

· 前沿进展 ·

## 同型半胱氨酸与冠心病关系及相关机制的研究进展

廉瑞, 杨闯, 侯秀伟, 赵洋, 陈庆宇, 毕莲茹, 宋春莉

**【摘要】** 同型半胱氨酸(Hcy)是蛋氨酸反甲基化代谢过程中产生的一种含硫氨基酸,是心血管疾病的独立危险因素。既往研究表明,Hcy可通过多种机制参与冠心病的发生、发展,且与冠心病严重程度及预后有关。本文综述了Hcy与冠心病的关系及相关机制,以期对冠心病的防治提供参考。

**【关键词】** 冠心病;同型半胱氨酸;综述

**【中图分类号】** R 541.4 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.04.001

廉瑞, 杨闯, 侯秀伟, 等. 同型半胱氨酸与冠心病关系及相关机制的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (4): 5-8. [www.syxnf.net]

LIAN R, YANG C, HOU X W, et al. Progress on relationship between homocysteine and coronary heart disease and related mechanism [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (4): 5-8.

**Progress on Relationship between Homocysteine and Coronary Heart Disease and Related Mechanism** LIAN Rui,

YANG Chuang, HOU Xiu-wei, ZHAO Yang, CHEN Qing-yu, BI Lian-ru, SONG Chun-li

The Second Hospital of Jilin University, Changchun 130000, China

Corresponding author: SONG Chun-li, E-mail: 2632494613@qq.com

**【Abstract】** Homocysteine (Hcy), as sulfur-containing amino acid produced by methionine anti-methylation metabolism, is an independent risk factor of cardiovascular disease. Previous studies showed that, Hcy play an important role in the occurrence and development of coronary heart disease through multiple mechanisms, is significantly correlated with the severity and prognosis. This paper reviewed the relationship between Hcy and coronary heart disease and related mechanism, to provide a reference for prevention and treatment of coronary heart disease.

**【Key words】** Coronary disease; Homocysteine; Review

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是蛋氨酸反甲基化代谢过程中产生的一种含硫氨基酸,其主要代谢途径包括甲基化形成蛋氨酸及与丝氨酸缩合形成胱硫醚,叶酸、维生素B<sub>12</sub>及维生素B<sub>6</sub>分别是上述两种代谢途径的重要辅助因子。既往研究结果显示,血清Hcy水平与饮食摄入蛋氨酸含量呈正相关,故摄入过量富含蛋氨酸的食物及维生素B<sub>12</sub>、维生素B<sub>6</sub>摄入不足均可导致血清Hcy水平升高<sup>[1-2]</sup>。近年研究发现,高同型半胱氨酸血症是心血管疾病的独立危险因素,且与高血压性脑卒中、动脉粥样硬化、糖尿病、冠心病、周围血管疾病等发生发展密切相关<sup>[3]</sup>。本文综述了Hcy与冠心病的关系及相关机制,以期对冠心病的防治提供参考。

### 1 Hcy与冠心病的关系

既往Meta分析结果显示,Hcy增高5 μmol/L可使全因死亡风险增加27%、心血管疾病死亡风险增加32%、冠心病死亡风险增加52%<sup>[4]</sup>;Hcy每升高5 μmol/L则冠心病发病风险增加32%,每降低3 μmol/L则冠心病发病风险降低16%<sup>[5]</sup>。既往研究结果显示,血浆Hcy水平与冠状动脉粥样硬化严重

程度、病变支数有关<sup>[6]</sup>;Hcy是冠状动脉病变SYNTAX积分的危险因素,提示Hcy与冠心病严重程度有关<sup>[7]</sup>。

鄢高亮等<sup>[8]</sup>研究结果显示,Hcy是冠心病患者支架置入术后1年内发生主要不良心脑血管事件(major adverse cardiac and cerebrovascular events, MACCE)的独立危险因素,提示Hcy可影响冠心病患者预后。张云红<sup>[9]</sup>研究结果显示,冠心病PCI后支架内再狭窄患者术前1d、术后1周血浆Hcy水平均高于支架内无再狭窄患者,提示血浆Hcy水平与PCI后支架内再狭窄有关。

HERRMANN等<sup>[10]</sup>通过分析587例冠心病患者心功能指标发现,Hcy与冠心病充血性心力衰竭严重程度有关。国内也有研究表明,高同型半胱氨酸血症可能是冠心病患者并发心力衰竭的危险因素,而Hcy可能参与冠心病心力衰竭的发生发展<sup>[11]</sup>。孟伟栋等<sup>[12]</sup>通过建立心肌梗死后心力衰竭动物模型发现,心力衰竭大鼠Hcy水平高于非心力衰竭大鼠,提示Hcy可能诱发心肌梗死后心力衰竭。

上述研究表明,Hcy升高不仅与冠心病发生发展及预后有关,还与心力衰竭有关。

### 2 相关机制

Hcy及其代谢产物可导致氧化应激反应和炎性反应,促

基金项目:吉林省发改委产业技术与开发项目(2016C044-2);吉林省财政厅卫生专项项目(20170328)

130000 吉林省长春市,吉林大学第二医院

通信作者:宋春莉, E-mail: 2632494613@qq.com

进低密度脂蛋白 (LDL) 氧化及沉积, 影响血管内皮细胞及血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMCs) 活性及功能, 促使脂代谢紊乱、血栓形成, 抑制血管再生, 进而参与冠状动脉粥样硬化的发生、发展。

**2.1 内皮细胞功能障碍** 内皮细胞功能障碍是动脉粥样硬化的始动环节, 而 Hcy 可通过促进活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 分泌、减少一氧化氮 (NO) 生成、促进内皮细胞凋亡、影响内皮祖细胞功能及损伤线粒体、内质网等机制而引起内皮细胞功能障碍。

**2.1.1 促进 ROS 分泌** 高 Hcy 可通过增强血管内皮细胞氧化应激反应而使机体产生一系列 ROS, ROS 可将 LDL 氧化成具有细胞毒性的氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL), 导致纤维性肌动蛋白微丝破坏及分布紊乱, 进而增加内皮细胞通透性, 使血管细胞黏附分子 1 (VCAM-1) 和 P 选择素等黏附分子大量表达。单核巨噬细胞更易通过黏附分子而进入内皮细胞, 进而加重细胞损伤, 促进动脉粥样硬化发生发展。陈洪娜等<sup>[13]</sup>研究证实, Hcy 可通过上调 VCAM-1 和 P 选择素表达而导致细胞活性降低, 促进细胞凋亡, 且 Hcy 对内皮细胞损伤呈剂量依赖性。

**2.1.2 减少 NO 生成** Hcy 水平升高可导致超氧化阴离子及过氧化氢形成, 从而降低 NO 水平; Hcy 还可导致不对称二甲基精氨酸蓄积, 与 L-精氨酸竞争<sup>[14]</sup>而使内皮型一氧化氮合成酶 (endothelial nitric oxide synthetase, eNOS) 减少<sup>[15]</sup>, 进而影响 NO 生成。

**2.1.3 促进内皮细胞凋亡** 既往研究证实, 高同型半胱氨酸血症可通过激活 caspase-1 信号通路而导致内皮细胞功能紊乱及凋亡<sup>[16]</sup>、激活 caspase-3 信号通路相关的凋亡受体、激活 Fas 信号而下调 Bcl-2 表达<sup>[17]</sup>、激活 p13k 及其下游通路 POK-Akt<sup>[15]</sup>而促进内皮细胞凋亡。瞬时受体电位通道香草醛类受体 1 型 (TRPV1) 又被称为辣椒素受体, 近年来其在心血管代谢疾病中的作用逐渐受到临床重视。最新研究发现, 高同型半胱氨酸血症可通过下调 TRPV1 蛋白表达而促进内皮细胞凋亡<sup>[17]</sup>。

**2.1.4 影响内皮祖细胞功能** LAN 等<sup>[18]</sup>研究结果显示, Hcy 可通过活化血管内皮生长因子 (VEGF) /p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、基质细胞衍生因子 1 (SDF-1) / 趋化因子受体 4 (CXCR4) 信号通路而影响内皮祖细胞迁徙及归巢, 进而导致内皮祖细胞功能不全。

**2.1.5 损伤线粒体、内质网** DONG 等<sup>[19]</sup>研究结果显示, 人脐静脉内皮细胞经高浓度 Hcy 处理后可发生浓度依赖性细胞损伤, 表现为细胞活力降低及细胞凋亡; 此外, Hcy 还可导致细胞内铜浓度下降及其在细胞内再分配, 导致铜依赖性线粒体酶细胞色素 C 氧化酶活力、铜伴侣蛋白水平下降及线粒体膜电位失衡, 进而影响线粒体的完整性及功能。OUTINEN 等<sup>[20]</sup>研究结果显示, Hcy 可通过调控基因表达而引起内质网应激反应, 从而引发内质网功能紊乱。

**2.2 炎性反应** Hcy 导致的氧化应激可引起级联式炎症反应, 主要机制为 Hcy 通过激活 NMDAR-ROS-细胞外信号调节激酶 (ERK) 1/2 信号通路 /p38-核因子  $\kappa$  B (NF- $\kappa$  B) 信号通路而刺激 C 反应蛋白生成<sup>[21]</sup>, 通过激活单核细胞而导致

促炎性细胞因子分泌, 包括单核细胞引诱蛋白 1、白介素 8、NF- $\kappa$  B 及细胞黏附分子等。此外, Hcy 还可通过活化脾脏 T 淋巴细胞而增加促炎性细胞因子分泌及减少抗炎性细胞因子生成, 进而促进早期动脉粥样硬化形成<sup>[22]</sup>。

**2.3 血栓形成** Hcy 可增强凝血因子 V、XII 活性, 减弱抗凝血酶及内皮细胞抗凝作用; 诱导组织因子表达, 通过组织因子旁途径而启动凝血过程; 刺激纤溶酶原激活物抑制剂基因表达, 进而降低内皮细胞表面纤维蛋白溶解特性; 抑制血栓调节蛋白表达, 增加血栓素 A2 合成, 进而增强血小板黏附性及聚集性<sup>[22]</sup>。

**2.4 脂代谢紊乱** Hcy 能加强 LDL 自身氧化修饰, 而 ox-LDL 可影响凝血酶调节蛋白活性, 导致动脉内皮细胞功能损伤; 此外, 其还可促进动脉壁脂质沉积及增加泡沫细胞<sup>[23]</sup>。杨涛等<sup>[24]</sup>研究结果显示, Hcy 水平升高可影响血脂代谢, 表现为 LDL 升高、高密度脂蛋白降低; 同时 Hcy 还可导致糖、蛋白质代谢紊乱, 表现为动脉壁糖蛋白分子纤维化结构改变, 进而加速斑块钙化。

**2.5 VSMCs 过度增殖** VSMCs 过度增殖可导致动脉粥样硬化性心血管疾病, 而 Hcy 可导致 VSMCs 增殖, 且呈浓度依赖性。ERK1/2、p38 MAPK 是 MAPK 家族重要组成部分, 与 VSMCs 增殖有关, Hcy 可通过上调血管紧张素 II 1 型受体 (AT-1R) 而上调 ERK1/2、p38 MAPK 表达<sup>[25]</sup>。OZER 等<sup>[26]</sup>发现, Hcy 可通过 MAPK 信号通路而诱导 VSMCs DNA 合成、增殖, 进而参与冠状动脉粥样硬化发生发展。既往研究结果显示, Hcy 可通过上调内皮素 A、B 受体表达及下调 sirt1 蛋白而导致细胞衰老, 促使细胞功能障碍, 表现为细胞应激障碍及迁移能力降低等<sup>[27-28]</sup>。纪昕等<sup>[29]</sup>发现, Hcy 可上调 VSMCs 内小凹蛋白 1 (CAV1) 表达、降低 eNOS 活性、抑制 NO 释放并活化 PI3K/Akt 信号通路, 从而促进 VSMCs 迁移、增殖。此外, 席锐等<sup>[30]</sup>发现, Hcy 诱导的 VSMCs 增殖可能与癌基因 c-myc 调控分子生物学机制有关。

**2.6 抑制血管再生** Hcy 可下调血管内皮生长因子受体 (VEGFR)、促血管新生蛋白因子表达, 抑制 VEGFR 诱导的内皮细胞分化、迁移及血管再生<sup>[30]</sup>, 可能是 Hcy 参与冠心病心力衰竭发生发展的机制之一。

### 3 小结

Hcy 是动脉粥样硬化性心血管疾病的独立危险因素, 但也有学者认为 Hcy 水平可能随心血管疾病发生和 / 或动脉粥样硬化出现而升高, 或心血管疾病可能导致肾功能损伤, 进而引起 Hcy 水平升高。PAN 等<sup>[31]</sup>研究结果显示, 高同型半胱氨酸血症是肾衰竭、肾移植患者发生心血管疾病的独立预测因子, 与高同型半胱氨酸血症继发于肾功能不全正好相反。但 Hcy 水平是否在心血管疾病发生和 / 或动脉粥样硬化出现后才升高尚未明确, 有待进一步研究证实。

维生素 B<sub>6</sub>、维生素 B<sub>12</sub> 及叶酸是 Hcy 代谢途径中的重要辅助因子, 故笔者认为可以通过补充 B 族维生素而降低 Hcy 水平, 进而预防及延缓冠心病发生发展。一项前瞻性研究结果显示, 日常补充复合维生素 (主要是叶酸和维生素 B<sub>6</sub>) 可使不伴有心血管疾病或无糖尿病病史的女性发生冠心病的风险降低 24%, 提示摄入高于膳食推荐剂量的叶酸和维生素 B<sub>6</sub>。

可能对女性冠心病一级预防具有重要作用<sup>[32]</sup>。但2016年一项Meta分析结果显示,叶酸补充疗法可使卒中发生风险降低10%、心血管疾病发生风险降低4%,对冠心病发生风险无明显影响<sup>[33]</sup>。因此,补充复合维生素是否能降低冠心病发生风险尚需严格的随机对照研究证实。同型半胱氨酸代谢酶(MTHFR)是Hcy代谢通路中的关键酶,MTHFR基因突变可引起MTHFR活性降低、Hcy代谢异常,因此MTHFR基因型不同人群心血管疾病发生风险可能不同。LI等<sup>[33]</sup>研究结果显示,Hcy下降幅度与MTHFR基因型有关,提示冠状动脉粥样硬化患者制定降Hcy治疗方案时应具有个体化差异。目前,有关MTHFR基因型与冠心病的关系研究报道较少,亟待进一步研究,以为冠心病的个体化治疗和预防提供科学证据。

#### 参考文献

- [1] ZAINA S, LINDHOLM M W, LUND G. Nutrition and aberrant DNA methylation patterns in atherosclerosis: more than just hyperhomocysteinemia? [J]. *J Nutr*, 2005, 135 (1): 5-8.
- [2] 马春桃,黎明. 叶酸对大鼠蛋氨酸诱发高同型半胱氨酸水平的影响[J]. *公共卫生与预防医学*, 2006, 17 (1): 14-16. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2483.2006.01.005.
- [3] 韦怡春,黄朝发,李菊香. 同型半胱氨酸与心房颤动的研究进展[J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45 (6): 550-552. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.06.021.
- [4] PENG H Y, MAN C F, XU J, et al. Elevated homocysteine levels and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies [J]. *Zhejiang Univ Sci B*, 2015, 16 (1): 78-86. DOI: 10.1631/jzus.B1400183.
- [5] WANG X B, QIN X H, DEMIRTAS H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis [J]. *Lancet*, 2007, 369 (9576): 1876-1882. DOI: 10.1016/S0140-6736 (07) 60854-X.
- [6] 严卉,陈君柱,何炳荣,等. 同型半胱氨酸血症与冠状动脉粥样硬化严重程度相关性研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2001, 29 (9): 571. DOI: 10.3760/j.issn.0253-3758.2001.09.022.
- [7] 裴娟慧,李茂荣,甘丰. 血清同型半胱氨酸水平与冠心病严重程度的相关性研究[J]. *中华心脏与心律电子杂志*, 2017, 5 (2): 98-100. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-6568.2017.02.011.
- [8] 鄢高亮,王栋,乔勇,等. 高同型半胱氨酸水平对冠心病严重程度及支架置入治疗预后的影响[J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43 (11): 943-947. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2015.11.005.
- [9] 张云红. 同型半胱氨酸水平与高血压患者颈动脉粥样硬化的关系研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2017, 25 (11): 30-33.
- [10] HERRMANN M, KINDERMANN I, MÜLLER S, et al. Relationship of plasma homocysteine with the severity of chronic heart failure [J]. *Clin Chem*, 2005, 51 (8): 1512-1515. DOI: 10.1373/clinchem.2005.049841.
- [11] 贾如意,赵洁,柳翠霞,等. 高同型半胱氨酸血症与冠心病心力衰竭的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17 (4): 301-304.
- [12] 孟伟栋,徐斌,刘潇潇,等. 心肌梗死后心衰大鼠血液中同型半胱氨酸的变化及意义[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17 (12): 2205-2208. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.12.002.
- [13] 陈洪娜,唐文照,闫志晖,等. Diplocone对同型半胱氨酸致血管内皮细胞损伤的保护作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25 (7): 666-670.
- [14] JAKUBOWSKI H. Pathophysiological consequences of homocysteine excess [J]. *J Nutr*, 2006, 136 (6 Suppl): 1741S-1749S.
- [15] SHARMA S, SINGH M, SHARMA P L. Mechanism of hyperhomocysteinemia-induced vascular endothelium dysfunction—possible dysregulation of phosphatidylinositol-3-kinase and its downstream phosphoinositide dependent kinase and protein kinase B [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 721 (1/3): 365-372. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.08.028.
- [16] XI H, ZHANG Y L, XU Y J, et al. Caspase-1 inflammasome activation mediates homocysteine-induced pyroptosis in endothelial cells [J]. *Circ Res*, 2016, 118 (10): 1525-1539. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308501.
- [17] 杨绍兵,梁思敏,曾祥飞,等. 激活TRPV1在高同型半胱氨酸促内皮细胞凋亡中的作用[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33 (6): 587-591. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2017.06.020.
- [18] LAN T H, XU D P, HUANG M T, et al. Ginsenoside Rb1 prevents homocysteine-induced EPC dysfunction via VEGF/p38MAPK and SDF-1/CXCR4 activation [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 13061. DOI: 10.1038/s41598-017-13436-7.
- [19] DONG D Y, WANG B, YIN W, et al. Disturbance of copper homeostasis is a mechanism for homocysteine-induced vascular endothelial cell injury [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (10): e76209-76217. DOI: 10.1371/journal.pone.0076209.
- [20] OUTINEN P A, SOOD S K, PFEIFER S I, et al. Homocysteine-Induced Endoplasmic Reticulum Stress and Growth Arrest Leads to Specific Changes in Gene Expression in Human Vascular Endothelial Cells [J]. *Blood*, 1999, 94 (3): 959-967.
- [21] GANGULY P, ALAM S F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease [J]. *Nutr J*, 2015, 14: 6. DOI: 10.1186/1475-2891-14-6.
- [22] 张志世,王凌燕. 同型半胱氨酸与冠心病[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31 (4): 405-407. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.04.022.
- [23] 纪昕,张晓斌,岳晓乐,等. 老年冠心病患者血清同型半胱氨酸、一氧化氮及内皮素的水平变化及意义[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37 (10): 2409-2411. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2017.10.026.
- [24] 杨涛,高金娥. 血同型半胱氨酸检测的临床意义及其与冠心病研究进展[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2016, 38 (1): 80-83.
- [25] ZHAN X L, YANG X H, GU Y H, et al. Epigallocatechin gallate protects against Homocysteine-induced vascular smooth muscle cell proliferation [J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 439 (1/2): 131-140. DOI: 10.1007/s11010-017-3142-6.
- [26] OZER N K, TAHA S, AZZI A. Homocysteine induces DNA synthesis and proliferation of vascular smooth muscle cells by interfering with MAPK kinase pathway [J]. *Biofactors*, 2005, 24 (1/4): 193-199.
- [27] CHEN Y, LIU H, ZHANG H, et al. The sirt1/NF- $\kappa$ B signaling pathway is involved in regulation of endothelin type B receptors

· 前沿进展 ·

# 三叶因子 3 与慢性肾脏病关系的研究进展

郭文琦, 杨小娟, 贺巧艳

**【摘要】** 三叶因子 3 (TFF3) 是一种新型生长因子类多肽, 属三叶因子家族 (TFFs), 是 TFFs 中发现最晚的一个。在黏膜炎症、组织缺血/再灌注损伤、肿瘤等病理状态下, TFF3 mRNA 及蛋白表达水平异常升高, 提示 TFF3 在上述病理生理过程中具有重要作用。近年研究证实, 慢性肾脏病 (CKD) 患者血清 TFF3 水平升高, 且血清 TFF3 水平与 CKD 严重程度密切相关。本文综述了 TFF3 的检测方法、分子结构与功能及其与慢性肾脏病 (CKD) 的关系, 期为 CKD 的初筛提供参考。

**【关键词】** 肾疾病; 三叶因子 3; 综述

**【中图分类号】** R 692 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.04.002

郭文琦, 杨小娟, 贺巧艳. 三叶因子 3 与慢性肾脏病关系的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (4): 8-10. [ www.syxnf.net ]

GUO W Q, YANG X J, HE Q Y. Progress on relationship between trefoil factor 3 and chronic kidney disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (4): 8-10.

**Progress on Relationship between Trefoil Factor 3 and Chronic Kidney Disease** GUO Wen-qi, YANG Xiao-juan, HE Qiao-yan

Department of Nephrology, the Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, China

Corresponding author: YANG Xiao-juan, E-mail: xiaojuan\_yang@126.com

**【Abstract】** Trefoil factor 3 (TFF3), a new type of polypeptide belong to growth factors, is latest-found member of trefoil factor family. TFF3 plays an important role in many pathophysiological processes, mRNA and protein expression of TFF3 significantly increased in mucosal inflammation, tissue ischemia/ reperfusion injury, tumour and so on. Recent studies confirmed that, serum TFF3 level significantly increased in patients with chronic kidney disease (CKD), and it is closely correlated with the severity of CKD. This paper reviewed the detection method, molecular structure and function, and its relation with CKD, to provide a reference for preliminary screening of CKD.

**【Key words】** Kidney diseases; Trefoil factor 3; Review

716000 陕西省延安市, 延安大学附属医院肾内科  
通信作者: 杨小娟, E-mail: xiaojuan\_yang@126.com

mediated by homocysteine in vascular smooth muscle cells [J]. Biomed Pharmacother, 2016, 84: 1979-1985. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.11.011.

[28] CHEN Y, LIU H, WANG X, et al. Homocysteine up-regulates endothelin type A receptor in vascular smooth muscle cells through Sirt1/ERK1/2 signaling pathway [J]. Microvasc Res, 2017, 114: 34-40. DOI: 10.1016/j.mvr.2017.05.010.

[29] 纪昕, 王鑫, 岳晓乐, 等. eNOS、CAV1、PI3K/Akt 信号通路在同型半胱氨酸促进大鼠血管平滑肌细胞迁移、增殖中的作用研究 [J]. 中国全科医学, 2017, 20 (12): 1469-1473. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.12.012.

[30] 席锐, 邹琛, 陈楨明, 等. 同型半胱氨酸促进血管平滑肌细胞增殖的机制及辛伐他汀的干预作用 [J]. 国际心血管病杂志, 2015, 42 (1): 44-47. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6583.2015.01.014.

[31] PAN L M, YU G F, HUANG J Y, et al. Homocysteine inhibits

angiogenesis through cytoskeleton remodeling [J]. Biosci Rep, 2017, 37 (5): BSR20170860. DOI: 10.1042/BSR20170860.

[32] YI X, ZHOU Y L, JIANG D S, et al. Efficacy of folic acid supplementation on endothelial function and plasma homocysteine concentration in coronary artery disease: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Exp Ther Med, 2014, 7 (5): 1100-1110. DOI: 10.3892/etm.2014.1553.

[33] LI Y P, HUANG T Y, ZHENG Y, et al. Folic Acid Supplementation and the Risk of Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. Am Heart Assoc, 2016, 5 (8): e003768-003786. DOI: 10.1161/JAHA.116.003768.

(收稿日期: 2018-01-12; 修回日期: 2018-04-16)

(本文编辑: 谢武英)