**Thông tin khoa học**

# VAI TRÒ CỦA NO TRONG DINH DƯỠNG TIM MẠCH

**Nguyễn Văn Tuấn[1,✉] và Nguyễn Khánh Hồng[2]**

[1] *Bệnh viện Quân Y 103*
[2] *Ban Bảo vệ, chăm sóc sức khỏe cán bộ Trung ương*

## TÓM TẮT

Nitric Oxide (NO) được sản xuất ở tế bào nội mạc mạch máu, vai trò như chất trung gian nội tiết, có tác dụng bảo vệ hệ tim mạch thông qua cơ chế giãn mạch tại chỗ, tân tạo mạch, ức chế phát triển cơ trơn và tăng sinh tế bào nội mô.

Thiếu hụt NO gây rối loạn chức năng nội mô mạch máu, giãn mạch qua trung gian NO bị tổn hại, tăng hoạt hóa và kết dính tiểu cầu cùng với bạch cầu; cũng như sự hoạt hóa của các cytokine làm tăng tính thấm thành mạch đối với các lipoprotein bị oxy hóa và các chất trung gian gây viêm. OxLDLs làm suy yếu sự cân bằng giữa cấu thành eNOS và yếu tố gây viêm iNOS trong tế bào nội mô (EC). Hậu quả dẫn đến ức chế các cơ chế bảo vệ, chẳng hạn như chức năng eNOS và quá trình tự bảo vệ, cuối cùng dẫn đến quá trình chết theo chương trình của tế bào nội mô và sau đó là rối loạn chức năng nội mô. Hậu quả cuối cùng làm tổn thương cấu trúc cơ trơn của thành động mạch, tăng sinh tế bào và hình thành mảng xơ vữa động mạch.

Bổ sung Acid folic có tác dụng chống oxy hóa, tăng tổng hợp NO nội sinh thông qua chuyển hóa với BH4, nên có tác dụng bảo vệ nội mạc động mạch. Các thử nghiệm lâm sàng đã chứng minh bổ sung acid folic giúp giảm nhẹ huyết áp, dự phòng đột quỵ não và giảm biến cố tim mạch.

***Từ khóa:*** *Nitric Oxide (NO), acid folic, chức năng nội mô mạch máu, bệnh tim mach*

# ROLE OF NO IN CARDIOLOGICAL NUTRITION

## ABSTRACT

Nitric Oxide (NO) which is produced in vascular endothelial cells, acts as an endocrine mediator, and has protective effects on the cardiovascular system through local vasodilation, angiogenesis, and growth inhibition smooth muscle and endothelial cell proliferation.

NO deficiency causes vascular endothelial dysfunction, compromised NO-mediated vasodilation, increased activation and adhesion of platelets and leukocytes; as well as the activation of cytokines that increase vascular permeability to oxidized lipoproteins and inflammatory mediators. OxLDLs impair the balance between constitutive eNOS and inflammatory factor iNOS in endothelial cells (ECs). Consequences lead to inhibition of protective mechanisms, such as eNOS function and self-protection, ultimately leading to endothelial cell apoptosis and subsequent endothelial dysfunction. The end result is that damage to the smooth muscle structure of the arterial wall, cell proliferation and the formation of atherosclerotic plaque.

✉ Tác giả liên hệ: Nguyễn Văn Tuấn
Email: nguyentuan.351975@gmail.com
Doi: 10.56283/1859-0381/404

Nhận bài: 1/3/2023
Chấp nhận đăng: 13/4/2023
Công bố online: 18/4/2023

Folic acid supplementation has antioxidant effects, increases endogenous NO synthesis through metabolism with BH4, so it has a protective effect on the arterial endothelium. Clinical trials have demonstrated that folic acid supplementation slightly lowers blood pressure, prevents stroke, and reduces cardiovascular events.

***Keywords:*** *nitric Oxide (NO), acid folic, vascular endothelial function, cardiovascular disease*

---

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

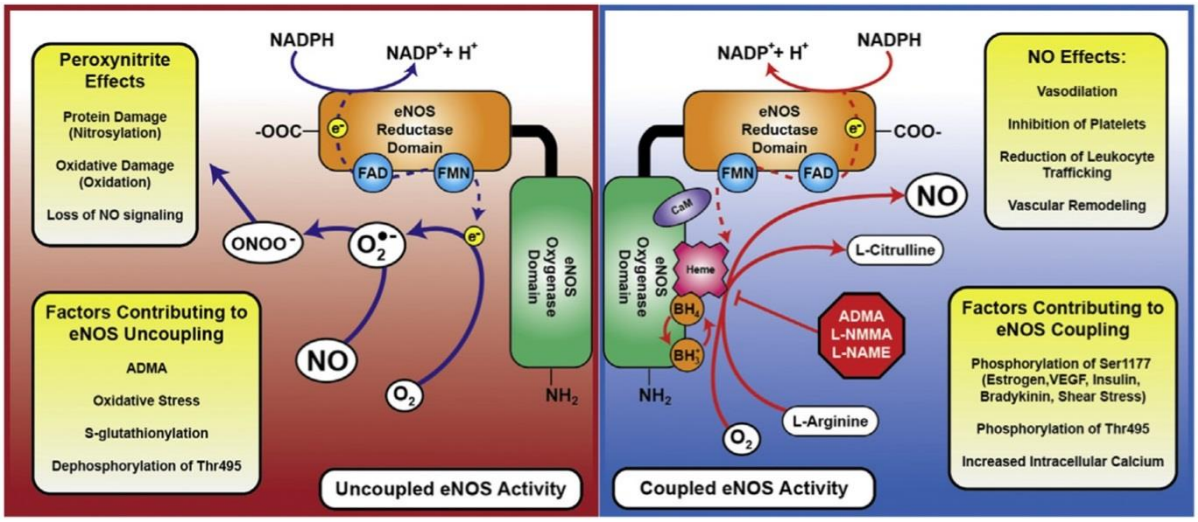
Palmer và CS (1988), đã phát hiện Nitric Oxide (NO) được tổng hợp từ L-arginine, và NO là chất giãn mạch do tế bào nội mô mạch máu tiết ra, có thể hạ huyết áp, ức chế tăng sinh tế bào cơ trơn mạch máu, ức chế kết dính tiểu cầu. Năm 1998, ba nhà dược học Mỹ phát hiện tác dụng NO đã nhận giải Nobel Sinh lý học và Y học, khi chứng minh được tác dụng sinh học và cơ chế hoạt động của NO, và "NO như một phân tử tín hiệu của hệ thống tim mạch". NO là một chất truyền tin tế bào và phân tử effector. Hơn nữa, NO là một gốc tự do vô cơ có chức năng kép trong cơ thể, tham gia vào các quá trình sinh lý và bệnh lý khác nhau trong hệ thần kinh, tuần hoàn, hô hấp, tiêu hóa và hệ thống miễn dịch.

Các nghiên cứu đã cho thấy NO được tổng hợp từ L-Arginine. L-arginine là một loại amino axit cần thiết để tạo protein trong cơ thể. Nguồn cung cấp L-arginine là thịt đỏ, gia cầm, cá và các sản phẩm từ sữa. Nó cũng có thể được tạo ra trong phòng thí nghiệm và sử dụng như một loại thuốc cho các bệnh. Acid Folic là Coenzym (QDPR) chịu trách nhiệm phục hồi BH4 từ dạng rút gọn BH2. Enzyme BH4 giúp tổng hợp NO từ L-Arginine ở nội mạc động mạch, do vậy Acid folic có tác dụng gián tiếp tổng hợp NO.

Mục đích cập nhật những nghiên cứu sâu về hiệu ứng sinh học của NO, cũng như các yếu tố ảnh hưởng đến sinh tổng hợp NO và mối quan hệ với Acid folic. Bài báo này sẽ tổng hợp những nghiên cứu chuyên sâu về tác dụng của NO trên hệ tim mạch và các chất dinh dưỡng liên quan đến tổng hợp NO.

## II. TỔNG HỢP NITRIC OXIDE (NO)

NO là một gốc tự do dạng khí có khả năng phản ứng cao, dễ khuếch tán với đặc tính oxy hóa mạnh. Nó được tổng hợp bởi 3 phân nhóm riêng biệt của enzyme NO synthase (NOS), mỗi phân nhóm có các kiểu biểu hiện và đặc tính chức năng độc đáo: NOS tế bào thần kinh (nNOS, NOS1), NOS cảm ứng (iNOS, NOS2) và NOS nội mô (eNOS, NOS3). Nhìn chung, các protein này xúc tác quá trình sản xuất NO và L-citrulline từ L-arginine và O2, sử dụng các điện tử được nhận từ dihydronicotinamide-adenine dinucleotide phosphate (NADPH).




**Hình 1.** *Tổng hợp NO và tác động của NO ở nội mạc mạch máu*

NO được tổng hợp bằng enzym từ L-arginine bởi ba dạng đồng dạng của NOS: loại tế bào thần kinh (nNOS, NOS1), cytokine-cảm ứng hoặc NOS đại thực bào (iNOS, NOS2) và loại nội mô (eNOS, NOS3). Cả ba enzym là các protein giống cytochrom P450, tạo điều kiện bổ sung nitơ guanidine của axit amin arginine vào oxy phân tử, tạo ra NO và nước. Nhiều loại tế bào, đáng chú ý nhất là tế bào nội mô, biểu hiện sự tạo thành eNOS, tạo ra mức NO tương đối thấp được kiểm soát chặt chẽ bởi các yếu tố điều tiết. Ngược lại, iNOS bình thường không được biểu hiện, nhưng khi được gây ra bởi các cytokine gây viêm, có thể tạo ra một lượng lớn NO vượt xa so với lượng NO do eNOS tạo ra.

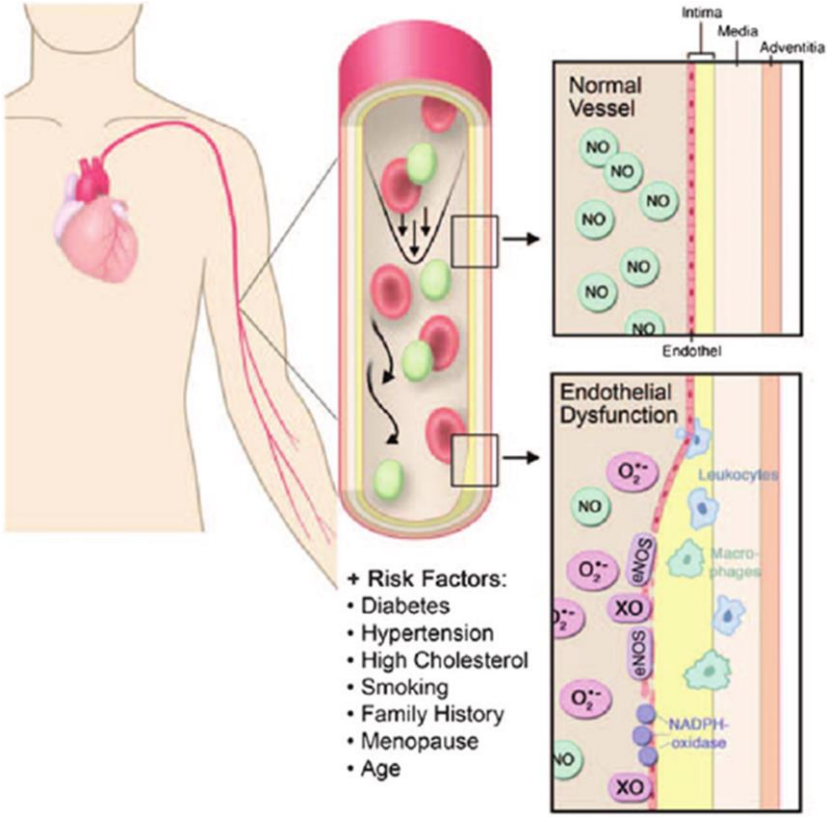
## III. CHỨC NĂNG VÀ TÁC DỤNG SINH HỌC CỦA NO TRÊN HỆ TIM MẠCH

NO là chất trung gian nội tiết, hoạt động như angiotensin II và hormone chống bài niệu. NO được sản xuất và giải phóng bởi các tế bào riêng lẻ, dễ dàng thâm nhập vào màng sinh học của các tế bào lân cận, điều chỉnh một số dòng tín hiệu ở tế bào và các mô. Vì nó có thời gian bán hủy cực kỳ ngắn nên nó phát huy tác dụng cục bộ và tạm thời.

Đích tác động chính ở mức tế bào của NO là guanylate cyclase hòa tan có chứa heme. Sự kích thích của hợp chất này giúp tăng cường tổng hợp GMP tuần hoàn (cGMP) từ guanosine triphosphate, làm tăng nồng độ cGMP trong tế bào. Tác dụng của NO có thể được tăng cường bằng cách ức chế sự phân hủy cGMP, một quá trình được xúc tác bởi men phosphodiesterase.

### Tác dụng sinh học

Tác dụng sinh học của NO phụ thuộc vào nồng độ NO được tạo ra cũng như các đặc điểm cụ thể đối với tổ chức, đặc biệt là sự hiện diện và sản xuất thiols và superoxide:




**Hình 2.** *Ảnh hưởng của NO với tuần hoàn mạch máu*

- Giãn mạch: NO phát huy tác dụng giãn mạch thông qua kích thích guanylate cyclase hòa tan.

- Tạo mạch: NO và các yếu tố liên quan đến NO có thể đóng một vai trò trong sự phát triển của các tế bào thành mạch và mạch máu. NO là một chất ức chế sinh học đối với sự phát triển của cơ trơn. Ảnh hưởng của NO đối với sự phát triển cơ trơn thành mạch qua trung gian của cGMP. Ngoài việc ức chế sự phát triển của cơ trơn, NO cũng có thể thúc đẩy quá trình apoptosis.

- Tăng sinh tế bào nội mô: Trong khi NO và các chất kích hoạt GMP vòng khác ức chế sự phát triển của cơ trơn mạch máu, chúng không làm thay đổi tốc độ phát triển của tế bào nội mô. NO có xu hướng giảm thiểu sự kết dính tiểu cầu và tăng sinh cơ trơn mạch máu trong khu vực, nhưng sẽ không cản trở sự tăng sinh tế bào nội mô.

**Tân sinh mạch máu bao gồm một số bước riêng biệt**

– Tăng tính thấm thành mạch và làm tan liên kết giữa nội mô và màng đáy
– Di chuyển và gắn lại các tế bào nội mô
– Sự tăng sinh và di cư của các tế bào nội mô và hình thành ống, là cấu trúc mạch máu thô sơ.

Có một mối quan hệ chặt chẽ giữa việc giải phóng NO và điều chỉnh sự tăng trưởng và phát triển của mạch máu. Chất P và các yếu tố tăng trưởng như yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) và yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGF), tất cả đều kích thích giải phóng NO, tạo thành mạch mới; tăng tính thấm, di chuyển và tăng sinh các tế bào nội mô.

## IV. NO VỚI CHỨC NĂNG NỘI MẠC MẠCH MÁU VÀ LIÊN QUAN TỚI XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH

### 4.1. Rối loạn chức năng nội mạc mạch máu

Tăng trương lực vận mạch ở động mạch vành bị xơ vữa một phần do rối loạn chức năng nội mô; tuy nhiên, endothelin-1 cũng góp phần vào phản ứng co mạch quá mức. Sử dụng một chất đối kháng thụ thể endothelin tạo ra sự giãn nở đáng kể ở các động mạch bị xơ vữa, đặc biệt là ở các mạch máu, cho thấy endothelin góp phần đáng kể vào trương lực mạch ở các động mạch xơ vữa (74 so với 39% ở động mạch bình thường).

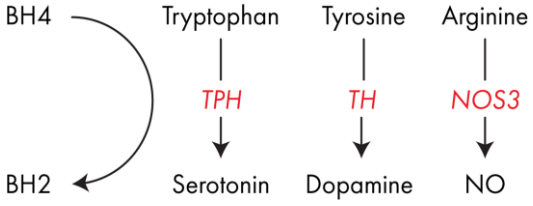
Rối loạn chức năng là sự mất cân bằng trong sản xuất và tiêu thụ nitric oxide (NO). Hậu quả chính là động mạch không thể giãn ra đúng cách. Biểu hiện lâm sàng chính của rối loạn chức năng nội mô trong tuần hoàn mạch vành là thiếu máu cục bộ cơ tim. Khi giãn mạch qua trung gian NO bị tổn hại, đáp ứng giãn mạch được cho là tạo điều kiện thuận lợi bởi các yếu tố có nguồn gốc từ cytochrom, peptide lợi tiểu natri, prostacyclin và các sản phẩm khác của đồng dạng cyclooxygenase.

Ngoài ra, rối loạn chức năng nội mô tạo điều kiện thuận lợi cho sự hoạt hóa và kết dính tiểu cầu cùng với bạch cầu, cũng như sự hoạt hóa của các cytokine làm tăng tính thấm thành mạch đối với các lipoprotein bị oxy hóa và các chất trung gian gây viêm. Hậu quả cuối cùng dẫn đến tổn thương cấu trúc cơ trơn của thành động mạch, tăng sinh tế bào và hình thành mảng xơ vữa động mạch.

### 4.2. Rối loạn tổng hợp NO

Chuyển hóa nitric oxide bất thường, gây rối loạn chức năng nội mô do giảm sản xuất và / hoặc tăng tiêu thụ NO, bao gồm:

- Tình trạng căng thẳng (stress) oxy hóa và tình trạng viêm dẫn đến chuyển hóa NO bất thường (sinh khả dụng, sử dụng / đáp ứng, sản xuất, giải phóng và suy thoái), có thể trầm trọng hơn với các tình trạng khác (lạnh, căng thẳng tinh thần, tức giận) gây co mạch toàn thể. Tăng căng thẳng oxy hóa được đặc trưng bởi sự gia tăng có thể đo lường được các loại oxy phản ứng (ROS), có thể là kết quả của việc suy giảm tổng hợp NO, giảm hấp thu L-arginine, tăng cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp bị oxy hóa (Ox-LDL), hoặc giảm superoxide dismutase, một enzyme quan trọng trong việc loại bỏ ROS. Tăng lipid máu được biết là làm tăng ROS, làm giảm sinh khả dụng của NO; nó có thể được cải thiện với việc điều chỉnh tăng lipid máu.




**Hình 3.** *BH4 is a key cofactor for several important enzymes involved in neurotransmitter formation and blood*

- Sự thiếu hụt L-arginine, chất nền của eNOS và đồng yếu tố tetrahydrobiopterin dẫn đến giảm tổng hợp và giải phóng NO.

- Sự bất thường của tín hiệu protein G, dẫn đến giảm hoạt hóa eNOS để đáp ứng với việc kích hoạt thụ thể tế bào nội mô. Ngoài ra, enzym arginase có thể tăng hoạt động sau khi tái tưới máu do thiếu máu cục bộ.

- Tăng dimethylarginine không đối xứng (ADMA), là chất ức chế cạnh tranh nội sinh của NO. ADMA có liên quan đến việc giảm chức năng nội mô cũng như rối loạn cương dương ở những bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh tim mạch. Hơn nữa, cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp bị oxy hóa (Ox LDL) có thể làm tăng ADMA, làm tăng thêm các yếu tố nguy cơ đã biết ở bệnh nhân bệnh mạch vành, thậm chí dẫn đến gia tăng các biến cố ở những người được phát hiện có mức ADMA cao.

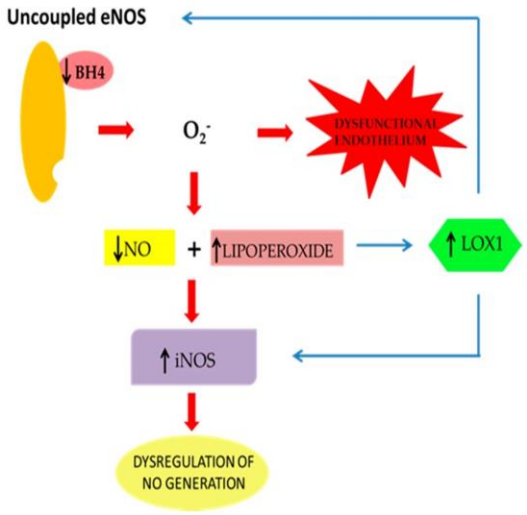
### 4.3. Liên quan NO với oxLDL, Acid foilc và cơ chế phát triển xơ vữa động mạch

***Mối liên quan giữa NO với oxLDL***

Việc duy trì mức sinh lý của oxit nitric (NO) do eNOS tạo ra là một yếu tố quan trọng đối với cân bằng nội mô mạch máu. Mặt khác, NO sản xuất quá mức, do kích hoạt iNOS trong các điều kiện căng thẳng khác nhau, dẫn đến rối loạn chức năng nội mô và ở giai đoạn cuối dẫn đến sự phát triển của chứng xơ vữa động mạch. LDL bị oxy hóa (oxLDL) đại diện cho các chất kích hoạt chính các quá trình sinh học phân tử, đi kèm với rối loạn chức năng nội mô và viêm mạch máu dẫn đến xơ vữa động mạch.

Tóm tắt bằng chứng gần đây cho thấy rằng oxLDL gây ra sự suy giảm đáng kể trong quá trình điều chế của bộ máy eNOS/iNOS, điều chỉnh giảm eNOS thông qua con đường HMGB1-TLR4-Caveolin-1. Mặt khác, oxLDL tăng dẫn đến kích hoạt bền vững thụ thể xác thối LOX-1 và sau đó, kích hoạt NFkB, do đó làm tăng iNOS, dẫn đến stress oxy hóa EC. Cuối cùng, những sự kiện này có liên quan đến việc giảm phản ứng tự thực bào và tăng tốc độ hoại tử do apoptotic EC, kích hoạt sự phát triển xơ vữa động mạch. Kết hợp lại với nhau, thông tin này làm sáng tỏ các cơ chế sinh lý bệnh của suy giảm chức năng EC liên quan đến oxLDL và mở ra những triển vọng mới trong phòng ngừa xơ vữa động mạch.

Các tế bào nội mô (EC) là thành phần chính của lớp trong cùng của thành mạch




**Hình 4.** *Mối liên quan giữa NO với OxLDL*

máu, là một hàng rào tự nhiên, có chức năng duy trì dòng máu tách biệt với các mô ngoài mạch máu. Tính toàn vẹn của nội mô mạch máu là điều kiện tiên quyết quan trọng để điều chỉnh lưu lượng máu trong khu vực và nhiều cơ chế khác góp phần điều chỉnh các phản ứng của mạch máu, bao gồm cả việc ức chế sự phát triển của bệnh xơ vữa động mạch.

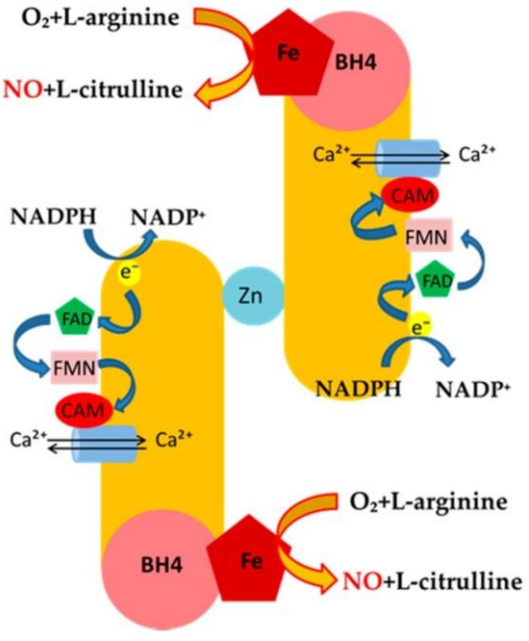
Trong số các yếu tố sinh lý bệnh đã được xác định là gây ra rối loạn chức năng nội mô, việc sản xuất quá mức các lipoprotein phân tử thấp bị oxy hóa (oxLDLs) dường như đóng một vai trò quan trọng trong sự phát triển của chứng xơ vữa động mạch. Thật vậy, các nghiên cứu đã chứng minh rằng oxLDL tạo ra các tác động sinh lý bệnh, đặc trưng bởi

sự giải phóng các cytokine tiền viêm, biểu hiện quá mức các phân tử kết dính tế bào, protein hóa hướng động đơn nhân-1 và các yếu tố tăng trưởng tế bào cơ trơn (SMC) và suy giảm giãn mạch phụ thuộc vào nội mô. Ngoài ra, rối loạn chức năng tế bào nội mô (Endothelial cells: ECs) do sản xuất quá nhiều oxLDL, dẫn đến kích hoạt mất cân bằng tổng hợp nitric oxide (NOS), tạo điều kiện kích hoạt đồng dạng cảm ứng của enzyme này (iNOS), do đó làm phát triển quá trình viêm trong thành mạch và thúc đẩy quá trình xơ vữa động mạch. Tuy nhiên, mặc dù có bằng chứng rõ ràng cho thấy rằng sự điều biến mất cân bằng của eNOS/iNOS bắt nguồn từ việc sản xuất oxLDL cao ở bệnh nhân mỡ máu cao và quá trình này là cơ sở cho một số khía cạnh liên quan đến sự tiến triển của xơ vữa động mạch, vẫn chưa rõ ràng cơ chế gây viêm của oxLDL làm suy giảm chức năng nội mô dẫn tới thúc đẩy xơ vữa động mạch.

Dữ liệu nhất quán cho thấy rằng sự giải phóng cơ bản của NO và sự giãn mạch nội mô bị suy giảm trong quá trình phát triển chứng tăng cholesterol máu. Đặc biệt, người ta đã đánh giá rằng sự giải phóng NO cục bộ bị suy giảm ở những bệnh nhân có nồng độ LDL trong huyết thanh lên tới 160 mg/dL. Những bệnh nhân tăng cholesterol máu, nồng độ LOX-1 trong huyết thanh có liên quan đến sự điều hòa mất cân bằng của L-arginine-NO. Việc sản xuất các anion superoxide bởi NADPH oxidase gây giảm sinh khả dụng NO, làm rối loạn điều hòa cân bằng eNOS/iNOS và cuối cùng là rối loạn chức năng nội mô, qua đó thúc đẩy quá trình xơ vữa động mạch. Nồng độ NO giảm, cũng như sự gia tăng của lipoperoxide, có thể điều chỉnh lại hoạt động của iNOS để bù đắp cho khả dụng sinh học của NO bị suy giảm. Mặc dù kích hoạt cơ chế thích ứng này, lipoperoxide vẫn gây tác động bất lợi lên các tế bào nội mô khi cholesterol máu tăng. Thật vậy, sự gia tăng của mỡ máu xấu gây tăng LOX-1, nên dẫn đến rối loạn điều hòa sản xuất NO.

***Cơ chế giải phóng NO và điều hòa NOS***

Việc tạo ra NO đại diện cho sản phẩm của quá trình oxy hóa nitơ guanidino cuối cùng của L-arginine, được xúc tác bởi NOS thông qua một quy trình được kiểm soát chặt chẽ. Tổng hợp NO từ L-arginine bởi các isoenzyme NOS xảy ra thông qua sự hình thành chất trung gian, Nω-hydroxy-l-arginine, đến lượt nó, bị oxy hóa thành L-citrulline và NO ở giai đoạn cuối của phản ứng.




**Hình 5.** *Điều hòa tiết NO*

***Cơ chế gây tổn thương chức năng nội mô do tăng mỡ máu (LDL)***

Bằng chứng rõ ràng cho thấy oxLDLs (oxidized low-density lipoproteins) tạo ra rối loạn chức năng nội mô sớm. Thật vậy, sự xuất hiện nồng độ cao của oxLDL lưu hành, được tìm thấy ở bệnh nhân tăng mỡ máu cũng như ở những đối tượng mắc hội chứng chuyển hóa, có liên quan đến tình trạng giãn mạch phản ứng thay đổi, biểu hiện ở giai đoạn đầu của rối loạn chức năng nội mô. Cơ chế gây rối loạn chức năng nội mô liên quan đến oxLDL và viêm mô mạch máu vẫn chưa rõ ràng. Các nghiên cứu đã đưa ra giả thuyết rằng oxLDLs có thể ngăn chặn sự giải phóng NO thông qua ức chế trực tiếp hoặc gián tiếp eNOS, do đó dẫn đến kích hoạt quá mức iNOS và các tác động độc hại tiếp theo do phản ứng của NO với các anion superoxide, tạo ra peroxynitrite gây tổn thương nội mạc động mạch.

***Mối liên quan giữa tổng hợp NO từ L-arginine và Acid Folic***

Tổng hợp NO cần sự tham gia của L-arginine và O2, sử dụng các điện tử được nhận từ dihydronicotinamide-adenine dinucleotide phosphate (NADPH), enzyme NO synthase (NOS) giúp xúc tác cho phản ứng tổng hợp NO ở tế bào nội mạc động mạch. NO được tổng hợp bằng enzym từ L-arginine bởi ba dạng đồng dạng của NOS: loại tế bào thần kinh (nNOS, NOS1), cytokine-cảm ứng hoặc NOS đại thực bào (iNOS, NOS2) và loại nội mô (eNOS, NOS3).

Tetrahydrobiopterin (THB hay BH4) là đồng yếu tố tổng hợp ra nitric oxide nội mô (eNOS), khi giảm THB sẽ làm giảm tổng hợp NO nội mô. BH4 đóng một vai trò quan trọng đối với cả sức khỏe tim mạch và nhận thức. Với vai trò quan trọng này, nhiều người sử dụng các chất bổ sung hỗ trợ mức BH4 và nó thường được thảo luận cùng với một chu trình carbon hoặc folate. Acid Folic là Coenzym (QDPR) chịu trách nhiệm phục hồi BH4 từ dạng rút gọn BH2. Enzyme BH4 giúp tổng hợp NO ở nội mạc tế bào động mạch.

L-arginine là một amino acid giúp cơ thể tổng hợp protein và được tìm thấy trong hầu hết các loại thực phẩm giàu protein như cá, thịt đỏ, thịt gia cầm, đậu nành, ngũ cốc nguyên hạt và các sản phẩm từ sữa. Axit folic có mặt tự nhiên trong thức ăn và cũng có thể thu từ thuốc uống bổ trợ. Những thực phẩm có nguồn axit folic dồi dào bao gồm: Các loại rau như rau chân vịt, rau diếp cá, đậu bắp, măng tây, củ cải, bông cải xanh, cải bruxen và rau bina cùng các loại hạt như đậu khô, đậu hà lan hay men, nấm. Trái cây như chuối, dưa gang, chanh, nước ép cam, bưởi; gan và thận bò.

## V. KẾT LUẬN

Nitric Oxide (NO) được sản xuất ở tế bào nội mạc mạch máu, vai trò như chất trung gian nội tiết, có tác dụng bảo vệ hệ tim mạch thông qua cơ chế giãn mạch tại chỗ, tân tạo mạch, ức chế phát triển cơ trơn và tăng sinh tế bào nội mô.

Thiếu hụt tổng hợp NO gây tổn thương cấu trúc cơ trơn của thành động mạch, tăng sinh tế bào và hình thành mảng xơ vữa động mạch. Bổ sung L-Arginine và Acid folic có tác dụng tăng tổng hợp NO nội sinh nên có tác dụng bảo vệ nội mạc động mạch.

## Tài liệu tham khảo


1. Stanhewicz AE, Kenney WL. Role of folic acid in nitric oxide bioavailability and vascular endothelial function. *Nutr Rev*. 2017;75(1):61–70.
2. Marc P. McRae. High-dose folic acid supplementation effects on endothelial function and blood pressure in hypertensive patients: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Chiropr Med*. 2009;8(1):15–24.
3. Zhang Y, Janssens SP, Wingler K, Schmidt HH, Moens AL. Modulating endothelial nitric oxide synthase: a new cardiovascular therapeutic strategy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301(3):H634-646.
4. Verhaar MC, Stroes E and Rabelink TJ. Folates and Cardiovascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2002;22:6–13
5. Tran N, Garcia T, Aniqa M, Ali S, Ally A, Nauli SM. Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) and the Cardiovascular System: in Physiology and in Disease States. *Am J Biomed Sci Res*. 2022;15(2):153-177.
6. Frank W Sellke, Amir Lerman, Jay Widmer Crea and Filippo Crea. Coronary artery endothelial dysfunction: Basic concepts. This topic last updated: Aug 15, 2022. https://www.uptodate.com/contents/coronary-artery-endothelial-dysfunction-basic-concepts.
7. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020;36(2):307-321.
8. Micaela Gliozzi, Miriam Scicchitano, Francesca Bosco, Vincenzo Musolino, Cristina Carresi, and Vincenzo Mollace. Modulation of Nitric Oxide Synthases by Oxidized LDLs: Role in Vascular Inflammation and Atherosclerosis Development. *J Mol Sci*. 2019;20(13):3294. doi: 10.3390/ijms20133294.
9. Yuxin Luo, Yanbin Zhu, Wangdui Basang, Xin Wang, and Xu Zhou. Roles of Nitric Oxide in the Regulation of Reproduction: A Review. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2021; 12: 752410.
10. Taylor SY, Dixon HM, Yoganayagam S, Price N, Lang D. Folic acid modulates eNOS activity via effects on posttranslational modifications and protein-protein interactions. *Eur J Pharmacol*. 2013;714(1-3):193-201.
11. Stroes ES, van Faassen EE, Yo M, Martasek P, Boer P, Govers R, Rabelink TJ. Folic acid reverts dysfunction of endothelial nitric oxide synthase. *Circ Res*. 2000;86(11):1129-1134.
12. Taira J, Ogi T. Nitric Oxide Modulation by Folic Acid Fortification. *Antioxidants* (Basel). 2020;9(5):393. doi: 10.3390/antiox9050393.