

· 临床研究 ·

同型半胱氨酸与冠状动脉钙化的相关性

朱林¹, 章衍达², 陈明月¹, 周海波¹, 洪梅^{1*}

(¹ 南京医科大学第二附属医院心血管内科, 南京 210011; ² 南京市浦口医院心血管内科, 南京 211800)

【摘要】 目的 探讨血浆同型半胱氨酸与冠状动脉钙化的关系。**方法** 329例接受冠状动脉CT血管成像检查的患者, 根据冠状动脉CT血管成像结果及病变程度计算冠状动脉钙化积分并分组, 测定同型半胱氨酸, 分析同型半胱氨酸和冠状动脉钙化的关系。采用SPSS 23.0统计软件进行统计学分析, 根据数据类型, 分别采用 t 检验、方差分析、LSD检验、 χ^2 检验对数据进行分析。**结果** 冠状动脉钙化组的同型半胱氨酸水平高于无钙化组($P<0.05$)。钙化组单支($n=53$)、双支($n=63$)及多支冠状动脉病变支数患者($n=58$)同型半胱氨酸水平分别为(13.26 ± 4.93)、(13.56 ± 4.50)、(14.49 ± 4.16) $\mu\text{mol/L}$, 各组相比, 差异无统计学意义($F=1.915$, $P=0.151$)。不同冠状动脉钙化积分患者的同型半胱氨酸水平随冠状动脉钙化积分增加而升高, 1~99分组、100~399分组、 ≥ 400 分组分别为(12.94 ± 4.64)、(14.29 ± 4.50)、(14.29 ± 4.50) $\mu\text{mol/L}$, 差异有统计学意义($F=3.581$, $P=0.030$)。冠状动脉钙化的发生与同型半胱氨酸有相关性($r=0.230$, 95%CI 0.150~0.349; $P<0.001$)。**结论** 同型半胱氨酸水平与冠状动脉钙化发生及冠状动脉钙化程度有关, 提示血浆同型半胱氨酸水平可能是冠状动脉钙化的生物标志物。

【关键词】 同型半胱氨酸; 冠状动脉钙化; 冠状动脉钙化积分

【中图分类号】 R541.4

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.02.024

Correlation between homocysteine and coronary artery calcification

ZHU Lin¹, ZHANG Yan-Da², CHEN Ming-Yue¹, ZHOU Hai-Bo¹, HONG Mei^{1*}

(¹Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China; ²Department of Cardiology, Nanjing Pukou Hospital, Nanjing 211800, China)

【Abstract】 Objective To analyze the correlation between plasma homocysteine and coronary artery calcification. **Methods** A total of 329 patients undergoing coronary CT angiography were enrolled and grouped according to the coronary artery calcification score and the severity of coronary artery disease. The plasma homocysteine was measured, and an analysis was made of the correlation between homocysteine and coronary artery calcification. SPSS statistics 23.0 was used for statistical analysis, and depending on the type, data were analyzed using t test, analysis of variance, LSD test and χ^2 test. **Results** The concentration of homocysteine was higher in the calcification group than in the non-calcification group ($P<0.05$). In the calcification group, the homocysteine levels were (13.26 ± 4.93) $\mu\text{mol/L}$ in those with single lesion ($n=53$), (13.56 ± 4.50) $\mu\text{mol/L}$ in those with double lesions ($n=63$), and (14.49 ± 4.16) $\mu\text{mol/L}$ in those with multiple lesions ($n=58$), the difference being not statistically significant ($F=1.915$, $P=0.151$). Homocysteine concentrations increased with the increasing coronary artery calcification scores: (12.94 ± 4.64) $\mu\text{mol/L}$ in 1~99 group, (14.29 ± 4.50) $\mu\text{mol/L}$ in 100~399 group, (14.29 ± 4.50) $\mu\text{mol/L}$ in ≥ 400 group, the difference being statistically significant ($F=3.581$, $P=0.030$). The occurrence of coronary artery calcification was associated with the plasma homocysteine concentration ($r=0.230$, 95%CI 0.150~0.349, $P<0.001$). **Conclusion** Plasma homocysteine is related to the occurrence and severity of coronary artery calcification, suggesting that plasma homocysteine concentration may serve as a biomarker for coronary artery calcification.

【Key words】 homocysteine; coronary artery calcification; coronary artery calcification score

This work was supported by General Program of Health and Family Planning Commission of Jiangsu Province (H201611).

Corresponding author: HONG Mei, E-mail: meihong@njmu.edu.cn

收稿日期: 2019-07-01; 接受日期: 2019-09-06

基金项目: 江苏省卫生和计划生育委员会面上项目(H201611)

通信作者: 洪梅, E-mail: meihong@njmu.edu.cn

冠状动脉粥样硬化性心脏病是危害人类健康的常见病之一。近年来,我国冠状动脉粥样硬化性心脏病的发病率及患病率逐年升高且严重影响患者生活质量。冠状动脉钙化与脂质氧化引起的炎症以及无机磷酸盐、钙盐在冠状动脉的异位沉积有关,是冠状动脉粥样硬化的典型病理改变之一,亦是粥样斑块负荷程度的标志^[1]。而研究发现同型半胱氨酸是动脉粥样硬化的独立危险因素,可能通过诱导内皮功能障碍和血管平滑肌细胞增殖,在氧化应激及炎症反应刺激下,血管平滑肌细胞向成骨细胞分化,导致冠状动脉钙化,参与动脉粥样硬化的病理生理发展过程^[2,3]。目前关于同型半胱氨酸和冠状动脉钙化关系的研究较少,本研究旨在探讨同型半胱氨酸与冠状动脉钙化的相关性,以期对冠状动脉钙化的临床防治提供新思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象

研究对象为2018年11月至2019年5月期间就诊于南京医科大学第二附属医院心内科、临床诊断为稳定性冠状动脉疾病并行冠状动脉CT血管成像检查的患者,共329例。排除标准:严重肝肾功能不全等冠状动脉CT血管成像检查的禁忌证患者;急性冠脉综合征患者;冠状动脉内支架置入术患者;冠状动脉旁路移植术患者;近期有服用维生素B12及叶酸患者。

本研究经患者及其家属知情同意,并得到医院伦理委员会批准。

1.2 方法

患者入院后完整采集病史,收集患者性别、年龄、身高、体质量、高血压病史、脑梗死病史、糖尿病史等临床资料。所有患者入院次日清晨(空腹时间>8h)采集静脉血测定同型半胱氨酸、肝功能、肾功能、血脂、血细胞计数等指标。

所有入选患者进行冠状动脉CT血管成像检查,根据Agatston积分原理对病变血管的钙化区域进行冠状动脉钙化积分,根据病变的CT值进行赋分,130~199 HU为1分,200~299 HU为2分,300~399 HU为3分,≥400 HU为4分,然后乘以钙化面积(以mm²计),最后将所有截面中各个冠状动脉的评分相加,得到总钙化评分^[4]。根据冠状动脉有无钙化分为钙化组和非钙化组;钙化组根据冠状动脉钙化积分分为冠状动脉钙化积分1~99分组、100~399分组和≥400分组;根据累及血管支数分为:单支、双支及多支病变,其中,无论前降支、回旋支有无病

变,左主干病变者均归为双支病变;如果同时合并右冠状动脉病变则划分为多支病变。

1.3 统计学处理

采用SPSS 23.0统计软件进行统计学分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2组组间比较采用 t 检验;多组组间比较采用方差分析,两两比较采用LSD检验;计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者基线资料比较

冠状动脉钙化组的同型半胱氨酸水平高于无钙化组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组的其他各项指标相比,差异无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

2.2 钙化组不同冠状动脉病变支数患者同型半胱氨酸水平比较

钙化组单支($n = 53$)、双支($n = 63$)及多支冠状动脉病变支数患者($n = 58$)同型半胱氨酸水平分别为(13.26 ± 4.93), (13.56 ± 4.50), (14.49 ± 4.16) $\mu\text{mol/L}$,各组相比,差异无统计学意义($F = 1.915$, $P = 0.151$)。

2.3 钙化组不同冠状动脉钙化积分患者同型半胱氨酸水平的比较

钙化组不同冠状动脉钙化积分患者同型半胱氨酸水平相比,差异有统计学意义($F = 3.581$, $P = 0.030$)。冠状动脉钙化积分≥400分组($n = 40$, (14.29 ± 4.50) $\mu\text{mol/L}$)同型半胱氨酸水平明显高于冠状动脉钙化积分1~99分组($n = 89$, (12.94 ± 4.64) $\mu\text{mol/L}$; $P < 0.05$],冠状动脉钙化积分100~399分组同型半胱氨酸水平($n = 45$, (14.29 ± 4.50) $\mu\text{mol/L}$)与冠状动脉钙化积分1~99分组和冠状动脉钙化积分≥400分组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 冠状动脉钙化积分与同型半胱氨酸的相关性分析

相关分析显示,冠状动脉钙化积分与同型半胱氨酸具有正相关性($r = 0.230$, 95%CI 0.150~0.349, $P < 0.001$;图1)。

3 讨论

冠状动脉粥样硬化性心脏病的严重程度与冠状动脉狭窄程度有关,亦与冠状动脉钙化的存在和严重程度有关。冠状动脉钙化是动脉粥样硬化的典型病理改变之一,由血管平滑肌细胞向成骨细胞分化引起,造成血管内膜钙化^[5]。目前临床上常用的冠状动脉钙化检测方法包括冠状动脉CT血管成像、冠

表 1 2组患者基线资料比较
Table 1 Comparison of baseline data between two groups

Item	Non-CAC group (n=155)	CAC group (n=174)	t/ χ^2	P value
Male[n(%)]	75(48. 39)	93(53. 44)	0. 840	0. 359
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	61. 31 $\pm$ 12. 49	62. 37 $\pm$ 11. 77	0. 632	0. 427
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	25. 38 $\pm$ 3. 31	25. 88 $\pm$ 3. 17	1. 980	0. 160
Comorbidity[n(%)]				
Hypertension	108(69. 68)	135(77. 59)	2. 656	0. 103
Cerebral infarction	55(35. 48)	74(42. 53)	1. 707	0. 191
Diabetes	33(21. 29)	46(26. 44)	1. 190	0. 750
Medication use[n(%)]				
Antiplatelet agents	119(76. 77)	146(83. 91)	2. 663	0. 103
Lipid-lowering drugs	79(50. 97)	98(56. 32)	0. 945	0. 331
Homocysteine(μ mol/L, $\bar{x}\pm s$)	11. 08 $\pm$ 3. 35	13. 78 $\pm$ 4. 53	37. 045	0. 001
D-dimer(μ g/L, $\bar{x}\pm s$)	0. 68 $\pm$ 0. 48	0. 75 $\pm$ 0. 39	2. 639	0. 105
UA(μ mol/L, $\bar{x}\pm s$)	314. 68 $\pm$ 88. 50	327. 07 $\pm$ 87. 70	1. 611	0. 205
Triglycerides(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4. 44 $\pm$ 1. 08	4. 34 $\pm$ 1. 23	0. 631	0. 428
TC(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1. 65 $\pm$ 0. 95	1. 81 $\pm$ 1. 25	1. 589	0. 208
HDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1. 29 $\pm$ 0. 41	1. 22 $\pm$ 0. 36	2. 445	0. 119
LDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2. 88 $\pm$ 0. 92	2. 78 $\pm$ 1. 10	0. 905	0. 342
Apo A1(g/L, $\bar{x}\pm s$)	1. 37 $\pm$ 0. 27	1. 35 $\pm$ 0. 33	0. 402	0. 527
Apo B(g/L, $\bar{x}\pm s$)	1. 01 $\pm$ 0. 29	0. 99 $\pm$ 0. 32	0. 267	0. 606
Lp(a) (mg/L, $\bar{x}\pm s$)	172. 62 $\pm$ 265. 76	202. 60 $\pm$ 300. 75	0. 873	0. 351
WBC($\times 10^9$ /L, $\bar{x}\pm s$)	6. 05 $\pm$ 1. 69	6. 23 $\pm$ 1. 95	0. 785	0. 376
Neutrophil($\times 10^9$ /L, $\bar{x}\pm s$)	3. 76 $\pm$ 1. 42	3. 89 $\pm$ 1. 75	0. 539	0. 463
Lymphocyte($\times 10^9$ /L, $\bar{x}\pm s$)	1. 80 $\pm$ 0. 65	1. 81 $\pm$ 0. 54	0. 032	0. 858
Platelet($\times 10^9$ /L, $\bar{x}\pm s$)	211. 07 $\pm$ 56. 33	199. 90 $\pm$ 62. 02	2. 900	0. 090

BMI: body mass index; UA: uric acid; TC: total cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; Apo A1: apolipoprotein A1; Apo B: apolipoprotein B; Lp(a): lipoprotein a; WBC: white blood cell; CAC: coronary artery calcification.

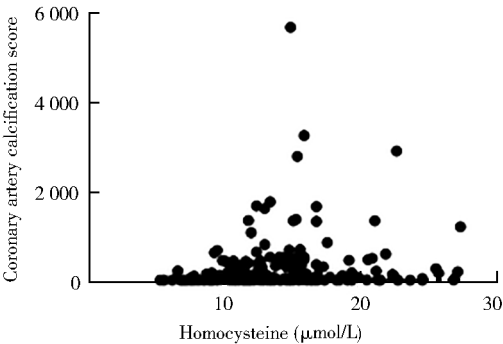


图 1 同型半胱氨酸与冠状动脉钙化积分的相关性
Figure 1 Correlation of homocysteine with CACS
CACS: coronary artery calcification score.

状动脉造影、血管内超声及冠状动脉光学相干断层成像。近年来,冠状动脉 CT 血管成像已成为一项准确可靠的非侵入性检查方法,可评价冠状动脉狭窄程度及斑块的性质^[6]。研究显示,冠状动脉钙化程度与管腔狭窄程度存在相关性,可独立预测心血管疾病的发病率和死亡率^[4]。冠状动脉钙化积分是使用计算机断层扫描评估冠状动脉钙化的一种无创定量方法,并确立了冠状动脉钙化与冠状动脉粥样硬

化斑块负荷的关系,是冠状动脉粥样硬化斑块负荷的标志物和未来心肌梗死及死亡率的独立预测因子,被广泛应用于临床,具有良好的临床应用前景^[4,7]。

同型半胱氨酸是一种含硫基氨基酸,是甲硫氨酸和半胱氨酸代谢的中间产物,在体内主要通过再甲基化途径和转硫化途径代谢,遗传、药物、疾病、性别、生活习惯等是影响其代谢的主要因素^[8]。近来研究表明,同型半胱氨酸升高是动脉粥样硬化的独立危险因素,与冠状动脉粥样硬化性心脏病的严重程度及预后相关^[2,8,9]。Sun 等^[10]对 659 例无临床症状患者的同型半胱氨酸及冠状动脉 CT 血管成像结果相关性分析,提示同型半胱氨酸与冠状动脉 CT 血管成像检测到的冠状动脉狭窄严重程度和钙化斑块负荷独立相关;同型半胱氨酸可为没有临床症状的患者提供有关冠状动脉粥样硬化性心脏病的其他信息。多项研究证实,基因、年龄、性别、高血压、高血糖、高血脂、肾脏疾病等多种因素影响冠状动脉钙化的形成^[11-13]。同型半胱氨酸作为一种细胞损伤因子,虽然在心脑血管领域被广泛研究,但

关于同型半胱氨酸和冠状动脉钙化关系的研究较少。本研究以临床疑诊稳定性冠状动脉疾病 329 例患者为研究对象,利用冠状动脉 CT 血管成像检查计算冠状动脉钙化积分,探讨同型半胱氨酸与冠状动脉钙化的关系,结果发现冠状动脉钙化组同型半胱氨酸水平高于非钙化组,差异有统计学意义,提示同型半胱氨酸对冠状动脉钙化有一定的影响。对钙化组病变血管支数分析发现,随着冠状动脉病变支数的增加,同型半胱氨酸水平逐步增高,但差异无统计学意义,可能与样本量较小,选择偏倚有关。本研究引入冠状动脉钙化积分并以其代表冠状动脉钙化严重程度,结果提示钙化组患者同型半胱氨酸水平随着冠状动脉钙化积分的增加而升高,差异具有统计学意义,与 Kim 等^[14] 研究结果一致,提示同型半胱氨酸水平在一定程度上可反映冠状动脉病变钙化的程度,可能成为冠状动脉钙化形成的生物标志物之一。

高血压、高脂血症、吸烟和糖尿病是具有普适性的心脑血管病的独立危险因素。本研究结果显示,冠状动脉粥样硬化性心脏病的传统危险因素甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇等在 2 组中无显著性差异,与通常对心血管风险评估的结果不相符,可能与纳入研究的特定人群有关。本研究纳入的是临床疑诊稳定性冠状动脉疾病患者,冠状动脉无钙化组并非以健康人群为对照,其中包括 69.68% 的高血压患者、35.48% 的脑梗死患者以及 21.29% 的糖尿病患者;并且患者有使用抗血小板聚集和他汀类药物史,而这两类药物可通过减少血小板激活和聚集、减少与低密度脂蛋白胆固醇降低相关的动脉粥样硬化炎症反应来限制血管钙化的进展。冠状动脉钙化组和无钙化组在既往疾病史和用药史上并无显著差异,2 组基线特征存在可比性。

研究显示,冠状动脉钙化的危险因素包括性别、年龄、吸烟、脂代谢紊乱、糖尿病、高血压、炎症标志物增加等^[11-13,15]。同型半胱氨酸作为一个新发现的氧化应激血管损伤因子,其诱导冠状动脉钙化的机制可能是:同型半胱氨酸的细胞毒性能够促进炎症因子的表达,通过氧化应激反应和炎症反应,产生大量过氧化氢和自由基,并抑制细胞外超氧化物歧化酶的表达,造成脂质过氧化、蛋白质结构功能改变,导致血管内皮细胞损伤。高浓度同型半胱氨酸使内皮性一氧化氮合酶和抗磷酸化内皮性一氧化氮合酶抗体表达降低,一氧化氮生成减少,使内皮依赖性血管舒张反应降低,造成舒血管功能降低甚至消失,加速冠状动脉钙化的病变进程;同时高浓度同型半胱

氨酸可引起内质网应激,并启动内质网相关性死亡途径,参与内皮细胞凋亡过程,引起血管内皮功能障碍。高浓度的同型半胱氨酸通过增强磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路的关键蛋白和分子的表达、影响骨桥蛋白、心肌肌凝蛋白多肽和钙调蛋白的活性、降低线粒体 ATP 合成酶活性、诱导血管平滑肌细胞分泌基质金属蛋白酶-2,影响细胞内外基质动态平衡等诱导血管平滑肌细胞迁移和增殖并导致钙摄取及钙沉积显著增加,增强碱性磷酸酶活性,诱导冠状动脉钙化。高同型半胱氨酸导致血脂代谢紊乱,形成同型半胱氨酸内酯等有害代谢产物,降低高密度脂蛋白水平,氧化修饰低密度脂蛋白,氧化型低密度脂蛋白堆积于泡沫细胞内,沉积于动脉壁,加速粥样硬化斑块钙化;同时通过激活单核细胞,诱导白细胞介素 1 β 、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 、单核细胞趋化蛋白 1 等炎症因子的表达,进一步诱发炎症反应,进而参与冠状动脉钙化的发生发展^[2,16-21]。

综上所述,同型半胱氨酸水平与冠状动脉钙化发生及冠状动脉钙化的程度显著相关,提示血浆同型半胱氨酸水平可能是冠状动脉钙化的生物标志物。临床上可通过对同型半胱氨酸实施监测,为冠状动脉钙化的临床防治提供新思路。但本研究由于样本量较小,且并非以健康人群为对照,各项参数间的差异可能被低估,尚需更大样本的检测指标,以更好地为临床应用服务。

【参考文献】

- [1] Nakahara T, Dweck MR, Narula N, *et al.* Coronary artery calcification: from mechanism to molecular imaging[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2017, 10(5): 582-593. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.03.005
- [2] McCully KS. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2015, 8(2): 211-219. DOI: 10.1586/17512433.2015.1010516.
- [3] Wu W, Guan Y, Xu K, *et al.* Plasma homocysteine levels predict the risk of acute cerebral infarction in patients with carotid artery lesions[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(4): 2510-2517. DOI: 10.1007/s12035-015-9226-y.
- [4] Liew G, Chow C, Van PN, *et al.* Cardiac society of Australia and New Zealand position statement: coronary artery calcium scoring[J]. Heart Lung Circ, 2017, 26(12): 1239-1251. DOI: 10.1016/j.hlc.2017.05.130.
- [5] G  n  reux P, Madhavan MV, Mintz GS, *et al.* Ischemic outcomes after coronary intervention of calcified vessels in acute coronary syndromes. Pooled analysis from the HORIZONS-AMI and ACUITY trials[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(18): 1845-1854. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.034.

- [6] Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, *et al.* Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data[J]. *Lancet*, 2018, 392(10151): 929-939. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31114-0.
- [7] Uddin SMI, Mirbolouk M, Kianoush S, *et al.* Role of coronary artery calcium for stratifying cardiovascular risk in adults with hypertension[J]. *Hypertension*, 2019, 73(5): 983-989. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12266.
- [8] Zaric BL, Obradovic M, Bajic V, *et al.* Homocysteine and hyperhomocysteinaemia[J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26(16): 2948-2961. DOI: 10.2174/0929867325666180313105949. [Epub ahead of print].
- [9] Schaffer A, Verdoia M, Casetti E, *et al.* Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective cohort study[J]. *Thromb Res*, 2014, 134(2): 288-293. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.05.025.
- [10] Sun Q, Jia X, Gao J, *et al.* Association of serum homocysteine levels with the severity and calcification of coronary atherosclerotic plaques detected by coronary CT angiography[J]. *Int Angiol*, 2014, 33(4): 316-323.
- [11] Erbel R, Lehmann N, Churzidse S, *et al.* Gender-specific association of coronary artery calcium and lipoprotein parameters: the Heinz Nixdorf Recall Study[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 229(2): 531-540. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.015.
- [12] Silverman MG, Blaha MJ, Krumholz HM, *et al.* Impact of coronary artery calcium on coronary heart disease events in individuals at the extremes of traditional risk factor burden: the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(33): 2232-2241. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu508.
- [13] 李思源, 周杰, 张鸥, 等. 冠状动脉钙化的影响因素[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2018, 17(3): 228-232. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.03.050.
Li SY, Zhou J, Zhang O, *et al.* Analysis on influencing factors for coronary artery calcification[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2018, 17(3): 228-232. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.03.050.
- [14] Kim BJ, Kim BS, Kang JH. Plasma homocysteine and coronary artery calcification in Korean men[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2015, 22(4): 478-485. DOI: 10.1177/2047487314522136.
- [15] Madhavan MV, Tarigopula M, Mintz GS, *et al.* Coronary artery calcification: pathogenesis and prognostic implications[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(17): 1703-1714. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.017.
- [16] 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.
Zhang ZS, Wang LY. Homocysteine and coronary heart disease[J]. *Chin Circ J*, 2016, 31(4): 405-407. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.04.022.
- [17] 易梦阳, 谭俊晖, 张爱爱, 等. 同型半胱氨酸与动脉粥样硬化机制的研究进展[J]. *河北北方学院学报(自然科学版)*, 2018, 34(10): 61-65. DOI: 10.3969/j.issn.1673-1492.2018.10.020.
Yi MY, Tan JH, Zhang AA, *et al.* Research progress on homocysteine and mechanism of atherosclerosis[J]. *J Hebei North Univ (Nat Sci Ed)*, 2018, 34(10): 61-65. DOI: 10.3969/j.issn.1673-1492.2018.10.020.
- [18] Wang XC, Sun WT, Yu CM, *et al.* ER stress mediates homocysteine-induced endothelial dysfunction: modulation of IKCa and SKCa channels[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 242(1): 191-198. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.021.
- [19] Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease[J]. *Nutr J*, 2015, 14(1): 6. DOI: 10.1186/1475-2891-14-6. DOI: 10.1186/1475-2891-14-6.
- [20] Koller A, Szenasi A, Dornyei G, *et al.* Coronary microvascular and cardiac dysfunction due to homocysteine pathometabolism: a complex therapeutic design[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(25): 2911-2920. DOI: 10.2174/1381612824666180625125450.
- [21] Djuric D, Jakovljevic V, Zivkovic V, *et al.* Homocysteine and homocysteine-related compounds: an overview of the roles in the pathology of the cardiovascular and nervous systems[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2018, 96(10): 991-1003. DOI: 10.1139/cjpp-2018-0112.

(编辑: 门可)