· 前沿进展 ·

（OSID码）

2型糖尿病合并高同型半胱氨酸血症与动脉硬化性脑梗死的关系研究进展

李晓青

【摘要】 脑梗死是2型糖尿病（T2DM）的大血管病变之一，占糖尿病性脑血管病的89%，已成为T2DM患者致死、致残的主要原因。高同型半胱氨酸血症（Hhcy）指血清中同型半胱氨酸（Hcy）水平增高达10 μmol/L以上，Hhcy与糖尿病、动脉粥样硬化（AS）、脑卒中等疾病密切相关。T2DM、Hhcy同为脑梗死的危险因素，本文旨在简述Hcy的代谢、T2DM与Hhcy的关系、T2DM合并Hhcy与动脉硬化性脑梗死的关系及相关机制。

【关键词】 2型糖尿病；脑梗死；高同型半胱氨酸血症；同型半胱氨酸；动脉粥样硬化；综述

【中图分类号】 R 587.1　R 743.33　【文献标识码】 A　DOI：10.3969/j.issn.1008-5971.2020.07.001

李晓青.2型糖尿病合并高同型半胱氨酸血症与动脉硬化性脑梗死的关系研究进展［J］.实用心脑肺血管病杂志，2020，28（7）：1-5.［www.syxnf.net］

LI X Q.Research progress of the relationship between type 2 diabetes mellitus combined with hyper homocysteineme and atherosclerotic cerebral infarction［J］.Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease，2020，28（7）：1-5.

Research Progress of the Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus Combined with Hyper Homocysteineme and Atherosclerotic Cerebral Infarction　*LI Xiaoqing*

Yongzhou Hospital Affiliated to Nanhua University，Yongzhou 425000，China

【Abstract】 Cerebral infarction is one of the major vascular diseases of type 2 diabetes mellitus （T2DM），accounting for 89% of diabetic cerebrovascular disease，and it has become the main cause of death and disability in T2DM patients.Hyper homocysteinemia （Hhcy） refers to the increase in serum homocysteine （Hcy） up to 10 μmol/L or more.Stroke diseases are closely related.T2DM and Hhcy are both risk factors for cerebral infarction，so this article aims to briefly describe the metabolism of homocysteine （Hcy），the relationship between T2DM and Hcy，the relationship between T2DM combined with Hhcy and atherosclerotic cerebral infarction.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus；Brain infarction；Hyper homocysteine；Homocysteine；Atherosclerosis；Review

2019年世界糖尿病（diabetes mellitus，DM）成年病例数高达4.63亿，预测到2045年有可能达7亿[1]。国内流行病学调查显示，近30多年来，国内成年人DM患病率明显增加，1980年我国成年人DM患病率为0.67%，而2017年上升至11.2%[2]。脑梗死在T2DM患者中发病率高，是非T2DM人群的2~4倍，已成为T2DM患者致死、致残的主要原因[3]。高同型半胱氨酸血症（Hhcy）与糖尿病、动脉粥样硬化（atherosclerosis，AS）、脑卒中等疾病有着密切的联系。本文对同型半胱氨酸（Hcy）的代谢、T2DM与Hhcy的关系、T2DM合并Hhcy与动脉硬化性脑梗死的关系及相关机制进行综述。

1　Hcy的代谢

甲硫氨酸在甲硫氨酸腺苷转移酶的催化下，与三磷酸腺苷相互作用生成S-腺苷甲硫氨酸（S-adenosylmethionine，SAM），再去甲基化后生成S-腺苷同型半胱氨酸（S-adenosine homocysteine，SAH），最后脱去腺苷变成Hcy。Hcy代谢途径：（1）Hcy由维生素B_6依赖的胱硫醚β合成酶催化，通过转硫途径转化为半胱氨酸，被用于蛋白质合成或以尿无机硫酸盐的形式排出[4-5]；（2）通过甜菜碱同型半胱氨酸甲基转移酶，以甜菜碱作为甲基供体，将Hcy再甲基化成为甲硫氨酸；（3）在甲硫氨酸合酶的作用下，Hcy被催化成甲硫氨酸，其中5-甲基四氢叶酸是底物，维生素B_{12}是该酶的辅酶；（4）在细胞内，Hcy水平受到严格控制[5]，细胞会输出Hcy来维持其最佳细胞内水平，然而，调控Hcy出口的机制尚不完全清楚[6]。在以上代谢过程中的1个或多个环节出现问题均可导致Hcy水平升高，如维生素B_{12}、叶酸缺乏的患者Hcy水平升高。

2　T2DM与Hhcy的关系

一项尼日利亚的横断面研究显示，T2DM组Hcy水平高于对照组，T2DM通过增加胰岛素抵抗、血脂异常和血糖控制不佳而使Hcy水平升高[7]。国内也有数据显示，T2DM患者Hcy水平高于非DM人群[8]。一项纳入了4 011例DM患者和4 303例正常对照个体的荟萃分析表明，Hcy水平升高与

425000 湖南省永州市，南华大学附属永州医院

DM 的发生、发展呈因果关系[9]。近年来关于 Hhcy 与胰岛素抵抗之间具体机制的研究较多，如下：（1）Hcy 通过诱导脂肪细胞和脂肪组织巨噬细胞内的 Nod 样受体蛋白 3 炎性小体引发胰岛素抵抗[10]；（2）Hhcy 通过诱导内质网应激，激活 c-Jun 氨基末端激酶（JNK）信号通路以促进促炎细胞因子的产生和促进巨噬细胞浸润，进一步抑制脂肪组织中的胰岛素敏感性[11]；（3）同型半胱氨酸硫代内酯通过氧化应激来干扰胰岛素信号传导，进而导致胰岛素细胞生长和增殖缺陷[12]。叶酸治疗后可降低高脂饮食诱导的肥胖小鼠的 Hcy，改善胰岛素抵抗，进而改善血糖波动[13]，这从治疗效果进一步证明了两者的关联。SHAIKH 等[14]研究指出，合并有 Hhcy 的 DM 患者其糖化血红蛋白（HbA_{1c}）水平升高，HbA_{1c} 水平升高的 DM 患者其 Hhcy 发生率也越高，可见，Hhcy 与 T2DM 之间有着密切的关联。

3 T2DM 合并 Hhcy 与 AS

急性脑梗死主要类型为 TOAST 分型中的大动脉粥样硬化性脑梗死，主要的病理基础是 AS[15]。颅内外动脉粥样硬化是脑梗死重要的发病机制。在我国，30% ~70%缺血性脑卒中患者的发病与颅内血管狭窄有关[16]。颈动脉斑块形成及破裂是急性脑梗死重要病因，也是其致死、致残的重要因素[17]。研究表明，T2DM 患者比非 DM 患者更可能合并颈部血管斑块[18]。Hcy 水平与颈部血管斑块的性质及稳定性相关，合并 Hhcy 患者更有可能合并颈部血管斑块，且更有可能合并不稳定斑块[19]。

AS 病因包括血脂异常、DM、Hhcy、高血压等，AS 的发病机制复杂，其机制包括脂质浸润学说、平滑肌细胞学说、血栓形成学说等。以下就 T2DM 合并 Hhcy 在 AS 形成的相关机制中所起作用进行讨论。

3.1 T2DM 合并 Hhcy 与血管内皮损伤 国内一项关于新诊断的 T2DM 患者血清 Hcy 与血管内皮关系的研究采用反应性充血指数（reactive hyperemia index，RHI）评估血管内皮功能，结果显示：血清 Hcy 水平与 RHI 呈负相关，Hcy 水平越高，T2DM 合并 Hhcy 患者内皮功能较差，T2DM 患者甚至是糖耐量异常的患者均可出现血管内皮功能受损[20]。荷兰的一项研究表明，Hcy 可增加内皮细胞中的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）氧化酶，诱导组织因子的表达及减弱二肽基肽酶Ⅳ的表达，从而启动血栓的形成[21]。Hcy 可诱发血管内皮细胞线粒体功能障碍和内质网应激[22-23]，也可以促进单核细胞趋化蛋白 1、血管细胞黏附分子 1、E- 选择蛋白的表达来促使单核细胞黏附到血管内皮[24]。胰岛素抵抗会导致磷酸肌醇 -3- 激酶 / 蛋白激酶 B 信号通路受损，内皮细胞一氧化氮（NO）合酶表达受损，NO 生物利用度下降，可能导致 T2DM 合并 Hhcy 患者的内皮功能障碍更严重[25]。在 Hhcy 和高血糖的联合代谢状态下，血管内皮细胞中内皮素 1 的合成增多，并且产生线粒体活性氧[26]。另外，Hcy 增加羟甲基戊二酰辅酶 A 的活性，从而增加胆固醇的合成，低密度脂蛋白胆固醇通过增加氧化应激，损伤内皮细胞 NO 合酶的活性，进而导致血管内皮功能障碍[27]。

3.2 T2DM 合并 Hhcy 与血管平滑肌细胞（vascular smooth muscle cell，VSMC）损伤 VSMC 的增殖和迁移是进行性血管内膜增厚和动脉壁硬化发展过程中的一些最关键的过程，VSMC 损伤在 T2DM 合并 Hhcy 患者血管病变的发病机制中起重要作用[28]。具体机制如下：（1）钙化：机体的高糖状态会刺激 VSMC 中的内质网应激，也会促进成骨细胞分化，进而诱导 VSMC 钙化[29]；（2）细胞内钙离子水平增加：T2DM 患者 VSMC 中经典瞬时受体Ⅰ型电位通道的表达增加，从而增加细胞内钙离子水平，这会导致血管收缩及功能障碍[30-31]；（3）诱导 VSMC 迁移和增殖：①诱导增殖：一方面 Hcy 引起 VSMC 基因组 DNA 去甲基化[32]，另一方面，Hcy 可使 SAH 表达下调致使 SAM/SAH 降低[33]；② Hcy 可促进细胞膜穴样内陷 1 表达，使得磷酸肌醇 -3- 激酶 / 蛋白激酶 B 信号通路被激活，最后诱导 VSMC 迁移和增殖，促进 As 的发生[34]。

3.3 T2DM 合并 Hhcy 与凝血功能 T2DM 患者体内血栓通透性降低和纤维蛋白原溶解效率降低[35]，这可归因于多种变化，包括：（1）刺激纤维蛋白原激活物抑制剂 1 和凝血酶激活纤维蛋白溶解抑制剂；（2）增加纤维蛋白原和血小板糖基化；（3）增强凝血酶生成，这与低度全身炎症[36]、高凝状态和增加的中性粒细胞胞外陷阱形成相关[37]。而波兰的一项体外研究结果显示，Hcy 可增强蛋白水解和纤维蛋白原溶解过程，从而破坏血管壁[38]。Hcy 诱导人血小板内源性活性氧种类生成，这可能导致钙离子的活化，进而导致血小板聚集[39]。可见 T2DM、Hhcy 均促进血栓形成。

4 T2DM 合并 Hhcy 与脑梗死

多项研究表明，T2DM 合并脑梗死患者 Hcy 水平高于无脑梗死的 T2DM 患者，且明显高于正常对照组，T2DM 及 Hhcy 均为脑梗死的独立危险因素，血糖控制不佳、Hcy 水平升高者脑梗死的发生率越高[40-42]。

T2DM 合并急性脑梗死患者神经功能缺损程度比非 DM 合并急性脑梗死患者严重[43]，且 T2DM 合并急性脑梗死患者 HbA_{1c} 水平越高、血糖波动越大，神经功能缺损更严重，患者预后越差[44]。一篇发表在《柳叶刀》的研究显示，排除应激性高血糖的影响后，血糖控制不佳的 T2DM 患者入院时美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分更高，神经功能缺损更严重，研究者推测这可能与高血糖所致梗死面积扩大、病情恶化，随后导致死亡率增加和神经功能恢复不良相关[45]。在脑梗死的急性期，患者中约有一半会出现高血糖，导致梗死面积扩大、脑梗死初期症状恶化，进而引起死亡率增加和神经功能恢复不良[46]。脑梗死面积的大小与患者血糖水平相关，其可能机制与高血糖导致缺血半暗带挽救减少有关，一项法国巴黎的动物研究显示，高血糖脑梗死组织的缺血半暗带挽救减少，缺血半暗带细胞凋亡增加，脑梗死面积增大[47]。另外，高血糖环境下，缺血性脑组织乳酸酸中毒以及静脉内（IV）溶栓后出血性转化，进而导致更大面积的梗死[48]。

Hcy 水平与急性脑梗死患者预后和复发相关，可作为预测急性脑梗死的预后和复发的指标[49-50]。Hcy 水平影响急性脑梗死患者病情的严重程度及预后的具体机制尚不明确。有研究提示，Hcy 减少内皮中 NO 的产生，NO 减少导致血管收缩，这不仅增加了脑梗死的风险，并且可以破坏急性脑梗死患者

脑组织的缺血半暗带，进而恶化其已经发生的脑梗死[51-53]。目前关于T2DM合并Hhcy患者并发急性脑梗死时的神经功能缺损症状与Hcy水平的关系研究国内外暂未开展，还需相关研究提供数据分析。

5　小结

综上所述，T2DM与Hhcy密切相关。T2DM、Hhcy参与脑梗死的AS机制主要表现在血管内皮损伤、VSMC损伤以及凝血功能紊乱。T2DM及Hhcy均为脑梗死的独立危险因素，血糖控制不佳、Hcy水平越高者脑梗死的发生率越高。对于脑梗死患者，血糖控制不佳、合并Hhcy与神经功能缺损严重程度呈正相关。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] SAEEDI P，PETERSOHN I，SALPEA P，et al.Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045：results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas，9th edition［J］.Diabetes Res Clin Pract，2019，157：107843.DOI：10.1016/j.diabres.2019.107843.

[2] LI Y Z，TENG D，SHI X G，et al.Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association：national cross sectional study［J］.BMJ，2020，369：m997.DOI：10.1136/bmj.m997.

[3] 关颖，张茁.2型糖尿病合并急性脑梗死的临床研究［J］.中华老年心脑血管病杂志，2011，13（9）：817-820.
GUAN Y，ZHANG Z.Clinical study of type-2 diabetes mellitus complicated with acute cerebral infarction［J］.Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases，2011，13（9）：817-820.

[4] TAYSI S，KELES M S，GUMUSTEKIN K，et al.Plasma homocysteine and liver tissue S-adenosylmethionine，S-adenosylhomocysteine status in vitamin B_6-deficient rats［J］.Eur Rev Med Pharmacol Sci，2015，19（1）：154-160.

[5] FINKELSTEIN J D.The metabolism of homocysteine：pathways and regulation［J］.Eur J Pediatr，1998，157（Suppl 2）：S40-44.DOI：10.1007/pl00014300.

[6] BARROSO M，HANDY D E，CASTRO R.The link between hyperhomocysteinemia and hypomethylation［J］.J Inborn Errors Metab Screen，2017，5：232640981769899.DOI：10.1177/2326409817698994.

[7] ALA O A，AKINTUNDE A A，IKEM R T，et al.Association between insulin resistance and total plasma homocysteine levels in type 2 diabetes mellitus patients in South West Nigeria［J］.Diabetes Metab Syndr，2017，11（Suppl 2）：S803-809.DOI：10.1016/j.dsx.2017.06.002.

[8] 刘湘茹，李玥，杨斌，等.2型糖尿病患者血尿酸与同型半胱氨酸相关性及其与胰岛素抵抗的关系［J］.中国实用医药，2018，13（17）：32-34.DOI：10.14163/j.cnki.11-5547/r.2018.17.012.
LIU X R，LI Y，YANG B，et al.Correlation between serum uric acid and homocysteine and its relationship with insulin resistance in type 2 diabetic patients［J］.China Practical Medicine，2018，13（17）：32-34.DOI：10.14163/j.cnki.11-5547/r.2018.17.012.

[9] HUANG T，REN J J，HUANG J Y，et al.Association of homocysteine with type 2 diabetes：a meta-analysis implementing Mendelian randomization approach［J］.BMC Genomics，2013，14：867.DOI：10.1186/1471-2164-14-867.

[10] ZHANG S Y，DONG Y Q，WANG P C，et al.Adipocyte-derived lysophosphatidylcholine activates adipocyte and adipose tissue macrophage Nod-like receptor protein 3 inflammasomes mediating homocysteine-induced insulin resistance［J］.E Bio Medicine，2018，31：202-216.DOI：10.1016/j.ebiom.2018.04.022.

[11] LI Y，ZHANG H，JIANG C T，et al.Hyperhomocysteinemia promotes insulin resistance by inducing endoplasmic Reticulum stress in adipose tissue［J］.J Biol Chem，2013，288（14）：9583-9592.DOI：10.1074/jbc.M112.431627.

[12] NAJIB S，SÁNCHEZ-MARGALET V.Homocysteine thiolactone inhibits insulin-stimulated DNA and protein synthesis：possible role of mitogen-activated protein kinase（MAPK），glycogen synthase kinase-3（GSK-3）and p70 S6K phosphorylation［J］.J Mol Endocrinol，2005，34（1）：119-126.DOI：10.1677/jme.1.01581.

[13] 李伟.叶酸补充对高脂饮食诱导的肥胖小鼠的影响及其机制研究［D］.北京：北京协和医学院，2017.
LI W.The effect of folic acid supplementation on high-fat diet-fed induced obese mice and the underlying mechanisms［D］.Beijing：Peking Union Medical College，2017.

[14] SHAIKH M K，DEVRAJANI B R，SHAIKH A，et al.Plasma homocysteine level in patients with diabetes mellitus［J］.World Applied Sciences Journal，2012，16（9）：1269-1273.

[15] 霍旭宁，孙晓晶，段阳，等.双侧大脑脚梗死的临床表现、影像学特征及预后的研究［J］.中国卒中杂志，2020，15（1）：28-32.
HUO X N，SUN X J，DUAN Y，et al.Clinical features，imaging characteristics and prognosis in patients with bilateral cerebral peduncular infarction［J］.Chinese Journal of Stroke，2020，15（1）：28-32.

[16] 刘玉红.脑梗死患者颅内外动脉粥样硬化与T细胞亚群的相关性研究［D］.合肥：安徽医科大学，2018.
LIU Y H.Research on relativity between intracranial and extracranial atherosclerosis and T cell subsets in patients with cerebral infarction［D］.Hefei：Anhui Medical University，2018.

[17] MA Y，PENG D L，LIU C G，et al.Serum high concentrations of homocysteine and low levels of folic acid and vitamin B_{12} are significantly correlated with the categories of coronary artery diseases［J］.BMC Cardiovasc Disord，2017，17（1）：37.DOI：10.1186/s12872-017-0475-8.

[18] 王静，陈时芳，徐淑静.2型糖尿病患者臂踝脉搏波传导速度与颈动脉内膜中层厚度及斑块的关系［J］.重庆医学，2016，45（10）：1345-1347.

WANG J, CHEN S F, XU S J.Relationship of brachial-ankle pulse wave velocity with carotid arterial in tima-media thickness and carotid artery plaque in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Chongqing Medicine, 2016, 45 (10): 1345-1347.

[19] 武晓玲, 郝智军, 杨金水, 等. 同型半胱氨酸水平与急性脑梗死 TOAST 分型及颈动脉斑块稳定性的相关性分析 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21 (12): 1249-1252.

[20] HU Y J, XU Y, WANG G.Homocysteine levels are associated with endothelial function in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients [J].Metab Syndr Relat Disord, 2019, 17 (6): 323-327.DOI: 10.1089/met.2019.0011.

[21] KORKMAZ H I, HAHN N E, JANSEN K M, et al.Homocysteine-induced inverse expression of tissue factor and DPP4 in endothelial cells is related to NADPH oxidase activity [J].Physiol Int, 2019, 106 (1): 29-38.DOI: 10.1556/2060.106.2019.05.

[22] ZHANG Z M, WEI C Y, ZHOU Y F, et al.Homocysteine induces apoptosis of human umbilical vein endothelial cells via mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress [J].Oxid Med Cell Longev, 2017, 2017: 5736506.DOI: 10.1155/2017/5736506.

[23] ZHU L, JIA F, WEI J, et al.Salidroside protects against homocysteine-induced injury in human umbilical vein endothelial cells via the regulation of endoplasmic reticulum stress [J]. Cardiovasc Ther, 2017, 35 (1): 33-39.DOI: 10.1111/1755-5922.12234.

[24] WANG G P, WOO C W, SUNG F L, et al.Increased monocyte adhesion to aortic endothelium in rats with hyperhomocysteinemia: role of chemokine and adhesion molecules [J].Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002, 22 (11): 1777-1783.DOI: 10.1161/01.atv.0000035404.18281.37.

[25] JANUS A, SZAHIDEWICZ-KRUPSKA E, MAZUR G, et al. Insulin resistance and endothelial dysfunction constitute a common therapeutic target in cardiometabolic disorders [J].Mediators Inflamm, 2016, 2016: 3634948.DOI: 10.1155/2016/3634948.

[26] SETHI A S, LEES D M, DOUTHWAITE J A, et al. Homocysteine-induced endothelin-1 release is dependent on hyperglycaemia and reactive oxygen species production in bovine aortic endothelial cells [J].J Vasc Res, 2006, 43 (2): 175-183.DOI: 10.1159/000090947.

[27] HERMIDA N, BALLIGAND J L.Low-density lipoprotein-cholesterol-induced endothelial dysfunction and oxidative stress: the role of statins [J].Antioxid Redox Signal, 2014, 20 (8): 1216-1237.DOI: 10.1089/ars.2013.5537.

[28] BEGUM N, HOCKMAN S, MANGANIELLO V C.Phosphodiesterase 3A (PDE3A) deletion suppresses proliferation of cultured murine vascular smooth muscle cells (VSMCs) via inhibition of mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling and alterations in critical cell cycle regulatory proteins [J].J Biol Chem, 2011, 286 (29): 26238-26249.DOI: 10.1074/jbc.M110.214155.

[29] 郭润民, 刘畅, 吴斌, 等. 内质网应激介导了高糖引起的血管平滑肌细胞钙化 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24 (7): 668-672.
GUO R M, LIU C, WU B, et al.Endoplasmic Reticulum stress mediates high glucose-induced calcification of vascular smooth muscular cells [J].Chinese Journal of Arteriosclerosis, 2016, 24 (7): 668-672.

[30] 孙曼青, 汤徐, 钱玲玲, 等. 瞬时受体电位 C1 通道在糖尿病大鼠冠状动脉平滑肌细胞上的表达及对细胞内钙离子浓度的影响 [J]. 中华糖尿病杂志, 2017, 9 (5): 298-303.

[31] 汪漫, 赵美姗, 王伟, 等. 糖尿病对血管平滑肌细胞大电导钙激活钾通道的影响及其机制 [J]. 医学综述, 2017, 23 (12): 2414-2418.
WANG M, ZHAO M S, WANG W, et al.Effects of diabetes mellitus on large conductance calcium-activated potassium channels in vascular smooth muscle cells and the molecular mechanisms [J]. Medical Recapitulate, 2017, 23 (12): 2414-2418.

[32] 姜怡邓, 马琳娜, 韩学波, 等. 基因组 DNA 甲基化在同型半胱氨酸致平滑肌细胞增殖的作用机制研究[J]. 宁夏医科大学学报, 2010, 32 (7): 751-754, 740.DOI: 10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2010.07.019.
JIANG Y D, MA L N, HAN X B, et al.The mechanism of genomic DNA methylation in hcy induced VSMCs proliferation [J].Journal of Ningxia Medical University, 2010, 32 (7): 751-754, 740.DOI: 10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2010.07.019.

[33] 姜怡邓, 马琳娜, 刘学英, 等.S- 腺苷同型半胱氨酸水解酶在同型半胱氨酸致平滑肌细胞增殖中作用机制的研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21 (20): 2347-2350, 2355.
JIANG Y D, MA L N, LIU X Y, et al.Study of S-adenosyl homocysteine (SAH) hydrolase (SAHH) in Hcy-induced VSMCs proliferation mechanism [J].China Journal of Modern Medicine, 2011, 21 (20): 2347-2350, 2355.

[34] 纪昕, 王鑫, 岳晓乐, 等.eNOS、CAV1、PI3K/Akt 信号通路在同型半胱氨酸促进大鼠血管平滑肌细胞迁移、增殖中的作用研究 [J]. 中国全科医学, 2017, 20 (12): 1469-1473.DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.12.012.
JI X, WANG X, YUE X L, et al.Effects of eNOS, CAV1 and PI3K/Akt signaling pathway in homocystein promoting rat vascular smooth muscle cell migration and proliferation [J].Chinese General Practice, 2017, 20 (12): 1469-1473.DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.12.012.

[35] DUNN E J, ARIËNS R A, GRANT P J.The influence of type 2 diabetes on fibrin structure and function [J].Diabetologia, 2005, 48 (6): 1198-1206.DOI: 10.1007/s00125-005-1742-2.

[36] KEARNEY K, TOMLINSON D, SMITH K, et al.Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk [J].Cardiovasc Diabetol, 2017, 16: 34.DOI: 10.1186/s12933-017-0515-9.

[37] BRYK A H, PRIOR S M, PLENS K, et al.Predictors of neutrophil extracellular traps markers in type 2 diabetes mellitus: associations

with a prothrombotic state and hypofibrinolysis［J］.Cardiovasc Diabetol，2019，18（1）：49.DOI：10.1186/s12933-019-0850-0.

［38］SIENNICKA A，ZUCHOWSKI M，CHELSTOWSKI K，et al. Homocysteine-enhanced proteolytic and fibrinolytic processes in thin intraluminal thrombus and adjacent wall of abdominal aortic aneurysm：study in vitro［J］.Biomed Res Int，2018，2018：3205324.DOI：10.1155/2018/3205324.

［39］ALEXANDRU N，JARDÍN I，POPOV D，et al.Effect of homocysteine on calcium mobilization and platelet function in type 2 diabetes mellitus［J］.J Cell Mol Med，2008，12（5B）：2015-2026.DOI：10.1111/j.1582-4934.2008.00200.x.

［40］张月.H型高血压与老年糖尿病性脑梗塞的关系研究[D].郑州：郑州大学，2013.

［41］高增银.2型糖尿病合并脑梗死患者同型半胱氨酸水平的变化及其发生机制［D］.南宁：广西医科大学，2016.
GAO Z Y.Type 2 diabetes mellitus and the change of homocysteine levels in patients with cerebral infarction and its mechanism［D］.Nanning：Guangxi Medical University，2016.

［42］张冬，张继明.血清同型半胱氨酸与2型糖尿病患者脑梗死相关性研究［J］.天津医药，2016，44（7）：902-905.
ZHANG D，ZHANG J M.The relationship between homocysteine and cerebral infaction in patients with type 2 diabetes mellitus［J］.Tianjin Medical Journal，2016，44（7）：902-905.

［43］高晓艳，谷艳，周萍萍，等.探究急性脑梗死合并2型糖尿病患者同型半胱氨酸水平对预后的影响［J］.糖尿病新世界，2018，21（2）：19-20.DOI：10.16658/j.cnki.1672-4062.2018.02.019.
GAO X Y，GU Y，ZHOU P P，et al.Study on effect of homocysteine level of patients with acute cerebral infraction and type 2 diabetes on the prognosis[J].Diabetes New World，2018，21(2)：19-20.DOI：10.16658/j.cnki.1672-4062.2018.02.019.

［44］曹攀.2-型糖尿病合并脑梗死患者急性期血糖波动与预后因素的相关分析［D］.福州：福建医科大学，2017.
CAO P.Related risk factors of blood glucose fluctuation and prognostic factors type 2-diabetes mellitus and acute phase of cerebral infarction patients［D］.Fuzhou：Fujian Medical University，2017.

［45］LIN J，WENG Y，LI M，et al.Hydration prevents chronic hyperglycaemic patients from neurological deterioration post-ischaemic stroke［J］.Acta Neurol Scand，2018，137（6）：557-565.DOI：10.1111/ane.12900.

［46］MIDDLETON S，MCELDUFF P，WARD J，et al.Implementation of evidence-based treatment protocols to manage fever，hyperglycaemia，and swallowing dysfunction in acute stroke（QASC）：a cluster randomised controlled trial［J］.Lancet，2011，378（9804）：1699-1706.DOI：10.1016/S0140-6736（11）61485-2.

［47］ROSSO C，PIRES C，CORVOL J C，et al.Hyperglycaemia，insulin therapy and critical penumbral regions for prognosis in acute stroke：further insights from the INSULINFARCT trial［J］.PLoS One，2015，10（3）：e0120230.DOI：10.1371/journal.pone.0120230.

［48］ROSSO C，ATTAL Y，DELTOUR S，et al.Hyperglycemia and the fate of apparent diffusion coefficient-defined ischemic penumbra［J］.AJNR Am J Neuroradiol，2011，32（5）：852-856.DOI：10.3174/ajnr.A2407.

［49］李贯清，杨瑞，靳瑜，等.高同型半胱氨酸血症与脑梗死后早期神经功能恶化的相关性研究［J］.中国实用神经疾病杂志，2018，21（3）：283-286.
LI G Q，YANG R，JIN Y，et al.Correlation between homocysteine level and early neurological deterioration in patients with ischemic stroke［J］.Chinese Journal of Practical Nervous Diseases，2018，21（3）：283-286.

［50］ANNIWAER J，LIU M Z，XUE K D，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.DOI：10.1080/00207454.2018.1517762.

［51］SHI Z H，GUAN Y L，HUO Y R，et al.Elevated total homocysteine levels in acute ischemic stroke are associated with long-term mortality［J］.Stroke，2015，46（9）：2419-2425.DOI：10.1161/STROKEAHA.115.009136.

［52］王峰.血清脂蛋白相关磷脂酶A2、同型半胱氨酸、胱抑素C水平与急性脑梗死及其神经功能缺损程度、短期预后的关系研究［J］.实用心脑肺血管病杂志，2019，27（6）：24-29.DOI：10.3969/j.issn.1008-5971.2019.06.006.
WANG F.Relations of serum levels of Lp-PLA2，Hcy and Cys C to acute cerebral infarction，degree of neurological deficit and recent prognosis［J］.Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease，2019，27（6）：24-29.DOI：10.3969/j.issn.1008-5971.2019.06.006.

［53］王定佑，朱飞奇，康平，等.血清脂蛋白相关磷脂酶A2、同型半胱氨酸及尿酸水平与青年脑梗死患者神经功能缺损程度及复发的相关性研究[J].实用心脑肺血管病杂志，2017，25(10)：32-36.DOI：10.3969/j.issn.1008-5971.2017.10.009.
WANG D Y，ZHU F Q，KANG P，et al.Correlations of serum levels of Lp-PLA2，Hcy and UA with degree of nervous functional defects and recurrence of cerebral infarction in young people［J］.Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease，2017，25（10）：32-36.DOI：10.3969/j.issn.1008-5971.2017.10.009.

（收稿日期：2020-02-18；修回日期：2020-05-26）
（本文编辑：陈素芳）