

- [4] 国家中医药管理局医政司. 22个专业95个病种中医诊疗方案[M]. 北京:中国中医药出版社,2011:131.
- [5] 谈冰,刘健,章平衡,等. 新风胶囊对骨关节炎血瘀状态的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2016,36(12):1449-1455.
- [6] 程园园,刘健,冯云霞,等. 超氧化物歧化酶在膝骨关节炎患者血清中的变化及相关因素分析[J]. 中国临床保健杂志,2012,15(5):475-478.
- [7] 孙玥,刘健,王芳,等. 探讨新风胶囊改善佐剂型关节炎大鼠心功能机制及其与氧化应激的关系[J]. 环球中医药,2013,6(S2):26-27.
- [8] 刘丹,陈庆平,周亚妮,等. 补体系统对类风湿关节炎的免疫调节作用[J]. 中华风湿病学杂志,2014,18(3):204-206.
- [9] 阮丽萍,刘健,万磊,等. 骨关节炎患者免疫球蛋白的变化及其相关因素分析[J]. 中国临床保健杂志,2014,17(2):119.
- [10] 阮丽萍,刘健,万磊,等. 免疫球蛋白亚型在膝骨关节炎患者血清中的变化及相关性分析[J]. 风湿病与关节炎,2015,4(7):11.
- [11] 孟陆亮,杨少军,白洲霞,等. 慈菇消脂丸对脂肪肝大鼠脂代谢和超氧化物歧化酶的影响[J]. 中医药学报,2009,37(5):30-32.
- [12] 辛续丽,杨桂花,胡梅,等. 高脂血症人群血清超氧化物歧化酶的变化趋势[J]. 标记免疫分析与临床,2013,20(4):225-228.
- [13] 周巧,刘健,忻凌,等. 673例骨关节炎患者超氧化物歧化酶的变化及关联规则挖掘研究[J]. 世界中西医结合杂志,2017,12(7):958-961.

(收稿日期:2018-07-10)

· 论著 ·

血浆同型半胱氨酸水平与健康人群脑血流动力指标的相关性分析

刘静,史晓雪,白玉杰,夏洪森,唐世琪

(武汉大学人民医院老年病科,武汉 430060)

[摘要] **目的** 探讨血浆总同型半胱氨酸水平对健康人群脑血流动力指标的影响。**方法** 选取230例体检人群,记录研究对象的年龄、性别、身高、体质量、腰围、收缩压、舒张压、血脂、脑血流动力学指标,计算体质指数(BMI)。根据血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平将230例研究对象分为健康对照组($\text{Hcy} < 15 \mu\text{mol/L}$)和高Hcy组($\text{Hcy} \geq 15 \mu\text{mol/L}$),比较两组各项指标。**结果** 高Hcy组患者在体质指数($t = -3.470, P = 0.001$)、收缩压($t = -3.583, P < 0.001$)、舒张压($t = -2.898, P = 0.004$)、低密度脂蛋白($t = -2.756, P = 0.006$)等方面明显高于健康对照组,差异有统计学意义。高Hcy组两侧脑血管最大流速($V_{\max}$)均值($t = 3.043, P = 0.003$)、最小流速($V_{\min}$)均值($t = 4.358, P < 0.001$)、平均流速(V_{mean})($t = 4.191, P < 0.001$)、可扩张度(DI)均值($t = 2.829, P = 0.005$)均低于健康对照组,差异有统计学意义。而外周阻力(RV)均值($t = -5.247, P < 0.001$)、特性阻抗(Z_{cv})均值($t = -3.311, P = 0.001$)、脉搏波速(W_v)均值($t = -3.369, P = 0.001$)、临界压力(CP)均值($t = -2.237, P = 0.026$)均高于健康对照组,差异有统计学意义。高Hcy组的脑血流动力积分平均值明显低于健康对照组平均值($\chi^2 = 5.384, P = 0.020$),差异有统计学意义。随着血浆同型半胱氨酸水平升高,脑血流动力学积分值呈显著降低趋势,两者呈负相关($r = -0.335, P < 0.01$)。**结论** 血浆同型半胱氨酸水平升高可导致脑血流动力学指标及其积分值的变化。

[关键词] 体格检查;脑;血流动力学;半胱氨酸

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2019.01.013

Correlative analysis of plasma homocysteine level and cerebral hemodynamics indexes in healthy subjects

Liu Jing, Shi Xiaoxue, Bai Yujie, Xia Hongmiao, Tang Shiqi (Department of Geriatrics, Renmin Hospital of Wuhan Univer-

基金项目:湖北省科技攻关计划(2015BKA335)**作者简介:**刘静,硕士研究生,Email:983698268@qq.com**通信作者:**唐世琪,主任医师,硕士生导师,Email:wh88063953@qq.com

sity, Wuhan 430060, China)

Corresponding author: Tang Shiqi, Email: wh88063953@qq.com

[Abstract] Objective To investigate the effect of plasma homocysteine level on cerebral hemodynamics indexes in healthy subjects. **Methods** A total of 230 healthy people were enrolled in this study. Age, sex, height, weight, waist circumference, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, blood lipid and cerebral hemodynamics The body mass index (BMI) was calculated. According to plasma homocysteine level, 230 subjects were divided into normal group ($\text{Hcy} < 15 \mu\text{mol/L}$) and high Hcy group ($\text{Hcy} \geq 15 \mu\text{mol/L}$). Compare two groups of the indicators. **Results** The body mass index ($t = -3.470, P = 0.001$), systolic blood pressure ($t = -3.583, P < 0.001$), diastolic blood pressure ($t = -2.898, P = 0.004$), and low-density lipids Proteins ($t = -2.756, P = 0.006$) of patients with high Hcy were significantly higher than those of the healthy control group, and the differences were statistically significant. The mean flow velocity ($V_{\max}$) of the cerebral vessels on both sides of the high Hcy group ($t = 3.043, P = 0.003$), mean of the minimum flow velocity ($V_{\min}$) ($t = 4.358, P < 0.001$), mean flow velocity (V_{mean}) ($t = 4.191, P < 0.001$), the mean dilatability (DI) ($t = 2.829, P = 0.005$) was lower than that of the healthy control group. The difference was statistically significant. Peripheral resistance (RV) mean ($t = -5.247, P < 0.001$), characteristic impedance (Zcv) mean ($t = -3.311, P = 0.001$), pulse wave velocity (Wv) mean ($t = -3.369, P = 0.001$). The mean of critical pressure (CP) ($t = -2.237, P = 0.026$) was higher than that of the healthy control group. The difference was statistically significant. The mean value of cerebral hemodynamics in the high Hcy group was significantly lower than that in the healthy control group ($\chi^2 = 5.384, P = 0.020$), and the difference was statistically significant. With the increase of plasma homocysteine level, the cerebral hemodynamic integral value showed a significant decrease trend, and there was a negative correlation between them ($r = -0.335, P < 0.01$). **Conclusion** Elevated plasma homocysteine level can lead to changes of cerebral hemodynamics indexes and its integral value.

[Keywords] Physical examination; Brain, Hemodynamics; Cysteine

同型半胱氨酸(Hcy)是蛋氨酸及半胱氨酸代谢的重要中间产物,是一种含硫氨基酸,在体内主要通过甲基化、转硫作用途径代谢^[1]。高同型半胱氨酸血症可以通过多种机制导致动脉粥样硬化而导致心脑血管疾病的发生,且可以作为动脉粥样硬化的独立危险因素之一,同时,Hcy与脑卒中的发病、预后、复发均有着密切联系^[2-3]。流行病学调查结果显示,血浆Hcy水平可预测脑卒中的危险程度,Hcy每升高 $5 \mu\text{mol/L}$,脑卒中风险升高59%,每降低 $5 \mu\text{mol/L}$,脑卒中风险则降低24%^[4]。有研究表明在脑卒中发生前,血流动力学指标出现明显异常可以作为脑卒中发生的预警信号^[5]。本文主要通过对健康体检人群血浆同型半胱氨酸与脑血流动力学积分值等指标进行分析,明确同型半胱氨酸水平与脑血流动力学值之间的关系,以指导脑卒中的早期预防。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2017年1月至2017年6月在武汉大学人民医院健康体检中心进行医学体检并接受脑血流动力学超声检测的人群作为研究对象。

1.2 一般检查 由专业培训的操作者测定身高、体质量,并计算体质指数(BMI);纳入标准:(1)在本体检中心进行健康体检,并自愿选择无创性脑血管

血流动力学检测的患者;(2)本次体检过程中完成了脑血管血流动力学各指标检测;(3)年龄20~79岁;排除标准:(1)所有的研究对象经检查排除心、脑、肾等严重疾病的人群;(2)血压或CVHI记录不完整者。将符合纳入标准的研究对象230例按照血浆Hcy水平的高低分为健康对照组和高Hcy组。血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平小于 $15 \mu\text{mol/L}$ 为健康对照组,男性48例,女性12例;年龄范围30~78岁,年龄(43.6 ± 9.4)岁,共60例。血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平大于或等于 $15 \mu\text{mol/L}$ 为高危组,男性125例,女性45例;年龄范围27~90岁;年龄(51.8 ± 14.2)岁,共170例。两组基线资料对比,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.3 方法 在体检的过程中测量身高、体质量、血压、血脂并进行脑血流动力学指标(CVHI)检测。血压测量由体检科医师完成。CVHI检测采用脑血管功能检测仪(GT-3000型,上海神州高特医疗器械有限公司),探头频率为5 MHz。检测部位为左右侧颈总动脉近甲状软骨水平,检测指标包括血流动力学指标(平均流量、平均流速、最大流速、最小流速)和动力学指标(脉搏波速、特性阻抗、可扩张度、外周阻力、动态阻力、临界压力、压差)。仪器内置软

件根据统一的积分规则,对上述检测指标进行积分,计算受检个体的脑血管功能积分值,分值的范围为 0~100 分,最佳截断点为 75 分,分值越低,表示脑血管功能异常越严重,卒中风险越高^[6-9]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行数据分析,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本的均数比较采用独立样本 t 检验,多组间均数比较采用单因素方差分析;计数资料的比较采用 χ^2 检验或确切概率法;相关分析,双变量正态分布资料采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象一般情况比较 两组在血糖、三酰甘油、高密度脂蛋白、总胆固醇等方面的差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组在体质指数、收缩压、舒张压、低密度脂蛋白等方面,高 Hcy 组明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组脑血流动力学检测指标及积分值的比较 两组间脑血流动力学检测各项指标比较显示,高 Hcy 组两侧脑血管最大流速(V_{max})均值、最小流速(V_{min})均值、平均流速(V_{mean})、可扩张度(DI)均值均低于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而外周阻力(RV)均值、特性阻抗(Z_{cv})均值、脉搏波速(Wv)均值、临界压力(CP)均值均高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组在平均流量(Q_{mean})、压差(DP)等方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

高 Hcy 组的脑血流动力学积分平均值明显低于健康对照组平均值($P < 0.05$),高 Hcy 组脑血流动力学积分 < 75 的比例为 5%,健康对照组脑血流动力学积分 < 75 的比例为 17.1%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 血浆同型半胱氨酸水平与脑血流动力学积分值的相关性 将研究对象按血浆 Hcy 水平分组,比

表 1 两组一般情况的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血糖 (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL (mmol/L)
健康对照组	60	5.49 ± 1.17	1.61 ± 1.34	4.86 ± 0.93	1.34 ± 0.40
高 Hcy 组	170	5.71 ± 1.58	1.78 ± 1.37	5.02 ± 0.10	1.23 ± 0.31
t 值		-0.981	-0.834	-1.071	1.878
P 值		0.328	0.405	0.286	0.064

组别	例数	LDL (mmol/L)	BMI (kg/m ²)	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)
健康对照组	60	2.45 ± 0.64	23.27 ± 3.26	115.80 ± 15.96	70.87 ± 10.01
高 Hcy 组	170	2.73 ± 0.72	25.06 ± 3.49	125.15 ± 17.86	75.44 ± 10.66
t 值		-2.756	-3.470	-3.583	-2.898
P 值		0.006	0.001	<0.001	0.004

注:Hcy 为同型半胱氨酸,TG 为三酰甘油,TC 为总胆固醇,HDL 为高密度脂蛋白,LDL 为低密度脂蛋白,BMI 为体质指数

表 2 两组脑血流动力学各项检测指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Q_{mean} 均值 (mL/s)	V_{mean} 均值 (cm/s)	V_{max} 均值 (cm/s)	V_{min} 均值 (cm/s)	Wv 均值 (cm/s)	Z_{cv} 均值 (kPa·s·m ⁻¹)	DI 均值 (L/mm Hg)	RV 均值 (kPa·s·m ⁻¹)	DR 均值 (kPa·s·m ⁻¹)	CP 均值 (kPa)	DP 均值 (kPa)
健康对照组	60	10.12 ± 5.57	20.29 ± 2.67	43.05 ± 5.81	9.94 ± 1.46	13.17 ± 3.98	13.82 ± 4.16	0.917 ± 0.26	60.29 ± 13.78	33.78 ± 9.55	5.52 ± 1.26	3.27 ± 0.67
高同型半胱氨酸组	170	9.62 ± 1.47	18.44 ± 3.40	40.12 ± 6.60	8.84 ± 2.21	15.64 ± 6.82	16.33 ± 6.97	0.80 ± 0.27	74.78 ± 27.55	40.57 ± 16.39	6.09 ± 1.82	3.33 ± 1.13
t 值		0.688	4.191	3.043	4.358	-3.369	-3.311	2.829	-5.247	-3.853	-2.237	-0.541
P 值		0.494	<0.001	0.003	<0.001	0.001	0.001	0.005	<0.001	<0.001	0.026	0.589

注: V_{max} 为最大流速、 V_{min} 为最小流速、 V_{mean} 为平均流速、DI 为可扩张度均值、RV 为外周阻力均值、 Z_{cv} 为特性阻抗、Wv 为脉搏波速、CP 为临界压力、 Q_{mean} 为平均流量、DP 为压差

较不同 Hcy 水平组的脑血管积分值均数及 < 75 分的比例,结果显示,随着同型半胱氨酸水平的逐渐升高,脑血流动力学积分平均值呈下降趋势,脑血流动力学积分值≥75 的比例呈现下降趋势(表 4)。Hcy 与脑血流动力学各项指标及积分值的关系采用 Pearson 相关性分析,结果显示,Hcy 与平均流速、最大流速、最小流速、可扩张度及脑血流动力学积分成负相关,相关系数为分别为(- 0. 288, - 0. 221, - 0. 274, - 0. 221, - 0. 335),与脉搏波速、特性抗阻、外周阻力、动态阻力呈正相关,相关系数分别为(0. 289,0. 297,0. 311,0. 331),差异有统计学意义($P < 0. 01$),见表 5。

表 3 两组脑血流动力学积分值的比较				
组别	例数	积分值[例(%)]		均值($\bar{x} \pm s$,分)
		≥75 分	<75 分	
健康对照组	60	57(95.0)	3(5.0)	92.46 ± 11.77
高同型半胱氨酸组	170	141(82.9)	29(17.1)	85.89 ± 19.53
$\chi^2(t)$ 值		5.384		(3.079)
P 值		0.020		<0.05

表 4 不同同型半胱氨酸水平患者脑血流动力学积分值比较				
同型半胱氨酸水平 ($\mu\text{mol/L}$)	例数	积分值[例(%)]		均值($\bar{x} \pm s$,分)
		≥75 分	<75 分	
< 10	9	9(100.0)	0(0.0)	96.50 ± 5.32
10 ~ < 15	51	48(94.1)	3(5.9)	91.74 ± 12.47
15 ~ < 20	115	103(89.6)	12(10.4)	89.48 ± 16.65
20 ~ < 25	28	23(82.1)	5(17.9)	82.84 ± 20.90
≥ 25	27	15(55.6)	12(44.4)	73.72 ± 24.26
$\chi^2(t)$ 值		26.739		(6.605)
P 值		<0.001		<0.001

3 讨论

早期对脑卒中危险因素的筛查,对预防卒中的发生具有重要意义。脑血流动力学检测因其简单、无创、易操作的特点广泛应用于卒中筛查工作。有文献报道,CVHI 是直接反映脑血管功能的定量指标,在血管狭窄初期即可有阳性发现。在急性脑卒中发生的早期,MRI 及 CT 尚未出现影像学改变之前,CVHI 可出现 V_{mean} 、 Q_{mean} 值的下降, Z_c 水平的增高^[10]。有研究表明,脑血流动力学指数的评分值异常与脑卒中的发病风险密切相关,是脑卒中的独立预测因素^[5]。

表 5 血浆同型半胱氨酸水平与脑血流动力学各指标及积分值的相关性		
项目	r 值	P 值
Q_{mean} 均值	- 0. 089	0. 178
V_{mean} 均值	- 0. 288	<0. 001
V_{max} 均值	- 0. 221	0. 001
V_{min} 均值	- 0. 274	<0. 001
W_v 均值	0. 289	<0. 001
Z_{cv} 均值	0. 297	<0. 001
DI 均值	- 0. 221	0. 001
RV 均值	0. 311	<0. 001
DR 均值	0. 331	<0. 001
CP 均值	0. 085	0. 196
DP 均值	0. 066	0. 319
脑血流积分	- 0. 335	<0. 001

高同型半胱氨酸血症是心血管疾病及动脉粥样硬化性脑血管疾病的独立危险因素^[11]。研究表明,Hcy 可对血管内皮细胞产生毒性作用,并影响凝血机制导致血小板功能紊乱,加速血液凝固,最后导致血栓形成和卒中发生。同时可引起脑循环血流量降低,外周阻力增加,可能是脑卒中诱发因素之一^[12-14]。Zhang 等^[15]研究显示,血浆 Hcy 水平每升高 5 μmol ,心血管疾病发生风险增加 1.6 ~ 1.8 倍。脑血管功能积分值是卒中发病较强的独立预测因子,相对危险度为 7 ~ 9,脑血管功能积分值降低与卒中风险上升呈明显的梯度反应关系^[16-17]。本次研究中,以血浆中同型半胱氨酸水平的高低分组,低于 15 $\mu\text{mol/L}$ 为健康对照组,两组性别、年龄、血糖、三酰甘油、高密度脂蛋白、总胆固醇等方面差异无统计学意义。高 Hcy 组体质指数、收缩压、舒张压、低密度脂蛋白明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0. 05$),表明血浆 Hcy 与体质指数、收缩压、舒张压、低密度脂蛋白有关。以血浆 Hcy 水平作为自变量,以脑血流动力学积分值作为因变量,经 Pearson 相关分析,结果显示血浆 Hcy 与脑血管血流动力学呈负相关。有研究显示,Hcy 可增加低密度脂蛋白的氧化应激能力,促进血管内细胞的粘附,使脂质沉积,从而引起动脉粥样硬化斑块的形成,导致血管的阻力增加,血流动力学异常性^[18-19]。本次研究相关分析显示,Hcy 与平均流速、最大流速、最小流速、可扩张度及脑血流动力学积分成负相关,相关系数为分别为(- 0. 288, - 0. 221, - 0. 274, - 0. 221, - 0. 335),与脉搏波速、特性抗阻、外周阻

力、动态阻力呈正相关,相关系数分别为(0.289, 0.297, 0.311, 0.331),差异有统计学意义($P < 0.01$),提示 Hcy 升高导致可脑血管血流动力学指标变化,可能通过增加小血管阻力增加,如影响因脉搏波速、特性阻力、血管外周及动态阻力等指标,促进血管粥样硬化,使脑血流动力学综合积分值降低。

综上所述,血浆 Hcy 水平是脑血管血流动力学积分的一个重要影响因素,可改变血流速度及血流量而影响脑血管,其次与血管壁阻力的增加有一定的关系,提示对高危人群应做到相应的病因预防如控制血压、血糖、降低血同型半胱氨酸水平以达到早期预防脑卒中的目的。研究显示, Vit B₁₂ 及叶酸是 Hcy 降解代谢的重要辅助因子, Vit B₁₂ 及叶酸通过干预患者体内 Hcy 水平,间接改善患者血管内皮细胞功能^[20-21]。有研究^[22]表明,每天补充 0.8 mg 叶酸降低 Hcy 的效果最强且安全,这对脑卒中的防控具有重要的意义。

参考文献

- [1] MCCULLY K S. Vascular pathology of homocysteinemia; implications for the pathogenesis of arteriosclerosis [J]. *Am J Pathol*, 1969, 56(1): 111-128.
- [2] SEN S, REDDY P L, GREWAL R P. Hyperhomocysteinemia is associated with aortic atheroma progression in stroke/TIA patients [J]. *Front Neurol*, 2010, 1(1): 131.
- [3] LIU C G, YANG Y Z, PENG D L, et al. Hyperhomocysteinemia as a metabolic disorder parameter is independently associated with the severity of coronary heart disease [J]. *Saudi Med J*, 2015, 36(7): 839-846.
- [4] VISWANATHAN A, RAJ S, GREENBERG S W, et al. Plasma Abeta, homocysteine, and cognition: the vitamin intervention for stroke prevention (VISP) trial [J]. *Neurology*, 2009, 72(3): 268-272.
- [5] 脑卒中高危人群筛查手段全国多中心扩展性实验课题组. 脑卒中高危人群筛查手段的多中心前瞻性研究与评价 [J]. *中华流行病学杂志*, 2008, 29(2): 105-109.
- [6] 黄久仪, 管阳太, 郭吉平, 等. 卒中危险因素联合脑血流动力学指标预测卒中模型的建立 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2012, 9(10): 529-534.
- [7] CHARIDIMOU A, GANG Q, WERRING D J, et al. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 83(2): 124-137.
- [8] 梁兵, 袁芳, 梁云云, 等. 脑血流有效灌注压的无创检测及其对急性脑梗死的临床意义 [J]. *中国卒中杂志*,

2014, 9(8): 638-643.

- [9] 黄久仪, 王桂清, 沈凤英, 等. 脑血管血流动力学积分与脑卒中风险的队列研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2003, 24(2): 89-93.
- [10] SCHI Z, GUAN Y, HUO Y R, et al. Elevated total homocysteine levels in acute ischemic stroke are associated with long-term mortality [J]. *Stroke*, 2015, 46(9): 2419-2425.
- [11] 李瑞瑞, 庞晓. 血同型半胱氨酸与高血压患者脑出血的关系 [J]. *中华高血压杂志*, 2014, 22(2): 181-183.
- [12] 董燕燕, 陈光亮. 高同型半胱氨酸血症危害及致病机制研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2014, 30(9): 1205-1207.
- [13] 王年臻, 余丹. 同型半胱氨酸及其代谢酶基因多态性与缺血性脑卒中的相关性研究进展 [J]. *中华临床医师杂志*, 2016, 12(1): 105-109.
- [14] 冯娟, 王宪. 高同型半胱氨酸血症促进动脉粥样硬化发生发展的炎症免疫机制 [J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2011, 3(3): 10-17.
- [15] ZHANG D, JIANG X, FANG P, et al. Hyperhomocysteinemia promotes inflammatory monocyte generation and accelerates atherosclerosis in transgenic cystathionine beta-synthase-deficient mice [J]. *Circulation*, 2009, 120(19): 1893-1902.
- [16] HUANG J, WANG G, GUO J, et al. Evaluation of the relative risk of stroke in patients with hypertension using cerebrovascular hemodynamic accumulative score [J]. *Front Med China*, 2007, 1(3): 274-278.
- [17] 郭吉平, 黄久仪, 管阳太, 等. 脑血流动力学改变与脑卒中发病关系的队列研究 [J]. *中华预防医学杂志*, 2013, 47(4): 323-327.
- [18] 王东霞, 吴俊. 叶酸对老年 H 型高血压患者同型半胱氨酸水平和动脉粥样硬化的影响 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(2): 205-206.
- [19] 梁茂玲, 邓笑伟, 周海跃, 等. 血浆脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 和同型半胱氨酸水平与心血管功能状态的关系 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2016, 30(11): 1096-1098.
- [20] 隋利军, 桑建, 朝亚. 叶酸、维生素 B₁₂ 对老年高血压患者血浆同型半胱氨酸水平及血管内皮功能的影响 [J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 35(1): 125-127.
- [21] 曾小容, 夏敏, 陈平, 等. 叶酸和维生素 B₁₂ 对脑梗死患者血管内皮功能及神经缺损评分的影响 [J]. *疑难病杂志*, 2016, 15(11): 1104-1107.
- [22] WANG X, QIN X, DEMIRTAS H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis [J]. *Lancet*, 2007, 369(9576): 1876-1882.

(收稿日期: 2018-02-20)