

· 综 述 ·

同型半胱氨酸与 2 型糖尿病肾病的相关性研究进展

邹瀚墨¹综述,李兴升^{2△}审校

(重庆医科大学附属第二医院:1.全科医学科;2.老年医学科,重庆 400010)

[摘要] 随着 2 型糖尿病(T2DM)患病负担的增加,糖尿病肾病(DKD)逐渐成为终末期肾病的主要原因,目前传统的危险因素并不能完全解释 DKD 的高发病率及高死亡率。近年来,许多研究表明同型半胱氨酸(Hcy)与 DKD 有密切关联。该文就 Hcy 的代谢、Hcy 水平的影响因素、Hcy 与 T2DM 和 DKD 的关系、补充 B 族维生素作用效果进行综述,以期为 Hcy 的后续研究提供参考。

[关键词] 同型半胱氨酸; 2 型糖尿病; 糖尿病肾病; 尿白蛋白/肌酐比值; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.03.027

中图分类号:R781.6+3

文章编号:1009-5519(2023)03-0500-06

文献标识码:A

Research progress on the correlation between homocysteine and
type 2 diabetic nephropathy

ZOU Hanmo¹, LI Xingsheng^{2△}

(1. Department of General Medicine; 2. Department of Geriatrics, the Second Affiliated
Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] With the increasing burden of diabetes mellitus type 2 (T2DM), diabetic kidney disease (DKD) has gradually become the main cause of end-stage renal disease. At present, the traditional risk factors cannot fully explain the high morbidity and mortality of DKD. In recent years, numerous researches have shown that homocysteine (Hcy) is closely related to DKD. The article reviews the metabolism of Hcy, the influence factors of Hcy level, the relationship between Hcy and T2DM as well as DKD, and the effect of B vitamins supplementation, in order to provide reference for the follow-up study of Hcy.

[Key words] Homocysteine; Diabetes mellitus type 2; Diabetic kidney disease; Urine albumin creatinine ratio; Review

最新流调数据显示,WHO 标准所定义的糖尿病在中国成年人中的患病率从 2007 年的 9.7% 上升到 2017 年的 11.2%,总患病人数约为 1.298 亿;其中,2 型糖尿病(T2DM)占比 90% 以上^[1]。随着糖尿病患病人数激增,以白蛋白尿排泄率增加及肾小球滤过率下降为主要特点的糖尿病肾病(DKD)发生率显著增加^[2]。DKD 是 T2DM 的一种慢性微血管并发症,占有 T2DM 患者的 30% 以上,是导致 T2DM 患者预期寿命缩短的重要危险因素。该病可累及全肾,包括肾小球、肾小管、肾间质等,是终末期肾病的主要病因^[3]。一旦并发症出现,药物治疗难以逆转,因此,早期发现及治疗 DKD 对于 T2DM 患者的长期管理举足轻重。传统的危险因素对 DKD 的预防和治疗至关重要,但仍不能完全解释 DKD 的高发病率及高死亡率,故许多学者致力于探寻新的危险因素。

自 1969 年 MILLER 第一次将同型半胱氨酸(Hcy)与动脉粥样硬化疾病相关联^[4],Hcy 受到越来越多的关注。近年来,许多横断面研究及病例对照研究结果表明 T2DM、DKD 的发生与 Hcy 密切相关,但也有学者表示并未找到相关联的明确证据。目前关于 Hcy 在 T2DM 和 DKD 的发生及发展中的作用尚存争议。本文就 Hcy 的代谢、Hcy 水平的影响因素、Hcy 与 T2DM 和 DKD 的关系、补充 B 族维生素作用效果展开进行综述。

1 Hcy 的代谢

Hcy 为甲硫氨酸(Met)代谢过程中形成的一种含硫氨基酸,因其与半胱氨酸(Cys)互为同系物,故得名同型半胱氨酸。人体无法通过食物直接获得 Hcy,而是由食物摄入的 Met 在肝脏、肌肉及其他一些组织中脱甲基合成^[5]。Hcy 不参与蛋白质的组成,可经再甲

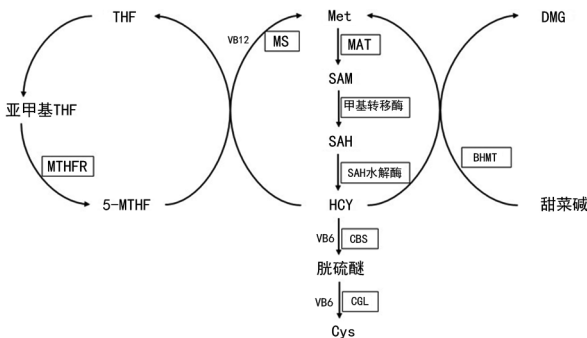
△ 通信作者, E-mail: ptlxs@163.com。

基化形成 Met, 或者经转硫途径不可逆地降解为 Cys^[6]。

1.1 Hcy 的合成 由 Met 转化为 Hcy 是人类体内 Hcy 生物合成的唯一途径^[7]。首先, Met 在 S-腺苷甲硫氨酸合成酶(MAT)的催化下产生 S-腺苷甲硫氨酸(SAM);其次, SAM 脱甲基产生 S-腺苷同型半胱氨酸(SAH);最后, SAH 被 SAH 水解酶水解为 Hcy^[8]。此代谢过程中产生的 SAM 是一种重要的甲基供体, 在许多生物分子(如 DNA、RNA、蛋白质、脂质等)的代谢过程中提供甲基^[9]。

1.2 Hcy 的分解 Hcy 在体内主要通过 2 种途径转化:再甲基化途径和转硫途径, 其中, 再甲基化途径又以是否需叶酸参与分为叶酸依赖性和非叶酸依赖性 2 种方式^[7]。在叶酸依赖性再甲基化途径中, Hcy 与 5-甲基四氢叶酸(5-MTHF)在甲硫氨酸合酶(MS)的催化下产生 Met 和四氢叶酸(JHF), JHF 可进一步转化为亚甲基四氢叶酸, 最后经亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)催化生成甲基四氢叶酸, 其可用于第 2 个 Hcy 分子的再甲基化^[10]。此途径将叶酸循环和 Hcy 再甲基化联系起来。而在非叶酸依赖性再甲基化途径中, 甲基由甜菜碱提供, Hcy 在甜菜碱-Hcy-甲基转移酶(BHMT)的作用下转化为 Met^[11]。

另一方面, Hcy 还可经转硫途径代谢, 主要存在于肝脏、肾脏、小肠和胰腺中^[9]。Hcy 通过胱硫醚-β-合酶(CBS)与丝氨酸缩合为胱硫醚, 进一步通过胱硫醚-γ-裂解酶(CGL)分解为半胱氨酸和 α-酮丁酸, 从而在体内参与丙酰辅酶 A、谷胱甘肽、牛磺酸等其他物质的代谢^[12]。上述代谢过程中, 维生素 B6(VB6)及维生素 B12(VB12)作为关键酶的辅助因子起到重要作用^[13], 故关键酶基因缺陷和(或)B 族维生素摄入不足将会对 Hcy 代谢产生较大影响, 致使 Hcy 血浆浓度异常。Hcy 代谢途径见图 1。



注:DMG 为二甲基甘氨酸。

图 1 Hcy 的代谢途径

2 Hcy 水平的影响因素

通常所说的 Hcy 指血浆中所有 Hcy 形式的集

合, 主要以 4 种形式存在:70%~80% 与血浆蛋白(主要是白蛋白)以二硫键结合, 20%~30% 与自身结合形成同型半胱氨酸二聚体或与其他硫醇结合形成同型半胱氨酸混合二硫化物, 约 1% 以游离硫醇形式游离存在于血浆中^[10]。在健康人群中 Hcy 水平一般在 5~15 μmol/L, 当 Hcy 水平超过 15 μmol/L 时被定义为高同型半胱氨酸血症(HHcy)^[14]。根据空腹 Hcy 浓度, HHcy 可分为轻度(15~30 μmol/L)、中度(30~100 μmol/L)和重度(>100 μmol/L)^[7]。影响 Hcy 水平的因素较多, 主要可归为以下几类。

2.1 遗传缺陷 Hcy 代谢过程中相关酶的遗传缺陷与 Hcy 水平直接相关。例如, MTHFR 和 MS 是 Hcy 再甲基化过程中的关键酶, MTHFR C677T 位点基因由 C 向 T 突变、MS A2756G 位点由 A 向 G 突变均可造成相应酶活性降低, 进而影响血浆 Hcy 水平^[15]。另外, 转硫途径中 CBS 和 CGL 的缺陷也是 HHcy 的重要原因^[16]。

2.2 辅助因子缺乏 从 Hcy 复杂的代谢过程得知, 多种维生素(如 VB6、VB12、叶酸)在其中作为辅助因子发挥了重要作用^[10], 摄入减少、吸收障碍、利用不良等影响 B 族维生素水平的因素均可能导致 HHcy 的发生。

2.3 年龄与性别 Hcy 随年龄的增加而增加, 可能与年龄依赖性酶代谢减少、维生素摄入缺乏、肾功能下降等有关^[17]。男性血浆 Hcy 水平高于女性, 雌激素水平、肌肉质量、转硫代谢强度的不同也许可以解释血浆 Hcy 水平的性别差异^[18]。

2.4 疾病与药物 肾功能下降、甲状腺功能减退、恶性贫血、乳腺及卵巢恶性肿瘤等疾病状态会对 Hcy 水平产生影响;此外, 二甲双胍、氨甲蝶呤、抗癫痫药、烟酸及贝特衍生物等药物也可能导致 Hcy 水平异常^[5]。

2.5 环境与生活方式 有研究表明, 环境污染可能会增加 Hcy 水平, 这可能与空气污染物(如 PM_{2.5})影响 Hcy 代谢相关酶、产生活性氧并增加氧化应激、耗竭甲基等机制有关^[19]。饮食习惯、吸烟、饮酒等可能通过影响 B 族维生素吸收而影响 Hcy 水平。

3 Hcy 与 T2DM

T2DM 是一种慢性代谢性疾病, 既往大量观察性研究发现 Hcy 是 T2DM 的危险因素。HOO-GEVEEN 等^[20]的研究指出, Hcy 水平升高与 T2DM 密切相关, 是 T2DM 人群 5 年生存率的独立影响因素。胰岛素抵抗与 T2DM 密切相关, 是其主要病因之一。有学者研究表明, Hcy 通过诱导内质网应激, 激活应激活化蛋白激酶以促进巨噬细胞浸润来抑制脂肪组织中的胰岛素敏感性, 对 T2DM 患者的胰岛素抵

抗有不可忽视的作用^[21]。近期一项研究显示, Hcy 通过对促胰岛素受体的修饰作用阻碍其进一步裂解, 导致胰岛素抵抗的发生^[22]。这些研究均为 Hcy 水平与胰岛素抵抗之间的联系提供了解释。除此之外, 胰岛功能受损是 T2DM 的另一个重要原因。YUAN 等^[23]的研究显示, 胰岛 β 细胞的分泌功能与 Hcy 水平之间存在显著的独立关联, 随着 Hcy 水平的升高, 胰岛 β 细胞功能受损越严重。

然而, 也有研究结果表明了不同的观点。一项针对 507 例 T2DM 患者和 1 614 例非糖尿病患者的观察性研究指出, 与非糖尿病患者相比, T2DM 患者 Hcy 水平更高, 考虑是与糖尿病相关的不良风险有关, 而非糖尿病本身^[24]。KUMAR 等^[25]的研究结果显示, 没有任何证据显示 Hcy 与空腹胰岛素、空腹葡萄糖或 T2DM 之间存在因果关系。YU 等^[26]采用 logistic 回归模型探讨 Hcy 水平与 T2DM 的相关性, 发现在调整潜在混杂因素后, Hcy 水平和 T2DM 患病风险成反比, 且 Hcy 水平随着糖尿病持续时间延长而降低。但该研究是基于中国湖北省老年人群进行调查, 不能代表其他年龄段人群及其他地区患者, 且该研究没有考虑叶酸基线值和叶酸摄入量的相关信息, 不排除叶酸对 Hcy 水平的影响成为混杂因素。

有关 Hcy 和 T2DM 的关系目前尚不明确, 且现有的研究大多为横断面调查, 不能说明因果关系, 未来还需要更多前瞻性、多中心、大样本研究进行探索。

4 Hcy 与 DKD

尿白蛋白是诊断 DKD 的重要参考, 由于 24 h 尿蛋白的标本搜集存在诸多不便和干扰因素, 目前推荐使用随机尿中尿白蛋白/肌酐比值(UACR)作为 DKD 的主要评价指标^[2]。UACR < 30 mg/g 为正常, UACR 在 30 ~ 299 mg/g 称为微量尿白蛋白, UACR \geq 300 mg/g 为大量尿白蛋白。虽然尿白蛋白的排泄受多种因素影响, 如运动、感染、发热、血糖或血压过高、酮症酸中毒等, 目前仍认为 UACR 检测值得采用, 尤其是那些收集 24 h 尿液有困难者^[3]。

近年来, 许多学者的研究结果指向了 Hcy 水平同白蛋白尿之间的密切联系, 提示 Hcy 在 DKD 发生或发展过程中的重要作用。一项横断面调查显示, 在 T2DM 中, Hcy 水平高的人群, UACR 水平也高, 间接反映肾功能可能受到损害^[27]。这和 MARTI 等^[28]获得的结论一致, 该研究指出 Hcy 水平与 UACR 之间的关联独立于肾小球滤过率, 提示 Hcy 可能是肾损伤的独立危险因素, 并且符合 Hcy 作为潜在动脉粥样硬化因子和心血管危险因素的作用。Hoorn 研究中指出, T2DM 患者的 Hcy 水平每增加 5 $\mu\text{mol/L}$, 出现微

量白蛋白尿的风险增加约 30%, 这是第一个发现 Hcy 水平变化早于微量白蛋白尿出现的研究^[29]。MA 等^[30]通过孟德尔随机化分析, 得出中国人群中 Hcy 水平升高和 DKD 有因果关系的结论。但该研究仅以 MTHFR C677T 基因多态性作为评估 Hcy 水平的独立决定因素, 忽略了基础肾功能、B 族维生素、遗传缺陷等其他重要因素的干扰。

然而, Hcy 水平与 UACR 的变量关系很大程度上取决于基础肾功能情况, 而 Hcy 本身是否能影响尿白蛋白排泄仍有待考究^[31]。这与 LOOKER 等^[17]的观点一致, 该研究显示白蛋白尿的发生与 Hcy 水平相关, 在控制年龄、性别和糖尿病病程时, 这种关系差异仍然具有统计学意义, 但在控制基线肾功能时则不然, 此结果使 Hcy 作为 DKD 预测因子这一观点受到质疑。也有研究表明, Hcy 是 DKD 患者肾功能受损的结果而非其预测因子, 健康的肾脏具有过滤、重吸收和代谢 Hcy 的能力, 肾功能损害导致了 Hcy 水平升高^[32]。

Hcy 在肾脏疾病中出现的根本原因尚不清楚, 但似乎涉及 Hcy 肾内清除率降低, 这可能归因于有功能的肾单位减少^[33]。Hcy 和 DKD 的关系目前说法仍未统一, 相关具体机制尚未明确, 后续相关研究需要考虑其他因素特别是肾功能对 Hcy 水平的影响。

5 降低 Hcy 对 DKD 的影响

5.1 B 族维生素可降低 Hcy 水平 B 族维生素(叶酸、VB6、VB12)作为不可或缺的辅助因子参与 Hcy 的代谢, 有证据表明, 叶酸的缺乏可引起 Hcy 水平升高, 补充叶酸及其他维生素 B 对于降低 Hcy 水平有显著效果^[34]。一项针对 T2DM 患者的为期 8 周的双盲随机对照试验结果显示, 叶酸补充组(5 mg/d)患者的 Hcy 水平显著降低, 而安慰剂组没有发生显著变化^[35]。这与赵弋于等^[36]的试验结论相同, 后者在每天补充 5 mg 叶酸的基础上增加了 1.5 mg 的 VB12。此外, 一项包含 30 项随机对照研究的荟萃分析发现, 补充叶酸使 Hcy 水平明显降低, 净变化范围为 $-1.5 \sim -26.0 \mu\text{mol/L}$ ^[37]。叶酸对 Hcy 代谢的影响及对 Hcy 诱导的神经毒性保护作用可能和叶酸受体有关^[38]。

5.2 补充 B 族维生素对 DKD 的影响 基于 Hcy 水平对 DKD 发生及发展有潜在影响这一假设, 有学者提出, 通过补充叶酸、VB12 等 B 族维生素降低 Hcy 水平, 从而减轻其对 T2DM 及并发症的影响、延缓肾脏疾病的进展^[39]。来自中国卒中一级预防试验(CSPPT)肾脏子研究的分析结果显示, 在基线时患有糖尿病的受试者中, 添加叶酸治疗组发生微量白蛋白

尿的风险更低^[40]。罗惠辛等^[41]选取了 40 例 DKD 患者随机分为 2 组,在常规胰岛素治疗的基础上,对试验组予以补充叶酸及 VB12,发现试验组的一氧化氮及超氧化物歧化酶升高的幅度较对照组明显,推测叶酸和 VB12 可以降低 DKD 患者体内的氧化应激水平,这可能是治疗肾脏病变的有效措施。也有荟萃分析结果指出,单独补充叶酸或联合其他 B 族维生素对维持 T2DM 患者血糖稳定性和改善胰岛素抵抗是有利的,但没有足够证据表明上述措施对于改善空腹血糖情况及糖尿病最终结局有效^[42]。

尽管 B 族维生素补充剂是降低 Hcy 水平廉价且有效的疗法,但仍有研究并未找到其对于糖尿病或者肾脏疾病有效的证据。SCHNEIDER 等^[43]开展了一项双盲、随机、对照研究,该研究结果表明,补充叶酸并不能降低氧化应激对肾脏和全身血管张力的不利影响,这与先前的研究结果形成鲜明对比。另一项研究结果显示,在 DKD 中,与安慰剂相比,高剂量的 B 族维生素导致肾小球滤过率降低幅度更大并且具有更高的心肌梗死率和卒中率^[44]。一种可能的解释:降低 Hcy 水平的保护作用被高剂量 B 族维生素相关毒性所抵消,后续研究有必要寻找替代 B 族维生素的策略来降低 Hcy 水平。这或许可以解释为什么 B 族维生素在二级预防临床试验中通常不能减少血管事件的发生。

由于在不同研究中,受试人群的数量及种族、B 族维生素基线状态、维生素补充剂量、终点事件评估指标等不同,导致降低 Hcy 水平对糖尿病及其肾脏病变的结局有较大区别。未来需要更多纵向、随机、对照、标准化的研究,也可寻找其他降低 Hcy 水平的替代策略以减轻 B 族维生素基线状态对临床试验的影响。

6 展 望

大量文献表明,Hcy 与 T2DM 及 DKD 有密切联系,但相关机制还缺乏足够的循证医学证据。同时,Hcy 究竟是作为独立危险因素,还是疾病状态的生物标志物,这一问题尚未得到统一回答。此外,叶酸、VB12 等其他 B 族维生素对 DKD 的干预研究结论并不相同,降低 Hcy 对于 DKD 的作用仍存有争议。尽管如此,Hcy 作为非传统的生物标志物,仍有较大的研究价值,特别是对于膳食结构中缺乏叶酸的中国人,有必要改善高 Hcy 血症带来的不良影响。综上所述,有关 Hcy 在 DKD 中的作用有待进一步深入研究。

参考文献

[1] LI Y, TENG D, SHI X, et al. Prevalence of dia-

betes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: National cross sectional study[J]. *BMJ*, 2020, 369: m997.

[2] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(3): 255-304.

[3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409.

[4] MCCULLY K S. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis[J]. *Am J Pathol*, 1969, 56(1): 111-128.

[5] KIM J, KIM H, ROH H, et al. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance[J]. *Arch Pharm Res*, 2018, 41(4): 372-383.

[6] WILLIAMS K T, SCHALINSKE K L. Homocysteine metabolism and its relation to health and disease[J]. *BioFactors* (Oxford, England), 2010, 36(1): 19-24.

[7] KUMAR A, PALFREY H A, PATHAK R, et al. The metabolism and significance of homocysteine in nutrition and health[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2017, 14: 78.

[8] WIJEKOON E P, BROSNAN M E, BROSNAN J T. Homocysteine metabolism in diabetes[J]. *Biochem Soc Trans*, 2007, 35(Pt 5): 1175-1179.

[9] BARROSO M, HANDY D E, CASTRO R. The link between hyperhomocysteinemia and hypomethylation: Implications for cardiovascular disease[J]. *JIEMS*, 2017, 5: e160024.

[10] KOKLESOVA L, MAZURAKOVA A, SAM-EC M, et al. Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person[J]. *EPMA J*, 2021, 12(4): 1-29.

[11] TRUITT C, HOFF W D, DEOLE R. Health functionalities of betaine in patients with homocystinuria[J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 690359.

[12] REHMAN T, SHABBIR M A, INAM-UR-RAHEEM M, et al. Cysteine and homocysteine as biomarker of various diseases[J]. *Food Sci Nutr*, 2020, 8(9): 4696-4707.

- [13] HANNIBAL L, BLOM H J. Homocysteine and disease: Causal associations or epiphenomenons? [J]. *Mol Aspects Med*, 2017, 53: 36-42.
- [14] BOROWSKA M, DWORACKA M, WINIARSKA H, et al. Homocysteine as a non-classical risk factor for atherosclerosis in relation to pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus [J]. *Acta Biochim Pol*, 2017, 64(4): 603-607.
- [15] LI W X, CHENG F, ZHANG A J, et al. Folate deficiency and gene polymorphisms of MTHFR, MTR and MTRR elevate the hyperhomocysteinemia risk [J]. *Clinical laboratory*, 2017, 63(3): 523-533.
- [16] ROMÁN G C, MANCERA-PÁEZ O, BERNAL CJIJO M S. Epigenetic factors in late-onset Alzheimer's disease: MTHFR and CTH gene polymorphisms, metabolic transsulfuration and methylation pathways, and B vitamins [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 319.
- [17] LOOKER H C, FAGOT-CAMPAGNA A, GUNTER E W, et al. Homocysteine as a risk factor for nephropathy and retinopathy in type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2003, 46(6): 766-772.
- [18] COHEN E, MARGALIT I, SHOCHAT T, et al. Gender differences in homocysteine concentrations, a population-based cross-sectional study [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2019, 29(1): 9-14.
- [19] YANG B Y, SHI T X, LUO Y N, et al. Ambient air pollution and homocysteine: Current epidemiological evidence and a call for further research [J]. *Environ Res*, 2020, 187: 109679.
- [20] HOOGEVEEN E K, KOSTENSE P J, JAKOBS C, et al. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes-5-year follow-up of the Hoorn study [J]. *Circulation*, 2000, 101(13): 1506-1511.
- [21] LI Y, ZHANG H, JIANG C, et al. Hyperhomocysteinemia promotes insulin resistance by inducing endoplasmic reticulum stress in adipose tissue [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(14): 9583-9592.
- [22] ZHANG X, QU Y Y, LIU L, et al. Homocysteine inhibits pro-insulin receptor cleavage and causes insulin resistance via protein cysteine-homocysteinylation [J]. *Cell reports*, 2021, 37(2): 109821.
- [23] YUAN X, DING S, ZHOU L, et al. Association between plasma homocysteine levels and pancreatic islet beta-cell function in the patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study from China [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(7): 8169-8179.
- [24] NDREPEPA G, KASTRATI A, BRAUN S, et al. Circulating homocysteine levels in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2008, 18(1): 66-73.
- [25] KUMAR J, INGELSSON E, LIND L, et al. No evidence of a causal relationship between plasma homocysteine and Type 2 diabetes: A mendelian randomization study [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2015, 2: 11.
- [26] YU C, WANG J, WANG F, et al. Inverse association between plasma homocysteine concentrations and type 2 diabetes mellitus among a middle-aged and elderly Chinese population [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2018, 28(3): 278-284.
- [27] MATSUI S, HIRAISHI C, SATO R, et al. Associations of homocysteine with B vitamins and Zinc in serum levels of patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional study [J]. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2021, 67(6): 417-423.
- [28] MARTI F, VOLLENWEIDER P, MARQUES-VIDAL P M, et al. Hyperhomocysteinemia is independently associated with albuminuria in the population-based CoLaus study [J]. *BMC Public Health*, 2011, 11: 733.
- [29] HOOGEVEEN E K, KOSTENSE P J, JAGER A, et al. Serum homocysteine level and protein intake are related to risk of microalbuminuria: the Hoorn study [J]. *Kidney Int*, 1998, 54(1): 203-209.
- [30] MA L, LIU Q, JIANG Y W, et al. Genetically elevated circulating homocysteine concentrations increase the risk of diabetic kidney disease in Chinese diabetic patients [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 2794-2800.
- [31] WU J, LIU D, YANG L, et al. Association between serum homocysteine levels and severity

- of diabetic KiDKDey disease in 489 patients with type 2 Diabetes mellitus: A single-center study[J]. *Med Sci Monit*, 2022, 28; e936323.
- [32] MUZUROVIC E, KRALJEVIC I, SOLAK M, et al. Homocysteine and diabetes: Role in macrovascular and microvascular complications [J]. *J Diabetes Complications*, 2021, 35 (3): 107834.
- [33] MAO S, XIANG W, HUANG S M, et al. Association between homocysteine status and the risk of nephropathy in type 2 diabetes mellitus [J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 431; 206-210.
- [34] BHERWANI S, SAUMYA A S, AHIRWAR A K, et al. The association of folic acid deficiency and diabetic nephropathy in patients with type 2 Diabetes mellitus [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2016, 16(2): 120-123.
- [35] AGHAMOHAMMADI V, GARGARI B P, AL IASGHARZADEH A. Effect of folic acid supplementation on homocysteine, serum total antioxidant capacity, and malondialdehyde in patients with type 2 Diabetes mellitus [J]. *J Am Coll Nutr*, 2011, 30(3): 210-215.
- [36] 赵弋于, 戴诗敏, 梁世峰. 叶酸、维生素 B12 与高同型半胱氨酸血症及 2 型糖尿病肾病的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(6): 1032-1034.
- [37] LI Y P, HUANG T, ZHENG Y, et al. Folic acid supplementation and the risk of cardiovascular diseases: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5 (8): e003768.
- [38] YOSHITOMI R, NAKAYAMA K, YAMASHITA S, et al. Plasma homocysteine concentration is associated with the expression level of folate receptor 3 [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 10283.
- [39] QIN X, HUO Y, LANGMAN C B, et al. Folic acid therapy and cardiovascular disease in ESRD or advanced chronic kiDKDey disease: A meta-analysis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(3): 482-488.
- [40] LI Y, LIANG M, WANG G, et al. Effects of folic acid therapy on the new-onset proteinuria in chinese hypertensive patients: A post hoc analysis of the renal substudy of CSPPT (China Stroke Primary Prevention Trial) [J]. *Hypertension*, 2017, 70(2): 300-306.
- [41] 罗惠辛, 郭沛艳, 宋淑萍, 等. 叶酸和维生素 B12 对糖尿病肾病患者氧化应激水平的影响 [J]. *天津医药*, 2011, 39(4): 329-331.
- [42] LIND M V, LAURITZEN L, KRISTENSEN M, et al. Effect of folate supplementation on insulin sensitivity and type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Am J Clin Nutr*, 2019, 109(1): 29-42.
- [43] SCHNEIDER M P, SCHNEIDERT A, JUMAR A, et al. Effects of folic acid on renal endothelial function in patients with diabetic nephropathy: Results from a randomized trial [J]. *Clin Sci*, 2014, 127(7/8): 499-505.
- [44] HOUSE A A, ELIASZIW M, CATTRAN D C, et al. Effect of B-vitamin therapy on progression of diabetic nephropathy [J]. *J Am Med Assoc*, 2010, 303(16): 1603-1609.

(收稿日期: 2022-07-06 修回日期: 2022-12-29)