【临床研究】

基于亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T 基因多态性分析叶酸干预对 H 型高血压患者心脏重构的研究

陕宇璇，马竹峰，甘玉君*，黄春霞
（临汾市人民医院心血管内科，山西临汾 041000）

摘要：目的 基于亚甲基四氢叶酸还原酶（methylenetetrahydrofolate reductase，MTHFR）C677T 基因多态性分析叶酸干预对 H 型高血压患者心脏重构的影响。**方法** 选取 2023 年 2 月至 2025 年 5 月收治的 485 例高血压患者，其中 H 型高血压患者 262 例、非 H 型高血压患者 223 例。比较 H 型与非 H 型高血压患者的心脏重构指标、*MTHFR* 基因多态性；H 型高血压患者分为常规组及强化组，接受不同剂量叶酸干预，比较两组基线资料、治疗前后心室重构指标及同型半胱氨酸（homocysteine，Hcy），分析 Hcy 与心脏重构指标的相关性。**结果** H 型高血压患者左心室质量（left ventricular mass，LVM）、左室心肌质量指数（left ventricular mass index，LVMI）、室间隔厚度（interventricular septal thickness，IVST）高于非 H 型高血压患者（$P < 0.05$），H 型与非 H 型高血压患者 *MTHFR*C677T 基因型比较，差异具有统计学意义（$P < 0.05$）。治疗后，强化组 LVMI、LVM、IVST、Hcy 低于常规组（$P < 0.05$）。治疗后 Hcy 水平与 LVMI、LVM、IVST 呈正相关（$P < 0.05$）。**结论** *MTHFR* C677T 基因多态性与 H 型高血压患者心室重构存在一定联系，补充高剂量叶酸可降低 Hcy 水平，改善 H 型高血压患者的心脏重构，为 H 型高血压心脏重构的临床干预提供参考。

关键词： 亚甲基四氢叶酸还原酶基因；基因多态性；叶酸；H 型高血压；心脏重构
中图分类号： R977.2^{+}2；R544.1　　**文献标志码：** A　　**文章编号：** 1672-9188(2026)08-0871-008
引用： 陕宇璇, 马竹峰, 甘玉君, 等. 基于亚甲基四氢叶酸还原酶C677T基因多态性分析叶酸干预对H型高血压患者心脏重构的研究[J]. 世界临床药物, 2026, 47(8): 871-878. DOI：10.13683/j.wph.2026.08.006

Analysis of folic acid intervention on cardiac remodeling in patients with H-type hypertension based on methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism

SHAN Yuxuan, MA Zhufeng, GAN Yujun*, HUANG Chunxia
(*Department of Cardiovascular Medicine, Linfen People's Hospital, Linfen 041000, Shanxi Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To analyze the effect of folic acid intervention on cardiac remodeling in patients with H-type hypertension based on methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T gene polymorphism. ***Methods*** A total of 485 patients with hypertension admitted from February 2023 to May 2025 were selected, including 262 patients with H-type hypertension and 223 patients with non-H-type hypertension. The ventricular remodeling indicators and *MTHFR* gene polymorphism were compared between H-type and non-H-type hypertension patients. Patients with H-type hypertension were divided into the conventional group and the intensive group and received different doses of folic acid intervention. The baseline data, ventricular remodeling indicators and homocysteine (Hcy) levels before and after treatment were compared between the two groups. The correlation between Hcy and ventricular remodeling indicators was analyzed.

收稿日期： 2026-05-09
作者简介： 陕宇璇，副主任医师，研究方向：心血管疾病治疗。
通信作者： 甘玉君，主任医师，研究方向：心血管疾病治疗。
基金项目： 临汾市人民医院院级科研基金项目(T2024085)

Results The left ventricular mass (LVM), left ventricular mass index (LVMI) and interventricular septal thickness (IVST) of patients with H-type hypertension were higher than those with non-H-type hypertension ($P<0.05$), the *MTHFR* C677T genotypes of patients with H-type hypertension and non-H-type hypertension were significantly different ($P<0.05$). After treatment, the LVMI, LVM, IVST, and Hcy levels in the intensive group were lower than those in the conventional group ($P<0.05$). After treatment, Hcy level was positively correlated with LVMI, LVM, and IVST ($P<0.05$). ***Conclusion*** *MTHFR* C677T genotype polymorphism is associated with ventricular remodeling in patients with H-type hypertension. Supplementation of high-dose folic acid can improve cardiac remodeling in patients with H-type hypertension by reducing Hcy level, providing a reference for clinical intervention of cardiac remodeling in patients with H-type hypertension.

Key words: methylenetetrahydrofolate reductase; gene polymorphism; folic acid; H-type hypertension; ventricular remodeling

H型高血压是指合并高同型半胱氨酸（homocysteine，Hcy）血症的原发性高血压，在我国高血压患者中约占75%[1]。既往研究[2]显示，高Hcy是心脑血管疾病的危险因素，高Hcy合并高血压会协同增加心脑血管疾病的发生风险（增加约11.03倍）。心室重构是高血压心血管事件的常见症状，H型高血压患者心室重构较为明显，显著增加患者心力衰竭及心律失常风险，严重者甚至会猝死[3]。亚甲基四氢叶酸还原酶（methylenetetrahydrofolate reductase，MTHFR）是调控Hcy脱甲基化的代谢途径，其基因具有多个位点，其中C677T突变会导致MTHFR活性降低，造成Hcy体内蓄积，从而通过氧化应激及内皮功能障碍等途径影响心室重构和心肌纤维化[4-5]。近年来H型高血压相关治疗指南强调个性化叶酸治疗的重要性[6]，但尚缺乏基于*MTHFR* C677T基因多态性分析叶酸干预对H型高血压患者心脏重构影响的循证依据。基于此，本研究对其展开探究，旨在为精准防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

参考两样本均数的样本量估算公式$n=2\times(Z_{\alpha/2}+Z_{\beta})^2\times\sigma^2/\delta^2$，当$\alpha$取0.05时，$Z_{\alpha/2}=1.96$，$1-\beta$取0.95，$Z_{\beta}=1.65$，前期本研究预实验中H型高血压患者的左室心肌质量指数（left ventricular mass index，LVMI）为（108.52±26.85）$g\cdot m^{-2}$，非H型高血压患者为（99.54±14.35）$g\cdot m^{-2}$，经计算得每组至少需150例患者。为保障后续不同剂量叶酸疗效研究的展开，进一步扩大样本量，最终共纳入485例患者。

本研究选取2023年2月至2025年5月临汾市人民医院收治的高血压患者485例作为研究对象，满足样本量统计需求，其中H型高血压患者262例（Hcy ≥ 10 μmol/L）、非H型高血压患者223例（Hcy < 10 μmol/L）。纳入标准：①符合高血压诊断标准[7]。②所有患者知情同意，并签署知情同意书。排除标准：①既往存在心脏手术史。②继发性高血压。③合并血液系统疾病或自身免疫性疾病。④合并精神疾病或认知障碍，无法正常交流。⑤合并泌尿系统疾病。⑥合并恶性肿瘤。⑦合并心力衰竭、冠心病、心律失常、心肌病及瓣膜性心脏病等其他心脏疾病。⑧近3个月服用叶酸制剂。本研究经医院伦理委员会批准（NO.20230126008）。

1.2 治疗方法

所有患者均给予降压治疗，H型高血压组患者在此基础上给予不同剂量叶酸治疗。262例患者简单随机分为常规组及强化组，每组131例，使用Excel 2023生成262不重复的数字，按照1∶1比例随机分配，将奇数分配至常规组，偶数组分配至强化组。常规组给予叶酸片，一日1次、每次0.8 mg口服，强化组为一日1次、每次5.0 mg口服。两组均治疗6个月。用药期间叮嘱患者或家属提醒

按时用药，饮食宜低脂、低盐。

1.4 主要观察指标

以 LVMI 为主要观察指标。采用 Simpson 等[8]的公式计算左心室质量（left ventricular mass，LVM）；根据公式 $S = 0.005\,7$（男）/0.007 3（女）× H + 0.012 1（男）/0.012 7（女）×W + 0.088 2（男）/−0.210 6（女）计算体表面积（body surface area，BSA），式中：S 为 BSA，H 为身高，W 为体质量。LVMI 为 LVM/BSA 比值。

1.5 次要观察指标

1.5.1 一般资料

收集 H 型高血压组患者一般资料，包括年龄、性别、*MTHFR* C677T 基因型、甘油三酯（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）、总胆固醇（total cholesterol，TC）、尿酸（uric acid，UA）以及糖尿病、高脂血症患病情况。采集入组时空腹静脉血 3 mL，抗凝处理，采用全自动生化分析仪（c702，美国罗氏）测定全血 TG、LDL-C、TC、HDL-C 及 UA 水平。

1.5.2 Hcy 检测方法

采集治疗前及治疗 6 个月后静脉血 3 mL，无需抗凝处理，离心（1 300×g）10 min，取上层血清，使用全自动生化分析仪测定血清 Hcy 水平。

1.5.3 *MTHFR* 基因多态性

所有患者在治疗前抽取静脉血 2 mL，采用真空抗凝管在 4 ℃保存备用。参考 QIAamp DNA Blood MiniKit 试剂盒（北京天根生化）操作步骤提取 DNA，并测定其浓度和纯度。设计聚合酶链反应（polymerase chain reaction，PCR）扩增目标引物，进行目的片段扩增，总反应体系为 2 μL 10×PCR 缓冲液、4 μL dNTP mix（1 mmol/L）、4 μL 5×Q-Solution、上下游引物各 2 μL、50 ng DNA 模板、2.5 U Taq 酶，用无菌水补充至 20 μL；*MTHFR* C677T 正向：5'-CTTTGAGGCTGACCTGAAGC-3'；反向：5'-CTGGGAAGAACTCAGCGAAC-3'；A1298C 正向：5'-GAAGAAGTTTGCATGCTTGTGGTTG-3'；反向：5'-CAGGCAAGTCACCTGGGAGAGA-3'。将 PCR 扩增产物与固定醛基基因型检测探针进行特异性杂交反应，经酶促反应后，特异性杂交信号有颜色变化，扫描芯片，用美国凯杰 PyroMark Q96MD 焦磷酸测序仪进行分析，测定基因多态性分型结果。

1.5.4 心脏质量指数和室间隔厚度检测

两组患者在入组时（治疗前）和治疗 6 个月后采用 Philips 彩色多普勒超声诊断仪进行扫描，探头频率为 2.5 MHz，取左侧卧位，获取胸骨旁左室长轴（平静呼吸状态下）、心尖四腔等切面图像，并测量左心室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）、左心室舒张末期内径（left ventricular end-diastolic dimension，LVEDD）及室间隔厚度（interventricular septal thickness，IVST）等指标。

1.6 统计学方法

采用 SPSS24.0 软件处理数据，计量资料均满足正态分布，以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用独立样本 t 检验，组内比较采用配对 t 检验；心室重构、Hcy 采用协方差分析，设定组别为固定效应，基线值为协变量，并计算组间最小二乘均数差及 95% 置信区间（confidence interval，CI），分析两组心室重构、Hcy 治疗前后差异，控制治疗前对结果的影响；计数资料用 n（%）表示，行 χ^2 检验，等级资料采用秩和检验；采用 Pearson 分析 Hcy 与心室重构的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 H 型与非 H 型高血压患者一般资料

纳入的 485 例患者中 H 型高血压患者 262 例、非 H 型高血压患者 223 例，H 型与非 H 型高血压一般资料比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性，见表 1。

2.2 H 型与非 H 型高血压患者心脏重构指标

H 型与非 H 型高血压患者 LVEF、LVEDD 比较，差异均无统计学意义（$P > 0.05$）；H 型高血压患者 LVMI、LVM 及 IVST 高于非 H 型高血压患者，差异有统计学意义（$P < 0.05$），见表 2。

2.3 H 型与非 H 型高血压患者 *MTHFR* 基因多态性

Hardy-Weinberg 平衡检验结果显示，*MTHFR* C677T、*MTHFR* A1298C 处于遗传的平衡状态，有群体代表性（$P > 0.05$）。H 型与非 H 型高血压患者 *MTHFR* C677T 基因型比较，差异有统计学意义（$P < 0.05$）；H 型与非 H 型高血压患者 *MTHFR* A1298C 基因型比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 3。

2.4 常规组与强化组患者基线资料

常规组与强化组性别、年龄、体质量指数（body mass index，BMI）、*MTHFR* C677T 基因型、TC、TG、LDL-C、HDL-C、UA 及合并症等一般资料比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性，见表 4。

2.5 常规组与强化组治疗前后心室重构指标及 Hcy 水平

治疗前，两组 LVMI、LVM、IVST 及 Hcy 水平比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后，强化组 LVMI、LVM、IVST 及 Hcy 低于常规组（$P < 0.05$）；将治疗前 LVMI、LVM、IVST 及 Hcy 作为协变量，进行协方差分析，校正基线差异后，强化组 LVMI、LVM、IVST 及 Hcy 水平低于常规组，见表 5。

2.6 Hcy 水平与心室重构相关性分析

治疗前，Hcy 水平与 LVMI、LVM 及 IVST 均无显著相关性（$r = -0.02$、-0.00、-0.02，$P > 0.05$）。治疗后，Hcy 水平与 LVMI、LVM 及 IVST 呈正相关

表 3 比较 H 型与非 H 型高血压患者 *MTHFR* 基因多态性［*n*（%）］

Table 3 Comparison of *MTHFR* gene polymorphisms in patients with H-type and non-H-type hypertension［*n*（%）］

基因型		H型（*n*=262）	非H型（*n*=223）	χ^2值	*P*值
MTHFR C677T	CC	49（18.70）	75（33.63）	4.856	＜0.001
	CT	138（52.67）	125（56.05）		
	TT	75（28.63）	23（10.31）		
MTHFR A1298C	CC	137（52.29）	126（56.50）	0.513	0.608
	CT	80（30.53）	55（24.66）		
	TT	45（17.18）	42（18.83）		

表 1 H 型与非 H 型高血压患者一般资料比较

Table 1 Comparison of baselin characteristics between H-type and non-H-type hypertension patients

组别	性别/*n*（%）		年龄/岁	糖尿病/*n*（%）	高脂血症/*n*（%）
	男	女			
H型高血压（*n*=262）	143（54.58）	119（45.42）	64.26±8.60	47（17.94）	62（23.66）
非H型高血压（*n*=223）	136（60.99）	87（39.01）	63.18±7.22	40（17.94）	56（25.11）
t/χ^2值	2.024		1.483	0.000	0.137
*P*值	0.155		0.139	1.000	0.711

表 2 比较 H 型与非 H 型高血压患者心脏重构指标（$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Comparison of cardiac remodeling indexes in patients with H-type and non-H-type hypertension（$\bar{x}\pm s$）

组别	LVMI/g·m^{-2}	LVM/g	IVST/cm	LVEF/%	LVEDD/mm
H型高血压（*n*=262）	108.74±23.52	173.74±35.67	1.22±0.28	62.98±5.57	55.26±4.78
非H型高血压（*n*=223）	94.18±15.42	146.75±28.60	0.83±0.25	62.40±4.40	55.97±3.46
*t*值	7.909	9.084	16.054	1.257	1.845
*P*值	＜0.001	＜0.001	＜0.001	0.209	0.066

表 4 不同剂量叶酸组一般资料比较

Table 4 Comparison of baseline characteristics between different doses of folic acid group

项目		常规组（n=131）	强化组（n=131）	t/χ^2值	P值
性别（男/女）/n（%）		68（51.91）/63（48.09）	75（57.25）/56（42.75）	0.754	0.385
年龄/岁		63.42±6.85	65.10±8.49	1.763	0.079
BMI/kg·m^{-2}		21.98±2.05	22.43±1.96	1.816	0.071
合并症/n（%）	糖尿病	26（19.85）	21（16.03）	0.648	0.421
	高脂血症	35（26.72）	28（21.37）	1.024	0.312
MTHFR C677T基因型/n（%）	CC	29（22.14）	20（15.27）	0.426	0.680
	CT	63（48.09）	75（57.25）		
	TT	36（27.48）	39（29.77）		
TC/mmol·L^{-1}		4.57±1.50	4.33±1.26	1.402	0.162
TG/mmol·L^{-1}		1.80±0.71	1.67±0.48	1.736	0.084
LDL-C/mmol·L^{-1}		2.60±0.85	2.43±0.77	1.697	0.091
HDL-C/mmol·L^{-1}		1.29±0.53	1.40±0.45	1.811	0.071
UA/μmol·L^{-1}		350.74±92.13	358.71±85.69	0.725	0.469

表 5 不同剂量叶酸组心室重构指标及 Hcy 水平比较

Table 5 Comparison of ventricular remodeling indicators and Hcy levels between different doses of folic acid group

指标		治疗前	治疗后	较基线变化值（95%CI）	差值（95%CI）	P值
Hcy/μmol·L^{-1}	强化组（n=131）	19.74±4.96	13.92±3.67	−5.82（−6.78～−4.86）	−3.39（−4.73～−2.05）	＜0.001
	常规组（n=131）	19.06±3.56	16.63±3.85	−2.43（−3.39～−1.47）		
LVMI/g·m^{-2}	强化组（n=131）	109.52±22.17	93.59±23.52	−15.93（−18.62～−13.24）	−7.40（−11.08～−3.72）	＜0.001
	常规组（n=131）	107.96±26.75	99.43±20.36	−8.53（−11.22～−5.84）		
LVM/g	强化组（n=131）	175.60±37.40	136.85±25.88	−38.75（−43.80～−33.70）	−17.78（−25.11～−10.45）	＜0.001
	常规组（n=131）	171.08±32.64	150.11±25.40	−20.97（−26.02～−15.92）		
IVST/cm	强化组（n=131）	1.22±0.32	0.93±0.20	−0.29（−0.35～−0.23）	−0.10（−0.19～−0.01）	0.028
	常规组（n=131）	1.28±0.35	1.02±0.24	−0.19（−0.25～−0.13）		

（r = 0.76、0.70、0.75，P < 0.05），见表 6。

3 讨论

高血压和高 Hcy 是心脑血管疾病的危险因素，长期血压控制不佳造成心脏负荷增大，加上儿茶酚胺和血管紧张素Ⅱ的共同作用，会促进心肌细胞肥大和间质纤维化，最终引起左心室肥厚、扩张[9-11]。Hcy 是一种含硫基非蛋白形式的氨基酸，属于蛋氨酸代谢循环的中间产物，高 Hcy 水平通过多种途径促进心肌纤维化、心肌细胞凋亡和心室重构[12-13]。流行病学调查数据显示，H 型高血压发生心室重构的风险是单纯高血压患者的 2 ～ 3 倍，患者进展为心力衰竭风险更高[14]。本研究结果显示，H 型高血压 LVMI、LVM 及 IVST 高于非 H 型高血压患者，与谢伟等[15]的研究结果一致。分析原因可能为：

表 6 治疗前后 Hcy 水平与心室重构指标的相关性分析

Table 6 Correlation analysis between Hcy levels and ventricular remodeling indicators before and after treatment

指标	治疗前		治疗后	
	r值	P值	r值	P值
LVMI	−0.02	0.75	0.76	＜0.001
LVM	0.00	0.99	0.70	＜0.001
IVST	−0.02	0.74	0.75	＜0.001

① LVMI 是左心室肥厚的主要评价指标，与心室重构密切相关。LVMI 升高可加重左心室负荷，导致左心室舒张和收缩功能异常，而左心室结构改变（如心肌细胞肥大或纤维化）亦会影响心室重构[16-17]。② IVST 反映左心室结构和功能状态，室间隔是心脏左心室与右心室间的分隔结构，保证左右心室之间的血液互不融合，IVST 增厚导致心室腔变小，影响心脏正常收缩及舒张功能，长期高血压或容量负荷过重可能导致心脏舒张及收缩功能受损，心排血量减少，心脏供血不足，易引发心肌细胞增生或纤维化，使左心室壁变厚[18-20]。综合分析可知，H 型高血压患者发生心室重构风险较高，此类患者因伴有高 Hcy 会进一步增加高血压对靶器官的损害，促进血管内皮细胞损伤、血管平滑肌细胞增殖，降低血管顺应性，引起患者心室改变。

既往研究[21]证实，血清 Hcy 水平与体内叶酸情况相关，高 Hcy 水平多存在叶酸缺乏情况，促进体内 Hcy 向蛋氨酸转化，增加 Hcy 在体内的蓄积，而补充叶酸可降低 Hcy 水平[22]。MTHFR 是编码 Hcy 代谢途径的关键酶，*MTHFR* 基因发生突变会引起 Hcy 代谢障碍，导致体内 Hcy 水平异常升高[23]。*MTHFR* 多个位点可能发生突变，其中 C677T 和 A1298C 最为常见，可影响 MTHFR 酶活性，关于突变位点对 MTHFR 功能的影响尚存争议[24]。有学者发现，叶酸水平降低与 C677T 位点密切相关，与 A1298C 位点无显著相关性[21]。也有研究[25]表明，A1298C 基因多态性可引起酶构象变化，导致 MTHFR 活性降低，但影响程度小于 C677T，且 A1298C 基因多态性还可通过影响叶酸降低血浆 Hcy 水平[26]。本研究显示，H 型与非 H 型高血压 *MTHFR* C677T 基因型存在明显差异，而 *MTHFR* A1298C 基因型无明显差异，间接证实上述这一观点。可能是由于 C677T 的多态性导致氨基酸替代，产生 CT 和 TT 基因型，该基因变异导致酶活性及热稳定性降低，阻碍 5, 10- 甲基四氢叶酸转化为 5-甲基四氢叶酸[21]，导致体内 Hcy 蓄积，而 A1298C 基因型无差异可能是由于该突变区域酶构象变化轻微，对酶活性影响远小于 C677T 位点，效力较弱[21]，不足以在群体层面成为 H 型高血压的遗传决定因素。

既往研究[27]显示，*MTHFR* C677T 基因多态性改变与高血压患者左心室重构相关。也有学者发现，冠心病和高血压患者 *MTHFR* C677T 基因突变率较高，与未接受叶酸补充患者相比，补充叶酸后患者心血管事件发生率明显降低[28]。本研究显示，治疗后常规组及强化组 LVMI、LVM、IVST 及 Hcy 水平均较治疗前显著降低，且强化组低于常规组，说明相较于常规剂量叶酸，更高剂量的叶酸干预在降低 Hcy 水平、改善心脏重构方面具有更显著的效果。相关性分析显示，治疗后 Hcy 水平与 LVMI、LVM 及 IVST 呈正相关，说明给予 H 型高血压患者强化剂量叶酸补充，可改善叶酸代谢，降低 Hcy 水平，减轻外周压力，从而降低血压，进而改善心脏结构和功能[29]。结合上述分析可能是由于强化组通过增加叶酸给药剂量，为 MTHFR 提供充足的辅酶底物，从而有效激活 MTHFR 活性，通过增加体内蛋氨酸循环转化，为患者提供辅酶叶酸，有助于四氢叶酸合成，加速 Hcy 代谢，降低血浆 Hcy 水平，改善患者心脏结构和功能[30]。

本研究为关注心室重构在 *MTHFR* C677T 基因多态性 H 型高血压患者的诊治价值提供了参考资料，但仍存在不足之处，本研究重点关注临床研究 *MTHFR* C677T 基因型多态性与 H 型高血压患者心室重构，但未能明确其具体作用机制，下一步将通过构建 H 型高血压大鼠模型，进一步观察 *MTHFR* C677T 基因多态性与心室重构之间的具体作用机制。

4 结论

MTHFR C677T 基因多态性与 H 型高血压患者心室重构密切相关，可适当补充叶酸，以降低 Hcy 水平；相较于常规剂量，强化剂量治疗后心室重构

改善最为明显，可为降低 H 型高血压患者 Hcy 水平提供可行性参考，并为防治 H 型高血压提供佐证。

参考文献：

[1] Wu D F, Yin R X, Deng J L. Homocysteine, hyperhomocysteinemia, and H-type hypertension[J]. Eur J Prev Cardiol, 2024, 31(9): 1092-1103.

[2] Towfighi A, MArkovic D, Ovbiagele B. Pronounced association of elevated serum homocysteine with stroke in subgroups of individuals: a nationwide study[J]. J Neurol Sci, 2010, 298(1-2): 153-157.

[3] Liu W, Wang J, Chen L J. Association between *MTR* A2756G polymorphism and susceptibility to congenital heart disease: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2022, 17(7): e0270828.

[4] Ali S I, Khan O Y, Naveed N, *et al*. Congenital septal defects in Karachi, Pakistan: an update of mutational screening by high-resolution melting(HRM) analysis of *MTHFR* C677T[J]. Hum Genomics, 2024, 18(1): 6.

[5] Liao S Y, Guo S X, Ma R L, *et al*. Association between methylenetetrahydrofolate reductase(MTHFR) C677T polymorphism and H-type hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Hum Genet, 2022, 86(5): 278-289.

[6] 李建平, 卢新政, 霍勇, 等. H型高血压诊断与治疗专家共识[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(4): 295-299.

[7] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56.

[8] Simpson C E, Kolb T M, Hsu S, *et al*. Ventricular mass discriminates pulmonary arterial hypertension as redefined at the Sixth World Symposium on Pulmonary Hypertension[J]. Pulm Circ, 2022, 12(1): e12005.

[9] Hu Y L, Yang H, Chang G L, *et al*. Comparison of influence of office and 24-h central aortic blood pressure on target organ damage in hypertension[J]. J Clin Hypertens(Greenwich), 2025, 27(1): e14956.

[10] Bai B L, Liu L Y, Liu Y Y, *et al*. High Hcy regulates fluid shear stress pathway activity through histone H3K79 homocysteinylation in hyperhomocysteinemia-related child hypertension[J]. J Transl Med, 2025, 23(1): 525.

[11] 唐碧雯, 晁慧娟, 胡月亮, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停合并非杓型高血压患者的动脉硬化相关危险因素研究[J]. 世界临床药物, 2025, 46(6): 621-628.

[12] Lei Y P, Liu R, Zhao Y. Serum homocysteine and left ventricular hypertrophy in adults with chronic kidney disease: a case-control study[J]. Medicine(Baltimore), 2024, 103(47): e40577.

[13] Zhao Q S, Song W, Huang J Q, *et al*. Metformin decreased myocardial fibrosis and apoptosis in hyperhomocysteinemia-induced cardiac hypertrophy[J]. Curr Res Transl Med, 2021, 69(1): 103270.

[14] Lin B Y, Li P, Wu X D, *et al*. The Relationship between homocysteine,blood pressure variability, and left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: an observational study[J]. Adv Ther, 2020, 37(1): 381-389.

[15] 谢伟, 赵亮, 李娜, 等. H型高血压不同动态血压模式与左心室结构和功能的关系[J]. 重庆医学, 2019, 48(14): 2398-2401.

[16] Raina R, Khooblall A, Shah R, *et al*. Cardiovascular implications in adolescent and young adult hypertension[J]. Rev Cardiovasc Med, 2022, 23(5): 166.

[17] Chen Y L, Chen C H, Ye X F, *et al*. Myocardial fibrosis in primary aldosteronism[J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2025, 16: 1567876.

[18] Hopkin R J, Cabrera G H, Jefferies J L, *et al*. Clinical outcomes among young patients with Fabry disease who initiated agalsidase beta treatment before 30 years of age: an analysis from the Fabry Registry[J]. Mol Genet Metab, 2023, 138(2): 106967.

[19] Li S, Zhao L N, Zhang B, *et al*. Ultrasound cardiogram-based diagnosis of cardiac hypertrophy from hypertension and analysis of its relationship with expression of autophagy-related protein[J]. Ann Palliat Med, 2022, 11(2): 684-694.

[20] Cao P, Zhang W M, Wang G C, *et al*. Low dose of folic acid can ameliorate hyperhomocysteinemia-induced cardiac fibrosis and diastolic dysfunction in spontaneously hypertensive rats[J]. Int Heart J, 2021, 62(3): 627-635.

[21] Siddiqi S M, Liu L S, Du Y M, *et al*. Association of *MTHFR*C677T, *MTHFR*A1298C, and *MTRR*A66G gene polymorphisms with hyperhomocysteinemia and its modulation by the combined effect of vitamin B12 and folate in Chinese population with hypertension[J]. J Nutr, 2025,

155(4): 1202-1209.

[22] Wu H M, Huang Q Y, Yu Z K, *et al*. Association of *ALDH2* rs671 and *MTHFR* rs1801133 polymorphisms with hypertension among Hakka people in Southern China[J]. Bio Med Central Cardiovasc Disord, 2022, 22(1): 128.

[23] Li Z C, Huang M, Yao Q Y, *et al*. Association between *MTHFR* C677T gene polymorphisms and the efficacy of vitamin therapy in lowering homocysteine levels among stroke patients with hyperhomocysteinemia[J]. J Integr Neurosci, 2024, 23(1): 3.

[24] Huang L W, Li L L, Li J, *et al*. Association of the methylenetetrahydrofolate reductase(MTHFR) gene variant C677T with serum homocysteine levels and the severity of ischaemic stroke: a case-control study in the southwest of China[J]. J Int Med Res, 2022, 50(2): 3000605221081632.

[25] Saraswathy K N, Asghar M, Samtani R, *et al*. Spectrum of *MTHFR* gene SNPs C677T and A1298C: a study among 23 population groups of India[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(4): 5025-5031.

[26] 叶桂云, 陈丽娟, 蒋凌, 等. H型高血压患者亚甲基四氢叶酸还原酶A1298C基因多态性对叶酸治疗后颈动脉内膜中层厚度的影响[J]. 中华高血压杂志(中英文), 2024, 32(4): 382-385.

[27] Mulerova T A, Filimonov E S, Maksimov S A, *et al*. Interrelation of cardiovascular risk factors with high albuminury among patients with arterial hypertension living in Mountain Shoriya[J]. Ter Arkh, 2019, 91(1): 71-77.

[28] Ma L, Zeng L R, Wang X W. *MTHFR* C677T gene polymorphism in patients with coronary heart disease and hypertension treated with enalapril and folic acid: implications for prognosis[J]. Cell Mol Biol(Noisyle Grand), 2024, 70(9): 142-147.

[29] 袁婧玮, 赵广阳, 郭丽. 依那普利叶酸片对H型高血压伴左心室肥厚患者心脏重构的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2020, 29(3): 300-302.

[30] Chalupsky K, Kracun D, Kanchev I, *et al*. Folic acid promotes recycling of tetrahydrobiopterin and protects against hypoxia-induced pulmonary hypertension by recoupling endothelial nitric oxide synthase[J]. Antioxid Redox Signal, 2015, 23(14): 1076-1091.

(编辑：王 佳)

(上接第870页)

[18] Lin Q, Lin Y, Liao X, *et al*. ACSL1 improves pulmonary fibrosis by reducing mitochondrial damage and activating PINK1/Parkin mediated mitophagy[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 26504.

[19] Li Y, Wei Z F, Su L. Anti-aging effects of icariin and the underlying mechanisms: A mini-review[J]. Aging Med(Milton), 2024, 7(1): 90-95

[20] Guo J, Zhang Q Y, Xu L, *et al*. Icariin ameliorates LPS-induced acute lung injury in mice via complement C5a-C5aR1 and TLR4 signaling pathways[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 131: 111802.

[21] Du W, Zhang T, Yang F, *et al*. Endocannabinoid signalling/cannabinoid receptor 2 is involved in icariin-mediated protective effects against bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. Phytomedicine, 2022, 103: 154187.

[22] Huang Y F, Ou G C, Ma S H, *et al*. Effect of icariin on the H_2O_2-induced proliferation of mouse airway smooth muscle cells through miR-138-5p regulating SIRT1/AMPK/PGC-1α axis[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2023, 37: 3946320231151515.

[23] Du W, Tang Z, Yang F, *et al*. Icariin attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by targeting Hippo/YAP pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 143: 112152.

(编辑：沈佳婕)