

## 综述

# 高同型半胱氨酸促进肾脏疾病的发生与发展

周云枫<sup>1</sup>, 管又飞<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>深圳大学医学部医学中心, 基础医学院生理系, 深圳 518060; <sup>2</sup>大连医科大学医学科学研究院, 大连 116044

**摘要:** 同型半胱氨酸是蛋氨酸代谢的中间产物, 其代谢异常导致血中同型半胱氨酸浓度高于16  $\mu\text{mol/L}$ , 称为高同型半胱氨酸血症。目前研究表明, 高同型半胱氨酸血症不仅与心脑血管疾病、外周血管病变、神经系统退行性疾病、糖尿病、妊娠高血压综合征、肝硬化等疾病的发病密切相关, 而且在肾脏疾病的发生、发展过程中发挥重要作用。本文将就高同型半胱氨酸血症与肾脏疾病的关系作一综述, 进一步明确其在肾脏疾病发生和发展中的重要性, 将可能为肾脏疾病的防治提供新的线索。

**关键词:** 同型半胱氨酸; 高同型半胱氨酸血症; 肾脏疾病

**中图分类号:** R333.6

## Hyperhomocysteinemia and kidney diseases

ZHOU Yun-Feng<sup>1</sup>, GUAN You-Fei<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>Medical Research Center, Physiology Department of Basic Medical College, Shenzhen University Health Science Center, Shenzhen 518060, China; <sup>2</sup>Advanced Institute of Medical Sciences, Dalian Medical University, Dalian 116044, China

**Abstract:** Homocysteine (Hcy) is an intermediate metabolite of methionine metabolism. Hyperhomocysteinemia (HHcy) is defined as a condition characterized by plasma Hcy level above 16  $\mu\text{mol/L}$  which can result from abnormal Hcy metabolism. HHcy has been confirmed to be related to cardio-cerebrovascular disease, peripheral vascular disorders, neurodegenerative diseases, diabetes, pregnancy-induced hypertension syndrome, liver cirrhosis and kidney diseases. In this review, we summarize the correlation between HHcy and kidney diseases. Elucidating the role of HHcy in kidney diseases may provide a new strategy to prevent and treat kidney diseases.

**Key words:** homocysteine; hyperhomocysteinemia; kidney diseases

含硫氨基酸包括三种: 蛋氨酸, 同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 和半胱氨酸。Hcy 是蛋氨酸代谢的中间产物。当体内存在与 Hcy 代谢有关的酶或辅因子的缺乏, 使得 Hcy 代谢发生障碍, 最终引起 Hcy 水平升高。正常人 Hcy 的生成和清除保持着严格的“动态平衡”, 其血浆浓度约为 5~15  $\mu\text{mol/L}$ , 当外周血中 Hcy 浓度高于 16  $\mu\text{mol/L}$  时则称为高同型半胱氨酸血症 (hyperhomocysteinemia, HHcy)<sup>[1,2]</sup>。

现有文献表明, HHcy 与心脑血管疾病、外周

血管病变、神经系统退行性疾病、糖尿病、妊娠高血压综合征、肝硬化等疾病的发病密切相关<sup>[3-6]</sup>。研究也表明, 85% 以上的慢性肾脏疾病 (chronic kidney disease, CKD) 患者存在 HHcy<sup>[7]</sup>。由于肾脏是 Hcy 的主要代谢场所, 当肾脏的肾小球滤过率下降时易导致 Hcy 在体内蓄积, 因此 HHcy 可能是 CKD 患者发生及发展的独立危险因素之一。因此, Hcy 在肾脏疾病的发病过程中发挥重要作用。本文将就 HHcy 与肾脏疾病的关系作一综述。

## 1 Hcy体内代谢过程

Hcy 主要来源于饮食中摄取的蛋氨酸和内生性蛋白降解。它在 ATP 作用下先形成 S-腺苷蛋氨酸, 再经甲基转移酶 (methyltransferase, MTS) 作用形成 S-腺苷同型半胱氨酸 (S-adenosyl-homocysteine, SAH), 然后脱去腺苷变成 Hcy。70%~80% 的 Hcy 在血中以二硫键与血浆白蛋白结合; 20%~30% 自身结合成 Hcy 二聚体或与其它硫醇化合物结合成异二聚体; 另有约 1% 以游离形式存在于血液循环中。

Hcy 在体内的代谢有三条途径: 再甲基化途径、转硫化途径、细胞外液释放。再甲基化途径又分为两种: (1) 在蛋氨酸合成酶 (methionine synthase, MS) 作用下, 以维生素 B12 为辅因子, N5-甲基四氢叶酸为甲基供体, 甲基化生成蛋氨酸; (2) 以甜菜碱为甲基供体, 在甜菜碱-高半胱氨酸甲基转移酶 (betaine-homocysteine methyltransferase, BHMT) 参与下, 甲基化生成蛋氨酸及二甲基甘氨酸。转硫化途径则是在胱硫醚- $\beta$ -合成酶 (cystathionine- $\beta$ -synthase, CBS) 及维生素 B6 的参与下, 与丝氨酸缩合成胱硫醚, 胱硫醚在  $\gamma$ -胱硫醚酶作用下进一步裂解为半胱氨酸。细胞外液释放则是指 Hcy 在细胞内形成后直接释放到细胞外液。研究表明超过 70% 的血浆 Hcy 在肾脏通过转硫化途径被代谢清除<sup>[8]</sup>。在 CKD 时, 肾脏转硫化途径发生异常使得 Hcy 在体内蓄积, 最终导致 HHcy 发生<sup>[9, 10]</sup>。

## 2 Hcy在肾脏转运

Hcy 主要在肾脏, 尤其在近端肾小管代谢。Hcy 在肾脏转运依赖于有机阴离子转运体 (organic anion transporters, OATs)。OATs 属于溶质载体超家族 SLC22, 是肾脏近端肾小管的主要转运蛋白, 介导众多有机阴离子, 包括内生性代谢物和外源性药物的重吸收或分泌<sup>[11, 12]</sup>。OATs 的特征主要是: (1) 广泛的底物特异性, 即能识别并转运结构差别很大的阴离子、不带电荷的分子以及阳离子; (2) 不同类型 OATs 的底物多有重叠; (3) OATs 主动摄取底物聚集于细胞内, 因此可介导细胞毒性底物对细胞的损伤。OATs 主要定位于近端肾小管上皮细胞膜, 可分为基底侧细胞膜 OATs (OAT1、2、3) 和刷状缘侧细胞膜 OATs (OAT4 和 URAT1), 前者从血 (间质) 中转运底物至细胞内, 后者则重吸收底物至细胞内。Hcy、半胱氨酸和谷胱甘肽构成体内非常重要的非蛋白硫醇池, 它们可以与多种金属如汞 (Hg)、镉

结合, 清除金属离子在体内蓄积和毒性作用。Hcy 与 Hg 首先结合形成 Hcy-Hg-Hcy, 作为 OAT1 底物 Hcy-Hg-Hcy 在近端肾小管细胞基底侧膜被转运至细胞内代谢<sup>[13, 14]</sup>。上述研究结果表明, Hcy 在近端肾小管可以被 OAT1 转运。肾脏 Hcy 是否被其他转运体介导运输, 还有待于进一步研究。

## 3 HHcy与肾脏疾病

### 3.1 HHcy与急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)

AKI 是指各种原因引起的短时间内肾功能快速丢失的临床综合征。缺血再灌注损伤是 AKI 的主要病因。在 SD 大鼠上复制肾脏缺血再灌注模型, 肾脏转硫化途径抑制使得 Hcy 在肾脏蓄积, 导致 HHcy<sup>[15-17]</sup>。针对肾脏的抗-Hcy 抗体可有效减轻肾脏缺血再灌注引起的氧化应激和细胞死亡<sup>[16]</sup>。研究表明, HHcy 通过上调 NADPH 氧化酶、黄嘌呤氧化酶及诱导型一氧化氮合酶水平, 抑制抗氧化防御反应 (如超氧化物歧化酶介导), 从而刺激活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生<sup>[18, 19]</sup>。肾脏缺血再灌注时, 肾脏 Hcy 水平上调与氧化应激标志物 (超氧阴离子、硝基酪氨酸蛋白加合物和脂质过氧化物) 升高呈正相关<sup>[16, 17]</sup>。上述结果表明, 高水平 Hcy 在肾脏缺血再灌注损伤中起有害的作用。Hcy 在肾脏主要通过转硫化途径被代谢。在缺血期, 肾脏 CBS 活性显著降低, 而且在再灌注期 (从 1~24 h) 仍然维持较低水平<sup>[16, 17, 20]</sup>。CBS 活性可在转录水平被调节<sup>[21, 22]</sup>。特异性蛋白 1 (specificity protein 1, Sp1) 作为转录因子, 与 CBS 启动子区结合, 调控 CBS 转录。缺血再灌注增加肾脏 Sp1 磷酸化水平, 进而减少 Sp1 对 CBS 转录促进作用<sup>[20]</sup>。除了转录调节, 组织 pH 值和 NO 水平也可以影响肾脏 CBS 活性<sup>[17]</sup>。缺血时 CBS 活性最初降低是由于肾脏 pH 值降低 (酸中毒); 而再灌注时 NO 水平增加则阻止了 CBS 活性的恢复<sup>[17]</sup>。使用 NO 清除剂恢复 CBS 活性, 可明显减轻大鼠肾脏缺血再灌注损伤<sup>[17]</sup>。Hcy 水平增加也可通过增加氧化应激和促炎因子表达加重肾脏损伤。目前, 恢复 CBS 活性改善 AKI 动物功能的确切机制还有待阐明。

### 3.2 HHcy与CKD

CKD 是严重威胁我国人民健康的重大疾病, 患病率高达 11%<sup>[23]</sup>。目前我国 CKD 的病因主要包括糖尿病肾病、高血压肾损害及原发性肾小球疾病等。CKD 如得不到良好控制, 将发展为终末期肾病 (end

stage renal disease, ESRD), 患者将不得不以肾脏移植或透析维持生命。各种原因引起的 CKD 进展为 ESRD 的共同病生理基础是肾脏纤维化和硬化, 从而导致有效肾单位的持续丧失和肾功能的进行性下降。肾脏纤维化主要病理改变为正常肾单位的丢失, 大量成纤维细胞的增生和细胞外基质的产生和堆积, 并由此促进肾小球硬化、肾小管间质纤维化, 最终导致肾脏功能丧失。

### 3.2.1 HHcy与糖尿病肾病

研究表明, 糖尿病肾病患者血浆 Hcy 显著增加, 即表现为 HHcy<sup>[24]</sup>。HHcy 参与糖尿病肾病的发生和发展, 可能的机制包括: (1) HHcy 影响肾小球系膜细胞和血管内皮细胞功能, 改变肾小球滤过膜的电荷和孔径屏障, 引起肾小球内压增加, 从而导致糖尿病肾病; (2) HHcy 促进肾脏血管内皮细胞分泌血管活性物质如一氧化碳、内皮素-1、前列环素等, 进而增强血小板凝集功能, 激活凝血酶 V 和 XII, 促进血栓形成, 从而导致肾脏微循环障碍, 最终引起肾脏病变; (3) HHcy 诱导氧化应激, 进一步加重糖尿病肾病肾脏损伤。研究表明, NADPH 氧化酶在 HHcy 介导肾脏损伤中发挥重要作用<sup>[25-27]</sup>。在培养的大鼠系膜细胞上, HHcy 明显上调基质金属蛋白酶组织抑制因子-1 基因表达水平, 并促进 I 型胶原蓄积, 同时伴有 NADPH 氧化酶活性增加。在叶酸缺乏饮食诱导 HHcy 大鼠模型上, 出现肾脏局部氧化应激增强、系膜增生、足细胞功能异常以及纤维化等肾小球硬化表型; 使用 NADPH 氧化酶抑制剂 apocynin 可明显减轻肾小球病变<sup>[26, 28]</sup>。此外, HHcy 诱导的炎症反应也参与肾脏损伤。HHcy 小鼠肾脏核糖核苷酸结合寡聚化结构域 2 (NOD2) 表达水平明显增加, 并伴有促炎因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、MCP-1 和细胞内粘附分子-1 上调<sup>[29]</sup>。在 NOD2 基因敲除小鼠上 HHcy 诱导的促炎反应被抑制, 并且足细胞损伤和肾小球硬化明显减轻, 提示 NOD2 介导了 HHcy 诱导的炎症反应<sup>[29]</sup>。总之, 上述研究结果表明: HHcy 促进糖尿病肾病的发生和发展; 作为糖尿病肾病的独立危险因素, HHcy 可能为其早期诊断及病情评估提供依据。

### 3.2.2 HHcy与高血压肾损害

目前中国高血压患者超过 2 亿, 影响约 27% 成年人<sup>[30]</sup>。中国人 HHcy 发生率很高, 主要由于饮食中叶酸摄入不足和 MTHFR 基因 677TT 位点突变率高于西方人<sup>[31, 32]</sup>。在高血压人群中开展的流行病学

研究表明, HHcy 可以预测高血压患者肾功能降低和 CKD 发生率, 而叶酸和维生素 B12 不能预测<sup>[33]</sup>。因此, HHcy 也是高血压肾损害的独立危险因素之一。当高血压出现早期肾损害(如微量蛋白尿), 血 Hcy 水平增加; 相反, 随着 Hcy 的增加, 尿蛋白水平也增加。上述结果表明 HHcy 与高血压肾损害呈明显相关性。腹主动脉瘤是与高血压相关的高度致死心血管疾病, 目前尚无有效药物治疗方法。最近一项研究揭示了 HHcy 作为新的危险因素, 促发腹主动脉瘤的新机制: Hcy 可作为 AT1 新的配体, 以不依赖于 AngII 的方式激活 AT1 受体, 促发腹主动脉瘤发生和发展<sup>[34]</sup>。阻断 AT1 受体(通过 AT1 敲除小鼠或 AT1 受体拮抗剂), 而非抑制 AngII 合成(如 ACEI 类药物), 可取消 HHcy 对腹主动脉瘤的加重作用<sup>[34]</sup>。该研究为 HHcy 相关大血管损害防治提供了新的思路。

### 3.2.3 HHcy与ESRD

大量研究表明, Hcy 水平与肌酐浓度呈正相关, 而与肾小球滤过率呈明显负相关<sup>[35]</sup>。ESRD 患者总 Hcy 水平较正常人增加 2~4 倍, HHcy 发生率达到了 85%~100%。Hcy 在肾脏通过转硫化和再甲基化途径被代谢。ESRD 患者转硫化和再甲基化途径明显受抑制, 使得 Hcy 代谢清除减少<sup>[36]</sup>。SAH 是 Hcy 生成的前体, 肾脏是清除 SAH 主要组织<sup>[37]</sup>。肾功能不全患者 SAH 清除减少, 其水平增加, 进而引起 HHcy。ESRD 患者表现为 SAH 水平升高、S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosyl methionine, SAM)/SAH 比值降低以及 DNA 和蛋白低甲基化, 同时伴随 HHcy<sup>[38, 39]</sup>。推测由于高表达 SAH 和低水平甲基化, 使得 Hcy 产生增加, 但具体机制有待阐明。此外, ESRD 患者体内的尿毒素也可以抑制正常 Hcy 代谢, 导致 Hcy 水平增加。在血液透析患者, 由于肾脏再甲基化途径减弱, Hcy 转变为蛋氨酸受抑制, 也造成 HHcy<sup>[40]</sup>。

## 4 问题与展望

综上所述, 现有的研究表明无论是 AKI 还是 CKD 都与 HHcy 关系密切。HHcy 通过氧化应激、炎症反应和 DNA 低甲基化等机制促进了肾脏疾病的发生和发展。然而, HHcy 在肾脏疾病发病机制中的作用远未阐明, 仍需要开展深入的动物实验和临床试验以揭示其确切的病理机制。另外, 针对 HHcy 发病环节靶向干预的系统研究也需要深入开

展, 以期为疾病的防治提供新的线索。

\* \* \*

**致谢:** 本综述受国家自然科学基金项目 (No. 91639201/81390351)、广东省自然科学基金项目 (No. 2018A030313134)、深圳市基础研究项目 (No. JCYJ20170818141928220, JCYJ20151029154245758)、大连市高层次人才创新支持计划 (No. 2016RD13) 资助。

### 参考文献

- 1 Refsum H, Ueland PM, Nygård O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998; 49: 31–62.
- 2 Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr* 1999; 19: 217–246.
- 3 Chrysant SG, Chrysant GS. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: a mini review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2018; 16(8): 559–565.
- 4 Sharma M, Tiwari M, Tiwari RK. Hyperhomocysteinemia: impact on neurodegenerative diseases. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2015; 117(5): 287–296.
- 5 Audelin MC, Genest J Jr. Homocysteine and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2001; 159(2): 497–511.
- 6 Bhanji RA, Ma M, Bain VG, Montano-Loza AJ. Hyperhomocysteinemia is associated with severity of cirrhosis and negative impact after liver transplantation. *Liver Int* 2016; 36(5): 696–704.
- 7 Wu CC, Zheng CM, Lin YF, Lo L, Liao MT, Lu KC. Role of homocysteine in end-stage renal disease. *Clin Biochem* 2012; 45(16–17): 1286–1294.
- 8 Bostom A, Brosnan JT, Hall B, Nadeau MR, Selhub J. Net uptake of plasma homocysteine by the rat kidney *in vivo*. *Atherosclerosis* 1995; 116(1): 59–62.
- 9 Li N, Chen L, Muh RW, Li PL. Hyperhomocysteinemia associated with decreased renal transsulfuration activity in Dahl S rats. *Hypertension* 2006; 47(6): 1094–1100.
- 10 van Guldener C, Stam F, Stehouwer CD. Hyperhomocysteinemia in chronic kidney disease: focus on transmethylation. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43(10): 1026–1031.
- 11 Nigam SK, Bush KT, Martovetsky G, Ahn SY, Liu HC, Richard E, Bhatnagar V, Wu W. The organic anion transporter (OAT) family: a systems biology perspective. *Physiol Rev* 2015; 95(1): 83–123.
- 12 Pelis RM, Wright SH. SLC22, SLC44, and SLC47 transporters—organic anion and cation transporters: molecular and cellular properties. *Curr Top Membr* 2014; 73: 233–261.
- 13 Zalups RK, Ahmad S. Homocysteine and the renal epithelial transport and toxicity of inorganic mercury: role of basolateral transporter organic anion transporter 1. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(8): 2023–2031.
- 14 Zalups RK, Ahmad S. Handling of the homocysteine S-conjugate of methylmercury by renal epithelial cells: role of organic anion transporter 1 and amino acid transporters. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 315(2): 896–904.
- 15 Xu Z, Prathapasinghe G, Wu N, Hwang SY, Siow YL, O K. Ischemia-reperfusion reduces cystathionine-beta-synthase-mediated hydrogen sulfide generation in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297(1): F27–F35.
- 16 Prathapasinghe GA, Siow YL, O K. Detrimental role of homocysteine in renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292(5): F1354–F1363.
- 17 Prathapasinghe GA, Siow YL, Xu Z, O K. Inhibition of cystathionine-beta-synthase activity during renal ischemia-reperfusion: role of pH and nitric oxide. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295(4): F912–F922.
- 18 Hwang SY, Siow YL, Au-Yeung KK, House J, O K. Folic acid supplementation inhibits NADPH oxidase-mediated superoxide anion production in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300(1): F189–F198.
- 19 Zhang F, Siow YL, O K. Hyperhomocysteinemia activates NF-kappaB and inducible nitric oxide synthase in the kidney. *Kidney Int* 2004; 65(4): 1327–1338.
- 20 Wu N, Siow YL, O K. Ischemia/reperfusion reduces transcription factor Sp1-mediated cystathionine beta-synthase expression in the kidney. *J Biol Chem* 2010; 285(24): 18225–18233.
- 21 Ge Y, Matherly LH, Taub JW. Transcriptional regulation of cell-specific expression of the human cystathionine beta-synthase gene by differential binding of Sp1/Sp3 to the -1b promoter. *J Biol Chem* 2001; 276(47): 43570–43579.
- 22 Maclean KN, Kraus E, Kraus JP. The dominant role of Sp1 in regulating the cystathionine beta-synthase -1a and -1b promoters facilitates potential tissue-specific regulation by Kruppel-like factors. *J Biol Chem* 2004; 279(10): 8558–8566.
- 23 Zhang L, Wang F, Wang L, Wang W, Liu B, Liu J, Chen M, He Q, Liao Y, Yu X, Chen N, Zhang JE, Hu Z, Liu F, Hong D, Ma L, Liu H, Zhou X, Chen J, Pan L, Chen W, Wang W, Li X, Wang H. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. *Lancet* 2012; 379(9818): 815–822.
- 24 Wotherspoon F, Laight DW, Browne DL, Turner C, Meeking DR, Allard SE, Munday LJ, Shaw KM, Cummings MH. Plasma homocysteine, oxidative stress and endothelial function in patients with Type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria. *Diabet Med* 2006; 23(12): 1350–1356.
- 25 Shastry S, Ingram AJ, Scholey JW, James LR. Homocysteine

- induces mesangial cell apoptosis via activation of p38-mitogen-activated protein kinase. *Kidney Int* 2007; 71(4): 304–311.
- 26 Yi F, Zhang AY, Li N, Muh RW, Fillet M, Renert AF, Li PL. Inhibition of ceramide-redox signaling pathway blocks glomerular injury in hyperhomocysteinemic rats. *Kidney Int* 2006; 70(1): 88–96.
- 27 Yi P, Melnyk S, Pogribna M, Pogribny IP, Hine RJ, James SJ. Increase in plasma homocysteine associated with parallel increases in plasma S-adenosylhomocysteine and lymphocyte DNA hypomethylation. *J Biol Chem* 2000; 275(38): 29318–29323.
- 28 Yi F, dos Santos EA, Xia M, Chen QZ, Li PL, Li N. Podocyte injury and glomerulosclerosis in hyperhomocysteinemic rats. *Am J Nephrol* 2007; 27(3): 262–268.
- 29 Han H, Wang Y, Li X, Wang PA, Wei X, Liang W, Ding G, Yu X, Bao C, Zhang Y, Wang Z, Yi F. Novel role of NOD2 in mediating  $Ca^{2+}$  signaling: evidence from NOD2-regulated podocyte TRPC6 channels in hyperhomocysteinemia. *Hypertension* 2013; 62(3): 506–511.
- 30 Gao Y, Chen G, Tian H, Lin L, Lu J, Weng J, Jia W, Ji L, Xiao J, Zhou Z, Ran X, Ren Y, Chen T, Yang W; China National Diabetes and Metabolic Disorders Study Group. Prevalence of hypertension in China: a cross-sectional study. *PLoS One* 2013; 8(6): e65938.
- 31 Hao L, Ma J, Zhu J, Stampfer MJ, Tian Y, Willett WC, Li Z. High prevalence of hyperhomocysteinemia in Chinese adults is associated with low folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 status. *J Nutr* 2007; 137(2): 407–413.
- 32 Botto LD, Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2000; 151(9): 862–877.
- 33 Xie D, Yuan Y, Guo J, Yang S, Xu X, Wang Q, Li Y, Qin X, Tang G, Huo Y, Deng G, Wu S, Wang B, Zhang Q, Wang X, Fang P, Wang H, Xu X, Hou F. Hyperhomocysteinemia predicts renal function decline: a prospective study in hypertensive adults. *Sci Rep* 2015; 5: 16268.
- 34 Li T, Yu B, Liu Z, Li J, Ma M, Wang Y, Zhu M, Yin H, Wang X, Fu Y, Yu F, Wang X, Fang X, Sun J, Kong W. Homocysteine directly interacts and activates the angiotensin II type I receptor to aggravate vascular injury. *Nat Commun* 2018; 9(1): 11.
- 35 Long Y, Nie J. Homocysteine in renal injury. *Kidney Dis (Basel)* 2016; 2(2): 80–87.
- 36 Stam F, van Guldener C, ter Wee PM, Kulik W, Smith DE, Jakobs C, Stehouwer CD, de Meer K. Homocysteine clearance and methylation flux rates in health and end-stage renal disease: association with S-adenosylhomocysteine. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287(2): F215–F223.
- 37 Garibotto G, Valli A, Anderstam B, Eriksson M, Suliman ME, Balbi M, Rollando D, Vigo E, Lindholm B. The kidney is the major site of S-adenosylhomocysteine disposal in humans. *Kidney Int* 2009; 76(3): 293–296.
- 38 Perna AF, Ingrosso D, De Santo NG, Galletti P, Zappia V. Mechanism of erythrocyte accumulation of methylation inhibitor S-adenosylhomocysteine in uremia. *Kidney Int* 1995; 47(1): 247–253.
- 39 Perna AF, Capasso R, Lombardi C, Acanfora F, Satta E, Ingrosso D. Hyperhomocysteinemia and macromolecule modifications in uremic patients. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43(10): 1032–1038.
- 40 Heinz J, Domröse U, Westphal S, Luley C, Neumann KH, Dierkes J. Washout of water-soluble vitamins and of homocysteine during haemodialysis: effect of high-flux and low-flux dialyser membranes. *Nephrology (Carlton)* 2008; 13(5): 384–389.