

72 例克罗恩病患者中血清同型半胱氨酸、叶酸和维生素 B₁₂ 水平分析

姜宏刚 林秀清 吴小丽 姜利佳 丁 然 蒋 益

摘 要 **目的** 探讨血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、叶酸和维生素 B₁₂ 水平与克罗恩病(Crohn's disease, CD)的关系。**方法** 收集 72 例 CD 患者和 128 名性别、年龄相匹配的健康对照者,采用简化克罗恩病活动指数(CDAI)评估 CD 疾病活动度。采用循环酶法检测 Hcy 水平,化学发光免疫法检测叶酸和维生素 B₁₂ 水平。采用 Pearson 相关性分析和多元线性回归分析探讨 CD 组中 Hcy 水平与 CDAI 评分及叶酸、维生素 B₁₂、白蛋白等血清学指标的关系。最后采用 Logistic 回归分析评估 CD 的独立危险因素。**结果** 与对照组相比较,CD 组中 Hcy 平均水平显著增高($P=0.002$),而叶酸和维生素 B₁₂ 平均水平显著降低(P 均 $=0.000$)。CD 组中高同型半胱氨酸血症($>15.0\mu\text{mol/L}$)、叶酸缺乏($<4.0\text{ng/ml}$)和维生素 B₁₂ 缺乏($<203.0\text{pg/ml}$)比例均显著高于对照组(P 均 <0.01)。与缓解期患者(CDAI <5)比较,活动期 CD 患者(CDAI ≥ 5)中 Hcy 平均水平显著增高($P=0.001$),而叶酸和维生素 B₁₂ 平均水平显著降低(P 均 $=0.000$)。经性别、年龄因素校正后,多元线性回归分析显示 CD 组中 Hcy 水平与叶酸和维生素 B₁₂ 呈独立负相关($\beta=-0.262, P=0.037$; $\beta=-0.293, P=0.020$)。Logistic 回归分析结果提示叶酸缺乏和维生素 B₁₂ 缺乏为 CD 的独立危险因素(OR $=4.421, P=0.006$; OR $=9.036, P=0.000$)。**结论** 浙江籍汉族 CD 患者中可能普遍存在高同型半胱氨酸血症、叶酸缺乏和维生素 B₁₂ 缺乏,血清 Hcy、叶酸和维生素 B₁₂ 水平与 CD 疾病活动度密切相关,叶酸缺乏和维生素 B₁₂ 缺乏是 CD 的独立危险因素。

关键词 克罗恩病 同型半胱氨酸 叶酸 维生素 B₁₂

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.03.020

An Analysis of Serum Homocysteine, Folate and Vitamin B₁₂ Levels in Seventy Two Patients with Crohn's Disease from Southeast China.

Jiang Honggang, Lin Xiuqing, Wu Xiaoli, et al. Department of Gastroenterology, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325000, China

Abstract **Objective** To investigate the associations of Crohn's disease (CD) with serum homocysteine (Hcy), folate and vitamin B₁₂ levels in Chinese patients. **Methods** A total of 72 patients with CD and 128 healthy controls were recruited. The simplified Crohn's disease activity index (CDAI) was used to assess the activity of disease in CD patients. Serum Hcy, folate and vitamin B₁₂ levels were determined by enzymatic cycling assay and chemiluminescence immunoassay, respectively. Pearson correlation analysis and multiple linear regression analysis were applied to analyze the associations of Hcy level with CDAI and several laboratory parameters of CD patients, such as folate, vitamin B₁₂ and albumin (Alb). In addition, Logistic regression analysis was employed to evaluate the independent risk factors for CD. **Results** As compared to controls, average Hcy level was significantly enhanced in CD patients ($P=0.002$), whereas average folate and vitamin B₁₂ levels were significantly decreased in CD patients (both $P=0.000$). The ratios of hyperhomocysteinemia ($>15.0\mu\text{mol/L}$), folate deficiency ($<4.0\text{ng/ml}$) and vitamin B₁₂ deficiency ($<203.0\text{pg/ml}$) were significantly higher in CD patients than in controls (all $P<0.01$). Compared to patients with remission stage, average Hcy level was markedly increased in patients with active stage ($P=0.001$), while average levels of folate and vitamin B₁₂ were significantly decreased in patients with active stage (both $P=0.000$). After the adjustment of age and gender, multiple linear regression analysis showed that Hcy level was negatively correlated with folate and vitamin B₁₂ levels in patients with CD ($\beta=-0.262, P=0.037$; $\beta=-0.293, P=0.020$, respectively). Furthermore, logistic regression analysis indicated that both folate deficiency and vitamin B₁₂ deficiency were the independent risk factors for CD (OR $=4.421, P=0.006$; OR $=9.036, P=0.000$, respectively). **Conclusion** Hyperhomocysteinemia, folate deficiency and vitamin B₁₂ deficiency might be common phenomena in CD patients from Zhejiang province, China. Moreover, serum levels of Hcy, folate and vitamin B₁₂

基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(LY14H030012);浙江省卫生厅基金资助项目(2012KYA132)

作者单位:325000 浙江省温州医科大学附属第二医院、育英儿童医院消化内科(姜宏刚、蒋益);温州医科大学附属第一医院消化内科(林秀清、吴小丽);温州市中心医院消化内科(姜利佳);温州市人民医院消化内科(丁然)

通讯作者:蒋益;电子信箱:wzjiangyi@yeah.net

were significantly correlated with the activity of CD in this cohort of Chinese patients. Both folate deficiency and vitamin B₁₂ deficiency were the independent risk factors for CD.

Key words Crohn's disease; Homocysteine; Folate; Vitamin B₁₂

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是甲硫氨酸代谢产生的中间产物,是一种生物活性极高的有害分子,包括亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)、蛋氨酸合成酶(methionine synthase, MTR)和蛋氨酸合成还原酶(methionine synthase reductase, MTRR)在内的 Hcy 代谢关键酶及血清叶酸、维生素 B₁₂ 浓度是影响血清 Hcy 代谢水平的重要因素^[1]。高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy),即血清 Hcy 水平增高超过 15.0 μmol/L,不仅是深静脉血栓形成的独立危险因素,还与类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、银屑病等多种自身免疫性疾病密切相关^[1-5]。

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一组病因不明的慢性肠道非特异性炎症性疾病,主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)两个临床亚型。研究证实普通人群中 HHcy 发生率约 5%,而不同种族人群的 IBD 患者 HHcy 所占比例 10%~56%不等^[6,7]。来自波兰人群的研究显示,复发频繁的 UC 患者血浆 Hcy 水平显著高于复发频次较少的 UC 患者,提示 Hcy 水平可能与 UC 疾病活动密切相关^[8]。一项突尼斯人群研究表明 HHcy 与 CD 病程和疾病活动均呈正相关^[9]。但 Roblin 等^[10]报道法国高加索人群 IBD 患者 HHcy 与疾病活动、疾病累及部位和病程均无统计学关联。此外,在土耳其和丹麦人群的 IBD 研究中发现,患者血清 Hcy 水平与 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)呈正相关^[11,12]。

笔者在前期研究中已经证实 MTHFR、MTR 和 MTRR 等 Hcy 代谢关键酶的基因多态性以及血浆 Hcy、叶酸和维生素 B₁₂ 水平与 UC 显著相关^[13,14]。至今国内外罕见中国汉族人群 CD 与 HHcy 相关性的研究报道,故本研究收集 72 例浙江籍汉族 CD 患者,进一步探讨 Hcy、叶酸和维生素 B₁₂ 水平与 CD 的相关性,旨在为揭示 CD 发病机制提供线索,并为临床上补充叶酸和维生素 B₁₂ 辅助治疗 CD 提供理论依据。

对象与方法

1. 研究对象:于 2012 年 1 月~2015 年 6 月,收集温州医科大学附属第二医院和第一医院、温州市中心

医院及温州市人民医院消化内科确诊的 CD 患者 72 例,依据中华医学会消化病学分会 2012 年广州会议制定的“炎症性肠病诊断与治疗的共识意见”,经临床表现、放射影像学、内镜和病理组织学检查综合确立 CD 诊断^[15]。采用简化克罗恩病活动指数(CDAI)评估患者疾病活动度^[16]。同期在温州医科大学附属第二医院体检中心收集 128 名性别和年龄相匹配的健康体检者作为对照组,排除心脑血管疾病、Grave's 病、糖尿病、慢性肾功能不全、类风湿性关节炎和系统性红斑狼疮等病史,以及近 6 个月内有叶酸、维生素 B₁₂ 和口服避孕药等药物服用史。所有入选对象均来自无血缘关系的浙江籍汉族人群,一般临床资料见表 1。本研究经温州医科大学附属第二医院育英儿童医院伦理委员会批准,每例研究对象入组前均签署知情同意书。

表 1 克罗恩病(CD)组与健康对照组一般临床资料

项目	CD 组	对照组
性别(n,男性/女性)	44/28	81/47
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	39.4 ± 13.4	42.5 ± 9.2
病程(年, $\bar{x} \pm s$)	12.3 ± 3.1	
口服避孕药(n)	0	0
血栓栓塞性疾病(n)	0	0
吸烟[n(%)]	16(22.22)	35(27.34)
疾病部位[n(%)]		
回肠型	28(38.89)	
结肠型	10(13.89)	
回结肠型	34(47.22)	
疾病分期[n(%)]		
缓解期	32(44.44)	
活动期	40(55.56)	
疾病行为[n(%)]		
非狭窄非穿透型	34(47.22)	
狭窄型	32(44.45)	
穿透型	6(8.33)	
手术史[n(%)]	10(16.13)	
治疗药物[n(%)]		
柳氮磺吡啶/5-氨基水杨酸	23(31.94)	
糖皮质激素	12(16.67)	
免疫抑制剂	42(58.33)	
生物制剂	20(27.78)	
抗生素	15(20.83)	

P 均 > 0.05

2. 研究方法:纳入的研究对象均详细记录性别、年龄、吸烟史、叶酸及维生素 B₁₂ 服用史以及血清白蛋

白 (albumin, Alb)、CRP、ESR、白细胞计数 (white blood cell, WBC)、中性粒细胞百分比 (the percentage of neutrophils in the WBC, N%)、血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、红细胞计数 (red blood cell count, RBC) 和血小板计数 (platelet count, PLT) 等实验室资料。(1) 样本采集: 空腹 12h 后, 取外周静脉血 5ml 置于分离胶管中, 常温静置 30min 后离心分离血清 (3500r/min × 10min, 离心半径 18.00cm), 置于 -80℃ 冰箱保存, 用于检测 Hcy、叶酸和维生素 B₁₂ 水平。(2) 检测方法: 采用循环酶法测定 Hcy 浓度 (南京迈博生物科技有限公司提供), 化学发光免疫法检测叶酸和维生素 B₁₂ 水平 (美国 Beckman Coulter 有限公司提供), 所有实验步骤均严格按说明书操作。结合国内外经典文献及世界卫生组织叶酸和维生素 B₁₂ 缺乏技术顾问组制定的标准, 将血清 Hcy 浓度 > 15.0 μmol/L 定义为 HHcy, 叶酸浓度 < 4.0 ng/ml 为叶酸缺乏, 维生素 B₁₂ 浓度 < 203.0 pg/ml 为维生素 B₁₂ 缺乏^[1,17]。

3. 统计学方法: 采用 SPSS 18.0 统计学软件处理实验数据。符合正态分布或偏态分布计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 组间均数比较采用两独立样本 t 检验或方差分析, 此后的多重比较采用最小显著差异 (least significant difference, LSD) - t 检验, 组间率的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法分析。Pearson 相关性分析和多元线性回归 (逐步法) 分析 CD 患者 Hcy 水平与 CDAI 评分及叶酸、维生素 B₁₂、Alb、CRP、ESR 等实验室指标的关系, 最后采用 Logistic 回归 (后退法) 评估 CD 的独立危险因素, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组 Hcy、叶酸和维生素 B₁₂ 平均水平比较: 与对照组比较, CD 组中 Hcy 平均水平显著增高 (12.31 ± 6.11 μmol/L vs 9.81 ± 3.24 μmol/L, $P = 0.002$), 而叶酸和维生素 B₁₂ 平均水平显著降低 (6.37 ± 3.08 ng/ml vs 8.93 ± 3.69 ng/ml, $P = 0.000$; 300.19 ± 148.10 pg/ml vs 483.93 ± 224.43 pg/ml, $P = 0.000$)。CD 组中 HHcy、叶酸缺乏和维生素 B₁₂ 缺乏所占比例均显著高于对照组 (22.22% vs 7.03%, OR = 3.778, $P = 0.002$; 30.56% vs 5.47%, OR = 7.606, $P = 0.000$; 36.11% vs 4.69%, OR = 11.493, $P = 0.001$)。

依据 CDAI 评分将 CD 患者分为缓解期和活动期, 结果发现与缓解期患者相比, 活动期 CD 患者中 Hcy 平均水平显著增高 (14.67 ± 7.14 μmol/L vs 9.96 ± 3.65 μmol/L, $t = -3.523$, $P = 0.001$), 而叶酸

和维生素 B₁₂ 平均水平则显著降低 (4.60 ± 2.85 ng/ml vs 8.14 ± 3.37 ng/ml, $t = 4.807$, $P = 0.000$; 213.11 ± 85.77 pg/ml vs 387.28 ± 146.75 pg/ml, $t = 6.148$, $P = 0.000$)。再依据疾病累及部位和疾病行为对 CD 患者进行分层分析, 结果发现在各亚组之间比较, Hcy、叶酸和维生素 B₁₂ 平均水平差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

2. CD 组中 Hcy 水平与 CDAI 评分和叶酸、维生素 B₁₂ 等实验室指标之间的关系: Pearson 相关性分析显示 CD 患者 Hcy 水平与年龄、N% 和 CDAI 评分呈正相关 ($r = 0.302$, $P = 0.010$; $r = 0.298$, $P = 0.011$; $r = 0.371$, $P = 0.001$), 与叶酸、维生素 B₁₂、Alb、Hb 和 RBC 呈负相关 ($r = -0.364$, $P = 0.002$; $r = -0.482$, $P = 0.000$; $r = -0.310$, $P = 0.008$; $r = -0.252$, $P = 0.033$; $r = -0.285$, $P = 0.015$)。而经校正年龄和性别后, 多元线性回归分析结果显示 CD 组中 Hcy 水平仍与叶酸和维生素 B₁₂ 呈独立负相关 ($\beta = -0.262$, $P = 0.037$, 95% CI: -0.867 ~ -0.029; $\beta = -0.293$, $P = 0.02$, 95% CI: -0.022 ~ -0.002)。

3. CD 的独立危险因素评估: 采用 Logistic 回归分析评估 CD 的独立危险因素, 纳入因素包括吸烟史 (以未吸烟为参照)、年龄 (以年龄 < 40 岁为参照)、性别 (以男性为参照)、HHcy (以 Hcy ≤ 15.0 μmol/L 为参照)、叶酸缺乏 (以叶酸 ≥ 4.0 ng/ml 为参照) 和维生素 B₁₂ 缺乏 (以维生素 B₁₂ ≥ 203.0 pg/ml 为参照), 结果显示叶酸缺乏和维生素 B₁₂ 缺乏均为 CD 的独立危险因素 (OR = 4.421, $P = 0.006$, 95% CI: 1.545 ~ 12.647; OR = 9.036, $P = 0.000$, 95% CI: 3.168 ~ 25.772)。

讨 论

本研究首先发现, CD 组与对照组相比, 血清 Hcy 平均水平显著增高, 而叶酸和维生素 B₁₂ 平均水平显著降低。并且 CD 组中 HHcy、叶酸缺乏和维生素 B₁₂ 缺乏所占比例均显著高于对照组, 提示浙江籍汉族 CD 患者中可能普遍存在 HHcy、叶酸缺乏及维生素 B₁₂ 缺乏。进一步分析发现 CD 组中 Hcy 水平与叶酸和维生素 B₁₂ 水平呈独立负相关, 这与 Kallel 等在突尼斯人群 CD 的研究结论基本一致^[9]。在加拿大高加索人群中, Vagianos 等发现 IBD 患者血清维生素 B₁₂ 水平与 Hcy 水平呈负相关^[18]。而 Casella 等^[19]报道, 意大利人群 CD 患者中血浆 Hcy 水平与叶酸和维生素 B₁₂ 水平均无统计学关联。

虽然叶酸和维生素 B₁₂ 被公认为影响 Hcy 代谢水

平的重要营养因素,但以上研究结果表明 IBD 患者中叶酸、维生素 B₁₂对 Hcy 水平的影响仍存在争议,推测其原因可能如下:(1)在正常生理条件下,Hcy 代谢水平异常往往是多种复杂因素综合作用的结果。换言之,叶酸和维生素 B₁₂在调节 Hcy 代谢水平过程中,其生物学活性和功能同时受到其他因素的影响和制约。例如,国外一项 Meta 分析报道,MTHFR C677T 基因突变所致的 IBD 发病风险增高与 IBD 患者血浆叶酸水平呈负相关,提示叶酸水平和 MTHFR C677T 基因多态性在影响 IBD 易感性中具有协同效应^[7]。(2)研究表明 CD 患者中普遍存在的以细胞因子和炎症介质比例失衡为特征的内环境紊乱,也可能是影响叶酸和维生素 B₁₂对 Hcy 代谢水平发挥正常调节作用的重要原因^[20]。(3)此外,纳入的研究对象遗传背景差异,样本数量及检测方法的不同也可能是造成上述研究结果有所差异的重要因素。

目前临床上,除了 CDAI 评分,Alb、CRP、ESR、WBC、N%、Hb、RBC 和 PLT 等实验室指标常被用于辅助评估 CD 疾病活动。本研究也探讨了 CD 组中 Hcy 水平与上述指标及 CDAI 评分之间的相关性,结果显示与缓解期患者相比较,活动期 CD 患者 Hcy 平均水平显著增高,而叶酸和维生素 B₁₂平均水平显著降低。笔者采用 Pearson 相关性分析,结果发现 CD 患者中 Hcy 水平与 Alb、Hb、RBC、N% 及 CDAI 评分相关,提示在浙江籍汉族人群中,Hcy、叶酸及维生素 B₁₂水平可能与 CD 疾病活动密切相关。Kallel 等^[9]在突尼斯一项包含 89 例 CD 患者的病例对照研究中发现患者血清 Hcy 水平与 CRP、ESR 及疾病活动相关。Erzin 等^[11]曾报道,在土耳其 IBD 患者中 Alb、PLT 和 ESR 是预测 Hcy 水平增高的独立因素,并且活动期 IBD 患者中 Hcy 平均水平显著高于缓解期患者。但来自意大利高加索人群的研究显示 CD 患者中血浆 Hcy 水平与 CRP 和 CDAI 评分均无统计学关联^[19];在希腊人群中发现活动期与缓解期 CD 患者比较,血清 Hcy 平均水平无明显差异。因此,临床上能否将血清 Hcy 水平视为辅助评估 CD 疾病活动的新指标仍需进一步研究证实。

最后,本研究采用 Logistic 回归分析发现叶酸缺乏和维生素 B₁₂缺乏是影响 CD 的独立危险因素。从理论上推测,叶酸缺乏和维生素 B₁₂缺乏都可能降低 Hcy 代谢水平,导致 HHcy,从而间接影响 CD 的易感性。但目前研究表明人体中叶酸、维生素 B₁₂等 B 族维生素本身就具有一定的抗氧化和抗炎效应^[21]。

Chiarello 等曾在巴西人群研究报道,增加膳食中叶酸的摄入量可能有利于降低 IBD 患者 CRP 水平,但却不影响患者血清 Hcy 水平。Ullegadd 等发现,给急性缺血性卒中患者补充 B 族维生素不仅能有效降低患者血清 Hcy 水平,还能发挥抗氧化和抗炎作用。在葡聚糖硫酸钠诱导的试验性结肠炎模型研究中发现,减少饲料中叶酸和维生素 B₁₂含量将导致小鼠疾病恶化。然而,另有报道在结肠炎小鼠中采用缺乏维生素 B₆和维生素 B₁₂的饲料喂养后,能有效缓解小鼠的临床症状。

值得一提的是,虽然本研究浙江籍汉族 CD 患者中可能普遍存在 HHcy,但 Logistic 回归分析并没有证实 HHcy 是 CD 的独立危险因素。近年来,鉴于 Hcy 在调节炎症和免疫反应中具有重要功能,探讨 HHcy 对 IBD 发病机制的潜在影响已经成为国内外研究热点。研究表明通过活化基质金属蛋白酶-9 抑制内皮型一氧化氮合酶产生,降低一氧化氮的生物利用度,诱发线粒体自噬和内质网应激,自我氧化为活性氧,损伤血管内皮及增加微血管通透性,Hcy 能触发和加重炎症反应^[1]。此外,Hcy 还能刺激 M1 型(CD 40)巨噬细胞生成,提高 M1 型与 M2 型(CD206)巨噬细胞之间的比值,发挥促炎效应^[22]。来自免疫学的研究证据表明 Hcy 能诱导静止期 T 细胞凋亡,并刺激 T 细胞分泌 IL-12,促进幼稚 T 细胞向 Th1 细胞分化,产生 IL-2、IL-10、IFN- γ 和 TNF- α 等细胞因子调节炎症反应和免疫应答。

综上所述,本研究提示浙江籍汉族 CD 患者中可能普遍存在 HHcy、叶酸缺乏和维生素 B₁₂缺乏,并且血清 Hcy、叶酸和维生素 B₁₂水平与 CD 疾病活动度密切相关。此外,叶酸缺乏和维生素 B₁₂缺乏均为影响 CD 的独立危险因素。但由于 Hcy 的影响因素纷繁复杂,尚不能完全诠释 Hcy 及其相关营养因素影响 CD 的详尽机制,这有待于后续研究进一步明确。

参考文献

- 1 Peyrin-Biroulet L, Rodriguez-Guéant RM, Chamaillard M, et al. Vascular and cellular stress in inflammatory bowel disease: revisiting the role of homocysteine[J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102(5): 1108-1115
- 2 Whayne TF. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T Polymorphism, venous thrombosis, cardiovascular risk, and other effects[J]. Angiology, 2015, 66(5): 401-404
- 3 Dimitroulas T, Sandoo A, Hodson J, et al. Associations between asymmetric dimethylarginine, homocysteine, and the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism (rs1801133) in rheumatoid arthritis[J]. Scand J Rheumatol, 2015, 24:1-7

(下转第 90 页)

- and pancytopenia involving 50385 patients with Graves' disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(1): E49 – 53
- 7 Williamson S, Greene SA. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, 72(3): 358 – 363
 - 8 Takata K, Kubota S, Fukam S, *et al*. Methimazole – induced agranulocytosis in patients with Graves' diseases is more frequent with an initial dose of 30 mg daily than with 15 mg daily[J]. *Thyroid*, 2009, 19(6): 559 – 563
 - 9 Tavassoli N, Duchayne E, Sadaba B, *et al*. Detection and incidence of drug – induced agranulocytosis in hospital: a prospective analysis from laboratory signals [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2007, 63(3): 221 – 228
 - 10 Lynch MJ, Woodford NW. Fatality complicating agranulocytosis in the setting of carbimazole therapy [J]. *Forensic Sci Med Pathol*, 2008, 4(4): 246 – 249
 - 11 Tamai H, Sudo T, Kimura A, *et al*. Association between the DRB1 * 08032 histocompatibility antigen and methimazole – induced agranulocytosis in Japanese patients with Graves disease[J]. *Amm Intern Med*, 1996, 124(5): 490 – 494
 - 12 Chen PL, Shih SR, Wang PW, *et al*. Genetic determinants of antithyroid drug – induced agranulocytosis by human leukocyte antigen genotyping and genome – wide association study[J]. *Nat Commun*, 2015, 7(6): 7633
 - 13 钟警, 杨靖, 周斌, 等. 抗甲状腺药物致 Graves 病患者粒细胞缺乏高表达基因的筛选与克隆研究[J]. *Chinese General Practice*, 2010, 13(26): 2921 – 2924
 - 14 Tajiri J, Noguchi S. Antithyroid drug – induced agranulocytosis: special reference to normal white blood cell count agranulocytosis[J]. *Thyroid*, 2004, 14(6): 459 – 462
 - 15 Perger L, Bürgi U, Fattinger K. Pharmacotherapy of hyperthyreosis – adverse drug reactions[J]. *Ther Umsch*, 2011, 68(6): 303 – 308
 - 16 Sun MT, Tsai CH, Shih KC. Antithyroid drug – induced agranulocytosis [J]. *J Chin Med Assoc*, 2009, 72(8): 438 – 441
 - 17 Tsuboi K, Ueshiba H, Shimajo M, *et al*. The relation of initial methimazole dose to the incidence of methimazole – induced agranulocytosis in patients with Graves' disease[J]. *Endocr J*, 2007, 54(1): 39 – 43
 - 18 Yip G, Ekinci E, Lee ST, *et al*. Carbimazole – induced agranulocytosis: dose antineutrophil cytoplasmic antibody have a role[J]. *Intern Med J*, 2010, 40(4): 300 – 303
 - 19 Mutharasan P, Oatis W, Kwaan H, *et al*. Delayed antithyroid drug – induced agranulocytosis[J]. *Endocr Pract*, 2012, 18(4): 69 – 72
- (收稿日期: 2016 – 08 – 24)
(修回日期: 2016 – 08 – 26)
-
- (上接第 81 页)
- 4 Sabio JM, Vargas – Hitos JA, Martinez – Bordonado J, *et al*. Relationship between homocysteine levels and hypertension in systemic lupus erythematosus[J]. *Arthritis Care Res*, 2014, 66(10): 1528 – 1535
 - 5 Karabacak E, Aydin E, Ozcan O, *et al*. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C > T gene polymorphism as a possible factor for reducing clinical severity of psoriasis [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(3): 697 – 702
 - 6 Brustolin S, Giugliani R, Félix TM. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders[J]. *Brazil J Med Biol Res*, 2010, 43(1): 1 – 7
 - 7 Oussalah A, Guéant JL, Peyrin – Biroulet L. Meta – analysis: hyperhomocysteinaemia in inflammatory bowel diseases[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34(10): 1173 – 1184
 - 8 Drzewoski J, Gqsirowska A, Małeczka – Panas E, *et al*. Plasma total homocysteine in the active stage of ulcerative colitis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21(4): 739 – 743
 - 9 Kallel L, Feki M, Sekri W, *et al*. Prevalence and risk factors of hyperhomocysteinemia in Tunisian patients with Crohn's disease[J]. *J Crohn's Colitis*, 2011, 5(2): 110 – 114
 - 10 Roblin X, Germain E, Phelip JM, *et al*. Factors associated with hyperhomocysteinemia in inflammatory bowel disease: prospective study in 81 patients[J]. *Revue Med Interne*, 2006, 27(2): 106 – 110
 - 11 Erzín Y, Uzun H, Celik AF, *et al*. Hyperhomocysteinemia in inflammatory bowel disease patients without past intestinal resections: correlations with cobalamin, pyridoxine, folate concentrations, acute phase reactants, disease activity, and prior thromboembolic complications [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2008, 42(5): 481 – 486
 - 12 Larsen TB, Nielsen JN, Fredholm L, *et al*. Hyperhomocysteinaemia, coagulation pathway activation and thrombophilia in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Scandinavian J Gastroenterol*, 2002, 37(1): 62 – 67
 - 13 蒋益, 赵杰, 陈小燕, 等. 血浆同型半胱氨酸及其代谢酶基因多态性与溃疡性结肠炎的相关性研究[J]. *中华消化杂志*, 2010(5): 312 – 316
 - 14 Jiang Y, Zhao J, Jiang T, *et al*. Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase G1793A, hyperhomocysteinemia, and folate deficiency correlate with ulcerative colitis in central China[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(6): 1157 – 1161
 - 15 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012 年 · 广州)[J]. *中华内科杂志*, 2012, 51: 818 – 831
 - 16 Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's – disease activity[J]. *Lancet*, 1980, 315(8167): 514
 - 17 De Benoist B. Conclusions of a WHO technical consultation on folate and vitamin B12 deficiencies[J]. *Food Nutr Bull*, 2008, 29(2): S238 – S244
 - 18 Vagianos K, Bernstein CN. Homocysteinemia and B vitamin status among adult patients with inflammatory bowel disease: A one – year prospective follow – up study[J]. *Inflam Bowel Dis*, 2012, 18(4): 718 – 724
 - 19 Casella G, Antonelli E, Di Bella C, *et al*. Hyperhomocysteinemia in patients with Crohn's disease[J]. *Tech Coloproctol*, 2013, 17(5): 497 – 500
 - 20 Peyrin – Biroulet L, Guéant – Rodriguez RM, Chen M, *et al*. Association of MTRR 66A > G polymorphism with superoxide dismutase and disease activity in patients with Crohn's disease[J]. *Ame J Gastroenterol*, 2008, 103(2): 399 – 406
 - 21 Das UN. Nutritional factors in the prevention and management of coronary artery disease and heart failure[J]. *Nutrition*, 2015, 31(2): 283 – 291
 - 22 Winchester L, Veeranki S, Givvimani S, *et al*. Exercise mitigates the adverse effects of hyperhomocysteinemia on macrophages, MMP – 9, skeletal muscle, and white adipocytes[J]. *Canadian J Physiol Pharmacol*, 2014, 92(7): 575 – 582
- (收稿日期: 2016 – 06 – 28)
(修回日期: 2016 – 07 – 01)