

## 엽산 투여에 의한 니코틴-유도 혈장 homocysteine 농도에 대한 영향과 금단증상 완화를 위한 한의학적 처방에 대한 고찰

박영철<sup>1)</sup> · 신헌태<sup>2)</sup> · 박해모<sup>2)</sup> · 이선동<sup>2)\*</sup>

<sup>1)</sup>대구가톨릭대학 의과학센터

<sup>2)</sup>상지대학교 한의과대학 예방의학교실

### Effects of Folic Acid on the Level of Nicotine-Induced Plasma Homocysteine in Rats — In a view of applying the results to Oriental Medicine-Formula for controlling withdrawal symptoms after stopping smoking —

Yeong-Chul Park,<sup>1)</sup> Heon-Tae Shin,<sup>2)</sup> Hae-Mo Park<sup>2)</sup> & Sun-dong Lee<sup>2)\*</sup>

<sup>1)</sup>Center for Bio-Safety and Dept. of Medical Life Science, Catholic University of Daegu,  
Hayang, Keongsan, Keongbuk, 712-702, Korea

<sup>2)</sup>Department of Preventive medicine, College of Oriental Medicine, Sangji University,  
Woosan-dong, Wonju-si, Kangwon-do, 220-702, Korea

#### Abstract

Homocysteine is a sulfur amino-acid produced during the metabolism of the essential amino acid methionine. Moderately increased plasma total homocysteine concentration have been implicated as a risk factor for occlusive vascular disease. Smoking is known to be one of the most significant factors leading to elevated plasma homocysteine concentration. However, the main component of a cigarette, nicotine has been not studied whether it is linked directly to the increase of homocysteine concentration in blood. The metabolism of homocysteine is closely linked to that of its cofactors, folate. Here, the effects of nicotine and folic acid on amount of plasma homocysteine were studied. The concentration of homocysteine was increased by about 70% in rat plasma after nicotine treatment for one month. This increased concentration of homocysteine was reduced by about 60% at 6 hours later after folate treatment. Thus,

\* Corresponding author : Sun-Dong, Lee. Department of Preventive Medicine, College of Oriental Traditional Medicine, SangJi University. E-mail : sdlee@sangji.ac.kr

Tel : 82-33-730-0665, Fax : 82-33-738-7825 C.P. : 011-9188-0025

nicotine should be directly involved in increasing the concentration of plasma homocysteine. Also it is suggested that these results can be and applied and used for controlling withdrawal symptoms after stopping smoking as one of oriental medicine formulas.

**Key words** : homocysteine, nicotine, folate, withdrawal symptoms

## 1. 서론

호모시스테인(homocysteine)은 transmethylation반응에 연관된 S-adenosylmethionine의 생산물로써 methionine 대사과정에서 자연적으로 생산되는 황을 함유한 아미노산이다. 그러나 호모시스테인은 1963년 처음으로 질병과의 관련성이 확인된 후 고호모시스테인혈증(hyperhomocysteinemia)은 혈관 질환의 독립적인 위험인자(risk factor)로 알려지면서 “21세기의 cholesterol”로 불릴 정도로 서구에서는 관심이 증가되고 있다(Carson 등, 1963). 특히 호모시스테인에 의한 동맥경화의 병인론으로 제시된 후 말초혈관, 심혈관 그리고 뇌혈관의 동맥경화를 유발하는데 있어서 주요 원인으로 확인되었다(McCully 등, 1969년).

고호모시스테인혈증은 대사와 관련된 효소의 유전적인 결함과 vitamine B<sub>12</sub>, 엽산 등의 결핍에 기인하지만 혈중 호모시스테인을 증가시키는 원인으로 가장 대표적인 것은 흡연과 음주 등 개인적 습관요인이다(Sobczak 등, 2003; Bleich 등, 2005). 이들 요인에 의해서 혈중 호모시스테인이 약 2~3배 정도 증가하는 것으로 알려졌다(Schlienger, 2003; Iso 등, 2004). 특히 흡연에 의한 호모시스테인 증가는 흡연성 혈관계 질환의 주요 원인으로 확인되었다. 그러나 이러한 흡연에 의한 호모시스테인 증가가 혈관성 질환의 주요 원인임에도 불구하고

고 담배의 어느 성분이 원인물질인가에 대해서는 명확하지 않다. 따라서 담배의 주요 성분인 니코틴이 호모시스테인 농도에 미치는 영향에 대한 확인이 무엇보다도 필요하다.

또한 흡연에 의한 혈장호모시스테인 증가는 dopamine, serotonin 신경전달물질 감소를 유도하는 것으로 알려졌다(Bottiglieri 등, 2000). 신경전달물질의 감소는 신경전달물질 막수용체와의 불균형을 초래하여 금연에 의한 금단 현상을 더욱 심화시키는 원인이 된다. 역으로 이러한 측면은 급작스러운 금연에 의한 금단 현상을 호모시스테인 조절을 통해 신경전달물질 변화를 억제함으로써 예방이 가능하다는 측면도 고려할 수 있다. 특히 최근에는 한방 침술이 신경전달물질의 변화를 유도하는 특성과 더불어 금단증상 완화에 이용되고 있다.

본 연구에서는 실험쥐를 이용하여 니코틴의 장기간 경구투여를 통해 혈장호모시스테인에 대한 영향과 더불어 엽산 투여에 의한 호모시스테인 변화를 확인하는 것이 목적이다. 특히 니코틴 장기 투여한 실험쥐에게 엽산을 투여한 후 시간별 혈장호모시스테인의 농도 변화를 관찰하였다. 이러한 측면은 호모시스테인에 의한 신경전달물질 변화 그리고 급작스러운 금연에 의한 금단증상을 완화하기 위해 응용되고 있는 한방 침술과 연관하여 새로운 처방을 모색할 수 있다.

이용하여 이루어졌다.

## II. 실험재료 및 방법

### 1. 니코틴과 엽산 투여

군당 5마리로 분류하여 약 200g의 Sprague-Dawley(male) 실험쥐를 대조군과 실험군을 나누어 매일 600 $\mu$ g/kg bw을 4주간(주 5일) 복강을 통해 주입하였다. 4주간의 니코틴을 투입 후 48시간 식이제한을 하였다. 엽산은 식이제한 후 2mg/kg을 1회 경구투여 하였다.

### 2. 혈장호모시스테인 측정

심장에서 채혈한 혈액은 37 $^{\circ}$ C에서 30분 동안 응고시킨 다음 16,000g에서 2분간 원심 침전하여 혈장을 분리하였다. 분리된 혈장을 약 -20 $^{\circ}$ C 냉동고에 보관하면서 분석에 사용하였다. 호모시스테인 측정은 (주)녹십자의 임상분석센터에 의뢰하여 Direct Chemiluminescent를 이용한 Competitive Immunoassay 방법을

## III. 결과

### 1. 니코틴 투여에 의한 혈장 호모시스테인 농도

매일 600 $\mu$ g/kg bw의 니코틴을 약 4주간 복강 투여한 결과, 혈장호모시스테인 농도는 대조군인 경우, 2.15 $\pm$ 0.31 $\mu$ mol/l이며 니코틴투여군은 3.70 $\pm$ 0.55 $\mu$ mol/l로 약 1.7배 증가하였다.

### 2. 엽산 투여 후 시간별 혈장 호모시스테인의 농도 변화

약 4주간 니코틴 투여군과 대조군을 48시간 식이제한 후 다시 니코틴을 투여한 결과, 대조군은 2.15 $\pm$ 0.31 $\mu$ mol/l에서 3시간, 6시간 12시간 그리고 24시간 동안에 각각 3.66 $\pm$ 0.45 $\mu$ mol/l, 3.73 $\pm$ 0.45 $\mu$ mol/l, 3.97 $\pm$ 0.25 $\mu$ mol/l와 3.40 $\pm$ 0.56 $\mu$ mol/l으로 약 160%에서 185% 정도 혈장호모

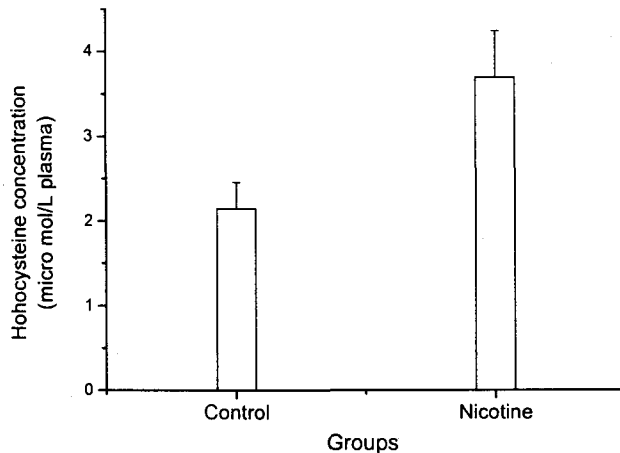


Fig. 1. Concentration of plasma homocysteine measured after 4 weeks-nicotine treatment.

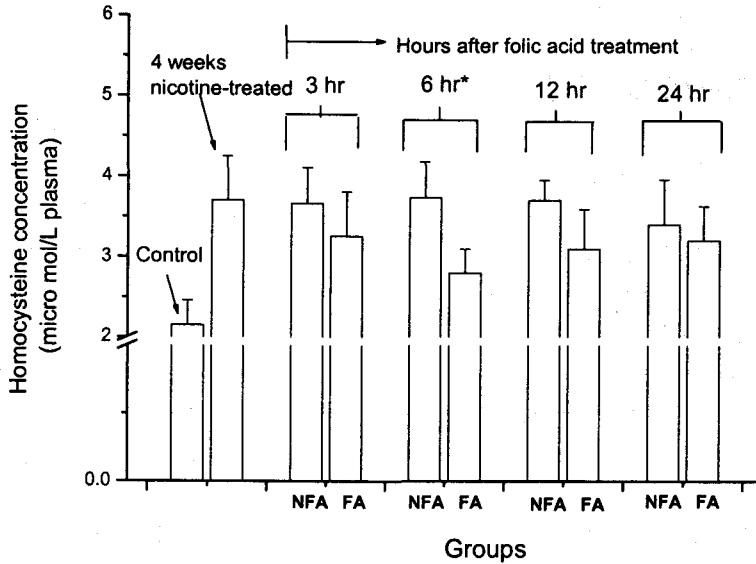


Fig 2. Concentrations of plasma homocysteine in folate-treated rats after 4 weeks nicotine treatment :  
 NFA: Nicotine-treated but not folate-treated group, FA: Nicotine- and folate-treated group,  
 \*: significant difference

시스테인이 증가하였다. 그러나 24시간 동안 혈장호모시스테인의 농도는 시간-의존성 변화는 관찰되지 않았다. 약 4주간 니코틴 투여군에 니코틴과 엽산을 투여한 결과,  $3.70 \pm 0.55 \mu\text{mol}/\ell$ 에서 3시간, 6시간 12시간 그리고 24시간 동안에 각각  $3.26 \pm 0.55 \mu\text{mol}/\ell$ ,  $2.80 \pm 0.30 \mu\text{mol}/\ell$ ,  $3.10 \pm 0.49 \mu\text{mol}/\ell$ 와  $3.20 \pm 0.43 \mu\text{mol}/\ell$ 의 혈장호모시스테인 농도로 확인되었다. 그러나 엽산 투여 후 6시간 정도 지나 혈장호모시스테인 농도가 통계적으로 유의한 차이가 있었으나 투여 후 3시간, 12시간과 24시간에서는 다소 감소하는 경향은 있으나 유의한 차이는 없었다.

#### IV. 고찰

호모시스테인에 의한 심혈관질환의 주요 원인으로는 혈관세포의 산화적 손상과 더불어 세포노화를 촉진시키는 것으로 이해되고 있다.

니코틴에 의한 혈중 호모시스테인 증가에 대한 기전은 니코틴에 의한 호모시스테인 대사에 관여하는 효소인 methyltransferase 활성 저해로 설명되고 있으나 더 많은 연구가 필요하다(Godin 등, 1986). 본 연구에서는 약 4주간 니코틴 투여에 의해 정상적인 혈청호모시스테인 농도보다 약 170% 증가하였다. 혈장 호모시스테인  $5 \mu\text{mol}/\ell$ 은 콜레스테롤  $20\text{mg}/\text{d}\ell$  정도의 상승과 같으며 혈관 질환의 위험도(odd ratio)가 1.6~1.8 정도 상승한다고 알려졌다(van den Bosch 등, 2003). 특히 혈청 호모시스테인이  $1 \mu\text{mol}/\ell$  증가하면 심혈관 질환율이 약 10% 증가할 정도로 독성이 강하다(Fortin 등, 1995; Malinow 등, 1995). 본 연구에서 니코틴에 의해 혈장호모시스테인의 증가된 농도는 약  $1.5 \mu\text{mol}/\ell$ 으로 흡연 즉 니코틴에 의해 혈장호모시스테인이 증가하는 것으로 확인되었다. 따라서 흡연에 의한 혈장호모시스테인 증가는 니코틴이 위험인자로 고려된다.

혈장 호모시스테인은 transsulfuration 과정에 관여하는 비타민 B<sub>6</sub>, remethylation에 관여하는 비타민 B<sub>12</sub>와 엽산의 투여에 의해 감소되는 것으로 확인되었다(Undas 등, 2007; Dentali 등, 2007). 본 연구에서도 약 4주간 니코틴 투여한 실험쥐에서 엽산 투여 후 약 6시간 정도 지나 약 30% 감소하였다. 그러나 투여 후 3시간, 12시간과 24시간에서는 다소 감소하는 경향은 있었으나 유의한 차이는 없었다. 이는 니코틴에 의해 증가된 혈장호모시스테인 농도가 엽산에 의해 약 6시간이 지나 변화가 유도되지만 시간이 경과하면 엽산에 의한 혈장호모시스테인 농도 변화는 없다는 것을 의미한다. 이는 금연에 의한 금단 증상을 완화시키는데 있어서 엽산을 어떻게 식이 또는 처방하는가에 대한 방안을 제시해준다.

흡연에 의한 금단증상은 일반적으로 금연에 의한 신경전달물질의 급작스러운 감소로 설명되고 있다. 호모시스테인은 methionine의 대사 과정에서 생성되어 체내에 낮은 농도로 존재한다. Methionine은 생체의 여러 생화학적 반응에 있어서 메틸기(methyl group)를 공여한 후 S-adenosylmethionine 형태를 거쳐 호모시스테인으로 전환된다(Fig. 3). 정상적인 대사 과정에서 호모시스테인은 methionine이나 cysteine으로 전환된다. 그러나 흡연은 호모시스테인의 methionine 또는 cysteine으로의 전환을 막아 체내 축적을 유도한다(O'Callaghan, 2005). 축적된 호모시스테인은 흡연에 의한 혈관계 질환을 유발할 뿐 아니라 신경전달물질을 감소시킨다. 호모시스테인에 의한 신경전달물질의 감소는 dopamine과 serotonin의 합성에 필요한 메틸기 공여를 저해에 기인하는 것으로 알려졌다(Shattil 등, 1982; Bottiglieri 등, 2000). 이러한 호모시스테인의 증가에 의한 dopamine과 serotonin 등 신경전달물질의 감소는 금연에 의한 금단현상을 더욱 심화시키는 원인이 된다. 특히 우울증은 신경전달물질중에서도 특히

serotonin과 dopamin 분비감소와 밀접한 관계가 있는 것으로 확인되었다(Koob 등, 2000). 또한 금단현상 중 정신적 우울증(depressive mode)의 정도는 흡연율에 따라 비례적으로 증가하며 금연하는데 가장 어려운 것으로 알려져 있다(Araki 등, 2002).

또한 급작스러운 금연에 인하여 신경전달물질의 감소에 의한 금단현상은 니코틴과 뇌세포의 nicotine acetylcholine receptor(nAChR) 자극을 통해 설명할 수 있다. 니코틴은 신경세포의 nAChR 자극을 통해 dopamin과 serotonin 등 여러 신경물질 분비를 유도하여 뇌보상기능(brain reward function)을 증가시키게 된다. nAChR는 흡연자의 뇌에서 비흡연자보다 약 200~300% 정도 발현이 증가된다. 지속적인 흡연은 이러한 nAChR 활성화와 더불어 뇌보상기능을 증가시켜 새로운 신경적응(neuroadaptation)의 환경을 만든다. 금연에 의한 혈중 니코틴 감소는 nAChR의 불활성화를 유도하여 신경전달물질의 분비 감소를 통해 신경적응된 뇌보상기능을 감소시킨다(Epping-Jordan 등, 1988). 흡연에 의해 증가된 nAChR과 금연에 의한 감소된 신경전달물질의 불균형으로 인하여 비롯한 금단현상을 초래한다. 특히 금연에 의한 신경전달물질의 감소는 금단현상의 우울증을 유도하며 흡연욕구를 증가시키는 주요 원인이다. 따라서 급작스러운 금연에 의한 신경전달물질의 감소를 조절한다면 금단현상을 감소시켜 금연 성공율을 높일 수가 있다.

본 연구에서 니코틴 투여한 실험쥐에서 엽산 투여 후 약 6시간 정도 지나 혈장호모시스테인의 농도가 감소하였다. 이러한 엽산에 의한 호모시스테인의 감소는 호모시스테인의 remethylation를 통해 methionine으로의 전환을 유도함으로써 신경전달물질의 농도 감소를 막아 줄 것으로 추정된다. 또한 엽산은 호모시스테인에 메틸기를 제공함으로써 체내 배출을 촉진시킬 뿐만 아니라 DNA methylation을 유도하여 신

경전달물질의 합성을 촉진시킨다.

따라서 본 연구에서 확인된 엽산 투여에 의한 니코틴-유도 혈장호모시스테인 농도 변화에 자료는 금단증상을 감소 또는 완화를 유도하는데 중요한 자료로 사료된다. 본 연구에서 투여된 엽산에 의한 니코틴-유도 혈장호모시스테인 감소는 신경전달물질 감소의 억제를 통해 흡연에 의해 증가된 nAChR과 금연에 의한 감소된 신경전달물질의 불균형에 의한 금단증상을 완화 할 것으로 추측된다. 그러나 본 연구에서 엽산 투여 후 6시간이 지나 유의한 호모시스테인 감소를 유도하며 시간이 지남에 따라 이러한 감소는 없는 것으로 확인되어 지속적인 금단현상을 억제하기 위해서는 시간별 지속적인 엽산섭취가 필요할 것으로 사료된다. 본 연구에서 얻어진 이러한 결과는 엽산 투여에 의한 신경전달물질의 변화를 비롯하여 nAChR과 신경전달물질의 불균형에 영향 등에 대한 추가적인 실험을 통해 보완이 필요할 것으로 사료된다.

현재 한방에서는 금연에 의한 금단증상 완화

를 통해 금연 성공률을 대표적으로 이용하는 방법이 침술(acupuncture)이다. 현대의학에서는 침술에 대해 신경학적 접근법을 쓴다. 침이 신경을 자극하면 뇌로 그 자극이 전달돼 신경전달물질 및 호르몬 분비에 영향을 미친다는 가설이다. 반면 한의학에서는 기와 혈의 통로인 경락을 자극해 뚫어줌으로써 질환치료의 원리로 제시되고 있다. 그러나 원리에 대한 이해는 양·한방이 서로 다르지만 효과를 인정하는 점은 일치한다. 특히 침술이 시상하부(hypothalamus)와 뇌하수체(pituitary gland)를 활성화시켜 신경전달물질과 신경호르몬의 분비에 변화를 초래함으로써, 뇌 화학물질 상태를 바꿀 수 있다는 것이 여러 연구에 의해 밝혀졌다(Yano 등 2004; Zhen 등, 1990). 이러한 측면에서 볼 때 신경세포의 nAChR 자극을 통해 dopamin과 serotonin 등 여러 신경물질 분비에 의한 뇌보상기능(brain reward function)이 금연에 의해 저하되어 발생하는 금단현상을 완화시키는 것으로 침술 효능이 추정된다. 즉 dopamin과 serotonin의 분비 조절을 직간접적으로 지배하는 시상하

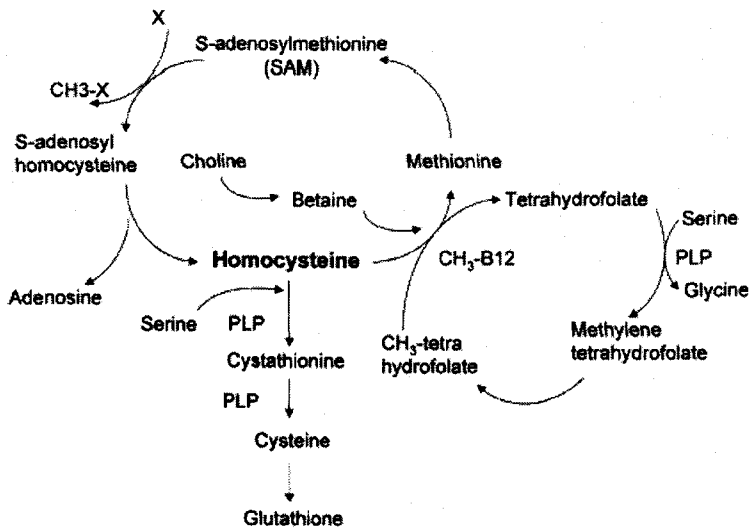


Fig. 3. Metabolic Pathway of homocysteine

부와 뇌하수체가 침술에 의한 활성화로 설명이 가능하다. 그러나 단순히 침술만 의존하는 한 의학적 처방은 오랫동안 지속적인 흡연을 통해 고농도의 혈장호모시스테인에 의한 dopamine 과 serotonin 등 신경전달물질 감소를 조절하기에는 한계가 있다. 따라서 침술과 더불어 고농도의 호모시스테인을 동시에 조절하는 처방이 무엇보다도 바람직하다고 할 수 있다. 이를 위해 침술에 의한 신경전달물질의 분비와 양적 변화 양상을 통해 본 연구에서 확인된 엽산투여에 의한 호모시스테인 시간적 및 양적 변화에 대한 이해와 더불어 침술에 응용된다면 금연에 의한 금단증상을 완화하는데 있어서 새로운 한의학적 처방을 얻을 수 있을 것으로 사료된다.

이러한 측면에서 볼 때 니코틴이 혈장호모시스테인 농도 증가의 주요 원인이며 또한 엽산은 투여 후 6시간 만에 가장 효과적으로 혈장호모시스테인 감소되는 것으로 확인되었다. 호모시스테인은 심혈관 질환의 원인뿐만 아니라 급작스러운 금연에 의한 금단증상을 유발하는 원인 물질이기도 하다. 금단증상은 호모시스테인에 의한 신경전달물질 감소로 설명되고 있다. 금단증상 완화를 위해 이용되고 있는 한방침술도 신경전달물질 분비를 촉진하는 것으로 알려졌다. 따라서 본 연구를 통해 확인된 엽산에 의한 호모시스테인 변화 양상을 참고로 한 한방침술의 복합 처방은 금단증상 예방하는데 있어서 보다 효과적인 접근으로 사료된다.

## V. 요약 및 결론

니코틴 장기 투여한 실험쥐에게 엽산을 투여한 후 시간별 혈장호모시스테인의 농도 변화를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 매일 600 $\mu$ g/kg bw의 니코틴을 약 4주간 복용 투여한 결과, 혈장호모시스테인 농도는 니코틴투여에 의해 약 1.7배 증가하였다.

2. 약 4주간 니코틴 투여군과 대조군을 48시간 식이제한 후 니코틴을 투여한 결과, 대조군 3시간, 6시간 12시간 그리고 24시간에 약 160%에서 185% 정도 혈장호모시스테인이 증가하였다. 그러나 시간-의존성 변화는 관찰되지 않았다. 약 4주간 니코틴 투여군에 니코틴과 엽산을 투여한 결과, 엽산 투여 후 6시간 정도 지나 혈장호모시스테인 농도가 통계적으로 유의한 차이가 있었으나 투여 후 3시간, 12시간과 24시간에서는 다소 감소하는 경향은 있으나 유의한 차이는 없었다.

## 참고문헌

- Araki H, Suemaru K, Gomita Y. Neuronal nicotinic receptor and psychiatric disorders: functional and behavioral effects of nicotine. *Jpn J Pharmacol.* 2002, 88(2): 133-8.
- Bidard JN, Sokoloff P, Cronenberger L, Pacheco H. Effect of S-adenosyl-L-homocysteine of dopamine catabolism. *Arch Int Physiol Biochim.* 1979, 87(2): 253-64.
- Bleich S, Carl M, Bayerlein K, Reulbach U, Biermann T, Hillemacher T, Bonsch D, Kornhuber J. Evidence of increased homocysteine levels in alcoholism: the Franconian alcoholism research studies (FARS). *Alcohol Clin Exp Res.* 2005, 29(3): 334-6.
- Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, Toone BK, Carney MW, Reynolds EH. Homocysteine, folate, methylation, and mono-

- amine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000, 69(2): 228-32.
- Carson NA, Cusworth DC, Dent CE, Neill DW, Westall RG. Homocystinuria: A new inborn error of metabolism associated with mental deficiency. *Arch Dis Child*, 1963, 38: 425-36.
- Chandra G, Gangopadhyay PK, Senthil Kumar KS, Mohanakumar KP. Acute intranigral homocysteine administration produces stereotypic behavioral changes and striatal dopamine depletion in Sprague-Dawley rats. *Brain Res*. 2006, 23; 1075(1): 81-92.
- Charlton CG, Crowell B Jr. Striatal dopamine depletion, tremors, and hypokinesia following the intracranial injection of S-adenosylmethionine: a possible role of hypermethylation in parkinsonism. *Mol Chem Neuropathol*. 1995, 26(3): 269-84.
- Dentali F, Gianni M, Ageno W. Folic acid supplementation and cardiovascular diseases. *JAMA*, 2007, 11; 297(14): 1549-50.
- Epping-Jordan MP, Picciotto MR, Changeux JP, Pich EM. Assessment of nicotinic acetylcholine receptor subunit contributions to nicotine self-administration in mutant mice. *Psychopharmacology(Berl)*. 1999, 147(1): 25-6.
- Fortin LJ, Genest J Jr. Measurement of homocyst(e)ine in the prediction of arteriosclerosis. *Clin Biochem*. 1995, 28(2): 155-62.
- Glowinska B, Urban M, Peczynska J, Florys B, Szydłowska E. Elevated concentrations of homocysteine in children and adolescents with arterial hypertension accompanying Type 1 diabetes. *Med Sci Monit*. 2001, 7(6): 1242-9.
- Godin CS, Crooks PA. In vivo depletion of S-adenosyl-L-homocysteine and S-adenosyl-L-methionine in guinea pig lung after chronic S(-)-nicotine administration. *Toxicol Lett*. 1986, 31(1): 23-9.
- Iso H, Moriyama Y, Sato S, Kitamura A, Tanigawa T, Yamagishi K, Imano H, Ohira T, Okamura T, Naito Y, Shimamoto T. Serum Total Homocysteine Concentrations and Risk of Stroke and Its Subtypes in Japanese. *Circulation*. 2004, 8; 109(22): 2766-72.
- Koob GF. Neurobiology of addiction. Toward the development of new therapies. *Ann N Y Acad Sci*. 2000, 909: 170-85.
- Malinow MR, Levenson J, Giral P, Nieto FJ, Razavian M, Segond P, Simon A. Role of blood pressure, uric acid, and hemorheological parameters on plasma homocyst(e)line concentration. *Atherosclerosis*. 1995, 24; 114(2): 175-83.
- McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol*. 1969, 56(1): 111-28.
- Moghadasian MH, McManus BM, Nguyen LB, Shefer S, Nadji M, Godin DV, Green TJ, Hill J, Yang Y, Scudamore CH, Frohlich JJ. Pathophysiology of apolipoprotein E deficiency in mice: relevance to apo E-related disorders in humans. *FASEB J*. 2001, 15(14): 2623-30.
- O'Callaghan PA, Fitzgerald A, Fogarty J, Gaffney P, Hanbidge M, Boran G, Enright H, Murphy J, McCarthy B, Graham IM. New and old cardiovascular risk factors: C-reactive protein, homocysteine, cysteine and von Willebrand factor increase risk,



- especially in smokers. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2005, 12(6) : 542-7.
- Perna AF, Homocysteine and oxidative stress, Amino acids, 2003, 23 : 409-417.
- Schlienger JL, Homocysteine and alcohol consumption. An ambiguous relationship and a new paradox. *Presse Med.* 2003, 15 ; 32(6) : 262-7.
- Shattil SJ, Montgomery JA, Chiang PK. The effect of pharmacologic inhibition of phospholipid methylation on human platelet function. *Blood.* 1982, 59(5) : 906-12.
- Sobczak A, Wardas W, Zielinska-Danch W, Pawlicki K. The influence of smoking on plasma homocysteine and cysteine levels in passive, and active smokers. *Clin Chem Lab Med.* 2004, 42(4) : 408-14.
- Undas A, Stepien E, Plicner D, Zielinski L, Tracz W. Elevated total homocysteine is associated with increased platelet activation at the site of microvascular injury : effects of folic acid administration. *J Thromb Haemost.* 2007, 5(5) : 1070-2.
- van den Bosch MA, Bloemenkamp DG, Mali WP, Kemmeren JM, Tanis BC, Algra A, Rosendaal FR, van der Graaf Y. Hyperhomocysteinemia and risk for peripheral arterial occlusive disease in young women. *J Vasc Surg.* 2003, 38(4) : 772-8.
- Williams E, Stewart-Knox B, Bradbury I, Rowland I, Pentieva K, Helander A, McNulty H. Effect of folic acid supplementation on mood and serotonin response in healthy males. *Br J Nutr.* 2005, 94(4) : 602-8.
- Yano T, Kato B, Fukuda F, Shinbara H, Yoshimoto K, Ozaki A, Kuriyama K. Alterations in the function of cerebral dopaminergic and serotonergic systems following electroacupuncture and moxibustion applications : possible correlates with their antistress and psychosomatic actions. *Neurochem Res.* 2004, 29(1) : 283-93.
- Zhen Ci Yan Jiu. Effects of noradrenaline and dopamine in preoptic area on acupuncture analgesia. 1990 ; 15(2) : 117-22.