

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.10.004
网络首发 https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1097.R.20230504.1708.018.html(2023-05-05)

H-FABP、CK-MB 和 Hcy 及其联合检测评估急性中毒严重程度的临床价值*

王玺凯,王艳丽,杜永锋,马景晶[△]
(陕西省西安市中心医院职业病科 710003)

[摘要] **目的** 评估心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)和同型半胱氨酸(Hcy)及三者联合检测评估急性中毒严重程度的效能。**方法** 选取2017年7月至2020年9月该院确诊急性中毒患者164例作为研究对象,根据中毒类型分为一氧化碳(CO)中毒组(44例)、酒精中毒组(46例)、药物中毒组(74例),并进一步根据病情严重程度分级标准分为轻度和中/重度患者。另选取同期体检健康者50例作为对照组。检测所有受试者血清H-FABP、CK-MB和Hcy水平进行比较分析,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,评估H-FABP、CK-MB和Hcy及三者联合检测判断急性中毒严重程度的效能。**结果** 3个中毒组血清H-FABP、CK-MB和Hcy水平均明显高于对照组($P<0.01$)。3个中毒组中/重度中毒患者血清H-FABP水平均明显高于轻度中毒患者($P<0.01$);CO中毒组和药物中毒组中/重度中毒患者血清CK-MB水平均明显高于轻度中毒患者($P<0.01$),而在酒精中毒组中无明显差异($P=0.389$);酒精中毒组和药物中毒组中/重度中毒患者血清Hcy水平明显高于轻度中毒患者($P<0.01$),而在CO中毒组中无明显差异($P=0.06$)。ROC曲线分析显示,H-FABP、CK-MB、Hcy联合检测的ROC曲线下面积(AUC)最高(0.910),且具有较高的灵敏度(80.4%)和特异度(89.5%);H-FABP、CK-MB、Hcy检测的AUC分别为0.854、0.833、0.735,截断值分别为4.08 ng/mL、27.70 U/L、14.24 μ mol/L。**结论** H-FABP、CK-MB和Hcy联合检测对判断急性中毒严重程度具有重要价值。

[关键词] 急性中毒;脂肪酸结合蛋白质;肌酸激酶同工酶;同型半胱氨酸;ROC曲线
[中图法分类号] R595 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)10-1460-04

Clinical value of H-FABP,CK-MB and Hcy and their combined detection in evaluating the severity of acute poisoning*

WANG Xikai,WANG Yanli,DU Yongfeng,MA Jingjing[△]

(Department of Occupational Diseases,Xi'an Central Hospital,Xi'an,Shannxi 710003,China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy of heat-fatty acid binding protein (H-FABP),creatine kinase isoenzymes (CK-MB) and homocysteine (Hcy) and the combined detection of the three indicators in evaluating the severity of acute poisoning. **Methods** A total of 164 patients diagnosed with acute poisoning in the hospital from July 2017 to September 2020 were selected as the research objects,and were divided into the following groups according to the type of poisoning:the carbon monoxide (CO) poisoning group (44 cases),the alcohol poisoning group (46 cases) and the drug poisoning group (74 cases),and further divided into the mild and moderate/severe patients according to the grading criteria of severity. Another 50 healthy individuals who underwent physical examination during the same period were selected as the control group. The serum levels of H-FABP,CK-MB and Hcy were measured in all the subjects for comparative analysis,and the receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to evaluate the performance of H-FABP,CK-MB, Hcy and and their combined detection in determining the severity of acute poisoning. **Results** The serum H-FABP,CK-MB and Hcy levels were significantly higher in the three poisoning groups than those in the control group ($P<0.01$). In the three poisoning groups,the serum H-FABP levels were significantly higher in patients with moderate/severe poisoning than those in patients with mild poisoning ($P<0.01$). The serum CK-MB levels were significantly higher in patients with moderate/severe poisoning in both the drug and CO poisoning groups than those in patients with mild poisoning ($P<0.01$),but there was no significant difference in

* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(2017SF-253);西安市卫生健康委员会科研项目(2023YB01)。 作者简介:王玺凯(1983—),副研究员,硕士,主要从事急性中毒检测研究。 [△] 通信作者,E-mail:182181883@qq.com。

the alcohol poisoning group ($P=0.389$). The serum Hcy levels of patients with moderate/severe poisoning were significantly higher in both the alcohol and drug poisoning groups than those in patients with mild poisoning ($P<0.01$), but there was no significant difference in the CO poisoning group ($P=0.06$). The analysis of ROC curve showed that the area under ROC curve (AUC) of the combined detection of H-FABP, CK-MB and Hcy was the highest (0.910), with high sensitivity (80.4%) and specificity (89.5%). The AUCs of H-FABP, CK-MB and Hcy detection were 0.854, 0.833 and 0.735, respectively, with cut-off values of 4.08 ng/mL, 27.70 U/L and 14.24 $\mu\text{mol/L}$, respectively. **Conclusion** The combined detection of H-FABP, CK-MB and Hcy is of great value in determining the severity of acute poisoning.

[Key words] acute poisoning; fatty acid-binding protein; creatinine kinase isoenzymes; homocysteine; ROC curve

急性中毒是急诊医学中的常见疾病,最常累及心脏和肝脏,继发性导致多个器官和系统的破坏,严重可危及患者生命^[1],目前仍然是世界范围内急诊医学医生面临的常见问题。美国毒物控制中心协会每年能收到超过240万人类毒物暴露和约1300例中毒相关死亡的报告,中毒是第2大死亡原因。在中国,急性中毒约占所有死因的10.7%,主要包括以下几类:一氧化碳(CO)中毒、酒精中毒、药物中毒和有机磷农药中毒等^[2]。研究如何评估患者早期中毒严重程度有重大的临床价值,有助于及时、有针对性地进行治疗。因此,本研究拟通过监测急性中毒患者心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)和同型半胱氨酸(Hcy)水平的差异,评估3种生物标志物在诊断急性中毒早期严重程度中的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年7月至2020年9月在本院职业病科诊断明确且临床资料完整的164例急性中毒患者作为研究对象,男71例,女93例;平均年龄(45.4±9.81)岁;根据中毒类型分为CO中毒组(44例)、酒精中毒组(46例)、药物中毒组(74例),并进一步根据病情严重程度分级标准分为轻度和中/重度^[3-5]。选择病例时排除有心肌病、动脉粥样硬化及心肌梗死等基础病史的患者。另选取本院健康体检正常者50例作为对照组,男31例,女19例,平均年龄(29.64±5.95)岁。中毒组和对照组研究对象在性别、年龄等方面无明显差异($P>0.05$),具有可比性。本研究临床试验注册号ChiCTR2100051798,获得本院伦理委员会批准(2017-020),所有研究对象在参加研究前阅读并签署知情同意书。

1.2 方法

对照组于清晨空腹采集静脉血5 mL,中毒组在入院诊疗时立即采集静脉血5 mL,均低速离心10 min后,收集血清于-80℃保存待检。血清H-FABP、CK-MB和Hcy水平采用长春迪瑞医疗科技股份有限公司CS-2000全自动生化分析仪及其配套设备测定(仪器为在控状态),试剂均在有效期内使用,检测方法分别为乳

胶免疫比浊法、免疫抑制法和酶循环法。H-FABP、CK-MB和Hcy正常参考值分别为<5 ng/mL、<25 U/L和5~15 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.3 统计学处理

使用SPSS19.0软件对数据进行统计分析,正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较使用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD- t 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估各指标在急性中毒严重程度判断中的效能。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各中毒组与对照组血清H-FABP、CK-MB和Hcy水平比较

3个中毒组血清H-FABP、CK-MB和Hcy水平均明显高于对照组($P<0.01$)。CO中毒组和药物中毒组血清H-FABP水平明显高于酒精中毒组($P<0.01$);CO中毒组血清CK-MB水平最高($P<0.01$);酒精中毒组血清Hcy水平最高,CO中毒组明显高于药物中毒组($P<0.01$),见表1。

表1 各中毒组与对照组血清H-FABP、CK-MB和Hcy水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	H-FABP (ng/mL)	CK-MB (U/L)	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)
CO中毒组	44	7.29±5.95 ^{ac}	54.25±35.99 ^{abc}	14.89±3.71 ^{abc}
酒精中毒组	46	3.09±1.78 ^{ab}	21.36±9.63 ^a	19.52±7.19 ^{ab}
药物中毒组	74	8.31±9.49 ^a	30.55±18.25 ^a	13.14±2.60 ^a
对照组	50	1.51±0.61	8.54±3.28	11.59±1.98
<i>F</i>		16.039	45.322	33.012
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

^a: $P<0.01$,与对照组比较;^b: $P<0.01$,与酒精中毒组比较;^c: $P<0.01$,与药物中毒组比较。

2.2 各中毒组不同严重程度患者血清H-FABP、CK-MB和Hcy水平比较

CO中毒组中轻度中毒18例,中/重度中毒26例;酒精中毒组中轻度中毒30例,中/重度中毒16例;药物中毒组中轻度中毒50例,中/重度中毒24例。在各中毒组中,轻度和中/重度中毒患者血清H-FABP水平比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。

在 CO 中毒组和药物中毒组中,轻度和中/重度中毒患者血清 CK-MB 水平均有明显差异($P<0.01$),而在酒精中毒组中无明显差异($P=0.389$)。在酒精中毒组和药物中毒组中,轻度和中/重度中毒患者血清 Hcy 水平有明显差异($P<0.01$),而在 CO 中毒组中无明显差异($P=0.06$),见表 2。

2.3 ROC 曲线分析

表 2 各中毒组不同严重程度患者血清 H-FABP、CK-MB 和 Hcy 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	严重程度	n	H-FABP(ng/mL)	CK-MB(U/L)	Hcy(μmol/L)
CO 中毒组	轻度	18	2.48±1.08	22.64±7.85	13.08±2.63
	中/重度	26	10.64±5.65 ^a	73.66±32.93 ^a	16.14±3.83
酒精中毒组	轻度	30	2.18±1.06	19.52±6.88	15.56±2.79
	中/重度	16	4.81±1.59 ^a	22.82±7.34	26.95±7.02 ^a
药物中毒组	轻度	50	3.88±3.12	17.47±7.55	12.14±1.77
	中/重度	24	17.53±11.45 ^a	41.23±15.63 ^a	15.22±2.80 ^a

^a: $P<0.01$,与相同中毒组轻度患者比较。

表 3 血清 H-FABP、CK-MB、Hcy 及其联合检测判断急性中毒严重程度的效能

指标	AUC(95%CI)	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
H-FABP	0.854(0.804~0.905)	4.08 ng/mL	74.4	86.0	0.606
CK-MB	0.833(0.749~0.884)	27.70 U/L	69.3	79.6	0.585
Hcy	0.735(0.664~0.805)	14.24 μmol/L	59.3	81.0	0.405
联合检测	0.910(0.867~0.953)	—	80.4	89.5	0.713

—:无数据。

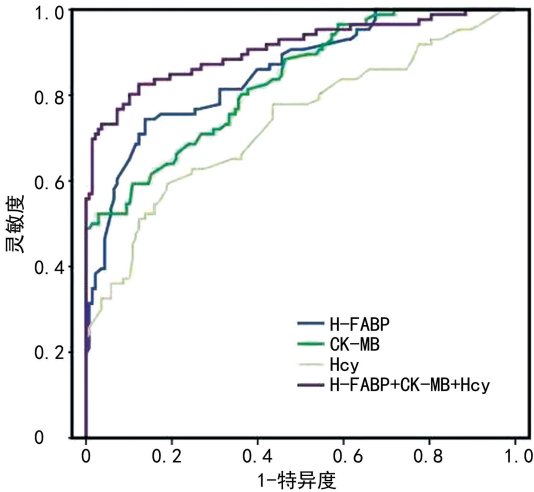


图 1 血清 H-FABP、CK-MB、Hcy 及其联合检测判断急性中毒严重程度的 ROC 曲线

3 讨论

现阶段人类接触有毒化学品的概率不断提高,导致急性中毒事件增多,已成为威胁人类健康的重要因素之一,急性中毒主要对器官造成广泛危害性,因此,早期判断中毒类型和病情严重程度非常重要。目前临床常用脑利尿钠肽(BNP)、对乙酰氨基酚蛋白复合物(PPA)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、碳氧血红蛋白及胆碱酯酶(ChE)等检测指标^[6-8],以及中毒严重

通过 ROC 曲线分析 H-FABP、CK-MB、Hcy 及联合检测判别急性中毒轻度与中/重度的诊断价值,联合检测的 ROC 曲线下面积(AUC)最高(0.910),且具有较高的灵敏度(80.4%)和特异度(89.5%);H-FABP、CK-MB、Hcy 检测的 AUC 分别为 0.854、0.833、0.735,截断值分别为 4.08 ng/mL、27.70 U/L、14.24 μmol/L,见表 3、图 1。

度评分(PSS)、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)、简明急性生理功能评分系统 II (SAPS II)、序贯器官衰竭估计评分(SOFA)等评分系统判断中毒类型及严重程度,但应用价值有限^[9]。
H-FABP 是一种相对分子质量为 14×10^3 的蛋白质,其作用是参与活性脂肪酸代谢,并负责调节细胞的生长和增殖。由于心肌细胞中 H-FABP 水平高于其他组织,且溶解性及稳定性好,当心肌细胞受损后,H-FABP 可以在 0.5~2.0 h 快速升高并保持稳定水平^[10]。王琳等^[11]研究发现,H-FABP 可能是评估急性 CO 中毒临床严重程度的生物标志物。CK-MB 是肌酸激酶的一种同工酶形式,参与细胞能量运转、肌肉收缩和三磷酸腺苷(ATP)再生。当发生心肌损伤时,血清 CK-MB 水平在 6 h 内迅速升高,24 h 达到峰值,是广泛应用的心脏标志物^[12]。KIM 等^[13]认为,CK-MB 可以作为 CO 中毒的筛查指标。Hcy 是人体内的一种含硫氨基酸,通过诱导过氧化物酶使自由基大量产生引起内皮细胞损伤,具有直接的细胞毒素作用,被广泛认为是心血管疾病的独立危险因素。TUFKOVA 等^[9]研究表明,监测血清 Hcy 水平可能是酒精中毒的可靠标志。但这些研究仅限于单一生物标志物或单一类型的中毒。

H-FABP、CK-MB 和 Hcy 都可以作为心肌损伤的敏感指标,而急性中毒主要引起心肌损伤导致上述指标水平升高^[14-15]。本研究同时检测 3 种生物标志物,各中毒组患者血清 H-FABP、CK-MB 和 Hcy 水平均明显高于对照组($P<0.01$)。此外,通过评估患者中毒的严重程度,进一步分析发现在 CO 中毒组中,中/重度患者血清 H-FABP 和 CK-MB 明显高于轻度患者($P<0.01$);酒精中毒组中/重度患者血清 H-FABP 和 Hcy 水平明显高于轻度患者($P<0.01$),而血清 CK-MB 水平无明显差异($P=0.389$);药物中毒组中/重度患者血清 H-FABP、CK-MB 和 Hcy 水平均较轻度患者明显升高($P<0.01$)。不同中毒类型各生物标志物表达水平不同的原因可能如下:(1)H-FABP 是一种细胞质蛋白,大量存在于心肌中,也在脂肪酸代谢活跃的组织细胞表达,当毒物作用于这些细胞时,由于细胞缺血缺氧,动员脂肪酸代谢,导致 H-FABP 从受损细胞中释放入血;(2)H-FABP 在大部分脂肪酸代谢活跃的组织细胞也可表达,当某些毒物作用于含脂量高的组织细胞时,引起脂质紊乱和自由基的释放可能导致 H-FABP 水平升高;(3)某些毒物有可能影响糖原分解代谢引起的游离酸水平增加导致 H-FABP 水平升高。因此,它是各类中毒患者中最敏感的生物标志物^[16]。酒精主要引起肝损伤,而 CK-MB 主要分布于心肌中,肝脏中分布少,因此酒精中毒组 CK-MB 水平在轻度与中/重度患者间无明显差异。Hcy 作为氧化剂主要与系统性酒精依赖有关^[17],血清 Hcy 升高被确定为心血管和神经系统疾病的危险因素^[18-19]。国外学者 TUFKOVA 等^[9]研究表明,血清 Hcy 水平在中度和重度酒精中毒患者之间有明显差异,而在中度和重度药物中毒患者间无明显差异。但本研究结果发现,中/重度药物中毒时血清 Hcy 水平会升高,这可能与本研究大部分药物中毒是由抗精神病药和抗抑郁药造成有关。这一结果表明 Hcy 的表达取决于有毒药物的类型。同时,本研究通过绘制 ROC 曲线,分析 3 项指标单独及联合检测在急性中毒轻度与中/重度的诊断价值,结果显示联合检测的 AUC 为 0.910,灵敏度为 80.4%,特异度为 89.5%,均优于其他单一指标,表明 H-FABP、CK-MB 和 Hcy 联合更具有诊断价值。

综上所述,血清 H-FABP、CK-MB 和 Hcy 与急性中毒损伤密切相关,可在一定程度上反映急性中毒患者早期病情严重程度,且三者联合检测对急性中毒类型的判断更具优势,将 3 项指标结合引入急性中毒早期筛查中,有助于及时判断病情严重程度,对急性中毒早期诊断有重要意义。

参考文献

[1] DANG J, CHEN J, BI F, et al. The clinical and

pathological features of toxic encephalopathy caused by occupational 1,2-dichloroethane exposure [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(17):15273.

[2] ZHANG Y, YU B, WANG N, et al. Acute poisoning in Shenyang, China: a retrospective and descriptive study from 2012 to 2016 [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(8):21881.

[3] 急性酒精中毒诊治共识专家组. 急性酒精中毒诊治共识 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2014, 23(2): 135-138.

[4] 原中华人民共和国卫生部. 职业性一氧化碳中毒标准: GBZ 23-2002 [S]. 北京: 法律出版社, 2002.

[5] 原中华人民共和国卫生部. 职业性急性化学物中毒的诊断总则: GBZ 71-2013 [S]. 北京: 法律出版社, 2013.

[6] HEARD K, ANDERSON V E, LAVONAS E J, et al. Serum paracetamol-protein adducts in ambulatory subjects: relationship to recent reported paracetamol use [J]. *Biomarkers*, 2018, 23(3):288-292.

[7] KIM T, LEE D, LEE J H, et al. Predictors of poor outcomes in patients with wild mushroom-induced acute liver injury [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(7):1262-1267.

[8] ALAHAKOON C, DASSANAYAKE T L, GAW ARAMMANA I B, et al. Can we predict intermediate syndrome? A review [J]. *Neurotoxicology*, 2018, 69:209-216.

[9] TUFKOVA S, PASKALEVA D, SANDEVA M. Acute exogenous intoxications and homocysteine [J]. *Folia Med (Plovdiv)*, 2020, 62(3):519-524.

[10] YE X D, HE Y, WANG S, et al. Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) as a biomarker for acute myocardial injury and long-term post-ischemic prognosis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(7):1155-1163.

[11] 王琳, 王玺凯, 杜永锋. 血清心型脂肪酸结合蛋白在急性一氧化碳中毒严重程度分级中的应用 [J]. *中国工业医学杂志*, 2020, 33(1):25-28.

[12] NDREPEPA G, KASTRATI A. Creatine kinase myocardial band: a biomarker to assess prognostically relevant periprocedural myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 270:118-119.

[13] KIM J S, KO B S, SOHN C H, et al. High-sensitivity troponin I and creatinine kinase-myocardial band in screening for (下转第 1468 页)

- 分会内镜专业委员会,中国医师协会内镜医师分会儿科呼吸内镜专业委员会,等.中国儿科可弯曲支气管镜术指南(2018 年版)[J].中华实用儿科临床杂志,2018,33(13):983-989.
- [6] 戴小娟,陈柔,郑贵凤,等.小儿肺炎支原体肺炎的临床分析[J].中外医疗,2022,41(1):41-43.
- [7] 蔡玲利,钟森.肺炎支原体肺炎的研究进展[J].河北医药,2022,44(11):1726-1731.
- [8] 索静宇,辛丽红,康媛洁.儿童塑性性支气管炎临床特征性表现及病原学分析[J].中国妇幼健康研究,2022,33(3):87-90.
- [9] 王鸿媛.儿童支原体肺炎伴气道黏液栓形成危险因素列线图预测模型构建[J].循证护理,2022,8(13):1812-1816.
- [10] 张凤梅.阿奇霉素在治疗小儿支原体肺炎的临床研究进展[J].健康大视野,2023,31(2):249-251.
- [11] CHEN Y C, HSU W Y, CHANG T H. Macrolide-resistant mycoplasma pneumoniae infections in pediatric community-acquired pneumonia[J]. Emerg Infect Dis, 2020, 26(7):1382-1391.
- [12] SARAYA T. Mycoplasma pneumoniae infection: basics[J]. J Gen Fam Med, 2017, 18(3):118-125.
- [13] SUN L L, YE C, ZHOU Y L, et al. Meta-analysis of the clinical efficacy and safety of high- and low-dose methylprednisolone in the treatment of children with severe mycoplasma Pneumoniae pneumonia [J]. Pediatr Infect Dis J, 2020, 39(3):177-183.
- [14] 吴会芳,张景丽,刘晓娟,等.支气管镜治疗儿童肺炎支原体肺炎临床观察及黏液栓形成的危险因素[J].国际呼吸杂志,2021,41(12):908-913.
- [15] 车蓬丽,胡楠.纤维支气管镜灌洗术+甲泼尼龙对重症支原体肺炎患儿炎症反应的改善作用[J].临床医学研究与实践,2022,7(23):91-94.
- [16] 陈必达,林莎莎.重症肺炎患者多次支气管镜下灌洗治疗的危险因素[J].岭南急诊医学杂志,2022,27(1):58-59.
- [17] 刘治学,王金菊.纤维支气管镜肺泡灌洗佐治儿童重症肺炎支原体肺炎 65 例疗效观察[J].精准医学杂志,2020,35(3):234-236.
- [18] 文永钊,潘志,林业辉.纤维支气管镜术对重症支原体肺炎患儿临床疗效及退热时间、咳嗽消失时间的影响[J].新疆医学,2022,52(9):1031-1034,1046.
- [19] 罗永涵,代继宏.儿童支原体肺炎合并肺不张行多次支气管肺泡灌洗术的危险因素分析[J].陆军军医大学学报,2022,44(18):1856-1861.
- [20] 曹丽洁,刘建华,帅金凤,等.纤维支气管镜早期介入治疗对气道内粘液栓阻塞的儿童肺炎支原体肺炎的价值[J].中国当代儿科杂志,2018,20(4):298-302.
- [21] 冯玲,王春蕾.纤维支气管镜在小儿肺炎支原体肺炎治疗中的应用时机研究[J].中国现代医生,2022,60(4):71-74.
- [22] 刘帅帅,马静,张忠晓,等.儿童肺炎支原体坏死性肺炎的早期预测指标[J].中华实用儿科临床杂志,2021,36(8):601-604.

(收稿日期:2022-10-27 修回日期:2023-02-11)

(上接第 1463 页)

- myocardial injury in patients with carbon monoxide poisoning[J]. Diagnostics (Basel), 2020, 10(4):242.
- [14] GOEL H, MELOT J, KRINOCK M D, et al. Heart-type fatty acid-binding protein: an overlooked cardiac biomarker[J]. Ann Med, 2020, 52(8):444-461.
- [15] GANGULY P, ALAM S F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease[J]. Nutr J, 2015, 14:6.
- [16] 魏继红,杨小巍,柏金秀,等. H-FABP 及 cTnI 联合检测在诊断新生儿低血糖后心肌损害中的应用[J]. 重庆医学, 2015, 44(31):4358-4360.
- [17] PRIOR P L, VAZ M J, RAMOS A C, et al. Influence of microelement concentration on the intensity of alcohol withdrawal syndrome[J]. Alcohol Alcohol, 2015, 50(2):152-156.
- [18] ZIS P, GRUNEWALD R A, CHAUDHURI R K, et al. Peripheral neuropathy in idiopathic Parkinson's disease: a systematic review[J]. J Neurol Sci, 2017, 378:204-209.
- [19] DJURIC D, JAKOVLJEVIC V, ZIVKOVIC V, et al. Homocysteine and homocysteine-related compounds: an overview of the roles in the pathology of the cardiovascular and nervous systems[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2018, 96(10):991-1003.

(收稿日期:2022-09-10 修回日期:2022-12-22)