

# MTHFR基因多态性与冠心病的关系及其对冠心病精准护理的启示

杨 芸, 罗仕兰\*, 吴云梅, 任 颖

重庆医科大学附属第二医院老年科, 重庆

收稿日期: 2022年4月30日; 录用日期: 2022年6月7日; 发布日期: 2022年6月16日

---

## 摘 要

MTHFR基因多态性是目前临床上比较完整的一类冠心病候选基因。通过对亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性的研究, 将个体基因多态性与冠状动脉粥样硬化的相关性进行分析, 有助于对冠心病患者进行个性化的健康教育。

## 关键词

亚甲基四氢叶酸还原酶, 基因多态性, 冠心病, 精准护理

---

# Relationship between MTHFR Gene Polymorphism and Coronary Heart Disease and Its Enlightenment to Precision Nursing of Coronary Heart Disease

Yun Yang, Shilan Luo\*, Yunmei Wu, Ying Ren

Department of Geriatrics, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 30<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jun. 7<sup>th</sup>, 2022; published: Jun. 16<sup>th</sup>, 2022

---

## Abstract

MTHFR gene polymorphism is a relatively complete candidate gene for coronary heart disease. Through the study of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism, the correlation be-

\*通讯作者。

文章引用: 杨芸, 罗仕兰, 吴云梅, 任颖. MTHFR 基因多态性与冠心病的关系及其对冠心病精准护理的启示[J]. 护理学, 2022, 11(3): 332-338. DOI: 10.12677/ns.2022.113056

tween individual gene polymorphism and coronary atherosclerosis is analyzed, which is helpful to carry out personalized health education for patients with coronary heart disease.

## Keywords

Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR), Gene Polymorphism, Coronary Heart Disease, Precision Care

Copyright © 2022 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

精准护理是通过分析患者的基因和基因谱并对患者进行精确表型分析或表型深分析,在恰当的时间针对合适的患者提供最佳的护理模式,逐渐成为护理领域新的研究热点[1]。冠心病是一种复杂的多基因综合效应,高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteine, HHcy)则参与与冠心病发病密切相关的过程,其能引起血管内皮细胞的破坏,并能诱导平滑肌细胞的增殖,加速斑块的破裂。因此,影响 HHcy 的基因一直是冠心病候选基因的研究重点,其中亚甲基四氢叶酸还原酶(methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFR)基因上 C667T 存在多态性则是该项研究的重要组成部分[2]。本文仅从 MTHFR 基因的多态性的角度出发,综述了 MTHFR 基因与冠心病的相关性,以及对冠心病精准护理的应用启示。

## 2. MTHFR 基因的多态性

MTHFR 是一种限速酶, MTHFR 酶活性降低或缺乏会导致血浆同型半胱氨酸水平升高,而高同型半胱氨酸血症促进机体内血小板激活与聚集从而在一定程度上改变促凝及抗凝的平衡。如今,高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteine, HHcy)已成为冠心病的独立危险因素[3]。据流行病学研究表明,循环 Hcy 升高将导致血栓形成、氧化应激状态和内皮功能障碍的风险增加,从而加速动脉粥样硬化斑块的进展[4]。MTHFR 能够催化 5, 10-亚甲基四氢叶酸还原为 5-甲基四氢叶酸 5-甲基四氢叶酸可以进入甲基传递通路,通过同型半胱氨酸(Hcy)的重新甲基化过程间接为 DNA 甲基化和蛋白质甲基化提供甲基,并且使血液中的 Hcy 浓度保持在一个较低的水平。人类 MTHFR 基因定位于染色体 1p36.3, cDNA 全长 2.2kb, 由 11 个外显子和 10 个内含子组成。MTHFR 基因多态性主要指该基因第 677 位的点(C677T)突变,胸腺嘧啶(T)取代胞嘧啶(C):分为 CC、CT、TT 3 种基因型。该位点突变产生一个 HinfI 限制性内切酶识别序列,并且使基因编码的氨基酸丙氨酸被缬氨酸取代,使其酶活性降低,从而导致血清 Hcy 增高,蛋氨酸含量下降,产生高半胱氨酸血症[5]。

## 3. MTHFR 基因的多态性与冠心病

### 3.1. 种族

MTHFR 3 种基因型中, C677TT 基因型与冠心病的种族差异性的关系具有强相关性。如在欧洲和北美人群中, C677T 位点 TT 纯合子频率为 5%~15% [6], 其在中国人群中的频率为 20%~25% [7]。而在国内的不同地域之间也存在差异性,有相关 meta 分析显示,中国北方人群 C677T TT 基因型和 T 等位基因频率均高于南方人群[7]。MTHFR C667T 基因频率升高在北美[8]、伊朗[9]、印度[8]等与冠心病之间的联

系已得到研究者的证实。Toda [10]等的研究还显示, C667T 与 A1298C 基因协同作用时, 是机体发生冠心病的重要且危险因素。

### 3.2. 年龄

有研究表明, 其 C677T 基因点突变导致 MTHFR 的耐热性和活性均降低约 50% [11], 引起血浆 Hcy 水平升高, 而 Hhcy 通过损伤血管内皮细胞, 促进脂质沉积, 激活动脉粥样硬化进程中的炎性反应等导致冠心病[12]。张良峰[13]在研究 MTHFR 基因多态性与冠心病的关系中, 对患者年龄进行了分层研究, 按年龄分为<60 岁(中青年)组以及≥60 岁(老年)组, 其中中青年组冠心病患者 T 等位基因频率明显高于健康对照组且 Hcy 浓度同样高于对照组; 在老年组冠心病患者中, 同组内 TT 基因型的 Hcy 浓度明显高于 CC 基因型及 CT 基因型( $P < 0.01$ ), 而 Hcy 浓度与对照组相比差异无显著性。一方面验证了 MTHFR T 基因频率在中青年人人群中预测冠心病的效果较好; 另一方面提示了不同年龄段的冠心病患者的发病机制可能存在差异, 老年冠心病发病机制不仅存在遗传因素, 还涵盖其他方面, 如血管老化失去弹性、机体代谢功能紊乱等因素。

### 3.3. 肥胖

肥胖是冠心病的危险因素之一[14]。一项经历 10 年的针对我国 8835 名中年人冠心病发展因素的研究指出, 超重、肥胖患者心血管事件发生风险是正常人群的 2.4 和 3.3 倍[15]。同样, 在国外的项肥胖与冠心病之间的研究指出肥胖患者发生冠心病的危险因素增加 60% [16]。存在于机体血清中的同型半胱氨酸参与蛋氨酸和半胱氨酸的代谢, 以合成人体必需氨基酸; 当 MTHFR 基因存在多态性时使酶活性降低且中间产物增多导致机体产生高同型半胱氨酸血症时, 高同型半胱氨酸通过一系列血管内皮病理变化最终形成动脉粥样硬化, 增加冠心病的风险。随着经济发展和生活水平的提高, 我国因不良饮食习惯所导致的单纯性肥胖人群逐年增多, 国内一项研究表明单纯性肥胖的人群存在脂质代谢异常的现象[17], 而肥胖是导致日后形成动脉粥样硬化、冠心病的基础。因此, 机体内 MTHFR 的多态性可能参与肥胖对冠心病的诱导过程。研究发现, 超重肥胖研究对象 MTHFR 突变 CT 基因型、TT 基因型、CT+TT 基因型频率, 等位基因 T 频率均高于正常组[18]。Pavolva [19]的研究也表示, MTHFR TT 基因型在超重和肥胖的白俄罗斯人群中更为常见, 证明了 MTHFR TT 基因型和 T 等位基因与肥胖和冠心病之间的密切联系。

### 3.4. 糖代谢异常

调查发现, 住院冠心病患者中糖代谢异常比例约占 80% [20]。血糖升高可导致患者体内代谢发生紊乱, 如发生脂质、血小板紊乱等导致患者血管产生变化, 从而损伤心肌组织, 导致心肌梗死等并发症[21]。MTHFR 参与机体的 Hcy 代谢, 其基因的多态性可能与糖代谢异常导致的冠心病有关[22]。研究显示, 糖代谢紊乱的产生与 MTHFR 的基因型分布有关, MTHFR TT 型和 MTHFR CT 型糖代谢异常的发生率较高, 分别是 64.2%和 56.5% [23]。这与欧洲的一项研究结果[24]相似。但 Khalid [25]认为只有在血管紧张素转换酶基因(ACE I/D)基因型协同作用时, CT 型和 TT 型才能在糖代谢异常中发挥作用。有相关研究[26] [27] [28]表明, ACE 基因的 I/D 多态性与 T2D 密切相关。分析原因可能为目标基因数较少, 有关影响糖代谢基因纳入不够完善, 且尚未考虑到基因间的相互作用所产生的此类差异。

### 3.5. 吸烟

吸烟是公认的促进冠心病疾病发展的危险因素之一[29]。研究发现, 吸烟能导致急性血流动力学改变、血管内皮损伤以及促进血栓形成因子的改变, 促进巨噬细胞分化为泡沫细胞, 从而加重冠心病的发展[30]。另外, 有研究者指出[31], 相较于非吸烟者而言, 吸烟者的 hHcy 明显高于非吸烟者。可能

的原因分析如下：1) 吸烟通过抑制蛋氨酸合成酶的活性使 Hcy 浓度增高。2) 吸烟直接或间接影响了 B 族维生素的吸收，从而影响了 Hcy 的代谢过程。3) 吸烟者体内过多的活性氧使血浆巯基处于氧化状态从而使机体内 Hcy 浓度增高。尹春琳等[31]研究发现，MTHFR C677 TT 型和 CT 型吸烟者发生冠心病的风险较 CC 型吸烟者高，集中体现在 T 型等位基因型患者 hHcy 水平显著高于 CC 基因型患者，平均 hHcy 在 16~24  $\mu\text{mol/L}$  左右。

#### 4. MTHFR 基因多态性对冠心病精准护理的启示

随着精准医疗时代的到来，“精准护理”也成为护理实践的重要原则[32]。精准护理主要指护理人员在对患者进行精确表型分析或表型深分析，在一定的时间区间针对合适的患者进行准确的护理实践[33]。

##### 4.1. 易感人群的风险评估

基因、种族、年龄是决定冠心病易感性的重要因素。随着全球一体化的发展各民族在人口总量、老龄化程度、发展速度、地域分布、社会发展等方面都存在着明显的差异。因此，护理人员进行冠心病的风险评估时更注重对种族差异性的评估，如 T 等位基因共显性与我国汉族人口的冠心病发病有关，而携带 MTHFR TT 基因型的患者发生冠心病风险更高。另外，判断携带 MTHFR TT 基因型的中青年人群冠心病发病风险，从而提高风险评估的准确性。

##### 4.2. 健康教育

护士是健康教育团队的核心成员，是健康照护的核心实践者，通过其照护活动可将基因实验室的研究成果应用于临床。戒烟、控制体重、心理健康教育、糖尿病处理、规范用药等培养科学的生活方式是冠心病健康教育的重要内容，结合基因的多态性可实现健康教育的精准化并提高健康教育的可执行性。携带 MTHFR TT 基因型的机体对肥胖、吸烟等危险因素敏感性更高，而 MTHFR CT 基因型个体则对氯吡格雷耐受程度最强[34]。另外，大量的临床试验证实口服叶酸能降低 Hcy 浓度，改善血管内皮功能，延缓动脉粥样硬化的发生[35]，而在研究中 CC 患者应用叶酸降低血浆 Hcy 治疗效果是 TT 型患者的 2.626 倍[36]，提示在临床中 MTHFR C677T 基因 CC 型患者在应用叶酸降低血浆 Hcy 治疗时获益性更佳。因此，护理人员进行健康教育时可根据基因型不同可做出相关侧重，并通过基因的多态性的解释提高健康教育的合理性和科学性，从而提高病人的依从性和提高健康意识以及减少耐药性。

##### 4.3. 心理护理

基因水平研究显示，MTHFR 基因多态性不仅与冠心病发病率相关，还与抑郁发作有联系。国外几项 meta 分析证明了 MTHFR 基因 T 等位基因与抑郁症之间的关联[37]，且有研究者对国内人群的荟萃分析发现 MTHFR C677T 基因多态性的 T 变异与抑郁风险增加存在显著相关性[38]。随着患者病情的发展及病程的延长，使患者焦虑、抑郁程度加重，这些不良情绪可在一定程度上加重病情[39]。护理人员应采取沟通的方式了解患者产生的负性情绪的原因，在利用基因形式对患者进行风险评估时更应注意根据相关因素进行针对性疏导，采取相关焦虑抑郁量表对患者进行评估，并进行动态监测以及针对性心理护理。

##### 4.4. 护理教育和护理研究

由于对疾病的分子学研究的不断深入，许多疾病的致病机理都可以归结为遗传变异。目前，基因靶向疗法也成为一种新的治疗手段。冠心病是一种多基因和环境因素共同影响的家族遗传性疾病，因此，基因测序只是达到精准护理的其中一种、而非唯一一种途径。随着精准医学的来临，对护理人员的要求也越来越高，需从患者生理、心理、精神、文化和社会适应能力等角度进行全面的教育[40]。护理人员还

应具掌握相关基因知识,应用基因组学技术的技巧,且具备应用其观察评估疾病风险,向患者及家属提供有关健康知识和自我护理方法的能力,为进一步深化护理科学研究,提高护理人员的整体水平。

## 5. 小结

MTHFR 基因型是冠心病的重要候选基因之一,通过分析 MTHFR 基因多态性与冠状动脉粥样硬化患者的高危因素及生活习惯之间的相关性,可以为临床提供更加细致、精确、科学的护理服务。但冠状动脉粥样硬化是一种多因素共同作用的复杂病症,单纯从一个基因角度来看待冠心病的治疗与护理是不科学的,应该将多个基因的协同效应结合,并将其与冠心病的发生、发展、转归相联系。随着精准医疗时代的到来,对冠心病高危人群进行生活方式的干预,将会更加个性化、具体化,更加经济、安全、有效。虽然近几年对冠心病患者进行基因检测为医生明确诊断、提供精准治疗提供了依据,但缺少在冠心病护理上结合基因提供精准护理的研究。未来将需要进一步增加目标基因,扩大数据维度,从临床数据中发掘潜在的信息,从而为精准护理工作提供更多的线索和基础。

## 参考文献

- [1] 刘锁霞,李坤.精准护理的人本底蕴与实证应用探究[J].护理学杂志,2018,33(22):92-94.
- [2] 陈丽远,王钢.同型半胱氨酸水平与冠心病关系的研究进展[J].中国心血管杂志,2017,22(4):304-307.
- [3] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.缺血性卒中基层诊疗指南(2021年)[J].中华全科医师杂志,2021,20(9):927-946.
- [4] Alon-Schaffer, A., Monica-Verdoia, A., Ettore-Cassetti, A., et al. (2014) Relationship between Homocysteine and Coronary Artery Disease. Results from a Large Prospective Cohort Study. *Thrombosis Research*, **134**, 288-293. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.05.025>
- [5] Weisberg, I., Tran, P., Christensen, B., et al. (1998) A Second Genetic Polymorphism in Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Associated with Decreased Enzyme Activity. *Molecular Genetics and Metabolism*, **64**, 169-172. <https://doi.org/10.1006/mgme.1998.2714>
- [6] Wang, X., Fu, J., Li, Q., et al. (2016) Geographical and Ethnic Distributions of the MTHFR C677T, A1298C and MTRR A66G Gene Polymorphisms in Chinese Populations: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **11**, e152414. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152414>
- [7] Huo, Y., Li, J., Qin, X., et al. (2015) Efficacy of Folic Acid Therapy in Primary Prevention of Stroke among Adults with Hypertension in China: The CSPPT Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **313**, 1325-1335. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.2274>
- [8] Yadav, U., Pradeep, K., Sanjay, G., et al. (2017) Distribution of MTHFR C677T Gene Polymorphism in Healthy North Indian Population and an Updated Meta-Analysis. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, **32**, 399-410. <https://doi.org/10.1007/s12291-016-0619-0>
- [9] Mohammad, M., et al. (2015) Polymorphisms in NOS<sub>3</sub>, MTHFR, APOB and TNF- $\alpha$  Genes and Risk of Coronary Atherosclerotic Lesions in Iranian Patients. *Research in Cardiovascular Medicine*, **5**, e29134. <https://doi.org/10.5812/cardiovascmed.29134>
- [10] Toda, N., et al. (2016) Hyperhomocysteinemia Impairs Regional Blood Flow: Involvements of Endothelial and Neuronal Nitric Oxide. *Pfluegers Archiv: European Journal of Physiology*, **468**, 1517-1525. <https://doi.org/10.1007/s00424-016-1849-y>
- [11] Blom, H.-J., Milos, R., Goyette, P., et al. (1995) A Candidate Genetic Risk Factor for Vascular Disease: A Common Mutation in Methylenetetrahydrofolate Reductase. *Nature Genetics*, **10**, 111-113. <https://doi.org/10.1038/ng0595-111>
- [12] 张志世,王凌燕.同型半胱氨酸与冠心病[J].中国循环杂志,2016,31(4):405-407.
- [13] 张良峰,王新,李海燕,等.N5, N10-亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性及血浆同型半胱氨酸与冠心病的关系[J].中国动脉硬化杂志,2016,24(10):1023-1026.
- [14] 王海彦.冠状动脉旁路移植术后患者延续性护理方案的构建及应用[D]:[硕士学位论文].新乡:新乡医学院,2021.
- [15] 陈祚,李苏宁,王馨,等.我国中年人群高血压、超重和肥胖的发病率及其与心血管事件的关系[J].中华心血管病杂志,2020(1):47-53.

- [16] Logue, J., Murray, H.-M., Welsh, P., *et al.* (2011) Obesity Is Associated with Fatal Coronary Heart Disease Independently of Traditional Risk Factors and Deprivation. *Heart*, **97**, 564-568. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.211201>
- [17] 张灵, 袁小飞, 李琦, 等. 血清 Hcy、MTHFR 基因多态性与血液病患者并发冠心病的相关性[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(1): 305-309.
- [18] 邵钰婷, 秦川玉, 张铁辉, 等. 肥胖和 MTHFR 基因多态性与老年人体检结果的关系分析[J]. 昆明理工大学学报(自然科学版), 2020, 45(3): 65-75.
- [19] Pavlova, O.-S., Ogurtsova, S.-E., Liventseva, M.-M., *et al.* (2018) Arterial Hypertension and Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Gene Polymorphism. *Kardiologija*, No. 10, 5-11. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.10.10161>
- [20] 郭卫丽, 吕书华, 冯海娟. 2 型糖尿病合并心肌梗死患者血糖波动对左心功能的影响[J]. 中国卫生工程学, 2022, 21(1): 123-125.
- [21] Park, H.-W., Ki-Hong, K., Song, I.-G., *et al.* (2017) Body Mass Index, Carotid Plaque, and Clinical Outcomes in Patients with Coronary Artery Disease. *Coronary Artery Disease*, **28**, 278-286. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000467>
- [22] 黄慧钟. 同型半胱氨酸与糖代谢异常相关的研究进展[J]. 南昌大学学报(医学版), 2010, 50(3): 126-127, 129.
- [23] Meng, Y., Liu, X., Ma, K., *et al.* (2019) Association of MTHFR C677T Polymorphism and Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Susceptibility. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, **7**, e1020. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1020>
- [24] Liew, S.-C. and Gupta, E.-D. (2015) Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) C677T Polymorphism: Epidemiology, Metabolism and the Associated Diseases. *European Journal of Medical Genetics*, **58**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.10.004>
- [25] Al-Rubeaan, K., Siddiqui, K., Saeb Amr, T.-M., *et al.* (2013) ACE I/D and MTHFR C677T Polymorphisms Are Significantly Associated with Type 2 Diabetes in Arab Ethnicity: A Meta-Analysis. *Gene*, **520**, 166-177. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.02.017>
- [26] Feng, Y., Niu, T., Xu, X., *et al.* (2002) Insertion/Deletion Polymorphism of the ACE Gene Is Associated with Type 2 Diabetes. *Diabetes*, **51**, 1986-1988. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.6.1986>
- [27] Daimon, M., Oizumi, T., Saitoh, T., *et al.* (2003) The D Allele of the Angiotensin-Converting Enzyme Insertion/Deletion (I/D) Polymorphism Is a Risk Factor for Type 2 Diabetes in a Population-Based Japanese Sample. *Endocrine Journal*, **50**, 393. <https://doi.org/10.1507/endocrj.50.393>
- [28] Grammer, T.-B., Wilfried, R., Sabine-Von, K., *et al.* (2006) The Angiotensin-I Converting Enzyme I/D Polymorphism Is Not Associated with Type 2 Diabetes in Individuals Undergoing Coronary Angiography (The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study). *Molecular Genetics & Metabolism*, **88**, 378-383. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2006.01.008>
- [29] Prabhakaran, D., Roy, A. and Salahuddin, S. (2012) Pathophysiological Mechanisms of Tobacco-Related CVD. *Global Heart*, **7**, 113-120. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2012.05.003>
- [30] Messner, B. and Bernhard, D. (2014) Smoking and Cardiovascular Disease: Mechanisms of Endothelial Dysfunction and Early Atherogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **34**, 509-515. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.300156>
- [31] 尹春琳, 徐东, 魏嘉平, 等. 急性冠状动脉综合征患者同型半胱氨酸与亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性及其与冠心病其它危险因素的相关分析[J]. 中国循环杂志, 2013, 28(4): 254-257.
- [32] 魏良云, 周军. 护理大数据的研究热点和趋势分析[J]. 护理研究, 2019, 33(2): 256-260.
- [33] FuMei, R., 田亚丽, 冯先琼, 等. 精准护理的应用领域及发展方向[J]. 中华护理杂志, 2017, 52(10): 1273-1275.
- [34] 黎国德, 许庆波, 韩克栋. MTHFR 基因多态性对冠心病合并高血压患者氯吡格雷耐受性的影响[J]. 广东医学, 2020, 41(1): 91-96.
- [35] 隋利军, 桑建, 朝亚. 叶酸、维生素 B12 对老年高血压患者血浆同型半胱氨酸水平及血管内皮功能的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 36(1): 125-127.
- [36] 杨旭光, 徐炳欣, 赵艳, 等. MTHFR C677T 基因多态性对稳定性冠心病患者叶酸降低同型半胱氨酸治疗的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(2): 179-181, 187.
- [37] Simon, G., Sarah, L. and Tracy, L. (2007) Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Genetic Polymorphisms and Psychiatric Disorders: A HuGE Review. *American Journal of Epidemiology*, **165**, 1-13. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj347>
- [38] Wei, J., *et al.* (2016) Association between MTHFR C677T Polymorphism and Depression: A Meta-Analysis in the Chinese Population. *Psychology Health & Medicine*, **21**, 675-685. <https://doi.org/10.1080/13548506.2015.1120327>

- [39] Mcdonald, H.M., Sherman, K.-A., Petocz, P., *et al.* (2016) Mindfulness and the Experience of Psychological Distress: The Mediating Effects of Emotion Regulation and Attachment Anxiety. *Mindfulness*, **7**, 799-808.  
<https://doi.org/10.1007/s12671-016-0517-9>
- [40] 邢燕青, 赵文晓, 陈杰, 等. 精准健康在护理症状学研究中的发展现状和挑战[J]. 护理研究, 2021, 35(13): 2336-2340.