

血清维生素水平与糖尿病肾病风险：一项孟德尔随机化研究

刘思言, 王少莲*

山东第一医科大学附属中心医院内分泌科, 山东 济南

收稿日期: 2025年3月26日; 录用日期: 2025年4月21日; 发布日期: 2025年4月28日

摘要

目的: 在目前已发表的大量研究中, 25羟基维生素D (25OH-D)、维生素B12 (Vit B12)、维生素C (VitC)、维生素E (VitE)水平均与糖尿病肾病严重程度有关, 但结论易受混杂偏移及反向因果的影响, 本研究的目的通过孟德尔随机化从基因水平上研究维生素水平与糖尿病肾病的因果关系。方法: 从已发表的全基因组关联研究中获得与血清25羟基维生素D (25OH-D)、维生素B12、维生素C和维生素E相关的单核苷酸多态性(snp), 从The FinnGen Biobank中获得与糖尿病肾病相关的汇总水平遗传数据。研究主要使用逆方差加权法(Inverse-Variance Weighted, IVW)进行两样本孟德尔随机化分析。同时采用MR-Egger回归法(MR-Egger regression)、加权中位数法(Weighted Median, WM)、简单模型(Simple Mode)和加权模型(Weighted Mode)法作为MR分析的补充方法, 留一法(Leave-one-out sensitivity test)进行敏感性分析。结果: 在有关血清维生素水平对糖尿病肾病影响的孟德尔随机化研究(MR)中, IVW方法表明血清25OH-D与糖尿病肾病高风险存在因果关联, 尚未发现血清维生素B12、血清维生素C、血清维生素E水平与糖尿病肾病发病风险之间存在因果关联的证据。结论: 本研究结果表明血清25OH-D水平与糖尿病肾病高风险之间存在因果联系。

关键词

维生素, 糖尿病肾病, 孟德尔随机化, 因果关系

Serum Vitamin Levels and the Risk of Diabetic Nephropathy: A Mendelian Randomization Study

Siyan Liu, Shaolian Wang*

Department of Endocrinology, The Affiliated Central Hospital of Shandong First Medical University, Jinan Shandong

*通讯作者。

文章引用: 刘思言, 王少莲. 血清维生素水平与糖尿病肾病风险: 一项孟德尔随机化研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 3086-3097. DOI: 10.12677/acm.2025.1541275

Abstract

Objective: In a large number of published studies, 25 hydroxyvitamin D (25OH-D), vitamin B12 (Vit B12), vitamin C (VitC), and vitamin E (VitE) levels have been associated with the severity of diabetic nephropathy, but the conclusions are susceptible to confounding bias and reverse causation. The aim of this study was to investigate the relationship between vitamin levels and the severity of diabetic nephropathy at the genetic level by Mendelian randomization. **Methods:** Single nucleotide polymorphisms (snps) associated with serum 25 hydroxyvitamin D (25OH-D), vitamin B12, vitamin C, and vitamin E were obtained from published genome-wide association studies, and pooled-level genetic data associated with diabetic nephropathy were obtained from The FinnGen Biobank. The study focused on two-sample Mendelian randomization analysis using inverse-variance weighted (IVW) method. MR-Egger regression (MR-Egger regression), Weighted median (WM), Simple Mode (Simple Mode) and Weighted Mode (Weighted Mode) methods were also used as complementary methods for MR analysis, and the Leave-one-out sensitivity test was used for sensitivity analysis. **Results:** In the Mendelian Randomization Study (MR) on the effect of serum vitamin levels on diabetic nephropathy, the IVW methodology demonstrated a causal association between serum 25OH-D and a high risk of diabetic nephropathy, and no evidence has been found for a causal association between serum vitamin B12, serum vitamin C, and serum vitamin E levels and the risk of developing diabetic nephropathy. **Conclusion:** The results of this study suggest a causal link between serum 25OH-D levels and high risk of diabetic nephropathy.

Keywords

Vitamins, Diabetic Nephropathy, Mendelian Randomization, Causality

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)是一组因胰岛素绝对或相对分泌不足和(或)胰岛素利用障碍引起的代谢紊乱性疾病[1], 随着生活水平的提高, 其在世界的发病率逐年上升, 糖尿病肾病(DN)是其常见且严重的微血管并发症, 以进行性蛋白尿和肾小球滤过率(GFR)逐渐下降为特征, 目前已发现更多的生物标志物有助于早期发现 DN, 例如: Serum cystatin C、E-cadherin levels、Type IV collagen 等[2]。30%~40%的糖尿病患者患有肾病, DN 患病率占慢性肾病(Chronic Kidney Disease, CKD)病例总数的三分之一[3], 且极易进展为肾病终末期, 为各国造成巨大的经济负担, 严重影响糖尿病患者的预后及生存质量, 但临床对此仍缺乏有效的治疗方法, 迄今为止, 虽然糖尿病肾病的患病率仍在升高, 但其危险因素的证据线尚未完全确定, 目前认为糖尿病肾病受糖基化终末产物的积累(AGE)、炎症反应、氧化应激、自噬、线粒体损伤、脂代谢紊乱、遗传等多种发病机制共同影响[4]。

维生素种类繁多, 是维持机体生命活动过程所必需的一类有机化合物[5], 发挥着保护视力、营养神经、促进身体新陈代谢、促进骨骼发育、增强免疫力等多种作用。

维生素 D 在肝脏经 25-羟化酶催化成 25 羟基维生素 D (25OH-D), 后在肾脏经 1 α -羟化酶进一步催化

形成 1,25-二羟基维生素 D (1,25(OH)₂D₃), 维生素 D 促进胰岛 β 细胞 Ca²⁺内流, 并调节胰岛 β 细胞存活, 促进胰岛素分泌, 调节糖代谢, 其还是肾素 - 血管紧张素(RAS)的抑制剂, 1,25(OH)₂D₃ 可缓解高血糖诱导的足细胞凋亡[6], 逆转足细胞自噬, 近期已有大量的动物性研究、观察性研究阐明 25-羟基维生素 D 水平和糖尿病肾病两者之间存在显著相关性。

维生素 E 是一种有效的抗氧化剂, 能够减少氧化应激和炎症反应, 减轻糖尿病肾损伤; 维生素 C 是重要的还原剂, 体内多种酶反应途径的重要辅助因子能够将氧自由基转变为脱氢抗坏血酸, 从而减少自由基产生和促进自由基的清除达到抗氧化作用, 改善肾功能; 同型半胱氨酸(Hcy)通过破坏二硫键的形成, 影响蛋白质折叠, 导致肾脏的足细胞损害, 诱导炎症递质表达促进肾小球硬化, 维生素 B12, 可辅助同型半胱氨酸(Hcy)重新合成甲硫氨酸。降低患者血浆 Hcy 水平, 保护肾功能, 控制 DN 进展[7]。目前已有相关的观察性研究证明维生素 E、维生素 C、维生素 B12 在降低尿蛋白、保护肾功能, 延缓糖尿病肾病进展等方面发挥着积极的作用。

然而这些动物研究或临床观察性研究, 未能证实糖尿病肾病与维生素之间的独立关联, 其可能受阳光光照、炎症介质、糖代谢水平等因素的干扰, 无法推断出直接因果关系, 随着孟德尔随机化研究(MR)的普遍应用, 可从流行病学的层面来评估暴露因素与结局变量之间的因果关系, 由于遗传基因是随机分配的, 可有效的克服混杂因素及反向因果的干扰。

2. 研究方法

2.1. 数据来源

所有用于两样本孟德尔随机化分析的血清维生素及糖尿病肾病的数据均可在 IEU OpenGWAS 在线数据库中获得[8]。血清 25-羟基维生素 D (25 hydroxyvitamin D (25OH-D))的数据来自于 2020 年 Revez JA [9]等发表的研究, 此研究基于 417,580 例欧洲人群的分析数据, 8,643,988 个 SNP 用于 GWAS 分析; 血清 Vit B12, 血清 VitC, 血清 VitE 的数据均来自于英国生物银行(UK Biobank) (<http://www.nealelab.is/uk-biobank>), 血清 Vit B12, 血清 VitC, 血清 VitE 三个数据集的样本量为 64,979, 共计 9,851,867 个 SNP; 糖尿病肾病数据来自于芬兰数据库(The FinnGen Biobank) (<https://www.finnngen.fi/en>), 该数据集样本量为 213,746, 包括 3283 例糖尿病肾病患者和 210,463 例健康对照, 16,380,453 个 SNP 用于 GWAS 分析。由于本研究基于已发表的公开 GWAS 数据, 因此不需要伦理批准或知情同意(见表 1)。

Table 1. Summary of the GWAS included in the study

表 1. 本研究使用的 GWAS 汇总数据

Items	GWAS ID	Sample size	Number of SNPs	Population
糖尿病肾病	finn-b-DM-NEPHROPATHY	213,746	16,380,453	European
25OH-D	ebi-a-GCST90000615	417,580	8,643,988	European
维生素 B12	ukb-b-19524	64,979	9,851,867	European
维生素 C	ukb-b-19390	64,979	9,851,867	European
维生素 E	ukb-b-6888	64,979	9,851,867	European

2.2. 工具变量的选择

本研究使用单核苷酸多态性(snp)作为工具变量(IVs), snp 是 DNA 序列中单个碱基对变异发生的特定位置。对于工具变量, 必须满足关联性、独立性、排他性三个假设: 1) 关联性假设: 作为 IVs 的遗传变

异与暴露相关; 2) 独立性假设: IVs 与结果不相关; 3) 排除限制假设: IVs 与除暴露外的任何混杂因素无关(见图 1)。根据 $P < 5 \times 10^{-8}$ 和次要等位基因频率 > 0.01 分别选择与 25OH-D、维生素 C、维生素 E、维生素 B12 水平相关的 snp。此外, 我们分别计算了 snp 的 F 统计量, 以调查是否存在弱工具偏差。 F 统计量可以使用以下公式计算: $F = (R^2k)/[(1 - R^2)/(n - k - 1)]$, 使用 R 软件包“TwoSampleMR”进行两样本孟德尔随机化分析。

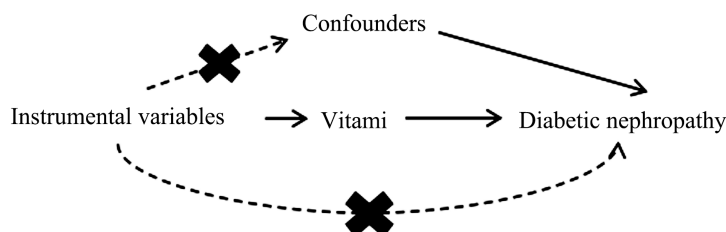


Figure 1. Mendelian randomized study design
图 1. 孟德尔随机化的研究设计

2.3. 统计学分析

本研究采用随机效应逆方差加权法(Inverse-Variance Weighted, IVW)作为 MR 分析的主要分析方法。当所选遗传变异满足工具变量假设, IVW 法对因果效应的估计值最准确[10]。同时, 使用 MR-Egger 回归法(MR-Egger regression)、加权中位数法(Weighted Median, WM)、简单模型(Simple Mode)和加权模型(Weighted Mode)法作为 MR 分析的补充方法。WM 法是对纳入的有效 IVs 排列, 将所得中位数作为分析结果, MR-Egger 回归法可对 MR 结果进行敏感性分析[11]。本研究的结局为二分类变量, 故采用比值比(Odds Ratio, OR)及 95%置信区间(95% Confidence Interval, 95% CI)对分析结果进行评价, $P < 0.05$ 认为有统计学意义; 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2.4. 敏感性分析

应用 Cochran Q 检验评估遗传变异的因果关系是否存在异质性, 当 $P < 0.05$ 时提示存在异质性, 需关注随机效应 IVW 模型结果[12]。MR-Egger 法的截距用于检测是否存在水平多效性, 若截距与 0 相距较远且 $P < 0.05$ 时, 提示存在水平多效性[11]。留一法(Leave-one-out sensitivity test)进行敏感性分析, 评估是否存在单个 SNP 对 MR 结果产生影响。本研究所有 MR 分析均使用 R 4.2.2 中的“Two Sample MR”包实现。

3. 结果

3.1. 工具变量筛选

以血清维生素水平为暴露因素, 糖尿病肾病为结局变量, 根据本研究的筛选标准, 最终纳入了 212 个与血清 25OH-D, 9 个与 VitB12、10 个与 VitC、11 个与 VitE 相关的 SNP。所有工具变量的 F 值均大于 10, 表明 MR 分析不存在弱工具变量偏倚的影响。

3.2. 血清 25OH-D 水平与糖尿病肾病的 MR 分析

以血清 25OH-D 水平为暴露因素, 以糖尿病肾病为结局变量进行两样本 MR 分析。随机效应 IVW 结果显示血清 25OH-D 水平与糖尿病肾病高发病风险相关($OR = 1.522$, $95\% CI = 1.212 \sim 1.910$, $P < 0.001$) (见表 2)。MR-Egger 回归检验表明结果不存在水平多效性($P = 0.539$), Cochran's Q 检验表明存在异质性。利

用 Leave-one-out 法进行敏感性分析以检验单个 SNP 位点对总体因果关系的影响见图 2，结果提示系统去除单个 SNP 对总体 MR 因果关系并未产生显著影响。SNPs 对 25OH-D 和 DN 的因果估计影响大小的散点图、漏斗图如图 3 和图 4 所示。

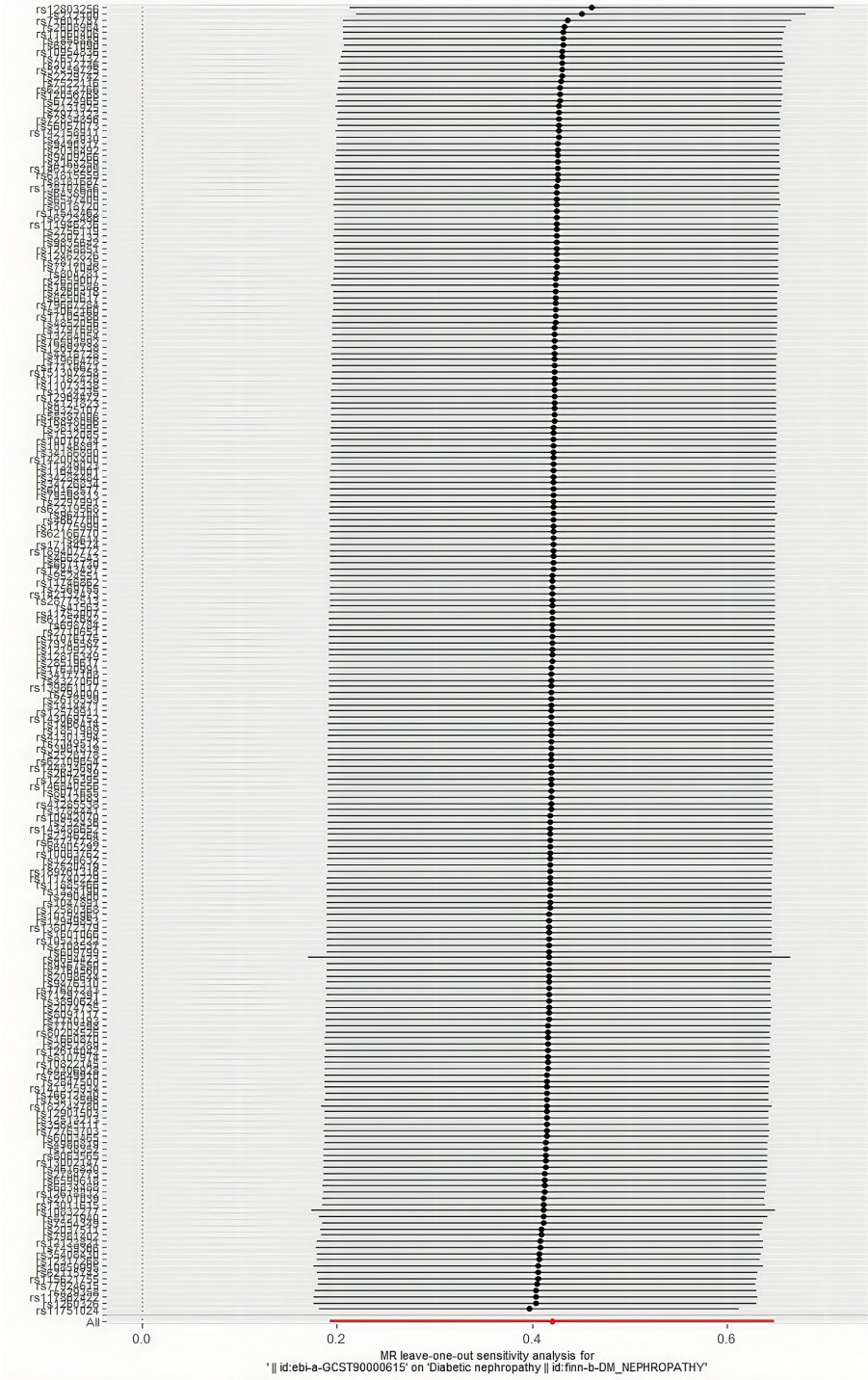


Figure 2. Sensitivity analysis of causality between 25OH-D levels and DN

图 2. 25OH-D 水平和 DN 因果关系的敏感性分析

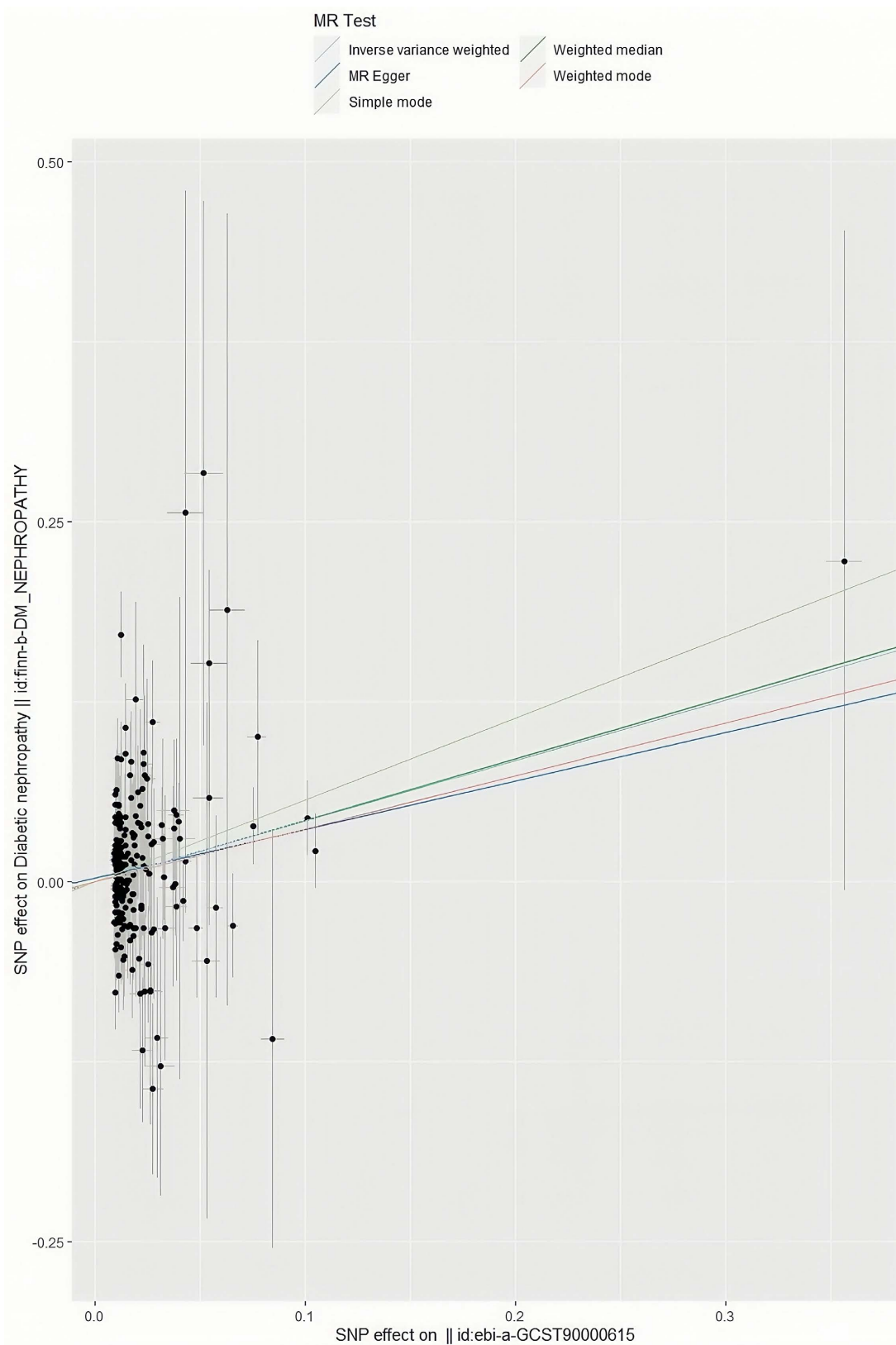


Figure 3. Scatterplot of the relationship between 25OH-D and DN
图 3. 25OH-D 和 DN 之间关系的散点图

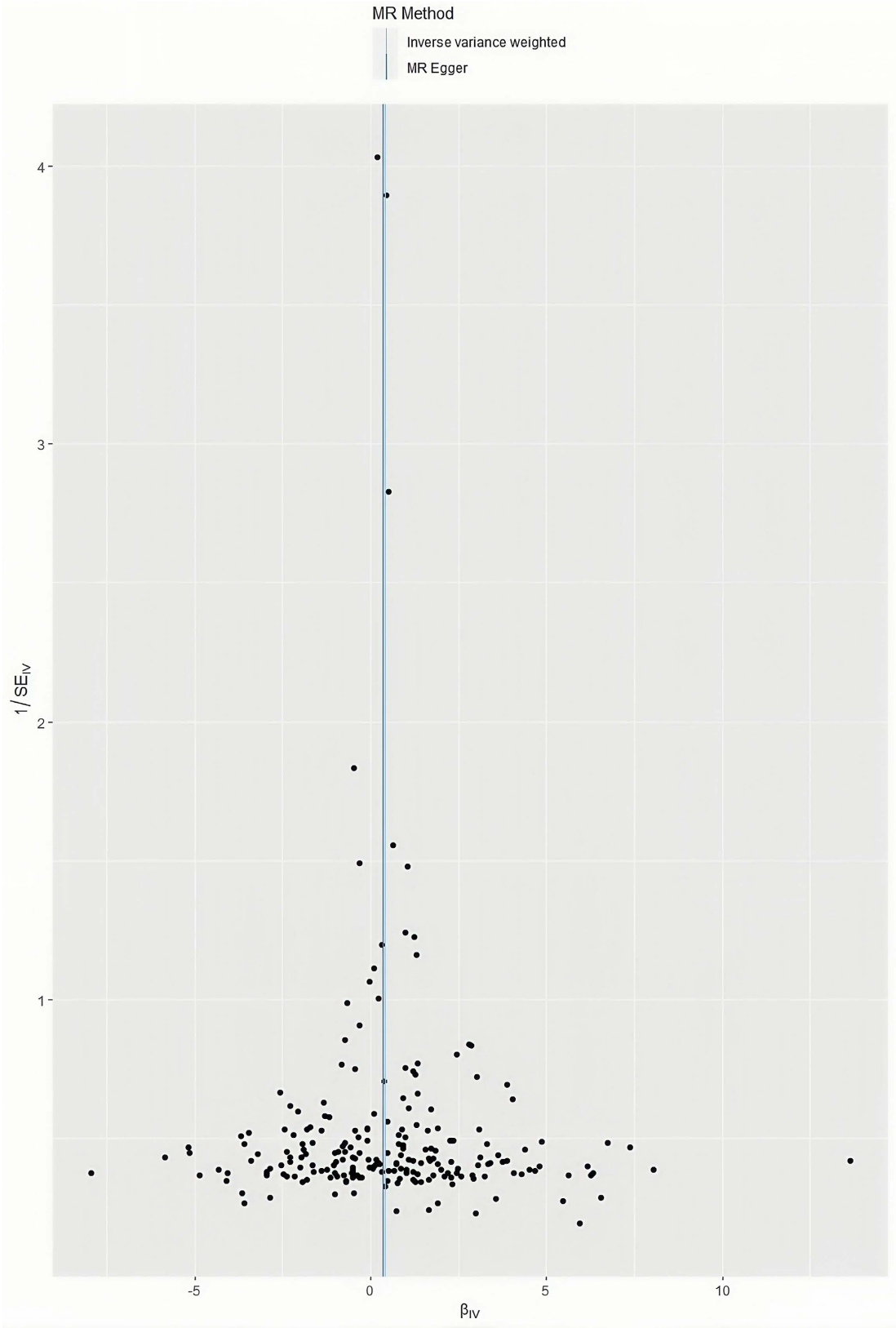


Figure 4. Funnel plot of the relationship between 25OH-D and DN
图 4. 25OH-D 和 DN 之间关系的漏斗图

Table 2. Univariate MR study results of the relationship between 25OH-D and DN**表 2.** 25OH-D 与 DN 之间关系的 MR 分析结果

Method	Number of SNPs	OR	95% CI	P
Inverse-variance weighted	212	1.522	1.212~1.910	P < 0.001
MR-Egger	212	1.400	0.988~1.985	0.539
Weighted median	212	1.533	1.095~2.145	0.013
Simple Mode	212	1.764	0.800~3.890	0.161
Weighted Mode	212	1.444	1.083~1.927	0.013

3.3. 血清 VitB12、VitC、VitE 水平与糖尿病肾病的 MR 分析

以血清 VitB12、VitC、VitE 水平为暴露因素, 以糖尿病肾病为结局变量进行两样本 MR 分析, 随机效应 IVW 结果显示未发现血清维生素 B12 (OR = 0.718, 95% CI = 0.279~1.848, P = 0.492 > 0.05)、维生素 C (OR = 1.123, 95% CI = 0.615~2.052, P = 0.705 > 0.05)、维生素 E (OR = 1.095, 95% CI = 0.682~1.759, P = 0.707 > 0.05)与糖尿病肾病之间存在因果关系见表 3~5。MR-Egger 回归检验未发现维生素 B12 (P = 0.602)、维生素 C (P = 0.591)、维生素 E (P = 0.433)存在水平多效性, Cochran's Q 检验表明 VitB12 存在异质性。VitC、VitE 不存在异质性。利用 Leave-one-out 法进行敏感性分析以检验单个 SNP 位点对总体因果关系的影响, 结果提示系统去除单个 SNP 对总体 MR 因果关系并未产生显著影响。

Table 3. Univariate MR study results of the relationship between VitB12 and DN**表 3.** VitB12 与 DN 之间关系的 MR 分析结果

Method	Number of SNPs	OR	95% CI	P
Inverse-variance weighted	9	0.718	0.279~1.848	0.492
MR-Egger	9	0.400	0.039~4.066	0.602
Weighted median	9	0.774	0.333~1.796	0.550
Simple Mode	9	0.523	0.173~1.578	0.283
Weighted Mode	9	0.673	0.241~1.876	0.471

Table 4. Univariate MR study results of the relationship between VitC and DN**表 4.** VitC 与 DN 之间关系的 MR 分析结果

Method	Number of SNPs	OR	95% CI	P
Inverse-variance weighted	10	1.123	0.615~2.052	0.705
MR-Egger	10	0.817	0.228~2.936	0.591
Weighted median	10	0.820	0.391~1.717	0.598
Simple Mode	10	0.678	0.199~2.307	0.549
Weighted Mode	10	0.705	0.300~1.660	0.445

Table 5. Univariate MR study results of the relationship between VitE and DN
表 5. VitE 与 DN 之间关系的 MR 分析结果

Method	Number of SNPs	OR	95% CI	P
Inverse-variance weighted	11	1.095	0.682~1.759	0.707
MR-Egger	11	0.780	0.306~1.994	0.433
Weighted median	11	0.967	0.504~1.856	0.920
Simple Mode	11	0.939	0.369~2.392	0.898
Weighted Mode	11	0.957	0.452~2.025	0.910

4. 讨论

迄今为止, 已有大量研究表明, 25OH-D 干预可显著改善糖尿病前期肾脏结构和功能, 由于 25OH-D 在 DN 发生发展中的作用明显, 25OH-D 对 DN 的影响引起了广泛关注。近期一项动物实验中, 作者构建糖尿病前期小鼠模型, 通过维生素 D (VD) 干预剂量不同, 分为 4 组, 对照组正常喂养, 经过为期 16 周观察, 得出 VD 可通过 Klotho/p53 通路对糖尿病前期小鼠肾脏损伤起到保护作用[13], GUANQING LI 等人另一项动物研究证明, 维生素 D3 可降低肾小管上皮细胞中 α -平滑肌肌动蛋白和 E-钙粘蛋白的表达, 改善肾小管间质纤维化。下调 Bax/Bcl2 蛋白比例, 减轻肾小管上皮细胞凋亡[14]。为进一步研究人体内 25OH-D 与糖尿病肾病的关系, 各位研究者进行了一系列临床研究: 一项基于 95 例糖尿病肾病患者的回顾性分析中, 与未补充维生素 D 组相比(33.33%), 补充普通维生素 D 组和补充活性维生素 D 组的降低尿蛋白的总有效率分别为 80.65% 和 74.19% ($P < 0.001$ 和 $P = 0.002$) [15], 另一项基于 90 例 2 型糖尿病肾病患者的回顾性分析示: 25-(OH)D₃ 水平相比, 对照组 > 正常蛋白尿(24 h-UAE < 30 mg)组 > 微量蛋白尿(24 h-UAE 为 30~300 mg)组 > 临床蛋白尿(24 h-UAE > 300 mg)组, 差异有统计学意义($P < 0.05$) [16]。周慧等人纳入 2 型糖尿病患者 126 例, 依据肾小球滤过率及尿蛋白指标分为糖尿病肾病组(DKD)及对照组, DKD 组血清 25 羟维生素 D₃、骨钙素水平分别为 19.64 ± 6.12 ng/mL 和 13.95 ± 5.63 ng/mL 低于对照组的 27.32 ± 6.84 ng/mL ($t = 3.084$, $P = 0.003$) 和 16.95 ± 5.19 ng/mL ($t = 2.456$, $P = 0.016$) [17]。为扩大样本量, Yomna E. Dean 等人一项纳入了 23 项研究和 7722 例患者的 Meta 分析也证明了这一点, 同时他们还提出年龄和糖尿病病程和维生素 D 水平无关[18]。

然而, Mingjie He 等人对 7751 例 I 型糖尿病相关肾病(T1DN)和 9933 例 II 型糖尿病相关肾病(T2DN)患者进行了维生素 D 对糖尿病肾病的因果影响的孟德尔研究[19]。其结果显示, 25(OH)D 可增加 T1DN 晚期发病风险(OR = 1.213, 95% CI: 0.367~4.010), 降低 T1DN 早期发病风险(OR = 0.903, 95% CI: 0.229~3.555), T2DN 早期发病风险(OR = 0.588, 95% CI: 0.182~1.904; T2DN 后期发病风险: OR = 0.904, 95% CI: 0.376~2.173)。在本研究中, 我们通过 MR 分析证明 25OH-D 可增加糖尿病肾病的风险。Mingjie He 等人的研究结果与我们的研究结论存在一定差异, 提示 25(OH)D 与糖尿病肾病的关系可能更为复杂, 需要进一步的研究来明确其在不同类型和不同阶段糖尿病肾病中的具体作用。我们的分析比之前的观察性研究提供了更确凿的证据, 因为它包括各种敏感性方法来排除水平多效性的偏倚可能性。

与 25OH-D 相比, 维生素 B12、维生素 C、维生素 E 与糖尿病肾病相关性的研究相对较少。2018 年一项关于维生素 E 与糖尿病肾病的临床实验已提出维生素 E 可显著降低肌酐[20], 随后郭科婷等人的一项共纳入 8 篇随机对照试验(RCTs), 涉及到 552 例糖尿病肾病患者的 Meta 分析结果显示维生素 E 显著改善 24 h 尿蛋白[MD = -47.31, 95% CI (-50.8, -43.81), $P < 0.00001$]血肌酐[MD = -11.10, 95% CI (-12.78, -9.41), $P < 0.00001$]、总胆固醇[MD = -0.27, 95% CI (0.36, -0.18), $P < 0.00001$], 差异具有统计学意义[21] 2021 年一项纳入 108 例冠心病合并早期 DN 患者的病例对照研究, 其对照组予以碳酸氢钠治疗, 观察组

给予碳酸氢钠联合维生素 C 治疗, 治疗后观察组总胆固醇 TC (5.71 ± 0.41) mmol/L、尿素氮 BUN (20.51 ± 3.28) mmol/L 均低于对照组的(9.32 ± 1.34)、(24.09 ± 3.87) mmol/L, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$) [22]。可见维生素 C 在延缓糖尿病肾病进展中发挥积极作用。早在 2015 年印度就已有关于维生素 B12 水平与糖尿病肾病相关性的临床研究, 得出血清维生素 B12 肾病组的水平(181.6 ± 17.6 pg/dL)显著低于无肾病组(286 ± 30.1 pg/dL) ($P = 0.03$) [23]。苏萍等人的一项病例对照研究得出维生素 B12 联合叶酸治疗糖尿病肾病(DN)伴高同型半胱氨酸血症(HHcy)患者不仅可有效降低患者体内 Hcy, 还可保护患者的肾功能, 控制 DN 的进展[7]。与之相反, House 等人的一项研究表明, 在晚期糖尿病肾病患者中, 高剂量补充维生素 VitB6、VitB9 和 VitB12 会严重影响肾功能[24]。

我们的 MR 分析表明维生素 B12、维生素 C、维生素 E 并不直接影响糖尿病肾病的临床病程。彼此之间无明显的因果关系, 这与观察性研究结论相反, 可能与观察性研究的局限性有关, 观察性研究是横断面研究设计, 不能作为血清维生素水平与糖尿病肾病之间因果关联的直接证据。仍需要进一步的研究来证实这一点。

我们的研究存在以下几点优势, 首次通过孟德尔随机化研究, 探讨多种维生素与糖尿病肾病之间的因果关系, 我们仔细选择了独立的 snp, 并进行了一系列敏感性分析, 以减轻混杂因素对因果效应的影响。这在克服环境混杂因素、反向因果关系、样本量不足、选择偏倚等问题上具有极大优势, 其次使用汇总型数据库, 样本具有代表性。这些发现有助于更好地理解血清维生素水平在糖尿病肾病中的作用, 并为临床医师和研究人员进一步研究提供一定的参考价值。

然而, 我们的研究也存在一些局限性: 两样本孟德尔随机化分析所使用的 GWAS 数据来自欧洲血统人群, 结果是否适用于其他种族人群尚不能确定。因此需要未来的更多 MR 研究来确认研究结果的可靠性, 特别是在非欧洲人群中。另外 MR 分析的主要假设是遗传变异仅通过维生素 D 浓度影响 DN, 但未知功能对遗传变异的影响也可能独立影响 DN。除此之外也需要更大的早期和晚期 DN、不同类型糖尿病肾病的样本量来揭示维生素水平与 DN 进展之间的关系。虽然研究使用了汇总数据, 但不同维生素的样本量差异较大, 特别是维生素 B12、C、E 的样本量仅为 64,979, 可能会影响统计效力, 导致假阴性结果, 未来的研究可以考虑增加样本量以提高统计效率。

5. 结论

综上所述, 这是第一个探讨维生素水平对糖尿病肾病的因果关系的 MR 研究, 尽管观察性研究表明 25(OH)D、维生素 B12、维生素 C、维生素 E 与糖尿病肾病有很强的相关性, 但我们的 MR 研究表明 25(OH)D 与糖尿病肾病高风险存在因果关联。维生素 B12、维生素 C、维生素 E 对糖尿病肾病产生影响的可能性较小, 因此, 基于目前的研究结果, 没有迹象表明补充维生素 D、维生素 B12、维生素 C、维生素 E 可能对预防糖尿病肾病有益。但需要注意的是, 维生素在体内并非孤立存在, 它们之间可能存在相互作用, 共同影响 DN 的发生发展。本研究仅分析了单一维生素与 DN 的关系, 未考虑维生素间的协同或拮抗作用, 未来的研究可以进一步探讨维生素之间的相互作用对糖尿病肾病的影响。

致 谢

自此本文章的写作告一段落, 感谢导师对本篇文章的指导及提出的建设性建议, 感谢阅稿人的认真审阅。

参考文献

- [1] Javeed, N. and Matveyenko, A.V. (2018) Circadian Etiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Physiology*, **33**, 138-150. <https://doi.org/10.1152/physiol.00003.2018>

- [2] Thipsawat, S. (2021) Early Detection of Diabetic Nephropathy in Patient with Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of the Literature. *Diabetes and Vascular Disease Research*, **18**, No. 6. <https://doi.org/10.1177/14791641211058856>
- [3] Deng, Y., Li, N., Wu, Y., Wang, M., Yang, S., Zheng, Y., *et al.* (2021) Global, Regional, and National Burden of Diabetes-Related Chronic Kidney Disease from 1990 to 2019. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 672350. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.672350>
- [4] 杨婉莹, 李彩娟, 刘欣, 等. 糖尿病肾病发病机制、诊断、检查及治疗[J]. 黑龙江医学, 2023, 47(23): 2935-2938.
- [5] 洪丽, 张锦茹, 朱丽媛, 等. 维生素水平与失眠风险的因果关联: 一项两样本双向孟德尔随机化研究[J]. 现代预防医学, 2023, 50(20): 3684-3690.
- [6] Lei, M., Liu, Z. and Guo, J. (2020) The Emerging Role of Vitamin D and Vitamin D Receptor in Diabetic Nephropathy. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 4137268.
- [7] 苏萍, 高杨, 周恩庭, 等. 维生素 B12 联合叶酸对老年糖尿病肾病伴高同型半胱氨酸血症的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(S1): 8-10.
- [8] Hemani, G., Zheng, J., Elsworth, B., Wade, K.H., Haberland, V., Baird, D., *et al.* (2018) The MR-Base Platform Supports Systematic Causal Inference across the Human Phenome. *eLife*, **7**, e34408. <https://doi.org/10.7554/elife.34408>
- [9] Revez, J.A., Lin, T., Qiao, Z., Xue, A., Holtz, Y., Zhu, Z., *et al.* (2020) Genome-wide Association Study Identifies 143 Loci Associated with 25 Hydroxyvitamin D Concentration. *Nature Communications*, **11**, Article No. 1647. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15421-7>
- [10] Burgess, S., Bowden, J., Fall, T., Ingelsson, E. and Thompson, S.G. (2017) Sensitivity Analyses for Robust Causal Inference from Mendelian Randomization Analyses with Multiple Genetic Variants. *Epidemiology*, **28**, 30-42. <https://doi.org/10.1097/ede.0000000000000559>
- [11] Bowden, J., Davey Smith, G. and Burgess, S. (2015) Mendelian Randomization with Invalid Instruments: Effect Estimation and Bias Detection through Egger Regression. *International Journal of Epidemiology*, **44**, 512-525. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv080>
- [12] Greco M, F.D., Minelli, C., Sheehan, N.A. and Thompson, J.R. (2015) Detecting Pleiotropy in Mendelian Randomisation Studies with Summary Data and a Continuous Outcome. *Statistics in Medicine*, **34**, 2926-2940. <https://doi.org/10.1002/sim.6522>
- [13] Chen, H., Zhang, Y., Miao, Y., Song, H., Tang, L., Liu, W., *et al.* (2024) Vitamin D Inhibits Ferroptosis and Mitigates the Kidney Injury of Prediabetic Mice by Activating the Klotho/p53 Signaling Pathway. *Apoptosis*, **29**, 1780-1792. <https://doi.org/10.1007/s10495-024-01955-4>
- [14] Li, G., He, S., Liu, T. and Zheng, N. (2024) Therapeutic Potential of Vitamin D3 in Mitigating High Glucose-Induced Renal Damage: Mechanistic Insights into Oxidative Stress Inhibition and TXNIP/NLRP3 Signaling Pathway Blockade. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **28**, Article No. 277. <https://doi.org/10.3892/etm.2024.12565>
- [15] 郑晓敏, 刘梦扬, 肖新华, 等. 维生素 D2 对糖尿病肾病患者蛋白尿水平的影响[J]. 首都医科大学学报, 2024, 45(3): 420-428.
- [16] 付正波, 吴芝鸣. 25-羟维生素 D3 水平与 2 型糖尿病肾病的关系[J]. 慢性病学杂志, 2023, 24(7): 1102-1104.
- [17] 周慧, 吴亮, 朱笑明, 等. 血清 25 羟维生素 D3、骨钙素水平与糖尿病肾病发病相关性研究[J]. 交通医学, 2024, 38(2): 190-192.
- [18] Dean, Y.E., Elawady, S.S., Shi, W., Salem, A.A., Chotwatanapong, A., Ashraf, H., *et al.* (2023) Progression of Diabetic Nephropathy and Vitamin D Serum Levels: A Pooled Analysis of 7722 Patients. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*, **6**, e453. <https://doi.org/10.1002/edm2.453>
- [19] He, M., Yang, T., Zhou, P., Bu, P., Yang, X., Zou, Y., *et al.* (2023) A Mendelian Randomization Study on Causal Effects of 25(OH) Vitamin D Levels on Diabetic Nephropathy. *BMC Nephrology*, **24**, Article No. 192. <https://doi.org/10.1186/s12882-023-03186-2>
- [20] Tan, S., Chiew, Y., Ahmad, B. and Kadir, K. (2018) Tocotrienol-Rich Vitamin E from Palm Oil (Tocovid) and Its Effects in Diabetes and Diabetic Nephropathy: A Pilot Phase II Clinical Trial. *Nutrients*, **10**, Article 1315. <https://doi.org/10.3390/nu10091315>
- [21] 郭科婷, 于国泳, 蔡雨孜, 等. 维生素 E 治疗糖尿病肾病临床研究的 Meta 分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(6): 492-498.
- [22] 潘婉娟, 黄莉青. 碳酸氢钠联合维生素 C 应用于冠心病合并早期 DN 患者 PCI 术后的效果分析[J]. 中国实用医药, 2021, 16(34): 120-122.
- [23] Bherwani, S., Ahirwar, A.K., Saumya, A.S., Sandhya, A.S., Prajapat, B., Patel, S., *et al.* (2017) The Study of Association of Vitamin B 12 Deficiency in Type 2 Diabetes Mellitus with and without Diabetic Nephropathy in North Indian

Population. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, **11**, S365-S368.
<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.03.017>

- [24] Thornalley, P.J. and Rabbani, N. (2010) Vitamin B6, B9 and B12 in Diabetic Nephropathy—Beware. *Nature Reviews Endocrinology*, **6**, 477-478. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.124>