

· 共识、指南与标准 ·

DOI: 10.16689/j.cnki.cn11-9349/r.2020.03.007

高同型半胱氨酸血症诊疗专家共识



扫一扫下载指南原文

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

摘要: 高同型半胱氨酸血症与多种疾病的发生发展, 如心脑血管疾病、高血压、糖尿病、肾脏疾病、妊娠等疾病密切相关, 几乎影响全身的各个器官, 通过氧化损伤、DNA 甲基化和含硫化合物代谢异常等多种机制影响细胞的功能、蛋白质的合成与调控, 进而导致组织和器官的病理变化。总同型半胱氨酸代谢异常的诱因与基因、营养、疾病等关系密切, 因此, 本专家共识基于回顾分析近 30 年的国内外研究文献和循证医学的证据, 结合我国人群特点, 本专家共识建议将总同型半胱氨酸 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 定义为高同型半胱氨酸血症; 根据同型半胱氨酸相关基因的检测结果和总同型半胱氨酸的水平, 通过调整饮食结构和/或使用膳食补充剂包括甜菜碱和 B 族维生素以及相关辅助因子的营养素补充剂等方法降低总同型半胱氨酸水平, 以期显著减缓相关疾病的发展进程。推荐开展与同型半胱氨酸相关的检测指标, 以明确同型半胱氨酸升高的原因, 进而指导临床的精准干预措施, 有效改善同型半胱氨酸水平, 实现预防疾病发生或延缓疾病进展的目的。

关键词: 高同型半胱氨酸血症; 代谢通路; 专家共识

Expert consensus on hyperhomocysteinemia

Bone Health and Nutrition Branch of Chinese Nutrition Society, Chinese Society of Parenteral and Enteral Nutrition, North Chronic Disease Prevention and Treatment Branch of Chinese Geriatric Society

Abstract: High homocysteine levels, and a variety of disease development, such as cardiovascular disease, hypertension, diabetes, and closely related diseases such as kidney disease, pregnancy, almost affect the whole body organs, through oxidative damage, DNA methylation and metabolic abnormalities and other mechanism of sulfur compound affect cell function, protein synthesis and regulation, leading to the pathological changes of tissues and organs. Currently, there is no guideline for the diagnosis and treatment of demographic characteristics in China. This expert consensus is based on the review and analysis of research literature and evidence-based medicine at home and abroad in the past 30 years, combined with the characteristics of the Chinese population, recommending that $\text{tHcy} \geq 10 \mu\text{mol/L}$ is defined as hyperhomocysteinemia. By adjusting the diet composition and / or using dietary supplements such as betaine, vitamins B and related coenzyme nutritional supplements, the level of tHcy can be prominently reduced, which is expected to significantly slow down the development of related diseases. It is recommended to carry out the detection indicators related to homocysteine, so as to clarify the causes of homocysteine rise, to guide the clinical precise intervention measures, effectively to improve the level of homocysteine, and to achieve the purpose of preventing the occurrence of diseases or delaying the progress of diseases.

Key words: Hyperhomocysteinemia; Metabolic pathway; Expert consensus

1 概述

同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 简称血同, 是一种含硫氨基酸, 是甲硫氨酸脱甲基后的产物, 这是 Hcy 的唯一来源。多种因素可导致血总同型半胱氨酸 (total homocysteine, tHcy) 水平的蓄积, 形成高同型半胱氨酸血症 (hyperhomocysteinemia, HHcy), 简称高血同。高血同可反映机体甲基化状态和转硫化的异常状态, 损伤细胞、组织、器官, 是许多慢性疾病发生的独立危险因素或重要危险因素, 与高血压、高血脂、高血糖一样, 是判定健康风险的重要指标之一。

受 Hcy 相关代谢基因突变率较高以及烹饪习惯等因素的影响, 我国人群的血同水平较高, 造成的危

害比较大。因此, 专家组认为有必要形成具有我国人群特点的专家共识, 以利于临床推动对高血同的认知和诊疗, 为防控慢性病的发生发展做出更多的贡献。

2 Hcy 的代谢通路

Hcy 在人体内是通过再甲基化和转硫两个通路完成代谢过程^[1], 见图 1。

2.1 通过叶酸途径和甜菜碱途径完成 Hcy 再甲基化代谢, 两种途径相互补充, 但不能互相替代。①叶酸途径: 叶酸吸收后还原生成四氢叶酸 (tetrahydrofolate, THF), THF 结合甲基池 (由二甲基甘氨酸、肌氨酸、丝氨酸等组成) 中的甲基生成 5, 10-亚甲基四氢叶酸, 在 5, 10-亚甲基四氢叶酸还原酶 (methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFR) 的催化下不可逆地生成 5-甲基四氢叶酸。后者以维生素 B₁₂ 为运载体在甲硫氨酸合酶 (methionine synthetase, MS) 催化下, 将甲基供给

基金项目: 盛京医院基金 (M0465)

通信作者: 孔娟, 电子邮箱: kongjl@sj-hospital.org

Hcy 生成甲硫氨酸。该过程发生在全身各处细胞内。②甜菜碱途径:甜菜碱又名三甲基甘氨酸,直接供给 Hcy 甲基生成甲硫氨酸。甜菜碱脱甲基生成的二甲基甘氨酸进入甲基池。

2.2 转硫通路 Hcy 以维生素 B₆ 为辅酶在胱硫醚-β-合酶(cystathionine-β-synthase, CBS)催化下,催化下生成胱硫醚并进一步半胱氨酸。半胱氨酸可以形成二硫键,稳定蛋白质的空间构想,是蛋白质的重要氨基酸。半胱氨酸可以继续代谢生成其他重要的含硫化合物。

3 高血同的机制和危险因素

3.1 高血同可能通过多种机制导致疾病^[2] ①S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosyl methionine, SAM)生成抑制或受阻,影响 DNA、RNA 合成、修复造成细胞分化、发育异常和凋亡;导致 DNA 甲基化的紊乱造成基因表达抑制、染色体的失活等;②转硫通路受阻,影响谷胱甘肽的生成,造成氧化损伤;③促进平滑肌增殖,引起血管硬化;④引起低密度脂蛋白胆固醇氧化;⑤诱发内质网应激,造成蛋白质功能缺失;⑥Hcy 能够抑制一氧化氮(nitric oxide, NO)的合成,并且自身氧化生成的活性氧自由基家族(reactive oxygen species, ROS)与 NO 反应,生成过氧亚硝酸盐;⑦促发机体发生免疫炎症反应,引起或加重疾病。

3.2 引起高血同的危险因素 ①遗传因素:Hcy 代谢的某些关键酶失活,如 MTHFR、CBS、MS、CBL,

甜菜碱同型半胱氨酸甲基转移酶(betaine homocysteine methyl, BHMT),可导致高血同^[3]。MTHFR C677T 突变可导致 MTHFR 酶的活性和耐热性下降,其中 CT 型、TT 型人群的酶活性分别为 CC 型的 65% 和 30%,TT 型人群的血同值通常比 CC 型人群高出 20% ~ 70%^[4]。MTHFR C677T 基因多态性和突变频率在不同国家、不同种族中的分布存在显著差异。Cortese C 等^[5]发现,北美和欧洲人群 TT 基因型携带率为 10% ~ 16%,T 等位基因频率在 5% ~ 15% 之间。Yang BY 等^[6]发现,我国汉族人群 TT 基因型携带率约为 25%,呈从南到北稳定上升趋势,最低值在海南(南方)分别为 6.4%、24.0%,最高值在山东(北方)分别为 40.8%、63.1%,T 等位基因频率在 23.2% ~ 45.2% 之间。MTRR 是 CBL(E)型基因,其 A66G 位点与氧化型维生素 B₁₂ 的还原相关。该基因的 GG 型活性低,血同水平比 AA 型人群高出 40%^[7]。②营养因素及生活方式:因饮酒、吸烟等不良生活方式导致叶酸、维生素 B₆、维生素 B₁₂ 的消耗过多或者这些营养素摄入过少,都可引起血同的升高^[8]。③年龄和性别:Morris MS 等^[9]发现,随年龄的增长,血同水平逐渐升高。另外,受雌激素的影响,男性血同水平高于女性,女性绝经后高于绝经前。④疾病与药物:Thomas G 等^[10]发现,肾功能障碍和损伤、甲状腺功能减退、严重贫血、严重硬皮病及恶性肿瘤等疾病

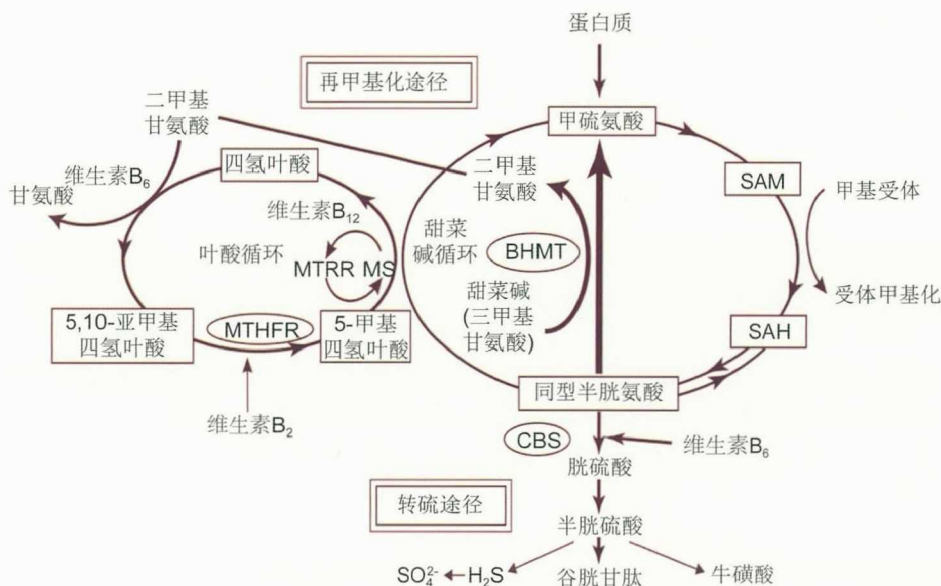


图 1 同型半胱氨酸代谢图

注: SAM, S-adenosyl methionine, S-腺苷甲硫氨酸; SAH, S-adenosylhomocysteine, S-腺苷同型半胱氨酸; MTHFR, 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase, 5, 10 - 亚甲基四氢叶酸还原酶; Hcy, homocysteine, 同型半胱氨酸; BHMT, betaine homocysteine methyl, 甜菜碱同型半胱氨酸甲基转移酶; MS, methionine synthetase, 甲硫氨酸合酶; CBS, cystathionine-β-synthase, 胱硫醚-β-合酶; MTRR, methioninesynthaser eductase, 甲硫氨酸合酶还原酶

病以及应用氨甲蝶呤、一氧化氮、抗癫痫药、利尿药、烟酸等药物可使血同水平升高。

4 血同的流行病学以及与疾病的关系

李建平等^[11]研究发现,血同以 10 $\mu\text{mol/L}$ 为基线,中国高血压患者中 75% 伴有高血同,其中男性占 91%,女性占 63%。表 1 显示,我国成人血同的几何均值在 13 ~ 14 $\mu\text{mol/L}$ 之间,男性高于女性。45 岁以上人群中,75% 的男性超过 10.5 $\mu\text{mol/L}$,50% 的女性超过 10.7 $\mu\text{mol/L}$ 。Yang Q 等^[12]统计美国人群的血同平均值为 9.4 $\mu\text{mol/L}$,而我国人群要高出 40% ~ 50%。

表 1 国内 3 项流行病学调查的成人血同水平

参考文献	人群数量(例)	年龄范围	血同几何均值($\mu\text{mol/L}$)		
			总平均	男性	女性
王薇等 ^[13]	1168	35 ~ 64 岁	13.8	15.4	12.2
徐希奇等 ^[14]	3940	40 岁以上	13.95	14.98	11.33
黄海威等 ^[15]	2500	成年	13.2	15	12.4

4.1 高血同与脑卒中 高血同是引发脑卒中的独立性危险因素,血同值高于 10.50 $\mu\text{mol/L}$ 人群的卒中风险增加到 4.2 倍^[16]。Framingham 队列研究显示,血同值 $\geq 14.24\mu\text{mol/L}$ 的人群罹患卒中风险是血同值 $\leq 9.25\mu\text{mol/L}$ 人群的 1.8 倍^[17]。

4.2 高血同与痴呆 Hcy 作为神经毒素,通过断裂 DNA 引发细胞凋亡,促进神经变性^[18],包括阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)等和血管性痴呆(vascular dementia, VD)等。血同可用于预测 AD 的风险^[19],不仅与认知损害相关,也与认知受损程度相关。Meta 分析显示高血同导致 AD 的相对危险度是 1.15(95% CI = 1.02 ~ 1.27)^[20]。

4.3 高血同与心血管疾病 动脉粥样硬化的形成归因于同型半胱氨酸化脂蛋白与微生物的聚集,在动脉易损斑块形成过程中阻塞了血管,进而发生心血管事件。Hcy 合作研究项目发现,所有冠状动脉疾病的 10% 归因于高血同。血同每增加 5 $\mu\text{mol/L}$ 会使缺血性心脏病的风险增加 84%^[2],Robinson K 等^[21]发现每提高 3 $\mu\text{mol/L}$ 增加 35% 的风险,而 Wald DS 等^[22]发现每下降 3 $\mu\text{mol/L}$ 可使缺血性心脏病发病率下降 16%,深静脉血栓形成发病率下降 25%。血同与生存率也有密切关系,Nygaard O 等^[23]发现,血同高于 20 $\mu\text{mol/L}$ 的冠心病患者 5 年生存率低于 65%,而若降低到 9 $\mu\text{mol/L}$ 以下则可以提高到 95% 的生存率。

4.4 高血同与高血压 Hcy 引起钠重吸收,刺激血管平滑肌细胞增殖并改变血管壁的弹性,从而导致高血

压。血同与收缩压和舒张压呈正相关,每增加 5 $\mu\text{mol/L}$ 可使收缩压增加 0.45mmHg,舒张压增加 0.47mmHg^[24]。高血压的患病率与血同呈正相关,血同 $\geq 10\mu\text{mol/L}$ 和 $\geq 15\mu\text{mol/L}$ 对应的高血压患病率分别为 31.4% 和 39.2%。H 型高血压具有显著的协同作用,是单独高血压罹患脑卒中风险的 4 倍^[25]。

4.5 高血同与糖尿病并发症 伴有高血同的糖尿病患者更易发生大血管损伤和微血管病变。Passaro A 等^[26]对 2 型糖尿病患者的研究发现,血同每增加 1 $\mu\text{mol/L}$,发生心血管疾病的 OR 值为 1.45, Ambrosch A^[27]发现每增加 5 $\mu\text{mol/L}$ 发生神经病变的风险增加 2.3 倍,血同每增加 5 $\mu\text{mol/L}$,发生糖尿病肾病风险增加 3.86 倍, MTHFR C677T 位点 TT 基因型发生肾病的风险增加 1.57 倍^[28]。

4.6 高血同与慢性肾脏病 肾脏在同型半胱氨酸的代谢清除中发挥了关键的作用^[29]。高血同与肾功能减退和肾小球滤过率负相关,是慢性肾脏病进展的独立危险因素^[30]。Mallamaci F 等^[31]发现,血同高于 37.8 $\mu\text{mol/L}$ 的肾透析患者 5 年生存率不足 65%,而血同低于 22.9 $\mu\text{mol/L}$ 的肾透析患者 5 年生存率可以超过 95%。

4.7 高血同与骨骼 高血同对成骨细胞和破骨细胞具有有害作用,破坏胶原分子的交联,减少骨量,而导致骨强度降低。男性高血同患者在 3 年内发生骨折的 RR 值为 3.8,女性为 2.8。MTHFR C677T 位点 TT 基因型患者发生骨折的 OR 值分别为 7.21^[32]。

4.8 血同与妊娠期疾病 血同通过血管内皮损伤、绒毛膜血管化不良、胚胎发育异常等机制导致妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、胎盘血管病变、习惯性流产等^[33]。血同也是神经管缺陷的一个独立危险因素,直接影响神经管闭合程度,进而导致胎儿畸形^[34]。女性怀孕后血同值下降,并且随孕早期、孕中期和孕晚期而变化,国外一项对不同孕期血同水平的研究结果分别为 5.6 $\mu\text{mol/L}$ 、4.3 $\mu\text{mol/L}$ 、3.3 $\mu\text{mol/L}$ ^[35],我国的一项研究结果则分别为 8.17 $\mu\text{mol/L}$ 、8.34 $\mu\text{mol/L}$ 和 9.53 $\mu\text{mol/L}$ ^[36]。Hobbs CA 等^[37]发现,血同值 > 8.59 $\mu\text{mol/L}$ 的孕妇,生育先天性心脏病患儿的风险增加 5.22 倍。因此,血同值可以作为孕妇的一项常规指标来评估妊娠期疾病和出生缺陷发生的风险。

4.9 高血同与男科疾病 高血同通过影响精子生成和精子功能而导致不育症^[38]。戈一峰等^[39]研究证实,少和/或弱精子症患者血同均显著高于健康对照组,血同水平越高,精子浓度及活力越低。血同与男性勃起功能障碍(erection dysfunction, ED)显著相关,改善血同可以预防 ED。高血同导致 ED 的 OR 值为 3.04^[40]。

4.10 高血同与肿瘤 肿瘤与 DNA 合成和甲基化异常密切相关。已有研究发现血同在乳腺癌、肝癌、胃癌、肺癌等多种恶性肿瘤患者显著升高,可作为恶性肿瘤的一种肿瘤标志物。一项涵盖 35 758 个病例的荟萃研究发现,亚洲人群中高水平的 tHcy 与多种肿瘤相关,OR 值平均为 6.87^[41]。甜菜碱是甲基供体,可以降低罹患大肠癌、结直肠癌及乳腺癌的风险^[42]。

4.11 高血同与肝脏疾病 肝脏是 Hcy 代谢的重要器官,当肝细胞发生损伤时会升高血同的水平。进而,高血同又能增强氧化应激,引起肝脏脂质过氧化,诱导肝细胞损伤和凋亡,加重肝损伤^[43]。一项共纳入 7203 例受试者的横断面研究显示,血同值分别为 <5.1 μmol/L、5.1 ~ 7.1 μmol/L、7.1 ~ 9.9 μmol/L 和 ≥9.9 μmol/L 的人群,导致非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的患病率分别为 19.8%、28.3%、37.7% 和 46.6%,证实血同值越高 NAFLD 的患病率越高^[44]。作为转化 Hcy 的重要物质,甜菜碱可以改善 NAFLD 患者肝脏的脂肪变性程度及炎性反应^[45]。此外,高血同还与胃肠疾病、血脂以及免疫系统炎症反应^[1]密切相关。

5 高血同的检查项目与诊断标准

临床可开展血同、叶酸、维生素 B₁₂、叶酸代谢基因等四项检测,明确血同升高的原因。国内医院有血清和血浆血同的检测,血清检测的结果略高于血浆,差异不明显。目前叶酸代谢基因主要检测 *MTHFR* C677T、A1298C 和甲硫氨酸合酶还原酶(methionine synthase reductase, MTRR) A66G 的多态性。

本共识将成人高血同(血同 ≥ 10 μmol/L)划分为轻度(10 ~ 15 μmol/L)、中度(15 ~ 30 μmol/L)和重度(> 30 μmol/L)。孕妇和儿童属于特殊人群,宜低于成人参考值。

对于疑似高血同的婴幼儿,可根据《罕见病诊疗指南(2019 版)》进行其他相关检测。

6 高血同的管理与治疗

6.1 健康生活方式干预 戒烟、限酒、合理膳食、增加运动量,有助于降低血同水平^[46]。

6.2 营养治疗 ①叶酸:每日补充 0.8mg 叶酸是降低血同的最佳剂量。针对 *MTHFR* 突变者,可以同时增补 5-甲基四氢叶酸,降低血同的效果更好^[47]。然而仅依靠单一补充叶酸仍然有约 50% 的患者无法达标。临床中需要注意大剂量的叶酸(1mg/d 以上)可能会掩盖维生素 B₁₂ 的缺乏,引起锌的缺乏^[48]。②维生素 B₁₂:负责将 5-甲基四氢叶酸的甲基转移给 Hcy,单独补充维生素 B₁₂降低血同的效果没有叶酸明显。但在缺乏维生素 B₁₂ 或其

基因有缺陷时,可以加大剂量或补充甲基钴胺素^[49]。③维生素 B₆:不仅是 Hcy 转硫途径的重要辅酶,也是生成 5,10-亚甲基四氢叶酸的重要辅酶。转硫途径对半胱氨酸及其衍生物的生成具有重要的生理功能。单独使用维生素 B₆降低血同的效果不明显,与叶酸、维生素 B₁₂联合,有显著的协同作用^[50]。④天然甜菜碱:天然甜菜碱可以为机体提供 3 个甲基,是体内最为高效的甲基供体,其甲基相对效价比是胆碱的 12 ~ 15 倍。餐后补充甜菜碱降血同的效果比叶酸效果好。在 *MTHFR* 基因突变或叶酸缺乏时,补充甜菜碱会起到更大的作用。但因胆碱、甜菜碱不足而引起的高血同,叶酸则没有明显效果^[51]。甜菜碱可由胆碱生成,不仅安全,而且能够明显降低血同,还能防止机体水分流失、保持细胞活力,促进身体健康。⑤胆碱:少部分胆碱在肝脏和肾脏中可以不可逆的转化为甜菜碱,成为不稳定的甲基来源。Olthof MR 等^[52]研究发现,补充 2 周 2.6g 胆碱可使平均空腹血浆 tHcy 降低 18%。⑥联合补充:叶酸、甜菜碱和转硫途径之间存在很强的相互关系,尤其在低叶酸状态下关系更为明显。复合营养补充剂能够同时提供甲基供体、甲基载体和转硫辅酶的供给,有利于纠正甲基化和转硫化的异常。Den heijer M 等^[53]的对照实验发现,与单独补充叶酸相比,复合营养补充剂可以多降低 20% ~ 30% 的血同水平。《中国营养科学全书》(第 2 版)建议采用 3 + X 的复合营养素方案,即天然甜菜碱 + 叶酸 + 维生素 B₆ + 辅助营养素^[54]。《高血压学》推荐每天 1000mg 天然甜菜碱、0.8mg 叶酸、2.8mg 维生素 B₂、2.8mg 维生素 B₆ 以及 4.8 μg 维生素 B₁₂ 的降血同方案^[55]。⑦精准补充:临床中可以根据 *MTHFR*、*MTRR* 基因的多态性结合叶酸、维生素 B₁₂、维生素 B₆、胆碱、甜菜碱等营养素水平制订个性化的精准补充方案。对非基因突变的高血同患者,应根据叶酸、维生素 B₁₂、维生素 B₆、胆碱的检查结果,重点补充严重缺乏的营养素。对 *MTHFR* C677T 位点 TT 基因型患者,应增加活性叶酸和甜菜碱的补充^[49]。对 *MTRR* A66G 位点 GG 基因型的患者,应加大对维生素 B₁₂ 的补充或增加甲基钴胺素和甜菜碱的补充。对 CBS 基因突变患者,应增加对维生素 B₆ 和甜菜碱的补充。

7 总结

Hcy 通过再甲基化和转硫化通路完成代谢过程。Hcy 作为这两条通路的中枢,一旦蓄积便会导致这两个通路的异常代谢。

Hcy 通过叶酸和甜菜碱两个途径实现再甲基化。甜菜碱作为甲基供体,叶酸作为甲基载体,互相支持,但不能互相替代,共同实现机体甲基的

供给。

Hcy 代谢受多个基因的影响,特别是 CBS、MS、CBL、MTHFR 基因缺陷会造成严重的遗传代谢疾病。MTHFR 基因 TT 型对叶酸的转运效率仅为 30%,该基因型人群具有更高的血同水平。我国平均 25% 的人群为 TT 型,并呈现北高南低的分布特点。

我国成人血同的中值在 13 ~ 14 μmol/L 之间,超过高血同诊断标准(10 μmol/L)30% 以上。对高血同的高发病率应给予更多的重视和防控。

高血同通过甲基化和转硫化异常以及其他机制共同促进多种疾病的发生发展,与心脑血管疾病、神经系统疾病、肿瘤、高血压等密切相关。尤其对特殊的孕妇人群更易产生不良的妊娠结局。

开展血同四项检测指标,并以 10 μmol/L 的血同水平为基线划分为轻、中、重度,有助于临床采取恰当的干预措施。

复合营养素补充优于单一营养素补充;以个体基因多态性为依据,结合营养素的缺乏程度,采取针对性的精准干预措施,会有更大的健康获益。

声明:本项专家共识由国内专家自发组织,未有任何基金的支持,也未接受任何商业资助。

执笔人:孔娟

共识专家组成员(以姓氏笔画为序):

马文君 广东省人民医院
孔娟 中国医科大学附属盛京医院
孙桂丽 广西医科大学第三附属医院
王 峥 江苏省人民医院
朱惠莲 中山大学公共卫生学院
刘英华 中国人民解放军总医院
刘树君 沈阳安联妇婴医院
刘 敏 中南大学湘雅三医院
刘德山 山东大学齐鲁医院
刘燕萍 北京协和医院
张晓伟 河北省人民医院
张慧萍 宁夏医科大学总医院
武 强 解放军总医院
郭风劲 重庆医科大学基础医学院
高天晨 黑龙江省医院
曾瑶池 深圳市中医院
缪明永 第二军医大学基础部生物化学与分子生物学教研室

审稿专家(以姓氏笔画为序):

石汉平 首都医科大学附属北京世纪坛医院/北京

大学第九临床医学院

孙贵范 中国医科大学公共卫生学院

杨晓光 中国疾病预防控制中心

张韬玉 黑龙江省老年医学研究所

商学军 东部战区总医院

秘书:

丁 丁 中国医科大学附属盛京医院

参考文献

1. AZZINI E, RUGGERI S, POLITO A. Homocysteine: its possible emerging role in at-risk population groups[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(4): 1421.
2. DJURIC D, JAKOVLJEVIC V, ZIVKOVIC V, et al. Homocysteine and homocysteine -related compounds: An overview of the roles in the pathology of the cardiovascular and nervous systems[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2018, 96(10): 991-1003.
3. 罕见病诊疗指南(2019 年版). 国卫办医函[2019]198 号, 2019, 268-275.
4. Bailey LB. 叶酸对健康和疾病的作用[M]. 郝玲, 季成叶, 译. 2 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2014.
5. CORTSES C, MOTTI C. MTHFR gene polymorphism, homocysteine and cardiovascular disease [J]. Public Health Nutr, 2001, 4(2B): 493-497.
6. YANG B Y, LIU Y Y, LI Y F, et al. Geographical distribution of MTHFR C677T, A1298C and MTRR A66G gene polymorphisms in China: Findings from 15357 adults of Han nationality [J]. PLoS One, 2013, 8(3): e57917.
7. SONG L. Association between decreased plasma folate levels and MTHFR C677T, and MTRR A66G gene polymorphisms as determinants for elevated total homocysteine concentrations in pregnant women[J]. Hereditary Genet, 2018, 7: 1.
8. VIJAYAN M, CHINNIAN R, RAVI P M, et al. MTHFR (C677T) CT genotype and CT-apoE3/3 genotypic combination predisposes the risk of ischemic stroke [J]. Gene, 2016, 591(2): 465-470.
9. MORRIS M S, JACQUES P F, SELHUB J, et al. Total homocysteine and estrogen status indicators in the third national health and nutrition examination survey [J]. Am J Epidemiol, 2000, 152(2): 140-148.
10. GUILLIAMS T G. Homocysteine-a risk factor for vascular diseases: guidelines for the clinical practice[J]. JANA, 2004, 7: 1-24.
11. 李建平, 霍勇, 刘平, 等. 马来酸依那普利叶酸片降压、降同型半胱氨酸的疗效和安全性[J]. 北京大学学报(医学版), 2007, 39(6): 614-618.
12. YANG Q, BOTTO L D, ERICKSON J D, et al. Improvement in stroke mortality in Canada and The United States, 1990 to 2002 [J]. Circulation, 2006, 113: 1335-1343.
13. 王薇, 赵冬, 刘军, 等. 北京城乡人群 1168 例血浆同型半胱氨酸分布及相关因素研究[J]. 中华流行病学, 2002, 23(1): 32-35.
14. 徐希奇, 张伟丽, 孙凯, 等. 青岛港中老年人血浆同型半胱氨酸分布特点及危险因素分析[J]. 中国临床康复, 2006, 10(24): 7-9.
15. 黄海威, 郭明辉, 黄家星, 等. 1020 名社区人群同型半胱氨酸水平的调查和相关分析[J]. 中华流行病学杂志, 2006, 27(8): 721-724.
16. HARRIS S, RASYID A, KURNIAWAN M, et al. Association of high blood homocysteine and risk of increased severity of ischemic stroke events[J]. Int J Angiol, 2019, 28(1): 34-38.
17. BOSTOM A G, ROSENBERG I H, SILBERSHATZ H, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: The framingham study[J]. Ann Intern Med, 1999, 131(5): 352-355.
18. SAMPSON E L, BLANCHARD M R, JONES L, et al. Dementia in the acute hospital: prospective cohort study of prevalence and

- mortality[J]. Br J Psychiatry, 2018, 195(1):61-66.
19. LONGONI A, BELLAVER B, BOBERMIN L D, et al. Homocysteine induces glial reactivity in adult rat astrocyte cultures [J]. Mol Neurobiol, 2017, 55(3):1966-1976.
 20. SONODA M, SHOJI T, KUWAMURA Y, et al. Plasma homocysteine and cerebral small vessel disease as possible mediators between kidney and cognitive functions in patients with diabetes mellitus[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):4382.
 21. ROBINSON K, MAYER E L MILLER D P, et al. Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate. Common and independent reversible risk factors for coronary artery disease [J]. Circulation, 1995, 92(10):2825-2830.
 22. WALD D S, LAW M, MORRIS J K, et al. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis[J]. BMJ, 2002, 325(7374):1202.
 23. NYGARD O, NORDREHAUG J E, REFSUM H, et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease[J]. NEJM, 1997, 337(4):230-236.
 24. WU H, WANG B, BAN Q Y, et al. Association of total homocysteine with blood pressure in a general population of Chinese adults: a cross-sectional study in Jiangsu province. BMJ Open, 2018, 8: e021103.
 25. 袁锐, 张润峰. H 型高血压与心血管疾病发生机制研究进展[J]. 西南军医, 2018, 20(3):372-375.
 26. PASSARO A, D'ELIA K, PARESCHI P L, et al. Factors influencing plasmahomocysteine levels in type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2000, 23(3):420-421.
 27. AMBROSCH A. Is hyperhomocysteinemia a risk factor for neuropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus [J]? Neth J Med, 1998, 52:22.
 28. MA L, LIU Q, JIANG Y W, et al. Genetically elevated circulating homocysteine concentrations increase the risk of diabetic kidney disease in Chinese diabetic patients[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(4):2794-2800.
 29. LONG Y, NIE J. Homocysteine in renal injury [J]. Kidney Dis (Basel), 2016, 2(2):80-87.
 30. OSTRAKHOVITCH E A, TABIBZADEH S. Homocysteine in chronic kidney disease[J]. Adv Clin Chem, 2015, 72:77-106.
 31. MALLAMACI F, ZOCCALI C, TRIPEPI G. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients Kidney Int, 61(2):609-614.
 32. SAITO M, MARUMO K. The effects of homocysteine on the keleton [J]. Curr Osteoporos Rep, 2018, 16(5):554-560.
 33. 张慧萍. 同型半胱氨酸与妊娠相关疾病和胎儿出生缺陷基础与临床[M]. 北京: 科学出版社, 2017.
 34. CAVALLE-BUSQUETS P, INGLÈS-PUIG M, FERNANDEZ-BALLART J D, et al. Moderately elevated first trimester fasting plasma total homocysteine is associated with increased probability of miscarriage the Reus-Tarragona birth cohort study [J]. Biochimie, 2020, 173:62-67.
 35. GAIDAY A N, TUSSUPKALIYEV A B, BERMAGAMBETOVA S K, et al. Effect of homocysteine on pregnancy: a systematic review [J]. Chem Biol Interact, 2018, 293:70-76.
 36. YANG Y Q, JIANG H, TANG A, et al. Changes of serum homocysteine levels during pregnancy and the establishment of reference intervals in pregnant Chinese women[J]. Clin Chim Acta, 2019, 489:1-4.
 37. HOBBS CA, MALIK S, ZHAO W Z et al. Maternal homocysteine and congenital heart defects[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(3):683-685.
 38. 郭翠翠, 杨德辉. 不孕不育患者的抑郁情绪与血清学指标水平变化异质性分析[J]. 中国性科学, 2019, 28(11):111-115.
 39. 戈一峰, 汪春晖, 欧阳罗璇, 等. 少和/或弱精子症患者血浆同型半胱氨酸的测定及意义[J]. 中华男科学杂志, 2008, 14(12):1112-1114.
 40. CHEN Y, LI J, LI T Y, et al. Association between homocysteine, vitamin B12, folic acid and erectile dysfunction: a cross-sectional study in China[J]. BMJ Open, 2019, 9(5):e023003.
 41. ZAHNG D, WEN X, WU W, et al. Elevated homocysteine level and folate deficiency associated with increased overall risk of carcinogenesis: meta-analysis of 83 case-control studies involving 35, 758 individuals[J]. PLoS One, 2015, 10(5):1-16.
 42. DU Y F, LIN F Y, LONG W Q, et al. Serum betaine but not choline is inversely associated with breast cancer risk: a case-control study in China[J]. Eur J Nutr, 2017, 56(3):1329-1337.
 43. WON BY, PARK K C, LEE S H, et al. Sex difference in the association between serum homocysteine level and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Korean J Fam Med, 2016, 37(4):242-247.
 44. DAI H J, WANG J, WANG X H, et al. Association between homocysteine and non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adults: A cross-sectional study[J]. Nutr J, 2016, 15(1):102.
 45. ABDELMALEK M F, ANGULO P, JORGENSEN, R A, et al. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study[J]. Am J Gastroenterol, 2015, 96(9):2711-2717.
 46. HOU Y, LI J P, QIN X H, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial [J]. JAMA, 2015, 313(13):1325-1335.
 47. MARUYAMA K, EHAB S E, KINUTA M, et al. Association between vitamin b group supplementation with changes in% flow-mediated dilatation and plasma homocysteine levels: a randomized controlled trial[J]. Clin Biochem Nutr, 2019, 64(3):243-249.
 48. 曾果. 中国营养学会“孕期妇女膳食指南(2016)”解读[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(4):265-267.
 49. HUEMER M, DIODATO D, SCHWAHN B, et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency [J]. J Inher Metab Dis, 2017, 40(1):21-48.
 50. MISHA F V. Inter-individual differences in pharmacokinetics of vitamin B6: A possible explanation of different sensitivity to its neuropathic effects[J]. Pharma Nutr, 2020, 12:100188.
 51. ZHAO G F, HE F, WU C, et al. Betaine in inflammation: mechanistic aspects and application [J]. Front Immunol, 2018, 24(9):1070.
 52. OLTHOF M R, BRINK E J, KATAN MB, et al. Choline supplemented as phosphatidylcholine decreases fasting and postmethionine-loading plasma homocysteine concentrations in healthy men[J]. Am J Clin Nutr, 2005, 82:111-117.
 53. DEN HEDER M, BROUWER I A, BOS G M et al. Vitamin supplementation reduces blood homocysteine levels: A controlled trial in patients with venous thrombosis and healthy volunteers [J]. Atheroscler Thromb Vasc Biol, 1998, 18(3):356-361.
 54. 杨月欣, 葛可佑. 中国营养科学全书[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
 55. 赵连友. 高血压学[M]. 北京: 科学出版社, 2019.

收稿日期: 2020-04-30

本文编辑: 张艳