

# 同型半胱氨酸与直接经皮冠状动脉介入术后无复流的相关性研究进展

田睿 徐峰 陈玉国 李传保

山东大学齐鲁医院急诊科胸痛中心 山东省急危重症临床医学研究中心 山东大学急危重症医学研究所, 山东济南 250012

通信作者: 李传保, Email: bao2460@126.com

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82070388); 泰山学者攀登计划专家建设工程专项经费(tspd20181220); 山东省自然科学基金面上项目(ZR2020MH035); 中华国际医学交流基金会(Z-2016-23-2101-11)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.08.028

ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 属于急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS) 中的一种严重类型, 多在冠状动脉粥样硬化斑块基础上发生急性血管完全或不完全闭塞而导致, 是目前世界范围内死亡和致残的主要原因之一<sup>[1-2]</sup>。直接经皮冠状动脉介入(primary percutaneous coronary intervention, PPCI) 比溶栓疗法能更快更有效地开通梗死相关动脉, 改善罪犯血管血流量并限制心肌梗死面积, 保留左心室射血功能提高患者生存率, 因此 PPCI 已成为目前 STEMI 患者恢复冠脉再灌注的首选血运重建策略<sup>[3-4]</sup>, 然而仍会有 5%-50% 的患者在 PPCI 后会出现无复流现象(no-reflow phenomenon, NRP)<sup>[5]</sup>。NRP 是一种与心肌梗死患者预后不良密切相关的并发症, 可增加主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE) 发生的风险并提高 STEMI 患者的院内病死率, 导致患者预后不良<sup>[6-7]</sup>。近几年发现的心血管危险因素同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy) 被认为是 STEMI 患者 PPCI 后冠脉发生 NRP 的独立危险因素<sup>[8]</sup>, 有关证明二者相关性的研究在近几年逐渐增多, 无不提示二者关系密切, 具有潜在的临床应用价值。故本文围绕 Hcy 与 NRP 的关系作一综述, 以期对 NRP 的预测及防治提供新的思路。

## 1 NRP 的定义及机制

NRP 是指当心外膜冠状动脉发生严重痉挛或梗阻时, 由其支配的心肌细胞发生缺血缺氧, 在经机械性治疗或溶栓治疗开通闭塞血管恢复其血流后缺血缺氧区域灌注压仍不足以维持心肌细胞正常的血氧供应要求, 并排除心外膜血管剥离、夹层或原位血栓形成等情况<sup>[9]</sup>, 检查上表现为

心肌梗死溶栓试验(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)  $\leq 2$  级和心肌呈色分级(myocardial blush grade, MBG)  $\leq 2$  级<sup>[10]</sup>。发生 NRP 的相关病理生理机制较为复杂, 目前根据研究结果可分为以下几点: (1) 微血管内皮炎症通路被激活, 中性粒细胞通过释放抗菌蛋白等物质与 TNF- $\alpha$  和 IL-6 等促炎细胞因子和激活的血小板及内皮细胞组成中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs), NETs 的形成不仅为血栓形成提供支架, 而且可加重内皮损伤, 因此能在不受病原体侵袭的影响下诱导血栓形成而导致 NRP 的发生<sup>[11-12]</sup>; (2) 核因子- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 是调控炎症反应的重要中介因子, 其激活也是许多心血管炎症性疾病的核心, 可增加心肌缺血-再灌注相关的 NRP 发生概率<sup>[13]</sup>; (3) PCI 术中器材物理刺激或损伤微血管而导致其发生严重痉挛, 使部分区域发生短暂性灌注压不足而导致功能性 NRP 发生<sup>[14]</sup>; (4) PCI 术中操作使动脉粥样硬化斑块破裂, 产生的碎片流入远端引起炎症细胞黏附内皮细胞、血小板聚集及内皮细胞肿胀, 或小动脉血管收缩而导致微血管阻塞(microvascular obstruction, MVO)<sup>[15-16]</sup>; (5) 心肌缺血与炎症反应通过信号通路使内皮细胞间的连接分解而导致微血管完整性受损, 表现出微血管渗漏(microvascular leakage, MVL), MVL 与左心功能变化密切相关, 其严重程度与缺血-再灌注时间成正比并会限制 PCI 的血管再通治疗效果而导致低灌注<sup>[17]</sup>; (6) 个体间对微血管阻塞敏感度的差异或基因表达导致微循环结构、功能间的差异<sup>[18]</sup>。

## 2 Hcy 与 NRP 的相关性

近年来一些新兴的与心血管疾病相关的血清指标成为

研究热点, Hcy 便是其中一员。作为必需氨基酸甲硫氨酸/蛋氨酸的中间代谢产物, 主要由肝脏合成的 Hcy 在机体代谢中属于一种与动脉粥样硬化和心血管疾病密切相关的含有巯基的毒性非必需氨基酸<sup>[19]</sup>, 目前被认为是内皮损伤的标志物及包括动脉粥样硬化和冠状动脉疾病在内的心血管疾病的独立危险因素<sup>[20]</sup>, 血浆高水平 Hcy 也是动脉硬化性冠状动脉疾病 (arteriosclerotic coronary artery disease, ASCAD) 发生发展的独立危险因素, 有研究表明降低血浆 Hcy 水平可能有助于预防 ASCAD 的发生及发展<sup>[21]</sup>。近几年研究发现, Hcy 可能通过多个方面参与冠状动脉硬化的形成与发展并可间接反映冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease, CAD) 患者冠脉硬化的严重程度<sup>[22]</sup>, 同时血浆高水平 Hcy 被认为是 STEMI 患者 PPCI 后冠脉发生 NRP 的独立危险因素: 根据目前现有的研究结果可知, 在发生动脉粥样硬化或冠状动脉慢血流现象 (coronary slow flow phenomenon, CSFP) 的患者中其血浆 Hcy 水平会显著升高<sup>[23]</sup>。如能在这些伴有高同型半胱氨酸血症 (hyperhomocysteinemia, HHcy) 的患者中降低血浆 Hcy 水平, 则可显著改善冠状动脉慢流症状并加快冠状动脉血流速度, 从而改善患者的心功能并降低再灌注后 NRP 的发生率和 TIMI 血流分级, 具有切实的临床治疗应用价值<sup>[24]</sup>。梁军、耿旭<sup>[25,26]</sup> 等则按照急性 STEMI 患者 PPCI 术后是否发生冠脉慢血流现象分为观察组与对照组, 研究结果同样表明观察组 Hcy 的水平明显高于对照组, 且 Hcy 水平与术后并发 CSFP 呈显著的正相关。血浆高 Hcy 水平是 STEMI 患者 PPCI 时冠脉 NRP 发生的独立危险因素, 血浆 Hcy 水平每升高 3  $\mu\text{mol/L}$ , 冠脉 NRP 发生风险增加 24%<sup>[27]</sup>。另外在动物实验方面, Biming Zhan 等发现在伴有高 Hcy 水平组的急性心梗小鼠的 NRP 区面积明显大于单纯急性心梗组<sup>[28]</sup>。

### 3 Hcy 导致 NRP 的机制

#### 3.1 缺血 - 再灌注损伤

作为 NRP 发生的一大关键机制, 在其发生时细胞内氧化与抗氧化系统间的失衡可诱使多种信号通路被激活: (1) 核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf2) 已被证明在心肌梗死或心肌缺血的氧化应激损伤过程中能发挥保护心肌细胞的功能<sup>[29]</sup>, 其参与的 Nrf2/HO-1 信号通路被认为是机体内对抗氧化应激损害的最主要细胞防御机制之一<sup>[30]</sup>。该通路的激活可以通过转录诱导保护性基因而抵抗缺血 - 再灌注所导致的氧化应激损伤, 因此其在保护机体免受内源性和外源性应激方面发挥着重要作用。Hcy 增高可以通过抑制该防御信号通路而致使心肌间质和血管旁胶原沉积最终导致心脏重构<sup>[31-32]</sup>, 最新的研究表明 Brahma 相关基因

1 (Brahma-related gene 1, BRG1) 引导的 NRF2/KEAP1/HO-1 信号通路可以通过上调体内 NRF2 和 HO1 水平以减轻心肌细胞氧化应激反应并上调心肌细胞活力, 从而对心肌细胞免受缺血缺氧诱导的损伤和细胞凋亡发挥保护作用<sup>[33]</sup>。(2) 心肌细胞线粒体的活动在急性心肌缺血 - 再灌注的早期阶段起着关键作用, Hcy 增高可以激活 ERK1/2 信号通路使细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2) 前磷酸化水平升高, 并使氧化应激反应程度显著增强; 另外, 也可促使线粒体细胞色素 c 释放到细胞质中以增加活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, 最终导致缺血 - 再灌注损伤中的线粒体功能障碍和氧化应激<sup>[34]</sup>。因此, 由高水平 Hcy 抑制 Nrf2/HO-1 信号通路及激活 ERK1/2 信号通路所诱导的氧化应激可能是造成 NRP 发生的潜在机制之一。

#### 3.2 冠状动脉微血管功能障碍

Hcy 作为一种非必需氨基酸在最近几年被发现是一种新的内皮损伤标志物, 且是发生心血管疾病和心源性死亡的独立危险因素。有证据表明 Hcy 水平增高与冠状动脉微血管功能障碍 (coronary microvascular dysfunction, CMD) 有着密切联系<sup>[35]</sup>: (1) PI3K/Akt/eNOS 信号通路在人体内参与细胞生存、增殖和凋亡等基础生理功能, 该信号通路被激活时可显著降低心肌细胞凋亡率并减轻心肌受损程度<sup>[36]</sup>。表没食子儿茶素没食子酸酯 (epigallocatechin gallate, EGCG) 可以提高受损细胞中 p-Akt/Akt 的蛋白质比率, 促进内皮一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 的激活和一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的合成, 即可以通过 PI3K/Akt/eNOS 信号通路来阻止 Hcy 诱导的人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 的凋亡, 表明 EGCG 可能成为与 HHcy 相关的动脉粥样硬化的潜在治疗策略, 并提示 PI3K/Akt/eNOS 信号通路可能与 HHcy 所致的 NRP 有关联<sup>[37]</sup>。另外, 尼可地尔也可以通过激活 PI3K/Akt/eNOS 信号通路来改善 Hcy 诱导的 CMD, 同样提示这一通路在 HHcy 诱导的 NRP 机制中的重要性<sup>[38]</sup>。(2) HHcy 通过上调 P-选择素、I-选择素、细胞间黏附分子 -1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 及 CD11b/CD18 使中性粒细胞黏附内皮细胞的速度加快, 导致微血管积聚大量的中性粒细胞而增加微血管阻力从而促使 CMD 的发展<sup>[39]</sup>。

#### 3.3 内皮细胞功能障碍

(1) Hcy 可以促进 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 的表达, 继而激活其下游的 NF- $\kappa$ B。作为调节涉及众多关键途径基因转录的转录因子, NF- $\kappa$ B 的激活会下调 DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferases, DNMTs) 的表达, 使哺乳动物细胞中最主要的 DNMT 即 DNMT1 水平

下降,从而导致凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体-1 (lectin-like oxidized-low density lipoprotein receptor-1, LOX-1) DNA 低甲基化, LOX-1 含量因此增加而促进内皮细胞摄取氧化低密度脂蛋白 (oxidation low lipoprotein, ox-LDL)。由此可推测, Hcy 可以通过 TLR4/NF- $\kappa$ B/DNMT1 信号通路介导的内皮细胞 LOX-1 DNA 的甲基化和反式硫化来损伤内皮细胞而使血液中的脂质特别是 ox-LDL 在内皮下层积聚, 最终促进 AS 及 CMD 的发生发展而增加 NRP 发生风险<sup>[40]</sup>。(2) L-精氨酸在内皮细胞中由一氧化氮合酶催化产生 NO, 非对称性二甲基精氨酸 (asymmetric dimethyl arginine, ADMA) 作为一氧化氮合酶主要异构体的内源性抑制剂可使 NO 的合成减少, 而二甲基精氨酸-二甲胺水解酶 (dimethylarginine dimethylaminohydrolase, DDAH) 能水解和降解 ADMA。因此 HHcy 所诱导的内皮功能障碍可能是由 Hcy 通过抑制二甲胺水解酶而增加体内 ADMA 水平从而抑制一氧化氮合酶最终使 NO 的合成或活性降低所致, 提高 NRP 的发生几率<sup>[41]</sup>。

### 3.4 炎症反应

Hcy 在人体内可激活 ERK1/2 和使 p38 蛋白磷酸化以形成可以诱导血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs) 表达 CRP 的必要条件; Hcy 增高可以增加 N-甲基-D-天门冬氨酸受体 (N-methyl-d-aspartate receptor, NMDAr) 中 NR1 亚基的表达, 刺激 VSMCs 中 ROS 的产生, 作为第二信使的 ROS 继续激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和 NF- $\kappa$ B, 最终使 IL-1 $\beta$ 、IL-6 等炎性细胞因子和 CRP 表达水平升高<sup>[42-43]</sup>。由此可见 Hcy 增高可以通过 NMDAR/ROS/ERK1/2/P38/NF- $\kappa$ B 信号通路直接刺激 VSMCs 在 mRNA 和蛋白质水平上产生 CRP<sup>[44]</sup>, 诱导血管炎症反应损伤冠状动脉的同时, 亦可抑制 eNOS, 使 NO 合成减少, 从而导致内皮细胞功能障碍而最终发生 NRP。

### 3.5 亚临床动脉结构和功能改变

血浆高水平 Hcy 可以通过血管平滑肌细胞增殖增加、氧化损伤、内皮功能障碍、胶原合成增加和动脉壁弹性衰退而对血管内皮及平滑肌造成损伤, 最终导致亚临床动脉结构和功能的改变<sup>[45]</sup>。

综上所述, STEMI 患者在及时实施 PPCI 后, 仍有少数患者会因心肌再灌注压不足甚至缺血-再灌注损伤等各种原因导致 NRP 的发生, NRP 不仅是心肌损伤和梗死的标志同时也是心室重构和心脏功能障碍的预测指标。时至今日, 虽然冠脉 NRP 诊断的金标准仍是冠脉造影, 但 Hcy 的意义在于其可以用简单无创便宜的方式来评估 STEMI 患者实施 PPCI 术后发生 NRP 的风险从而作出及时的处理, 将 Hcy 用于冠脉 NRP 的辅助诊断、治疗指导及预后预测的临

床价值值得进一步的研究来证实, 以期在不久的将来能够切实有效地防治 NRP, 在减轻患者经济与身心压力的同时改善 STEMI 患者的整体预后。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 田睿: 论文撰写; 徐峰: 论文修改; 陈玉国: 对文章的知识性内容作批评性审阅; 李传保: 研究设计、指导写作。

### 参 考 文 献

- [1] Kalra S, Bhatt H, Kirtane A J. Stenting in Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction [J]. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 2018, 14(1):14-22. DOI: 10.14797/mdcj-14-1-14.
- [2] Gu QL, Jiang P, Ruan HF, et al. The expression of oxidative stress genes related to myocardial ischemia reperfusion injury in patients with ST-elevation myocardial infarction [J]. *World J Emerg Med*, 2022;13(2):106-113. DOI:10.5847/wjem.j.1920-8642.2022.021.
- [3] Case BC, Satler LF. The challenges of coronary no-reflow phenomenon [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2021, 97(4):612-613. DOI: 10.1002/ccd.29571.
- [4] Wang YP, Ding L, Zhang RT, et al. Analysis of risk factors for early stent thrombosis in the Chinese population: A multicenter retrospective study [J]. *World J Emerg Med*, 2021;12(3):192-197. doi:10.5847/wjem.j.1920-8642.2021.03.005
- [5] Durante A, Camici PG. Novel insights into an "old" phenomenon: the no reflow [J]. *Int J Cardiol*, 2015;187:273-280. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.359.
- [6] Zeng Q, Zhang LD, Wang W. A meta-analysis of randomized controlled trials investigating tirofiban combined with conventional drugs by intracoronary administration for no-reflow prevention [J]. *Anatol J Cardiol*, 2021, 25(1):7-16. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2020.99469.
- [7] 赵雪东, 赵冠棋, 王晓, 等. 女性 ST 段抬高型心肌梗死合并多支血管病变行直接经皮冠脉介入术预后分析 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2022, 31(7): 895-900. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.07.010.
- [8] MYeh JK, Chen CC, Hsieh MJ, et al. Impact of Homocysteine Level on Long-term Cardiovascular Outcomes in Patients after Coronary Artery Stenting [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24(7):696-705. DOI: 10.5551/jat.36434.

- [9] Allencherril J, Jneid H, Atar D, et al. Pathophysiology, Diagnosis, and Management of the No-Reflow Phenomenon [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2019, 33(5):589-597. DOI: 10.1007/s10557-019-06901-0.
- [10] Rezkalla SH, Stankowski RV, Hanna J, et al. Management of No-Reflow Phenomenon in the Catheterization Laboratory [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(3):215-223. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.11.059.
- [11] Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: tangled up in NETs [J]. *Blood*, 2014, 123(18):2768-2776. DOI: 10.1182/blood-2013-10-463646.
- [12] Massberg S, Grahl L, von Bruehl ML, et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases [J]. *Nat Med*, 2010, 16(8):887-896. DOI: 10.1038/nm.2184.
- [13] Zeng M, Yan H, Chen Y, et al. Suppression of NF- $\kappa$ B reduces myocardial no-reflow [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e47306. DOI: 10.1371/journal.pone.0047306.
- [14] Lee MS, Park SJ, Kandzari DE, et al. Saphenous vein graft intervention [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4(8):831-843. DOI: 10.1016/j.jcin.2011.05.014.
- [15] Kloner RA. No-reflow phenomenon: maintaining vascular integrity [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2011, 16(3-4):244-50. DOI: 10.1177/1074248411405990.
- [16] 董哲, 刘晓飞, 张虎, 等. 急性 ST 段抬高性心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入治疗无复流可视化预测模型的构建 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2022, 31(5): 658-664. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.05.016.
- [17] Gao XM, Wu QZ, Kiriazis H, et al. Microvascular leakage in acute myocardial infarction: characterization by histology, biochemistry, and magnetic resonance imaging [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 312(5):H1068-H1075. DOI: 10.1152/ajpheart.00073.2017.
- [18] Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, et al. Myocardial no-reflow in humans [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(4):281-292. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.054.
- [19] Esse R, Barroso M, Tavares de Almeida I, et al. The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4):867. DOI: 10.3390/ijms20040867.
- [20] Haloul M, Vinjamuri SJ, Naquiallah D, et al. Hyperhomocysteinemia and Low Folate and Vitamin B12 Are Associated with Vascular Dysfunction and Impaired Nitric Oxide Sensitivity in Morbidly Obese Patients [J]. *Nutrients*, 2020, 12(7)DOI: 10.3390/nu12072014.
- [21] Nian S, Feng L, Zhao Y, et al. Combination of susceptibility gene and traditional risk factors might enhance the performance of coronary heart disease screening strategy [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(40):69005-69011. DOI: 10.18632/oncotarget.16692.
- [22] Guan J, Wu L, Xiao Q, et al. Levels and clinical significance of serum homocysteine (Hcy), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), vaspin, and visfatin in elderly patients with different types of coronary heart disease [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(5):5679-5686. DOI: 10.21037/apm-21-1001.
- [23] He W, Huang Y, Zhang Y, et al. Cardiac rehabilitation therapy for coronary slow flow phenomenon [J]. *Herz*, 2020, 45(5):468-474. DOI: 10.1007/s00059-018-4742-y.
- [24] 张平安, 梅永现, 胡建军, 等. 通心络对急性心肌梗死患者冠脉置入支架后无复流的保护和长期作用观察 [J]. *临床合理用药杂志*, 2015, (29):38-39. DOI:10.15887/j.cnki.13-1389/r.2015.29.020.
- [25] 耿旭, 张恒, 马宾, 等. Hcy 与急性 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊 PCI 术后无复流的关系及机制 [J]. *中华全科医学*, 2019, 17(7):1109-1111,1177. DOI:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000875.
- [26] 梁军, 蔡海林, 张琦, 等. HCY 与急性心肌梗死 PCI 患者发生冠脉慢血流的关系研究 [J]. *中国医学工程*, 2014, 22(4):128-129.
- [27] 刘永国, 王凤霞, 李安娜, 等. 血浆同型半胱氨酸水平与急性 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊 PCI 术后冠脉无复流的相关性 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(8):935-937. DOI:10.3969/j.issn.1674-4055.2019.08.10.
- [28] Zhan B, Xu Z, Zhang Y, et al. Nicorandil reversed homocysteine-induced coronary microvascular dysfunction via regulating PI3K/Akt/eNOS pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127:110121. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110121.
- [29] Bubb KJ, Kok C, Tang O, et al. The NRF2 activator DH404 attenuates adverse ventricular remodeling post-myocardial infarction by modifying redox signalling [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 108:585-594. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.04.027.
- [30] Fang Y, Liu X, Zhao L, et al. RhGLP-1 (7-36) protects diabetic rats against cerebral ischemia-reperfusion injury via up-regulating expression of Nrf2/HO-1 and increasing the activities of SOD [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2017, 21(5):475-485. DOI: 10.4196/kjpp.2017.21.5.475.
- [31] Li L, Dong H, Song E, et al. Nrf2/ARE pathway activation, HO-1

- and NQO1 induction by polychlorinated biphenyl quinone is associated with reactive oxygen species and PI3K/AKT signaling [J]. *Chem Biol Interact*, 2014, 209:56-67. DOI: 10.1016/j.cbi.2013.12.005.
- [32] Cao P, Zhang W, Kong X, et al. Hyperhomocysteinemia-induced Nrf2/HO-1 pathway suppression aggravates cardiac remodeling of hypertensive rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 547:125-130. DOI: 10.1016/j.bbrc.2021.02.025.
- [33] Liu X, Yuan X, Liang G, et al. BRG1 protects the heart from acute myocardial infarction by reducing oxidative damage through the activation of the NRF2/HO1 signaling pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160:820-836. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.09.012.
- [34] Wang L, Niu H, Zhang J. Homocysteine induces mitochondrial dysfunction and oxidative stress in myocardial ischemia/reperfusion injury through stimulating ROS production and the ERK1/2 signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(2):938-944. DOI: 10.3892/etm.2020.8735.
- [35] 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.
- [36] Wang N, Dong Q, Zhou XN. LMO4 promotes the invasion and proliferation of gastric cancer by activating PI3K-Akt-mTOR signaling [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(10):6534-6543.
- [37] Liu S, Sun Z, Chu P, et al. EGCG protects against homocysteine-induced human umbilical vein endothelial cells apoptosis by modulating mitochondrial-dependent apoptotic signaling and PI3K/Akt/eNOS signaling pathways [J]. *Apoptosis*, 2017, 22(5):672-680. DOI: 10.1007/s10495-017-1360-8.
- [38] Zhan B, Xu Z, Zhang Y, et al. Nicorandil reversed homocysteine-induced coronary microvascular dysfunction via regulating PI3K/Akt/eNOS pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127:110121. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110121.
- [39] Lee SJ, Park SH, Chung JF, et al. Homocysteine-induced peripheral microcirculation dysfunction in zebrafish and its attenuation by L-arginine [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(35):58264-58271. DOI: 10.18632/oncotarget.16811.
- [40] Ma SC, Hao YJ, Jiao Y, et al. Homocysteine-induced oxidative stress through TLR4/NF- $\kappa$ B/DNMT1-mediated LOX-1 DNA methylation in endothelial cells [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6):9181-9188. DOI: 10.3892/mmr.2017.7753.
- [41] Tyagi N, Sedoris KC, Steed M, et al. Mechanisms of homocysteine-induced oxidative stress [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 289(6):H2649-2656. DOI: 10.1152/ajpheart.00548.2005.
- [42] Song J, Li J, Qiao J, et al. PKD prevents H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced apoptosis via NF- $\kappa$ B and p38 MAPK in RIE-1 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 378(3):610-614. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.11.106.
- [43] Kutuk O, Basaga H. Inflammation meets oxidation: NF- $\kappa$ B as a mediator of initial lesion development in atherosclerosis [J]. *Trends Mol Med*, 2003, 9(12):549-557. DOI: 10.1016/j.molmed.2003.10.007.
- [44] Pang X, Liu J, Zhao J, et al. Homocysteine induces the expression of C-reactive protein via NMDAr-ROS-MAPK-NF- $\kappa$ B signal pathway in rat vascular smooth muscle cells [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 236(1):73-81. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.021.
- [45] Zhang S, Bai YY, Luo LM, et al. Association between serum homocysteine and arterial stiffness in elderly: a community-based study [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2014, 11(1):32-38. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5411.2014.01.007.

( 本文编辑: 何小军 )

( 收稿日期: 2023-01-24 )