

# 血清糖化白蛋白、同型半胱氨酸水平与急性脑梗死严重程度的相关性分析

陈丽娅, 赵振强\*

海南医学院第一附属医院神经内科, 海南 海口

收稿日期: 2023年3月26日; 录用日期: 2023年4月21日; 发布日期: 2023年4月28日

## 摘要

目的: 探讨急性脑梗死(ACI)患者血清中糖化白蛋白(GA)、同型半胱氨酸(Hcy)水平在脑梗死中的影响。方法: 选取来我院神经内科就诊的首次发作ACI患者195例, 以NIHSS评分为分组依据, 分为正常或近乎正常组63例(NIHSS评分0~1分)、轻度卒中/小卒中83例(NIHSS评分2~4分)、中-重度组49例(NIHSS评分 $\geq 5$ 分)。比较不同NIHSS评分组患者入院时血清GA、Hcy水平, 评估GA、Hcy水平两者之间关系及两者与NIHSS评分之间关系。结果: GA水平与Hcy水平之间存在明显正相关( $r = 0.319, P < 0.05$ ); NIHSS评分与GA、Hcy水平之间经Spearman相关性分析结果显示, NIHSS评分与GA之间存在明显的正相关( $r = 0.438, P < 0.05$ ), NIHSS评分与Hcy之间存在明显的正相关( $r = 0.377, P < 0.05$ )。有序Logistic回归分析GA、Hcy与ACI患者神经功能缺损有显著关联性, 而且还是独立危险因素。结论: 血清GA水平越高, Hcy水平越高。血清GA、Hcy水平是ACI患者神经功能缺损的危险因素。

## 关键词

糖化白蛋白, 同型半胱氨酸, 颈动脉粥样硬化, 脑梗死

# Correlation Analysis of Serum Glycated Albumin, Homocysteine Levels and the Severity of Acute Cerebral Infarction

Liya Chen, Zhenqiang Zhao\*

Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou Hainan

Received: Mar. 26<sup>th</sup>, 2023; accepted: Apr. 21<sup>st</sup>, 2023; published: Apr. 28<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者。

文章引用: 陈丽娅, 赵振强. 血清糖化白蛋白、同型半胱氨酸水平与急性脑梗死严重程度的相关性分析[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 6738-6744. DOI: 10.12677/acm.2023.134942

## Abstract

**Objective:** To investigate the effect of glycated albumin (GA) and homocysteine (Hcy) levels in cerebral infarction in patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods:** 195 patients with first onset ACI in our hospital were divided into 63 normal or near-normal group (NIHSS score 0~1), 83 mild stroke/minor stroke (NIHSS score 2~4), and 49 moderate-severe group (NIHSS score 5). Compared the serum GA and Hcy levels at admission in different NIHSS score groups, and evaluated the relationship between GA and Hcy levels and the relationship between both and NIHSS score. Results showed clear positive correlation between GA level and Hcy level ( $r = 0.319, P < 0.05$ ); Spearman correlation between NIHSS score and GA and Hcy level showed significant positive correlation between NIHSS score and GA ( $r = 0.438, P < 0.05$ ) and significant positive correlation between NIHSS score and Hcy ( $r = 0.377, P < 0.05$ ). Original Logistic regression analysis GA and Hcy showed significant associations with neurological deficit in ACI patients and were independent risk factors. **Conclusion:** The higher the serum GA level, the higher the Hcy. Serum GA and Hcy levels are risk factors for neurological deficit in ACI patients.

## Keywords

Glycated Albumin, Homocysteine, Carotid Artery Atherosclerosis, Cerebral Infarction

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

脑卒中是世界范围内的第二大致死原因[1], 第三大致残原因[2]。《新英格兰医学杂志》在线发表的关于多个国家和地区卒中终生发病风险研究结果中, 我国卒中发病风险率最高, 为 39.3%。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是含有一个硫基的氨基酸, Hcy 升高可损伤内皮功能、激活配对蛋白 C、增加凝血酶生成及血小板聚集进而促进动脉粥样硬化血栓形成[3]。Hcy 被认为是心、脑血管疾病的独立危险因素。糖化白蛋白(Glycosylated albumin, GA)是一种早期的糖基化产物, 与动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)的发生、进展、演变有关。本文通过对 ACI 患者血清中 GA、Hcy 含量的检测, 探讨其在脑梗死患者病变中的临床价值。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 资料

#### 2.1.1. 一般资料

2019 年 1 月~2022 年 12 月在我院神经内科就诊的首次发作 ACI 患者 195 名作为研究对象, 所有研究对象均签署知情同意书, 本研究已获得海南医学院第一临床学院伦理道德委员会批准。其中男性 137 例, 女性 58 例。年龄 38~90 ( $64.62 \pm 10.79$ )岁。以美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS) [4]作为分组依据, 分为正常或近乎正常组 63 例(NIHSS 评分 0~1 分)、轻度卒中/小卒中 83 例(NIHSS 评分 2~4 分)、中-重度组 49 例(NIHSS 评分  $\geq 5$  分)。3 组患者的年龄、性别比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.1.2. 纳入标准

1) 年龄 > 18 岁。2) 首次发病的患者。3) 发病 24 小时内。4) 所有入选的 ACI 患者的诊断参考《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》[5] 诊断标准。排除标准: 1) 有脑出血、脑外伤、脑肿瘤等患者。2) 有严重的肝肾功能不全以及心血管疾病等患者。3) 有严重的血液系统、自身免疫性系统等系统疾病的患者。

## 2.2. 方法

### 2.2.1. 观察指标

所有患者均于入院时由科室护士采集肘部静脉血 20 ml, 静置、离心分离血清。采用尿酸酶法检测尿酸, 检测试剂盒由美国西门子医学诊断股份有限公司。采用循环酶法检测 Hcy, 检测试剂盒由美康生物科技股份有限公司。采用离子交换高压液相法检测糖化血红蛋白(Glycated hemoglobin, HbA1c), 检测试剂盒由伯乐实验有限公司。采用 CHOD-PAP 法检测总胆固醇、采用 GPO-PAP 法检测甘油三酯、采用直接法检测低密度脂蛋白, 检测试剂盒均由浙江伊利康生物技术有限公司。采用己糖激酶法检测随机血糖, 检测试剂盒均由积水医疗科技(中国)有限公司。采用氧化物酶法检测 GA, 检测试剂盒均由北京九强生物公司。

### 2.2.2. 颈动脉超声检查

所有入选的 ACI 患者入院后均由超声科医生进行检测, 颈动脉彩超机(PHILIPS SONOS 5500), 探头频率设定为 8.5 HZ。患者取平卧位, 尽量暴露颈部, 逐一对两侧颈总动脉主干、颈外动脉、颈内动脉、颈动脉分叉处进行检测, 评估 IMT、斑块的情况, 并记录斑块大小、数量等。检测颈动脉内膜中层厚度(Intima-medial thickness, IMT), 按照颈动脉超声测量的统一标准,  $1.0 \text{ mm} \leq \text{IMT} < 1.2 \text{ mm}$  为内膜增厚,  $\text{IMT} \geq 1.2 \text{ mm}$  为斑块。颈动脉斑块积分(Crouse 积分)可作为颈动脉粥样硬化程度的指标, 其大小等于颈动脉斑块最大厚度相加之和。

## 2.3. 统计学处理

采用 SPSS 26.0 对数据进行统计分析。计量资料经正态性检验, 符合正态分布的资料均采用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm S$ )表示, 组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD 法; 不符合正态分布的资料均采用中位数(四分位数)表示, 组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验, 两两比较采用 Nemenyi 法。分类计数资料均采用例数(百分比)表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Spearman 相关性分析各指标的相关性。采用有序 logistic 回归分析影响急性脑梗死严重程度的相关因素。检验水准均为  $P < 0.05$  有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 基线资料比较

各组患者入院收缩压、尿酸、随机血糖、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、糖化血红蛋白水平经 Kruskal-Wallis H 检验结果显示, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 1。

### 3.2. 血清 GA、Hcy、Crouse 积分水平之间相关性分析

GA 与 Hcy 之间存在明显的正相关( $r = 0.319, P < 0.05$ ), GA 与 Crouse 积分之间存在明显的正相关( $r = 0.245, P < 0.05$ ), Hcy 与 Crouse 积分之间亦存在明显的正相关( $r = 0.298, P < 0.05$ ), 见表 2。

### 3.3. NIHSS 评分与 GA、Hcy、Crouse 积分水平之间的相关性分析

NIHSS 评分与 GA、Hcy、Crouse 积分水平之间的相关性经 Spearman 相关性分析结果显示, NIHSS

评分与 GA 之间存在明显的正相关( $r = 0.438, P < 0.05$ ), NIHSS 评分与 Hcy 之间存在明显的正相关( $r = 0.377, P < 0.05$ ), NIHSS 评分与 Crouse 积分之间存在明显的正相关( $r = 0.424, P < 0.05$ ), 见表 3。

### 3.4. 影响 ACI 患者严重程度的多因素有序 logistic 回归

以急性脑梗死严重程度为因变量(正常或近乎正常 = 1, 轻度卒中/小卒中 = 2, 中-重度 = 3), 以糖化白蛋白、同型半胱氨酸、Crouse 积分为自变量建立有序 logistic 回归模型。结果显示糖化白蛋白、同型半胱氨酸、Crouse 积分在模型中均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 且均为影响急性脑梗死病情加重的危险因素。见表 4。

**Table 1.** Baseline material comparisons

**表 1.** 基线资料比较

基线资料	正常或近乎正常组( $n = 63$ )	轻度卒中/小卒中组( $n = 83$ )	中-重度组( $n = 49$ )	$F/\chi^2$	$P$
入院收缩压	151.56 ± 24.20	154.61 ± 24.14	160.71 ± 27.49	1.878	0.156
随机血糖	7.85 (5.84, 10.54)	7.52 (5.79, 11.11)	8.28 (5.74, 13.11)	0.696	0.707
甘油三酯	1.24 (0.93, 1.84)	1.46 (1.11, 1.94)	1.18 (0.86, 1.80)	4.668	0.097
总胆固醇	4.98 ± 1.48	5.12 ± 1.06	5.20 ± 1.56	0.386	0.680
低密度脂蛋白	3.20 ± 1.16	3.18 ± 0.77	3.29 ± 1.07	0.184	0.832
尿酸	351.08 ± 92.49	349.49 ± 90.22	328.43 ± 92.58	1.041	0.355
糖化血红蛋白	6.10 (5.60, 8.20)	6.30 (5.70, 7.50)	6.60 (5.85, 9.85)	2.620	0.270

**Table 2.** Correlation analysis between serum GA, Hcy, and Crouse integration levels

**表 2.** 血清 GA、Hcy、Crouse 积分水平之间相关性分析

指标	糖化白蛋白		同型半胱氨酸	
	$r$	$P$	$r$	$P$
糖化白蛋白	-	-	0.319	<0.001
同型半胱氨酸	0.319	<0.001	-	-
Crouse 积分	0.245	0.001	0.298	<0.001

**Table 3.** Correlation analysis between NIHSS scores and GA, Hcy, and Crouse integration levels

**表 3.** NIHSS 评分与 GA、Hcy、Crouse 积分水平之间的相关性分析

指标	NIHSS 评分	
	$r$	$P$
糖化白蛋白	0.438	<0.001
同型半胱氨酸	0.377	<0.001
Crouse 积分	0.424	<0.001

**Table 4.** Multivariate ordered logistic regression affecting the severity of ACI patients

**表 4.** 影响 ACI 患者严重程度的多因素有序 logistic 回归

因素	$B$	$SE$	$Wald \chi^2$	$P$	$OR (95\% CI)$
糖化白蛋白	0.078	0.016	23.163	<0.001	1.081 (1.047~1.116)
同型半胱氨酸	0.184	0.050	13.409	<0.001	1.202 (1.090~1.327)
Crouse 积分	0.204	0.048	18.111	<0.001	1.226 (1.116~1.347)

## 4. 讨论

2004~2005年,《全国第三次死因回顾抽样调查报告》显示在导致我国居民死亡病因中,脑血管疾病所占比率已超过心血管疾病、癌症,成为我国居民死亡的首位病因。《中国脑卒中防治报告2015》指出,我国40岁以上人群中大约15%的处于脑卒中高风险。对于患有脑梗死疾病的患者,如何找出其致病的相关因素进而有效地进行治疗和预防复发至关重要。在ACI发生的众多危险因素中,颈动脉粥样硬化(Carotid atherosclerosis, CAS)约占ACI病因的15%~20%,有研究表明GA、Hcy能通过加强炎症反应,诱导氧化应激过程来促进动脉粥样硬化的发生、发展,从而影响ACI的形成和进展。

GA已被纳入《中国血糖监测临床应用指南》[6],GA是白蛋白与血糖结合形成的非酶糖基化产物。由于GA半衰期短(12~21 d),GA可反映近2~3周血糖波动水平。HbA1c是血红蛋白和血糖结合形成的非酶糖基化产物,其产生缓慢、持续且不可逆,反映了2~3个月内血糖水平[7]。HbA1c主要反映慢性高血糖,与微血管的病变水平相关[8]。而相比于HbA1c,GA更能反映卒中前血糖波动的情况,与糖尿病大血管病变密切相关。血糖波动主要通过诱导炎症反应、氧化应激破坏内皮功能、促进钙离子动员进而增强血小板活化及聚集等促进动脉粥样硬化及血栓形成。在我们的研究中发现血清GA水平与动脉硬化的指标Crouse积分正相关。与Sun Ok Song等人的研究结果一致,GA水平的升高是AS的独立危险因素。

血清GA水平还可作为心血管疾病的预测指标,有学者研究发现 $GA \geq 19\%$ 是冠心病的独立危险因素,且当 $GA \geq 21\%$ 可提示冠状动脉3支病变[9]。在临床工作中应加强对GA水平的关注,GA不仅在冠心病识别中的价值优于HbA1c,更有助于我们判断冠心病的严重程度。Sang-Hwa Lee等人的研究中发现,以 $GA \geq 16.0\%$ 为临界值预测卒中前的血糖变化,高GA组( $GA \geq 16.0\%$ )比低GA组脑梗死患者有更严重的初始NIHSS评分、梗死体积[10]。我们的研究显示中-重度组的GA水平明显高于轻度卒中/小卒中组和正常或近乎正常组。通过相关性分析,得出结果为血清GA水平与NIHSS评分呈现显著正相关,结果进一步说明GA水平可以反映患者神经功能病情严重程度。血清GA水平促进AS的形成、进展进而促进脑梗死的发生,可能与以下机制相关:1)GA上调了单核细胞上透明质酸受体(CD44)的表达,加强了单核细胞摄取低密度脂蛋白的能力,促进泡沫细胞生成[11],进而加快AS的发生、发展。2)AGEs是晚期糖基化产物,GA通过激活AGE受体(RAGE)进行反应,促进AGE-RAGE结合,进而加速氧化,增强血小板活化和聚集,刺激促进AS斑块形成的粘附分子的表达[12]。3)GA还通过增加抑制肌肉细胞、脂肪细胞吸收葡萄糖的细胞内活性氧的产生来促进胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR),IR是AS的主要病因和预后独立危险因素[13]。GA与活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)的产生直接相关,ROS导致的内皮细胞损伤与动脉硬化的严重程度具有高度的临床相关性[14]。

同型半胱氨酸(Hcy)是蛋氨酸代谢的重要中间产物,Hcy主要在肝脏合成与分解。人体血浆中Hcy的正常范围是5~15  $\mu\text{mol/L}$ , $>15 \mu\text{mol/L}$ 为高同型半胱氨酸血症(hyper homocysteine, HHcy) [15]。HHcy受多种因素的影响,如性别、吸烟、营养因素、基因因素、叶酸和维生素B12浓度等。这些因素可通过影响Hcy代谢相关辅助因子、相关酶进而影响体内Hcy水平。

1969年,McGully首次提出高同型半胱氨酸是动脉硬化和血栓形成的原因[16]。现大量研究资料证实,Hcy升高是ACI的危险因素。孙颖等研究结果显示与对照组相比,ACI组血清Hcy水平明显升高,证实了血清Hcy水平与脑梗死灶体积及神经功能缺损程度密切相关[17]。我们的研究也证实了血清Hcy水平是ACI发生的独立危险因素,且血清Hcy水平越高与NIHSS评分呈正相关。Hcy与脑梗死发生的相关性,考虑如下原因有关:Hcy可通过以下机制诱导AS的发生:1)白介素-6(Interleukin-6, IL-6)通过促进机体炎症反应、加速细胞增殖,在AS的病理生理学中起到重要的作用[18]。白介素-18(Interleukin-18, IL-18)通过释放干扰素-10和促使内膜细胞和平滑肌细胞中IL-6的表达参与AS的发生、发展[19]。Hcy

可刺激单核细胞、巨噬细胞分泌 IL-18, 进而诱导 IL-6 的分泌, 达到促进 AS 形成的目的[20]。2) 谷胱甘肽过氧化物酶-1 (Glutathione peroxidase-1, GPx-1)是正常内皮依赖性血管舒张功能的组成部分, Hcy 降低了 GPx-1 细胞亚型的表达以及活性, 血管收缩舒张功能障碍, 促进 AS 的发生[21]。3) 高 Hcy 增强血小板活性, 凝血-抗凝系统平衡障碍, 促进血栓形成。4) Hcy 促进低密度脂蛋白胆固醇的过氧化, 促进 AS 发生。大量有关的临床资料证实, Hcy 与 AS 的发生正性相关, 当血清 Hcy 水平高于 10  $\mu\text{mol/L}$  就可作为颈动脉粥样硬化的致病因素[22]。

目前 GA 与 Hcy 之间的相互关系还不清楚。高胜利等人指出联合检测 GA、Hcy 水平有助于预测冠状动脉病变程度, 但两者之间的关系尚不明确。研究发现白蛋白基于内部高分子运动易于暴露配体结合位点, 可与葡萄糖、同型半胱氨酸等一系列的分子结合。由于血清白蛋白含有多个糖化位点, 白蛋白对糖化修饰的敏感性较高, 当血糖水平升高时白蛋白易于发生非酶糖化反应, 两者结合形成 GA。白蛋白的糖基化反应导致配体结合能力发生改变, 与同型半胱氨酸结合能力下降, 致游离同型半胱氨酸含量增加[23]。游离同型半胱氨酸具有神经毒性, 可诱发氧化应激、DNA 损伤、蛋白质巯基化或蛋白质同型半胱氨酸化, 触发细胞凋亡和兴奋毒性。本研究结果中 GA 与 Hcy 之间存在明显的正相关( $r = 0.319, P < 0.05$ )。在 ACI 患者中 GA 水平与 HCY 水平呈正相关, GA 水平升高可能是 HCY 水平升高危险因素。冯小萌等人也提出了在 ACI 合并 T2DM 患者中, 高 GA 组( $GA \geq 17.0\%$ )与低 GA 组( $GA < 17.0\%$ )相比, 患者血浆 Hcy 水平升高更明显, 证明了在 GA 水平的升高是 Hcy 水平升高危险因素之一[24]。

这次研究的优点在于分析了急性脑梗死患者中血清 GA、Hcy 水平与动脉硬化及脑梗死严重程度的关系, 并进一步探究了 GA 与 Hcy 的相关性。局限性在于这次研究为回顾性研究, 研究对象入院的时间点不同可能会影响 GA、Hcy 水平, 造成结果的偏差。

总之, 我们分析了急性脑梗死患者血清 GA、Hcy 水平与动脉硬化、脑梗死严重程度的相关性, 进一步证实了 GA、Hcy 是心、脑血管疾病的危险因素, 并能作为心、脑血管疾病严重程度的预测指标。同时分析了血清 GA 与 Hcy 的相关性, 结果提示 GA 水平是 Hcy 水平升高的危险因素, 但两者之间的关系及作用机制还需深入研究。

## 参考文献

- [1] Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., et al. (2012) Global and Regional Mortality from 235 Causes of Death for 20 Age Groups in 1990 and 2010: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, **380**, 2095-2128. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0)
- [2] Soerjomataram, I., Lortet-Tieulent, J., Parkin, D.M., et al. (2012) Global Burden of Cancer in 2008: A Systematic Analysis of Disability-Adjusted Life-Years in 12 World Regions. *The Lancet*, **380**, 1840-1850. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60919-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60919-2)
- [3] Meiklejohn, D.J., Vickers, M.A., Dijkhuisen, R., et al. (2001) Plasma Homocysteine Concentrations in the Acute and Convalescent Periods of Atherothrombotic Stroke. *Stroke*, **32**, 57-62. <https://doi.org/10.1161/01.STR.32.1.57>
- [4] Alasheev, A.M., Andreev, A.Y., Gonysheva, Y.V., et al. (2016) A Comparison of Remote and Bedside Assessment of the NIH Stroke Scale in Acute Stroke Patients. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Imeni S.S. Korsakova*, **116**, 23-27. <https://doi.org/10.17116/jnevro20161163223-27>
- [5] 彭斌, 刘鸣, 崔丽英. 与时俱进的新指南——《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》解读[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 657-659.
- [6] Bao, Y. and Zhu, D. (2022) Clinical Application Guidelines for Blood Glucose Monitoring in China (2022 Edition). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **38**, e3581. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3581>
- [7] Liu, X., Wu, N. and Al-Mureish, A. (2021) A Review on Research Progress in the Application of Glycosylated Hemoglobin and Glycated Albumin in the Screening and Monitoring of Gestational Diabetes. *International Journal of General Medicine*, **14**, 1155-1165. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S296316>
- [8] 亓海萍, 吕卫华, 武琳. 糖化血红蛋白、同型半胱氨酸及尿微量白蛋白与 2 型糖尿病合并肾脏微血管病变的关系研究[J]. *中国实验诊断学*, 2015(11): 1840-1843.

- [9] Shen, Y., Pu, L.J., Lu, L., *et al.* (2012) Glycated Albumin Is Superior to Hemoglobin A1c for Evaluating the Presence and Severity of Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetic Patients. *Cardiology*, **123**, 84-90. <https://doi.org/10.1159/000342055>
- [10] Lee, S.H., Jang, M.U., Kim, Y., *et al.* (2020) Effect of Prestroke Glycemic Variability Estimated Glycated Albumin on Stroke Severity and Infarct Volume in Diabetic Patients Presenting with Acute Ischemic Stroke. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, **11**, 230. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00230>
- [11] Kishikawa, H., Mine, S., Kawahara, C., *et al.* (2006) Glycated Albumin and Cross-Linking of CD44 Induce Scavenger Receptor Expression and Uptake of Oxidized LDL in Human Monocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **339**, 846-851. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.11.091>
- [12] Paradelo-Dobarro, B., Bravo, S.B., Rozados-Luis, A., *et al.* (2019) Inflammatory Effects of *in Vivo* Glycated Albumin from Cardiovascular Patients. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **113**, Article ID: 108763. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108763>
- [13] Zendjabil, M. (2020) Glycated Albumin. *Clinica Chimica Acta*, **502**, 240-244. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.11.007>
- [14] Kim, K.J. and Lee, B.W. (2012) The Roles of Glycated Albumin as Intermediate Glycation Index and Pathogenic Protein. *Diabetes & Metabolism Journal*, **36**, 98-107. <https://doi.org/10.4093/dmj.2012.36.2.98>
- [15] Guieu, R., Ruf, J. and Mottola, G. (2022) Hyperhomocysteinemia and Cardiovascular Diseases. *Annales de Biologie Clinique (Paris)*, **80**, 7-14. <https://doi.org/10.1684/abc.2021.1694>
- [16] McCully, K.S. (1969) Vascular Pathology of Homocysteinemia: Implications for the Pathogenesis of Arteriosclerosis. *The American Journal of Pathology*, **56**, 111-128.
- [17] 孙颖. 血清脂联素、同型半胱氨酸与细胞间黏附分子 1 在急性脑梗死患者中的表达及意义[J]. 山东医药, 2010, 50(33): 75-76.
- [18] Kamtchum-Tatuene, J., Saba, L., Heldner, M.R., *et al.* (2022) Interleukin-6 Predicts Carotid Plaque Severity, Vulnerability, and Progression. *Circulation Research*, **131**, e22-e33. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.122.320877>
- [19] Yamagami, H., Kitagawa, K., Hoshi, T., *et al.* (2005) Associations of Serum IL-18 Levels with Carotid Intima-Media Thickness. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **25**, 1458-1462. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000168417.52486.56>
- [20] Aso, Y., Okumura, K., Takebayashi, K., *et al.* (2003) Relationships of Plasma Interleukin-18 Concentrations to Hyperhomocysteinemia and Carotid Intimal-Media Wall Thickness in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, **26**, 2622-2627. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.9.2622>
- [21] Schnabel, R., Lackner, K.J., Rupprecht, H.J., *et al.* (2005) Glutathione Peroxidase-1 and Homocysteine for Cardiovascular Risk Prediction: Results from the AtheroGene Study. *Journal of the American College of Cardiology*, **45**, 1631-1637. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.053>
- [22] 刘国荣, 徐永平, 陈伟彬. 血浆同型半胱氨酸与颈动脉粥样硬化的相关分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(3): 285-287.
- [23] Mathai, M., Radford, S.E. and Holland, P. (2007) Progressive Glycosylation of Albumin and Its Effect on the Binding of Homocysteine May Be a Key Step in the Pathogenesis of Vascular Damage in Diabetes Mellitus. *Medical Hypotheses*, **69**, 166-172. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.10.050>
- [24] 冯小萌, 纪蒙. 糖化白蛋白对糖尿病合并急性脑梗死患者同型半胱氨酸水平的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(6): 110-114.