

中国汉人纤维蛋白原 β 链基因-148C/T, -455G/A 多态性与冠心病关系的 Meta 分析

陈筱潮^{①†}, 徐明彤^{②†*}, 金莉子^①, 陈剑^①, 陈维清^③

① 中山大学附属第五医院心内科, 珠海 519000;

② 中山大学附属第二医院内分泌科, 广州 512120;

③ 中山大学公共卫生学院流行病学教研室, 广州 510080

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: xumingt@21cn.com

收稿日期: 2008-03-07; 接受日期: 2008-03-19

广东省科技计划(批准号: 2005B3370321 和 2006B36007005)资助项目

摘要 有关中国汉人纤维蛋白原 β 链基因多态性与冠心病关系的研究屡见报道, 但不同的研究之间结果存在一定的差异. 本研究根据相应的入选条件, 通过文献检索收集中国汉人纤维蛋白原 β 链基因-148C/T, 455G/A 多态性与冠心病关系的病例-对照研究, 剔除不符合要求的文献, 对入选文献进行一致性检验并根据检验结果进行数据合并荟萃(Meta)分析, 计算总 OR 值. 共 13 篇文献符合要求纳入研究, 其中 7 篇关于-148C/T 多态性研究包括 1488 例冠心病患者和 1234 例对照人群, 9 篇关于-455G/A 多态性的研究包括 1023 名患者和 1081 名对照者, 入选研究无明显发表偏倚, 入选研究的同质性检验显示各研究结果间存在明显的异质性, 数据合并结果显示-148C/T 多态性位点 C/T+T/T 比 C/C 的 OR 值为 1.31, 95%CI 为 0.94~1.84($P=0.11$), -455G/A 多态性位点 G/A+A/A 比 G/G 的 OR 值为 1.75, 95%CI 为 1.24~2.46($P=0.001$). 本研究的初步结果显示纤维蛋白原 β 链基因-455G/A 多态性与中国汉人冠心病易感性相关, -455A 等位基因可能是冠心病的遗传易感基因, -148C/T 基因多态性与中国汉人冠心病易感性无明显关系.

关键词

纤维蛋白原 β 链
冠心病
多态性
荟萃(Meta)分析

纤维蛋白原是由 α , β 和 γ 3 对多肽链组成的糖蛋白, 其编码 α , β 和 γ 链的基因各不相同, 但均位于第 4 号染色体 4.12 区, 在凝血、血小板聚集、纤溶调节以及内皮细胞功能等方面具有重要作用, 相关的研究显示纤维蛋白原升高是冠心病、缺血性脑卒中以及静脉血栓形成等心脑血管疾病的重要危险因素之一^[1,2]. 其中 β 链的合成是整个分子合成的限速步骤, 研究报道纤维蛋白原 β 链基因变异是导致个体间血浆纤维蛋白原水平差异的重要遗传因素, 同时也与心

脑血管疾病存在密切的相关性^[3,4]. 目前已发现 β 基因簇上有 10 个多态性位点, 其中启动子区域的-148C/T, -455G/A 基因多态性与 IL-6 的反应片段紧密相连, 对血浆纤维蛋白原的浓度产生影响, 并影响机体对动脉粥样硬化的易感性^[5-7]. 迄今为止, 不少作者开展了中国汉人纤维蛋白原 β 链基因多态性与冠心病关系的研究, 但研究结果不尽一致^[8-10], 为此, 本实验对纤维蛋白原 β 链-148C/T, -455G/A 基因多态性与中国汉人冠心病关系的研究进行荟萃(Meta)分析, 报道如下.

1 材料与方 法

1.1 入选文献的确认与收集

以“纤维蛋白原”、“冠心病”、“心肌梗死”以及“基因多态性”、“基因变异”为主题词, 联合检索 2007 年 12 月 31 日前中国生物医学文献数据库和中国学术期刊全文数据库以及 PubMed 和 EMBASE 等数据库, 获得全部有关中国汉人冠心病纤维蛋白原 β 链基因-148C/T, -455G/A 多态性的病例-对照研究报告. 为避免上述电子数据库未收录和未发表的文献资料, 还对国内一些大型学术会议的论文汇编进行了手工检索, 并对入选研究报告的参考文献目录进行查阅. 去除重复报告、数据描述不清、冠心病诊断标准不确切以及缺乏有效对照的文献, 此外, 以家族关联为设计的研究以及以糖尿病大血管病变并发症为背景的研究不予纳入. 所有纳入的文献均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律.

1.2 数据摘录

由 2 名独立的研究者对入选文献的数据进行摘录并核对, 摘录的主要内容包括研究者姓名、发表的杂志以及年份、病例和对照者的数量、等位基因以及基因型的分布频率等. 如同一个研究报告中涉及不同的人群, 则每一个人群均以单独的研究入选. 如同一组人群的研究以不同的形式或语言发表在不同的杂志, 则选择其中数据资料最完整的研究纳入. 此外, 对入选研究中病例和对照之间一般临床特征是否匹配、临床研究者与分子生物学研究者之间是否采用盲法、基因分型的方法是否有效等进行了登记. 为保障尽可能多的研究入选以增加 Meta 分析的可靠性, 对部分资料缺失的研究, 通过与研究者之间进行联系加以补充完善.

1.3 统计方法

以比值比(odds ratio, OR)及其 95%可信区间(confidence interval, 95%CI)评价基因多态性与冠心病之间的关联强度. 在每个研究中, 分别对病例组和对照组内等位基因的频率、基因型分布情况进行分析, 筛选出可能的致病基因, 为增加统计效率, 在评估致病基因的效能时, 不仅对其纯合子的致病风险进行评估, 同时也对其携带者(杂合子和纯合子)相对于野

生型纯合子的致病风险进行评估.

采用倒漏斗图对入选研究的发表偏倚进行评估. 应用 Meta 分析软件包 Revman 4.2 软件和 SPSS 10.0 进行数据整理和分析, 对各文献结果进行一致性检验, 并根据检验结果选用相应的数据合并方法, 若各研究间无显著异质性, 则采用 Peto Mantel-Haenszel 固定效应模型进行数据合并, 若结果间存在显著异质性, 则采用校正后的 Dersimonian-Laird 随机效应模型法进行数据合并(D-L 法), 计算总 OR 值.

2 结果

2.1 文献检索结果

共 13 篇文献纳入研究^[8-20], 其中 7 篇文献^[8-14]涉及-148C/T多态性的研究, 累计冠心病病例 1488 例, 对照组 1234 例; 9 篇文献^[9-11,15-20]涉及-455G/A多态性的研究, 累计病例 1023 例, 对照组 1081 例. 3 篇文献^[9-11]对两种基因多态性与冠心病的关系均进行了分析. 入选文献分别来自河北、山东、天津、陕西、安徽、浙江、上海、湖北和广东等地, 入选研究的数据情况列于表 1 和 2.

在 7 项有关-148C/T基因多态性的研究中, 3 个研究^[11,13,14]以冠脉造影作为诊断冠心病的依据, 在另 3 个研究中^[8,9,12], 以世界卫生组织(WHO)的诊断标准为依据进行临床诊断. 而另一项研究^[10]则以心肌梗死为依据进行冠心病的诊断. 在 3 项研究中^[11-13]病例和对照之间采用明确的病例对照匹配, 尤其是在年龄、性别等方面, 而在另 3 个研究中没有提及是否存在匹配. 在马会利等人^[14]的研究中, 对照组的年龄明显低于冠脉造影证实的冠心病患者.

在 9 个有关-455G/A多态性与冠心病关系的研究中, 2 项研究^[11,18]经冠脉造影诊断冠心病, 4 项研究^[9,15,16,19]根据WHO的标准诊断冠心病, 另 3 项研究^[10,17,20]的病例为心肌梗死患者. 在入选的 4 项研究中^[11,15,19,20], 病例和对照之间存在良好的年龄、性别匹配, 而另外的 5 项研究未提及匹配情况.

2.2 发表偏倚的检测

图 1 (a)和(b)分别显示-148C/T 多态性研究中 T 等位基因携带者(T/T + C/T)与 C/C 纯合子比较以及-455G/A 多态性研究中 A 等位基因携带者与 G/G 纯

表 1 有关-148C/T 基因多态性与冠心病相关性入选研究的基本情况^{a)}

研究者	年份	冠心病 诊断依据	组别(n)	-148C/T 基因型			等位基因频率	
				CC	CT	TT	C	T
黄浩 ^[8]	2001	临床诊断	CAD (56)	23	27	6	65.2	34.8
			Ctrl (44)	14	11	19	44.3	55.7
龚五星 ^[9]	2002	临床诊断	CAD (148)	74	66	8	72.3	27.7
			Ctrl (173)	112	54	7	80.3	19.7
刘蓉 ^[10]	2002	心肌梗死	CAD (44)	21	18	5	68.2	31.8
			Ctrl (273)	177	86	10	80.6	19.4
金玮 ^[11]	2002	冠脉造影	CAD (224)	133	79	12	77.0	23.0
			Ctrl (164)	95	64	5	77.4	22.6
张晓红 ^[12]	2003	临床诊断	CAD (50)	24	20	6	68.0	32.0
			Ctrl (52)	39	11	2	85.6	14.4
寇璐 ^[13]	2004	冠脉造影	CAD (154)	100	51	3	81.5	18.5
			Ctrl (121)	86	32	3	84.3	15.7
马会利 ^[14]	2005	冠脉造影	CAD (812)	515	266	31	79.8	20.2
			Ctrl (407)	249	134	24	77.6	22.4

a) CHD: 冠心病, Ctrl: 对照组

表 2 有关-455G/A 基因多态性与冠心病相关性入选研究的基本情况^{a)}

研究者	年份	诊断依据	组别 (n)	-455G/A 基因型分布			等位基因频率	
				GG	GA	AA	G	A
张烨霞 ^[15]	2000	临床诊断	CAD (30)	22	8	0	86.7	13.3
			Ctrl (21)	18	3	0	92.9	7.1
李凤芹 ^[16]	2001	临床诊断	CAD (75)	34	35	6	68.7	31.3
			Ctrl (156)	78	70	8	72.4	27.6
龚五星 ^[9]	2002	临床诊断	CAD (148)	74	66	8	72.3	27.7
			Ctrl (173)	112	54	7	80.3	19.7
金玮 ^[11]	2002	冠脉造影	CAD (224)	130	85	9	77.0	23.0
			Ctrl (164)	94	64	6	76.8	23.2
刘蓉 ^[10]	2002	心肌梗死	CAD (44)	24	15	5	70.5	29.5
			Ctrl (273)	182	81	10	81.5	18.5
马会利 ^[14]	2002	心肌梗死	CAD (172)	90	77	5	74.7	25.3
			Ctrl (43)	37	5	1	91.9	8.1
卢志成 ^[18]	2003	冠脉造影	CAD (166)	101	63	2	79.8	20.2
			Ctrl (63)	51	11	1	89.7	10.3
孙慧 ^[19]	2004	临床诊断	CAD (124)	77	35	12	76.2	23.8
			Ctrl (148)	107	37	4	84.8	15.2
王爱玲 ^[20]	2005	心肌梗死	CAD (40)	21	17	2	73.8	26.2
			Ctrl (40)	32	7	1	88.8	11.2

a) CAD: 冠心病; Ctrl: 对照组

合子之间比较的漏斗图, 结果显示图形基本对称, 提示入选的研究之间无明显的发表偏倚。

2.3 -148C/T 多态性与冠心病关系的 Meta 分析

同质性检验以及合并后总 OR 值的结果列于表 3。在-148 C/T 多态性有关的研究中, 各个体研究的结果之间存在显著的异质性, 总体而言, -148C/T 多态性与冠心病之间无明显的相关性。C 等位基因与 T 等位基因的比较显示 OR 值为 0.84, 95%可信区间为 0.60~1.17

($P=0.29$)。当对 T/T 纯合子以及 C/T 杂合子与 C/C 纯合子之间进行比较, 合并后的结果显示 T 等位基因携带者发生冠心病的几率并不增加, 合并后的总 OR 值为 $OR=1.31$, 95%可信区间为 $0.94\sim 1.84$ ($P=0.11$)。进一步的分析显示, 当将 7 个入选研究分为南北两个亚组分析时发现, 4 个南方研究^[9,11,12,14]合并后的总 OR 值为 1.35 (95%CI $0.85\sim 2.17$, $P=0.21$), 3 个北方研究^[8,10,13]的总 OR 值为 1.32 (95%CI $0.92\sim 1.89$, $P=0.13$) (图 2)。

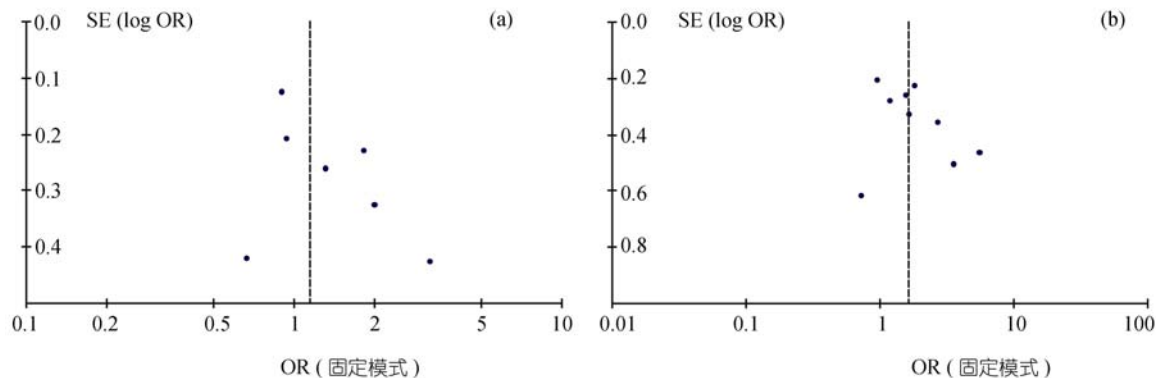


图1 纤维蛋白原β链基因多态性与冠心病关系研究漏斗图
(a) -148C/T 基因多态性; (b) -455G/A 基因多态性

表3 Meta 分析结果汇总表

比较	总 OR	95% CI	同质性检验			Meta 分析统计量	
			<i>Q</i>	<i>P</i>	<i>I</i> ² (%)	<i>Z</i>	<i>P</i>
-148C/T 多态性研究结果分析							
C 等位基因对 T 等位基因	0.84	0.60, 1.17	29.47	<0.0001	79.6	1.05	0.29
T/T+C/T 对 C/C	1.31	0.94, 1.84	19.43	0.003	69.1	1.58	0.11
C/C+C/T 对 T/T	0.74	0.24, 2.24	51.28	<0.0001	88.3	0.53	0.59
-455G/A 多态性研究结果分析							
G 等位基因对 A 等位基因	0.60	0.47, 0.78	16.54	0.04	51.6	3.84	0.0001
A/A+G/A 对 G/G	1.75	1.24, 2.46	20.94	0.007	61.8	3.19	0.001
G/G+G/A 对 A/A	0.66	0.43, 1.03	7.95	0.34	11.9	1.84	0.07

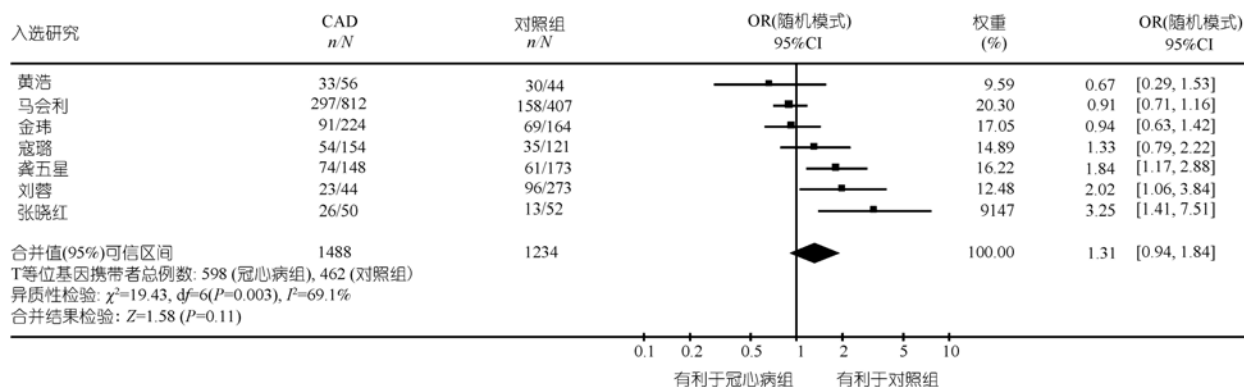


图2 纤维蛋白原β链基因-148C/T 多态性与冠心病关系研究的 Meta 分析森林图

2.4 -455G/A 多态性与冠心病关系的 Meta 分析

如表 3 所示, 有关-455G/A 多态性与冠心病之间关系的研究中, 各个体研究的结果之间存在明显的异质性, 因此均选择随机模式进行数据合并, 最终的结果显示-455G/A多态性与冠心病之间存在明显的相关性, G等位基因相对于A等位基因而言, 患冠心病的OR值为 0.60, 95%可信区间为 0.47~0.78 ($P=0.001$), 提示G等位基因对冠心病具有保护作用. 如图3所示, 将A/A纯合子和A/G杂合子与G/G纯合子比较, 结果显示与G/G纯合子相比较, A等位基因携带者患冠心病的几率明显增加, 其OR值为 1.75 (95%可信区间为 1.24~2.46, $P=0.001$). 所有的入选研究也一样地被划分为南方和北方亚组, 分析显示4个南方研究 [9,11,16,18] 合并后总的OR值为 1.49 (95%CI 0.97~2.28, $P=0.21$), 5个北方研究 [10,15,17,19,20] 的总OR值为 2.23 (95%CI 1.61~3.10, $P\leq 0.0001$).

3 讨论

本研究对有关纤维蛋白原 β 链基因-148C/T, -455G/A 多态性与中国汉人冠心病相关性的文献进行 Meta 分析, 结果显示-148C/T 多态性与冠心病之间无明显相关性, 而-455G/A 基因多态性与冠心病之间存在明显的相关性, -455A 等位基因是冠心病发病的遗传易感基因.

目前已知在 β 纤维蛋白原启动子近端存在-148C/T, -249C/T, -455G/A, -854G/A 和-993C/T 等5种基

因多态性, 其中-148 位点最接近 IL-6 反应片段, 该片段在纤维蛋白原基因转录的激活过程中起重要的作用 [21]. 多项研究 [5,6] 证实-455G/A多态性与-148C/T 多态性之间存在强力的连锁不平衡关系, 并在不同的民族人群中得到证实. 在本研究中的入选文献中, 有 3 个研究 [9~11] 对这两个多态性位点均进行了分析, 其结果也显示在中国汉族人群中同样存在完全或强连锁不平衡. 因此, 从理论上而言-455A和-148T这两个罕见基因携带者在冠心病易感性方面应该存在高度的一致性. 但在本研究中, Meta分析的结果显示等位基因-148T并不是冠心病的遗传易感基因, 与-148C/C纯合子相比, -148T等位基因携带者仅表现为对冠心病易感性增加的趋势, 而未达到统计学意义, 相反, 等位基因-455G则得到阳性的结果. 这种连锁不平衡等位基因与疾病易感性之间的差异可能与入选研究样本量普遍偏小, 而且入选研究结果之间存在显著的异质性等原因有关. 而另一方面, 本Meta分析所入选文献中, 冠心病的诊断标准并不一致, 部分研究以心绞痛、缺血性心肌病或心肌梗死等临床表现为诊断依据, 而部分研究则通过冠状动脉造影结果为诊断依据, 因而疾病诊断标准的差异以及入选患者疾病严重程度的不一致, 在一定程度上也直接导致研究结果间的差异. 此外, 研究对象的地域差异也可能导致研究结果的差异, 本文对入选的南、北方研究分别进行分析发现, 在 4 个南方研究 [9,11,12,14] 的研究中两个罕见等位基因-148T和-455A

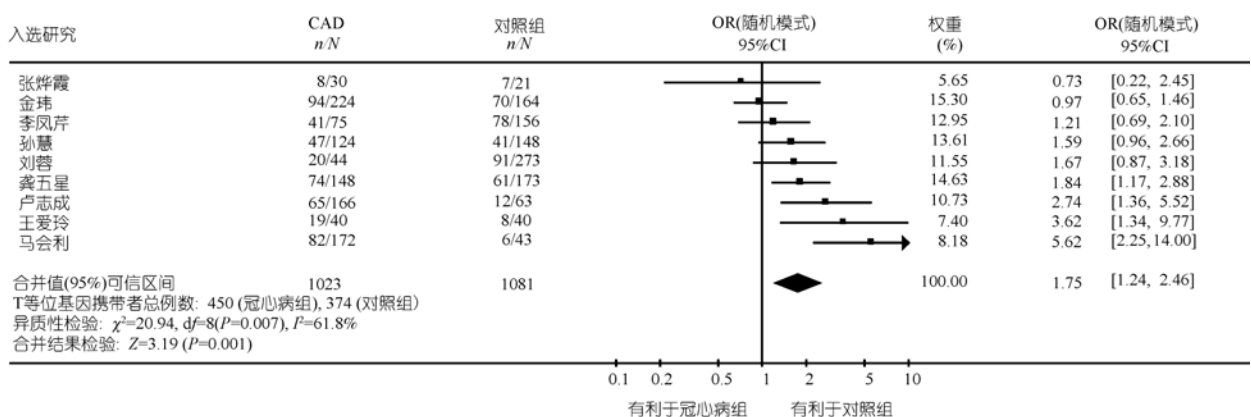


图3 纤维蛋白原 β 链基因-455G/A 多态性与冠心病相关性研究 Meta 分析森林图

的携带者对野生型纯合子比较, 结果显示合并后总 OR 值几乎在同一水平, 符合两者之间存在强连锁不平衡的关系。

基因多态性对血浆纤维蛋白原水平影响的机制比较复杂, 在一定程度上, 遗传背景与环境因素交互作用对疾病的影响超过基因本身的直接作用。例如, 在有关-455G/A 多态性与血浆纤维蛋白原浓度关系的研究中, 运动对不同基因型个体血浆纤维蛋白原水平的影响存在显著差异, 对 AA 纯合子的影响程度显著高于对杂合子和 GG 纯合子的影响程度。而当对不同性别的个体进行研究时, -455G/A 多态性对男性与女性也存在差异^[6]。在另一项有关中国汉人纤维蛋白原基因多态性与脑梗死的研究中^[22], 作者报告在总体样本中-148C/T 基因多态性与脑梗死无明显相关性, 而当他们进行亚组研究时, 则发现在吸烟人群中等位基因 T 携带者相对于 CC 纯合子而言, 其发生脑梗死的风险上升接近 5 倍。显然, 环境与遗传的交互作用在疾病的易感性中比基因本身的作用更为突出, 因此, 遗传背景的作用相对较弱或所处的环境因素存在明显的差异, 从而可以导致不同的流行病学研究之间结果的不一致性。

Meta 分析的目的在于合并同类的研究, 使样本量得以扩大从而提高统计效率, 以便得到更为权威

的结果。但是, 统计学上的合并也不可避免地带来了许多混杂因素, 其中最为常见的偏倚来自于阳性结果的论文相对容易发表而导致的发表偏倚, 本研究纳入 Meta 分析的个体研究中, 有多项报告的结果显示基因多态性与疾病之间并无明确的关联, 并且所有纳入研究的漏斗图也基本对称, 说明本 Meta 分析中并不存在影响最后结果的发表偏倚。导致入选研究结果之间异质性的原因也比较复杂, 通常是研究的设计差异、研究方法学上的差异等因素都可以导致结果上的差异。在本文的 Meta 分析中, 入选研究之间存在着一些明显的不足之处, 如大部分研究仅采用 PCR-RFLP 技术对研究对象的基因型进行分析, 而未对扩增的片段进行 DNA 序列测定, 因此质量上的缺失在一定程度上影响结果的判断; 其次, 在部分入选的研究中, 病例与对照之间未能得到很好的匹配, 研究对象之间存在一些主要特性的差异; 更进一步的是, 入选患者之间冠心病类型的不一致性以及严重程度之间的差异更可能直接导致结果的偏差。

本研究结果显示 β 纤维蛋白原基因-455G/A 多态性与中国汉人冠心病易感性之间存在一定的相关性, 等位基因 A 可能是冠心病的遗传易感基因, A 基因携带者患冠心病的风险增加。在-148C/T 基因多态性与冠心病的关系研究中, 未发现类似的相关性。

参考文献

- 1 Wilhelmson L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, et al. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1984, 311(8): 501—505
- 2 Ernst E, Resch K L. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta analysis and review of literature. *Ann Intern Med*, 1993, 118(12): 956—963
- 3 Scott E M, Ariens RA, Grant P J. Genetic and environmental determinants of fibrin structure and function: relevance to clinical disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(9): 1558—1566 [\[DOI\]](#)
- 4 Thomas A E, Green F R, Humphries S E. Association of genetic variation at the β -fibrinogen gene locus and plasma fibrinogen levels: interaction between allele frequency of the G/A-455 polymorphism, age and smoking. *Clin Genet*, 1996, 50(4): 184—190
- 5 Thomas A, Lamlum H, Humphries S, et al. Linkage disequilibrium across the fibrinogen locus as shown by five genetic polymorphisms, G/A-455 (*Hae*III), C/T-148 (*Hind*III/*Alu*I), T/G-1689 (*Ava*II), and Bc1 I (β -fibrinogen) and Taq I (β -fibrinogen), and their detection by PCR. *Hum Mutat*, 1994, 3(1): 79—81 [\[DOI\]](#)
- 6 de Maat M P, de Knijff P, Green F R, et al. Gender-related association between β -fibrinogen genotype and plasma fibrinogen levels and linkage disequilibrium at the fibrinogen locus in Greenland Inuit. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, 15(7): 856—860
- 7 Soria J M, Almasy L, Souto J C, et al. A genome search for genetic determinants that influence plasma fibrinogen levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(6): 1287—1292 [\[DOI\]](#)
- 8 黄浩, 周希江, 王帆, 等. 冠心病患者血浆纤维蛋白原 β -148CT 基因多态性的研究. *华中科技大学学报(医学版)*, 2002, 31(6):

626—628

- 9 龚五星, 蔡月明, 彭健, 等. 冠心病患者纤维蛋白原 βB 启动区基因多态性. 中国动脉硬化杂志, 2002, 10(2): 140—143
- 10 刘蓉, 李家增, 穆红, 等. β 纤维蛋白原基因多态性与缺血性心脑血管病的关系. 中华血液学杂志, 2002, 23(9): 453—456
- 11 金玮, 刘艳, 姜正文, 等. 国人纤维蛋白原基因启动子区域单核苷酸多态性与冠心病的关系. 诊断学理论与实践, 2002, 1(4): 224—228
- 12 张晓红, 徐耕, 赵小英. 纤维蛋白原 βB -148C/T 基因多态性与心脑血管栓性疾病的关系. 中华急诊医学杂志, 2003, 12(10): 683—685
- 13 寇璐, 秦勤, 崔让庄, 等. 纤维蛋白原 βB -148C/T 基因多态性及血小板膜糖蛋白 *VIT13254C* 基因多态性与冠心病的关系. 中国分子心脏病学杂志, 2004, 4(6): 334—338
- 14 马会利, 葛均波, 王颖. 纤维蛋白原及其相关基因 B148 和 B854 多态性与冠心病发病的相关性. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13(3): 351—354
- 15 张烨霞, 韩丽, 马西. 人纤维蛋白原 GA-455(FGB)基因多态性与动脉粥样硬化血栓并发症的相关性研究. 西安医科大学学报, 2000, 21(2): 115—118
- 16 李凤芹, 刘国勋, 杨志刚, 等. β -纤维蛋白原-455G/A 基因多态性对缺血性心脏病患者血浆纤维蛋白原水平的影响. 中国老年学杂志, 2001, 21(6): 417—419
- 17 马会利, 李明花, 陈纪林, 等. 年轻心肌梗死患者纤维蛋白原基因 β G-455-A 多态性研究. 中华心血管病杂志, 2002, 30(2): 74—77
- 18 卢成志, 田浩明, 李玉光. 急性冠状动脉综合征患者 β -纤维蛋白原-455G/A 多态性研究. 中国分子心脏病杂志, 2003, 3(6): 323—325
- 19 孙慧, 张薇, 路方红. 纤维蛋白原-455G/A 基因多态性与高血压和冠心病的关系. 中国动脉硬化杂志, 2004, 12(2): 199—202
- 20 王爱玲, 余元勋, 徐岩, 等. β 纤维蛋白原基因-455G/A 多态性与急性心肌梗死的关系. 安徽医科大学学报, 2005, 40(3): 238—240
- 21 Humphries S E, Cook M, Dubowitz M, et al. Role of genetic variation at the fibrinogen locus in determination of plasma fibrinogen concentrations. *Lancet*, 1987, 1: 1452—1455 [\[DOI\]](#)
- 22 Li Y J, Huo Y, Gao X G, et al. A statistical study on the relationship between gene polymorphisms of β -fibrinogen -148C/T, N5, N10-methylene-tetra-hydrofolic acid reductase 677C/T and cerebral infarction. *Chin J Neuroimmunol Neurol (in Chinese)*, 2005, 12(6): 363—368