DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20250326.002
网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20250326.0956.004

*MTHFS*基因多态性及单倍型与老年高血压易感性的关联研究

钟 毅[1,2],何蝉伊[1,2],李全妮[1,2],林 琦[1,2],杨益秀[1,2],丁毅鹏[1,2,3]✉
(1.海南医科大学附属海南医院/海南省人民医院,海南 海口 570311;2.海南省人民医院全科医学科,海南 海口 570311;3.海南省人民医院呼吸与危重症医学科,海南 海口 570100)

[**摘要**] **目的**:高血压是一种全球流行的慢性疾病,在老年人群中很常见。虽然目前已鉴定出大量与高血压相关的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs),但仍需进一步探索。本研究探究了*MTHFS*基因多态性与老年高血压易感性之间的关系。**方法**:招募583例高血压患者和421例健康对照者。使用Agena MassARRAY平台对5个*MTHFS* SNPs(rs685487、rs622506、rs6495446、rs2562744和rs2586179)进行基因分型。通过PLINK软件进行Logistic回归分析,以评估SNP与高血压的相关性。使用Sangerbox软件生成了具有明显关联结果的森林图。使用Haploview和SNPStats软件进行单倍型分析。多因素降维方法评估SNP-SNP相互作用。**结果**:本研究发现rs2562744 A等位基因与高血压风险增加明显相关。rs2562744的CA或AA基因型携带者患高血压的风险明显高于CC基因型。rs2562744的CA基因型与70岁以上人群高血压风险增加明显相关。在男性中,rs2562744也与高血压风险增加明显相关。由rs685487和rs622506形成的AC单倍型与高血压风险明显相关。rs2562744和rs2586179之间的相互作用可能对预测高血压风险很重要。**结论**:*MTHFS* rs2562744多态性与老年人高血压风险增加有关。这一发现为探索*MTHFS*基因在高血压发病机制中的潜在作用提供了新的线索,并可能为未来针对老年高血压的个性化的预防和治疗策略提供参考。

[**关键词**] 高血压;*MTHFS*基因;单核苷酸多态性;易感性;SNP-SNP交互
[**中图分类号**] R544.1 [**文献标志码**] A [**文章编号**] 2097-5953(2026)03-0169-10

Association between *MTHFS* gene polymorphisms and haplotypes and susceptibility to hypertension in the elderly

ZHONG Yi[1,2], HE Chanyi[1,2], LI Quanni[1,2], LIN Qi[1,2], YANG Yixiu[1,2], DING Yipeng[1,2,3]✉
(1. *Hainan Hospital Affiliated to Hainan Medical University/Hainan General Hospital, Haikou* 570100, *China*; 2. *Department of General Medicine, Hainan General Hospital, Haikou* 570311, *China*; 3. *Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Hainan General Hospital, Haikou* 570311, *China*)

[*Foundation Project*]: *This study was supported by the Key Research and Development Program of Hainan Province* (*ZDYF2021SHFZ237*)

[*Author*]: *ZHONG Yi, E-mail: zhongyi9600@163.com.*
[*Correspondence to*]: *DING Yipeng, Ph.D., Chief Physician, E-mail: dyp2507@hainmc.cn.*

Received: 2024-12-10 *Revised*: 2025-01-25 *JHMU*, 2026;32(3):169-178

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] Objective: To be a globally prevalent chronic disease, hypertension is prevalent in the elderly population. Although a large number of single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated with hypertension have been identified, further exploration is needed. This study investigates the association between *MTHFS* gene polymorphisms and hypertension susceptibility in the elderly. Methods: We recruited 583 hypertensive patients and 421 healthy controls. Five *MTHFS* SNPs (rs685487, rs622506, rs6495446, rs2562744, and rs2586179) were genotyped using the Agena MassARRAY platform. PLINK software was used for Logistic regression analysis to evaluate association between SNPs and hypertension risk. The forest plot of significant association

[基金项目]海南省重点研发计划(ZDYF2021SHFZ237)
[作者简介]钟毅,E-mail:zhongyi9600@163.com。
[通讯作者]丁毅鹏,博士,主任医师,E-mail:dyp2507@hainmc.cn。
[收稿日期]2024-12-10 [修回日期]2025-01-25 网络出版时间:2025-03-26 12:36:18

results was generated using Sangerbox software. Haplotype analysis was performed using Haploview and SNPStats software. The multifactor dimensionality reduction method assessed SNP-SNP interactions. **Results**: This study found that the rs2562744 A allele was significantly linked to increased hypertension risk. Carriers of CA or AA genotypes of rs2562744 had a significantly increased risk of hypertension than CC genotypes. The CA genotype of rs2562744 was significantly associated with an increased risk of hypertension in individuals over 70 years old. In males, the rs2562744 also showed a significant association with increased hypertension risk. The AC haplotype, formed by rs685487 and rs622506, was significantly linked to hypertension risk. The interaction between rs2562744 and rs2586179 may be important for predicting hypertension risk. **Conclusion**: The *MTHFS* rs2562744 polymorphism is associated with an increased risk of hypertension in the elderly. These findings provide new clues for exploring the potential role of the *MTHFS* gene in the pathogenesis of hypertension and may provide a reference for personalized prevention and treatment strategies for elderly hypertension in the future.

[**Key words**] Hypertension; *MTHFS*; Single nucleotide polymorphism; Susceptibility; SNP-SNP interaction

高血压(hypertension)是一种全球性慢性疾病,对健康构成严重威胁,尤其在老年人中更为普遍[1]。据2023年世界卫生组织报告,全球高血压患者数量从6.5亿增至12.8亿,30～79岁人群患病率达33%,且随年龄增长而上升[2]。在中国高血压患者人数已达到2.45亿,整体患病率呈上升趋势[3],特别是60岁以上老人的高血压患病率已达到50%[4]。流行病学研究已经揭示了一系列影响高血压风险的因素[5],包括不良生活习惯如高盐饮食、缺乏运动[6]、吸烟[7]、饮酒、超重或肥胖[8],以及环境因素如噪音和空气污染[9]。此外,高血压家族史、高龄和糖尿病或肾病等共存疾病也与高血压风险密切相关[10-12]。在遗传学领域,越来越多的研究表明,基因多态性在高血压的易感性中扮演着重要角色[13,14]。单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms,SNPs)作为基因组中最常见的遗传变异,已被广泛用于疾病的遗传关联研究。尽管已有多项遗传和基因组学研究揭示了与血压调控相关的多个SNPs[15,16],但探索新的遗传性影响因素的工作仍在持续,能够为高血压的遗传风险评估和个性化治疗提供了新的视角。

MTHFS(5-Methyltetrahydrofolate -HomocysteineS -Methyltransferase)基因编码亚甲基四氢叶酸合成酶,可催化5-甲酰四氢叶酸转化为5,10-亚甲基四氢叶酸,这是参与1-碳代谢的还原叶酸的前体[17]。该酶在甲基化反应中起着至关重要的作用,尤其是在同型半胱氨酸转化为蛋氨酸的过程中[18]。这个过程对于维持正常的血压水平至关重要,因为高水平的同型半胱氨酸(高同型半胱氨酸血症)与高血压的风险增加有关[19]。一项GWAS表明,rs117878928(邻近*MTHFS*基因)与终止高血压饮食评分交互作用与降低收缩压相关[20]。然而,*MTHFS*基因多态性与老年高血压风险之间的关联尚未被充分研究。老年高血压具有独特的病理生理机制和临床特征,其遗传易感性可能与年轻人群存在差异。因此,本研究聚焦于老年高血压人群,采用病例对照设计,通过多种遗传模型和logistic回归分析,探讨了*MTHFS*基因上的5个SNPs(rs685487、rs622506、rs6495446、rs2562744和rs2586179)与高血压风险之间的潜在关联。此外,本研究不仅分析了*MTHFS*基因的单个SNP位点,还通过单倍型分析和SNP-SNP相互作用分析,进一步揭示*MTHFS*基因在血压调节中的复杂遗传作用,并为开发高血压个性化的预防和治疗策略提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

为了探究*MTHFS*基因多态性与老年人群高血压的易感性,具体研究流程见图1。从海南省五指山市毛阳中心卫生院和万宁市和乐镇中心卫生院的门诊、住院以及健康筛查中,招募了583例高血压患者作为病例组以及421例健康个体作为对照组。根据2024年发布的《中国高血压防治指南》,高血压的诊断标准为:收缩压(systolic blood pressure,SBP)≥140 mmHg和/或舒张压(diastolic blood pressure,DBP)≥90 mmHg。为了确保研究样本的代表性和可靠性,本研究严格遵循科学合理入选和排除标准。病例组的入选标准为:不限性别,所有病例组成员符合上述诊断标准。病例组的排除标准包括:患有继发性高血压,患有心血管或肾脏疾病,怀孕,有药物滥用史,有精神健康障碍,有内分泌异常的个体。对照组的入选标准为:不限性别,所有成员年龄均大于60岁,以确保与病例组在性别和年龄上匹配。对照组的成员为血压正常的健康个体,没有高血压、糖尿病、肾病或其他心血管疾病。对照组的排除标准如下:排除有高血压病史、肿瘤史、药物滥用史和精神健康障碍的个体。通过临床报告收集血脂相关指标,包括高密度脂蛋白胆

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)和甘油三酯(triglyceride, TG)。本研究选择60岁以上的高血压患者,一是因为这一年龄段高血压患病率明显升高(>50%),样本获取相对容易,能够为基因多态性与高血压风险的关联分析提供足够的统计效能。同时,尽管老年人高血压与增龄导致的动脉粥样硬化密切相关,但遗传因素在其中也起到一定作用。选择这一年龄段探究*MTHFS*基因多态性与高血压风险的关联,有助于揭示遗传因素在老年高血压中的作用,为老年高血压的个性化治疗和预防提供科学依据。该研究已获得海南省人民医院海南省伦理委员会的批准[医伦研(2024)785号]。所有受试者自愿参与研究并签署知情同意书。

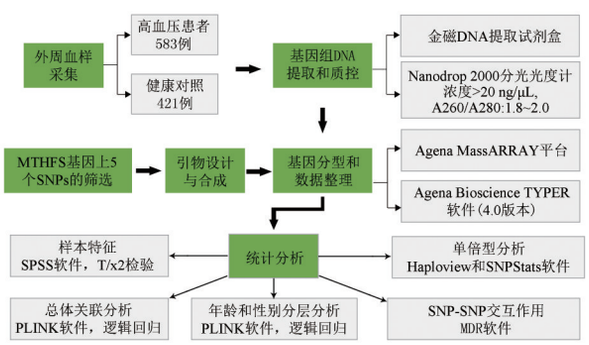


图1 本研究的思路和分析流程图

Fig 1 The idea and analysis flow chart of this study

1.2 血样采集和基因组DNA提取

每位参与者在至少8 h的空腹状态下,由经过专业的护理人员使用乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)抗凝真空采血管收集5 mL的外周静脉血液。采用GoldMag Mini全血基因组DNA纯化试剂盒(西安金磁生物有限公司)提取血液基因组DNA。通过Nanodrop 2000分光光度计(美国赛默飞世尔科技公司)测定提取的DNA样本的纯度和浓度。只有当DNA浓度超过20 ng/μL,且A260/A280比值在1.8~2.0的最佳范围内时,DNA样本才被认为适合进行后续的分析。

1.3 SNPs的筛选和基因分型

本研究从*MTHFS*基因上选择了5个SNPs(rs685487、rs622506、rs6495446、rs2562744和rs2586179)进行基因分型。这些位点的选择基于以下标准:首先,基于1 000基因组计划数据库(GRCh38),所选择的这些SNPs在全球人群中的最小等位基因频率(minor allele frequency, MAF)超过5%,确保了在不同人群中具有足够的变异频率,从而提高了研究的统计效能。其次,通过GTEx Portal数据库挑选与*MTHFS*基因表达水平明显相关的SNPs。最后,尽管这些SNPs在既往研究中已经被报道,但目前尚未有明确证据表明它们与高血压有关联[20-23]。使用Agena Bioscience Assay Design Suite 2.0在线软件设计了聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)和单碱基延伸的引物(表1),并委托生物工程(中国上海有限公司)进行引物合成。随后采用Agena MassARRAY平台进行基因分型,该平台通过结合基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱技术,实现了对多个SNPs的高效并行基因分型Agena Bioscience TYPER软件(版本4.0)用来处理和分析从MassARRAY平台获得的原始基因分型数据。

1.4 统计学处理

本研究采用SPSS26.0对样本基本信息进行分析。采用*M*(*QR*)描述连续型变量;采用例数(%)来描述分类变量。通过Kolmogorov-Smirnov检验判断连续变量是否符合正态分布。采用卡方检验比较分类变量的组间差异,用Mann-Whitney *U*检验比较非正态分布的连续变量的组间差异,$P<0.05$为差异具有统计学意义。在对照组中,通过卡方检验将观察到的基因型频率与Hardy-Weinberg equilibrium(HWE)预期频率进行比较,以验证SNP的基因型分布是否符合遗传平衡。

为了探究*MTHFS*基因多态性与高血压风险的关联,使用PLINK软件进行logistic回归分析,计算比值比(odds ratio, *OR*)及95%置信区间(confidence interval, *CI*),并校正年龄、性别和血脂水平以控制混杂因素。分析采用5种遗传模式:等位基因模型(A *vs.* B)、共显性模型(AA *vs.* BB, AB *vs.* BB)、显性模型(AA + AB *vs.* BB)、隐性模型AA *vs.* AB + BB)和加性模型(BB *vs.* AB *vs.* AA)。其中,A为次要等位基因,B为主要等位基因。此外,使用Sangerbox在线分析软件(http://sangerbox.com/home.html)绘制了森林图,展示年龄(>70岁和≤70岁)和性别(男性和女性)分层分析中SNP与高血压风险明显关联。为评估SNP之间的连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD)及其联合效应,使用Haploview软件(版本4.2)计算SNP之间的LD系数(D′和r^2),识别强连锁不平衡的SNP组合,并构建单倍型模块。单倍型与高血压风险的关联通过SNPStats软件(https://www.snpstats.net/start.

表1　PCR和单碱基延伸反应的引物序列

Tab 1　Primers for PCR and single base extension reactions

SNP-ID	PCR		单碱基延伸
	正向引物(5′→3′)	反向引物(5′→3′)	延伸引物(5′→3′)
rs685487	ACGTTGGATGGAGCTCACAGTATGGTGAAG	ACGTTGGATGCTTGGCCATTGATGTGCTTA	cccGTCTTACGTATCAAA
rs622506	ACGTTGGATGTTGGACTTTACTCCCTCGTG	ACGTTGGATGGGTTTGCGCATTGTGTGTTC	TGTGTGTTCTAGGTA
rs6495446	ACGTTGGATGGAGAAAACAGCAGAATCTTC	ACGTTGGATGTATCCTGTCCTTTCTACAGC	taacAAAACTATCTTTACCTG
rs2562744	ACGTTGGATGAGGTCACCCAAAATGCCTAC	ACGTTGGATGGCTTAACAAAAATCGTTCTC	gaagaAATTGTAATTTTGGAATGT
rs2586179	ACGTTGGATGAAACACCCAGCAATGCTTCC	ACGTTGGATGTAGGTGTGTATGAGGGAATC	gggatGGAATCTATACAGATGTTA-ATT

PCR：polymerase chain reaction聚合酶链式反应；SNP：single nucleotide polymorphism单核苷酸多态性。

htm?)进行Logistic回归分析。SNP-SNP相互作用分析采用多因素降维(multifactor dimensionality reduction，MDR)软件(版本3.0.2)。所有统计检验为双侧，$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2　结果

2.1　样本特征

通过Mann-Whitney U检验分析发现对照组的年龄中位数(71岁)与病例组的年龄中位数(71岁)不存在统计学差异($P=0.166$)。同时，通过卡方检验分析，发现两组之间的性别不存在统计学差异($P=0.394$)。此外，尽管HDL-C在高血压患者和对照组之间无明显差异($P=0.490$)，而LDL-C、TC和TG在病例组与对照组之间存在明显差异($P<0.001$)，提示血脂异常可能与高血压风险相关。见表2。

表2　高血压患者和对照组的基本特征[$M(QR)$]

Tab 2　Basic characteristics of hypertensive patients and control group[$M(QR)$]

特征		对照组 ($n=421$)	病例组 ($n=583$)	P
年龄(岁)		71.00 (68.00, 75.00)	71.00 (67.00, 76.00)	0.166
性别(n,%)	男	218 (51.8)	286 (49.1)	0.394
	女	203 (48.2)	297 (50.9)	
HDL-C (mmol/L)		1.26 (0.37)	1.26 (0.41)	0.490
LDL-C (mmol/L)		2.87 (1.54)	3.89 (1.17)	＜0.001
TC (mmol/L)		5.40 (1.39)	5.69 (1.25)	＜0.001
TG (mmol/L)		1.04 (0.62)	1.28 (0.89)	＜0.001

注：HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol高密度脂蛋白胆固醇；LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol低密度脂蛋白胆固醇；TC: total cholesterol总胆固醇；TG: triglyceride三酰甘油。

2.2　SNPs的基本信息

*MTHFS*基因上的5个候选SNPs的基本信息，包括SNP的ID、位置、等位基因类型、功能注释、对照组和病例组的MAF以及HWE的P值，见表3。功能注释显示，rs685487、rs622506、rs2562744和rs2586179可能通过影响表达量数量性状位点(expression quantitative trait locus，eQTL)或拷贝数变异数量性状位点(copy number variation quantitative trait locus，caQTL)来调节基因的表达，进而可能对基因的功能产生影响。这些SNPs还可能通过转录因子(transcription factor，TF)结合影响基因的表达调控，这表明它们可能在基因表达的调控中扮演重要角色。这些SNPs的MAF值超过0.05，这表明它们在研究的群体中是相对常见的遗传变异，能提供足够的统计能力来发现与高血压的关联。同时，这些SNPs的HWE-P值大于0.05，即这些SNPs的基因型分布与HWE的预期分布没有明显差异，表明这些SNPs在研究的群体中没有经历明显的选择压力或遗传漂变，它们的分布是稳定的，这为进一步的遗传分析提供了一个可靠的基础。

2.3　*MTHFS*基因SNPs与高血压风险关联的总体分析

本研究通过不同的遗传模式分析了*MTHFS*基因上的5个候选SNPs与高血压风险的关联，见表4。结果显示，在等位基因模型下，rs2562744位点的等位基因A与高血压风险增加明显相关(OR：1.25，$P=0.015$)。在共显性模型中，CA基因型和AA基因型OR分别为1.54和1.52，差异具有统计学

表3 *MTHFS*基因上5个候选SNPs的基本信息

Tab 3 Basic information of five candidate SNPs in MTHFS gene

SNP-ID	位置	等位基因次要/主要	功能注释	MAF-对照	MAF-病例	HWE-*P*
rs685487	15:79843787	G/A	eQTL/caQTL + TF binding / chromatin accessibility peak	0.394	0.398	0.680
rs622506	15:79846853	C/A	eQTL/caQTL + TF binding / chromatin accessibility peak	0.398	0.431	0.610
rs6495446	15:79862640	T/C	Other	0.290	0.300	0.480
rs2562744	15:79882046	A/C	eQTL/caQTL + TF binding + any motif + Footprint + chromatin accessibility peak	0.463	0.518	0.140
rs2586179	15:79895664	T/G	eQTL/caQTL + TF binding / chromatin accessibility peak	0.471	0.497	0.920

注：SNP: single nucleotide polymorphism 单核苷酸多态性；eQTL: expression quantitative trait locus 表达量数量性状位点；caQTL: copy number variation quantitative trait locus 拷贝数变异数量性状位点；TF binding: transcription factor binding 即转录因子结合；HWE: Hardy-Weinberg equilibrium 哈迪-温伯格平衡。

意义（P=0.005和P=0.018）。这表明，携带CA或AA基因型的群体相对于CC基因型群体，其高血压风险明显增加。在显性遗传模型下，观察到与CC基因型相比，CA和AA基因型的组合显示出明显增加的高血压风险（*OR*：1.53，P=0.004）。加性模型显示整体基因型的相对风险为1.24，差异具有统计学意义（P=0.018），表明等位基因A的增加可能与高血压风险的增加相关。rs2562744位点与高血压风险在隐性模型下差异无统计学意义（P=0.350）。*MTHFS*基因上的其余4个SNPs（rs685487、rs622506、rs6495446和rs2586179）未发现与高血压风险的关联性。

表4 *MTHFS*基因上5个候选SNPs与高血压风险的关联分析(n,%)

Tab 4 Association of five candidate SNPs on the MTHFS gene with hypertension risk(n,%)

SNP-ID	模型	等位/基因型	对照组	病例组	*OR* (95% *CI*)	*P*
rs685487	等位基因	A	510 (60.6)	702 (60.2)	1	
		G	332 (39.4)	464 (39.8)	1.02 (0.85～1.22)	0.869
	共显性	AA	152 (36.1)	208 (35.7)	1	
		GA	206 (48.9)	286 (49.1)	1.03 (0.78～1.35)	0.918
		GG	63 (15.0)	89 (15.3)	1.04 (0.71～1.54)	0.871
	显性	AA	152 (36.1)	208 (35.7)	1	
		GA-GG	269 (63.9)	375 (64.3)	1.03 (0.79～1.34)	0.830
	隐性	AA-GA	358 (85.0)	494 (84.7)	1	
		GG	63 (15.0)	89 (15.3)	1.03 (0.72～1.46)	0.870
	加性	---	---	---	1.02 (0.85～1.23)	0.810
rs622506	等位基因	A	507 (60.2)	664 (56.9)	1	
		C	335 (39.8)	502 (43.1)	1.14 (0.96～1.37)	0.143
	共显性	AA	150 (35.6)	193 (33.1)	1	
		CA	207 (49.2)	278 (47.7)	1.05 (0.80～1.39)	0.763
		CC	64 (15.2)	112 (19.2)	1.36 (0.94～1.98)	0.106
	显性	AA	150 (35.6)	193 (33.1)	1	
		CA-CC	271 (64.4)	390 (66.9)	1.13 (0.87～1.47)	0.380
	隐性	AA-CA	357 (84.8)	471 (80.8)	1	
		CC	64 (15.2)	112 (19.2)	1.32 (0.94～1.85)	0.100
	加性	---	---	---	1.15 (0.96～1.37)	0.140
rs6495446	等位基因	C	598 (71.0)	816 (70.0)	1	
		T	244 (29.0)	350 (30.0)	1.05 (0.87～1.28)	0.615
	共显性	CC	209 (49.6)	279 (47.9)	1	
		CT	180 (42.8)	258 (44.2)	1.07 (0.82～1.39)	0.594
		TT	32 (7.6)	46 (7.9)	1.05 (0.65～1.71)	0.765

续表

SNP-ID	模型	等位/基因型	对照组	病例组	*OR* (95% *CI*)	*P*
	显性	CC	209 (49.6)	279 (47.9)	1	
		CT-TT	212 (50.4)	304 (52.1)	1.07 (0.83～1.37)	0.620
	隐性	CC-CT	389 (92.4)	537 (92.1)	1	
		TT	32 (7.6)	46 (7.9)	1.02 (0.64～1.63)	0.940
	加性	-	-	-	1.04 (0.86～1.28)	0.670
rs2562744	等位基因	C	452 (53.7)	562 (48.2)	1	
		A	390 (46.3)	604 (51.8)	1.25 (1.04～1.49)	0.015
	共显性	CC	129 (30.6)	130 (22.3)	1	
		CA	194 (46.1)	302 (51.8)	1.54 (1.13～2.08)	0.005
		AA	98 (23.3)	151 (25.9)	1.52 (1.07～2.16)	0.018
	显性	CC	129 (30.6)	130 (22.3)	1	
		CA-AA	292 (69.4)	453 (77.7)	1.53 (1.15～2.04)	0.004
	隐性	CC-CA	323 (76.7)	432 (74.1)	1	
		AA	98 (23.3)	151 (25.9)	1.15 (0.86～1.54)	0.350
	加性	-	-	-	1.24 (1.04～1.48)	0.018
rs2586179	等位基因	G	445 (52.9)	586 (50.3)	1	
		T	397 (47.1)	580 (49.7)	1.11 (0.93～1.32)	0.251
	共显性	GG	118 (28.0)	162 (27.8)	1	
		GT	209 (49.6)	262 (44.9)	0.90 (0.67～1.22)	0.551
		TT	94 (22.3)	159 (27.3)	1.22 (0.86～1.73)	0.240
	显性	GG	118 (28.0)	162 (27.8)	1	
		GT-TT	303 (72.0)	421 (72.2)	1.00 (0.76～1.33)	0.990
	隐性	GG-GT	327 (77.7)	424 (72.7)	1	
		TT	94 (22.3)	159 (27.3)	1.30 (0.97～1.75)	0.075
	加性	-	-	-	1.10 (0.92～1.31)	0.290

注：*OR*: odds ratio 比值比；*CI*: confidence interval 置信区间。*OR* (95% *CI*)通过 Logistic 回归计算，并校正了性别、年龄和血脂水平。

2.4　*MTHFS* 基因 SNPs 与高血压风险关联的分层分析

为了降低年龄和性别混杂因素对结果的影响，本研究还进行了分层分析。高血压明显关联结果的可视化森林图（图 2）。在年龄大于 70 岁的人群中，rs2562744 位点的 CA 基因型较 CC 基因型与高血压风险增加明显相关（*OR*：1.71，*P*=0.008）（图 2）。此外，在显性模型下，CA-AA 合并基因型较 rs2562744 位点的 CC 基因型同样显示出与高血压风险增加明显相关（*OR*：1.63，*P*=0.014）。在男性

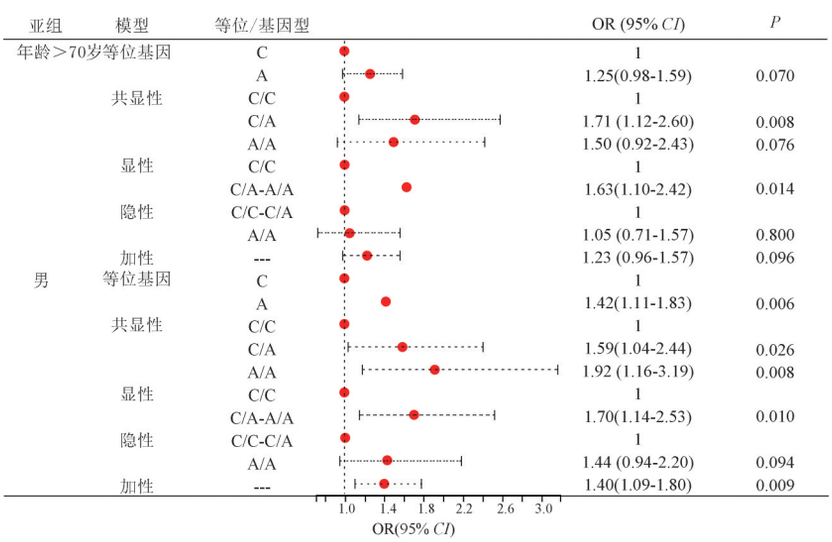
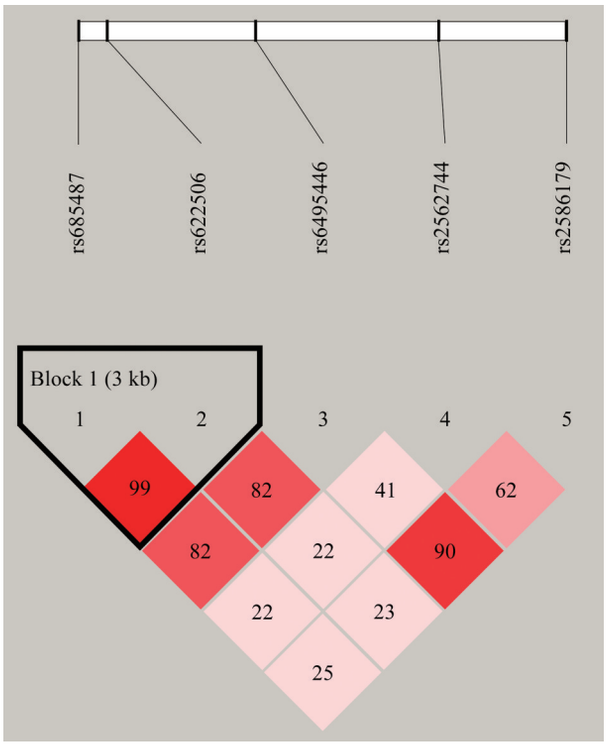


图 2　分层分析 rs2562744 与高血压风险关联的森林图

Fig 2　Forest plot of stratified analysis of the association of rs2562744 with hypertension risk



红色深浅表示连锁不平衡的程度，颜色越深表示LD越强。数字代表不同SNP间D′值的百分比，D′值是衡量两个位点连锁不平衡的指标，数值越接近100表示连锁不平衡越强

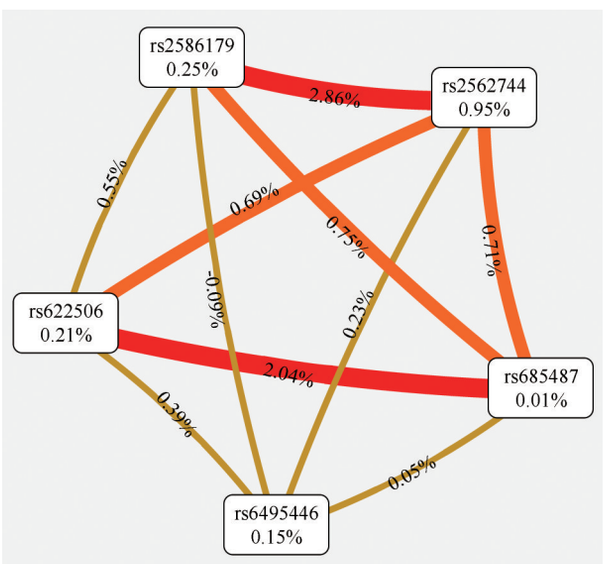
图3 *MTHFS*基因单倍型LD图谱

Fig 3 Haplotype LD map of MTHFS gene

人群中，rs2562744位点在等位基因模型（*OR*：1.42，*P*=0.006）、共显性模型（*OR*：1.59，*P*=0.026；*OR*：1.92，*P*=0.008）、显性模型（*OR*：1.70，*P*=0.010）和加性模型（*OR*：1.40，*P*=0.009）显示出与高血压风险增加明显相关。

2.5 单倍型与高血压风险的关联分析

为了更深入地理解*MTHFS*基因上的SNPs与高血压风险之间的关联，本研究进行了单倍型分析。这5个SNPs中rs685487和rs622506构建了一个单倍型块（图3）。关联结果表明，由rs685487和rs622506构成的AC单倍型与高血压风险明显增加有关（*OR*=3.79，*P*=0.004），而其他单倍型则未显示出明显关联，见表5。



图中每个节点代表一个SNP，节点间的连线表示这些SNPs之间的交互作用。节点的百分比表示该SNP的重要性或对结果的影响程度。边的粗细和线上的数值表示交互作用的强度

图4 SNPs交互作用的Fruchterman-Rheingold图

Fig 4 Fruchterman-Rheingold diagram of SNPs interactions

表5 *MTHFS*基因上的单倍型与高血压风险的关联

Tab 5 Association of haplotypes on the MTHFS gene with hypertension risk

SNP-ID	单倍型	对照频率	病例频率	*OR* (95% *CI*)	*P*
rs685487，rs622506	AA	0.601	0.569	1	
	GG	0.393	0.397	1.06 (0.88～1.28)	0.530
	AC	0.005	0.034	3.79 (1.53～9.42)	0.004
	GA	0.001	0.001	0.75 (0.05～11.97)	0.840

2.6 SNP-SNP交互作用分析

本研究利用MDR方法分析了*MTHFS*基因上的5个SNPs之间的交互作用对高血压风险的潜在影响。结果显示，rs2562744与其他SNPs的多个交互作用显示出较高的熵值，其中与rs2586179的交互作用熵值达到2.86%，表明这两个SNP的组合在预测高血压风险方面可能特别重要（图4）。同时，rs2562744和rs2586179的组合在训练集和测试集上的平衡准确率为0.613，交叉验证一致性为10/10，*OR*值为2.75，*P*<0.001，见表6。这个组合在所有SNP组合中表现最好，具有最强的预测能力，并与高血压风险的显著关联。

3 讨论

高血压是全球主要的健康问题之一。本研究调查了*MTHFS*基因中的5个特定SNPs与高血压易感性之间的关联。研究发现*MTHFS*基因多态性

表6　MDR分析SNPs交互作用对高血压风险的影响

Tab 6　MDR analysis of the effect of SNPs interactions on hypertension risk

模型	训练集平衡准确率	测试集平衡准确率	交叉验证一致性	*OR* (95% *CI*)	*P*
rs2562744	0.550	0.550	10/10	1.70 (1.24～2.32)	＜0.001
rs2562744,rs2586179	0.613	0.613	10/10	2.75 (2.05～3.69)	＜0.001
rs622506,rs2562744,rs2586179	0.631	0.582	5/10	2.89 (2.18～3.82)	＜0.001
rs622506,rs6495446,rs2562744,rs2586179	0.654	0.578	9/10	3.49 (2.62～4.64)	＜0.001
rs685487,rs622506,rs6495446,rs2562744,rs2586179	0.659	0.580	10/10	3.66 (2.75～4.88)	＜0.001

rs2562744位与老年高血压风险的增加明显相关。这一发现与*MTHFS*基因在同型半胱氨酸代谢中的关键作用相一致,强调了基因多态性在高血压发病机制中的潜在影响。

叶酸代谢关键酶基因多态性与高血压的易感性之间的关系已被广泛研究。例如,*MTHFR*基因的多态性rs1801133的TT基因型与高血压风险增加独立相关[24];同样,rs1801131的CC基因型也与高血压风险的增加明显相关[25]。*MTR*基因的2756A＞G和66A＞G多态性突变分别与韩国人高血压易感性的增加和降低相关[26]。*MTHFS*基因编码亚甲基四氢叶酸合成酶,这是一种在叶酸代谢中起关键作用的酶,它参与将5-甲酰四氢叶酸转化为5,10-亚甲基四氢叶酸的反应。本研究揭示该基因上的rs2562744位与老年高血压风险的增加明显相关。因此,*MTHFS*基因的功能性变异可能通过改变酶的活性或稳定性来影响叶酸代谢,这可能会改变同型半胱氨酸的水平,从而影响血压调节。未来的研究需要进一步来验证结果,并深入探究*MTHFS*遗传变异在高血压发病机制中的具体功能作用。

本研究还发现,在老年人群中,特别是年龄大于70岁的个体中,rs2562744位点的CA基因型与高血压风险的增加明显相关。这可能是由于生理机能的衰退导致代谢途径的效率降低[27],或者是由于老年人群中累积的遗传和环境因素的交互作用所致。此外,本研究发现,在男性人群中rs2562744位点与高血压风险的增加明显相关。研究报道显示,男性和女性高血压的患病率、病理生理学和结局存在明显差异[28],这可能与性激素水平、生活方式差异以及遗传易感性的不同有关。这些结果揭示了性别和年龄是影响*MTHFS*基因多态性与高血压风险关联的潜在因素。因此,未来的研究需要进一步探讨性别和年龄如何影响*MTHFS*基因多态性与高血压风险之间的关系,并考虑这些因素在预防和治疗策略中的应用。

同时,单倍型分析和SNP-SNP交互作用分析提供了对*MTHFS*基因多态性与高血压风险关联更深入的理解。特别是rs2562744与rs2586179的交互作用在预测高血压风险方面可能特别重要。这表明,单一SNP可能不足以全面解释高血压的遗传风险,而多个SNPs的联合效应可能在高血压的遗传易感性中起更关键的作用[29,30]。这一发现也强调了高血压的遗传复杂性,并强调了在评估患这种疾病的风险时考虑多种遗传因素之间相互作用的必要性。

尽管本研究提供了有关*MTHFS*基因多态性与高血压风险关联的新见解,但也存在一些局限性。首先,研究样本主要来自中国海南省的特定人群,可能限制了结果的普遍适用性。其次,尽管进行了分层分析,但仍可能存在未测量的混杂因素(如体质比、饮食结构、体力活动等)。未来的研究应在更广泛的人群中进行,以验证本研究的发现,并探索*MTHFS*基因多态性与其他环境和生活方式因素的交互作用。此外,本研究选择60岁以上人群作为研究对象,相比之下,早发高血压(年轻人高血压)与遗传因素的关系更为密切,未来研究应纳入更广泛年龄范围的人群(包括早发高血压患者),以全面探讨*MTHFS*基因多态性在不同年龄段高血压患者中的作用差异。最后,未来的研究还应考虑*MTHFS*基因多态性对同型半胱氨酸水平的直接影响,以及这些变化如何与高血压风险相关联。

总之,本研究揭示了*MTHFS*基因上的rs2562744位点与高血压风险增加明显关联,特别是在高龄和男性人群中。此外,单倍型分析和SNP-SNP交互作用分析进一步支持了rs2562744在高血压发病机制中的重要作用。这些发现为理解*MTHFS*基因在血压调节中的遗传机制提供了新的视角,并为开发个性化的预防和治疗策略提供了科学依据。未来的研究应进一步验证这些发现,并探索其他潜在的遗传和环境因素对高血压风险的影响。

作者贡献度说明：

钟毅：设计实验方案、样本收集与撰写论文；何蝉伊：进行实验操作；李全妮：整理原始数据；林琦：分析数据和绘制图表；杨益秀：数据审核，修改论文格式；丁毅鹏：审稿与经费支持。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

1 Pokharel Y, Karmacharya BM, Neupane D. Hypertension-A silent killer without global bounds: What next [J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 80: 818-820.

2 孙芹，田伟帆，罗婷婷，等. 2023年世界卫生组织《全球高血压报告》解读[J]. 中国胸心血管外科临床杂志，2024，31：203-208.
Sun Q, Tian WF, Luo TT, et al. Interpretation of the world health organization global report on hypertension 2023 [J]. Chin J Clin Thorac Cardiovasc Surg, 2024, 31: 203-208.

3 刘明波，何新叶，杨晓红，等.《中国心血管健康与疾病报告2023》要点解读[J]. 中国心血管杂志，2024，29：305-324.
Liu MB, He XY, Yang XH, et al. Interpretation of report on cardiovascular health and diseases in China 2023 [J]. Chin J Cardiovasc Med, 2024, 29: 305-324.

4 中国老年医学学会高血压分会，北京高血压防治协会，国家老年疾病临床医学研究中心（中国人民解放军总医院，首都医科大学宣武医院），等. 中国老年高血压管理指南2023[J]. 中华高血压杂志，2023，31：508-538.
Hypertension Branch of Chinese Geriatrics Society, Beijing Hypertension Association, National Clinical Research Center of the Geriatric Diseases, et al. 2023 Guideline for the management of hypertension in the elderly population in China[J]. Chin J Hypertens, 2023, 31: 508-538.

5 Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension [J]. Nat Rev Nephrol, 2020, 16: 223-237.

6 Cherfan M, Vallée A, Kab S, et al. Unhealthy behavior and risk of hypertension: The constances population-based cohort [J]. J Hypertens, 2019, 37: 2180-2189.

7 Hu H, Nakagawa T, Honda T, et al. Association of conventional cigarette smoking, heated tobacco product use and dual use with hypertension [J]. Int J Epidemiol, 2024, 53: dyae114.

8 Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension [J]. Pharmacol Res, 2017, 122: 1-7.

9 Hahad O, Rajagopalan S, Lelieveld J, et al. Noise and air pollution as risk factors for hypertension: Part I-epidemiology [J]. Hypertension, 2023, 80: 1375-1383.

10 Suvila K, Niiranen TJ. Age of hypertension onset: potential for improving risk estimation and hypertension management [J]. Hypertension, 2021, 78: 1475-1477.

11 Kunnas T, Nikkari ST. Family history of hypertension enhances age-dependent rise in blood pressure, a 15-year follow-up, the Tampere adult population cardiovascular risk study [J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102: e35366.

12 强锐，杜中平. 高血压患病的影响因素分析[J]. 中国社区医师，2024，40：19-22.
Qiang R, Du ZP. Analysis of the influencing factors of hypertension[J]. J Chin Physician, 2024, 40: 19-22.

13 Olczak KJ, Taylor-Bateman V, Nicholls HL, et al. Hypertension genetics past, present and future applications [J]. J Intern Med, 2021, 290: 1130-1152.

14 Mani A. Update in genetic and epigenetic causes of hypertension [J]. Cell Mol Life Sci, 2024, 81: 201.

15 Ivanova T, Churnosova M, Abramova M, et al. Sex-specific features of the correlation between GWAS-noticeable polymorphisms and hypertension in Europeans of Russia [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24: 7799.

16 Surapaneni A, Schlosser P, Zhou L, et al. Identification of 969 protein quantitative trait loci in an African American population with kidney disease attributed to hypertension [J]. Kidney Int, 2022, 102: 1167-1177.

17 Field MS, Anderson DD, Stover PJ. Mthfs is an essential gene in mice and a component of the purinosome [J]. Front Genet, 2011, 2: 36.

18 Girgis S, Suh JR, Jolivet J, et al. 5-Formyltetrahydrofolate regulates homocysteine remethylation in human neuroblastoma [J]. J Biol Chem, 1997, 272: 4729-4734.

19 Wu DF, Yin RX, Deng JL. Homocysteine, hyperhomocysteinemia, and H-type hypertension [J]. Eur J Prev Cardiol, 2024, 31: 1092-1103.

20 Guirette M, Lan J, Mckeown NM, et al. Genome-wide interaction analysis with DASH diet score identified novel loci for systolic blood pressure [J]. Hypertension, 2024, 81: 552-560.

21 Martinelli M, Palmieri A, Carinci F, et al. Non-syndromic cleft palate: An overview on human genetic and environmental risk factors [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 592271.

22 Lim U, Wang SS, Hartge P, et al. Gene-nutrient interactions among determinants of folate and one-carbon metabolism on the risk of non-Hodgkin lymphoma: NCI-SEER case-control study [J]. Blood, 2007, 109:

3050-3059.

23 Cañadas-Garre M, Anderson K, Mcgoldrick J, et al. Genomic approaches in the search for molecular biomarkers in chronic kidney disease [J]. J Transl Med, 2018, 16: 292.

24 Chiu MH, Chang CH, Tantoh DM, et al. Susceptibility to hypertension based on MTHFR rs1801133 single nucleotide polymorphism and MTHFR promoter methylation [J]. Front Cardiovasc Med, 2023, 10: 1159764.

25 Liu Y, Xu C, Wang Y, et al. Association analysis of MTHFR (rs1801133 and rs1801131) and MTRR (rs1801394) gene polymorphisms towards the development of hypertension in the Bai population from Yunnan, China [J]. Clin Exp Hypertens, 2023, 45: 2206066.

26 Kim YR, Kang SH, Hong SH. Effects of methionine synthase and methionine synthase reductase polymorphisms on hypertension susceptibility [J]. Genes Genomics, 2020, 42: 477-483.

27 Ostrakhovitch EA, Tabibzadeh S. Homocysteine and age-associated disorders [J]. Ageing Res Rev, 2019, 49: 144-164.

28 Connelly PJ, Currie G, Delles C. Sex differences in the prevalence, outcomes and management of hypertension [J]. Curr Hypertens Rep, 2022, 24: 185-192.

29 Polonikov AV, Ponomarenko IV, Bykanova MA, et al. A comprehensive study revealed SNP-SNP interactions and a sex-dependent relationship between polymorphisms of the CYP2J2 gene and hypertension risk [J]. Hypertens Res, 2019, 42: 257-272.

30 Ren Y, Tong E, Di C, et al. Association between ABCA1 gene polymorphisms and the risk of hypertension in the Chinese Han population [J]. Front Public Health, 2022, 10: 878610.

[本文编辑] 朱 昊