

# 血同型半胱氨酸水平与颈动脉斑块的相关性研究

姚涛 王张锋 李丽 李雯 杨慧 陈翔华 朱颖 刘向欣 吴寿岭 赵性泉

**【摘要】** 目的 探讨血同型半胱氨酸(HCY)水平与颈动脉斑块的关系。方法 2010年6月至2011年6月在健康体检职工中随机分层抽取5852人作为观察对象,进行统一血液生化及颈动脉超声检查,5440人符合入选标准,最后有5377人纳入统计分析,并对颈动脉斑块的相关危险因素进行多因素logistic回归分析。结果 (1)5377(男性3215,女性2162)名观察对象平均年龄(55.18±11.78)岁。将观察对象按HCY水平的三分位数分成3组,第一分位数组(<11.00 μmol/L)1771人,第二分位数组(11.00~16.98 μmol/L)1814人,第三分位数组(≥16.98 μmol/L)1792人,有颈动脉斑块者2300例;(2)3组研究人群颈动脉斑块现患率分别为29.9%、43.3%和55.0%,组间比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );(3)影响颈动脉斑块的logistic回归分析:校正其他因素后第三分位数组HCY仍为颈动脉斑块的危险因素,OR=1.344(95%CI:1.134~1.594)。结论 高HCY与颈动脉斑块的现患率增加有关,是颈动脉斑块的危险因素。

**【关键词】** 同型半胱氨酸;颈动脉斑块;流行病学

**Relations between serum homocysteinemia and carotid artery plaques** YAO Tao<sup>1</sup>, WANG Zhang-feng<sup>2</sup>, LI Li<sup>3</sup>, LI Wen<sup>4</sup>, YANG Hui<sup>5</sup>, CHEN Shuo-hua<sup>5</sup>, ZHU Ying<sup>5</sup>, LIU Xiang-xin<sup>5</sup>, WU Shou-ling<sup>6</sup>, ZHAO Xing-quan<sup>7</sup>. 1 Department of Internal Medicine, 2 Department of Otorhinolary, Linxi Hospital, Kailuan Medical Group, Tangshan 063103, China; 3 Department of Internal Medicine, Tangshang Gongren Hospital; 4 Department of Ultrasonography, Kailuan Hospital; 5 Graduate School of Hebei United University; 6 Department of Cardiology, Kailuan Hospital of Hebei United University; 7 Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University

Corresponding author: WU Shou-ling, Email: drwusl@163.com

This work was supported by a grant from the Ministry of Science and Technology and Ministry of Health of the People's Republic of China (No. 2008BAI52B03).

**【Abstract】** **Objective** To explore the relation between homocysteinemia (HCY) and carotid artery plaque. **Methods** Subjects were derived from a cohort of Kailuan study, which was a community-based and cross-sectional. From June 2010 to June 2011, a total of 5852 subjects were selected from 101 510 working or retired employees at the Tangshan Kailuan Company in 2006–2007. Data was extracted from the results of health examination on the employees. Selecting process was carried out by those staff working on the clinical trials on stroke and from the research center of Tiantan Hospital, Capital Medical University. Subjects who were beyond 40 years of age but without histories as previous stroke, transient ischemic attack (TIA) or myocardial infarction were included and identified, to take part in the study through stratified random sampling. Finally, 5440 eligible subjects were enrolled and data from 5377 subjects were analyzed. All the information was obtained through unified questionnaire, blood tests and carotid artery ultrasonography. Multivariate logistic regression was used to analyze the factors related to carotid artery plaques. **Results** (1) The baseline results showed that the average age of the subjects ( $n=5377$ ) was 55.18±11.78 years old with 3215 as males. All the subjects were divided into three groups by tertiles of HCY, with 1771 subjects in the first quantile group (HCY<11.00 μmol/L), 1814 in the second quantile group (11.00–16.98 μmol/L) and 1792 in the third quantile group (≥16.98 μmol/L). 2300 subjects were identified as having carotid artery plaques. (2) The prevalence rates of carotid artery plaques in the three groups were 29.9%, 43.3% and 55.0% respectively. (3) After multivariable adjustment, the third quantile HCY was still

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.08.020

基金项目:缺血性卒中发病分层预警指标体系建立与预警模型开发研究(2008BAI52B03)

作者单位:063103 唐山,开滦医疗集团林西医院内科(姚涛),耳鼻喉科(王张锋);唐山工人医院内科(李丽);河北联合大学附属开滦医院超声科(李雯),研究生院(杨慧、陈翔华、朱颖、刘向欣),心内科(吴寿岭);首都医科大学附属天坛医院神经内科(赵性泉)

通信作者:吴寿岭, Email: drwusl@163.com

serving as a risk factor, affecting the formation of carotid artery plaques, with the *OR* values as 1.344 (95% *CI*: 1.134–1.594). **Conclusion** High HCY was related to the increased prevalence of carotid artery plaque and thus served as a risk factor for carotid artery plaque.

**【Key words】** Homocysteine; Carotid artery plaque; Epidemiology

血同型半胱氨酸(HCY)增高与动脉硬化性疾病(冠心病、脑卒中、糖尿病等)相关,高HCY(HHCY)血症可直接引起血管损伤,参与动脉粥样硬化的形成。病例对照研究发现HHCY是脑卒中及冠心病的独立危险因素<sup>[1-3]</sup>,Meta分析认为HHCY是动脉粥样硬化的独立危险因素<sup>[4]</sup>。目前有关HHCY与颈动脉斑块的相关性研究结果不尽相同,Sasaki等<sup>[5]</sup>认为HCY水平升高是颈动脉斑块形成的独立危险因素,而Linnebank等<sup>[6]</sup>的研究却认为HCY水平与颈动脉硬化无关。为探讨HCY水平是否与国人的颈动脉硬化有关,依据开滦研究(注册号:ChiCTR-TNC-1100 1489)资料,分析HCY水平与颈动脉斑块的关系。

### 资料与方法

1. 样本来源:2006年6月至2007年10月和2008年6月至2009年10月由开滦医院等11家医院对开滦集团在职及离退休职工分别进行两次健康体检。2009年12月由首都医科大学附属天坛医院卒中临床实验和研究中心人员,在上述健康体检职工中按2005年全国1%人口抽样调查所得的40岁以上全国人口性别和年龄的比例<sup>[7]</sup>,根据每2岁一个年龄段按比列分层随机抽取开滦集团职工作为观察人群,并于2010—2011年对观察人群进行第三次体检。

2. 入选标准及排除标准:入选标准:①性别不限;②种族不限;③年龄 $\geq 40$ 岁;④认知能力无缺陷,可以完成问卷;⑤同意参加本研究者。排除标准:①身体严重残疾不能接受检查;②既往有缺血性脑卒中(不包括腔隙性梗塞)、短暂性脑缺血发作、心肌梗死;③不同意参加本研究者。

3. 调查问卷:本研究调查员及体检医生均为固定人员且经过统一培训,问卷调查内容包括人口学资料及职业状况;行为习惯(睡眠、吸烟、饮酒、体育锻炼和膳食);疾病史与家族史等。按2002年中国人群吸烟状况调查标准,吸烟定义为现在吸烟每天至少吸1支烟,连续吸烟1年以上,或既往吸烟,现已戒烟者,但连续或累积吸烟达到100支及以上者为吸烟。饮酒定义为每日酒精摄入量超过25g(即白酒80ml;葡萄酒200ml;啤酒600ml),既往饮酒,现已戒酒为不饮酒<sup>[8]</sup>。体育锻炼定义为步行、慢跑、球

类运动等有氧运动每周 $\geq 3$ 次,每次 $\geq 30$ min<sup>[9]</sup>。

4. 人体测量:受试者脱鞋、帽,穿轻便单衣,采用经校正的RGZ-120型体质量秤测量身高(精确到1mm)和体质量(精确到0.1kg),计算BMI(kg/m<sup>2</sup>)。血压测量采用经校正的汞柱式血压计测量右侧肱动脉血压<sup>[9]</sup>。受试对象测量血压前30min内禁止吸烟或饮茶、咖啡,背靠静坐15min。收缩压(SBP)读数取柯氏音第1时相,舒张压读数取柯氏音第5时相。连续测量3次,每次测量间隔1~2min,取均值。

5. 生化指标检测:晨空腹抽取肘静脉血5ml,分离血清。实验室测定指标包括:血清中总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、空腹血糖(FBG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、尿酸(UA)、HCY等。HCY采用免疫比浊法测定,试剂盒由北京九强生物技术有限公司提供,严格按试剂说明书操作,随批质控。所有生化指标检测统一用日立7600自动生化分析仪,由同一组专业检验师操作。

6. 颈动脉超声检查:由资历5年以上且经统一培训的超声科医生采用PHILIPS公司HD-15彩色超声诊断仪(高频探头,频率5~12MHz)进行颈动脉彩超检查。调查对象取仰卧位,头偏向检查侧对侧,探头沿颈动脉走向,自下而上连续扫描,常规检查双侧颈总动脉、颈总动脉分叉处、颈内外动脉起始处,测量内中膜厚度(IMT),观察有无斑块并记录斑块的位置、大小和性质。一人操机,一人记录,两人核对后详细记录检查结果,并由不同超声科医师随机重查并重新判断IMT及斑块结果,重测信度为97%。颈动脉斑块定义为局部隆起突出于动脉管腔 $>0.5$ mm或超过环绕IMT值的50%或 $IMT > 1.5$ mm<sup>[10]</sup>。

7. 统计学分析:2006—2007年、2008—2009年体检数据均由各医院终端录入,通过网络上传至开滦医院计算机室,形成oracle数据库。2010—2011年数据资料由首都医科大学附属天坛医院卒中临床实验和研究中心人员双录入,并由开滦医院心血管实验室核实,建立EpiData数据库,采用SPSS 13.0统计软件处理。正态性计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较用 $t$ 检验或方差分析,两两比较采用LSD法。计数资料用百分数(%)表示,率的比较采用 $\chi^2$ 检验,用非条件logistic回归模型分析不同水平HCY对颈动脉斑块的影响,以 $P < 0.05$ 为差

异有统计学意义。

### 结 果

1. 一般情况:在参加 2006—2007 年度健康体检的 101 510 名职工中按抽样标准抽取 5852 人作为研究对象,完成第三次体检 5816 人,其中 376 人不符合入选标准被删除。在纳入研究的 5440 名观察对象中,16 名颈动脉彩超资料不完整、47 名 HCY 资料不完整而未纳入统计分析,最终入组 5377 名。其中男性 3215 名,女性 2162 名,平均年龄(55.18±11.78)岁(表 1)。颈动脉无斑块者为 3077 名,有斑块者 2300 (男性 1712,女性 588)名。研究人群按 HCY 水平的三分位数分成 3 组:第一分位数组(<11.00 μmol/L) 1771 名,占总人群的 33.0%;第二分位数组(11.00~16.98 μmol/L) 1814 名,占总人群的 33.7%;第三分位数组(≥16.98 μmol/L) 1792 名,占总人群的 33.3%。

2. 不同水平 HCY 人群的差异:第一、二、三分位数组研究人群颈动脉斑块现患率分别为 29.9%、43.3%、55.0%,组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。各组间年龄、BMI、SBP、TG、TC、HDL-C、UA、性别构成、吸烟、饮酒、体育锻炼、高脂血症病史比例各组差异有统计学意义( $P < 0.05$ );FBG、LDL-C、服降脂药比例各组间的差异无统计学意义(表 2)。

3. 影响颈动脉斑块的 logistic 回归分析:以颈动脉有无斑块为因变量,HCY 分组为自变量,采用非条件 logistic 回归比较不同 HCY 水平发生颈动脉斑块的风险,模型 1 为以第一分位数组为对照的 logistic 回归,结果显示第二、三分位数组 HCY 是颈动脉斑块的危险因素,OR 值分别为 1.791、2.872;模型 2 在模型 1 的基础上校正了年龄、性别后,第二、三分位数组 HCY 仍是颈动脉斑块的危险因素,OR 值依次为 1.176、1.371;模型 3 在模型 2 的基础上进一步校正 FBG、TG、TC、HDL-C、LDL-C、UA、BMI、SBP、吸烟、饮酒、体育锻炼、高脂血症史、服降脂药后,仅第三分位数组 HCY 是颈动脉斑块的危险因素,OR=1.344(表 3)。

### 讨 论

流行病学研究及 Meta 分析发现<sup>[1-3,11]</sup>,冠心病、脑卒中和外周血管病均与 HCY 水平升高有关。AHA/ASA 于 2011 年发布的最新版脑卒中一级预防指南中也将 HHCY 作为脑

卒中一级预防的危险因素<sup>[12]</sup>。国外基于人群的研究表明 HHCY 可能导致颈动脉 IMT 增加,并参与动脉斑块的形成<sup>[13-15]</sup>,而国内尚缺乏以社区人群为基础的大样本报道。

本研究发现,随着 HCY 水平的升高,颈动脉斑块的现患率增加。第一、二、三分位数组研究人群颈动脉斑块现患率分别为 29.9%、43.3%、55.0%,提示 HHCY 与颈动脉斑块的形成有关。Adachi 等<sup>[14]</sup>将 1111 例平均年龄为 63 岁(40~94 岁)日本居民按 HCY 四分位数分成 4 组,发现 HCY 最高水平(12.0~53.9 μmol/L)人群的颈动脉 IMT 为 0.71~0.72 mm,最低水平(4.2~8.4 μmol/L)人群的颈动脉 IMT 为 0.68~0.69 mm。Dietrich 等<sup>[15]</sup>对 2499 例非心血管病人群的研究也显示 HCY 第四分位组人群的颈动脉 IMT 明显高于其他 3 组。这些结果提示,HHCY 可引起颈动脉 IMT 增厚,导致颈动脉斑块形成。

高龄和男性是动脉硬化不可改变的危险因素。本研究中男性人群 HCY 水平平均值高于女性

表 1 5377 名体检者相关因素测量水平( $\bar{x} \pm s$ )

相关因素	总人群 (n=5377)	男性 (n=3215)	女性 (n=2162)	F/χ <sup>2</sup> 值	P 值
年龄(岁)	55.18±11.78	57.11±12.62	52.33±9.73	15.755	<0.001
FBG(mmol/L)	5.58±1.52	5.69±1.61	5.43±1.35	6.258	<0.001
TG(mmol/L)	1.67±1.41	1.73±1.47	1.59±1.30	3.576	<0.001
TC(mmol/L)	5.06±1.01	5.05±1.00	5.07±1.02	-0.754	0.451
HDL-C(mmol/L)	1.63±0.45	1.59±0.42	1.68±0.49	-6.921	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.63±0.77	2.64±0.78	2.62±0.75	0.915	0.360
UA(μmol/L)	289.44±89.81	313.35±92.52	253.59±72.00	26.274	<0.001
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.94±3.27	25.07±3.16	24.75±3.41	3.511	<0.001
SBP(mm Hg)	131.18±20.03	134.6±19.09	126.09±20.32	15.395	<0.001
HCY(μmol/L)	15.87±9.56	18.68±10.28	11.68±6.40	30.724	<0.001

注:SBP 为 3 次均值,1 mm Hg=0.133 kPa

表 2 5377 名体检者不同水平 HCY 组相关因素测量水平

相关因素	第一分位数组 (n=1771)	第二分位数组 (n=1814)	第三分位数组 (n=1792)	F/χ <sup>2</sup> 值	P 值
年龄(岁)	50.70±8.69	55.36±10.97	59.42±13.5	268.821	<0.001
FBG(mmol/L)	5.59±1.52	5.62±1.53	5.54±1.51	1.244	0.288
TG(mmol/L)	1.56±1.20	1.74±1.50	1.72±1.49	9.139	<0.001
TC(mmol/L)	5.00±0.95	5.11±1.01	5.07±1.05	6.04	0.002
HDL-C(mmol/L)	1.67±0.41	1.62±0.49	1.59±0.45	16.376	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.65±0.78	2.64±0.75	2.61±0.77	1.693	0.184
UA(μmol/L)	257.50±77.15	295.35±88.81	315.50±92.95	201.692	<0.001
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.78±3.17	25.10±3.27	24.94±3.34	4.443	0.012
SBP(mm Hg)	127.43±19.22	131.16±20.61	134.90±19.54	63.095	<0.001
颈动脉斑块	529(29.9)	785(43.3)	986(55.0)	230.486	<0.001
男性	631(35.6)	1123(61.9)	1461(81.5)	785.643	<0.001
吸烟	327(18.5)	593(32.7)	792(44.2)	272.682	<0.001
饮酒	355(20.0)	638(35.2)	781(43.6)	229.09	<0.001
体育锻炼	542(30.6)	640(35.3)	672(37.5)	19.526	<0.001
高脂血症史	208(11.7)	237(13.1)	162(9.0)	15.131	0.001
服降脂药	26(1.5)	30(1.7)	19(1.1)	2.412	0.299

注:计数资料中括号外数据为例数,括号内数据为百分数(%),其他为 $\bar{x} \pm s$

表3 影响颈动脉斑块的多因素 logistic 回归分析

危险因素	$\beta$	$s_e$	Wald $\chi^2$ 值	P值	OR值	95%CI
模型1 第二分位数组	0.583	0.070	68.747	<0.001	1.791	1.561 ~ 2.056
第三分位数组	1.055	0.070	224.862	<0.001	2.872	2.502 ~ 3.297
模型2 第二分位数组	0.162	0.079	4.192	0.041	1.176	1.007 ~ 1.373
第三分位数组	0.316	0.083	14.426	<0.001	1.371	1.165 ~ 1.614
性别	-0.480	0.070	46.676	<0.001	0.619	0.539 ~ 0.710
年龄分组	1.866	0.071	693.459	<0.001	6.462	5.624 ~ 7.425
模型3 第三分位数组	0.269	0.087	11.584	0.001	1.344	1.134 ~ 1.594
FBG $\geq$ 6.1mmol/L	0.479	0.084	32.561	<0.001	1.615	1.370 ~ 1.904
TC $\geq$ 5.7 mmol/L	0.415	0.086	23.424	<0.001	1.514	1.280 ~ 1.791
LDL-C $>$ 3.3mmol/L	0.238	0.096	6.084	0.014	1.268	1.050 ~ 1.532
年龄分组	1.705	0.079	461.725	<0.001	5.499	4.707 ~ 6.425
性别	-0.418	0.094	19.847	<0.001	0.659	0.548 ~ 0.791
吸烟	0.198	0.085	5.446	0.020	1.219	1.032 ~ 1.440
SBP $\geq$ 140 mm Hg	0.818	0.070	138.350	<0.001	2.265	1.977 ~ 2.596

注:年龄:男性 $>$ 55岁,女性 $>$ 65岁;SBP $\geq$ 140 mm Hg;FBG $\geq$ 6.1 mmol/L;TC $\geq$ 5.7 mmol/L;LDL-C $>$ 3.3 mmol/L;HDL-C $<$ 1.0 mmol/L;BMI $\geq$ 28 kg/m<sup>2</sup>;TG $>$ 1.87 mmol/L;UA $>$ 420(男性), $>$ 340(女性) $\mu$ mol/L 赋值为1;年龄:男性 $\leq$ 55岁,女性 $\leq$ 65岁;SBP $<$ 140 mm Hg;FBG $<$ 6.1 mmol/L;TC $<$ 5.7 mmol/L;LDL-C $\leq$ 3.3 mmol/L;HDL-C $\geq$ 1.0 mmol/L;BMI $<$ 28 kg/m<sup>2</sup>;TG $\leq$ 1.87 mmol/L;UA $\leq$ 420(男性), $\leq$ 340(女性) $\mu$ mol/L 赋值为0<sup>[9]</sup>

(18.68  $\mu$ mol/L 与 11.68  $\mu$ mol/L),其颈动脉斑块现患率也高于女性(53.3%与 27.2%, $\chi^2=358.466$ , $P<$ 0.001),回归分析也证实女性是颈动脉斑块的保护性因素。Iemolo等<sup>[16]</sup>研究也发现男性颈动脉斑块面积大于同龄女性,另外第一、二、三分位数组研究人群的平均年龄分别为50.7、55.36、59.42岁,回归分析中年龄进入方程,55岁以上的男性(或65岁以上的女性)人群发生颈动脉斑块的风险是小于该年龄段人群的6.462倍。Pastorius等<sup>[17]</sup>研究发现增龄与颈动脉IMT增厚相关,年龄每增加10岁,颈动脉斑块发生的风险会增加1.42倍。尽管高龄和男性是颈动脉斑块的危险因素,但校正这些因素后,第二、三分位数组HCY仍能进入方程,其OR值分别为1.176、1.371,进一步证实HHCY是颈动脉斑块的危险因素。

虽然本研究发现HHCY是颈动脉斑块的危险因素,但在观察人群中随着HCY水平的增加,动脉粥样硬化的其他危险因素呈现出聚集现象,而具有保护作用的HDL-C则呈逐渐下降趋势。Pitoulis等<sup>[18]</sup>发现,高SBP、空腹血糖受损、血脂异常均是颈动脉斑块的危险因素,吸烟与颈动脉IMT增厚相关。但本研究校正上述危险因素后,第三分位数组HCY最后仍进入方程,其引起颈动脉斑块风险是第一分位数组的1.344倍。提示HHCY是独立于高血压、高胆固醇血症、高血糖、吸烟的致动脉粥样硬化的危险因素。

本研究存在局限性。研究样本量的估算是以脑血管事件为观察终点并非颈动脉斑块发生情况,因而样本量的估计可能存在偏差。但由于样本量大,仍可反映HHCY对颈动脉斑块的影响,并对动脉粥样

样硬化的防治有一定意义。

参 考 文 献

- [1] Sun Y, Chien KL, Hsu HC, et al. Use of serum homocysteine to predict stroke, coronary heart disease and death in ethnic Chinese. 12-year prospective cohort study. *Circ J*, 2009, 73: 1423-1430.
- [2] Vianna AC, Mocelin AJ, Matsuo T, et al. Uremic hyperhomocysteinemia: a randomized trial of folate treatment for the prevention of cardiovascular events. *Hemodial Int*, 2007, 11: 210-216.
- [3] Refsum H, Nurk E, Smith AD, et al. The hordaland homocysteine study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease. *J Nutr*, 2006, 136: S1731-1740.
- [4] Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA*, 1995, 274: 1049-1057.
- [5] Sasaki T, Watanabe M, Nagai Y, et al. Association of plasma HCY concentration with atherosclerotic carotid plaques and lacunar infarction. *Stroke*, 2002, 33: 1493-1496.
- [6] Linnebank M, Moskau S, Farnand S, et al. Homocysteine and carotid intima-media thickness in a german population lack of clinical relevance. *Stroke*, 2006, 37: 2840-2842.
- [7] Population and Employment Statistics Department and National Statistics Bureau. China population statistical yearbook. Beijing: China Statistical Publishing House, 2006: 74-76. (in Chinese) 国家统计局人口和就业统计司. 中国人口统计年鉴(2006). 北京: 中国统计出版社, 2006: 74-76.
- [8] Chinese Society of Cardiology, Editors Committee of Chinese Cardiovascular Magazine. 2011 Chinese guidelines for the management of cardiology. *Chin J Cardiol*, 2011, 39: 3-22. (in Chinese) 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管杂志编辑委员会. 中国心血管病预防指南(2011). *中华心血管病杂志*, 2011, 39: 3-22.
- [9] Writing Group of 2010 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension. 2010 Chinese guidelines for the management of hypertension. *Chin J Hypertens*, 2011, 19: 701-743. (in Chinese) 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2010). *中华高血压杂志*, 2011, 19: 701-743.
- [10] Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). *Cerebrovasc Dis*, 2007, 23: 75-80.
- [11] Khandanpour N, Loke YK, Meyer FJ, et al. Homocysteine and peripheral arterial disease: systematic review and meta analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2009, 8: 316-322.
- [12] Larry B, Goldstein, Cheryl D, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association American Stroke Association. *Stroke*, 2011, 42: 517-584.
- [13] Kelemen LE, Anand SS, Hegele RA, et al. Associations of plasma homocysteine and the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism with carotid intima-media thickness among South Asian, Chinese and European Canadians. *Atherosclerosis*, 2004, 176: 361-370.
- [14] Adachi H, Hirai Y, Fujiura Y, et al. Plasma homocysteine levels and atherosclerosis in Japan epidemiological study by use of carotid ultrasonography. *Stroke*, 2002, 33: 2177-2181.
- [15] Dietrich M, Jacques PF, Polak JF, et al. Segment-specific association between plasma homocysteine level and carotid artery intima-media thickness in the Framingham Offspring Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2010, 20: 155-161.
- [16] Iemolo F, Martiniuk A, Steinman DA, et al. Sex differences in carotid plaque and stenosis. *Stroke*, 2004, 35: 477-481.
- [17] Pastorius CA, Medina-Lezama J, Corrales-Medina F, et al. Normative values and correlates of carotid artery intima-media thickness and carotid atherosclerosis in Andean-Hispanics: The PREVENCI ON Study. *Atherosclerosis*, 2010, 211: 499-505.
- [18] Pitoulis GA, Tachtsi MD, Tsiaousis PZ, et al. Hyperhomocysteinemia and hypercoagulable state in carotid plaque evolution. Novel risk factors or coincidental risk predictors? *Int Angiol*, 2007, 26: 270-278.

(收稿日期: 2012-02-07)  
(本文编辑: 张林东)