

· 循证医学 ·

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.12.024

MTHFR 基因 C677T 多态性与亚洲人群 偏头痛易感性的 meta 分析

王敏^{1,2},程小彬^{1,2},李晶^{1,2},李刚^{1,2△}

(1.湖北省中医院重症医学科,武汉 430061;2.湖北省中医药研究院,武汉 430074)

[摘要] **目的** 探讨亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态性与亚洲人群偏头痛(包括先兆偏头痛和无先兆偏头痛)易感性之间的关系。**方法** 全面检索 PubMed、Embase、中国知网(CNKI)、万方、维普等数据库筛选关于 C677T 多态性与偏头痛易感性相关的病例-对照研究。采用 Stata14.0 软件进行 meta 分析,并进行偏头痛类型亚组分析。**结果** 最终纳入文献 11 篇,包含试验组 1 341 例和对照组 1 563 例。meta 分析结果显示,C677T 各基因型与亚洲人群偏头痛易感性之间存在明显相关性(T vs. C,OR = 1.67,95%CI:1.19~2.35,P < 0.01;TT vs. CC,OR = 2.31,95%CI:1.33~4.02,P < 0.01;CT vs. CC,OR = 1.56,95%CI:1.06~2.31,P = 0.02;CT+TT vs. CC,OR = 1.77,95%CI:1.16~2.72,P < 0.01;TT vs. CT+CC,OR = 1.92,95%CI:1.16~3.19,P < 0.01),各基因型与先兆偏头痛易感性有关,与无先兆偏头痛的发病风险不存在关联。**结论** 在亚洲人群中,MTHFR 基因 C677T 多态性可能是偏头痛总体人群及先兆偏头痛人群发病的风险因素。

[关键词] 偏头痛;亚甲基四氢叶酸还原酶基因;C677T;多态性;meta 分析**[中图分类号]** R747.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)12-1998-05

MTHFR gene C677T polymorphism and migraine susceptibility among Asian populations: a meta analysis

WANG Min^{1,2},CHENG Xiaobin^{1,2},LI Jing^{1,2},LI Gang^{1,2△}

(1. Department of Intensive Care Medicine, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430061 China; 2. Hubei Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430074 China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene C677T polymorphism and migraine (including migraine with aura and migraine without aura) susceptibility among Asian populations. **Methods** The case control studies on the correlation between C677T polymorphism and migraine susceptibility were screened from the databases of PubMed, Embase, CNKI, Wanfang and VIP. The meta analysis was performed by using the Stata 12.0 software, moreover the subtype analysis of migraine was performed. **Results** A total of 11 papers were included, involving 1 341 cases in the experiment group and 1563 cases in the control group. The meta analysis results indicated that there was obvious correlation between C677T genotypes and migraine susceptibility in Asia populations(T vs. C, OR = 1.67, 95%CI: 1.19-2.35, P < 0.01; TT vs. CC, OR = 2.31, 95%CI: 1.33-4.02, P < 0.01; CT vs. CC, OR = 1.56, 95%CI: 1.06-2.31, P = 0.02; CT+TT vs. CC, OR = 1.77, 95%CI: 1.16-2.72, P < 0.01; TT vs. CT+CC, OR = 1.92, 95%CI: 1.16-3.19, P < 0.01), the various genotypes were related with the susceptibility of migraine with aura and had no relation with the onset risk of migraine without aura. **Conclusion** MTHFR gene C677T polymorphism may be the risk factors of onset in the total populations of migraine and the populations of migraine with aura.

[Key words] migraine; methylenetetrahydrofolate reductase gene; C677T; polymorphism; meta analysis

偏头痛是一种常见且复杂的神经血管疾病,主要分为先兆偏头痛(MA)和无先兆偏头痛(MO)^[1],其中 MO 约占 70%^[2]。2015 年全球疾病负担研究显

示,偏头痛是 50 岁以下残疾的第三大原因,给家庭和社会带来了沉重的负担^[3]。遗传因素和环境因素可能在偏头痛的发病机制中发挥重要作用^[4]。研究表

明,如果父母中有一方患有偏头痛,孩子患偏头痛的概率为 40%;如果父母双方均有偏头痛,那么孩子患偏头痛的概率高达 75%^[5]。

亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)是叶酸代谢中的关键酶,MTHFR 基因的遗传多态性可能导致酶活性的降低及血浆同型半胱氨酸水平增加^[6]。高同型半胱氨酸血症与血栓形成,动脉疾病和脑卒中的易感性相关,并通过硬脑膜和脑动脉引发偏头痛。因此,MTHFR 基因 C677T 多态性可能是偏头痛的危险因素^[7],但目前研究结果尚存在争议。基于此,本文开展此项 meta 分析,进一步评估 MTHFR 基因 C677T 和亚洲人群偏头痛易感性的关系,以期为偏头痛治疗、发展和反应的风险评估提供临床指标。

1 资料与方法

1.1 资料检索

全面检索 PubMed、Embase、中国知网(CNKI)、万方,维普等数据库,以“偏头痛”AND“亚甲基四氢叶酸还原酶”AND“基因多态性”为中文检索策略,以“(MTHFR” OR “methylenetetrahydrofolate reductase”) AND migraine AND (“polymorphism” OR “genotype”)为英文检索策略,检索日期截止 2019 年 6 月 30 日。语言限制为中、英文。同时手工检索所获文献的参考文献,以获取可能的合格研究。

1.2 研究文献的纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准

(1)关于 MTHFR 基因 C677T 多态性与偏头痛易感性关系的病例对照研究;(2)统一的偏头痛诊断标准;(3)各研究的设计和试验方法相似;(4)包含完整的等位基因频率或基因型数据,并可计算 OR 及 95%CI。

1.2.2 排除标准

(1)重复发表,信息少及数据不完整的文献;(2)摘要、综述、meta 分析、病例报告、评论类文献;(3)动物模型的研究;(4)亚洲人群以外的研究。

1.3 数据提取

由两名研究者根据纳入与排除标准独立进行资料提取。如遇分歧则通过讨论或征询第三方意见解决。资料提取内容包括纳入文献的第一作者姓名,发表年限,国家,研究对象来源,基因研究方法,偏头痛组(包括 MA 组和 MO 组)和对照组的样本量,等位基因及基因型分布,对照组哈迪-温伯格平衡(HWE)等。

1.4 统计学处理

采用 STATA14.0 软件进行 meta 分析。采用比值比(OR)和 95%置信区间(95%CI)评价基因多态性与偏头痛相关性程度。对纳入研究的对照组基因型进行 HWE 检验,若 $P \leq 0.05$,则对照组基因型不符合 HWE^[8]。分别计算 5 种基因模型:等位基因(T vs. C),纯合子(TT vs. CC),杂合子(CT vs. CC),

显性(CT+TT vs. CC)和隐性(TT vs. CT+CC)模型。采用 Cochrane Q 值检验各研究间的异质性,对有统计学异质性($P < 0.10, I^2 > 50\%$)的各研究结果采用随机效应模型进行 meta 分析,反之,采用固定效应模型。以 Egger 和 Begg 检验来评价可能存在的偏倚风险。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检获取文献 170 篇,排除不符合纳入标准文献 159 篇,最终纳入文献 11 篇^[9-19],包含试验组 1 341 例和对照组 1 563 例,其中英文文献 10 篇,中文文献 1 篇。文献筛选流程及结果见图 1。

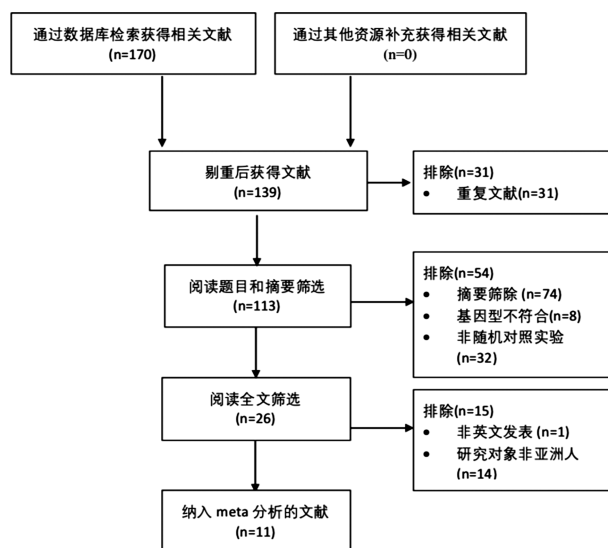


图 1 文献纳入筛选流程

2.2 纳入研究的基本特征

纳入的研究中研究对象均来自亚洲国家。11 篇文献均研究了 C677T 与偏头痛易感性的关系,其中 3 篇文献对照组的基因型不符合 HWE 平衡。有 8 篇文献分别研究了 C677T 与 MA、MO 易感性的关系,其中 1 篇文献对照组的基因型不符合 HWE 平衡。各纳入研究的基本特征见表 1。

2.3 meta 分析结果

异质性检验显示各研究间存在异质性,故使用随机效应模型。对总体人群进行 meta 分析显示 C677T 各基因型与偏头痛易感性之间存在明显相关性(T vs. C, OR = 1.67, 95%CI: 1.19~2.35, $P < 0.01$; TT vs. CC, OR = 2.31, 95%CI: 1.33~4.02, $P < 0.01$; CT vs. CC, OR = 1.56, 95%CI: 1.06~2.31, $P = 0.02$; CT+TT vs. CC, OR = 1.77, 95%CI: 1.16~2.72, $P < 0.01$; TT vs. CT+CC, OR = 1.92, 95%CI: 1.16~3.19, $P < 0.01$),剔除 3 篇不符合 HWE 平衡文献后,分析结果稳定。

对 MA 人群进行 meta 分析显示 C677T T 等位基因,TT 基因型及隐性基因型与 MA 易感性相关(T vs. C, OR = 1.91, 95%CI: 1.02~3.55, $P = 0.04$; TT

vs. CC, $OR = 3.31, 95\%CI: 1.20 \sim 9.13, P = 0.02$; CT vs. CC, $OR = 1.82, 95\%CI: 0.97 \sim 3.42, P = 0.06$; CT+TT vs. CC, $OR = 2.09, 95\%CI: 0.99 \sim 4.38, P = 0.51$; TT vs. CT+CC, $OR = 2.58, 95\%CI: 1.15 \sim 5.83, P = 0.02$ 。剔除 1 篇不符合 HWE 平衡文献后,各基因型与先兆偏头痛易感性之间均呈现相关性(T vs. C, $OR = 2.08, 95\%CI: 1.05 \sim 4.13, P = 0.04$; TT vs. CC, $OR = 3.36, 95\%CI: 1.10 \sim 10.25, P = 0.03$; CT vs. CC, $OR = 2.03, 95\%CI: 1.10 \sim 4.05, P = 0.04$; CT+TT vs. CC, $OR = 2.35, 95\%CI: 1.03 \sim 5.14, P = 0.04$; TT vs. CT+CC, $OR = 2.54, 95\%CI: 1.05 \sim 6.18, P = 0.04$)。

对 MO 人群进行 meta 分析显示仅 C677T T 等位基因与 MO 易感性之间存在相关性(T vs. C, $OR = 1.67, 95\%CI: 1.02 \sim 2.73, P = 0.04$; TT vs. CC, $OR = 2.31, 95\%CI: 0.97 \sim 5.50, P = 0.06$; CT vs. CC, $OR = 1.62, 95\%CI: 0.93 \sim 2.83, P = 0.09$;

CT+TT vs. CC, $OR = 1.80, 95\%CI: 0.98 \sim 3.31, P = 0.06$; TT vs. CT+CC, $OR = 1.89, 95\%CI: 0.94 \sim 3.81, P = 0.07$)。剔除 1 篇不符合 HWE 平衡文献后,结果显示各基因型与 MO 易感性之间不存在关联(T vs. C, $OR = 1.66, 95\%CI: 0.94 \sim 2.93, P = 0.08$; TT vs. CC, $OR = 1.90, 95\%CI: 0.78 \sim 4.65, P = 0.16$; CT vs. CC, $OR = 1.62, 95\%CI: 0.85 \sim 3.08, P = 0.14$; CT+TT vs. CC, $OR = 1.79, 95\%CI: 0.88 \sim 3.61, P = 0.11$; TT vs. CT+CC, $OR = 1.61, 95\%CI: 0.79 \sim 3.27, P = 0.19$)。

2.4 发表偏倚

表 2 显示, Egger 线性回归检验的 $P > 0.05$, 未观察到显著的发表偏倚。此外, Begg 漏斗图未显示出明显的不对称。采用逐一剔除的方法进行敏感性分析。在 5 种基因模型中分别进行逐一剔除分析, 结果发现总效应量在剔除前后均未发生明显改变。

表 1 纳入研究的基本特征

作者	时间	国家	各研究组样本量(人)				对照组来源	基因检测方法	女性比例 (试验/对照)
			偏头痛	MA	MO	对照组			
KOWA 等 ^[9]	2000	日本	74	22	52	261	PB	PCR-RFLP	78/67
KARA 等 ^[10]	2003	土耳其	93	23	70	136	HB	PCR	95.1/88.2
BOKHARI 等 ^[11]	2010	巴基斯坦	27	—	—	32	HB	PCR	—
JOSHI 等 ^[12]	2009	印度	150	67	83	150	PB	PCR	66.7/66.7
ISHII 等 ^[13]	2012	日本	91	24	67	119	PB	PCR	78/74
王晓丽等 ^[14]	2011	中国	182	—	—	103	PB	PCR	57.7/61.2
BAHADIR 等 ^[15]	2013	土耳其	150	78	72	150	PB	PCR-RFLP	84/60.8
AN 等 ^[16]	2013	中国	151	21	130	137	PB	PCR	82.8/—
GULLUOGLU 等 ^[17]	2015	土耳其	100	50	50	100	HB	PCR	76/72
KAUR 等 ^[18]	2018	印度	100	23	77	100	PB	PCR-RFLP	72/62
SALEHI 等 ^[19]	2018	伊朗	223	—	—	275	HB	PCR	—

—:文中未提及;HB,来源医院;PB,来源社区。

表 2 MTHFR 基因 C677T 多态性与偏头痛发病风险相关性的敏感性分析及亚组分析结果

偏头痛类型	基因型	亚组	纳入文献	meta 分析结果			Egger
				OR	95%CI	P	
偏头痛	T vs. C	Overall	[11]	1.67	1.19~2.35	<0.01	0.21
		HWE-Yes	[8]	1.71	1.11~2.65	0.02	
	TT vs. CC	Overall	[11]	2.31	1.33~4.02	<0.01	0.39
		HWE-Yes	[8]	2.29	1.15~4.53	0.02	
	CT vs. CC	Overall	[11]	1.56	1.06~2.31	0.02	0.28
		HWE-Yes	[8]	1.61	0.99~2.62	0.05	
CT+TT vs. CC	Overall	[11]	1.77	1.16~2.72	<0.01	0.27	
	HWE-Yes	[8]	1.82	1.05~3.13	0.03		
TT vs. CT+CC	Overall	[11]	1.95	1.28~2.95	<0.01	0.45	

续表 2 MTHFR 基因 C677T 多态性与偏头痛发病风险相关性的敏感性分析及亚组分析结果

偏头痛类型	基因型	亚组	纳入文献	meta 分析结果			Egger
				OR	95%CI	P	
MA	T vs. C	HWE-Yes	[8]	1.92	1.16~3.19	0.01	0.56
		Overall	[8]	1.91	1.02~3.55	0.04	
	TT vs. CC	HWE-Yes	[7]	2.08	1.05~4.13	0.04	0.82
		Overall	[8]	3.31	1.20~9.13	0.02	
	CT vs. CC	HWE-Yes	[7]	3.36	1.10~10.25	0.03	0.66
		Overall	[8]	1.82	0.97~3.42	0.06	
	CT+TT vs. CC	HWE-Yes	[7]	2.03	1.10~4.05	0.04	0.66
		Overall	[8]	2.09	0.99~4.38	0.05	
TT vs. CT+CC	HWE-Yes	[7]	2.35	1.03~5.14	0.04	0.80	
	Overall	[8]	2.58	1.15~5.83	0.02		
MO	T vs. C	HWE-Yes	[7]	2.54	1.05~6.18	0.04	0.16
		Overall	[8]	1.67	1.02~2.73	0.04	
	TT vs. CC	HWE-Yes	[7]	1.66	0.94~2.93	0.08	0.42
		Overall	[8]	2.31	0.97~5.50	0.06	
	CT vs. CC	HWE-Yes	[7]	1.90	0.78~4.65	0.16	0.34
		Overall	[8]	1.62	0.93~2.83	0.09	
	CT+TT vs. CC	HWE-Yes	[7]	1.62	0.85~3.08	0.14	0.25
		Overall	[8]	1.80	0.98~3.31	0.06	
TT vs. CT+CC	HWE-Yes	[7]	1.79	0.88~3.61	0.11	0.57	
	Overall	[8]	1.89	0.94~3.81	0.07		
		HWE-Yes	[7]	1.61	0.79~3.27	0.19	

3 讨 论

MTHFR 是甲硫氨酸-叶酸代谢中关键的酶,可以使 5,10-亚甲基四氢叶酸还原为 5-甲基四氢叶酸。MTHFR 基因 C677T 多态性,尤其是 TT 基因型会使体内叶酸水平降低及同型半胱氨酸水平升高,导致高同型半胱氨酸血症^[10],由高同型半胱氨酸血症引起的内皮损伤可以激活三叉神经纤维,导致脑膜中的炎症作用和脑血管的扩张,从而增加偏头痛易感性,尤其是在 MA 人群中。有研究表明 MA 患者血浆同型半胱氨酸水平较正常人增高^[20]。在本研究中剔除不符合 HWE 平衡的研究后发现,亚洲人群 C677T 的各基因型均与 MA 易感性相关。SCHER 等^[21]报道 TT 基因型为与 MA 有关。AZIMOVA 等^[22]报道,MA 在 T 等位基因携带者中更为普遍。与本 meta 分析结果一致。

尽管 MO 占偏头痛人群的 70%,但本研究结果表明,C677T 多态性并非 MO 易感性的危险因素。关于 MA 和 MO 是具有共同复杂遗传背景的单一种病的变异还是代表了两种不同的疾病目前存在争议^[23]。有研究报道 MA 患者的血浆同型半胱氨酸水平高于 MO 患者^[24]。而 RUSSELL 等^[25]提出 MO 由遗传和环境因素共同引起,MA 则受遗传因素影响较大。本

meta 分析显示 C677T 基因与 MA 相关性较高,与 MO 易感性无关。可能为之前的争议提供了进一步的证据。这些发现证明了基于遗传因素的个体特异性治疗的重要性^[26]。

关于 C677T 多态性的分析结果存在中度至高度异质性,但敏感性分析表明这些结果是稳定的,并且不受单一研究的显著影响。C677T 多态性在不同国家、同一国家的不同地区、不同种族之间有显著差异^[26-27],可能是各研究间异质性的主要来源。另外,由于实验设计、基因检测方法、实验设备器材的精确度、研究人员的操作方法之间存在差异等因素^[28-29],也是异质性的可能来源之一。

本研究虽然有严格的文献检索及 meta 分析标准,但仍存在一定的局限性:(1)各研究的异质性明显,可能会影响这种研究结论;(2)纳入研究的数量有限,并未覆盖全部亚洲国家,且所有纳入研究中的病例组均来自医院,这可能不足以完全代表亚洲人口的庞大和广泛分布;(3)偏头痛是一种复杂的多因素疾病,受遗传和环境因素的影响。但遗传和环境因素相结合的影响很难被发现,因为研究中缺乏详细准确的个人信息。

综上所述,在亚洲人群中,MFTHR 基因 C667T

多态性可能是偏头痛总体人群及 MA 人群发病的风险因素,与 MO 的发病风险无关。这一结果还需更多大样本量和多中心的研究加以验证。

参考文献

- [1] WESSMAN M, TERWINDT G M, KAUNISTO M A, et al. Migraine: a complex genetic disorder [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(6): 521-532.
- [2] BES A, KUNKEL R, LANCE J W, et al. The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version) [J]. *Cephalalgia*, 2013, 33(9): 629-808.
- [3] STEINER T J, STOVNER L J, VOS T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s [J]. *J Headache Pain*, 2016, 17(1): 104.
- [4] DODICK D W. Migraine [J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1315-1330.
- [5] MACGREGOR E A. Migraine [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(7): 49-64.
- [6] RAINERO I, VACCA A, ROVETA F, et al. Targeting MTHFR for the treatment of migraines [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23(1): 29-37.
- [7] RAINERO I, VACCA A, GOVONE F, et al. Migraine: genetic variants and clinical phenotypes [J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(34): 6207-6221.
- [8] NIWA K, KOSUGI S, SAITO T, et al. A method for Meta-analysis of molecular association studies [J]. *Stat Med*, 2005, 24(9): 1291.
- [9] KOWA H, YASUI K, TAKESHIMA T, et al. The homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine [J]. *Am J Med Genet*, 2000, 96(6): 762-764.
- [10] KARA I, SAZCI A, ERGUL E, et al. Association of the C677T and A1298C polymorphisms in the 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with migraine risk [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2003, 111(1): 84-90.
- [11] BOKHARI F, SHAKOORI T, HASSAN S, et al. Plasma homocysteine in patients of migraine without aura [J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2010, 22(2): 52-55.
- [12] JOSHI G, PRADHAN S, MITTAL B. Role of the ACE ID and MTHFR C677T polymorphisms in genetic susceptibility of migraine in a North Indian population [J]. *J Neurol Sci*, 2009, 277(1/2): 133-137.
- [13] ISHII M, SHIMIZU S, SAKAIRI Y, et al. MAOA, MTHFR, and TNF- β genes polymorphisms and personality traits in the pathogenesis of migraine [J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 363(1/2): 357-366.
- [14] 王晓丽, 代亚美, 关珂, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态性与偏头痛的相关性研究 [J]. *中风与神经疾病*, 2011, 28(3): 208-211.
- [15] BAHADIR A, EROZ R, DIKICI S. Investigation of MTHFR C677T gene polymorphism, biochemical and clinical parameters in Turkish migraine patients: association with allodynia and fatigue [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2013, 33(8): 1055-1063.
- [16] AN X K, LU C X, MA Q L, et al. Association of MTHFR C677T polymorphism with susceptibility to migraine in the Chinese population [J]. *Neurosci Lett*, 2013, 549(1): 78-81.
- [17] GULLUOGLU H, GOKCAY F, DURMAZ A, et al. ACE I/D and MTHFR C677T gene polymorphisms and matrix Metalloproteinase-9 gene expression in migraine patients with and without aura and correlation with cranial magnetic resonance imaging findings: a Case-Control study [J]. *J Neurol Sci Turk*, 2015, 32(2): 348-360.
- [18] KAUR S, ALI A, PANDEY A K, et al. Association of MTHFR gene polymorphisms with migraine in North Indian population [J]. *Neurol Sci*, 2018, 39(4): 691-698.
- [19] MOHADDESEH S, AMIN-BEIDOKHTI M, SAFARPOUR L B, et al. The rs4846049 polymorphism in the 3' UTR region of the MTHFR gene increases the migraine susceptibility in an Iranian population [J]. *J Pain Res*, 2018, 11(2): 145-149.
- [20] LEA R A, OVCHARIC M, SUNDHOLM J, et al. The methylenetetrahydrofolate reductase gene variant C677T influences susceptibility to migraine with aura [J]. *BMC Med*, 2004, 2(1): 3.
- [21] SCHER A I, TERWINDT G M, VERSCHUREN W M, et al. Migraine and MTHFR C677T genotype in a population-based sample [J]. *Ann Neurol*, 2006, 59(2): 372-375.
- [22] AZIMOVA J E, SERGEEV A V, (下转第 2012 页)

- 134-137.
- [3] 黄静茹. 中国积极心理学研究发展现状. 西南石油大学学报(社会科学版)[J]. 2013, 15(2): 78-83.
- [4] 方曙光. 社会政策视阈下失独老人社会生活的重新建构[J]. 社会科学辑刊, 2013(5): 51-56.
- [5] JOSEPH-SHEHU E, NCAMA B. Evidence on health-promoting lifestyle practices and information and communication technologies: scoping review protocol [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(3): e014358.
- [6] 汪向东, 王希林, 马弘. 心理卫生评定量表手册[M]. 北京: 心理卫生杂志社, 1999: 31.
- [7] 汪新亮. 失独家庭心理援助的十条实操[J]. 心理技术与应用, 2013(4): 55-59.
- [8] 常晓希, 张晶, 黄辛倾. 倾诉对苏州市在校大学生心理状态影响的调查[J]. 中国健康心理学杂志, 2010, 18(3): 342-344.
- [9] FOLKMAN S, MOSKOWITZ J. Positive affect and the other side of coping[J]. *Am Psychol*, 2000, 55(6): 647-654.
- [10] ABBAS J, AQEEL M, ABBAS J, et al. The moderating role of social support for marital adjustment, depression, anxiety, and stress: evidence from Pakistani working and nonworking women[J]. *J Affect Disord*, 2019(2): 231-238.
- [11] GAFFEY A E, ARANDA F, BURNS J W, et al. Race, psychosocial vulnerability and social support differences in inner-city women's symptoms of posttraumatic stress disorder[J]. *Anxiety Stress Coping*, 2019, 32(1): 18-31.
- [12] 王广州. 独生子女死亡总量及变化趋势研究[J]. 中国人口学, 2013(1): 56-66.
- [13] KOBAU R, SELIGMAN M E, PETERSON C, et al. Mental health promotion in public health: perspectives and strategies from positive psychology[J]. *Am J Public Health*, 2011, 101(8): e1-9.
- [14] MORTON, DARREN P. Combining lifestyle medicine and positive psychology to improve mental health and emotional well-being[J]. *Am J Lifestyle Med*, 2018, 12(5): 370-374.
- [15] 姚抒予, 张静平. 极心理学视野下促进失独老人心理健康的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(3): 1261-1263.
- [16] 刘祥敏, 张先庚. 失独老人养老现状与研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(7): 3327-3328.

(收稿日期: 2019-12-16 修回日期: 2020-02-26)

(上接第 2002 页)

- KOROBAYNIKOVA L A, et al. Effects of MTHFR gene polymorphism on the clinical and electrophysiological characteristics of migraine[J]. *BMC Neurol*, 2013, 13(1): 103.
- [23] SUTHERLAND H G, ALBURY C L, GRIF-FITHS L R. Advances in genetics of migraine [J]. *J Headache Pain*, 2019, 20(1): 72.
- [24] OTERINO A, TORIELLO M, VALLE N, et al. The relationship between homocysteine and genes of Folate-Related enzymes in migraine patients[J]. *Headache*, 2010, 50(1): 99-108.
- [25] RUSSELL M B, ULRICH V, GERVIL M, et al. Migraine without aura and migraine with aura are distinct disorders. A population-based twin survey [J]. *Headache*, 2002, 42(5): 332-336.
- [26] LIU L J, YU Y P, HE J, et al. Effects of MTHFR C677T and A1298C polymorphisms on migraine susceptibility: a Meta-Analysis of 26 studies[J]. *Headache*, 2019, 59(6): 891-905.
- [27] ZENG J, ZENG Q. Correlations between methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms and venous thromboembolism: a Meta-analysis of 99 genetic association studies [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2019, 26(2): 120-134.
- [28] ANTONAROS F, OLIVUCCI G, CICCHINI E, et al. MTHFR C677T polymorphism analysis: a simple, effective restriction enzyme-based method improving previous protocols [J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(5): e628.
- [29] JIN H F, CHENG H J, CHEN W, et al. An evidence-based approach to globally assess the covariate-dependent effect of the MTHFR single nucleotide polymorphism rs1801133 on blood homocysteine: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Am J Clin Nutr*, 2018, 107(5): 817-825.

(收稿日期: 2019-12-10 修回日期: 2020-02-20)