

• 综 述 •

同型半胱氨酸的代谢网络及其与肾脏疾病相关性研究进展*

曹 贤 综述, 李洪文, 张洪涛, 王韶卿[△] 审校

内蒙古鄂尔多斯市中心医院检验科, 内蒙古鄂尔多斯 017010

摘 要: 同型半胱氨酸(Hcy)是含硫氨基酸代谢过程中的关键中间产物,其代谢途径主要是再甲基化和转硫化两条路径。在其代谢过程中,肾脏不仅是其排泄的主要器官,更是其代谢过程发生的重要场所,人体内 Hcy 的代谢情况与肾脏功能的正常与否密切相关。Hcy 的代谢失调会导致氧化应激、炎症反应与内质网应激等致病机制之间相互影响,这些机制共同加剧了原有肾脏病理改变下的肾脏损伤。该文旨在对近年 Hcy 的代谢网络及其与不同类型肾脏疾病的相关研究进行综述,研究两者间的机制联系及临床相关性,以期为肾脏疾病的诊疗提供参考。

关键词: 同型半胱氨酸; 肾脏疾病; 代谢**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2025.23.019**中图法分类号:**R589.7**文章编号:**1673-4130(2025)23-2926-05**文献标志码:**A**Recent advances in homocysteine metabolic pathways and its pathophysiological links to kidney diseases***CAO Xian, LI Hongwen, ZHANG Hongtao, WANG Shaoqing[△]

Department of Clinical Laboratory, Ordos Central Hospital, Ordos, Inner Mongolia 017010, China

Abstract: Homocysteine (Hcy) serves as a crucial intermediate in the metabolism of sulfur-containing amino acids, with its primary metabolic pathways being remethylation and transsulfuration. The kidneys play a dual role in this metabolic process, functioning not only as the principal organ for Hcy excretion but also as a significant site for its metabolism. The metabolic status of Hcy in the body is closely related to whether kidney function is normal. Dysregulation of Hcy metabolism can initiate pathological mechanisms such as oxidative stress, inflammatory responses, and endoplasmic reticulum stress, which interact synergistically to exacerbate renal damage in the context of pre-existing pathological conditions. This article aims to review recent research on the metabolic network of Hcy and its association with various kidney diseases, exploring the mechanistic links and clinical implications to provide insights for the diagnosis and treatment of renal disorders.

Key words: homocysteine; kidney disease; metabolism

肾脏疾病是全球范围内严重危害人类健康的重大公共卫生问题之一^[1]。肾脏疾病种类繁多,根据病因、病理特征、发病机制等可分为急性肾炎、慢性肾炎、隐匿型肾小球肾炎、肾病综合征、IgA 肾病(IgAN)、狼疮性肾炎、糖尿病肾脏病(DKD)、放射性肾病、高尿酸血症肾损害、急性肾衰竭(ARF)、慢性肾衰竭(CRF)等多种类型^[2]。尽管不同类型的肾脏疾病在临床表现和治疗方式上存在差异,但炎症反应、氧化应激、免疫反应、代谢紊乱等共同的病理机制贯穿了肾脏疾病的发展全程^[3-5]。因此,探索有效的生物标志物对于临床诊疗有着重要的意义。同型半胱氨酸(Hcy)是一种含硫氨基酸的代谢产物,在人体内

通过再甲基化途径和转硫化途径进行代谢^[6]。其稳定性受基因多态性、营养状况(如叶酸、维生素 B₁₂ 缺乏)、疾病状态等多种因素的影响。作为 Hcy 代谢的重要器官之一,肾脏中有多种细胞参与 Hcy 的代谢,主要通过分泌甜菜碱同型半胱氨酸甲基转移酶(BHMT)、胱硫醚-β-合成酶(CBS)、胱硫醚 γ 裂解酶(CSE)等酶来促进 Hcy 的再甲基化和转硫化^[7]。因此,肾脏及其功能受损会造成 Hcy 的代谢异常,可能导致肾脏疾病的发生。本综述旨在整合关于肾脏疾病与 Hcy 关联的临床研究,通过剖析不同肾脏疾病类型中 Hcy 代谢的致病机制,探讨 Hcy 作为肾脏疾病进展过程中预测标志物的潜在价值。

* 基金项目:内蒙古自治区卫生健康委医疗卫生科技计划项目(202201580)。

[△] 通信作者, E-mail: 2310759752@qq.com。

1 Hcy 的代谢途径

Hcy 是含硫氨基酸蛋氨酸 (Met) 代谢的中间产物,其代谢主要依赖两条关键途径:再甲基化和转硫化,也有研究提到有少量 Hcy 会直接释放到细胞外液作为补充路径^[8]。再甲基化途径存在于每个组织中,是为了将 Hcy 重新转化为 Met,以维持机体内甲基供体供应,同时还通过产生 S-腺苷甲硫氨酸 (SAM) 参与 DNA 甲基化、神经递质合成等关键的生理过程^[8-9]。主要包括 5-甲基四氢叶酸 (5-MTHF) 依赖和甜菜碱依赖两种途径。在 5-MTHF 依赖的途径中, Hcy 在甲硫氨酸合成酶 (MS) 的催化下,接受由 5-MTHF 提供的甲基,转化为 Met,在这一过程中,维生素 B₁₂ 作为辅助因子参与反应。甜菜碱依赖的途径在肝脏中占主导地位,尤其是维生素 B₁₂ 或叶酸缺乏时,在 BHMT 的催化下,由甜菜碱提供甲基,将 Hcy 转化为 Met^[10]。转硫途径只在肝脏、肾脏、小肠和胰腺中发生,整个反应过程分为两步^[9]。首先, Hcy 与丝氨酸在 CBS 的催化下,以维生素 B₆ 作为辅助因子,生成胱硫醚和水;然后,胱硫醚在 CSE 的催化下,生成半胱氨酸 (Cys)、 α -酮丁二酸和氨。之后, Cys 进一步代谢,被氧化生成硫酸盐或转化为牛磺酸,或通过脱硫反应生成硫化氢,代谢产物继续参与其他多种生理过程^[11]。转硫途径可维持机体硫代谢平衡,生成活性物质,参与血管舒张、细胞抗氧化防御机制等多种生理过程。

2 肾脏在 Hcy 代谢中的核心作用

肾脏在维持机体 Hcy 平衡的过程中发挥着重要的作用。在 Hcy 的代谢过程中,有许多酶参与反应,如 BHMT、CBS、CSE、MS、SAM 等,肾脏富含 Hcy 代谢相关酶,其活性在肾皮质层和髓质外层更为显著,尤其是会在肾小管细胞表达的 CBS 和 MS,是 Hcy 代谢的关键^[12]。此外,肾脏能够过滤血液中的 Hcy,肾功能正常时,大部分被滤过的 Hcy 还会被肾小管重吸收,并被转化为无害的代谢产物,如 Cys 和 Met,仅有少量的 Hcy 经由尿液排出体外^[13]。当肾功能下降时,机体重吸收和代谢 Hcy 的能力减弱,就会使血液中 Hcy 的蓄积,导致高同型半胱氨酸血症的发生。Hcy 在肾脏的跨膜转运需要依赖有机阴离子转运体,后者主要来源于近端肾小球的上皮细胞膜^[14]。因此,肾脏是 Hcy 代谢与清除、转运和排泄的主要器官,在 Hcy 的代谢全程中有着重要的意义和影响。

3 Hcy 代谢异常与肾脏损伤的关联机制

Hcy 的代谢异常与肾脏损伤之间的关联机制较为复杂,涉及了多个病理生理过程。当 Hcy 与硫醇结合时,会造成蛋白质氧化还原状态的改变,从而导致氧化应激的发生。当 Hcy 诱导胶原合成时,会使血管

内皮功能发生障碍和僵硬^[13]。此外,还有研究证实了 Hcy 与炎症反应、内质网应激、甲基化等分子机制有关^[10]。了解这些分子机制将有助于进一步阐明 Hcy 代谢异常与肾脏损伤之间的关联。

3.1 氧化应激 氧化应激是指机体内活性氧 (ROS) 的过度累积与内源性抗氧化防御体系效能下降之间的动态失衡,被公认为多种病理过程的核心驱动因素^[15]。在肾脏病理机制研究中发现, Hcy 可以通过上调烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 (NOX) 的转录水平并激活其酶促活性,使细胞内的 ROS 水平显著增加,过量的 ROS 会攻击细胞内的脂质、蛋白质等生物分子,造成内皮细胞、肾小管细胞、成纤维细胞、系膜细胞、足细胞等多类肾实质细胞的氧化损伤。值得注意的是, Hcy 还会通过自氧化反应使组织中的 O₂⁻ 水平增加,进一步对肾小球和肾小管细胞造成损伤,加速肾脏的结构破坏和功能衰退^[16-17]。此外, Hcy 还通过多靶点削弱机体的抗氧化防御网络:(1)抑制超氧化物歧化酶活性,阻断 ROS 的生理清除途径;(2)干扰谷胱甘肽过氧化物酶介导的氧化还原过程;(3)下调血红素加氧酶-1 (HO-1) 的表达,而 HO-1 在氧化应激中具有保护作用^[18]。这种“促氧化-抗氧化失衡”的双向调控机制,形成了氧化应激的恶性循环,加速了肾脏疾病的进展过程。

3.2 炎症反应与细胞因子释放 Hcy 在肾脏疾病中的炎症反应与细胞因子释放机制是一个多通路交互调控的复杂网络,一方面, Hcy 能够激活肾脏细胞内的核因子 κ B (NF- κ B) 炎症信号通路,进而驱动炎症因子如高敏 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 等瀑布式释放,这些可溶性介质形成趋化梯度,诱导单核-巨噬细胞向肾脏组织定向迁移。免疫细胞的浸润不仅直接造成肾脏组织损害,其激活后释放的炎症因子还会形成“二次打击”,加剧肾实质破坏^[19]。另一方面, Hcy 还可诱导肾小管上皮细胞中肾小球单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 和巨噬细胞炎症蛋白-2 (MIP-2) 的表达增加。MCP-1 作为 CC 趋化因子家族成员,是一种促进炎症反应的蛋白,可通过 C-C 趋化因子受体 2 介导单核细胞募集,其表达增加会吸引更多的炎症细胞浸润肾脏组织,释放炎症因子,加重肾脏炎症损伤;MIP-2 则作为 CXC 趋化因子,能够激活 CXC 趋化因子受体 2 诱导中性粒细胞迁移,浸润的巨噬细胞在内毒素的刺激下分泌 MIP-2,构建中性粒细胞-巨噬细胞炎症微环境,显著放大组织损伤^[20-21]。这些炎症反应与氧化应激交叉影响, Hcy 诱导的 ROS 激活 NF- κ B, NF- κ B 又进一步上调 NOX,形成“ROS-炎症”正反馈。

3.3 内质网应激 (ERS) 内质网 (ER) 是真核细胞的

关键细胞器,承担着蛋白质合成、折叠加工及钙离子稳态调控的核心功能。Hcy 异常代谢可引发肾脏细胞 ERS,这会导致未折叠或错误折叠的蛋白质在 ER 腔内大量积累,触发未折叠蛋白反应(UPR),使肾脏细胞凋亡或纤维化^[22]。ERS 通过三种跨膜传感器启动 UPR,包括激活转录因子 6(ATF6)、蛋白激酶 R 样内质网激酶(PERK)和肌醇所需酶 1 α (IRE1 α)^[23]。ATF6 从 ER 转运至高尔基体后,会被位点特异性蛋白酶切割,释放参与细胞质转录的活性片段;PERK 被激活后,能够磷酸化真核细胞翻译起始因子 2 α 实施翻译衰减,选择性抑制全局蛋白的合成,以降低 ER 负荷;IRE1 α 可以感知未折叠蛋白质的积累,在 ERS 状态下,可通过二聚化和自磷酸化诱导能够使 UPR 上调的蛋白质,促进 ER 降解,增强 ER 的蛋白质折叠能力^[24]。ERS 并非独立病理事件,而是与氧化应激、炎症反应等有着强关联性。ERS 状态下,蛋白质折叠负荷增加会导致系统失衡,引发过量的 ROS 生成;同时,还会激活 NF- κ B 通路,形成“ERS-氧化应激-炎症反应”的放大环路,加速肾脏的结构破坏及功能失代偿。

3.4 内皮功能障碍 Hcy 异常代谢通过多重病理机制破坏血管内皮稳态。(1)一氧化氮(NO)的合成抑制:NO 是内皮细胞中发挥扩张作用的关键信号分子,一氧化氮合酶(NOS)可催化 NO 的生成,Hcy 通过抑制二甲基精氨酸二甲氨基水解酶的活性,削弱其对 NOS 的内源性抑制剂——不对称二甲基精氨酸(ADMA)的降解能,ADMA 在血管内皮细胞内的异常蓄积会直接抑制 NO 的正常生成,从而导致血管内皮功能的舒张功能下降,引起内皮功能障碍,在肾脏中,会导致肾脏血管的收缩,减少肾脏血流灌注,加重肾脏损伤^[25];(2)硫化氢(H₂S)通路异常:H₂S 被认为是一种内源性气体递质,在血管稳态环境中是重要的血管舒张因子,可参与多种精细的生理过程调控,Hcy 可影响其生成和信号传导,在肾脏中,H₂S 信号通路失调会导致肾脏血管的舒张功能,造成内皮功能障碍和损伤^[26]。这些途径会引发肾小球滤过率的下降、肾小管间质的纤维化及肾脏疾病的加速进展。

3.5 其他机制 此外,有研究表明,Hcy 可能通过影响线粒体功能、诱导细胞凋亡、干扰 DNA 甲基化及感染等途径参与肾脏损伤的发生、发展。然而,其具体机制仍不完全清楚,尚需进一步探索^[27-28]。

4 Hcy 与各类肾脏疾病的相关性及应用价值分析

Hcy 与多种肾脏疾病的发生、发展都密切相关,但 Hcy 与各类肾脏疾病的临床相关性及其病理作用机制存在差异。

4.1 肾衰竭 肾衰竭是指肾脏发生病理改变,导致

肾脏排泄功能障碍,无法正常执行调节机体电解质平衡、代谢排泄废物等重要的生理功能。根据肾功能降低的急缓,临床上将其分为 ARF、CRF 两类。Hcy 代谢异常与肾衰竭之间存在着强关联性,有研究均表明,肾衰竭患者的 Hcy 水平均显著高于健康对照组,其水平变化可作为疾病进展和预后评估的重要生物标志物^[16]。在一项纳入 187 例 ICU 危重患者的队列研究中,ARF 患者血清 Hcy 水平明显高于健康对照组,且 ARF 患者的 Hcy 水平略高于其他类型的危重患者,但差异无统计学意义($P>0.05$);并发 ARF 的死亡患者相较于非 ARF 的死亡患者血清 Hcy 明显升高($P<0.05$),提示 Hcy 的升高与 ARF 的严重程度和预后呈正相关^[29]。其机制可能与肾功能急性损伤导致的 Hcy 代谢清除率下降,以及氧化应激损伤加剧有关。CRF 患者的 Hcy 水平随肾功能损害程度的加重而升高,有研究报道,非透析患者 Hcy 水平随肾功能衰竭分期递增,当 CRF 患者并发动脉粥样硬化(AS)时,Hcy 水平还会随患者动脉病变程度的加重而显著升高,这可能与 CRF 患者毒素蓄积、氧化应激反应增强、氧化应激与炎症反应相互作用进一步使 AS 加速发展有关^[30]。Hcy 还与 CRF 患者的发展分期及预后评估相关,有研究显示,CRF 分期 5 期患者的 Hcy 水平均高于 4 期和 3 期患者^[31];还有研究显示,肾功能衰竭时期 Hcy 水平显著高于肾功能代偿期和失代偿期,且其与胱抑素 C(Cys-C)、甲状旁腺激素呈正相关,患者经过治疗后的 Hcy 水平下降,说明 Hcy 作为 CRF 疗效监测指标的可靠性^[32]。Hcy 通过损伤血管内皮功能、激活炎症通路及氧化应激反应,加速了肾单位的破坏和血管病变。在肾衰竭患者的临床应用中,Hcy 不仅可以辅助判断肾衰竭分期,还能预测透析需求,评估动脉粥样硬化风险,为患者的治疗方案提供重要依据。

4.2 DKD DKD 是糖尿病患者常见的并发症,其发病机制呈多因素协同作用特征。(1)高血糖会引发糖代谢紊乱,通过葡萄糖转运蛋白进入肾脏细胞后,会激活局部肾内肾素-血管紧张素-醛固酮系统,导致肾小球血流动力学紊乱,及细胞内信号通路异常扩增,从而损害肾脏细胞内的自我调节;(2)高血糖还会诱导肾脏内的氧化应激反应及线粒体功能障碍,直接损伤肾脏细胞并加速细胞凋亡和纤维化;(3)遗传易感基因及表观遗传修饰也可能影响 DKD 的发生风险^[33]。有研究表明,DKD 患者 Hcy 水平会显著高于健康对照组和无合并症的 2 型糖尿病(T2DM)组,且随着疾病的进展,Hcy 水平也会随之增高,尤其在疾病发生的早期具有重要价值,提示 Hcy 可能与 DKD 的发生和发展有关,可作为检测 DKD 的指标^[7]。有

研究报道,DKD 组 Hcy 水平远高于健康对照组^[34]。还有研究证实,Hcy 水平与慢性肾脏疾病分期呈正相关^[35]。栾迪等^[36]报道 Hcy 水平与 Cys-C、尿微量白蛋白/肌酐比值等肾损伤标志物呈正相关,提示多指标联合检测较 Hcy 单检的灵敏度和特异度分别提升 25.00% 和 18.97%。作为可调控的代谢性物质,Hcy 在 DKD 中不仅是能够判断肾损伤的生物标志物,更是独立于血糖、血压的致病危险因素,其机制涉及氧化应激、内分泌代谢紊乱及遗传等因素。通过对叶酸的干预,使 Hcy 水平得到控制及改善代谢状态,可能为延缓 DKD 的病理进程提供新策略。未来研究可进一步解析 Hcy 与肾脏表观遗传学的交互作用,并探索基于多组学的个体化干预方案。

4.3 IgAN IgAN 是一种以肾小球系膜区产生 IgA 分子沉积为特征的原发性肾小球疾病。近年来,Hcy 在 IgAN 发病及进展中的作用机制受到广泛关注。有研究报道,IgAN 患者体内的 Hcy 水平会显著升高,其作为独立危险因素的价值已得到验证^[37]。有研究发现,过敏性紫癜肾炎和新月体肾小球肾炎患儿存在 Hcy 水平异常升高^[38]。提示 Hcy 水平的检测不仅有助于 IgAN 的早期筛查,还可以在在一定程度上为临床医生提供鉴别诊断不同病理类型的肾小球疾病提供重要信息。此外,Hcy 水平持续升高的患者肾功能下降的速度更快,发生终末期肾脏疾病的风险更高,Hcy 可能是 IgAN 早期肾功能下降的潜在标志物^[39]。

5 总结与展望

Hcy 是造成肾脏损伤的关键致病因子之一,其致病机制涉及了氧化应激、炎症反应、内皮功能障碍等多种路径协同损伤,探讨 Hcy 在肾脏疾病中的具体作用机制、明确 Hcy 与肾脏疾病之间关联的临床意义,不仅有助于优化现有的肾脏疾病风险分层和精准管理,还可能为开发靶向治疗的新型干预方式提供理论依据。然而,当前的研究仍充满着科学挑战:(1)目前对于 Hcy 与肾功能衰退的因果关系尚存不确定性^[17];(2)肾脏疾病治疗中的 Hcy 干预策略仍存在剂量-效应关系尚未明确;(3)Hcy 与不同病理类型肾脏疾病之间的信号通路存在差异,但具体机制尚未阐明。突破这些瓶颈仍需整合研究体系:(1)运用测序技术、组学技术解析 Hcy 与不同类型肾脏细胞之间的交互作用网络;(2)开展大规模、多中心的临床试验,验证多靶点联合诊断不同肾脏疾病的实用性;(3)探索“Hcy 代谢重塑-表观遗传调控”联合治疗策略,评估相应药物在延缓肾功能衰退中的协同效应及安全性。期望这些创新研究能为改善患者预后、降低相关并发症风险提供新的思路与支持。

参考文献

- [1] ROMAGNANI P, AGARWAL R, CHAN J C N, et al. Chronic kidney disease[J]. Nat Rev Dis Primers, 2025, 11 (1): 8.
- [2] 王忍, 高春林, 夏正坤, 等. 肾功能和疾病规范命名: 改善全球肾脏病预后 (KDIGO) 会议共识[J]. 临床儿科杂志, 2022, 40 (8): 627-633.
- [3] WANG Y, ZHANG H, CHEN Q, et al. TNF- α /HMGB1 inflammation signalling pathway regulates pyroptosis during liver failure and acute kidney injury[J]. Cell Prolif, 2020, 53 (6): e12829.
- [4] GONZÁLEZ-SORIA I, SOTO-VALADEZ A D, MARTÍNEZ-ROJAS M A, et al. SerpinA3K deficiency reduces oxidative stress in acute kidney injury[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (9): 7815.
- [5] CAI A, MENG Y, ZHOU H, et al. Podocyte pathogenic bone morphogenetic protein-2 pathway and immune cell behaviors in primary membranous nephropathy[J]. Adv Sci (Weinh), 2024, 11 (29): e2404151.
- [6] REHMAN T, SHABBIR M A, INAM-UR-RAHEEM M, et al. Cysteine and homocysteine as biomarker of various diseases[J]. Food Sci Nutr, 2020, 8 (9): 4696-4707.
- [7] ANGELINI A, CAPPUCILLI M L, MAGNONI G, et al. The link between homocysteine, folic acid and vitamin B₁₂ in chronic kidney disease[J]. G Ital Nefrol, 2021, 38 (4): 2021.
- [8] 李晓莉, 巴应贵. MHD 患者血 Hcy、PTH、 β 2-MG 与认知障碍的相关性研究[J]. 亚洲急诊医学病例研究, 2023, 11 (2): 47-52.
- [9] 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.
- [10] LI S, LI G, LUO X, et al. Endothelial dysfunction and hyperhomocysteinemia-linked cerebral small vessel disease: underlying mechanisms and treatment timing[J]. Front Neurol, 2021, 12 (1): 736309.
- [11] MAZOKOPAKIS E E, PAPADOMANOLAKI M G, PAPADAKIS J A. Associations of serum total homocysteine levels with various demographic, clinical and genetic characteristics in healthy greek adults[J]. Acta Medica (Hradec Kralove), 2023, 66 (2): 61-67.
- [12] CHUBAROV A S. Homocysteine thiolactone: biology and chemistry[J]. Encyclopedia, 2021, 1 (2): 445-459.
- [13] SEN U, PUSHPAKUMAR S B, AMIN M A, et al. Homocysteine in renovascular complications: hydrogen sulfide is a modulator and plausible anaerobic ATP generator[J]. Nitric Oxide, 2014, 41 (1): 27-37.
- [14] 周云枫, 管又飞. 高同型半胱氨酸促进肾脏疾病的发生与发展[J]. 生理学报, 2018, 70 (6): 607-611.

- [15] PIKO N, BEVC S, HOJS R, et al. The role of oxidative stress in kidney injury[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(9):1772.
- [16] ZOU C G, BANERJEE R. Homocysteine and redox signaling[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2005, 7(5/6):547-559.
- [17] YI F, LI P L. Mechanisms of homocysteine-induced glomerular injury and sclerosis[J]. *Am J Nephrol*, 2008, 28(2):254-264.
- [18] LI S, QIU B, LU H, et al. Hyperhomocysteinemia accelerates acute kidney injury to chronic kidney disease progression by downregulating heme oxygenase-1 expression[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 30(13):1635-1650.
- [19] GUILLOTIN S, VALLET A, LORTHOIS S, et al. Association between homocysteine, frailty and biomechanical response of the CNS in NPH-suspected patients[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2022, 77(7):1335-1343.
- [20] CHEUNG G T, SIOW Y L, O K. Homocysteine stimulates monocyte chemoattractant protein-1 expression in mesangial cells via NF- κ B activation[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2008, 86(3):88-96.
- [21] SHASTRY S, JAMES L R. Homocysteine-induced macrophage inflammatory protein-2 production by glomerular mesangial cells is mediated by PI3 Kinase and p38 MAPK[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2009, 6(1):27.
- [22] SU R, YIN J, RUAN X, et al. Featured interactome of homocysteine-inducible endoplasmic reticulum protein uncovers novel binding partners in response to ER stress[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2023, 21(1):4478-4487.
- [23] WU D, HUANG L F, CHEN X C, et al. Research progress on endoplasmic reticulum homeostasis in kidney diseases[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(7):473.
- [24] MAJUMDER A, SINGH M, GEORGE A K, et al. Restoration of skeletal muscle homeostasis by hydrogen sulfide during hyperhomocysteinemia-mediated oxidative/ER stress condition[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2019, 97(6):441-456.
- [25] YUAN D, CHU J, LIN H, et al. Mechanism of homocysteine-mediated endothelial injury and its consequences for atherosclerosis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9(1):1109445.
- [26] 吴英浪, 路英杰, 王晓云. 同型半胱氨酸代谢紊乱对内皮功能障碍影响的研究进展[J]. *医学综述*, 2020, 26(13):2513-2517.
- [27] ZHANG M, DONG R, DA J, et al. Hyperhomocysteinemia exacerbates acute kidney injury via increased mitochondrial damage[J]. *Front Physiol*, 2022, 13(1):967104.
- [28] PUSHPAKUMAR S, KUNDU S, NARAYANAN N, et al. DNA hypermethylation in hyperhomocysteinemia contributes to abnormal extracellular matrix metabolism in the kidney[J]. *FASEB J*, 2015, 29(11):4713-4725.
- [29] 郭鸿, 杨晓梅, 刘丽平, 等. 急性肾衰竭患者同型半胱氨酸检测的临床意义[J]. *卫生职业教育*, 2015, 33(5):143-144.
- [30] 余月明, 侯凡凡, 张训, 等. 慢性肾衰竭患者高同型半胱氨酸血症、氧化应激和微炎症反应间的关系及其在动脉粥样硬化中的作用[J]. *中华内科杂志*, 2004, 43(4):292-295.
- [31] 王冬梅, 张振宇. 慢性肾衰竭患者同型半胱氨酸和铁蛋白及 β 2-微球蛋白检测的临床价值[J]. *慢性病学杂志*, 2022, 23(12):1879-1881.
- [32] 陈富华, 李银辉, 张楠, 等. 慢性肾衰竭患者治疗前后血清 CysC、Hcy 及 PTH 水平变化及临床意义[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(3):460-463.
- [33] CHEN J, LIU Q, HE J, et al. Immune responses in diabetic nephropathy: pathogenic mechanisms and therapeutic target[J]. *Front Immunol*, 2022, 13(1):958790.
- [34] 田黎, 崔巍, 宋磊, 等. 2 型糖尿病肾病患者血清 Cys-C、Hcy、尿 β 2 微球蛋白水平及其与肾功能指标的相关性[J]. *贵州医药*, 2023, 47(1):46-48.
- [35] WU J, LIU D, YANG L, et al. Association between serum homocysteine levels and severity of diabetic kidney disease in 489 patients with type 2 diabetes mellitus: a single-center study [J]. *Med Sci Monit*, 2022, 28(1):e936323.
- [36] 栾迪, 张连军. 血清同型半胱氨酸、胱抑素 C、尿微量白蛋白/肌酐诊断早期糖尿病肾病的价值分析[J]. *中国现代药物应用*, 2024, 18(18):75-78.
- [37] LI Z, HAN Q, YE H, et al. Serum homocysteine is associated with tubular interstitial lesions at the early stage of IgA nephropathy[J]. *BMC Nephrol*, 2022, 23(1):78.
- [38] PEHLIVANOĞLU C, YÜRÜK YILDIRIM Z, YILMAZ A, et al. A possible relationship between serum homocysteine level and IgA nephropathy in children[J]. *J Istanbul Fac Med*, 2021, 84(4):568-573.
- [39] WANG Y, XIA H, SONG Z, et al. Plasma homocysteine as a potential marker of early renal function decline in IgA nephropathy[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9(1):812552.

(收稿日期:2025-03-26 修回日期:2025-08-18)