

·综述·

同型半胱氨酸与甲状腺疾病关系的研究进展

秦锐锐 崔雅丽 晋建华

山西医科大学第一医院核医学科, 太原 030001

通信作者: 晋建华, Email: jjh1225@126.com

【摘要】 同型半胱氨酸(Hcy)是甲硫氨酸代谢过程的中间产物,以各种形式存在于血液中。自20世纪30年代发现Hcy以来,其在高血压、心脑血管疾病、免疫系统疾病和肿瘤疾病中的致病作用被越来越多的研究证实。近年来,Hcy与甲状腺疾病的关系也引起了研究者的广泛关注,其与多种甲状腺疾病的发生发展密切相关。笔者就Hcy与甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、慢性淋巴细胞性甲状腺炎和甲状腺癌等相关甲状腺疾病关系的研究进展进行综述。

【关键词】 甲状腺功能亢进症;甲状腺功能减退症;甲状腺肿瘤;同型半胱氨酸

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-201901011-00018](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201901011-00018)

Research progress on the relationship between homocysteine and thyroid diseases

Qin Ruirui, Cui Yali, Jin Jianhua

Department of Nuclear Medicine, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Jin Jianhua, Email: jjh1225@126.com

【Abstract】 Homocysteine (Hcy) is an intermediate product of methionine metabolism and exists in blood in various forms. The pathogenic effect of Hcy in hypertension, immune system, tumor, cardiovascular, and cerebrovascular diseases has been proven since the 1930s. The relationship between Hcy and thyroid diseases has attracted considerable attention from researchers in recent years due to its high correlation with the occurrence and development of various thyroid diseases. The author reviews the research progress of the relationship between Hcy and related thyroid diseases, such as hyperthyroidism, hypothyroidism, chronic lymphocytic thyroiditis, and thyroid cancer.

【Key words】 Hyperthyroidism; Hypothyroidism; Thyroid neoplasms; Homocysteine

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-201901011-00018](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201901011-00018)

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是甲硫氨酸脱甲基后形成的一种非必需含硫氨基酸,其本身并不参与蛋白质的合成^[1]。人体从食物中获取的甲硫氨酸在甲硫氨酸腺苷转移酶的作用下与ATP结合形成S-腺苷甲硫氨酸, S-腺苷甲硫氨酸脱甲基后成为S-腺苷同型半胱氨酸(S-adenosyl-L-homocysteine, SAH), SAH在SAH水解酶的作用下分解为腺苷和Hcy。各种遗传性或获得性因素导致的血浆中的Hcy水平超过正常值称为高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)。HHcy可通过改变S-腺苷甲硫氨酸的含量影响DNA甲基化,进而参与表观遗传学的修饰和调控,是导致机体发生疾病的重要机制之一。大量研究结果表明, Hcy与心

脑血管疾病、自身免疫性疾病、甲状腺疾病和肿瘤等表观遗传学相关疾病的发生发展密切相关^[2-4]。本文就近年来Hcy与甲状腺疾病的研究进展进行综述。

1 Hcy的代谢及其影响因素

Hcy的体内代谢主要有再甲基化和转硫作用两条途径。再甲基化是Hcy接受甲基供体提供的一个甲基生成甲硫氨酸的过程,甲基供体为N-5甲基四氢叶酸(来源于叶酸)或甜菜碱,再甲基化需要甲硫氨酸合成酶、甲硫氨酸合成酶还原酶、甲基四氢叶酸合成酶和辅助因子维生素B₁₂等的参与。转硫作用即Hcy与丝氨酸在胱硫醚-β-合成酶的作用

下生成胱硫醚,此过程需要辅助因子维生素 B₆ 的参与。在正常情况下,80%的 Hcy 与蛋白质结合,只有小部分游离 Hcy 参与循环,因此血浆中 Hcy 的含量很少。影响 Hcy 代谢的因素包括以下几点。①遗传因素:遗传性甲基化异常会影响 Hcy 的代谢过程致使 Hcy 升高,最常见的是亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)C667T 点突变,第 677 位核苷酸由碱基 T 取代碱基 C,该酶的耐热性及活性下降,其编码氨基酸由缬氨酸代替丙氨酸,使血清的叶酸浓度和红细胞计数降低,造成血浆 Hcy 浓度升高^[5]。②年龄与性别:Hcy 随年龄增长而升高,这是由于体内维生素 B₆ 和维生素 B₁₂ 的停留时间与年龄呈负相关。近年来的研究发现,HHcy 有年轻化的趋势,是中青年脑卒中的独立危险因素^[6]。男性血浆 Hcy 浓度高于女性,且男性 HHcy 的发病率也明显高于女性,这与性激素对甲硫氨酸代谢的影响、男性肌酐浓度较高和男性骨骼肌发达有关。③营养因素:Hcy 代谢过程中所需的维生素 B₆、维生素 B₁₂ 和叶酸的缺乏可使酶的活性降低,从而使 Hcy 浓度升高^[7]。④饮食和药物:动物蛋白摄入过多可导致 Hcy 水平升高,蔬菜和水果,尤其是大豆类食物有助于降低 Hcy。长期饮酒、大量吸烟或饮用咖啡等均可导致 Hcy 水平升高。某些药物,如避孕药、氨甲喋呤、卡马西平、苯妥英钠、茶碱和胰岛素等会通过不同途径使 Hcy 水平升高。⑤其他因素:甲状腺功能减退(简称甲减)、慢性肾脏疾病、肿瘤、恶性贫血、2 型糖尿病和白血病等疾病均可导致 Hcy 水平升高。

2 Hcy 与甲状腺疾病

2.1 Hcy 与甲状腺功能亢进(简称甲亢)

甲亢患者的甲状腺激素分泌过多,基础代谢旺盛,细胞的更新速度和(或)代谢率加快,对各类维生素的需求相应增加,同时甲亢会增加心血管疾病发生的风险。有关 Hcy 与甲亢间关系的报道较少且研究结果也不完全一致,Colleran 等^[8]对 21 例 Graves 病患者的血清 Hcy 水平进行测定,结果表明游离甲状腺素(free thyroxine, FT₄)与 Hcy 水平和甲基丙二酸呈正相关,提示甲亢可能与叶酸和维生素 B₁₂ 缺乏有关,这种缺乏可能导致临床上的 HHcy。同时甲亢可引起 Hcy 的代谢改变,他巴唑

(methimazole)具有降低血清 Hcy 水平的作用。也有研究者得出不一致的结论,Orzechowska-Pawilojc 等^[9]对 30 例甲亢患者治疗前后的血浆 Hcy、叶酸、TSH、FT₄ 和游离三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, FT₃)水平进行测定,结果表明,甲亢患者血浆总 Hcy(total homocysteine, tHcy)水平低于对照组,叶酸水平较高,随着抗甲状腺药物的治疗,血浆 tHcy 水平明显升高,叶酸水平逐渐下降,并且甲亢组中的单变量分析结果表明,血浆 tHcy 水平与 FT₃ 水平呈负相关。Nedrebø 等^[10]对 112 例甲亢患者治疗前后的血浆 tHcy、叶酸、维生素 B₁₂ 和核黄素的水平进行测定,结果表明,甲亢患者的血浆 tHcy 水平降低,且与叶酸、维生素 B₁₂ 和核黄素呈负相关,与血清肌酐和年龄呈正相关。随着抗甲状腺药物的治疗,tHcy 逐渐上升,叶酸、维生素 B₁₂ 和核黄素水平明显降低。从以上研究结果可以看出,甲亢与 Hcy 水平的关系并没有统一结论,还需进行大量的前瞻性研究。

2.2 Hcy 与甲减

临床甲减常伴血清 Hcy 水平显著升高已得到国内外研究者的认可。肾小球滤过率降低和尿排泄量减少被认为是临床甲减 Hcy 水平升高的主要决定因素^[11]。关键酶(如 MTHFR)和辅因子(如维生素 B₆ 和维生素 B₁₂)的活性降低也可解释甲减患者的 Hcy 升高^[12]。Zhou 等^[11]进行的 Meta 分析结果表明,Hcy 水平与甲减的严重程度相关,左甲状腺素钠片治疗有助于降低甲减患者的 Hcy 水平。Ozkan 等^[13]观察了 30 只 200~250 g 白鼠的甲状腺功能、血浆 Hcy 水平、维生素 B₁₂、叶酸和脂质水平,将白鼠分为甲减、甲亢和正常 3 组,结果发现,甲减组白鼠血浆 tHcy 水平明显高于正常组和甲亢组,这说明血浆 tHcy 水平与甲状腺激素呈正相关,但仍不能明确血浆 tHcy 水平与叶酸和维生素 B₁₂ 之间的关系。Gołyński 等^[14]对 10 只健康犬和 19 只甲减犬的血清 tHcy、叶酸、血清总 T₄ 和 FT₄ 水平进行测定,结果显示,与健康犬相比,甲减犬的 tHcy 水平升高,叶酸水平降低,甲减犬的 tHcy 与叶酸和 FT₄ 水平呈负相关。Ziaee 等^[15]将 60 例甲减患者分为两组,并进行了双盲研究,A 组口服左甲状腺素钠片(100~450 mg/d),B 组口服左甲状腺素钠片(100~450 mg/d)与叶酸(1 mg/d),连续观察 2 个月并测定两组治疗前后的 Hcy 水平,结果

发现,左甲状腺素钠片可以降低患者的血清 Hcy 水平,联合叶酸治疗降低血清 Hcy 水平的效果更为显著。Kutluturk 等^[16]测定了 54 例未经治疗的甲减患者的血清 TSH、FT₄、Hcy、叶酸和维生素 B₁₂ 水平,结果显示,甲减患者的 Hcy 水平高于健康者,随着甲状腺功能恢复正常,Hcy 和叶酸水平也逐渐恢复正常。其他研究也得出了相似或相同的结论^[11,17-18]。Hcy 是心血管疾病的独立危险因素^[3-4,19],而甲减患者伴有 HHcy 对于临床心血管疾病的发生具有重要的预测价值。

2.3 Hcy 与慢性淋巴细胞性甲状腺炎(chronic lymphocytic thyroiditis, CLT)

CLT 又称桥本甲状腺炎(hashimoto thyroiditis, HT),是常见的甲状腺自身免疫性疾病。慢性炎症可导致氧化应激的发生与发展,从而消耗抗氧化物和氧化敏感物质(包括 B 族维生素和叶酸)产生 HHcy^[20]。研究结果表明,Hcy 和免疫炎症激活间可能存在双向联系,其中免疫炎症激活可能导致 Hcy 水平升高,Hcy 可通过增强单核细胞对动脉壁的趋化性以及诱导多种细胞因子和促炎介质的转录起到促炎分子的作用^[21]。Cicone 等^[20]根据抗甲状腺抗体水平和炎性浸润程度将 121 例术后急性甲减患者分为 HT 组(26 例)和非 HT 组(95 例),检测患者的血清 Hcy、TSH、FT₃、FT₄、总胆固醇、肌酐和维生素 B₁₂ 水平等指标,结果表明,伴有 HT 患者的 Hcy 水平显著高于无 HT 的患者;血清 TSH 与 Hcy 水平无显著相关性,HT 相关的免疫炎症状态可能导致了 Hcy 水平升高,甲减患者 Hcy 水平的升高可能主要由先前存在的免疫炎症状态所决定。Wang 等^[22]对 190 例抗甲状腺球蛋白抗体(anti-thyroglobulin antibodies, TgAb)和甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibodies, TPOAb)阳性患者的 Hcy、TSH、维生素 B₁₂ 和叶酸水平进行测定,结果显示,TPOAb 或 TgAb 阳性患者的 Hcy 水平较正常对照组显著升高,TPOAb 或 TgAb 阳性患者的 Hcy 水平与 TSH、维生素 B₁₂ 和叶酸水平无显著相关性。另有研究结果显示,CLT 和亚临床甲减患者的 TPOAb 和 Hcy 同时升高提示可能存在隐匿性冠心病^[23]。明确 CLT 和 HHcy 血症之间的关系可能有助于评估此类患者心血管疾病的风险。然而国内有学者认为,甲状腺功能正常且未经治疗的 HT 患者体内的 Hcy 并没有增加。官娜

等^[24]对 37 例经左甲状腺素钠片治疗后甲状腺功能正常的 HT 患者(治疗组)、25 例没有经过治疗的 HT 患者(未治疗组)和 50 名健康人(健康对照组)的 Hcy、TSH 和 FT₄ 水平进行测定,结果显示,治疗组的 Hcy 水平显著低于健康对照组,未治疗组与健康对照组之间并没有显著差异,但该研究的主要缺点是病例组样本太少,并不能得出非常准确的结论。对于甲状腺功能正常的 HT 患者与 Hcy 的关系需大样本研究进一步证实。

2.4 Hcy 与甲状腺癌及甲状腺结节

肿瘤发生时,由于肿瘤组织增殖代谢较快,导致体内的叶酸和维生素 B₁₂ 相对不足,其缺乏或基因突变均可导致 Hcy 代谢和清除障碍,引起 HHcy。*MTHFR* 基因的多态性可增加甲状腺癌的发病风险,同时参与叶酸代谢的 *MTHFR* 677C→T 纯合子等位基因变异可引起 DNA 链的缺失和断裂,造成 DNA 甲基化缺陷,使 Hcy 水平升高。Ozdemir 等^[25]对 60 例 DTC 患者进行 DNA 测序分析,结果发现,DNA 甲基化可导致甲状腺癌发病风险增加。其中 *MTFHR* 基因在 DNA 甲基化中扮演重要角色,其突变可导致 Hcy 水平升高。Fard-Esfahani 等^[26]利用 PCR 方法对 154 例 DTC 患者和 198 名健康者进行基因分型并与对照组 677C→T 等位基因突变的频率进行多元回归风险评估分析,结果表明,参与叶酸代谢的 *MTHFR* 可影响 DNA 甲基化,导致 Hcy 水平升高。近年来,随着体检意识的增强,甲状腺结节的检出率逐渐提高,及时就诊率也随之提高,但甲状腺结节与 Hcy 关系的相关报道较少。邱秀萍和张志承^[27]对 250 例甲状腺结节患者和 250 名健康者的 Hcy 和血糖进行测定,两组 Hcy 的比较采用两样本 *t* 检验,同时将甲状腺结节设为因变量,以性别、血糖和 Hcy 等作为自变量,进行非条件多因素 Logistic 回归分析,结果显示,两组 Hcy 的差异有统计学意义($P < 0.05$),甲状腺结节与 Hcy 呈正相关,Hcy 是甲状腺结节的危险因素,可以作为甲状腺结节监测和筛查的一个重要指标。在临床工作中,如发现 Hcy 明显升高需注意排查甲状腺结节,其具体机制还需进一步研究。

3 Hcy 与其他疾病

血清 Hcy 水平的变化也与其他多种疾病的发生发展相关。血清 Hcy 水平是心脑血管疾病的独

立危险因素, Drewes 等^[28] 研究结果显示, HHcy 组冠心病的发病率比低水平 Hcy 组高 1.8 倍, 当 Hcy>95%CI(1.2~2.5)时, 发生冠状动脉粥样硬化的概率增加 2.5 倍。HHcy 与颈动脉狭窄密切相关, 而颈动脉狭窄和血栓形成是脑卒中发生的主要危险因素。Hcy 水平升高可导致记忆和非文字记忆、视空间技能和信息处理速度等多个认知领域受到损害, Hcy 水平与认知功能呈负相关。HHcy 是糖尿病大血管和微血管病变患者致死、致残的重要原因。此外, Hcy 与血栓性疾病、风湿性疾病、肾脏疾病和肿瘤等的相关性也有研究报道^[29-30]。

4 小结与展望

甲状腺疾病的发生发展过程中多有血清 Hcy 的变化, 甲减患者血清 Hcy 水平升高已得到研究者的普遍认可, Hcy 升高可能增加甲状腺癌及甲状腺结节的发病风险, 但 Hcy 水平与 CLT 及甲亢间的关系尚不完全明确, 有关 Hcy 参与甲状腺疾病发生发展的分子生物学机制尚需更多的基础与临床研究进一步证实。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 秦锐锐负责查阅文献及综述的撰写; 崔雅丽、晋建华负责综述的审核及指导。

参 考 文 献

- [1] Catena C, Colussi G, Nait F, et al. Elevated Homocysteine Levels are Associated with the Metabolic Syndrome and Cardiovascular Events in Hypertensive Patients[J]. *Am J Hypertens*, 2015, 28(7): 943-950. DOI: 10.1093/ajh/hpu248.
- [2] Shah H, Jan MU, Altaf A, et al. Correlation of hyperhomocysteinemia with coronary artery disease in absence of conventional risk factors among young adults[J]. *J Saudi Heart Assoc*, 2018, 30(4): 305-310. DOI: 10.1016/j.jsha.2018.04.002.
- [3] Schaffer A, Verdoia M, Cassetti E, et al. Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective cohort study[J]. *Thromb Res*, 2014, 134(2): 288-293. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.05.025.
- [4] Baszczuk A, Koczyński Z. Hyperhomocysteinemia in patients with cardiovascular disease[J/OL]. *Postepy Hig Med Dosw*, 2014, 68: 579-589[2019-01-06]. <https://phmd.pl/resources/html/article/details?id=55773&language=en>. DOI: 10.5604/17322693.1102340.
- [5] Surmiak P, Baumert M, Walencka Z, et al. Homocysteine remethylation pathway in neonates with congenital heart disease and neural tube defects[J]. *Ann Acad Med Siles*, 2018, 72: 134-140. DOI: 10.18794/aams/77014.
- [6] 张汉卿, 闫福岭. 同型半胱氨酸水平与缺血性脑卒中的相关性研究[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2019, 38(1): 77-80. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2019.01.016.
Zhang HQ, Yan FL. Relation of plasma homocysteine levels and ischemic stroke[J]. *J Southeast Univ (Med Sci Ed)*, 2019, 38(1): 77-80. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6264.2019.01.016.
- [7] Jiang B, Chen YM, Yao GE, et al. Effects of differences in serum total homocysteine, folate, and vitamin B12 on cognitive impairment in stroke patients[J/OL]. *BMC Neurol*, 2014, 14: 217[2019-01-06]. <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12883-014-0217-9>. DOI: 10.1186/s12883-014-0217-9.
- [8] Colleran KM, Romero LA, Upton DA, et al. Methimazole-induced hypothyroidism paradoxically decreases homocysteine [J]. *Metabolism*, 2005, 54(4): 460-465. DOI: 10.1016/j.metabol.2004.10.013.
- [9] Orzechowska-Pawilojc A, Siekierska-Hellmann M, Syrenicz A, et al. Homocysteine, folate, and cobalamin levels in hyperthyroid women before and after treatment[J]. *Endokrynol Pol*, 2009, 60(6): 443-448. DOI: 10.1507/endocrj.K06-112.
- [10] Nedrebø BG, Hustad S, Schneede J, et al. Homocysteine and its relation to B-vitamins in Graves' disease before and after treatment: effect modification by smoking[J]. *J Intern Med*, 2003, 254(5): 504-512. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2003.01222.x.
- [11] Zhou YD, Chen YF, Cao XQ, et al. Association between plasma homocysteine status and hypothyroidism: a meta-analysis[J/OL]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(11): 4544-4553[2019-01-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25550985/>.
- [12] Avila MA, Berasain C, Prieto J, et al. Influence of Impaired Liver Methionine Metabolism on the Development of Vascular Disease and Inflammation[J]. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents*, 2005, 3(3): 267-281. DOI: 10.2174/1568016054368197.
- [13] Ozkan Y, Dönder E, Güney H, et al. Changes in plasma homocysteine levels of rats with experimentally induced hypothyroidism and hyperthyroidism[J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2005, 26(5): 536-540.
- [14] Gołyński M, Lutnicki K, Krumrych W, et al. Relationship between Total Homocysteine, Folic Acid, and Thyroid Hormones in Hypothyroid Dogs[J]. *J Vet Intern Med*, 2017, 31(5): 1403-1405. DOI: 10.1111/jvim.14804.
- [15] Ziaee A, Tehrani NH, Hosseinkhani Z, et al. Effects of folic acid plus levothyroxine on serum homocysteine level in hypothyroidism[J]. *Caspian J Intern Med*, 2012, 3(2): 417-420.
- [16] Kutluturk F, Yuce S, Tasliyurt T, et al. Changes in metabolic and cardiovascular risk factors before and after treatment in overt hypothyroidism[J]. *Med Glas*, 2013, 10(2): 348-353.
- [17] Dong XJ, Yao Z, Hu YJ, et al. Potential harmful correlation

- between homocysteine and low-density lipoprotein cholesterol in patients with hypothyroidism[J]. *Medicine*, 2016, 95(29): e4291. DOI: [10.1097/MD.0000000000004291](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004291).
- [18] 陈燕勤. 甲状腺功能异常患者同型半胱氨酸和半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 水平检测的临床意义[J]. *中国卫生检验杂志*, 2016, 26(7): 986-988.
Chen YQ. The clinical value of serum homocysteine and cystatin C levels for patients with thyroid dysfunction[J]. *Chin J Health Lab Technol*, 2016, 26(7): 986-988.
- [19] 韦怡春, 黄朝发, 李菊香. 同型半胱氨酸与心房颤动的研究进展[J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(6): 550-552. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.06.021](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.06.021).
Wei YC, Huang ZF, Li JX. Research progress on the correlation between homocysteine and atrial fibrillation[J]. *Chin J Cardiol*, 2017, 45(6): 550-552. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.06.021](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.06.021).
- [20] Cicone F, Santaguida MG, My G, et al. Hyperhomocysteinemia in acute iatrogenic hypothyroidism: the relevance of thyroid autoimmunity[J]. *J Endocrinol Invest*, 2018, 41(7): 831-837. DOI: [10.1007/s40618-017-0811-y](https://doi.org/10.1007/s40618-017-0811-y).
- [21] Lazzerini PE, Capocchi PL, Selvi E, et al. Hyperhomocysteinemia, inflammation and autoimmunity[J]. *Autoimmun Rev*, 2007, 6(7): 503-509. DOI: [10.1016/j.autrev.2007.03.008](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2007.03.008).
- [22] Wang YP, Lin HP, Chen HM, et al. Hemoglobin, iron, and vitamin B12 deficiencies and high blood homocysteine levels in patients with anti-thyroid autoantibodies[J]. *J Formos Med Assoc*, 2014, 113(3): 155-160. DOI: [10.1016/j.jfma.2012.04.003](https://doi.org/10.1016/j.jfma.2012.04.003).
- [23] Carbotta G, Tartaglia F, Giuliani A, et al. Cardiovascular risk in chronic autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism patients. A cluster analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 230: 115-119. DOI: [10.1016/j.ijcard.2016.12.066](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.066).
- [24] 官娜, 吕秀波, 王丽红. 自身免疫性甲状腺炎经左旋甲状腺素干预后血清同型半胱氨酸表达水平[J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19(2): 228-229.
Guan N, Lyu XB, Wang LH. Level of serum homocysteine expression in autoimmune thyroiditis after intervention with levothyroxine[J]. *Chin J Lab Diagn*, 2015, 19(2): 228-229.
- [25] Ozdemir S, Silan F, Hasbek Z, et al. Increased T-Allele Frequency of 677 C>T Polymorphism in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene in Differentiated Thyroid Carcinoma[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2012, 16(7): 780-784. DOI: [10.1089/gtmb.2011.0347](https://doi.org/10.1089/gtmb.2011.0347).
- [26] Fard-Esfahani P, Fard-Esfahani A, Saidi P, et al. An increased risk of differentiated thyroid carcinoma in Iran with the 677C→T homozygous polymorphism in the *MTHFR Gene*[J]. *Cancer Epidemiol*, 2011, 35(1): 56-58. DOI: [10.1016/j.canep.2010.10.001](https://doi.org/10.1016/j.canep.2010.10.001).
- [27] 邱秀萍, 张志承. 同型半胱氨酸与甲状腺结节关系的临床分析[J]. *福建医药杂志*, 2018, 40(2): 81-83.
Qiu XP, Zhang ZC. Clinical analysis of the relationship between homocysteine and thyroid nodules[J]. *Fujian Med J*, 2018, 40(2): 81-83.
- [28] Drewes YM, Poortvliet RKE, Blom JW, et al. Homocysteine Levels and Treatment Effect in the Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2014, 62(2): 213-221. DOI: [10.1111/jgs.12660](https://doi.org/10.1111/jgs.12660).
- [29] Qin XH, Huo Y. H-Type hypertension, stroke and diabetes in China: Opportunities for primary prevention[J]. *J Diabetes*, 2016, 8(1): 38-40. DOI: [10.1111/1753-0407.12333](https://doi.org/10.1111/1753-0407.12333).
- [30] 董源. 高同型半胱氨酸血症与慢性肾脏病的相关性研究[J]. *中国实用医刊*, 2017, 44(3): 5-8. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2017.03.002](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2017.03.002).
Dong Y. Correlation study between hyperhomocysteinemia and chronic kidney disease[J]. *Chin J Pract Med*, 2017, 44(3): 5-8. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2017.03.002](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2017.03.002).

(收稿日期: 2019-01-07)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

郑重声明

近期发现有单位盗用我刊名义, 在社会上征集稿件、征收版面费, 造成了极其恶劣的影响, 严重地损害了我刊声誉。在此, 我刊编辑部严重声明, 我们未委托任何单位、公司及网站办理网上投稿、组稿及其相关业务。请广大读者、作者提高警惕, 以免上当受骗。我刊网站(www.ijrmnm.com)可在线投稿、查询、审稿、退稿等, 欢迎广大读者、作者登录并进行相关浏览和投稿。

联系电话: 022-87890607

联系邮箱: gjfh2006@sina.com

本刊编辑部