

· 综 述 ·

血浆同型半胱氨酸水平与脑卒中关系研究进展



张鸥, 刘洋, 蒙航娟, 丛树艳

【摘 要】同型半胱氨酸作为脑卒中的独立危险因素,与卒中发病率、复发率及预后均密切相关,在不同的卒中亚型中水平各有差异,致病机制主要涉及血管内皮损伤、平滑肌细胞增生、凝血及脂肪代谢异常等多个方面。同型半胱氨酸水平受基因型及代谢、年龄、性别、药物等多种因素影响,补充B族维生素及叶酸能显著降低同型半胱氨酸水平,降低高危人群的同型半胱氨酸水平对脑血管病的二级预防具有重要意义。本文针对同型半胱氨酸水平与脑卒中及其亚型、严重程度相关性,在脑卒中发病机制中的作用以及治疗现状等方面进行综述,旨在为脑卒中临床预防及治疗提供参考。

【关键词】同型半胱氨酸;高同型半胱氨酸血症;卒中;B族维生素

中图分类号:R 743 文献标识码:A 文章编号:1001-0580(2021)12-1840-05 DOI:10.11847/zggws1127767

Progress in researches on plasma homocysteine level and stroke: a review

ZHANG Ou, LIU Yang, MENG Hang-juan, et al (Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning Province, 110004, China)

【Abstract】 Homocysteine, as an independent risk factor for stroke, is closely related to the incidence, recurrence rate and prognosis of stroke. Homocysteine level varies in different stroke subtypes, and the pathogenesis mainly involves vascular endothelial injury, hyperplasia of smooth muscle cells, coagulopathy, and abnormal fat metabolism. Homocysteine level is affected by genotype, metabolism, age, gender, drugs and other factors. Supplementation with B vitamins and folic acid can significantly reduce homocysteine level, which is important for secondary prevention of cerebrovascular disease. In this study, the correlation between homocysteine level and stroke, subtype and severity, and the role of homocysteine in the pathogenesis of stroke, and the treatment status were reviewed to provide references for clinical prevention and treatment.

【Key words】 homocysteine; hyperhomocysteinemia; stroke; B vitamins

随着人口老龄化进程,脑卒中已成为日益严重的社会卫生问题,位列中国居民死亡原因之首,早期检出和控制其危险因素对降低卒中风险具有重要意义。高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)已被证实是心脑血管病变的独立危险因素,主要通过破坏内皮细胞、干扰凝血机制等促进动脉粥样硬化斑块形成。血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平是否与脑卒中亚型相关,是否影响卒中患者的预后,尚未有统一结论,均需更多临床研究证实。目前临床主要应用叶酸和B族维生素降低同型半胱氨酸水平,但能否因此降低卒中风险,值得探讨。本文针对同型半胱氨酸对脑卒中亚型和预后的影响及其致病机理,降低同型半胱氨酸治疗的临床意义和前景综述如下。

1 同型半胱氨酸与急性脑卒中相关性

1.1 Hcy与缺血性脑卒中 自从1969年McCully首次发现血浆中高同型半胱氨酸水平导致儿童先天性动脉粥样硬化以来,越来越多的研究表明,Hcy升高与动脉粥样硬化性脑血管病关系密切。大量病例对照研究表明,HHcy是急性脑卒中的独立危险因素^[1-5]。一项纳入15篇文献,共计3万余患者的

Meta分析结果显示,高Hcy水平人群发生缺血性卒中和出血性卒中的风险分别是低水平的1.71倍和1.24倍^[1]。Zhou等^[2]的病例对照研究也得到类似结论,缺血性和出血性卒中患者的血浆Hcy水平均高于对照组。关于Hcy与急性缺血性脑卒中的相关性是近年来研究的热点,国内外大量病例对照实验均证实,HHcy是缺血性脑卒中的独立危险因素^[6-12]。一项针对中国大陆地区人群的研究发现,血浆Hcy水平在缺血性卒中患者中明显高于健康对照组,是大动脉粥样硬化型和小动脉闭塞型脑卒中的独立危险因素,并且Hcy升高与N5,N10-亚甲基四氢叶酸还原酶(5,10-methylenetetra hydrofolate reductase, MTHFR)基因多态性密切相关^[9]。Hcy主要通过影响动脉粥样硬化进程而增加卒中风险,有实验证实Hcy与颈动脉斑块,尤其是不稳定斑块密切相关^[13-14]。

但是一项针对尼日利亚急性缺血性卒中患者的病例对照研究表明,病例组Hcy水平与对照组无统计学差异^[15]。该研究与其他研究的结果不一致,可能与研究对象分布、样本量及研究人群基线特征、基因等因素有关。

1.2 Hcy与出血性卒中 Hcy与脑出血的相关性正在逐渐被临床医生重视。荟萃分析显示,血浆

作者单位:中国医科大学附属盛京医院,辽宁 沈阳 110004
作者简介:张鸥(1989-),女,山西绛县人,医师,硕士,研究方向:神经系统疾病的康复治疗。
通信作者:丛树艳, E-mail: congshuyan@Hotmail.com

Hcy 升高与脑出血风险显著相关^[2], 该分析共纳入了 7 项病例对照研究, 667 名脑出血患者, 结果显示, 脑出血患者的 Hcy 水平明显高于健康对照组 (95 % *CI* = 0.51 ~ 0.68, *P* < 0.001)。脑出血急性期 Hcy 水平较高的患者出血体积更大, 且多元线性回归分析显示二者呈正相关^[16]。Hcy 影响脑出血的确切机制尚不明确, 但实验证实 Hcy 通过刺激平滑肌细胞增殖、导致内皮功能障碍和血管痉挛等机制降低动脉血管弹性, 加速粥样硬化进程^[17]。

1.3 Hcy 与青年卒中 近年来脑卒中发病人群有年轻化的趋势, 所造成的神经功能损伤带来极大的社会及家庭负担, 尽早发现并控制中青年人群的卒中危险因素对降低卒中发病率有重要意义。研究表明 Hcy 与青年卒中密切相关^[18-20]。Dobrynina 等^[18]的研究纳入了 218 名青年缺血性卒中患者, 结果显示, 血浆 Hcy 升高是青年卒中发生的危险因素。有学者对 < 45 岁且首次发病的缺血性卒中及短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 患者进行随访, 发现 Hcy 较高组的患者各种脑血管事件包括脑梗死、TIA、静脉血栓等发病率均高于 Hcy 正常组^[21]。

1.4 H 型高血压与脑卒中 高血压和 Hcy 均为脑卒中发生的独立危险因素, 且二者存在协同作用^[4, 22-23]。伴有 Hcy 升高 (> 10 μmol/L) 的原发性高血压称为 H 型高血压, 被认为是脑卒中的主要危险因素之一。一项针对中国人群的研究显示, H 型高血压患者的脑卒中发病率和死亡率均显著上升^[3], 并且卒中复发风险升高^[24]。另一个大样本量研究显示, H 型高血压人群中颈动脉斑块阳性率接近 50 %, 是单纯高血压患者的 1.63 倍, 并且单因素回归分析也证实 H 型高血压与颈动脉粥样硬化斑块风险独立相关^[23]。

2 同型半胱氨酸与不同卒中亚型的相关性

2.1 Hcy 与大动脉粥样硬化型卒中 目前多数研究认为血浆 Hcy 升高与大血管粥样硬化型脑卒中关系密切^[5, 19, 25]。Gungor 等^[25]对 262 名卒中患者按照病因分类系统 (causative classification system, CCS) 分型, 发现颅内动脉狭窄组患者 HHcy 比例显著高于其他亚型。另一项研究中, 按类肝素药物治疗急性缺血性脑卒中试验 (trial of org 10 172 in acute stroke treatment, TOAST) 分型青年脑卒中患者各亚型 Hcy 水平均高于健康对照组, 同时大动脉粥样硬化组 Hcy 水平明显高于其他各亚型, 其余各亚型间无统计学差异^[19]。Kim 等^[5]认为 HHcy 是颅内动脉钙化和粥样硬化的独立危险因素, 并因此增加卒中风险。

2.2 Hcy 与小血管病变型卒中 部分研究表明 HHcy 预示颅内小血管病变^[10, 26-28]。一项关于 Hcy 与颅内小血管病变的荟萃分析显示, 颅内小血管病变患者的血浆 Hcy 水平显著高于健康对照组 (*SMD* =

0.50, 95 % *CI* = 0.36 ~ 0.64)), 其中脑白质病变患者最高, 其次是无症状脑梗死和腔隙性脑梗死^[10]。Lehmann 等^[26]团队发现腔隙性脑梗死患者 Hcy 水平高于其他亚型的患者 (*P* < 0.000 1)。小血管病变的主要病理过程是血管内皮损伤, Hcy 通过氧化应激和促炎反应直接导致内皮细胞损伤, 而颅内微小血管比颅外大血管对损伤更敏感, 因此 HHcy 更容易导致小血管病变型卒中^[28]。

2.3 Hcy 与心源性卒中 尚有研究认为心源性栓塞型的卒中患者血浆 Hcy 更高。Ashjzadeh 等^[12]团队的病例对照研究显示, 缺血性卒中患者的 Hcy 明显高于对照组。按照 TOAST 分型进行分组后, 心源性栓塞型卒中患者的血浆 Hcy 水平最高 (95 % *CI* = 14.8 ~ 20.5, *P* = 0.01)。由此认为血浆 Hcy 升高是缺血性卒中的独立危险因素, 且与心源性栓塞型的卒中关系最为密切。但由于当地心脏病高发病率及样本量较小, 该结果的参考意义尚需确认。

2.4 Hcy 与卒中亚型无关 尚有少数研究认为 Hcy 水平在不同卒中亚型间并无明显差异^[9, 29-31]。Tay 等^[29]对 169 名急性缺血性卒中患者进行牛津郡社区卒中计划 (Oxfordshire Community Stroke Project, OCSP) 分型, 发现不同卒中亚型间 Hcy 水平无显著差异 (*F* = 0.21, *P* = 0.81), 因此认为血浆 Hcy 水平与卒中亚型无关。另一项研究结果显示, Hcy 升高与大动脉粥样硬化型 (*OR* = 1.126, 95 % *CI* = 1.051 ~ 1.206, *P* = 0.001) 和小动脉闭塞型卒中 (*OR* = 1.105, 95 % *CI* = 1.023 ~ 1.193, *P* = 0.012) 均明显相关, 且两亚组间无显著差异^[31]。

3 同型半胱氨酸与卒中严重程度及复发的相关性

早期研究认为 Hcy 水平与卒中严重程度及预后并无相关性^[6-8, 32-35]。中国天津的一项随访研究测定 593 名年龄 > 75 岁首次发生脑梗死的患者急性期血浆 Hcy 水平, 并分别在发病后 3 个月和 1 年进行改良 Rankin 量表 (Modified Rankin Scale, mRS) 评分, 发现 Hcy 水平与两个 mRS 评分均无相关性, 即 Hcy 水平与高龄脑梗死患者预后无相关性^[33]。另一类似研究发现大动脉粥样硬化型脑梗死急性期 Hcy 水平与发病后 1 年的功能预后无关, 但与女性患者卒中复发率有一定相关性^[34]。

近年大部分研究认为 Hcy 水平与卒中严重程度及预后密切相关^[11, 36-41]。Wu 等^[36]选择大动脉粥样硬化型卒中的患者, 于发病后 72 h 内进行美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分、mRS 评分及随访 6、12 和 18 个月的 Barthel 指数 (Barthel Index, BI) 得分; 结果发现 HHcy (> 15 μmol/L) 组 NIHSS、mRS 明显升高, BI 评分明显降低, 且 18 个月复发率明显高于 (21 %) 正

常组 (6.8 %), 相关分析显示 Hcy 水平与功能缺损密切相关, 是卒中预后不良的独立危险因素 ($OR = 1.08, 95\% CI = 1.04 \sim 1.13, P = 0.000$)。许多研究表明急性期 Hcy 水平与卒中不同时期 NIHSS、BI、mRS 等神经功能缺损相关量表的得分密切相关, 对卒中不良结局有预测意义^[37-40, 42]。Forti 等^[38] 研究认为 Hcy 与高龄卒中患者的死亡率无关, 但 Hcy 水平高于 $30 \mu\text{mol/L}$ 是预后不良 ($mRS \geq 3$) 的独立危险因素。Markaki 等^[41] 团队的随访研究发现, 331 名缺血性卒中患者中, Hcy 较高 ($\geq 13 \mu\text{mol/L}$) 组的 10 年死亡率 (51 %) 明显高于 Hcy 较低组 (32 %) ($P < 0.0001$)。多元回归分析显示, Hcy 并不是死亡率的独立危险因素, 但亚组分析显示, Hcy 是女性患者死亡率的独立预测因子。

研究表明卒中患者急性期 Hcy 水平升高与卒中再发的可能性密切相关^[20, 35, 43-45]。一项随访研究显示, 大动脉粥样硬化型脑梗死患者中, Hcy 水平较高组 ($> 15.5 \mu\text{mol/L}$) 的卒中再发率比 Hcy 水平较低组 ($\leq 9.65 \mu\text{mol/L}$) 的患者升高 1.76 倍^[43]。有学者认为脑梗塞体积 (或面积) 和脑出血量能从一定程度上反应脑卒中的严重程度^[46]。研究发现, Hcy 水平较高组 ($> 14.62 \mu\text{mol/L}$) 患者脑出血体积显著高于 Hcy 水平较低组 ($\leq 14.62 \mu\text{mol/L}$), 但两组患者发病 6 个月时 mRS 得分未见明显差异, 因此认为 Hcy 水平不能独立预测脑出血患者的临床预后^[15]。Bernstein 等^[47] 观察 42 名脑出血患者后发现, 尽管 Hcy 水平升高有增大血肿体积和增加死亡率的趋势, 但对出血严重程度并无预测意义。Haapaniemi 等^[48] 则认为 Hcy 水平与缺血性卒中梗塞体积及严重程度均无相关性。

4 同型半胱氨酸在脑卒中发病机制中的作用

高同型半胱氨酸血症已是公认的脑血管病的独立危险因素之一, 但其发生机制涉及细胞分子水平多个环节, 尚未完全明确。目前认为主要有以下几个方面。

4.1 血管内皮损伤 内皮功能障碍被认为是动脉粥样硬化最早期的表现, 而 Hcy 导致内皮功能障碍最主要的机制是氧化应激^[49]。Hcy 能够诱导活性氧和活性氮 (reactive oxygen species/reactive nitrogen species, ROS/RNS) 等高活性分子的合成, 造成内皮细胞损伤^[50]。实验证实, Hcy 可以通过影响血管紧张素转化酶 (angiotensin converting enzyme, ACE) 的表达, 增加还原型辅酶 II (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶的活性而生成过量的超氧化物^[51]。内皮源性的一氧化氮 (nitric oxide, NO) 能够抑制血小板聚集和白细胞黏附, Hcy 会抑制 NO 的合成, 同时降低其生物利用率, 从而影响血管

内皮细胞功能, 促进粥样硬化形成^[49]。研究表明, Hcy 通过抑制内皮细胞对精氨酸转运蛋白的表达, 使 L-精氨酸摄取量下降, 从而减少 NO 生成^[52]。Hcy 导致内皮细胞损伤的可能机制还包括促进白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8)、血管细胞黏附分子 (vascular cell adhesion molecules-1, VCAM-1)、组织因子、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase, MMP-9) 等炎性因子释放, 促进核转录因子活化, 诱导慢性炎症反应等^[53]。

4.2 刺激平滑肌细胞增生 血管平滑肌细胞增殖是粥样硬化的显著特点, Hcy 可通过促进黏附分子和趋化因子的表达, 以及直接诱导血管平滑肌细胞有丝分裂而刺激血管平滑肌细胞的增殖, 从而导致动脉粥样硬化改变^[49]。

4.3 影响凝血功能 Hcy 会增加血小板黏附及聚集, 从而促进血栓的形成。此外, Hcy 还会干扰花生四烯酸的代谢, 促进血栓素 A2 合成, 加速血管收缩及血小板聚集。同时, 它还会增加凝血因子 V、X 的活性, 减弱组织因子和凝血因子 VII 的活性, 干扰机体抗凝及纤溶功能的平衡, 导致血栓形成^[54]。

4.4 干扰脂肪代谢 硫代内酯型同型半胱氨酸与 apoB 蛋白的游离氨基酸反应导致低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL) 沉积于动脉壁, 并被巨噬细胞吞噬形成泡沫细胞, 使泡沫细胞增加, 同时促进 LDL 的自身氧化, 引起斑块形成增加^[55-56]。

5 影响血浆同型半胱氨酸水平的因素

Hcy 是一种含硫基氨基酸, 由蛋氨酸脱甲基得到, 是其代谢过程中重要的中间产物, 在血浆中大部分以与白蛋白结合的形式存在, 主要经转硫基和再甲基两种途径经肾脏代谢, 代谢过程中, 叶酸、VB₁₂、VB₆ 等是重要的辅助因子, 这些因子缺乏会造成 Hcy 代谢异常。另外性别、年龄及某些药物应用及遗传因素均会影响血浆同型半胱氨酸水平。

5.1 遗传性因素 编码 Hcy 代谢相关酶的基因突变会导致 Hcy 水平改变。其中 MTHFR 基因影响最大, 667 位 C → T 突变导致 Hcy 显著升高^[50]。胱硫醚 β 合成酶 (CBS)、甲硫氨酸合成酶 (MS)、甜菜碱-同型半胱氨酸甲基转移酶 (BHMT) 等均为 Hcy 代谢过程中的关键酶, 相应的基因突变引起酶活性的改变, 影响 Hcy 的代谢过程^[57-58]。

5.2 性别和年龄 有研究显示, 成年男性 Hcy 水平高于年龄相当的女性, 且 Hcy 水平会随着年龄增大而增高^[59]。绝经后妇女 Hcy 水平升高, 考虑与绝经后雌激素水平下降相关, 但具体机制尚不明确^[60]。

5.3 饮食 叶酸、VitB₆ 和 VitB₁₂ 是 Hcy 代谢过程中必要的辅助因子, 如缺乏, 尤其是叶酸缺乏, 会使

血浆 Hcy 升高^[61]。血浆 Hcy 水平与 VitB₆、VitB₁₂ 及叶酸呈负相关,且补充叶酸、VitB₆ 和 VitB₁₂ 治疗能显著降低血 Hcy 水平,但能否因此降低心脑血管意外的发生率尚无定论^[62]。一些不良生活习惯如吸烟、摄入过多酒精及咖啡也会导致 Hcy 水平升高^[63]。

5.4 药物 某些药物使用,包括甲氨喋呤等抗肿瘤药,避孕药,苯妥英钠、卡马西平等抗癫痫药,烟酸及利尿剂等,会使 Hcy 水平升高^[63]。

5.5 某些疾病 研究证实 Hcy 水平升高与某些慢性病如高血压、糖尿病、慢性肾功能不全、骨质疏松等显著相关^[61]。孕期 Hcy 升高与妊娠高血压、妊娠糖尿病及流产、早产、胎儿神经管缺陷等不良妊娠结局相关^[63-65]。

6 展 望

作为脑卒中独立危险因素,HHcy 的防治意义重大。多个临床试验证实,联合补充叶酸、VitB₆ 和 VitB₁₂ 可降低血浆 Hcy 水平,同时降低脑卒中风险^[20,46,66-67]。中国脑卒中一级预防试验(the China Stroke Primary Prevention Trial, CSPPT)共纳入 2 万余名原发性高血压患者,随机、双盲分组每日服用依那普利 10 mg,或依那普利叶酸片(含依那普利 10 mg 和叶酸 0.8 mg),平均随访 4.5 年,结果显示,补充叶酸组卒中中相对风险下降 21%,绝对风险下降 0.7%^[67]。《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014》等也推荐缺血性卒中患者补充 B 族维生素以降低血浆 Hcy 水平^[68]。然而,先前尚有卒中二级预防试验认为降低 Hcy 不能降低卒中复发率及致死率。维生素预防脑卒中(Vitamin Intervention for Stroke Prevention, VISP)研究,共纳入 3 680 名卒中患者接受高剂量或低剂量 B 族维生素治疗 2 年,结果显示,高剂量组 Hcy 水平显著下降,但卒中复发率并无下降^[69]。这一结果也和 Hsu 等^[68]的荟萃分析结论一致:对于食物中没有叶酸强化的人群来说,利用叶酸治疗降低卒中风险将获益更多。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 王莉,沈娟,陈从新,等.血液同型半胱氨酸水平与不同亚型脑卒中相关性的 Meta 分析[J].中国老年学杂志,2018,38(09):2052-2055.

[2] Zhou Z, Liang Y, Qu H, et al. Plasma homocysteine concentrations and risk of intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 2568.

[3] Li J, Jiang S, Zhang Y, et al. H-type hypertension and risk of stroke in Chinese adults: a prospective, nested case-control study[J]. J Transl Int Med, 2015, 3(4): 171-178.

[4] Pang H, Han B, Fu Q, et al. Association between homocysteine and conventional predisposing factors on risk of stroke in patients with hypertension[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 3900.

[5] Kim JM, Park KY, Shin DW, et al. Relation of serum homocysteine levels to cerebral artery calcification and atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2016, 254: 200-204.

[6] Tseng YL, Chang YY, Liu JS, 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.

[7] Omrani HQ, Shandiz EE, Qabai M, et al. Hyperhomocysteinemia, folate and B12 vitamin in Iranian patients with acute ischemic stroke[J]. ARYA Atheroscler, 2011, 7(3): 97-101.

[8] Unal E, Mungan S, Bilen S, et al. The effects of lipoprotein(a) and homocysteine on prognosis and risk factors in acute ischemic stroke[J]. Int J Neurosci, 2013, 123(8): 532-536.

[9] Mao X, Han L. The Relationship of methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism and ischemic stroke in Chinese Han population[J]. Ann Clin Lab Sci, 2018, 48(2): 242-247.

[10] Piao X, Wu G, Yang P, et al. Association between homocysteine and cerebral small vessel disease: a meta-analysis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(9): 2423-2430.

[11] He W, Lu MZ, Li GQ, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) rs868014 polymorphism regulated by miR-1203 associates with risk and short term outcome of ischemic stroke[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(2): 701-710.

[12] Ashjazadeh N, Fathi M, Shariat A. Evaluation of homocysteine level as a risk factor among patients with ischemic stroke and its subtypes[J]. Iran J Med Sci, 2013, 38(3): 233-239.

[13] Yang X, Zhou Y, Liu C, et al. Homocysteine and carotid plaque stability: a cross-sectional study in Chinese adults[J]. Plos One, 2014, 9(4): e94935.

[14] Shang J, Wang W, Feng J, et al. Carotid plaque stiffness measured with supersonic shear imaging and its correlation with serum homocysteine level in ischemic stroke patients[J]. Korean J Radiol, 2018, 19(1): 15-22.

[15] Okubadejo NU, Oladipo OO, Adeyomoye AA, et al. Exploratory study of plasma total homocysteine and its relationship to short-term outcome in acute ischaemic stroke in Nigerians[J]. BMC Neurol, 2008, 8: 26.

[16] Zhou F, Chen B, Chen C, et al. Elevated homocysteine levels contribute to larger hematoma volume in patients with intracerebral hemorrhage[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(4): 784-788.

[17] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2014, 45(7): 2160-2236.

[18] Dobrynina LA, Kalashnikova LA, Shabalina AA, et al. Indicators of homeostasis, inflammation and homocysteine in ischemic stroke in the young age[J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2017, 117(12): 25-33.

[19] Zhang W, Zhang X. Correlation between the youth cerebral infarction in different TOAST classifications and high homocysteine[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 71(1): 39-42.

[20] Wu W, Guan Y, Xu K, et al. Plasma homocysteine levels predict the risk of acute cerebral infarction in patients with carotid artery lesions[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(4): 2510-2517.

[21] Bos MJ, van Goor ML, Koudstaal PJ, et al. Plasma homocysteine is a risk factor for recurrent vascular events in young patients with an ischaemic stroke or TIA[J]. J Neurol, 2005, 252(3): 332-337.

[22] 李倩,李东霞.高血压合并高同型半胱氨酸血症的研究进展[J].心血管病学进展,2018,39(2):187-190.

[23] Chen Z, Wang F, Zheng Y, et al. H-type hypertension is an important risk factor of carotid atherosclerotic plaques[J]. Clin Exp Hypertens, 2016, 38(5): 424-428.

[24] Zhang Q, Qiu DX, Fu RL, et al. H-Type Hypertension and C reactive protein in recurrence of ischemic stroke[J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 13(5): 477.

[25] Gungor L, Polat M, Ozberk MB, et al. Which ischemic stroke subtype is associated with hyperhomocysteinemia[J]? J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(7), 1921-1929.

[26] Lehmann MF, Kallaur AP, Oliveira SR1, et al. Inflammatory and metabolic markers and short-time outcome in patients with acute ischemic stroke in relation to TOAST subtypes[J]. Metab Brain Dis, 2015, 30(6): 1417-1428.

- [27] Ma Y, Zhao X, Zhang W, et al. Homocysteine and ischemic stroke subtype: a relationship study in Chinese patients[J]. *Neurol Res*, 2010, 32(6): 636 – 641.
- [28] Larsson SC, Traylor M, Markus HS. Homocysteine and small vessel stroke: A mendelian randomization analysis[J]. *Ann Neurol*, 2019, 85(4): 495 – 501.
- [29] Tay SY, Ampil ER, Chen CP, et al. The relationship between homocysteine, cognition and stroke subtypes in acute stroke[J]. *J Neurol Sci*, 2006, 250(1 – 2): 58 – 61.
- [30] Kumral E, Saruhan G, Aktert D, et al. Association of hyperhomocysteinemia with stroke recurrence after initial stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(8): 2047 – 2054.
- [31] Wu GH, Kong FZ, Dong XF, et al Association between hyperhomocysteinemia and stroke with atherosclerosis and small artery occlusion depends on homocysteine metabolism-related vitamin levels in Chinese patients with normal renal function[J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(3): 859 – 865.
- [32] Song IU, Kim YD, Kim JS, et al. Can high-sensitivity C-reactive protein and plasma homocysteine levels independently predict the prognosis of patients with functional disability after first-ever ischemic stroke[J]? *Eur Neurol*, 2010, 64(5): 304 – 310.
- [33] Wang WJ, Gao CL, Yu CS, et al. No association between elevated total homocysteine levels and functional outcome in elderly patients with acute cerebral infarction[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 70.
- [34] Ye Z, Zhang Z, Zhang H, et al. Prognostic value of C-reactive protein and homocysteine in large-artery atherosclerotic stroke: a prospective observational study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(3): 618 – 626.
- [35] Zhang S, Zhang X, Ling Y, et al. Predicting recurrent hypertensive intracerebral hemorrhage: derivation and validation of a risk-scoring model based on clinical characteristics[J]. *World Neurosurg*, 2019, 127: e162 – e171.
- [36] Wu XQ, Ding J, Ge AY, et al. Acute phase homocysteine related to severity and outcome of atherothrombotic stroke[J]. *Eur J Intern Med*, 2013, 24(4): 362 – 367.
- [37] Markišić M, Pavlović AM, Pavlović DM. The impact of homocysteine, vitamin B12, and vitamin D levels on functional outcome after first-ever ischaemic stroke[J]. *BioMed Res Int*, 2017, 2017: 5489057.
- [38] Forti P, Maioli F, Arnone G, et al. Homocysteinemia and early outcome of acute ischemic stroke in elderly patients[J]. *Brain Behav*, 2016, 6(5): e00460.
- [39] Staszewski J, Piusińska-Macoch R, Brodacki B, et al. IL-6, PF-4, sCD40 L, and homocysteine are associated with the radiological progression of cerebral small-vessel disease: a 2-year follow-up study[J]. *Clin Interv Aging*, 2018, 13: 1135 – 1141.
- [40] Yao ES, Tang Y, Xie MJ, et al. Elevated homocysteine level related to poor outcome after thrombolysis in acute ischemic stroke[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 3268 – 3273.
- [41] Markaki I, Klironomos S, Kostulas K, et al. Elevated plasma homocysteine upon ischemic stroke is associated with increased long-term mortality in women[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0183571.
- [42] Liang Y, Li Q, Chen P, et al. Comparative study of back propagation artificial neural networks and logistic regression model in predicting poor prognosis after acute ischemic stroke[J]. *Open Med (Wars)*, 2019, 14: 324 – 330.
- [43] Shi Z, Liu S, Guan Y, et al. Changes in total homocysteine levels after acute stroke and recurrence of stroke[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 6993.
- [44] Annwaer J, Liu MZ, Xue KD, et al. Homocysteine might increase the risk of recurrence in patients presenting with primary cerebral infarction[J]. *Int J Neurosci*, 2019, 129(7): 654 – 659.
- [45] Fu HJ, Zhao LB, Xue JJ, et al. Elevated serum homocysteine (Hcy) levels may contribute to the pathogenesis of cerebral infarction[J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 56(3): 553 – 561.
- [46] Els T, Bruckmann J, Rohn G, et al. Spermidine: a predictor for neurological outcome and infarct size in focal cerebral ischemia[J]? *Stroke*, 2001, 32(1): 43 – 46.
- [47] Bernstein JE, Savla P, Dong F, et al. Inflammatory markers and severity of intracerebral hemorrhage[J]. *Cureus*, 2018, 10(10): e3529.
- [48] Haapaniemä E, Helenius J, Soinne L, et al. Serial measurements of plasma homocysteine levels in early and late phases of ischemic stroke[J]. *Eur J Neurol*, 2007, 14(1): 12 – 17.
- [49] Zhao J, Chen H, Liu N, et al. Role of hyperhomocysteinemia and hyperuricemia in pathogenesis of atherosclerosis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(12): 2695 – 2699.
- [50] Djuric D, Jakovljevic V, Zivkovic V, et al. Homocysteine and homocysteine-related compounds: an overview of the roles in the pathology of the cardiovascular and nervous systems[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2018, 96(10): 991 – 1003.
- [51] Huang A, Yang YM, Feher A, et al. Exacerbation of endothelial dysfunction during the progression of diabetes: role of oxidative stress[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2012, 302(6): 674 – 681.
- [52] Liu X, Zhang W, Li C, et al. Nanomolar detection of Hcy, GSH and Cys in aqueous solution, test paper and living cells[J]. *RSC Adv*, 2015, 5(7): 4941 – 4946.
- [53] Ganguly P, Fatima Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease[J]. *Nutr J*, 2015, 14: 6.
- [54] 常广文. Hcy 相关酶基因多态性及 Vitamin B6 与缺血性脑血管病的相关性研究 [D]. 郑州: 郑州大学博士学位论文, 2017.
- [55] McCully KS. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2015, 8(2): 211 – 219.
- [56] Price RK, Keaveney EM, Hamill L L, et al. Consumption of wheat-aleurone rich foods increases fasting plasma betaine and modestly decreases fasting homocysteine and LDL-cholesterol in adults[J]. *J Nutr*, 2010, 140(12): 2153 – 2157.
- [57] 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.
- [58] 张爱玲, 冯来会, 滕军放, 等. 中青年脑梗死患者蛋氨酸合成酶还原酶基因多态性研究 [J]. *中华神经医学杂志*, 2012, 11(1): 37 – 41.
- [59] 岳平, 林宁, 官燮, 等. 同型半胱氨酸水平在不同人群中的差异 [J]. *中国医药导报*, 2017, 14(17): 32 – 34.
- [60] 陈芳. 女性绝经后雌激素水平与血脂、血糖和血同型半胱氨酸的关系研究 [J]. *中国实验诊断学*, 2016, 2(5): 758 – 760.
- [61] 张国领, 张林, 刘桂萍. 高同型半胱氨酸血症的临床研究进展 [J]. *中国医药导报*, 2018, 15(20): 29 – 32.
- [62] Santilli F, Davi G, Patrono C. Homocysteine, ethylenetetrahydrofolate reductase, folate status and atherothrombosis: a mechanistic and clinical perspective[J]. *Vascu Pharmacol*, 2016, 78: 1 – 9.
- [63] Shenoy V, Mehendale V, Prabhu K, et al. Correlation of serum homocysteine levels with the severity of coronary artery disease[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2014, 29(3): 339 – 344.
- [64] 肖培, 程龙慧, 刘纪军, 等. 孕中、晚期血清同型半胱氨酸水平及其与妊娠高血压和妊娠糖尿病的关系 [J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(20): 3008 – 3010.
- [65] Peker E, Demir N, Tuncer O, et al. The levels of vitamin B-12, folate and homocysteine in mothers and their babies with neural tube defects[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(18): 2944 – 2948.
- [66] Tan T, Yang KQ, Cui JG, et al. Folic acid supplementation for stroke prevention in patients with cardiovascular disease[J]. *Am J Med Sci*, 2017, 354(4): 379 – 387.
- [67] Huo Y, Li J, Qin X, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China. The CSPPT randomized trial[J]. *JAMA*, 2015, 313(13): 1325 – 1335.
- [68] Hsu CY, Chiu SW, Hong KS, et al. Folic acid in stroke prevention in countries without mandatory folic acid food fortification: a meta analysis of randomized controlled trials[J]. *J Stroke*, 2018, 20(1): 99 – 109.
- [69] Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, 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.