

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.04.043

同型半胱氨酸相关性慢性阻塞性肺疾病临床研究进展*

陈玉龙 张薇[△] 石明霞 戴凯丽 刘沛 任秋

(哈尔滨医科大学附属第一医院呼吸内科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:在世界慢性疾病中,慢性阻塞性肺疾病(COPD)发病率和死亡率均较高,鉴于对患者生活造成严重伤害,越来越受到人们关注。同型半胱氨酸(Homocysteinemia,Hcy)对全身器官损害多有报道,随着研究的深入,Hcy 目前对于肺部疾病的影响也受到重视。部分学者提出同型半胱氨酸可能是 COPD 发病机制中又一重要因素。Hcy 在体内可以刺激产生大量的 ROS 和自由离子,并引起内皮细胞应激,还可降低肺脏内还原型谷胱甘肽含量。研究表明同型半胱氨酸水平在慢性阻塞性肺疾病中处于高表达状态,且其高表达水平与患者疾病的程度成相关性。本文将通过总结 Hcy 在肺脏及体内的代谢、各种应激反应等方面阐述同型半胱氨酸水平与 COPD 的相关性,并总结高水平的同型半胱氨酸相关的 COPD 治疗方法。

关键词:同型半胱氨酸;慢性阻塞性肺疾病;代谢;氧化应激;肺功能

中图分类号:R563 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)04-798-03

The Clinical Study and Development between Homocysteinemia and Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

CHEN Yu-long, ZHANG Wei[△], SHI Ming-xia, DAI Kai-li, LIU Pei, REN Qiu

(Respiratory Medicine department, The First Affiliated Hospital of Harbin University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Chronic Obstructive Pulmonary Disease(COPD) is well-known with the high rate of incidence and mortality worldwide, which leads significant burden, disordered individual's or families' quality of life in a certain degree. Homocysteinemia damages the whole organ system, with the deepening of the research, researchers pay more attention to hcy-related pulmonary diseases. Some scientist puts forward that Hcy maybe a meaningful factor during the pathogenesis of COPD. Part study finds that the plasm of Homocysteinemia in patients with copd is in a high level, even is related to COPD severity. Hcy can produce a large number of ROS and free ions, lead endothelial stress, which is regulated by the oxidation of Hcy, also can reduce content of glutathione in the lungs. This article will discuss the metabolic pathways and stress-responset of Hcy in the development of COPD, which all happens to damage the lung. The author also sorts out the latest treatment.

Key words: Homocysteinemia; COPD; Metabolism; Oxidative; Pulmonary function

Chinese Library Classification(CLC): R563 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)04-798-03

前言

慢性阻塞性肺疾病是一个漫长的病理过程,由多种损伤机制共同参与,自 20 世纪初,人们一直致力于疾病发生机制及治疗方法,以改善患者的生活质量,减轻疾病造成的负担。流行病学调查显示,COPD 死因中非呼吸系统疾病占大部分,肿瘤占 20% - 33%^[1]。同型半胱氨酸对全身器官均有损伤,心脏,肾脏,肝脏等,并引起相应的疾病。近期越来越多研究表明,高水平的 Hcy 对肺脏的损伤可以是急性疾病的启动因素^[2],慢性损伤导致慢性疾病,如间质性肺病,肺癌,肺栓塞;尤其是慢性阻塞性肺疾病,但相关研究比较少。本文通过 Hcy 在生物体内可以刺激产生大量的 ROS 和自由离子,并引起内皮细胞应激,还可降低肺脏内还原型谷胱甘肽含量等达到损伤肺脏的情况,阐述了

Hcy 与 COPD 的相关性及其致病的机制。

1 同型半胱氨酸的结构特点及代谢途径

1.1 同型半胱氨酸的代谢途径

1969 年 Dr McCully 在小儿尸体检中,发现广泛的动脉血栓形成,并提出同型半胱氨酸血症可致动脉粥样硬化性心脏病^[3],随后关于同型半胱氨酸的研究渐增多。同型半胱氨酸,主要源于食物氨基酸,是蛋氨酸与半胱氨酸代谢的主要中间物质,一种含巯基的氨基酸。在蛋氨酸合成酶 (Methionine Synthase reductase,MS)的作用下,体内的 Hcy 一部分和甲基四氢叶酸生成蛋氨酸和四氢叶酸,再生成甲基四氢叶酸;其余的 Hcy 通过转巯基途径与丝氨酸在光巯基-β-合成酶(Cystathionineβ-synthase, CBS)作用下形成胱硫醚,一部分在胱硫醚裂解酶及辅酶

* 基金项目:黑龙江省教育厅科学技术研究项目(12531235)

作者简介:陈玉龙(1989-),男,硕士研究生,主要研究方向:慢性阻塞性肺疾病发病机制及治疗,电话:15846527842, E-mail: cysldee_010@126.com

△ 通讯作者:张薇,女,主任医师,博士生导师,主要研究方向:慢性阻塞性肺疾病, E-mail: weipoza@163.com, 电话:13030052121

(收稿日期:2018-02-16 接受日期:2018-03-12)

维生素 B6、丝氨酸羟甲基转移酶的作用下形成半胱氨酸,最后生成丙酮酸、硫酸和水;其余部分生成同型丝氨酸^[4]。Hcy 在生物内以游离型同型半胱氨酸、双硫同型半胱氨酸和同型半胱氨酸-半胱氨酸存在。

1.2 高同型半胱氨酸血症的形成

健康人群体内同型半胱氨酸在稳定范围内波动,大于 15 $\mu\text{mol/L}$ 称为高同型半胱氨酸血症。血浆水平 Hcy 升高主要是由于光硫醚- β -合成酶基因缺陷所致^[4]。CBS 基因的缺陷的纯合体可以导致血液中同型半胱氨酸水平升高。其他还有 MTHFR 基因突变,最常见的是 MTHFR C677T 和 THFR A1298C 突变,纯合子 MTHFR C677T 基因,只有 30% 正常酶功能。MTHFR A1298C 只有 60% 的正常酶的功能。疾病与药物,性别、年龄,营养状态等与影响 Hcy 水平^[5-7]。

2 同型半胱氨酸与慢性阻塞性肺疾病的相关性

2.1 Hcy 与吸烟

近年来研究发现,同型半胱氨酸,尤其是高水平的同型半胱氨酸与肺脏疾病相关,而在普通人群,目前研究表明同型半胱氨酸与肺脏没有必然联系。长期的吸烟可以损伤呼吸系统,引起功能紊乱产生疾病如慢性阻塞性肺疾病,而这部分患者也有较高水平的同型半胱氨酸^[8]。吸烟也可一定程度的引起肺功减退;其他如有害气体,氧化应激、感染及慢性炎症也是疾病发展的重要因素。

2.2 Hcy 与炎症介质

慢性阻塞性肺疾病是肺局部炎症释放炎症介质介导的全身系统炎症反应性病变,进而产生多种并发症,如动脉粥样硬化,恶病质,糖尿病与骨质疏松^[9-11],而高水平的同型半胱氨酸与上述并发症作为单一疾病发病程度正相关。目前主要的研究还是 Hcy 与血管性病变,如冠心病,脑血管病,Hcy 在血管粥样硬化性病变起重要作用^[12,13]。

2.3 Hcy 与慢性阻塞性肺疾病程度相关

国外 Keiko Nunom 等人研究表明同型半胱氨酸水平与慢性阻塞性肺疾病相关;收集对比血样及肺功发现,在肺功表现为限制性,阻塞性,及混合性通气功能障碍 Hcy 水平表达较高;相比限制性或是阻塞性,混合性通气功能障碍往往表达更高,FVC% 和 FEV1% 与血浆同型半胱氨酸水平负相关^[14,15]。随访及逻辑回归分析表明,高同型半胱氨酸水平是可以预示患者肺功的下降。Andersson A,指出 Hcy 是慢性阻塞性肺疾病的重要发病环节^[16]。Seemungal TA 发现高水平的同型半胱氨酸还与慢性阻塞性肺疾病不同阶段及分级相关,在明确诊断为 COPD 患者中,GOLD 分级 3、4 级的患者较 1、2 级 Hcy 水平更高^[17],成正相关,并提出高 Hcy 可能是促进疾病发生及发展的一个重要因素,与 Andersson A 的研究结果相一致。Mradul Daga^[18]等人还发现高水平 Hcy 的 COPD 患者体内叶酸状态缺乏,补充叶酸可以降低同型半胱氨酸水平。国内肖顺琼等人^[19]也发现在 COPD 患者急性期血清 C 反应蛋白、同型半胱氨酸水平较高,同型半胱氨酸水平越高,FEV1%、FEV1/FVC 值越低,呈明显负相关。即同型半胱氨酸,尤其是高水平的同型半胱氨酸可以作为评判慢性阻塞性肺疾病程度的重要指标。

3 同型半胱氨酸的在慢性阻塞性肺疾病中作用机制

慢性阻塞性肺疾病是一个综合性的疾病;包括慢性支气管炎,小气道疾病,肺气肿,粘液分泌亢进^[20,21]。特征性改变为气道、肺实质及肺部血管的慢性炎症,中性粒细胞,巨噬细胞,T 淋巴细胞等炎性细胞参与该发病过程。同型半胱氨酸参与慢性阻塞性肺疾病的发生及发展。

3.1 Hcy 与 MCP-1-NF-KB 单核细胞通路

王等人发现高水平 Hcy 在血管平滑肌细胞中产生 ROS 刺激单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的表达;MCP-1 表达也与诱导激活蛋白激酶 C(PKC)以及核因子-KB(NF-KB)被激活相关^[23,24]。MCP-1 进一步趋化单核细胞,激活单核细胞及巨噬细胞,使得单核细胞及巨噬细胞粘附分子 IL-1,IL-6,IL-8 表达上调,从而增强炎症反应^[22,25],同时破坏肺泡细胞及血管内皮细胞,引起肺顺应性下降。Hcy 还可以通过增加血清 IgG 水平,同样通过 ROS-NF-kB 通道,从而增加 B 淋巴细胞表达。

3.2 Hcy 与 NO

生理水平的同型半胱氨酸还可刺激巨噬细胞中 iNOS 介导的 NO 产生,降低内皮型一氧化氮(NO)的生物利用度,前驱肺血管粥样硬化,达到损伤血管内皮细胞,减弱血管对炎症的抵抗能力^[26]。同型半胱氨酸及其衍生物对 T 细胞有激活作用,他可以浓度依赖性的促进细胞活化,及增强诱导活化细胞的死亡及细胞凋亡。

3.3 Hcy 与自由基、氧化-抗氧化

Andersson A^[16]等人通过对 19 例 COPD 患者及 29 例健康对照组研究发现,COPD 组患者 Hcy 处于高水平状态,其还原型谷胱甘肽(GSH)含量显著降低。GSH 可消除自由基,能起到强有力的保护作用。ROS 与体内自由离子,可以降低细胞对 ROS 相关活性物质及中间产物解毒能力下将,使得氧化及抗氧化作用失衡,从而影响了肺泡表面活性物质的合成和分泌,加快了肺泡上皮 II 型细胞凋亡的速度,改变了肺泡-毛细血管屏障功能和通透性,从而导致其肺弥散功能的降低^[21],这也支持了自由基与某些肺部疾病的发病机制之间的关联假说。da Cunha AA 等人的实验也证实了在鼠肺部,同型半胱氨酸可致增加脂质过氧化和蛋白质氧化损伤,并扰乱了抗氧化防御系统。

3.4 Hcy 与表面活性蛋白 B(SP-B)

将等人在离体细胞试验中发现 II 型肺泡上皮细胞中,同型半胱氨酸可能会降低表面活性蛋白 B(SP-B)在细胞中的表达;且上调醛糖还原酶的表达,而这可能是高 Hcy 水平的肺部疾病又一个危险因素。

3.5 Hcy 与琥珀酸脱氢酶和细胞色素 c 氧化酶

动物实验发现,Hcy 通过影响琥珀酸脱氢酶和细胞色素 c 氧化酶的活性作用呼吸链中,同时作用于线粒体,影响 Na^+K^+ ATP 酶活性,诱导线粒体肿胀加重代谢的负担,造成靶器官受损,加重肺脏负担,诱发疾病急性加重。

相关研究表明,同型半胱氨酸还与 COPD 所致的慢性肺动脉高压,肺源性心脏病及肺栓塞,急性肺损伤相关。尽管上述实验都是发生在局限的区域或是实验样本及样本量受限,但是实验结果的同向性表明同型半胱氨酸与慢性阻塞性肺疾病的关系密切。

4 同型半胱氨酸相关慢性阻塞性肺疾病的治疗

高 Hcy 的产生由于基因突变等因素引起的胱硫醚-β-合成酶缺乏,进而引起高水平的 Hcy;故根本上从基因水平治疗是最有效的,但鉴于目前研究水平,及费用问题等,实行上较为困难。维他命如叶酸、维生素 B6、B12 缺乏引起高半胱氨酸。叶酸的好来源是水果和蔬菜(特别是绿色叶菜)、强化面包和谷物,扁豆,鹰嘴豆,芦笋,菠菜,和大多数豆类等^[3]。每天摄入含有叶酸,维生素 B6,维生素 B12,或联合可以降低同型半胱氨酸水平。这也与同型半胱氨酸的代谢理论研究一致。也有研究表明 MTHFR 基因突变的存在不需要任何特殊的处理,因为相比补充叶酸、维生素 B6、或维生素 B12,没有额外的担忧,且该治疗方式简便,治疗效果较明显,但就疾病的预后而言,文献报道较少,也是日后研究的又一重点。同型半胱氨酸主要致病机制为介导炎症物质及细胞因子表达,上调炎症细胞数目,增强氧化应激反应,故治疗上可以考虑抗炎,提高免疫力,及抗氧化治疗。如多肽类药物,补充 GSH 及前体物质,如 N-乙酰半胱氨酸,达到修复损伤的内皮及细胞,恢复肺泡上皮细胞功能^[30]。其他的,中药对 Hcy 良好的防治作用逐步引起关注。如孟等利用黄芪、党参、苍术、煮半夏、皂刺、天竺黄等联合治疗发现 Hcy 水平降低。Lan 等首次发现人参的主要活性成分人参皂苷 Rb1 (ginsenoside Rb1) 通过对 PI3K/Akt 信号通路的激活和对 PKC 通路的抑制作用而改善 Hcy 所致的内皮损伤。中药牛黄,山楂,通心络及灯盏花对 Hcy 的治疗也得到认可。

5 小结及展望

世界卫生组织预测到 2020 年为止,COPD 在世界范围内,会成为重要的死亡原因。

我们面临的挑战紧迫而严峻,同型半胱氨酸与 COPD 相关性的机制研究有临床意义,可以作为用来评估疾病严重程度的参考指标。

综上所述,同型半胱氨酸在慢性阻塞性肺疾病的作用机制及目前的治疗方案还很有限,目前的研究尚处于初始阶段,相信,随着针对 Hcy 的多重致病机制的干预研究的广泛深入开展,有助于提高对 Hcy 致慢性阻塞性肺疾病的进一步认识与防治水平。

参考文献(References)

- [1] 张馨,霍建民.慢性阻塞性肺疾病合并抑郁的临床研究进展[J].中华临床医师杂志:电子版,2013,7(7): 30813083
- [2] Tsangaris I, Tsantes A, Bagos P, et al. The effect of plasma homocysteine levels on clinical outcomes of patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome [J]. Am J Med Sci, 2009, 338(6): 474-477
- [3] McCully KS. Homocysteine Metabolism, Atherosclerosis, and Diseases of Aging[J]. Compr Physiol, 2015, 6(1): 471-505
- [4] Hainsworth AH, Yeo NE, Weekman EM, et al. Hyperhomocysteinemia and vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID)[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, Dec 9
- [5] Shiran A, Remer E, Asmer I et al. Association of Vitamin B12 Deficiency with Homozygosity of the TT MTHFR C677T Genotype,

- Hyperhomocysteinemia, and Endothelial Cell Dysfunction [J]. Med Assoc J, 2015, 17(5): 288-292
- [6] Almassinokiani F, Kashanian M, Akbari P, et al. Folic acid supplementation reduces plasma homocysteine in postmenopausal women [J]. J Obstet Gynaecol, 2016: 1-4
- [7] Višekruna I, Rumbak I, Samarin IR, et al. Homocysteine Levels Show Significant Differences among Mediterranean Dietary Quality Index Variables Compared to Folate and Vitamin B12 Status in Women[J]. Int J Vitam Nutr Res, 2015, 85(3-4): 202-210
- [8] Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(4): 210-216
- [9] Bradran A, Nasri H. Association between white blood cell count and levels of serum homocysteine in end-stage renal failure patients treating with hemodialysis [J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2006, 18(1): 22-26
- [10] Arroyo-Jousse V, García-Díaz DF, Pérez-Bravo F, et al. Global DNA methylation and homocysteine levels are lower in type 1 diabetes patients[J]. Rev Med Chil, 2015, 143(5): 562-568
- [11] Ebesunun MO, Umahoin KO, Alonge TO. Plasma homocysteine, B vitamins and bone mineral density in osteoporosis: a possible risk for bone fracture[J]. Afr J Med Med Sci, 2014, 43(1): 41-47
- [12] Yang AN, Zhang HP, Sun Y. High-methionine diets accelerate atherosclerosis by HHcy-mediated FABP4 gene demethylation pathway via DNMT1 in ApoE(-/-) mice[J]. FEBS Lett, 2015, 589(24 Pt B): 3998-4009
- [13] Shenoy V, Mehendale V, Prabhu K, et al. Correlation of serum homocysteine levels with the severity of coronary artery disease[J]. Indian J Clin Biochem, 2014, 29: 339-344
- [14] Nunomiya K, Shibata Y, Abe S, et al. Hyperhomocysteinemia predicts the decline in pulmonary function in healthy male smokers[J]. Eur Respir J, 2013, 42(1): 18-27
- [15] Kai S, Nomura A, Morishima Y, et al. The effect of smoking-related hyperhomocysteinemia on spirometric declines in chronic obstructive pulmonary disease in elderly Japanese [J]. Arch Gerontol Geriatr, 2006, 42: 117-124
- [16] Andersson A, Ankerst J, Lindgren A, et al. Hyperhomocysteinemia and changed plasma thiol redox status in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Clin Chem Lab Med, 2001, 39: 229-233
- [17] Seemungal TA, Lun JC, Davis G, et al. Plasma homocysteine is elevated in COPD patients and is related to COPD severity [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2007, 2: 313-321
- [18] Mradul Daga, Naushad Khan, Harish Sain. The effect of folic acid supplementation on hyperhomocysteinemia and pulmonary function parameters in chronic obstructive pulmonary disease [J]. European Respiratory Society, 2014, 57: 42-48
- [19] 肖顺琼,慢性阻塞性肺病患者联合检测同型半胱氨酸、C 反应蛋白水平变化及其意义 [J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(16): 1696-1697
- [20] Bidan CM, Veldsink AC, Meurs H, et al. Airway and Extracellular Matrix Mechanics in COPD[J]. Front Physiol, 2015, 6: 346

(下转第 733 页)

- Kininogenase on Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy in Patients with Type 2 Diabetes [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2016, 124(10): 618-621
- [6] Arnold LM, McCarberg BH, Clair AG, et al. Dose-response of pregabalin for diabetic peripheral neuropathy, postherpetic neuralgia, and fibromyalgia[J]. *Postgrad Med*, 2017, 129(8): 921-933
- [7] Abuzinadah AR, Kluding P, Wright D, et al. Less is More in Diabetic Neuropathy Diagnosis: Comparison of Quantitative Sudomotor Axon Reflex and Skin Biopsy [J]. *J Clin Neuromuscul Dis*, 2017, 19(1): 5-11
- [8] Kisozi T, Mutebi E, Kisekka M, et al. Prevalence, severity and factors associated with peripheral neuropathy among newly diagnosed diabetic patients attending Mulago hospital: a cross-sectional study[J]. *Afr Health Sci*, 2017, 17(2): 463-473
- [9] Chevtchouk L, Silva MHSD, Nascimento OJMD. Ankle-brachial index and diabetic neuropathy: study of 225 patients[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2017, 75(8): 533-538
- [10] Srinivasan S, Dehghani C, Pritchard N, et al. Optical coherence tomography predicts 4-year incident diabetic neuropathy[J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2017, 37(4): 451-459
- [11] Najafi B, Talal TK, Grewal GS, et al. Using Plantar Electrical Stimulation to Improve Postural Balance and Plantar Sensation Among Patients With Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized Double Blinded Study[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2017, 11(4): 693-701
- [12] Kukidome D, Nishikawa T, Sato M, et al. Impaired balance is related to the progression of diabetic complications in both young and older adults[J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(8): 1275-1282
- [13] Liang Y, Chen J, Zheng X, et al. Ultrasound-Mediated Kallidinogenase-Loaded Microbubble Targeted Therapy for Acute Cerebral Infarction[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(3): 686-696
- [14] Taki K, Kida T, Fukumoto M, et al. Central Retinal Vein Occlusion in 2 Patients Using Antipsychotic Drugs [J]. *Case Rep Ophthalmol*, 2017, 8(2): 410-415
- [15] Suo XQ, Yang SC, Ma ZH, et al. Effect of probucol on preventing contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2017, 97(41): 3234-3238
- [16] Liu H, Cai M. Effect of probucol on hemodynamics, rheology and blood lipid of diabetic retinopathy [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 5(4): 3809-3814
- [17] Cao J, An W, Reeves AG, et al. A chemiluminescent probe for cellular peroxynitrite using a self-immolative oxidative decarbonylation reaction[J]. *Chem Sci*, 2018, 9(9): 2552-2558
- [18] Dai J, Xu LJ, Han GD, et al. MiR-137 attenuates spinal cord injury by modulating NEUROD4 through reducing inflammation and oxidative stress[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(7): 1884-1890
- [19] Wang Q, Wang G, Lu X, et al. A correction formula for neuron-specific enolase measurement in hemolyzed neonatal serum samples[J]. *Biomed Rep*, 2018, 8(5): 491-496
- [20] Toma M, Izumi S, Tawa K. Rapid and sensitive detection of neuron specific enolase with a polydopamine coated plasmonic chip utilizing a rear-side coupling method[J]. *Analyst*, 2018, 143(4): 858-864
- [21] Li J, Zhang H, Xie M, et al. NSE, a potential biomarker, is closely connected to diabetic peripheral neuropathy [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(11): 3405-3410

(上接第 800 页)

- [21] Stewart JI, Criner GJ. The small airways in chronic obstructive pulmonary disease: pathology and effects on disease progression and survival[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2013, 19(2): 109-15
- [22] Anderson WH, Coakley RD, Button B, et al. The Relationship of Mucus Concentration (Hydration) to Mucus Osmotic Pressure and Transport in Chronic Bronchitis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(2): 182-190
- [23] Wang G, Siow YL, OK. Homocysteine stimulates nuclear factor kappa B activity and monocyte chemoattractant protein-1 expression in vascular smooth-muscle cells: a possible role for protein kinase C [J]. *Biochem J*, 2000, Dec 15; 352 Pt 3: 817-826
- [24] Zhang L, Jin M, Hu X S, Zhu J H. Homocysteine stimulates nuclear factor kappa B activity and interleukin-6 expression in rat vascular smooth muscle cells[J]. *Cell Biol Int*, 2006, 30(7): 592-597
- [25] Holven KB, Aukrust P, Retterstol K, et al. Increased levels of C-reactive protein and interleukin-6 in hyperhomocysteinemic subjects [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2006, 66(1): 45-54
- [26] Zeng XK, Guan YF, Remick DG, et al. Signal pathways underlying homocysteine-induced production of MCP-1 and IL-8 in cultured human whole blood[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2005, 26(1): 85-91
- [27] Dawson H, Collins G, Pyle R, et al. The immunoregulatory effects of homocysteine and its intermediates on T-lymphocyte function [J]. *Mech Ageing Dev*, 2004, 125: 107-110
- [28] Li T, Chen Y, Li J, Yang X, et al. Serum Homocysteine Concentration Is Significantly Associated with Inflammatory/Immune Factors [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0138099