

颈动脉内中膜厚度及血同型半胱氨酸水平与脑白质变性严重程度的关联性分析

孔令通, 杨灿洪, 陈家谰, 吕田明

基金项目: 广东省自然科学基金项目(编号:2021A1515010006,2020A1515110506)

作者单位: 510630 广州,南方医科大学第三附属医院神经内科

作者简介: 孔令通,在读硕士研究生,研究方向:脑白质变性的临床研究。E-mail:838252685@qq.com

通信作者: 杨灿洪,医学博士,主治医师,研究方向:中枢淋巴循环相关疾病的临床研究。E-mail:916487904@qq.com

[摘要] **目的** 分析颈动脉内中膜厚度(cIMT)、血同型半胱氨酸(Hcy)水平与脑白质变性(WML)严重程度的关联性。**方法** 回顾性收集 2019 年 1 月至 2021 年 3 月南方医科大学第三附属医院神经内科收治的 WML 患者 427 例,均经头颅 MRI 确诊。通过医院病历系统收集患者的临床资料,根据 Fazekas 量表评分将其分为 WML 轻度组(1 分,258 例)和 WML 中重度组(≥ 2 分,169 例)。比较两组的临床资料,应用二分类 logistic 回归分析中重度 WML 的独立危险因素,应用 ROC 曲线分析 cIMT、Hcy 对 WML 严重程度的评估价值。**结果** 与 WML 轻度组比较,WML 中重度组年龄更大,男性占比更高,高血压、糖尿病、冠心病患病率更高,总胆固醇、甘油三酯、极低密度脂蛋白(VLDL)水平更低,而 Hcy 水平更高,cIMT 更厚,差异有统计学意义($P < 0.05$)。二分类 logistic 回归分析结果显示,较大的年龄、合并高血压、合并糖尿病、更高水平的 Hcy 和右侧 cIMT 是中重度 WML 的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,Hcy 水平和右侧 cIMT 均具有评估 WML 严重程度的价值($P < 0.05$);且联合二者的评估效能更优,灵敏度为 69.23%,特异度为 77.52%。**结论** Hcy 和右侧 cIMT 是中重度 WML 的独立危险因素,二者联合可有效评估 WML 的严重程度。

[关键词] 颈动脉内中膜厚度; 同型半胱氨酸; 脑白质变性; 关联性

[中图分类号] R 742 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)03-0223-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.03.08

Analysis of the correlation of carotid intima-media thickness and blood homocysteine level with the severity of white matter lesions KONG Ling-tong, YANG Can-hong, CHEN Jia-yi, et al. Department of Neurology, the Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510630, China

[Abstract] **Objective** To analyse the correlation of carotid intima-media thickness(cIMT) and blood homocysteine(Hcy) level with the severity of white matter lesions(WML). **Methods** Four hundred and twenty-seven WML patients admitted to Department of Neurology, the Third Affiliated Hospital of Southern Medical University from January 2019 to March 2021 were retrospectively collected, and all of them were diagnosed by cranial MRI. The clinical data of the patients were collected through the hospital medical record system, and the patients were divided into mild WML group(1 point, 258 cases) and moderate-severe WML group(≥ 2 points, 169 cases) according to the Fazekas scale score. The clinical data were compared between the two groups, and the independent risk factors of moderate-severe WML were analyzed by using binary logistic regression, and the value of cIMT and Hcy in evaluating the severity of WML was analyzed by using receiver operator characteristic(ROC) curve. **Results** Compared with the mild WML group, the moderate-severe WML group was older, with a higher proportion of male, higher prevalence rates of hypertension, diabetes and coronary heart disease, lower levels of total cholesterol, triglyceride and very low density lipoprotein(VLDL), higher level of Hcy and thicker cIMT, and the differences were statistically significant($P < 0.05$). The results of binary logistic regression analysis showed that older age, complicated hypertension, complicated diabetes, higher levels of Hcy and right-sided cIMT were the independent risk factors for moderate-severe WML($P < 0.05$). The results of ROC curve

analysis showed that both Hcy level and right-sided cIMT had value in assessing the severity of WML ($P < 0.05$); and the combination of the two indicators was more effective, with a sensitivity of 69.23% and a specificity of 77.52%.

Conclusion Hcy and right-sided cIMT are the independent risk factors for moderate-severe WML, and the combination of the two indicators can effectively assess the severity of WML.

[**Key words**] Carotid intima-media thickness(cIMT); Homocysteine(Hcy); White matter lesions(WML); Correlation

脑白质变性(white matter lesions, WML)是脑小血管病影像学特征之一,反映了脑微血管内皮功能障碍,包括血-脑屏障功能障碍、血管舒张功能受损、血管硬化、髓鞘损伤等,是脑卒中、血管性痴呆的常见原因^[1]。颈动脉内中膜厚度(carotid intima-media thickness, cIMT)是亚临床动脉粥样硬化的标志,可预测心血管疾病的风险^[2]。血同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平的升高与血管损伤相关^[3],是脑卒中、脑小血管病及相关认知功能障碍的潜在危险因素^[4]。cIMT与Hcy在脑血管疾病的发病机制中作用不同,二者可能存在互相补充的作用。目前,关于cIMT与WML的相关性文献报道不多,主要针对cIMT与WML的相关性进行探讨^[5-9],但cIMT对WML的预测价值尚不明确,cIMT与Hcy联合能否提高对WML的预测价值仍鲜见报道。鉴此,本研究对此进行探讨,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集2019年1月至2021年3月南方医科大学第三附属医院神经内科收治的WML患者427例。纳入标准:(1)年龄 ≥ 40 岁;(2)经头颅MRI检查确诊WML;(3)临床病历资料完整,包括住院期间的血脂、尿酸、Hcy、颈部血管彩超等检查结果。排除标准:(1)合并非血管源性的白质病变(包括多发性硬化、脑白质营养不良等)、恶性肿瘤、痴呆、精神疾病。

1.2 资料收集 通过医院电子病历系统收集研究对象的性别、年龄、病史等一般临床资料,以及住院期间完整的血脂、尿酸、Hcy、颈部血管彩超、头颅MRI等检查结果资料。高血压诊断标准参照《中国高血压防治指南(2018年修订版)》^[10],糖尿病诊断标准参照《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[11]。血脂、尿酸、Hcy等血液学指标采用贝克曼ANL AU5800全自动化生化分析仪进行检测。应用美国GE LOGIQ E9超声诊断仪进行颈部血管彩超检查,记录cIMT。应用飞利浦(Philips Medical Systems Greater China)1.5T或3.0T高场强全身MRI扫描仪进行头

颅MRI检查,标准头线圈,包括T1加权像(TR/TE:2 045/20 ms)、T2加权像(TR/TE:4 000/107 ms)和FLAIR序列(TR/TE:9 000/120 ms,反转时间:2 500 ms),常规横断面扫描。

1.3 Fazekas量表评分和分组方法 由两位临床经验丰富的神经科医师采用双盲法进行Fazekas量表评分^[12],有异议者由第3位神经科医师再次评估后决定。脑室旁白质病变评分:(1)1分,帽状或者铅笔样薄层病变;(2)2分,病变呈光滑的晕圈;(3)3分,不规则的脑室旁高信号,延伸到深部白质。深部白质病变评分:(1)1分,点状病变;(2)2分,病变开始融合;(3)3分,病变大面积融合。取两部分评分中的最高分,以1分为WML轻度组(258例), ≥ 2 分为WML中重度组(169例)。

1.4 统计学方法 应用SPSS25.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(下四分位数,上四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例数(百分率)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用二分类logistic回归分析中重度WML的独立危险因素。采用ROC曲线分析相关指标评估WML严重程度的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 WML轻度组与WML中重度组的临床资料比较 本研究纳入的427例WML患者中,WML轻度组258例,WML中重度组169例。与WML轻度组比较,WML中重度组年龄更大,男性占比更高,高血压、糖尿病、冠心病患病率更高,总胆固醇、甘油三酯、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)水平更低,而Hcy水平更高,cIMT更厚,差异有统计学意义($P < 0.05$)。但两组尿酸、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL),以及吸烟史、饮酒史情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表 1 WML 轻度组与 WML 中重度组的临床资料比较[$(\bar{x} \pm s)$, $M(P_{25}, P_{75})$, $n(\%)$]

组 别	例数	性别		年龄 (岁)	合并 高血压	合并 糖尿病	合并 冠心病	吸烟史	饮酒史	尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)
		男	女							
WML 轻度组	258	169(65.50)	89(34.50)	58.62 $\pm$ 9.51	81(31.40)	26(10.08)	11(4.26)	72(27.91)	27(10.47)	348.81 $\pm$ 83.97
WML 中重度组	169	137(81.07)	32(18.93)	69.24 $\pm$ 11.28	104(61.54)	43(25.44)	21(12.43)	51(30.18)	15(8.88)	357.90 $\pm$ 90.21
$t/\chi^2/Z$	—	12.176		8.991	37.785	17.797	9.814	0.257	0.291	1.062
P	—	0.000		0.000	0.000	0.000	0.002	0.612	0.590	0.289

组 别	例数	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三脂 (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	VLDL (mmol/L)	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	cIMT(mm)	
								左侧	右侧
WML 轻度组	258	4.62 $\pm$ 1.06	1.38 (1.02, 1.96)	1.21 (1.03, 1.42)	2.58 $\pm$ 0.94	0.63 (0.46, 0.90)	12.47 (10.00, 12.55)	1.00 (0.80, 1.10)	1.00 (0.80, 1.10)
WML 中重度组	169	4.34 $\pm$ 1.09	1.18 (0.91, 1.67)	1.20 (1.04, 1.44)	2.46 $\pm$ 0.91	0.54 (0.41, 0.76)	14.70 (11.55, 16.20)	1.10 (1.00, 1.20)	1.10 (1.00, 1.20)
$t/\chi^2/Z$	—	2.579	2.976	0.460	1.377	2.805	6.849	6.489	6.897
P	—	0.010	0.003	0.963	0.169	0.005	0.000	0.005	0.000

2.2 中重度 WML 的危险因素分析结果 采用二分类 logistic 回归进行分析,将表 1 中 $P<0.100$ 的指标纳作自变量,以 WML 严重程度为因变量(轻度 = 0, 中重度 = 1)。结果显示,较大的年龄、合并高血压、合并糖尿病、更高水平的 Hcy 和右侧 cIMT 是中重度 WML 的独立危险因素($P<0.05$)。见表 2。进一步将右侧 cIMT、Hcy 以四分位数分为四个等级,并以此进行二分类 logistic 回归分析,调整混杂因素后结果显示,cIMT >1.10 mm 者发生中重度 WML 的风险是 cIMT <0.90 mm 者的 3.167 倍;Hcy >15.35 $\mu\text{mol/L}$ 者发生中重度 WML 的风险是 Hcy <10.49 $\mu\text{mol/L}$ 者的 8.609 倍。见表 3。

表 2 二分类 logistic 回归分析中重度 WML 的危险因素结果

变 量	Wald	OR(95% CI)	P
年龄	50.577	1.091(1.065 ~ 1.118)	0.000
高血压	16.099	2.695(1.661 ~ 4.375)	0.000
糖尿病	9.322	2.677(1.423 ~ 5.035)	0.002
Hcy	12.700	1.071(1.031 ~ 1.112)	0.000
右侧 cIMT	7.729	5.768(1.677 ~ 19.840)	0.005

表 3 不同等级 cIMT、Hcy 对中重度 WML 发生的影响分析结果

变 量	Wald	OR(95% CI)	P
右侧 cIMT(mm)			
Q1: ≤ 0.90	—	—	1.000
Q2: $>0.90, \leq 1.00$	1.978	1.601(0.831 ~ 3.084)	0.160
Q3: $>1.00, \leq 1.10$	1.499	1.527(0.775 ~ 3.009)	0.221
Q4: >1.10	11.207	3.167(1.613 ~ 6.219)	0.001
Hcy($\mu\text{mol/L}$)			
Q1: ≤ 10.49	—	—	1.000
Q2: $>10.49, \leq 12.55$	1.293	0.664(0.328 ~ 1.345)	0.255
Q3: $>12.55, \leq 15.35$	5.231	2.466(1.138 ~ 5.345)	0.022
Q4: >15.35	32.829	8.609(4.122 ~ 17.980)	0.000

2.3 右侧 cIMT、Hcy 评估 WML 严重程度的效能分析结果 ROC 曲线分析结果显示,右侧 cIMT、Hcy 均具有评估 WML 严重程度的价值($P<0.05$),其截断值分别为 1.05 mm 和 13.10 $\mu\text{mol/L}$ 。联合二者可提高评估 WML 严重程度的效能,灵敏度为 69.23%,特异度为 77.52%。见表 4,图 1。

表 4 Hcy 和右侧 cIMT 评估 WML 严重程度的 ROC 曲线分析结果

指 标	最佳 截断点	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC(95% CI)	P
右侧 cIMT	1.05	59.76	69.77	0.695(0.644 ~ 0.746)	0.000
Hcy	13.10	65.09	80.62	0.696(0.642 ~ 0.749)	0.000
右侧 cIMT + Hcy	—	69.23	77.52	0.781(0.735 ~ 0.827)	0.000

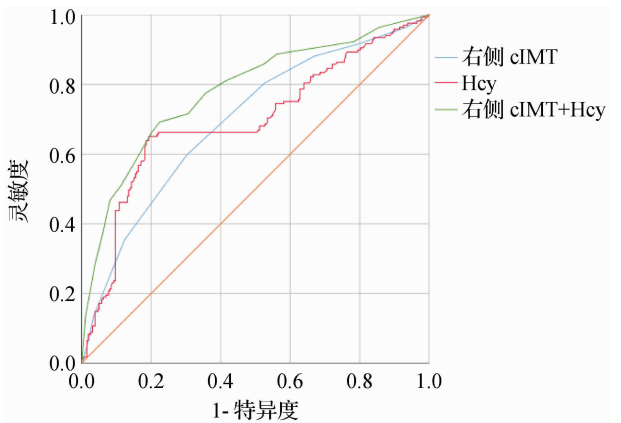


图 1 右侧 cIMT、Hcy 评估 WML 严重程度的 ROC 曲线图

3 讨论

3.1 WML 又称白质疏松症或白质高信号,是一种影像学描述,为脑小血管病的影像学表现之一,专门指血管源性的 WML,需与多发性硬化及其他脑病等区

别开来。虽然 WML 的发病机制仍未完全清楚,但主要观点认为其与脑小血管系统有关^[13]。既往研究认为 WML 与年龄、高血压、糖尿病、血脂异常和吸烟等因素有关^[14]。本研究结果显示,中重度 WML 与年龄、性别、高血压、糖尿病、冠心病、总胆固醇、甘油三酯、VLDL、Hcy 及双侧 cIMT 等因素有关;进一步的 logistic 回归分析结果显示,较大的年龄、合并高血压、合并糖尿病以及较高水平的 Hcy、右侧 cIMT 等是中重度 WML 的独立危险因素。因此,积极防治高血压、控制血糖、降脂、降 Hcy 等措施可降低 WML 的发生风险,延缓疾病的进展。

3.2 既往研究发现 cIMT 与 WML 体积有关^[2]。在 60 岁以上的非痴呆老年患者中,cIMT 的增加与脑室周围 WML 的严重程度显著相关,但与皮质下白质病变的严重程度无显著关联^[15]。在一项针对阿尔茨海默病和血管性痴呆患者的研究中,增厚的 cIMT 可增加颞叶的表现扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)及 WML 体积,从而表现出更差的记忆力^[16]。这些研究都证实了 cIMT 与 WML 严重程度呈正相关。cIMT 增厚可能导致颅内动脉小血管疾病或大动脉壁的变化,使脑微循环改变并产生弥漫性低灌注和慢性脑缺氧,进而导致神经退行性变化。此外,研究发现左右两侧 cIMT 存在差异,未经治疗的高血压患者中,左侧 cIMT 比右侧 cIMT 更厚^[17],这是由于左侧颈总动脉由主动脉弓分出,血流动力学的影响占主导地位所致。本课题组的前期研究发现,在年龄 ≥ 50 岁的 WML 患者中,其左侧颈部血流速度比右侧更快^[18]。此外,还有研究发现右侧 cIMT 可独立预测心血管事件的发生^[19],这与本研究结果相似。

3.3 有研究表明,Hcy 水平与脑白质病变相关^[20],较高的 Hcy 水平与阿尔茨海默病等认知障碍疾病显著相关^[21-22]。Hcy 对 endothelial 细胞有毒性作用,高水平的 Hcy 可导致血管损伤^[23]。Hcy 已被证明可导致内皮细胞损伤和内皮一氧化氮释放的功能异常,引起内皮细胞介导的血管舒张功能受损^[24-25]。Hcy 还可产生直接毒性作用和促凋亡作用,引起神经脱髓鞘和神经原纤维缠结^[26-27],上述损害均可导致 WML。有研究发现,当 Hcy $\geq 15 \mu\text{mol/L}$ 时,可预测脑卒中的发生,并与认知水平下降有关^[28-29]。本研究也发现,WML 中重度组的 Hcy 水平显著高于 WML 轻度组,且 Hcy $> 15.35 \mu\text{mol/L}$ 者罹患中重度 WML 的风险是 Hcy $< 10.49 \mu\text{mol/L}$ 者的 8.609 倍,这与既往研究结果相似,提示降低 Hcy 有助于减少 WML 的发生,延缓疾病的进展。

3.4 本研究将右侧 cIMT 与 Hcy 联合绘制 ROC 曲线,所得曲线下面积和灵敏度均高于单纯右侧 cIMT 或 Hcy,提示二者联合有利于提高其评估 WML 严重程度的效能,且二者在临床上容易获得,为评估和预测 WML 的严重程度提供了良好的指标。但本研究也存在以下不足:(1)本研究为回顾性研究,需要进一步动态地研究 WML 严重程度变化与右侧 cIMT、Hcy 水平变化的关系。(2)研究对象为单中心病房的 WML 患者,伴有多种危险因素,结果不能代表一般人群中 WML 的情况,未来需扩大样本量,纳入更多种人群进行研究。(3)本研究采用 Fazekas 量表评分对 WML 严重程度进行分级,虽简单易行,但不同观察者可能存在差异,未来可考虑使用影像测量软件或人工智能等方法计算 WML 的体积,更精确地分析其与 cIMT、Hcy 水平之间的联系。

综上所述,cIMT、Hcy 是中重度 WML 的独立危险因素,联合右侧 cIMT 和 Hcy 能提高对 WML 严重程度的评估效能,二者均是临床中容易获取的指标,在临床中有较好的应用价值。

参考文献

- [1] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications[J]. Lancet Neurol, 2019,18(7):684-696.
- [2] Della-Morte D, Dong C, Markert MS, et al. Carotid intima-media thickness is associated with white matter hyperintensities: the Northern Manhattan Study[J]. Stroke, 2018,49(2):304-311.
- [3] Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease[J]. N Engl J Med, 1991,324(17):1149-1155.
- [4] Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, et al. Increased total homocysteine levels predict the risk of incident dementia independent of cerebral small-vessel diseases and vascular risk factors[J]. J Alzheimers Dis, 2016,49(2):503-513.
- [5] 罗玉顺,刘少河,韩红燕,等. 脑白质疏松症与颈动脉粥样硬化斑块形成的相关性研究[J]. 滨州医学院学报,2003,26(4):256-257.
- [6] 高国栋,莫建伟. 脑白质疏松症与颈动脉粥样硬化斑块的关系[J]. 实用医学杂志,2006,22(17):2030-2031.
- [7] 李育英,何德深,张岐平,等. 脑白质疏松症患者血糖、血脂、颈动脉内膜中层厚度及颅内血管搏动指数值观察[J]. 内科,2011,6(5):438-439.
- [8] 张会超,权力,李卓,等. 脑白质疏松症严重程度与其发生的相关因素分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2012,14(11):1133-1137.
- [9] 赵刚,秦培森,郑加平,等. 眼底动脉硬化程度颈动脉内膜中层厚度和脑白质疏松的相关性研究[J]. 中国实用神经疾病杂志,2013,16(4):1-4.
- [10] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中华医学会心血管病学分会,等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)

- [J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24–56.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292–344.
- [12] Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging[J]. AJR Am J Roentgenol, 1987, 149(2): 351–356.
- [13] Etherton MR, Wu O, Rost NS. Recent advances in leukoaraiosis: white matter structural integrity and functional outcomes after acute ischemic stroke[J]. Curr Cardiol Rep, 2016, 18(12): 123.
- [14] Rastogi A, Weissert R, Bhaskar SMM. Emerging role of white matter lesions in cerebrovascular disease[J]. Eur J Neurosci, 2021, 54(4): 5531–5559.
- [15] de Leeuw FE, de Groot JC, Bots ML, et al. Carotid atherosclerosis and cerebral white matter lesions in a population based magnetic resonance imaging study[J]. J Neurol, 2000, 247(4): 291–296.
- [16] Altamura C, Scarscia F, Quattrocchi CC, et al. Regional MRI diffusion, white-matter hyperintensities, and cognitive function in Alzheimer's disease and vascular dementia[J]. J Clin Neurol, 2016, 12(2): 201–208.
- [17] Rodríguez Hernández SA, Kroon AA, van Bortel MP, et al. Is there a side predilection for cerebrovascular disease? [J]. Hypertension, 2003, 42(1): 56–60.
- [18] 袁师其, 黄维华, 杨灿洪, 等. 颈部动脉血流速度与脑白质变性严重程度的相关性[J]. 广东医学, 2019, 40(5): 676–679.
- [19] Lee SW, Hai JJ, Kong SL, et al. Side differences of carotid intima-media thickness in predicting cardiovascular events among patients with coronary artery disease[J]. Angiology, 2011, 62(3): 231–236.
- [20] Vermeer SE, van Dijk EJ, Koudstaal PJ, et al. Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: the Rotterdam Scan Study[J]. Ann Neurol, 2002, 51(3): 285–289.
- [21] Hu Q, Teng W, Li J, et al. Homocysteine and Alzheimer's disease: evidence for a causal link from mendelian randomization[J]. J Alzheimers Dis, 2016, 52(2): 747–756.
- [22] Lauriola M, D'Onofrio G, Ciccone F, et al. Relationship of homocysteine plasma levels with mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, vascular dementia, psychobehavioral, and functional complications[J]. J Alzheimers Dis, 2021, 82(1): 235–248.
- [23] 刘建强. 同型半胱氨酸超敏 C 反应蛋白及血脂检测在脑血管疾病诊断中的价值[J]. 中国临床新医学, 2018, 11(3): 268–270.
- [24] Woo KS, Chook P, Lolin YI, et al. Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans[J]. Circulation, 1997, 96(8): 2542–2544.
- [25] Tawakol A, Omland T, Gerhard M, et al. Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans [J]. Circulation, 1997, 95(5): 1119–1121.
- [26] Lipton SA, Kim WK, Choi YB, et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997, 94(11): 5923–5928.
- [27] Hooshmand B, Polvikoski T, Kivipelto M, et al. Plasma homocysteine, Alzheimer and cerebrovascular pathology: a population-based autopsy study[J]. Brain, 2013, 136(Pt 9): 2707–2716.
- [28] Sacco RL, Anand K, Lee HS, et al. Homocysteine and the risk of ischemic stroke in a triethnic cohort: the Northern Manhattan Study [J]. Stroke, 2004, 35(10): 2263–2269.
- [29] Wright CB, Lee HS, Paik MC, et al. Total homocysteine and cognition in a tri-ethnic cohort: the Northern Manhattan Study[J]. Neurology, 2004, 63(2): 254–260.
- [收稿日期 2021–11–05][本文编辑 余军韦颖]

本文引用格式

孔令通, 杨灿洪, 陈家镒, 等. 颈动脉内中膜厚度及血同型半胱氨酸水平与脑白质变性严重程度的关联性分析[J]. 中国临床新医学, 2022, 15(3): 223–227.