

MTHFR、MTRR基因多态性与血脂水平研究进展

黄伟钊, 康玲玲*

承德医学院附属医院神经内科, 河北 承德

收稿日期: 2026年2月3日; 录用日期: 2026年2月26日; 发布日期: 2026年3月5日

摘要

血脂异常是心脑血管病的重要危险因素, 由于其较高的患病率, 已成为世界范围内的严重公共卫生问题。血脂异常的病因很复杂, 目前普遍认为血脂浓度主要受遗传和环境因素及其他相互作用的影响。同型半胱氨酸代谢关键酶基因: 亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)和甲硫氨酸合成酶还原酶(MTRR), 二者基因多态性是影响血浆同型半胱氨酸水平的重要遗传因素。高同型半胱氨酸血症与卒中及其他血管性疾病的发生风险增高明显相关, 而血脂异常是动脉粥样硬化的核心病理基础。近些年, 很多学者研究了MTHFR及MTRR多态性位点与血脂之间的相关性, 但结果尚无定论, 不同人群结果差异明显。本文旨在系统梳理国内外相关研究, 从分子生物学机制、流行病学关联证据、基因-环境交互作用以及研究争议与局限等方面进行综述。

关键词

MTHFR, MTRR, 基因多态性, 同型半胱氨酸, 血脂, 卒中, 动脉粥样硬化

Research Progress on MTHFR, MTRR Gene Polymorphisms and Blood Lipid Levels

Weizhao Huang, Lingling Kang*

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde Hebei

Received: February 3, 2026; accepted: February 26, 2026; published: March 5, 2026

Abstract

Dyslipidemia is an important risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases. Due to its

*通讯作者。

high prevalence, it has become a serious public health issue worldwide. The causes of dyslipidemia are complex, and it is generally believed that lipid levels are mainly influenced by genetic and environmental factors, as well as other interactions. Key enzymes in homocysteine metabolism, Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) and Methionine Synthase Reductase (MTRR), have gene polymorphisms that are important genetic factors affecting plasma homocysteine levels. Hyperhomocysteinemia is significantly associated with an increased risk of stroke and other vascular diseases, while dyslipidemia is the core pathological basis of atherosclerosis. In recent years, many researchers have studied the correlation between MTHFR and MTRR polymorphic sites and blood lipids, but the results are still inconclusive, showing significant differences among different populations. This article aims to systematically review related domestic and international studies, focusing on molecular biological mechanisms, epidemiological evidence, gene-environment interactions, as well as research controversies and limitations.

Keywords

MTHFR, MTRR, Gene Polymorphism, Homocysteine, Blood Lipids, Stroke, Atherosclerosis

Copyright © 2026 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

卒中严重危害着中国国民的身心健康, 是我国首位的成人致死、致残病因。血脂异常是动脉粥样硬化发生发展的重要危险因素之一, 也是卒中发生的独立危险因素[1]。血总胆固醇浓度、低密度脂蛋白浓度及甘油三酯浓度, 每升高 1 mmol/L, 显著增加缺血性卒中风险。高同型半胱氨酸血症与卒中及其他血管性疾病的发生风险增高有关[2]。亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)和甲硫氨酸合成酶还原酶(MTRR)是叶酸、同型半胱氨酸代谢通路中的两个关键酶: MTHFR 参与催化的反应是 5,10-亚甲基四氢叶酸还原为 5-甲基四氢叶酸; MTRR 参与还原甲硫氨酸合成酶, 使其维持在活性状态。MTHFR、MTRR 基因存在常见的单核苷酸多态性(SNP): MTHFR C677T(rs1801133)、A1298C(rs1801131)和 MTRR A66G(rs1801394)。但上述三个多态性位点中, MTHFR A1298C 和 MTRR A66G 对叶酸代谢风险基因的判定仍存在争议, 目前只有 MTHFR C677T 对叶酸代谢的影响达成共识, TT 基因型个体中 MTHFR 酶平均失去 70%的活性, 造成 MTHFR 酶功能障碍, 叶酸利用能力降低, 需要更高的叶酸来调节 Hcy [3]。卒中二级预防指南提示血脂水平及 HHcy 与脑卒中发病风险明显相关, 考虑同型半胱氨酸代谢通路中的关键酶是否会与血脂水平存在一定相关性, 现已有大量此方面的研究, 但目前尚无定论。系统研究这些证据及相关机制, 对 MTHFR、MTRR 不同基因型人群, 在血脂管理过程中, 给予更精准的治疗提供一定程度的理论参考。

2. MTHFR、MTRR 多态性影响脂代谢的生物学机制

亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)是一碳单位代谢过程中的关键的限速酶, 通过不可逆的催化 5, 10-亚甲基四氢叶酸转化为 5-甲基四氢叶酸从而在一碳代谢中起至关重要的作用。5-甲基四氢叶酸是许多底物(DNA、RNA 和蛋白质)的直接单碳供体(甲基) [4]-[6]。更重要的是, 5-甲基四氢叶酸是蛋氨酸循环中同型半胱氨酸的再甲基化的唯一碳供体。在蛋氨酸循环中, 蛋氨酸首先在甲硫氨酸-腺苷转移酶的催化下与 ATP 反应, 形成带有活化甲基的 S-腺苷甲硫氨酸。在甲基转移酶的催化下, 活化的甲基转移到目标分子上, 去甲基后转变为 S-同型半胱氨酸。同型半胱氨酸是在 S-腺苷-同型半胱氨酸水解酶的催化下,

将腺苷从 S-腺苷 - 同型半胱氨酸中除去而生成的。在最后一步中, 同型半胱氨酸接受来自 5-MTHF 的甲基, 并再次生成蛋氨酸[7]。在一碳代谢过程中, 蛋氨酸合成酶(MTR)是一种含有钴胺的辅因子, 它可以催化甲基从 5-甲基四氢叶酸转移到钴(I)丙氨酸生成甲钴胺。将这个甲基提供给甲基同型半胱氨酸以形成蛋氨酸[8]。蛋氨酸作为 SAM 的前体, 然后作为数十种底物的甲基供体, 包括 DNA、RNA、蛋白质(例如组蛋白)和脂类(例如 PE)。在哺乳动物中, MTR 的辅因子会被氧化, 蛋氨酸合成酶还原酶(MTRR)会提供电子, 该电子连同 SAM 转移的甲基基团, 使 MTR 恢复为活性甲钴胺形式。MTR 是唯一一个参与 5-甲基四氢叶酸代谢的酶, MTR 或 MTRR 的缺乏会导致 5-甲基四氢叶酸的积累, 从而使叶酸无法用于其他反应。因此, MTR 和 MTRR 是一碳代谢过程中所需的关键酶[9]。

综上, MTHFR、MTRR 均为一碳单位代谢过程中关键酶, 参与叶酸、同型半胱氨酸代谢, 故二者基因多态性显著影响同型半胱氨酸浓度。Hcy 通过对 PI3K-AKT-mTOR 信号通路的影响, 抑制巨噬细胞自噬, 从而影响胞内脂质代谢[10]。Hcy 也可通过促进低密度脂蛋白胆固醇的氧化, 产生泡沫细胞, 增加纤维蛋白和脂蛋白的亲合力[11]。亦可加速氧自由基生成, 增加 LDL 氧化, 加速管壁中的脂质沉积及动脉粥样硬化, 进而升高脑血管病的发病率, 同时这一机制也会影响人体脂代谢, 会影响血脂水平[12]。有研究发现在血液循环的氧化过程中, 可以产生大量的氧自由基。这些自由基会与肝细胞膜中的不饱和脂肪酸发生反应, 将其转化为脂质过氧化物, 从而导致肝功能失调, 并影响肝细胞中的脂质代谢。而且血浆 Hcy 能自行氧化, 产物为半胱氨酸混合二硫化物, 它可以促进低密度脂蛋白的聚集和氧化, 使其通过特定的受体被单核巨噬细胞吸收, 从而使细胞中的胆固醇显著增加[13]。HHcy 可通过抑制载脂蛋白 A-I 合成和提高 HDL-C 清除率来减少循环中的 HDL, 从而抑制胆固醇的逆向转运。此外, 一碳代谢处于多个代谢过程的重要交汇处, 与肝脏脂质代谢和糖原代谢有关[14] [15]。在肝脏中, SAM 中的甲基是磷脂乙醇胺(PE)连续甲基化生成磷脂酰胆碱(PC)的必要条件。PC 是人体内重要的磷脂化合物并参与脂质代谢。肝细胞对 PC 合成需求高, 因此需要高达 40%的 S-腺苷甲硫氨酸[16]。肝脏 PC 生成的中断会导致小鼠因甘油三酯积累和极低密度脂蛋白颗粒分泌受损而导致脂肪中毒[17] [18]。除了肝脂质积累外, 糖原贮积病还与由单碳代谢紊乱引起的高同型半胱氨酸血相关[15]。MTHFR、MTRR 多态性可能通过影响 Hcy 及一碳代谢, 触发氧化应激、内质网应激等一系列级联反应, 影响肝脏的脂肪合成、脂蛋白的氧化修饰和血管壁的脂质沉积, 从而与血脂异常和动脉粥样硬化发生发展。

3. MTHFR、MTRR 多态性与血脂相关性的依据

MTHFR、MTRR 多态性对脂质谱的影响尚无定论。Frelut 等人发现 MTHFR C677T 显著升高 LDL-C 水平, 该突变体可能与总胆固醇和甘油三酯水平升高及 HDL-C 水平降低相关, 尽管未达到显著性[19]。在多囊卵巢综合征女性中, 677CT 基因型患者的血清总胆固醇和三酰甘油水平高于 677CC 携带者[20]。在我国研究中, 华北地区高脂血症患者携带 MTHFR 677CT + TT 基因型的个体甘油三酯和同型半胱氨酸较野生型更高[21]。然而, 有学者发现 MTHFR C677T 与脂质谱(TC、TAG、HDL-C 和 LDL-C)之间无显著关联, 但在亚组分析中, 突变 T 等位基因携带者在女性中总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇高于 677CC 组[22]。亦有研究发现, 血浆 Hcy 水平和 MTHFR C677T 突变体均与高脂血症或血清脂质水平无关联[23]。此外, MTHFR C677T 与 Hcy 的相互作用也未显示对血脂异常有影响。然而, MTHFR 677CT + TT 与低叶酸联合服用显著增加高甘油三酯血症和 HDL-C 水平低的发生率。Mikael 等人发现 MTHFR 缺乏会影响载脂蛋白水平并导致脂质沉积, MTHFR 缺乏的小鼠血浆 TAG 水平高于对照组[23]。基于 MTHFR C677T 与叶酸水平的负相关以及叶酸缺乏对脂质代谢的负面影响[24] [25], 我们推测 MTHFR C677T 多态性和叶酸缺乏相互作用地增加了血脂异常的患病率。MTHFR A1298C 的突变导致腺嘌呤在核苷酸 1298 位被胞嘧啶取代, 并在肽的第 429 位发生谷氨酸转丙氨酸替代, 该位于调控结构域 NADPH 和 S-腺苷甲硫氨酸

结合位点[26][27]。实验结果表明, A1298C 突变并非由热不稳定酶引起的[27]。关于 MTHFR A1298C 突变体对血脂谱影响的文献相对较少。在一些研究中, MTHFR C677T 和 MTHFR A1298C 多态性不会影响总胆固醇水平[28][29]。然而, 有证据表明携带 MTHFR 1298 AC + CC 的低叶酸患者相比 1298AA 基因型的高叶酸患者表现出更高的高甘油三酯血症风险和低 HDL-C 水平, 尽管后者显著性较小。体外实验显示叶酸对 LDL 氧化及其剂量相关具有直接保护作用[30]。然而, 一项动物实验显示叶酸缺乏不会影响三酰甘油水平[31]。因此, MTHFR A1298C 与叶酸缺乏对血脂异常的联合作用潜在机制仍需进一步研究。

目前国内外关于 MTRR 基因多态性与血脂的相关研究尚不充分。MTRR A66G 的突变是位于 MTRR 基因第 2 个外显子上的第 66 个核苷酸碱基由腺嘌呤(A)突变为鸟嘌呤(G), 将异亮氨酸替换为蛋氨酸。MTRR 酶中存在一种突变, 位于结合黄素单核苷酸的位置, 该位置将与 MTRR 和 MTR 的辅酶 B12 复合物相互作用, 从而降低同型半胱氨酸的再甲基化速度[32]。结合上文提到的生物学机制, 目前考虑 MTRR 多态性可能通过影响 Hcy 浓度及干扰一碳代谢来影响血脂水平。研究发现 MTRR 66GG 基因型患者在中国高血压患者血清睾酮和 LDL-C 水平低于 66AA 携带者[33]。叶酸低的 MTRR 66AA 患者高甘油三酯血症风险为 3.4 倍, LDL-C 高风险为 4.7 倍。大量研究表明 MTRR A66G 是先天性心脏缺陷的风险因素[34]-[36]。但这种突变对血脂谱的影响缺乏研究。因此, 我们认为 MTRR A66G 与叶酸与血脂异常的联合关联值得进一步研究。

4. MTHFR、MTRR 多态性和营养

营养和饮食习惯也是可能调节 MTHFR、MTRR 这两个基因多态性和血脂谱关系的重要因素。据报道, 许多保健品都能积极影响血脂谱, 有效改善血脂异常。此外, 由于能够攻击脂肪代谢的几种生化途径, 营养食品似乎有可能克服个体的遗传变异性[37]。一项关于产妇的研究的发现, 孕早期进行足够的叶酸补充, 可显著降低携带 MTRR 66GG 型基因孕妇的新生儿神经管畸形发生率[38]。在儿童的相关研究中, 对于 MTHFR c677T 纯合变异及携带 1298C 和 677T 的幼儿, 建议增加富含叶酸的食物, 避免吸烟或摄入大量咖啡因, 补充 B 族维生素(包括维生素 B6、维生素 B12 和叶酸)有助于降低血浆同型半胱氨酸水平, 可能降低远期心血管疾病风险[39]。国外亦有研究表明叶酸联合常规治疗, 有效改善血脂异常, 叶酸能够明显降低 Hcy 水平, 并且降低 TC、TG、LDL-C 水平和提升 HDL-C 水平, 提高降脂疗效[40]。因此, 在评估遗传学对血脂水平的影响时, 未来的研究应该考虑叶酸、维生素等营养食品。

5. 结论

目前研究表明, MTHFR C677T 基因多态性与血脂水平存在一定程度的相关性, 在叶酸营养状况不佳条件下明显, 而 MTHFR A1298C 和 MTRR A66G 与血脂水平尚不明显明确, 目前研究不足, 需待更多研究进一步证实。MTHFR、MTRR 基因多态性对血脂的影响, 结论受叶酸等 B 族维生素营养状态的影响很大。这解释了不同样本的巨大差异。因此, 在评估这些遗传变异性对心脑血管病风险时, 需结合其当前的营养状况进行综合判断。随着研究资料逐渐增多, 方法逐渐进步, 我们对基因多态性在代谢中发挥的作用会有更清晰、更精准的认识。在血脂管理过程中, 对个体的遗传变异性给予更精准的治疗提供一定程度的理论参考。

参考文献

- [1] 《中国脑卒中防治报告》编写组, 王陇德.《中国脑卒中防治报告 2021》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2023, 20(11): 783-792.
- [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. 中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2022 [J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(10): 1071-110.

- [3] 中国营养学会精准营养专家共识编写工作组. 精准营养与疾病防控的专家共识[J]. 营养学报, 2024, 46(6): 521-527.
- [4] Wang, L., Shanguan, S., Chang, S., *et al.* (2016) Determining the Association Between Methylene tetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene Polymorphisms and Genomic DNA Methylation Level: A Meta-Analysis. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, **106**, 667-674. <https://doi.org/10.1002/bdra.23511>
- [5] Xhemalce, B. (2013) From Histones to RNA: Role of Methylation in Cancer. *Briefings in Functional Genomics*, **12**, 244-253. <https://doi.org/10.1093/bfgp/els064>
- [6] Lanouette, S., Mongeon, V., Figeys, D., *et al.* (2014) The Functional Diversity of Protein Lysine Methylation. *Molecular Systems Biology*, **10**, MSB134974. <https://doi.org/10.1002/msb.134974>
- [7] Luo, Z., Lu, Z., Muhammad, I., *et al.* (2018) Associations of the MTHFR Rs1801133 Polymorphism with Coronary Artery Disease and Lipid Levels: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis. *Lipids in Health and Disease*, **17**, Article No. 191. <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0837-y>
- [8] Elmore, C.L., Wu, X., Leclerc, D., *et al.* (2007) Metabolic Derangement of Methionine and Folate Metabolism in Mice Deficient in Methionine Synthase Reductase. *Molecular Genetics and Metabolism*, **91**, 85-97. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2007.02.001>
- [9] Sowton, A.P., Padmanabhan, N., Tunster, S.J., *et al.* (2020) MTRR Hypomorphic Mutation Alters Liver Morphology, Metabolism and Fuel Storage in Mice. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, **23**, Article 100580. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100580>
- [10] 胡舒彤, 刘秋君, 马非亚, 等. 同型半胱氨酸经 pi3k-Akt-Mtor 信号通路对巨噬细胞自噬及脂质沉积的影响[J]. 宁夏医科大学学报, 2024, 46(2): 109-117.
- [11] Price, R.K., Keaveney, E.M., Hamill, L.L., *et al.* (2010) Consumption of Wheat Aleurone-Rich Foods Increases Fasting Plasma Betaine and Modestly Decreases Fasting Homocysteine and LDL-Cholesterol in Adults. *The Journal of Nutrition*, **140**, 2153-2157. <https://doi.org/10.3945/jn.110.126961>
- [12] 张帅. MTRR 基因多态性对叶酸治疗脑梗死合并 HHCY 患者 HCY 及血脂的影响[D]: [硕士学位论文]. 通辽: 内蒙古民族大学, 2024.
- [13] 朱立华, 徐国宾, 杨宏云. 同型半胱氨酸与动脉粥样硬化[J]. 中华检验医学杂志, 2001, 24(2): 56-58.
- [14] Liu, S.P., Li, Y.S., Chen, Y.J., *et al.* (2007) Glycine N-Methyltransferase^{-/-} Mice Develop Chronic Hepatitis and Glycogen Storage Disease in the Liver. *Hepatology*, **46**, 1413-1425. <https://doi.org/10.1002/hep.21863>
- [15] Matté, C., Stefanello, F.M., Mackedanz, V., *et al.* (2009) Homocysteine Induces Oxidative Stress, Inflammatory Infiltration, Fibrosis and Reduces Glycogen/Glycoprotein Content in Liver of Rats. *International Journal of Developmental Neuroscience*, **27**, 337-344. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2009.03.005>
- [16] Stead, L.M., Brosnan, J.T., Brosnan, M.E., *et al.* (2006) Is It Time to Reevaluate Methyl Balance in Humans? *American Journal of Clinical Nutrition*, **83**, 5-10. <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.1.5>
- [17] Jacobs, R.L., Devlin, C., Tabas, I., *et al.* (2004) Targeted Deletion of Hepatic CTP: Phosphocholine Cytidylyltransferase Alpha in Mice Decreases Plasma High Density and Very Low Density Lipoproteins. *The Journal of Biological Chemistry*, **279**, 47402-47410. <https://doi.org/10.1074/jbc.M404027200>
- [18] Noga, A.A. and Vance, D.E. (2003) A Gender-Specific Role for Phosphatidylethanolamine N-Methyltransferase-Derived Phosphatidylcholine in the Regulation of Plasma High Density and Very Low Density Lipoproteins in Mice. *The Journal of Biological Chemistry*, **278**, 21851-21859. <https://doi.org/10.1074/jbc.M301982200>
- [19] Frelut, M.L., Emery-Fillon, N., Guillard, J.C., *et al.* (2006) Alanine Amino Transferase Concentrations Are Linked to Folate Intakes and Methylene tetrahydrofolate Reductase Polymorphism in Obese Adolescent Girls. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **43**, 234-239. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000228110.83616.92>
- [20] Jain, M., Pandey, P., Tiwary, N.K., *et al.* (2012) MTHFR C677t Polymorphism Is Associated with Hyperlipidemia in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Human Reproductive Sciences*, **5**, 52-56. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.97802>
- [21] Huang, L., Song, X.M., Zhu, W.L., *et al.* (2008) Plasma Homocysteine and Gene Polymorphisms Associated with the Risk of Hyperlipidemia in Northern Chinese Subjects. *Biomedical and Environmental Sciences*, **21**, 514-520. [https://doi.org/10.1016/S0895-3988\(09\)60011-8](https://doi.org/10.1016/S0895-3988(09)60011-8)
- [22] Chen, N.Y., Liu, C.W., Du, L.L., *et al.* (2014) Enrichment of MTHFR 677 T in A Chinese Long-Lived Cohort and Its Association with Lipid Modulation. *Lipids in Health and Disease*, **13**, Article No. 104. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-13-104>
- [23] Liang, R., Zhou, Y., Xie, J., *et al.* (2014) Association of C677t Gene Polymorphisms of Methylene tetrahydrofolate Reductase and Plasma Homocysteine Level with Hyperlipidemia. *Journal of Southern Medical University*, **34**, 1195-1198.

- [24] Tsang, B.L., Devine, O.J., Cordero, A.M., *et al.* (2015) Assessing the Association Between the Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) 677c > T Polymorphism and Blood Folate Concentrations: A Systematic Review and Meta-Analysis of Trials and Observational Studies. *American Journal of Clinical Nutrition*, **101**, 1286-1294. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.099994>
- [25] Da Silva, R.P., Kelly, K.B., Al Rajabi, A., *et al.* (2014) Novel Insights on Interactions Between Folate and Lipid Metabolism. *Biofactors*, **40**, 277-283. <https://doi.org/10.1002/biof.1154>
- [26] Shahzad, K., Hai, A., Ahmed, A., *et al.* (2013) A Structured-Based Model for the Decreased Activity of Ala222val and Glu429Ala Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Mutants. *Bioinformation*, **9**, 929-936. <https://doi.org/10.6026/97320630009929>
- [27] Van Der Put, N.M., Gabreëls, F., Stevens, E.M., *et al.* (1998) A Second Common Mutation in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene: An Additional Risk Factor for Neural-Tube Defects? *American Journal of Human Genetics*, **62**, 1044-1051. <https://doi.org/10.1086/301825>
- [28] Friedman, G., Goldschmidt, N., Friedlander, Y., *et al.* (1999) A Common Mutation A1298c in Human Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene: Association with Plasma Total Homocysteine and Folate Concentrations. *Journal of Nutrition*, **129**, 1656-1661. <https://doi.org/10.1093/jn/129.9.1656>
- [29] Chang, Y.H., Fu, W.M., Wu, Y.H., *et al.* (2011) Prevalence of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677t and A1298c Polymorphisms in Taiwanese Patients with Type 2 Diabetic Mellitus. *Clinical Biochemistry*, **44**, 1370-1374. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.09.020>
- [30] Nakano, E., Higgins, J.A. and Powers, H.J. (2001) Folate Protects Against Oxidative Modification of Human LDL. *British Journal of Nutrition*, **86**, 637-639. <https://doi.org/10.1079/BJN2001478>
- [31] Mikael, L.G., Wang, X.L., Wu, Q., *et al.* (2009) Hyperhomocysteinemia Is Associated with Hypertriglyceridemia in Mice with Methylenetetrahydrofolate Reductase Deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*, **98**, 187-194. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2009.05.011>
- [32] Olteanu, H., Munson, T. and Banerjee, R. (2002) Differences in the Efficiency of Reductive Activation of Methionine Synthase and Exogenous Electron Acceptors Between the Common Polymorphic Variants of Human Methionine Synthase Reductase. *Biochemistry*, **41**, 13378-13385. <https://doi.org/10.1021/bi020536s>
- [33] Li, W.X., Lv, W.W., Dai, S.X., *et al.* (2015) Joint Associations of Folate, Homocysteine and MTHFR, MTR and MTRR Gene Polymorphisms with Dyslipidemia in A Chinese Hypertensive Population: A Cross-Sectional Study. *Lipids in Health and Disease*, **14**, Article No. 101. <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0099-x>
- [34] Yu, D., Yang, L., Shen, S., *et al.* (2014) Association Between Methionine Synthase Reductase A66g Polymorphism and the Risk of Congenital Heart Defects: Evidence from Eight Case-Control Studies. *Pediatric Cardiology*, **35**, 1091-1098. <https://doi.org/10.1007/s00246-014-0948-9>
- [35] Zeng, W., Liu, L., Tong, Y., *et al.* (2011) A66g and C524t Polymorphisms of the Methionine Synthase Reductase Gene Are Associated with Congenital Heart Defects in the Chinese Han Population. *Genetics and Molecular Research*, **10**, 2597-2605. <https://doi.org/10.4238/2011.October.25.7>
- [36] Cai, B., Zhang, T., Zhong, R., *et al.* (2014) Genetic Variant in MTRR, but Not MTR, Is Associated with Risk of Congenital Heart Disease: An Integrated Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **9**, e89609. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089609>
- [37] Zhi, X., Yang, B., Fan, S., *et al.* (2016) Gender-Specific Interactions of MTHFR C677t and MTRR A66g Polymorphisms with Overweight/Obesity on Serum Lipid Levels in A Chinese Han Population. *Lipids in Health and Disease*, **15**, Article No. 185. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0354-9>
- [38] 折开娥, 张莉莉, 张凌燕. 基因检测指导个体化叶酸补充预防新生儿缺陷性疾病效果[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(8): 1254-1257.
- [39] 王峤, 杨艳玲, 吴迪. 叶酸与叶酸代谢异常导致的疾病[J]. 中国实用儿科杂志, 2025, 40(12): 988-994.
- [40] Scazzone, C., Acuto, S., Guglielmini, E., *et al.* (2009) Methionine Synthase Reductase (MTRR) A66g Polymorphism Is Not Related to Plasma Homocysteine Concentration and the Risk for Vascular Disease. *Experimental and Molecular Pathology*, **86**, 131-133. <https://doi.org/10.1016/j.ymxmp.2009.01.014>