

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.01.014

论著·疑难病研究

亚甲基四氢叶酸还原酶缺陷导致学童精神分裂症

王娇¹ 刘靖² 刘玉鹏¹ 李溪远¹ 马艳艳¹ 吴桐菲¹ 丁圆¹ 宋金青¹ 王玉洁¹ 杨艳玲¹

(1. 北京大学第一医院儿科, 北京 100034; 2. 北京大学第六医院儿科, 北京 100191)

[摘要] 亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)缺陷是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病,是高同型半胱氨酸血症的常见类型之一。该文通过对1例MTHFR缺陷导致的精神障碍的临床经过、生化特点、MTHFR基因突变进行回顾性研究,探讨该病的临床特点与诊疗方法。患儿11岁起出现精神异常,恐惧、幻听、学习困难、入睡困难、脾气暴躁、发呆、傻笑,符合精神分裂症诊断。多种精神科药物治疗无效,休学。13岁时来院就诊,血、尿总同型半胱氨酸明显升高。血浆和脑脊液叶酸均显著降低。血液蛋氨酸水平正常。患儿MTHFR基因存在665C>T纯合突变。经亚叶酸钙、维生素B₁₂、维生素B₆、甜菜碱补充治疗1周后,患儿血清及尿液总同型半胱氨酸降至正常,病情逐步改善,3个月后复学。晚发型MTHFR缺陷合并继发性脑叶酸缺乏症的患儿可表现为精神分裂症;血液及尿液总同型半胱氨酸测定、血液氨基酸测定、血清及脑脊液叶酸测定及基因分析对患者的病因诊断非常重要;补充叶酸、维生素B₆、维生素B₁₂、甜菜碱治疗有效。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(1): 62-66]

[关键词] 精神分裂症;亚甲基四氢叶酸还原酶;高同型半胱氨酸血症;同型半胱氨酸;脑叶酸缺乏症;儿童

Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency-induced schizophrenia in a school-age boy

WANG Qiao, LIU Jing, LIU Yu-Peng, LI Xi-Yuan, MA Yan-Yan, WU Tong-Fei, DING Yuan, SONG Jin-Qing, WANG Yu-Jie, YANG Yan-Ling. Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China (Yang Y-L, Email: organic.acid@126.com)

Abstract: Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency is a rare autosomal recessive disorder. It is known that MTHFR deficiency may result in hyperhomocysteinemia, but MTHFR deficiency-induced schizophrenia has been rarely reported. Here we present the clinical course, biochemical and genetic characteristics of schizophrenia resulted from MTHFR deficiency in a school-age boy. He was 13 years old. He was admitted with a two-year history of fear, auditory hallucination, learning difficulty, sleeping problems, irascibility, drowsing and giggling. At admission, he had significantly elevated plasma and urine levels of total homocysteine, significantly decreased levels of folate in serum and cerebrospinal fluid, and a normal blood concentration of methionine. Further DNA sequencing analysis showed 665C>T homozygous mutations in the MTHFR gene. The patient was diagnosed with MTHFR deficiency-associated schizophrenia and treatment with calcium folinate, vitamin B₁₂, vitamin B₆, and betaine was initiated. After the treatment for 1 week, his plasma and urine levels of homocysteine were decreased to a normal range and the clinical symptoms were significantly improved. After 3 months of treatment, the patient returned to school. He is now living with normal school life. In summary, children with late-onset MTHFR deficiency and secondary cerebral folate deficiency may lead to schizophrenia. This rare condition can be early diagnosed through analyses of blood and urine total homocysteine, amino acids in blood and folate in blood and cerebral fluid and successfully treated with folic acid, vitamin B₆, vitamin B₁₂ and betaine.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(1): 62-66]

Key words: Schizophrenia; Methylenetetrahydrofolate reductase; Hyperhomocysteinemia; Homocysteine; Cerebral folate deficiency; Child

[收稿日期] 2013-11-09; [接受日期] 2013-12-02

[基金项目] “十二五”国家科技支撑计划课题(编号2012BAI09B04)。

[作者简介] 王娇,女,博士研究生。

[通信作者] 杨艳玲,女,教授。

亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 缺陷 (MIM #236250) 又被称为高同型半胱氨酸血症 2 型, 是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病。MTHFR 缺陷导致血液叶酸、5-甲基四氢叶酸降低, 同型半胱氨酸水平升高, 蛋氨酸降低, 引起一系列病理改变^[1]。患者个体差异很大, 临床症状缺乏特异性。严重者于婴儿期起病, 主要表现为智力运动落后、癫痫和小头畸形, 甚至早期死亡。轻症患者于学龄期至成年发病, 可表现为精神障碍、共济失调或亚急性联合变性症状, 少数患者无症状^[2]。本文拟就 1 例 MTHFR 缺陷导致的高同型半胱氨酸血症合并脑叶酸缺乏症的精神分裂症学儿童病例进行分析, 并结合文献进行综述。

1 概述

1.1 病因、发病机制

同型半胱氨酸在体内有两条代谢通路, 一是通过胱硫醚合成酶的催化形成胱硫醚, 二是通过蛋氨酸合成酶和 5-甲基四氢叶酸的作用合成蛋氨酸^[3]。MTHFR 缺陷导致 5,10-亚甲基四氢叶酸向 5-甲基四氢叶酸的转化受限, 继而引起 5-甲基四氢叶酸缺乏、高同型半胱氨酸血症和低蛋氨酸血症^[4]。此外, 5-甲基四氢叶酸是血液和脑脊液循环中的主要叶酸形式, 参与多种物质代谢, MTHFR 缺乏患者血液及脑脊液中的叶酸水平下降, 引起继发性脑叶酸缺乏症^[5-7]。高同型半胱氨酸血症、低蛋氨酸血症、脑叶酸缺乏可能是导致 MTHFR 缺陷患者的神经系统损伤的共同原因^[6-7]。

1.2 临床表现

早发型 MTHFR 缺陷患者多于婴儿期起病, 病情严重, 表现为智力运动落后、癫痫和小头畸形, 一些患者出现呼吸暂停。晚发型患者可于儿童至成年发病, 可表现为精神障碍、癫痫、共济失调或类似维生素 B₁₂ 缺乏引起的亚急性联合变性样症状^[7-8]。脑血管血栓是晚发型患者较为常见的死亡原因^[9]。此外, 有报道患者出现类似 Angelman 综合征的表现^[10]。少数患者脑磁共振扫描可见脑萎缩和脱髓鞘改变^[11]。部分患者可能终身无症状^[8]。

1.3 诊断与鉴别诊断

晚发型 MTHFR 缺陷患者以神经精神障碍为主, 缺乏特异性, 临床诊断困难, 对于原因不明

的智力运动落后、癫痫、精神障碍、共济失调、亚急性联合变性症状的患者需考虑该病的可能, 及早进行生化检查。血液及尿液总同型半胱氨酸浓度测定是发现本病的关键技术, 患者血及尿液总同型半胱氨酸水平多显著升高^[2]。为鉴别维生素 B₁₂ 缺乏、叶酸缺乏、甲基丙二酸尿症合并同型半胱氨酸血症等其他原因所导致的高同型半胱氨酸血症, 需检测患者血液维生素 B₁₂、叶酸、氨基酸、酯酰肉碱及尿液有机酸谱^[12-13]。MTHFR 缺陷患者体内 5-甲基四氢叶酸水平下降, 引起继发性的血清叶酸和蛋氨酸降低, 血液酯酰肉碱谱及尿液有机酸谱正常, 脑脊液中叶酸、5-甲基四氢叶酸水平降低^[2]。虽然本病为叶酸代谢障碍, 但患者血液常规化验一般不合并大细胞贫血^[6]。

基因诊断或酶活性检测是确诊的关键技术。MTHFR 活性检测可采用肝细胞、淋巴细胞、白细胞、成纤维细胞, 但需注意细胞周期对酶活性的影响^[14]。编码 MTHFR 的 MTHFR 基因位于染色体 1p36.3, 含有 11 个外显子, 现已报道了 20 多种致病突变可导致严重的 MTHFR 酶活性缺陷^[15]。此外, 关于 MTHFR 基因热点突变的研究也受到了多学科广泛关注, 可能与高血压、冠心病、胎儿神经管缺陷、唐氏综合征等疾病有关^[16-18]。

1.4 治疗

多数 MTHFR 缺陷患者可通过药物治疗获得良好的控制, 主要方法为口服甜菜碱 (3~6 g/d, 最大量可达 10 g/d) 和亚叶酸 (0.5~1.5 mg/kg·d)。甜菜碱可帮助同型半胱氨酸通过甜菜碱甲基转移酶转化成蛋氨酸。但大脑中不存在甜菜碱甲基转移酶, 5-甲基四氢叶酸是唯一能通过血脑屏障的叶酸形式, 因此亚叶酸是治疗 MTHFR 缺陷必不可少的药物。对于合并贫血、营养不良、慢性胃肠疾病、癫痫、精神障碍等合并症的患者, 应给相应营养支持与对症治疗^[19-20]。

早期治疗可有效防止 MTHFR 缺陷患者神经系统损害及心脑血管损伤, 最理想的治疗是出生后即开始治疗。但是, 目前尚缺乏适宜的新生儿筛查技术进行血液总半胱氨酸检测以发现 MTHFR 缺陷^[21]。对于同型半胱氨酸血症 1 型, 新生儿筛查的原理为检测血液内升高的蛋氨酸, 但是, MTHFR 缺陷患者血液蛋氨酸降低或正常, 通过目前的新生儿筛查不能被检出。

1.5 产前诊断

1985年, Christensen等^[22]报道了第1例经羊水细胞MTHFR活性分析获得出生前诊断的MTHFR缺乏症的病例。胎儿生后即开始口服甜菜碱、叶酸和维生素B₁₂, 直至21岁未出现任何症状, 智力运动正常。现在, 羊水细胞和绒毛细胞都可用于MTHFR活性和MTHFR基因分析, 羊水总同型半胱氨酸浓度也可以协助诊断^[23]。

2 病例报告

2.1 病史

患儿, 男, 13岁, 因精神异常2年就诊。患儿11岁起无明显诱因出现精神异常, 表现为惊恐、幻听、学习困难、入睡困难、脾气暴躁、发呆、无故大笑、自言自语, 后逐渐出现动作慢、反应慢。有时述头痛、头晕, 不伴抽搐、呕吐。于北京大学第六医院就诊, 被诊断为“精神分裂症”^[24], 口服利培酮片、芮达、奥氮平等治疗1年余, 症状无明显好转, 休学1年。近1年来便秘, 易疲劳。

患儿为第1胎, 在胎龄36周经剖宫产出生, 生后无窒息等围产期异常。11岁之前体格、智力及运动发育正常, 发病前为小学6年级学生, 成绩良好。父母健康, 非近亲结婚, 家族中无类似

疾病家族史。

2.2 体格检查

头围55 cm, 身高170 cm, 体重60 kg, 无表观畸形, 心、肺、腹体查无异常。头颅、脊柱、颅神经检查无异常。步态正常, 四肢肌力、肌张力正常, 双膝腱反射对称适中, 双侧踝阵挛阴性, 双侧巴氏征阴性。

2.3 实验室检查

血常规检查未见明显异常。血氨140 μmol/L(正常值<60 μmol/L)。血糖、肝功能、肾功能、心肌酶谱检查未见异常。脑电图检查未见异常。头颅磁共振扫描未见明显异常。

血液氨基酸、酯酰肉碱谱分析和尿液有机酸分析未见异常, 排除典型的氨基酸、脂肪酸和有机酸代谢性疾病。血液及尿液总同型半胱氨酸显著增高, 血清及脑脊液叶酸降低, 血清维生素B₁₂略低。父亲血清总同型半胱氨酸、叶酸及维生素B₁₂水平正常。母亲血清总同型半胱氨酸增高, 叶酸降低(表1)。

MTHFR基因家系分析(表1, 图1): 患儿存在665C>T(A222V)纯合突变, 父亲为665C>T杂合突变携带者, 母亲存在665C>T纯合突变。结合母亲的生化检测结果, 母亲亦为MTHFR缺乏症患者, 但无明显临床症状。

表1 患儿及其父母生化及基因分析结果

项目	患儿		父亲	母亲	正常值
	治疗前	治疗后1周			
血清总同型半胱氨酸(μmol/L)	60.43	14.17	11.59	16.86	5~15
尿液总同型半胱氨酸(μmol/L)	47.20	18.97	未测	未测	<20
血清叶酸(nmol/L)	4.36	40.75	10.11	5.09	>6.8
脑脊液叶酸(nmol/L)	19.13	未测	未测	未测	>40
血清维生素B ₁₂ (μmol/L)	132	434	356	382	133~675
脑脊液维生素B ₁₂ (μmol/L)	15	未测	未测	未测	>4.0
血清蛋氨酸(μmol/L)	18.65	未测	未测	未测	7~30
MTHFR基因	665C>T纯合突变		665C>T杂合突变	665C>T纯合突变	

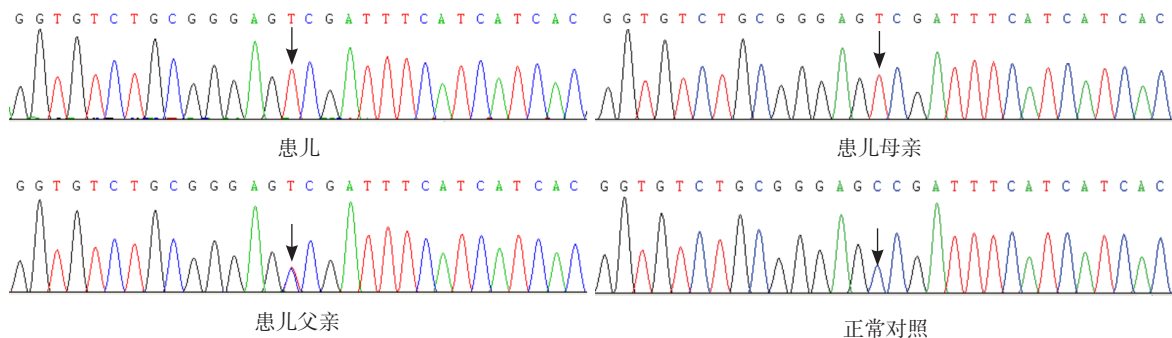


图1 患儿及其父母MTHFR基因部分序列 患儿存在665C>T(A222V)纯合突变, 父亲为665C>T杂合突变携带者, 母亲存在665C>T纯合突变。箭头所指为MTHFR基因c.665位点。

2.4 诊断

患儿表现为晚期儿童期发生的精神障碍,无其他系统症状,血、尿同型半胱氨酸水平明显升高,血液、脑脊液中的叶酸水平显著降低,MTHFR基因分析证实665C>T(A222V)纯合突变,符合MTHFR缺陷所致高同型半胱氨酸血症2型诊断,合并继发性脑叶酸缺乏症、精神分裂症。

2.5 治疗与随访

确诊后开始口服亚叶酸钙15 mg/d,甜菜碱1 g/d,维生素B₆ 20 mg/次,2次/d,肌内注射维生素B₁₂ 1 mg/d。治疗1周后复查,患儿症状有所好转,恐惧减轻,与家人语言及情感交流增多,动作缓慢有所改善,但仍有发呆、无故大笑、不敢独处的现象,血、尿总同型半胱氨酸水平降低至正常,血清叶酸水平恢复正常(表1)。治疗1月后随访,患儿恐惧现象明显好转,睡眠好,无发呆、无故大笑发作,能与家人正常交流,抗精神障碍药物逐渐减量。治疗3个月后复查,患儿情绪活泼,精神状况正常,复学后适应良好。现在14岁,治疗后1年,初中一年级学生,正常就读,亚叶酸钙、甜菜碱、维生素B₁₂维持治疗。

3 讨论

MTHFR缺陷是较常见的遗传性叶酸代谢障碍性疾病之一,也是遗传性高同型半胱氨酸血症的主要病种之一。MTHFR是叶酸参与的同型半胱氨酸再甲基化过程中的关键酶。患者的临床表现多样,可导致神经精神损害、智力运动落后、血管疾病等,严重患者早期死亡,温和型可终身无症状。本例起病隐匿,无明显发病诱因,11岁之前健康,11岁之后出现精神障碍,临床表现符合“精神分裂症”诊断^[24],近2年的精神类药物治疗无明显疗效。血、尿总同型半胱氨酸水平显著增高,符合高同型半胱氨酸血症诊断。患儿血、脑脊液的叶酸水平降低,提示MTHFR缺乏,经基因检测发现MTHFR基因665C>T纯合突变(即既往文献报道的677C>T突变^[25]),确诊为MTHFR缺陷,为我国首例通过脑脊液叶酸测定及基因分析确诊的MTHFR缺陷儿童病例。

1975年国外报道了以精神分裂症发病的MTHFR缺陷的病例^[26]。患者为15岁女孩,表

现为无明显诱因的妄想、幻觉、紧张,精神科治疗无效,对吡哆醇和叶酸治疗有反应。从此,关于MTHFR与精神分裂症的相关性受到了广泛关注。Lewis等^[27]在2005年对MTHFR和精神分裂症进行meta分析,结果提示MTHFR缺陷是导致精神分裂症的高危因素之一。Allen等^[28]2008年对1211例精神分裂症患者和1729例对照患者进行了meta分析,结果发现MTHFR基因677C>T和2289C>T突变与精神分裂症密切相关,这两种突变都会造成MTHFR活性下降。我国邓红等^[29]在2002年对115个精神分裂症家系患者进行了MTHFR基因677C>T突变与精神分裂症的连锁不平衡分析,分析结果表明发病年龄在25岁以下的患者中,MTHFR基因突变与精神分裂症存在连锁不平衡关系,提示677C>T突变可能为精神分裂症的易感基因之一。以上研究显示,MTHFR缺乏与精神分裂症有一定的相关性。对于精神分裂症患者应注意患者血清及尿液总同型半胱氨酸和叶酸水平,必要时进行脑脊液叶酸测定及基因检查,协助病因诊断。665C>T突变是全球较高的致病突变,Wilcken等^[30]对来自16个地区的7000名新生儿进行筛查,携带者高达19.8%,在中国北方人群中较为常见。665C>T纯合突变导致MTHFR活性下降,患者血中同型半胱氨酸水平明显升高^[31]。

MTHFR缺乏患者对亚叶酸、甜菜碱等药物反应良好,对于青少年期发病的精神分裂症患者应注意进行鉴别诊断,争取早期正确的对因治疗。

小结:MTHFR缺陷是遗传代谢病中可治疗的疾病之一,早期诊断、亚叶酸及甜菜碱等药物治疗是改善预后的关键。患者的临床表现多样,可自新生儿至成年发病,晚发型患者可表现为精神障碍、亚急性联合变性样症状、癫痫等神经精神异常,血清总同型半胱氨酸、维生素B₁₂、叶酸测定有助于诊断与鉴别诊断。通过脑脊液5-甲基四氢叶酸测定,可鉴别原发及继发性脑叶酸缺乏症,指导患者的长期治疗。MTHFR基因分析不仅有助于确诊,也是进行患者家系遗传指导的关键。本研究通过上述生化与基因分析确诊了我国首例MTHFR缺陷导致的学童精神分裂症,经亚叶酸钙、维生素B₁₂、维生素B₆、甜菜碱补充治疗后,患者病情逐步改善,回归正常生活。儿童精神分裂症的病因与治疗是儿童精神神经科学研究的疑难领

域,一些遗传代谢病患者通过有效干预可能获得康复。

[参 考 文 献]

- [1] Matthews RG, Sheppard C, Goulding C. Methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase: biochemistry and molecular biology[J]. *Eur J Pediatr*, 1998, 157(Suppl 2): S54-S59.
- [2] Bakker RC, Brandjes DP. Hyperhomocysteinemia and associated disease[J]. *Pharm World Sci*, 1997, 19(3): 126-132.
- [3] 董滢, 雷敏, 董慧君. 高同型半胱氨酸血症的研究进展 [J]. *中华现代内科学杂志*, 2007, 4(9): 808-810.
- [4] 刘建伟, 吴多斌, 叶玲, 等. PCR-RFLP 法检测 MTHFR 基因 C677T 突变 [J]. *中国老年学杂志*, 2003, 23(4): 210-212.
- [5] Hyland K, Shoffner J, Heales SJ. Cerebral folate deficiency[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2010, 33(5): 563-570.
- [6] Rosenblatt DS. Disorders of cobalamin and folate transport and metabolism[M]// Fernandes J, Saudubray JM, Van den Berghe G, eds. *Inborn Metabolic Diseases Diagnosis and Treatment*. 3rd ed. New York: Springer, 2000: 284-296.
- [7] 王峤, 杨艳玲. 脑叶酸缺乏症诊断和治疗的研究进展 [J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50 (11): 874-877.
- [8] Haworth JC, Dilling LA, Surtees RA, et al. Symptomatic and asymptomatic methylenetetrahydrofolate reductase deficiency in two adult brothers[J]. *Am J Med Genet*, 1993, 45(5): 572-576.
- [9] Prasad AN, Rupar CA, Prasad C. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency and infantile epilepsy[J]. *Brain Dev*, 2011, 33(9): 758-769.
- [10] Arn PH, Williams CA, Zori RT, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency in a patient with phenotypic findings of Angelman syndrome[J]. *Am J Med Genet*, 1998, 77(3): 198-200.
- [11] Engelbrecht V, Rassek M, Huisman J, et al. MR and proton MR spectroscopy of the brain in hyperhomocysteinemia caused by methylenetetrahydrofolate reductase deficiency[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1997, 18(3): 536-539.
- [12] Sayami S, 张尧, 杨艳玲. 同型半胱氨酸血症的临床研究进展 [J]. *中国医刊*, 2008, 43(12): 29-31.
- [13] 刘玉鹏, 马艳艳, 吴桐菲, 等. 早发型甲基丙二酸血症 160 例新生儿期异常表现 [J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(6): 410-414.
- [14] Rosenblatt DS, Lue-Shing H, Arzoumanian A, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: thermolability of residual MR activity, methionine synthase activity, and methylcobalamin levels in cultured fibroblasts[J]. *Biochem Med Met Biol*, 1992, 47(3): 221-225.
- [15] Goyette P, Christensen B, Rosenblatt DS, et al. Severe and mild mutations in cis for the methylenetetrahydrofolate gene, and description of 5 novel mutations in MTHFR[J]. *Am J Hum Genet*, 1996, 59(6): 1268-1275.
- [16] Klerk M, Verhoef P, Clarke R, et al. MTHFR 677C-T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2002, 288(16): 2023-2031.
- [17] Motulsky AG. Nutritional ecogenetics: homocysteine-related arteriosclerotic vascular disease, neural tube defects, and folic acid[J]. *Am J Hum Genet*, 1996, 58(3): 17-20.
- [18] Qian X, Lu Z, Tan M, et al. A meta-analysis of association between C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and hypertension[J]. *Eur J Hum Genet*, 2007, 15(12): 1239-1245.
- [19] Ronge E, Kjellman B. Long term treatment with betaine in methylenetetrahydrofolate reductase deficiency[J]. *Arch Dis Child*, 1996, 74(3): 239-241.
- [20] Schiff M, Benoist JF, Tilea B, et al. Isolated remethylation disorders: do our treatments benefit patients?[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2011, 34(1):137-145.
- [21] 顾学范, 叶军, 韩连书. 上海地区遗传代谢病的新生儿筛查 [J]. *临床儿科杂志*, 2009, 27(2): 101-105.
- [22] Christensen E, Brandt NJ. Prenatal diagnosis of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency[J]. *New Eng J Med*, 1985, 313(1): 50-51.
- [23] Morel CF, Scott P, Christensen E, et al. Prenatal diagnosis for severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency by linkage analysis and enzymatic assay[J]. *Mol Genet Metab*, 2005, 85(2):115-120.
- [24] 曹静. 儿童期精神分裂症的研究进展 [J]. *医学理论与实践*, 2013, 26 (9): 1146-1148.
- [25] Fredriksen A, Meyer K, Ueland PM, et al. Large-scale population-based metabolic phenotyping of thirteen genetic polymorphisms related to one-carbon metabolism[J]. *Hum Mutat*, 2007, 28(9): 856-865.
- [26] Freeman JM, Finkelstein JD, Mudd SH. Folate-responsive homocystinuria and "schizophrenia". A defect in methylation due to deficient 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase activity[J]. *N Engl J Med*, 1975, 292(10): 491-496.
- [27] Lewis SJ, Zammit S, Gunnell D, et al. A meta-analysis of the MTHFR C677T polymorphism and schizophrenia risk[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2005, 135B(1): 2-4.
- [28] Allen NC, Bagade S, McQueen MB, et al. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database[J]. *Nat Genet*, 2008, 40(7): 827-834.
- [29] 邓红, 刘协和, 蔡贵庆, 等. 甲叉四氢叶酸还原酶 C677T 与精神分裂症的连锁不平衡研究 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2002, 19(3): 198-200.
- [30] Wilcken B, Bamforth F, Li Z, et al. Geographical and ethnic variation of the 677C-T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide[J]. *J Med Genet*, 2003, 40(8): 619-625.
- [31] Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase[J]. *Nat Genet*, 1995, 10(1): 111-113.

(本文编辑: 邓芳明)