



电子、语音版

·论著·

家族性低叶酸血症伴快速侵袭性动静脉血栓形成患者的6年追踪结果

余爱勇¹, 周元², 陈君华³, 汪霞⁴, 杨柳¹, 张宏泽⁵, 俞超⁶

1. 上海交通大学医学院附属松江医院神经内科, 上海 201699
2. 上海交通大学医学院附属松江医院超声科, 上海 201699
3. 上海交通大学医学院附属松江医院放射科, 上海 201699
4. 上海交通大学医学院附属松江医院脑电图室, 上海 201699
5. 上海交通大学医学院附属松江医院血管介入科, 上海 201699
6. 上海交通大学医学院附属松江医院信息科, 上海 201699

摘要:该文追踪1例低叶酸血症患者6年,观察患者体内血栓的动态演变过程。对该例患者进行了叶酸水平、同型半胱氨酸、维生素B₁₂水平监测,同时监测患者的颈动脉超声、下肢动脉超声、头颅磁共振成像和磁共振血管成像,并获得患者的基因学检测结果。第1年,患者出现了左侧大脑中动脉皮质支闭塞(叶酸2.23 ng/mL)。第2年,患者出现了左下肢深静脉血栓(叶酸2.58 ng/mL)。第3年,患者出现左侧颈内动脉颅内段大部分闭塞(叶酸2.16 ng/mL)。第4年,患者出现右下肢深静脉血栓+左侧颈内动脉颅外段狭窄+右下肺静脉血栓形成(叶酸2.27 ng/mL),此时启动了补充叶酸治疗。第5年,患者未再新发血栓。采用DNA微阵列法检测发现,该例患者基因组中MTHFR基因677位为TT纯合型(突变型)。第6年,患者死于肺炎。该类型突变的患者会出现低叶酸血症,导致快速侵袭性、全身动静脉多发性血栓,补充叶酸治疗可能有效。

关键词:血栓形成;叶酸缺乏;追踪;基因突变

中图分类号:R742.9

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.04.005

Familial hypofolatemia with rapidly aggressive arteriovenous thrombosis: a 6-year follow-up of a patient

YU Aiyong¹, ZHOU Yuan², CHEN Junhua³, WANG Xia⁴, YANG Liu¹, ZHANG Hongze⁵, YU Chao⁶

1. Department of Neurology, The Songjiang Hospital Affiliated To Shanghai Jiao Tong University School Of Medicine, Shanghai 201699, China
2. Department of Ultrasound, Songjiang Hospital Affiliated To Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201699, China
3. Department of Radiology, Songjiang Hospital Affiliated To Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201699, China
4. EEG Room, Songjiang Hospital Affiliated To Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201699, China
5. Department of Vascular Intervention, Songjiang Hospital Affiliated To Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201699, China
6. Department of Information, Songjiang Hospital Affiliated To Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai

基金项目:松江区科学技术攻关项目(编号:22SJKJGG74)。

收稿日期:2025-01-01;修回日期:2025-06-16

作者简介:余爱勇(1980—),男,硕士,副主任医师,主要从事代谢相关神经系统疾病研究。

通信作者:周元(1983—),男,本科,主治医师,主要从事血管超声工作。Email:18918289150@189.cn。

201699, China

Corresponding author: ZHOU Yuan, Email: 18918289150@189.cn

Abstract: A patient with hypofolatemia was followed up for 6 years to observe the dynamic evolution of thrombus. The levels of folic acid, homocysteine, and vitamin B₁₂ were monitored, as well as carotid artery ultrasound, lower extremity arterial ultrasound, cranial MRI, and MRA, and genetic testing results were obtained. The patient experienced occlusion of the cortical branch of the left middle cerebral artery (folic acid 2.23 ng/mL) in the first year, deep vein thrombosis of the left lower extremity (folic acid 2.58 ng/mL) in the second year, and occlusion of most of the intracranial segment of the left internal carotid artery (folic acid 2.16 ng/mL) in the third year. In the fourth year, the patient experienced deep vein thrombosis of the right lower extremity, stenosis of the extracranial segment of the left internal carotid artery, and venous thrombosis of the right lower lung, with a folic acid level of 2.27 ng/mL, and folate supplementation was initiated at this time. New-onset thrombus was not observed in this patient in the fifth year. DNA microarray analysis showed T/T homozygous type (mutant type) at the 677 locus of the *MTHFR* gene. The patient died of pneumonia in the sixth year. Patients with such mutation may develop hypofolatemia, leading to rapidly aggressive multiple arteriovenous thrombosis throughout the body, and folate supplementation might be an effective treatment method.

Keywords: thrombosis; folic acid deficiency; follow-up; gene mutation

叶酸是影响DNA的水溶性维生素B₉,在细胞分裂和生长中发挥重要作用。同型半胱氨酸降解需要叶酸,叶酸缺乏会合并高同型半胱氨酸血症,后者与血栓形成有关,可导致动脉闭塞^[1]。Liang等^[2]发现,儿童叶酸缺乏症可能通过调节血脂水平,使血压升高。Prasad等^[3]发现,高同型半胱氨酸血症会促使体内产生更多可致动脉粥样硬化的生物分子,如核因子-κB、促炎细胞因子、细胞黏附分子、生长因子以及单核细胞集落刺激因子等,而这些生物分子的增多,会进一步推动动脉粥样硬化的发展。

有研究显示,限制老年小鼠的叶酸摄入,这种限制能够减少小鼠体内相关物质的生物合成,但并未对小鼠的寿命产生不良影响^[4]。此外,尽管高剂量叶酸会改变叶酸在体内的分布情况,并导致结肠组织基因组DNA中尿嘧啶的积累增多,但高剂量叶酸并不会在小鼠组织中发生有意义的蓄积^[5]。血清叶酸水平升高可能会加重与维生素B₁₂缺乏相关的神经认知障碍和其他代谢障碍^[6]。

因此,叶酸缺乏有害,而叶酸水平升高未必有益。如果能提供更加有力的“证据”证明叶酸缺乏会导致严重的血栓形成,可能有助于解决这种争端。既往报道叶酸缺乏与血栓关系的病例中,多为单个部位血栓形成,很少有全身多部位血栓形成的病例,因此前述“证据”力度较弱。现报道1例家族性低叶酸血症,发生全身多部位动脉和静脉血栓形成的病例,并进行了连续动态监测。

1 临床资料

1.1 病史资料

1.1.1 第一次住院

患者,女,84岁,2017年6月6日,因“反应迟钝2 d,不能认识周围人,记忆力减退”在上海交通大学医学院附属松江医院神经内科住院。

体格检查:计算力差,近记忆力明显减退。右上肢肌力4级。

检测叶酸2.23 ng/mL,维生素B₁₂ 276.6 pg/mL,同型半胱氨酸37.60 μmol/L。

头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)平扫检查:左侧颞顶枕叶大片急性脑梗死,伴少量渗血(图1)。头颅MRI增强+磁共振静脉成像检查:正常。

颈动脉超声检查:左侧局部内膜稍增厚。椎动脉超声检查:血流通畅。

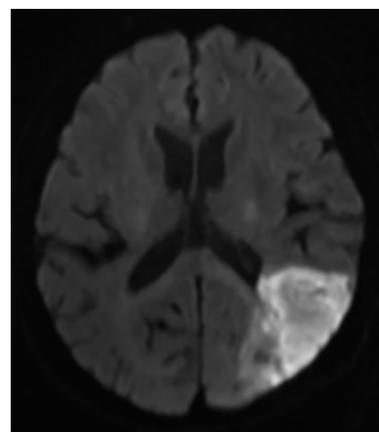


图1 头颅MRI平扫

1.1.2 第二次住院

2018年5月21日,因“左下肢肿胀5 d”在本院血管介入科住院。

体格检查:左下肢肿胀、皮肤温度低、颜色发绀,双侧足背动脉可触及。

检测叶酸2.58 ng/mL,维生素B₁₂ 450.70 pg/mL,同型半胱氨酸33.55 μmol/L。

左下肢静脉超声检查:左下肢深静脉血栓形成(急性期)。左下肢静脉造影检查:左侧腘静脉、股静脉、髂静脉充满血栓(图2)。随即进行下腔静脉滤器植入术及左下肢深静脉介入溶栓术,术中植入下腔静脉滤器,左侧腘静脉鞘管植入溶栓导管,予以尿激酶维持溶栓(剂量为

100万 IU/d)。术后予以每日1次口服华法林 1.875 mg 抗凝。术后第1周和第2周复查左下肢静脉造影提示病情好转。出院后长期服用利伐沙班(10 mg,每日1次)进行抗凝治疗。

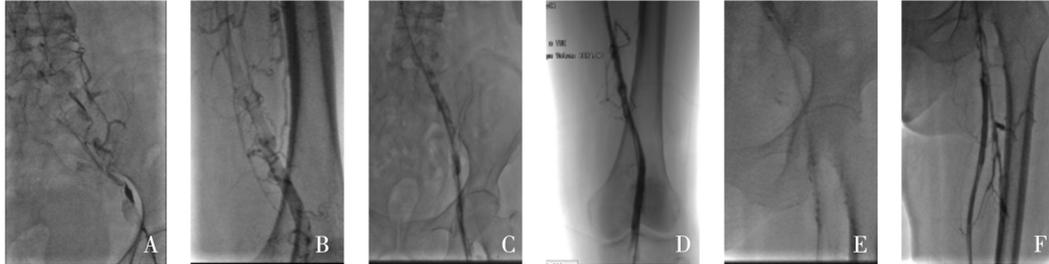


图2 左下肢静脉造影
A、B:左侧腘静脉、股静脉、髂静脉充满血栓;C、D:左侧腘静脉、股静脉、髂静脉血管壁毛糙,呈间断不规则狭窄,腔内见散在斑片状充盈缺损;E、F:复查,左侧腘静脉、股静脉中下段显示良好,管壁光滑,腔内未见明显充盈缺损,股静脉上段、髂外静脉管壁显示较毛糙,腔内见部分散在斑片状充盈缺损。

图2 左下肢静脉造影

1.1.3 第三次住院

2019年6月9日,因“头痛5 d”在本院神经内科住院。

体格检查:右下肢肌力3级,右手握力3级。

检测叶酸2.16 ng/mL,维生素 B₁₂ 481.9 pg/mL,同型半胱氨酸43.97 μmol/L。

头颅MRI检查:左侧额顶叶低信号伴其内点状高信号。头颅磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)检查:左侧颈内动脉颅内段大部分闭塞,左侧大脑中动脉变细、分支较右侧明显减少(图3)。磁共振静脉成像检查:正常。

颈动脉超声检查:双侧颈动脉未见明显斑块。椎动脉超声检查:血流通畅。双下肢血管超声检查:左下肢深静脉陈旧性血栓。

1.1.4 第四次住院

2020年4月14日,因“右下肢麻木2 d”在本院血管介入科住院。

体格检查:双下肢皮肤温度降低、肿胀,双足底部发绀,双侧足背动脉可触及。

双下肢静脉超声:右侧下肢深静脉血栓形成(急性期),左侧下肢深静脉血栓(陈旧性)(图4)。

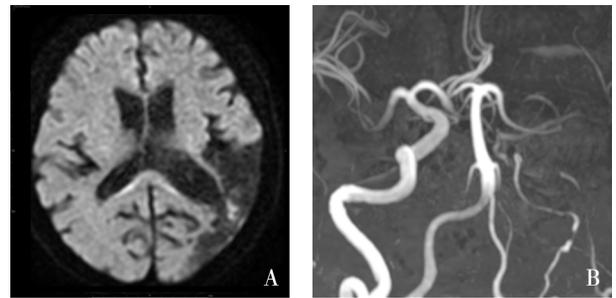


图3 头颅MRI平扫和MRA图像
A:头颅MRI显示左侧额顶叶低信号伴其内点状高信号; B:头颅MRA显示左侧颈内动脉颅内段大部分闭塞,左侧大脑中动脉变细、分支明显减少。

图3 头颅MRI平扫和MRA图像

1.1.5 第五次住院

2020年5月16日,因“头痛2 d”在本院神经内科住院。

体格检查:右侧肢体肌力4级。

检测叶酸2.27 ng/mL,维生素 B₁₂ 507.00 pg/mL,同型半胱氨酸20.45 μmol/L。

颈动脉超声检查:左侧颈内动脉起始处重度狭窄。

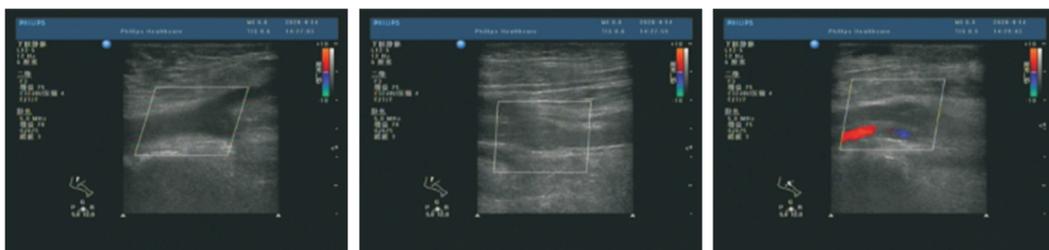


图4 右侧下肢深静脉超声图像

椎动脉超声检查:血流通畅(图5)。

头颅MRI检查:左侧颞枕顶叶大片软化灶,双侧额叶皮质下多发缺血灶,老年脑改变。MRA检查:左侧颈内动脉大部闭塞,左侧大脑中动脉变细,分支减少(图6)。

予以补充叶酸治疗,具体方案为叶酸每次5 mg,每天口服3次。

1.1.6 第六次住院

2020年6月1日,因“胸闷3 d”在本院呼吸内科住院。

体格检查:双肺呼吸音粗,未闻及干湿啰音。

检测叶酸5.74 ng/mL。

肺动脉计算机体层成像血管造影检查:静脉期右下肺静脉主干及其分支内充盈缺损。诊断为右下肺静脉血栓形成(图7)。

予以补充叶酸治疗:叶酸片每次5 mg,每天口服3次。

1.1.7 第七次住院

2023年9月16日,患者因“发热,纳差”来我院急诊内科就诊。诊断为肺炎。当日下午因抢救无效,死亡。



图5 颈动脉超声和椎动脉超声图像

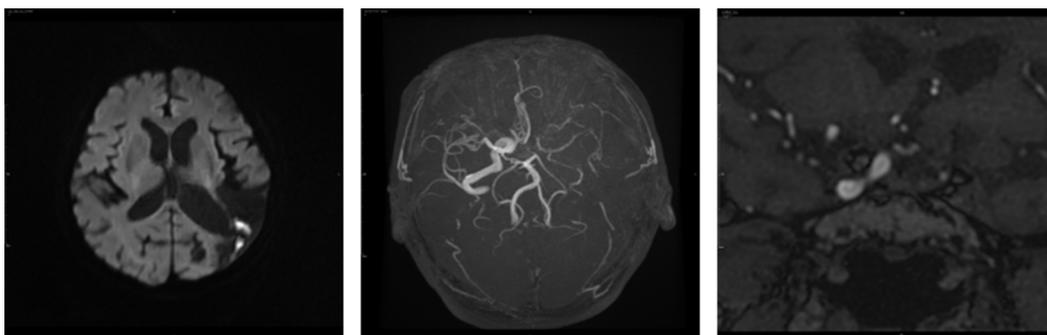


图6 头颅MRI平扫和MRA图像

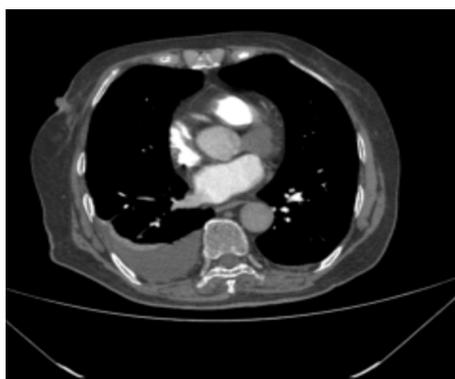


图7 计算机体层成像血管造影图像

1.2 患者家庭成员基本情况和叶酸水平

患者家庭成员基本情况和叶酸水平调查结果见表1。

1.3 经颅多普勒超声监测结果

经过3年经颅多普勒超声监测发现,患者的左侧大脑前动脉和左侧大脑中动脉收缩期峰值血流速度、舒张期末血流速度、平均血流速度进行性下降,见表2。

1.4 基因检测结果

基因检测结果发现,患者样本基因组中 *MTHFR* 基因 677 位为 T/T 纯合型(突变型);样本基因组中 *MTHFR* 基因 1298 位为 A/A 纯合型(野生型)。

表1 患者家庭成员叶酸代谢状态和疾病调查结果

家庭成员	民族	年龄/岁*	嗜烟	嗜酒	高血压病史	糖尿病史	叶酸水平/(ng/mL)*	罹患疾病	目前生存状态
患者父亲	汉	75	有	有	无	无	不详	精神分裂症	死亡
患者母亲	汉	78	无	无	无	无	不详	抑郁症	死亡
患者本人	汉	84	无	无	无	无	2.27±0.41	反复动静脉血栓	死亡
患者儿子	汉	52	有	有	无	无	1.93±0.25	肌萎缩症	死亡
患者女儿	汉	56	无	无	无	无	3.90±0.63	无	健康

注:*表示叶酸水平为连续5年,每年测量1次,获得的平均水平数值。★表示已故者为死亡时年龄,健在者为目前年龄。

表2 左侧大脑前动脉和左侧大脑中动脉经颅多普勒超声指标检测情况

指标	左侧大脑中动脉			左侧大脑前动脉		
	2017年	2019年	2020年	2017年	2019年	2020年
收缩期峰值血流速度/(cm/s)	98.4	93.3	72.8	85.0	82.1	67.2
平均血流速度/(cm/s)	67.6	63.5	41.4	60.4	50.4	41.1
舒张期末血流速度/(cm/s)	52.9	48.5	25.7	38.9	34.5	28.0
搏动指数	0.67	0.69	1.14	0.76	0.93	0.95
收缩期/舒张期比值	1.83	1.92	2.84	2.18	2.38	2.40
阻力指数	0.42	0.47	0.65	0.50	0.57	0.58

2 讨论

叶酸在单碳循环中起着关键作用,对于DNA合成、修复和甲基化至关重要。Donnellan等^[7]研究发现,叶酸缺乏的WIL2-NS细胞更容易受到葡萄糖和反应性糖酵解副产物甲基乙二醛诱导的微核形成的影响,因此叶酸缺乏症的2型糖尿病个体可能面临更高的染色体不稳定风险。叶酸缺乏影响胎儿的子宫内发育,与H19/IGF2基因座的表观遗传调控改变有关^[8]。母体饮食中缺乏叶酸会增加细胞凋亡水平,降低暴露于缺氧后的原代神经元活力^[9]。叶酸缺乏导致白介素-6过量产生,随后通过激活Janus激酶1,导致信号转导子和转录激活子3磷酸化水平增高,进一步促进白介素-6表达增加,从而加剧了原代星形胶质细胞的炎症反应^[10]。叶酸缺乏影响成年雄性和雌性小鼠的海马形态和皮质乙酰胆碱代谢^[11]。

叶酸缺乏的同时往往伴随高同型半胱氨酸血症,可导致血栓性疾病,既往报道大多为单个部位病例。例如Sonkar等^[12]报道了1例闭锁综合征;Patil等^[13]报道了1例脑静脉窦血栓形成;Gameiro等^[14]报道了1例门静脉血栓;Caris等^[15]综述了326例使用一氧化二氮患者中17例严重、单发血栓形成,5例动脉血栓形成(3例急性冠脉综合征,1例股动脉血栓,1例大脑中动脉血栓),12例静脉血栓栓塞(10例肺栓塞,1例门静脉血栓,1例脑静脉血栓)。仅有Chen等^[16]报道了1例多部位,但限于动脉系统的血栓,这是1例叶酸缺乏的患者,同时形成左侧大脑中动脉梗死、肺动脉栓塞、右侧腓动脉血栓,患者的基因检测显示c.677 C>T MTHFR不耐热变体的纯合子。与之前学者报道的相比,本研究报道的患者血栓具有以下特点:①起病症状不典型。患者数次入院的主诉均为“头痛、下肢麻木、记忆力减退”等。②血栓侵袭进展速度快。③累

及全身多部位。④动脉和静脉系统均受累。⑤以大血管受累为主。

叶酸缺乏导致血栓的机制研究较多。在脑梗死的体内和体外模型中,叶酸缺乏增强了线粒体信号转导子和转录激活子3的Tyr705和Ser727磷酸化^[17]。缺血性脑血管病患者的血清叶酸水平降低,长链非编码RNA H19上调,炎症反应增强^[18]。

叶酸代谢有两个重要的基因分别是MTHFR和MTRR。MTHFR基因677位点发生突变、MTRR基因66位点发生突变,将会导致酶活性发生变化,造成体内叶酸缺乏相关疾病。MTHFR基因编码的亚甲基四氢叶酸还原酶是叶酸代谢的关键酶,其活性受基因突变影响,常见的基因型亚组主要基于两个重要的单核苷酸多态性位点:①C667T(rs1801133),基因型亚组包括CC型(野生型,酶活性100%)、CT型(杂合突变,酶活性约为65%)和TT型(纯合突变,酶活性仅为30%)。②A1298C(rs1801131),基因型亚组包括:AA型(野生型,酶活性正常)、AC型(杂合突变,酶活性轻度降低)和CC型(纯合突变,酶活性中度降低)。在中国人群中,具有TT基因型的个体发生任何卒中的风险比CC基因型高13%^[19]。本例患者存在MTHFR基因677 T/T纯合突变,其发病机制如下:MTHFR基因677T/T纯合突变导致亚甲基四氢叶酸还原酶活性大幅降低,导致5-甲基四氢叶酸生成减少,后者导致同型半胱氨酸再甲基化受阻,使血液中同型半胱氨酸蓄积,形成高同型半胱氨酸血症。同型半胱氨酸无法再甲基化,导致甲硫氨酸生成减少,体内甲基化反应受限,影响基因表达调控、神经递质合成。叶酸缺乏患者的基因检测一直备受关注。有报道1例63岁男性患者基因检测结果是MTHFR C677多态性为T/T纯合型突变^[20];1例79岁妇女

基因测试显示 *MTHFR* A1298C 多态性为纯合型突变^[21]; 1例21岁男性,基因分析发现常见的 *MTHFR* c.665C>T 变体为杂合性,而 c.3G>C 核苷酸取代为杂合性,导致该等位基因无法翻译^[22]。有研究报道,某家庭的4名成员存在亚甲基四氢叶酸还原酶缺乏症,成年后出现血栓症,其中42岁和32岁的兄弟是新的 *MTHFR* 基因突变以及多态性变体 *MTHFR* c.665C>T,母亲 *MTHFR* c.1632 + 2T>G 和 c.665C>T 突变是杂合的,父亲 *MTHFR* c.202.C>G 和 *MTHFR* c.665C>T 突变是杂合的^[23]。有印度作者也报告了来自3个无关家庭的5例印度患者,患有亚甲基四氢叶酸还原酶缺乏症^[24]。

本研究的患者低叶酸血症也呈家族聚集倾向,且家族成员部分的死因——精神疾病和肌肉萎缩,也与低叶酸血症存在关联。大多数孤独症谱系障碍患者叶酸摄入不足^[25]。1例叶酸缺乏症精神分裂症患者在 *MTRR* 基因中有两个致病性变异,即 66GG 和 524TT,该基因编码蛋氨酸合酶还原酶(一种对同型半胱氨酸代谢至关重要的酶),可导致高同型半胱氨酸血症^[26]。叶酸缺乏也会导致骨骼肌损伤^[27],这可能可以解释本研究中有家族成员存在肌肉萎缩。

本研究中的患者在病程的前4年,未补充叶酸,血栓多发;在补充叶酸治疗后随访1年,未见血栓新发,可见补充叶酸对该患者效果显著。但是总体来说,患者血栓具有“难治性”的特点,其左下肢的血栓行深静脉介入溶栓术,只能部分溶解。术后即使患者长期应用利伐沙班抗凝治疗也不能减缓进展,病程第6年患者死亡。

低叶酸血症相关血栓形成者予以补充叶酸,是公认的治疗措施。但也有以下尚不明确的地方:①叶酸补充的最佳剂量是多少?来自体外和动物研究的证据表明,过量的叶酸会降低亚甲基四氢叶酸还原酶活性,胸苷酸合酶和蛋氨酸合酶活性平衡失调,同型半胱氨酸水平升高,氧化应激和滋养层细胞凋亡增加,人绒毛膜促性腺激素分泌和胰腺β细胞功能减少,导致过量摄入叶酸成为妊娠糖尿病的危险因素^[28]。过量摄入叶酸可能会带来健康风险,尤其是对于有 *MTHFR* C677T 基因多态性的个体,这些个体处理叶酸的能力降低,导致未代谢叶酸的积累,替代补充剂,如5-甲基四氢叶酸或5-甲酰四氢叶酸,可能通过绕过亚甲基四氢叶酸还原酶转换来减轻这些风险^[29]。恶性贫血或癫痫患者大剂量补充叶酸,会导致血清全转钴胺素耗竭,从而加剧维生素B₁₂缺乏症^[30]。叶酸缺乏会导致甲基化能力功能障碍,可诱发肝脏疾病。然而,也有过量使用叶酸对肝脏产生不良影响的报道^[31]。②是否不同人群对补充叶酸的反应不同? Kong等^[32]研究发现, *MTHFR* 677 TT 基因型患者比 CC/CT 基因型慢性萎缩性胃炎患者需要更及时有效的叶酸治疗。Huang等^[33]研究发现,在 *MTHFR* 基因型亚组中,补充叶酸可降

低同型半胱氨酸,具有 TT 基因型者表现出更大的疗效。可见对叶酸缺乏的患者进行基因检测,有助于预测对补充叶酸的治疗效果较好的患者群体。③补充叶酸的疗程对疗效是否会产生影响?代谢组学分析数据显示,许多参与脂质代谢生化途径的多不饱和脂肪酸、甘油酯和磷脂等代谢物在高同型半胱氨酸代谢组中下调。虽然短期口服叶酸治疗显著降低了患者的血清同型半胱氨酸水平。然而,即使在叶酸处理后,高同型半胱氨酸的代谢途径仍未观察到显著改变^[34]。本例患者预后差,可能与叶酸补充启动时间较晚有关。

参 考 文 献

- [1] ZARIC BL, OBRADOVIC M, BAJIC V, et al. Homocysteine and hyperhomocysteinemia[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(16): 2948-2961.
- [2] LIANG XH, HUANG DC, BI Y, et al. The impact of folic acid/VB₁₂ deficiency on essential hypertension in children and adolescents: from a nested case-control and a cohort study[J]. *J Hum Hypertens*, 2024, 38(12): 844-850.
- [3] PRASAD K. Atherogenic effect of homocysteine, a biomarker of inflammation and its treatment[J]. *Int J Angiol*, 2024, 33(4): 262-270.
- [4] BLANK HM, HAMMER SE, BOATRIGT L, et al. Late-life dietary folate restriction reduces biosynthesis without compromising healthspan in mice[J]. *Life Sci Alliance*, 2024, 7(10): e202402868.
- [5] HEYDEN KE, MALYSHEVA OV, MACFARLANE AJ, et al. Excess folic acid exposure increases uracil misincorporation into DNA in a tissue-specific manner in a mouse model of reduced methionine synthase expression[J]. *J Nutr*, 2024, 154(11): 3225-3234.
- [6] CASTILLO LF, PELLETIER CM, HEYDEN KE, et al. New insights into folate-vitamin B₁₂ interactions[J]. *Annu Rev Nutr*, 2025, 45(1): 23-39.
- [7] DONNELLAN L, SIMPSON BS, DHILLON VS, et al. Folic acid deficiency increases sensitivity to DNA damage by glucose and methylglyoxal[J]. *Mutagenesis*, 2022, 37(1): 24-33.
- [8] MAHAJAN A, SAPEHIA D, RAHAT B, et al. Altered dietary ratio of folic acid and vitamin B₁₂ during pregnancy influences the expression of imprinted H19/IGF2 locus in C57BL/6 mice[J]. *Br J Nutr*, 2022, 128(8): 1470-1489.
- [9] YALDIKO A, COONROD S, MARELLA P, et al. Maternal dietary deficiencies in folic acid or choline reduce primary neuron viability after exposure to hypoxia through increased levels of apoptosis[J]. *Nutr Neurosci*, 2025, 28(5): 583-590.
- [10] CHENG M, LIANG XS, SHI LR, et al. Folic acid deficiency exacerbates the inflammatory response of astrocytes after ischemia-reperfusion by enhancing the interaction between IL-6 and JAK-1/pSTAT3[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(6): 1537-1546.

- [11] BENNETT C, GREEN J, CIANCIO M, et al. Dietary folic acid deficiency impacts hippocampal morphology and cortical acetylcholine metabolism in adult male and female mice[J]. *Nutr Neurosci*, 2022, 25(10): 2057-2065.
- [12] SONKAR SK, KUMAR S, SINGH NK, et al. Hyperhomocysteinemia induced locked-in syndrome in a young adult due to folic acid deficiency[J]. *Nutr Neurosci*, 2021, 24(10): 781-783.
- [13] PATIL RS, FARUQI AA. A case report of simultaneous intracranial hemorrhage and cerebral venous sinus thrombosis in a young indian male: diagnostic and therapeutic challenges[J]. *Cureus*, 2024, 16(3): e55642.
- [14] GAMEIRO AF, ROBALO NUNES A, GUERRA P, et al. Portal vein thrombosis secondary to occult polycythemia vera[J]. *Eur J Case Rep Intern Med*, 2020, 7(12): 002003.
- [15] CARIS MG, KUIPERS RS, KIESTRA BE, et al. Nitrous oxide abuse leading to extreme homocysteine levels and thrombosis in young adults: a case series[J]. *J Thromb Haemost*, 2023, 21(2): 276-283.
- [16] CHEN JP, REES A, COUGHLAN CH, et al. Ischaemic stroke with multi - focal venous and arterial thrombosis due to hyperhomocysteinemia: anabolic androgenic steroid use and MTHFR c.667 C > T variant: a case report[J]. *BMC Neurol*, 2023, 23(1): 167.
- [17] DONG ZP, LIANG XS, ZHANG Q, et al. Folic acid deficiency enhances the Tyr705 and Ser727 phosphorylation of mitochondrial STAT3 in *in vivo* and *in vitro* models of ischemic stroke[J]. *Transl Stroke Res*, 2021, 12(5): 829-843.
- [18] WANG M, SHI LR, TONG ZH, et al. The impact of folic acid deficiency on ischemic stroke: role of inflammation and long noncoding RNA H19[J]. *J Nutr Biochem*, 2025, 142: 109916.
- [19] BENNETT DA, PARISH S, MILLWOOD IY, et al. MTHFR and risk of stroke and heart disease in a low - folate population: a prospective study of 156 000 Chinese adults[J]. *Int J Epidemiol*, 2023, 52(6): 1862-1869.
- [20] KANAYA Y, NESHIGE S, TAKEMARU M, et al. Cerebral venous sinus thrombosis associated with hyperhomocysteinemia due to combined deficiencies of folate and vitamin B₁₂[J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2016, 56(2): 116-119.
- [21] VIDALE S, BELLOCCHI S, CASIRAGHI P, et al. Early carotid occlusion after endarterectomy in a patient with a mutation for MTHFR A1298C polymorphism[J]. *Neurologist*, 2017, 22(3): 95-97.
- [22] SOBCZYŃSKA - MALEFORA A, CUTLER J, RAHMAN Y. Elevated homocysteine with pseudo - homozygosity for MTHFR 677T as predisposing factors for transient ischemic attacks: a case report[J]. *Metab Brain Dis*, 2016, 31(5): 1205-1208.
- [23] ROMMER PS, ZSCHOCKE J, FOWLER B, et al. Manifestations of neurological symptoms and thromboembolism in adults with MTHFR-deficiency[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 383: 123-127.
- [24] KAUR R, CORREA ARE, THAKUR S, et al. Methylene tetrahydrofolate reductase deficiency[J]. *Indian J Pediatr*, 2020, 87(11): 951-953.
- [25] VASCONCELOS C, PERRY IS, GOTTFRIED C, et al. Folic acid and autism: updated evidences[J]. *Nutr Neurosci*, 2025, 28(3): 273-307.
- [26] HUANG CC. Case report: Rare variants in the MTRR gene, 66GG and 524TT cause hyperhomocysteinemia and folic acid deficiency linked to schizophrenia[J]. *Front Psychiatry*, 2024, 15: 1353308.
- [27] 余爱勇,张瑜. 叶酸缺乏对骨骼肌损伤的研究进展[J]. *当代医学*, 2024, 30(16): 191-194.
- [28] WILLIAMSON JM, ARTHURS AL, SMITH MD, et al. High folate, perturbed one - carbon metabolism and gestational diabetes mellitus[J]. *Nutrients*, 2022, 14(19): 3930.
- [29] HECKER J, LAYTON R, PARKER RW. Adverse effects of excessive folic acid consumption and its implications for individuals with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T genotype[J]. *Cureus*, 2025, 17(2): e79374.
- [30] MILLER JW, SMITH A, TROEN AM, et al. Excess folic acid and vitamin B₁₂ deficiency: clinical implications?[J]. *Food Nutr Bull*, 2024, 45(1_suppl): S67-S72.
- [31] MA H, LIU H, YANG YT, et al. The effect of folate deficiency and different doses of folic acid supplementation on liver diseases[J]. *Br J Nutr*, 2025, 133(1): 37-47.
- [32] KONG SY, ZHANG GX, YANG Z, et al. Effects of folic acid supplementation on chronic atrophic gastritis based on MTHFR C677T polymorphism[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(24): e33980.
- [33] HUANG X, BAO HH, DING CC, et al. Optimal folic acid dosage in lowering homocysteine: precision folic acid trial to lower homocysteine (PFAT-Hcy)[J]. *Eur J Nutr*, 2024, 63(5): 1513-1528.
- [34] KUMAR AA, ANUSREE VR, SATHEESH G, et al. Hyperhomocysteinemia - related serum metabolome alterations not normalized by short - term folic acid treatment[J]. *Metabolomics*, 2021, 17(5): 47.

责任编辑:龚学民