

2型糖尿病患者血糖控制与血清Hcy水平及其他影响因素的相关性研究*

刘倩倩, 刘兴晖, 王海明, 王艳, 韩书光, 鲁作华 (上海市浦东新区公利医院检验科, 上海 200135)

摘要:目的 探讨2型糖尿病(T2DM)患者血糖控制与血清同型半胱氨酸(Hcy)水平及其他影响因素的相关性。方法 选取2018年7~10月在上海市浦东新区公利医院内分泌门诊诊断为T2DM的成人患者370例为研究对象。检测患者糖化血红蛋白(HbA1c), Hcy, 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等水平。根据HbA1c水平将370例T2DM患者分为HbA1c $\leq 7\%$ 和HbA1c $> 7\%$ 两组, 分析Hcy, LDL-C和HDL-C等水平差异。根据Hcy水平将370例T2DM患者分为高Hcy组(Hcy $> 15.4 \mu\text{mol/L}$)和正常Hcy组(Hcy $\leq 15.4 \mu\text{mol/L}$), 进行两组患者HbA1c, LDL-C和HDL-C等水平的单因素分析, 采用Logistic回归分析评估高水平Hcy的危险因素。结果 HbA1c分组中, HbA1c较低组患者的Hcy, 年龄和LDL-C均低于HbA1c较高组, 差异均有统计学意义($t = -3.76, 0.85, -2.02$, 均 $P < 0.05$)。Hcy分组中, 高Hcy组患者的HbA1c, 年龄均高于正常Hcy组, HDL-C低于正常Hcy组, 男性患者多于女性患者, 差异均有统计学意义($\chi^2 = 15.39, 5.78, 7.46, 11.95$, 均 $P < 0.05$)。Logistic回归分析显示, 性别、HbA1c, 年龄和HDL-C这四个因素是影响T2DM患者Hcy水平升高的危险因素($P < 0.05$)。结论 控制血糖能够影响2型糖尿病患者血清Hcy水平, 起到预防心血管疾病的重要作用。

关键词: 2型糖尿病; 同型半胱氨酸; 糖化血红蛋白

中图分类号: R587.1; R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2019)03-077-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.03.019

Effect of Glycemic Control on Serum Homocysteine Levels in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Association with Other Factors

LIU Qian-qian, LIU Xing-hui, WANG Hai-ming, WANG Yan, HAN Shu-guang, LU Zuo-hua

(Department of Clinical Laboratory,

Gongli Hospital of Pudong New Area in Shanghai, Shanghai 200135, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of glucose control on serum homocysteine (Hcy) levels in type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its association with other factors. **Methods** A retrospective study was performed on 370 adult patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the endocrine clinic of Gongli Hospital to Pudong New Area in Shanghai from July 2018 to October 2018. The hemoglobin A1c (HbA1c), Hcy low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels of in patients were tested. According to the level of HbA1c, 370 patients with type II diabetes were divided into two groups: HbA1c $\leq 7\%$ and HbA1c $> 7\%$. The differences in Hcy, LDL-C and HDL-C levels were analyzed. According to the level of Hcy, 370 patients with T2DM were divided into two groups: high Hcy (Hcy $> 15.4 \mu\text{mol/L}$) and normal Hcy (Hcy $\leq 15.4 \mu\text{mol/L}$). Univariate analysis of HbA1c, LDL-C and HDL-C levels in these two groups was carried out, and Logistic multivariate regression analysis was used to determine the risk factors of high Hcy level. **Results** In HbA1c group, the Hcy, age and LDL-C with lower HbA1c were lower than those with higher HbA1c, and the difference was statistically significant ($t = -3.76, 0.85, -2.02$, all $P < 0.05$), respectively. In the Hcy group, the age and HbA1c with high Hcy group was higher than that in the normal Hcy group, and the HDL-C was lower than that in the normal Hcy group, the male patients were more than the female patients, and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 15.39, 5.78, 7.46, 11.95$, all $P < 0.05$), respectively. Multivariate regression analysis showed that age, sex and HbA1c and HDL-C were the risk factors for the increase of Hcy level in T2DM patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Good glycemic control can affect the level of serum Hcy and play an important role in preventing cardiovascular diseases in T2DM patients.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; homocysteine; hemoglobin A1c

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)已成为全球公共卫生的挑战, 2014年全球约有4.22亿成年人患有糖尿病^[1]。糖尿病与一直居高

不下的心血管疾病死亡率有关, 糖尿病患者死于心血管疾病的可能性是非糖尿病患者的两倍^[2]。有研究发现血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)

* 作者简介: 刘倩倩(1981—), 女, 理学学位, 主管技师, 从事血液体液临床检验及血液细胞的临床及基础研究, E-mail: qianqianliu25@163.com。

水平在 T2DM 患者均有不同程度地升高,并提示与心血管疾病(cardiovascular disease,CVD)密切相关^[3,4]。葡萄糖水平的长期升高会导致糖酵解途径、戊糖磷酸途径和三羧酸循环发生各种变化,所有这些都反向启动了活性氧的产生^[5],启动了炎症通路和内皮细胞损伤,引起一系列关于肾脏、心脏、血管和神经的并发症。血糖控制是针对糖尿病患者的主要治疗手段,当然还包括血压、血脂的控制等心血管危险因素的预防以及抗炎抗纤维等治疗手段。也有研究表明,强化血糖控制在 T2DM 中可能增加低血糖事件的风险,对心血管和肾脏的益处是不确定的^[6]。本研究旨在通过监测糖化血红蛋白(hemoglobin A1c,HbA1c)与血清 Hcy 水平以及一些脂类生物标志物的相关性,探讨血糖控制对 T2DM 患者的血清 Hcy 及其他因素的影响,从而给予临床治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取上海市浦东新区公利医院检验科 2018 年 7~10 月内分泌科门诊诊断为 T2DM 的患者 370 例为研究对象。本组患者年龄 ≥ 18 岁,肾小球滤过率(eGFR) ≥ 125 ml/min,平均年龄 65 ± 10 岁,其中,男性 204 例,女性 166 例。所有患者均符合美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)制订的糖尿病诊断标准-2018^[7],排除近期失血或输血、肾功能不全、妊娠、血液透析、贫血以及血红蛋白病患者。本研究已通过我院医学伦理委员会批准。

1.2 试剂与仪器 全自动生化分析仪(雅培 CA16000)及其配套试剂检测低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、小而密低密度脂蛋白胆固醇(small dense low density lipoprotein cholesterol, sdLDL-C)、胆固醇(cholesterol, CH)及三酰甘油(triglyceride, TG)和 Hcy 检测试剂盒(华臣生化),TOSOH 糖化血红蛋白分析仪(HLC-723G8)及其配套试剂。

1.3 方法

1.3.1 血清 Hcy 与生化指标检测:所有患者均清晨空腹采静脉血 5 ml 于 BD 促凝管中,2 h 内离心(3 000r/min, 15 min),分离血清,分别检测 Hcy, LDL-C, HDL-C, sdLDL-C, CH 和 TG,检测步骤遵循试剂说明书进行。空腹血清 Hcy 的参考范围是 4~15.4 $\mu\text{mol/L}$,将研究对象分为高 Hcy 组(Hcy > 15.4 $\mu\text{mol/L}$)和正常 Hcy 组(Hcy ≤ 15.4 $\mu\text{mol/L}$)。

1.2.2 HbA1c 检测:所有患者均清晨空腹采静脉

血 4 ml 于 BD 肝素锂抗凝管中,2 h 内离心(3 000 r/min, 15 min),分离血浆,进行检测。美国肾脏病基金会(national kidney foundation, NKF)和改善全球肾脏病预后组织(kidney disease improving global outcomes, KDIGO)建议糖尿病患者 HbA1c 目标值约为 7.0%,以预防或延缓糖尿病微血管并发症的进展^[8],因此将研究对象按 HbA1c $\leq 7\%$ 和 $> 7\%$ 分为两组。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 23.0 统计学软件分析及处理数据。首先进行 K-S 正态分布检验,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料用 *n* 表示,组间比较采用卡方检验;多因素分析采用二分类 Logistic 回归分析。结果以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 按 HbA1c 结果分组比较 见表 1。对年龄、性别、Hcy, LDL-C, HDL-C, sdLDL-C, CH 和 TG 进行比较。HbA1c $\leq 7.0\%$ 组 149 例, HbA1c $> 7.0\%$ 组 221 例, HbA1c 较低组患者的 Hcy, 年龄和 LDL-C 均低于 HbA1c 较高组,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);两组患者的 CH, 性别、sdLDL-C, HDL-C 和 TG 比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 1 HbA1c 水平不同分组患者影响因素比较

项 目	HbA1c $\leq 7\%$ (<i>n</i> =149)	HbA1c $> 7\%$ (<i>n</i> =221)	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	63.4 \pm 10.19	66.34 \pm 9.18	0.85	0.005
男性[<i>n</i> (%)]	86(57.7%)	118(53.4%)	-0.82	0.450
Hcy($\mu\text{mol/L}$)	16.11 \pm 5.33	18.38 \pm 5.86	-3.76	0.000
LDL-C(mmol/L)	2.68 \pm 0.86	2.89 \pm 1.08	-2.02	0.044
HDL-C(mmol/L)	1.18 \pm 0.34	1.17 \pm 0.31	0.12	0.910
sdLDL-C(mmol/L)	381.77 \pm 163.77	377.68 \pm 158.87	0.24	0.810
CH(mmol/L)	4.54 \pm 1.06	4.83 \pm 1.45	-2.08	0.440
TG(mmol/L)	1.77 \pm 1.28	1.76 \pm 1.07	0.13	0.920

2.2 按 Hcy 结果分组比较 见表 2。将年龄、性别、HbA1c, LDL-C, HDL-C, TG 进行卡方检验。结果显示高 Hcy 组患者的 HbA1c, 年龄均高于正常 Hcy 组, HDL-C 低于正常 Hcy 组, 男性患者多于女性患者, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 而 CH, LDL-C 和 TG 水平差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 二分类 Logistic 回归分析 见表 3。以血清 Hcy 作为因变量, 将 HbA1c, 性别、HDL-C, 年龄、LDL-C, TG 和 CH 这几个因素进行二分类 Logistic 回归分析, 结果显示性别、HbA1c, 年龄和 HDL-C 这四个因素是影响 T2DM 患者 Hcy 水平

升高的危险因素(均 $P < 0.05$)。

表2 Hcy不同分组患者影响因素比较(n)

项目		高Hcy组 (n=219)	正常Hcy组 (n=151)	χ^2	P
年龄(岁)	<65	94	84	5.78	0.020
	≥65	125	67		
性别	男	137	67	11.95	0.001
	女	82	84		
HbA1c(%)	≤7	70	79	15.39	0.000
	>7	149	72		
LDL-C(mmol/L)	<3.12	142	96	0.09	0.820
	≥3.12	77	55		
HDL-C(mmol/L)	<1.04	96	45	7.46	0.007
	≥1.04	123	106		
TG(mmol/L)	<1.70	136	94	0.001	1.000
	≥1.70	83	57		
CH(mmol/L)	<5.20	162	105	0.876	0.409
	≥5.20	57	46		

表3 Hcy不同分组患者二分类 Logistic 回归分析

项目	B	Exp(B)(95%置信区间)	P值
性别	-0.839	0.432(0.270,0.692)	0.000
HbA1c	0.894	2.444(1.554,3.846)	0.000
年龄	0.580	1.786(1.122,2.8445)	0.015
HDL-C	-0.514	0.598(0.360,0.993)	0.042
LDL-C	0.072	1.075(0.531,1.177)	0.842
TG	0.050	1.051(0.640,1.729)	0.843
CH	0.972	1.014(0.462,2.225)	0.972

3 讨论 糖尿病是一种代谢性疾病,临床表现为高血糖、高血脂和蛋白质代谢紊乱。葡萄糖水平的长期升高启动了活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的产生^[9],并导致一系列并发症的发生。糖尿病患者的细胞内氧化应激反应主要通过多元醇通路、己糖胺通路、蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)通路、糖基化终末产物(advanced glycosylation end products, AGEs)通路以及聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶(polyADP-ribose polymerase, PARP)这五条异常代谢通路引起,造成组织损伤^[10]。T2DM患者肝脏和外周组织不同程度的胰岛素抵抗、胰岛素分泌不足而导致血糖升高。高血糖是糖尿病血管功能障碍发生的主要危险因素,氧化应激导致的内皮功能障碍与胰岛素抵抗相互关联,并参与心血管并发症的发生^[9]。

血清Hcy是蛋氨酸代谢中含硫的非蛋白氨基酸,与糖尿病血管并发症有关^[11]。在近期观察研究中,其与CVD风险增加有关,被认为依赖于氧化应激和炎症^[12-13],从而导致血管内皮功能障

碍,如一氧化氮的减少和利用度降低等因素,对高血压、糖尿病等各种心血管疾病的发生和发展起着重要作用。HbA1c是红细胞中血红蛋白与血清中糖类相结合的产物,它通过缓慢、持续及不可逆的糖化反应形成,其含量的多少取决于血糖浓度以及血糖与血红蛋白接触时间。传统的血糖监测多采用空腹血糖来反映血糖水平,但由于影响因素多,不能全面反映机体的糖代谢状态,而HbA1c的检测结果稳定可靠,可反映较长一段时间的平均血糖水平^[14]。本研究鉴于在T2DM患者血糖控制的不确定性,检测血清Hcy及其他生物指标。根据HbA1c的不同分组,得到了通过控制血糖,达到调节T2DM患者血清Hcy和LDL-C水平的结果,认为可以减弱体内氧化应激反应,减少由血管内皮细胞损伤导致的动脉粥样硬化及冠心病的发生以及炎症因子的释放。另一方面,也削弱了由氧化应激增强胰岛素抵抗引起的恶性循环,可以起到控制疾病发生发展的作用。

本研究通过单因素与多因素分析,结果显示年龄、性别、HbA1c、HDL-C是高Hcy的独立危险因素($P < 0.05$)。年龄方面与国内研究相似,老年糖尿病患者血脂血糖的总体控制水平较差^[15]。男性患者血清Hcy水平高于女性患者,可能由于男性血压和血脂等情况较女性控制差有关^[16]。同时血糖控制不佳以及HDL-C的水平降低对血清Hcy水平的升高有独立预测作用,提示血糖与血脂的异常都有可能引起血清Hcy水平升高,进一步影响T2DM患者细胞内氧化与抗氧化功能的平衡。正常的HDL具有调节脂代谢、抗炎、抗氧化、抗血栓等功能,还可以逆转氧化型LDL引起的损伤^[17]。LDL-C可损伤动脉血管内皮,导致动脉进一步硬化,在动脉粥样硬化发病过程中起重要作用^[18],是心血管疾病的危险因素。HbA1c对Hcy的预测作用,再次证明控制血糖对T2DM患者的积极作用,与国内研究类似的是加强血糖管理,可以降低炎症标志物水平,从而减少心脑血管疾病的发生^[19]。血清Hcy水平随着冠心病病情的严重程度而升高^[20],血清Hcy水平与冠心病、脑卒中、外周血管阻塞性疾病等密切相关,高Hcy血症是人群动脉粥样硬化的独立危险因素^[21-23]。由此我们认为高Hcy,糖尿病和高胆固醇血症都可引起氧化应激,激活多种促炎因子,导致血管功能障碍以及进一步的各种并发症发生与发展。尽早发现糖尿病患者CVD方面的风险,给予治疗上的预防,能够减少心血管疾病的发生,降低糖尿病患者的死亡率。

综上所述,血脂血糖的代谢与血清Hcy水平

关系密切,通过生活方式的改善和干预治疗控制血糖与血脂的水平,可以达到控制血清 Hcy 水平的目的,血清 Hcy 水平的升高有可能引起 T2DM 患者心血管疾病的高发生率及其他并发症的发生发展,因此监测血清 Hcy 水平至关重要,考虑到其与炎症反应的相互作用,本研究没有涉及炎症相关指标,因此我们将继续研究其与炎症因子对 T2DM 患者并发症产生的影响。

参考文献:

- [1] NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants[J]. *Lancet*, 2016, 387(10027): 1513-1530.
- [2] MAQBOOL M, COOPER M E, JANDELEIT-DAHMKAM. Cardiovascular disease and diabetic kidney disease[J]. *Seminars in Nephrology*, 2018, 38(3): 217-232.
- [3] DE LUIS D A, FERNANDEZ N, ARRANZ ML, et al. Total homocysteine levels relation with chronic complications of diabetes, body composition, and other cardiovascular risk factors in a population of patients with diabetes mellitus type 2[J]. *J Diabetes Complications*, 2005, 19(1): 42-46.
- [4] 孙秀芹. 2型糖尿病患者血浆同型半胱氨酸相关因素分析[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2017, 25(10): 772-773.
SUN Xiuqin. The effect of serum homocysteine levels in type II diabetes mellitus [J]. *Chin J Prev Contr Chron Dis*, 2017, 25(10): 772-773.
- [5] MUNTEAN C, MITREA A, GEORGIANA POPA S, et al. Biochemistry of hyperglycemia induced vascular dysfunction[J]. *Roman J Diabet Nutr Metab Dis*, 2013, 20(4): 419-425.
- [6] UMANATH K, LEWIS J. Update on diabetic nephropathy: core curriculum 2018[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 71(6): 884-895.
- [7] American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2018[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41 (Suppl. 1): S13-S27.
- [8] ALICIC R Z, ROONEY M T, TUTTLE K R. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(12): 2032-2045.
- [9] JAMWALL S, SHARMA S. Vascular endothelium dysfunction: a conservative target in metabolic disorders[J]. *Inflammation Research*, 2018, 67(5): 391-405.
- [10] 陆游, 陆颖理. 糖尿病性周围神经病变发生机制的研究进展[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2017, 37(10): 1441-1445.
- LU You, LU Yingli. Progress in pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy[J]. *Journal of Shanghai Jiao Tong University Medical Science*, 2017, 37(10): 1441-1445.
- [11] HOOGEVEEN E K, KOSTENSE P J, BEKS P J, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a population-based study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18(1): 133-138.
- [12] BJORNESTAD E O, BORSHOLM R A, SVINGEN G F T, et al. Neopterin as an effect modifier of the cardiovascular risk predicted by total homocysteine: A prospective 2-cohort study[J]. *J Am Heart Assoc* 2017, 6(11)pii: e006500.
- [13] CHEN Jingyi, YE Zixin, WANG Xiufen, et al. Nitric oxide bioavailability dysfunction involves in atherosclerosis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 423-428.
- [14] 季雄娟, 邵静, 陆胜. 糖化血红蛋白及糖化清蛋白水平对糖尿病视网膜病变的诊断价值分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2018, 33(5): 77-81.
JI Xiongjuan, SHAO jing, LU sheng. Diagnostic value of glycosylated hemoglobin A1c and glycated albumin levels in diabetic retinopathy [J]. *J Mod Lab Med*, 2018, 33(5): 77-81.
- [15] 缪丹丹, 潘恩春, 张芹, 等. 老年 2 型糖尿病病人心血管疾病危险因素控制水平与年龄的关联研究[J]. *实用老年医学*, 2017, 31(10): 959-962.
MIAO Dandan, PAN Enchun, ZHANG Qin, et al. Study on the association of the control rate of cardiovascular disease risk factors with age in elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Paract Ceriatr*, 2017, 31(10): 959-962.
- [16] 李熙建, 张夏, 张婷婷, 等. 体检人群糖化血红蛋白水平在不同性别和年龄的诊断价值[J]. *现代检验医学杂志*, 2018, 33(4): 43-46.
LI Xijian, ZHANG Xia, ZHANG Tingting, et al. Value of glycosylated hemoglobin A1c level and gender and age stratification in people undergoing physical examination[J]. *J Mod Lab Med*, 2018, 33(4): 43-46.
- [17] 张莉, 郁森, 胡道军, 等. 血清同型半胱氨酸水平与冠心病相关性分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2017, 27(20): 3092-3094, 3097.
ZHANG Li, YU Miao, HU Daojun, et al. Analysis of the correlation between serum homocysteine levels and coronary heart disease[J]. *Chin J Health Lab Tec*, 2017, 27(21): 3092-3094, 3097.
- [18] 杨西爱, 龚家明, 刘毅, 等. 急性脑梗死患者 LDL-C, Hcy, Npt, CRP 水平的改变及其与颈动脉粥样硬化的关系[J]. *疑难病杂志*, 2015, 14(11): 1111-1114.

- YANG Xiai, GONG jiaming, LIU Yi, et al. The relationship of the levels of LDL-C, Hcy, Npt, CRP and atherosclerosis in patients with acute cerebral infarction[J]. Chin J Diffic and Compl Cas, 2015, 14(11): 1111-1114.
- [19] 李薪, 魏力强. 2型糖尿病患者血清中脂蛋白相关磷脂酶A2检测的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(6): 85-88.
- LI Xin, WEI Liqiang. Clinical significance of detection of lipoprotein associated phospholipase A2 in serum of patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Mod Lab Med, 2017, 32(6): 85-88.
- [20] 马锦洪, 史伟峰, 于宗良, 等. 血清同型半胱氨酸和血脂代谢水平与冠状动脉病变的相关性分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(5): 706-708, 711.
- MA Jinhong, SHI Weifeng, YU Zongliang, et al. Research on the correlation of serum homocysteine and blood lipid metabolism level with coronary heart disease[J]. Chin J Health Lab Tec, 2016, 26(5): 706-708, 711.
- [21] 蒙如庆, 温海滨, 覃勋, 等. 慢性肾病患者高同型半胱氨酸血症与肾病分期关系研究[J]. 临床军医杂志, 2017, 45(3): 281-283.
- MENG Ruqing, WEN Haibin, QIN Xun, et al. The relationship between the stages of chronic kidney disease and hyperhomocysteinemia[J]. Clin J Med Offic, 2017, 45(3): 281-283.
- [22] ASO Y, YOSHIDA A, OKUMURA K, et al. Coagulation and inflammation in overt diabetic nephropathy: association with hyperhomocysteinemia[J]. Clin Chim Acta, 2004, 348(1/2): 139-145.
- [23] HUANG Tao, REN JingJing, Huang Jinyan, et al. Association of homocysteine with type 2 diabetes: a meta-analysis implementing mendelian randomization approach[J]. BMC Genomics, 2013, 14: 867.