

MTHFR 基因多态性与糖尿病周围神经病发生风险的 meta 分析

薛飞肖¹, 李琼阁², 宁 可¹, 王 威¹, 王海峰¹

(1. 西安市第三医院检验科, 西安 710018; 2. 西安市人民医院 / 西安市第四医院药剂科, 西安 710004)

摘要: **目的** 分析亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) 基因多态性与糖尿病周围神经病 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 发生风险的关系。**方法** 计算机检索 PubMed, the Cochrane Library, Embase, 中国知网和万方医学网数据库自建库 ~ 2021 年 11 月发表的关于 MTHFR C677T 基因多态性与 DPN 相关的病例对照研究, 采用纽卡斯尔-渥太华评价表 (Newcastle-Ottawa Scale, NOS) 评价文献质量。以比值比 (odds ratio, OR) 为效应指标, 统计学分析采用 RevMan5.3 软件。**结果** 共纳入 9 项病例对照研究, 包括 751 例病例组和 854 例对照组。Meta 分析显示, T 等位基因 ($R=1.54$, 95%CI: 1.08 ~ 2.18) 与 DPN 发生风险相关, 差异有统计学意义 ($Z=2.41$, $P=0.02$)。亚组分析显示, 中国 MTHFR C677T 基因多态性与 DPN 发生风险相关 (T vs C: OR=2.04, 95%CI: 1.21 ~ 3.44; TT vs CC: OR=3.90, 95%CI: 1.46 ~ 10.37; TC vs CC: OR=1.59, 95%CI: 1.05 ~ 2.40; TT+TC vs CC: OR=2.19, 95%CI: 1.03 ~ 4.66; CC+TC vs TT: OR=0.36, 95%CI: 0.19 ~ 0.68), 差异有统计学意义 ($Z=2.68, 2.72, 2.21, 2.03, 3.12$, 均 $P<0.05$)。土耳其 TT 基因型与 DPN 风险相关 (TT vs CC: OR=3.58, 95%CI: 1.59 ~ 8.03; CC+TC vs TT: OR=0.31, 95%CI: 0.14 ~ 0.69), 差异有统计学意义 ($Z=3.09, 2.87$, $P=0.002, 0.004$)。伊朗 CC+TC 基因型与 DPN 风险增加有关 (CC+TC vs TT: OR=2.84, 95%CI: 1.03 ~ 7.84), 差异有统计学意义 ($Z=2.02$, $P=0.04$)。德国、意大利 MTHFR C677T 基因多态性与 DPN 发病风险未见相关性, 差异无统计学意义 ($Z=0.05 \sim 1.05$, 均 $P>0.05$)。**结论** MTHFR C677T 基因多态性与 DPN 发生风险可能与国家地区有关, 检测该基因有助于中国、土耳其和伊朗人群 DPN 发病风险的预判, 以期为临床诊疗提供参考。

关键词: 亚甲基四氢叶酸还原酶; 糖尿病周围神经病; 基因多态性; Meta 分析

中图分类号: R587.2; Q786 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2023) 05-142-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.05.027

Risk of MTHFR Gene Polymorphism and Diabetic Peripheral Neuropathy: A Meta-Analysis

XUE Feixiao¹, LI Qiongg², NING Ke¹, WANG Wei¹, WANG Haifeng¹

(1. Department of Clinical Laboratory, the Third Hospital of Xi'an, Xi'an 710018, China; 2. Department of Pharmacy, Xi'an People's Hospital/the Fourth Hospital of Xi'an, Xi'an 710004, China)

Abstract: Objective To analyze the risk of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms and diabetic peripheral neuropathy (DPN). **Methods** PubMed, the Cochrane Library, Embase, CNKI, Wanfang Medical databases were searched by computer to the case-control study on the correlation between MTHFR C677T gene polymorphism and DPN until November 2021. The quality of the literature was evaluated by Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Statistical analysis was performed using RevMan5.33 and the odds ratio (OR) was used as the effect index. **Results** A total of 9 case-control studies were included, including 751 cases and 854. Meta-analysis showed that the T allele (OR=1.54, 95%CI: 1.08 ~ 2.18) was associated with the risk of DPN, and the difference was statistically significant ($Z=2.41$, $P=0.02$). Subgroup analysis showed that the polymorphism of MTHFR C677T gene was associated with the risk of DPN in China (T vs C: OR=2.04, 95%CI: 1.21 ~ 3.44, TT vs CC: OR=3.90, 95%CI: 1.46 ~ 10.37, TC vs CC: OR=1.59, 95%CI: 1.05 ~ 2.40, TT+TC vs CC: OR=2.19, 95%CI: 1.03 ~ 4.66), CC+TC vs TT: OR=0.36, 95%CI: 0.19 ~ 0.68), the differences were statistically significant ($Z=2.68, 2.72, 2.21, 2.03, 3.12$, all $P<0.05$). Turkish TT genotype was associated with DPN risk (TT vs CC: OR=3.58, 95%CI: 1.59 ~ 8.03, CC+TC vs TT: OR=0.31, 95%CI: 0.14 ~ 0.69), the differences were statistically significant ($Z=3.09, 2.87$, $P=0.002, 0.004$).

基金项目: 陕西省科技厅重点研发计划项目 (NO. 2018SF-090): ApoE4 基因引起内质网应激促 tau 蛋白磷酸化机制研究。

作者简介: 薛飞肖 (1990-), 女, 硕士, 主管检验技师。研究方向: 临床检验诊疗技术, E-mail: aixx0225@sina.com。

通讯作者: 王海峰 (1971-), 男, 硕士, 主任技师, 研究方向: 临床检验管理与诊断, E-mail: xasyjykwfh@sina.com。

The Iranian CC+TC genotype was associated with increased risk of DPN (CC+TC vs TT: OR=2.84, 95%CI: 1.03 ~ 7.84), and the difference was statistically significant ($Z=2.02, P=0.04$). There was no correlation between MTHFR C677T gene polymorphism and DPN publication risk in Germany and Italy, and the difference was not statistically significant ($Z=0.05 \sim 1.05, \text{all } P>0.05$). **Conclusion** MTHFR C677T gene polymorphism and the risk of DPN would be related to countries and regions. Detection of this gene is helpful to predict the risk of DPN in China, Turkey and Iran, so as to provide reference for clinical diagnosis and treatment.

Keywords: methylenetetrahydrofolate reductase; diabetic peripheral neuropathy; gene polymorphism; meta-analysis

糖尿病周围神经病 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是糖尿病的一种慢性、严重的微血管并发症, 其症状包括麻木、感觉减退, 甚至出现感染、坏疽、死亡^[1]。DPN 发病原因被认为是多因素的代谢过程, 现有机理包括微血管说、一氧化氮减少、过量的活性氧及高同型半胱氨酸血症 (homocysteine, Hcy) 等假说^[2]。

亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) 是叶酸代谢通路关键酶, MTHFR C677T (rs1801133) 基因变异引起酶活性降低, 导致 Hcy 引发周围神经功能损伤^[3-4], 等位基因 T 可能是糖尿病患者 DPN 发生的危险因素^[5], 然而 KAKAVAND HAMIDI 等^[6]认为 MTHFR C677T 的等位基因 C 基因可能为 DPN 发生的危险因素, 与前面的研究结果存在不一致, 同时不同地区、种族之间 MTHFR C677T 分布具有特异性^[7-8]。鉴于此, 本研究采用 Meta 分析的方法, 评价 MTHFR C677T 基因多态性与 DPN 发生风险的潜在关系, 并探讨不同国家之间存在的区别, 以期为临床诊疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 资料来源

1.1.1 文献来源: 计算机检索 PubMed, Cochrane library, Embase, 中国知网和万方医学网等数据库, 筛选从建库 ~ 2021 年 11 月 MTHFR C677T 基因多态性与 DPN 发病风险相关的文献。

1.1.2 文献纳入与排除: 纳入标准: ①病例 - 对照研究; ②患者符合 DPN 诊断标准; ③研究内容包括 MTHFR C677T 基因多态性与 DPN 发病关系。排除标准: ①重复文献、综述、系统评价及 meta 分析等; ②动物、细胞等基础研究; ③会议、成果报告、信件摘要; ④个案报道; ⑤非中英文文献、数据不完整无法提取文献等。

1.2 方法

1.2.1 检索方式: 以“亚甲基四氢叶酸还原酶”“周围神经病”“糖尿病周围神经病”“Methylenetetrahydrofolate reductase”“Diabetic Neuropathies”“Peripheral Nervous System Diseases”为主题词 / 摘要 / 关键词进行文献检索, 如 Cochrane library 检索。见表 1。

表 1 Cochrane library 检索流程

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Methylenetetrahydrofolate Reductase (NADPH2)] explode all trees
#2	(Methylenetetrahydrofolate reductase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	#1 or #2
#4	MeSH descriptor: [Diabetic Neuropathies] explode all trees
#5	MeSH descriptor: [Peripheral Nervous System Diseases] explode all trees
#6	(Peripheral Nervous System Diseases):ti,ab,kw OR (Diabetic Neuropathies):ti,ab,kw
#7	#4 or #5 or #6
#8	#3 and #7

由两位研究者独立进行文献检索、初筛, 阅读全文, 纳入 MTHFR C677T 多态性与 DPN 关系文献, 如有分歧, 与第三位参与者讨论决定。同时提取文献资料包括: 第一作者、出版年份、样本量、国家、病程、检测方法、基因频率等。

1.2.2 文献质量评价: 由两位研究者对纳入文献采用纽卡斯尔 - 渥太华量表 (Newcastle-Ottawa Scale, NOS) 从研究对象选择、组间可比性、暴露因素测量三个部分进行质量评价^[9]。

1.3 统计学分析 采用 RevMan5.3 软件对不同遗传模型 (T/C, TC+TT/CC, TT/CC, TC/CC, CC+CT/TT) 进行 Meta 分析, 以合并数据的比值比 (odds ratio, OR) 为效应指标, 并包括 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 为指标。采用 Q 检验及 I^2 评估组间异质性, 当 $I^2 \leq 50\%$ 或异质性 $P>0.05$ 时, 表示各组间异质性较好, 采用固定效应模型进行分析; 否则采用随机效应模型。同时根据研究国家的不同进行亚组分析。Meta 分析的检验水准为 $\alpha=0.05$ 。对纳入研究的发表偏倚采用漏斗图分析。

2 结果

2.1 文献检索流程及结果 计算机初步检索到 53 篇文献, 通过纳入排除标准筛选, 其中 1 篇文献为队列研究, 且以新生儿为对照, 无法评价组间可比

性及暴露因素同质性被排除^[10], 最终纳入8篇文献^[3, 5-6, 11-15]进行Meta分析, 具体见图1。

2.2 纳入文献基本特征及质量评价 见表2。纳入的8篇文献中, 1篇文献^[14]包含2项研究, 最终对9项病例对照研究进行分析, 包括751例病例组及854例对照组。意大利笔者RUSSO等^[11]研究仅提供CC和TT+TC值, 未见TT和TC值, 无法计算T和C值, 仅进行TT+TC vs CC模型比较。所纳入文献质量的分在5~8分之间, 质量较好。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 T vs C 等位基因模型分析: 异质性检验结果表明各组间存在统计学差异 ($I^2>50\%$, $P<0.05$), 采用随机效应模型对T vs C等位基因与DPN发病风险进行Meta分析: 见图2。T等位基因与DPN发病风险相关, 差异有统计学意义 ($Z=2.41$, $P=0.02$)。亚组分析发现, 中国、土耳其T等位基因与DPN风险有关, 差异有统计学意义 ($Z=2.68$, 3.20 ; $P=0.007$, 0.001), 而伊朗、德国与DPN风

险未见相关性, 差异无统计学意义 ($Z=1.13$, 0.21 , $P=0.26$, 0.84)。

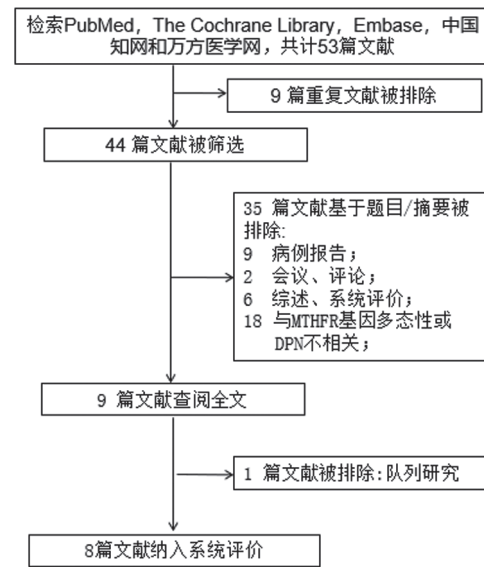


图1 Meta分析文献筛选流程图

表2 纳入研究的基本信息及方法学研究

作者-年	国家	病例组	对照组	检测方法	病例组频数			对照组频数			NOS
					CC	TC	TT	CC	TC	TT	
邱瑜-2021 ^[5]	中国	DPN	糖尿病	PCR-RFLP	15	26	21	24	19	4	8
KAKAVAND-2018 ^[6]	伊朗	DPN	糖尿病	PCR-RFLP	73	62	6	53	42	12	7
RUSSO-2016 ^[11]	意大利	DPN	糖尿病	PCR-RFLP	27	52 ^a		51	133 ^a		8
YIGIT-2013 ^[3]	土耳其	DPN	正常人群	PCR-RFLP	123	85	22	180	93	9	7
WANG-2012 ^[12]	中国	DPN	糖尿病	PCR-RFLP	20	50	31	19	64	17	8
UKINC-2009 ^[13]	土耳其	DPN	糖尿病	LightCycler	18	18	0	10	6	0	5
孙磊-2004 ^[14]	中国	DPN	正常人群	PCR-RFLP	13	30	17	29	18	3	8
			糖尿病	PCR-RFLP				14	22	10	
AMBROSCH-2001 ^[15]	德国	DPN	糖尿病	PCR-RFLP	15	25	2	8	12	2	8

注:a为TT+TC频数。

2.3.2 TT vs CC 共显性模型分析: 异质性检验结果表明各研究间存在统计学差异 ($I^2>50\%$, $P<0.05$), 采用随机效应模型对TT vs CC基因型与DPN发病风险进行Meta分析: 见图3。TT基因型与DPN发病风险未见相关性, 差异无统计学意义 ($Z=1.82$, $P=0.07$)。亚组分析发现, 中国、土耳其TT基因型与DPN风险有关, 差异有统计学意义 ($Z=2.72$, 3.09 , $P=0.006$, 0.002), 而伊朗、德国与DPN风险未见相关性, 差异无统计学意义 ($Z=1.91$, 0.58 , $P=0.06$, 0.56)。

2.3.3 TC vs CC 共显性模型: 异质性检验结果表明各研究间无统计学差异 ($I^2<50\%$, $P>0.05$), 采用固定效应模型对TC vs CC基因型与DPN发病风险

进行Meta分析: 见图4。TC基因型与DPN发病风险相关, 差异有统计学意义 ($Z=2.54$, $P=0.01$)。亚组分析发现, 仅中国TC基因型与DPN发病风险相关, 差异有统计学意义 ($Z=2.21$, $P=0.03$)。2.3.4 TT+TC vs CC 显性模型分析: 异质性检验结果表明各研究间存在统计学差异 ($I^2>50\%$, $P<0.05$), 采用随机效应模型对TT+TC vs CC基因型与DPN发病风险进行Meta分析: 见图5。TT+TC基因型与DPN发病风险未见相关性, 差异无统计学意义 ($Z=1.90$, $P=0.06$)。亚组分析发现, 中国、土耳其TT+TC基因型与DPN发病风险相关, 差异有统计学意义 ($Z=2.03$, 2.50 , $P=0.04$, 0.01), 而伊朗、德国、意大利地区与DPN风险无相关性,

差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

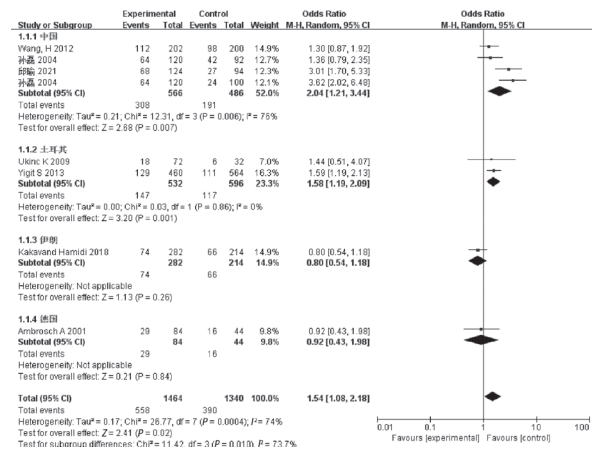


图2 T vs C 等位基因模型 Meta 分析

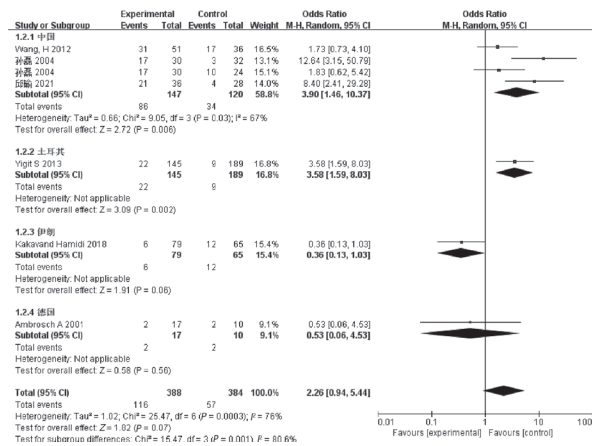


图3 TT vs CC 共显性模型 Meta 分析

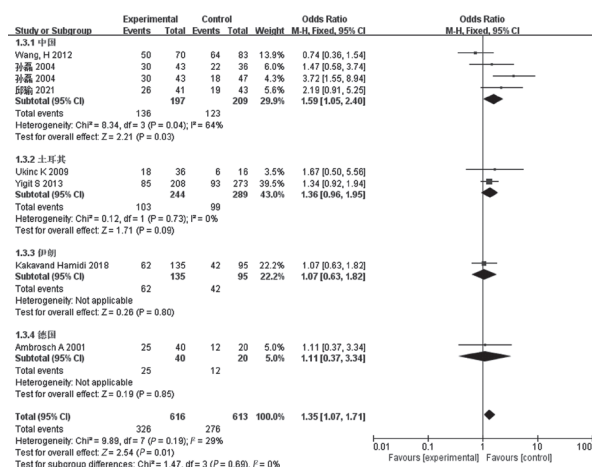


图4 TC vs CC 共显性模型 Meta 分析

2.3.5 CC+TC vs TT 隐性模型: 异质性检验结果表明各研究组间差异有统计学意义 ($I^2>50\%$, $P<0.05$)。采用随机效应模型对 CC+TC vs TT 基因型与 DPN 发病风险进行 Meta 分析: 见图 6。CC+TC 基因型与 DPN 发病风险未见相关性, 差异无统计学意义 ($Z=1.76$, $P=0.08$)。亚组分析发现, 中国、土耳其、伊朗 CC+TC 基因型与 DPN 发病风险相关, 差异有统计学意义 ($Z=3.12$, 2.87 , 2.02 ,

均 $P<0.05$)。

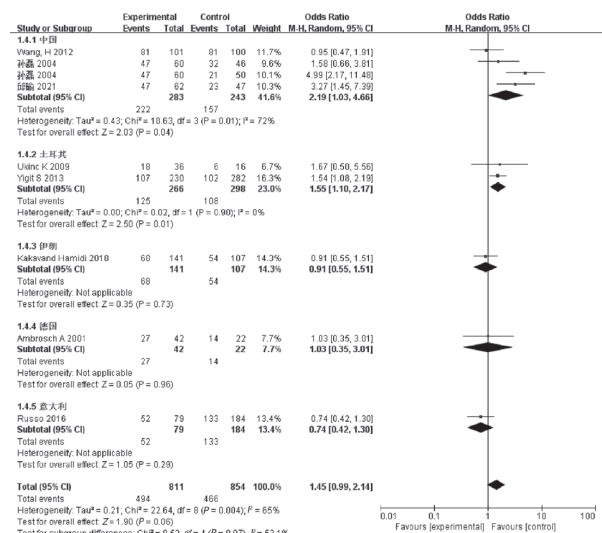
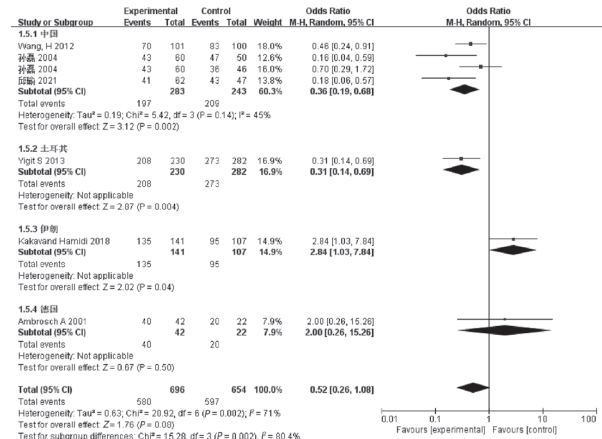


图5 TT+TC vs CC 显性模型 Meta 分析



死亡率和发病率以及生活质量恶化的原因,其发生原因包括慢性高血糖、饮食、遗传等其他因素。该Meta分析发现 MTHFR C677T T 等位基因与 DPN 发生风险相关,同时亚组分析表明 T 等位基因在中国、土耳其人群发生 DPN 的风险较 C 等位基因高。进一步研究发现,TT 基因型、TC 基因型中国人群发生风险均显著高于 CC 型人群,且 TT 型 > TC 型,而土耳其人群仅 TT 型患者显著增高。最近研究发现,中国淄博地区 TT 型患者达 43.61%,T 等位基因携带率达 87.51%^[7],土耳其携带 T 亚型正常人群达到 49.8%,其中 TT 型 6.4%,低于中国人群,而在土耳其糖尿病患者中 TT 型患者比例显著增加,且 TT+TC 基因型与 DPN 发病风险显著相关^[16]。同时亚组分析亦指出 CC+CT 型伊朗人群患 DPN 的发病风险显著增加,德国、意大利人群 MTHFR C677T 基因多态性与 DPN 发病风险未见相关性,这可能与 MTHFR C677T 基因分布频率受地理位置和种族影响,如 T 等位基因发生频率地中海/西班牙裔 > 高加索人 > 非洲人/非裔美国人^[2,17]。KAKAVAND HAMIDI 等^[6]发现携带 C 等位基因的伊朗 2 型糖尿病患者则倾向于发展为 DPN,同时 T 等位基因呈现出保护患者避免发展为 DPN。欧美人群中,意大利 TT 基因型比例为 16%,是荷兰、爱尔兰的三倍,2 型糖尿病意大利人群携带 T 基因人群比例达 70.3%,但 T 基因携带与 DPN 发生无相关性,这可能与意大利人携带 T 基因与叶酸、Hcy,维生素 B12 水平变化未见相关性有关^[11,18]。

尽管 MTHFR 基因变异与 DPN 发展机制尚未明确,但这种变异是高 Hcy 的主要遗传因素。MTHFR 是一种在叶酸和 Hcy 代谢中起主要作用的酶,MTHFR C677T 基因多态性与心血管、肿瘤、神经疾病、糖尿病等各种疾病相关,C677T 基因变异可引发叶酸浓度降低,Hcy 浓度升高,高诱发胰岛素抵抗,易引发神经功能损伤,导致糖尿病血管并发症^[3,17,19]。当 MTHFR C677T 基因发生变异后,携带 TT 型基因 MTHFR 活性为 CC 型的 30%,而 TC 型则为 65%^[20];与 CC 型人群相比,TT 型人群具有较高的 Hcy,而 TC 型则轻度升高^[17]。有研究指出 Hcy 浓度的变化受糖化血红蛋白、年龄、性别等因素影响,当血清 Hcy 水平升高时,等位基因 T 为 DPN 发生的可能危险因素^[5,21-22]。同时患者使用药物对 DPN 发生存在影响,如二甲双胍作为治疗糖尿病的一线药物,可能会增加 DPN 风险,而 DPN 患者每日补充 1mg 叶酸,持续 16 周可增加 C677T 多态性患者血清叶酸水平,降低 Hcy,从而改善 DPN 可能症状的发生^[17,23]。

然而,该 Meta 分析亦存在一定局限性。首先,

纳入研究之间缺乏临床同质性,可能是因国家、对照人群等导致,尽管我们根据国家进行讨论分析,但不能消除健康对照等因素对研究结果的影响。其次,研究仅纳入中英文论文,也不能排除出版物相关偏倚。再次,本研究中观察到 MTHFR C677T 与 DPN 的关联,可能是基因、国家地区、治疗药物等因素相互作用的综合影响,如服用叶酸、二甲双胍等药物。

综上所述,MTHFR C677T 基因多态性与 DPN 发生风险差异可能与国家、种族、遗传背景等因素有关,检测该基因有助于中国、土耳其、伊朗地区人群 DPN 发病风险的预判,而补充叶酸有可能降低基因突变所增加的风险。鉴于未考虑基因、地区、药物治疗的综合作用,大样本量、多因素、严谨的病例对照研究被开展,以期进一步验证本研究的结论。

参考文献:

- [1] SELVARAJAH D, KAR D, KHUNTI K, et al. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(12): 938-948.
- [2] MIRANDA-MASSARI J R, GONZALEZ M J, JIMENEZ F J, et al. Metabolic correction in the management of diabetic peripheral neuropathy: improving clinical results beyond symptom control[J]. *Current Clinical Pharmacology*, 2011, 6(4): 260-273.
- [3] YIGIT S, KARAKUS N, INANIR A. Association of MTHFR gene C677T mutation with diabetic peripheral neuropathy and diabetic retinopathy [J]. *Mol Vis*, 2013, 19: 1626-1630.
- [4] 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.
- [5] 邱瑜. 血清同型半胱氨酸水平及亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与 2 型糖尿病周围神经病变相关性研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2021.
QIU Yu. Relationship between serum homocysteine level, methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and type 2 diabetic peripheral neuropathy[D]. Nanchang: Nanchang University, 2021.
- [6] KAKAVAND HAMIDI A, RADFAR M, AMOLI M M. Association between MTHFR variant and diabetic neuropathy[J]. *Pharmacological Reports*, 2018, 70(1): 1-5.
- [7] 罗晓琴, 江平, 程时磊. 青海地区育龄女性 MTHFR 基因 C677 位点的多态性研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(2): 89-91, 131.
LUO Xiaoqin, JIANG Ping, CHENG Shilei. Study on the polymorphism distribution of MTHFR gene C677

- in women of childbearing age in Qinghai[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(2): 89-91, 131.
- [8] 师文涛, 白蓉, 黄剑林, 等. 陕西省延安地区汉族与国内其他地区育龄妇女 MTHFR 基因 C677T 位点基因型和等位基因分布研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(6): 78-84.
- SHI Wentao, BAI Rong, HUANG Jianlin, et al. Comparative study on MTHFR gene C677T locus genotype and allele distribution between Han nationality and women of childbearing age in Yan'an area of Shaanxi province[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(6): 78-84.
- [9] 曾宪涛, 刘慧, 陈曦, 等. Meta 分析系列之四: 观察性研究的质量评价工具 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(4): 297-299.
- ZENG Xiantao, LIU Hui, CHEN Xi, et al. Meta-analysis series IV: Quality assessment tools for observational studies[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2012, 4(4): 297-299.
- [10] JIMÉNEZ-RAMÍREZ F J, CASTRO L M, ORTIZ C, et al. Role of treatment-modifying MTHFR677C>T and 1298A>C polymorphisms in metformin-treated Puerto Rican patients with type-2 diabetes mellitus and peripheral neuropathy[J]. Drug Metabolism and Personalized Therapy, 2017, 32(1): 23-32.
- [11] RUSSO G T, GIANDALIA A, ROMEO E L, et al. Diabetic neuropathy is not associated with homocysteine, folate, vitamin B12 levels, and MTHFR C677T mutation in type 2 diabetic outpatients taking metformin [J]. Journal of Endocrinological Investigation, 2016, 39(3): 305-314.
- [12] WANG Hongli, FAN Dongsheng, HONG Tianpei, et al. Is the C677T polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase gene or plasma homocysteine a risk factor for diabetic peripheral neuropathy in Chinese individuals?[J]. Neural Regeneration Research, 2012, 7(30): 2384-2391.
- [13] UKINC K, ERSOZ H O, KARAHAN C, et al. Methyltetrahydrofolate reductase C677T gene mutation and hyperhomocysteinemia as a novel risk factor for diabetic nephropathy[J]. Endocrine, 2009, 36(2): 255-261.
- [14] 孙磊, 陈丽, 任建民, 等. 同型半胱氨酸及其相关酶基因多态性与糖尿病周围神经病变的关系 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2004, 20(6): 54-55.
- SUN Lei, CHEN Li, REN Jian-min, et al. Relationship of plasma homocysteine and gene polymorphism of homocysteine metabolism related enzyme with diabetic peripheral neuropathy [J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2004, 20(6): 54-55.
- [15] AMBROSCH A, DIERKES J, LOBMANN R, et al. Relation between homocysteinaemia and diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetic Medicine, 2001, 18(3): 185-192.
- [16] SETTIN A, EL-BAZ R, ISMAEEL A, et al. Association of ACE and MTHFR genetic polymorphisms with type 2 diabetes mellitus: Susceptibility and complications[J]. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System, 2015, 16(4): 838-843.
- [17] LIEW S C, GUPTA E D. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism: epidemiology, metabolism and the associated diseases [J]. European Journal of Medical Genetics, 2015, 58(1): 1-10.
- [18] STEVENSON R E, SCHWARTZ C E, DU Y Z, et al. Differences in methylenetetrahydrofolate reductase genotype frequencies between Whites and Blacks[J]. American Journal of Human Genetics, 1997, 60(1): 229-230.
- [19] 张燕, 王伟红, 郝万鹏. 乌鲁木齐汉族妇女亚甲基四氢叶酸还原酶基因变异与血清叶酸和同型半胱氨酸水平的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(5): 98-100, 105.
- ZHANG Yan, WANG Weihong, HAO Wanpeng. Study on the correlation between the variation of methylenetetrahydrofolate reductase gene and folate and homocysteine Urumqi Han women[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(5): 98-100, 105.
- [20] FROSST P, BLOM HJ, MILOS R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase [J]. Nature Genetics, 1995, 10(1): 111-113.
- [21] 王美英, 韩艳秋. 呼和浩特地区表观健康成年人群血清同型半胱氨酸水平分析和参考区间建立 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(6): 144-148.
- WANG Meiyang, HAN Yanqiu. Serum homocysteine level analysis and reference interval establishment of epigenetically healthy adult population in Hohhot, Inner Mongolia[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(6): 144-148.
- [22] 刘倩倩, 刘兴晖, 王海明, 等. 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 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(3): 77-81.
- LIU Qianqian, LIU Xinghui, WANG Haiming, et al. Effect of glycemic control on serum homocysteine levels in type 2 diabetes mellitus and its association with other factors[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(3): 77-81.
- [23] MOTTAGHI T, KHORVASH F, KHEIROLLAHI M, et al. The MTHFR C677T polymorphism influences the efficacy of folic acid supplementation on the nerve conduction studies in patients with diabetic polyneuropathy; A randomized, double blind, placebo-controlled study [J]. Journal of Research in Medical Sciences, 2019, 24:36.

收稿日期: 2022-12-26

修回日期: 2023-03-28