·论　著·

下肢动脉硬化闭塞症介入术后再狭窄患者*MTHFR*基因多态性及与术前足背动脉血流特征的相关性

林德永，郑祥坚，李春孟，谢尚尚

【摘要】目的　探讨下肢动脉硬化闭塞症介入术后再狭窄患者亚甲基四氢叶酸还原酶（*MTHFR*）基因多态性，并分析其与术前足背动脉血管血流特征的相关性。**方法**　本研究为回顾性队列研究。选取 2022 年 6 月至 2024 年 10 月在温州市中心医院治疗的下肢动脉硬化闭塞症患者 98 例，所有患者均成功接受介入治疗，随访 12 个月观察术后再狭窄发生情况，据此分为再狭窄组和未再狭窄组。比较两组临床资料、*MTHFR* 基因型和术前足背动脉血管血流参数差异，分析 *MTHFR* 基因多态性与足背动脉血管血流参数的相关性。**结果**　46 例术后发生再狭窄，术后再狭窄率为 46.94%。两组股动脉病变比例、*MTHFR* 基因 TT 型比例、血管内径、血流量及血流速度峰值差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$）。*MTHFR* 基因 TT 型再狭窄患者血管内径、血流量均低于 CC 型+CT 型患者，血流速度峰值高于 CC 型+CT 型患者（均 $P < 0.05$）。*MTHFR* 基因多态性与足背动脉血管内径、血流量呈负相关（r=－ 0.533、－ 0.582，均 $P < 0.05$），而与血流速度峰值呈正相关（r=0.492，$P < 0.05$）。Logistic 回归分析显示病变位置、*MTHFR* 基因 TT 型是下肢动脉硬化闭塞症介入术后再狭窄的影响因素（均 $P < 0.05$）。**结论**　下肢动脉硬化闭塞症介入术后再狭窄患者 *MTHFR* 基因 TT 型比例高，术前足背动脉血管血流参数不佳，同时 *MTHFR* 基因多态性与术前足背动脉血管血流参数存在相关性。

【关键词】　下肢动脉硬化闭塞症；亚甲基四氢叶酸还原酶；足背动脉；血管血流特征
DOI:10.3969/j.issn.1671-0800.2026.06.005
【中图分类号】　R543.5　**【文献标志码】**　A　　**【文章编号】**　1671-0800(2026)06-0600-05

The polymorphism of *MTHFR* gene in patients with restenosis after interventional surgery for lower extremity arteriosclerosis obliterans and its correlation with the blood flow characteristics of the dorsal foot artery before surgery

Lin Deyong, Zheng Xiangjian, Li Chunmeng, Xie Shangshang (Wenzhou Central Hospital, Wenzhou 325000, Zhejiang, China)

【Abstract】Objective　To explore the polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) gene in patients with restenosis after interventional surgery for lower extremity arteriosclerosis obliterans, and to analyze its correlation with the preoperative blood flow characteristics of the dorsal foot artery. **Methods**　A total of ninety-eight patients with lower extremity arteriosclerosis obliterans treated in Wenzhou Central Hospital from June 2022 to October 2024 were selected. All patients successfully received interventional therapy and followed up for 12 months to observe the occurrence of restenosis after surgery. Based on this, they were divided into the restenosis group and the non-restenosis group. The differences in clinical data, *MTHFR* genotypes and preoperative blood flow parameters of the dorsal foot artery between the two groups were compared, and the correlation between *MTHFR* gene polymorphisms and blood flow parameters of the dorsal foot artery was analyzed. **Results**　Restenosis occurred in fourty-six cases after the operation, and the postoperative restenosis rate was 46.94%. There were statistically significant differences in the proportion of femoral artery lesions, the proportion of TT type of *MTHFR* gene, vascular inner diameter, blood flow and peak blood flow velocity between the two groups (all $P < 0.05$). The vascular inner diameter and blood flow of patients with TT type restenosis of the *MTHFR* gene were lower than those of patients with CC type +CT type, and the peak blood flow velocity was higher than that of patients with CC type +CT type (all $P < 0.05$). The polymorphism of the *MTHFR* gene was negatively correlated with the inner diameter and blood flow of the dorsal foot artery (r=–0.533, –0.582, all $P <$

基金项目：　温州市科研项目（Y20220712）
作者单位：　325000 温州，温州市中心医院
通信作者：　李春孟，Email：707105212@qq.com

0.05), while positively correlated with the peak blood flow velocity (r=0.492, P < 0.05). Logistic regression analysis showed that lesion location and *MTHFR* gene were the influencing factors of restenosis after interventional surgery for lower extremity arteriosclerosis obliterans (all P < 0.05). **Conclusions**　Patients with restenosis after interventional surgery for lower extremity arteriosclerosis obliterans have a high proportion of TT type *MTHFR* gene, poor preoperative blood flow parameters of the dorsal foot artery. There is a correlation between *MTHFR* gene polymorphism and preoperative blood flow parameters of the dorsal foot artery.

【Key words】 Lower extremity atherosclerotic occlusive disease; Methylenetetrahydrofolate reductase; Arteria dorsalis pedis; Blood flow characteristics

[Modern Practical Medicine,2026,38(6):600-604]

下肢动脉硬化闭塞症经腔内重建能够恢复肢体灌注，但术后再狭窄仍决定远期结局，其发生并非单一的损伤到增生过程，而是遗传易感性与血流动力学微环境共同作用的结果[1]。亚甲基四氢叶酸还原酶（*MTHFR*）C677T 变异可影响叶酸和甲基循环，导致同型半胱氨酸升高与一氧化氮生物利用度降低，进而引发内皮功能障碍、血管平滑肌迁移及凝血途径激活，为血管不良重构提供分子学基础[2]。足背动脉处于远端终末灌注区域，其术前超声多普勒参数能够敏感反映外周阻力与剪切力状态，其中内径减小、血流速度峰值升高与血流量减少提示灌注不足[3]。当前下肢动脉硬化闭塞症介入术后再狭窄相关研究多为单一维度证据，关于遗传背景与远端血流特征在再狭窄中的协同作用仍缺乏系统验证。本研究通过探讨下肢动脉硬化闭塞症介入术后再狭窄患者 MTHFR 基因多态性及其与术前足背动脉血管血流参数的相关性，旨在为围手术期风险分层、个体化随访和靶向干预提供方法学依据，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　本研究为回顾性队列研究。选取 2022 年 6 月至 2024 年 10 月于温州市中心医院治疗的下肢动脉硬化闭塞症患者 98 例，其中男 69 例，女 29 例；年龄 44 ～ 81 岁，平均（66.1±9.0）岁。纳入标准：（1）符合《下肢动脉硬化闭塞症诊治指南》[4]中的诊断标准；（2）成功接受介入手术；（3）依从性高，术后遵医嘱规范治疗；（4）临床及随访资料完整。排除标准：（1）合并有恶性肿瘤、肝肾功能障碍等其他严重疾病；（2）有精神疾病史者；（3）合并腹主动脉病变、膝下动脉病变者。本研究获得温州市中心医院医学伦理委员会批准（L2025-11-025），所有研究者均签署知情同意书。

1.2　方法

1.2.1　*MTHFR* 基因多态性检测　采集受试者 EDTA 抗凝外周静脉血，分离白细胞后使用 DNA 提取试剂盒（北京天根生化科技有限公司）提取基因组 DNA，经紫外分光法定量并确认 A260/A280 为 1.8 ～ 2.0。采用生物素化引物进行 PCR 扩增，反应体系 50 μL：10×Buffer 5 μL、dNTPs 3 μL（各 2.5 mmol/L）、DNA 模板 2 μL、Taq DNA 聚合酶 0.5 μL（5 U/μL）、正向引物 1 μL 和反向引物 1 μL（10 μmol/L），以无核酸酶水补足。PCR 程序：95℃预变性 5 min；随后 35 个循环，95℃ 30 s，60℃ 30 s，72℃ 30 s；末次延伸 72℃ 7 min。扩增产物按 PyroMark Q24 标准流程进行磁珠固定与单链制备，在 80℃水浴 2 min 后复性至室温，置入 PyroMark Q24 测序板（QIAGEN，德国），加入配套反应试剂（北京天根生化科技有限公司）完成焦磷酸测序（pyrosequencing）。采用系统自带的 AQ 值进行序列质量控制，AQ≥20 判读有效，低于阈值的样本重复检测。根据 A/G 位点碱基频率判定基因型：G 频率 85%～ 100%、A 频率 0 ～ 15%判定为 CC 型；G、A 频率各 35%～ 65%判定为 CT 型；G 频率 0 ～ 15%、A 频率 85%～ 100%判定为 TT 型。每批次设置阴性对照与已知基因型阳性对照以监测污染与判读一致性。

引物序列如下：MTHFR-F-Bio 引物序列（5’→3’）：TGTCATCCCTATTGGCAGGTTAC；MTHFR-R 引物序列（5’→3’）：GCCTTCACAA-AGCGGAAGAAT；MTHFR-S 引物序列（5’→3’）：TGCGTGATGATGAAAT。

1.2.2　足背动脉血管血流参数　彩色多普勒超声采用 2300 诊断仪[通用电气医疗系统贸易发展（上海）

有限公司，国械注进20203060196]，线阵探头频率7.5～12 MHz。受检者检查前静息30 min，室温20～25℃，取坐位，于踝关节远端3～3.5 cm处在足背动脉解剖走向的直线段置入声窗，轻放探头避免挤压血管；二维声像图显示内膜-内膜清晰后，于血管壁无明显收缩的舒张末期在同一解剖水平内侧缘到外侧缘测量血管内径（D，mm），连续测3次取均值。随后在同一水平切换脉冲多普勒，采样体积置于管腔中央，长度≤管腔直径的2/3，进行角度校正并保持声束与血流方向夹角＜ 60°，调整增益与脉冲重复频率（PRF）以获得无别名的清晰频谱包络，在呼吸末短暂屏气下连续记录≥3个心动周期；由设备自动描迹频谱包络获取血流速度峰值（cm/s）与平均血流速度（cm/s）；依据同水平测得的血管内径计算截面积：截面积（cm^2）＝π×（D/20）^{2}（D以mm计换算为cm后取半径）；计算血流量（ml/s）＝平均血流速度（cm/s）×截面积（cm^2）。双侧各指标均由同一名具备资质的超声医师完成并重复测量3次取均值。

1.3　再狭窄诊断标准　术后3、6及12个月定期采用彩色多普勒超声复查，复查内容包括靶病变节段管腔形态、血流频谱及峰值收缩期流速比。彩色多普勒超声提示靶病变节段狭窄率≥50%或峰值收缩期流速比＞2.4时，判定为影像学再狭窄；对超声结果可疑或拟行再次干预者，进一步行CTA复核。以术后12个月内任一随访时点首次出现上述标准者判定为再狭窄。

1.4　统计方法　采用SPSS 22.0软件进行数据分析，计量资料采用均数±标准差表示，采用 t 检验；计数资料采用χ^2检验；相关性采用Spearman秩相关分析；多因素分析采用Logistic回归分析。P ＜ 0.05表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　术后再狭窄发生情况　术后12个月，共有46例术后发生再狭窄，术后再狭窄率为46.94%。

2.2　两组临床资料比较　再狭窄组股动脉病变比例高于未再狭窄组（P ＜ 0.05）；两组性别、年龄、体质量指数、合并高血压、合并糖尿病、闭塞长度、使用药物球囊占比及支架置入数差异均无统计学意义（均P ＞ 0.05），见表1。

2.3　两组*MTHFR*基因多态性、足背动脉血管血流参数比较　再狭窄组*MTHFR*基因TT型比例高于未再狭窄组（P ＜ 0.05）；再狭窄组足背动脉血管内径、血流量低于未再狭窄组，足背动脉血流速度峰值高于未再狭窄组（均P ＜ 0.05），见表2。

2.4　不同*MTHFR*基因表型再狭窄组患者足背动脉血管血流参数比较　*MTHFR*基因TT型再狭窄组患者足背动脉血管内径、血流量均低于CC型+CT型患者，血流速度峰值高于CC型+CT型患者（均P ＜ 0.05），见表3。

2.5　*MTHFR*基因多态性与足背动脉血管血流参数的相关性　*MTHFR*基因多态性与足背动脉血管内径、血流量均呈负相关（r=–0.533、–0.582，均P ＜ 0.05），而与血流速度峰值呈正相关（r=0.492，P ＜ 0.05）。

2.6　影响下肢动脉硬化闭塞症介入术后再狭窄的多因素分析　以是否发生术后再狭窄为因变量（未再狭窄=0，再狭窄=1）；以病变位置（髂动脉=0，股动脉=1）、*MTHFR*基因（CC型+CT型=0，TT型=1）及足背动脉血管内径、血流速度峰值、血流量为自变量，其中连续变量按实测值纳入。采用二元Logistic回归分析，结果显示病变位置、*MTHFR*基因TT型是术后再狭窄的影响因素（均P ＜ 0.05），见表4。

3　讨论

介入治疗可改善下肢动脉硬化闭塞症患者远端灌注，但术后再狭窄仍是影响远期疗效的重要问题[5]。再狭窄并非单纯的机械性管腔回缩，而是内膜损伤、炎症反应、平滑肌细胞增殖、弹性回缩及血流动力学异常共同作用的结果。本研究术后12个月再狭窄率为46.94%，提示该类患者术后再狭窄负担较重。其原因可能与本研究对象病变程度较重、部分病变累及股动脉、远端血流条件较差有关。因此，对下肢动脉硬化闭塞症患者进行术前风险分层并加强术后超声随访具有现实意义[6]。

本研究结果显示，再狭窄组股动脉病变比例高于未再狭窄组（P ＜ 0.05），这是由于股动脉位于下肢活动和应力集中的区域，受膝关节屈伸、血管扭曲和剪切力改变影响较大，介入术后更易发生内膜增生、支架疲劳及局部血流紊乱，从而增加再狭窄风险。这也提示病变位置不仅是解剖学指标，还可能

反映局部力学环境和术后血管重构倾向。

MTHFR C677T 变异可降低酶活性，影响叶酸循环和同型半胱氨酸代谢。高同型半胱氨酸状态可诱导氧化应激，降低一氧化氮生物利用度，损伤血管内皮，并促进平滑肌细胞迁移和内膜增厚[7]。本研究发现，再狭窄组 TT 型比例为 32.61%，高于未再狭窄组的 7.69%，说明 TT 型患者可能存在更明显的遗传易感性。结合多因素分析结果，*MTHFR* 基因仍为术后再狭窄的影响因素，提示其作用可能不只体现在原发病形成阶段，也可能参与介入术后的内膜修复和血管重构过程。

足背动脉血流参数可反映远端灌注及外周阻力[8]。本研究显示，再狭窄组术前足背动脉内径和血流量较低，血流速度峰值较高，提示再狭窄患者在术前已存在远端灌注不足及血流动力学负荷增加。狭窄血管中流速代偿性升高可加重内皮剪切力异常，促发局部炎症和再狭窄相关重构。因此，足背动脉彩色多普勒参数虽不能替代血管造影或 CTA，但可作为简便、无

表 1　再狭窄组和未再狭窄组患者临床资料比较

指标	再狭窄组（*n*=46）	未再狭窄组（*n*=52）	*t*（χ^2）值	*P* 值
性别[例（%）]			（0.03）	＞ 0.05
男	32（69.57）	37（71.15）		
女	14（30.43）	15（28.85）		
年龄（岁）	66.7±9.2	65.2±9.0	0.79	＞ 0.05
体质量指数（kg/m²）	23.34±2.14	23.05±2.05	0.68	＞ 0.05
高血压[例（%）]	29（63.04）	31（59.62）	（0.12）	＞ 0.05
糖尿病[例（%）]	14（30.43）	15（28.85）	（0.03）	＞ 0.05
病变位置[例（%）]			（9.14）	＜ 0.05
髂动脉	16（34.78）	34（65.38）		
股动脉	30（65.22）	18（34.62）		
闭塞长度（cm）	9.02±1.40	8.88±1.25	0.52	＞ 0.05
使用药物球囊[例（%）]	20（43.48）	24（46.15）	（0.07）	＞ 0.05
支架置入数[例（%）]			（0.45）	＞ 0.05
≤2 个	33（71.74）	34（65.38）		
＞ 2 个	13（28.26）	18（34.62）		
抗血小板治疗[例（%）]			（1.13）	＞ 0.05
阿司匹林+氯吡格雷	35（76.09）	44（84.62）		
其他	11（23.91）	8（15.38）		
自行停药[例（%）]			（1.38）	＞ 0.05
有	7（15.22）	4（7.69）		
无	39（84.78）	48（92.31）		

表 2　两组 *MTHFR* 基因型、足背动脉血管血流参数比较

组别	例数	*MTHFR* 基因分型[例（%）]		足背动脉血管血流参数		
		CC 型+CT 型	TT 型	血管内径（mm）	血流速度峰值（cm/s）	血流量（ml/s）
再狭窄组	46	31（67.39）	15（32.61）	1.10±0.21	55.69±9.02	0.82±0.19
未再狭窄组	52	48（92.31）	4（7.69）	1.29±0.20	48.56±8.89	1.11±0.25
t（χ^2）值		（9.69）		4.58	3.93	6.39
P 值		＜ 0.05		＜ 0.05	＜ 0.05	＜ 0.05

表 3　不同 *MTHFR* 基因表型再狭窄组患者足背动脉血管血流参数比较

基因分型	例数	血管内径（mm）	速度峰值（cm/s）	血流量（ml/s）
CC 型+CT 型	31	1.19±0.19	53.40±9.45	0.86±0.17
TT 型	15	0.91±0.20	60.42±9.70	0.74±0.19
t 值		4.607	2.342	2.160
P 值		＜ 0.05	＜ 0.05	＜ 0.05

表 4　下肢动脉硬化闭塞症介入术后再狭窄影响因素的 Logistic 回归分析

因素	*B* 值	*SE* 值	*Wald*χ^2 值	*P* 值	*OR* 值（95%*CI*）
病变位置	0.912	0.223	16.72	＜ 0.05	2.489（1.608 ～ 3.854）
MTHFR 基因	1.102	0.254	18.82	＜ 0.05	3.010（1.830 ～ 4.952）
血管内径	−0.443	0.382	1.34	＞ 0.05	0.642（0.304 ～ 1.358）
血流速度峰值	0.343	0.301	1.29	＞ 0.05	1.409（0.781 ～ 2.542）
血流量	−0.394	0.442	0.79	＞ 0.05	0.674（0.284 ～ 1.604）

创的风险评估指标，用于识别术后再狭窄高危人群[9]。

进一步分析显示，再狭窄患者 *MTHFR* TT 型者足背动脉内径更小、血流量更低、血流速度峰值更高。其可能机制是 TT 型携带者同型半胱氨酸长期升高，导致内皮功能受损、血管舒张能力下降和微循环灌注减少，使远端动脉更容易出现低流量、高阻力状态[10]。本研究相关性分析也显示，*MTHFR* 基因多态性与足背动脉血管内径、血流量呈负相关，与血流速度峰值呈正相关，进一步支持遗传因素与局部血流动力学共同参与再狭窄形成。

本研究多因素分析显示，病变位置和 *MTHFR* 基因为术后再狭窄的影响因素，而足背动脉血管内径、血流速度峰值及血流量未进入最终模型。该结果说明，足背动脉血流参数虽在组间比较中存在差异，也与 *MTHFR* 基因多态性存在相关性，但其更多反映远端灌注状态和血流动力学改变，易受病变部位、病变范围及近端血流重建效果等多种因素共同影响，独立预测作用相对有限[11]。股动脉病变处于下肢活动应力集中的解剖区域，血管受屈伸、扭转及剪切力影响更明显，介入术后更易出现内膜增生和再狭窄，因此在多因素模型中保留统计学意义[12]。*MTHFR* 基因多态性则提示患者存在一定遗传易感基础，可能通过同型半胱氨酸代谢异常、内皮功能受损及血管重构反应增强参与再狭窄形成[13]。由此可见，术后再狭窄的发生更可能是病变解剖学特征与遗传背景共同作用的结果，足背动脉血流参数可作为辅助评估指标，但对再狭窄风险的判断仍需结合病变位置和遗传因素综合分析[14-16]。

综上所述，下肢动脉硬化闭塞症介入术后再狭窄患者 *MTHFR* 基因 TT 型比例高，术前足背动脉血管血流参数不佳，同时 *MTHFR* 基因多态性与术前足背动脉血管血流参数存在相关性。

利益冲突　所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明　林德永：实验操作，论文撰写；郑祥坚、谢尚尚：数据整理，统计学分析；李春孟：研究指导，论文修改，经费支持

参 考 文 献

[1] 张联庆,王超,周起嘉,等. CT 灌注成像参数、血流动力学参数联合血纤维蛋白原/白蛋白比值预测下肢动脉硬化闭塞症患者支架植入术后 1 年内支架内再狭窄[J]. 放射学实践,2025,40(5):641-646.

[2] 谭伟,王昆,陈军,等. MTHFR 基因多态性与急性冠状动脉综合征发生及 PCI 术后近期预后的相关性[J]. 蚌埠医科大学学报,2025,50(3):363-366.

[3] 包东明,郭赟,吴文泽. 数字减影血管造影引导下血管腔内成形术治疗下肢动脉硬化闭塞症的近期疗效[J]. 中国现代普通外科进展,2025,28(2):159-162.

[4] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 下肢动脉硬化闭塞症诊治指南[J]. 中华普通外科学文献(电子版),2016,10(1):1-18.

[5] Toyoshima T, Iida O, Takahara M, et al. Factors associated with early and late restenosis following drug-coated balloon treatment for patients with femoropopliteal lesions[J]. J Endovasc Ther, 2025, 32(3): 746-755.

[6] Boc V, Kozak M, Erzen B, et al. Prognostic factors for restenosis of superficial femoral artery after endovascular treatment[J]. J Clin Med, 2023, 12(19): 6343.

[7] Wang Y W, Gao M J, Zhao X Y, et al. Development of a clinical and ultrasonic parameter-based nomogram model to predict restenosis after superficial femoral artery stenting[J]. Ann Vasc Surg, 2025, 113: 175-185.

[8] Zubair A, Lotfollahzadeh S. Peripheral Arterial Duplex Assessment, Protocols, and Interpretation[M]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing,2025,PMID: 35015455.

[9] 何婷婷,梁秀文. MTHFR、MTRR 基因突变与冠心病患者冠状动脉狭窄程度的关联性[J]. 华中科技大学学报(医学版),2024,53(3):362-367.

[10] 郑祥坚,李春孟. MTHFR C677T 基因多态性、血清 Hcy 与下肢动脉硬化闭塞症介入术后再狭窄的关系[J]. 中国现代医生,2024,62(27):6-11.

[11] 郑祥坚,石伟忠,李敏,等. 联合检测 MTHFR 基因多态性及血清同型半胱氨酸水平在下肢髂股动脉硬化闭塞症中的应用[J]. 全科医学临床与教育,2024,22(12):1083-1086,1095.

[12] da Silva Silvestre G, Carrara I M, Flauzino T, et al. MTHFR 677C> T (rsRS1801133) variant is associated with hyperhomocysteinemia but not with clinical severity in patients with peripheral arterial disease[J]. J Vasc Bras, 2023, 22: e20220061.

[13] Ochoa Chaar C I, Kim T, Alameddine D, et al. Systematic review and meta-analysis of the genetics of peripheral arterial disease[J]. JVS Vasc Sci, 2024, 5: 100133.

[14] 赵峰,邓默. 下肢动脉钙化与下肢动脉硬化闭塞症患者血流动力学及外周血管支架联合巴曲酶治疗效果的关系[J]. 中国医药,2024,19(10):1509-1514.

[15] Hoitz N C C, Nugteren M J, Huizing E, et al. Duplex ultrasound surveillance after femoropopliteal endovascular treatment for peripheral arterial disease: A systematic review and narrative synthesis[J]. Ann Vasc Surg, 2025, 110: 145-158.

[16] Ninno F, Chiastra C, Colombo M, et al. Modelling lower-limb peripheral arterial disease using clinically available datasets: Impact of-inflow boundary conditions on hemodynamic indices for restenosis prediction[J]. Comput Meth Programs Biomed, 2024, 251: 108214.

收稿日期：2026-01-22

（本文编辑：吴迪汉）