



(OSID码)

· 论著 ·

## 同型半胱氨酸、尿酸水平与腔隙性脑梗死的关系研究

暴茜茜, 郑连红, 杨群玲

**【摘要】** 背景 既往关于同型半胱氨酸(Hcy)、尿酸(SUA)水平与大动脉脑梗死关系的研究报道较多,但二者与小穿通动脉闭塞所致腔隙性脑梗死的关系研究报道较少。目的 探讨Hcy、SUA水平与腔隙性脑梗死的关系。方法 选取2016年6月—2018年6月于河北工程大学附属医院神经内科住院的腔隙性脑梗死患者312例作为试验组,选取同期住院且颅脑磁共振成像(MRI)检查结果正常的患者88例作为对照组。比较两组患者一般资料(包括年龄、性别、吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病病史、冠心病病史)、实验室检查指标{包括总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)、脂蛋白a[Lp(a)]、载脂蛋白A(Apo-A)、载脂蛋白B(Apo-B)、纤维蛋白原(FIB)、Hcy、SUA}, Hcy、SUA水平与腔隙性脑梗死的关系分析采用多因素Logistic回归分析;绘制ROC曲线以评价Hcy、SUA对腔隙性脑梗死的诊断价值。结果 (1)试验组患者年龄大于对照组,有高血压病史、糖尿病病史、冠心病病史者所占比例及TC、LDL-C、Lp(a)、Hcy、SUA水平高于对照组, HDL-C水平低于对照组( $P<0.05$ );两组患者性别,有吸烟史、饮酒史者所占比例及TG、Apo-A、Apo-B、FIB水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。(2)多因素Logistic回归分析结果显示, Hcy[OR=0.941, 95%CI(0.889, 0.996)]、SUA[OR=0.992, 95%CI(0.988, 0.996)]是腔隙性脑梗死的独立影响因素( $P<0.05$ )。(3)ROC曲线显示, Hcy诊断腔隙性脑梗死的曲线下面积为0.705[95%CI(0.642, 0.769)],最佳截断值为8.93  $\mu\text{mol/L}$ ,灵敏度为93.3%,特异度为39.8%, Youden指数为0.330; SUA诊断腔隙性脑梗死的曲线下面积为0.718[95%CI(0.659, 0.777)],最佳截断值为251  $\mu\text{mol/L}$ ,灵敏度为74.7%,特异度为60.2%, Youden指数为0.349。结论 Hcy、SUA水平是腔隙性脑梗死的独立影响因素,且二者对腔隙性脑梗死均有一定诊断价值。

**【关键词】** 腔隙性脑梗死;同型半胱氨酸;尿酸;影响因素分析;诊断

**【中图分类号】** R 743 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.08.011

暴茜茜, 郑连红, 杨群玲. 同型半胱氨酸、尿酸水平与腔隙性脑梗死的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(8): 51-55. [[www.syxnf.net](http://www.syxnf.net)]

BAO X X, ZHENG L H, YANG Q L. Relations of homocysteine and serum uric acid to lacunar infarction [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27(8): 51-55.

**Relations of Homocysteine and Serum Uric Acid to Lacunar Infarction** BAO Xixi, ZHENG Lianhong, YANG Qunling  
Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering, Handan 056500, China  
Corresponding author: ZHENG Lianhong, E-mail: zhenglian hong2008@163.com

**【Abstract】** **Background** Previous studies on relations of homocysteine and serum uric acid (SUA) to aortic cerebral infarction are relatively numerous, however, few research has been done on relations of homocysteine and SUA to lacunar infarction caused by occlusion of small perforating cerebral arteries. **Objective** To investigate the relations of homocysteine and SUA to lacunar infarction. **Methods** From June 2016 to June 2018, 312 inpatients with lacunar infarction were selected as test group in the Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Hebei University of Engineering, meanwhile 88 inpatients with normal craniocerebral MRI results were selected as control group. General information (including age, gender, smoking history, drinking history, hypertension history, diabetes history and coronary heart disease history), laboratory examination results [including TC, HDL-C, LDL-C, TG, Lp(a), Apo-A, Apo-B, FIB, homocysteine and SUA] were compared between the two groups, and multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the relations of homocysteine and SUA with lacunar infarction; ROC curve was drawn to evaluate the diagnostic value of homocysteine and SUA on lacunar infarction. **Results** (1) Age in test group was statistically significantly older than that in control group, proportions of patients with history of hypertension, diabetes and coronary heart disease, TC, LDL-C, Lp(a), homocysteine and SUA in test group were statistically significantly higher than those in control group, while HDL-C in test group was statistically

significantly lower than that in control group ( $P < 0.05$ ); no statistically significant difference of gender, proportion of patients with history of smoking or drinking, TG, Apo-A, Apo-B or FIB was found between the two groups ( $P > 0.05$ ). (2) Multivariate Logistic regression analysis results showed that, homocysteine [ $OR = 0.941$ ,  $95\%CI (0.889, 0.996)$ ] and SUA [ $OR = 0.992$ ,  $95\%CI (0.988, 0.996)$ ] were independent influencing factors of lacunar infarction ( $P < 0.05$ ). (3) ROC curve showed that, AUC of homocysteine in diagnosing lacunar infarction was  $0.705 [95\%CI (0.642, 0.769)]$ , the optimal cut-off point was  $8.93 \mu\text{mol/L}$ , the sensitivity was  $93.3\%$ , the specificity was  $39.8\%$ , the Youden index was  $0.330$ ; AUC of SUA in diagnosing lacunar infarction was  $0.718 [95\%CI (0.659, 0.777)]$ , the optimal cut-off point was  $251 \mu\text{mol/L}$ , the sensitivity was  $74.7\%$ , the specificity was  $60.2\%$ , the Youden index was  $0.349$ . **Conclusion** Homocysteine and SUA are independent influencing factors of lacunar infarction, and both of them have diagnostic value on lacunar infarction to some extent.

**【Key words】** Infarction, lacunar; Homocysteine; Serum uric acid; Root cause analysis; Diagnosis

腔隙性脑梗死指脑深部小穿通动脉闭塞导致脑组织缺血坏死,其梗死灶直径  $< 1.5 \sim 2.0 \text{ cm}$ ,占缺血性卒中的  $25\% [1-2]$ 。由于腔隙性脑梗死临床症状轻,短期预后较好,人们常不予以重视,但有研究证实,腔隙性脑梗死可能是导致卒中或痴呆的危险因素之一<sup>[3]</sup>。同型半胱氨酸(Hcy)已被证实是卒中的独立危险因素,血浆Hcy升高  $5 \mu\text{mol/L}$ ,卒中风险增加  $59\%$ ;血浆Hcy降低  $3 \mu\text{mol/L}$ ,卒中风险降低  $24\% [4]$ ,分析其可能与Hcy可直接损伤血管内皮细胞、改变止血过程等有关<sup>[5]</sup>。随着人们饮食结构改变,高尿酸血症患者数量越来越多,KIM等<sup>[6]</sup>系统性回顾并采用Meta分析方法分析卒中和高尿酸血症的关系,结果显示,高尿酸血症患者卒中发生率(相对风险为  $1.41$ )和病死率(相对风险为  $1.26$ )风险均高于尿酸(UA)正常人群,对已知卒中危险因素进行调整后,高尿酸血症与卒中仍相关。既往关于Hcy、血尿酸(SUA)与大动脉脑梗死关系的研究报道较多,但二者与穿通小动脉所致腔隙性脑梗死的关系研究报道较少,本研究旨在探讨Hcy、SUA水平与腔隙性脑梗死的关系,现报道如下。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2016年6月—2018年6月于河北工程大学附属医院神经内科住院的腔隙性脑梗死患者312例作为试验组,均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010》<sup>[7]</sup>中腔隙性脑梗死的诊断标准。纳入标准:(1)由高血压及动脉粥样硬化导致的急性或亚急性起病;(2)无意识障碍;(3)经颅脑磁共振成像(MRI)检查明确诊断;(4)临床神经症状较轻。选取同期住院且颅脑MRI检查结果正常的患者(临床表现包括头晕、头痛、认知功能减退或肢体感觉运动异常)88例作为对照组。排除标准:(1)各种原因导致的脑栓塞、脑出血者;(2)脑炎、脑淀粉样变、颅内占位病变等者;(3)严重心脏病,如急性心肌梗死、恶性心律失常、心脏瓣膜病等者;(4)严重肝肾疾病如肝硬化、肝癌、肾病综合征、肾功能不全等者;(5)严重的血液系统疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤等者;(6)

甲状腺功能障碍、糖尿病酮症酸中毒、糖尿病高渗状态者;(7)病历资料不全者。本研究经河北工程大学附属医院医学伦理委员会审核批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 观察指标 比较两组患者一般资料及实验室检查指标,其中一般资料包括年龄、性别、吸烟史(既往吸烟  $> 3$ 支/d,持续1年以上<sup>[8]</sup>)、饮酒史(每周至少饮白酒1次,饮酒量  $> 50 \text{ ml/周}$ ,持续半年以上<sup>[9]</sup>)、高血压病史、糖尿病病史、冠心病病史;实验室检查指标包括总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)、脂蛋白a[Lp(a)]、载脂蛋白A(Apo-A)、载脂蛋白B(Apo-B)、纤维蛋白原(FIB)、Hcy、SUA。

1.3 统计学方法 采用SPSS 20.0软件进行数据分析,计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用两独立样本  $t$ 检验;计数资料分析采用  $\chi^2$ 检验;分析腔隙性脑梗死影响因素采用多因素 Logistic 回归分析。以  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。绘制ROC曲线评价Hcy、SUA对腔隙性脑梗死的诊断价值。

## 2 结果

2.1 一般资料及实验室检查指标 试验组患者年龄大于对照组,有高血压病史、糖尿病病史、冠心病病史者所占比例及TC、LDL-C、Lp(a)、Hcy、SUA水平高于对照组,HDL-C水平低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组患者性别,有吸烟史、饮酒史者所占比例及TG、Apo-A、Apo-B、FIB水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,见表1)。

2.2 影响因素分析 以腔隙性脑梗死为因变量,以表1中有统计学差异的指标为自变量(变量赋值见表2)进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,年龄、高血压病史及Lp(a)、Hcy、SUA水平是腔隙性脑梗死的独立影响因素( $P < 0.05$ ,见表3)。

2.3 诊断价值 绘制ROC曲线显示,Hcy诊断腔隙性脑梗死的曲线下面积为  $0.705 [95\%CI (0.642, 0.769)]$ ,最佳截断值为  $8.93 \mu\text{mol/L}$ ,灵敏度为  $93.3\%$ ,特异度

表1 两组患者一般资料及实验室检查指标比较

Table 1 Comparison of general information and laboratory examination results between the two groups

组别	例数	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	性别 (男/女)	吸烟史 [n (%)]	饮酒史 [n (%)]	高血压病史 [n (%)]	糖尿病病史 [n (%)]	冠心病病史 [n (%)]	TC ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	HDL-C ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)
对照组	88	53.1 ± 10.9	45/43	20 (22.7)	11 (12.5)	26 (29.5)	5 (5.7)	4 (4.5)	4.30 ± 1.25	1.31 ± 0.34
试验组	312	65.8 ± 9.1	152/160	68 (21.8)	45 (14.4)	225 (72.1)	68 (21.8)	55 (17.6)	4.60 ± 1.04	1.20 ± 0.30
$t(\chi^2)$ 值		9.93	0.161 <sup>a</sup>	0.035 <sup>a</sup>	0.504 <sup>a</sup>	53.216 <sup>a</sup>	11.945 <sup>a</sup>	9.343 <sup>a</sup>	2.11	-3.05
P 值		<0.01	0.689	0.852	0.777	<0.01	0.001	0.002	0.037	0.002

组别	LDL-C ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	TG ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	Lp(a) ( $\bar{x} \pm s$ , mg/L)	Apo-A ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	Apo-B ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	FIB ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	Hcy ( $\bar{x} \pm s$ , μmol/L)	SUA ( $\bar{x} \pm s$ , μmol/L)
对照组	2.30 ± 0.80	1.52 ± 0.92	207.30 ± 188.48	1.30 ± 0.31	0.89 ± 0.27	2.11 ± 0.55	12.36 ± 6.10	232.41 ± 102.70
试验组	3.00 ± 1.54	1.77 ± 1.33	269.00 ± 209.06	1.32 ± 0.42	0.90 ± 0.30	3.83 ± 17.89	19.08 ± 13.74	325.47 ± 108.14
$t(\chi^2)$ 值	5.76	1.71	2.50	0.53	0.38	0.90	6.62	7.21
P 值	<0.01	0.088	0.013	0.599	0.701	0.367	<0.01	<0.01

注: TC= 总胆固醇, HDL-C= 高密度脂蛋白胆固醇, LDL-C= 低密度脂蛋白胆固醇, TG= 三酰甘油, Lp(a)= 脂蛋白 a, Apo-A= 载脂蛋白 A, Apo-B= 载脂蛋白 B, FIB= 纤维蛋白原, Hcy= 同型半胱氨酸, SUA= 尿酸; <sup>a</sup>为  $\chi^2$  值

表2 变量赋值

Table 2 Variable assignment

变量	赋值
年龄	实测值
高血压病史	有 =1, 无 =2
糖尿病病史	有 =1, 无 =2
冠心病病史	有 =1, 无 =2
TC	实测值
LDL-C	实测值
Lp(a)	实测值
Hcy	实测值
UA	实测值
腔隙性脑梗死	是 =1, 否 =2

表3 腔隙性脑梗死影响因素的多因素 Logistic 回归分析

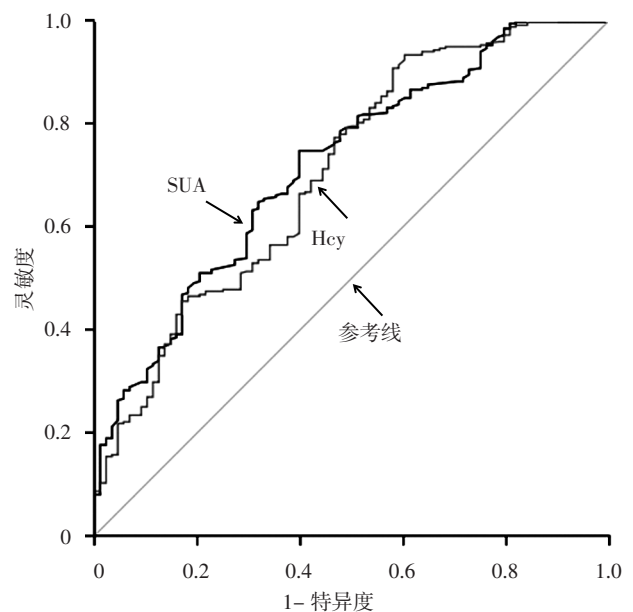
Table 3 Multivariate Logistic regression analysis on influencing factors of lacunar infarction

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR (95%CI)
年龄	-0.147	0.021	49.245	<0.01	0.864 (0.829, 0.900)
高血压病史	-1.452	0.356	16.676	<0.01	0.234 (0.117, 0.470)
Lp(a)	-0.002	0.001	5.424	0.020	0.998 (0.996, 1.000)
Hcy	-0.061	0.029	4.331	0.037	0.941 (0.889, 0.996)
SUA	-0.008	0.002	14.314	<0.01	0.992 (0.988, 0.996)

为 39.8%, Youden 指数为 0.330; SUA 诊断腔隙性脑梗死的曲线下面积为 0.718 [95%CI (0.659, 0.777)], 最佳截断值为 251 μmol/L, 灵敏度为 74.7%, 特异度为 60.2%, Youden 指数为 0.349, 见图 1。

### 3 讨论

近年来随着影像学发展及广泛应用, 腔隙性脑梗死检出率极大提高, 但因其临床症状一般较轻微甚至无症状, 预后也比其他类型卒中好, 故难以引起患者重视。目前一些研究显示, 腔隙性脑梗死远期预后并不乐观,



注: Hcy= 同型半胱氨酸, SUA= 尿酸

图1 Hcy、SUA 水平诊断腔隙性脑梗死的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve for Hcy and SUA in diagnosing lacunar infarction

且会增加痴呆发生风险<sup>[10]</sup>。2008 年世界第六届卒中大会上提出, 无症状卒中是临床卒中的 5 倍, 并且对人的思维、情绪和人格产生一定影响<sup>[11]</sup>。

Hcy 自 1932 年被发现以来一直被很多学者研究, 其化学性质与半胱氨酸相似, 故称为 Hcy。Hcy 是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中产生的中间产物, 是甲硫氨酸脱甲基化产生的氨基酸, 富含动物蛋白。Hcy 主要以四种不同形式存在于血浆中, 其中约 1% 以游离硫醇的形式循环, 70%~80% 与血浆蛋白分离结合<sup>[12]</sup>。有研究表明, 高同型半胱氨酸血症与心脑血管疾病及其并发症 (如心脏病和卒中) 存在明显的相关性, 可能是高同型半胱氨酸血症导致内皮细胞损伤, 降低血管灵活性, 改变止



血过程<sup>[13-14]</sup>。研究表明, Hcy 是动脉粥样硬化的独立危险因素之一, 且高同型半胱氨酸与小动脉病变关系密切<sup>[15]</sup>。也有研究表明, 高同型半胱氨酸血症可能与不同类型卒中有不同关联<sup>[16]</sup>, 但关于 Hcy 和不同类型卒中之间异质性仍无结论。NAM 等<sup>[17]</sup>通过对 2006—2013 年于首尔国立大学医学院体检的 1 578 名受试者研究显示, 高同型半胱氨酸与脑小血管病的发展呈剂量依赖关系。TSENG 等<sup>[18]</sup>研究结果显示, Hcy 轻微升高也能增加脑微血管病变的严重程度。FENG 等<sup>[19]</sup>对 324 名非卒中患者研究发现, Hcy 水平与脑小血管病的相关性高于大血管疾病, 但王桂红等<sup>[20]</sup>通过对行数字减影血管造影(DSA)的 276 例缺血性脑卒中患者研究发现, 血 Hcy 是颅脑大血管粥样硬化性病变独立且强烈的危险因素。对于上述研究差异可能是与研究选取患者的种族异质性及研究侧重于卒中亚型有关, 主要是卒中亚型是由梗死面积和危险因素结合血管评估和其他临床信息确定的, 并不能真实反映潜在的血管疾病, 尤其是对于同时患有高血压动脉粥样硬化相关小血管疾病和动脉粥样硬化相关大血管疾病的患者<sup>[21]</sup>。

本研究结果显示, 试验组患者 Hcy 水平高于对照组; 多因素 Logistic 回归分析结果显示, Hcy 为腔隙性脑梗死的独立影响因素; 绘制 ROC 曲线显示, Hcy 诊断腔隙性脑梗死的曲线下面积为 0.705, 最佳截断值为 8.93  $\mu\text{mol/L}$ , 灵敏度为 93.3%, 特异度为 39.8%, Youden 指数为 0.330; 提示 Hcy 水平是腔隙性脑梗死的危险因素, 且其对腔隙性脑梗死有一定诊断价值, 与李海华<sup>[22]</sup>、胡俊贤等<sup>[23]</sup>研究结果一致。有研究表明, 饮酒、吸烟及大量饮用咖啡、茶、软饮料等不良生活习惯均会造成 Hcy 水平升高<sup>[24]</sup>, 故应养成健康的生活饮食习惯, 多食用新鲜蔬菜、水果等。亦有研究表明, 合理补充叶酸、B 族维生素会使 Hcy 水平降低, 从而降低缺血性脑卒中发生风险<sup>[25]</sup>。一项对 5 522 名心脏病受试者随机采用 B 族维生素和叶酸及安慰剂治疗并随访 5 年的研究发现, 补充 B 族维生素和叶酸的受试者缺血性卒中发病率较使用安慰剂的受试者低<sup>[26]</sup>, 与 Ji 等<sup>[27]</sup>研究结果一致。但最新的一篇关于高同型半胱氨酸与心脑血管疾病风险的 Meta 结果分析显示, 目前仍没有足够证据支持干预高水平 Hcy 能降低心脑血管疾病发病率的假设, 因此暂不建议常规应用叶酸及 B 族维生素来预防脑卒中<sup>[28]</sup>。本研究结果显示, Hcy 诊断腔隙性脑梗死的最佳临界值为 8.93  $\mu\text{mol/L}$ , 因此将 Hcy 水平控制在一个稳定范围内对减少腔隙性脑梗死的发生具有重要临床意义。

尿酸氧化酶活性损失致使 SUA 无法在体内分解, 成为嘌呤代谢的终产物, 在肾脏中可滤过大部分并被重新吸收到体内, 仅 6%~10% 排出体外<sup>[29]</sup>。近年关于 SUA 与脑梗死的关系存在较大争议。有研究表明, 高水

平 SUA 是脑梗死的危险因素之一, 主要是其可直接破坏血管内皮细胞, 也可通过促进低密度脂蛋白(LDL) 过氧化而增加氧自由基, 从而介导炎症反应, 促进血管内膜和平滑肌增生, 最终加速动脉粥样硬化形成。但也有研究认为, SUA 属于内源性保护物质, 作为一种抗氧化剂可清除体内氧自由基、阻断硝基化进程, 从而保护血管内皮细胞<sup>[30]</sup>。本研究结果显示, 试验组患者 SUA 高于对照组; 多因素 Logistic 回归分析结果显示, SUA 是腔隙性脑梗死的独立影响因素; 绘制 ROC 曲线显示, SUA 诊断腔隙性脑梗死的曲线下面积为 0.718, 最佳截断值为 251  $\mu\text{mol/L}$ , 灵敏度为 74.7%, 特异度为 60.2%, Youden 指数为 0.349; 提示 SUA 是腔隙性脑梗死的危险因素, 且其对腔隙性脑梗死具有一定诊断价值。HEO 等<sup>[31]</sup>招募 1 577 名受试者进行研究发现, SUA 水平升高可能是腔隙性脑梗死的危险因素, 且 SUA 水平可能是潜在腔隙性脑梗死或发生卒中的生物学标志物, 尤其是女性。但由于本研究是横截面研究, 无法确定因果关系, 虽然大多数潜在的混杂因素得到控制, 但仍有一些潜在疾病及药物可能对结论产生影响。

综上所述, Hcy、SUA 水平是腔隙性脑梗死的独立影响因素, 且二者对腔隙性脑梗死均有一定诊断价值; 但本研究样本量较小且为单中心研究, 存在一定选择偏倚, 结果结论仍需扩大样本量、联合多中心研究进一步证实。

#### 参考文献

- [1] SACCO S, MARINI C, TOTARO R, et al. A population-based study of the incidence and prognosis of lacunar stroke [J]. *Neurology*, 2006, 66 (9): 1335-1338. DOI: 10.1212/01.wnl.0000210457.89798.0e.
- [2] CHEN X H, WEN W, ANSTEY K J, et al. Prevalence, incidence, and risk factors of lacunar infarcts in a community sample [J]. *Neurology*, 2009, 73 (4): 266-272. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181aa52ea.
- [3] VERMEER S E, LONGSTRETH W T Jr, KOUDSTAAL P J. Silent brain infarcts: a systematic review [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6 (7): 611-619. DOI: 10.1016/S1474-4422 (07) 70170-9.
- [4] WALD D S, LAW M, MORRIS J K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis [J]. *BMJ*, 2002, 325 (7374): 1202. DOI: 10.1136/bmj.325.7374.1202.
- [5] 刘杰, 黄鹏, 张慧敏, 等. 血浆同型半胱氨酸水平与老年高血压患者冠心病和/或缺血性脑血管病的关系研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26 (9): 20-24, 42. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.09.y02.
- [6] KIM S Y, GUEVARA J P, KIM K M, et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 61 (7): 885-892. DOI: 10.1002/art.24612.

- [7] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010 [J]. 中国全科医学, 2011, 14 (35): 4013-4017. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2011.35.004.
- [8] 孙伟平, 贾志荣, 王朝霞, 等. 同型半胱氨酸与脑卒中患者脑白质病变的相关性研究 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2011, 13 (1): 53-55.
- [9] 白玲玲. 颈动脉硬化与非血管性认知功能损害的相关性研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2017.
- [10] 许媛媛. 脑血管病与血清胱抑素 C、尿酸、高敏 C 反应蛋白相关性研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2017.
- [11] 傅君娴. 尿酸与脑小血管病影像学特征的相关性研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2016.
- [12] HANKEY G J, EIKELBOOM J W. Homocysteine and vascular disease [J]. *Lancet*, 1999, 354 (9176): 407-413. DOI: 10.1016/S0140-6736 (98) 11058-9.
- [13] BASZCZUK A, KOPCZY SKI Z. Hyperhomocysteinemia in patients with cardiovascular disease [J]. *Postepy Hig Med Dosw*, 2014, 68: 579-589. DOI: 10.5604/17322693.1102340.
- [14] BASU A, JENKINS A J, STONER J A, et al. Plasma total homocysteine and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes: a prospective study [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 236 (1): 188-195. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.001.
- [15] SCHAFFER A, VERDOIA M, CASSETTI E, et al. Relationship between homocysteine and coronary artery disease. Results from a large prospective cohort study [J]. *Thromb Res*, 2014, 134 (2): 288-293. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.05.025.
- [16] 府晓丹. 高血压心房颤动患者尿酸代谢异常及 CYP11B2-344T > C 基因多态性研究 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2015.
- [17] NAM K W, KWON H M, JEONG H Y, et al. Serum homocysteine level is related to cerebral small vessel disease in a healthy population [J]. *Neurology*, 2019, 92 (4): e317-325. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006816.
- [18] TSENG Y L, CHANG Y Y, LIU J S, et al. Association of plasma homocysteine concentration with cerebral white matter hyperintensity on magnetic resonance images in stroke patients [J]. *J Neurol Sci*, 2009, 284 (1/2): 36-39. DOI: 10.1016/j.jns.2009.03.030.
- [19] FENG C, BAI X, XU Y, et al. Hyperhomocysteinemia associates with small vessel disease more closely than large vessel disease [J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10 (4): 408-412. DOI: 10.7150/ijms.5272.
- [20] 王桂红, 王拥军, 何耀, 等. 血浆同型半胱氨酸水平与脑大动脉粥样硬化性病变的相关性分析 [J]. 中华内科杂志, 2006, 45 (9): 744-747.
- [21] JUNG K W, SHON Y M, YANG D W, et al. Coexisting carotid atherosclerosis in patients with intracranial small-or large-vessel disease [J]. *J Clin Neurol*, 2012, 8 (2): 104-108. DOI: 10.3988/jcn.2012.8.2.104.
- [22] 李海华. 同型半胱氨酸 尿酸水平与腔隙性脑梗死患者动脉粥样硬化的相关性研究 [J]. 中国临床新医学, 2017, 10 (4): 341-343. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2017.04.14.
- [23] 胡俊贤, 何锦照, 黄运强. 血同型半胱氨酸水平与腔隙性脑梗死患者发病及认知功能的关系 [J]. 临床医学工程, 2017, 24 (3): 344-346.
- [24] OKUMURA K, TSUKAMOTO H. Folate in smokers [J]. *Clin Chimica Acta*, 2011, 412 (7): 521-526.
- [25] TOOLE J F, MALINOW M R, CHAMBLESS L E, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2004, 291 (5): 565-575. DOI: 10.1001/jama.291.5.565.
- [26] SAPOSNIK G, RAY J G, SHERIDAN P, et al. Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: additional findings from the HOPE 2 trial [J]. *Stroke*, 2009, 40 (4): 1365-1372. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.529503.
- [27] JI Y, TAN S, XU Y M, et al. Vitamin B supplementation, homocysteine levels, and the risk of cerebrovascular disease: a meta-analysis [J]. *Neurology*, 2013, 81 (15): 1298-1307. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a823cc.
- [28] BRIGO F, STORTI M, TEZZON F, et al. Homocysteine-lowering interventions are ineffective in preventing myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168 (5): 5055-5056. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.07.208.
- [29] NAGURA M, TAMURA Y, KUMAGAI T, et al. Uric acid metabolism of kidney and intestine in a rat model of chronic kidney disease [J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*, 2016, 35 (10/11/12): 550-558. DOI: 10.1080/15257770.2016.1163379.
- [30] 李晓慧, 张刚, 王瑶, 等. 脑梗塞患者血脂、尿酸水平分析及临床意义 [J]. 中外女性健康研究, 2018 (17): 11-12.
- [31] HEO S H, LEE S H. High levels of serum uric acid are associated with silent brain infarction [J]. *J Neurol Sci*, 2010, 297 (1/2): 6-10. DOI: 10.1016/j.jns.2010.07.007.

(收稿日期: 2019-04-26; 修回日期: 2019-07-19)

(本文编辑: 刘新蒙)