

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002606

老年高血压病患者血清 Hcy 与细胞因子的相关性研究

柳淑琴¹, 刘 勇², 张子渠¹

(1. 成都中医药大学附属医院心内科, 成都 610072; 2. 自贡市第三人民医院心内科, 自贡 643000)

【摘要】目的:研究老年高血压病患者血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)与肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、血浆内皮素(endothelin, ET)、一氧化氮(nitric oxide, NO)的改变及其之间的相关性,从免疫炎症因子、血管内皮因子角度探讨 Hcy 在老年高血压病中的作用机制。**方法:**测定 177 例老年高血压病患者血清 Hcy、TNF- α 、IL-6、ET、NO, 根据血清 Hcy 浓度分为 Q1 组、Q2 组、Q3 组, 用单因素方差分析 3 组间指标参数差异。采用 Pearson 相关性分析 Hcy 与各指标之间的相关性。并用二项 logistic 回归分析血清 Hcy 对 TNF- α 、IL-6、ET、NO 的具体影响。**结果:**①Q2、Q3 组 Hcy、TNF- α 、IL-6、ET 均较 Q1 组明显升高而 NO 明显降低(均 $P < 0.05$); ②Pearson 相关分析显示, Hcy 与 TNF- α 、IL-6、ET 呈正相关($r = 0.676, 0.852, 0.730$), 与 NO 呈负相关($r = -0.637$); ③校正其他影响因素后, logistic 回归分析显示 Hcy 是 TNF- α 、IL-6、ET 升高的危险因素(均 $P < 0.05$), 但是 NO 升高的保护因素($P < 0.05$)。**结论:**老年高血压病患者血清 Hcy 与 TNF- α 、IL-6、ET、NO 具有相关性, 高 Hcy 可能导致免疫炎症损伤、血管内皮功能紊乱, 进而参与老年高血压病的病理过程。

【关键词】老年高血压病; 同型半胱氨酸; 肿瘤坏死因子- α ; 白介素-6; 血浆内皮素; 一氧化氮; 相关性

【中图分类号】R544.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-03-05

Correlation between serum Hcy and cytokines in patients with elderly hypertension

Liu Shuqin¹, Liu Yong², Zhang Ziqu¹

(1. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine;

2. Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Zigong City)

【Abstract】Objective: To investigate the change between serum homocysteine (Hcy) and tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), plasma endothelin (ET) and nitric oxide (NO) in patients with elderly hypertension and their correlation, and to investigate the mechanism of Hcy in the elderly hypertension from the perspective of immune inflammatory factor and vascular endothelial factor. **Methods:** The serum Hcy, TNF- α , IL-6, ET and NO in 177 patients with elderly hypertension were tested, and patients were divided into the group Q1, the group Q2 and the group Q3 according to serum Hcy concentration. One-way ANOVA was used to analyze the difference of parameters among three groups. The correlation between Hcy and TNF- α , IL-6, ET and NO was analyzed by Pearson correlation coefficient. Binary Logistic regression was used to analyze the particular impact of Hcy on TNF- α , IL-6, ET and NO. **Results:** Hcy, TNF- α , IL-6 and ET in the group Q2 and group Q3 were significantly higher than those in the group Q1, while NO was significantly decreased (all $P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that Hcy was positively correlated with TNF- α , IL-6 and ET (r values were 0.676, 0.852 and 0.730 respectively) and was negatively correlated with NO ($r = -0.637$), with statistically significant difference (all $P < 0.05$). After correcting other factors, logistic regression analysis showed that Hcy was a risk factor for elevation of TNF- α , IL-6 and ET (all $P < 0.05$), and was a protective factor for NO elevation ($P < 0.05$). **Conclusion:** Serum Hcy and TNF- α , IL-6, ET and NO in patients with elderly hypertension has correlation. The high Hcy may lead to immune inflammation damage and vascular endothelial dysfunction, and then participate in the pathologic process of elderly hypertension.

【Key words】 elderly hypertension; homocysteine; tumor necrosis factor- α ; interleukin-6; endothelin; nitric oxide; relativity

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是由蛋氨酸代谢产生的一种有害氨基酸^[1]。目前我国原发性高

作者介绍: 柳淑琴, Email: 1803595584@qq.com,

研究方向: 原发性高血压病与心血管疾病的诊治。

通信作者: 刘 勇, Email: Liuyong620710@126.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200708.0908.008.html>

(2020-07-09)

血压(essential hypertension, EH)患者约有 3/4 伴有血清 Hcy 升高^[2]。EH 发生与 Hcy 代谢紊乱密切相关, 高血压合并高 Hcy 具有协同作用, 使心脑血管事件风险增加 11.3 倍^[3], 因此积极控制 Hcy 水平具有重要意义。研究表明, EH 是一种慢性低密度炎症性疾病^[4]。Hcy 损伤血管内皮, 是动脉粥样硬化的独立危

险因素^[5]。新的研究发现,Hcy 氧化应激也参与免疫炎症损伤^[6]。但在高血压病程中,Hcy 和免疫炎症因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、血管内皮因子包括血浆内皮素 (endothelin, ET)、一氧化氮 (nitric oxide, NO) 之间的相互关系、作用机制尚不明确。对于老年人群,高血压合并高 Hcy 对心脑血管系统的损害更大。因此,本研究通过研究老年高血压病患者血清 Hcy 与上述细胞因子的改变及其相关性,从免疫炎症因子、血管内皮因子角度探讨 Hcy 在老年高血压病中的作用机制。

1 材料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 纳入标准 本研究选择 2018 年 3 月至 2019 年 9 月就诊于自贡市第三人民医院心血管内科 60 岁以上的老年高血压病患者 177 例,男性 89 例,女性 88 例,其中 H 型高血压患者 139 例,占 78% (H 型高血压是指原发性高血压患者同时伴有血清 Hcy $>10 \mu\text{mol/L}$ ^[7]。高血压诊断标准参照 2010 年《中国高血压防治指南》^[8],以动态血压 (ambulatory blood pressure monitor, ABPM) 为确诊标准:24 h 全天平均血压 $\geq 130/80 \text{ mmHg}$ 和 (或) 白天平均血压 $\geq 135/85 \text{ mmHg}$ 和 (或) 夜间平均血压 $\geq 120/70 \text{ mmHg}$ 。长期服用降压药物,动态血压正常患者也可纳入。所有受试者均遵循自愿原则,通过医院伦理委员会批准,签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 ①继发性高血压;②近 3 个月服用叶酸、维生素 B₆/维生素 B₁₂、抗癫痫药、抗结核药等影响 Hcy 代谢的药物;③体质指数 (body mass index, BMI) $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ 的肥胖者;④合并高脂血症者及服用他汀类药物、服用非甾体类抗炎药物者;⑤合并呼吸、免疫、内分泌、肿瘤系统等影响免疫学指标的疾病;⑥严重心、肺、肝、肾等脏器功能不全者;⑦合并精神疾病;⑧近期有手术、外伤、感染、应激等;⑨有过敏性疾病及过敏体质者。

1.2 方法

1.2.1 一般临床资料采集 详细询问患者高血压病史,服药病史,吸烟、饮酒史及其他疾病病史。记录体质量、身高,计算 BMI。检测血脂、空腹血糖等。

1.2.2 动态血压测量 采用德国 Mobile-Graphy 全自动 24 h ABPM 监测仪,以示波法于左上臂测量血压,监测时日常生活不变,每次测压时左上肢保持相对静止。仪器自动测压时间,白天:8:00-22:00,间隔 15 min 测量 1 次;夜间:22:00-次日 8:00,间隔 30 min 测量 1 次,全天所测完整读数为 78 次,若发现无效伪差数据或空白数据超过总次数 20% 以上,则该资料作废,次日重新测量。

1.2.3 实验室指标测定 所有对象均在空腹 8 h 后次日清晨采集肘正中静脉血,采用 TBA-120FR 全自动生化检测仪测定血糖、甘油三酯、胆固醇。TNF- α 、IL-6、ET、NO 检测方

法:采集空腹静脉血样 5 mL 于抗凝管中,离心机分离血清,4 000 r/min 离心 10 min,存放在温度为 -70°C 的冰箱中,用酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 进行检测。试剂盒由 Abcam 生物公司提供。操作过程严格按照说明书执行。

1.2.4 分组方法 根据血清 Hcy 浓度,分为 Q1~Q3 组,Q1 组: $5 \mu\text{mol/L} \leq \text{Hcy} < 15 \mu\text{mol/L}$;Q2 组: $15 \mu\text{mol/L} \leq \text{Hcy} < 20 \mu\text{mol/L}$;Q3 组: $20 \mu\text{mol/L} \leq \text{Hcy} < 25 \mu\text{mol/L}$ 。分析不同水平 Hcy 患者细胞因子指标有无差异。

1.2.5 细胞因子指标正常参考值范围 IL-6 $\leq 5.90 \text{ pg/mL}$;TNF- $\alpha \leq 8.10 \text{ pg/mL}$;ET=37.91~68.37 pg/mL;NO=30~50 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,满足正态性及方差齐性,3 组间比较采用单因素方差分析。计数资料用率、构成比表示,组间比较采用卡方检验。2 个连续型变量相关性分析采用 Pearson 相关分析。以各项细胞因子有无升高为因变量,采用二分类 logistic 回归分析影响老年高血压病患者血清各项细胞因子升高的相关因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 各组间患者一般资料及细胞因子比较

3 组间性别、年龄、病程、吸烟史、饮酒史、服用药物史、BMI、血脂、血糖、ABPM 资料差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。3 组间 TNF- α 、IL-6、ET、NO 差异有统计学意义 (均 $P<0.05$)。与 Q1 组相比较,Q2、Q3 组 TNF- α 、IL-6、ET 明显升高 (Q1 组 $<$ Q2 组 $<$ Q3 组) ($P<0.05$),NO 明显降低,Q1 组 $>$ Q2 组 $>$ Q3 组 ($P<0.05$) (表 1)。

2.2 血清 Hcy 与各项细胞因子的相关性分析

Pearson 相关性分析显示,血清 Hcy 与 TNF- α 、IL-6、ET 呈正相关 ($r=0.676, 0.852, 0.730$; 均 $P<0.05$);与 NO 呈负相关 ($r=-0.637, P<0.05$) (表 2)。

2.3 影响血清各项细胞因子升高的二项 logistic 回归分析

将血清 TNF- α 、IL-6、ET、NO 是否升高作为因变量,血清 Hcy 作为连续型变量赋值,分别进行二项 logistic 回归分析,显示校正性别、年龄、病程、血脂、血糖、BMI、ABPM 用药情况等后,Hcy 与 TNF- α 、IL-6、ET、NO 升高独立相关,是老年高血压病患者血清 TNF- α ($OR=1.235, 95\%CI=1.093\sim 1.692$)、IL-6 ($OR=1.731, 95\%CI=1.531\sim 2.432$)、ET ($OR=1.537, 95\%CI=1.216\sim 2.182$) 升高的危险因素 (均 $P<0.05$),NO ($OR=0.016, 95\%CI=0.013\sim 0.068$) 升高的保护因素 (均 $P<0.05$) (表 3)。

3 讨论

高 Hcy 是高血压病的一个危险因素,具体机制还不清楚。除了与目前已知的通过损伤血管内皮、促进血小板黏附聚集和血管平滑肌增生,进而促进动脉粥样硬化^[9]、影响血压有关外,新的研究发

表 1 3 组不同水平 Hcy 患者一般资料及细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s, n, \%$)

项目	Q1组	Q2组	Q3组	χ^2/F 值	P 值
Hcy/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	5≤Hcy < 15	15≤Hcy < 20	20≤Hcy < 25	—	—
例数	57	64	56	4.320	0.465
性别(男/女)	22/35	25/39	22/34	5.571	0.234
年龄/岁	73.21 ± 4.06	72.39 ± 4.23	73.42 ± 4.01	0.219	0.721
病程/年	10.52 ± 5.58	11.28 ± 6.12	10.35 ± 5.43	1.532	0.530
吸烟史	12	14	13	1.523	0.380
饮酒史	10	11	9	1.430	0.635
服用降压药物	42	46	43	1.561	0.342
BMI/ $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$	23.51 ± 1.82	23.72 ± 1.63	23.42 ± 1.53	1.425	0.564
TG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	1.57 ± 0.41	1.53 ± 0.38	1.52 ± 0.51	0.327	0.672
TC/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	4.32 ± 1.21	4.51 ± 0.98	4.43 ± 0.89	0.872	0.531
FPG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	4.52 ± 0.41	4.67 ± 0.43	4.62 ± 0.35	0.371	0.725
24 h 平均 SBP/mmHg	145.00 ± 8.22	147.00 ± 7.25	147.00 ± 7.92	1.473	0.751
24 h 平均 DBP/mmHg	82.00 ± 5.31	83.00 ± 6.02	85.00 ± 5.90	1.152	0.321
TNF- α /pg·mL ⁻¹	8.72 ± 2.42 ^b	11.89 ± 2.21 ^{ab}	14.35 ± 3.92 ^a	4.316	0.021
IL-6/pg·mL ⁻¹	5.17 ± 2.15 ^b	7.96 ± 3.208 ^{ab}	10.35 ± 3.30 ^a	2.320	0.025
ET/pg·mL ⁻¹	58.82 ± 4.12 ^b	63.31 ± 4.01 ^{ab}	69.42 ± 4.96 ^a	4.321	0.003
NO/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	27.41 ± 3.31 ^b	24.52 ± 3.19 ^{ab}	19.37 ± 3.95 ^a	3.579	0.012

注:TC,胆固醇;TG,甘油三酯;FPG,空腹血糖;24 h 平均 SBP;24 h 动态血压平均收缩压;24 h 平均 DBP;24 h 动态血压平均舒张压;采用卡方检验比较性别构成比,余指标均采用单因素方差分析;a:与 Q1 组相比, $P < 0.05$;b:与 Q3 相比, $P < 0.05$

表 2 血清 Hcy 与各项细胞因子的相关性分析

自变量	r 值	P 值
TNF- α /pg·mL ⁻¹	0.676	0.002
IL-6/pg·mL ⁻¹	0.852	0.001
ET/pg·mL ⁻¹	0.730	0.005
NO/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	-0.637	0.002

表 3 影响血清各项细胞因子升高的二项 logistic 回归分析

常量	因变量	β	OR	Exp(B) 95%CI		P
				下限	上限	
Hcy/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	TNF- α	0.099	1.235	1.093	1.692	0.002
	IL-6	0.402	1.731	1.531	2.432	0.013
	ET	0.033	1.537	1.216	2.182	0.017
	NO	-0.020	0.016	0.013	0.068	0.039

现 Hcy 在高血压病的炎症反应事件中发挥重要调节作用^[5],但 Hcy 与具体的血管内皮因子、免疫炎症因子之间的关系尚未完全明确。TNF- α 、IL-6 是单核巨噬细胞分泌的免疫炎症预测因子^[10],ET、NO 是反映血管内皮功能的血管舒缩因子^[11]。本研究中,78%的老年高血压病患者伴有血清 Hcy 升高,根据血清 Hcy 浓度对老年高血压病患者分亚组,发现高浓度 Hcy 组,血清 IL-6、TNF- α 、ET 也越高,而 NO 越低。进一步相关性分析显示,血清 Hcy 与 IL-6、TNF- α 、ET 浓度呈正相关,与 NO 呈负相关,可见上述细胞因子与 Hcy 在老年高血压病病程中有一定作用及联系,值得进一步探讨具体机制。

诸多研究表明,血清 Hcy 与免疫炎症因子 IL-6、

TNF- α 具有相关性^[12-13]。也有研究证实血清 Hcy 升高可以促进 IL-6、TNF- α 等炎症因子释放,诱导机体免疫炎症反应^[14],与本研究发现 Hcy 是引起 IL-6、TNF- α 升高的危险因素这一结果具有一致性。Hcy 对 IL-6、TNF- α 的影响与核转录因子- κ B(nuclear transcription factor- κ B,NF- κ B)有关,是调控机体免疫炎症反应的关键因子,高 Hcy 激活 NF- κ B,从而引起组织细胞 IL-6、TNF- α 高表达。具体有以下 3 种激活途径:①高 Hcy 氧化应激产生大量活性氧自由基(reactive oxygen species,ROS),是激活 NF- κ B 的第二信使,使暴露于 Hcy 的巨噬细胞分泌 IL-6、TNF- α 增加。②直接作用于血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells,VSMCs),增加 VSMCs 表面 NF- κ B 活性,上调炎症因子的表达^[15]。③诱导高密度胆固醇转录因子 miR-33 活化,激活 NF- κ B 通路,使泡沫细胞表面 TNF- α 、IL-6 表达增多^[16]。本研究中,随着 Hcy 水平升高,Q2 组、Q3 组免疫炎症因子 TNF- α 、IL-6 较 Q1 组显著升高,并且 3 组间 ABPM 等基线资料无差异,排除了血压等指标对炎症因子的影响。结合回归分析结果,更加证实 TNF- α 、IL-6 升高与 Hcy 有关。因此,老年高血压病患者可能存在高 Hcy 所致免疫炎症损伤。

本研究发现,老年高血压病患者血清 Hcy 与血管内皮因子 ET 呈正相关,与 NO 呈负相关。进一步回归分析确定 Hcy 是影响血清 ET 升高的危险因素,是 NO 升高的保护因素。既往研究也更多地支持

高 Hcy 引起 ET 升高、NO 下降,进而影响血管功能和血压^[17]。Hcy 对 ET 的影响主要与 ETB(B 型)受体有关。高 Hcy 抑制 VSMCs 自我吞噬,减少 VSMCs 凋亡,通过 AMPK/mTOR 信号通路上调 VSMCs 表面 ETB 受体表达^[18]。ET 随着受体数量的增加而增加。NF- κ B 在 ET 系统的调控中也有作用,通过 NF- κ B 途径诱导阻力动脉血管 ETB 表达增强。然而,NF- κ B 在 Hcy 诱导的血管平滑肌 ETB 受体上调中的作用有待证实^[19]。NO 是重要的血管舒张因子,由内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)合成。轻度 Hcy 升高会刺激 VSMCs 释放 NO,高浓度 Hcy 会抑制 eNOS^[20]。高 Hcy 长期作用于血管内皮,氧化应激和 ROS 加速了甲硫氨酸循环,DNA 甲基转移酶活性增加,使 eNOS 基因启动子区序列高甲基化修饰,eNOS mRNA 表达减少,NO 生成不足^[21]。高 Hcy 降低 NO 生物利用度,由于性质不稳定,过多的 Hcy 容易被氧化为同型胱氨酸,产生超氧阴离子,与 NO 反应生成过氧化亚硝基阴离子,发挥扩血管等生物活性之前就被消耗,从而使 NO 相对不足^[22-23]。上述理论依据支持本研究结果,即老年高血压病患者可能存在高 Hcy 所致 ET 升高,NO 降低,血管内皮功能紊乱。

综上所述,老年高血压病患者血清 Hcy 与免疫炎症因子 TNF- α 、IL-6 具有相关性,也与血管内皮因子 ET、NO 具有相关性,高 Hcy 可能引起免疫炎症损伤、血管内皮功能紊乱,进而参与老年高血压病理过程。但本研究为单中心研究,存在样本量偏少、随访时间过短及纳入免疫因子不全等问题,期待更大样本、多因子、多中心临床研究进一步评定。

参 考 文 献

- [1] David F, Arnaud C, Fred P. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease; should we (still) worry about it? [J]. *Swiss Med Wkly*, 2006, 136(47-48): 745-756.
- [2] 胡大一, 徐希平. 有效控制“H 型”高血压——预防卒中的新思路[J]. *中华内科杂志*, 2008, 47(12): 976-977.
- [3] Amytis T, Daniela M, Bruce O. Pronounced association of elevated serum homocysteine with stroke in subgroups of individuals: a nationwide study[J]. *J Neurol Sci*, 2010, 298(1): 153-157.
- [4] Niskanen L, Laaksonen DE, Nyyssonen K, et al. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension[J]. *Hypertension*, 2004, 44(6): 859-865.
- [5] Wu Y, Huang T, Hu Y, et al. Hyperhomocysteinemia is an independent risk factor in young patients with coronary artery disease in southern China[J]. *Herz*, 2013, 38(7): 779-784.
- [6] Zanin RF, Bergamin LS, Morrone FB, et al. Pathological concen-

- trations of homocysteine increases IL-1 β production in macrophages in a P2X7, NF- κ B, and ERK-dependent manner[J]. *Purinergic Signal*, 2015, 11(4): 463-470.
- [7] 李建平, 卢新政, 霍 勇, 等. H 型高血压诊断与治疗专家共识[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2016, 8(5): 23-28.
- [8] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(7): 579-616.
- [9] Scherer EB, Cunha AA, Kolling J, et al. Development of an animal model for chronic mild hyperhomocysteinemia and its response to oxidative damage[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2011, 29(7): 693-699.
- [10] Anderson TJ, Phillips SA. Assessment and prognosis of peripheral artery measures of vascular function[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2015, 57(5): 497-509.
- [11] Saini V, Bhatnagar MK, Bhattacharjee J. Association of endothelial dysfunction with endothelin, nitric oxide and eNOS Glu298Asp gene polymorphism in coronary artery disease[J]. *Dis Markers*, 2011, 31(4): 215-222.
- [12] Kommer TN, Dik MG, Comijs HC, et al. Homocysteine and inflammation: predictors of cognitive decline in older persons? [J]. *Neurobiol Aging*, 2008, 31(10): 1700-1709.
- [13] Bogdanski P, Pupek-Musialik D, Dytfeld J, et al. Plasma homocysteine is a determinant of tissue necrosis factor- α in hypertensive patients[J]. *Biomed Pharmacother*, 2007, 62(6): s360-s365.
- [14] Poddar R, Sivasubramanian N, DiBello PM, et al. Homocysteine induces expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human aortic endothelial cells: implications for vascular disease[J]. *Circulation*, 2001, 103(22): 2717-2723.
- [15] Li Z, Min J, Xiao S, et al. Homocysteine stimulates nuclear factor B activity and interleukin-6 expression in rat vascular smooth muscle cells[J]. *Cell Biol Int*, 2006, 30(7): 592-597.
- [16] 代 佩, 高 奋, 高宏伟, 等. 同型半胱氨酸通过诱导 miR-33 激活 NF- κ B 途径上调 RAW264.7 源性泡沫细胞 TNF- α 、IL-6 的表达[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(12): 1239-1244.
- [17] 李 静, 张立君. 老年收缩期高血压患者血浆同型半胱氨酸、NO、ET-1 的变化及意义[J]. *山东医药*, 2011, 51(33): 55-56.
- [18] Chen YL, Zhang HM, Liu HH, et al. Homocysteine up-regulates ETB receptors via suppression of autophagy in vascular smooth muscle cells[J]. *Microvasc Res*, 2018, 119: 13-21.
- [19] Chen TL, Zhang HM, Liu EQ, et al. Homocysteine regulates endothelin type B receptors in vascular smooth muscle cells[J]. *Vasc Pharmacol*, 2016, 87: 100-109.
- [20] Broekaert A, Godfriend T. A comparison of the inhibitory effect of cinarizine and papaverine on the noradrenaline and calcium-evoked contraction of isolated rabbit aorta and mesenteric arteries[J]. *Eur J Pharmacology*, 1979, 53(3): 281-288.
- [21] 姜怡邓, 孙炜炜, 马胜超, 等. 内皮型一氧化氮合酶基因启动子区 DNA 甲基化调控同型半胱氨酸致内皮细胞损伤的机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(2): 115-119.
- [22] Onody A, Csonka C, Giricz Z, et al. Hyperlipidemia induced by a cholesterol-rich diet leads to enhanced peroxynitrite formation in rat hearts[J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 58(3): 663-670.
- [23] 张瑞芬, 凌文华, 马 静, 等. 慢性轻度高同型半胱氨酸血症对大鼠 NO 影响[J]. *中国公共卫生*, 2005, 21(12): 1466-1467.

(责任编辑: 冉明会)