

## 新疆沙湾县哈萨克族血浆低叶酸水平与其原发性高血压高患病率相关

张强<sup>1</sup>, 唐斌<sup>2</sup>, 程江<sup>2</sup>, 邓峰美<sup>3</sup>

(1. 石河子市人民医院心血管内科, 新疆石河子市 832000; 2. 石河子大学医学院第一附属医院检验科, 新疆石河子市 832008; 3. 成都医学院病理教研室, 四川省成都市 610000)

[关键词] 叶酸; 原发性高血压; 哈萨克族; 汉族

[摘要] **目的** 研究新疆沙湾县哈萨克族血浆叶酸水平与原发性高血压(EH)之间的关系。**方法** 以新疆沙湾县哈萨克族 641 例和汉族 702 例为研究对象, 其中 EH 组 654 例, 正常血压的对照组 689 例。收集所有研究对象性别、年龄、体质指数、腰臀比、生物化学指标等一般资料。采集血样, 用 ACCESS 全自动微粒子化学发光免疫分析系统检测血浆叶酸水平。**结果** (1) 哈萨克族血浆叶酸水平低于汉族 ( $P < 0.01$ ), EH 组血浆叶酸水平低于对照组 ( $P < 0.01$ ), 男性血浆叶酸水平低于女性 ( $P < 0.01$ )。 (2) 按性别分层后, 男性哈萨克族 EH 组血浆叶酸水平明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 女性汉族 EH 组血浆叶酸水平明显低于对照组 ( $P < 0.01$ ); 哈萨克族人群中, 男性血浆叶酸水平明显低于女性 ( $P < 0.05$ ); 无论男性女性, 哈萨克族血浆叶酸水平明显低于汉族 ( $P < 0.01$ )。 (3) EH 组、对照组血浆叶酸水平哈萨克族均明显低于汉族 ( $P < 0.01$ ); 在 EH 组和对照组内, 无论男性还是女性, 哈萨克族血浆叶酸水平均明显低于汉族 ( $P < 0.05$ )。**结论** 新疆沙湾县哈萨克族血浆叶酸水平低于汉族, EH 患者血浆叶酸水平低于正常人。哈萨克族血浆低叶酸水平与 EH 高患病率显著相关。

[中图分类号] R18; R544.1

[文献标识码] A

### Low plasma folic acid level is associated with high prevalence of essential hypertension in Kazak in Shawan County of Xinjiang

ZHANG Qiang<sup>1</sup>, TANG Bin<sup>2</sup>, CHENG Jiang<sup>2</sup>, DENG Fengmei<sup>3</sup>

(1. Department of Cardiovascular Medicine, Shihezi People's Hospital, Shihezi, Xinjiang 832000, China; 2. Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital, Medical College of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832008, China; 3. Department of Pathology, Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610000, China)

[KEY WORDS] folic acid; essential hypertension; Kazak; Han nationality

[ABSTRACT] **Aim** To study the relationship between plasma folic acid level and essential hypertension (EH) in Kazak of Shawan County, Xinjiang. **Methods** 641 Kazaks and 702 Han nationalities in Shawan County of Xinjiang were selected as research subjects, of which 654 were in EH group and 689 were in control group with normal blood pressure. General data of sex, age, body mass index, waist-hip ratio and biochemical indexes were collected. Blood samples were collected and plasma folic acid levels were measured by ACCESS automatic particle chemiluminescence immunoassay system. **Results** (1) The plasma folic acid level of Kazak was lower than that of Han nationality ( $P < 0.01$ ); The plasma folic acid level in EH group was lower than that in control group ( $P < 0.01$ ); The plasma folic acid level in males was lower than that in females ( $P < 0.01$ ). (2) After sex stratification, the plasma folic acid level in male Kazak EH group was significantly lower than that in control group ( $P < 0.05$ ), and the plasma folic acid level in female Han nationality EH group was significantly lower than that in control group ( $P < 0.01$ ). In Kazak population, plasma folic acid level in males was significantly lower than that in females ( $P < 0.05$ ). The plasma folic acid level of Kazak was significantly lower than that of Han nationality in both male and female ( $P < 0.01$ ). (3) The plasma folic acid level of EH group

[收稿日期] 2018-12-13

[修回日期] 2019-02-25

[基金项目] 国家自然科学基金(30860079, 30860102)

[作者简介] 张强, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事心血管疾病的发生机制研究, E-mail 为 zhiqiang0922@163.com。通信作者 邓峰美, 医学博士, 教授, 主要从事心血管疾病的发病机制研究, E-mail 为 dengfengmei@yahoo.com.cn。

and control group was significantly lower in Kazak than that in Han nationality ( $P < 0.01$ ). In EH group and control group, the plasma folic acid level of Kazak was significantly lower than that of Han nationality, both male and female ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The plasma folic acid level of Kazak in Shawan County of Xinjiang is lower than that of Han nationality, and that of EH patients is lower than that of normal people. There is a significant correlation between plasma low folic acid level and high prevalence of EH in Kazak.

1980 年 Furchgott 发现一氧化氮 (nitric oxide, NO) 作为内皮衍生的舒张因子发挥生物学效应, 可以调节血管的收缩张力, 还可以通过抑制血管平滑肌的收缩和血小板的聚集影响血流, 而且临床上发现原发性高血压 (essential hypertension, EH) 患者的 NO 血浆水平明显降低, 提示 NO 是调节血压的重要因子。近年来, 无论是临床干预实验、动物实验还是流行病学的资料均提示, 叶酸缺乏可能是心脑血管疾病发生新的独立危险因素<sup>[1-4]</sup>。体外及体内研究证明, 叶酸具有消除超氧离子作用<sup>[5-7]</sup>; 其一, 叶酸对 NO 的作用, 主要通过内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 作用于 L-精氨酸, 使之氧化成 NO 与 L-瓜氨酸, eNOS 既生成 NO 也可生成超氧离子; 在生理条件下, eNOS 主要生成 NO, 此过程需要钙调素、四氢生物喋呤 (tetrahydrobiopterin, BH<sub>4</sub>) 等的参与; 而在 BH<sub>4</sub> 部分缺失的 eNOS, 叶酸具有明显的增加 NO 生成、减少超氧离子的作用; 其二, 叶酸在体内的活性形式为四氢叶酸, 在体内许多重要的生物合成中作为一碳单位的载体发挥重要功能; 叶酸在细胞内可转化为甲基四氢叶酸, 而甲基四氢叶酸是同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 降解途径中重新合成蛋氨酸的甲基供体; 当叶酸缺乏时, 可导致 Hcy 降解代谢通路障碍, 血中 Hcy 浓度增高, 从而造成内皮细胞损伤; 其三, 叶酸的缺乏可降低蛋氨酸合成酶的生物活性, 进一步引起 Hcy 在体内的蓄积, 导致高 Hcy 血症, 对血管内皮造成损伤。

新疆哈萨克族是新疆主要的少数民族之一, 也是我国高血压患病率较高的民族之一。1981 年, 程祖亨等对吐鲁番、哈密、阿勒泰地区进行高血压流行病学调查显示, 哈萨克族高血压患病率为 15.32%, 汉族为 4.27%。哈萨克族高血压患病率居全国各民族的前 5 位, 有着鲜明的民族性聚集高发的特征, 提示新疆哈萨克族可能具有独特的遗传背景或环境因素。但已见诸报道的关于新疆哈萨克族 EH 基因多态性的关联研究, 并未显示出明确的阳性结果。因此, 环境因素很可能是新疆哈萨克族 EH 高患病率的重要原因。

为此, 我们选取了哈萨克族较集中的新疆塔城

地区沙湾县为调查地, 该县位于天山北麓, 大部分为牧区及山区, 冬季较长, 气候寒冷, 交通不便, 当地哈萨克族人群极少与外界通婚, 从地理位置及血缘上为相对独立群体, 有较大的遗传同源性, 同时影响血压的环境因素也较一致。由于血浆叶酸水平已被显示与高血压发病相关, 而该区住民蔬菜摄入较少, 极易产生摄入性叶酸不足。因此, 我们共测定了 1 343 人的血浆叶酸含量, 其中哈萨克族 641 人, 同地区汉族对照 702 人。高血压 654 人, 正常血压对照者 689 人。结果显示, 该地区哈萨克族人群的血浆叶酸水平明显低于汉族人群, 且血浆叶酸水平与血压水平呈显著负相关。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

选取新疆天山北麓塔城地区沙湾县博尔通古乡牧区、下西湾村、加尔苏瓦提村、阔克黑牙村、齐勒窝则村、喀拉巴斯陶村等哈萨克族人群, 采取整群抽取随机抽样, 在此基础上进行病例对照研究: (1) EH 组 654 例, 其中男 269 例, 女 385 例, 年龄 18~65 岁; (2) 对照组 689 例, 其中男 374 例, 女 315 例, 年龄 18~60 岁。EH 诊断标准, 根据 1999 年《中国高血压防治指南》和《1999 年 WHO/ISH 高血压指南》建议的标准, 患者 3 次坐位血压均值符合以下标准: 90 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) ≤ 舒张压 < 110 mmHg, 和 (或) 140 mmHg ≤ 收缩压 < 180 mmHg。测量血压 3 次, 每次测量相隔 3~5 min。排除继发性高血压、心肌病、瓣膜性心脏病、先天性心脏病、肝肾功能不全、孕妇、哺乳期及口服避孕药妇女。

### 1.2 测量指标

对入选对象测量身高、体质量、腰围、臀围等, 实验室检查项目包括总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL)、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) 等。

### 1.3 叶酸测定

(1) 空腹取静脉血 3 mL 置抗凝管, 静置 30 min

后离心(3 000 r/min, 10 min)分离血浆, -20 °C 冰箱保存后干冰运输, -80 °C 冻存。石河子大学第一附属医院代为检测, 仪器为美国 Beckman Coulter 公司和法国 PASTURE 研究院合作设计生产的 ACCESS 全自动微粒子化学发光免疫分析系统, 以碱性磷酸酶标记抗原、抗体, 以磁性微粒子(直径<7 μm)为载体, 发光底物为 AMPPD (dioxetane-phosphate)。免疫学反应模式为竞争法, 检测灵敏度达  $10^{-21}$  mol/L。光电倍增管接受发光强度信号(发光稳定后, 20 s 记录 11 次, 取 9 次均值为结果), 线性范围 0.5 ~ 20 μg/L, 正常参考值>3.0 μg/L。

(2)在统计分析中, 将 20 例叶酸水平超出 20 μg/L、血浆没有污染且血浆的量也不少于反应杯指定的量的测定数值设定为 21 μg/L, 将其中有污染或血浆量少于反应杯指定的量的 11 例标本删去。

(3)叶酸试剂规格型号: A14208, 生产厂家: 美国 Beckman Coulter 公司。

#### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件, 研究对象的一般特征采用单个样本 *t* 检验, 叶酸水平以  $\bar{x} \pm s$  表示。由于叶酸水平为偏态分布, 且样本量大( $n=1\ 343$ ), 叶酸血浆含量数值相同较多, 对数转换后仍为偏态分布, 因此用非参数检验以比较叶酸水平在民族间、性别间、EH 组与对照组间的差异性。不服从正态分布的双变量相关性研究用 Spearman 相关检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 研究对象一般特征比较

本研究调查了 1 343 人, 其中汉族 702 人, 平均年龄(50.26±13.44)岁; 哈萨克族 641 人, 平均年龄(44.39±12.83)岁。两民族体质指数(body mass

index, BMI)、腰臀比、平均收缩压、平均舒张压、脉压、TC、TG、LDL、FBG、载脂蛋白 A1/B 差异有统计学意义( $P<0.05$ ; 表 1)。

表 1. 研究对象一般特征

Table 1. General characteristics of research objects

项目	汉族 ( $n=702$ )	哈萨克族 ( $n=641$ )	<i>P</i>
年龄(岁)	50.26±13.44	44.39±12.83	0.000
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.25±3.81	25.88±4.79	0.007
腰臀比	0.88±0.06	1.06±0.35	0.000
平均收缩压 (mmHg)	130.03±22.51	135.25±27.20	0.000
平均舒张压 (mmHg)	85.65±11.67	88.70±16.29	0.000
脉压(mmHg)	44.38±16.63	46.55±16.20	0.016
TC(mmol/L)	4.59±1.04	4.94±1.29	0.000
TG(mmol/L)	1.46±1.42	1.14±1.20	0.000
HDL(mmol/L)	1.41±0.35	1.44±0.41	0.070
LDL(mmol/L)	2.99±0.91	3.15±1.13	0.005
FBG(mmol/L)	5.97±1.85	5.56±1.24	0.000
载脂蛋白 A1(g/L)	1.45±0.27	1.44±0.35	0.281
载脂蛋白 B(g/L)	1.02±2.36	0.98±3.26	0.790
载脂蛋白 A1/B	1.63±0.50	1.76±0.64	0.000

### 2.2 血浆叶酸水平比较

哈萨克族血浆叶酸平均水平低于汉族, 两民族血浆叶酸水平的分布有显著性差异( $P<0.01$ ); EH 组血浆叶酸水平低于血压正常的对照组, 两组血浆叶酸水平的分布有显著性差异( $P<0.01$ ); 男性血浆叶酸水平低于女性, 两性别之间血浆叶酸水平的分布有显著性差异( $P<0.01$ )。哈萨克族、EH 组和男性血浆叶酸平均水平及 P25、P50、P95 百分位数均低于汉族、对照组及女性(表 2)。

表 2. 血浆叶酸水平的比较

Table 2. Comparison of plasma folic acid levels

分组	<i>n</i>	叶酸(μg/L)	叶酸百分位数(μg/L)			平均秩次	<i>Z</i>	<i>P</i>
			P25	P50	P95			
汉族	702	5.98±3.91	3.58	4.98	14.06	818.42	-14.479	0.000
哈萨克族	641	3.72±2.29	2.37	3.18	8.08	511.64		
EH 组	654	4.59±3.07	2.58	3.81	10.63	636.55	-3.264	0.001
对照组	689	5.20±3.72	2.95	4.28	11.81	705.65		
男性	523	4.36±3.16	2.50	3.55	9.82	590.70	-6.136	0.000
女性	820	5.25±3.55	3.01	4.36	11.59	723.86		

### 2.3 按性别分层比较两民族血浆叶酸水平

按性别分层后,男性哈萨克族 EH 组血浆叶酸水平明显低于对照组( $P<0.05$ ),女性汉族 EH 组血浆叶酸水平明显低于对照组( $P<0.01$ );哈萨克族人群中,男性血浆叶酸水平明显低于女性( $P<0.05$ )。而男性汉族 EH 组、对照组 2 组间血浆叶酸水平无

显著性差异,女性哈萨克族 EH 组、对照组 2 组间血浆叶酸水平无显著性差异。在男性人群中,哈萨克族血浆叶酸水平明显低于汉族( $P<0.01$ ),在女性人群中,哈萨克族血浆叶酸水平明显低于汉族( $P<0.01$ )(表 3)。

表 3. 性别分层后两民族血浆叶酸水平的比较( $\mu\text{g/L}$ )

Table 3. Comparison of plasma folic acid levels between two nationalities after sex stratification ( $\mu\text{g/L}$ )

性别	汉族( $n=702$ )		$Z$	$P$	哈萨克族( $n=641$ )		$Z$	$P$
	EH 组( $n=328$ )	对照组( $n=374$ )			EH 组( $n=326$ )	对照组( $n=315$ )		
男性	5.32±3.74(142)	4.66±3.33(139)	-1.777	0.076	3.26±1.79(127)	4.00±3.00(115)	-1.968	0.049
女性	5.88±3.27(186)	7.23±4.42(235)	-3.208	0.001	3.69±2.30(199)	3.88±2.08(200)	-1.316	0.188
男性	5.00±3.55(281)				3.61±2.45(242)		-6.555	0.000
女性	6.64±4.00(421)				3.79±2.19(399)		-13.787	0.000
$Z$	-1.678				-2.445			
$P$	0.093				0.014			

括号内数字为例数。

### 2.4 EH 组与对照组两民族血浆叶酸水平比较

EH 组血浆叶酸水平哈萨克族明显低于汉族( $3.52\pm 2.12 \mu\text{g/L}$  比  $5.64\pm 3.48 \mu\text{g/L}$ ,  $P<0.01$ ),对照组血浆叶酸水平哈萨克族也明显低于汉族( $3.92\pm 2.44 \mu\text{g/L}$  比  $6.28\pm 4.23 \mu\text{g/L}$ ,  $P<0.01$ )。同时,在 EH 组和对照组,无论男性还是女性,哈萨克族血浆叶酸水平明显低于汉族( $P<0.05$ ;表 4)。

表 4. EH 组与对照组两民族血浆叶酸水平比较( $\mu\text{g/L}$ )

Table 4. Comparison of plasma folic acid levels of two nationalities between EH group and control group ( $\mu\text{g/L}$ )

分组	汉族	哈萨克族	$Z$	$P$
EH 组	5.64±3.48	3.52±2.12	-10.494	0.000
对照组	6.28±4.23	3.92±2.44	-9.899	0.000
EH 组				
男性	5.32±3.74	3.26±1.79	-6.630	0.000
女性	5.88±3.27	3.69±2.30	-8.470	0.000
对照组				
男性	4.66±3.33	4.00±3.00	-2.582	0.010
女性	7.23±4.42	3.88±2.08	-10.802	0.000

### 2.5 血浆叶酸与相关指标的相关分析

血浆叶酸水平与平均收缩压、平均舒张压、平均动脉压和脉压呈负相关( $P<0.05$ ),与血浆 NO 浓度呈正相关( $P<0.01$ ),与吸烟、饮酒亦呈负相关( $P<0.01$ ;表 5)。

表 5. 血浆叶酸与相关指标的相关分析

Table 5. Correlation analysis between plasma folic acid and related indexes

项目	$r$	$P$
平均收缩压	-0.095	0.000
平均舒张压	-0.093	0.001
平均动脉压	-0.100	0.000
脉压	-0.067	0.014
NO	0.088	0.003
吸烟	-0.100	0.000
饮酒	-0.215	0.000

## 3 讨论

叶酸是一种水溶性 B 族维生素,在体内作为一种辅助因子,参与了许多细胞间的反应,其大部分是和酶紧密结合在一起,这就说明了体内很难有多余的叶酸存在,而且它的生物可利用性既被充分保护又被精确调控的<sup>[8]</sup>。叶酸是维持生物体正常生命过程所必需的维生素,虽然需要量很少,但对维持人的健康至关重要。叶酸在体内的活性形式为四氢叶酸,在体内许多重要的生物合成中其作为一碳单位的载体发挥重要功能。近年来,叶酸对健康的影响越来越受重视。已经证实一些老年慢性疾病以及先天性疾病与叶酸缺乏密切相关<sup>[9]</sup>。国内王红等<sup>[10]</sup>发现,叶酸干预不仅能明显改善老年高

血压患者内皮依赖性血管舒张功能,而且对非内皮依赖性血管舒张功能亦有明显改善。

本研究发现新疆沙湾县汉族、哈萨克族两民族中,哈萨克族血浆叶酸的平均值明显低于汉族,两民族血浆叶酸含量的分布有显著性差异( $P<0.05$ ),且血浆叶酸百分位数 P25、P50、P95 哈萨克族仍然明显低于汉族,此报道在新疆地区为首次。EH 组血浆叶酸水平低于血压正常的对照组,2 组血浆叶酸水平有显著性差异( $P<0.05$ )。Fu 等<sup>[11]</sup>研究叶酸对高血压的作用,发现服用叶酸组血压明显下降。Manizheh 等<sup>[12]</sup>、黄泳华等<sup>[13]</sup>关于叶酸对妊娠期高血压作用的研究也表明,在孕期服用叶酸可以降低高血压疾病发病率。Papandreou 等<sup>[14]</sup>研究表明,儿童补充叶酸是对血管疾病发生的早期预防。因此,可以认为体内叶酸含量的多少,与血管内皮损伤有密切的关系;叶酸是心血管疾病发生的又一独立危险因素。当体内叶酸缺乏时,血浆中 Hcy 含量增多,血管内皮受损。De Lorgeril 等<sup>[15]</sup>发现对高 Hcy 患者使用叶酸(650 mg/d)进行治疗,可以使血浆中 Hcy 的浓度下降 41.7%。国内多位学者<sup>[16-18]</sup>研究显示,使用叶酸干预后,Hcy 的浓度比对照组显著下降,提示叶酸可降低循环中 Hcy 的浓度。

在新疆沙湾县汉族、哈萨克族两民族中,我们的研究发现,男性血浆叶酸水平低于女性,两性别之间血浆叶酸含量的分布有显著性差异( $P<0.05$ )。叶涛等<sup>[19]</sup>调查并用微生物法测定 25 014 对婚姻登记者的血清叶酸浓度,叶酸异常男女人数比为 7:3。郝玲等<sup>[20]</sup>研究发现我国 35~64 岁人群男女叶酸水平存在显著差异,男性血浆叶酸水平显著低于女性,叶酸缺乏率显著高于女性;本研究的结果与此一致。但在按男女性别分层后比较发现,男性汉族 EH 组血浆叶酸平均含量高于对照组,而哈萨克族却相反;女性中汉族 EH 组血浆叶酸平均含量明显低于对照组,与哈萨克族一致。在男性哈萨克族人群中,血浆叶酸水平的分布 EH 组与对照组间有显著性差异( $P<0.05$ );在女性汉族人群中,血浆叶酸水平的分布 EH 组与对照组间有显著性差异( $P<0.05$ )。男性人群中,哈萨克族人群的血浆叶酸平均含量低于汉族;女性人群中,哈萨克族人群的血浆叶酸平均含量也低于汉族,差异都有统计学意义( $P<0.01$ )。汉族人群中,男性血浆叶酸平均含量明显低于女性;哈萨克族人群中,男性血浆叶酸平均含量也低于女性。高血压人群中,哈萨克族血浆叶酸含量明显低于汉族;正常血压的人群中,哈萨克族血浆叶酸含量也明显低于汉族,差异都有统计学

意义( $P<0.05$ )。同时,在高血压及正常血压人群中,哈萨克族男性、女性血浆叶酸含量也明显低于汉族,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。分析原因:一是两民族之间的遗传基因不同;二是两民族的个人饮食结构、生活习惯习性均有差异;三是男性吸烟、饮酒等比女性多;四是雌激素可能对叶酸的吸收有一定的影响。但其确切机制及主要影响因素还有待于进一步研究探讨。

综上所述,在新疆沙湾县这一哈萨克族相对孤立的人群中做叶酸对高血压影响的研究,对进一步探讨血管内皮的损伤影响因素具有一定的优势,可以排除较多的遗传因素以及饮食习惯差异等混杂因素的影响。从研究结果可以看出,哈萨克族人群血浆叶酸的含量明显低于当地的汉族人,高血压人群血浆叶酸的含量低于正常人,两民族血浆叶酸的含量男性低于女性。所以,给高血压患者在治疗过程中补充叶酸,可能有利于减缓疾病的发展,特别是给予男性补充适当的叶酸,戒烟、戒酒,可以预防血管疾病的发生。在生活过程中,多吃含有叶酸的蔬菜、水果,对高血压可起到早期、长期的预防作用。

#### [参考文献]

- [1] Robinson K, Arheart K, Refsum H, et al. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factors for stroke, peripheral vascular disease, and coronary artery disease[J]. Euro Comac Group Circul, 1998, 97(5): 437-443.
- [2] 张军, 齐晓勇, 李英肖, 等. 叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 对老年高血压伴高同型半胱氨酸血症患者血清同型半胱氨酸、一氧化氮、血压水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(1): 39-41.
- [3] 汪国海, 霍勇, 王梦德, 等. 中国六城市轻中度高血压患者血清叶酸水平的调查[J]. 卫生研究, 2007, 36(3): 305-307.
- [4] 李智慧. 口服小剂量叶酸预防妊娠高血压疾病的临床研究[J]. 吉林医学, 2009, 30(15): 1678-1679.
- [5] Förstermann U, Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace [J]. Circulation, 2006, 113(13): 1708-1714.
- [6] Sugiyama T, Levy BD, Michel T. Tetrahydrobiopterin recycling, a key determinant of endothelial nitric-oxide synthase-dependent signaling pathways in cultured vascular endothelial cells [J]. J Biol Chem, 2009, 284(19): 12691-12700.
- [7] Alp NJ, Channon KM. Regulation of endothelial nitric oxide synthase by tetrahydrobiopterin in vascular disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24(3): 413-420.
- [8] Donnelly JG. Folic acid[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2001,

- 38(3): 183-223.
- [9] 蔡卫华, 张国华, 岑赛宁. 胎儿生长受限与孕妇红细胞叶酸缺乏的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(9): 1243-1244.
- [10] 王红, 张向阳, 唐琪, 等. 叶酸干预对老年高血压患者血管内皮功能的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14(6): 529-531.
- [11] Fu J, Tang HQ, Qin XH, et al. Efficacy of enalapril combined with folic acid in lowering blood pressure and plasma homocysteine level[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2009, 89(31): 2179-2183.
- [12] Manizheh SM, Mandana S, Hassan A, et al. Comparison study on the effect of prenatal administration of high dose and low dose folic acid[J]. *Saudi Med J*, 2009, 30(1): 88-97.
- [13] 黄泳华, 罗中明, 朱伟淑, 等. 同型半胱氨酸、叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 与妊娠高血压综合征发病的关系[J]. 中华妇产科杂志, 2002, 37(4): 208-209.
- [14] Papandreou D, Malindretos P, Arvanitidou M, et al. Homocysteine lowering with folic acid supplements in children: effects on blood pressure[J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2010, 61(1): 11-17.
- [15] De Lorgeril M, Salen P. The dietary prevention and treatment of coronary heart disease in the new millennium[J]. *Compr Ther*, 2010, 26(4): 276-282.
- [16] 张立博, 白广海, 党波. 叶酸对急性心肌梗死患者血管内皮功能的影响[J]. 临床内科杂志, 2004, 21(2): 139-140.
- [17] 范贵娟, 徐瑞, 张琪, 等. 高血压患者亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态性与血脂异常的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(2): 153-158.
- [18] 张良峰, 王新, 李海燕, 等. N5,N10-亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性及血浆同型半胱氨酸与冠心病的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(10): 1023-1026.
- [19] 叶涛, 吕莉, 李章. 微生物培养法测定血清中的叶酸浓度[J]. 天津医药, 2010, 38(7): 626-627.
- [20] 郝玲, 田熠华, 谭明, 等. 我国部分地区 35~64 岁人群血浆叶酸水平与年龄性别差异比较[J]. 营养学报, 2002, 24(4): 352-355.
- (此文编辑 曾学清)

(上接第 786 页)

- [6] Weir RA, Miller AM, Murphy GE, et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(3): 243-250.
- [7] 马丽媛, 吴亚哲, 王文, 等. 《中国心血管病报告 2017》要点解读[J]. 中国心血管杂志, 2018, 23(1): 3-6.
- [8] 何蕾, 彭剑, 郑璇, 等. 血清可溶性致癌抑制因子 2 水平与急性 ST 段抬高型心肌梗死患者近期临床预后相关性研究[J]. 中国循环杂志, 2017, 32(1): 41-45.
- [9] Demyanets S, Kaun C, Pentz R, et al. Components of the interleukin-33/ST2 system are differentially expressed and regulated in human cardiac cells and in cells of the cardiac vasculature[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 60(100): 16-26.
- [10] Shimpo M, Morrow DA, Weinberg EO, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2004, 109(18): 2186-2190.
- [11] Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2008, 117(5): 1936-1944.
- [12] Wang YP, Wang JH, Wang XL, et al. Roles of ST2, IL-33 and BNP in predicting major adverse cardiovascular events in acute myocardial infarction after percutaneous coronary intervention[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(11): 2677-2684.
- [13] Barbarash O, Gruzdeva O, Uchasova E, et al. Prognostic value of soluble ST2 during hospitalization for ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Ann Lab Med*, 2016, 36(4): 313-319.
- [14] Lin YH, Zhang RC, Hou LB, et al. Distribution and clinical association of plasma soluble ST2 during the development of type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2016, 118: 140-145.
- (此文编辑 曾学清)