

H 型高血压患者血浆 Hcy 水平、凝血因子与动脉硬化、心室肥厚的相关性

邓小如¹, 钟海洋², 练露萍³

(惠州市中心人民医院, 1. 医学检验科; 2. 心血管内科; 3. 超声医学科, 广东 惠州 516001)

【摘要】目的: 分析 H 型高血压患者血浆同型半胱氨酸 (Hcy) 水平与凝血因子及动脉硬化、心室肥厚的相关性。**方法:** 根据是否为 H 型高血压将 436 例高血压患者分为研究组 (H 型高血压患者, $n = 220$) 和对照组 (单纯高血压患者, $n = 216$), 选取同期接受体检的 300 名非高血压受检者作为体检组。比较 3 组的基础资料、颈动脉硬化情况、左心室肥厚情况和血浆 Hcy、凝血因子 (F) 水平。**结果:** 体检组、对照组、研究组的血清甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平、血浆 Hcy、F V、F VII、F VIII、F X 水平、颈动脉内膜中层厚度 (IMT)、左心室质量指数 (LVMI) 依次升高, 各组间的差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 且 3 组颈动脉硬化、左心室肥厚患病率依次升高, 各组间比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。研究组患者的血浆 Hcy 水平与血浆 F V、F VII、F VIII、F X 水平及 IMT、LVMI 水平均呈正相关 ($P < 0.05$)。血浆 F V、F VII、F VIII、F X 水平与 IMT、LVMI 水平均呈正相关 ($P < 0.05$)。**结论:** H 型高血压患者存在部分血浆凝血因子表达上调, 其水平与动脉硬化、心室肥厚程度具有相关性, 血浆 Hcy 水平与上述病理变化程度均相关, 凝血因子表达异常可能是 H 型高血压靶器官损害的机制之一。

【关键词】 H 型高血压; 同型半胱氨酸; 凝血因子; 动脉硬化; 心室肥厚

【中图分类号】 R544.1 **【文献标志码】** A

Correlation between plasma Hcy level and coagulation factors, arteriosclerosis and ventricular hypertrophy in patients with H-type hypertension

DENG Xiao-ru¹, ZHONG Hai-yang², LIAN Lu-ping³

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Cardiovascular Medicine; 3. Department of Ultrasound Medicine, Huizhou Central People's Hospital, Huizhou 516001, Guangdong, China)

【Abstract】Objective: To analyze the correlation between plasma homocysteine (Hcy) level and coagulation factors, arteriosclerosis and ventricular hypertrophy in patients with H-type hypertension. **Methods:** 436 patients with hypertension were selected, and the patients were divided into the study group (H-type hypertension, $n = 220$) and the control group (simple hypertension, $n = 216$) according to whether they were H-type hypertension or not. 300 non-hypertensive subjects who underwent physical examination in the same period were selected as the physical examination group. The basic data, the carotid atherosclerosis, the left ventricular hypertrophy and the plasma levels of Hcy, coagulation factor (F) levels among the patients in the three groups were compared. **Results:** From the physical examination group to the control group and the study group, the serum triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels, the plasma Hcy, F V, F VII, F VIII, F X, the carotid intima-media thickness (IMT) and left ventricular mass index (LVMI) of the subjects increased successively, and the differences among the groups were statistically significant ($P < 0.05$). The prevalence of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy increased successively, and there were significant differences among the groups ($P < 0.05$). The plasma Hcy level of the patients in the study group was positively correlated with the levels of plasma F V, F VII, F VIII, F X, IMT and LVMI ($P < 0.05$), and the levels of plasma F V, F VII, F VIII, F X were positively correlated with the levels of IMT and LVMI ($P < 0.05$). **Conclusion:** The expressions of some plasma coagulation factors are up-regulated in patients with H-type hypertension, and their levels are related to the degrees of arteriosclerosis and ventricular hypertrophy. The level of plasma Hcy is related to the above pathological changes. The abnormal expression of coagulation factors may be one of the mechanisms of target organ damage in H-type hypertension.

【Key words】 H-type hypertension; Homocysteine; Coagulation factor; Arteriosclerosis; Ventricular hypertrophy

高血压是临床最常见的心血管疾病,其发病率逐年升高且发病年龄趋于年轻化,其冠心病、脑病、慢性肾病等并发症是影响患者预后的主要原因^[1]。H型高血压是指合并外周血同型半胱氨酸(Hcy)水平升高的原发性高血压,患者机体并存高血压和高同型半胱氨酸血症(HHcy)的双重疾病状态,故危害性高于单纯原发性高血压。H型高血压患者会出现冠心病、脑卒中风险的明显提升,国外的学术观点已将 HHcy 作为心脑血管一级预防中的危险因素^[2],而在我国高血压的患者中,H型高血压患者的比例高达 75%~80%^[3],HHcy 与高血压均为冠心病、脑卒中的独立危险因素且存在协同作用^[4],但其确切机制并未完全阐明。因此,深入分析 H型高血压针对靶器官的损害机制,对于指导临床预防和治疗工作具有重要的意义。动脉硬化和心室结构改变是导致冠心病持续进展、心功能下降的主要病理机制,近年来的大量研究证实了 H型高血压患者的血浆 Hcy 水平与其动脉硬化、心室肥厚的发生和进展密切相关,多种损害机制假说应运而生^[5],凝血功能异常是其中的重要组成部分,但相关研究一般选取常规凝血纤溶指标作为观察指标,研究结果分歧较多,且缺乏针对凝血因子异常作用机制的临床研究证据。因此,本研究拟探讨 H型高血压患者血浆 Hcy 水平与凝血因子及动脉硬化、心室肥厚的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 5 月至 2021 年 5 月在惠州市中心人民医院就诊的 436 例高血压患者作为研究对象,根据是否为 H型高血压将患者分为研究组(H型高血压患者, $n=220$)和对照组(单纯高血压患者, $n=216$),选取同期在医院接受体检的 300 名非高血压受检者作为体检组,3 组研究对象均签署知情同意书自愿参与本研究。纳入标准:(1)高血压的诊断依据《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》^[6],诊断标准:在未应用降压药物情况下非同日 3 次测量诊室血压,收缩压(SBP) >140 mmHg 和(或)舒张压(DBP) >90 mmHg,在既往有高血压史且目前正在应用降压药物情况下,血压低于上述标准仍诊断为高血压。(2)H型高血压的诊断依据《H型高血压诊断与治疗专家共识》^[7],诊断标准:在确诊原发性高血压的前提下血浆 Hcy 水平 >10 $\mu\text{mol/L}$ 。体检组研究对象均经血压测量、询问病史和药物应用史排除高血压。排除标准:(1)合并恶性肿瘤、肝肾功能不全、血液系统疾病;(2)长期血压控制不佳或终末期高血压并发症;(3)明确诊断为继发性高

血压、肥厚型心肌病、扩张型心肌病、心瓣膜病、心脏发育畸形或非冠心病原因致心功能下降;(4)具有心绞痛、心肌梗死病史。

1.2 观察指标

1.2.1 基础资料 通过查阅门诊记录、住院病历和体检报告,对三组研究对象的年龄、性别构成、体质指数(BMI)、合并糖尿病、吸烟史及 SBP、DBP、血清肌酐(sCr)、血尿素氮(BUN)、血清甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平等基础资料进行比较。

1.2.2 血浆 Hcy 水平 以乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝真空试管采集 3 组研究对象的空腹外周血样本,门诊患者的采血时间为就诊当日,住院患者的采血时间为住院次日,体检者的采血为体检当日,以 3 000 rpm 离心 20 min 后分离血浆样本,采用循环酶法对血浆 Hcy 水平进行检测,检测仪器为 Solution3 AXSYM 免疫分析仪(美国雅培公司),试剂盒购自北京康思润业生物技术有限公司。

1.2.3 血浆凝血因子水平 取上述血浆样本,采用酶联免疫吸附试验法对血浆凝血因子(blood coagulation factor, F) I、F II、F V、F VII、F VIII、F IX、F X、F XI、F XII 水平进行检测,检测仪器为 InfiniteM1000Pro 型多功能酶标仪(瑞士帝肯公司),试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。

1.2.4 颈动脉硬化情况 在完成上述采血操作后对三组研究对象行颈动脉超声检查,检查仪器为 F3 型彩色超声多普勒诊断仪(日立阿洛卡公司),设置探头频率为 6~12 MHz,分别对受检者的双侧颈总动脉、颈动脉分叉处、颈内动脉、颈外动脉的内膜中层厚度(IMT)进行检测,连续测量 3 个心动周期,取平均值作为最终测量值,当 IMT 不规则增厚超过 1.3 mm 时判定为动脉硬化斑块形成。

1.2.5 左心室肥厚情况 于完成颈动脉超声检查后立即对三组研究对象行超声心动图检查,检查仪器同颈动脉超声检查,检查时嘱患者取左侧卧位,设置探头频率为 2~4 MHz,对受检者的左室舒张末期内径(LVDd)、室间隔厚度(IVST)、左室后壁厚度(LVPWT)进行测量,采用 Deiereux 公式计算左心室质量指数(LVMI),计算公式: $\text{LVMI} = \text{左心室质量} / \text{体表面积}$; $\text{左心室质量} = 0.8 \times 1.04 \times [(\text{IVST} + \text{LVPWT} + \text{LVDd})^3 - \text{LVDd}^3] + 0.6$ 。心室肥厚的判定标准为:男性 $\text{LVMI} > 115$ g/m^2 或女性 $\text{LVMI} > 95$ g/m^2 。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。服从正态

分布的连续计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,多组均数的比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),两两比较采用最小显著差异法(LSD法);计数资料采用[n(%)]形式,样本率或构成比的比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法;血浆Hcy水平与血浆凝血因子水平、IMT、LVMI的相关性采用Pearson直线相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组研究对象基础资料的比较

体检组、对照组、研究组研究对象的血清TG、TC、LDL-C水平依次升高,研究组或对照组患者的SBP、DBP水平均高于体检组,各组间的差异均有统计学意义($P < 0.05$);研究组或对照组患者合并糖尿病、具有吸烟史的比例均高于体检组,各组间的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 3组研究对象基础资料的比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	研究组(n=220)	对照组(n=216)	体检组(n=300)	F/χ^2 值	P值
年龄(岁)	58.75 ± 9.65	57.39 ± 10.06	59.11 ± 11.06	1.116	0.527
性别				0.790	0.674
男	136(61.82)	130(60.19)	174(58.00)		
女	84(38.18)	86(39.81)	126(42.00)		
体质指数(kg/m ²)	24.03 ± 3.34	23.95 ± 2.28	23.81 ± 3.45	1.115	0.527
糖尿病	92(41.82)*	88(40.74)*	58(19.33)	39.195	<0.001
吸烟史	109(49.55)*	97(44.91)*	69(23.00)	45.649	<0.001
SBP(mmHg)	166.89 ± 10.71*	168.18 ± 12.03*	123.15 ± 6.47	6.080	<0.001
DBP(mmHg)	83.19 ± 7.28*	83.74 ± 7.11*	73.63 ± 6.35	7.913	<0.001
Scr(μmol/L)	72.85 ± 10.37	71.98 ± 12.43	72.36 ± 11.64	0.847	0.618
BUN(mmol/L)	5.34 ± 1.09	5.38 ± 1.14	5.17 ± 1.08	0.635	0.742
TG(mmol/L)	3.17 ± 1.18**	2.15 ± 1.02*	1.49 ± 0.59	9.003	<0.001
TC(mmol/L)	6.19 ± 1.06**	5.32 ± 0.96*	4.54 ± 0.84	8.477	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.15 ± 0.36	1.18 ± 0.34	1.23 ± 0.33	1.694	0.418
LDL-C(mmol/L)	4.32 ± 0.85**	3.43 ± 0.52*	2.56 ± 0.39	9.168	<0.001

* $P < 0.05$,与体检组比较;# $P < 0.05$,与对照组比较。

2.2 3组研究对象血浆Hcy、凝血因子水平的比较

体检组、对照组、研究组研究对象的血浆Hcy、FV、FVII、FVIII、FX水平依次升高,各组间的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 3组患者颈动脉硬化、左心室肥厚情况的对比

体检组、对照组、研究组研究对象的IMT、LVMI水平依次升高,各组间的差异均有统计学意义($P < 0.05$);体检组、对照组、研究组研究对象的颈动脉硬化、左心室肥厚患病率依次升高,各组间的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表2 3组研究对象血浆Hcy、凝血因子水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	研究组(n=220)	对照组(n=216)	体检组(n=300)	F值	P值
Hcy(μmol/L)	18.12 ± 5.42*#	8.02 ± 0.87*	7.95 ± 0.64	22.347	<0.001
FI(μg/mL)	2746.75 ± 585.69	2814.02 ± 610.15	2689.72 ± 436.57	0.844	0.619
FII(μg/mL)	144.31 ± 55.68	143.34 ± 61.22	141.13 ± 59.67	0.773	0.695
FV(μg/mL)	6.19 ± 1.32*#	4.04 ± 1.18*	3.96 ± 0.98	16.315	<0.001
FVII(μg/mL)	1.28 ± 0.36*#	0.87 ± 0.22*	0.84 ± 0.25	15.110	<0.001
FVIII(μg/mL)	1.71 ± 0.46*#	1.08 ± 0.31*	1.06 ± 0.29	8.764	<0.001
FIX(μg/mL)	2497.15 ± 498.83	2381.06 ± 539.14	2283.55 ± 753.82	1.594	0.426
FX(μg/mL)	7.98 ± 2.22*#	5.35 ± 1.62*	5.22 ± 1.74	10.254	<0.001
FXI(μg/mL)	2.22 ± 0.64	2.17 ± 0.75	2.11 ± 0.69	0.721	0.701
FXII(μg/mL)	1.20 ± 0.33	1.18 ± 0.36	1.19 ± 0.34	0.516	0.798

* $P < 0.05$,与体检组比较;# $P < 0.05$,与对照组比较。

表3 3组患者颈动脉硬化、左心室肥厚情况的对比 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

指标	研究组(n=220)	对照组(n=216)	体检组(n=300)	F/χ^2 值	P值
颈动脉硬化	168(76.36)	85(39.35)	31(10.33)	258.946	<0.001
IMT(mm)	1.69 ± 0.35	1.27 ± 0.31	0.99 ± 0.30	18.445	<0.001
左心室肥厚	89(40.45)	36(16.67)	8(2.67)	122.824	<0.001
LVMI(g/m ²)	128.64 ± 17.16	103.64 ± 18.24	79.45 ± 16.52	19.006	<0.001

2.4 H型高血压患者血浆Hcy水平与凝血因子水平及动脉硬化、心室肥厚程度的相关性分析

直线相关分析结果显示,研究组患者的血浆Hcy水平与血浆FV、FVII、FVIII、FX水平及IMT、LVMI水平均呈正相关($P < 0.05$)。患者的血浆FV、FVII、FVIII、FX水平与IMT、LVMI水平均呈正相关($P < 0.05$)。见表4及表5。

表4 H型高血压患者血浆Hcy水平与凝血因子水平、IMT、LVMI水平的相关性

指标	r值	P值
FV	0.873	<0.001
FVII	0.896	<0.001
FVIII	0.708	<0.001
FX	0.715	<0.001
IMT	0.856	<0.001
LVMI	0.806	<0.001

表5 H型高血压患者血浆凝血因子水平与IMT、LVMI水平的相关性

指标	IMT		LVMI	
	r值	P值	r值	P值
FV	0.807	<0.001	0.826	<0.001
FVII	0.882	<0.001	0.848	<0.001
FVIII	0.700	<0.001	0.752	<0.001
FX	0.705	<0.001	0.702	<0.001

3 讨论

本研究中,H型高血压患者的颈动脉硬化、左心室肥厚患病率和程度均高于单纯高血压患者,脂质代谢紊乱更加严重,而患者的血浆 Hcy 水平与上述病变程度均具有相关性,这与相关研究^[8]结果一致。高血压合并 HHcy 可发挥显著的协同作用,导致血管疾病的风险比可高达 11.3^[9];高血压患者的血浆 Hcy 水平每升高 5 $\mu\text{mol/L}$,其卒中风险可增加 59%,而血浆 Hcy 水平每降低 3 $\mu\text{mol/L}$,其卒中风险可降低 24%^[10]。本研究未观察到 H型高血压患者即时血压水平与单纯高血压患者存差异,HHcy 提升高血压患者靶器官损害风险的直接原因可能是其对患者血压产生不良影响。既往研究^[11-12]发现,高血压患者血浆 Hcy 水平与其血压水平呈线性正相关关系,而与降压药物的降压疗效呈线性负相关关系,与单纯高血压患者相比较,H型高血压患者的血压降幅和血压达标率均较低,在开展叶酸或饮食干预降低其血浆 Hcy 水平后,其血压控制效果也会得到相应的改善。H型高血压患者的 24 h SBP 及其变异性、24 h DBP 变异性更高,而较高的血压变异性是导致高血压患者的颈动脉 IMT 提升和左心室肥厚的独立危险因素^[13-15]。此外,H型高血压患者的动态脉压和血压晨峰均较高,非杓型血压节律患者比例较多,易出现室性心律失常和复杂性心律失常^[16],而这些特征也会进一步促进患者颈动脉粥样硬化及左心室肥厚的发生。另一方面,血浆 Hcy 水平的升高还可导致患者出现氧化应激、内质网应激、血管内皮细胞损伤、血液粘稠度增高、钙信号紊乱等病理改变^[17],并导致更严重的脂质代谢紊乱,这与高血压产生了协同作用。除了本研究中报道的脂质代谢指标外,既往研究^[18-19]还发现 C 反应蛋白、血管紧张素 II 受体、血管紧张素转换酶及 Th1、Th2、Th17 等效应 T 细胞亚群均可能参与了 H型高血压合并左心室肥厚的病理过程。因此,虽然 H型高血压患者的靶器官损害机制仍有待进一步的研究予以讨论,但患者血浆 Hcy 水平可作为评价其动脉硬化和心室肥厚风险及病变程度的实验室指标。

本研究显示,与单纯高血压患者比较,H型高血压患者存在部分血浆凝血因子表达水平升高,其血浆 Hcy 水平与这些凝血因子水平具有相关性,而且凝血因子水平也与颈动脉硬化、左心室肥厚程度具有相关性,这提示了血浆 Hcy 水平导致凝血因子表达异常可能是 H型高血压患者靶器官的机制之一。Hcy 水平升高与血栓类疾病的发生具有相关性,其主要机制可能与血管内皮功能损害、血小板异常激

活、凝血因子异常活化、凝血-纤溶功能失衡有关^[20]。有研究^[21]观察到发生静脉血栓的肿瘤患者血浆 Hcy 水平明显升高,与之相伴随的是部分血浆凝血因子水平升高;而高血压患者血压变化节律、颈动脉斑块稳定性也与 F I、F II、F V、F VII、F VIII、F X 等血浆凝血因子表达有关^[22-23]。在四种存在差异的凝血因子中,F VII、F V 与血浆 Hcy、IMT、LVMI 的相关性较强,F VII 是机体外源性凝血途径的首个催化酶,也参与了内源性凝血启动途径,是生理和病理凝血反应的主要启动因子。血浆 F VII 水平升高也被认为是冠心病和缺血性脑卒中的独立危险因素,特别是与心肌梗死、心源性猝死等主要心血管事件密切相关^[24]。遗传因素和环境因素均可对人体的血浆 F VII 水平产生影响,一方面,中国汉族人群中存在着 F VII 基因突变,特定的 F VII 基因型可能是促进高血压患者发生心脑血管疾病的遗传危险因素^[25];另一方面,HHcy、糖尿病、血脂代谢异常、肥胖等代谢性疾病可能也会促进血浆 F VII 水平的升高,血浆 Hcy 水平升高可能通过损害血管内皮功能导致血管氧负荷增加和过氧化物堆积,降低了一氧化氮活性,而这种炎症应激损害导致了血浆 F VII 水平和血液粘度的升高,最终诱发血小板聚集、血栓形成及动脉粥样硬化^[26]。F V 是一种具有促凝与抗凝双重作用的凝血因子,不仅能够活化 FX、诱导凝血酶原复合物形成、激活凝血酶原,而且能够对组织因子途径抑制物和活化蛋白 C 的抗凝作用进行调控。Hcy 水平升高导致血浆 F V 表达上调的机制是 Hcy 可能通过诱导低密度脂蛋白氧化、损伤血管内皮细胞、促进血管平滑肌细胞增殖、提升血栓素活性等^[27],但目前的临床证据尚不支持 F V 基因多态性与心脑血管中显著相关的结论,其确切作用机制还需要进一步的研究进行讨论。

综上,H型高血压患者存在部分血浆凝血因子表达上调,其水平与动脉硬化、心室肥厚程度具有相关性,血浆 Hcy 水平与上述病理变化程度均相关,凝血因子表达异常可能是 H型高血压靶器官损害的机制之一。

参考文献

- [1] Qin P, Li Q, Zhao Y, *et al.* Sugar and artificially sweetened beverages and risk of obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension, and all-cause mortality: A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *European Journal of Epidemiology*, 2020, 35 (7):655-671.
- [2] Rehman T, Shabbir MA, Inam-Ur-Raheem M, *et al.* Cysteine and homocysteine as biomarker of various diseases [J]. *Food Science & Nutrition*, 2020, 8 (9):4696-4707.
- [3] Xu R, Huang F, Wang Y, *et al.* Gender- and age-related differences

- in homocysteine concentration: A cross-sectional study of the general population of China [J]. *Scientific Reports*, 2020, 10 (1): 17401.
- [4] 黄成茜. H 型高血压致心脑血管疾病相关机制的研究进展 [J]. *贵州医药*, 2021, 45 (6): 861 - 863.
- [5] Kong Y, Zheng J, Xu X, *et al.* A comprehensive evaluation of association between homocysteine levels and single nucleotide polymorphisms with hypertension risk: A protocol of systematic review and network meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99 (26): e20791.
- [6] 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.
- [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]. *中华高血压杂志*, 2016, 24 (2): 123 - 127.
- [8] 张艳霞, 刘玉清, 马朝阳, 等. H 型高血压患者血清 Hcy、尿微量白蛋白/肌酐比值与血压变异及靶器官功能受损的关 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12 (3): 333 - 336.
- [9] Zhang ZY, Gu X, Tang Z, *et al.* Homocysteine, hypertension, and risks of cardiovascular events and all-cause death in the Chinese elderly population: A prospective study [J]. *Journal of Geriatric Cardiology*, 2021, 18 (10): 796 - 808.
- [10] Peng X, Gao Q, Zhou J, *et al.* Association between dietary antioxidant vitamins intake and homocysteine levels in middle-aged and older adults with hypertension: A cross-sectional study [J]. *BMJ Open*, 2021, 11 (10): e045732.
- [11] Plessis JP, Nienaber-Rousseau C, Lammertyn L, *et al.* The relationship of circulating homocysteine with fibrinogen, blood pressure, and other cardiovascular measures in african adolescents [J]. *Journal of Pediatrics*, 2021, 234: 158 - 163.
- [12] Onyemelukwe OU, Maiha BB. Relationship between plasma homocysteine and blood pressure in hypertensive Northern-Nigerians [J]. *African Health Sciences*, 2020, 20 (1): 324 - 337.
- [13] 廖礼强, 程军, 刘延容, 等. 中青年 H 型高血压患者左心室肥厚的影响因素分析 [J]. *重庆医学*, 2019, 48 (24): 4165 - 4168.
- [14] 林从娟, 郑建清, 李琼彬, 等. H 型高血压患者的血压变异性与左心室肥厚的关系 [J]. *中华高血压杂志*, 2018, 26 (7): 622 - 626.
- [15] 王娇, 俎德玲, 屠晓鸣, 等. 原发性高血压患者血压变异性与左心室质量指数的相关性分析 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2020, 22 (2): 193 - 196.
- [16] Shimizu Y, Fujii K. Homocysteine as a Key Player in Lifestyle Management of Arrhythmia [J]. *International Heart Journal*, 2020, 61 (4): 631 - 632.
- [17] Wang R, Han ZJ, Song G, *et al.* Homocysteine-induced neural tube defects in chick embryos via oxidative stress and DNA methylation associated transcriptional down-regulation of miR-124 [J]. *Toxicology Research*, 2021, 10 (3): 425 - 435.
- [18] 王红, 康小琴, 谢文博, 等. 血浆同型半胱氨酸和高敏 C 反应蛋白水平与 H 型高血压患者左心室肥厚的关系 [J]. *中国医药*, 2019, 14 (11): 1606 - 1609.
- [19] 韩娟娟. H 型高血压左室肥厚患者血管紧张素 II 1 型受体及其抗体与效应 T 细胞各亚群活性的相关性 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2020, 29 (3): 284 - 288.
- [20] Ochi A, Adachi T, Kobayashi Y. Increased coagulation with aging: Importance of homocysteine and vitamin B12-reply [J]. *Circulation Journal*, 2017, 81 (2): 269.
- [21] 郝苗, 罗开宏, 李丽媛, 等. 肿瘤患者同型半胱氨酸与静脉血栓及凝血功能的相关性研究 [J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29 (7): 1241 - 1243.
- [22] Pradhan-Sundd T, Gudapati S, Kaminski TW, *et al.* Exploring the complex role of coagulation factor VIII in chronic liver disease [J]. *Cellular and Molecular Gastroenterology Hepatology*, 2021, 12 (3): 1061 - 1072.
- [23] Panova-Noeva M, van der Meijden PEJ, Ten CH. Clinical applications, pitfalls, and uncertainties of thrombin generation in the presence of platelets [J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2019, 9 (1): 92.
- [24] Shin H, Chung M, Rose DZ. Licorice root associated with intracranial hemorrhagic stroke and cerebral microbleeds [J]. *Neurohospitalist*, 2019, 9 (3): 169 - 171.
- [25] Coen Herak D, Lenicek K, Radic AM, *et al.* Association of polymorphisms in coagulation factor genes and enzymes of homocysteine metabolism with arterial ischemic stroke in children [J]. *Clinical and Applied Thrombosis Hemostasis*, 2017, 23 (8): 1042 - 1051.
- [26] Maclean KN, Jiang H, Phinney WN, *et al.* Taurine alleviates repression of betaine-homocysteine S-methyltransferase and significantly improves the efficacy of long-term betaine treatment in a mouse model of cystathionine beta-synthase-deficient homocystinuria [J]. *FASEB Journal*, 2019, 33 (5): 6339 - 6353.
- [27] Vishwajeet V, Jamwal M, Sharma P, *et al.* Coagulation F13A1 V34L, fibrinogen and homocysteine versus conventional risk factors in the pathogenesis of MI in young persons [J]. *Acta Cardiologica*, 2018, 73 (4): 328 - 334.

(收稿日期: 2022 - 03 - 04

修回日期: 2022 - 04 - 13)