

位,根据切口的大小及形状翻折开口布,以此遮住孔洞过大部分,可适用于大小不同手术切口,应用范围更广。开口布与切口单上设置有魔术贴,将开口布翻折至合适位置后将对应的处魔术贴粘上,可防止由于触碰导致开口布翻折盖住切口。手术切口愈合或感染的影响因素较多,有手术时间、手术时机、患者年龄、内科疾病及抗菌药物使用等<sup>[4]</sup>。除上述影响因素,影响手术切口愈合的因素还应考虑手术铺巾,当手术中需要剪切手术铺巾时,有可能导致纤维素断裂落入切口形成的异物反应。通过研究表明,观察组使用新型手术切口单铺巾比对照组使用传统手术切口单的手术患者切口愈合情况好。对两组切口单使用的医生进行满意度调查,观察组医生的使用满意度明显高于对照组,主要体现在使用方便,当需要延长切口时只需要将魔术贴撕开,开口布翻折至所需位置即可满足手术需要,不需剪切手术切口单。

**3.2 新型手术切口单的缺陷**此手术切口单清洗时魔术贴容易粘贴杂物,清理魔术贴杂物会增加人力

成本。压力蒸汽灭菌后魔术贴的子面及母面发生不同程度变形影响粘贴效果。若魔术贴子面只与母面粘贴又可耐受高温,就可解决上述问题,使用将更为方便。

综上所述,新型手术切口单的使用可避免传统手术切口单的弊端,可根据患者手术部位及切口形状大小随意调整,便于手术医生使用,对患者手术有利,值得临床推广使用。

#### 参考文献

- 1 曾伟新,李乐之. 外科护理学[M]. 第4版. 北京:人民卫生出版社,2007:62-63.
- 2 何敏芝. 一次性铺巾与重复使用铺巾控制感染的比较[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(23):5724.
- 3 赵玉沛,陈孝平. 外科学[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2007:14.
- 4 彭俊华,郑晓华,李群英,等. 普外科患者术后抗菌药物应用对切口感染的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(20):4664-4666.

[收稿日期 2016-12-19][本文编辑 杨光和]

## 新进展综述

# 同型半胱氨酸与常见临床疾病关系的研究进展

胡邀时(综述), 曾志羽(审校)

作者单位: 530021 南宁,广西医科大学(胡邀时);530021 南宁,广西医科大学第一附属医院老年心血管内科(曾志羽)

作者简介: 胡邀时(1991-),女,在读硕士研究生,研究方向:心血管内科疾病诊治。E-mail:hujieshi@126.com

通讯作者: 曾志羽(1965-),男,医学博士,教授,主任医师,研究方向:心血管内科及老年病学。E-mail:zhiyuzeng@163.com

**[摘要]** 近年来,同型半胱氨酸(Hcy)与相关疾病的病理生理机制及其作为治疗靶点、预后评估的研究成为一大热点。随着研究的深入,尽管目前Hcy的致病机理尚不十分明了,但Hcy是一种血管损伤性氨基酸这一提法已得到普遍认可。该文对Hcy与主要常见临床疾病的关系及大致致病机理作一综述。

**[关键词]** 同型半胱氨酸; 临床疾病; 致病机理; 研究进展

**[中图分类号]** R 54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2017)08-0811-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.08.32

**Research progress of the relationship between homocysteine and common clinical diseases** HU Yao-shi, ZENG Zhi-yu. Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

**[Abstract]** Recently, homocysteine(Hcy) has become a hotspot on the research fields of pathophysiology of related diseases, the targeted treatment and prognosis evaluation. With the development of the researches, although the pathogenesis of Hcy is not yet clear, it has been generally recognized that Hcy is a amino acid that can injury the blood vessels. In this paper, we summarize the relationship between Hcy and the main clinical common diseases as well as the general pathogenesis.

**[Key words]** Homocysteine(Hcy); Clinical diseases; Pathogenesis; Research progress

《中国高血压防治指南》将空腹血浆总同型半胱氨酸水平  $>10 \mu\text{mol/L}$  定义为高同型半胱氨酸(HHcy)。研究表明,HHcy 与多种常见临床疾病关系十分密切,其中以心血管疾病和神经系统疾病多见。本文对同型半胱氨酸(Hcy)致病机理及其与相关疾病的关系的研究进展作一综述。

## 1 Hcy 的代谢

**1.1 Hcy 的生成** Hcy 又名高半胱氨酸,是体内一种含硫氨基酸,但不能在体内合成,是甲硫氨酸和半胱氨酸代谢的中间产物,不参与蛋白质的合成。甲硫氨酸在甲硫氨酸腺苷转移酶的作用下转变成 S-腺苷甲硫氨酸(SAM),随后在甲基转移酶催化下去甲基生成 S-腺苷-L-高半胱氨酸,后者在水解酶作用下生成 Hcy。

**1.2 Hcy 的转化** Hcy 的转化主要有 2 条途径。(1) 复甲基化途径:Hcy 以维生素  $B_{12}$  作为辅助因子,在甲硫氨酸合成酶(methionine synthase, MTR)催化下形成甲硫氨酸,该分支可发生于任何组织。另一方面,Hcy 也可以甜菜碱为甲基供体,在甜菜碱高半胱氨酸甲基转移酶(betaine homocysteine S-methyltransferase, BHMT)的作用下形成甲硫氨酸, BHMT 则仅见于肝脏和胰腺组织内。(2) 转硫化途径:Hcy 以维生素  $B_6$  为辅酶,在  $\beta$  胱硫醚合酶(CBS)的催化下,形成胱硫醚,胱硫醚再以维生素  $B_6$  为辅酶,在胱硫醚裂解酶的催化下,裂解为一氧-L-蛋氨酸和半胱氨酸。后者在体内能进一步合成谷胱甘肽,并能经一系列的生化反应最终以无机硫酸盐的形式排出体外。此路径仅发生于肝细胞中。

## 2 Hcy 的致病机理

目前关于 Hcy 的致病机理尚不十分明确,大量的研究表明,主要与以下几方面有关。

**2.1 损伤血管** 普遍认为,Hcy 为血管损伤性氨基酸,其对血管的损伤包括破坏血管内皮及促进血管平滑肌增生。主要机理:(1) NO 是人体血管内皮细胞合成的重要活性物质,其生成及代谢异常将影响血管内皮结构与功能的异常。Hcy 则可以通过增加氧化应激,影响 NO 的作用,从而破坏血管内皮及降低其作用。同时,Hcy 的代谢产物包括过氧化物及超氧化物,均会改变血管的舒张功能。此外,Hcy 能够抑制内皮细胞 DNA 的合成并可影响多种基因的表达,抑制蛋白质合成,导致蛋白质结构异常,从而使基因的转录调控受到影响。(2) Hcy 能够诱导平滑肌细胞内 cyclin A 基因表达<sup>[1]</sup>并使细胞周期蛋白依赖性激酶的转录增加<sup>[2]</sup>,利于细胞进入分裂期,

致使平滑肌细胞增生。同时,由于血管内皮的受损,平滑肌发生“代偿性”增生。以上机理作用均可导致血管平滑肌的增殖,而这恰恰又是血管(尤其动脉)硬化的主要原因。

**2.2 影响脂质** (1) Hcy 可以使脂肪组织降解失调并在血管内膜堆积<sup>[3]</sup>,从而增厚动脉血管壁、减少血管容量。(2) 其过氧化物产物能够把 HDL 氧化成 OX LDL<sup>[4]</sup>,后者被细胞吞噬形成泡沫细胞。由于其富含胆固醇,从而导致动脉粥样硬化。

**2.3 改变凝血** Hcy 通过引起血栓素和前列腺素的形成<sup>[7]</sup>,增加血小板之间的相互聚集和粘附;通过抑制凝血酶调节蛋白的表达、分泌<sup>[4]</sup>,降低凝血酶的数量及活性;通过增强脂蛋白[LP(a)]与纤维蛋白的亲合力,减弱纤维蛋白与纤溶酶的结合<sup>[5]</sup>。最终破坏了机体的凝血和纤溶的平衡。

## 3 Hcy 与常见疾病的关系

**3.1 心血管疾病** (1) 缺血性心脏病:如前所述,Hcy 能够破坏血管内皮、改变机体凝血机制以及影响脂质的分布代谢,因此,更多专家认为 Hcy 具有促血栓形成的作用。1969 年,Mc Cully<sup>[6]</sup>发现了伴有不成熟的动脉粥样硬化的患者的血清 Hcy 往往明显升高,此状态条件对冠脉血栓的影响似乎也更重要。有研究在 1984 年证明了 HHcy 血症是心脑血管疾病的危险因素,并且美国、欧洲和日本陆续报道了 HHcy 与动脉硬化性疾病之间有关系<sup>[7]</sup>。随后在 1995 年,Boushey 等<sup>[8]</sup>的 Meta 分析结果显示 Hcy 水平每增加  $5 \mu\text{mol/L}$ ,则冠心病危险性男性增加 60%、女性增加 80%,证实 Hcy 是冠心病的一个强预报因子。李方江等<sup>[9]</sup>选择了 146 例冠心病患者[其中急性心肌梗死(AMI)105 例,稳定型心绞痛(SAP)41 例]的临床资料进行分析,并选择了 56 名正常者对照进行血浆 Hcy 的对比,发现冠心病组(包括 AMI 与 SAP)患者 Hcy 水平平均高于正常对照组,而 AMI 组 Hcy 水平也高于 SAP 组,由此提示了 Hcy 有助于对冠心病的诊断以及疾病的严重程度分级。然而,对于 Hcy 与冠心病的因果关系目前还存在争议。近年来,有研究<sup>[10]</sup>已经证实了补充叶酸及维生素 B 确实能够减少血浆 Hcy 水平,但却不能显著降低心梗、脑卒中以及外周血管病变的发生。近期的一项荟萃分析也提示 5 年内降低 25% 的血浆 Hcy 水平对主要心血管事件的发生并无重要意义<sup>[11]</sup>。总而言之,目前虽然很多学者都认同 Hcy 是缺血性心脏病等缺血性疾病的高危因素,但是仍有部分试验提示了相反的结果,所以,需要更大规模的前瞻性

队列研究进一步证实二者的因果关系。(2)心房颤动(AF):近年来,关于 Hcy 与 AF 的研究也逐渐增多。目前 AF 的发病机制尚未明确,广大学者对 AF 与 Hcy 的联系猜想大概如此:根据其病理生理特点可分为结构重构和电重构,而研究表明,房颤时左房结构重构和电重构的发生与氧化应激相关<sup>[12]</sup>。如前所述,Hcy 在自身氧化过程中,其代谢产物就包括过氧化物及超氧化物,可以生成大量活性氧(ROS);同时,通过一系列反应也增加了氧化应激。而氧化应激时促氧化 ROS 的簇集,可使细胞线粒体膜、质膜、内质网膜上的  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶(钙泵)活性降低,使细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度增加,导致钙超载,参与心房电重构及解剖重构<sup>[13]</sup>。蔡天志等<sup>[14]</sup>通过比较 135 例 AF 患者与对照组患者的 Hcy 水平,发现 AF 患者的 Hcy 水平均显著高于对照组,提示 AF 与 Hcy 存在相关性。虽然对于 Hcy 如何导致 AF 的机制尚未阐明,但是国内不少的临床观察分析已经提示两者的相连性,目前只待通过进一步的研究表明其作用机制。(3)高血压:Hcy 影响脂质的代谢、分布,使其在血管内膜堆积,使管腔变窄,容量减少;也可破坏血管内皮并降低其作用及诱导其增殖再生;其代谢产物还可以改变血管的舒张功能。综上,此作用最终导致动脉管壁顺应性下降,动脉压力上升。关于 Hcy 与高血压的关系探究,刘剑雄等<sup>[15]</sup>对 814 例原发性高血压患者的资料回顾分析发现,高血压患者的 Hcy 水平显著高于非高血压患者。王金桂等<sup>[16]</sup>对 210 例高血压患者进行分级分组,发现随着高血压危险程度的增高,血清 Hcy 也逐渐增高,表明高血压患者的血压水平与 Hcy 水平存在正相关关系。更进一步研究发现,Hcy 与高血压对心脑血管疾病有协同作用。有研究<sup>[31]</sup>发现,H 型高血压(Hcy 值  $> 10 \mu\text{mol/L}$ )患者心脑血管事件发生率约为单纯高血压患者的 5 倍,约为正常对照人群的 12 倍。而我国的一项前瞻性研究对近 4 万人进行了平均 6 年以上的随访结果显示,有高血压或 Hcy 升高的患者出现脑卒中的风险分别为血压和 Hcy 水平均高出正常者的 3.6 倍和 8.2 倍,而血压与 Hcy 同时升高的患者心脑血管事件的风险显著增加至 12.1 倍<sup>[17]</sup>。虽然,目前对于降低 Hcy 水平能否降低心脑血管的风险尚无定论,但是,已有研究表明,ACEI 类降压药物和叶酸联合应用对于 H 型高血压具有双重治疗作用,不仅能降压,而且可有效降低 HHcy 的血浓度,在降低心血管事件上具有显著的协同作用。因此,在治疗高血压,尤其是 H 型高血压的同时,也应把

降低 Hcy 纳入治疗的方案中。(4)心力衰竭:慢性心衰患者血浆 Hcy 平均水平为  $(17.6 \pm 4.9) \mu\text{mol/L}$ ,明显高于健康成人参考值范围。Lucia 等<sup>[18]</sup>的试验也指出,心衰患者中 Hcy 水平随着 NYHA 分级递增而逐渐升高,提示了 Hcy 与反映心衰严重程度的 NYHA 分级之间有明显关系。此外,Witte 报道了由左室收缩功能障碍引起心衰的患者在应用了 9 个月大剂量微量营养素(包括叶酸、维生素  $\text{B}_{12}$  和维生素  $\text{B}_6$ )后,左心室容积降低了 13%,射血分数增加了 5%。通过予以心衰患者叶酸、维生素  $\text{B}_6$  和维生素  $\text{B}_{12}$  干预后,发现 Hcy 及 NT-proBNP 均显著下降。而 NT-proBNP 水平是判断心衰预后的重要指标,因此可以认为 Hcy 对心衰的预后的治疗及预后的判断具有指导价值。据此,笔者推测,在收缩功能障碍的心衰患者中(如扩张型心肌病等),予用适量的微量营养素(维生素  $\text{B}_{12}$  和维生素  $\text{B}_6$ 、叶酸等),心衰患者也能从中获益,从而改善生活质量。然而,这一推测仍需大规模前瞻性队列分析证实。

**3.2 神经系统疾病** (1)脑血管疾病:众多学者对 Hcy 与脑血管疾病的关系进行了研究探析。史云峰等<sup>[19]</sup>通过对比脑血管疾病(包括脑梗死组和出血组)组与对照组血浆 Hcy 水平,发现脑梗死组和脑出血组患者的 Hcy 浓度明显高于对照组,提示了 Hcy 与脑血管疾病有一定关联性。有研究<sup>[30]</sup>表明,HHcy 组复发率高于非 HHcy 组,提示了血 Hcy 升高是可能导致脑梗死复发的重要危险因素。汪国宏<sup>[20]</sup>还发现,患者血浆中 Hcy 每增加  $10 \mu\text{mol}$ ,会使脑卒中复发风险度增加 1.3 倍。至于 Hcy 对脑血管疾病的致病机理,一般认为与心血管疾病大致相同。降低 Hcy 尚不能证实可以降低脑血管疾病的发生率。著名的 NOR-VIT 采用  $2 \times 2$  析因设计,将患者随机分为 4 组:叶酸 + 维生素  $\text{B}_{12}$  + 维生素  $\text{B}_6$  组(给予  $0.8 \text{ mg}$  叶酸 +  $0.4 \text{ mg}$  维生素  $\text{B}_{12}$  +  $40 \text{ mg}$  维生素  $\text{B}_6$ )、叶酸 + 维生素  $\text{B}_{12}$  组(给予  $0.8 \text{ mg}$  叶酸 +  $0.4 \text{ mg}$  维生素  $\text{B}_{12}$ )、维生素  $\text{B}_6$  组(给予  $40 \text{ mg}$  维生素  $\text{B}_6$ )、对照组(给予安慰剂),经过平均 40 个月的随访,虽然发现了血清 Hcy 水平是主要终点事件(再发心肌梗死、卒中以及源于冠心病的突发死亡)的一个显著预测指标,但是试验组[加叶酸和(或)维生素 B]与对照组均没有显著减少终点事件的发生。正如前面提到的 HOPE-2 试验也并没有发现维生素补充降低 Hcy 组与空白对照组在主要终点事件(心血管疾病、心肌梗死以及卒中造成的总的病死率)方面没有显著差异,尽管试验组脑卒中的发生率貌似比对照组的要低,但尚

需要更多循证医学进一步支持。(2)帕金森病(PD):大量的临床观察<sup>[21]</sup>表明,PD患者的Hcy浓度明显高于健康老年人,提示了Hcy或许是PD的危险因素,Hcy可能参与了PD的发生发展过程。学者们认为可能潜在的机制如前所述的Hcy可以增加氧化应激,其代谢产物又包括了大量的过氧化物。目前的很多资料显示PD患者大脑组织中脂质过氧化物明显增高,黑质和纹状体中8-羟,2-脱氧鸟氨酸(DNA氧化损伤的标志物)的含量显著增加,黑质中亚硝酰基显著增多,还原性谷胱甘肽的含量减少,氧化过剩和(或)抗氧化功能不足,细胞处于氧化应激状态,产生过多的氧衍生物自由基,造成多巴胺能神经元受损死亡。由此,Hcy构成了PD的其中一个病因似乎就成立了。然而,也有研究并不支持这一观点。至于Hcy与PD的因果关系及其相互作用仍需进一步研究阐明。(3)阿尔兹海默病(AD):自从1990年首次报道发现在AD患者中血浆Hcy升高后,广大学者便开始致力于研究Hcy与AD的关系。AD的病因迄今不明,研究者们认为,在Hcy循环中,SAM充当甲基供体时,随后便产生SAH以及Hcy。堆积的Hcy和SAM/SAH比值下降均可使大脑功能受损,干扰认知功能甚至有助于痴呆的发生<sup>[22]</sup>。同时,如上文所述,增加的Hcy可破坏内皮细胞,血小板凝集,促进了凝血效应,加强平滑肌细胞的增生,致使神经元减少,进一步导致认知功能的下降甚至是痴呆、AD的发生(AD的病因还有其他的假说,如 $\beta$ 淀粉样蛋白异常沉积)。然而,近期Karin Nilsson的研究组则发现,Hcy并不主要参与AD的发病机制,AD患者中Hcy浓度的变化是由AD患者的自身因素(患者血清肌酐水平、钴胺素/叶酸水平以及年龄)所引起<sup>[23]</sup>。关于用叶酸及维生素纠正认知水平的效果,Aisen等<sup>[24]</sup>的试验报道了轻度AD患者,通过维生素B的补充可以改善其认知功能。然而,目前尚没有明确的对照试验证据证明补充叶酸及维生素B<sub>6</sub>和维生素B<sub>12</sub>可以改善认知水平的下降或痴呆,尽管患者血浆Hcy浓度确实有所下降<sup>[25]</sup>。

**3.3 肾脏疾病** 慢性肾衰竭患者普遍存在HHcy血症。通过检测167例各期肾脏疾病患者和57名健康对照者的血清Hcy及传统肾功能指标,发现了当GFR下降至(60~89)mU(min·1.73)m时,Hcy平均值就大于正常范围,且Hcy水平随肾功能损害的加重而呈逐渐增高趋势。然而大多数学者认为Hcy与肾功能两者相互影响。Hcy能够诱导平滑肌

细胞进入分裂期,致使平滑肌细胞增生,激活凝血因子,促进血小板黏附和聚集,从而使肾小球滤过电荷的孔径增大,压力升高,致使微血管内皮细胞损伤及功能减退,促进微血管硬化及血栓形成,最终导致肾损伤微血管病变及微循环障碍<sup>[26]</sup>。另一方面,血浆中的Hcy主要经由肾脏排泄。当肾脏功能受损时将影响Hcy的代谢,从而导致血浆Hcy水平升高。而升高的Hcy又会反过来加重肾脏功能损伤,形成恶性循环。

**3.4 糖尿病** 一项Meta分析结果显示,Hcy水平每增加5 $\mu$ mol/L,糖尿病发病风险就会增加29%<sup>[27]</sup>。而大多数2型糖尿病患者也均存在着中度升高的Hcy<sup>[28]</sup>,升高的Hcy可能与糖尿病尿多引起的叶酸和维生素B<sub>12</sub>丢失过多有关。大血管病变为2型糖尿病的主要并发症,作为血管损伤性氨基酸,Hcy可以导致糖尿病患者血管内皮的损伤,刺激血管平滑肌增生,造成血管硬化。研究还提示妊娠期糖尿病的血清Hcy水平显著高于健康妊娠者,且血浆Hcy水平与妊娠期糖尿病的严重程度可能存在一定的相关性。进一步分析还指出其作为判断不良母婴结局的预测因子甚至可能优于血糖。

**3.5 肝脏疾病** Hcy的代谢主要发生在肝脏中,因此,广大学者猜测血浆Hcy水平的高低或许提示着肝脏的病变情况。通过检测三类肝病(原发性肝癌、肝硬化、慢性活动性肝炎)和正常人的血浆Hcy及其他各项传统肝功能检查指标,观察到三类肝病总的Hcy阳性率高达79.8%,显著高于肝功能其他指标(在37.4%~58.5%之间)。在之后的随访中,其还监测到三类患者经一定方法治疗后,血浆Hcy迅速降低,基本达到正常人水平。另外有文献报道,血浆Hcy浓度对于慢性肝损伤的敏感度为91,特异度为89。以病理组织切片对照敏感度为94,特异度为89,所以血浆Hcy水平是反映肝损伤程度较为敏感和特异的生化指标之一<sup>[29]</sup>。综合以上三项报道,笔者认为,Hcy的检测在肝脏病变的检出率、肝损程度分级分类及鉴别诊断上也许存有一定的优势,但由于缺乏大规模的临床观察及可靠的前瞻性队列研究,现阶段尚不足以判定其意义,在日后临床上对于肝功能的检测中不妨加测血浆Hcy,以求进一步验证。

## 4 小结

综上所述,Hcy与一些临床主要常见疾病关联密切,但仍需进一步的大规模样本观察及前瞻性队列研究去阐明其确切的致病机理。另外,目前对于

Hcy 与疾病的研究尚多局限于心血管(主要是缺血性心脏病)的研究,这可能与 Hcy 是一种血管损伤性氨基酸这一提法已得到广大认同有关,然而,还应该拓展到其他常见的或者预后不良的疾病的领域中,弥补以往传统诊疗方法的不足。

## 参考文献

- Schachinger V, Britten MB, Elsner M, et al. A positive family history of premature coronary artery disease is associated with impaired endothelium-dependent coronary blood flow regulation [J]. *Circulation*, 1999, 100(14): 1502 - 1508.
- Lubec B, Labudova O, Hoeger H, et al. Homocysteine increases cyclin-dependent kinase in aortic rat tissue [J]. *Circulation*, 1996, 94(10): 2620 - 2625.
- Wang Z, Pini M, Yao T, et al. Homocysteine suppresses lipolysis in adipocytes by activating the AMPK pathway [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 301(4): E703 - E712.
- 符海冰. 同型半胱氨酸用于冠心病患者诊断中的价值分析 [J]. *吉林医学*, 2015, 36(5): 921.
- 李其久, 张保华, 王瑞琨, 等. 高同型半胱氨酸血症与相关疾病关系及治疗进展 [J]. *辽宁大学学报(自然科学版)*, 2015, 42(1): 79 - 84.
- McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis [J]. *Am J Pathol*, 1969, 56(1): 111 - 128.
- Washio T, Nomoto K, Watanabe I, et al. Relationship between plasma homocysteine levels and congestive heart failure in patients with acute myocardial infarction. Homocysteine and congestive heart failure [J]. *Int Heart J*, 2011, 52(4): 224 - 228.
- Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes [J]. *JAMA*, 1995, 274(13): 1049 - 1057.
- 李方江, 王晓元, 张文婷, 等. 冠心病血清 hs-CRP、ox-LDL 及 Hey 水平的研究 [J]. *心脑血管病防治*, 2015, (1): 4 - 5, 11.
- Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular diseases [J]. *New Engl J Med*, 2006, 354(15): 1567 - 1577.
- Clarke R, Halsey J, Lewington S, et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals [J]. *Arch Intern Med*, 2010, 170(18): 1622 - 1631.
- Lin PH, Lee SH, Su CP, et al. Oxidative damage to mitochondrial DNA in atrial muscle of patients with atrial fibrillation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2003, 35(10): 1310 - 1318.
- Shibata N, Kobayashi M. The role for oxidative stress in neurodegenerative diseases [J]. *Brain Nerve*, 2008, 60(2): 157 - 170.
- 蔡天志, 张晓红, 辛宏, 等. 同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白与心房颤动的关系 [J]. *山西医科大学学报*, 2012, 43(1): 14 - 16.
- 刘剑雄, 黄刚, 胡咏梅, 等. 同型半胱氨酸与原发性高血压患者心脏结构关系的研究 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2015, 9(4): 551 - 554.
- 王金桂, 过忆, 王毅. 血清同型半胱氨酸、超敏 C-反应蛋白与脂蛋白 A 联合检测在高血压分层诊断中的价值 [J]. *吉林医学*, 2015, 36(6): 1133 - 1134.
- 张岩, 霍勇. 伴同型半胱氨酸升高的高血压——“H 型”高血压 [J]. *心血管病学进展*, 2011, 32(1): 3 - 6.
- Agoston-Coldea L, Mocan T, Gafosse M, et al. Plasma homocysteine and the severity of heart failure in patients with previous myocardial infarction [J]. *Cardiol J*, 2011, 18(1): 55 - 62.
- 史云峰, 承解静. 同型半胱氨酸在脑血管疾病诊治中的价值 [J]. *心血管病防治知识(下半月)*, 2015, (1): 9 - 11.
- 汪国宏, 朱幼玲. 血浆高同型半胱氨酸与脑卒中的相关性及其干预研究进展 [J]. *山东医药*, 2011, (25): 109 - 111.
- Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(15): 1578 - 1588.
- Chen CM, Liu JL, Wu YR, et al. Increased oxidative damage in peripheral blood correlates with severity of Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2009, 33(3): 429 - 435.
- Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Elevated plasma homocysteine level in vascular dementia reflects the vascular disease process [J]. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2013, 3(1): 16 - 24.
- Aisen PS, Schneider LS, Sano M, et al. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2008, 300(15): 1774 - 1783.
- Zhuo JM, Wang H, Pratico D. Is hyperhomocysteinemia an Alzheimer's disease (AD) risk factor, an AD marker, or neither? [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2011, 32(9): 562 - 571.
- 李君莲, 木合塔尔·麦合素提, 蔡迎成. 联合检测血清胱抑素 C 和同型半胱氨酸在 2 型糖尿病肾病早期诊断中的意义 [J]. *重庆医学*, 2012, 41(7): 654 - 655.
- Huang T, Ren J, Huang J, et al. Association of homocysteine with type 2 diabetes: a meta-analysis implementing Mendelian randomization approach [J]. *BMC Genomics*, 2013, 14: 867.
- 宋姗姗, 孙贵范. 高同型半胱氨酸血症与 2 型糖尿病关系的研究进展 [J]. *中华疾病控制杂志*, 2011, (11): 997 - 1001.
- Elsberger B, Lankston L, McMillan DC, et al. Presence of tumoural C-reactive protein correlates with progressive prostate cancer [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2011, 14(2): 122 - 128.
- 徐国卫, 赵敏, 高兰, 等. 血浆同型半胱氨酸水平与脑梗死复发的关系研究 [J]. *中国实用医刊*, 2015, 42(6): 36 - 38.
- Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European concerted Action project [J]. *JAMA*, 1997, 277(22): 1775 - 1781.

[收稿日期 2017-03-21][本文编辑 谭毅 黄晓红]