

# 同型半胱氨酸与脑白质病变关系的Meta分析

王丹<sup>1</sup>, 景艳豆<sup>1</sup>, 侯玉立<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>山西医科大学第一临床医学院, 山西 太原

<sup>2</sup>山西医科大学第一医院神经内科, 山西 太原

收稿日期: 2024年3月17日; 录用日期: 2024年4月11日; 发布日期: 2024年4月17日

## 摘要

目的: 系统评价血浆同型半胱氨酸水平与脑白质病变的关系。方法: 计算机检索PubMed、Embase、Cochrane、CNKI和万方数据库自建库至2023年10月有关同型半胱氨酸与脑白质病变的文献。由2名研究者按照纳入和排除标准进行文献筛选、资料提取和质量评价后, 采用Revman5.4和stata16软件进行数据分析。结果: 共纳入10篇病例对照研究。纳入的10篇文献的纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)评分均 $\geq 6$ 分, 表明质量可靠。meta分析结果显示, 血浆同型半胱氨酸水平与脑白质病变相关(轻度vs.对照组: MD = 1.23, 95% CI: 0.91~1.55; 中度vs.对照组: MD = 3.44, 95% CI: 2.65~4.22; 重度组vs.对照组: MD = 6.46, 95% CI: 4.69~8.24)。且血浆同型半胱氨酸水平与脑白质病变严重程度呈显著正相关(中度vs.轻度: MD = 2.01, 95% CI: 1.62~2.40; 重度vs.轻度: MD = 5.00, 95% CI: 3.34~6.65; 重度vs.中度: MD = 2.99, 95% CI: 1.48~4.49)。结论: 血浆同型半胱氨酸水平越高, 脑白质病变程度越严重。

## 关键词

同型半胱氨酸, 脑白质病变, Fazekas量表, Meta分析

# Meta-Analysis of the Relationship between Homocysteine and White Matter Lesions

Dan Wang<sup>1</sup>, Yandou Jing<sup>1</sup>, Yuli Hou<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan Shanxi

<sup>2</sup>Department of Neurology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan Shanxi

Received: Mar. 17<sup>th</sup>, 2024; accepted: Apr. 11<sup>th</sup>, 2024; published: Apr. 17<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

**Objective:** To systematically evaluate the relationship between homocysteine level and the severity of white matter lesions. \*通讯作者。

文章引用: 王丹, 景艳豆, 侯玉立. 同型半胱氨酸与脑白质病变关系的 Meta 分析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 1143-1153. DOI: 10.12677/acm.2024.1441135

ity of white matter lesions. **Methods:** PubMed, Embase, Cochrane, CNKI and Wanfang database were searched by computer from the establishment of the database to October 2023 to find literatures on homocysteine and white matter lesions. After literature selection, data extraction and quality evaluation according to the inclusion and exclusion criteria by two researchers, Revman 5.4 and stata 16 software were used to analyze the data. **Results:** A total of 10 case-control studies were included. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) scores of the 10 included studies were all above 6 points, indicating that the quality was reliable. Meta-analysis results showed that homocysteine level was correlated with white matter lesions (mild vs. control group: MD = 1.23, 95% CI: 0.91~1.55; moderate vs. control group: MD = 3.44, 95% CI: 2.65~4.22; severe vs. control group: MD = 6.46, 95% CI: 4.69~8.24). There was a significant positive correlation between homocysteine level and severity of white matter lesions (moderate vs. mild: MD = 2.01, 95% CI: 1.62~2.40; severe vs. mild: MD = 5.00, 95% CI: 3.34~6.65; severe vs. moderate: MD = 2.99, 95% CI: 1.48~4.49). **Conclusions:** The higher the level of homocysteine, the higher the severity of white matter lesions.

## Keywords

Homocysteine, White Matter Lesions, Fazekas Scale, Meta-Analysis

Copyright © 2024 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

脑小血管病(Cerebral Small Vessel Disease, CSVD)指由于各种原因影响脑内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉所引起的一系列临床、影像、病理综合征[1]。CSVD 影像学特征为脑白质高信号(White Matter Hyperintensities, WMH)、血管周围间隙扩大(Enlarged Perivascular Spaces, EPVS)、腔隙、皮质下梗死、微出血和脑萎缩[2]。临床表现主要以卒中、认知以及情感障碍及步态改变为主, CSVD 的发病与年龄成正相关,患病率随着年龄的增长而增加,影响约 5% 的 50 岁人群,几乎影响 100% 的 90 岁以上人群,随着老龄化的来临, CSVD 的患病率不断增高,且其起病隐匿,临床表现多样,早期难以发现,致残率及致死率均较高,逐渐成为人类健康的一大挑战[3] [4] [5]。

脑白质高信号是脑小血管病影像学特征之一, TWI 和 FLAIR 成像呈高信号且无空洞形成,定义为脑白质高信号,包括脑深部白质高信号(DWMH)和脑室旁白质高信号(PWMH) [6]。脑白质高信号又称脑白质病变(White Matter Lesions, WML), 采用 Fazekas 评分[7]独立评分, 脑深部白质高信号: 0 分为无白质高信号, 1 分为点状病变, 2 分为病变开始融合, 3 分为病变大面积融合; 脑室旁白质高信号: 0 分为无白质高信号, 1 分为帽状或铅笔样薄层病变, 2 分为病变呈光滑的晕圈, 3 分为不规则的脑室旁高信号。两部位评分之和为总评分(0~6 分), 评分为 0 分, 无脑白质高信号(no WML); 评分为 1~2 分, 轻度脑白质高信号(mild WML); 评分为 3~4 分, 中度脑白质高信号(moderate WML); 评分 5~6 分, 重度脑白质高信号(severe WML) [8] [9]。

同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy), 是一种由蛋白质衍生而来的含巯基的非蛋白质氨基酸, 即甲硫氨酸脱甲基后的产物[10]。Hcy 通过氧化应激、促进炎症反应、内质网应激、促进平滑肌增殖等多种机制在心血管系统及神经系统疾病中发挥作用, 是卒中和脑血管疾病的危险因素[11] [12]。Hcy 与脑小血管病脑白质损害的关系仍然具有不确定性, 本研究运用 meta 分析研究 Hcy 水平与脑白质病变的相关性。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 纳入与排除标准

1) 纳入标准：① 研究类型：病例对照及队列研究。② 研究对象：所纳入人群均进行颅脑磁共振检查，并应用 Fazkas 量表对脑白质病变程度进行定量测定。③ 结局指标：同型半胱氨酸水平的均值及标准差。

2) 排除标准：① 重复发表的文献。② 原始研究数据不能运用者。③ 缺失重要研究数据的病例对照研究及队列研究。④ 未设立对照组的研究。⑤ 动物实验研究。

### 2.2. 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane、CNKI 和万方数据库，检索年限从建库至 2023 年 10 月，查找关于同型半胱氨酸与脑白质损害的病例对照及队列研究。英文检索词包括：white matter hyperintens\*、white matter lesion\*、white matter change\*、leukoaraiosis、leukoaraiosis、“white matter” AND (disease OR diseases OR hyperintensit\* OR lesion OR lesions)、Homocysteine、2-amino-4-mercaptobutyric acid、2 amino 4 mercaptobutyric acid、Homocysteine, L-Isomer、Homocysteine, L Isomer、L-Isomer Homocysteine 等。中文检索词包括：脑白质病变、脑白质损害、脑白质疏松、同型半胱氨酸等。

### 2.3. 文献筛选及资料提取

由 2 名研究者在文献管理软件 NoteExpress 中对检索收集的文献进行独立筛选。首先排除重复文献，其次根据纳入与排除标准初步阅读题目与摘要排除部分文献，再次阅读全文确定所需文献，最后进行资料提取及交叉核对。必要时联系原作者获取所需信息。如有分歧，与第 3 名研究者商议达成共识。每篇符合条件的论文提取的信息包括：第一作者姓名、发表年份、研究类型、Hcy 的平均值及其标准差、脑白质病变根据 Fazekas 评分分为对照组(0 分)、轻度 WML 组(1~2 分)、中度 WML 组(3~4 分)和重度 WML 组(5~6 分)。在提供 Hcy 的中位数和四分位数间距的情况下，根据 Hozo 等的方法计算平均值和标准差[13][14]。

### 2.4. 纳入文献的偏倚风险评价

采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle Ottawa Scale, NOS)对所提取的病例对照研究进行偏倚风险评估。包含 3 方面内容：研究人群选择(4 分)、组间可比性(2 分)和暴露(3 分)。评价过程由 2 名研究员独立进行，之后交换审核意见，如意见不一致请第三方仲裁，最终将得分  $\geq 6$  分(高质量)的文献纳入分析研究。

### 2.5. 统计学处理

采用 RevMan5.4 软件及 Stata16 软件进行系统评价，连续性变量采用均方差(Mean Difference, MD)及 95% 可信区间(95% CI)作为统计量。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。异质性检验采用  $I^2$  检验来衡量。若  $P > 0.1$ ,  $I^2 < 50\%$  时，各项研究间无异质性，用固定效应模型；若  $P < 0.1$ ,  $I^2 > 50\%$  时，纳入文献异质性较大，用随机效应模型。采用漏斗图评估发表偏倚。采用逐篇剔除法进行敏感性分析评估结果的稳健性。

## 3. 结果

### 3.1. 文献检索结果

全面检索数据库后共获得 890 篇文献，经过去重、逐层筛选，最终纳入进行 Meta 分析的文献共 10 篇[15]-[24]。具体文献筛选流程见图 1。

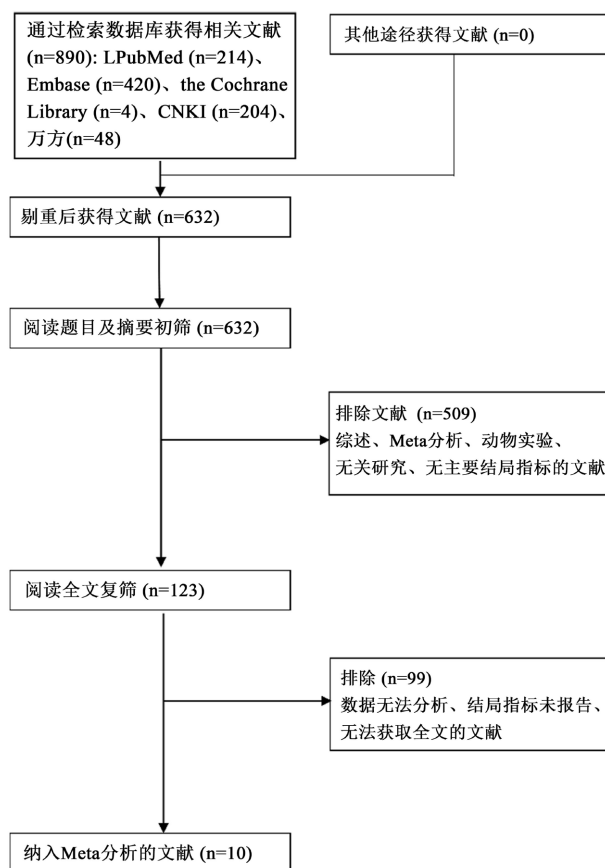


Figure 1. Literature screening flowchart  
图 1. 文献筛选流程图

### 3.2. 纳入研究的基本特征及偏倚风险评价结果

纳入的 10 篇文献均为病例对照研究，均按照 Fazekas 量表评分进行分组，总样本量为 4798，其中包括对照组 1772 例、轻度 WML 组 1306 例、中度 WML 组 999 例和重度 WML 组 721 例，均为高质量文献。详见表 1。

Table 1. Basic information table for included studies and the risk of bias assessment results were analyzed  
表 1. 纳入研究基本特征及偏倚风险评价结果

作者	发表年份	国家	研究类型	Fazekas 评分	样本量(例)	Hcy 水平(μmol/L)	NOS 评分(分)				
							研究人群选择	组间可比性	暴露	总分	
Ba, H M [15]	2021	中国	病例对照	Fazekas 评分	0	1315	15.0000 ± 5.9370	3	2	3	8
					1~2	461	15.7008 ± 5.9492				
					3~4	440	17.0513 ± 6.6939				
					5~6	438	17.7009 ± 5.9502				
刘柯婷[16]	2023	中国	病例对照	Fazekas 评分	0	198	7.1457 ± 2.4644	3	2	3	8
					1~2	395	8.3907 ± 4.3155				
					3~4	162	10.6346 ± 5.0865				
					5~6	43	24.1363 ± 16.4130				

续表

					0	16	10.9400 ± 2.0600				
周佳[17]	2020	中国	病例对照	Fazekas 评分	1~2	57	13.9000 ± 2.8900	2	2	3	7
					3~4	38	16.6900 ± 3.8000				
					5~6	11	19.3100 ± 3.1000				
					0	43	11.4400 ± 5.9600				
杨光[18]	2021	中国	病例对照	Fazekas 评分	1~2	74	12.5000 ± 4.0700	2	2	3	7
					3~4	48	15.5300 ± 2.6000				
					5~6	35	21.0000 ± 5.3500				
					0	41	13.2600 ± 2.3000				
王玉[19]	2022	中国	病例对照	Fazekas 评分	1~2	67	14.2000 ± 3.4600	3	2	3	8
					3~4	52	16.7400 ± 2.6400				
					5~6	43	19.0700 ± 3.1800				
					0	53	13.1400 ± 2.7800				
薛慧[20]	2021	中国	病例对照	Fazekas 评分	1~2	98	14.2200 ± 3.5600	3	2	2	7
					3~4	112	15.4500 ± 4.7200				
					5~6	67	16.6800 ± 3.8900				
					0	40	10.8500 ± 3.4600				
赵冯主[21]	2018	中国	病例对照	Fazekas 评分	1~2	43	11.7500 ± 3.7900	2	3	2	7
					3~4	42	13.4200 ± 5.6900				
					5~6	35	15.9600 ± 9.1300				
					0	16	12.0600 ± 7.4900				
赵继来[22]	2022	中国	病例对照	Fazekas 评分	1~2	57	15.1200 ± 6.5100	3	2	3	8
					3~4	63	14.9400 ± 7.7500				
					5~6	24	21.4200 ± 7.1500				
					0	30	9.2100 ± 1.6500				
闫少净[23]	2017	中国	病例对照	Fazekas 评分	1~2	24	10.2200 ± 3.0400	3	2	2	7
					3~4	22	13.6500 ± 4.7500				
					5~6	14	13.1500 ± 2.8900				
					0	20	8.0895 ± 2.5052				
韩洪伟[24]	2023	中国	病例对照	Fazekas 评分	1~2	30	10.9744 ± 2.7945	3	2	3	8
					3~4	20	11.9605 ± 4.2924				
					5~6	11	13.6058 ± 5.5984				

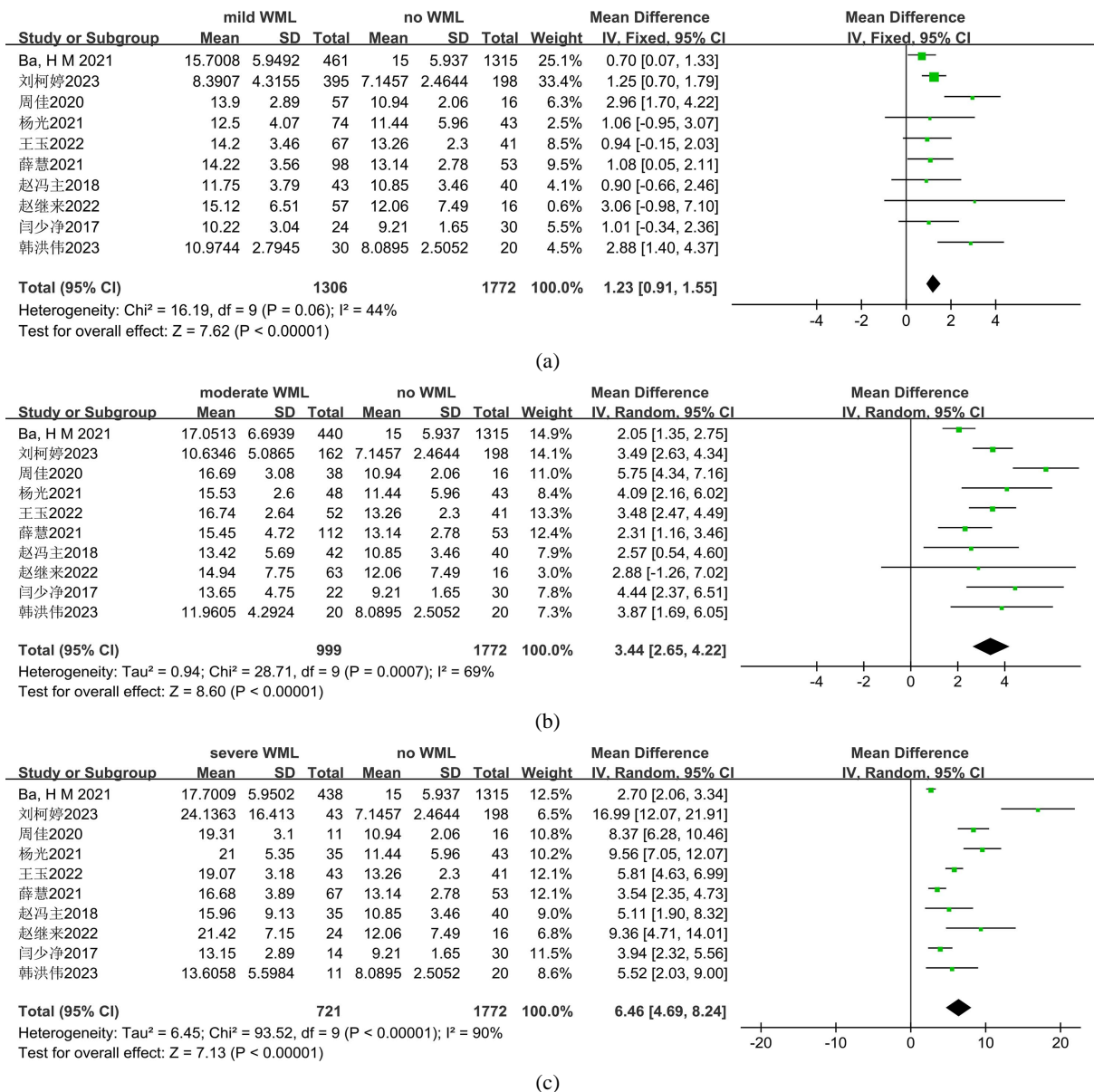
注：NOS：纽卡斯尔-渥太华量表；Hcy 水平以均值 ± 标准差表示。

### 3.3. Meta 分析结果

#### 3.3.1. 同型半胱氨酸水平与脑白质病变的关系

共纳入 10 篇研究，收集 4798 例参与者，包括 3026 例脑白质病变患者，1772 例健康对照组。所纳

入脑白质病变患者以 Fazekas 量表评分分组进行分层分析(136 例轻度脑白质病变患者, 999 例中度脑白质病变患者, 721 例重度脑白质病变患者)。轻度脑白质病变组与对照组比较的异质性检验显示,  $I^2 = 44%$ ,  $P = 0.06$ , 采用固定效应模型, Meta 分析结果显示, 轻度脑白质病变组的同型半胱氨酸水平高于对照组, 差异有统计学意义[MD = 1.23, 95% CI (0.91, 1.55),  $P < 0.00001$ ]。中度脑白质病变组与对照组比较的异质性检验显示,  $I^2 = 69%$ ,  $P = 0.0007$ , 采用随机效应模型, Meta 分析结果显示, 中度脑白质病变组的同型半胱氨酸水平高于对照组, 差异有统计学意义[MD = 3.44, 95% CI (2.65, 4.22),  $P < 0.00001$ ]。重度脑白质病变组与对照组比较的异质性检验显示,  $I^2 = 90%$ ,  $P < 0.00001$ , 采用随机效应模型, Meta 分析结果显示, 重度脑白质病变组的同型半胱氨酸水平高于对照组, 差异有统计学意义[MD = 6.46, 95% CI (4.69, 8.24),  $P < 0.00001$ ]。提示同型半胱氨酸水平与脑白质病变具有相关性。详见图 2。



**Figure 2.** Relationship between homocysteine levels and white matter lesions  
**图 2.** 同型半胱氨酸水平与脑白质病变的关系

### 3.3.2. 同型半胱氨酸水平与脑白质病变严重程度的关系

共纳入 10 篇研究, 收集 3026 例参与者, 根据 Fazekas 量表评分分组, 包括 136 例轻度脑白质病变患者, 999 例中度脑白质病变患者, 721 例重度脑白质病变患者。中度脑白质病变组与轻度脑白质病变组比较的异质性检验显示,  $I^2 = 40\%$ ,  $P = 0.09$ , 采用固定效应模型, Meta 分析结果显示, 中度脑白质病变组的同型半胱氨酸水平高于轻度脑白质病变组, 差异有统计学意义[MD = 2.01, 95% CI (1.62, 2.40),  $P < 0.00001$ ]。重度脑白质病变组与轻度脑白质病变组比较的异质性检验显示,  $I^2 = 88\%$ ,  $P < 0.00001$ , 采用随机效应模型, Meta 分析结果显示, 重度脑白质病变组的同型半胱氨酸水平高于轻度脑白质病变组, 差异有统计学意义[MD = 5.00, 95% CI (3.34, 6.65),  $P < 0.00001$ ]。重度脑白质病变组与中度脑白质病变组比较的异质性检验显示,  $I^2 = 84\%$ ,  $P < 0.00001$ , 采用随机效应模型, Meta 分析结果显示, 重度脑白质病变组的同型半胱氨酸水平高于中度脑白质病变组, 差异有统计学意义[MD = 2.99, 95% CI (1.48, 4.49),  $P < 0.00001$ ]。提示同型半胱氨酸水平与脑白质病变的严重程度呈正相关。详见图 3。

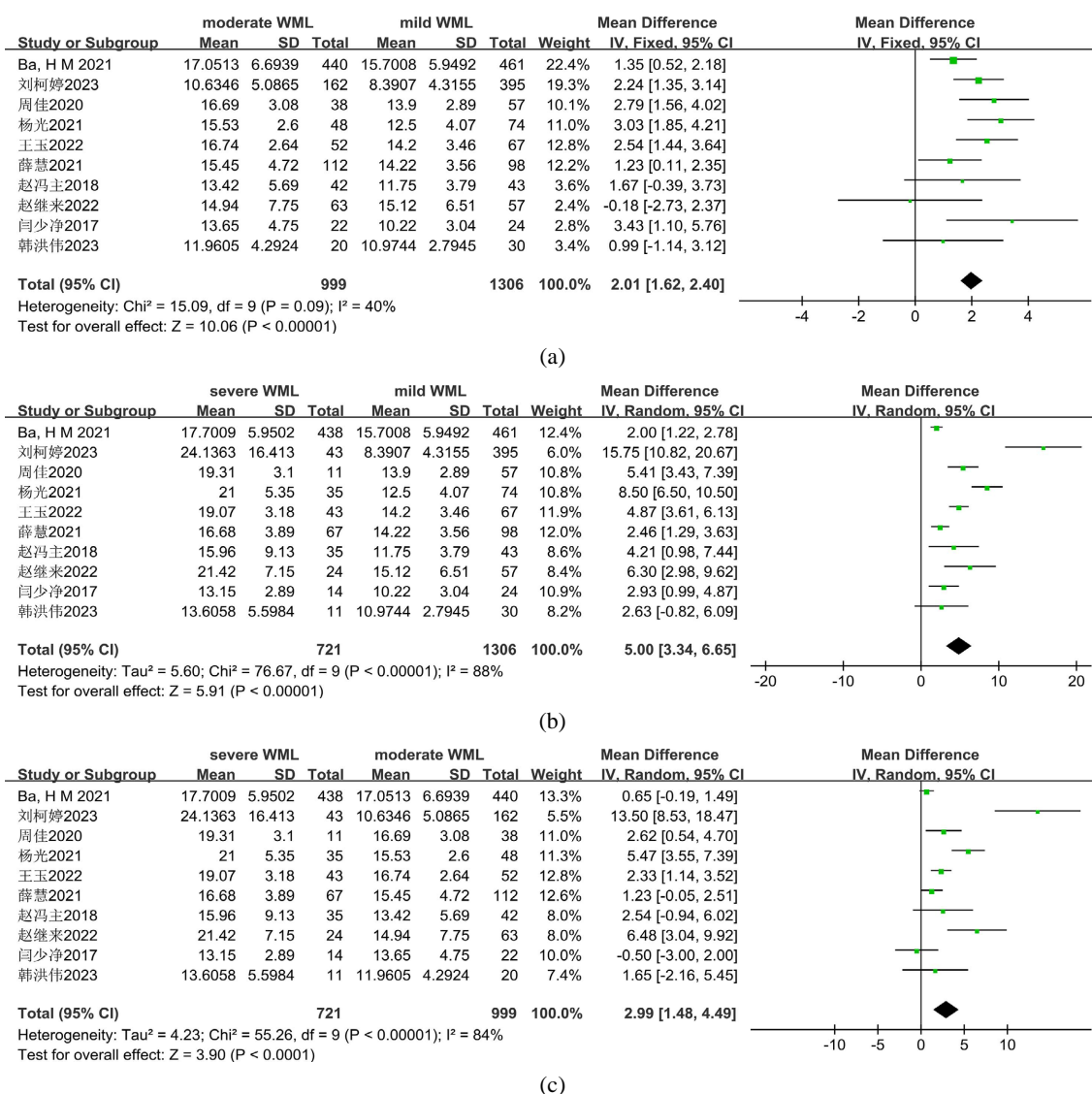
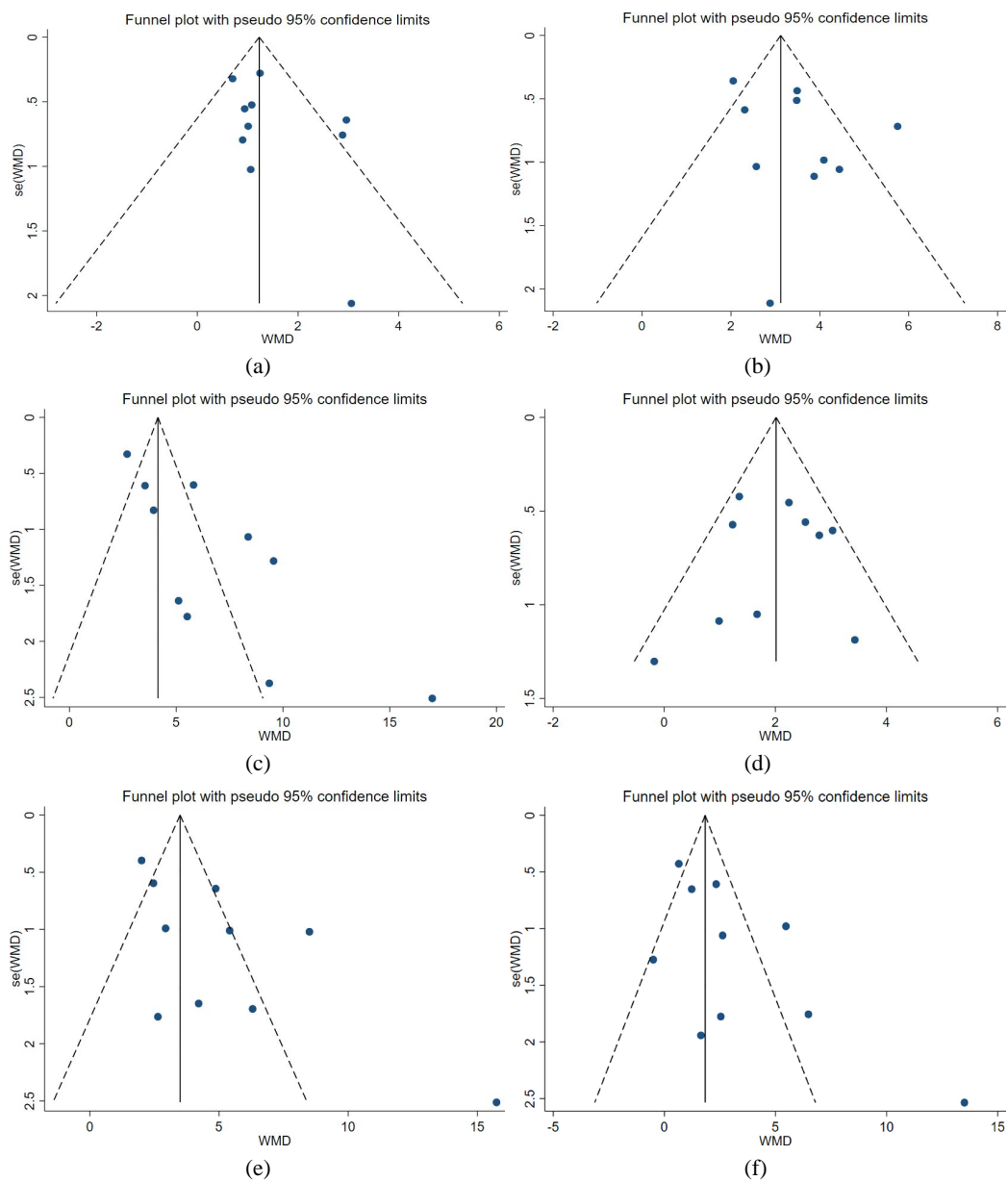


Figure 3. Relationship between homocysteine levels and severity of white matter lesions  
图 3. 同型半胱氨酸水平与脑白质病变严重程度的关系

### 3.4. 发表偏倚及敏感性分析

对每项比较对应的文献逐个进行发表偏倚分析, 所得漏斗图均基本对称, 提示纳入研究的偏倚风险较小。详见图 4。对纳入研究进行敏感性分析, 逐一剔除每项研究后, 剩余研究的效应量 MD 及 95% CI 均未发生明显变化, 提示分析结果较稳健。详见图 5。

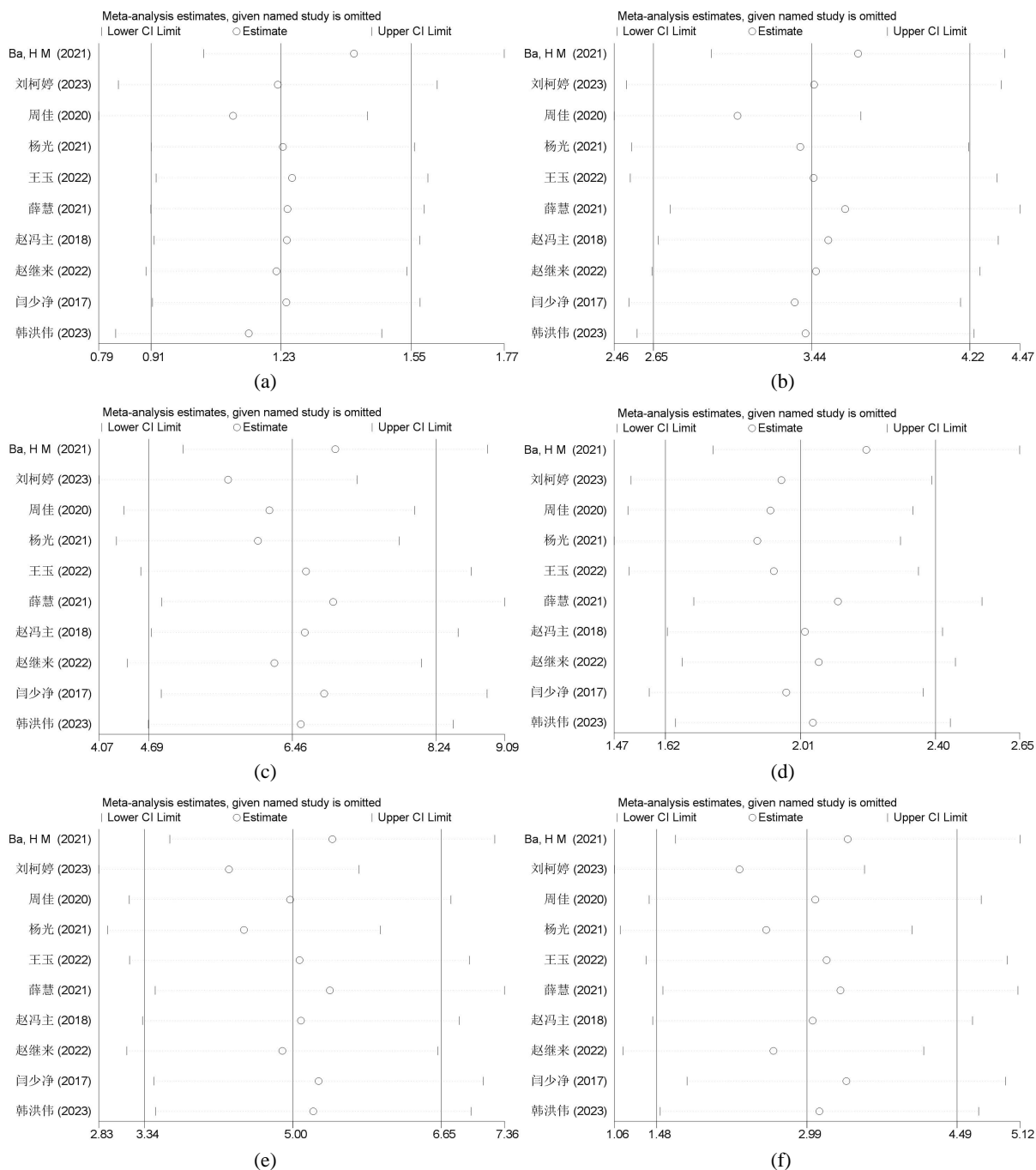


注: (a) 轻度脑白质病变患者和健康对照同型半胱氨酸水平的差异; (b) 中度脑白质病变患者和健康对照同型半胱氨酸水平的差异; (c) 重度脑白质病变患者和健康对照同型半胱氨酸水平的差异; (d) 中度脑白质病变患者和轻度脑白质病变患者同型半胱氨酸水平的差异; (e) 重度脑白质病变患者和轻度脑白质病变患者同型半胱氨酸水平的差异; (f) 重度脑白质病变患者和轻度脑白质病变患者同型半胱氨酸水平的差异。

Figure 4. Funnel plot

图 4. 漏斗图





注：(a) 轻度脑白质病变患者和健康对照同型半胱氨酸水平的差异；(b) 中度脑白质病变患者和健康对照同型半胱氨酸水平的差异；(c) 重度脑白质病变患者和健康对照同型半胱氨酸水平的差异；(d) 中度脑白质病变患者和轻度脑白质病变患者同型半胱氨酸水平的差异；(e) 重度脑白质病变患者和轻度脑白质病变患者同型半胱氨酸水平的差异；(f) 重度脑白质病变患者和轻度脑白质病变患者同型半胱氨酸水平的差异。

Figure 5. Sensitivity analysis

图 5. 敏感性分析

#### 4. 讨论

同型半胱氨酸(Hcy)是一种含硫氨基酸，是甲硫氨酸和半胱氨酸代谢过程中的一个重要中间产物，在

正常人体中含量甚微。有研究认为同型半胱氨酸通过氧化应激、内质网应激等多种途径损伤血管，它损伤血管内皮细胞的同时刺激血管平滑肌细胞生长，二者导致的损伤阻塞血流通路，破坏正常凝血机制，导致动脉粥样硬化，并增加血栓形成，进而大幅增加冠心病、外周血管疾病及脑血管疾病的发病风险[25][26][27]。因此，同型半胱氨酸是一项重要的人体健康指标。

1986年，Wade和Hachinski[28]首次较详细地描述脑白质疏松症的CT表现，提出“脑白质病变”的概念，脑白质病变是脑小血管病脑白质损害的典型表现，与脑血流量调节功能障碍有关[29]。同型半胱氨酸可能通过诱导炎症和细胞凋亡、干扰一氧化氮产生、活性氧积累和氧化应激、细胞低甲基化、蛋白同型半胱氨酸化、脂质代谢异常等引起血管内皮细胞损伤，从而引起脑血管舒缩调节的效应器丧失，导致脑血流调节障碍，加重脑白质损害[30][31][32]。

本系统评价纳入的10个研究比较了血浆Hcy水平与脑小血管病脑白质损害的关系。基于当前证据，血浆同型半胱氨酸水平与脑白质病变严重程度相关(轻度 vs.对照组: MD = 1.23, 95% CI: 0.91~1.55; 中度 vs.对照组: MD = 3.44, 95% CI: 2.65~4.22; 重度组 vs.对照组: MD = 6.46, 95% CI: 4.69~8.24)。且同型半胱氨酸水平与脑白质病变严重程度呈显著正相关(中度 vs.轻度: MD = 2.01, 95% CI: 1.62~2.40; 重度 vs.轻度: MD = 5.00, 95% CI: 3.34~6.65; 重度 vs.中度: MD = 2.99, 95% CI: 1.48~4.49)。

本研究的局限性: 本研究在检索文献时, 只检索了PubMed、Embase、Cochrane、CNKI和万方数据库, 不可避免的遗漏了一些文献, 尤其是负面结果的文献。且纳入研究都是在中国进行的。最后, 各个实验室仪器及检验准确性并不相同。考虑到以上混杂因素, 最终合并分析结果可能会受到影响。

综上所述, 本研究通过Meta分析发现同型半胱氨酸与脑白质病变存在相关性, 且同型半胱氨酸水平越高, 发生脑白质病变的风险越高。基于以上结果, 临床上建议对脑小血管病脑白质病变患者进行常规血浆同型半胱氨酸化验, 发现同型半胱氨酸升高时积极进行治疗。但关于两者的具体相关程度需要进行进一步的剂量反应关系研究、对于同型半胱氨酸引起脑白质损害的机制, 还需要进一步更为深入的研究探讨。

## 参考文献

- [1] Wardlaw, J.M., Smith, C. and Dichgans, M. (2019) Small Vessel Disease: Mechanisms and Clinical Implications. *The Lancet Neurology*, **18**, 684-696. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30079-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30079-1)
- [2] Litak, J., Mazurek, M., Kulesza, B., et al. (2020) Cerebral Small Vessel Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 9729. <https://doi.org/10.3390/ijms21249729>
- [3] 赵梦娇, 赵玉华. 脑小血管病的流行病学概况[J]. 西藏医药, 2018, 39(6): 143-145.
- [4] 徐群. 脑小血管病的研究进展[J]. 老年医学与保健, 2022, 28(5): 961-963.
- [5] Cannistraro, R.J., Badi, M., Eidelman, B.H., et al. (2019) CNS Small Vessel Disease: A Clinical Review. *Neurology*, **92**, 1146-1156. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007654>
- [6] Giese, A.-K., Schirmer, M.D., Dalca, A.V., et al. (2020) White Matter Hyperintensity Burden in Acute Stroke Patients Differs by Ischemic Stroke Subtype. *Neurology*, **95**, e79-e88.
- [7] Fazekas, F., Chawluk, J.B., Alavi, A., et al. (1987) MR Signal Abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's Dementia and Normal Aging. *AJR: American Journal of Roentgenology*, **149**, 351-356. <https://doi.org/10.2214/ajr.149.2.351>
- [8] Jiang, J., Gao, Y., Zhang, R., et al. (2021) Differential Effects of Serum Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 on Periventricular and Deep Subcortical White Matter Hyperintensity in Brain. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article 605372. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.605372>
- [9] 潘希娟, 邢英琦, 刘玉梅. 脑小血管病影像学评分方法[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2023, 23(7): 633-637.
- [10] 孔娟. 高同型半胱氨酸血症诊疗专家共识[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2020, 7(3): 283-288.
- [11] Djuric, D., Jakovljevic, V., Zivkovic, V., et al. (2018) Homocysteine and Homocysteine-Related Compounds: An Overview of the Roles in the Pathology of the Cardiovascular and Nervous Systems. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, **96**, 991-1003. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0112>

- [12] Moller, J., Nielsen, G.M., Tvedegaard, K.C., *et al.* (2000) A Meta-Analysis of Cerebrovascular Disease and Hyperhomocysteinaemia. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, **60**, 491-500. <https://doi.org/10.1080/003655100448473>
- [13] Hozo, S.P., Djulbegovic, B. and Hozo, I. (2005) Estimating the Mean and Variance from the Median, Range, and the Size of a Sample. *BMC Medical Research Methodology*, **5**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-5-13>
- [14] McGrath, S., Zhao, X., Steele, R., *et al.* (2020) Estimating the Sample Mean and Standard Deviation from Commonly Reported Quantiles in Meta-Analysis. *Statistical Methods in Medical Research*, **29**, 2520-2537. <https://doi.org/10.1177/0962280219889080>
- [15] Ba, H.M., Hou, Y.T., Yang, M., *et al.* (2021) A Clinical Study of the Association between White Matter Hyperintensity, Aspirin Therapy and Cerebral Microbleeds. *Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery*, **21**, 861-868.
- [16] 刘柯婷, 贺泽民, 杨百元, 等. 同型半胱氨酸水平与脑白质病变严重程度的相关性研究[J]. 南通大学学报(医学版), 2023, 43(5): 439-443.
- [17] 周佳. 同型半胱氨酸与脑白质病变及认知功能的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.
- [18] 杨光, 徐陈陈, 王佳炜, 等. 帕金森病患者血清同型半胱氨酸及血脂水平与脑白质病变的相关性研究[J]. 中华全科医学, 2021, 19(9): 1451-1454.
- [19] 王玉, 刘强. 脑白质病变与脑小血管病患者认知功能障碍的相关性研究[J]. 中国医学工程, 2022, 30(11): 19-24.
- [20] 薛慧, 彭小妍, 程程, 等. 老年 2 型糖尿病患者缺血性脑白质病变严重程度的危险因素分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2021, 24(13): 1140-1146.
- [21] 赵冯主. 脑白质疏松与老年抑郁的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2018.
- [22] 赵继来, 胡玲玲, 刘勇, 等. 脑小血管病中脑白质病变严重程度的影响因素及其与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的相关性研究[J]. 中国血液流变学杂志, 2022, 32(2): 217-221.
- [23] 闫少净, 朴翔宇, 赵洁, 等. 血清基质金属蛋白酶-2 在脑白质病变患者头颅 MRI 各分级中的表达水平[J]. 临床神经病学杂志, 2017, 30(6): 435-438.
- [24] 韩洪伟. 脑小血管病相关脑白质病变 Fazekas 分级影响因素及其与认知障碍的相关性分析[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2023.
- [25] Xu, L., Zhang, H., Wang, Y., *et al.* (2022) FABP4 Activates the JAK2/STAT2 Pathway via Rap1a in the Homocysteine-Induced Macrophage Inflammatory Response in ApoE<sup>-/-</sup> Mice Atherosclerosis. *Laboratory Investigation*, **102**, 25-37. <https://doi.org/10.1038/s41374-021-00679-2>
- [26] Lai, W.K.C. and Kan, M.Y. (2015) Homocysteine-Induced Endothelial Dysfunction. *Annals of Nutrition & Metabolism*, **67**, 1-12. <https://doi.org/10.1159/000437098>
- [27] 郭会艳. 脑梗死患者 D 二聚体与血清同型半胱氨酸水平变化及检测的临床意义[J]. 临床检验杂志(电子版), 2019, 8(3): 170.
- [28] Small, G.W. (1985) Revised Ischemic Score for Diagnosing Multi-Infarct Dementia. *Journal of Clinical Psychiatry*, **46**, 514-517.
- [29] 梁燕, 章军建. 脑卒中与白质病变[J]. 神经损伤与功能重建, 2014, 9(6): 512-514.
- [30] Esse, R., Barroso, M., Tavares, D.A.I., *et al.* (2019) The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 867. <https://doi.org/10.3390/ijms20040867>
- [31] Silla, Y., Varshney, S., Ray, A., *et al.* (2019) Hydrolysis of Homocysteine Thiolactone Results in the Formation of Protein-Cys-S-S-Homocysteinylation. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, **87**, 625-634. <https://doi.org/10.1002/prot.25681>
- [32] Kaplan, P., Tatarikova, Z., Sivonova, M.K., *et al.* (2020) Homocysteine and Mitochondria in Cardiovascular and Cerebrovascular Systems. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 7698. <https://doi.org/10.3390/ijms21207698>