

# 血清同型半胱氨酸与类风湿关节炎疾病活动及治疗应答的关系研究\*

张进<sup>1</sup> 崔竹山<sup>2</sup> 侯春风<sup>1</sup> 姜承瑞<sup>1</sup>

(济宁市第一人民医院 1. 风湿免疫科; 2. 乳甲外科, 山东 济宁 272000)

**【摘要】** 目的 探讨类风湿关节炎(RA)患者中血清同型半胱氨酸(Hcy)水平,分析 Hcy 与 RA 疾病活动度及治疗应答的关系。方法 选取 2022 年 8 月—2023 年 12 月济宁市第一人民医院风湿免疫科初诊的 RA 患者 58 例为 RA 组,同时选取同期我院体检中心体检的健康受试者 58 例为健康对照组,比较两组 Hcy 水平,分析 RA 组患者 Hcy 水平与 RA 实验室指标及 DAS28(ESR)评分有无相关性;RA 组患者根据 DAS28(ESR)评分分为两个亚组:分别为 DAS28 $\geq$ 3.2 组和 DAS28 $<$ 3.2 组,比较两亚组和健康对照组 Hcy 水平及两亚组各实验室指标水平。RA 组患者给予抗风湿药物治疗 3 个月,比较 RA 组患者治疗前后 Hcy 水平及 DAS28(ESR)评分。结果 RA 组患者 Hcy 水平高于健康对照组( $P<0.05$ )。DAS28 $\geq$ 3.2 组 Hcy 高于 DAS28 $<$ 3.2 组及健康对照组( $P<0.05$ ), DAS28 $<$ 3.2 组和健康对照组 Hcy 无统计学差异( $P>0.05$ );DAS28 $\geq$ 3.2 组类风湿因子(RF)、血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)水平高于 DAS28 $<$ 3.2 组( $P<0.05$ ),两组抗环瓜氨酸肽抗体(抗 CCP)、肿瘤坏死因子 TNF- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平无统计学差异( $P>0.05$ )。血清 Hcy 与 RA 患者组中 ESR、IL-6 水平及 DAS28(ESR)呈正相关,与 RF、抗 CCP、CRP 及 TNF- $\alpha$  无相关性。RA 组患者抗风湿药物治疗后 Hcy 水平及 DAS28(ESR)评分均低于治疗前( $P<0.05$ )。结论 初诊 RA 患者 Hcy 升高,且与疾病活动度相关指标呈正相关,经抗风湿药物治疗后,患者的疾病活动度降低,同时 Hcy 也随之下降,提示 Hcy 可能参与 RA 的发病,有望作为评估 RA 疾病活动度的新指标。

**【关键词】** 类风湿关节炎;同型半胱氨酸;相关性;疾病活动度

**【中图分类号】** R593.22 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2025.11.011

## Association between serum homocysteine levels and disease activity and treatment response in rheumatoid arthritis

ZHANG Jin<sup>1</sup>, CUI Zhushan<sup>2</sup>, HOU Chunfeng<sup>1</sup>, JIANG Chengrui<sup>1</sup>

(1. Department of Rheumatology and Immunology, Jining No. 1 People's Hospital, Jining 272000, Shandong, China;

2. Department of Breast and Thyroid Surgery, Jining No. 1 People's Hospital, Jining 272000, Shandong, China)

**【Abstract】** **Objective** To explore the serum homocysteine (Hcy) levels in patients with rheumatoid arthritis (RA) and analyze the relationship between Hcy and RA disease activity as well as treatment response. **Methods** A total of 58 patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis (RA) admitted to the Department of Rheumatology and Immunology of Jining NO. 1 People's Hospital from August 2022 to December 2023 were enrolled. 58 healthy subjects undergoing physical examination at the Physical Examination Center of our hospital during the same period were selected as the control group. The correlation between Hcy levels and laboratory indicators of RA as well as DAS28 (ESR) score in the RA group was analyzed. According to the DAS28 (ESR) score, the RA patients were divided into two subgroups: DAS28 $\geq$ 3.2 group and DAS28 $<$ 3.2 group. The Hcy levels and laboratory indicators were compared between the two subgroups and the healthy control group. The RA patients were treated with antirheumatic drugs for 3 months, and the Hcy levels and DAS28 (ESR) scores before and after treatment were compared. **Results** The Hcy level in RA group was higher than that in healthy control group ( $P<0.05$ ). The level of Hcy in the group with DAS28 $\geq$ 3.2 was higher than that in

基金项目:济宁市重点研发计划项目(2024YXNS144);济宁市第一人民医院“启航”科研项目(2022-QHM-028)

通信作者:崔竹山, E-mail:812548524@qq.com

引用本文:张进,崔竹山,侯春风,等.血清同型半胱氨酸与类风湿关节炎疾病活动及治疗应答的关系研究[J].西部医学,2025,37(11):1630-

1634. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2025.11.011

the group with  $DAS28 < 3.2$  and the healthy control group ( $P < 0.05$ ), while there was no significant difference in Hcy level between the group with  $DAS28 \geq 3.2$  and the healthy control group ( $P > 0.05$ ). The levels of rheumatoid factor (RF), ESR, C-reactive protein (CRP), and IL-6 in the group with  $DAS28 \geq 3.2$  were higher than those in the group with  $DAS28 < 3.2$  ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference in anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) level between the two groups ( $P > 0.05$ ). Serum Hcy levels exhibited a positive correlation with ESR, IL-6 levels, and DAS28 (ESR) in the RA patient group. However, no significant correlation was observed between Hcy and RF, anti-CCP, CRP, TNF- $\alpha$ . After treatment with antirheumatic drugs, Hcy level in patients with RA was lower than that before treatment ( $P < 0.05$ ) and the DAS28 (ESR) score after treatment was lower than that before treatment ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** In patients with newly diagnosed RA, elevated Hcy levels are positively correlated with indicators of disease activity. After treatment with antirheumatic drugs, the disease activity of patients decreases and Hcy levels also decline accordingly. This suggests that Hcy may be involved in the pathogenesis of RA and is expected to serve as a new indicator for evaluating RA disease activity.

**【Key words】** Rheumatoid arthritis; Homocysteine; Correlation; Disease activity

类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是一种以侵蚀性关节炎为主要临床表现的自身免疫疾病,亦可有关节外表现。近几年,越来越多的研究证实 RA 可累及心血管系统,同时 RA 是发生冠状动脉疾病的独立危险因素。研究还发现,除了一般的危险因素外,RA 患者心血管病变风险增加与同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)水平升高相关<sup>[1]</sup>,另外研究表明<sup>[2]</sup> Hcy 水平与免疫炎症反应、免疫应答存在双向联系。一方面,慢性免疫炎症可导致 Hcy 升高;另一方面, Hcy 的升高可以通过激活 NF- $\kappa$ B 通路强化免疫炎症反应。DAS28 是用于 RA 患者疾病评估的一个重要用具, DAS28 (ESR) 是通过记录 28 个关节的肿胀压痛情况,结合血沉(ESR)对疾病评估,进而通过计算工具计算出的结果。基于此,本研究推断 RA 患者可能伴随 Hcy 水平升高。为了验证这一假设并探讨 Hcy 在 RA 患者中的临床价值,本研究拟通过回顾性研究分析初诊的 RA 患者 Hcy 水平,以及抗风湿药物治疗前后 Hcy 水平及 DAS28 (ESR) 评分变化。同时还分析 Hcy 与 RA 实验室指标及 DAS28 (ESR) 的相关性,探讨 Hcy 在 RA 患者中的临床价值,旨在为 RA 疾病活动度评估寻找新指标。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2022 年 8 月—2023 年 12 月济宁市第一人民医院风湿免疫科初诊的 RA 患者 58 例为 RA 组,同时选取同期我院体检中心体检的健康受试者 58 例为健康对照组。两组中男性均为 6 例,女性均为 52 例。DAS28 (ESR) 将 RA 疾病分为疾病缓解 ( $DAS28 < 2.6$ ), 低疾病活动度 ( $2.6 \leq DAS28 < 3.2$ ), 中等疾病活动度组 ( $3.2 \leq DAS28 < 5.1$ ), 高疾病活动度组 ( $DAS28 \geq 5.1$ )。本研究 RA 组根据 DAS28 (ESR) 评分分为两个亚组:  $DAS28 \geq 3.2$  组(中高疾病活动组, 21 例),  $DAS28 < 3.2$  组(低疾病活动和缓解组, 37

例)。本研究符合人体试验伦理学标准,并得到本院医学伦理委员会批准[伦理号:2022 伦理研第(043)号]及获得患者的知情同意。

### 1.2 纳入标准及排除标准

1.2.1 RA 组和健康对照组纳入标准 RA 组纳入标准:①所有 RA 组患者均符合 2010 年美国风湿病学会/欧洲抗风湿联盟 (ACR/EULAR) 中的分类标准,总分 6 分以上。②年龄 18~75 岁。健康对照组纳入标准:与 RA 组在年龄、性别相匹配的健康体检者。

1.2.2 RA 组和健康对照组排除标准 ①合并其他风湿免疫性疾病者。②存在影响叶酸代谢的疾病如:冠状动脉粥样硬化性心脏病,慢性肾脏病、急性脑血管病变,高血压、甲状腺功能减退等。③合并恶性肿瘤、严重脏器衰竭、糖尿病等病史者。④服用影响叶酸或维生素 B 代谢的药物,如甲氨蝶呤、苯妥英钠等。⑤外源性补充叶酸、维生素 B6、B12 者。

1.3 治疗方法 RA 组患者接受抗风湿药物治疗,药物包括激素、非甾体抗炎药物、免疫抑制剂或生物制剂(免疫抑制剂不包含甲氨蝶呤)。治疗期间,保持健康的生活方式,禁止服用影响叶酸及维生素 B 代谢的药物,随访治疗 3 个月。

1.4 标准采集和检测方法 RA 组和健康对照组所有纳入对象空腹采集外周静脉血约 5 mL 于含有枸橼酸钠抗凝剂的采血管内,送检验科由全自动生化仪测定。Hcy 采用酶循环法检测,血清肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白介素-6 (IL-6) 采用流式细胞术法检测,所有检验结果均从我院实验室检查系统获取。

1.5 观察指标 收集 RA 组及健康对照组的实验室指标包括:低密度脂蛋白、甘油三酯、空腹血糖、Hcy; 另外 RA 组收集实验室指标:类风湿因子 (RF)、抗环瓜氨酸肽抗体 (抗 CCP)、ESR、C 反应蛋白 (CRP)、TNF- $\alpha$ 、IL-6。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据统计和分析,所有数据采用 Kolmogorov-Smirnov 对正态性进行分析,数据均符合正态性分布;计量资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两两比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,各变量之间的相关性采用 Pearson 单因素相关分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RA 组和健康对照组一般资料比较 两组在年龄、体重指数(BMI)、血压、低密度脂蛋白、甘油三酯、空腹血糖等方面比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 RA 组和健康对照组一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of general data between RA group and healthy control group

| 项目                      | RA 组( $n=58$ ) | 健康对照组( $n=58$ ) | <i>t</i> | <i>P</i> |
|-------------------------|----------------|-----------------|----------|----------|
| 年龄(岁)                   | 57.29±12.54    | 54.02±10.23     | 1.541    | 0.126    |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 22.93±3.40     | 23.81±2.67      | -1.558   | 0.122    |
| 收缩压(mmHg)               | 123.91±15.76   | 124.22±13.74    | -0.113   | 0.910    |
| 舒张压(mmHg)               | 77.10±8.96     | 74.65±8.26      | 1.540    | 0.126    |
| 低密度脂蛋白(mmol/L)          | 2.91±0.69      | 3.02±0.63       | -0.892   | 0.374    |
| 甘油三酯(mmol/L)            | 1.08±0.34      | 1.19±0.44       | -1.447   | 0.151    |
| 血糖(mmol/L)              | 5.38±1.50      | 5.47±0.60       | -0.424   | 0.673    |

2.2 RA 组两亚组与健康对照组一般资料比较 两亚组 DAS28 $\geq 3.2$  组和 DAS28 $< 3.2$  组与健康对照组在年龄、BMI、血压、低密度脂蛋白、甘油三酯、空腹血糖等方面比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 RA 组两亚组与健康对照组一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of general data between the two subgroups and the healthy control group

| 项目                      | DAS28 $\geq 3.2$ 组( $n=37$ ) | DAS28 $< 3.2$ 组( $n=21$ ) | 健康对照组( $n=58$ ) | <i>F</i> | <i>P</i> |
|-------------------------|------------------------------|---------------------------|-----------------|----------|----------|
| 年龄(岁)                   | 57.14±10.38                  | 54.37±13.76               | 54.02±10.23     | 1.180    | 0.311    |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 22.67±3.73                   | 23.07±3.24                | 23.81±2.67      | 1.318    | 0.272    |
| 收缩压(mmHg)               | 120.76±15.78                 | 125.70±15.68              | 124.22±13.74    | 0.757    | 0.471    |
| 舒张压(mmHg)               | 76.86±5.94                   | 77.41±6.13                | 74.65±8.26      | 2.155    | 0.121    |
| 低密度脂蛋白(mmol/L)          | 2.92±0.64                    | 2.90±0.62                 | 3.02±0.63       | 0.515    | 0.599    |
| 甘油三酯(mmol/L)            | 1.08±0.38                    | 1.08±0.37                 | 1.19±0.44       | 1.002    | 0.371    |
| 空腹血糖(mmol/L)            | 5.43±0.68                    | 5.32±1.08                 | 5.47±0.60       | 0.387    | 0.680    |

2.3 RA 组与健康对照组血清 Hcy 水平比较 RA 组患者血清 Hcy 水平[(10.60±2.14)mmol/L]高于健康对照组[(9.21±1.22)mmol/L],差异有统计学意义( $t=4.282, P < 0.05$ )。

高于 DAS28 $< 3.2$  组及健康对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), DAS28 $< 3.2$  组和健康对照组 Hcy 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); DAS28 $\geq 3.2$  组 RF、ESR、CRP、IL-6 水平高于 DAS28 $< 3.2$  组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), DAS28 $\geq 3.2$  组和 DAS28 $< 3.2$  组抗 CCP、TNF- $\alpha$  水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

2.4 RA 组两亚组与健康对照组血清 Hcy 水平比较及两亚组实验室指标比较 DAS28 $\geq 3.2$  组 Hcy 水平

表 3 RA 组两亚组与健康对照组血清 Hcy 水平比较及两亚组实验室指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of serum Hcy levels between the two subgroups and the healthy control group, and comparison of laboratory indicators between the two subgroups

| 项目                    | DAS28 $\geq 3.2$ 组( $n=21$ ) | DAS28 $< 3.2$ 组( $n=37$ ) | 健康对照组( $n=58$ ) | <i>t/F</i> | <i>P</i> |
|-----------------------|------------------------------|---------------------------|-----------------|------------|----------|
| Hcy(mmol/L)           | 12.06±1.79 <sup>①②</sup>     | 9.78±1.88                 | 9.21±1.22       | 25.725     | <0.001   |
| RF(IU/mL)             | 423.48±275.79 <sup>①</sup>   | 251.86±272.44             | —               | -2.295     | 0.025    |
| 抗 CCP(U/mL)           | 159.22±101.75                | 152.34±78.63              | —               | 0.268      | 0.790    |
| CRP(mg/L)             | 66.07±56.78 <sup>①</sup>     | 24.00±31.43               | —               | -3.133     | 0.004    |
| ESR(mm/h)             | 87.38±22.35 <sup>①</sup>     | 43.12±16.90               | —               | -7.883     | <0.001   |
| TNF- $\alpha$ (pg/mL) | 2.07±3.83                    | 2.34±6.11                 | —               | 0.184      | 0.855    |
| IL-6(pg/mL)           | 61.93±66.40 <sup>①</sup>     | 27.77±50.84               | —               | 2.198      | 0.032    |

注:与 DAS28 $< 3.2$  组比较,① $P < 0.05$ ;与健康对照组比较,② $P < 0.05$ 。“—”表示此处未采集数据。

2.5 RA 组血清 Hcy 水平与实验室指标及 DAS28(ESR)的相关性分析 RA 组 Hcy 水平与 ESR、IL-6、DAS28(ESR)水平呈正相关( $P < 0.05$ ),与 RF、抗 CCP、CRP、TNF- $\alpha$  无相关性( $P > 0.05$ )。见表 4。

0.05)。见表 5。

3 讨论

2.6 RA 组治疗前后血清 Hcy 及 DAS28(ESR)水平比较 RA 组抗风湿药物治疗后 Hcy 水平及 DAS28(ESR)水平均低于治疗前,差异有统计学意义( $P <$

RA 是以侵蚀性、对称性多关节炎为主要临床表现的慢性、全身性自身免疫性疾病。确切的发病机制不明确,可能与环境、遗传易感性、免疫紊乱等有关。Hcy 是一种含硫非必需氨基酸,自身不参与体内蛋白质合成,是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中的一种重要

表 4 RA 组血清 Hcy 水平与实验室指标及 DAS28(ESR) 的相关性分析  
Table 4 Correlation analysis of serum Hcy levels with laboratory indicators and DAS28(ESR) in RA group

| 变量                    | r     | P     |
|-----------------------|-------|-------|
| ESR(mm/h)             | 0.320 | 0.014 |
| CRP(mg/L)             | 0.132 | 0.322 |
| RF(IU/ml)             | 0.199 | 0.135 |
| 抗 CCP(U/mL)           | 0.065 | 0.625 |
| IL-6(pg/mL)           | 0.301 | 0.022 |
| TNF- $\alpha$ (pg/mL) | 0.098 | 0.464 |
| DAS28(ESR)            | 0.293 | 0.020 |

表 5 RA 组治疗前后血清 Hcy 和 DAS28(ESR) 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 5 Comparison of serum Hcy and DAS28(ESR) levels in RA group before and after treatment

| 时间  | n  | Hcy(mmol/L)      | DAS28(ESR)      |
|-----|----|------------------|-----------------|
| 治疗前 | 58 | 10.60 $\pm$ 2.14 | 3.13 $\pm$ 0.80 |
| 治疗后 | 58 | 9.71 $\pm$ 1.27  | 2.72 $\pm$ 0.53 |
| t   |    | 2.713            | 3.314           |
| P   |    | 0.008            | 0.001           |

中间产物。血浆 Hcy 水平与年龄、性别、遗传因素及药物等多种因素有关。高同型半胱氨酸(Hyperhomocysteinemia, HHcy)血症现已被证实是多种疾病的危险因素,如:动脉粥样硬化<sup>[3]</sup>、冠心病<sup>[4-6]</sup>、神经退行性病<sup>[7-8]</sup>、恶性肿瘤<sup>[9]</sup>等。RA 患者体内 Hcy 与免疫炎症状态之间可能存在相互作用,Hcy 可能作为一种促炎和免疫调节分子参与自身免疫反应,进而参与了风湿病的发病。既往研究<sup>[10-11]</sup>证实 RA 患者组 Hcy 水平较健康对照组升高,本研究结果与其一致。RA 患者 Hcy 水平升高原因可能包括:①服用甲氨蝶呤,甲氨蝶呤通过抑制二氢叶酸还原酶减少叶酸活性形式(5-甲基四氢叶酸)的生成,导致 Hcy 再甲基化受阻,阻碍 Hcy 代谢进而升高,研究显示,未补充叶酸的 MTX 治疗组 RA 患者 HHcy 发生率显著高于补充叶酸组<sup>[12]</sup>。本研究患者均未服用甲氨蝶呤,故排除此因素。②RA 患者免疫反应激活可能是发生 HHcy 血症的原因之一<sup>[13]</sup>。RA 患者体内的慢性炎症状态(如 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等促炎细胞因子升高)可能干扰 Hcy 代谢关键酶的活性。例如,IL-6 可抑制肝脏中胱硫醚  $\beta$ -合成酶(CBS)的活性,导致 Hcy 转化为胱硫醚的途径受阻,从而积累<sup>[14]</sup>。升高的 Hcy 可以诱导外周血的促炎趋化因子作用于单核细胞和滑膜细胞,促进 IL-6、IL-8 的产生,导致关节损害<sup>[15-16]</sup>。HHcy 通过 NOX 激活和线粒体功能障碍促进 ROS 生成,同时抑制抗氧化酶 GPx 活性,导致血管内皮细胞损伤<sup>[17]</sup>。此外,Hcy 可以通过其调节蛋白质的能力引发自身免疫反应<sup>[18]</sup>。因此,Hcy 与 RA 的免疫应答之间存在双向关系,升高的 Hcy 可以激活免疫系统,参与 RA 发病机

制,同时 RA 通过免疫炎症反应亦可以使 Hcy 升高。

目前关于血清 Hcy 与 RA 实验室指标间关系的研究较少。Tekaya 等<sup>[19]</sup>研究发现 RA 患者中 HHcy 血症与高疾病活动度有关,Katsushima 等<sup>[10]</sup>发现对于达标治疗下仍处于疾病活动的 RA 女性患者中 Hcy 与 DAS28-ESR 呈正相关,与 CRP、RF、抗 CCP 等无相关,本研究结果与以上实验结论大致一致,但 Tekaya 等<sup>[19]</sup>研究发现 HHcy 与 CRP 有相关性,这与本研究结论不一致,考虑 CRP 为急性相反应蛋白之一,指标比较敏感,受众多因素影响,如感染或其他炎症等,这些因素可能会影响实验结果。此外,IL-6、TNF- $\alpha$  是参与 RA 发病的重要细胞因子,亦为评价 RA 活动度指标,但国内外鲜有报道 RA 患者中 Hcy 与细胞因子关系的研究,本研究发现 Hcy 与 IL-6 相关,与 TNF- $\alpha$  无相关性。关于 RA 患者抗风湿药物治疗前后 Hcy 变化的研究较罕见,查阅国内外文献,仅有 Anghel 等<sup>[20]</sup>研究发现 RA 患者给予 TNF- $\alpha$  抑制剂治疗后随访 1 年,检测 RA 较治疗前明显下降,本研究证实,RA 组抗风湿药物治疗后 DAS28(ESR)评分下降,疾病活动度下降,Hcy 亦下降。由此推测,Hcy 可能作为 RA 疾病活动度的血清标志物。但本研究为单中心研究,样本量偏少,且抗风湿治疗期间患者的生活及饮食方式可能稍有差异,这些因素可能对结果产生影响。因此,后续研究仍需排除混杂因素,开展多中心及大样本实验进一步验证。

#### 4 结论

初诊的中高疾病活动度的 RA 患者常常伴随疾病活动水平升高,Hcy 在 RA 患者的免疫炎症反应、免疫应答中具有双向作用。RA 患者中 Hcy 水平与 ESR、IL-6、DAS28(ESR)呈正相关,且抗风湿药物治疗后疾病活动下降的同时 Hcy 水平亦下降,提示 Hcy 与疾病活动度可能相关,有望成为 RA 疾病活动度检测的新指标,具有一定的临床应用价值。

#### 【参考文献】

- [1] 唐茜,徐建华,肖会,等.类风湿关节炎合并心血管病患者血清同型半胱氨酸水平及其与亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性的关系[J].临床内科杂志,2010(12):815-817.
- [2] ESSOUMA M, NOUBIAP J J N. Therapeutic potential of folic acid supplementation for cardiovascular disease prevention through homocysteine lowering and blockade in rheumatoid arthritis patients[J]. Biomark Res, 2015, 3: 24.
- [3] 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.
- [4] 邹云法,余文华,徐丽君,等.NO、ET-1、Hcy 联合检测在冠心病中的诊断价值[J].中华全科医学,2019,17(7):1178-1180.

- [5] LUO Z, TANG K, HUANG G, *et al.* Homocysteine concentration in coronary artery disease and severity of coronary lesions [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(12): e18474.
- [6] 葛圆圆. 血清同型半胱氨酸与冠心病及其严重程度相关性研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2022.
- [7] CHEN S M, HONDA T, OHARA T, *et al.* Serum homocysteine and risk of dementia in Japan [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(5): 540-546.
- [8] 郝井兰, 张成刚, 孙京华, 等. 高同型半胱氨酸水平对急性脑梗死患者神经功能、认知功能及预后的影响 [J]. *西部医学*, 2025, 37(6): 866-870.
- [9] 范明, 刘海亮, 周景师. 同型半胱氨酸联合系统免疫炎症指数检测对肝癌诊断及预后价值 [J]. *西部医学*, 2025, 37(6): 871-874, 882.
- [10] KATSUSHIMA M, MINAMINO H, SHIRAKASHI M, *et al.* High plasma homocysteine level is associated with increased prevalence of the non-remission state in rheumatoid arthritis; findings from the KURAMA cohort [J]. *Mod Rheumatol*, 2023, 33(5): 911-917.
- [11] ZHAO C J, XIAO Q, HUANG W, *et al.* Association between rheumatoid arthritis and hyperuricemia among adults; a cross-sectional study based on NHANES data [J]. *Clin Rheumatol*, 2025, 44(4): 1759-1767.
- [12] POPESCU D, REZUS E, BADESCU M C, *et al.* Cardiovascular risk assessment in rheumatoid arthritis; accelerated atherosclerosis, new biomarkers, and the effects of biological therapy [J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(2): 319.
- [13] FIGUS F A, PIGA M, AZZOLIN I, *et al.* Rheumatoid arthritis; extra-articular manifestations and comorbidities [J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20(4): 102776.
- [14] SHU J L, SUN X P, LI J, *et al.* Serum homocysteine levels and their association with clinical characteristics of inflammatory arthritis [J]. *Clin Rheumatol*, 2020, 39(11): 3295-3302.
- [15] BOROWSKA M, WINIARSKA H, DWORACKA M, *et al.* The effect of homocysteine on the secretion of il-1 $\beta$ , il-6, il-10, il-12 and RANTES by peripheral blood mononuclear cells—an *in vitro* study [J]. *Molecules*, 2021, 26(21): 6671.
- [16] GLUSZEK J, WIERZOWIECKA M, NIKLAS K, *et al.* The importance of homocysteine in the development of cardiovascular complications in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Reumatologia*, 2020, 58(5): 282-288.
- [17] TIAN W D, JU J Q, GUAN B Y, *et al.* Role of hyperhomocysteinemia in atherosclerosis; from bench to bedside [J]. *Ann Med*, 2025, 57(1): 2457527.
- [18] JAKUBOWSKI H. Homocysteine modification in protein structure/function and human disease [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(1): 555-604.
- [19] TEKAYA R, ROUACHED L, BEN AHMED H, *et al.* Variation of homocysteine levels in rheumatoid arthritis patients; relationship to inflammation, cardiovascular risk factors, and methotrexate [J]. *Z Rheumatol*, 2023, 82(Suppl 1): 38-43.
- [20] ANGHEL D, SÎRBU C A, HOINOIU E M, *et al.* Influence of anti-TNF therapy and homocysteine level on carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis patients [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(1): 59.

(收稿日期: 2025-03-17; 修回日期: 2025-09-21; 编辑: 刘灵敏)

(上接第 1629 页)

- [9] CHOI K J, LEE M J. Comparison of exophthalmos measurements; hertel exophthalmometer versus orbital parameters in 2-dimensional computed tomography [J]. *Can J Ophthalmol*, 2018, 53(4): 384-390.
- [10] 石桂凤, 段勇波, 黄凯, 等. 基于 MRI 探索甲状腺相关性眼病眶内组织与复视的相关性 [J]. *磁共振成像*, 2024, 15(9): 53-59, 67.
- [11] JEON H B, KANG D H, OH S A, *et al.* Comparative study of naugle and hertel exophthalmometry in orbitozygomatic fracture [J]. *J Craniofac Surg*, 2016, 27(1): 142-144.
- [12] KLINGENSTEIN A, SAMEL C, GARIP-KÜBLER A, *et al.* Cross-sectional computed tomography assessment of exophthalmos in comparison to clinical measurement *via* Hertel exophthalmometry [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 11973.
- [13] LUCCAS R, RIGUETTO C M, ALVES M, *et al.* Computed tomography and magnetic resonance imaging approaches to Graves' ophthalmopathy; a narrative review [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1277961.
- [14] RANA K, GARG D, YONG L S S, *et al.* Asymmetric proptosis in thyroid eye disease [J]. *Int Ophthalmol*, 2024, 44(1): 206.
- [15] 姚登明. 基于 CT 测量爆裂性眼眶骨折患者术后眼球突出度变化的研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2018.
- [16] 张羽, 刘许慧, 滕剑, 等. MRI 定量分析在甲状腺相关眼病糖皮质激素治疗疗效评价中的价值 [J]. *中国中西医结合影像学杂志*, 2022, 20(1): 41-45.
- [17] ROCCA M L, LEONARDI B F, LO GRECO M C, *et al.* Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy; single institutional experience of efficacy and safety [J]. *Diseases*, 2025, 13(2): 61.
- [18] 柳宇, 李梦婷, 陈宏, 等. 甲状腺相关性眼病活动性和疗效的影像学评估 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2024, 44(10): 628-632.
- [19] HELLER R S, DAVID C A, HEILMAN C B. Orbital reconstruction for tumor-associated proptosis; quantitative analysis of postoperative orbital volume and final eye position [J]. *J Neurosurg*, 2020, 132(3): 927-932.
- [20] NAGESH C P, RAO R, HIREMATH S B, *et al.* Magnetic resonance imaging of the orbit, part 1: basic principles and radiological approach [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2021, 69(10): 2574-2584.
- [21] KUMAR D A, SELVARAJ J R, BALASUBRAMANIAM S T, *et al.* Evaluating magnetic resonance imaging features in active thyroid eye disease [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2024, 72(12): 1822-1823.

(收稿日期: 2025-04-26; 修回日期: 2025-09-21; 编辑: 刘灵敏)