

无症状性脑梗死患者Hcy水平及MTHFR基因C677T多态性的相关性研究

张 炜*, 梁文宝, 李建玲, 许风雷, 程纪龙, 高 文, 冯 微#

克拉玛依市中心医院神经内科, 新疆 克拉玛依
Email: 675546356@qq.com

收稿日期: 2020年9月23日; 录用日期: 2020年10月8日; 发布日期: 2020年10月15日

摘 要

目的: 探讨无症状性脑梗死(SBI)患者少见危险因素Hcy水平及MTHFR基因C677T多态性的相关性。方法: 收集2014年1月至2020年2月就诊于克拉玛依市中心医院115例明确诊断为SBI患者及123例健康体检者, 分为SBI组和非SBI组。使用统一标准化登记表记录既往病史, 均完善MTHFR基因C677T多态性测定、Hcy水平测定(Hcy $\geq 15 \mu\text{mol}$ 为HHcy)、生化指标测定、头颅MRI、颈部血管超声等。结果: 发现高血压、糖尿病、高脂血症、动脉粥样硬化斑块形成、吸烟、饮酒均是SBI组危险因素, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。MTHFR基因C677T多态性包括(CC、CT、TT), 在SBI组中分别占28.70%、39.1%、32.2%。非SBI组中分别占36.6%、48.8%、14.6%。其中TT基因型在SBI组中明显高于非SBI组, 差异有统计学意义($P = 0.002$), Hcy水平在SBI组高于非SBI组, 差异具有统计学意义($P = 0.005$)。SBI相关危险因素多重Logistic回归分析发现TT基因型、HHcy (Hcy $\geq 15 \mu\text{mol/L}$)、高血压、吸烟差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: SBI组TT基因型占比多于非SBI组, 且差异具有统计学意义。SBI组Hcy水平高于非SBI组, 差异有统计学意义。SBI组三种基因型中TT基因型人群的血浆Hcy水平高于非SBI组, 差异有统计学意义。TT基因型、HHcy (Hcy $\geq 15 \mu\text{mol/L}$)、高血压、吸烟为SBI独立危险因素。

关键词

无症状性脑梗死, MTHFR基因C677T多态性, Hcy水平

Association of Homocysteine Level and MTHFR Gene C677T Polymorphism with Asymptomatic Cerebral Infarction

Wei Zhang*, Wenbao Liang, Jianling Li, Fenglei Xu, Jilong Cheng, Wen Gao, Wei Feng#

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张炜, 梁文宝, 李建玲, 许风雷, 程纪龙, 高文, 冯微. 无症状性脑梗死患者 Hcy 水平及 MTHFR 基因 C677T 多态性的相关性研究[J]. 临床医学进展, 2020, 10(10): 2234-2240. DOI: 10.12677/acm.2020.1010338

Department of Neurology, Karamay Central Hospital, Karamay Xinjiang
Email: 675546356@qq.com

Received: Sep. 23rd, 2020; accepted: Oct. 8th, 2020; published: Oct. 15th, 2020

Abstract

Objective: To investigate the relationship between Hcy level and C677T polymorphism of MTHFR gene in patients with silent cerebral infarction (SBI). **Methods:** A total of 115 patients who were diagnosed as SBI patients and 123 healthy patients in Karamay Central Hospital from January 2014 to February 2020 were collected and divided into SBI group and non-SBI group. A unified standardized registration form was used to record the past medical history, and the MTHFR gene C677T polymorphism determination, Hcy level determination (Hcy ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ is HHcy), biochemical index determination, cranial MRI, cervical vascular ultrasound, etc. were perfected. **Results:** It was found that hypertension, diabetes, hyperlipidemia, atherosclerotic plaque formation, smoking, and alcohol consumption were all risk factors in the SBI group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The C677T polymorphisms of MTHFR gene include (CC, CT, TT), which accounted for 28.70%, 39.1%, and 32.2% in the SBI group, respectively. The non-SBI group accounted for 36.6%, 48.8%, and 14.6%. The TT genotype in the SBI group was significantly higher than that in the non-SBI group, and the difference was statistically significant ($p = 0.002$). The Hcy level in the SBI group was higher than that in the non-SBI group, and the difference was statistically significant ($P = 0.005$). Multiple Logistic regression analysis of SBI-related risk factors found that TT genotype, HHcy (Hcy ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$), hypertension, and smoking were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The proportion of TT genotype in SBI group is more than that in non-SBI group, and the difference is statistically significant. The Hcy level in SBI group was higher than that in non-SBI group, and the difference was statistically significant. The plasma Hcy level of TT genotype in SBI group was significantly higher than that of non-SBI group. TT genotype, HHcy (Hcy ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$), hypertension and smoking were independent risk factors of SBI.

Keywords

Silent Cerebral Infarction, MTHFR Gene C677T Polymorphism, Hcy Level

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

无症状性脑梗死(silent brain infarction, SBI)是指既往无脑卒中或 TIA 病史,头颅 CT 或 MRI 发现有脑梗塞灶或脑软化灶且与脑血管分布一致,而临床上没有与病灶相关的神经功能缺损的症状和体征[1] [2]。由于 SBI 患者无任何临床症状或仅仅有极其隐匿的临床症状,所以 SBI 不容易引起人们的重视,极易被人们忽视,继而进一步发展为症状性脑梗死,造成巨大的家庭及社会负担。

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是蛋氨酸代谢过程中的中间产物,亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)即蛋氨酸循环中影响 Hcy 代谢的关键酶,当 MTHFR 基因 C677T 突变可导致血浆 Hcy 升高。近年相关研究认为[3] [4] HHcy 与症状性脑梗死密切相关,是症状性脑

梗死的独立危险因素。HHcy、MTHFR 基因 C677T 多态性在症状性脑梗死中研究较多,但在 SBI 领域的研究甚少。这可能是由于 SBI 无临床症状或临床症状隐匿,极易被患者及其家属忽视,但 SBI 相对于非 SBI 人群进展为症状性脑梗死风险更大,故提高对 SBI 患者的早诊断、早治疗对于患者的康复及生活质量的提高具有重要意义。SBI 发病机制可能与症状性脑梗死相似,但并非完全一样,SBI 机制尚需研究。

本研究通过回顾性分析 SBI 患者及同期健康体检人们的 Hcy 水平及 MTHFR 基因 C677T 多态性。以期探讨 SBI 患者 Hcy 水平及 MTHFR 基因 C677T 多态性的相关性,及早针对 SBI 危险因素进行防治,降低 SBI 的发病率及 SBI 进展为症状性脑梗死的风险,为克拉玛依及周边地区 SBI 患者的预防及后期个性化治疗提供科学依据。

2. 资料和方法

2.1. 研究对象

选择 2014 年 1 月至 2020 年 2 月在克拉玛依市中心医院 SBI 患者 115 例,与 SBI 患者相匹配的 123 例健康人群作为非 SBI 组,并通过克拉玛依市中心医院伦理委员会伦理审查。

纳入标准:(1) 年满 18 周岁并且愿意配合行颅脑 MRI、劲动脉超声、MTHFR 基因检测、Hcy 检测;(2) 神经系统检查无异常;(3) 理解并同意参与此项研究。

排除标准:(1) 患有严重心脏、肺部、肝脏、肾脏疾病或恶性肿瘤者;(2) 患有恶性贫血和甲状腺功能低下;(3) 服用抗癫痫药、左旋多巴、B 族维生素、利尿药等药物者;(4) 患有症状性脑梗死、神经系统变性病、代谢性疾病、遗传性疾病、退行性病变等各种神经系统疾病者;(5) 不能完善头颅 MRI 者,如支架、钢板、钢钉等金属植入、起搏器植入等。

SBI 诊断标准[1]: ① CT 和(或)MRI 发现脑内有梗死灶或软化灶。② 没有相应的临床表现。③ 排除其他非血管性疾病以及脑出血引起的软化灶。④ 如果 DWI 显示为明显高信号者,则为新发梗死灶。⑤ 没有脑梗死或 TIA 病史。

使用统一规范的登记表按编号收集所有研究对象的基本信息,包括所有研究对象的年龄、性别、基础疾病病史(高血压病、糖尿病、高脂血症、吸烟、饮酒)。

2.2. 研究方法

1. 血浆 Hcy 水平及测定

所有研究对象均需空腹采集 2 ml 静脉血。所有 Hcy 的测定均由固定化验员使用西门子 ADVIA 1800 全自动生化分析仪通过循环酶法试剂盒进行测定, Hcy ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ 为 HHcy。

2. MTHFR 基因测定

所以研究对象均需采集 5 ml 静脉血,具体操作如下:(1) DNA 提取:根据 QIAGEN 试剂盒说明书提取 DNA,再通过 Nanodrop1000 微量分光光度计测定每一份样本的浓度和纯度。(2) 引物设计:由上海英潍捷基贸易有限公司合成,引物设计参照文献:MTHFR-F: GAGGCTGACCTGAAGCACTTGA,标记 Biotin; MTHFR-R: ATGCCTTCACAAAGCG-GAAGA; 测序引物: 5'-CGTGATGATGAAATCG-3'。(3) PCR 扩增:PCR 反应条件为 95 $^{\circ}\text{C}$ 5 min 预变性; 94 $^{\circ}\text{C}$ 30 s 变性, 60 $^{\circ}\text{C}$ 30 s 退火, 72 $^{\circ}\text{C}$ 30 s 延伸,共 35 个循环; 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 10 min。(4) 基因型读取:采用 Baio Array Doctor V2.0 基因芯片图像分析仪软件及生物芯片识读仪对 MTHFR 基因 677 位点的等位基因进行判读,根据基因型不同分别定义为野生型(CC)、杂合突变型(CT)和纯合突变型(TT)。

3. 头颅 MRI

所以研究对象检查前均去除所有饰物,使用西门子 3.0T 核磁进行检查,包括 T1WI、T2WI、液体衰

减反转序列、DWI 像和矢状位 T2 序列。参数设置: T1WI/SE (TR/TE = 428/10 ms); T2W/I (TR/TE = 8000/89 ms)。发现病灶后加大扫描, 选择矢状位 TR/TE 序列。所有 MRI 的判读由 2 名神经内科医生和 1 名对病史不详的影像科医生独立完成, 诊断结果不一致时, 应该由更高一级主任医师进行重新判断。

4. 颈动脉超声

受检者均保持平卧位, 完全暴露颈部, 使用德国西门子公司的彩色多普勒超声诊断仪, 探头频率控制 5~10 MHz 进行切面扫描。

2.3. 统计学方法

统计学处理应用 SPSS20.0 软件。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两独立样本的比较用 t 检验, 计数资料组间比较用 χ^2 检验, 多因素分析采用 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 临床资料

共纳入 238 例研究对象, SBI 组 115 例, 其中男性 62 例, 女性 53 例, 平均年龄(66.72 ± 10.42)岁。非 SBI 组 123 例, 其中男性 56 例, 女性 67 例, 平均年龄(64.32 ± 10.20)岁, SBI 组与非 SBI 组人口统计学和临床资料见表 1, SBI 组危险因素有高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟、饮酒、动脉粥样硬化斑块形成差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

Table 1. Comparison of demographic and clinical data between ACI group and non-ACI group
表 1. ACI 组与非 ACI 组的人口统计学和临床资料比较

项目	SBI 组 n (%)	非 SBI 组 n (%)	t/χ^2	P 值
年龄(岁, $\pm s$)	66.72 ± 10.42	64.32 ± 10.19	1.798	0.073
性别				
男性(n, %)	62 (53.9%)	56 (45.5%)	1.673	0.243
女性(n, %)	53 (46.1%)	67 (54.5%)		
高血压(n, %)	66 (57.4%)	45 (16%)	10.409	0.002
糖尿病(n, %)	58 (50.4%)	46 (37.4%)	4.656	0.036
高脂血症(n, %)	63 (54.8%)	47 (38.2%)	6.593	0.013
动脉硬化斑块形成(n, %)	62 (53.9%)	48 (39%)	5.318	0.027
吸烟(n, %)	59 (51.3%)	37 (30.1%)	11.204	0.001
饮酒(n, %)	58 (50.4%)	43 (35%)	5.847	0.018

3.2. 两组 MTHFR 基因型检测结果

统计分析表明 SBI 组相对非 SBI 组中 TT 型所占比例明显偏高, 差异有统计学意义($p = 0.002$)。见于表 2。

3.3. SBI 组与非 SBI 组不同 MTHFR 基因型(CC 型、CT 型、TT 型) Hcy 水平比较

SBI 组 Hcy 水平较非 SBI 组偏高($P = 0.005$), SBI 组 MTHFR 的 TT 基因型 Hcy 水平较非 SBI 组偏高($P = 0.002$), 提示 TT 型基因可能会引起 Hcy 水平的升高。见表 3。

Table 2. Comparison of MTHFR genotype distribution between two groups**表 2.** 两组 MTHFR 基因型分布比较

项目	SBI 组		非 SBI 组		X ²	P
	n	构成比%	n	构成比%		
CC	33	28.70	45	36.6	1.685	0.215
CT	45	39.1	60	48.8	2.250	0.152
TT	37	32.2	18	14.6	10.430	0.002

Table 3. Comparison of homocysteine levels of different MTHFR genotypes (CC, CT, TT) between SBI and non-SBI groups**表 3.** SBI 组与非 SBI 组不同 MTHFR 基因型(CC 型、CT 型、TT 型) Hcy 水平比较

项目	SBI 组	非 SBI 组	t	P 值
总 Hcy	13.51 ± 7.09	11.30 ± 4.87	2.819	0.005
CC 型 Hcy	11.12 ± 4.85	10.26 ± 3.44	0.910	0.366
CT 型 Hcy	10.20 ± 5.97	11.64 ± 5.31	-1.253	0.214
TT 型 Hcy	19.40 ± 6.44	13.05 ± 6.26	3.424	0.002

3.4. SBI 相关危险因素 Logistic 回归分析

将表 1~3 中有统计学意义($P < 0.05$)的危险因素(高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟、动脉硬化、Hcy、TT 基因型)进行多因素 Logistic 回归分析(表 4), 其中 Hcy 水平分为 $<15 \text{ umol/L}$ 和 $\geq 15 \text{ umol/L}$ 两个分段, 结果显示: 高血压、HHcy ($\text{Hcy} \geq 15 \text{ umol/L}$)、吸烟、TT 基因型为 SBI 独立危险因素。

Table 4. Logistic regression analysis of risk factors related to SBI**表 4.** SBI 相关危险因素 Logistic 回归分析

危险因素	SE	EXP(B)	Wald	P	95%CI	
					Lower	Upper
高血压	0.305	0.522	4.041	0.044	0.298	0.985
HHcy	0.355	2.300	5.514	0.019	1.148	4.611
吸烟	0.466	0.365	4.663	0.031	0.146	0.911
TT 基因型	0.408	2.464	4.887	0.027	1.108	5.481

4. 讨论

SBI 是一种起病隐匿, 容易被大众所忽视的特殊类型的脑梗死。随着影像学技术的广泛应用和发展, 越来越多的 SBI 病例被人们所知晓和重视。研究证实 SBI 临床上并非绝对无症状, 患者可以出现认知功能下降、精神障碍等非特异表现。SBI 发生卒中的风险是非 SBI 患者的 2 倍[5] [6]。目前 SBI 发病机制仍不清楚, 可能与症状性脑梗死的发病机制相似, 但二者并非完全等同。年龄、高血压病、糖尿病、高脂血症、吸烟、饮酒等均已被发现与 SBI 存在相关性[7] [8] [9], 这与本研究结果基本一致。

人体 Hcy 水平受多重因素影响, 其中包括年龄、性别、生活方式、叶酸水平、遗传因素等。在遗传因素中 MTHFR C667T 基因多态性是非常重要的影响因素[10] [11] [12]。亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)是影响 Hcy 代谢的一个关键酶, MTHFR 基因 C677T 突变[胞

嘧啶碱基(C)突变为胸腺嘧啶(T)可导致其编码的氨基酸丙氨酸被缬氨酸取代, 导致 MRHFR 稳定性和活性下降, Hcy 甲基化为蛋氨酸过程受阻, Hcy 蓄积, 引起 HHcy [16] [17] [18]。多项研究证实 HHcy 是症状性脑梗死的独立危险因素[13] [14], 目前 SBI 已明确的危险因素主要有年龄、高血压病、糖尿病、高脂血症、吸烟、饮酒等[15]。但关于 SBI 患者 Hcy 水平及 MTHFR 基因多态性研究较少。有研究[19]显示 SBI 组患者的血 Hcy 明显高于对照组, 经过 logistic 多因素相关分析也证实其与 SBI 呈正相关, 高 Hcy 血症是 SBI 的独立危险因素, 这与我们得出的研究结果一致。有研究结果显示[20] [21] [22] TT 型人群 Hcy 水平平均升高 5.18 $\mu\text{mol/L}$, 我们也发现 TT 基因型人群 Hcy 水平高于其他人群 Hcy 水平。我们还发现 SBI 组 Hcy 水平高于非 SBI 组, 且差异具有统计学意义, SBI 组 TT 型 Hcy 水平比非 SBI 组 TT 型高, 差异具有统计学意义, 这与上述研究结果基本一致。我们发现 MTHFR 基因多态性 TT 型及 HHcy 与 SBI 相关, 除了常见 SBI 危险因素外, HHcy、TT 基因型血症是 SBI 的独立危险因素。

本研究首次在新疆克拉玛依地区通过对 MTHFR C667T 基因多态性、Hcy 水平与 SBI 的相关性进行分析。我们得出: TT 基因型、Hcy 水平、高血压、吸烟是 SBI 患者的独立危险因素。这可能与新疆生活环境、饮食习惯、基因相关, 在日常诊疗过程中对于 SBI 患者我们应该尽可能明确患者的 MTHFR 基因型, 纠正血浆 Hcy 水平、高血压、吸烟等危险因素, 针对 TT 型 HHcy 的患者, 更要注重卒中的危险因素的预防工作, 尽可能降低患者进展为症状性脑梗死或痴呆的概率。综上所述, HHcy 和 MTHFR C677T 基因多态性与 SBI 密切相关。对于 SBI 患者需要全面综合评估, 从而制定防治方案。

伦理声明

本研究所做所有研究均是取得项目参与者同意并签署知情同意书, 在研究过程中符合伦理学要求, 无违背伦理学相关规定行为。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国无症状脑梗死诊治共识[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 92-698.
- [2] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国各类主要脑血管病诊断要点 2019[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(9): 710-715.
- [3] 周丽萍, 乔羲, 刘毓刚, 等. 血清同型半胱氨酸及其代谢相关基因 MTHFR 多态性与缺血性脑卒中发生及预后的关系[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(3): 241-246.
- [4] Meilán, A., Larrosa, D., Ramón, C., Cernuda-Morollón, E., Martínez-Cambor, P., Saiz, A., Santamarta, E., Pérez-Pereda, S. and Pascual, J. (2020) No Association between Migraine Frequency and White Matter Lesions and Silent Brain Infarctions: A Study in a Series of Chronic Migraine Women. *European Journal of Neurology*, **27**, 1689-1696. <https://doi.org/10.1111/ene.14284>
- [5] 岳伟, 吴昊, 石志鸿, 等. 血浆同型半胱氨酸水平与急性缺血性脑卒中患者的卒中复发及死亡关系的研究[J]. 中华神经医学杂志, 2016, 15(7): 654-659.
- [6] 张磊, 罗国君, 唐春雷, 等. ABCD3 评分结合血浆同型半胱氨酸测定评估短暂性脑缺血后短期卒中风险[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(2): 197-199.
- [7] Azeem, F., Durrani, R., Zerna, C. and Smith, E.E. (2020) Silent Brain Infarctions and Cognition Decline: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Neurology*, **267**, 502-512. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09534-3>
- [8] Choudhury, N.A., DeBaun, M.R., Ponisio, M.R., Jordan, L.C., Rodeghier, M., Pruthi, S. and McKinstry, R.C. (2017) Intracranial Vasculopathy and Infarct Recurrence in Children with Sickle Cell Anaemia, Silent Cerebral Infarcts and Normal Transcranial Doppler Velocities. *British Journal of Haematology*, **183**, 324-326. <https://doi.org/10.1111/bjh.14979>
- [9] Nam, K.W., Kwon, H.M., Jeong, H.Y., Park, J.-H., Kwon, H. and Jeong, S.-M. (2019) High Triglyceride/HDL Cholesterol Ratio Is Associated with Silent Brain Infarcts in a Healthy Population. *BMC Neurology*, **19**, Article No. 147. <https://doi.org/10.1186/s12883-019-1373-8>

- [10] Masada, K., Kuratani, T., Shimamura, K., *et al.* (2019) Silent Cerebral Infarction after Thoracic Endovascular Aortic Repair: A Magnetic Resonance Imaging Study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **55**, 1071-1078. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy449>
- [11] Escudero-Martínez, I., Ocete, R.F., Mancha, F., *et al.* (2020) Prevalence and Risk Factors of Silent Brain Infarcts in Patients with AF Detected by 3T-MRI. *Journal of Neurology*, **267**, 2675-2682. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09887-0>
- [12] Nam, K.W., Kwon, H.M., Jeong, H.Y., *et al.* (2019) Obesity without Metabolic Disorder and Silent Brain Infarcts in Aneurologically Healthy Population. *International Journal of Obesity*, **44**, 362-367. <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0372-6>
- [13] 陈荣波, 曾琼, 魏丽玲, 等. 无症状脑梗死患者胱抑素 c、同型半胱氨酸和血脂的相关性分析[J]. 中华脑血管病杂志(电子版), 2013, 7(1): 382-385.
- [14] Leung, L.Y., Han, P.K.J., Lundquist, C., *et al.* (2019) Patients' Responses to Incidentally Discovered Silent Brain Infarcts—A Qualitative Study. *Journal of Patient-Reported Outcomes*, **3**, Article No. 23. <https://doi.org/10.1186/s41687-019-0112-7>
- [15] Conen, D., *et al.* (2019) Relationships of Overt and Silent Brain Lesions with Cognitive Function in Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, **73**, 989-999.
- [16] Chi, X., Wang, X., Guo, Z., *et al.* (2018) Relationships between Blood Pressure Variability and Silent Cerebral Infarction in Patients with Primary Hypertension. *Artery Research*, **24**, 40-46. <https://doi.org/10.1016/j.artres.2018.11.001>
- [17] Sepúlveda-Sánchez, J.M., Matía-Francis, R., Martínez-Salio, A., González-De la Aleja-Tejera, J., Rodríguez-Peña Marín, M. and Porta-Etessam, J. (2004). Homocysteine and Cerebrovascular Disease. *Revista de Neurología*, **38**, 347-358. <https://doi.org/10.33588/rn.3804.2003605>
- [18] Méndez-González, J., Rodríguez-Millán, E. and Blanco-Vaca, J.J.F. (2010) Vitamin Treatments That Lower Homocysteine Concentration: Can They Decrease Cerebrovascular Disease in Primary Prevention? *Revista de Neurología*, **50**, 235-244. <https://doi.org/10.33588/rn.5004.2009081>
- [19] Chen, Q.-R., Jiang, S.-Q. and Xu, X.-P. (2012) Polymorphism of Genes Encoding Homocysteine Metabolism-Related Enzymes and Risk for Cardio-Cerebrovascular Disease. *Chinese Journal of Cardiovascular Diseases*, **40**, 801-803.
- [20] Fanning Jonathon, P., Wong Andrew, A. and Fraser John, F. (2014) The Epidemiology of Silent Brain Infarction: A Systematic Review of Population-Based Cohorts. *BMC Medicine*, **12**, Article No. 119. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0119-0>
- [21] Meschia, J.F., Bushnell, C., Boden-Albala, B., *et al.* (2014) Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, **45**, 3754-3832. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000046>
- [22] 王宇琴, 冉隆梅, 李晴, 等. MTHFR 基因多态性及血清 Hcy 水平与脑卒中发生的相关性研究[J]. 中华生物医学工程杂志, 2017, 23(2): 158-161.