

高同型半胱氨酸血症的研究现状及进展

孙可歆, 林凡琪, 王淑美, 张译文, 李浩瑞, 李明光* (吉林医药学院 检验学院, 吉林 吉林 132013)

摘要:高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)是一种氨基酸代谢病,其核心特征是血液同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平的异常升高,这是由于Hcy向蛋氨酸的转化受阻所致。研究表明,HHcy不仅是动脉粥样硬化的重要诱因,也是脑卒中发病的独立风险因素,对人体健康构成了严重的威胁。本文将围绕HHcy与其相关疾病之间的作用机制进行探讨,旨在为临床提供全新视角,以便为更好地预防、诊断和治疗HHcy提供新思路。

关键词:同型半胱氨酸;高同型半胱氨酸血症;心血管病;慢性肾病;糖尿病;H型高血压

中图分类号:R589

文献标识码:A

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)作为蛋氨酸代谢的中间产物,其在体内的正常水平对于机体维持正常代谢尤为重要。当涉及Hcy代谢的酶发生功能异常或缺失时,会导致体内Hcy水平的异常升高,进而诱发高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)。HHcy不仅削弱了机体的抗氧化和甲基化能力,还会对人体健康造成直接或间接的不利影响。临床研究表明,HHcy与多种疾病的发生发展密切相关,包括但不限于心血管病、慢性肾病、脂肪肝、糖尿病、骨骼肌损伤以及胃肠道疾病等^[1]。根据流行病学调查研究显示,我国HHcy的患病率高达37.2%^[2]。血浆中Hcy水平每升高5 μmol/L,全因死亡率风险将增加33.6%^[3]。鉴于HHcy给人体健康造成的严重危害,深入探索其发病机制对于有效诊断和治疗该病具有重要意义。

1 Hcy的体内主要代谢途径

血液中Hcy的浓度受蛋氨酸代谢过程中关键酶的活性和辅助因子状态的双重调控,其中包括叶酸和B族维生素的血液浓度,这些因素均能够显著影响Hcy的浓度^[4]。Hcy体内代谢途径可分为两大类:再甲基化过程和转硫化途径。再甲基化过程是指在特定酶的催化下,蛋氨酸和Hcy之间发生的去甲基化与再甲基化的循环反应。具体而言,蛋氨酸在蛋氨酸腺苷转移酶的催化下,与ATP反应生成S-腺苷蛋氨酸(s-adenosylmethionine, SAM),由于SAM中的甲基呈现高度活化状态,因此也被称为活性甲基。接着,在甲基转移酶的作用下,SAM将甲基转移至不同的受体分子,从而形成多种带有甲基的化合物,如

肾上腺素、肌酸、甜菜碱、肉毒碱和胆碱等,与此同时SAM自身被转化为S-腺苷-L-同型半胱氨酸(s-adenosyl-L-homocysteine, SAH)。最后,SAH通过水解作用释放出Hcy,并接受来自N5-甲基四氢叶酸的甲基,最终重新转化成蛋氨酸,至此完成了一轮蛋氨酸循环。这一循环对于维持机体甲基化反应平衡至关重要。而Hcy的转硫化途径,则包括在胱硫醚β合成酶(cystathionine-β-synthase, CBS)的催化下Hcy转化为胱硫醚,接着经胱硫醚-γ-裂解酶(cystathionine-γ-lyase, CSE)的作用,进一步生成半胱氨酸。最终,半胱氨酸被分解为H₂S、牛磺酸和谷胱甘肽,这些产物在细胞信号传导以及抗氧化防御过程中发挥重要作用。

2 HHcy的并发症

当参与Hcy代谢的酶,如5,10亚甲基四氢叶酸还原酶(5,10-methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)、CBS、CSE、甲硫氨酸合酶、甲硫氨酸合酶还原酶出现功能缺陷时,会引起HHcy^[5]。叶酸和B族维生素通常作为辅酶参与Hcy的代谢,当缺乏时,亦会导致HHcy。根据血液Hcy的浓度,HHcy被分为三型:轻型,即Hcy浓度位于15~30 μmol/L;中间型,Hcy浓度位于31~100 μmol/L;当大于100 μmol/L时,称为重型^[6]。

2.1 HHcy与高血压

HHcy合并高血压病,被称为H型高血压。据统计,此类人群占高血压人群总数的80%^[7]。Hcy可促进钠离子的重吸收,从而引起血管收缩使血压升高^[8]。血液Hcy水平可直接影响血压,Hcy浓度越

基金项目:吉林省教育厅科学技术研究规划项目(JJKH20220463KJ;JJKH20220472KJ);吉林省大学生创新创业训练计划项目(202213706006)

作者简介:孙可歆(1977—),女,吉林省吉林市人,副教授,硕士,主要从事体外诊断研究。

通信作者:李明光,教授(E-mail:mgl1800@jlm.u.edu.cn)

高,血压上升幅度越大^[9]。HHcy与高血压有显著的协同效应,可提高脑卒中、动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的发病风险。据统计,H型高血压诱发脑卒中的风险是单纯性高血压的4倍^[10]。2006年美国心脏协会脑卒中防治指南将HHcy作为脑卒中发病的独立危险因素,确定诊断标准为Hcy水平大于10 μmol/L。

2.2 HHcy与心血管病

HHcy已被广泛认为是一个独立的心血管病危险因素。研究揭示,血浆Hcy水平与AS之间具有显著的相关性。具体而言,血浆中的Hcy水平与血管病变区域中的斑块面积以及负荷呈正相关,与病变血管的最小管腔横截面积呈负相关^[11]。这意味着,较高的Hcy水平与更大的斑块面积、更严重的管腔狭窄以及更高的血流切应力相关联,这可能导致斑块不稳定,从而加剧心脏供血不足和心脏骤停事件的发生。在一项针对冠心病患者的研究发现,血浆Hcy水平 ≥ 15 mmol/L的个体,其左心房内径显著大于Hcy水平 < 15 mmol/L的个体($P < 0.05$)。这一结果表明,冠心病患者的左心房内径与HHcy存在一定的相关性,暗示Hcy可能通过改变冠心病患者心脏的组织结构,对患者的临床预后产生影响^[12]。近期的研究还揭示了Hcy在AS进程中的新的作用机制。研究发现,Hcy能通过引发内质网应激、内质网与线粒体之间的耦合,以及钙离子稳态的紊乱,促进巨噬细胞发生焦亡,进而加速AS的进程^[13]。焦亡是一种由NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症体介导的炎症性细胞死亡过程,其特征是激活胱天蛋白酶-1(cysteiny aspartate specific proteinase-1, Caspase-1),表现为细胞体积的膨胀、细胞膜的破裂,并诱发严重的炎症反应。这种细胞死亡方式在AS的发病和进程中扮演着关键角色^[14]。近年来,研究者聚焦于内皮细胞的焦亡,并发现某些药物,例如褪黑素^[15]和雌激素^[16],可以通过抑制内皮细胞的焦亡来减少动脉粥样硬化斑块的形成。此外,研究还发现巨噬细胞的焦亡在AS的发展中同样扮演着不可忽视的角色^[14]。Zhang等^[13]的研究首次报道了Hcy诱导的内质网应激促进内质网与线粒体的偶联,这一过程为钙离子向线粒体的转移提供了可能,而线粒体内的钙离子超载又会造成线粒体功能障碍,从而导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生。ROS的产生对于NLRP3炎症体的激活、巨

噬细胞焦亡的诱导,以及AS进程的加速具有至关重要的作用。此项研究,为深入理解Hcy通过诱导巨噬细胞焦亡加速AS进程,提供了新视角。

2.3 HHcy与慢性肾病

慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)具有发病率高,致死率高的特点,已成为全球性的公共卫生问题。CKD往往伴有多种并发症的出现,如心血管病、钙磷代谢紊乱、高血压、贫血、骨质疏松等。研究发现,HHcy与CKD的发病有着一定的关联^[17]。根据一项涵盖了超过17 000例患者的临床数据显示,CKD患者的血清Hcy水平与其肾小球滤过率呈现负相关,即Hcy水平越高,肾小球滤过率越低,表明血清Hcy水平与CKD患者的病情严重程度存在密切联系。此外,另一项前瞻性研究指出,每当血清Hcy浓度升高5 mmol/L,终末期肾病患者的死亡率便会增加7%,同时心血管事件的发生率也会增加9%^[18]。值得注意的是,血液Hcy水平还能够反映慢性心力衰竭和急性心肌梗死患者病情的严重程度^[19]。综合以上研究结果可以推断,在慢性肾病并发心脏损伤的病理过程中,HHcy有可能发挥重要作用。有数据显示,85%以上肾病患者伴有HHcy^[20],而肾移植成功后的患者血液Hcy浓度会降低,表明肾脏受损是CKD患者Hcy升高的主要原因。然而,目前尚不清楚是肾病阻碍了Hcy的清除,还是HHcy本身加剧了肾病的进展,这一问题仍有待进一步探讨^[18]。因此,深入理解HHcy在CKD及其心脏并发症中的作用机制,对于开发新的治疗策略以及改善患者预后具有重要意义。

2.4 HHcy与糖尿病

研究揭示Hcy与糖尿病之间同样存在密切关联,超过30%的糖尿病患者伴有HHcy^[21]。在患有2型糖尿病的个体中,特别是伴有肾功能受损的患者,其血浆Hcy水平通常较高。此外,同时患有糖尿病和HHcy的患者,其糖脂代谢紊乱程度往往比仅患糖尿病患者更为严重^[22]。HHcy与2型糖尿病之间的关系是双向的,它们相互影响,并加速出现并发症的风险。HHcy通过多种机制影响糖代谢。首先,Hcy抑制了过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)的表达,这导致蛋白激酶B(又称AKT)的磷酸化减少,进而影响胰岛素受体的激活^[23]。其次,Hcy还能够激活PI3K/AKT信号通路,减少脂肪组织中葡萄糖转运蛋白4的

表达,从而降低脂肪组织对葡萄糖的利用,却增加了其他组织对葡萄糖的摄取能力^[23]。Hcy对糖代谢的影响还表现在以下几个方面:①葡萄糖摄取与氧化的促进。在内皮细胞中,Hcy通过促进葡萄糖氧化信号传导,减少糖酵解过程中ATP的生成,这将有助于葡萄糖的摄取和氧化^[24]。②胰岛素分泌的减弱。Hcy在氧化还原循环过程中产生的ROS,降低胰岛素分泌细胞的活力,从而削弱葡萄糖激酶的磷酸化和胰岛素分泌反应,并导致细胞死亡^[25]。其他研究亦证明,Hcy水平的升高与胰岛素 β 细胞功能下降有关^[25-26]。③胰岛素抵抗的诱导。高水平的Hcy能够通过二硫键自发修饰到胰岛素受体前体蛋白的半胱氨酸位点上,这种翻译后修饰会扰乱胰岛素受体在内质网和高尔基体中的成熟过程,最终导致成熟型的胰岛素受体蛋白显著减少^[27]。胰岛素受体定位于细胞膜,负责接收胰岛素刺激并承担胰岛素信号传递的起始任务,其蛋白量的减少使得胰岛素信号的传递在第一步被直接抑制,从而导致严重的胰岛素抵抗。上述因素的共同作用,最终导致了血糖水平的异常。Zheng等^[28]的研究进一步证实了Hcy水平与胰岛素抵抗指数之间存在正相关。此外,也有研究提出了二甲双胍的使用可能会导致血液Hcy水平的升高^[29]。胰岛素抵抗可能对MTHFR的活性产生负影响,进而引发基因多态性的变异(如MTHFR 677C→T)^[30]。这种变异会使血浆中Hcy的浓度增加。近年来,这一领域的研究仍在不断深化中^[30]。综上所述,Hcy与糖尿病之间的关系复杂且双向,深入了解二者的相互作用机制,有助于有效控制糖尿病及其并发症的发生。未来的研究需要进一步阐明Hcy在糖尿病发病机制中的具体角色,以及如何通过调节Hcy水平来改善糖尿病患者的预后。

2.5 HHcy与神经系统疾病

近年来,HHcy成为了许多神经系统疾病发病的高危因素。研究显示,轻度HHcy可通过增加血脑屏障的通透性,引发认知障碍的出现以及脑组织的病理改变^[31],因此它与阿尔茨海默病、帕金森病、衰老有着密切的关系。研究发现,HHcy动物模型的大脑中有多处线粒体电子传递链发生损伤,并且与呼吸有关的酶复合体(I~V)活性也受到了不同程度的抑制,同时这些动物的大脑皮层和海马区线粒体膜电位出现升高,ROS和亚硝酸盐水平也有增加^[32]。研究发现,Hcy能够调节小鼠大脑内皮细胞中的线粒

体融合蛋白,包括动力相关蛋白1和线粒体融合蛋白2,并上调自噬标志物LC3的表达,表明HHcy可能通过影响线粒体功能和自噬,对中枢神经系统产生影响^[33]。此外,血清Hcy水平与抑郁症患病风险增加有关,Hcy水平升高人群相比正常人群抑郁症风险提升了约26%^[34]。在帕金森病患者中,血浆Hcy水平较高,而叶酸和维生素B₁₂水平较低,这可能与该病的致病机制有关^[35]。Pacheco-Quinto等^[36]的研究发现,Hcy通过激活 γ 分泌酶,促进 β 淀粉样蛋白的积累和tau蛋白的磷酸化,从而加速阿尔茨海默病的进程。同型磺基丙氨酸(homocysteic acid, HCA)作为Hcy的代谢产物,在阿尔茨海默症患者的血浆中含量较高,这可能会加重患者的病情^[37]。在经Hcy处理后的阿尔茨海默病小鼠模型中,能够明显检测到下丘脑和大脑皮质中HCA含量的增加^[37]。然而,研究还发现,通过补充叶酸和B族维生素来降低Hcy水平,一定程度上可以延缓老年人大脑萎缩和认知障碍的发生与发展^[38]。

2.6 HHcy与其他疾病

HHcy还与胃肠功能紊乱、骨损伤、肿瘤等疾病相关。HHcy可以促进活性氧的生成量,并引发胃肠道的炎症性重塑,增加肠道的通透性,最终导致肠上皮屏障遭到破坏^[39]。Schalinske等^[40]发现,HHcy患者体内,破骨细胞活性增强、骨细胞凋亡增加、骨胶原交联减弱、骨量减少、骨血流量降低,以上因素最终导致患者出现骨质疏松,进而增加了骨折风险。Kim等^[41]揭示,高水平的Hcy会诱导人的骨髓基质细胞发生凋亡,并最终引发骨损伤。有报道称,MTHFR(C677T)突变引起的Hcy水平升高,与结肠癌的发病有关^[42]。高水平的Hcy会干扰叶酸循环,进而对核酸代谢产生不良影响,在此过程中,尿嘧啶DNA糖基化酶的功能受到抑制,无法有效修复受损的DNA,最终导致染色体异常和细胞癌变^[42]。此外,叶酸水平低下还会降低蛋氨酸合成酶的活性,减少SAM甲基化供体的生成,使DNA处于低甲基化状态,这是诱发肿瘤发生的另一个重要因素^[42]。

3 结语与展望

综上所述,HHcy与多种疾病的发病相关,因此有效控制Hcy水平尤为重要。目前,HHcy的致病机制仍不明确,对其诊断和治疗方法也有待进一步探索。HHcy传统意义上的治疗主要是通过限制摄入富含蛋氨酸的食物,并辅以口服叶酸、维生素B₆、B₁₂

等药物,以减少Hcy在体内的生成,并加速其代谢转化。然而,由于患者病因不同,且存在个体差异,此方法并非对所有患者有效。HHcy的诊断,最直接的方法是定量血液Hcy水平,然而影响Hcy的因素很多,如年龄、性别、体质、药物、食物等,都会导致直接测定Hcy无法确切反应机体内Hcy的代谢情况以及其对身体造成的危害。并且,Hcy测定方法的标准化程度有限,导致不同实验室测得的结果缺乏可比性,因此建立统一规范化的检测体系,对HHcy的确诊尤为为重要。

参考文献:

- [1] ŠKOVIEROVÁ H, VIDOMANOVÁ E, MAHMOOD S, et al. The molecular and cellular effect of homocysteine metabolism imbalance on human health [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(10):1733–1750.
- [2] ZENG Y, LI F F, YUAN S Q, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in China: an updated meta-analysis [J]. *Biology (Basel)*, 2021, 10(10):959–970.
- [3] FAN R, ZHANG A, ZHONG F. Association between homocysteine levels and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective studies [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):4769.
- [4] ZARIC B L, OBRADOVIC M, BAJIC V, et al. Homocysteine and hyperhomocysteinemia [J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(16):2948–2961.
- [5] 张抒扬. 罕见病诊疗指南(2019年版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2019.
- [6] SELLOS-MOURA M, GLAVIN F, LAPIDUS D, et al. Prevalence, characteristics, and costs of diagnosed homocystinuria, elevated homocysteine, and phenylketonuria in the United States: a retrospective claims-based comparison [J]. *BMC Health Serv Res*, 2020, 20(1):183.
- [7] QIAN X L, CAO H, ZHANG J, et al. The prevalence, relative risk factors and MTHFR C677T genotype of H type hypertension of the elderly hypertensives in Shanghai, China: a cross-section study: prevalence of H type hypertension [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1):376.
- [8] 中国营养学会骨健康与营养专业委员会, 中华医学会肠外肠内营养学分会, 中国老年医学学会北方慢性病防治分会. 高同型半胱氨酸血症诊疗专家共识[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2020, 7(3):283–288.
- [9] GUIEU R, RUF J, MOTTOLA G. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular diseases [J]. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2022, 80(1):7–14.
- [10] TAN S, ZHAO L, WANG H, et al. H-type hypertension and recurrence of ischemic stroke [J]. *Life Sci J*, 2011, 8(3):460–463.
- [11] 梅百强, 杨希立, 许兆延. H型高血压患者斑块特征与同型半胱氨酸相关性研究[J]. *介入放射学杂志*, 2016, 25(1):70–73.
- [12] 聂迪, 彭婉莹, 哈力沙·艾日肯江. 高同型半胱氨酸血症对冠心病病人超声心动图参数的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(10):1833–1836.
- [13] ZHANG S, LV Y, LUO X, et al. Homocysteine promotes atherosclerosis through macrophage pyroptosis via endoplasmic reticulum stress and calcium disorder [J]. *Mol Med*, 2023, 29(1):73.
- [14] HE X, FAN X, BAI B, et al. Pyroptosis is a critical immune-inflammatory response involved in atherosclerosis [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 165:105447.
- [15] ZHANG Y, LIU X, BAI X, et al. Melatonin prevents endothelial cell pyroptosis via regulation of long noncoding RNA MEG3/miR-223/NLRP3 axis [J]. *J Pineal Res*, 2018, 64(2). doi:10.1111/jpi.12449.
- [16] MENG Q, LI Y, JI T, et al. Estrogen prevent atherosclerosis by attenuating endothelial cell pyroptosis via activation of estrogen receptor α -mediated autophagy [J]. *J Adv Res*, 2021, 28:149–164.
- [17] PERNA A F, INGROSSO D. Homocysteine and chronic kidney disease: an ongoing narrative [J]. *J Nephrol*, 2019, 32(5):673–675.
- [18] COHEN E, MARGALIT I, SHOCHAT T, et al. The relationship between the concentration of plasma homocysteine and chronic kidney disease: a cross sectional study of a large cohort [J]. *J Nephrol*, 2019, 32(5):783–789.
- [19] 刘明梅, 刘明皎. 急性心肌梗死患者血清同型半胱氨酸、降钙素原表达水平及其相关性分析[J]. *中国卫生工程学*, 2024, 23(1):70–72.
- [20] ZHOU Y F, GUAN Y F. Hyperhomocysteinemia and kidney diseases [J]. *Sheng Li Xue Bao*, 2018, 70(6):607–611.
- [21] CHENG C K, WANG C, SHANG W, et al. A high methionine and low folate diet alters glucose homeostasis and gut microbiome [J]. *Biochem Biophys Res*, 2021, 25:100921.
- [22] 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.
- [23] 樊阳阳, 王影, 刘飞飞, 等. 同型半胱氨酸对孕鼠糖代谢的影响与机制分析[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(5):835–839.

- [24] FITZGERALD G, SORO-ARNAIZ I, DE BOCK K. The warburg effect in endothelial cells and its potential as an anti-angiogenic target in cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2018, 6:100.
- [25] CHENG Y, WANG C, ZHANG X, et al. Circulating homocysteine and folate concentrations and risk of type 2 diabetes: a retrospective observational study in Chinese adults and a Mendelian randomization analysis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:978998.
- [26] 马凌桔,汪乐新,迟宏扬. METTL3在同型半胱氨酸诱导小鼠胰岛β细胞自噬中的作用[J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28(26):4221-4225.
- [27] 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 Rep*, 2021, 37(2):109821.
- [28] ZHENG Y, DENG H Y, QIAO Z Y, et al. Homocysteine level and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2021, 37(11): 987-994.
- [29] SATO Y, OUCHI K, FUNASE Y, et al. Relationship between metformin use, vitamin B₁₂ deficiency, hyperhomocysteinemia and vascular complications in patients with type 2 diabetes[J]. *Endocr J*, 2013, 60(12):1275-1280.
- [30] CAI Y, LIU B, ZHANG Y, et al. MTHFR gene polymorphisms in diabetes mellitus [J]. *Clin Chim Acta*, 2024, 561:119825.
- [31] CHU M, TENG J, GUO L, et al. Mild hyperhomocysteinemia induces blood-brain barrier dysfunction but not neuroinflammation in the cerebral cortex and hippocampus of wild-type mice [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2021, 99(9):847-856.
- [32] KUMAR M, SANDHIR R. Hydrogen sulfide attenuates hyperhomocysteinemia-induced mitochondrial dysfunctions in brain[J]. *Mitochondrion*, 2020, 50:158-169.
- [33] VACEK J C, BEHERA J, GEORGE A K, et al. Tetrahydrocurcumin ameliorates homocysteine-mediated mitochondrial remodeling in brain endothelial cells [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(4):3080-3092.
- [34] 唐冠英,楚修林,田津生,等. 维持性血液透析患者抑郁状态调查及其与微炎症、Hcy的相关分析[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2014, 15(9):821-823.
- [35] DONG B, WU R. Plasma homocysteine, folate and vitamin B₁₂ levels in Parkinson's disease in China: a meta-analysis [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 188:105587.
- [36] PACHECO-QUINTO J, RODRIGUEZ DE TURCO E B, DEROSA S, et al. Hyperhomocysteinemic Alzheimer's mouse model of amyloidosis shows increased brain amyloid beta peptide levels [J]. *Neurobiol Dis*, 2006, 22(3):651-656.
- [37] 谭敏. 高磺基丙氨酸神经毒性机制及中药单体小檗碱拮抗作用的研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2014.
- [38] SMITH A D, REFSUM H, BOTTIGLIERI T, et al. Homocysteine and dementia: an international consensus statement [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(2):561-570.
- [39] LIANG S, LIU S, LIU H, et al. Homocysteine aggravates intestinal epithelial barrier dysfunction in rats with experimental uremia [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(5):1516-1528.
- [40] SCHALINSKE K L, SMAZAL A L. Homocysteine imbalance: a pathological metabolic marker [J]. *Adv Nutr*, 2012, 3(6):755-62.
- [41] KIM D J, KOH J M, LEE O, et al. Homocysteine enhances apoptosis in human bone marrow stromal cells [J]. *Bone*, 2006, 39(3):582-590.
- [42] HASAN T, ARORA R, BANSAL A K, et al. Disturbed homocysteine metabolism is associated with cancer [J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(2):1-13.

Research Status and Progress of Hyperhomocysteinemia

SUN Kexin, LIN Fanqi, WANG Shumei, ZHANG Yiwen, LI Haorui, LI Mingguang* (College of Laboratory Medicine, Jilin Medical University, Jilin City, Jilin Province 132013, China)

Abstract: Hyperhomocysteinemia (HHcy) is an amino acid metabolic disorder characterized by abnormally elevated levels of homocysteine (Hcy) in the blood, resulting from the impaired conversion of Hcy to methionine. Studies have shown that HHcy is not only a significant risk factor for atherosclerosis but also an independent risk factor for stroke, posing a serious threat to human health. This paper will explore the mechanisms by which HHcy is associated with various diseases, aiming to provide a new perspective for the clinic, in order to offer new ideas for better prevention, diagnosis, and treatment of HHcy.

Keywords: homocysteine; hyperhomocysteinemia; cardiovascular disease; chronic kidney disease; diabetes; H-type hypertension.

(收稿日期:2024-07-10)