

文章编号:1003-2754(2020)03-0237-05

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2020.0311

缺血性青年脑卒中脑动脉狭窄与血浆 HCY 水平及 MTHFR C677T 基因多态性的相关性研究

曹庆阳, 高宇, 宁志杰, 孙婧, 沈静, 翟金花, 南光贤

摘要: 目的 研究缺血性青年脑卒中脑动脉狭窄与同型半胱氨酸(HCY)的水平及亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)C677T 基因多态性的关系。方法 在吉林大学中日联谊医院神经内科二病区随机选取缺血性青年脑卒中的住院患者 50 例,其中符合纳入标准的 41 例,根据有无脑血管狭窄分为狭窄组(20 例)及非狭窄组(21 例),分别对其血浆 HCY 的水平及 MTHFR C677T 基因多态性进行测定并进行统计学分析。结果 在 41 例患者中 HCY 的水平 CC 基因型(10.61 ± 2.66) $\mu\text{mol/L}$ 低于 TT 基因型(19.65 ± 14.43) $\mu\text{mol/L}$ ($P=0.033$) 及 CT+TT 基因型(16.65 ± 12.48) $\mu\text{mol/L}$ ($P=0.015$)。脑动脉狭窄组与非狭窄组 HCY 的水平分别为(20.44 ± 14.70) $\mu\text{mol/L}$ 、(11.03 ± 4.40) $\mu\text{mol/L}$ ($P=0.012$);其中狭窄组 HCY 的水平 CC 基因型(12.23 ± 2.18) $\mu\text{mol/L}$ 低于 TT 基因型为(28.55 ± 16.82) $\mu\text{mol/L}$ ($P=0.043$) 及 CT+TT 基因型(22.48 ± 15.82) $\mu\text{mol/L}$ ($P=0.023$);非狭窄组的 HCY 水平 CC 基因型(8.46 ± 1.40) $\mu\text{mol/L}$ 低于 TT 基因型为(11.86 ± 5.0) $\mu\text{mol/L}$ ($P=0.161$) 及 CC+TT 基因型(11.46 ± 4.60) $\mu\text{mol/L}$ ($P=0.048$);两组同一基因型 HCY 的水平 TT 基因型分别为(28.55 ± 16.82) $\mu\text{mol/L}$ 、(11.86 ± 5.02) $\mu\text{mol/L}$ ($P=0.040$),CC 基因型分别为(12.23 ± 2.18) $\mu\text{mol/L}$ 、(8.46 ± 1.40) $\mu\text{mol/L}$ ($P=0.049$),CT 基因型分别为(17.77 ± 14.12) $\mu\text{mol/L}$ 、(11.14 ± 4.48) $\mu\text{mol/L}$ ($P=0.178$)。两组 MTHFR C677T 的 TT、CT、CT+TT 基因型分别与 CC 基因型比较 $P>0.05$,T 与 C 等位基因比较 $P>0.05$;Logistic 回归分析可知 HCY ($OR=1.168,95\% CI 1.015 \sim 1.344, P=0.030$) 是脑血管狭窄的危险因素。结论 HCY 的水平是缺血性青年脑卒中患者脑动脉狭窄的高危因素。MTHFR C677T 的 TT 基因型是影响血浆 HCY 水平的关键因素,但 C677T 基因型及等位基因频率与脑动脉狭窄无直接的相关性。

关键词: 缺血性青年脑卒中; 脑动脉狭窄; HCY; C677T; 基因多态性

中图分类号:R743.3

文献标识码:A

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Correlation between cerebral artery stenosis, plasma HCY level and MTHFR C677T gene polymorphism in ischemic young stroke patients CAO Qingyang, GAO Yu, NING Zhijie, et al. (Department of Neurology, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130033, China)

Abstract: **Objective** To study the relationship between cerebral artery stenosis and homocysteine (HCY) level and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T gene polymorphism in ischemic youth stroke. **Methods** 50 patients with ischemic young stroke were randomly selected from department 2 of neurology, China-Japan Union Hospital of Jilin University, 41 of whom met the inclusion criteria. They were divided into stenosis group (20 cases) and non-stenosis group (21 cases) according to the presence or absence of cerebrovascular stenosis. The plasma HCY level and MTHFR C677T gene polymorphism were measured and analyzed statistically. **Results** In 41 patients, HCY level CC genotype (10.61 ± 2.66) $\mu\text{mol/L}$ was lower than TT genotype (19.65 ± 14.43) $\mu\text{mol/L}$ ($P=0.033$) and CT+TT genotype (16.65 ± 12.48) $\mu\text{mol/L}$ ($P=0.015$). HCY levels in cerebral artery stenosis group and non-stenosis group were (20.44 ± 14.70) $\mu\text{mol/L}$, (11.03 ± 4.40) $\mu\text{mol/L}$ ($P=0.012$) respectively ($P=0.012$). The level CC genotype 12.23 ± 2.18 $\mu\text{mol/L}$ of HCY in stenosis group was lower than TT genotype (28.55 ± 16.82) $\mu\text{mol/L}$ ($P=0.043$) and CT+TT genotype (22.48 ± 15.82) $\mu\text{mol/L}$ ($P=0.023$). The HCY level of CC genotype (8.46 ± 1.40) $\mu\text{mol/L}$ in non-stenosis group was lower than that of TT genotype (11.86 ± 5.0) $\mu\text{mol/L}$ ($P=0.161$) and CC+TT genotype (11.46 ± 4.60) $\mu\text{mol/L}$ ($P=0.048$). The level of the same genotype HCY in the two groups was (28.55 ± 16.82) $\mu\text{mol/L}$, (11.86 ± 5.02) $\mu\text{mol/L}$ ($P=0.040$), the CC genotype was (12.23 ± 2.18) $\mu\text{mol/L}$, (8.46 ± 1.40) $\mu\text{mol/L}$ ($P=0.049$), and the CT genotype was (17.77 ± 14.12) $\mu\text{mol/L}$, (11.14 ± 4.48) $\mu\text{mol/L}$ ($P=0.178$). TT, CT and CT+TT genotypes of MTHFR C677T in the two groups were respectively compared with CC genotype $P>0.05$, and T was compared with C allele $P>0.05$. Logistic regression analysis showed that HCY ($OR=1.168, 95\% CI 1.015 \sim 1.344, P=0.030$) was a risk factor for cerebrovascular stenosis. **Conclusion** The level of HCY is a high risk factor for cerebral artery stenosis in ischemic young stroke patients. TT genotype of MTHFR C677T is the key factor affecting plasma HCY level, but C677T genotype and allele frequency have no direct correlation with cerebral artery stenosis.

Key words: Ischemic youth stroke; Cerebral artery stenosis; HCY; C677T; Gene polymorphism

脑血管病已跃升至我国疾病死因的首位,其中缺血性脑卒中在临床中最常见,约占脑卒中的 69.6%~70.8%^[1,2]。目前普遍认为血浆 HCY 的水平,是导致缺血性脑卒中患者脑动脉硬化及狭窄的一个

收稿日期:2019-11-15;修订日期:2020-01-04

基金项目:吉林省人才开发资金资助专项课题(No. 802160100430)

作者单位:(吉林大学中日联谊医院神经内科,吉林 长春 130033)

通讯作者:南光贤, E-mail:ngx0415@163.com

关键且可控的高危因素,而 MTHFR 是影响 HCY 代谢途径的关键酶之一。本研究将重点从基因水平探讨缺血性青年脑卒中脑动脉狭窄与血浆 HCY 水平及 MTHFR C677T 基因多态性的相关性,进而更多的指导缺血性青年脑卒中的早期筛查和预防。

1 试验方法

1.1 试验对象 随机收集 2018 年 3 月~2019 年 3 月在我科住院的,年龄在 18~45 岁之间的缺血性脑卒中患者 50 例,最终符合纳入标准的共 41 例,其中 9 例(1 例动脉炎,1 例系统性红斑狼疮,3 例卵圆孔未闭,1 例房颤,1 例 TIA,2 例资料缺失)不符合纳入标准被排除。根据有无脑血管狭窄分为狭窄组(20 例)及非狭窄组(21 例)。狭窄组,男性 16 例,女性 4 例,年龄 23~45 岁,平均年龄(39.50±6.17)岁。非狭窄组:男性 18 例,女性 3 例,年龄 24~45 岁,平均年龄(37.33±6.18)岁,其性别、年龄的差异无统计学意义($P>0.05$)(见表 1)。

1.2 纳入标准 (1)年龄 18~45 岁;(2)患者具有典型的神经系统功能缺损的表现,并符合 2007 年 AHS/ASA 缺血性脑卒中临床诊断标准,经头部 DWI 扫描证实为缺血性脑卒中;(3)若 MRA 示血管腔光滑,直径均匀一致,可认为此血管无狭窄,若血流信号中断,管腔直径变细或缺如,则认为此血管狭窄,主要包括前循环的颈内动脉、大脑前动脉、大脑中动脉及后循环的基底动脉、椎动脉和大脑后动脉;(4)取得受试者的知情同意。

1.3 排除标准 (1)脑梗死后合并出血、主要脏器功能障碍、重度感染、血液系统相关疾病、肿瘤及怀孕等;(2)由心脏方面的疾病引起的脑卒中;(3)颅内感染、放射线损伤或结缔组织病导致的动脉炎、动脉夹层及动脉瘤、烟雾病及先天肌纤维发育不良等原因引起的脑血管狭窄;(4)近 3 m 使用过叶酸、B 族维生素,多巴丝肼,抗叶酸代谢药物等可能影响 HCY 检测结果的药物。

1.4 研究方法

1.4.1 检测方法 患者均于入院第 2 日清晨空腹抽取静脉血,置于不同类型的试管中,其中待测 HCY 及 MTHFR C677T 的基因型的样本,以 5% EDTA 抗凝,并立即冰浴。以循环酶法测定患者空腹血浆 HCY 水平,以 PCR-RFLP 的方法测定 MTHFR C677T 的基因类型。除 MTHFR C677T 的基因型由北京海思特医学检测实验室协助完成外,余各项血

样检测结果均由本院检验科提供。

1.4.2 统计学方法 本文所涉及的统计学分析均在 SPSS 21.0 版本上完成。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两独立样本间的比较使用 t 检验;计数资料以频数、百分数表示,两组间比较使用卡方检验;以单因素分析中 $P<0.05$ 的变量作为自变量,以脑动脉狭窄分型作为应变量,进行 Logistic 回归分析, $P<0.05$ 定义为有统计学意义。

2 结果

2.1 入组样本共 41 例,其中狭窄组 20 例,非狭窄组 21 例,两组 HCY 水平分别为(20.44±14.70) $\mu\text{mol/L}$ 、(11.03±4.40) $\mu\text{mol/L}$ ($P=0.012$);入院时收缩压分别为(157.1±32.70) mmHg、(140.52±15.29) mmHg ($P=0.048$);吸烟人数分别为 11 例(55%)、5 例(23.8%) ($P=0.041$);HDL-C 分别为(0.93±0.15) mmol/L、1.12±0.21 mmol/L ($P=0.003$);载脂蛋白 A 分别为(1.05±0.14) mmol、(1.19±0.18) mmol ($P=0.011$) 以上差异均有显著的统计学意义。同时显示两组 MTHFR C677T 基因型及等位基因频率无统计学差异($P>0.05$),可说明其与脑血管狭窄无相关性(见表 1)。

2.2 将表 1 中 $P<0.05$ 的变量当作自变量,脑血管狭窄作为应变量进行多变量 Logistic 回归分析显示:HCY ($OR=1.168$, 95% CI 1.015~1.344, $P=0.030$), 吸烟史 ($OR=6.086$, 95% CI 1.042~35.534, $P=0.045$), 是脑动脉狭窄独立的危险因素;HDL ($OR=0.008$, 95% CI 0.000~0.661, $P=0.032$) 为保护性因素(见表 2)。

2.3 在所有人组的 41 例患者中 HCY 的水平,CC 基因型(10.61±2.66) $\mu\text{mol/L}$ 低于 TT 基因型(19.65±14.43) $\mu\text{mol/L}$ ($t=-2.341$, $P=0.033$) 差异具有统计学意义,低于 CT 基因型(14.28±10.50) $\mu\text{mol/L}$ ($t=0.903$, $P=0.375$) 差异无统计学意义,低于 CT+TT 基因型(16.65±12.48) $\mu\text{mol/L}$ ($t=-2.553$, $P=0.015$), 差异具有统计学意义,TT 基因型高于 CT 基因型($t=-1.255$, $P=0.218$) 差异无统计学意义(见表 3)。

在狭窄组中 HCY 的水平,CC 基因型(12.23±2.18) $\mu\text{mol/L}$ 低于 TT 基因型(28.55±16.82) $\mu\text{mol/L}$ ($t=-2.531$, $P=0.043$) 差异具有统计学意义,低于 CT 基因型(17.77±14.12) $\mu\text{mol/L}$ ($t=-1.148$, $P=0.281$) 差异无统计学意义,低于 CT+

TT 基因型(22.48 ± 15.82) $\mu\text{mol/L}$ ($t = -2.503, P = 0.023$) 差异具有统计学意义, TT 基因型高于 CT 基因型 ($t = -1.363, P = 0.185$) 差异无统计学意义 (见表 3)。

非狭窄组中 HCY 的水平, CC 型 (8.46 ± 1.40) $\mu\text{mol/L}$ 低于 TT 基因型 (11.86 ± 5.02) $\mu\text{mol/L}$ ($t = -1.740, P = 0.161$) 差异无统计学意义, 低于 CT 基因型 (11.14 ± 4.48) $\mu\text{mol/L}$ ($t = -0.993, P = 0.129$) 差异均无统计学意义, 低于 CC + TT 基因型 (11.46 ± 4.60) $\mu\text{mol/L}$ ($t = -2.218, P = 0.048$) 差异有统计学意义, TT 基因型高于 CT 基因型 ($t = -3.190, P = 0.754$) 差异无统计学意义 (见表 3)。

2.4 脑动脉狭窄组的 HCY 水平为 (20.44 ± 14.70) $\mu\text{mol/L}$, 高于非狭窄组 (11.03 ± 4.40) $\mu\text{mol/L}$ ($t = 2.748, P = 0.012$) 具有显著的统计学意义。狭窄组与非狭窄组同一基因型血浆 HCY 水平比较, CC 基因型分别为 (12.23 ± 2.18) $\mu\text{mol/L}$, (8.46 ± 1.40) $\mu\text{mol/L}$ ($t = 2.590, P = 0.049$) 差异具有统计学意义, CT 基因型分别为 (17.77 ± 14.12) $\mu\text{mol/L}$, (11.14 ± 4.48) $\mu\text{mol/L}$ ($t = 1.412, P = 0.178$) 差异无统计学意义, TT 基因型分别为 (28.55 ± 16.82) $\mu\text{mol/L}$, (11.86 ± 5.02) $\mu\text{mol/L}$ ($t = 2.686, P = 0.040$) 差异具有统计学意义 (见表 4)。

表 1 非狭窄组和狭窄组临床资料的比较 ($\bar{x} \pm s$)

变量	狭窄组(20例)	非狭窄组(21例)	t 值/ χ^2	P 值
年龄(岁)	39.50 ± 6.17	37.33 ± 6.18	1.123	0.268
性别(男 n, %)	16(80%)	18(85.7%)	0.005	0.943
饮酒史(n, %)	7(35%)	9(42.9%)	0.266	0.606
高血压病史(n, %)	9(45%)	11(52.3%)	0.028	0.867
糖尿病史(n, %)	5(25%)	4(19%)	0.007	0.934
吸烟史(n, %)	11(55%)	5(23.8%)	4.188	0.041*
收缩压(mmHg)	157.15 ± 32.70	140.52 ± 15.29	2.069	0.048*
舒张压(mmHg)	95.35 ± 17.72	93.19 ± 14.25	0.429	0.669
随机血糖(mmol/L)	7.62 ± 3.04	8.05 ± 4.27	-0.37	0.713
HCY($\mu\text{mol/L}$)	20.44 ± 14.70	11.03 ± 4.40	2.748	0.012*
总胆固醇(mmol/L)	5.23 ± 1.85	4.70 ± 1.30	1.047	0.197
TG(mmol/L)	2.69 ± 1.96	2.22 ± 1.40	0.877	0.386
HDL-C(mmol/L)	0.93 ± 0.15	1.12 ± 0.21	-3.159	0.003*
LDL-C(mmol/L)	3.35 ± 1.38	3.28 ± 0.79	0.185	0.854
载脂蛋白 A(mmol/L)	1.05 ± 0.14	1.19 ± 0.18	-2.657	0.011*
载脂蛋白 B(mmol/L)	1.03 ± 0.35	0.95 ± 0.22	0.822	0.422
脂蛋白(mmol/L)	16.59 ± 18.52	11.92 ± 12.19	0.956	0.345
空腹血糖(mmol/L)	7.71 ± 3.89	7.49 ± 3.28	0.196	0.845
糖化血红蛋白(%)	6.95 ± 2.08	6.78 ± 2.19	0.253	0.802
尿酸(g/L)	356.01 ± 90.70	399.68 ± 84.46	-1.596	0.119
MTHFR C677T 基因型与 CC 型比较				
CC	4	3		
CT	9	10	0.195	0.658
TT	7	8	0.21	0.647
CT + TT	16	18	0.236	0.627
等位基因相比较				
T	23	26		
c	17	16	0.165	0.684

注: * $P < 0.05$; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HCY 同型半胱氨酸

表2 缺血性青年脑卒中脑动脉狭窄的影响因素

影响因素	OR 值	95% CI(可信区间)	P 值
吸烟史	6.086	1.042 ~ 35.534	0.045
HCY	1.168	1.015 ~ 1.344	0.03
HDL	0.008	0.000 ~ 0.661	0.032

表3 两组 MTHFR 基因型与血浆 HCY 水平的关系($\bar{x} \pm s$)

组别	不同基因型 HCY 水平($\mu\text{mol/L}$)				与 CC 型比较		TT 与 CT 型比较
	CC	CT	TT	CT + TT	t 值		
狭窄组	12.23 ± 2.18	17.77 ± 14.12	28.55 ± 16.82	22.48 ± 15.82	-1.148	-2.531* -2.503*	-1.363
非狭窄组	8.46 ± 1.40	11.14 ± 4.48	11.86 ± 5.02	11.46 ± 4.60	-1.740	-3.190 -2.218*	-0.993
狭窄组 + 非狭窄组	10.61 ± 2.66	14.28 ± 10.50	19.65 ± 14.43	16.65 ± 12.48	0.903	-2.341* -2.553*	-1.255

注: * t 值对应的 P < 0.05

表4 脑血管狭窄与 HCY 水平及 MTHFR C677T 的基因多态性的关系($\bar{x} \pm s$)

组别	不同基因型同型半胱氨酸($\mu\text{mol/L}$)			
	CC	CT	TT	CC + CT + TT
狭窄组	12.23 ± 2.18	17.77 ± 14.12	28.55 ± 16.82	20.44 ± 14.70
非狭窄组	8.46 ± 1.40	11.14 ± 4.48	11.86 ± 5.02	11.03 ± 4.40
t 值	2.59	1.412	2.686	2.748
P 值	0.049*	0.178	0.04*	0.012*

注: * P < 0.05

综上对入组的 41 例样本及狭窄组、非狭窄组分析可知含 T 等位基因尤其是 TT 基因型最可能影响血浆中 HCY 的水平。在狭窄组及非狭窄组基因型相同的情况下纯合子 TT 及 CC 较杂合子 CT 所对应的 HCY 水平可能更容易导致脑血管狭窄,其中以 TT 型更为显著。

3 讨论

同型半胱氨酸(HCY)是人体内含硫氨基酸之一,是甲硫氨酸氨基酸循环及半胱氨酸代谢的重要中间产物,主要来源于食物。HCY 在体内有 3 个代谢途径:(1)HCY 以 N5-甲基四氢叶酸作为甲基供体,在甲硫氨酸合成酶及维生素 B₁₂等辅酶的共同作用下,甲基化生成甲硫氨酸。其中 MTHFR 在辅酶 Vit B₁₂的帮助下可以催化 N5,N10-甲基四氢叶酸形成 N5-甲基四氢叶酸参与 HCY 的再甲基化;(2)在甜菜

碱-同型半胱氨酸甲基转移酶参与下以甜菜碱为甲基供体,再甲基化生成二甲基甘氨酸和甲硫氨酸。(3)HCY 与丝氨酸以 Vit B₆为辅酶,在 B-胱硫醚合成酶(CBS)催化下,生成胱硫醚。在代谢途径出现问题或有肾排泄功能异常时,HCY 可直接释放到血浆中^[3]。目前 Kim、陈路明等研究发现血清同型半胱氨酸升高与颅内动脉钙化及脑动脉粥样硬化程度呈正相关^[4,5]。据推测其机制可能为 HCY 能导致血管内皮细胞的功能异常,包括其依赖性血管舒张功能受损,NO 的生物利用度下降,对循环单核细胞的聚集和吸附增加,抗血栓作用减弱等,还可能与氧化应激反应、脂类代谢、免疫炎症反应、凝血、纤溶系统等相关,且不同机制之间可能相互影响,从而发生脑动脉粥样硬化。现国内外对 HCY 的水平与脑动脉硬化及狭窄的相关性进行了大量研究,表明血浆

HCY水平越高动脉硬化越重,越容易导致动脉狭窄^[6,7]。本研究也显示,脑动脉狭窄组的HCY水平(20.44 ± 14.70) $\mu\text{mol/L}$ 高于非狭窄组(11.03 ± 4.40) $\mu\text{mol/L}$, ($P = 0.012$)差异有显著的统计学意义,Logistic回归分析也证实了HCY的水平与脑动脉狭窄有相关性,血浆中HCY的水平是脑动脉狭窄的高危因素。所以我们推测可以通过口服Vit B₁₂、Vit B₆、叶酸等HCY代谢过程中的关键辅酶,降低血浆中HCY的水平,进而起到提前预防脑动脉狭窄及脑卒中的作用,但目前尚无确切证据。

MTHFR是HCY代谢的重要酶之一,能将5,10-亚甲基四氢叶酸转化为5-甲基四氢叶酸,通过HCY的重新甲基化完成一碳单位转移,使血浆中HCY保持在一个低水平^[8]。现普遍认为,MTHFR基因的多态位点可能大于65个,但C677T是最常见的一种,其为MTHFR的第4个外显子677位甲基发生C至T突变,使其活性降低近50%,同时其原位丙氨酸被缬氨酸所代替,进而使5-甲基四氢叶酸的合成减少,HCY的再甲基化受阻,从而导致细胞内HCY的集聚释放到血液后导致HCY的水平升高。本研究通过分析41例总样本、狭窄组、非狭窄组的数据,可知MTHFR基因667位点TT基因型的HCY水平均明显高于CC及CT基因型,但MTHFR C677T基因型及等位基因频率与脑动脉狭窄无直接的相关性,和既往研究基本一致^[5,9,10]。国外Casas等对缺血性脑卒中常见的32个遗传易感基因进行了荟萃分析后得出结论MTHFR C667T是脑卒中的遗传基因之一,但单个基因不能发挥主要作用,只有在多个突变基因与环境共同作用下才可能导致动脉硬化性狭窄及缺血性脑卒中^[11]。另外,目前大家普遍认为动脉硬化性狭窄及缺血性脑卒中与高龄、吸烟、饮酒、高血压、高血脂、糖尿病等传统危险因素也密切相关。本研究结果只显示了吸烟、高HCY水平、低HDL是脑动脉狭窄的高危因素,其原因可能与研究对象是青年脑卒中有关。

本研究的样本量较小,对脑动脉狭窄的诊断依据是MRA而非金标准DSA,没有检测可能影响HCY水平的其他因素,所以存在一定的局限性。期待未来能进行多中心大样本的以DSA作为诊断标准的研究,深入了解HCY水平及MTHFR C677T基因多态性与缺血性青年脑卒中患者脑动脉狭窄之间的关系,进而得到更精确的结论。

[参考文献]

- [1]中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑血管病一级预防指南2015[J]. 中华神经科杂志, 2015,48(8):629-643.
- [2]Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, Incidence, and Mortality of Stroke in China[J]. Circulation, 2017,135(8):759-711.
- [3]Schalinske KL, Smazal AL. Homocysteine imbalance; a pathological metabolic marker[J]. Adv Nutr, 2012,3(6):755-762.
- [4]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.
- [5]陈路明,王若丹,帅杰. 血中同型半胱氨酸和亚甲基四氢叶酸还原酶C677T基因多态性与脑血管狭窄的关系[J]. 中国脑血管病杂志, 2013,10(3):119-124.
- [6]周志可,赵传胜. 老年脑梗死患者血管狭窄与同型半胱氨酸水平的关系[J]. 中国老年学杂志, 2018,38(15):3634-3636.
- [7]Gungor L, Polat M, Ozberk MB, et al. Which Ischemic Stroke Subtype Is Associated with Hyperhomocysteinemia[J]. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2018,27(7):1921-1929.
- [8]庞国勋,靳会欣,刘洪涛. 脑卒中患者MTHFR基因多态性与同型半胱氨酸水平的关系研究[J]. 解放军医药杂志, 2018,30(12):104-106.
- [9]Jeon SB, Kang DW, Kim JS, et al. Homocysteine, small-vessel disease, and atherosclerosis: An MRI study of 825 stroke patients[J]. Neurology, 2014,83(8):695-701.
- [10]胡中文. 脑动脉粥样硬化性狭窄与血清同型半胱氨酸水平和亚甲基四氢叶酸还原酶C677T基因多态性相关性研究[D]. 蚌埠医学院, 2015:1-49.
- [11]Casas JP. Meta-analysis of Genetic Studies in Ischemic Stroke: Thirty-two Genes Involving Approximately 18000 Cases and 58000 Controls[J]. Archives of Neurology, 2004,61(11):1652-1661.