

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.04.035

2 型糖尿病合并高血压患者血清同型半胱氨酸水平与肾功能和颈动脉粥样硬化的相关性分析 *

刘 慧¹ 梁 婧^{1△} 谷学兰¹ 陶 洪¹ 武琳琳¹ 龙海灯²

(1 安徽省第二人民医院全科医学科 安徽 合肥 230012; 2 合肥市第二人民医院介入血管科 安徽 合肥 230011)

摘要 目的:探讨 2 型糖尿病(T2DM)合并高血压患者血清同型半胱氨酸(Hcy)水平与肾功能和颈动脉粥样硬化的关系。**方法:**回顾性分析 2018 年 7 月~2021 年 5 月安徽省第二人民医院收治的 168 例 T2DM 患者的临床资料,按照是否合并高血压分为 T2DM 合并高血压组(合并组)87 例和单纯 T2DM 组(T2DM 组)81 例,另选取同期健康体检者 87 例为对照组,比较各组血清 Hcy 水平、肾功能指标[血清肌酐(Scr)、尿液肌酐(CR)、尿微量白蛋白/肌酐(ACR)、尿免疫球蛋白 G/肌酐(IGU/CR)、尿转铁蛋白/肌酐(TRU/CR)、尿 α 1-微量球蛋白/肌酐(α 1/CR)、肾小球滤过率(eGFR)]及左侧、右侧颈动脉内膜中层厚度(IMT)、Crouse 积分, Pearson 相关性分析 Hcy 水平与肾功能指标、IMT、Crouse 积分的相关性。**结果:**合并组、T2DM 组血清 Hcy、Scr、CR、ACR、IGU/CR、TRU/CR、 α 1/CR 水平及左侧 IMT、右侧 IMT、Crouse 积分高于对照组,且合并组以上指标高于 T2DM 组($P<0.05$);合并组、T2DM 组 eGFR 水平低于对照组,且合并组低于 T2DM 组($P<0.05$);Pearson 相关性分析结果显示:T2DM 合并高血压患者血清 Hcy 水平与 Scr、CR、ACR、IGU/CR、TRU/CR、 α 1/CR 水平及左侧 IMT、右侧 IMT、Crouse 积分呈正相关($P<0.05$),与 eGFR 水平呈负相关($P<0.05$)。**结论:**T2DM 合并高血压患者血清 Hcy 水平异常升高,其与患者肾功能损伤及颈动脉粥样硬化有关。

关键词:2 型糖尿病;高血压;同型半胱氨酸;肾功能;颈动脉粥样硬化

中图分类号:R587.2;R544.1;R543.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)04-766-04

Correlation Analysis between Serum Homocysteine Level and Renal Function and Carotid Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Hypertension*

LIU Hui¹, LIANG Jing^{1△}, GU Xue-lan¹, TAO Hong¹, WU Lin-lin¹, LONG Hai-deng²

(1 Department of General Practice, Anhui Second People's Hospital, Hefei, Anhui, 230012, China;

2 Department of Interventional Vascular, Hefei Second People's Hospital, Hefei, Anhui, 230011, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum homocysteine (Hcy) level and renal function and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with hypertension. **Methods:** The clinical data of 168 patients with T2DM who were admitted to Anhui Second People's Hospital from July 2018 to May 2021 were retrospectively analyzed. According to whether they were complicated with hypertension or not, they were divided into T2DM complicated with hypertension group (combined group) 87 cases and simple T2DM group (T2DM group) 81 cases, another 87 healthy subjects were selected as the control group during the same period. The serum Hcy level and renal function indexes [serum creatinine(Scr), urine creatinine(CR), urine microalbumin/creatinine (ACR), urine immunoglobulin G/creatinine (IGU/CR), urine transferrin/creatinine (TRU/CR), urine α 1-microglobulin/creatinine(α 1/CR), Glomerular filtration rate (eGFR)] and left and right carotid intima-media thickness (IMT), Crouse integral of each group were compared. The correlation between Hcy level and renal function indexes, IMT, Crouse integral were analyzed by Pearson correlation analysis. **Results:** The level of the serum Hcy, Scr, CR, ACR, IGU/CR, TRU/CR, α 1/CR and left IMT, right IMT, Crouse integral in the combined group and T2DM group were higher than those in the control group, and those in the combined group were higher than those in T2DM group ($P<0.05$). The level of eGFR in the combined group and T2DM group was lower than that in the control group, and that in the combined group was lower than that in the T2DM group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the serum Hcy level was positively correlated with Scr, CR, ACR, IGU/CR, TRU/CR, α 1/CR, left IMT, right IMT and Crouse integral in T2DM patients with hypertension ($P<0.05$), and negatively correlated with eGFR level ($P<0.05$). **Conclusion:** The serum Hcy level in T2DM patients with hypertension is abnormally increased, which is related to renal function injury and carotid atherosclerosis.

* 基金项目:安徽省卫生厅第二批科研计划项目(13FR027)

作者简介:刘慧(1986-),女,本科,主治医师,从事内分泌系统疾病方向的研究,E-mail: liuhui07082020@163.com

△ 通讯作者:梁婧(1986-),女,本科,主治医师,从事内分泌系统疾病方向的研究,E-mail: 334085906@qq.com

(收稿日期:2021-09-05 接受日期:2021-09-27)

Key words: Type 2 diabetes mellitus; Hypertension; Homocysteine; Renal function; Carotid atherosclerosis

Chinese Library Classification(CLC): R587.2; R544.1; R543.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)04-766-04

前言

随着人们生活习惯及人口结构的变化,2型糖尿病(Diabetes mellitus type 2, T2DM)及高血压患者的数量不断增多, T2DM合并高血压的患者的数量也越来越多^[1]。有研究表明^[2,3], T2DM、高血压均是导致终末期肾病的常见病,是引起肾损伤及颈动脉粥样硬化的重要危险因素,严重威胁人们的健康及生命安全。同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)是一种含硫氨基酸,是蛋氨酸和半胱氨酸代谢的产物,也是机体炎症的重要标志物及心血管疾病的独立危险因素^[4]。既往研究^[5,6]显示, Hcy与高血压、糖尿病引起的肾病有密切关系, Hcy水平异常升高可引起糖尿病患者肾损伤,是糖尿病肾病的独立危险因素,而高血压肾损伤与高水平 Hcy 相互作用,形成恶性循环进一步使 Hcy 水平升高。另有研究^[7]表明,高血压患者 Hcy 是导致颈动脉粥样硬化的非传统高危因素。本文拟探明血清 Hcy 水平与 T2DM 合并高血压患者肾功能及颈动脉粥样硬化的关系,以期对 T2DM 合并高血压的临床治疗提供参考依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2018 年 7 月~2021 年 5 月安徽省第二人民医院收治的 168 例 T2DM 患者的临床资料,按照是否合并高血压分为 T2DM 合并高血压组(合并组)87 例和单纯 T2DM 组(T2DM 组)81 例,另选择同期健康体检者 87 例为对照组。合并组 87 例,男 45 例,女 42 例;年龄 27~72 岁,平均(51.26±5.46)岁;空腹血糖(9.23±2.16)mmol/L;收缩压(164.25±9.67)mmHg;舒张压(97.68±6.82)mmHg;体质量指数(Body Mass Index, BMI)20.26 kg/m²~27.34 kg/m²,平均(24.36±1.26)kg/m²;高血压病程 4~11 年,平均(6.54±2.26)年;T2DM 病程 5~10 年,平均(7.89±1.26)年。T2DM 组 81 例,男 42 例,女 39 例;年龄 25~73 岁,平均(52.18±5.73)岁;空腹血糖(9.18±2.12)mmol/L; BMI 为 20.43 kg/m²~27.58 kg/m²,平均(24.42±1.38)kg/m²; T2DM 病程 4~10 年,平均(7.67±1.12)年。对照组 87 例经体检血糖和血压均正常,其中男 45 例,女 42 例;年龄 22~68 岁,平均(49.76±5.48)岁; BMI 为 20.43 kg/m²~25.22 kg/m²,平均(23.18±1.19)kg/m²。三组研究对象性别、年龄、BMI 比较无明显差异($P>0.05$),基础资料具有可比性。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:①所有 T2DM 患者均符合 T2DM 临床诊断标准^[8],即:空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 或随机血糖、口服葡萄糖耐量试验 2h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L,且有多饮、多尿、多食、体重减轻、身体消瘦等糖尿病典型的临床症状、体征;②所有高血压患者均符合国内高血压临床诊断标准^[9];③入组前 2 周内未服用过类固醇激素、利尿剂、促尿酸排泄、血管扩张剂等影响相关检测指标的药品;④临床资料完整。排除标准:①合并心脑血管等器官功能严重不全者;②伴恶性肿瘤、免疫系统疾病、血液系统疾

病、原发性肾脏疾病、糖尿病急性并发症者;③哺乳期、妊娠期妇女;④1型糖尿病或特殊类型糖尿病患者。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 所有研究对象均采集清晨空腹肘静脉血 4 mL, 2h 内在 3000 r/min 条件下离心 10 min (有效离心半径 10 cm), 常规分离留取血清保存于 -20℃ 冰箱待测。收集所有研究对象 24h 尿液常规保存待测。

1.3.2 血清 Hcy 检测 采用循环酶法检测血清 Hcy 水平,仪器为贝克曼库尔特 AU5800 型全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司),试剂盒采用贝仪器原配套试剂盒及校准品,所有检测过程严格按照说明书进行操作。

1.3.3 肾功能指标检测 采用肌氨酸氧化酶法检测血清肌酐(Serum creatinine, Scr)水平,所用仪器和试剂盒与血清 Hcy 检测所用相同。采用免疫比浊法检测尿液肌酐(Urine creatinine, CR)水平及尿蛋白四项,仪器采用美国贝克曼库尔特公司生产的 Immage 免疫散射比浊仪,尿蛋白四项指标包括:尿微量白蛋白(Microalbuminuria, AIB)、尿免疫球蛋白 G(Urinary immunoglobulin G, IGU)、尿转铁蛋白(Urinary transferrin, TRU)、 $\alpha 1$ -微球蛋白($\alpha 1$ microglobulin, $\alpha 1$), 计算 AIB/CR (ACR)、IGU/CR、TRU/CR、 $\alpha 1$ /CR 及肾小球滤过率(estimated Glomerular filtration rate, eGFR), $eGFR=175 \times Scr^{-1.234} \times$ 年龄^{-0.179}(若为女性,则 $\times 0.79$)^[10]。采用仪器配套的试剂盒及校准品,严格按照仪器与试剂盒说明书进行操作。

1.3.4 超声检测 使用美国 GE 公司生产的 LOGIO-7 型彩色多普勒超声诊断仪进行超声检查,探头频率 10.0MHz,研究对象仰卧位,将探头置于研究对象胸锁乳突肌前缘,自锁骨上窝动脉起始处,采用纵切面和横切面连续扫查,首先在左侧、右侧颈总动脉分叉处检测 3 次、颈内动脉起始 1 cm 处检测 3 次、近侧 1 cm 处检测 3 次,每名研究对象两侧共测定 6 次取平均值记为颈动脉内膜中层厚度(Intima-media thickness, IMT),记录左侧 IMT 和右侧 IMT。局部回声结构突出管腔或 IMT > 1.3 mm 定义为斑块,将测量所得各孤立性斑块的最大厚度之和记为 Crouse 积分。

1.4 统计学方法

用 SPSS23.0 进行统计学分析。计数资料如性别以例数表示,予以卡方检验。Hcy、Scr、ACR 等符合正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,多组比较采用单因素方差分析及 LSD-t 检验。相关性分析采用 Pearson 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 Hcy 水平和肾功能指标比较

合并组及 T2DM 组血清 Hcy、Scr、CR、ACR、IGU/CR、TRU/CR、 $\alpha 1$ /CR 水平高于对照组,且合并组以上指标高于 T2DM 组,各组比较差异有统计学意义($P<0.05$);合并组、T2DM 组 eGFR 水平低于对照组,且合并组低于 T2DM 组,各

组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表 1。

表 1 各组血清 Hcy 水平和肾功能指标比较($\bar{x}\pm s$)
Table 1 Comparison of serum Hcy level and renal function index in each group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	Scr($\mu\text{mol/L}$)	CR(mmol/L)	ACR(mg/g)	IGU/CR (mg/g)	TRU/CR (mg/g)	$\alpha 1/\text{CR}$ (mg/g)	eGFR($\text{mL}/$ $(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$)
Control group	87	11.53 $\pm$ 2.16	71.43 $\pm$ 5.25	14.37 $\pm$ 5.08	13.48 $\pm$ 5.27	3.41 $\pm$ 1.26	1.25 $\pm$ 0.63	4.63 $\pm$ 1.82	126.48 $\pm$ 14.28
T2DM Group	81	15.76 $\pm$ 3.14*	106.87 $\pm$ 9.36*	27.48 $\pm$ 7.02*	22.36 $\pm$ 7.34*	7.38 $\pm$ 3.22*	3.23 $\pm$ 1.14*	8.25 $\pm$ 2.47*	113.28 $\pm$ 13.41*
Combined group	87	19.27 $\pm$ 4.18**	128.49 $\pm$ 11.47**	34.86 $\pm$ 9.52**	42.36 $\pm$ 7.84**	11.36 $\pm$ 3.47**	5.14 $\pm$ 1.78**	14.26 $\pm$ 5.74**	98.36 $\pm$ 12.65**
F		4.765	9.762	10.354	11.786	6.527	3.185	7.146	14.852
P		0.008	0.000	0.000	0.000	0.001	0.011	0.000	0.000

Note: compared with the control group, * $P<0.05$. Compared with T2DM group, ** $P<0.05$.

2.2 各组超声检测结果比较

合并组、T2DM 组左侧 IMT、右侧 IMT、Crouse 积分高于对

照组,合并组以上指标高于 T2DM 组,各组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表 2。

表 2 各组超声检测结果比较($\bar{x}\pm s$)
Table 2 Comparison of ultrasonic test results of each group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Left IMT(mm)	Right IMT(mm)	Crouse score(scores)
Control group	87	0.58 $\pm$ 0.12	0.57 $\pm$ 0.12	0.87 $\pm$ 0.22
T2DM Group	81	0.94 $\pm$ 0.16*	0.95 $\pm$ 0.15*	3.86 $\pm$ 0.98*
Combined group	87	1.27 $\pm$ 0.18**	1.28 $\pm$ 0.17**	4.52 $\pm$ 1.05**
F		6.784	6.811	8.436
P		0.000	0.000	0.000

Note: compared with the control group, * $P<0.05$. Compared with T2DM group, ** $P<0.05$.

2.3 相关性分析

血清 Hcy 水平与 Scr、CR、ACR、IGU/CR、TRU/CR、 $\alpha 1/\text{CR}$

水平及左侧 IMT、右侧 IMT、Crouse 积分呈正相关($P<0.05$),与 eGFR 水平呈负相关($P<0.05$)。详见表 3。

表 3 血清 Hcy 水平与其他检测指标的相关性
Table 3 Correlation between serum Hcy and other detection indexes

Indexes	Scr	CR	ACR	IGU/CR	TRU/CR	$\alpha 1/\text{CR}$	Left IMT	Right IMT	Crouse integral	eGFR
Hcy	r	0.628	0.583	0.578	0.548	0.519	0.611	0.603	0.604	-0.673
	P	0.013	0.015	0.016	0.021	0.024	0.011	0.012	0.012	0.006

3 讨论

T2DM 的病理特征是全身微血管病变,会引起眼底及肾脏功能损伤,而长期高血压会导致颈部血管损伤或引发氧化应激障碍,进一步引发颈部血管病变^[11,12]。一方面,肾损伤是糖尿病、高血压的主要并发症,可以看作是糖尿病、高血压的临床表现之一^[13]。另一方面,18%的高血压患者合并有糖尿病,超过 2/3 的 2 型糖尿病患者合并有高血压,糖尿病可使高血压患者心血管事件的发生风险增加 2 倍左右,糖尿病、高血压并存者心血管危害是普通人群的 4~8 倍^[14,15],二者均是颈动脉粥样硬化的重要危险因素^[16,17]。Hcy 由机体内蛋氨酸和半胱氨酸代谢生成,其水平异常改变可促进动脉粥样硬化,增加冠心病及不良心血管事件的发生率^[18,19]。Hcy 与肾损伤关系密切,可能涉及了氧化

应激、炎症、内质网应激等机制^[20,21]。可见,Hcy 参与了动脉粥样硬化及肾功能损伤的病理改变过程,然而目前关于 T2DM 合并高血压患者血清 Hcy 水平与肾功能及颈动脉粥样硬化的具体关系尚不明确。

本研究结果显示,T2DM 患者血清 Hcy 水平异常升高,而合并高血压的 T2DM 患者血清 Hcy 水平更高,其原因可能是:Hcy 作为胱氨酸代谢的相关因子,T2DM 患者存在代谢功能障碍,进而导致血液 Hcy 水平升高,而 T2DM 合并高血压患者代谢障碍更为严重,血清 Hcy 水平更高^[22,23]。本研究中合并组 Scr 水平高于 T2DM 组,T2DM 组高于对照组,提示 T2DM 合并高血压患者 Scr 水平异常升高,患者肾功能减退,这一结论在程欣^[24]、李碧汐^[25]等人的研究中也得到佐证。eGFR、AIB、IGU、TRU、 $\alpha 1$ 等是早期肾损伤的标志性指标,但直接检测其水平判

断肾损伤干扰因素较多,且检测易受尿液浓度或尿量的影响,往往存在漏诊、误诊的情况,因而临床上多通过计算 ACR、IGU/CR、TRU/CR、 $\alpha 1$ /CR 来进行判断。本研究中,合并组 ACR、IGU/CR、TRU/CR、 $\alpha 1$ /CR 水平高于对照组和 T2DM 组,合并组 eGFR 水平低于对照组和 T2DM 组,表明 T2DM 合并高血压患者存在肾功能损伤、肾小球过滤功能减退的情况,提示临床上应关注 T2DM 合并高血压患者的肾功能监测。本研究中,合并组左、右侧 IMT 和 Crouse 积分高于 T2DM 组,T2DM 组以上指标高于对照组,提示高血糖、高血压可促进颈动脉粥样硬化的发展进程。进一步的相关性分析结果显示:血清 Hcy 与 Scr、CR、ACR、IGU/CR、TRU/CR、 $\alpha 1$ /CR 水平及左侧 IMT、右侧 IMT、Crouse 积分呈正相关,与 eGFR 水平呈负相关,提示 Hcy 影响了肾功能损伤及颈动脉粥样硬化进程,其机制可能是:Hcy 包含了高反应性巯基,能快速自我氧化,诱导机体氧化应激^[26],Hcy 通过激活核转录因子促进单核细胞趋化蛋白-1 和信使核糖核酸表达水平增高诱导炎症反应^[27],进而通过引起内质网功能损伤,使二硫键合成紊乱进而干扰蛋白质折叠,加速肾损伤^[28];且 Hcy 可通过刺激血管平滑肌细胞增生促进血管内膜增生及粥样硬化斑块形成,从而增强血小板黏附性,引起凝血与纤溶功能紊乱^[29,30]。

综上所述,T2DM 合并高血压患者血清 Hcy 水平异常升高,Hcy 与患者肾功能损伤及颈动脉粥样硬化有关,T2DM 合并高血压患者的临床治疗不仅要控制血糖、血压,对于高水平 Hcy 患者也要进行有效干预,以降低颈动脉粥样硬化和肾损伤的发生风险。

参考文献(References)

- [1] 张雪莲,袁中元,万钢,等. 2926 例 2 型糖尿病患者社区综合干预 9 年心血管风险的变化[J]. 中国全科医学, 2021, 24(10): 1242-1248
- [2] 翟斐,张新秀. 2 型糖尿病患者血尿酸及同型半胱氨酸与颈动脉粥样硬化的关系[J]. 安徽医学, 2019, 40(11): 1249-1251
- [3] Giorgino F, Vora J, Fenici P, et al. Renoprotection with SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes over a spectrum of cardiovascular and renal risk[J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19(1): 196
- [4] Kaplan P, Tatarkova Z, Sironova MK, et al. Homocysteine and Mitochondria in Cardiovascular and Cerebrovascular Systems[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20):7698
- [5] Carnagarin R, Nolde JM, Ward NC, et al. Homocysteine predicts vascular target organ damage in hypertension and may serve as guidance for first-line antihypertensive therapy [J]. J Clin Hypertens, 2021, 23(7): 1380-1389
- [6] Mao S, Xiang W, Huang S, et al. Association between homocysteine status and the risk of nephropathy in type 2 diabetes mellitus [J]. Clin Chim Acta, 2014, 431(20): 206-210
- [7] 霍静,姜海军,李伟,等. Hs-CRP、Hcy、 $\beta 2$ -MG 和 UA 水平在老年高血压合并下肢动脉硬化闭塞症患者中的风险评估价值[J]. 中国心血管杂志, 2021, 26(2): 165-168
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67
- [9] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会, 等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56
- [10] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): c179-c184
- [11] 刘曼,惠品晶,丁亚芳,等. 血管超声评估 2 型糖尿病患者颅内外动脉粥样硬化性病变的意义 [J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(12): 881-885
- [12] 刘欢,刘永霞,刘燕,等. 老年原发性高血压患者生理指标及氧化应激指标的变化和意义[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(23): 88-91
- [13] 高琳,苏振丽,郑瑜,等. 2 型糖尿病患者尿微量白蛋白排泄率与 eGFR 的关系及相关危险因素 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(29): 5763-5766
- [14] 中国医师协会"医疗质量万里行·降压在行动"TRIP 项目专. 高血压合并 2 型糖尿病患者的血压控制专家指导意见[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2012, 4(4): 48-52
- [15] 邵金彩,呼冬鸣,万钢,等. 北京社区 2 型糖尿病合并高血压与规范管理十年慢性并发症的发病情况研究 [J]. 中国全科医学, 2019, 22(24): 2907-2912
- [16] Sabuncu T, Sonmez A, Eren MA, et al. Characteristics of patients with hypertension in a population with type 2 diabetes mellitus. Results from the Turkish Nationwide Survey of Glycemic and Other Metabolic Parameters of Patients with Diabetes Mellitus (TEMED Hypertension Study)[J]. Prim Care Diabetes, 2021, 15(2): 332-339
- [17] Cuspidi C, Sala C, Tadic M, et al. Is white-coat hypertension a risk factor for carotid atherosclerosis? A review and meta-analysis [J]. Blood Press Monit, 2015, 20(2): 57-63
- [18] 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
- [19] Zhao Y, Zhang J. Clinical implication of homocysteine in premature acute coronary syndrome female patients: Its distribution and association with clinical characteristics and major adverse cardiovascular events risk [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(18): e25677
- [20] Gao N, Zhang Y, Lei L, et al. Low doses of folic acid can reduce hyperhomocysteinemia-induced glomerular injury in spontaneously hypertensive rats[J]. Hypertens Res, 2020, 43(11): 1182-1191
- [21] Long Y, Nie J. Homocysteine in Renal Injury[J]. Kidney Dis (Basel), 2016, 2(2): 80-87
- [22] 韩登科,房绮梅,谢晋辉,等. 2 型糖尿病并发高血压患者血清 Fetuin B 水平检测及与 Hcy 浓度的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(2): 24-27
- [23] Rehman T, Shabbir MA, Inam-Ur-Raheem M, et al. Cysteine and homocysteine as biomarker of various diseases [J]. Food Sci Nutr, 2020, 8(9): 4696-4707
- [24] 程欣,钱敏伟,邹晓鸣,等. 2 型糖尿病合并高血压患者的临床特点 [J]. 中国临床保健杂志, 2019, 22(4): 530-533
- [25] 李碧沙,李耘,刘力松. 高血压病合并高尿酸血症与 2 型糖尿病的相关性研究[J]. 心肺血管病杂志, 2019, 38(8): 830-832, 837
- [26] 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

- [7] 《中国高血压基层管理指南》修订委员会. 中国高血压基层管理指南(2014年修订版)[J]. 中华高血压杂志, 2015, 23(1): 24-43
- [8] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257
- [9] 中国中西医结合学会神经科专业委员会. 中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(2): 136-144
- [10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 73, 380-381
- [11] Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)[J]. J Physiother, 2014, 60(1): 61
- [12] 闵瑜, 吴媛媛, 燕铁斌. 改良 Barthel 指数(简体中文版)量表评定脑卒中患者日常生活活动能力的效度和信度研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2008, 30(3): 185-188
- [13] 史宝林, 张勇, 武艳华, 等. 脑梗死的遗传流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志, 2003, 24(8): 719-721
- [14] 杜秋明, 曹书华, 王淑亮, 等. 高血压患者发生急性脑梗死的影响因素分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2018, 26(2): 133-137
- [15] 孙琦. 进展性脑梗死影响因素分析[J]. 中国医药导报, 2015, 12(4): 56-59
- [16] Yang K, Zhu X, Feng Y, et al. Abnormal blood pressure circadian rhythms are relevant to cerebral infarction and Leukoaraiosis in hypertensive patients[J]. BMC Neurol, 2020, 20(1): 36
- [17] Wen HJ, Wang XY. Left ventricular diastolic dysfunction is associated with cerebral infarction in young hypertensive patients: A retrospective case-control study[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(5): 61
- [18] Li AL, Zhu S, Hu ZH, et al. The distribution and epidemic characteristics of cerebrovascular disease in followed-up hypertension patients[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 9366
- [19] Tian Z, Liao G, Li S, et al. Comparison of multimodal intra-arterial treatment versus intravenous thrombolysis for hypertensive patients with severe large vessel cerebral infarction [J]. J Investig Med, 2017, 65(7): 1033-1040
- [20] 雍苏南, 龙远雄, 阳赣萍, 等. 高血压病合并脑梗死中医证型分布规律研究[J]. 中国中医急症, 2017, 26(9): 1519-1521, 1568
- [21] 许嘉蕊, 毛丽军, 赵文灏, 等. 补阳还五汤联合强力定眩片对后循环缺血性眩晕患者眩晕症状、氧化应激及血流指标的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(3): 463-466, 417
- [22] 曾永青, 陈晓霞, 苏晓玉. 补阳还五汤治疗急性脑梗死的疗效及对患者血清 MMP-2、hs-CRP 水平的影响 [J]. 海南医学, 2020, 31(2): 178-180
- [23] 胡小勤, 付蓉, 曾学文, 等. 补阳还五汤对高血压病气虚血瘀证内皮细胞凋亡及凋亡相关蛋白表达的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(12): 22-27
- [24] 张全福, 靳双荣, 肖永红. 老年高血压合并脑梗死患者血液流变学指标和 hs-CRP 的关系及意义 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(11): 2356-2357
- [25] 赵永见, 牛凯, 唐德志, 等. 桃仁药理作用研究近况[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(4): 888-890
- [26] 韩鼎帝, 马飞祥, 汪亚楠, 等. 基于网络药理学探讨红花活性成分及药理作用机制[J]. 内蒙古医科大学学报, 2019, 41(2): 126-130
- [27] 陈博威, 周胜强, 易健, 等. 补阳还五汤对 Cav-1/- 小鼠脑缺血模型 PI3K、Akt、PTEN 表达的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(4): 35-40
- [28] 王国峰, 刘伯芹, 王滨, 等. PI3K/Akt 信号通路在肢体缺血后处理减轻脑缺血再灌注损伤中的实验研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(11): 983-988
- [29] Zhao TN, Yuan LD, Chen LX, et al. PI3K/Akt and ERK1/2 pathways are responsible for sodium butyrate-induced inhibition of neuronal apoptosis in rats with cerebral infarction [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2020, 34(3): 901-908
- [30] Jin B, Kim H, Choi JI, et al. Avenanthramide C Prevents Neuronal Apoptosis via PI3K/Akt/GSK3 β Signaling Pathway Following Middle Cerebral Artery Occlusion[J]. Brain Sci, 2020, 10(11): 878
- [31] 朱原, 张继平. 补阳还五汤对心脑血管疾病信号通路的作用研究进展[J]. 中医药导报, 2016, 22(4): 104-106

(上接第 769 页)

- [27] Kumar M, Sandhir R. Hydrogen sulfide suppresses homocysteine-induced glial activation and inflammatory response [J]. Nitric Oxide, 2019, 90: 15-28
- [28] Wu X, Zhang L, Miao Y, et al. Homocysteine causes vascular endothelial dysfunction by disrupting endoplasmic reticulum redox homeostasis[J]. Redox Biol, 2019, 20(1): 46-59
- [29] Duan H, Li Y, Yan L, et al. MicroRNA-217 suppresses homocysteine-induced proliferation and migration of vascular smooth muscle cells via N-methyl-D-aspartic acid receptor [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2016, 43(10): 967-975
- [30] Romecín P, Atucha NM, Navarro EG, et al. Role of homocysteine and folic acid on the altered calcium homeostasis of platelets from rats with biliary cirrhosis[J]. Platelets, 2017, 28(7): 698-705