

不对称二甲基精氨酸与心血管相关
疾病发病机制的研究进展*郭紫轩¹ 刘运洪² 彭传梅¹ 王杨¹ 卫波¹ 高辉¹

【提要】 心血管疾病已成为我国乃至全球面临的重大疾病之一。不对称二甲基精氨酸(ADMA)是内源性一氧化氮合酶(NOs)的抑制剂,竞争抑制一氧化氮(NO)的产生,诱发氧化应激反应,引起血管内皮功能不全,导致心血管疾病的发生发展。现已发现 ADMA 是心血管疾病新的独立预测因子及危险因素,本文对 ADMA 在心血管相关疾病的调控机制,以及其作为一种新的标志物在心血管相关疾病诊断中的研究进展进行综述。

【关键词】 不对称二甲基精氨酸;一氧化氮;心血管疾病

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.08.003

【中图分类号】 R543 **【文献标志码】** A

Research progress between Asymmetric Dimethylarginine
and cardiovascular disease pathogenesisGUO Zixuan¹ LIU Yunhong² PENG Chuanmei¹WANG Yang¹ WEI Bo¹ GAO Hui¹

(¹Department of Clinical Laboratory, Yanan Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming, 650051, China; ²Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences)

Corresponding author: GAO Hui, E-mail: 13937920572@163.com

Summary Cardiovascular disease has become one of the major diseases that our country and even the whole world faces. Two asymmetric dimethylarginine (ADMA) is an endogenous nitric oxide synthase (NOs) inhibitor, competitive inhibition of nitric oxide (NO) production induced oxidative stress caused by vascular endothelial dysfunction, leading to the development of cardiovascular disease. It has been found that ADMA is the independent predictor of cardiovascular disease risk and new factors, the regulation mechanism of ADMA in cardiovascular related diseases, as well as a new marker in the diagnosis of cardiovascular disease related research progress are reviewed in this article.

Key words Asymmetric Dimethylarginine; nitric oxide; cardiovascular disease

* 基金项目:云南省应用基础研究(昆医联和专项)(No:2015FB089);昆明医科大学
2017 年研究生创新基金(No:2017S150)

¹昆明医科大学附属延安医院检验科(昆明,650051)

²中国科学院深圳先进技术研究院

通信作者:高辉, E-mail: 459820005@qq.com

- [36] BARILE L, LIONETTI V, CERVIO E, et al. Extracellular vesicles from human cardiac progenitor cells inhibit cardiomyocyte apoptosis and improve cardiac function after myocardial infarction[J]. Cardiovasc Res, 2014, 103:530—541.
- [37] ONG S G, LEE W H, HUANG M, et al. Cross talk of combined gene and cell therapy in ischemic heart disease: role of exosomal microRNA transfer[J]. Circulation, 2014, 130:S60—69.
- [38] LIMA J JR, BATTY J A, SINCLAIR H, et al. MicroRNAs in ischemic heart disease: from pathophysiology to potential clinical applications [J]. Cardiol Rev, 2016, 39:390—400.
- [39] CHENG H S, SIVACHANDRAN N, LAU A, et al. MicroRNA-146 represses endothelial activation by inhibiting pro-inflammatory pathways[J]. EMBO Mol Med, 2013, 5:949—966.
- [40] CHEN L, WANG Y, PAN Y, et al. Cardiac progenitor-derived exosomes protect ischemic myocardium from acute ischemia/reperfusion injury[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 431:566—571.
- [41] YU B, GONG M, WANG Y, et al. Cardiomyocyte protection by GATA-4 gene engineered mesenchymal stem cells is partially mediated by translocation of miR-221 in microvesicles [J]. PloS One, 2013, 8: e73304.
- [42] BANG C, BATKAI S, DANGWAL S, et al. Cardiac fibroblast-derived microRNA passenger strand-enriched exosomes mediate cardiomyocyte hypertrophy [J]. J Clin Invest, 2014, 124:2136—2146.

(收稿日期:2017-02-25)

随着社会经济的发展和人们生活水平的提高,心血管疾病的发病率逐年上升,全球死于心血管疾病的人数居于各种死因的首位^[1]。血管内皮细胞具有调节血管收缩、维持血流状态、参与止血、凝血以及血栓的形成等生理作用。许多因素都可以引起和促进心血管相关疾病。近年来研究证实,不对称二甲基精氨酸(ADMA)是内源性一氧化氮合酶(NOS)的抑制剂,可以减少一氧化氮(NO)的合成,产生氧化产物,诱发氧化应激反应,导致血管内皮细胞功能紊乱。因此,ADMA的水平是血管内皮细胞功能受损的指标之一,ADMA可能成为心血管疾病新的独立预测因素及危险因素^[2]。在此,本文就ADMA与心血管相关疾病的调控机制以及其作为一种新的标志物在心血管相关疾病的诊断中的研究进展进行简要综述,为临床诊断心血管疾病提供新思路。

1 ADMA 概述

1.1 ADMA 的合成

精氨酸是合成不对称二甲基精氨酸(ADMA)的原材料。精氨酸甲基化在细胞生命活动中具有重要作用,参与了转录后调控、信号转导、RNA代谢等,这主要是由精氨酸甲基转移酶(PRMTs)来完成的。PRMTs是哺乳动物体内常见的酶,它以S-腺苷-甲硫氨酸(SAM)为甲基供体,合成S-腺苷同型半胱氨酸和甲基精氨酸。精氨酸甲基化一次即在精氨酸多肽末端氮原子链接一个甲基称为单甲基精氨酸(L-NMMA),将两个甲基同时转移到精氨酸多肽末端的同一个氮原子上就称为ADMA,若在每个氮原子都链接一个甲基则称为对称性二甲基精氨酸(SDMA)。目前发现PRMTs异构体有9种,根据其催化精氨酸而产生不同产物可以将其分为3类。第1类PRMTs主要生成ADMA,第2类和第3类PRMTs则主要生成SDMA和L-NMMA^[3]。目前,对PRMTs的表达以及活性调控的认知不足,是否可以通过抑制PRMTs的活性来减少ADMA的生成,达到治疗心血管相关疾病的目的尚需深入研究。

1.2 ADMA 的分解代谢

ADMA是通过二甲胺水解酶(DDAH)特异性水解而从体内清除的。DDAH主要有两类:DDAH I和DDAH II,具有相同的活性,但存在于不同的组织中。DDAH I主要在中枢神经系统、肝、肾等组织和器官的血管内皮细胞中,而DDAH II主要在心、肾等内皮细胞和血管平滑肌细胞中。ADMA的代谢场所主要在肾脏和肝脏。DDAH I是灭活体内ADMA的主要的酶,可将80%的ADMA水解为瓜氨酸和二甲胺后随尿液排出,目前,尚无证据证实DDAH II是否参与ADMA代谢^[4]。另一部分ADMA则是通过形成N-乙酰化AC-AD-

MA,从肾脏排出^[5]。此外,乙酰化的ADMA和SDMA可以升高DDAH的活性,促进NO的产生,ADMA和SDMA乙酰化主要发生在肝、肾和小肠中^[6]。近年来发现,一种在肾脏中表达的线粒体酶-丙氨酸-乙醛酸转氨酶2(AGXT2),也参与ADMA的分解代谢^[7]。AGXT2可以将ADMA分解为对称性二甲基胍戊酸(DMGV)来降低ADMA水平^[8-9]。最近发现,miRNA-21也参与ADMA的代谢调节,miRNA-21可上调4-羟基壬烯醛(4-HNE)的表达,而miRNA-21和4-HNE都可抑制DDAH I的活性,使ADMA水平升高^[10]。

1.3 ADMA 与 NO 的关系

众所周知,NO是一种分子量小、半衰期短并且极不稳定的生物自由基,容易透过细胞膜,可作用于细胞中的可溶性鸟苷酸环化酶(GC),产生环一磷酸鸟苷(cGMP),使平滑肌细胞内cGMP的水平升高。而高浓度的cGMP可加强蛋白激酶的磷酸化作用,使细胞膜上的离子通道活性下降,导致血管舒张,调节血压和血流分布,NO在维持血管内皮细胞功能中发挥重要的作用^[11]。

早在1988年Polmer等证实,精氨酸是合成NO的原材料,转运体将精氨酸从细胞外转运到血管内皮细胞中,在NOS的作用下,利用氧将L-精氨酸分解,产生NO和L-瓜氨酸,同时还能产生氧化产物。NOS的同工酶主要有3种:在正常生理状态下表达的神经元型一氧化氮合酶(nNOS)和内皮型一氧化氮合酶(eNOS)以及损伤后诱导表达的诱导型一氧化氮合酶(iNOS)。1992年Vallance等就发现ADMA可以引起血管内皮细胞损伤,竞争抑制L-精氨酸与NOS的结合位点,减少NO的产生。生理情况下,细胞内精氨酸浓度远高于ADMA,虽会产生微量的ADMA,但对机体并无影响,这些ADMA通过DDAH分解代谢,在体内产生NO/精氨酸/ADMA动态平衡。但当ADMA的水平过高时,ADMA可以与精氨酸竞争抑制eNOS结合位点的活性,减少NO的产生。同时,ADMA会使eNOS解偶联,进而产生超氧化物,如活性氧自由基等,导致氧化应激反应,同时增加PRMTs的活性、抑制DDAH的活性,进一步升高ADMA水平、减少NO产生,形成一个恶性循环,促进心血管疾病的发生发展。此外,PRMTs活性的增加也会导致L-NMMA和SDMA水平增加。虽然血液中L-NMMA的浓度较低,只有ADMA的1/5,但是L-NMMA是一种非特异的NOS的抑制剂,可轻微抑制NO的产生^[12]。SDMA虽不直接影响eNOS的活性,却可以抑制精氨酸跨膜转运的转运体,抑制精氨酸从细胞外转运到细胞内,从而减少细胞内精氨酸的含量,导致NO的生成减少。

2 ADMA 与心血管相关疾病

2.1 ADMA 与动脉粥样硬化

高血压、血管平滑肌细胞增值、低密度脂蛋白(LDL)升高以及内皮细胞受损都会导致动脉粥样硬化(AS)。近年来,许多学者认为导致 AS 的各种危险因素最终都可归于血管内膜的损伤。而 NO 是抗动脉粥样硬化的主要因子,血管内皮受损会导致 NO 的释放减少、加速动脉粥样硬化的发展。同时,也会导致 DDAH 的活性下降,使细胞内 ADMA 蓄积。而高浓度的 ADMA 会引起血管炎症反应,产生氧化应激反应,同时产生氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)^[13], Gremmel 等^[14]发现 ADMA 还可以使血小板活化,使血小板聚集、粘附,这些都是 AS 的危险因素,促进 AS 的发生发展。此外微小 RNA 中 miRNA-21 和 4-羟基壬烯醛(4-HNE)能够抑制 DDAH I 的活性,使内皮细胞内 ADMA 升高,导致动脉粥样硬化的发展及相关疾病^[10,15]。Riccioni 研究发现,在无症状颈动脉粥样硬化的老年患者中,ADMA 的水平与颈动脉粥样硬化程度呈正相关^[16]。此外,Jiang 等发现 N-甲基烟酰胺(MNA)可以升高主动脉内皮细胞内 DDAH 的活性,增加 ADMA 的分解代谢,通过调控 ADMA-DAH 途径,改善血管内皮细胞功能障碍和减轻 AS 的发生^[17]。Haissman 在对比艾滋病感染患者治疗组和未治疗组中发现,治疗组发生血管内皮功能障碍与 ADMA 有关,因此,ADMA 对于处于治疗期艾滋病感染患者发生 AS 可作为一个潜在的早期生物指标^[18]。

2.2 ADMA 与冠心病

研究发现,ADMA 会损伤冠状动脉内皮细胞,下调 eNOS 的活性,减少 NO 的产生,诱发氧化应激反应,进一步加重冠状动脉内皮细胞受损,促进冠心病的发生发展。Mangiacapra 等^[19]检测了疑似冠心病患者血浆中 ADMA 水平,发现 ADMA 水平和冠状动脉病变严重程度呈显著正相关。Huang 等^[20]采用 Gensini 评分测定了 168 例糖调节受损患者的冠状动脉病变的严重程度,发现,这些患者体内 ADMA 的水平比健康对照组高,认为 ADMA 是影响 Gensini 评分的独立因素。研究人员还发现在患者体质指数较低时,体内 ADMA 的水平与发生心肌梗死的概率呈正相关^[21]。深入研究表明,ADMA 与冠心病的发病率的关系并不大,但与冠心病患者发生心血管不良事件关系紧密。因此,ADMA 的水平与冠心病的危险程度相关^[22]。

2.3 ADMA 与高血压

高血压是由多种病因引起、并不断进展的心血管综合征,也是最常见的慢性病,会导致心血管功能与结构的改变。NO 是舒张血管的重要因子,可以调节血流、血压,使血压维持在相对稳定的水平。

但血管功能与结构的改变会导致 NO 的释放减少,细胞内 ADMA 蓄积。而高浓度的 ADMA 会增加血管阻力、促进动脉粥样硬化的发生发展,使血压进一步升高。研究发现,隐匿性高血压患者体内 ADMA 水平明显升高,因此 ADMA 可能与隐匿性高血压的发生有关^[23]。新近研究表明,终末期肾病患者体内的 ADMA 水平明显升高,高浓度的 ADMA 会降低 NO 的生物利用度,同时会导致炎症和氧化应激反应、增加 ADMA 的生成,进而导致肾小球高压,促进高血压的发生发展^[24]。Jarosaw 发现,高血压治疗组在连续补充精氨酸 4 周后,血压明显下降^[25],由此可见精氨酸具有降低血压的作用。但高浓度的 ADMA 会抑制精氨酸的利用度,综上高浓度的 ADMA 可能在高血压的形成过程中起了重要的作用。

2.4 ADMA 与糖尿病

心血管疾病是糖尿病并发症之一,导致糖尿病患者死亡的主要原因。临床研究证实,血管内皮功能障碍是糖尿病和心血管疾病患者的一个共同特征,因此内皮功能障碍会导致糖尿病患者并发心血管疾病^[26]。糖尿病患者体内前列腺素的生成增加,引起血管收缩,增加血管阻力,同时,导致 NO 的生成减少,促进动脉粥样硬化的形成^[26]。最近 Chiao 等认为胰岛素抵抗与 ADMA 相关,高水平的 ADMA 会导致氧化应激反应、产生自由基,而自由基会直接损伤胰岛 β 细胞,引起胰岛素抵抗,同时会增加 PRMTs 的活性,抑制 DDAH 的活性,使血浆中 ADMA 的水平升高^[27],而高浓度的 DDAH 可以降低 ADMA 的浓度并且能提高胰岛素的敏感性,但具体机制还需深入研究^[28]。Elhbieta 发现,可通过降低妊娠糖尿病患者体内 ADMA 水平预防因胰岛素作用受损使 NO 合成减少导致的血管内皮受损^[29]。新近研究证明,ADMA 对于 2 型糖尿病血糖控制不良的患者并发心血管疾病是一个独立的危险因素^[27]。

3 ADMA 与肾脏疾病

肾脏对 ADMA 主要有两个作用,首先它可以清除体内一部分 ADMA,其次肾脏可以调控体内 DDAH 的活性^[30]。肾脏疾病患者对体内 ADMA 的清除减少,导致血浆中 ADMA 浓度升高。Benito 发现,慢性肾脏疾病患者体内的 ADMA 的浓度显著增加^[31]。虽然 ADMA 对肾脏损害的具体机制尚未完全清楚,但最近研究发现,在终末期肾脏疾病患者早期,高浓度的 ADMA 会加重肾脏的损害,促进肾脏疾病的发生发展^[32]。目前认为肝脏和肾脏是代谢 ADMA 的主要器官,都可以产生 DDAH,对 ADMA 进行分解代谢^[33]。此外,ADMA 会引起蛋白质转换,增加血浆中 PRMTs 的活性,抑制 DDAH-ADMA 途径和 NOS 活性,减少

NO的产生,并引起氧化应激反应^[34]。深入研究发现,ADMA能使肾小球率过滤功能减低,引起蛋白尿、肾小球纤维化以及氧化应激反应,以上都会加速肾脏功能受损,促进肾脏疾病的发生发展^[33,35]。虽然ADMA对肾脏损害的机制尚未完全清楚,但研究表明ADMA在肾脏疾病的发生发展中起着重要的作用。

4 ADMA与其他疾病

NO广泛存在于体内各种组织中,并在心脑血管调节、神经、免疫等方面都有重大的作用。当病毒、细菌等微生物侵入体内时,巨噬细胞被激活,能产生大量的诱导型NOS(iNOS),促进NO的生成,但由iNOS产生的NO不仅能杀伤微生物、肿瘤等异物,也能使局部正常组织损伤,发生炎症反应,同时使血管通透性增高,NO在一定程度上可以反映机体的健康状态^[36]。Sandoo等^[37]证实,累积性炎症负荷与ADMA呈正相关,可能是一个潜在的致病机制。因此,ADMA可能会降低机体的免疫反应,也可以通过ADMA来减少NO对正常组织的损害,但这方面的研究还不多,还需进一步的探索。最近证明NO在神经系统中也发挥着重要的作用,体内存在着以NO为神经递质的神经系统。NO依赖cGMP途径,改变离子通道使细胞兴奋性降低^[38]。

5 小结

ADMA是内源性NOs的抑制剂,减少NO的产生,并诱发氧化应激反应,促进动脉粥样硬化、高血压、糖尿病并发心血管疾病、肾病、脑梗死、冠心病等心血管相关疾病的发生发展。ADMA作为心血管疾病新的独立预测因子及危险因素,需要进一步探究ADMA导致心血管疾病的发病机制,从根本上预防和治疗心血管疾病。相信随着研究的不断深入,通过调控ADMA导致心血管相关疾病的发病机制,为临床早期诊断、治疗提供新的依据。

参考文献

[1] CO A S, MOZAFFARIAN D, ROGER V L, et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update : a report from the American Heart Association [J]. Circulation, 2014, 129 : 28—292.
[2] BOURAS G, DEFTEREOS S, TOUSOULIS D, et al. Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) : a promising biomarker for cardiovascular disease ? [J]. Curr Top Med Chem, 2013, 13:180—200.
[3] BALDWIN R M, MORETTIN, COTE J. Role of PRMTs in cancer : could minor isoforms be leaving a mark? [J]. Woeld J Biol Chem, 2014, 5 : 115—129.
[4] HU X, ATZLER D, XU X, et al. Global DDAH1 gene deficient mice reveal that DDAH1 is the critical enzyme for degrading the cardiovascular risk factor ADMA [J]. Arterioscler Thromb Vasc Bool, 2011,

31 : 1540—1546.
[5] RODIONOV R N, MARTENSLOBENHOFFER J, BRILLOFF S, et al. Abstract 18457: acetylation of asymmetric dimethylarginine - a novel pathway of clearance of endogenous methylarginines [J]. Circulation, 2014, 130:A18457—A18457.
[6] RODIONOV R N, MARTENS-LOBENHOFFER J, BRILLOFF S, et al. Acetylation of asymmetric and symmetric dimethylarginine: an undercharacterized pathway of metabolism of endogenous methylarginines [J]. Nephrol Dial Transplant, 2016, 31 : 57—63.
[7] MARTENS-LOBENHOFFER J, RODIONOV R N, BODE-BOGER S M. Probong AGXT2 enzyme activity in mouse tissue by applying stable isotope labeled asymmetric dimethyl as substrate [J]. J Mass Spectrom, 2012, 47 : 1594—1600.
[8] RODINOV R N, BURDIN D, BRILLOFF S, et al. Endothelium, vascular tone and nitric oxide : endothelial dysfunction [J]. Circulation, 2015, 132 : A17603.
[9] RODINOV R N, MARTENS-LOBENHOFFER J, BRILLOFF S, et al. Role of alanine : glyoxylate aminotransferase 2 in metabolism of asymmetric dimethylarginine in the settings of asymmetric dimethylarginine overload and bilateral nephrectomy [J]. Nephrol DialTransplant, 2014, 29 : 2035—2042.
[10] CHEN L, ZHOU J P, KUANG D B, et al. 4-HNE increases intracellular ADMA levels in cuitured HU-VECs : Evidence for miR-21-dependent mechanisms [J]. PLoS ONE, 2013, 8 : e64148.
[11] XUAN C, LUN L M, ZHAO J X, et al. L- citrulline for protection of endothelial function from ADMA-induced injury in porcine coronary artery [J]. Scientific Reports, 2015, 5: 10987—10988.
[12] MCCARTY M F. Asymmetric dimethylarginine is a well established mediating risk factor for cardiovascular morbidity and mortality-should patients with elevated levels be supplemented with citrulline? [J]. Healthcare, 2016, 4 : 40—52.
[13] WILLOUGHBY S R, RAJENDRAN S, CHAN W P, et al. Ramipril sensitizes platelets to nitric oxide : implications for therapy in high-risk patients [J]. Am Coll Cardiol, 2012, 60 : 887—894.
[14] WILLEIT P, FREITAG D F, LAUKKANEN J A, et al. Asymmetric dimethylarginine and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 22 prospective studies [J]. J Am Heart Assoc, 2015, 4 : e001833.
[15] 王丽平. microRNAs在心肌梗死中的研究进展[J]. 临床心血管病杂志, 2016, 32(3):217—220.
[16] RICCIONI G, SCOTTI L, DORAZIO N, et al. ADMA/SDMA in elderly subjects with asymptomatic carotid atherosclerosis: values and site-specific association. [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15:6391—6398.

- [17] JIANG N, WANG M, SONG J, et al. N-methylnicotinamide protects against endothelial dysfunction and attenuates atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2016, 115:287—287.
- [18] HAISSMAN J M, HAUGAARD A K, KNUDSEN A, et al. Marker of endothelial dysfunction asymmetric dimethylarginine is elevated in HIV infection but not associated with sub-clinical atherosclerosis[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2016, 73: 507—513.
- [19] MANGIACAPRA F, CONTE M, DEMARTINI C, et al. Relationship of asymmetric dimethylarginine (ADMA) with extent and functional severity of coronary atherosclerosis. [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 220: 629—633.
- [20] HUANG S, ZOU D, PENG W, et al. The prediction roles of asymmetric dimethyl-arginine, adiponectin and apelin for macroangiopathy in patients with impaired glucose regulation [J]. *Ann Dendocrinol*, 2016, 220:630—632.
- [21] BORGERAAS H, HERTEL J K, SVINGEN G F, et al. Association between Body Mass Index, Asymmetric Dimethylarginine and Risk of Cardiovascular Events and Mortality in Norwegian Patients with Suspected Stable Angina Pectoris [J]. *PLoS One*, 2016, 11: e0152029.
- [22] XUAN C, TIAN Q W, LI H, et al. Levels of asymmetric dimethylarginine(ADMA), an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, and risk of coronary artery disease : a meta-analysis based on 4713 participants [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2016, 23 : 502—510.
- [23] INAN B, ATES I, OZKAYAR N, et al. Are increased oxidative stress and asymmetric dimethylarginine levels associated with masked hypertension? [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2016, 38:1—9.
- [24] RAPTIS V, KAPOULAS S, GREKAS D. Role of asymmetrical dimethylarginine in the progression of renal disease [J]. *Nephrology*, 2013,18 : 11—21.
- [25] AST J, JABECKA A, BOGDANSKI P, et al. Evaluation of antihypertensive effect of L-arginine supplementation in patients with mild hypertension assessed with ambulatory blood pressure monitoring[J]. *Pharmacol Rep*, 2010, 62:73—75.
- [26] SEEMA L J, AARTI K, ANIL B. Risk of cardiovascular diseases in diabetes mellitus and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine [J]. *Biochem Res Int*, 2013, 9 : 189—430.
- [27] JAWALEKAR S L, KARNIK A, BHUTEY A. Risk of cardiovascular disease in disease mellitus and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine [J]. *Boochem Res Int*, 2013, 32: 189430—189431.
- [28] HUS C P, HUS P F, CHUNG M Y, et al. Asymmetric dimethylarginine and long-term adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes : relation with glycemic control [J]. *Cardiovascular Diabetol*, 2014, 13 : 156—165.
- [29] PONIEDZIALEK-CZAJKOWSKA E, MIERZYNSKI R, SZYMULA D, et al. Intercellular adhesion molecule and endogenous NOS inhibitor: asymmetric dimethylarginine in pregnant women with gestational diabetes mellitus[J]. *J Diabet Res*, 2016, 2016:1—5.
- [30] ALPOIM P N, SOUSA L P N, MOTA A P L, et al. Asymmetric Dimethylarginine(ADMA) in cardiovascular and renal disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 440C : 36—39.
- [31] BENITO S, SÁNCHEZ A, UNCETA N, et al. LC-QTOF-MS-based targeted metabolomics of arginine-creatine metabolic pathway-related compounds in plasma; application to identify potential biomarkers in pediatric chronic kidney disease[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2016, 408:1—14.
- [32] BRIET M, BURNS K D. Chronic kidney disease and vascular remodeling: molecular mechanisms and clinical implications [J]. *Clin Sci(Lond)*, 2012, 123 : 399—416.
- [33] RAPTIS V, KAPOULAS S, GREKAS D. Role of asymmetrical dimethylarginine in the progression of renal disease [J]. *Nephrology(Carlton)*, 2013, 18 : 11—21.
- [34] EISELT J, RAJDL D, RACEK J, et al. Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease - a one-year follow-up study [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2014, 39 : 50—57.
- [35] BAYLIS C. Nitric oxide synthase derangements and hypertension in kidney disease [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2012, 21 : 1—6.
- [36] PASAOGU O T, TURKOZKAN N, ARK M, et al. The effect of taurine on the relationship between NO, ADMA and homocysteine in endotoxin-mediated inflammation in HUVEC cultures [J]. *Inflammation*, 2014, 5: 1439—1443.
- [37] SANDOO A, DIMITROULAS T, HODSON J, et al. Cumulative inflammation associates with asymmetric dimethylarginine in rheumatoid arthritis: a 6 year follow-up study [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54: 1145—1152.
- [38] 朱科, 张军平, 李萌. 神经型一氧化氮合酶在冠心病中的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(3): 207—210.

(收稿日期:2017-04-27)