

高同型半胱氨酸血症与心律失常发生的研究新进展

冯高洁¹, 张秦凤¹, 代佩¹, 巩书文², 高奋²

(1.山西医科大学第二临床医学院,山西省太原市 030001;2.山西医科大学第二医院心血管内科,山西省太原市 030001)

[关键词] 高同型半胱氨酸血症; 同型半胱氨酸; 心律失常

[摘要] 同型半胱氨酸是一种人体所需的含硫氨基酸,是甲硫氨酸循环的重要中间代谢产物。近些年来,高同型半胱氨酸血症作为心血管疾病独立危险因素而受到广泛关注,目前越来越多证据证明其在心律失常发生发展中起重要作用。本综述旨在阐述高同型半胱氨酸血症与心律失常的相关性,以期寻找新途径预防心律失常发生,降低其致死率。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

New research progress on hyperhomocysteinemia and arrhythmia

FENG Gaojie¹, ZHANG Qin Feng¹, DAI Pei¹, GONG Shuwen², GAO Fen²

(1. The Second Clinical College of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China; 2. Cardiovascular Department, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[KEY WORDS] hyperhomocysteinemia; homocysteine; arrhythmia

[ABSTRACT] Homocysteine is a sulfur-containing amino acid needed by human body and an important intermediate metabolite of methionine cycle. In recent years, hyperhomocysteinemia as an independent risk factor of cardiovascular disease has attracted wide attention. At present, more and more evidence shows that hyperhomocysteinemia plays an important role in the occurrence and development of arrhythmia. The purpose of this review is to elucidate the relationship between hyperhomocysteinemia and arrhythmia, and to find new ways to prevent arrhythmia and reduce its mortality.

2010版中国高血压防治指南指出:高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)是中国特有的心血管病致病因素。有研究表明 HHcy 与心律失常发生有显著相关性^[1]。而同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)导致心律失常的机制尚不清楚。现就同型半胱氨酸水平与心律失常发生机制关系的研究进展作一综述。

1 Hcy 水平与心律失常的关系

目前已有大量流行病学研究表明,HHcy 有致心律失常的作用。在合并频发房性早搏、频发室性早搏、完全束支传导阻滞、房室传导阻滞等心律失常的冠心病及原发性高血压患者中,Hcy 显著高于不合并心律失常组的冠心病及原发性高血压患者^[2]。血浆同型半胱氨酸水平与心房颤动发生及

其预后显著相关,并有心房颤动早期预测价值^[3]。Rosenberger 等^[4]首次证明了在一般人群中 QT 间期与血浆 Hcy 水平有相关性,Hcy 显著增高致 QTc 延长,HHcy 与快速性室性心律失常发生相关。Li 等^[5]在大鼠模型中发现 HHcy 有致恶性室性心律失常甚至心脏性猝死风险,可重塑心室结构并损害其功能。

离体实验和在体实验均证实 HHcy 有致心律失常可能,其中室性心动过速、心室颤动与心室去极化和复极化过程相关,发作迅速,致死率高,离子通道、氧化应激、心肌重构是其发生发展的关键环节,因而近年来 Hcy 在其中的致病机制受到广泛关注和研究。HHcy 可通过降低连接蛋白表达引起慢性心律失常,但具体机制仍需进一步研究。

[收稿日期] 2018-04-19

[修回日期] 2018-06-13

[基金项目] 山西省卫生计生委科研课题项目(2014042)

[作者简介] 冯高洁,在读硕士研究生,研究方向为冠心病,E-mail 为 fenggaojie@126.com。通信作者高奋,博士,副主任医师,主要从事冠心病基础与临床研究,E-mail 为 gao5555@sina.com。

2 Hcy 水平与心律失常的机制研究

2.1 Hcy 抑制离子通道改变动作电位

钠离子内流是心肌细胞 0 相去极化形成的主要原因,它的变化对心肌兴奋传导有重要意义。在神经元中,Zou 等^[6]证实 HHcy 显著增加电压门控钠电流,产生超极化。国内有实验表明 HHcy 可抑制豚鼠钠通道失活,促进持续性激活并加快其复活,显著增加心肌细胞钠离子内流^[7]。HHcy 增加钠内向电流,促进心肌细胞 0 相去极化速度,缩短动作电位时程,导致有效不应期缩短,心肌复极离散度增加,工作心肌自律性和兴奋性增加,引起心律失常发生;另外,Hcy 升高可激活钠钙交换,胞内钙超载,触发延迟后除极,可能是快速性心律失常发生的原因。

钾离子外流是心肌细胞动作电位复极形成的关键电流。研究表明 HHcy 在人类心房肌对钾离子形成阻滞性作用。Hcy 升高显著下调瞬时外向钾电流,增加内向整流钾电流,影响心脏电稳定性;Hcy 升高可以抑制心脏钾通道,延长 QT 间期和动作电位时程,可能延缓心室肌复极^[8],导致心肌复极离散度增加,容易产生折返,增加室性心律失常发生风险^[9]。这也许是形成缓慢性心律失常的关键。

以往研究^[10]表明 HHcy 可抑制大电导钙激活钾通道(large-conductance calcium-activated potassium channels,BKCa)激活,HHcy 抑制 BKCa 通道开放剂 NS1619 的血管舒张应答,降低 BKCa 的亚基 $\beta 1$ 蛋白水平,使其结构异常,钙离子升高无法激活 BKCa 通道,钾离子外流受阻,复极延迟,心肌细胞兴奋性增高,与心律失常发生相关。新近研究^[11]表明,通过触发肌浆网的雷诺丁受体(rynodine receptor,RyR)钙漏出增加,细胞内钙超载,激活钠钙交换,产生内向除极电流,促进折返发生,成为心律失常产生的基础。除此之外,Maldonado 等^[12]证明 Hcy 及其衍生物通过代谢型和离子型谷氨酸受体改变心肌细胞的 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor,NMDAR)构象,导致钙内流,形成心肌细胞钙超载,可能改变细胞传导速率,成为致心律失常的基础。

2.2 Hcy 通过氧化应激致心律失常作用

国内研究表明 HHcy 人群中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)水平明显降低,过氧化代谢产物丙二醛水平明显升高^[13]。我们推测 Hcy 具有促氧化作用。Hcy 激活辅酶 II(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate,NADPH)氧化酶和黄

嘌呤氧化酶,使脂质过氧化,核酸、蛋白质等生物大分子发生交联聚合,对血管内皮和组织产生细胞毒性^[14]。胞内抗氧化酶保护心肌细胞免于氧化损伤,减少活性氧自由基(reactive oxygen species,ROS)产生,防止脂质过氧化及其代谢产物损害机体。推测 HHcy 可能损伤抗氧化酶,使其含量、活性降低,体内促氧化系统和抗氧化系统失衡,心肌细胞受损。另外,Hcy 有高度反应性的巯基自氧化具有产生强氧化性 ROS 的能力。Hcy 通过多种细胞内外信号调节酶通路促进氧化自由基大量产生^[15]。越来越多的证据表明,在心脏代谢性疾病中 ROS 产生增加,导致传导和复极化异常,因此导致了触发和折返性心律失常。

2.2.1 内质网应激 内质网应激(endoplasmic reticulum stress,ERS)是由于内质网大量未折叠或错误折叠蛋白积累引起的适应性应答,可通过蛋白激酶受体样内质网激酶(protein kinase receptor-like endoplasmic reticulum kinase,PERK)通路等引发未折叠蛋白反应(unfolded protein response,UPR)。ERS 中 UPR 延迟活化导致氧化应激增加,介导不良心肌电生理重构,也是减少心律失常发生的潜在靶点。PERK 途径的过度激活部分促进 Hcy 诱导的内皮细胞凋亡和核因子 κB (nuclear factor-kappa B,NF- κB)的磷酸化^[16]。HHcy 通过活化 NADPH、产生 ROS 和激活 NF- κB 诱导 ERS,导致内皮功能障碍^[17]。因而,在 Hcy 促进心肌电生理重构过程中,ERS 的激活起一定作用。

2.2.2 线粒体损伤 大多胞内氧化应激源于线粒体,促进了心律失常发生^[18]。线粒体呼吸链已被广泛证实是活性氧产生的最主要来源,Hcy 通过线粒体损伤电子传递链组分漏出,产生大量 ROS,引起内皮细胞损伤和内皮功能障碍,产生心肌生物性损伤。过氧化物酶体增殖物激活受体过表达的小鼠心室内可观察到线粒体氧化应激通过 RyR2 通道引起肌浆网钙泄漏^[19],心肌细胞钙超载同时损伤线粒体,加重氧化应激的程度。Hcy 诱导细胞凋亡对线粒体功能障碍起关键作用。综上,线粒体损伤与氧化应激相互促进,共同形成 Hcy 致心律失常形成的原因。

2.2.3 一氧化氮生物利用度 Hcy 增多被认为是造成一氧化氮(nitric oxide,NO)功能障碍的重要因素,是心脑血管疾病独立的危险因素。Suematsu 等^[20]研究表明 HHcy 通过产生超氧化物与 NO 反应形成过氧硝酸盐化合物,降低 NO 生物利用度,直接调节心脏底物;Hcy 可提高心血管病患者氧化应激

水平,增加 NO 清除率。氧化自由基使得内皮细胞对各种刺激失去反应,导致内皮依赖性血管反应性受损,是内皮衍生的 NO 产生和生物利用度减少的原因,NO 释放受损的作用可以反过来触发并加强动脉血栓形成和氧化应激^[21]。Hcy 阻碍四氢生物蝶呤合成,导致非对称性二甲基精氨酸生成增加,降低 NO 生物利用度,增加 ROS 生成,降低线粒体氧化还原状态^[22]。我们推测 HHcy 可增强氧化应激,消耗并清除了 NO,加重氧化应激程度,进一步降低 NO 的生物利用度。提示 Hcy 通过减少 NO 的利用度引起心律失常。

2.2.4 硫化氢可能在氧化应激中起保护作用

硫化氢(hydrogen sulfide, H₂S)最近已经成为研究热点,普遍认为, H₂S 为维持心血管内稳态的新型气体递质,其缺乏可能导致心律失常等心血管疾病的发生。Hcy 是 H₂S 的前体,在硫化酶、胱硫醚 β-合成酶和胱硫醚 γ-裂解酶催化过程中形成 H₂S,内源性 H₂S 和 Hcy 动态平衡与心血管疾病相关^[23]。实验证明, H₂S 在心肌梗死后大鼠模型中显示出对致命性心律失常的有效调节作用^[24]。H₂S 具有促炎和抗炎的双重作用,可在 HHcy 中的氧化应激过程中起保护作用,可开放 ATP 敏感性钾通道和 Cl⁻ 离子及上调谷胱甘肽,保护线粒体免于氧化应激损害^[25],然而,调节 H₂S 的确切机制仍然不清楚^[26]。需要进一步研究其信号传导机制。

2.3 Hcy 诱导基质金属蛋白酶基因表达致心肌纤维化

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)在多种心脏疾病的重构发生中发挥重要作用。王会芹等^[27]研究表明 HHcy 的小鼠模型中心肌纤维化程度及 MMP-9 表达高于正常组,给予降 Hcy 治疗后, MMP-9 表达明显降低,心肌胶原纤维化程度降低,心室内径减小。新近研究^[28-29]表明, Hcy 是重要的 MMP 活性调节物, Hcy 水平与左心房大小相关,引起心房重构导致心房颤动;说明 HHcy 与 MMP 表达、心肌纤维化及心脏重构有相关关系,其具体机制仍不明。Moshal 等^[30]认为 Hcy 可诱导部分 MMP 活化, MMP-9 活化引起间隙连接蛋白(connexin, Cx)的降解,尤其是 Cx43 蛋白的表达改变导致心律失常,改变电信号的传导路径导致心动过速。

已知 HHcy 引起 MMP 和金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)之间的失衡,这两者调节胞外基质组成,而胶原蛋白在心

血管中的积累会导致心血管纤维化。Flevari 等^[31]报道了室性快速性心律失常发作的频率与 MMP-9/TIMP-1 的比率之间存在显著相关关系。在 HHcy 患者中 DNA 甲基转移酶抑制剂 5-氮杂胞苷降低 DNA 甲基化,上调亚甲基四氢叶酸还原酶(methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFR),通过调节 MMP-9/TIMP-1 比率,减少了主动脉重构^[32]。有研究结果提示, miR-516a-5p 可调控人血管内皮细胞 MTHFR、MMP-2 和 TIMP-1 的表达^[33],推测 HHcy 致 MTHFR 甲基化引起 MMP 过度激活,导致纤维化相关胶原蛋白表达增加,心肌重构发生,促进折返性心律失常形成,同时心肌纤维化可减少心肌细胞间 Cx43 水平,增加成纤维细胞和心肌细胞间的耦联,降低传导速度,增加了传导的离散度。

2.4 Hcy 改变心肌缝隙连接及 Cx 致折返形成

心肌细胞间动作电位或兴奋的传导产生电活动引起心肌电-机械传导。通过缝隙连接可兴奋细胞间电耦联。缝隙连接是由 2 个连接子组成中空的亲水性孔道,2 个连接子连接 2 个相邻细胞,每个连接子由 6 个 Cx 围成六聚体,供胞内离子、小分子物质通过,进行细胞间通讯。当心肌损伤因素存在情况下,缝隙连接孔道闭合,胞间电阻增高,胞间传导和电耦联故障,影响心脏传导方向和速度。

目前已知有 3 种主要在心脏发挥作用的 Cx: Cx40、Cx43 和 Cx45。Cx40 的表达主要在心房组织和浦肯野(Purkinje)细胞,其表达异常使心房传导速度下降,浦肯野纤维传导障碍,束支阻滞及室内阻滞容易发生。Cx40 表达减少、分布异常及其磷酸化变化导致心电传导延长,增加心房颤动易感性,分布异质性导致复极梯度阶差大,横向与纵向传导速度比值增大,传导不均一,形成多发性折返,导致缝隙连接脱耦联。传导速度及不应期的不同导致心肌各个传导通路的非均一性,增加心房颤动易感性^[34]。

研究^[12]表明 HHcy 使高电导率 Cx43 表达下调, Cx43 异质性增加促进更多异型缝隙连接形成,可能与 HHcy 致心脏传导阻滞和折返性心律失常发生相关。HHcy 是否引起心肌层间解耦联导致折返形成,及有关 Cx43 在心肌的表达和功能等,仍需进一步研究。Cx43 在心室内有表达, Cx43 异质性与室性心律失常相关^[35]。Hcy 在细胞膜降低 SOD 活性并激活 MMP-9,导致 Cx43 破坏^[36]。综上, HHcy 患者中, Cx43 表达异质性增加,形成低电导率的缝隙连接, Hcy 又增加其磷酸化改变,减少细胞间通讯; HHcy 通过氧化应激及磷酸化影响心室内 Cx43

表达异质性,降低 Cx43 电导率,引起传导各向异性,形成多发折返性心律失常。Cx45 的相关研究较少,需要我们进一步研究。

3 结 语

综上所述,Hcy 水平通过离子通道、氧化应激、心肌纤维化和心肌细胞间联系等诸因素调节心律失常发生发展,各因素间亦互相影响。HHcy 可能通过诱发氧化应激,上调钠通道蛋白^[37],增加钠离子内流,缩短动作电位时程。ROS 增加丝裂原激活蛋白激酶活化的蛋白激酶 p90rsk,其磷酸化抑制电压门控钾通道,后者活性决定心脏复极化,故 p90rsk 激活导致心肌复极延长和频繁心律失常发作^[38]。有证据表明,HHcy 可能由 PERK 分支活化转录因子叉头框蛋白 O3a (FoxO3a),上调泛素连接酶表达,促进 BKCa 通道 β 1 亚基降解,介导 ERS,促进 BKCa 的抑制^[39]。HHcy 改变 NMDAR 受体构型,增加了线粒体内 NOS、ROS,诱导潜在的 MMP 活化,介导了心肌重构和 Cx43 降解,改变了心电传导活动,导致心律失常^[40];其间关系尚不明确。关于 Hcy 水平介导的心律失常,具体作用机制仍需进一步研究,其致病机制在将来可作为防治心律失常的新靶点,及提供新思路。

[参考文献]

[1] 苏伟青,李树裕,林振,等. 稳心颗粒对冠心病患者血清同型半胱氨酸含量及室性心律失常的影响[J]. 山西医药杂志, 2013, 42(3): 314-315.

[2] 沈娟琴,屈百鸣. 血同型半胱氨酸水平与心电图异常的关系[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2017, 31(1): 41-43.

[3] Yao Y, Yao W, Bai R, et al. Plasma homocysteine levels predict early recurrence after catheter ablation of persistent atrial fibrillation[J]. *Europace*, 2017, 19(1): 66-71.

[4] Rosenberger D, Gargoum R, Tyagi N, et al. Homocysteine enriched diet leads to prolonged QT interval and reduced left ventricular performance in telemetric monitored mice [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2011, 21(7): 492-498.

[5] Li Z, Guo X, Sun G, et al. Plasma homocysteine levels associated with a corrected QT interval[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1): 182.

[6] Zou Z, Lu Y, Dong M, et al. Effect of homocysteine on voltage-gated sodium channel currents in primary cultured rat caudate nucleus neurons and its modulation by 2-arachidonylglycerol [J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 57(4): 477-485.

[7] 钱红,蔡本志,龚冬梅,等. 同型半胱氨酸对豚鼠心房肌细胞钠电流作用的研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2007, 41(5): 411-414.

[8] Shontz RD, Xu Z, Patel KP, et al. Inhibition of K⁺ currents by homocysteine in rat ventricular myocytes[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2001, 12(2): 175-182.

[9] Chen X, Qin M, Jiang W, et al. Electrophysiological characteristics of pressure overload-induced cardiac hypertrophy and its influence on ventricular arrhythmias[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0183671.

[10] Cai B, Gong D, Pan Z, et al. Large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ currents blocked and impaired by homocysteine in human and rat mesenteric artery smooth muscle cells [J]. *Life Sci*, 2007, 80(22): 2060-2066.

[11] Xie W, Santulli G, Guo X, et al. Imaging atrial arrhythmic intracellular calcium in intact heart [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 64(4): 120-123.

[12] Maldonado C, Soni CV, Todnem ND, et al. Hyperhomocysteinemia and sudden cardiac death: potential arrhythmogenic mechanisms[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2010, 8(1): 64-74.

[13] 张颖. 高同型半胱氨酸血症在脑梗死氧化应激机制中的作用研究[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(10): 1851-1852.

[14] Hoffman M. Hypothesis: hyperhomocysteinemia is an indicator of oxidant stress [J]. *Med Hypotheses*, 2011, 77(6): 1088-1093.

[15] 张芸,鸿嘎鲁,席建军. 高同型半胱氨酸血症与心血管病的相关性研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(11): 1394-1395.

[16] Zhang Z, Wei C, Zhou Y, et al. Homocysteine induces apoptosis of human umbilical vein endothelial cells via mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017(1): 5736506.

[17] Wu S, Gao X, Yang S, et al. The role of endoplasmic reticulum stress in endothelial dysfunction induced by homocysteine thiolactone [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2015, 29(3): 252-259.

[18] Xie W, Santulli G, Reiken SR, et al. Mitochondrial oxidative stress promotes atrial fibrillation [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11427.

[19] Joseph LC, Subramanyam P, Radlicz C, et al. Mitochondrial oxidative stress during cardiac lipid overload causes intracellular calcium leak and arrhythmia [J]. *Heart Rhythm*, 2016, 13(8): 1699-1706.

[20] Suematsu N, Ojaimi C, Kinugawa S, et al. Hyperhomocysteinemia alters cardiac substrate metabolism by impairing nitric oxide bioavailability through oxidative stress [J]. *Circulation*, 2007, 115(2): 255-262.

- [21] 陈静宜, 叶子芯, 崔姝雅, 等. 一氧化氮生物利用度失调与动脉粥样硬化[J]. 基础医学与临床, 2017, 37(2): 251-255.
- [22] Lai L, Ghebremariam YT. Modulating DDAH/NOS pathway to discover vasoprotective insulin sensitizers[J]. J Diabetes Res, 2016, 2016(2): 1982096.
- [23] 曹春辉, 黄军, 陈小亮, 等. 内源性硫化氢和同型半胱氨酸与高血压合并主动脉夹层的相关研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(9): 1072-1074.
- [24] Ma SF, Luo Y, Ding YJ, et al. Hydrogen sulfide targets the Cys320/Cys529 motif in Kv4.2 to inhibit the Ito potassium channels in cardiomyocytes and regularizes fatal arrhythmia in myocardial infarction [J]. Antioxid Redox Sign, 2015, 23(2): 129-147.
- [25] Kimura Y, Goto Y, Kimura H. Hydrogen sulfide increases glutathione production and suppresses oxidative stress in mitochondria[J]. Antioxid Redox Sign, 2010, 12(1): 1-13.
- [26] Pushpakumar S, Kundu S, Sen U. Endothelial dysfunction; the link between homocysteine and hydrogen sulfide[J]. Curr Med Chem, 2014, 21(32): 3662-3672.
- [27] 王会芹, 郭宏, 赵慧. 叶酸、维生素 B6 和维生素 B12 对高同型半胱氨酸血症大鼠心室重构的影响[J]. 中国全科医学, 2013, 16(3): 275-279.
- [28] Naji F, Suran D, Kanic V, et al. High homocysteine levels predict the recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion[J]. Int Heart J, 2010, 51(1): 30-33.
- [29] Yao Y, Shang MS, Dong JZ, et al. Homocysteine in non-valvular atrial fibrillation; Role and clinical implications [J]. Clin Chim Acta, 2017, 475(9): 85-90.
- [30] Moshal KS, Camel CK, Kartha GK, et al. Cardiac dys-synchronization and arrhythmia in hyperhomocysteinemia [J]. Curr Neurovasc Res, 2007, 4(4): 289-294.
- [31] Flevari P, Theodorakis G, Leftheriotis D, et al. Serum markers of deranged myocardial collagen turnover; their relation to malignant ventricular arrhythmias in cardioverter-defibrillator recipients with heart failure[J]. Am Heart J, 2012, 164(4): 530-537.
- [32] Narayanan N, Pushpakumar SB, Givvimani S, et al. Epigenetic regulation of aortic remodeling in hyperhomocysteinemia[J]. FASEB J, 2014, 28(8): 3411-3422.
- [33] Chan CYT, Cheuk BLY, Cheng SWK. Abdominal aortic aneurysm-associated microRNA-516a-5p regulates expressions of methylenetetrahydrofolate reductase, matrix metalloproteinase-2, and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in human abdominal aortic vascular smooth muscle cells[J]. Ann Vasc Surg, 2017, 42: 263-273.
- [34] 臧小彪, 张树龙. 缝隙连接蛋白 40 和心房颤动[J]. 心血管病学进展, 2011, 32(4): 554-557.
- [35] Kitamura H, Ohnishi Y, Yoshida A, et al. Heterogeneous loss of connexin 43 protein in nonischemic dilated cardiomyopathy with ventricular tachycardia [J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2002, 13(9): 865-870.
- [36] Rosenberger D, Moshal KS, Kartha GK, et al. Arrhythmia and neuronal/endothelial myocyte uncoupling in hyperhomocysteinemia[J]. Arch Physiol Biochem, 2006, 112(4-5): 219-227.
- [37] 韩璐, 董泉彬, 韦怡春, 等. 同型半胱氨酸短期干预对大鼠心房肌细胞钙超载的作用及机制研究[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(2): 143-145.
- [38] Lu Z, Abe J, Taunton J, et al. Reactive oxygen species-induced activation of p90 ribosomal S6 kinase prolongs cardiac repolarization through inhibiting outward K⁺ channel activity[J]. Circ Res, 2008, 103(3): 269-278.
- [39] Sun WT, Wang XC, Mak SK, et al. Activation of PERK branch of ER stress mediates homocysteine-induced BKCa channel dysfunction in coronary artery via FoxO3a-dependent regulation of atrogin-1[J]. Oncotarget, 2017, 8(31): 51462-51477.
- [40] Moshal KS, Metreveli N, Frank I, et al. Mitochondrial MMP activation, dysfunction and arrhythmogenesis in hyperhomocysteinemia[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2008, 6(2): 84-92.

(此文编辑 曾学清)