

· 论著 ·

亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 位点基因多态性对采用叶酸联合维生素 B₁₂ 治疗的老年 H 型高血压患者的影响研究

张翠, 司君增, 郑立峰

【摘要】 目的 探讨亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) C677T 位点基因多态性对采用叶酸联合维生素 B₁₂ 治疗的老年 H 型高血压患者的影响。方法 选取 2015 年 9 月—2017 年 9 月莱芜市人民医院收治的老年 H 型高血压患者 146 例, 均在常规降压治疗基础上采用叶酸联合维生素 B₁₂ 连续治疗 4 个月。采用聚合酶链反应 (PCR) - 芯片杂交法检测 MTHFR C677T 位点基因多态性, 比较不同基因型患者高血压分级, 治疗前后血浆同型半胱氨酸 (Hcy) 水平、颈动脉粥样硬化斑块积分及不稳定斑块检出率。结果 146 例患者中 CC 基因型 26 例 (占 17.8%), CT 基因型 46 例 (占 31.5%), TT 基因型 74 例 (占 50.7%)。不同基因型患者高血压分级比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗前、后 TT 基因型患者血浆 Hcy 水平高于 CC 基因型、CT 基因型 ($P<0.05$)。治疗后 CC 基因型、CT 基因型患者血浆 Hcy 水平低于治疗前 ($P<0.05$)。治疗前、后 TT 基因型患者颈动脉粥样硬化斑块积分高于 CC 基因型、CT 基因型, CT 基因型患者颈动脉粥样硬化斑块积分高于 CC 基因型 ($P<0.05$)。治疗后 CC 基因型、CT 基因型患者颈动脉粥样硬化斑块积分低于治疗前 ($P<0.05$)。治疗前、后不同基因型患者颈动脉不稳定斑块检出率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论 叶酸联合维生素 B₁₂ 降低老年 H 型高血压患者血浆 Hcy 水平、颈动脉粥样硬化斑块积分效果与 MTHFR C677T 位点基因多态性有关, 其中 TT 基因型患者的降低效果不如 CC 基因型、CT 基因型, 临床应当考虑遗传因素和基因多态性。

【关键词】 高血压; 高半胱氨酸; 亚甲基四氢叶酸还原酶; 基因型; 斑块, 动脉粥样硬化

【中图分类号】 R 544.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.06.007

张翠, 司君增, 郑立峰. 亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 位点基因多态性对采用叶酸联合维生素 B₁₂ 治疗的老年 H 型高血压患者的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (6): 27-30. [www.syxnf.net]

ZHANG C, SI J Z, ZHENG L F. Impact of MTHFR C677T site gene polymorphism on elderly H-type hypertension patients treated by folic acid combined with vitamin B₁₂ [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (6): 27-30.

Impact of MTHFR C677T Site Gene Polymorphism on Elderly H-type Hypertension Patients Treated by Folic Acid Combined with Vitamin B₁₂

ZHANG Cui, SI Jun-zeng, ZHENG Li-feng

Department of Neurology, the People's Hospital of Laiwu, Laiwu 271100, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the impact of MTHFR C677T site gene polymorphism on elderly H-type hypertension patients treated by folic acid combined with vitamin B₁₂. **Methods** A total of 146 elderly H-type hypertension patients were selected in the People's Hospital of Laiwu from September 2015 to September 2017, all of them were treated by folic acid combined with vitamin B₁₂ based on routine antihypertensive therapy for 4 months. PCR-chip hybridization method was used to detect the MTHFR C677T site gene polymorphism, hypertension grade, plasma Hcy level, carotid atherosclerotic plaque score and detection rate of unstable plaque before and after treatment were compared between the two groups. **Results** Of the 146 patients, 26 cases (accounting for 17.8%) were CC genotype, 46 cases (accounting for 31.5%) were CT genotype, 74 cases (accounting for 50.7%) were TT genotype. No statistically significant differences of hypertension grade was found in patients with different genotypes ($P>0.05$). Plasma Hcy level in patients with TT genotype was statistically significantly higher than that in patients with CC genotype or CT genotype before and after treatment, respectively ($P<0.05$). After treatment, the plasma Hcy level of CC genotype and CT genotype were lower than that before treatment ($P<0.05$). Before and after treatment, carotid atherosclerotic plaque score in patients with TT genotype was statistically significantly higher than that in patients with CC genotype or CT genotype, respectively, meanwhile carotid atherosclerotic plaque score in patients with CT genotype was statistically significantly higher than that in patients with CC genotype, respectively ($P<0.05$). After treatment, the carotid atherosclerotic plaque score of CC genotype and CT genotype were lower than that before treatment ($P<0.05$). No statistically significant differences of detection rate of unstable plaque was found in patients with different genotypes before or after treatment ($P>0.05$). **Conclusion** Folic acid combined with vitamin B₁₂ can effectively reduce the plasma Hcy level and carotid

atherosclerotic plaque score in elderly H-type hypertension patients and is related to MTHFR C677T genotype, but the reducing effect in patients with TT genotype (MTHFR C677T site) is not as good as in patients with CC genotype or CT genotype, so we should think about genetic factor and gene polymorphism.

【Key words】 Hypertension; Homocysteine; Methylene tetrahydrofolate reductase; Genotype; Plaque, atherosclerotic

近年来,随着人们物质生活水平提高,我国高血压发病率呈现逐年升高趋势^[1]。临床上将伴有血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平>10 μmol/L的原发性高血压定义为H型高血压^[2],而血浆Hcy水平升高会增加动脉粥样硬化事件发生风险,口服叶酸联合维生素B₁₂可有效降低血浆Hcy水平^[3]。血浆Hcy水平的影响因素分为遗传因素和环境因素,亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)是Hcy代谢的关键酶之一,其C677T位点基因突变可导致MTHFR活性降低及血浆Hcy水平升高^[4]。本研究旨在探讨MTHFR C677T位点基因多态性对采用叶酸联合维生素B₁₂治疗的老年H型高血压患者的影响,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2015年9月—2017年9月莱芜市人民医院收治的老年H型高血压患者146例,其中男87例,女59例;年龄61~86岁,平均年龄(74.5±13.1)岁;血浆Hcy水平>10 μmol/L;收缩压>140 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)和/或舒张压>90 mm Hg^[5]。排除标准:(1)伴有恶性肿瘤、肝肾衰竭及感染性疾病者;(2)伴有认知障碍、精神异常、心理问题者;(3)近3个月内服用过对血浆Hcy水平有影响的药物(维生素B₁₂和叶酸除外)者。所有患者未服用降压药时测量上臂血压,重复3次,并根据《中国高血压防治指南2010》^[6]进行高血压分级,其中1级44例,2级42例,3级60例。本研究经莱芜市人民医院伦理委员会审核批准,所有患者及其家属知情并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 所有患者参照《中国高血压防治指南2010》^[6]进行常规降压治疗,同时口服叶酸(湖北武当生物制药有限公司生产,生产批号:050901)联合维生素B₁₂(成都瑞芬思生物科技有限公司生产,生产批号:150801),均为5 mg/d;共连续治疗4个月。

1.3 MTHFR C677T位点基因多态性检测方法 采集所有患者外周静脉血3 ml,参照DNA提取试剂盒(南京建成生物科技有限公司)说明书提取DNA;采用梯度聚合酶链反应(PCR)仪(Bio-Rad)对提取的DNA进行扩增,反应条件:95℃预变性10 min,95℃变性30 s,50℃退火30 s,70℃延伸1 min,40个循环,最后70℃延伸10 min;取PCR扩增产物并置于全自动杂交仪上进行杂交反应,采用生物芯片识读仪读取基因芯

片数据,采用基因芯片分析软件分析MTHFR C677T位点基因多态性。

1.4 观察指标 比较不同基因型患者高血压分级,治疗前后血浆Hcy水平、颈动脉粥样硬化斑块积分及不稳定斑块检出率。血浆Hcy水平检测方法:分别于治疗前、后采集所有患者空腹外周静脉血3 ml,2 000 r/min离心5 min,分离血浆并放置-20℃冰箱中保存;采用全自动生化分析仪检测血浆Hcy水平,试剂盒购自南京建成生物科技有限公司。颈动脉超声检查:所有患者分别于治疗前、后进行颈动脉超声检查,斑块呈低回声或回声不均质定义为不稳定斑块,斑块呈强回声则定义为稳定斑块;颈动脉粥样硬化斑块积分采用Crouse积分,即两侧颈动脉每个斑块最大厚度之和,颈动脉粥样硬化斑块积分越高提示斑块稳定性越差。

1.5 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行数据分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD-*t*检验;计数资料分析采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高血压分级 146例患者中CC基因型26例(占17.8%),CT基因型46例(占31.5%),TT基因型74例(占50.7%)。不同基因型患者高血压分级比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.641, P > 0.05$,见表1)。

表1 不同基因型患者高血压分级比较[n(%)]

Table 1 Comparison of hypertension grade in patients with different genotypes

基因型	例数	1级	2级	3级
CC基因型	26	8 (30.8)	7 (26.9)	11 (42.3)
CT基因型	46	17 (37.0)	14 (30.4)	15 (32.6)
TT基因型	74	19 (25.7)	21 (28.4)	34 (45.9)

2.2 血浆Hcy水平 治疗前、后不同基因型患者血浆Hcy水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗前、后TT基因型患者血浆Hcy水平高于CC基因型、CT基因型,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后CC基因型、CT基因型患者血浆Hcy水平低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$,见表2)。

2.3 颈动脉粥样硬化斑块积分 治疗前、后不同基因型患者颈动脉粥样硬化斑块积分比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗前、后TT基因型患者颈动脉粥样

硬化斑块积分高于 CC 基因型、CT 基因型, CT 基因型患者颈动脉粥样硬化斑块积分高于 CC 基因型, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后 CC 基因型、CT 基因型患者颈动脉粥样硬化斑块积分低于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗前、后不同基因型患者颈动脉不稳定斑块检出率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 3)。

表 2 不同基因型患者治疗前后血浆 Hcy 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)
Table 2 Comparison of plasma Hcy level in patients with different genotypes before and after treatment

基因型	例数	治疗前	治疗后
CC 基因型	26	23.19 \pm 4.21 ^a	15.28 \pm 4.42 ^{ab}
CT 基因型	46	24.38 \pm 5.28 ^a	16.38 \pm 3.58 ^{ab}
TT 基因型	74	30.18 \pm 5.39	28.62 \pm 6.91
F 值		26.96	91.88
P 值		<0.01	<0.01

注: 与 TT 基因型比较, ^a $P < 0.05$; 与治疗前比较, ^b $P < 0.05$

表 3 不同基因型患者治疗前后颈动脉粥样硬化斑块积分及不稳定斑块检出率比较

Table 3 Comparison of carotid atherosclerotic plaque score and detection rate of unstable plaque before and after treatment

基因型	例数	颈动脉粥样硬化斑块积分 ($\bar{x} \pm s$, 分)		颈动脉不稳定斑块 [n (%)]	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CC 基因型	26	5.29 \pm 1.94	4.81 \pm 1.90 ^f	18 (69.2)	16 (61.5)
CT 基因型	46	5.82 \pm 2.08 ^a	4.58 \pm 2.01 ^{ac}	32 (69.6)	29 (63.0)
TT 基因型	74	7.14 \pm 3.61 ^{ab}	6.81 \pm 2.88 ^{ab}	56 (78.9)	53 (74.6)
F (χ^2) 值		7.25	13.78	0.71 ^d	1.39 ^d
P 值		<0.01	<0.01	>0.05	>0.05

注: 与 CC 基因型比较, ^a $P < 0.05$; 与 CT 基因型比较, ^b $P < 0.05$; 与治疗前比较, ^c $P < 0.05$; ^d为 χ^2 值

3 讨论

研究表明, 我国高血压患者近 80% 存在血浆 Hcy 水平不同程度升高^[7], 且血浆 Hcy 水平与高血压分级、动脉粥样硬化事件发生率呈正相关^[8], 血浆 Hcy 水平可能是颈动脉粥样硬化的独立危险因素^[9]。MTHFR 是 Hcy 代谢的关键酶, 其 C677T 位点基因由 C 向 T 突变可引起 MTHFR 活性降低^[10], 携带 TT 基因型者 MTHFR 活性明显降低, 仅为携带 CC 基因型者的一半, 而携带 CT 基因型者 MTHFR 活性虽然有所降低, 但与携带 TT 基因型者相比降低幅度较小^[11]。MTHFR 活性降低可抑制 Hcy 甲基化, 继而造成血浆 Hcy 水平升高。

有学者对 167 例缺血性脑卒中患者 MTHFR C677T 位点基因多态性进行分析发现, MTHFR C677T 位点 TT 基因型占 34.7%^[12]; 对 248 例伴血浆 Hcy 水平 $> 21.35 \mu\text{mol/L}$ 的急性冠脉综合征患者分析发现, MTHFR C677T 位点 TT 基因型占 67.7%^[13]。本研究 146 例老年

H 型高血压患者中 CC 基因型占 17.8%, CT 基因型占 31.5%, TT 基因型占 50.7%, 与上述研究报道结果相符, 提示老年 H 型高血压患者 MTHFR C677T 位点 TT 基因型所占比例较高, 有可能是导致 H 型高血压及血浆 Hcy 水平升高的原因之一。

大量临床研究表明, 体内叶酸、维生素 B₁₂ 含量与血浆 Hcy 水平呈负相关^[14-16], 其中维生素 B₁₂ 是蛋氨酸合成酶的辅酶之一, 在一定程度上可促进体内 Hcy 向蛋氨酸方向转化, 但易受叶酸含量影响, 叶酸含量降低会抑制 Hcy 向蛋氨酸转化, 增加 Hcy 在体内的蓄积^[17-18], 而补充外源性叶酸、维生素 B₁₂ 可有效降低血浆 Hcy 水平。樊敬峰等^[19] 研究发现, 口服维生素 B₁₂ 可有效降低 H 型高血压患者血浆 Hcy 水平; 一项 Meta 分析结果显示, 中国人群中携带 MTHFR C677T 位点 TT 基因型者血浆 Hcy 水平高于携带 CC、CT 基因型者, 叶酸含量低于携带 CC、CT 基因型者; 补充外源性叶酸后血浆 Hcy 水平降低, 其中携带 MTHFR C677T 位点 TT 基因型者叶酸含量升高程度、血浆 Hcy 水平降低程度均低于携带 CC、CT 基因型者^[20], 提示 MTHFR C677T 位点为 TT 基因型者补充外源性叶酸的反应较差。本研究结果显示, 治疗后 CC 基因型、CT 基因型患者血浆 Hcy 水平低于治疗前, 且治疗前、后 TT 型患者血浆 Hcy 水平高于 CC 基因型、CT 基因型, 与上述研究结果基本一致, 提示叶酸联合维生素 B₁₂ 可有效降低老年 H 型高血压患者血浆 Hcy 水平, 但在一定程度上受 C677T 位点基因多态性影响, TT 基因型患者血浆 Hcy 水平降低效果不如 CC 基因型、CT 基因型患者。

CAI 等^[21] 研究发现, MTHFR C677T 位点基因由 C 向 T 突变会诱导 Hcy 损伤血管; 吴庆庆等^[22] 研究发现, MTHFR C677T 位点 TT 基因型老年高血压患者颈动脉粥样硬化斑块检出率较高, 提示 MTHFR C677T 位点基因突变可能是导致动脉粥样硬化事件的遗传因素。目前, 国内外关于叶酸联合维生素 B₁₂ 改善老年 H 型高血压患者颈动脉粥样硬化斑块的研究报道较少^[23], 本研究结果显示, 治疗前、后 TT 基因型患者颈动脉粥样硬化斑块积分高于 CC 基因型、CT 基因型, CT 基因型患者颈动脉粥样硬化斑块积分高于 CC 基因型, 治疗后 CC 基因型、CT 基因型患者颈动脉粥样硬化斑块积分低于治疗前, 而治疗前、后不同基因型患者颈动脉不稳定斑块检出率间无差异, 提示叶酸联合维生素 B₁₂ 降低老年 H 型高血压患者颈动脉粥样硬化斑块积分, 但在一定程度上受 MTHFR C677T 位点基因多态性影响, TT 基因型患者颈动脉粥样硬化斑块积分降低效果不如 CC、CT 基因型患者。

综上所述, 叶酸联合维生素 B₁₂ 降低老年 H 型高血压患者血浆 Hcy 水平、颈动脉粥样硬化斑块积分的效果

与 MTHFR C677T 位点基因多态性有关, 其中 TT 基因型患者的降低效果不如 CC 基因型、CT 基因型, 临床应当考虑遗传因素和基因多态性, 尽可能实现个体化、早期干预, 减少高同型半胱氨酸血症所致心脑血管并发症的发生; 但本研究样本量较小、基因位点单一, 结果结论仍需进一步扩大样本量、增加基因点深入研究, 为实现老年 H 型高血压患者的个体化治疗及精准治疗提供参考。

作者贡献: 张翠进行试验设计与实施、资料收集整理、负责撰写论文并对文章负责; 司君增进行试验实施、评估、资料收集; 郑立峰进行质量控制及审核。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] 李丽丽, 许智芳. 社区老年人高血压相关知识及行为调查 [J]. 中国卫生统计, 2016, 33 (4): 681-683.

[2] KUANG Z M, WANG Y, FENG S J, et al. Association Between Plasma Homocysteine and Microalbuminuria in Untreated Patients with Essential Hypertension: a Case-Control Study [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2017, 42 (6): 1303-1311. DOI: 10.1159/000486013

[3] 洪小琴, 姜慧华. 叶酸和维生素 B₁₂、B₆ 对脑卒中患者血浆同型半胱氨酸、D-二聚体及血脂水平的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34 (8): 637-639.

[4] FEKIH-MRISSA N, MRAD M, IBRAHIM H, et al. Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) (C677T and A1298C) Polymorphisms and Vascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes [J]. *Can J Diabetes*, 2017, 41 (4): 366-371. DOI: 10.1016/j.jejd.2016.11.007.

[5] 徐敏. 叶酸干预治疗对 H 型老年高血压患者 Hcy 水平和心血管事件的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34 (17): 4799-4801. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.17.038.

[6] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39 (7): 579-616. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2011.07.002.

[7] 徐雄鹰, 周蓉靖, 白春峰, 等. H 型高血压合并急性脑梗死患者血浆同型半胱氨酸水平与颈动脉内膜中层厚度的关系 [J]. 中华高血压杂志, 2015, 23 (4): 383-386. DOI: 10.16439/j.cnki.1673-7245.2015.04.025.

[8] 高磊, 李卫华, 谢强, 等. 阿托伐他汀对 H 型高血压患者血浆同型半胱氨酸及颈动脉粥样硬化程度的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23 (8): 817-820.

[9] 许金鹏, 刘洋, 李靖, 等. H 型高血压合并颈动脉粥样硬化患者血清 Hcy 含量与炎症因子、斑块稳定性的相关性 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27 (28): 61-65. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.28.012.

[10] NI J, ZHANG L, ZHOU T, et al. Association between the MTHFR C677T polymorphism, blood folate and vitamin B₁₂ deficiency, and elevated serum total homocysteine in healthy individuals in Yunnan Province, China [J]. *J Chin Med Assoc*, 2017, 80 (3): 147-153. DOI: 10.1016/j.jcma.2016.07.005.

[11] ENCISO M, SARASA J, XANTHOPOULOU L, et al. Polymorphisms in the MTHFR gene influence embryo viability and the incidence of aneuploidy [J]. *Hum Genet*, 2016, 135 (5): 555-568. DOI: 10.1007/s00439-016-1652-z.

[12] 李银易. 叶酸维生素 B₁₂ 对高龄老人缺血性脑卒中合并高血压的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18 (5): 76-77. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2015.05.045.

[13] 邹前芽, 曾晓燕, 陈林俊. 血清同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B₁₂ 检测在急性冠脉综合征患者中的临床应用 [J]. 中国实用医药, 2012, 7 (25): 96-97.

[14] 李芳, 郝玉明, 祖秀光, 等. 伴高同型半胱氨酸的老年女性高血压急症患者叶酸治疗的 5 年预后 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17 (1): 49-52. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2015.01.013.

[15] 胡晓芳, 安殿梅, 袁笑, 等. 脑血管病患者高 Hcy 血症与叶酸和维生素 B₁₂ 的相关性研究 [J]. 中国实验诊断学, 2012, 16 (5): 807-809. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2012.05.016.

[16] 陈晓迪, 彭俊阳, 李爱丽. 血清同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B₁₂ 水平与脑血管病的关系 [J]. 中国实验诊断学, 2015, 19 (2): 334-337.

[17] CAI C, XIAO R, VAN HALM-LUTTERODT N, et al. Association of MTHFR, SLC19A1 Genetic Polymorphism, Serum Folate, Vitamin B₁₂ and Hcy Status with Cognitive Functions in Chinese Adults [J]. *Nutrients*, 2016, 8 (10): 665. DOI: 10.3390/nu8100665.

[18] SAYYAH-MELLI M, GHORBANIHAGHJO A, ALIZADEH M, et al. The Effect of High Dose Folic Acid throughout Pregnancy on Homocysteine (Hcy) Concentration and Pre-Eclampsia: A Randomized Clinical Trial [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (5): e154400. DOI: 10.1371/journal.pone.0154400.

[19] 樊敬峰, 刘萍, 曹秀丽. H 型高血压患者血清 B 族维生素水平以及脑影像学变化的研究 [J]. 中华神经医学杂志, 2012, 11 (6): 619-621. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1671-8925.2012.06.018.

[20] REN Z, REN P, YANG B, et al. MTHFR C677T, A1298C and MS A2756G Gene Polymorphisms and Male Infertility Risk in a Chinese Population: A Meta-Analysis [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (1): e169789. DOI: 10.1371/journal.pone.0169789.

[21] CAI W, YIN L, YANG F, et al. Association between Hcy levels and the CBS844ins68 and MTHFR C677T polymorphisms with essential hypertension [J]. *Biomed Rep*, 2014, 2 (6): 861-868. DOI: 10.1371/journal.pone.0169789.

[22] 吴庆庆, 马庆辉, 梁健球. 亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 基因多态性对老年高血压患者颈动脉粥样斑块形成的影响 [J]. 广东医学, 2014, 35 (3): 374-376.

[23] 李刚. 叶酸联合维生素 B₁₂ 对高血压伴高同型半胱氨酸血症患者颈动脉硬化化的影响 [J]. 中华高血压杂志, 2015, 23 (2): 182-184. DOI: 10.16439/j.cnki.1673-7245.2015.02.027.

(收稿时间: 2018-02-26; 修回时间: 2018-06-15)

(本文编辑: 刘新蒙)