步了解下肢髂股动脉硬化闭塞症形成的危险因素。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择2021年1月至2023年1月因下肢髂股动脉硬化闭塞症入住温州市中心医院的92例患者(其中股浅动脉73例、髂动脉19例)为病例组,其中女性27例、男性65例;年龄40~90岁,中位年龄74.00岁,均为中国人。纳入标准为:经我院下肢动脉CTA和/或下肢动脉造影检查证实为慢性髂、股动脉狭窄和/或闭塞,且症状已影响患者生活质量,并符合2015年中华医学会血管外科分会制定的《下肢动脉硬化闭塞症诊治指南》<sup>[5]</sup>诊断标准。排除:合并需要手术干预的腹主动脉病变、膝下动脉病变者,髂股动脉急性血栓形成以及急性栓塞者。同时,随机抽取同期在本院因其他疾病住院治疗,并且性别、年龄与病例组相匹配的患者80例为对照组,其中女性33例、男性47例;年龄52~91岁,中位年龄72.00岁,均为中国人。本研究已通过温州市中心医院伦理委员会审查批准,患者均知情同意。

**1.2 MTHFR C677T基因多态性检测** 分别提取两组外周静脉血白细胞脱氧核糖核酸(DNA),使用DNA提取试剂盒(由中国长沙三济生物科技有限公司生产),采用由反应底物、待测单链、测序引

物和4种酶构成的焦磷酸测序技术(pyrosequencing)检测基因型。引物序列见表1。聚合酶链反应条件:50  $\mu$ L反应体积中,含10 $\times$ Buffer 5  $\mu$ L、3  $\mu$ L dNTPs (each 2.5 mmol/L)、2  $\mu$ L DNA模板、0.5  $\mu$ L Taq DNA聚合酶(5 U/ $\mu$ L)、1  $\mu$ L正向引物和1  $\mu$ L反向引物(10  $\mu$ mol/L)及部分无菌水,混匀上机。95  $^{\circ}$ C预变性5 min,扩增35个循环,95  $^{\circ}$ C变性30 s,60  $^{\circ}$ C退火30 s,72  $^{\circ}$ C延伸30 s,最后72  $^{\circ}$ C延伸7 min,保存于12  $^{\circ}$ C<sup>[6]</sup>。取PCR产物至焦磷酸测序仪(Pyro Mark Q24板)(由德国QIAGEN公司生产),置于80  $^{\circ}$ C温浴2 min,转移至室温冷却后,置于测序仪反应试剂盒(由中国长沙三济生物科技有限公司生产)中测序,根据测序结果呈现的A/G位点频率进行AQ分析确定基因型。碱基G的基因频率介于85%~100%,而碱基A的基因频率介于0~15%的为CC型。碱基G、A的基因频率介于35%~65%的为CT型。碱基G的基因频率介于0~15%,而碱基A的基因频率介于85%~100%的则为TT型。

表1 引物序列

引物名称	引物序列(5'→3')
MTHFR-F-Bio	TGTCATCCCTATTGGCAGGTTAC
MTHFR-R	GCCTTCACAAAGCGGAAGAAT
MTHFR-S	TGCGTGATGATGAAAT

**1.3 统计学方法** 采用SPSS 22.0软件进行数据分析,计数资料用例(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组间比较采用 $t$ 检验;非正态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用两样本Wilcoxon秩和检验;相关性采用Pearson分析。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基本资料比较见表2

由表2可见,两组在年龄、性别、体重指数、白蛋白、中性粒与淋巴细胞比值、血小板与淋巴细胞比

值、低密度脂蛋白、C反应蛋白水平比较,差异均无统计学意义( $Z=1.38, \chi^2=3.23, t$ 分别=1.23、1.37,  $Z$ 分别=0.81、0.84、1.08,  $P$ 均 $>0.05$ ), 而病例组纤维蛋白

原、D-二聚体、肌酐、糖化血红蛋白和Hcy水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义( $Z$ 分别=3.70、4.99、4.90、2.80、2.76,  $P$ 均 $<0.05$ )。

表2 两组基本资料比较

项目	病例组( $n=92$ )	对照组( $n=80$ )
年龄/岁	74.00( 69.00, 79.75)	72.00( 66.00, 79.00)
性别/男/女	65/27	47/33
体重指数/kg/m <sup>2</sup>	22.74±3.46	23.46±4.20
白蛋白/g/L	34.86±4.02	35.75±4.46
纤维蛋白原/g/L	3.69( 3.16, 4.33)*	3.19( 2.68, 3.68)
D-二聚体/ $\mu$ g/L	464.00(266.00, 925.50)*	226.00( 122.25, 327.75)
中性粒与淋巴细胞比值	2.66( 2.12, 3.72)	2.71( 1.93, 4.94)
血小板与淋巴细胞比值	133.33( 91.73, 218.92)	125.32( 95.44, 178.67)
肌酐/ $\mu$ mol/L	81.00( 66.00, 109.75)*	65.50( 55.00, 79.00)
低密度脂蛋白/mmol/L	2.36( 1.92, 3.39)	2.78( 2.01, 3.68)
糖化血红蛋白/%	7.65( 6.35, 9.25)*	6.30( 6.00, 7.33)
C反应蛋白/mg/L	4.20( 1.80, 10.80)	5.15( 1.78, 16.30)
Hcy/ $\mu$ mol/L	13.20( 11.73, 17.05)*	12.65( 10.93, 16.05)

注: \*: 与对照组比较,  $P < 0.05$ 。

## 2.2 两组 MTHFR 基因的第 677 位点 C/T 携带频率 分布见表 3

表3 两组 MTHFR 基因的第 677 位点 C/T 携带频率分布/例(%)

组别	$n$	基因型频率			等位基因频率	
		CC	CT	TT	C	T
病例组	92	32(34.80)*	49(53.30)	11(11.90)*	113(61.40)	71(38.60)
对照组	80	41(51.30)	36(45.00)	3( 3.70)	117(73.10)	43(26.90)

注: \*: 与对照组比较,  $P < 0.05$ 。

由表3可见,病例组中MTHFR C677T基因多态性CC型的分布频率低于对照组( $\chi^2=4.07, P < 0.05$ ), 而TT型高于对照组( $\chi^2=3.85, P < 0.05$ ), 两组CT型分布频率比较,差异无统计学意义( $\chi^2=0.81, P > 0.05$ )。病例组等位基因的分布频率与对照组比较,差异有统计学意义( $\chi^2=2.37, P < 0.05$ )。

## 2.3 不同 MTHFR C677T 基因型血清 Hcy 水平比较 见表 4

由表4可见,TT基因型,病例组的血清Hcy水平高于对照组( $Z=2.11, P < 0.05$ )。其他基因型,两组的血清Hcy水平比较,差异无统计学意义( $Z$ 分别=0.24、0.96,  $P$ 均 $>0.05$ )。病例组TT基因型Hcy水平均明显高于本组CC、CT基因型,差异有统计学意义( $Z$ 分别=2.50、2.10,  $P$ 均 $<0.05$ )。

表4 两组不同 MTHFR C677T 基因型血清 Hcy 水平比较/ $\mu$ mol/L

基因型	病例组	对照组
CC	13.15(11.05, 19.05)	12.30( 9.60, 15.80)
CT	13.60(12.05, 18.10)	14.00(10.10, 16.50)
TT	22.00(16.80, 25.80)*# <sup>△</sup>	16.20(14.20, 17.35)

注: \*: 与本组CC基因型比较,  $P < 0.05$ ; #: 与本组CT基因型比较,  $P < 0.05$ ; <sup>△</sup>: 与对照组TT基因型比较,  $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

下肢动脉硬化闭塞症是目前公认的导致中老年患者截肢的重要致病原因,约占所有截肢患者的40%~60%<sup>[21]</sup>。其中又以髂股动脉硬化闭塞症最为严重,可造成严重的下肢缺血,接受手术治疗的患

者围术期也有较高的死亡率及并发症,若不能得到及时有效的治疗,截肢率可高达50%<sup>[7]</sup>。研究表明,老年、种族(非西班牙裔黑人)、男性、高纤维蛋白原血症、吸烟、高凝、高血压、糖尿病、脂质代谢异常等是下肢髂股动脉硬化闭塞症的易患因素<sup>[8]</sup>。随着血管介入器械以及技术的发展,下肢血管腔内介入手术由于其较好的治疗效果和较高的成功率,目前已成为血管外科医生首选的治疗方式<sup>[9]</sup>。然而介入治疗后狭窄闭塞发病率并不低,据统计5年狭窄闭塞率可高达30%~50%<sup>[10]</sup>。介入术后血管再狭窄的发生机制非常复杂,其病理基础可能与血管内皮损伤、血栓形成、平滑肌细胞过度增殖、新生动脉粥样硬化、炎症反应等多种因素相关<sup>[11]</sup>。

董昀等<sup>[12]</sup>指出,下肢髂股动脉硬化闭塞症患者Hcy水平升高,且随疾病严重程度加重而逐渐升高。Hcy是蛋氨酸和半胱氨酸在代谢过程中由肝脏、肌肉等产生的重要物质。当Hcy水平显著升高时可促进氧自由基的生成,引发氧化反应,对内皮细胞产生一定的毒性损伤作用,引起诸如血管内膜增厚、血管平滑肌增生、凝血及纤溶系统功能异常等,最终导致血管狭窄甚至闭塞。研究表明,具有高Hcy血症的人群发生冠心病、缺血性脑卒中的风险较正常人群高数倍<sup>[13,14]</sup>。但目前高Hcy血症对于下肢髂股动脉硬化闭塞影响的研究较少。本研究对病例组和对照组的血清Hcy水平进行比较,结果显示下肢髂股动脉硬化闭塞症患者的血清Hcy水平明显高于对照组( $P<0.05$ )。病例组TT型血清Hcy水平不管是较对照组还是较组内CC型和CT型均明显升高( $P<0.05$ )。提示高Hcy可通过介导氧自由基生成、氧化应激损伤、动脉血管硬化等机制参与下肢髂股动脉硬化闭塞症发生,同时MTHFR C667T基因多态性可通过影响Hcy水平来影响下肢髂股动脉的通畅性。

MTHFR基因处于常染色体1 p36.3,主要编码翻译N5-N10-亚甲基四氢叶酸还原酶,是Hcy代谢的关键酶<sup>[15]</sup>。赵若莲等<sup>[16]</sup>研究指出MTHFR基因存在多态性,当前已证实其多态位点有将近20种,最常见的是C677T错位突变。此突变是由MTHFR基因第4外显子的第677位核苷酸上C基因突变成T基因,包括CT基因型(杂合突变)和TT基因型(纯合突变)<sup>[17]</sup>,使得其相应密码子的编码产物由丙氨酸转换成缬氨酸,导致MTHFR酶活性中心的关键位点发生改变,从而使得MTHFR酶活性降低。Dilili

等<sup>[18]</sup>研究发现在CT基因型的人群中,MTHFR酶生物活性降低约为CC型的65%;而在TT基因型的人群中,MTHFR酶生物活性只有CC型的30%。同时,TT基因型人群的血Hcy水平显著高于CC基因型及CT基因型人群,而CT基因型人群具有轻-中度升高的血Hcy水平<sup>[19]</sup>。本研究对髂股动脉硬化闭塞症患者及正常人群MTHFR基因多态性进行分析,结果显示,两组人群C677T基因型分布具有显著差异,病例组中TT型所占比例明显高于对照组,T等位基因频率明显升高( $P<0.05$ )。同时,病例组中TT型血清Hcy水平均明显高于CC型、CT型( $P<0.05$ )。该研究结果提示TT型是下肢髂股动脉硬化闭塞症的易感基因型,T等位基因是其易感基因。

综上所述,MTHFR C677T基因多态性与下肢髂股动脉硬化闭塞症发生有关,其中TT型是易感基因型,T等位基因是易感基因,其机制之一可能是通过高Hcy血症途径损伤血管内膜,启动炎症,促进动脉粥样硬化,从而导致下肢髂股动脉硬化闭塞。因此,重视MTHFR C677T基因多态性及血清Hcy联合检测对下肢髂股动脉硬化闭塞症预防、治疗具有重要的积极意义。

#### 参考文献

- 1 Campia U, Gerhard-herman M, Piazza G, et al. Peripheral artery disease: Past, present, and future[J]. *Am J Med*, 2019, 132(10):1133-1141.
- 2 Parvar S L, Fitridge R, Dawson J, et al. Medical and lifestyle management of peripheral arterial disease[J]. *J Vasc Surg*, 2018, 68(5):1595-1606.
- 3 Bernstein JE, Savla P, Dong F, et al. Inflammatory markers and severity of intracerebral hemorrhage[J]. *Cureus*, 2018, 10(10):e3529.
- 4 Al-Achkar W, Wafa A, Ammar S, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C gene polymorphisms with recurrent pregnancy loss in syrian women[J]. *Reprod Sci*, 2017, 24:1275-1279.
- 5 中华医学会外科学分会血管外科学组. 下肢动脉硬化闭塞症诊治指南[J/CD]. *中华普通外科学文献(电子版)*, 2016, 10(1):1-18.
- 6 普隼. 阿片类药物在胃癌/肠癌患者围手术期的应用及基因学分析[D]. 上海:第二军医大学, 2017.
- 7 Londero LS, Hoegh A, Houliind K, et al. Major amputation rates in patients with peripheral arterial disease aged 50 years and over in denmark during the period 1997-

(下转第1095页)

- 胫骨中下段骨折患者术后疼痛视觉模拟评分量表评分及膝关节功能的影响[J]. 中国医学工程, 2022, 30(2): 123-125.
- 8 肖爽. 心理支持结合康复锻炼对急性脊髓炎患者生活能力与下肢肌力的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(25): 123-125.
- 9 范箏, 王海彬, 刘中凯. 术中持续静脉注射利多卡因对胸腔镜肺叶切除术患者术中麻醉用药及术后疼痛的影响[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2022, 43(3): 258-263.
- 10 张宇, 于天雷, 杨波, 等. 超声引导下连续股神经阻滞对老年膝关节置换术后血流动力学及血液流变学的影响[J]. 临床超声医学杂志, 2020, 22(2): 142-145.
- 11 陈燕, 高磊, 胡海燕, 等. 超声引导下腘窝坐骨联合隐神经阻滞在膝关节置换术后镇痛的应用[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(9): 1300-1304.
- 12 信文启, 黄俊霞, 闫增, 等. 布托啡诺联合隐神经阻滞对老年患者全膝关节置换术后康复的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2019, 39(11): 1407-1408.
- 13 高旭琴, 范俊柏, 赵小雨, 等. 超声引导下腘窝坐骨神经联合隐神经阻滞对胫腓骨骨折术后镇痛的疗效研究[J]. 西部医学, 2019, 31(11): 1704-0708.
- 14 夏林智, 雷震, 杨晶晶, 等. 收肌管隐神经阻滞麻醉在单侧全膝关节置换术老年患者中的应用效果[J]. 广西医学, 2022, 44(12): 1328-1331.
- 15 王春光, 郭小雨, 张志强, 等. 股三角与收肌管入路隐神经阻滞用于膝关节置换术病人术后镇痛效果的比较[J]. 中华麻醉学杂志, 2019, 39(8): 923-956.
- 16 芦海燕, 孟根其其格, 金月, 等. 超声引导联合神经刺激隐神经阻滞干预全膝关节置换术后患者的效果[J]. 中国介入影像与治疗学, 2020, 17(3): 167-171.
- 17 张佳伟, 刘攀, 张增强. 超声引导大腿远端入路隐神经阻滞在膝关节镜手术中的应用[J]. 广东医学, 2021, 42(1): 111-114.
- 18 张成栋, 刘群, 江海滨, 等. 超声引导下连续隐神经阻滞用于老年患者全身麻醉下单侧全膝关节置换术超前镇痛的效果观察[J]. 中国医师进修杂志, 2021, 44(10): 939-943.
- (收稿日期 2024-05-27)  
(本文编辑 葛芳君)

(上接第 1086 页)

- 2014 and their relationship with demographics, risk factors, and vascular services[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2019, 58(5): 729-737.
- 8 闫振成, 李英莎, 赵志钢, 等. 下肢动脉硬化闭塞症介入治疗远期疗效随访及危险因素研究[J]. 中国循环杂志, 2013(增刊1): 130.
- 9 叶志东, 张建彬. 下肢动脉硬化闭塞症腔内治疗热点话题[J]. 中华血管外科杂志, 2023, 8(3): 253-256.
- 10 Schul MW, Schloerke B, Gomes GM. The refluxing anterior accessory saphenous vein demonstrates similar clinical severity when compared to the refluxing great saphenous vein[J]. Phlebology, 2016, 31(9): 654-659.
- 11 张承圣, 谢锐, 文飞. 下肢动脉粥样硬化闭塞支架术后再狭窄研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(5): 525-530.
- 12 董昀, 胡欣, 莫子韶. 血清 Hcy 和 RBP4 水平与 2 型糖尿病下肢动脉病变的相关性研究[J]. 慢性病学杂志, 2017, 18(9): 989-991.
- 13 王小华, 王伟, 张妮. 血清脂蛋白(a)、尿酸及血浆同型半胱氨酸水平与冠心病、脑梗死的相关性分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(16): 2408-2411.
- 14 He Y, Li Y, Chen Y, et al. Homocysteine level and risk of different stroke types: A meta-analysis of prospective observational studies[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2014, 24(11): 1158-1165.
- 15 李娟, 喻明. MTHFR 基因多态性及 Hcy 与颈动脉粥样硬化相关性研究进展[J]. 海南医学, 2022, 33(19): 2573-2577.
- 16 赵若莲, 普菊华, 王玉明. MTHFR 基因多态性与心血管疾病的研究进展[J]. 医学检验与临床, 2021, 32(6): 42-45.
- 17 Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methylenetetrahydro folate reductase[J]. Nat Genet, 1995, 10(1): 111-113.
- 18 Dilli D, Fettah N, Cinar HG, et al. Axillary artery thrombosis in a newborn homozygous for methylenetetrahydrofolate reductase (A1298C) mutation and heterozygous for factor V Leiden (G506A) mutation[J]. Genet Couns, 2016, 27(1): 87-89.
- 19 程丹, 袁红. MTHFR C677T 基因多态性及血浆 Hcy 水平与动脉硬化的相关性[J]. 海南医学, 2020, 31(12): 1510-1513.
- (收稿日期 2024-01-24)  
(本文编辑 葛芳君)