

# Advances in Homocysteine, Methyl Metabolism and Cystathionidase Gene

Qian Nong<sup>1\*</sup>, Wenquan Lu<sup>1</sup>, Ye Liang<sup>2#</sup>, Tengfang Lai<sup>2</sup>, Tianzi Li<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Napo County People's Hospital, Baise Guangxi

<sup>2</sup>The Affiliated Hospital of Youjiang National Medical University, Baise Guangxi

Email: 442557124@qq.com, #liangye1515@qq.com

Received: Jun. 14<sup>th</sup>, 2020; accepted: Jul. 3<sup>rd</sup>, 2020; published: Jul. 10<sup>th</sup>, 2020

## Abstract

Elevated homocysteine (HCY) level is an independent risk factor for chronic vascular diseases, but HCY is not derived from food and is an intermediate product of methionine cyclic metabolism in methyl (CH<sub>3</sub>). Hypermethylation metabolism, gene mutation of demethylation or trans-sulfuration metabolizing enzyme or dysfunction and other reasons can all cause imbalance of methyl circulation metabolism, thus causing HCY accumulation, patients with clinical symptoms and signs characterized by hyperhomocysteinemia (HHCY) and arteriosclerosis. Cystathionine  $\beta$ -synthase (CBS) gene can convert HCY into cystathionine, which is then cleaved into pyruvic acid, sulfuric acid and water by cystathionine- $\gamma$ -lyase (CTH) to effectively reduce HCY level, reduce arteriosclerosis progress and ensure body health. In recent years, there are many new advances in HCY metabolic pathway and its relationship with cardiovascular diseases. This article reviews them.

## Keywords

Hyperhomocysteinemia, Methyl Metabolism, Cystathionase Beta-Synthase (CBS), Cystathionine-Gamma-Lyase (cth), Arteriosclerosis

# 同型半胱氨酸与甲基代谢及其胱硫醚酶基因研究进展

农 茜<sup>1\*</sup>, 陆文权<sup>1</sup>, 梁 焯<sup>2#</sup>, 赖腾芳<sup>2</sup>, 李天资<sup>2</sup>

<sup>1</sup>那坡县人民医院, 广西 百色

<sup>2</sup>右江民族医学院附属医院, 广西 百色

Email: 442557124@qq.com, #liangye1515@qq.com

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 农茜, 陆文权, 梁焯, 赖腾芳, 李天资. 同型半胱氨酸与甲基代谢及其胱硫醚酶基因研究进展[J]. 临床医学进展, 2020, 10(7): 1277-1284. DOI: 10.12677/acm.2020.107194

## 摘要

同型半胱氨酸(HCY)水平增高是慢性血管疾病的独立危险因素, 但HCY的来源不是从食物中吸取, 其由蛋氨酸在甲基(CH<sub>3</sub>)循环代谢的中间产物。甲基化代谢亢进, 再甲基化或转硫化代谢酶基因突变或功能障碍等原因均可造成甲基循环代谢失衡, 从而导致HCY堆积, 患者出现高同型半胱氨酸血症(HHCY), 动脉硬化等为特征的临床症状和体征。胱硫醚β-合酶(CBS)基因可将HCY转硫化成为胱硫醚, 后者再经过胱硫醚-γ-裂解酶(CTH)裂解成丙酮酸、硫酸和水, 达到有效降低HCY水平, 降低动脉硬化进展, 保障机体健康。本文综述近年来HCY代谢通路及其与心血管疾病的关系等的研究许多新进展。

## 关键词

高同型半胱氨酸血症, 甲基代谢, 胱硫醚β-合酶(cystathionase, CBS), 胱硫醚-γ-裂解酶(Cystathionine gamma-lyase, CTH), 动脉硬化

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

同型半胱氨酸(Homocysteine, HCY)分子主要参与机体正常的甲基代谢过程, 其水平增高是慢性血管疾病的独立危险因素[1]。实验观察发现, HCY 的来源并不是从食物中吸取, 其由蛋氨酸在甲基(CH<sub>3</sub>)循环代谢的中间产物[2]。甲基化代谢亢进, 再甲基化或转硫化代谢酶基因突变或功能障碍等原因均可造成甲基循环代谢失衡, 从而导致 HCY 堆积, 患者出现高同型半胱氨酸血症(HHCY), 动脉硬化等为特征的临床症状和体征[3]。HCY 是在甲基代谢过程中产生的承载和传递 CH<sub>3</sub> 基团的一种中间代谢有机物, 生物中甲基化和去甲基化代谢均需要酶促反应(Transmethylase, methyl trans-ferase) [4]。胱硫醚 β-合酶(CBS)基因可将 HCY 转硫化成为胱硫醚, 后者再经过胱硫醚-γ-裂解酶(CTH)裂解成丙酮酸、硫酸和水, 达到有效降低 HCY 水平, 降低动脉硬化进展, 保障机体健康[5]。近年来 HCY 代谢障碍及其与心血管疾病的关系等的研究取得许多新进展, 本文综述。

## 2. 蛋氨酸、甜菜碱和胆碱与同型半胱氨酸

甲基(-CH<sub>3</sub>)是仅含一个碳原子的基团, 在细胞正常代谢过程中, 甲基基团扮演着重要的角色[6], 在活性生命中甲基不能独立存在, 其主要以四氢叶酸为载体, 从一碳单位的供体转移给另一一碳单位的受体, 使一碳单位受体增加一个碳原子。甲基化反应是有机化合物分子中的氢被甲基取代的过程, 是机体代谢不能缺少的生物反应[7]。丝氨酸、甘氨酸、色氨酸和组氨酸在代谢过程中可生成一碳单位, 作为供体, 主要用于嘌呤核苷酸从头合成、脱氧尿苷酸 5 位甲基化合成胸苷酸以及同型半胱氨酸甲基化再生蛋氨酸[8]。甲基分子是磷脂, 肌酸, 肉碱, 肾上腺素, 脱氧核糖核酸, 核糖核酸和蛋氨酸等通过甲基化反应获取其所必需的甲基基团, 甲基供体的稳定对生命不可或缺。在甲基转移的代谢过程中, HCY 是蛋氨酸脱甲基(CH<sub>3</sub>)产生的中间代谢产物, 对细胞有一定的毒性的一种含硫氨基酸。蛋氨酸在进入甲基供体

代谢之前需要变成活性的蛋氨酸,即蛋氨酸与三磷酸腺苷发生反应生成 S-腺苷蛋氨酸,甲基代谢从 S-腺苷蛋氨酸中提出  $\text{CH}_3$ ,失去  $\text{CH}_3$  的 S-腺苷蛋氨酸变成 S 腺苷同型半胱氨酸,后者经过水解生成 HCY [9]。由于 N5、N10-亚甲基四氢叶酸的酶促还原作用生成 N5-甲基四氢叶酸,由一种钴胺酰胺辅酶(Mecobalamin for Injection)的作用将甲基由 N5-甲基四氢叶酸转移到 HCY 上而生成蛋氨酸[10]。蛋氨酸由于腺苷三磷酸(ATP)的作用变成 S-腺苷蛋氨酸,此化合物被用做甲基供体生成各种甲基化合物。甲基基团在有机化合物之间的转移主要靠酶促反应实现,因此甲基与基因变异密切相关。甲基转移反应不仅与含有甲基的胆碱、肌酸、肾上腺素等物质的生成有关系,而且也与解毒、磷脂的变化、核酸及蛋白质的甲基化也有关系,在生理上也是重要的。已知有数十种对各种化合物具有特异的转甲基酶[11]。蛋氨酸、甜菜碱和胆碱都是有机体作为甲基供体的共性物质,人们对三者的甲基转移效价研究中发现,蛋氨酸的甲基转移效价最高,比甜菜碱高一倍以上,比胆碱高 20 倍以上。机体中有 90% 的甲基基团是由蛋氨酸提供。因此蛋氨酸在甲基循环代谢中占有主导地位,蛋氨酸在代谢中的重要作用就是与 S 原子相连的甲基可作为甲基供体被转移到其他分子之中[12]。人们对蛋氨酸,甜菜碱,胆碱与 HCY 之间在甲基供体间的代谢关系的研究中证实,HCY 由蛋氨酸代谢生成,胆碱可以转化为甜菜碱,而甜菜碱则不能再还原为胆碱。甜菜碱可将甲基转移给 HCY 合成蛋氨酸。在甲基供体间的代谢关系的物质转化过程观察中发现,甜菜碱给出甲基之后,没有生成新的蛋氨酸,因此认为甜菜碱在循环过程中其本身并不转变成蛋氨酸,其不能替代蛋氨酸进行蛋白质的合成,甜菜碱的主要功能是提高蛋氨酸的利用率[13]。在正常的情况下,通过甲基转移形成的 HCY 不能直接甲基化为蛋氨酸,机体中的 HCY 一方面通过接收 5-甲基四氢叶酸分子中的甲基基团回收 HCY 再生成蛋氨酸,另一方面通过胱硫醚途径降解 HCY 合成半胱氨酸。机体在胆碱和甜菜碱供应不足的情况下,其甲基转移率大幅度降低,从蛋氨酸提供甲基的比例提升,在这种情况下,如果蛋氨酸供应不足,或生成障碍,将严重影响甲基的正常代谢和蛋白质的合成[14]。有研究认为,当蛋氨酸供应过量而又缺乏胆碱和甜菜碱的情况下,大量的 HCY 在体内积蓄,对甲基代谢紊乱和动脉粥样硬化等有促进作用。当磷脂酰乙醇胺甲基转移酶功能正常的情况下,甜菜碱可以部分替代胆碱和蛋氨酸[15]。

### 3. HCY 增高与动脉硬化

研究认为 HCY 水平增高是慢性血管疾病的独立危险因素,为了长效保障人体持续健康,临床上需要控制过高的 HCY 水平[16]。当机体代谢需要甲基时,活化的蛋氨酸脱去甲基生成 Hcy,研究结果显示,血浆 HCY 水平与发生心血管疾病的危险性呈正相关( $P < 0.01$ ),HCY 每升高  $5 \mu\text{mol/L}$ ,缺血型心脏病发病风险升高 32%; HCY 每降低  $3 \mu\text{mol/L}$ ,缺血型心脏病发病风险降低 16% [17]。影响 HCY 水平的主要因素是甲基化代谢亢进,甲基化或转硫化代谢酶基因及其表达变异等。在 HCY 复杂的转化过程中,除了上述的蛋氨酸、甜菜碱和胆碱以外,还有维生素 B6、维生素 B12、以及叶酸等关键物质在左右着 HCY 代谢反应,可引起 HCY 在体内堆积。99% 的 HCY 在肾脏代谢,70% 的 HCY 经肾脏清除。目前认为生活或饮食不合理导致维生素 B6、维生素 B12、叶酸不足或大量地摄入咖啡、酒精、吸烟等;肾功能不良;HCY 代谢酶基因缺陷或突变;恶性肿瘤、银屑病、甲状腺功能低下等疾病,卡马西平、异烟肼和氨甲喋呤等药物均可加重 HCY 水平增高[18]。体液中的 HCY 主要降解有两条途径,一条是转硫化途径,HCY 在胱硫醚酶的作用下经转硫化作用进入蛋白质合成和排硫循环,约占 HCY 去路的 46%。另一条是再甲基化途径重新生成蛋氨酸,约占 HCY 去路的 54% [19]。近期研究表明,HCY 是血管内皮细胞损伤,促进血管平滑肌细胞增殖,影响低密度脂蛋白的氧化,增强血小板功能,促进血栓形成的独立危险因素[20]。还有研究认为升高的 HCY 在氨基酰-tRNA 合成酶的作用下,生成同型半胱氨酸硫内酯(Homocysteine thiolactone, HTL),HTL 属一种环硫酯,有人在内皮细胞体外培养基中加入不同水平的 HTL 孵育,观察其血管内皮细胞损伤作用,结果表明,HTL 可与蛋白质中赖氨酸残基中的氨基反应形成 HTL 复合物(HCY- $\epsilon$ N-lys-protein),从

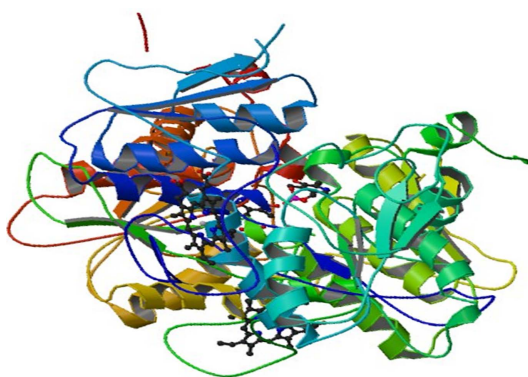
而引起蛋白功能损害,并诱发免疫反应,介导细胞死亡,研究者认为 HTL 是 HCY 致动脉粥样硬化作用中的一个重要环节,其在慢性血管疾病的发病过程中发挥重要作用[21]。有人在人脐静脉内皮细胞体外培养基中加入不同水平的 HTL 孵育,观察内皮细胞,肿瘤坏死因子  $\alpha$ ,可溶性细胞间黏附分子 1,活性氧簇的含量,核转录因子  $\kappa$ B,细胞活力,乳酸脱氢酶和一氧化氮水平。结果显示用 HTL 孵育 3 小时后,内皮细胞的活性氧簇,核转录因子含量有所增高,孵育 24 小时后,细胞上清液中可溶性细胞间黏附分子 1 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  浓度明显升高,细胞活力和 NO 的水平明显降低,乳酸脱氢酶产出量增加。从而认为 HTL 诱导的血管内皮细胞功能损伤的机制可能与诱导氧化应激以及核转录因子活化有关[22]。

#### 4. HCY 转胱硫醚代谢基因

在转硫化途径中,HCY 与丝氨酸在胱硫醚  $\beta$  合成酶(Cystathionine  $\beta$ -synthase, CBS)作用下形成胱硫醚,再经过胱硫醚- $\gamma$ -裂解酶(Cystathionine gamma-lyase, CTH)进一步的生物反应生成半胱氨酸,然后分解成丙酮酸、硫酸和水[4]。近期的研究表明, CBS 和 CTH 基因缺陷或突变,均可导致 HCY 增高[23]。

##### 4.1. 胱硫醚 $\beta$ 合成酶

CBS 基因研究或许成为高调节 HCY 血症及相关的血管疾病的药物治疗提供靶向[24]。CBS 在 HCY 转变成胱硫醚的转硫酸路径中起着举足轻重的作用,成为影响 HCY 水平的一种限速酶,其蛋白质二级结构为,由 63 KD 为亚基的同源四聚体组成(见图 1)。CBS 对磷酸吡哆醛(pyridoxal phosphate, PLP)有依赖性。在维生素 B6 的催化下, CBS 催化丝氨酸与 HCY 合成胱硫醚,实现 HCY 的降解进程。CBS 基因位于第 21 号染色体短臂 22 区 3 带上,基因全长为碱基对 23188 bp,含 17 个外显子,16 个内含子。编码 551 个氨基酸残基的蛋白质[25]。至 2020 年 6 月,在单核苷酸多态性位点单个碱基上变异与 CBS 氨基酸序列变异的研究,已经有 rs706208 [C/T], rs1051319 [C/G]和 rs5742905 [C/T]等 5558 个可以改变 CBS 酶氨基酸序列的研究报道。为了确定所有蛋白质编码基因的组织特异性,对来自 95 位健康的组织样品的 27 种不同组织的进行了核糖核酸序列分析。CBS 在高表达量组织和表达量(RPKM)分别为肝组织  $30.2 \pm 3.1$  (RPKM),脑组织  $11.6 \pm 9.3$  (RPKM),胰腺组织  $9.1 \pm 0.6$  (RPKM),甲状腺组织  $8.5 \pm 2.5$  (RPKM),子宫组织  $8.8 \pm 2.2$  (RPKM),前列腺组织  $5.1 \pm 1.9$  (RPKM),根据从 570 donors,53 份组织,用 GTEx 和 eQTL 测序显示, CBS 基因总的表达量为 602.89 (RPKM),表达量最高是肝组织为 84.56 (RPKM),肝组织表达量占总表达量 14.0% [26]。CBS 基因在子宫组织的表达量要比前列腺组织的表达量高,提示男性同型半胱氨酸通常比女性高可能与男性对其转硫酸能力比较弱有关。CBS 基因变异可以影响 CBS 活性,例如



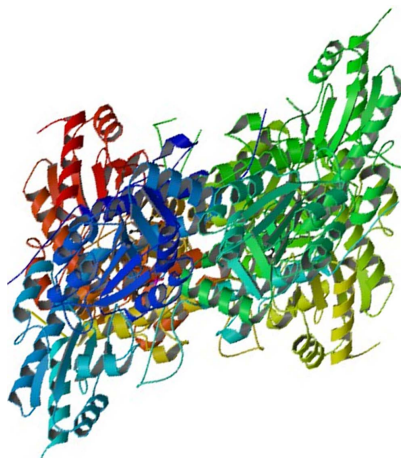
**Figure 1.** Protein structure diagram of cystathionine  $\beta$  synthase

**图 1.** 胱硫醚  $\beta$  合成酶蛋白质结构图

CBS T833C 位点的突变使其编码的异亮氨酸代替了苏氨酸,导致酶蛋白分子中磷酸吡哆醛(PLP)结合位点的构像变化,从而影响 CBS 与 PLP 结合。G919A 突变使甘氨酸代替了丝氨酸,影响 CBS 的活性;第 4 外显子中的碱基丢失引起 CBS 活性完全丧失。胱硫醚  $\beta$ -合酶基因 T833C, G919A 位点突变均可导致血浆同型半胱氨酸浓度明显增高;胱硫醚  $\beta$ -合酶基因 G919A 和 T833C 基因突变与青年脑血管病发病无直接相关性。CBS844ins68 突变可能不足以构成 2 型糖尿病的危险因子[27]。

#### 4.2. 胱硫醚- $\gamma$ -裂解酶(Cystathionine gamma-lyase, CTH) EC = 4.4.1.1

CTH 在胱硫醚转变成半胱氨酸的路径中发挥作用,成为影响 HCY 水平的一种限速酶。CTH 在反式硫化途径中编码一种胞质酶,该酶将来自 HCY 衍生的胱硫醚转化为半胱氨酸。半胱氨酸在肝脏中为合成谷胱甘肽提供原料,CTH 的功能是催化从蛋氨酸到半胱氨酸的反式硫化途径的最后一步,具有广泛的底物特异性。CTH 将胱硫醚转化为半胱氨酸、氨和 2-氧代丁酸酯。HCY 残基的翻译后修饰(Cys-SH 基团转换为 Cys-SSH 基团)引起的过硫基团的形成直接受  $H_2S$  调节,此过程被称为过硫化作用。CTH 将两分子半胱氨酸转化为胱氨酸和硫化氢( $H_2S$ ),也可以接受同型半胱氨酸作为底物,特异性取决于内源性底物的水平[28]。CTH 是心血管中产生的一种重要的内源性  $H_2S$  酶, $H_2S$  存在于血管平滑肌细胞和内皮细胞之中。 $H_2S$  在机体微循环调控中起着重要的作用,尤其是心血管系统正常生理、病理过程的调控以及相关并发症中都起着重要的作用,由于 CTH 与  $H_2S$  的密切关系,因此对 CTH 进行研究具有重要的意义。内源性硫化氢( $H_2S$ )具有与一氧化氮及一氧化碳相似的舒张血管和抑制血管平滑肌细胞增殖等生物学效应。 $H_2S$  作为一种新型气体信号分子,具有和一氧化碳、一氧化氮相似但作用机制不同的舒张血管的功能,能缓解血管平滑肌收缩,扩张心脏冠状动脉,增加心肌的血流,减少心肌耗氧量,保护心肌功能,这种对高血压血管结构重建的调节作用结果有助于平稳机体的血压水平。CTH 的过硫化作用,还可通过介导目标蛋白的巯基化作用,包括将目标蛋白的特定半胱氨酸残基上的-SH 基团转化为-SSH,如甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)、酪氨酸磷酸酯酶非受体 1 型(PTPN1)和核转录  $\kappa B$  亚基 RELA (NF- $\kappa B$ 3),从而调节这些因子的功能。两分子半胱氨酸就会在脱氢酶的作用下转化为胱氨酸以形成二硫键;相反,当变性的蛋白质的原料需要回收时,二硫键就会在还原酶的作用下转化为巯基,胱氨酸也就转化为了半胱氨酸。CTH 基因发生突变,造成 HCY 堆积,轻者出现动脉硬化,重者导致胱硫醚尿症[29]。CTH 蛋白质二级结构为,由 41 KD 为亚基的同源四聚体组成(见图 2)。CTH 也对磷酸吡哆醛有依赖性,在维生素 B6 的催化下,CBS 催化胱硫醚分解成半胱氨酸, $\alpha$  酮丁酸及氨,实现 HCY 的降解进程。CTH 主要存在于肝脏中,是一种参与合成的酶,即胱硫醚- $\gamma$ -裂合酶,催化胱硫醚脱氨水解成半胱氨酸的酶。CTH 基因位于第 1 号染色体长臂 31 区 1 带上,基因全长为碱基对 28584 bp,含 13 个外显子,12 个内含子。编码 405 个氨基酸残基的蛋白质。在单核苷酸多态性位点单个碱基上变异与 CTH 氨基酸序列变异的研究,已经有 rs583316 [A/C, T], rs584229 [G/A]和 rs1021737 [G/T]等 7811 个可以改变 CTH 酶氨基酸序列的研究报道[30]。该基因的选择性剪接导致编码不同亚型的三种转录变体。为了确定所有蛋白质编码基因的组织特异性,对来自 95 位健康的组织样品的 27 种不同组织的进行了核糖核酸序列分析表明,CTH 基因在高表达组织和表达量(RPKM)分别为肝组织  $17.3 \pm 2.9$  (RPKM),肾组织  $3.9 \pm 1.4$  (RPKM),肾上腺组织  $4.0 \pm 1.1$  (RPKM),甲状腺组织  $2.6 \pm 0.5$  (RPKM),子宫组织  $1.9 \pm 0.3$  (RPKM),前列腺组织  $1.3 \pm 0.4$  (RPKM)。根据从 53 份组织,570 donors,用 GTEX 和 eQTL 测序显示,CTH 基因总的表达量为 128.99 (RPKM),表达量较高是肝组织为 26.69 (RPKM),肝组织表达量占总表达量 20.7%。CTH 基因在子宫组织的表达量要比前列腺组织的表达量高,提示男性同型半胱氨酸通常比女性高可能与男性对其转硫酸能力比较弱有关[31]。



**Figure 2.** Protein structure diagram of cystathionine- $\gamma$ -lyase  
**图 2.** 胱硫醚- $\gamma$ -裂解酶蛋白质结构图

综上所述, HCY 在甲基化过程中产生的中间产物。影响甲基化, 再甲基化或转硫化代谢等原因均可造成 HCY 堆积, 高同型半胱氨酸血症轻者出现动脉硬化, 重者出现高胱硫醚尿症。CBS 基因可将 HCY 转硫化成为胱硫醚, CTH 基因可裂解胱硫醚成丙酮酸、硫酸和水, CBS 和 CTH 基因可有效降低 HCY 水平, 降低动脉硬化进展, 保障机体健康。随着科技的不断发展, 在基因层面上稳定 HCY 水平的方法是一个不错的方向, 相信 CBS 和 CTH 基因变异与动脉硬化机制及其干预方法既可实现。

## 基金项目

广西中青年教师基础能力提升基金(2018KY0450), 百色市科学技术基金(20140923, 20180038), 广西卫生健康委科技基金(Z2014607)。

## 参考文献

- [1] Silla, Y., Varshney, S., Ray, A., *et al.* (2019) Hydrolysis of Homocysteine Thiolactone Results in the Formation of Protein-Cys-S-S-Homocysteinylation. *Proteins*, **87**, 625-634. <https://doi.org/10.1002/prot.25681>
- [2] 蓝家富, 李近都, 李天资. 甲硫氨酸腺苷转移酶基因与临床研究进展[J]. 临床医学进展, 2020, 10(3): 165-171.
- [3] 蓝家富, 李天资, 梁焯. 高血压颈动脉斑块阳性患者氧化应激功能变化[J]. 山东医药, 2010, 50(33): 43-44.
- [4] Koller, A., Szenasi, A., Dornyei, G., *et al.* (2018) Coronary Microvascular and Cardiac Dysfunction Due to Homocysteine Pathometabolism: A Complex Therapeutic Design. *Current Pharmaceutical Design*, **24**, 2911-2920. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180625125450>
- [5] Pushpakumar, S., Kundu, S. and Sen, U. (2014) Endothelial Dysfunction: The Link between Homocysteine and Hydrogen Sulfide. *Current Medicinal Chemistry*, **21**, 3662-3672. <https://doi.org/10.2174/0929867321666140706142335>
- [6] Kumar, M. and Sandhir, R. (2019) Hydrogen Sulfide Suppresses Homocysteine-Induced Glial Activation and Inflammatory Response. *Nitric Oxide*, **90**, 15-28. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2019.05.008>
- [7] 梁焯, 邹才华, 李近都, 李世龙, 李天资. 石斛药用次生代谢产物及其基因克隆研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(12): 5511-5514.
- [8] Ghanizadeh, A., Singh, A.B., Berk, M., *et al.* (2015) Homocysteine as a Potential Biomarker in Bipolar Disorders: A Critical Review and Suggestions for Improved Studies. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **19**, 927-939. <https://doi.org/10.1517/14728222.2015.1019866>
- [9] McCully, K.S. (2019) Homocysteine, Thioretinaco Ozonide, and Oxidative Phosphorylation in Cancer and Aging: A Proposed Clinical Trial Protocol. *Methods in Molecular Biology*, **23**, 285-310.

[https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8796-2\\_23](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8796-2_23)

- [10] 赖腾芳, 李近都, 邹才华, 等. 石斛多糖抑制自发性高血压大鼠晚期糖基化终产物受体 mRNA 的有效剂量观察[J]. 广东医学, 2020, 41(2): 109-112.
- [11] Díaz-Santiago, E., Rodríguez-Caso, L., Cárdenas, C., *et al.* (2017) Homocysteine Pre-Treatment Increases Redox Capacity in Both Endothelial and Tumor Cells. *Redox Report*, **22**, 183-189.  
<https://doi.org/10.1080/13510002.2016.1183348>
- [12] Liu, P., Huang, J. and Zhong, L. (2019) Role and Mechanism of Homocysteine in Affecting Hepatic Protein-Tyrosine Phosphatase 1B. *Biochimica et Biophysica Acta—General Subjects*, **1863**, 941-949.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2019.03.007>
- [13] 曾德创, 陈宏明, 潘兴寿, 等. 石斛多糖对 SHR 氧化应激反应和晚期糖基化终产物代谢的影响[J]. 右江医学, 2019, 47(9): 647-652.
- [14] Uzelac, J.J., Stanić, M., Krstić, D., *et al.* (2018) Effects of Homocysteine and Its Related Compounds on Oxygen Consumption of the Rat Heart Tissue Homogenate: The Role of Different Gasotransmitters. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **444**, 143-148. <https://doi.org/10.1007/s11010-017-3238-z>
- [15] de Koning, L. and Hu, F.B. (2010) Homocysteine Lowering in End-Stage Renal Disease: Is There Any Cardiovascular Benefit? *Circulation*, **121**, 1379-1381. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181daa7c9>
- [16] 陆积新, 李近都, 潘兴寿, 等. 石斛多糖对 SHR 晚期糖基化终产物代谢变化及其与炎症因子的关系[J]. 中国医药科学, 2020, 10(1): 9-13.
- [17] Clarke, R., Halsey, J., Bennett, D., *et al.* (2011) Homocysteine and Vascular Disease: Review of Published Results of the Homocysteine-Lowering Trials. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, **34**, 83-91.  
<https://doi.org/10.1007/s10545-010-9235-y>
- [18] 梁焯, 李天资, 陆高翔, 等. 野芭蕉治疗自发性高血压大鼠疗效机理的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(10): 2324-2326.
- [19] Wrońska, M., Chwatko, G., Borowczyk, K., *et al.* (2018) Application of GC-MS Technique for the Determination of Homocysteinethiolactone in Human Urine. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, **12**, 18-24. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2018.09.009>
- [20] 陆高翔, 韦华, 李天资, 等. 解痉通络活血治疗高血压病患者炎症因子变化的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(8): 1306-1308.
- [21] Aitken, R.J., Flanagan, H.M., Connaughton, H., *et al.* (2016) Involvement of Homocysteine, Homocysteine Thioloactone, and Paraoxonase Type 1 (PON-1) in the Etiology of Defective Human Sperm Function. *Andrology*, **4**, 345-360.  
<https://doi.org/10.1111/andr.12157>
- [22] Boursier, M.E., Combs, J.B., *et al.* (2019) N-Acyl L-Homocysteine Thioloactones Are Potent and Stable Synthetic Modulators of the RhlR Quorum Sensing Receptor in *Pseudomonas aeruginosa*. *ACS Chemical Biology*, **14**, 186-191.  
<https://doi.org/10.1021/acscchembio.8b01079>
- [23] Renga, B. (2011) Hydrogen Sulfide Generation in Mammals: The Molecular Biology of Cystathionine- $\beta$ -Synthase (CBS) and Cystathionine- $\gamma$ -Lyase (CSE). *Inflammation & Allergy Drug Targets*, **10**, 85-91.  
<https://doi.org/10.2174/187152811794776286>
- [24] Ge, Y., Jensen, T.L., Matherly, L.H., *et al.* (2003) Transcriptional Regulation of the Cystathionine-Beta-Synthase Gene in Down Syndrome and Non-Down Syndrome Megakaryocytic Leukemia Cell Lines. *Blood*, **101**, 1551-1557.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2002-07-2337>
- [25] Mishra, P., Mishra, V., Takabe, T., *et al.* (2016) Elucidation of Salt-Tolerance Metabolic Pathways in Contrasting Rice Genotypes and Their Segregating Progenies. *Plant Cell Reports*, **35**, 1273-1286.  
<https://doi.org/10.1007/s00299-016-1959-1>
- [26] Mo, S. and Hua, Y. (2018) Cystathionine Gamma Lyase-H(2)S Contributes to Osteoclastogenesis during Bone Remodeling Induced by Mechanical Loading. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **501**, 471-477.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.05.015>
- [27] Ahmad, A., Druzhyna, N. and Szabo, C. (2017) Cystathionine-Gamma-Lyase Deficient Mice Are Protected against the Development of Multiorgan Failure and Exhibit Reduced Inflammatory Response during Burn. *Burns*, **43**, 1021-1033.  
<https://doi.org/10.1016/j.burns.2017.02.011>
- [28] Badiei, A., Sudharsan, R., Santana, E., *et al.* (2019) Comparative Localization of Cystathionine Beta Synthases and Cystathioninegamma Lyase in Canine, Non-Human Primate and Human Retina. *Experimental Eye Research*, **181**, 72-84.  
<https://doi.org/10.1016/j.exer.2019.01.007>
- [29] Voloshchuk, N., Melnik, A., Danchenko, O., *et al.* (2018) The State of the Cystathionine Gamma-Lyase/H<sub>2</sub>S System in

the Liver and Skeletal Muscles of Rats with Hypercholesterolemia under Simvastatin Administration. *Georgian Medical News*, **6**, 150-155. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2018-4-1-146-60-65>

- [30] Goren, I., Köhler, Y., Aglan, A., *et al.* (2019) Increase of Cystathionine- $\gamma$ -Lyase (CSE) during Late Wound Repair: Hydrogen Sulfide Triggers Cytokeratin 10 Expression in Keratinocytes. *Nitric Oxide*, **87**, 31-42. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2019.03.004>
- [31] Asimakopoulou, A., Panopoulos, P., Chasapis, C.T., *et al.* (2013) Selectivity of Commonly Used Pharmacological Inhibitors for Cystathionine  $\beta$  Synthase (CBS) and Cystathionine  $\gamma$  Lyase (CSE). *British Journal of Pharmacology*, **169**, 922-932. <https://doi.org/10.1111/bph.12171>