

## 胰岛素抵抗与女性甲状腺结节内血管形成的关系

李玲<sup>1</sup>, 王昆<sup>2</sup>, 祝祥云<sup>1</sup>, 支朦朦<sup>1</sup>, 刘超<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>东南大学附属中大医院内分泌科, 江苏 南京 210009; <sup>2</sup>南京中医药大学附属江苏省中西医结合医院内分泌科, 江苏省中医药研究院, 江苏 南京 210028)

**[摘要]** 目的:探讨胰岛素抵抗(IR)与女性甲状腺结节血管形成之间的关系。方法:于2011年6—11月,对江苏省南京社区居民进行横断面流行病学调查,纳入1 786例符合研究要求的女性甲状腺结节患者。以甲状腺彩色多普勒测量结节血流类型、阻力指数(RI)、血管生成指数(VI);同时测定空腹胰岛素(FINS)、空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c),计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和体重指数(BMI)。结果:HOMA-IR( $r = 0.36, P < 0.001$ )和HbA1c( $r = 0.20, P < 0.001$ )与甲状腺结节血流类型呈正相关,尤其在体积 $>0.2$  mL的结节内更为显著。且在大结节中,HOMA-IR和HbA1c与RI(HOMA-IR: $\beta = 0.41, SE = 0.03, r = 0.43, P < 0.001$ ;HbA1c: $\beta = 0.23, SE = 0.03, r = 0.23, P < 0.001$ )和VI(HOMA-IR: $\beta = 0.47, SE = 0.04, r = 0.53, P < 0.001$ ;HbA1c: $\beta = 0.34, SE = 0.11, r = 0.37, P < 0.001$ )呈正相关。结论:IR和高血糖与甲状腺结节的类型、RI和VI呈正相关,特别是在大结节中。该研究结果表明IR在女性甲状腺结节的血管分布、结构及密度中起重要作用,将影响甲状腺结节的进展。

**[关键词]** 胰岛素抵抗;甲状腺结节;血管形成

**[中图分类号]** R581.3

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2016)05-610-05

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20160520

## The association between insulin resistance and vascularization of thyroid nodules in women

Li Ling<sup>1</sup>, Wang Kun<sup>2</sup>, Zhu Xiangyun<sup>1</sup>, Zhi Mengmeng<sup>1</sup>, Liu Chao<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Zhongda Hospital, Medical School, Southeast University, Nanjing 210009; <sup>2</sup>Department of Endocrinology, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing 210028, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the association between IR and the vascularization of thyroid nodules in women. **Methods:** A cross-sectional, population-based study was conducted in Nanjing, China, from June to November 2011. 1,786 female thyroid nodule cases were enrolled in the study. Power Doppler was performed to measure the flow patterns, resistive index (RI), and vascular index (VI) of thyroid nodular vascularization. Fasting insulin, fasting glucose, 2-hour oral glucose tolerance test, glycosylated hemoglobin (HbA1c), homeostasis model assessment of IR (HOMA-IR), and body mass index were also tested. **Results:** HOMA-IR ( $R = 0.36, P < 0.001$ ) and HbA1c ( $R = 0.20, P < 0.001$ ) were positively correlated with thyroid nodular flow patterns, and the positive correlations were more significant in participants with large nodules (volume  $\geq 0.2$  mL). Additionally, in participants with large nodules, HOMA-IR and HbA1c were positively correlated with RI (HOMA-IR:  $\beta = 0.41, SE = 0.03, R = 0.43, P < 0.001$ ; HbA1c:  $\beta = 0.23, SE = 0.03, R = 0.23, P < 0.001$ ) and VI (HOMA-IR:  $\beta = 0.47, SE = 0.04, R = 0.53, P < 0.001$ ; HbA1c:  $\beta = 0.34, SE = 0.11, R = 0.37, P < 0.001$ ). **Conclusion:** IR and hyperglycemia were positively correlated with the flow patterns, RI, and VI of thyroid nodules, especially in large nodules. The findings suggest a pivotal role of IR in the distribution, construction, and density of thyroid nodular vascularization, which might contribute to the growth and the progression of thyroid nodules.

**[Key words]** insulin resistance; thyroid nodules; vascularization

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(05):610-614]

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81270010, 81570739)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: Profliuchao@163.com

肿瘤生长依赖于丰富的血供和血管形成<sup>[1]</sup>,新生血管形成是导致内分泌性肿瘤增长的重要因素。有资料表明,新生血管具有促进甲状腺肿瘤生长的作用<sup>[2-3]</sup>。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)被认为是血管新生及肿瘤发生的危险因素<sup>[4]</sup>,但对于 IR 在甲状腺结节生长及新生血管形成中所起的作用尚未阐明。为此,我们选取南京迈皋桥周边社区 1 786 例女性甲状腺结节患者,采用彩色超声多普勒对甲状腺结节进行结节血流流速、阻力指数(resistive index, RI)、血管指数(vascular index, VI)等测定,分析 IR 对甲状腺结节生长及血管形成的影响。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

本研究为多中心、前瞻性、观察性临床研究。选取 2011 年 6—11 月 25 个社区共 6 571 例女性,其中 1 786 例伴有甲状腺结节,年龄 40~79(62.25 ± 9.42)岁。排除标准:甲状腺手术史、甲状腺功能亢进症史、甲状腺功能减退症史者、甲状腺癌;糖尿病患者使用胰岛素、二甲双胍、磺脲类或其他降糖治疗者。本研究方案经过上海交通大学伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 一般资料

参与者入组完成问卷调查,记录年龄、性别、身高、体重、良恶性肿瘤史、甲状腺疾病病史、糖尿病及其他内分泌疾病病史、口服避孕药及绝经期相关激素病史等。体重指数(BMI)计算采用以下公式: BMI(kg/m<sup>2</sup>)=体重(kg)/身高<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>)。

#### 1.2.2 血液标本采集与测定

受检者于清晨空腹及早餐后 2 h 分别抽取静脉血,测定空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、餐后 2 h 血糖(postprandial plasma glucose, 2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)。采用己糖激酶法检测 FPG 和 2hPG,化学发光法测定 FINS,高效液相法测定 HbA1c,以上测定均在全自动生化分析仪上完成。胰岛素抵抗指数(homeostasis model of assessment of insulin resistance index, HOMA-IR)=FINS×FPG/22.5。

#### 1.2.3 甲状腺超声

颈部超声测量甲状腺的形态。采用高频超声(LOGIQ e 便携式超声仪,美国通用电气医疗集团生物科技),配备 12 MHz 探头。选取直径大于 3 mm 的甲状腺结节作为测量对象。结节体积计算根据公

式:体积(mL)=深度(cm)×宽度(cm)×长度(cm)×π/6。以能量多普勒(power Doppler)测量甲状腺结节的血流。通过观察血流判断血管形成的分布,分为 3 个类型: I 型为无可见血流、II 型为明显的结节周围血流、III 型为明显的结节内血流<sup>[16]</sup>。以 RI 来估测结节血管的结构,RI 定义为:(峰值收缩压-末期舒张压)/峰值收缩压。以 VI 来估测结节内血管密度,VI 定义为:分析图谱中,结节内血流面积与结节总面积之比<sup>[5]</sup>。

对于多结节患者,取明显具有血流的结节作为分析对象;同一结节并存结节内和结节外血流时,则按结节内血管处理,以评估血流类型、RI、VI 和结节体积。

#### 1.2.4 图像处理

彩色超声血流图谱以数码储存。采用商用图像处理软件(MATLAB 版本 7.0;The Math-Works Inc)计算结节内血管生成的 VI。通过图像软件计算结节面积,彩色信号(红、黄和浅蓝色)代表结节内血流面积。VI 值为彩色血流的像素总和除以整个结节面积的像素。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理。计数资料以率(%)表示,采用卡方检验;计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用单因素方差分析进行组间比较。多元线性回归分析评估 HOMA-IR、FINS、FPG、2hPG、HbA1c 和 BMI 与血流类型、RI、VI 和结节体积之间的相关性。以基线年龄、性别、教育水平、吸烟史等作校正。 $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基线特征

1 786 例甲状腺结节患者的一般资料见表 1,833 例甲状腺结节无明显血流(I 型),占总甲状腺结节人数的 46.6%;759 例甲状腺结节存在结节周围为主的血流(II 型),占 42.5%;194 例存在结节内为主的血流(III 型),占 10.9%。3 种血流分型患者平均年龄分别为 62.24、62.12 和 62.79 岁( $P = 0.676$ )。糖代谢危险因素分析显示,FINS、FPG、2hPG、HbA1c、BMI 和 HOMA-IR 的均值与血流分型显著相关( $P < 0.001$ )。I 型血流的甲状腺结节体积均值为 0.11 mL, II 型血流的甲状腺结节体积均值为 0.32 mL,而 III 型为 0.67 mL( $P < 0.001$ )。

### 2.2 糖代谢危险因素与甲状腺结节血管形成的相关性

#### 2.2.1 血流分型

表 1 人群甲状腺结节血流类型分布特征

Table 1 Baseline characteristics of blood flow pattern of the thyroid nodule ( $\bar{x} \pm s$ )

基线特征	n = 1 786	甲状腺结节血流类型			P 值
		I 型(n = 833)	II 型(n = 759)	II 型(n = 194)	
年龄(岁)	2.25 ± 9.42	62.24 ± 9.27	62.12 ± 9.45	62.79 ± 9.45	0.676
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.77 ± 3.33	24.49 ± 3.47	24.95 ± 3.16	25.26 ± 3.37	<0.001
HbA1c(%)	6.11 ± 0.97	5.92 ± 0.84	6.17 ± 1.03	6.68 ± 1.27	<0.001
FINS(μU/mL)	6.93 ± 3.51	6.21 ± 3.18	7.32 ± 3.50	8.53 ± 5.01	<0.001
FPG(mmol/L)	5.90 ± 1.52	5.67 ± 1.28	5.94 ± 1.61	6.73 ± 2.22	<0.001
2hPG(mmol/L)	391.40 ± 3.60	8.29 ± 3.39	8.76 ± 3.76	9.48 ± 3.91	<0.001
HOMA-IR	1.88 ± 1.19	1.63 ± 1.01	1.97 ± 1.20	2.62 ± 2.01	<0.001
甲状腺结节体积(mL)	0.26 ± 0.39	0.11 ± 0.35	0.32 ± 0.41	0.67 ± 0.48	<0.001

多元线性回归分析显示,以基线年龄、教育程度和吸烟史校正后,当甲状腺结节 $\geq 0.2$  mL时,HOMA-IR( $\beta = 0.379$ ;SE = 0.018; $P < 0.001$ )、HbA1c( $\beta = 0.231$ ;SE = 0.012; $P < 0.001$ )、FINS( $\beta = 0.355$ ;SE = 0.004; $P = 0.001$ )、FPG( $\beta = 0.202$ ;SE = 0.014; $P < 0.001$ )、2hPG ( $\beta = 0.215$ ;SE = 0.003; $P < 0.001$ ) 和 BMI ( $\beta = 0.131$ ;SE = 0.007; $P = 0.001$ )与血流分型呈正相关。而在结节体积 $< 0.2$  mL时,糖代谢指标则与结节血流分型无明显相关性(表 2)。

表 2 糖代谢危险因素与甲状腺结节血管形成的关系

Table 2 The correlation of the glucose metabolic risk factors to the vascularization of thyroid nodules

参数	血流模式		阻力指数		血管指数		结节体积	
	$\beta$ (SE)	P 值	$\beta$ (SE)	P 值	$\beta$ (SE)	P 值	$\beta$ (SE)	P 值
结节体积 < 0.2 mL								
FINS	0.262(0.002)	< 0.001	0.086(0.000)	0.073	0.097(0.021)	0.047	0.046(0.000)	0.032
FPG	0.210(0.010)	< 0.001	0.072(0.003)	0.127	-0.013(0.080)	0.222	-0.012(0.000)	0.699
2hPG	0.173(0.004)	< 0.001	-0.009(0.001)	0.842	0.008(0.073)	0.732	0.011(0.000)	0.664
HOMA-IR	0.315(0.012)	< 0.001	0.131(0.003)	0.007	0.423(0.042)	< 0.001	0.004(0.001)	0.827
HbA1c	0.174(0.016)	< 0.001	0.071(0.005)	0.143	0.171(0.131)	0.069	0.008(0.001)	0.731
BMI	0.139(0.005)	< 0.001	-0.007(0.001)	0.876	0.044(0.005)	0.623	0.032(0.000)	0.277
结节体积 $\geq 0.2$ mL								
FINS	0.355(0.004)	< 0.001	0.359(0.001)	< 0.001	0.240(0.019)	< 0.001	0.271(0.004)	< 0.001
FPG	0.202(0.014)	< 0.001	0.232(0.003)	0.001	0.145(0.037)	< 0.001	0.217(0.008)	< 0.001
2hPG	0.215(0.003)	< 0.001	0.177(0.002)	0.005	0.089(0.042)	0.039	0.139(0.006)	< 0.001
HOMA-IR	0.379(0.018)	< 0.001	0.408(0.029)	< 0.001	0.473(0.042)	< 0.001	0.398(0.009)	< 0.001
HbA1c	0.231(0.012)	< 0.001	0.229(0.031)	< 0.001	0.342(0.109)	< 0.001	0.187(0.015)	< 0.001
BMI	0.131(0.007)	0.001	0.072(0.002)	0.179	-0.128(0.004)	0.277	0.149(0.007)	< 0.001

2.2.2 血流阻力指数(RI)

结节体积 $\geq 0.2$  mL时,HOMA-IR( $\beta = 0.408$ ,SE = 0.029, $r = 0.431$ , $P < 0.001$ )、HbA1c( $\beta = 0.229$ ,SE = 0.031, $r = 0.198$ , $P < 0.001$ )、FINS( $\beta = 0.359$ ,SE = 0.001, $P < 0.001$ )、FPG ( $\beta = 0.232$ ,SE = 0.003, $P = 0.001$ )和 2hPG( $\beta = 0.177$ ,SE = 0.002, $P = 0.005$ )与 RI 呈正性相关(表 2)。

2.2.3 血管生成指数(VI)

结节体积 $\geq 0.2$  mL时,HOMA-IR( $\beta = 0.473$ ,SE = 0.042, $r = 0.529$ , $P < 0.001$ )、HbA1c( $\beta = 0.342$ ,SE = 0.109, $r = 0.367$ , $P < 0.001$ ,表 2)、FINS( $\beta = 0.240$ ,SE = 0.019, $P < 0.001$ )和 FPG( $\beta = 0.145$ ,SE = 0.037, $P < 0.001$ )与 VI 呈正性相关;而 2hPG( $\beta = 0.089$ ,SE = 0.042, $P =$

0.039)和 BMI( $\beta = -0.128$ ,SE = 0.004, $P = 0.277$ )与 VI 无明显相关性(表 2)。

3 讨论

血管生成是肿瘤生长的重要特征,亦可能促进甲状腺结节的生长。甲状腺结节的血管形成受多种因素的影响,包括性别、肥胖、内分泌激素、IR 等<sup>[6-7]</sup>。本研究发现女性甲状腺结节患者局部结节血管生成与 IR 相关,且血管生成可能促进结节增生。

血流类型通常作为一种超声征象被用于评估甲状腺结节,结节内血管生成被认为是甲状腺癌的重要特征之一。本研究发现 HOMA-IR 或 HbA1c 增高的患者更易有结节内血管生成。这表明,IR 在甲

甲状腺结节血管生长过程中起着重要作用。甲状腺结节血流类型实际上反映了血管生成的不同水平;结节周围小血管通常不易在超声影像上显示,这是由于血管被周围纤维组织所压迫;而结节中心血管通常来源于周边血管向结节内的侵入<sup>[8]</sup>。

不少研究揭示了IR与甲状腺结节体积增大之间的关系,这提示IR可能促进甲状腺细胞的增殖<sup>[9-10]</sup>。本研究发现HOMA-IR与甲状腺体积呈正性相关,并且体积较大的结节更易出现血管生成。这表明,IR对甲状腺结节体积的影响可能与血管生成及其导致的血供增加有关。然而,目前对于血管生成在甲状腺肿瘤体积增大中所起的作用仍不明确,Lyshchik等<sup>[5]</sup>发现直径>2 cm的甲状腺结节出现结节内血管的几率更高,另有研究认为VEGF-A可能对甲状腺肿瘤体积有作用<sup>[11-13]</sup>。

RI是多普勒评估动脉波形的常规参数,被认为可以判断甲状腺结节血管的生长状态<sup>[14]</sup>。RI一般受到血管生长的影响,肿瘤血管的不规则生长是RI值增加的关键因素。本研究发现RI与HOMA-IR、HbA1c等糖代谢因素呈正相关,在体积 $\geq 0.2$  mL的结节中更为显著,表明IR和高血糖可能导致甲状腺结节血管的异常生长,并且影响到结节自身。有研究发现,IR和高血糖所引起的氧化应激和炎症反应可能削弱依赖胰岛素的血管生成活性,从而导致血管内皮细胞功能紊乱<sup>[15]</sup>。这些发现提示,胰岛素引起的甲状腺血管新生可能伴随着局部血管内皮功能紊乱,导致血管壁基底膜的发育不全和内皮细胞通透性增加<sup>[16]</sup>。

VI反映了甲状腺结节内血管生成的密度。结节内血管生成主要来自于结节周围的血管,后者通常表现为穿插状、线状、辐射状或环状<sup>[5]</sup>。相对于结节周围血管,结节内血管生成更利于甲状腺结节的生长,亦更易导致血管壁发育不全、通透性增加,而后者可能引起癌细胞的迁徙<sup>[14]</sup>。因此,虽然VI对于甲状腺癌诊断的敏感性和特异性均不足,但结节内血管密度的增加还是被认为与甲状腺恶性结节的发展有一定的关联。本研究发现,较大体积的甲状腺结节中,HOMA-IR和HbA1c与VI呈正相关,这提示IR和高血糖可能促进甲状腺结节内血管的生成,并且有可能与甲状腺结节的进展有关。

脂肪组织参与了多种生理过程,包括胰岛素敏感性、血管生成、激活免疫系统和炎症因子<sup>[15]</sup>。作为IR的特征之一,肥胖被认为是甲状腺癌的危险因素,且可能促进肿瘤血管的生成。先前的研究发现

肥胖与甲状腺体积及结节直径呈正相关<sup>[17]</sup>。研究未发现BMI与VI之间的显著关联,但是,在较大体积的结节中,BMI与血流类型和结节体积呈正相关。这可解释为,肥胖对甲状腺结节体积增大的作用强于其对结节内血管生长的影响,从而导致甲状腺结节内血管数量与结节体积比例减小,血管密度相对降低。

作为非干预性社区流行病学调查,未对甲状腺结节行细针穿刺病理检查,故并不能区分甲状腺结节的良恶性。因此,本研究未揭示胰岛素抵抗与甲状腺癌之间的关系。采用能量多普勒并数码计算VI来评估结节内血管的密度,而未采取血管造影。这种测量可能受到操作者探头的角度等影响,亦可导致VI值的偏差。

综上所述,IR是甲状腺结节发生的重要危险因素。研究提示IR和高血糖与甲状腺结节血管类型、RI和VI呈正相关,特别是在结节体积 $\geq 0.2$  mL的结节中。这些发现提示,IR在甲状腺结节血管的分布、结构和密度起着重要的作用,并且有可能影响到甲状腺结节的生长。而IR与甲状腺恶性结节之间的关系及其机制,有待进一步的研究。

#### [参考文献]

- [1] Samson M, Peale FV Jr, Frantz G, et al. Human endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor: expression early in development and in Leydig cell tumors suggests roles in normal and pathological testis angiogenesis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(8):4078-4088
- [2] Turner HE, Nagy Z, Gatter KC, et al. Angiogenesis in pituitary adenomas and the normal pituitary gland [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(3):1159-1162
- [3] Antonelli A, Bocci G, Fallahi P, et al. CLM3, a multitarget tyrosine kinase inhibitor with antiangiogenic properties, is active against primary anaplastic thyroid cancer in vitro and *in vivo* [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(4):E572-E581
- [4] Honors MA, Kinzig KP. Diet-induced obesity and insulin resistance spur tumor growth and cancer cachexia in rats bearing the yoshida sarcoma [J]. *Nutr Cancer*, 2014, 66(5):872-878
- [5] Lyshchik A, Moses R, Barnes SL, et al. Quantitative analysis of tumor vascularity in benign and malignant solid thyroid nodules [J]. *J Ultrasound Med*, 2007, 26(6):837-846
- [6] Bauerle K, Schweppe R, Lund G, et al. Nuclear factor  $\kappa\beta$ -dependent regulation of angiogenesis, and metastasis in an *in vivo* model of thyroid cancer is associated with se-

- creted interleukin-8[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(8):E1436-E1444
- [7] Hoffmann S, Hofbauer LC, Scharrenbach V, et al. Thyrotropin(TSH)-induced production of vascular endothelial growth factor in thyroid cancer cells in vitro; evaluation of TSH signal transduction and of angiogenesis-stimulating growth factors [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(12):6139-6145
- [8] Huang SM, Lee JC, Wu TJ, et al. Clinical relevance of vascular endothelial growth factor for thyroid neoplasms [J]. *World J Surg*, 2001, 25(3):302-306
- [9] Anil C, Akkurt A, Ayturk S, et al. Impaired glucose metabolism is a risk factor for increased thyroid volume and nodule prevalence in a mild-to-moderate iodine deficient area[J]. *Metabolism*, 2013, 62(7):970-975
- [10] Sahin M, Uçan B, Gini Z, et al. Vitamin D3 levels and insulin resistance in papillary thyroid cancer patients [J]. *Med Oncol*, 2013, 30(2):589
- [11] Chammas MC, Gerhard R, de Oliveira IR, et al. Thyroid nodules; evaluation with power Doppler and duplex Doppler ultrasound [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005, 132(6):874-882
- [12] Zhan WW, Zhou P, Zhou JQ, et al. Differences in sonographic features of papillary thyroid carcinoma between neck lymph node metastatic and nonmetastatic groups [J]. *J Ultrasound Med*, 2012, 31(6):915-920
- [13] Philippova M, Joshi MB, Pfaff D, et al. T-cadherin attenuates insulin-dependent signalling, eNOS activation, and angiogenesis in vascular endothelial cells [J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 93(3):498-507
- [14] Shaik S, Nucera C, Inuzuka H, et al. SCF( $\beta$ -TRCP) suppresses angiogenesis and thyroid cancer cell migration by promoting ubiquitination and destruction of VEGF receptor 2 [J]. *J Exp Med*, 2012, 209(7):1289-1307
- [15] Marcello MA, Cunha LL, Batista FA, et al. Obesity and thyroid cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2014, 21(5):T255-T271
- [16] De Nicola H, Szejnfeld J, Logullo AF, et al. Flow pattern and vascular resistive index as predictors of malignancy risk in thyroid follicular neoplasms [J]. *J Ultrasound Med*, 2005, 24(7):897-904
- [17] Sousa PA, Vaisman M, Carneiro JR, et al. Prevalence of goiter and thyroid nodular disease in patients with class III obesity [J]. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2013, 57(2):120-125

[收稿日期] 2016-01-17

(上接第 600 页)

- [15] Malinow MR, Levenson J, Giral P, et al. Role of blood Pressure, uric acid, and hemorheological Parameters on Plasma homocysteine concentration [J]. *Atherosclerosis*, 1995, 114(2):175-183
- [16] 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 [J]. *JAMA*, 1995; 274(13):1049-1057
- [17] Mamatha SN, Nagaraja D, PhiliP M, et al. Asymmetric dimethylarginine as a risk marker for early-onset ischemic stroke in Indian population [J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(1-2):139-142
- [18] Hofmann MA, Kohl B, Zumbach MS, et al. Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction in IDDM [J]. *Diabetes Care*, 1997, 20(12):1880-1886
- [19] 吴乃君, 魏剑芬, 金秀平, 等. 2 型糖尿病患者高同型半胱氨酸血症与慢性血管并发症的关系 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2007, 15(6):357-359
- [20] 常 娜, 鲁广秀, 张建磊. 同型半胱氨酸与动脉粥样硬化型急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化的相关性 [J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(1):69-70
- [21] Chen M, Wu B, Ye X, et al. Association between Plasma homocysteine levels and obstructive sleep apnoea in patients with ischemic stroke [J]. *J Clin Neurosci*, 2011, 18(11):1454-1457

[收稿日期] 2015-07-19