

MTHFR C667T 基因多态性对汉族肥胖患者高尿酸血症发生风险的影响^{*}

夏丽芳¹, 何倩², 王鑫³, 宋茜茜¹, 张月娥⁴, 李志红^{1△}

(1. 河北省保定市第一中心医院内分泌二科 017000; 2. 河北省蠡县医院内三科 071400; 3. 河北省保定市第一中心医院内分泌科 017000; 4. 河北省保定市第一中心医院康复二科 017000)

[摘要] **目的** 研究亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)C667T 基因多态性对汉族肥胖患者高尿酸血症(HUA)发生风险的影响。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2019 年 8 月保定市第一中心医院收治的 136 例 HUA 患者(HUA 组)及体检中心 150 例健康人群(对照组)作为研究对象,比较两组一般资料、MTHFR C667T 基因型频率及等位基因频率分布,以 logistic 多元回归方程分析影响 HUA 发生的因素,通过分层分析、相对超危险度比(RERI)、归因比(AP)、交互作用指数(S)评价肥胖与 MTHFR C667T 基因多态性对 HUA 的交互作用。**结果** HUA 组 BMI、收缩压、高脂血症患者占比较对照组高($P < 0.05$);HUA 组 TT 基因型频率、T 等位基因频率均较对照组高($P < 0.05$);高 BMI、高收缩压、高脂血症、TT 基因型、T 等位基因是 HUA 发生的危险因素($P < 0.05$);HUA 组 BMI ≥ 28 kg/m² 患者占比高于对照组($P < 0.05$);BMI ≥ 28 kg/m² 时,TT 型基因在组间分布比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);交互作用分析显示,RERI=3.040,AP=0.406,S=4.464。**结论** MTHFR C667T 基因 TT 型纯合子突变携带增加 HUA 的风险,MTHFR C667T 基因多态性、肥胖在 HUA 的发生中存在正向交互作用。

[关键词] 基因多态性;亚甲基四氢叶酸还原酶;肥胖;高尿酸血症;基因

[中图分类号] R58

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)01-0058-05

MTHFR C667T gene polymorphism on the risk of hyperuricemia in Han obese patients^{*}

XIA Lifang¹, HE Qian², WANG Xin³, SONG Qianqian¹, ZHANG Yue'e⁴, LI Zhihong^{1△}

(1. the Second Department of Endocrinology, Baoding First Central Hospital, Baoding, Hebei 017000, China; 2. the Third Department of Internal Medicine, Lixian Hospital, Hebei 071400, China; 3. Department of Endocrinology, Baoding First Central Hospital, Baoding, Hebei 017000, China; 4. the Second Department of Rehabilitation, Baoding First Central Hospital, Baoding, Hebei 017000, China)

[Abstract] **Objective** To study the effect of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C667T gene polymorphism on the risk of hyperuricemia (HUA) in Han obese patients. **Methods** A total of 136 HUA patients (the HUA group) and 150 normal subjects (the control group) from January 2017 to August 2019 in the hospital were enrolled. The general data, MTHFR C667T genotype frequency and allele frequency were compared between the two groups. Logistic multiple regression equation was used to analyze the factors affecting HUA. The interaction between obesity and polymorphism of MTHFR C667T gene on HUA was evaluated by stratified analysis, relative risk ratio (RERI), attribution ratio (AP) and interaction index (S). Interaction with HUA. **Results** The BMI, systolic blood pressure and hyperlipidemia patients in the HUA group were higher than the control group ($P < 0.05$). The TT genotype frequency and T allele frequency in the HUA group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). High BMI, high systolic blood pressure, hyperlipidemia, genotype TT, allele T were risk factors associated with HUA ($P < 0.05$). BMI ≥ 28 kg/m²,

* 基金项目:河北省计划生育委员会专项课题(8776869)。 作者简介:夏丽芳(1981—),主治医师,硕士,主要从事内分泌方面的工作。

△ 通信作者, E-mail: lizhinonglfz@126.com。

the difference of TT genotype distribution between the group of comparison is statistically significant ($P < 0.05$). The interaction analysis showed that $RERI = 3.040$, $AP = 0.406$, $S = 4.464$. **Conclusion** The TT homozygous mutation of MTHFR C667T gene carries the risk of increasing HUA. There is a positive interaction between MTHFR C667T gene polymorphism and obesity in the occurrence of HUA.

[Key words] gene polymorphism; methylenetetrahydrofolate reductase; obesity; hyperuricemia; gene

高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是嘌呤代谢障碍引起的代谢性疾病。调查显示,我国不同地区 HUA 患病率为 5.0%~23.5%,预计在未来 10~20 年, HUA 将成为仅次于糖尿病的第二大内分泌代谢性疾病,因此对 HUA 进行深入研究意义重大^[1]。亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)定位于人类第 1 染色体短臂,是叶酸代谢中一个重要的酶, MTHFR C667T 基因位点突变可降低叶酸代谢关键酶的活性^[2]。赵欣等^[3]报道,叶酸可通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的表达,促进人脂肪间充质干细胞成脂分化,影响肥胖的发生。且一项大型研究^[4]发现,肥胖患者发生 HUA 的概率较高。故推测 MTHFR C667T 基因多态性可能与肥胖患者发生 HUA 有关,但目前关于三者间关系的报道较少。本研究选取 136 例 HUA 患者,研究 MTHFR C667T 基因多态性对肥胖患者 HUA 发生风险的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月至 2019 年 8 月保定市第一中心医院收治的 136 例 HUA 患者(HUA 组)及体检中心 150 例健康人群(对照组)作为研究对象。HUA 组均符合 HUA 的诊断标准^[5]:连续 2 次空腹血尿酸水平检测,男性大于 $420 \mu\text{mol/L}$,女性大于 $360 \mu\text{mol/L}$,且均为汉族人群,相互间不存在血缘关系。排除合并造血系统疾病者,由药物、肿瘤、银屑病、肾脏疾病、肝脏疾病及饮食等因素导致的继发性 HUA 患者,妊娠期患者,合并精神疾病者,近期曾服用降尿酸药物者。本研究获得保定市第一中心医院伦理委员会审核批准,所有患者对本研究均知情同意,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

收集研究对象性别、年龄、体质量指数(BMI)、空腹血糖(GLU)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Cr)等资料。

1.2.2 MTHFR C667T 基因型检测

使用 PCR-芯片杂交法 MTHFR C667T 基因检测试剂盒,按杭州开泰生物技术有限公司血液基因组 DNA 提取试剂盒说明书,提取和纯化 DNA。PCR 扩增,PCR 反应条件:94 °C 5 min,94 °C 25 s,56 °C 25 s,72 °C 25 s,共 35 个循环,最后 72 °C 后延伸 5 min,

杂交显色。反应结束后取出芯片,放入生物芯片识读仪(上海百傲科技有限公司, BE-3.0)中,用 Baio Array Doctor V2.0 软件进行图像扫描与数据分析,输出 MTHFR 3 种基因型:667CC、667CT、667TT。

1.3 观察指标

(1)比较两组年龄、性别、舒张压、饮酒史、吸烟史等一般资料;(2)比较两组 MTHFR C667T 基因型频率及等位基因频率分布;(3)分析影响 HUA 发生的因素;(4)比较两组不同 BMI 患者分布;(5)分析 MTHFR C667T 基因型与肥胖对 HUA 发生风险的交互作用。

1.4 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计学软件处理数据,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;以 logistic 多元回归方程分析影响 HUA 发生的因素,通过分层分析、比较两个独立危险因素的联合效应是否大于单独存在的某个危险因素的效应之和,来评价肥胖与 MTHFR C667T 基因多态性对 HUA 的交互作用,分析时使用相对超危险度比(RERI)、归因比(AP)、交互作用指数(S), $S = (OR_{11} - 1) / (OR_{10} - 1) + (OR_{01} - 1)$, $RERI = OR_{11} - OR_{10} - OR_{01} + 1$; $AP = RERI / OR_{11}$;其中下标 1 表示因素存在,0 表示不存在,若 $RERI = 0$ 、 $AP = 0$ 、 $S = 1$,则不存在交互作用^[6]。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组年龄、性别、舒张压、饮酒史、吸烟史、GLU、TC、TG、BUN、Cr、合并糖尿病、心脏病、高血压比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);HUA 组 BMI、收缩压、高脂血症患者占比较对照组高($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组一般资料比较

项目	HUA 组 ($n=136$)	对照组 ($n=150$)	$t/\chi^2/u$	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	46.11 ± 10.28	44.97 ± 13.59	0.794	0.428
男/女(n/n)	78/58	89/61	0.115	0.734
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m^2)	26.67 ± 2.65	24.37 ± 3.06	6.763	<0.001
舒张压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	86.29 ± 8.77	85.74 ± 10.23	0.486	0.628
收缩压($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	136.49 ± 18.55	131.38 ± 15.26	2.553	0.011
饮酒史[$n(\%)$]	36(26.47)	41(27.33)	0.027	0.870

续表 1 两组一般资料比较

项目	HUA 组 (n=136)	对照组 (n=150)	t/χ ² /u	P
吸烟史[n(%)]	50(36.76)	58(38.67)	0.110	0.740
GLU(̄±s,mmol/L)	5.77±0.96	5.81±1.04	0.337	0.736
TC(̄±s,mmol/L)	4.90±0.75	4.84±0.81	0.648	0.518
TG(̄±s,mmol/L)	2.23±1.18	2.30±1.07	0.526	0.599
BUN(̄±s,mmol/L)	5.20±0.92	5.06±1.24	1.075	0.283
Cr(̄±s,μmol/L)	62.78±18.54	63.19±15.36	0.204	0.838
合并疾病[n(%)]				
高脂血症	45(33.09)	23(15.33)	12.407	<0.001
糖尿病	10(7.35)	8(5.33)	0.493	0.483
心脏病	4(2.94)	7(4.67)	0.574	0.449
高血压	5(3.68)	5(3.33)	0.027	0.869

2.2 两组 MTHFR C667T 基因型频率及等位基因频率分布比较

对照组 MTHFR C667T 位点基因型分布符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律检验 ($P=0.80$)。HUA 组 TT 基因型频率、T 等位基因频率均较对照组高 ($P<0.05$)，见表 2。

表 2 比较两组 MTHFR C667T 基因型频率及等位基因频率分布[n(%)]

组别	n	基因型			等位基因	
		TT	CT	CC	C	T
HUA 组	136	48(35.29)	68(50.00)	20(14.71)	108(39.71)	164(60.29)
对照组	150	33(22.00)	72(48.00)	45(30.00)	162(54.00)	138(46.00)
χ ²		11.851			11.696	
P		0.003			0.001	

2.3 HUA 发生的影响因素分析

以是否发生 HUA 为因变量，以 BMI、收缩压、高脂血症等为自变量进行多因素分析发现，高 BMI、高收缩压、高脂血症、基因型 TT、等位基因 T 是 HUA 发生的危险因素 ($P<0.05$)，见表 3。

表 3 HUA 发生影响因素的 logistic 多元回归分析

影响因素	β	SE	Wald χ ²	P	OR	95%CI
高 BMI	0.317	0.103	9.451	<0.001	1.373	1.009~1.867
高收缩压	0.520	0.221	5.544	0.015	1.683	1.537~1.842
高脂血症	1.385	0.522	7.043	<0.001	3.996	2.817~5.669
基因型						
TT	0.651	0.207	9.905	<0.001	1.918	1.361~2.704
CT	1.029	0.982	1.097	0.811	2.797	2.194~3.567
CC	-0.960	0.811	1.400	0.756	0.383	0.329~0.446
等位基因						
C	-1.323	1.335	0.982	0.874	0.266	0.249~0.285
T	0.782	0.317	6.082	<0.001	2.185	1.351~3.535

2.4 两组不同 BMI 患者分布比较

根据《中国成人超重和肥胖症预防控制指南》^[7] 中 BMI≥28 kg/m² 为肥胖，HUA 组 BMI≥28 kg/m² 患者占比高于对照组 ($P<0.05$)，见表 4。

表 4 比较两组不同体质量指数患者分布[n(%)]

组别	n	BMI(kg/m ²)	
		<28	≥28
HUA 组	136	23(16.91)	113(83.09)
对照组	150	52(34.67)	98(65.33)

2.5 MTHFR C667T 基因型与肥胖对 HUA 发生风险的交互作用

BMI≥28 kg/m² 时，TT 型基因在组间分布比较，差异具有统计学意义 ($P<0.05$)；交互作用分析显示， $S=4.464$ ， $RERI=3.040$ ， $AP=0.406$ ，见表 5。

表 5 MTHFR C667T 基因型与肥胖对 HUA 发生风险的交互作用

BMI (kg/m ²)	基因型	HUA 组 (n=136)	对照组 (n=150)	OR(95%CI)	P
<28	CT+CC	6	40	1.000	—
<28	TT	17	12	1.100(0.490~2.468)	0.409
≥28	CT+CC	82	77	2.355(1.291~4.298)	0.004
≥28	TT	31	21	7.495(2.792~230.120)	<0.001

—：表示参照。

3 讨论

随着我国人民生活水平的不断提高，HUA 发病率逐渐递增，并表现出年轻化趋势。流行病学调查显示，90% 的原发性高血压患者合并 HUA，血尿酸水平每增高 59.5 μmol/L，高血压发病相对危险增高 25%，且 HUA 亦可增加脑卒中、冠心病等发病与死亡的风险^[8]。但 HUA 发病机制尚未完全明了，陈晓波等^[9]、林曦阳等^[10] 研究指出，HUA 与高血压、高血脂有关。本研究结果显示，除高收缩压、高脂血症外，高 BMI、TT 基因型、T 等位基因亦是 HUA 发生的危险因素，提示肥胖及 MTHFR C667T TT 基因型、T 等位基因可影响 HUA 的发生。

3.1 肥胖与 HUA 的关系

超重、肥胖是当今社会常见的一种现象，可引起代谢综合征。胡梦妍等^[11] 报道，与健康人群相比，肥胖患者 HUA 发生率较高。本研究结果显示，HUA 组 BMI 较对照组高 ($P<0.05$)，提示肥胖可能与 HUA 的发生有关。朱冰坡等^[12] 研究共纳入 1 363 例老年体检人群，进行单因素与二元 logistic 回归分析发现在校正年龄后，高脂血症、肥胖是 HUA 的独立危险因素，与本研究结论一致。尿酸在细胞外的水平取决于尿酸生成的速度和经肾脏排出之间的平衡关

系,排泄减少和(或)生成增加,或生成大于排泄,均可出现 HUA。从这个角度讲,肥胖导致 HUA 的机制可能为:(1)引起胰岛素抵抗,增加肾小管近曲小管对尿酸/ Na^+ 的重吸收;(2)可通过激活肾素-血管紧张素系统,导致肾髓质缺血,乳酸增加,竞争性抑制尿酸的排泄;(3)降低近端小管泌氨功能,造成尿液酸化,影响尿酸的排泄;(4)可促进黄嘌呤氧化酶的生成,增加尿酸合成量^[13-14]。

3.2 MTHFR C667T 基因多态性与 HUA 的关系

MTHFR 是一种重要的一碳单位代谢酶,至今已发现近 65 个多态性位点,其中 C667T 是最为常见的突变位点之一^[15-16]。KIMI 等^[17]研究发现,血清尿酸水平较高者 TT 基因型检出率较高,CC、TT、CT 基因型患者血清尿酸水平具有明显差异,MTHFR C667T 基因多态性可能与 HUA 有关。日本的一项研究纳入了 793 例 49 岁以上人群,发现血尿酸水平大于或等于 7 mg/dL 者 TT 基因型检出率高于尿酸水平低于 7 mg/dL 者,并得出 HUA 与 MTHFR 677T 等位基因携带者之间存在显著相关性的结论^[18]。一项 Meta 分析^[19]共纳入 1 470 例患者,进行异质性测试后发现,MTHFR C677T 多态性是 HUA 的独立危险因素,支持本研究结论。MTHFR 基因第 4 外显子 667 位点上存在 C 等位基因和 T 等位基因多态现象,分为野生型(CC 型)、杂合型突变(CT 型)和纯合型突变(TT 型)3 种,C 与 T 对应氨基酸残基分别为丙氨酸和缬氨酸,缬氨酸取代丙氨酸后使 MTHFR 稳定性下降,直接影响 MTHFR 的活性和耐热性,其中 CT 型、TT 型人群的酶活性分别降低为 CC 型的 65% 和 30%,导致由 S-腺苷-同型半胱氨酸产生的腺苷优先渗入尿酸前体池,使同型半胱氨酸和尿酸的合成相关联,增加了尿酸的来源,且 TT 型个体常出现全身血管病变、肾血管动脉粥样硬化等并发症,降低了肾脏对尿酸的清除能力,从而诱发 HUA^[20-21]。

3.3 MTHFR C667T 基因多态性对肥胖患者高尿酸血症发生风险的影响

MAHESH 等^[22]研究显示,MTHFR C667T 基因多态性与较低的高密度脂蛋白(HDL)水平有关,而 HDL 主要作用是促进体内胆固醇逆化转运,防止外周组织中过多脂质堆积。可见 MTHFR C667T 基因多态性与肥胖有关,结合上述分析,推测 MTHFR C667T 基因多态性与肥胖对 HUA 的发生可能存在交互作用。本研究通过分层分析发现,BMI \geq 28 kg/ m^2 时,TT 型基因在组间分布比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$),交互作用分析显示,RERI=3.040,AP=0.406,S=4.464,直接证实两种因素在 HUA 的发生中存在正向交互作用,且在 HUA 发病总效应中占比为 40.60%。但本研究受客观情况限制,纳入样

本量较小,可能造成数据的偏倚,且由于本地区汉族人群较多,故纳入汉族人群作为研究对象,而研究结果是否适用于其他民族的人群,仍需后续研究进一步完善、验证。

综上所述,MTHFR C667T 基因 TT 型纯合子突变携带增加 HUA 的风险,MTHFR C667T 基因多态性、肥胖在 HUA 的发生中存在正向交互作用。

参考文献

- [1] 刘超.《高尿酸血症专家共识》讨论稿[A].中华医学会第十二次全国内分泌学学术会议论文集[C].西安:西安电子科技大学出版社,2013.
- [2] CHEN W, HUA K, GU H, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C667T polymorphism is associated with increased risk of coronary artery disease in a Chinese population[J]. Scand J Immunol, 2014, 80(5):346-353.
- [3] 赵欣,曹丁丁,李媛媛,等.叶酸对人脂肪间充质干细胞成脂分化的影响[J].北京医学,2016,38(4):316-318,387.
- [4] DONG H, XU Y, ZHANG X, et al. Visceral adiposity index is strongly associated with hyperuricemia independently of metabolic health and obesity phenotypes[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):8822.
- [5] 高尿酸血症相关疾病诊疗多学科共识专家组.中国高尿酸血症相关疾病诊疗多学科专家共识[J].中华内科杂志,2017,56(3):235-248.
- [6] ANDERSSON T, ALFREDSSON L, KALLBERG H, et al. Calculating measures of biological interactions[J]. Eur J Epidemiol, 2005, 20:575-579.
- [7] 中国肥胖问题工作组.中国成人超重与肥胖症预防与控制指南(节录)[J].营养学报,2004,26(1):1-4.
- [8] KUWABARA M, KUWABARA R, HISATOME I, et al. "metabolically healthy" obesity and hyperuricemia increase risk for hypertension and diabetes: 5-year Japanese cohort study[J]. Obesity (Silver Spring), 2017, 25(11):1997-2008.
- [9] 陈晓波,李诺利,陈樱君,等.钦州地区痛风和高尿酸血症影响因素流行病学研究[J].检验医学与临床,2017,14(23):3470-3472.
- [10] 林曦阳,袁雪,刘俊田,等.天津地区 45 229 名健康体检者男女性尿酸水平差别及高尿酸血症影响因素[J].中国慢性病预防与控制,2016,24

(12):904-908.

- [11] 胡梦妍,刘锦波,周春华,等. 超重或肥胖与高血压的交互作用对老年人发生高尿酸血症的影响[J]. 广西医学,2017,39(11):1643-1646.
- [12] 朱冰坡,范利,蒯士杰,等. 益阳地区老年体检人群高尿酸血症患病率及相关危险因素分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2018,20(2):164-167.
- [13] HUANG G,XU J B,ZHANG T J, et al. Hyperuricemia is associated with cardiovascular diseases clustering among very elderly women - a community based study in Chengdu, China[J]. Sci Rep,2017,7(1):996.
- [14] FURUHASHI M,KOYAMA M,MATSUMOTO M, et al. Annual change in plasma xanthine oxidoreductase activity is associated with changes in liver enzymes and body weight[J]. Endocr J,2019,66(9):777-786.
- [15] GRABOWSKI M,BANECKI B,KADZINSKI L A, et al. The model homologue of the partially defective human 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase, considered as a risk factor for stroke due to increased homocysteine level, can be protected and reactivated by heat shock proteins[J]. Metab Brain Dis,2016,31(5):1041-1045.
- [16] 吴子瑜,杨津,郭太林,等. 高血压与非高血压脑梗死患者 MTHFR 基因 C667T 多态性与同型半胱氨酸水平的相关性[J]. 中国临床研究,2018,31(4):51-54.
- [17] KIMI U S, ROSA G. Association of uricemia

with biochemical and dietary factors in human adults with metabolic syndrome genotyped to C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene [J]. Nutr Hosp, 2011,26(2):298-303.

- [18] ITOU S,GOTO Y,SUZUKI K, et al. Significant association between methylenetetrahydrofolate reductase 677T allele and hyperuricemia among adult Japanese subjects[J]. Nutr Res, 2009,29(10):710-715.
- [19] WEI W,LIU S Y,ZENG F F, et al. Meta-analysis of the association of the C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene with hyperuricemia[J]. Ann Nutr Metab,2012,60(1):44-51.
- [20] 魏守超,刘志辉,刘君玲. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态性与中国山东地区汉族人群缺血性卒中,高尿酸血症的相关性[J]. 国际脑血管病杂志,2016,24(11):1004-1009.
- [21] 魏晓珠,苏维,刘爱胜,等. MTHFR 基因 C677T 位点单核苷酸多态性与深圳地区原发性高尿酸血症相关性研究[J]. 中国优生与遗传杂志,2019,27(1):8-10.
- [22] MAHESH M,CHENG G,KHALIGHI K. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) A1298C polymorphism with lower high-density lipoprotein cholesterol level [J]. Ann Clin Lab Sci,2019,49(2):232-236.

(收稿日期:2020-02-18 修回日期:2020-09-06)

(上接第 57 页)

arterial cord gas[J]. J Perinatol,2020,40(1):56-62.

- [12] CHAND S,SALMAN A,ABBASSI R M, et al. Factors leading to meconium aspiration syndrome in term- and post-term neonates[J]. Cureus,2019,11(9):e5574.
- [13] SHRESTHA A,TRIPATHI P,DONGOL A. Pregnancy outcomes in patients with hypothyroidism[J]. Kathmandu Univ Med J (KUMJ), 2019,17(65):57-60.

[14] HUGET-PENNER S,FEIG D S. Maternal thyroid disease and its effects on the fetus and perinatal outcomes[J]. Prenat Diagn,2020,40(9):1077-1084.

[15] MÄNNISTÖ T,MENDOLA P,REDDY U, et al. Neonatal outcomes and birth weight in pregnancies complicated by maternal thyroid disease[J]. Am J Epidemiol,2013,178(5):731-740.

(收稿日期:2020-04-13 修回日期:2020-08-25)