

· 论 著 ·

湖南地区冠心病患者中医证型与 MTHFR C677T 基因多态性、 血浆 Hcy 表达水平关系的探讨*

张 贞¹, 陆小琪², 卢晴晴¹, 周 辉¹, 石盛洁¹, 胡 燕¹, 谢小兵^{1△}

1. 湖南中医药大学第一附属医院医学检验与病理中心, 湖南长沙 410007;

2. 长沙医学院第一临床学院, 湖南长沙 410219

摘要:目的 通过对冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)患者各中医证型 MTHFR C677T 基因型分布及血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平的研究,分析湖南地区 CHD 患者中医证型与 MTHFR C677T 的基因多态性及血浆 Hcy 水平的关系。方法 选取 2016 年 6 月至 2020 年 5 月在湖南中医药大学第一附属医院心血管病科住院且已确诊的 CHD 患者 223 例作为 CHD 组,并选择同期 147 例体检健康者作为对照组,进行一般资料及血浆 Hcy 水平、MTHFR C677T 检测及分析。结果 (1)湖南地区 CHD 中医辨证分型主要分为痰瘀痹阻证、痰浊中阻证、气滞血瘀证及气阴两虚证 4 种,其中以气阴两虚证所占比例最大;(2)CHD 患者血浆 Hcy 表达水平明显要高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),CHD 各证型组血浆 Hcy 的表达水平依次升高的顺序为痰浊中阻证组、气阴两虚证组、痰瘀痹阻证组、气滞血瘀证组。(3)MTHFR C677T 基因型分布频率,CC 型以痰瘀痹阻证组(61.22%)、气阴两虚证组(42.39%)为主,CT 型以痰浊中阻证组为主(48.84%);等位基因频率,T 等位基因频率在气阴两虚证组,气滞血瘀证组大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),各基因型的分布在男性 CHD 患者中未见明显差异,在女性 CHD 患者中 TT 型及 CT 型基因型分布以痰浊中阻证、气滞血瘀证为主($P < 0.05$)。结论 高血浆 Hcy 水平及 MTHFR 基因 C677T 位点突变对 CHD 的中医辨证分型有一定的参考意义。同时,探讨 CHD 各中医证型组 MTHFR C677T 基因多态性及血浆 Hcy 水平相关性时需考虑性别因素。

关键词:冠心病; 中医证型; MTHFR C677T; 同型半胱氨酸

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.02.002

中图法分类号:R541.4

文章编号:1673-4130(2023)02-0134-05

文献标志码:A

Study on the relationship between TCM syndrome type, MTHFR C677T gene polymorphism and plasma Hcy expression level in patients with coronary heart disease in Hunan province*

ZHANG Zhen¹, LU Xiaoqi², LU Qingqing¹, ZHOU Hui¹, SHI Shengjie¹, HU Yan¹, XIE Xiaobing^{1△}1. Center for Medical Test and Pathology, the First Hospital of Hunan University of Chinese
Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 2. First Clinical College of Changsha Medical

College, Changsha, Hunan 410219, China

Abstract: Objective To analyze the relationship between TCM syndrome type and MTHFR C677T gene polymorphism and plasma homocysteine level in patients with coronary heart disease in Hunan by through the study of MTHFR C677T genotype distribution and plasma homocysteine level in patients with coronary atherosclerotic heart disease (CHD). **Methods** A total of 223 patients with CHD who were hospitalized in the department of Cardiovascular Diseases, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine from June 2016 to May 2020 were collected, and 147 healthy subjects were selected as the control group. General data and laboratory plasma Hcy levels and MTHFR C677T levels were detected and analyzed. **Results** (1) The TCM syndrome classification of CHD in Hunan is mainly divided into 4 types: Phlegm and blood stasis syndrome, phlegm turbidity middle block syndrome, Qi stagnation and blood stasis syndrome, and Qi and Yin deficiency syndrome, among which Qi and Yin deficiency syndrome accounts for the largest proportion. (2) The level of plasma Hcy in CHD patients was significantly higher than that in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The order of plasma Hcy levels in each CHD syndrome

* 基金项目:湖南省教育厅一般项目(20C1393);国家高技术研究发展计划(“863 计划”)资助项目(2011AA02A111)。

作者简介:张贞,女,医师,主要从事冠心病与分子生物方面研究。△ 通信作者, E-mail: xxiaobing888@163.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1176.R.20230104.1225.002.html\(2023-01-05\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1176.R.20230104.1225.002.html(2023-01-05))

group increased in sequence; phlegm turbidity middle resistance syndrome group, Qi and Yin deficiency syndrome group, phlegm stasis arthralgia group Block syndrome group, Qi stagnation and blood stasis syndrome group. (3) The distribution frequency of MTHFR C677T genotypes generally showed the following characteristics: CC type was mainly in the phlegm-stasis-blocking syndrome group (61.22%) and Qi-yin deficiency syndrome group (42.39%); Mainly (48.84%); allele frequencies, T allele frequencies in the qi-yin deficiency syndrome group, qi stagnation and blood stasis syndrome group were higher than those in the healthy control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), the distribution of each genotype in male CHD patients. There was no significant difference in the genotypes of TT and CT genotypes in female CHD patients, and the genotypes of phlegm turbidity and qi stagnation and blood stasis were the main types ($P < 0.05$). **Conclusion** High plasma Hcy level and MTHFR gene C677T mutation have certain reference significance for TCM syndrome differentiation of CHD. At the same time, gender should be considered in the correlation between the MTHFR C677T gene polymorphism and plasma Hcy level of each TCM syndrome group of CHD.

Key words: coronary heart disease; TCM syndrome type; MTHFR C677T; homocysteine

冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)简称冠心病,在中医中又称为“胸痹心痛”,具有高致病率和高致死率的特点^[1]。近年来,我国采用中西医结合的方式对CHD进行防治,取得了较好的效果。辨证论治是中医理论的核心,在中医治疗过程中至关重要。临床辨证分型在诊治过程中具有一定主观性,缺乏统一标准,需要进一步利用西医相关指标进行佐证。多项流行病学研究表明,血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平异常升高与高血压、高血脂、糖尿病等一些传统危险因素一样,已成为CHD发病的独立危险因素之一,与动脉粥样硬化发生机制密切相关^[2-3];MTHFR C677T基因多态性与血浆Hcy水平密切相关,可作为CHD发病的危险因素^[4]。因此,有必要对CHD患者中医证型与MTHFR C677T基因多态性、血浆Hcy关系进行深入探讨。

目前,CHD中医证型与血浆Hcy水平及与MTHFR C677T基因多态性的关系研究在湖南地区尚鲜见相关报道。为了进一步探讨CHD中医证型的客观化指标,本研究通过对湖南地区的223例CHD患者进行了中医辨证分型,同时进行MTHFR C677T基因型及血浆Hcy的检测,并将性别差异纳入研究,分析MTHFR C677T的基因多态性和等位基因的频率与CHD患者中医证型分布情况,分析不同性别之间MTHFR C677T、血浆Hcy水平的差异,为从遗传学角度探讨CHD的病因、病理机制及诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年10月至2020年9月在湖南中医药大学第一附属医院确诊的223例CHD患者为CHD组,另选择同期进行健康体检的体检健康者147例为对照组,两组年龄均在40岁以上。

1.2 诊断标准

1.2.1 CHD组 (1)纳入标准:所选入的CHD患者西医的诊断标准参照中华医学会心血管病分会《不稳定型心绞痛诊断和治疗建议》^[5]及《冠心病心绞痛

常见证型诊断标准量表》标准^[6]及第九版《内科学》^[7]。中医诊断标准按照《中华人民共和国中医药行业标准·中医病证诊断疗效标准》^[8]原则及第十一版的《中医内科学》^[9]胸痹心痛的中医辨证标准。此次入选患者每份病例的中医辨证分型均由2名副主任医师及以上职称的中医专家进行辨证,保证辨证的一致性和准确性,不一致的辨证将予以剔除。既往有CHD病史,典型心绞痛发作史;个体间无血缘关系的长期在湖南地区生活的自然人群;无多脏器功能衰竭的病理表现;无血液系统疾病;无自身免疫系统疾病及其他严重影响上述疾病的指标。(2)排除标准:患有全身急、慢性感染性疾病,严重创伤或肿瘤,严重的急慢性肝、肾功能不全,自身免疫性疾病,骨髓移植术,风湿性瓣膜性心脏病,严重的血液病及其他影响炎症指标的患者。

1.2.2 对照组 (1)纳入标准:个体间无血缘关系且在湖南地区长期生活的自然人群,经肝肾功能、心肌酶、电解质、心电图、血常规、血脂血糖、彩超等常规检查证实无心、肝、肾等脏器器质性及功能性病变者。(2)排除标准:同CHD组。

1.3 研究方法 所有研究对象均采集静脉空腹血约5 mL,并告知研究对象于采血前1天饮食尽量清淡,禁止暴饮暴食、食用辛辣刺激、高脂肪的食物及吸烟饮酒等。每位受试者均需要采集两管血液,分别置于含有EDTA抗凝管及普通血清管中,用于DNA提取、血浆Hcy水平及其他生化指标的检测。采用罗氏Cobas 8000全自动生化分析仪,由中国九强生物有限公司提供的试剂测定血浆Hcy水平,丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肌酐(Cr)、尿素(UREA)、血糖(GLU)、三酰甘油(TG)及总胆固醇(TC)等水平检测则是罗氏原装试剂,试剂灵敏度、特异度高,稳定性好,均在控,均严格按照试剂说明及操作规范要求由熟练的实验室授权人员进行操作。采用由西安金磁纳米生物技术有限公司提供的试剂提取DNA(磁珠法),将采集的

EDTA 抗凝血提取 DNA 后密封放置于 -20 °C 以下的冰箱中保存,集中分析受试者 MTHFR C677T 基因型。

MTHFR C677 基因检测试剂盒购自西安金磁纳米生物技术有限公司(PCR-金磁微粒层析法)。分别取两个无菌 0.2 mL PCR 薄壁管,在管盖上依次标注“M”、“WT”。将 29 μL 扩增液(M)加入标有“M”的管中,将 29 μL 扩增液(WT)加入标有“WT”的管中,再将 1 μL 反应液分别加入“M”管和“WT”管中,瞬离。再分别加 3 μL 待测基因组 DNA 入“M”、“WT”管中,最后再分别加入 17 μL ddH₂O,最终两管总体积均为 50 μL。分别将标识清楚的 PCR 管放入 PCR 仪中按照设定的程序进行扩增。扩增结束后,将检测卡取出,分别将扩增好的“M”管与“WT”管的 PCR 产物分别滴加在检测卡“M”和“WT”的样品垫处,等待 2~5 min 判读结果。

1.4 统计学处理 应用 SPSS25.0 统计软件及 R version3.5.3 统计软件进行统计分析。呈正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验或方差分

析,方差不齐采用 Mann-Whitney *U* 检验,计数资料组间差异比较用 χ^2 检验,相关性采用 Spearman 相关分析。所有统计资料均采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CHD 各证型组一般资料及证型比例分布 对 CHD 各证型组所占比例分析表明,湖南地区 CHD 的中医证型主要有痰浊中阻证、痰瘀痹阻证、气阴两虚证、气滞血瘀证、寒凝心脉证、心肾阳虚证、心肾阴虚证等。由于各个中医证型入组病例存在差异,寒凝心脉证、心肾阳虚证、心肾阴虚证等几种证型样本量较少,故本研究对 CHD 中医证型的研究主要集中在痰浊中阻证、痰瘀痹阻证、气阴两虚证及气滞血瘀证。结果表明,样本数占比例最大的为气阴两虚证组 92 例(41.26%),其次为痰瘀痹阻证组 49 例(21.97%),痰浊中阻证组 43 例(19.28%),气滞血瘀证组 39 例(17.49%)。CHD 各证型组年龄、ALT、Cr、UREA、GLU、TG 及 TC 等水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 CHD 各证型组一般资料表($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	年龄 (岁)	ALT (IU/L)	Cr (μmol/L)	UREA (mmol/L)	GLU (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)
痰瘀痹阻证组	49	59.61±14.87	21.68±13.44	80.16±22.62	5.18±1.79	5.05±1.06	1.86±1.58	4.67±1.14
痰浊中阻证组	43	63.67±11.16	23.13±14.17	80.19±20.89	5.61±1.45	5.36±1.48	1.36±0.89	4.41±1.10
气滞血瘀证组	39	60.00±15.02	22.05±12.43	76.15±21.85	5.80±1.65	4.91±0.82	1.34±0.69	4.44±1.54
气阴两虚证组	92	60.97±15.20	22.43±16.82	78.46±23.34	5.58±2.36	5.10±0.91	1.62±1.11	4.46±1.24
对照组	147	61.71±12.10	20.39±9.50	79.21±16.22	5.36±1.49	5.31±1.39	1.62±0.89	4.60±0.91

2.2 CHD 各证型组血浆 Hcy 水平比较 通过对 CHD 组与对照组的血浆 Hcy 水平进行比较,结果显示 CHD 组总的血浆 Hcy 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($Z = -4.715, P < 0.01$),CHD 组中血浆 Hcy 水平在男女比较中差异无统计学意义($Z = -1.345, P = 0.179$),但是对照组中男性血浆 Hcy 水平高于女性,差异有统计学意义($Z = -5.478, P < 0.01$),见图 1A。通过对 CHD 各证型组血浆 Hcy 平均水平依次升高的顺序为痰浊中阻证组、气阴两虚证组、痰瘀痹阻证组、气滞血瘀证组。结果表明,痰瘀痹阻证组、痰浊中阻证组、气阴两虚证组均大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),气滞血瘀证组与对照组血浆 Hcy 水平相比差异无统计学意义($P > 0.05$),见图 1B。

2.3 CHD 各证型组与对照组 MTHFR C677T 基因型频率和等位基因频率比较 通过对 MTHFR C677T 基因型和等位基因频率在 CHD 各中医证型组与对照组之间的比较,结果显示痰瘀痹阻证组以 CC 型为主(61.22%),痰浊中阻证组以 CT 型为主

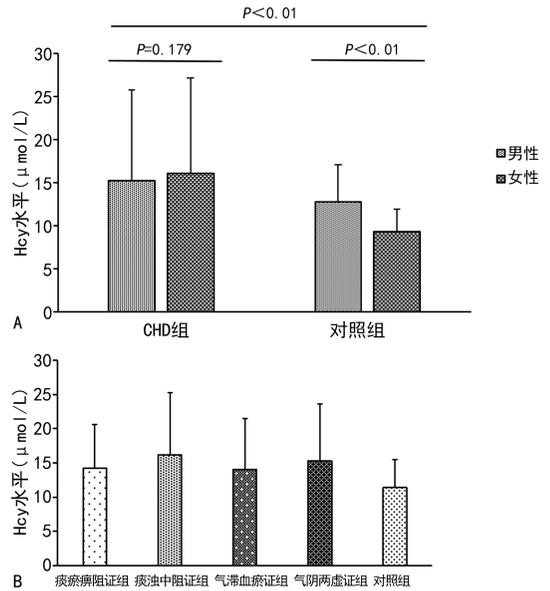
(48.84%),气阴两虚证组以 CC 型为主(42.39%);痰瘀痹阻证组、痰浊中阻证组、气滞血瘀证组、气阴两虚证组与对照组比较,MTHFR C677T 基因型的差异无统计学意义($P > 0.05$)。与痰瘀痹阻证组相比,痰浊中阻证组 CC 基因型频率小于痰瘀痹阻证组,而 CT 基因型频率则大于痰瘀痹阻证组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。MTHFR C677T 等位基因频率差异,气滞血瘀证组与对照组相比,C 等位基因频率要小于对照组,而 T 等位基因频率则大于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);气阴两虚证组与对照组相比,C 等位基因频率小于对照组,而 T 等位基因的频率则大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。气滞血瘀证组 C 等位基因频率小于痰瘀痹阻证组,而 T 等位基因的频率大于痰瘀痹阻证组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。气阴两虚证组 C 等位的频率小于痰瘀痹阻证组,而 T 等位基因的频率要大于痰瘀痹阻证组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.4 不同性别 CHD 各证型组与对照组 MTHFR C677T 基因型频率比较 通过对 CHD 各中医证型组

与对照组之间不同性别的 MTHFR C677T 基因型频率的对比,发现在男性 CHD 患者各中医证型组及与对照组相比 MTHFR C677T 基因型差异无统计学意义($P>0.05$)。女性 CHD 患者中,痰浊中阻证组 CC 基因型频率小于对照组,而 CT、TT 基因型频率大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);气滞血瘀证组 CC 基因型频率小于对照组,而 CT、TT 基因型频率大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.5 不同性别 CHD 各证型组与对照组 MTHFR C677T 等位基因频率比较 对各组等位基因频率比较发现,气滞血瘀证组 C 等位基因频率小于痰瘀痹阻证组,而 T 等位基因频率要大于痰瘀痹阻证组,差异有统计学意义($P<0.05$);痰浊中阻证组 C 等位基因频率小于对照组,而 T 等位基因频率大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);气滞血瘀证组 C 等位基因频率小于对照组,而 T 等位基因的频率大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);气阴两虚证组 C 等位的频率小于对照组,而 T 等位基因的频率大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。在对照组中,男

性 C 等位基因频率小于女性,而 T 等位基因频率大于女性,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。



注:A表示CHD组与对照组血浆Hcy水平比较;B表示CHD各证型组与对照组血浆Hcy水平比较。

图1 CHD组血浆Hcy水平柱状图

表2 CHD各证型组与对照组MTHFR C677T基因型频率和等位基因频率[n(%)]

组别	基因型频率			等位基因频率	
	CC	CT	TT	C	T
痰瘀痹阻证组	30(61.22)	11(22.45)	8(16.33)	71(72.45)	27(27.55)
痰浊中阻证组	15(34.88) ^a	21(48.84) ^a	7(16.28)	51(59.30)	35(40.70)
气滞血瘀证组	14(35.90)	14(35.90)	11(28.20)	42(53.85) ^a	36(46.15) ^a
气阴两虚证组	39(42.39)	30(32.61)	23(25.00)	108(58.70) ^a	76(41.30) ^a
对照组	75(51.02)	50(34.01)	22(14.97)	200(68.03) ^{bcd}	94(31.97) ^{bcd}

注:与痰瘀痹阻证组相比,^a $P<0.05$;与痰浊中阻证组相比,^b $P<0.05$;与气滞血瘀证组相比,^c $P<0.05$;与气阴两虚证组相比,^d $P<0.05$ 。

表3 不同性别CHD各证型组与对照组MTHFR C677T基因型频率[n(%)]

组别	男性基因型频率			女性基因型频率		
	CC	CT	TT	CC	CT	TT
痰瘀痹阻证组	17(60.71)	5(17.86)	6(21.43)	13(61.91)	6(28.57)	2(9.52)
痰浊中阻证组	9(39.13)	10(43.48)	4(17.39)	6(30.00)	11(55.00)	3(15.00)
气滞血瘀证组	6(37.50)	6(37.50)	4(25.00)	8(34.78)	8(34.78) ^a	7(30.44) ^a
气阴两虚证组	26(44.83)	16(27.59)	16(27.59)	13(38.24)	14(41.18)	7(20.58)
对照组	39(43.82)	33(37.08)	17(19.10)	36(62.07) ^{bc}	17(29.31) ^{bcd}	5(8.62) ^{bcd}

注:与痰瘀痹阻证组相比,^a $P<0.05$;与痰浊中阻证组相比,^b $P<0.05$;与气滞血瘀证组相比,^c $P<0.05$;与气阴两虚证组相比,^d $P<0.05$;男女对比,^e $P<0.05$ 。

表4 不同性别CHD各证型组与对照组MTHFR C677T等位基因频率[n(%)]

组别	男性等位基因频率		女性等位基因频率	
	C	T	C	T
痰瘀痹阻证组	39(69.64)	17(30.36)	32(76.19)	10(23.81)
痰浊中阻证组	28(60.87)	18(39.13)	23(57.50)	17(42.50)
气滞血瘀证组	18(56.25)	14(44.75)	24(52.17) ^a	22(47.83) ^a
气阴两虚证组	68(58.62)	48(41.38)	40(58.82)	28(41.18)
对照组	111(62.36)	67(37.64)	89(76.72) ^{bcd}	27(23.28) ^{bcd}

注:与痰瘀痹阻证组相比,^a $P<0.05$;与痰浊中阻证组相比,^b $P<0.05$;与气滞血瘀证组相比,^c $P<0.05$;与气阴两虚证组相比,^d $P<0.05$;男女对比,^e $P<0.05$ 。

3 讨 论

本研究表明,湖南地区 CHD 中医辨证分型主要以痰浊中阻证、痰瘀痹阻证、气阴两虚证及气滞血瘀证为主,其中气阴两虚证所占比例最大。这与葛永彬等^[10]报道的我国近 28 年 CHD 居前 3 位的中医证型为气虚血瘀证、心血瘀阻证、痰阻心脉证的统计结果相似。毕颖斐等^[11]对不同地区的 10 065 例 CHD 患者中医证型分布特点的研究发现,不同地区 CHD 患者的证型存在差异,其中,气虚血瘀证和痰阻心脉证以华东地区多见,痰瘀互结证以华北地区多见,而气虚血瘀和气阴两虚证则以华中地区多见。毕文霞等^[12]对全国 536 份名老中医治疗 CHD 的案例分析得出,从证型要素来看血瘀和气虚在所有证型要素所占的比例比较高的结论。在实际临床诊治过程中,各地区 CHD 中医辨证分型在分布上具有各自不同的特征,这可能与不同地区的气候环境、饮食结构等因素的差异相关。

在 CHD 的发生、发展过程中,血浆 Hcy 水平可作为 CHD 的独立危险因素而得到临床广泛认知与重视。高表达水平 Hcy 诱导大量氧化物生成,介导炎症反应,修饰低密度脂蛋白,形成泡沫细胞,上调血小板活性,促使糖脂沉积,从而加重动脉粥样硬化进展^[13]。本研究表明,湖南地区 CHD 患者血浆 Hcy 表达水平高于对照组,CHD 各证型组血浆 Hcy 的表达水平依次升高的顺序为痰浊中阻证组、气阴两虚证组、痰瘀痹阻证组、气滞血瘀证组;其中痰瘀痹阻证组、痰浊中阻证组、气阴两虚证组血浆 Hcy 表达水平明显高于对照组,血浆 Hcy 表达水平对于 CHD 中医辨证分型具有一定的参考意义。值得注意的是,在对照组中男性血浆 Hcy 表达水平明显高于女性。多项研究表明,血浆 Hcy 表达水平存在性别的差异,在健康成人中男性血浆 Hcy 表达水平高于女性,女性绝经后高于绝经前,这种变化可能与雌激素的水平有关^[14-17],在使用血浆 Hcy 表达水平作为 CHD 的危险因素时须将性别差异纳入进来。有研究证明,Hcy 表达水平与性别的相关性可能与以下几个方面的因素有关^[17-19]:(1)雌激素可能会干扰 Hcy 的代谢产物之一蛋氨酸的代谢;(2)男性的骨骼肌较女性更发达;(3)男女性饮食结构不同,导致男性叶酸摄入不足。因此,高血浆 Hcy 表达水平对 CHD 的中医辨证分型有一定的参考意义,在探讨 CHD 各中医证型组血浆 Hcy 表达水平相关性时须考虑性别的因素。

随着人类基因组计划的实施推进与任务完成,CHD 基因多态性机制的研究越来越受到关注。血浆 Hcy 水平作为冠心病一个重要的独立危险因素,其代谢关键酶中 MTHFR 基因多态性可明显影响血浆 Hcy 血液浓度,进而影响冠心病的疾病的发生和发

展。研究表明,MTHFR C677T 位点突变是目前所发现的 MTHFR 基因 30 多种突变类型中最常见的一种不耐热错义突变,MTHFR C677T 基因多态性与血浆 Hcy 水平密切相关,可作为 CHD 发病的危险因素^[4]。本研究表明 MTHFR C677T 不同的基因型分布频率在湖南地区 CC 型以痰瘀痹阻证组(61.22%)、气阴两虚证组(42.39%)为主,CT 型以痰浊中阻证组为主(48.84%),气阴两虚证、气滞血瘀证患者与 T 等位基因的突变具有一定相关性,MTHFR C677T 各基因型的分布在男性 CHD 患者中未见明显差异,在女性 CHD 患者中 TT 型及 CT 型基因突变以痰浊中阻证、气滞血瘀证为主。这些研究结果与前人一系列研究成果相类似:陈建东等^[20]研究表明,胸痹心血瘀阻证、痰阻心脉证与 MTHFR 基因具有相关性;毛仁芳等^[21]进一步研究发现,MTHFR C677T 的基因多态性的改变在世界不同地域、种族、不同的民族群体之间均发现了明显的差异;万莉娟等^[22]对比山东、云南、河南等地区女性的 MTHFR C677T 各基因型分布进行研究发现,不同地区的基因型分布也存在一定差异;田宇等^[23]报道,无锡女性的 MTHFR C677T 位点中 TT 型纯合子的分布频率低于 CC 型及 CT 型,与山东省、河南省相比,TT 型纯合子基因型分布频率情况相反。因此,MTHFR C677T 的基因多态性分布频率及等位基因的突变对于 CHD 中医辨证分型具有一定的参考意义,同时在 CHD 防治过程中分析患者 MTHFR C677T 基因型时需要适当地考虑性别差异。

近年来,关于中医证型与西医临床指标及基因的相关性研究随着分子诊断技术的不断发展越来越多,体现了中西医结合个体化医疗的特色优势。湖南地区 CHD 患者中医各证型的分布情况与 MTHFR C677T 基因多态性及血浆 Hcy 水平存在一定的相关性,在探讨 CHD 各中医证型组与 MTHFR C677T 基因多态性及血浆 Hcy 水平相关性时需考虑性别因素。值得注意的是,因为各地研究结果之间存在一定的差异,中医辨证分型的标准目前尚未完全统一,可能存在一定的统计偏差,下一步仍将进行中西医结合多中心研究,以实现更多的临床价值,为中医证候研究提供新的循证依据。

参考文献

- [1] MEIER T, GRAFE K, SENN F, et al. Cardiovascular mortality attributable to dietary risk factors in 51 countries in the WHO European Region from 1990 to 2016: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study[J]. *Eur J Epidemiol*, 2019, 34(1): 37-55.
- [2] 谢佳莹, 祁佳, 宋铭, 等. 血清蛋白质 β -折叠水平与冠心病的相关性[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2022, 60(1): 21-

- 26.
- [3] MOZAFFARIAN D, BENJAMIN E J, GO A S, et al. Heart disease and stroke statistics; 2016 update[J]. *Circulation*, 2016, 133(4):38-36
- [4] 卫银银, 苗向霞, 赫博, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性的研究进展[J]. *国际遗传学杂志*, 2018, 41(2):143-148.
- [5] 中华医学会心血管病学分会. 不稳定性心绞痛诊断和治疗建议[J]. *中华心血管病杂志*, 2000, 28(6):84-86.
- [6] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 中国心血管病报告 2016[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(6):521-530.
- [7] 葛均波, 徐永健, 王辰, 等. *内科学*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018:213-234.
- [8] 国家中医药管理局. *中医病证诊断标准*[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012:29.
- [9] 吴勉华, 石岩. *中医内科学*[M]. 北京, 中国中医药出版社, 2021:110-117.
- [10] 葛永彬, 毛静远. 7 512 例冠心病中医证型分布规律分析[J]. *山东中医杂志*, 2011, 30(4):227-229.
- [11] 毕颖斐, 毛静远, 张伯礼. 基于文献的冠心病中医证型地域性分布特征研究[J]. *中医文献杂志*, 2012, 53(1):35-35.
- [12] 毕文霞, 陈守强, 徐亮, 等. 名老中医治疗冠心病医案证型的计算机辅助分析[J]. *中国中医急症*, 2014, 23(10):1863-1865.
- [13] KOLLER A, SZENASI A, DOMYEI G, et al. Coronary microvasculat and cardiac dysfunction due to homocysteine pathometabolism; a complex therapeutic design[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(25):2911-2929.
- [14] 韦玉鲁. 高同型半胱氨酸血症与脑血管疾病相关研究进展[J]. *医学理论与实践*, 2019, 32(7):968-969.
- [15] 雷龙涛, 马西文, 滑劲咏, 等. 血清同型半胱氨酸水平与性别、年龄的关系[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(7):1230-1232
- [16] 袁明远, 邱京晶, 岳枫, 等. 不同年龄及性别健康成人血浆同型半胱氨酸的水平研究[J]. *中国病理生理杂志*, 2010, 26(11):2226-2228.
- [17] GUO Y M, MA L, PAN G T, et al. Relationship between homocysteine levels in patients with acute ischemic stroke and discharged outcome[J]. *J Mode Laborat Med*, 2016, 31(5):23-26, 29.
- [18] GAIKV A D, NILESH W. Mass spectrometry evidence for formation ov estrogen-homocysteine conjuggates. Estrogens can regulate homocysteine levels[J]. *Free Radical Biol Med*, 2013, 65:1447-1454.
- [19] ZHANG Y, HE Y, ZONG Y, et al. 17 β -estradiol attenuates homocysteine-induced oxidative stress and inflammatory response as well as MAPKs cascade via activating PI3-K/Akt signal transduction pathway in Raw 264. 7 cell[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2015, 47(2):65-72.
- [20] 陈建东, 陈晴晴. 胸痹心血瘀阻证、痰阻心脉证与亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态性的相关研究[J]. *临床研究*, 2017, 49(8):19-21.
- [21] 毛仁芳, 范义辉, 白静, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性及其与疾病的关系[J]. *国际遗传学杂志*, 2007, 30(1):39-44.
- [22] 万莉娟, 鲁衍强, 芮欣忆, 等. 云南省汉族女性亚甲基四氢叶酸还原酶和甲硫氨酸合成酶还原酶基因多态性分布研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2013, 23(5):46-50.
- [23] 田宇, 胡玉芝. 无锡女性 MTHFR 和 MTRR 基因多态性研究[J]. *新医学*, 2015, 45(4):253-256.

(收稿日期:2022-06-15 修回日期:2022-09-20)

(上接第 133 页)

- [15] 张艺璇, 周秀彦, 高湘曼. 益生菌干预对结肠癌患者术后化疗并发症、预后及肠道菌群的影响[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2020, 25(6):768-771.
- [16] 邱江北, 金相任, 刘洋, 等. 肠道菌群对结肠癌术后短期预后和长期预后的影响[J]. *国际外科学杂志*, 2021, 48(5):351-355.
- [17] 李宇栋, 吴承东, 李海松. 结肠癌患者腹腔镜手术术后肠道菌群状况及双歧杆菌活菌治疗研究[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2021, 18(2):72-75.
- [18] 国瑀辰, 孙蕊, 吴斌, 等. 基于单中心数据库的结肠癌术后手术部位感染危险因素分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2022, 25(3):242-249.
- [19] 梁淑文, 屈昌民, 王晓英, 等. 结肠癌患者肠道菌群变化的临床研究[J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 29(1):62-65.
- [20] VIRTUE A T, MCCRIGHT S J, WRIGHT J M, et al. The gut microbiota regulates white adipose tissue inflammation and obesity via a family of microRNAs[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(496):eaav1892.
- [21] 张肖丽, 张月晓, 李萍, 等. 结肠癌患者血清 miRNA 表达意义及与肠道菌群失调关联性[J]. *中国微生态学杂志*, 2022, 34(1):46-51.
- [22] 晋婷婷, 张彩利. 术前应用益生菌对结直肠癌患者围术期营养及肠黏膜屏障功能的改善作用[J]. *中国肛肠病杂志*, 2021, 41(7):18-20.

(收稿日期:2022-02-12 修回日期:2022-09-11)