

血清SIL-2R、HCY与妊娠期亚临床甲状腺功能减退症及其妊娠结局的关系分析

居来提·阿扎提, 马 涛

新疆医科大学第二附属医院检验科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年9月25日; 录用日期: 2024年10月17日; 发布日期: 2024年10月25日

摘 要

目的: 分析妊娠期亚临床甲状腺功能减退症(SCH)孕妇血清可溶性白细胞介素-2受体(SIL-2R)、同型半胱氨酸(HCY)的表达意义及与妊娠结局的关系。方法: 选择我院自2021年1月至2023年6月收治的120例妊娠期SCH孕妇(观察组)及120例正常妊娠孕妇(对照组); 检测两组血清SIL-2R、HCY表达水平, 分析血清SIL-2R、HCY与促甲状腺激素(TSH)的关系, 通过受试者工作特征曲线(ROC)下面积(AUC)评价观察组血清SIL-2R联合HCY对妊娠结局不良的预测效能。结果: 观察组妊娠期碘摄入量偏少比例、TPOAb阳性率和TGAb阳性率均高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 观察组血清SIL-2R、HCY表达水平均高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 经Pearson相关性分析, 妊娠期SCH孕妇血清SIL-2R、HCY表达水平与TSH呈正相关($P < 0.05$); 经Logistic回归分析, 妊娠期碘摄入量偏少、血清SIL-2R和HCY高水平表达均是妊娠期SCH的独立影响因素($P < 0.05$); 妊娠结局不良组血清SIL-2R、HCY表达水平均高于妊娠结局正常组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 经ROC曲线分析, 血清SIL-2R联合HCY预测妊娠期SCH孕妇妊娠结局不良的特异度为62.81%, 敏感度为88.69%, AUC为0.931。结论: 血清SIL-2R、HCY表达水平升高与妊娠期SCH发生密切相关, 两者联合预测孕妇妊娠结局不良的效能较好, 值得临床予以重视应用。

关键词

妊娠期, 亚临床甲状腺功能减退症, 可溶性白细胞介素-2受体, 同型半胱氨酸, 妊娠结局

Analysis of the Relationship between Serum SIL-2R, HCY and Subclinical Hypothyroidism during Pregnancy and Pregnancy Outcome

Julaiti·Azati, Tao Ma

Laboratory Department, Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

文章引用: 居来提·阿扎提, 马涛. 血清 SIL-2R、HCY 与妊娠期亚临床甲状腺功能减退症及其妊娠结局的关系分析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 1361-1367. DOI: 10.12677/acm.2024.14102808

Abstract

Objective: To analyze the expression significance of serum soluble interleukin-2 receptor (SIL-2R) and homocysteine (HCY) in pregnant women with subclinical hypothyroidism (SCH) during pregnancy and their relationship with pregnancy outcome. **Methods:** 120 SCH pregnant women (observation group) and 120 normal pregnant women (control group) admitted to our hospital from January 2021 to June 2023 were selected. The expression levels of serum SIL-2R and HCY in the two groups were detected, and the relationship between serum SIL-2R and HCY and thyroid stimulating hormone (TSH) was analyzed. The predictive efficacy of serum SIL-2R combined with HCY in the observation group was evaluated by area under receiver operating characteristic curve (ROC) (AUC). **Results:** The proportion of low iodine intake, TPOAb positive rate and TGAb positive rate in the observation group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The expression levels of serum SIL-2R and HCY in observation group were higher than those in control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). By Pearson correlation analysis, serum SIL-2R and HCY expression levels of SCH pregnant women were positively correlated with TSH ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that low iodine intake and high levels of serum SIL-2R and HCY were independent influencing factors of SCH during pregnancy ($P < 0.05$). The levels of serum SIL-2R and HCY in the adverse pregnancy outcome group were higher than those in the normal pregnancy outcome group, with statistical significance ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the specificity, sensitivity and AUC of serum SIL-2R combined with HCY in predicting adverse pregnancy outcomes of SCH pregnant women were 62.81%, 88.69% and 0.931 respectively. **Conclusion:** The increase of serum SIL-2R and HCY expression levels is closely related to the occurrence of SCH during pregnancy, and the combination of the two can predict the adverse pregnancy outcome of pregnant women, which is worthy of clinical attention.

Keywords

Pregnancy Period, Subclinical Hypothyroidism, Soluble Interleukin-2 Receptor, Homocysteine, Pregnancy Outcome

Copyright © 2024 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

亚临床甲状腺功能减退症(SCH)是一种以血中促甲状腺激素(TSH)表达水平升高为特征,但无明显临床症状和体征,且甲状腺激素水平正常的代谢性疾病[1]。在临床上,孕妇发生SCH较为常见,可导致妊娠高血压、糖尿病、流产、早产等一系列不良后果,影响胎儿生长发育和新生儿预后。对此,寻找与妊娠期SCH密切相关的生物标志物,用于预测妊娠结局,具有重要的临床意义。国内外研究表明,SCH的发生与自身免疫反应介导的甲状腺炎密切相关,T细胞信号异常及功能失调可能是SCH的重要发病机制之一[2][3]。可溶性白细胞介素-2受体(SIL-2R)是T细胞激活的一个标志,可能在妊娠期SCH的发病机制中发挥促进作用[4]。同型半胱氨酸(HCY)是一种介导氧化应激、炎症反应的重要效应因子,启动免疫反应,导致血栓形成、内皮损伤、凝血异常等致病作用[5]。与此同时,妊娠期SCH治疗不当或不及时,可

增加不良妊娠结局[6]。然而, 血清 SIL-2R、HCY 与妊娠期 SCH 的关系报道较少, 两组能否用于预测妊娠结局, 均有待明确。对此, 本研究选择 120 例处于妊娠中期的 SCH 孕妇作为研究对象, 目的在于分析血清 SIL-2R、HCY 与妊娠期 SCH 及其妊娠结局的关系, 期望为临床更好地诊治此病提供依据。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选择我院自 2021 年 1 月至 2023 年 6 月收治的 120 例妊娠期 SCH 孕妇(观察组), 纳入标准: (1) 年龄 20~40 岁; (2) 孕周 14~27 周; (3) 血中 TSH 水平升高(高于 4.0 mIU/L), 游离甲状腺素(FT4)水平正常(介于 12~22 pmol/L); (4) 在我院接受产检、分娩并接受左甲状腺素钠片治疗, 血清促甲状腺激素(TSH)治疗目标: 0.2~3.0 mIU/L。排除标准: (1) 妊娠前患有甲状腺疾病或长期服用可影响甲状腺功能的药物者; (2) 有甲状腺药物应用禁忌证者; (3) 继发妊娠期糖尿病、高血压者; (4) 有下丘脑或者垂体疾病史者。另外选择同期的 120 例正常妊娠孕妇作为对照组。本研究经医院伦理委员会批准, 所有入组孕妇均知悉研究内容, 签署知情同意书, 配合研究。

2.2. 检测方法

在观察组入组给药前及对照组入组时, 采集空腹 8 h 以上静脉血 10 mL, 以转速 3000 r/min 离心 15 min, 提取血清。使用酶联免疫吸附法检测血清 SIL-2R、HCY 表达水平, 检测试剂盒分别来源于上海沪震实业有限公司、上海臻科生物科技有限公司, 根据检测试剂盒的说明书, 准备对照品及样品, 使用美国伯腾 800TS-酶标仪检测吸光度, 形成标准曲线, 计算血清 SIL-2R、HCY 表达水平的检测值。使用美国雅培 I2000 全自动化学发光仪检测血清 TSH、FT4 的表达水平。

2.3. 观察指标

比较对照组与观察组年龄、产前 BMI、入组时孕周、既往产次、甲状腺疾病家族史、妊娠期碘摄入量、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)阳性率、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)阳性率、血清 SIL-2R、HCY、TSH、FT4 的表达水平, 分析血清 SIL-2R、HCY 与 TSH 的关系, Logistic 回归分析妊娠期 SCH 的影响因素。根据观察组孕妇的妊娠结局, 分为妊娠结局不良组和妊娠结局正常组, 以早产、流产、胎儿宫内发育迟缓、新生儿低出生体重、死胎纳入妊娠结局不良, 分析血清 SIL-2R、HCY 表达水平在两组中的差异性。

2.4. 数据处理

采用 SPSS22.0 软件进行数据处理, 两组符合正态分布且方差齐性的计量资料使用 t 检验; 两组计数资料使用 χ^2 检验; 使用 Pearson 相关性分析两组计量资料之间的关系; 使用受试者工作特征曲线(ROC)下面积(AUC)评价血清 SIL-2R 联合 HCY 对妊娠期 SCH 孕妇妊娠结局不良的预测效能; 两组间 AUC 比较, 使用 DeLong 检验; 以 $P < 0.05$ 说明差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组一般资料比较

两组在年龄、产前 BMI、入组时孕周、既往产次、甲状腺疾病家族史比例上差异均无统计学意义($P > 0.05$); 观察组妊娠期碘摄入量偏少比例、TPOAb 阳性率和 TGAb 阳性率均高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 数据见表 1。

Table 1. Comparison of general information between two groups
表 1. 两组一般资料比较

组别	例数	年龄(岁)	产前 BMI (kg/m ²)	入组时孕周(周)	既往产次(次)	甲状腺疾病家族史 [n(%)]	妊娠期碘摄入量偏少 [n(%)]	TPOAb 阳性	TGAb 阳性
对照组	120	28.92 ± 1.24	20.36 ± 1.19	23.07 ± 1.40	1.04 ± 0.31	15 (12.50)	13 (10.83)	15 (12.50)	44 (36.67)
观察组	120	29.14 ± 1.35	20.32 ± 1.25	23.14 ± 1.38	1.11 ± 0.28	18 (15.00)	26 (21.67)	87 (72.50)	73 (60.83)
t 或 χ^2 值		0.623	0.417	0.651	0.701	0.235	9.487	25.845	16.327
P 值		0.375	0.572	0.348	0.288	0.764	0.000	0.000	0.000

3.2. 两组血清 SIL-2R、HCY、TSH、FT4 表达水平比较

观察组血清 SIL-2R、HCY、TSH 表达水平均高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 数据见表 2。

Table 2. Comparison of serum SIL-2R, HCY, TSH, and FT4 expression levels between two groups
表 2. 两组血清 SIL-2R、HCY、TSH、FT4 表达水平比较

组别	例数	SIL-2R (ng/L)	HCY (μ mol/L)	TSH (mIU/L)	FT4 (pmol/L)
对照组	120	75.62 ± 5.43	8.12 ± 2.36	2.49 ± 0.43	17.81 ± 3.53
观察组	120	98.18 ± 8.71	13.75 ± 4.04	6.13 ± 1.28	17.54 ± 3.49
t 值		16.845	8.326	7.541	0.469
P 值		0.000	0.000	0.000	0.530

3.3. 相关性分析

经 Pearson 相关性分析, 妊娠期 SCH 孕妇血清 SIL-2R、HCY 表达水平与 TSH 呈正相关(r 值为 0.696、0.985, P 值均为 0.000)。

3.4. 妊娠期 SCH 的独立影响因素分析

以妊娠期 SCH 为因变量(发生妊娠期 SCH 赋值为 1, 无发生妊娠期 SCH 赋值为 0), 以年龄、既往产次、甲状腺疾病家族史、妊娠期碘摄入量、TPOAb 阳性、TGAb 阳性、血清 SIL-2R、HCY 为自变量, 年龄、既往产次、血清 SIL-2R、HCY 的中位数分别为 30.12 岁、1.31 次、86.25 ng/L、11.08 μ mol/L, 以年龄、既往产次、血清 SIL-2R、HCY $\geq$ 中位数赋值为 1, 反之赋值为 0; 以有甲状腺疾病家族史赋值为 1, 反之赋值为 0; 以妊娠期碘摄入量偏少赋值为 1, 反之赋值为 0; TPOAb 阳性赋值为 1, 反之赋值为 0; TGAb 阳性赋值为 1, 反之赋值为 0; 经 Logistic 回归分析, 妊娠期碘摄入偏少、血清 SIL-2R 和 HCY 高水平表达均是妊娠期 SCH 的独立影响因素($P < 0.05$); 数据见表 3。

Table 3. Analysis of independent influencing factors of SCH during pregnancy
表 3. 妊娠期 SCH 的独立影响因素分析

模型	B	SE	Wald	P	OR	95.0%CI
妊娠期碘摄入偏少	0.846	0.191	20.524	0.000	2.341	1.628~3.457
血清 SIL-2R 高水平表达	0.643	0.159	16.501	0.000	1.923	1.305~2.645
血清 HCY 高水平表达	0.534	0.142	13.213	0.000	1.668	1.241~2.236

3.5. 妊娠结局不良组与妊娠结局正常组血清 SIL-2R、HCY 表达水平比较

在 120 例观察组孕妇中, 妊娠结局不良 28 例, 其中早产 15 例、胎儿宫内发育迟缓 5 例、新生儿低出生体重 4 例、流产 3 例、死胎 1 例; 妊娠结局不良组血清 SIL-2R、HCY 表达水平平均高于妊娠结局正常组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 数据见表 4。

Table 4. Comparison of serum SIL-2R and HCY expression levels between the group with poor pregnancy outcomes and the group with normal pregnancy outcomes

表 4. 妊娠结局不良组与妊娠结局正常组血清 SIL-2R、HCY 表达水平比较

组别	例数	SIL-2R (ng/L)	HCY ($\mu\text{mol/L}$)
妊娠结局正常组	92	88.42 ± 6.65	10.72 ± 3.15
妊娠结局不良组	28	105.04 ± 9.97	15.41 ± 4.86
t 值		12.628	7.849
P 值		0.000	0.000

3.6. 血清 SIL-2R 联合 HCY 预测妊娠期 SCH 孕妇妊娠结局不良的 ROC 曲线分析

经 ROC 曲线分析, 血清 SIL-2R、HCY 预测妊娠期 SCH 孕妇妊娠结局不良的最佳截断值分别为 112.45 ng/L、16.28 $\mu\text{mol/L}$, AUC 分别为 0.649 (95%CI: 0.474~0.824)、0.695 (95%CI: 0.529~0.861), 两者联合预测的特异度为 52.13%, 敏感度为 86.74%, AUC 为 0.931 (95%CI: 0.848~1.000), 明显大于单一指标的 AUC, 差异均有统计学意义(Z 值分别为 5.824、4.318, P 值均为 0.000)。

4. 讨论

甲状腺功能障碍多发于孕妇, 其中 SCH 是妊娠期最常见的甲状腺功能障碍[7]。尽管临床主要采用 TPOAb 和 TGAbs 用于辅助诊断妊娠期 SCH 及评估其妊娠结局, 然而 TPOAb 和 TGAbs 的检测操作较为复杂, 临床急需找到快捷且准确评估妊娠期 SCH 的血液学指标, 用于评估妊娠结局, 具有重要的临床意义。自身免疫性甲状腺疾病与甲状腺功能减退的关系密切, T 细胞在机体免疫炎症反应中发挥作用, 其分泌的炎性因子表达异常可导致明显的免疫炎症反应, 参与甲状腺功能减退的过程[8]。SIL-2R 是启动 T 细胞发育和调节急慢性炎症反应的关键因素, 而机体甲状腺功能减退可影响同型半胱氨酸代谢和抑制 HCY 甲基化, 引起 HCY 表达水平升高[9][10]。在本研究中, 妊娠期 SCH 孕妇血清 SIL-2R 和 HCY 的表达水平均明显升高, 两者联合预测妊娠结局不良的效能较好, 提示两者可能受到彼此的影响, 相互作用, 其异常表达可能与妊娠期 SCH 的发生、发展有关, 联合预测妊娠结局不良的价值更高。

SIL-2R 是甲状腺自身免疫发病的重要因素, 广泛表达在巨噬细胞中, 可诱导促炎介质 IL-2 的释放, 并与其结合, 在促进炎症反应中表现出强烈的协同作用[11]。Tsukada [12]等研究表明, 自身免疫性甲状腺疾病大鼠的甲状腺组织中 SIL-2R 表达水平明显升高。本研究发现, 血清 SIL-2R 表达水平升高与妊娠期 SCH 有关, 出现上述结果的原因, 可能为在妊娠期 SCH 的疾病过程中, 存在炎症损伤, 导致 Th17 细胞过度活化, 释放大量 SIL-2R。在本研究中, 妊娠结局不良组血清 SIL-2R 表达水平平均高于妊娠结局正常组, 表明 SIL-2R 与妊娠期 SCH 孕妇的妊娠结局有关。SIL-2R 可由胎盘巨噬细胞分泌, 亦可在胎盘绒毛组织中表达, 在病理状态下可引起 SIL-2R 表达上调, 活化自然杀伤细胞, 触发炎症反应, 可导致妊娠期高血压、胎儿生长发育异常等并发症[13]。由此可见, 妊娠期 SCH 孕妇血清 SIL-2R 表达水平过高, 可能导致胎盘炎症反应, 影响胎盘及胎儿的正常生长发育。也有研究显示, 孕妇血清 SIL-2R 表达水平升高与不良妊娠结局有关[14], 亦佐证了本研究观点。其次, 唐萍[15]等研究显示, 妊娠期 SCH 孕妇血清 TSH

表达水平越高, 发生早产的风险越大。而本研究的相关性分析结果显示: 血清 SIL-2R 与 TSH 呈正相关, 进一步说明了高 SIL-2R 与妊娠不良结局密切相关。

HCY 是一种含硫氨基酸, 主要来源于蛋氨酸代谢, 具有血管毒性, 高水平的 HCY 被认为是心脑血管疾病的重要影响因素。Li [16] 等研究表明, 机体急慢性炎症反应可驱动 HCY 的生成, 促进炎性细胞对内皮的黏附、触发氧化应激反应、介导炎症反应等。也有研究认为, HCY 过量或持续产生, 可增强 Th17 细胞的分化, 加剧炎症反应, 导致组织损伤 [17]。本研究结果显示: 观察组孕妇血清 HCY 表达水平明显升高, 提示 HCY 有望成为妊娠期 SCH 的病理标志物。唐禹馨 [18] 等研究报道, 妊娠期 SCH 孕妇血清 HCY 表达水平明显高于正常妊娠孕妇, 与本研究的相关性分析结果相符, 提示妊娠期 SCH 孕妇血清 HCY 表达水平可能与 TSH 刺激有关。另一方面, 在妊娠期 SCH 这一病理状态诱导下导致 HCY 的生成过多, 高表达的 HCY 可激活炎症信号通路, 引起 SIL-2R 水平升高, 介导甲状腺功能减退的发生和发展 [19]。与此同时, 本研究还发现, 妊娠期 SCH 孕妇血清 HCY 表达水平升高与妊娠结局不良密切相关。Kjaergaard [20] 等研究指出, HCY 表达升高与早产、流产有关, 增大不良妊娠结局的风险, 同样与本研究结果相契合, 猜测可能是 HCY 高表达引起血管功能异常, 导致不良妊娠结局更容易发生。

综上所述, 血清 SIL-2R、HCY 表达水平升高与妊娠期 SCH 发生密切相关, 两者联合预测孕妇妊娠结局不良的效能较好, 值得临床予以重视应用。但此次研究也存在不足之处, 如样本量不多, 仅选择妊娠中期的 SCH 孕妇作为研究对象, 未能动态监测 SCH 孕妇替代治疗前后血清 SIL-2R、HCY 表达水平的变化趋势, 需要后续研究不断改进, 从分子机制上研究 SIL-2R 和 HCY 在疾病中的具体作用机制, 验证 SIL-2R 和 HCY 在此病早期诊断和制定治疗方案中的指导意义。

参考文献

- [1] 王夕畅, 单忠艳. 血清促甲状腺激素参考范围在诊断亚临床甲状腺功能减退症中的作用及其影响因素[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(10): 925-928.
- [2] Negro, R. (2021) Outcomes in Pregnant Patients with Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Autoimmunity: A Critical Appraisal of Recent Randomized Controlled Trials. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders—Drug Targets*, **21**, 1387-1391. <https://doi.org/10.2174/1871530320999201116200153>
- [3] 赵静, 魏苏, 李庆凤. 血清 IL-10、CD4+ T 淋巴细胞在自身免疫性甲状腺炎患者中的表达及临床意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(21): 2307-2311.
- [4] 许晓强, 邢志华, 张巧花. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者外周血可溶性白细胞介素-2 受体 T 细胞亚群及自然杀伤细胞检测的临床意义[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(8): 1245-1247.
- [5] 姜素娥, 华馥, 魏云波. 妊娠期亚临床甲减孕妇血清铁蛋白、同型半胱氨酸水平及左旋甲状腺激素替代治疗效果[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(2): 358-361+365.
- [6] 杨书琴, 李娜. 妊娠合并亚临床甲状腺功能减退症对孕产妇妊娠结局及围生儿结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(14): 3188-3190.
- [7] Locantore, P., Corsello, A., Policola, C. and Pontecorvi, A. (2021) Subclinical Thyroid Diseases and Isolated Hypothyroxinemia during Pregnancy. *Minerva Endocrinology*, **46**, 243-251. <https://doi.org/10.23736/s2724-6507.21.03391-5>
- [8] Paulazo, M.A., Klecha, A.J., Sterle, H.A., Valli, E., Torti, H., Cayrol, F., et al. (2019) Retracted Article: Hypothyroidism-Related Zinc Deficiency Leads to Suppression of T Lymphocyte Activity. *Endocrine*, **66**, 266-277. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-01936-7>
- [9] 朱冯赞智, 王茜, 何菁, 等. 白介素-2 及其受体在自身免疫病发病中作用的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(4): 842-848.
- [10] Zhang, S., Li, L., Zhang, W., Guo, J., Liu, F., Ma, K., et al. (2020) Association between Plasma Homocysteine Levels and Subclinical Hypothyroidism in Adult Subjects: A Meta-Analysis. *Hormone and Metabolic Research*, **52**, 625-638. <https://doi.org/10.1055/a-1199-2633>
- [11] Pan, Q., Gao, S., Gao, X., Yang, N., Yao, Z., Hu, Y., et al. (2021) Relation of Kidney Function and Homocysteine in Patients with Hypothyroidism. *Endocrine Connections*, **10**, 502-510. <https://doi.org/10.1530/ec-21-0069>

- [12] Tsukada, D., Iizuka, K., Takao, K., Liu, Y., Kubota, S., Okamoto-Kubota, S., *et al.* (2022) Graves' Disease with Thymic Hyperplasia: The Response of the Thyroid Function, Thyrotropin Receptor Autoantibody, and Thymic Size to Thiamazole Treatment. *Internal Medicine*, **61**, 2753-2757. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.8710-21>
- [13] 苏粉梅, 张霞, 于佳乐, 等. 妊娠期 HCMV 感染血清 IFN- γ 、sIL-2R、MMP3 水平变化及妊娠结局[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(1): 120-124.
- [14] 张立巧, 王瑞平, 乔宗旭, 等. 血清白细胞介素-2 及可溶性白细胞介素-2 受体预测孕妇早产的临床价值研究[J]. 重庆医学, 2018, 47(1): 85-87.
- [15] 唐萍, 王其美. 妊娠期亚临床甲减孕妇不同孕期 TSH 水平变化及对低出生体重儿的预测价值研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2021, 22(3): 246-248.
- [16] Li, J., Li, F., Yu, N. and Liu, Z. (2021) The Betaine-Dependent Remethylation Pathway Is a Homocysteine Metabolism Pathway Associated with the Carnivorous Feeding Habits of Spiders. *Insect Science*, **29**, 1047-1058. <https://doi.org/10.1111/1744-7917.12976>
- [17] Xu, L., Zhang, H., Wang, Y., Yang, A., Dong, X., Gu, L., *et al.* (2022) FABP4 Activates the JAK2/STAT2 Pathway via Rap1a in the Homocysteine-Induced Macrophage Inflammatory Response in APOE Mice Atherosclerosis. *Laboratory Investigation*, **102**, 25-37. <https://doi.org/10.1038/s41374-021-00679-2>
- [18] 唐禹馨, 吕芸, 丁海燕. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退血清同型半胱氨酸和维生素 B12 与叶酸水平变化及相关性分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2019, 27(1): 58-60.
- [19] 魏占超, 赵志玲, 孟彤, 等. 妊娠期甲状腺功能减退症患者血清维生素 B12, HCY 水平变化及对妊娠结局的影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(8): 1720-1725.
- [20] Kjaergaard, A.D., Wu, Y., Ming, W., Wang, Z., Kjaergaard, M.N. and Ellervik, C. (2021) Homocysteine and Female Fertility, Pregnancy Loss and Offspring Birthweight: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *European Journal of Clinical Nutrition*, **76**, 40-47. <https://doi.org/10.1038/s41430-021-00898-2>