

女性高同型半胱氨酸对辅助生殖技术妊娠结局的影响研究进展

朱永萃^{1*}, 杨爱军^{2#}, 侯方玉¹

¹济宁医学院临床医学院(附属医院), 山东 济宁

²济宁医学院附属医院生殖医学中心, 山东 济宁

收稿日期: 2025年8月17日; 录用日期: 2025年9月11日; 发布日期: 2025年9月19日

摘要

随着辅助生殖技术(Assisted reproductive technology, ART)的进步, 越来越多研究者的关注点已从评估妊娠成功率转向优化妊娠结局。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)代谢紊乱可引发一系列女性生育障碍。本文总结Hcy与ART妊娠结局之间的关联, 回顾高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)对卵母细胞质量、胚胎发育、子宫内膜容受性以及胎盘作用的潜在有害机制。HHcy与ART妊娠丢失、流产和子痫前期等不良妊娠结局密切相关, 全面总结了针对Hcy水平异常所采取的补救措施, 包括但不限于营养素补充、生活方式改变等, 最终为改善ART妊娠结局提供理论框架和支持。

关键词

同型半胱氨酸, 辅助生殖技术, 妊娠结局, 高同型半胱氨酸血症

Research Progress on the Effect of High Homocysteine in Women on Pregnancy Outcomes of Assisted Reproductive Technology

Yongcui Zhu^{1*}, Aijun Yang^{2#}, Fangyu Hou¹

¹School of Clinical Medicine (Affiliated Hospital), Jining Medical University, Jining Shandong

²Reproductive Medicine Center, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: August 17th, 2025; accepted: September 11th, 2025; published: September 19th, 2025

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 朱永萃, 杨爱军, 侯方玉. 女性高同型半胱氨酸对辅助生殖技术妊娠结局的影响研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(5): 67-73. DOI: 10.12677/jcpm.2025.45461

Abstract

With the advancement of assisted reproductive technology (ART), more and more researchers have shifted their focus from evaluating pregnancy success rates to optimizing pregnancy outcomes. Disorders in homocysteine (Hcy) metabolism can cause a series of female fertility disorders. This article summarizes the association between Hcy and ART pregnancy outcomes, and reviews the potential harmful mechanisms of hyperhomocysteinemia (HHcy) on oocyte quality, embryonic development, endometrial receptivity, and placental effects. HHcy is closely related to adverse pregnancy outcomes such as ART pregnancy loss, miscarriage, and preeclampsia. This article comprehensively summarizes the remedial measures taken for abnormal Hcy levels, including but not limited to nutrient supplementation and lifestyle changes, ultimately providing a theoretical framework and support for improving ART pregnancy outcomes.

Keywords

Homocysteine, Assisted Reproductive Technology, Pregnancy Outcome, Hyperhomocysteinemia

Copyright © 2025 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(Hcy)是一种含硫非必需 α -氨基酸, Hcy 通过甲硫氨酸循环转化来进行代谢, 代谢过程中的任何干扰都将导致 Hcy 水平的异常, 临床将 $\text{Hcy} \geq 10 \mu\text{mol/L}$ 定义为高同型半胱氨酸血症[1]。研究已经证实, Hcy 水平的异常升高与多种妊娠并发症相关, 特别是在辅助生殖技术(ART)中, HHcy 通过多种病理生理方式影响妊娠结局, 从而影响生殖健康。在辅助生殖领域, 卵泡液中的 Hcy 浓度与卵母细胞的成熟率和胚胎质量密切相关。当卵泡液中的 $\text{Hcy} > 9.8 \mu\text{mol/L}$ 时, 卵母细胞成熟率明显下降, 而优质胚胎的 Hcy 浓度通常低于这一水平[2]。Hcy 的升高还与多囊卵巢综合征(PCOS)和妊娠期高血压等疾病密切相关。PCOS 患者的 Hcy 水平明显高于健康对照组, 且高 Hcy 水平又是反复妊娠失败(RPL)的危险因素之一[3]。此外, 高 Hcy 水平在妊娠期与不良妊娠结局(如早期流产和胎儿小于胎龄)存在相关性[4][5]。当前的研究结果支持 Hcy 与 ART 妊娠结果之间存在负相关, 在携带有 MTHFR C677T 等位基因多态性的女性中表现更为明显[6]。综上, Hcy 水平监测和干预策略可能是 ART 提高妊娠成功率及改善 ART 妊娠结局的新方向, 后文将展开论述 Hcy 在 ART 中相关机制、风险和干预策略为临床工作提供参考和帮助。

2. 同型半胱氨酸代谢与女性生殖系统的关联机制

2.1. 血同型半胱氨酸 Hcy 代谢通路及关键酶系通路

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是由蛋氨酸(methionine, Met)经转甲基化代谢途径产生, 其代谢主要有再甲基化途径和转硫化途径 2 种方式。再甲基化途径使 Hcy 通过转甲基作用转化为 Met, 此过程需要维生素 B12 和叶酸作为辅因子, 由蛋氨酸合成酶参与催化; 转硫化途径使 Hcy 通过转硫作用转化为半胱氨酸(cysteine, Cys), 这一环节需要维生素 B6 作为辅因子, 由半胱氨酸合成酶参与催化。Hcy 代谢过程受多酶及多种营养素共同调控[7]。亚甲基四氢叶酸还原酶(methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFR)基因 C677T 多态性使得 MTHFR 酶活性降低, 引起体内 Hcy 蓄积。C677T 突变携带者较非突变携带者更易发

生 HHcy 状态, 进而增加患心血管疾病及妊娠期相关疾病的风险[8]。维生素 B6、B12 和叶酸在 Hcy 的代谢中起着协同作用。维生素 B6 缺乏会影响转硫途径的正常进行, 导致 Hcy 的积累, 而叶酸和维生素 B12 的缺乏则会妨碍再甲基化途径, 加剧 Hcy 水平的升高。补充这些维生素可以有效降低 Hcy 水平, 改善与 HHcy 相关的妊娠结局[9] [10]。

2.2. Hcy 对卵泡微环境的影响

Hcy 的升高通过引发氧化应激和影响颗粒细胞的激素合成对卵泡微环境造成负面影响。Hcy 通过增加活性氧(ROS)的产生, 导致卵母细胞线粒体功能的损伤, 进而影响卵细胞的质量和成熟率[11] [12]。氧化应激还可能影响颗粒细胞的功能, 干扰其甾体激素的合成, 进而影响卵泡的发育和成熟。高 Hcy 患者在获得卵数和成熟卵率方面存在不良影响, Hcy 水平的升高与卵细胞的成熟质量密切相关, 高 Hcy 会导致卵细胞受精能力下降, 影响辅助生殖技术的成功率[13]。

2.3. 血同型半胱氨酸和子宫内膜容受性相关性研究

Hcy 通过多条信号通路影响子宫内膜的容受性, 其中 NF- κ B 通路被认为是最重要的机制之一, Hcy 能激活 NF- κ B 信号通路, 导致内膜蜕膜化过程的异常, 进而影响胚胎的植入[14]。Hcy 水平升高会抑制整合素 $\alpha v \beta 3$ 和 HOXA10 的表达, 整合素 $\alpha v \beta 3$ 在子宫内膜的发育和功能中起着关键作用, 而 HOXA10 则与内膜的蜕膜化及细胞增殖相关[11] [12]。超声监测技术的应用使得子宫内膜的血流灌注状态可以被实时监控。Hcy 升高与内膜血流灌注异常存在显著关联, 这可能进一步影响胚胎的植入和妊娠结局。

2.4. 高同型半胱氨酸血症对 ART 妊娠结局临床影响

HHcy 对胚胎着床的影响也备受关注, HHcy 可能会引起囊胚孵化障碍, 细胞凋亡率升高, 滋养层细胞数量下降[15]。体外实验表明, HHcy 可显著降低滋养层细胞黏附、迁移及侵袭能力, HHcy 组与正常 Hcy 组的着床率存在较大差异, 表明 Hcy 水平异常可能是影响胚胎着床的重要因素[6]。同时, 在胚胎着床过程中, Hcy 可能通过干扰细胞信号传导通路及调节胚胎发育相关基因的表达, 进一步导致妊娠失败发生。

早期妊娠丢失与 HHcy 高度相关, Hcy 水平升高可以造成凝血功能障碍、影响绒毛血管生成、绒毛膜下血肿形成、滋养细胞异常, 以及胚胎发育不良等原因导致早期妊娠丢失, 从而影响妊娠结局[16] [17]。一项前瞻性的队列研究证实, HHcy 是生化妊娠丢失的危险因素, OR 值提示 HHcy 是预测早期妊娠丢失的强独立预测因子[18]。绒毛组织 DNA 甲基化异常与高 Hcy 水平也有一定的关联性, Hcy 可能通过表观遗传机制来发挥作用[15]。

孕前 Hcy 水平与子痫前期的发病风险存在显著关联, meta 分析结果显示, HHcy 与胎盘介导疾病有关, 增加妊娠期高血压发生风险[19]。Al-Sakarneh 等[20]观察到, 妊娠期高血压的严重程度与血清 Hcy 水平呈正相关, 并且子痫前期(pre-eclampsia, PE)患者的 Hcy 水平[(16.35 $\pm$ 0.43) μ mol/L]显著高于非 PE 患者[(7.25 $\pm$ 0.21) μ mol/L]。提示 Hcy 水平升高是发生严重妊娠期高血压疾病如 PE 的高危因素。Hcy 水平 > 7.29 μ mol/L 的患者妊娠期糖尿病(gestational diabetes, GDM)发生风险显著高于 Hcy < 5.75 μ mol/L 的患者[21]; 对孕妇饮食模式进行分析发现会导致 HHcy 的饮食模式增加了 GDM 发生的风险[22]; 与糖耐量正常孕妇[(8.56 $\pm$ 3.19) μ mol/L]相比, GDM 患者血清 Hcy 水平[(11.44 $\pm$ 7.34) μ mol/L]明显升高[23]。葡萄糖代谢异常与血清 Hcy 水平升高具有相关独立性[24]。

3. 同型半胱氨酸检测在 ART 中的应用策略

3.1. 目标人群筛查标准

同型半胱氨酸(Hcy)作为一种重要的生物标志物, 在 ART 反复植入失败的患者中, Hcy 检测阳性率

大大提高。在一项针对反复植入失败患者的研究中,Hcy 水平超过 $15\text{ }\mu\text{mol/L}$ 的患者占比高达 57.8% [25]。此外, 卵巢储备功能的下降与 Hcy 水平之间也存在显著的关联性。Hcy 水平的升高与卵子质量下降密切相关, 即 Hcy 水平可能作为卵巢储备评估的一个重要指标。为了优化 ART 治疗效果, 临床上应针对 Hcy 水平较高的患者, 尤其是那些有反复流产或植入失败史、年龄大于 35 岁、反复流产、卵巢功能异常及有家族遗传病史的女性等[26], 采取相应的筛查策略。

3.2. 检测时机与方法学选择

Hcy 水平在基础值、促排卵后及移植前呈现不同的波动趋势, 在基础周期时 Hcy 的水平常处于低状态, 促排卵后期因为雌激素作用, Hcy 值升高, 移植前测定是评价卵泡质量与胚胎种植潜能的重要时间窗。动态监测 Hcy 可以更准确地评估受试者妊娠结局的风险因素和成功率[25]。

3.3. 结果解读与风险评估模型

ART 中 Hcy 水平联合妊娠结局的因素的多因素回归方程是评价妊娠风险的有效手段。Hcy 水平升高与妊娠成功率呈负相关, Hcy 每增加 $1\text{ }\mu\text{mol/L}$, 妊娠失败的风险同时增加, 联合高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和叶酸水平的综合评分体系能更有效评估风险因素。通过以上综合分析, 临床能更全面评估患者妊娠风险从而提供个性化的治疗依据[26]。

不同 ART 技术(如 IVF 与 ICSI)的风险差异系数也应纳入评估模型中。IVF 与 ICSI 技术在 Hcy 水平影响下的妊娠结果存在不同的风险模式, 因此在制定治疗方案时, 医生应考虑患者的具体情况和技术选择, 以优化妊娠结局[25] [27]。

3.4. 干预措施及其效果评价

3.4.1. 营养支持和治疗方案

在比较活性叶酸(5-MTHF)与传统叶酸的生物利用度时, 5-MTHF 在肠道的吸收效率明显高于传统的叶酸形式。传统叶酸的吸收依赖于质子耦合叶酸转运蛋白(PCFT), 而 5-MTHF 不需要这种转运机制, 因此在存在 PCFT 抑制剂的情况下, 仍能有效进入细胞并发挥作用, 从而在辅助生殖需要快速提升体内叶酸水平的领域具有优势。

维生素 B6、B12 和叶酸联合补充可显著性降低 Hcy 水平, 从而改善生育结局。联合维生素 B 补充的女性 Hcy 水平显著降低, 且妊娠率升高[28]。不同个体对叶酸及其代谢物的反应存在显著性差异, 通过代谢组学的引导可实现更加精准的补充, 有效降低 Hcy 水平以及提升妊娠成功率[29]。

3.4.2. 生活方式干预措施

咖啡因摄入与 Hcy 水平呈正相关, 控制咖啡因摄入是一种有效的生活方式干预措施, 减少咖啡因摄入可明显降低 Hcy 水平, 减少与妊娠相关的危害[30]。有氧运动可有效降低 Hcy 水平, 其原因可能与其提高机体代谢率、抗氧化能力有关, 规律的中等强度有氧运动可以通过促进 Hcy 的代谢, 降低血浆 Hcy 水平[31]。吸烟被认为是 Hcy 升高的一个独立风险因素。在实施戒烟干预后, 吸烟者的 Hcy 水平明显下降[29]。戒烟不仅可以改善 Hcy 代谢, 提高妊娠率, 减少妊娠并发症的风险。

3.4.3. 药物干预的适应症

甜菜碱作为一种有效的膳食补充剂, 在具有 MTHFR 基因突变的人群中具有独特的作用价值。研究证实, MTHFR 突变引起的 Hcy 的代谢障碍可通过补充甜菜碱进行缓解, 从而有效降低血浆 Hcy 水平, 减少相关心血管并发症的发生风险[32]。在部分心血管疾病患者的治疗过程中, 抗凝药物的应用效果与 Hcy 水平密切相关。同时使用降 Hcy 药物与抗凝药物可进一步降低 Hcy 水平, 并增强其心血管的保护作

用[33]。合理的干预持续时间对改善妊娠结局具有非常重要的指导作用。研究表明,至少3个月的孕前服用能有效提升妊娠成功率,并改善 Hcy 水平[34]。

4. 总结

已有大量的证据显示,女性 Hcy 水平的升高是影响 ART 妊娠结局的重要可干预因素,整合当前的研究结果, Hcy 水平升高与生殖结果的关系并非简单的线性关系,受到众多变量的共同调节,这可能与不同种族人群间的基因背景差异、生活方式和饮食结构,以及不同代谢标记物间的交互影响。现有的研究中强调了高同型半胱氨酸在辅助生殖技术中对妊娠结局的潜在危害,但大多数研究的样本量较小,且多为单中心研究,缺乏多中心、大规模的前瞻性研究来验证这些发现。我们期望在未来的研究中能够为辅助生殖患者提供 Hcy 水平的临床参考阈值,帮助医生在临床实践中更好地评估患者的妊娠风险。

通过优化膳食结构、补充维生素 B 族等措施降低 Hcy 水平,可明显改善 ART 的临床结局,未来对于 Hcy 与其他代谢标记物联合预测模型的研究将是重要的探索方向,结合 Hcy 与其他生物学标记物之间的关联,准确定量评价妊娠结局的发生风险,为临床提供更有力的支持证据。

综上所述,女性同型半胱氨酸水平管理正逐步成为 ART 领域不可或缺的重要环节,而合理的筛查和个体化的干预是有效降低 HHcy 相关妊娠风险,提高 ART 总体成功率的有效手段未来研究应在现有基础上,进一步探索和验证各因素间的交互影响,为临床提供更多、更全面的依据。

参考文献

- [1] 孔娟. 高同型半胱氨酸血症诊疗专家共识[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2020, 7(3): 283-288.
- [2] Razi, Y., Eftekhar, M., Fesahat, F., Dehghani Firouzabadi, R., Razi, N., Sabour, M., *et al.* (2021) Concentrations of Homocysteine in Follicular Fluid and Embryo Quality and Oocyte Maturity in Infertile Women: A Prospective Cohort. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **41**, 588-593. <https://doi.org/10.1080/01443615.2020.1785409>
- [3] Cai, D. and Yan, S. (2024) Ultrasonographic Diagnosis of Fetal Hemodynamic Parameters in Pregnant Women with Diabetes Mellitus in the Third Trimester of Pregnancy. *Heliyon*, **10**, e30352. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e30352>
- [4] Zhan, X., Zhan, M., Lou, Q., Liu, L., Xue, J. and Shang, X. (2025) The Impact of Serum Homocysteine Levels in Women and Men on Pregnancy Outcomes in Fresh IVF/ICSI Cycles: A Retrospective Cohort Study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **309**, 150-157. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2025.03.038>
- [5] Mai, J., Yang, L., Wang, M., Deng, J., Min, M., Xie, H., *et al.* (2025) Elevated Serum Homocysteine Levels Impair Embryonic Neurodevelopment by Dysregulating the Heat Shock Proteins. *Developmental Neurobiology*, **85**, e22958. <https://doi.org/10.1002/dneu.22958>
- [6] Chen, L., Chen, H., Wang, X., Wei, B., Wu, Z., Chen, S., *et al.* (2021) Association of Homocysteine with IVF/ICSI Outcomes Stratified by MTHFR C677T Polymorphisms: A Prospective Cohort Study. *Reproductive BioMedicine Online*, **43**, 52-61. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.04.009>
- [7] D'Souza, S.W. and Glazier, J.D. (2022) Homocysteine Metabolism in Pregnancy and Developmental Impacts. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **10**, Article ID: 802285. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.802285>
- [8] Ma, T., Sun, X.-., Yao, S., Chen, Z., Zhang, J., Xu, W.D., *et al.* (2020) Genetic Variants of Homocysteine Metabolism, Homocysteine, and Frailty-Rugao Longevity and Ageing Study. *The Journal of nutrition, health and aging*, **24**, 198-204. <https://doi.org/10.1007/s12603-019-1304-9>
- [9] Zhou, L. (2024) Homocysteine and Parkinson's Disease. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **30**, e14420. <https://doi.org/10.1111/cns.14420>
- [10] Sirivarasai, J., Shantavasinkul, P.C., Thitiwivatkul, M., Monsuwan, W., Panpunuan, P. and Sritara, P. (2025) Association between Plasma Homocysteine, Folate, Vitamin B12 Levels, and Metabolic Dysfunction Indices in Elderly with Arterial Stiffness. *Journal of Clinical Medicine*, **14**, Article 2998. <https://doi.org/10.3390/jcm14092998>
- [11] Li, T., Dong, G., Kang, Y., Zhang, M., Sheng, X., Wang, Z., *et al.* (2022) Increased Homocysteine Regulated by Androgen Activates Autophagy by Suppressing the Mammalian Target of Rapamycin Pathway in the Granulosa Cells of Polycystic Ovary Syndrome Mice. *Bioengineered*, **13**, 10875-10888. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2066608>
- [12] Shih, Y., Shih, C., Huang, T. and Chen, J. (2023) The Relationship between Elevated Homocysteine and Metabolic

- Syndrome in a Community-Dwelling Middle-Aged and Elderly Population in Taiwan. *Biomedicines*, **11**, Article 378. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020378>
- [13] Majumder, A. (2023) Targeting Homocysteine and Hydrogen Sulfide Balance as Future Therapeutics in Cancer Treatment. *Antioxidants*, **12**, Article 1520. <https://doi.org/10.3390/antiox12081520>
- [14] Tribble, J.R., Wong, V.H.Y., Stuart, K.V., Chidlow, G., Nicol, A., Rombaut, A., *et al.* (2025) Dysfunctional One-Carbon Metabolism Identifies Vitamins B6, B9, B12, and Choline as Neuroprotective in Glaucoma. *Cell Reports Medicine*, **6**, Article 102127. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.102127>
- [15] Capatina, N., Burton, G.J. and Yung, H.W. (2022) Elevated Homocysteine Activates Unfolded Protein Responses and Causes Aberrant Trophoblast Differentiation and Mouse Blastocyst Development. *Physiological Reports*, **10**, e15467. <https://doi.org/10.14814/phy2.15467>
- [16] Nelen, W.L.D.M., Blom, H.J., Thomas, C.M.G., Steegers, E.A.P., Boers, G.H.J. and Eskes, T.K.A.B. (1998) Methylentetrahydrofolate Reductase Polymorphism Affects the Change in Homocysteine and Folate Concentrations Resulting from Low Dose Folic Acid Supplementation in Women with Unexplained Recurrent Miscarriages. *The Journal of Nutrition*, **128**, 1336-1341. <https://doi.org/10.1093/jn/128.8.1336>
- [17] Jerzak, M., Putowski, L. and Baranowski, W. (2003) Homocysteine Level in Ovarian Follicular Fluid or Serum as a Predictor of Successful Fertilization. *Ginekologia Polska*, **74**, 949-952.
- [18] Bala, R., Verma, R., Verma, P., Singh, V., Yadav, N., Rajender, S., *et al.* (2021) Hyperhomocysteinemia and Low Vitamin B12 Are Associated with the Risk of Early Pregnancy Loss: A Clinical Study and Meta-Analyses. *Nutrition Research*, **91**, 57-66. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2021.05.002>
- [19] Thakur, P. and Bhalerao, A. (2023) Raised Maternal Homocysteine Levels in Antenatal Women at 10 to 14 Weeks of Gestation and Placenta-Mediated Complications: A Cohort Study. *Cureus*, **15**, e40423. <https://doi.org/10.7759/cureus.40423>
- [20] Al-Sakarneh, N.A. and Mashal, R.H. (2021) Evaluation of Zinc and Homocysteine Status in Pregnant Women and Their Association with Pre-Eclampsia in Jordan. *Preventive Nutrition and Food Science*, **26**, 21-29. <https://doi.org/10.3746/pnf.2021.26.1.21>
- [21] Deng, M., Zhou, J., Tang, Z., Xiang, J., Yi, J., Peng, Y., *et al.* (2020) The Correlation between Plasma Total Homocysteine Level and Gestational Diabetes Mellitus in a Chinese Han Population. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 18679. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75797-w>
- [22] Liu, Y., Lu, L., Yi, M., Shen, C., Lu, G., Jia, J., *et al.* (2022) Study on the Correlation between Homocysteine-Related Dietary Patterns and Gestational Diabetes Mellitus: a Reduced-Rank Regression Analysis Study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **22**, Article No. 306. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04656-5>
- [23] Alatab, S., Fakhrazadeh, H., Sharifi, F., Mirarefin, M., Badamchizadeh, Z., Ghaderpanahi, M., *et al.* (2013) Correlation of Serum Homocysteine and Previous History of Gestational Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, **12**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/2251-6581-12-34>
- [24] Giltay, E.J., Hoogeveen, E.K., Elbers, J.M., *et al.* (1998) Insulin Resistance Is Associated with Elevated Plasma Total Homocysteine Levels in Healthy, Non-Obese Subjects. *Atherosclerosis*, **139**, 197-198.
- [25] Lai, H., Treisman, G., Celentano, D.D., Gerstenblith, G., Mandler, R.N., Khalsa, J., *et al.* (2023) Elevated Homocysteine Levels May Moderate and Mediate the Association between HIV and Cognitive Impairment among Middle-Aged and Older Adults in an Underserved Population in Baltimore, Maryland. *International Journal of STD & AIDS*, **35**, 296-307. <https://doi.org/10.1177/09564624231218762>
- [26] Huang, C., AlSubki, L., Yamaya, A., Sung, N. and Kwak-Kim, J. (2023) Poor Ovarian Response in Assisted Reproductive Technology Cycles Is Associated with Anti-Ovarian Antibody and Pro-Inflammatory Immune Responses. *Journal of Reproductive Immunology*, **160**, Article 104152. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2023.104152>
- [27] Zhang, C., Song, C., Sheng, S., Pan, L., Sun, L. and Xing, W. (2025) Reduced DTI-ALPS in H-Type Hypertension: Insights into Perivascular Space Function. *Frontiers in Neurology*, **16**, Article ID: 1536001. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1536001>
- [28] Nematgorgani, S., Razeghi-Jahromi, S., Jafari, E., Togha, M., Rafiee, P., Ghorbani, Z., *et al.* (2022) B Vitamins and Their Combination Could Reduce Migraine Headaches: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Current Journal of Neurology*, **21**, 105-118. <https://doi.org/10.18502/cjn.v2i12.10494>
- [29] Carlsson, G., Koumariou, A., Guren, T.K., Haux, J., Katsaounis, P., Kentepozidis, N., *et al.* (2022) A Phase I/II Study of Arfollitoxin and 5-Fluorouracil in Combination with Oxaliplatin (Plus or Minus Bevacizumab) or Irinotecan in Metastatic Colorectal Cancer. *ESMO Open*, **7**, Article 100589. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100589>
- [30] Yu, Y. and Wang, D. (2025) Research Progress on the Effect of Exercise on Homocysteine. *Current Medicinal Chemistry*, **32**. <https://doi.org/10.2174/0109298673354271250413015339>
- [31] Todorović, D., Stojanović, M., Mutavdžin Krneta, S., Jakovljević Uzelac, J., Gopčević, K., Medić, A., *et al.* (2025)

-
- Effects of Four-Week Lasting Aerobic Treadmill Training on Hepatic Injury Biomarkers, Oxidative Stress Parameters, Metabolic Enzymes Activities and Histological Characteristics in Liver Tissue of Hyperhomocysteinemic Rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **480**, 2511-2524. <https://doi.org/10.1007/s11010-024-05133-7>
- [32] Pathikkal, A., Bhaskar, T.K., Prasanthan, A., Haritha, P.K., Puthusseri, B., Rudrappa, S., *et al.* (2024) 5-Methyltetrahydrofolate and Aqueous Extract of *Spirulina (Arthrospira)* Ameliorate Diabetes and Associated Complications in STZ-Induced Diabetic Rats. *3 Biotech*, **15**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1007/s13205-024-04170-9>
- [33] Ahn, H.Y., Lee, M.J., Jung, K.Y., Kim, H., Jung, E.H., Chung, C.W., *et al.* (2025) Selenium vs Control for Graves Ophthalmopathy in a Selenium-Sufficient Area. *JAMA Ophthalmology*, **143**, 287-294. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2024.6337>
- [34] Mishra, V.K., Towner, R., Rodriguez-Lecompte, J.C. and Ahmed, M. (2025) PCFT-Independent Cellular Uptake of Cyclic Cell-Penetrating Peptide-Conjugated Folic Acid. *ChemBioChem*, **26**, e202500242. <https://doi.org/10.1002/cbic.202500242>