

论著·临床研究      doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.34.009

5-脂氧合酶、同型半胱氨酸与颈动脉粥样硬化稳定性的关系研究\*

邢冬梅<sup>1</sup>, 杨兴隆<sup>2,3△</sup>, 李佩云<sup>1</sup>, 戚玲<sup>1</sup>, 李词<sup>1</sup>, 贾帆<sup>1</sup>

(1. 云南省第三人民医院神经内科, 昆明 650011; 2. 昆明医科大学第一附属医院老年神经内科, 昆明 650032; 3. 四川大学华西医院神经内科, 成都 610041)

**[摘要]** **目的** 研究血清 5-脂氧合酶(5-LO)、同型半胱氨酸(Hcy)与颈动脉粥样硬化(CAS)斑块稳定性的关系。**方法** 收集云南省第三人民医院经颈动脉超声诊断为 CAS 的患者共 176 名,并根据颈动脉超声结果分为稳定斑块组及易损斑块组;另收集同期该院体检中心体检并经由颈动脉超声排除 CAS 的健康志愿者 108 名为对照组;检测各组 5-LO、Hcy 的血清水平,并进行比较探讨两者与 CAS 斑块稳定性的关系;通过 Logistic 回归分析探讨 CAS 的危险因素并通过绘制 ROC 曲线探讨 5-LO、Hcy 预测颈动脉粥样硬化斑块稳定性的意义。**结果** 5-LO、Hcy 在易损斑块组均较稳定斑块组及对照组高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );稳定斑块组 Hcy 水平较对照组高( $P<0.05$ ),而 5-LO 水平与对照组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );Logistic 回归分析发现 5-LO、Hcy、糖尿病是 CAS 的危险因素( $P<0.05$ )。ROC 曲线提示以 232.89 pg/mL 水平为临界值,血清 5-LO 水平预测斑块稳定性的敏感性为 84.4%,特异度为 81.8%;以 12.53  $\mu\text{mol/L}$  为临界值,血清 Hcy 水平预测斑块稳定性的敏感性为 70.1%,特异度为 66.7%。**结论** 血清 5-LO 及 Hcy 是预测 CAS 斑块稳定性的危险因素;调节二者水平可能成为临床稳定 CAS 的潜在靶点。

**[关键词]** 5 脂氧合酶;同型半胱氨酸;动脉粥样硬化;颈动脉疾病  
**[中图分类号]** R743.3      **[文献标识码]** A      **[文章编号]** 1671-8348(2017)34-4783-04

Association study between serum level of 5-LO and Hcy and carotid atherosclerotic plaque stability\*

Xing Dongmei<sup>1</sup>, Yang Xinglong<sup>2,3△</sup>, Li Peiyun<sup>1</sup>, Qi Ling<sup>1</sup>, Li Ci<sup>1</sup>, Jia Fan<sup>1</sup>

(1. Department of Neurology, the Third People's Hospital of Yunan Province, Kunming, Yunnan 650011, China; 2. Department of Geriatric neurology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China; 3. Department of Neurology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the correlation between 5-LO, Hcy and the stability of carotid artery arteriosclerosis (CAS). **Methods** A total of 176 patients diagnosis as CAS were assigned as study group then subdivided into stable plaques SP (group) and instable plaques IP(group). 108 healthy volunteers were assigned as control group. The serum levels of 5-LO and Hcy were measured and the relationship between the two groups were analyzed. The risk factors of CAS were investigated by Logistic regression analysis and 5-LO and Hcy were used to predict the stability of carotid atherosclerotic plaque by drawing ROC curve. **Results** The levels of 5-LO and Hcy in the IP group were higher than those in the SP group and the control group( $P<0.05$ ). The level of Hcy in SP group was higher than that in the control group ( $P<0.05$ ), while there is no statistical significance between SP and control group in the level of serum 5-LO( $P>0.05$ ). Logistic regression analysis showed that 5-LO, Hcy and diabetes were the risk factors of CAS ( $P<0.05$ ). The ROC curve indicate that the optimal cut-off concentration of 5-LO was 232.89 pg/mL for discriminating the IP from SP, the sensibility and specificity were 84.4% and 81.8% respectively. And the optimal cut-off concentration of Hcy was 12.53  $\mu\text{mol/L}$  and the sensibility and specificity were 70.1% and 66.7% respectively. **Conclusion** Serum 5-LO and Hcy are risk factors for predicting the stability of CAS plaques; regulating both levels may be a potential target for clinically stable CAS.

**[Key words]** 5-LO; Hcy; arteriosclerosis; carotid artery diseases

颈动脉粥样硬化(carotid artery atherosclerosis,CAS)是以颈动脉增厚及局部粥样斑块形成为主要病理特征的一种病理状态。CAS 已经被认为是急性脑梗死的重要危险因素,CAS 形成的初期有着比较长时间的无症状状态;随着 CAS 发展,CAS 斑块破溃栓塞远端细小血管,或者局部血栓形成导致动脉狭窄、闭塞从而导致脑梗死的发生<sup>[1]</sup>。关于 CAS 发生发展的机制目前仍在探索之中,但公认的是由于各种危险因素的作用导致内皮损伤、低密度脂蛋白的沉积及一系列的炎症反应在 CAS 的发生发展中起到的重要的作用<sup>[2]</sup>。

5-脂氧合酶(5-lipoxygenase,5-LO)是调节白三烯(leukotriene)的关键酶,催化花生四烯酸转变为白三烯。后者与动脉粥样硬化有着密切的关系。研究也发现在 CAS 的斑块中,5-LO 与巨噬细胞源性的泡沫细胞共表达。另外发现,5-LO 基因多态性也与 CAS 相关。而同型半胱氨酸(Homocysteine,Hcy)是体内胱氨酸和甲硫氨酸相互作用的而产生的一种含巯基的氨基酸。Hcy 与氧化应激、线粒体功能障碍都有着密切的关系<sup>[3]</sup>。研究发现 Hcy 是 CAS 的危险因素,可能参与了 CAS 的发生、发展。因此,本研究旨在探讨 5-LO、Hcy 与 CAS 斑块稳

\* 基金项目:云南省第三人民医院/大理学院昆明直属医院院内课题(YJ201204)。 作者简介:邢冬梅(1979—),主治医师,在读硕士,主要从事脑血管病的研究。△ 通信作者,E-mail:yxldoc11@163.com。

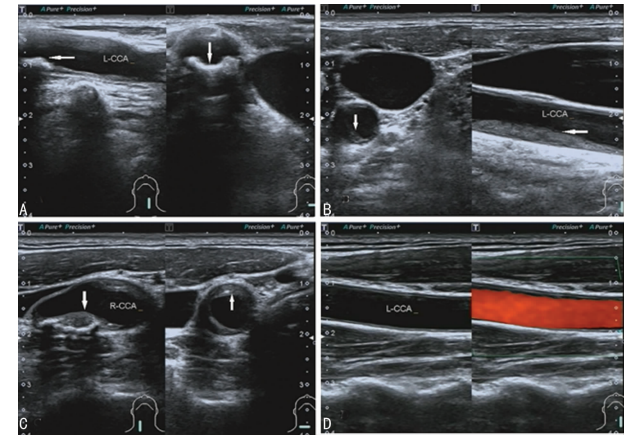
定性的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 1 月至 2015 年 12 月在云南省第三人民医院神经内科门诊及住院诊断为 CAS 的患者 176 例(试验组),其中男 98 例,女 78 例;根据颈动脉超声的结果分为稳定斑块组与易损斑块组;排除标准:(1)近半年内患急性脑梗死,短暂性脑缺血发作;(2)近半年内患脑出血接受或者未接受手术治疗;(3)半年内诊断为急性冠状动脉综合征;(4)半年内患外周动脉、肺动脉栓塞;(5)半年内诊断为中枢神经系统感染;(6)近 3 个月内正在接受他汀类等抗动脉粥样硬化治疗;(7)近 3 个月内接受维生素 B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub> 及叶酸的治疗;(8)近 3 个月接受阿司匹林或其他非甾体抗炎药治疗;(9)合并严重的心、肝、肺、肾疾病;(10)未签署知情同意书。另外收集在云南省第三人民医院体检中心检查的健康志愿者 108 例作对照组,经由颈动脉超声检查排除 CAS。

1.2 方法

1.2.1 颈动脉超声检查 试验组及对照组均接受颈动脉超声检查,由云南省第三人民医院超声科两位经验丰富的医师进行操作及确认。CAS 的判定采用统一的标准:颈动脉内膜中膜厚度(IMT)是指从管腔内膜交界面到内膜与外膜交界面的垂直距离;IMT<1.0 mm 视为正常,1.0~1.2 mm 则视为内中膜增厚;若局部突入管腔部分超过周围 IMT 50%,或局部 IMT≥1.2 mm 则视为 CAS 斑块。CAS 斑块的稳定性则依照 Mathiesen 等<sup>[4]</sup>建议的标准:稳定斑块为强回声(图 1A);易损斑块为低回声的软斑(图 1B)及有混杂回声的混合斑块(图 1C);正常颈动脉无异常回声(图 1D)。所采用的超声仪器为 TOSHIBA Aplio500 彩色多普勒超声检测仪,探头频率 8~12 MHz。



A:稳定斑块(白色箭头标记),斑块为强回声;B:软斑(白色箭头标记),斑块为低回声;C:混合斑块(白色箭头标记),斑块为混杂回声;D:正常颈动脉

图 1 颈动脉超声检查图

1.2.2 5-LO 及 Hcy 测定 采集试验组患者及对照组志愿者清晨空腹静脉血 2.5~3.0 mL,离心 10 min(3 000 r/min)统一保留上层血清于一 70 ℃ 冰箱。待研究入组完成,于云南省第

三人民医院检验中心统一由同一名实验员采用 ELISA 测定 5-LO 及采用循环酶法测定 Hcy 水平。所用试剂盒购于武汉博士德生物工程有限公司提供。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析。正态分布的计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用  $t$  检验;计数资料用率表示,比较采用四格表  $\chi^2$  检验;危险因素相关性分析采用 Logistic 回归分析;检验水准  $\alpha=0.05$ 。分别对 5-LO、Hcy 进行受试者工作特异曲线(ROC)分析,获得曲线下面积(AUC)等诊断效能参数,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

3 组在性别构成、年龄差异无统计学意义( $P>0.05$ )。无论是易损斑块组还是稳定斑块组在高血压、高血脂患者比例方面均明显高于对照组( $P<0.05$ )。吸烟比例在易损斑块组患者中比例最高( $P<0.05$ ),而稳定斑块组与对照组吸烟比例差异无统计学意义( $P>0.05$ )。而在易损斑块组高血脂、糖尿病患者明显多于稳定斑块组( $P<0.05$ ),两组之间高血压患者比例差异无统计学意义( $P>0.05$ )。易损斑块组 5-LO 水平高于稳定斑块组、对照组( $P<0.05$ ),而稳定斑块组与对照组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。易损斑块组 Hcy 水平高于稳定斑块组、对照组( $P<0.05$ ),稳定斑块组 Hcy 水平高于对照组( $P<0.05$ ),见表 1。

Logistic 回归分析发现血清 5-LO、Hcy、糖尿病为 CSA 患者斑块易损性的危险因素(表 2)。本研究中 5-LO、Hcy 的 AUC 分别为 0.894、0.706,表明 5-LO 及 Hcy 对预测斑块的稳定性具有一定价值(图 2)。根据 Youden 指数确定 5-LO 和 Hcy 的最佳临界值。当 5-LO 以 232.89 pg/mL 为临界值时,其预测斑块稳定性的敏感性 84.4%,特异度 81.8%;当 Hcy 以 12.53  $\mu\text{mol/L}$  为临界值时,其预测斑块稳定性的敏感性 70.1%,特异性 66.7%。

表 1 各组之间一般临床资料比较

| 项目                                         | 试验组( $n=176$ )                   |                               | 对照组( $n=108$ )     |
|--------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|--------------------|
|                                            | 易损斑块组( $n=78$ )                  | 稳定斑块组( $n=98$ )               |                    |
| 年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)                    | 59.30 $\pm$ 9.30                 | 58.40 $\pm$ 9.20              | 60.20 $\pm$ 10.30  |
| 5-LO( $\bar{x} \pm s$ ,pg/mL)              | 270.30 $\pm$ 34.70 <sup>ab</sup> | 184.20 $\pm$ 44.50            | 168.30 $\pm$ 35.70 |
| Hcy( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ ) | 14.17 $\pm$ 3.80 <sup>ab</sup>   | 11.07 $\pm$ 3.47 <sup>a</sup> | 8.23 $\pm$ 3.34    |
| 性别[n(%)]                                   |                                  |                               |                    |
| 男                                          | 49(62.8)                         | 60(61.2)                      | 68(62.9)           |
| 女                                          | 47(37.2)                         | 38(38.8)                      | 40(37.1)           |
| 高血脂[n(%)]                                  | 47(60.3) <sup>ab</sup>           | 43(43.9) <sup>a</sup>         | 30(27.8)           |
| 高血压[n(%)]                                  | 42(53.8) <sup>a</sup>            | 50(51.8) <sup>a</sup>         | 32(29.6)           |
| 糖尿病[n(%)]                                  | 30(38.5) <sup>ab</sup>           | 14(14.3) <sup>a</sup>         | 12(11.71)          |
| 吸烟[n(%)]                                   | 22(28.2) <sup>ab</sup>           | 20(20.4)                      | 21(19.4)           |

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与对照组比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与稳定斑块组比较

表 2 影响 CAS 患者斑块稳定性危险因素的 Logistic 回归分析

| 项目                       | 易损斑块组( $n=78$ )    | 稳定板块组( $n=98$ )    | OR    | 95%CI       | P     |
|--------------------------|--------------------|--------------------|-------|-------------|-------|
| 年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)  | 57.43 $\pm$ 9.7    | 58.33 $\pm$ 10.36  | 0.955 | 0.902~1.010 | 0.108 |
| 5-LO( $\bar{x} \pm s$ ,) | 270.30 $\pm$ 34.70 | 184.20 $\pm$ 44.50 | 1.036 | 1.024~1.048 | <0.01 |

续表2 影响CAS患者斑块稳定性危险因素 Logistic 回归分析

| 项目                                        | 易损板块组(n=78)     | 稳定板块组(n=98)      | OR    | 95%CI        | P     |
|-------------------------------------------|-----------------|------------------|-------|--------------|-------|
| Hcy( $\bar{x}\pm s$ , $\mu\text{mol/L}$ ) | 14.17 $\pm$ 3.8 | 11.07 $\pm$ 3.47 | 1.224 | 1.044~1.434  | 0.013 |
| 性别[n(%)]                                  | 49(62.8)        | 60(61.2)         | 0.633 | 0.241~1.664  | 0.354 |
| 高血压[n(%)]                                 | 42(53.8)        | 50(51.8)         | 1.129 | 0.435~2.935  | 0.803 |
| 糖尿病[n(%)]                                 | 25(32.1)        | 22(22.4)         | 3.451 | 1.170~10.180 | 0.025 |
| 吸烟[n(%)]                                  | 22(28.2)        | 20(20.4)         | 1.696 | 0.555~5.181  | 0.354 |

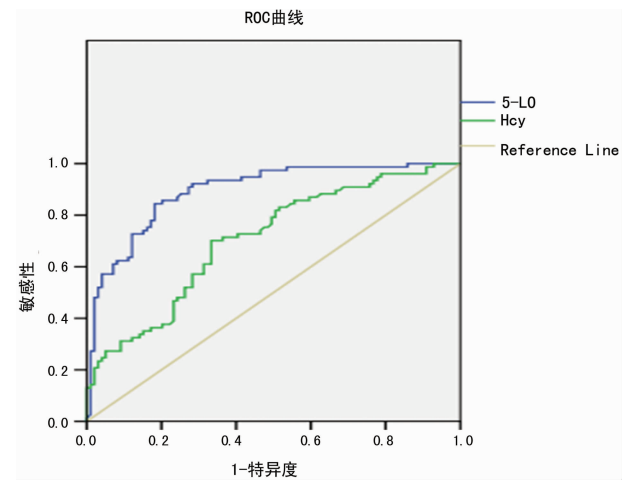


图2 5-LO和Hcy的ROC曲线

3 讨 论

CAS斑块的稳定性与脑梗死有着密切的联系。易损斑块具有较大的脂质核心及薄壁纤维帽,因此容易破裂,栓塞远端小血管及导致局部血栓的形成<sup>[5-6]</sup>。易损斑块除了与脑梗死有着密切的联系,研究也发现易损斑块是急性脑梗死患者发病3个月后认知功能障碍的独立危险因素<sup>[7]</sup>。而在CAS形成后并过渡到易损斑块存在较长一段时间的稳定期,即稳定斑块时期。因此,尽早地发现颈动脉斑块由稳定向易损的过渡,并研究介导这一过程的相关机制并进行适当的干预有着重要的意义。

本研究发现,不论在易损斑块组还是在稳定斑块组,高血压、高血脂、糖尿病、吸烟等危险因素的发生率均要高于对照组,且差异有统计学意义( $P<0.05$ )。这也和既往的研究提示高血压<sup>[8]</sup>、高血脂<sup>[9]</sup>、糖尿病<sup>[10]</sup>、吸烟<sup>[11]</sup>等危险因素与CSA 相关相吻合。

本研究发现血清5-LO水平在易损斑块组的水平较稳定斑块组及对照组升高( $P<0.05$ ),然而在稳定斑块组和对照组差异却无统计学意义( $P>0.05$ )。这可能与易损斑块纤维帽破裂,斑块的成分可以直接释放入血有关。Spanbrock等<sup>[12]</sup>采用RT-PCR和免疫组织化学在人粥样硬化的主动脉、颈动脉和冠状动脉中检测到5-LO及其途径成分。5-LO+巨噬细胞主要分布在纤维帽的“肩”部和动脉瘤周围的肉芽肿<sup>[13]</sup>。人颈动脉斑块和动物CAS模型均提示5-LO参与CAS的形成:在人CAS斑块内,炎症激活的巨噬细胞、肥大细胞、树突状细胞均大量表达5-LO;在单核细胞转化为组织细胞的过程中,5-LO表达上调;然而在非炎症时期,5-LO水平则无明显变化。在肥胖小鼠的脂肪细胞中,5-LO在5-LO激活蛋白辅助作用下,激活脂肪细胞核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B),促进单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protien-1, MCP-

1)、白细胞介素-6(interleukin, IL-6)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等炎症因子的释放增加。此外,在单核细胞中,5-LO能够通过细胞表面LTB1R和LTB2R作用,快速诱导促分裂原活化蛋白酶(MAPKs),ERK1/2和Jun氨基末端激酶(Jun N-terminal kinase, JNK)1/2、磷脂酰肌醇-3-激酶/丙氨酸氨基转移酶(phosphatidylinositol-3-kinase/alanine aminotransfe-rase, P13K/Akt)磷酸化。并在MAPK-活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)依赖机制下增加NF- $\kappa$ B DNA结合活性,参与炎症过程。而单核细胞聚集、黏附于血管内皮细胞,最终激活、衍化成泡沫细胞是CAS形成的早期事件和始动环节。进一步的研究还发现5-LO不仅影响斑块的发展<sup>[14]</sup>,而且还影响斑块的稳定,这可能与5-LO能够上调基质金属蛋白酶-9(MMP-9)有关<sup>[15-16]</sup>。活化的MMP-9可降解细胞外基质,有利于动脉粥样硬化的发生、发展并降低动脉粥样硬化斑块稳定性<sup>[17]</sup>。这也与本研究相吻合,Logistic回归分析发现5-LO是影响CAS斑块稳定的独立危险因素。

研究发现Hcy是缺血性脑卒中的独立危险因素<sup>[18-20]</sup>。而近期的研究也发现,Hcy与CAS的严重程度相关<sup>[21-22]</sup>。关于Hcy如何促进动脉粥样硬化的形成,学者们提出了一系列的机制<sup>[23-24]</sup>。而在众多的机制中,Hcy损伤血管内皮细胞、刺激血管平滑肌的迁移、促进血栓形成因子的激活、脂质的过氧化、单核细胞的激活在Hcy促进CAS的形成过程中起到了关键的作用。而这一系列机制的激活一方面与Hcy促进活性氧的产生有关;而另一方则是Hcy通过抑制转甲基化、抑制硝基化,以及蛋白的半胱氨酸化而诱导的。然而这些机制都需要进一步的证实。本研究发现易损板块组的Hcy水平高于稳定斑块及对照组,而稳定斑块组的Hcy水平高于对照组。Logistic回归分析发现Hcy是CAS稳定的预测因素之一。

除了5-LO及Hcy外,本研究发现,糖尿病也与CAS的稳定性相关。糖尿病被认为是CAS的重要危险因素之一,其的机制可能和高血糖能导致内皮损伤及血液的高凝有关。另外,糖尿病患者伴随的胰岛素抵抗也可能是促进CAS发生的机制之一<sup>[25-26]</sup>。研究发现糖尿病不仅和CAS相关,同时也可作为易损斑块的一个预测因素<sup>[27]</sup>。这也与本研究相吻合。

此外,笔者通过建立ROC曲线,发现5-LO、Hcy的AUC分别为0.894、0.706,表明5-LO及Hcy对预测斑块的稳定性具有一定价值。根据Youden指数确定5-LO的最佳临界值,当5-LO取值为232.89 pg/mL时,敏感性84.4%,特异度81.8%;当Hcy取值为12.53  $\mu\text{mol/L}$ 时,敏感性70.1%,特异度66.7%。

综上所述,本研究发现5-LO、Hcy与CAS斑块的稳定性相关,5-LO、Hcy对于预测斑块的稳定性有一定的价值。调节二者可能成为稳定斑块治疗的潜在靶点。

## 参考文献

- [1] Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(4 Suppl S): 15-22S.
- [2] Park TH. Evaluation of carotid plaque using ultrasound imaging[J]. *J Cardiovasc Ultrasound*, 2016, 24(2): 91-95.
- [3] Chen D, Wei X, Zou J, et al. Contra-directional expression of serum homocysteine and uric acid as important biomarkers of multiple system atrophy severity: a cross-sectional study[J]. *Front Cell Neurosci*, 2015(9): 247.
- [4] Mathiesen EB, Bnaa KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the tromsø study[J]. *Circulation*, 2001, 103(17): 2171-2175.
- [5] Stoll G, Bendzus M. Inflammation and atherosclerosis: novel insights into plaque formation and destabilization [J]. *Stroke*, 2006, 37(7): 1923-1932.
- [6] Harmon EY, Fronhofer V, Keller RS, et al. Antiinflammatory immune skewing is atheroprotective: ApoE-7-FcyRIIb-mice develop fibrous carotid plaques[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(6): e001232.
- [7] 何松彬, 唐维国, 郑笑娟, 等. 脑梗死患者颈动脉粥样硬化对认知功能障碍的相关性分析[J]. *心脑血管病防治*, 2011, 11(3): 203-205.
- [8] Liu A, Yu Z, Wang N, et al. Carotid atherosclerosis is associated with hypertension in a hospital-based retrospective cohort[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(11): 21932-21938.
- [9] 唐焱, 周宏, 罗光华, 等. 缺血性脑卒中患者 CAS 斑块超声、CT 血管造影及临床相关危险因素分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(4): 391-395.
- [10] Vouillarmet J, Helfre M, Maucourt-Boulch D, et al. Carotid atherosclerosis progression and cerebrovascular events in patients with diabetes [J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(4): 638-643.
- [11] 任永年. 吸烟与脑卒中人群颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(4): 113.
- [12] Spanbrock R, Grabner R, Lotzer T, et al. Expanding expression of 5-LO pathway within the arterial wall during human atherogenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2003, 100(3): 1238-1243.
- [13] Zhao L, Moos MP, Grabner R, et al. The 5-lipoxygenase pathway promotes pathogenesis of hyperlipidemia-dependent aortic aneurysm[J]. *Nat Med*, 2004, 10(9): 99-109.
- [14] Werz O, Steinhilber D. Therapeutic options for 5-lipoxygenase inhibitors [J]. *Pharmacol Ther*, 2006, 112: 701-718.
- [15] Cipollone F, Mezzetti A, Fazia ML, et al. Association between 5-lipoxygenase expression and plaque instability in humans[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(8): 1665-670.
- [16] Tu XK, Yang WZ, Shi SS, et al. 5-lipoxygenase inhibitor zileuton attenuates ischemic brain damage: involvement of matrix metalloproteinase [J]. *Neurol Res*, 2009, 31(8): 848-852.
- [17] 何宏涛, 杨秀平, 张志敏. MMP-9、TIMP-1 和 VEGF 与颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系研究[J]. *河北医药*, 2016, 38(4): 555-557.
- [18] Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2002, 288(16): 2015-2022.
- [19] Casas JP, Bautista LE, Smeeth L, et al. Homocysteine and stroke: evidence on a causal link from mendelian randomization[J]. *Lancet*, 2005, 365(9455): 224-232.
- [20] Zhang W, Sunk K, Chen J, et al. High plasma homocysteine levels contribute to the risk of stroke recurrence and all-cause mortality in a large prospective stroke population[J]. *Clin Sci(Lond)*, 2009, 118(3): 187-194.
- [21] Duschek N, Ghai S, Sejkic F, et al. Homocysteine improves risk stratification in patients undergoing endarterectomy for asymptomatic internal carotid artery stenosis [J]. *Stroke*, 2013, 44(8): 2311-2314.
- [22] Jeong SK, Seo JY, Cho YI. Homocysteine and internal carotid artery occlusion in ischemic stroke[J]. *J Atheroscl Thromb*, 2010, 17(9): 963-969.
- [23] Cook JW, Taylor LM, Orloff SL, et al. Homocysteine and arterial disease. Experimental mechanisms [J]. *Vascul Pharmacol*, 2002, 38(5): 293-300.
- [24] Splaver A, Lamas GA, Hennekens CH. Homocysteine and cardiovascular disease: biological mechanisms, observational epidemiology, and the need for randomized trials [J]. *Am Heart J*, 2004, 148(1): 34-40.
- [25] Ostling G, Hedblad B, Berglund G, et al. Increased echolucency of carotid plaques in patients with type 2 diabetes[J]. *Stroke*, 2007, 38(7): 2074-2078.
- [26] Henry RM, Kostense PJ, Dekker JM, et al. Carotid arterial remodeling: a maladaptive phenomenon in type 2 diabetes but not in impaired glucose metabolism: the Hoorn study [J]. *Stroke*, 2004, 35(3): 671-676.
- [27] Hedegaard SS, Hvas AM, Grove EL, et al. Optical platelet aggregation versus thromboxane metabolites in healthy individuals and patients with stable coronary artery disease after low-dose aspirin administration [J]. *Thromb Res*, 2009, 124(1): 96-100.

(收稿日期: 2017-08-12 修回日期: 2017-09-26)