

## · 高血压专题研究 ·

# MTHFR 基因 C677T 位点和 ACE 基因插入 / 缺失基因型与老年高血压患者合并轻度认知障碍的关系

扫描二维码  
查看更多张瑶<sup>1</sup>, 张毅<sup>2</sup>, 陈芸<sup>2</sup>, 郭洪波<sup>3</sup>, 郭晓玲<sup>1</sup>, 车晓芳<sup>1</sup>

**【摘要】 目的** 探讨亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 基因C677T位点和血管紧张素转换酶 (ACE) 基因插入/缺失 (I/D) 基因型与老年高血压患者合并轻度认知障碍 (MCI) 的关系。**方法** 选取2022年6月至2023年4月山西医科大学第一医院老年病科收治的老年高血压患者80例为研究对象, 收集患者的临床资料, 采用飞行时间质谱法检测MTHFR基因C677T位点、ACE基因I/D基因型。根据是否合并MCI将患者分为病例组和对照组。采用多因素Logistic回归分析探讨老年高血压患者合并MCI的影响因素。**结果** 病例组43例, 对照组37例。病例组同型半胱氨酸 (Hcy) 水平高于对照组 ( $P < 0.05$ )。两组MTHFR基因C677T位点、ACE基因I/D基因型比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。多因素Logistic回归分析结果显示, Hcy、MTHFR基因C677T位点TT基因型是老年高血压患者合并MCI的影响因素 ( $P < 0.05$ )。**结论** Hcy升高、MTHFR基因C677T位点TT基因型是老年高血压患者合并MCI的危险因素, 尚未发现ACE基因I/D基因型与老年高血压患者合并MCI相关。

**【关键词】** 高血压; 认知障碍; 老年人; 亚甲基四氢叶酸还原酶; 血管紧张素转换酶; 基因型

**【中图分类号】** R 544.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.190

**Relationship between MTHFR Gene C677T Locus and ACE Gene Insertion/Deletion Genotype and Mild Cognitive Impairment in Elderly Patients with Hypertension** ZHANG Yao<sup>1</sup>, ZHANG Yi<sup>2</sup>, CHEN Yun<sup>2</sup>, GUO Hongbo<sup>3</sup>, GUO Xiaoling<sup>1</sup>, CHE Xiaofang<sup>1</sup>

1.The First Clinical College of Medicine, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

2.Department of Gerontology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

3.Department of Traditional Chinese Medicine, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

Corresponding author: ZHANG Yi, E-mail: yizhang95@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T locus and angiotensin converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion (I/D) genotype and mild cognitive impairment (MCI) in elderly patients with hypertension. **Methods** A total of 80 elderly hypertensive patients who admitted to the Department of Gerontology of the First Hospital of Shanxi Medical University from June 2022 to April 2023 were selected as the research objects. Clinical data of patients were collected, and the MTHFR gene C677T locus and ACE gene I/D genotype were detected using time of flight mass spectrometry. The patients were divided into case group and control group based on presence or absence of MCI. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of MCI in elderly patients with hypertension. **Results** There were 43 cases in the case group and 37 cases in the control group. The homocysteine (Hcy) level in the case group was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). There were significant differences in the MTHFR gene C677T locus and ACE gene I/D genotype between the two groups ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that Hcy, MTHFR gene C677T locus TT genotype were the influencing factors of MCI in elderly patients with hypertension ( $P < 0.05$ ). **Conclusion**

Elevated Hcy, MTHFR gene C677T locus TT genotype are risk factors for MCI in elderly patients with hypertension. No association was found between ACE gene I/D genotype and MCI in elderly patients with hypertension.

**【Key words】** Hypertension; Cognition disorders; Aged; Methylenetetrahydrofolate reductase; Angiotensin converting enzyme; Genotype

基金项目: 山西省卫生健康委科研项目 (2022040)

作者单位: 1.030000山西省太原市, 山西医科大学第一临床医学院 2.030000山西省太原市, 山西医科大学第一医院老年病科 3.030000山西省太原市, 山西医科大学第一医院中医科

通信作者: 张毅, E-mail: yizhang95@126.com

高血压是老年人群常见的一种慢性病,与认知功能下降和痴呆风险增加相关<sup>[1-2]</sup>。轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于正常衰老与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)之间的状态, MCI在高血压患者中较常见,总体患病率为30%<sup>[3]</sup>。高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)也是认知功能下降和不可逆性痴呆的独立风险因素<sup>[4]</sup>,同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平升高主要与亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)基因多态性、叶酸缺乏有关<sup>[4-6]</sup>。有研究表明, MTHFR基因C677T位点多态性与AD风险增加有关<sup>[7]</sup>。

肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)是高血压发病和治疗中最重要的途径之一,血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)是RAS的关键酶,有研究认为,大脑中的ACE可以调节脑血流量,降解 $\beta$ -淀粉样蛋白,并减少乙酰胆碱的释放,从而影响认知过程<sup>[8]</sup>。ACE基因插入/缺失(insertion/deletion, I/D)多态性占血浆ACE水平变化的50%,其可能与高血压患者认知功能相关<sup>[9]</sup>。MTHFR基因C677T位点、ACE基因I/D多态性与AD的易感性相关,然而其与高血压患者发生MCI的关系尚不明确。本研究旨在探讨MTHFR基因C677T位点、ACE基因I/D基因型与老年高血压患者合并MCI的关系。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2022年6月至2023年4月山西医科大学第一医院老年病科收治的老年高血压患者80例为研究对象。纳入标准:(1)符合《中国高血压防治指南2010》<sup>[10]</sup>中高血压的诊断标准;(2)年龄 $\geq 60$ 岁。排除标准:(1)继发性高血压者;(2)严重心、脑、肝、肾脏疾病及严重感染者;(3)有引起认知功能改变的其他疾病史者,如AD、脑梗死、脑出血、脑外伤、帕金森病、精神疾病等;(4)近期服用过叶酸、维生素B<sub>12</sub>、甲钴胺等影响Hcy代谢的药物者;(5)因其他原因不能配合量表评估者。

1.2 资料收集 收集患者的临床资料,包括性别、年龄、

受教育年限、高血压病程、高血压分级、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、Hcy。

1.3 基因型检测 抽取所有受试者静脉血2 ml,采用EDTA抗凝后备用,采用飞行时间质谱法进行基因型检测。检测设备是飞行时间质谱检测系统(型号:DP-TOF,浙诚注准20202220910),试剂为多种心脑血管药物基因核酸样本预处理试剂(浙杭械备20210448号),由浙江迪谱诊断技术有限公司提供。

1.4 分组方法 根据《2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(五):轻度认知障碍的诊断与治疗》<sup>[11]</sup>进行MCI诊断:患者或知情者报告存在认知功能损伤,但保持独立的日常生活能力,18分 $\leq$ 蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评分 $< 26$ 分。根据是否合并MCI将患者分为病例组和对照组。

1.5 统计学方法 采用SPSS 26.0统计学软件进行数据处理。计量资料符合正态分布以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验;计量资料不符合正态分布以 $M(QR)$ 表示,两组间比较采用秩和检验;计数资料以相对数表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;两组间基因型分布分析采用Hardy-Weinberg平衡检验;采用多因素Logistic回归分析探讨老年高血压患者合并MCI的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床资料 病例组43例,对照组37例。两组性别、年龄、受教育年限、高血压病程、高血压分级、FBG、TC、TG、HDL-C、LDL-C比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );病例组Hcy高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

2.2 MTHFR基因C677T位点、ACE基因I/D基因型 病例组与对照组MTHFR基因C677T位点基因型分布符合Hardy-Winberg平衡(病例组: $\chi^2 = 0.244$ ,  $P = 0.622$ ;对照组:

表1 对照组与病例组临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between control group and case group

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	受教育年限 ( $\bar{x} \pm s$ , 年)	高血压病程 ( $\bar{x} \pm s$ , 年)	高血压分级〔 $n$ ( % ) 〕		
						1级	2级	3级
对照组	37	22/15	68.8 $\pm$ 5.8	13.1 $\pm$ 3.6	11.4 $\pm$ 4.4	13 ( 35.1 )	15 ( 40.5 )	9 ( 24.3 )
病例组	43	29/14	71.3 $\pm$ 7.3	11.6 $\pm$ 3.4	13.1 $\pm$ 5.0	12 ( 27.9 )	16 ( 37.2 )	15 ( 34.9 )
检验统计量值		0.548 <sup>a</sup>	1.701 <sup>b</sup>	-1.931 <sup>b</sup>	1.556 <sup>b</sup>		1.129 <sup>a</sup>	
<i>P</i> 值		0.459	0.093	0.057	0.124		0.569	

组别	FBG〔 $M$ ( $QR$ ) , mmol/L 〕	TC ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	TG〔 $M$ ( $QR$ ) , mmol/L 〕	HDL-C ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	LDL-C ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	Hcy〔 $M$ ( $QR$ ) , μ mol/L 〕
对照组	5.21 ( 1.55 )	3.96 $\pm$ 1.21	1.32 ( 0.75 )	1.14 $\pm$ 0.35	2.57 $\pm$ 0.85	11.60 ( 3.75 )
病例组	5.74 ( 1.98 )	4.13 $\pm$ 1.10	1.23 ( 0.69 )	1.16 $\pm$ 0.28	2.61 $\pm$ 0.79	14.50 ( 4.60 )
检验统计量值	-0.642 <sup>c</sup>	0.640 <sup>b</sup>	-0.468 <sup>c</sup>	0.176 <sup>b</sup>	0.182 <sup>b</sup>	-3.238 <sup>c</sup>
<i>P</i> 值	0.521	0.524	0.640	0.861	0.856	0.001

注:FBG=空腹血糖,TC=总胆固醇,TG=三酰甘油,HDL-C=高密度脂蛋白胆固醇,LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇,Hcy=同型半胱氨酸;<sup>a</sup>表示 $\chi^2$ 值,<sup>b</sup>表示 $t$ 值,<sup>c</sup>表示 $Z$ 值

$\chi^2=2.255$ ,  $P=0.133$ )。病例组与对照组ACE基因I/D基因型符合Hardy-Winberg平衡(病例组:  $\chi^2=1.158$ ,  $P=0.282$ ; 对照组:  $\chi^2=1.437$ ,  $P=0.231$ )。病例组与对照组MTHFR基因C677T位点、ACE基因I/D基因型比较, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 见表2。

**表2** 对照组与病例组MTHFR基因C677T位点、ACE基因I/D基因型比较 [ $n$  (%) ]

**Table 2** Comparison of MTHFR gene C677T locus and ACE gene I/D genotype between control group and case group

组别	例数	MTHFR基因C677T位点			ACE基因I/D		
		CC	CT	TT	II	ID	DD
对照组	37	8 (21.6)	23 (62.2)	6 (16.2)	9 (24.3)	22 (59.5)	6 (16.2)
病例组	43	4 (9.3)	16 (37.2)	23 (53.5)	8 (18.6)	17 (39.5)	18 (41.9)
$\chi^2$ 值		12.174			6.285		
P值		0.002			0.043		

注: MTHFR=亚甲基四氢叶酸还原酶, ACE=血管紧张素转换酶, I/D=插入/缺失

**2.3 老年高血压患者合并MCI影响因素的多因素Logistic回归分析** 以老年高血压患者是否合并MCI作为因变量(赋值: 未合并=0, 合并=1), 以表1~2中差异有统计学意义的指标[Hcy(实测值)、MTHFR基因C677T位点基因型(赋值: CC=0, CT=1, TT=2)、ACE基因I/D基因型(赋值: II=0, ID=1, DD=2)]作为自变量, 进行多因素Logistic回归分析, 结果显示, Hcy、MTHFR基因C677T位点TT基因型是老年高血压患者合并MCI的影响因素( $P<0.05$ ), 见表3。

**表3** 老年高血压患者合并MCI影响因素的多因素Logistic回归分析  
**Table 3** Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of MCI in elderly patients with hypertension

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$ 值	P值	OR值	95%CI
Hcy	0.180	0.087	4.249	0.039	1.197	(1.009, 1.420)
MTHFR基因C677T位点基因型(以CC为对照)						
CT	0.243	0.744	0.107	0.744	1.275	(0.297, 5.479)
TT	1.723	0.828	4.326	0.038	5.602	(1.104, 28.417)
ACE基因I/D基因型(以II为对照)						
ID	0.136	0.682	0.040	0.842	1.146	(0.301, 4.358)
DD	1.441	0.775	3.452	0.063	4.224	(0.924, 19.305)

### 3 讨论

研究表明, 高血压患者MCI患病率远高于非高血压患者<sup>[3]</sup>。既往研究发现, MTHFR基因C677T位点多态性与AD发生风险增加有关<sup>[7]</sup>, 然而, 这种相关性是否增加高血压患者发生MCI的风险仍不清楚。MTHFR基因位于1号染色体的短臂末端(1p36.6), C677T位点是MTHFR最为常见的单核苷酸突变位点, 即MTHFR基因外显子4上677位的点突变, 在此位置上胞嘧啶(C)被胸腺嘧啶(T)替代, 并产生3种基因型(包括野生纯合型CC、杂合突变型CT及突变纯合型TT), 其中TT基因型患者的Hcy水平明显高于CT基因型患者或CC基因型患者<sup>[12]</sup>。HHcy会引起高血压患者认知功能下降, 有研究

表明, 罹患HHcy的高血压患者由于脑血管受损而表现出白质高信号和灰质损失, 这反映了HHcy的神经毒性作用<sup>[13-14]</sup>。此外, 高血压患者还存在广泛的异常DNA甲基化, 而DNA甲基化可介导认知功能下降的过程, 而HHcy可介导雌激素受体 $\alpha$ 基因启动子高度甲基化进而引起认知障碍<sup>[15]</sup>。本研究结果显示, 病例组与对照组MTHFR基因C677T位点基因型比较, 差异有统计学意义, 多因素Logistic回归分析结果显示, Hcy、MTHFR基因C677T位点基因型是老年高血压患者合并MCI的影响因素, 携带TT基因型的高血压患者合并MCI的风险是携带CC基因型患者的5.602倍, 提示TT基因型可能是高血压患者合并MCI的危险因素。一项包含9 527例高血压患者的研究发现, 在总同型半胱氨酸(total plasma homocysteine concentrations, tHcy)水平 $<27.1 \mu\text{mol/L}$ 的高血压患者中, 血浆tHcy水平升高与认知功能下降相关<sup>[16]</sup>。

ACE是RAS的关键酶, 其可将血管紧张素I转化为血管紧张素II, 而血管紧张素II是一种强烈的缩血管物质, 可加速缓激肽的灭活, 减少大脑血流量, 破坏血脑屏障<sup>[17]</sup>。有研究发现, 血管紧张素II通过抑制乙酰胆碱的释放和促进神经炎症而导致神经死亡和突触功能障碍, 进而损伤认知功能<sup>[17-18]</sup>。ACE水平与ACE基因I/D多态性相关, ACE基因位于染色体17q23上, ACE基因I/D多态性与该基因内含子16中存在缺失287 pb的Alu重复基因序列有关, 可产生3种基因型: 缺失纯合子型(DD)、杂合子型(ID)、插入纯合子型(II)<sup>[19]</sup>。3种基因型中, DD基因型患者血清ACE水平最高, II基因型患者血清ACE水平最低<sup>[17]</sup>。一项关于ACE基因与遗忘型MCI关系的研究显示, 携带ACE基因D等位基因的遗忘型MCI患者听觉-语言学习测试、延迟回忆评分明显低于携带ACE基因I等位基因的遗忘型MCI患者<sup>[8]</sup>。本研究结果显示, 病例组与对照组ACE基因I/D基因型比较, 差异有统计学意义, 但多因素Logistic回归分析并未发现ACE基因I/D基因型与老年高血压患者合并MCI相关, 分析原因可能与本研究样本量较少相关, 或者与存在样本选取偏倚、基因检测过程及其他混杂因素有关。

综上所述, Hcy升高、MTHFR基因C677T位点TT基因型可能是老年高血压患者合并MCI的危险因素, 尚未发现ACE基因I/D基因型与老年高血压患者合并MCI相关。临床医生可根据患者基因型给予针对性干预及治疗, 进而在减缓老年高血压患者认知功能下降方面取得更佳的临床疗效。但本研究尚存在一定局限性, 如单中心研究、样本量较小, 未来需要进行更大样本量的前瞻性研究以进一步评估MTHFR基因C677T位点、ACE基因I/D基因型对老年高血压患者发生MCI的影响。

作者贡献: 张瑶、张毅负责文章的构思及设计, 研究的实施与可行性分析; 张瑶、陈芸、郭洪波、郭晓玲、车晓芳负责收集数据、资料整理; 张瑶负责论文撰写与修订, 进行统计学处理; 张毅负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

### 参考文献

- [1] MA Y J, HUA R, YANG Z C, et al. Different hypertension thresholds and cognitive decline: a pooled analysis of three ageing

- cohorts [J]. *BMC Med*, 2021, 19 (1): 287. DOI: 10.1186/s12916-021-02165-4.
- [2] 王彦, 刘媛. 住院老年高血压患者认知衰弱影响因素及列线图模型构建 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2022, 30 (7): 54-59. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.167.
- [3] QIN J W, HE Z X, WU L J, et al. Prevalence of mild cognitive impairment in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hypertens Res*, 2021, 44 (10): 1251-1260. DOI: 10.1038/s41440-021-00704-3.
- [4] 马珊珊, 邢艳晖, 王瑞萍, 等. 载脂蛋白E基因多态性、血浆同型半胱氨酸水平与阿尔茨海默病患者睡眠障碍相关性分析 [J]. *临床军医杂志*, 2021, 49 (2): 210-212. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2021.02.35.
- [5] KIM H J, SOHN I W, KIM Y S, et al. The different relationship between homocysteine and uric acid levels with respect to the MTHFR C677T polymorphism according to gender in patients with cognitive impairment [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (4): 1147. DOI: 10.3390/nu12041147.
- [6] 林小慧, 刘开祥, 曾爱源, 等. 高血压患者血浆同型半胱氨酸水平及亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性的研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2012, 20 (5): 777-779. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2012.05.006.
- [7] SUN J H, JIANG X F, ZHAO M, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphisms with mild cognitive impairment susceptibility: a systematic review and meta-analysis [J]. *Behav Neurol*, 2021, 2021: 2962792. DOI: 10.1155/2021/2962792.
- [8] LI Y Z, ZHANG Z S, DENG L L, et al. Genetic variation in angiotensin converting-enzyme affects the white matter integrity and cognitive function of amnesic mild cognitive impairment patients [J]. *J Neurol Sci*, 2017, 380: 177-181. DOI: 10.1016/j.jns.2017.06.026.
- [9] XIN X Y, LAI Z H, DING K Q, et al. Angiotensin-converting enzyme polymorphisms AND Alzheimer's disease susceptibility: an updated meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2021, 16 (11): e0260498. DOI: 10.1371/journal.pone.0260498.
- [10] 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.
- [11] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 中国医师协会神经内  
科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018中国痴呆与认知障碍诊治指南 (五): 轻度认知障碍的诊断与治疗 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98 (17): 1294-1301. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.17.003.
- [12] RAGHUBEER S, MATSHA T E. Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the one-carbon cycle, and cardiovascular risks [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (12): 4562. DOI: 10.3390/nu13124562.
- [13] KONG Y L, LI X, CHANG L N, et al. Hypertension with high homocysteine is associated with default network gray matter loss [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 740819. DOI: 10.3389/fneur.2021.740819.
- [14] 张晓倩, 刘思睿, 刘朝曦, 等. H型高血压与脑小血管病总负荷及10年卒中发病风险的相关性研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2022, 30 (12): 29-34, 52. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.313.
- [15] WAN C, ZONG R Y, CHEN X S. The new mechanism of cognitive decline induced by hypertension: high homocysteine-mediated aberrant DNA methylation [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 928701. DOI: 10.3389/fcvm.2022.928701.
- [16] WANG L, CHEN J D, LI J P, et al. Threshold effect of plasma total homocysteine levels on cognitive function among hypertensive patients in China: a cross-sectional study [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 890499. DOI: 10.3389/fneur.2022.890499.
- [17] FEKIH-MRISSA N, BEDOUI I, SAYEH A, et al. Association between an angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and Alzheimer's disease in a Tunisian population [J]. *Ann Gen Psychiatry*, 2017, 16: 41. DOI: 10.1186/s12991-017-0164-0.
- [18] TRAN S, KURUPPU S, RAJAPAKSE N W. Chronic renin-angiotensin system activation induced neuroinflammation: common mechanisms underlying hypertension and dementia? [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2022, 85 (3): 943-955. DOI: 10.3233/jad-215231.
- [19] SU C, LIU W C, LI G M, et al. Association between the angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and risk of cerebral small vessel disease: a meta-analysis based on 7186 subjects [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30 (3): 105579. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105579.
- (收稿日期: 2023-05-09; 修回日期: 2023-06-15)  
(本文编辑: 陈素芳)