

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2017.05.06

不同同型半胱氨酸水平对乙肝肝硬化患者预后的影响观察

吴荣芳¹, 李福康²

¹山东省泰山疗养院 消化内科, 山东 泰安 271000;

²泰安市中心医院 消化内科, 山东 泰安 271000)

摘要:[目的]分析不同同型半胱氨酸(Hcy)水平对乙肝肝硬化患者预后的影响。[方法]纳入 2014 年 1 月~2015 年 1 月我院收诊的 119 例乙肝肝硬化患者作为研究资料进行分析,以 1 年内发生的不良事件为判断预后的标准。将 119 例患者血清 Hcy 水平与肝功能 Child-Pugh 得分进行 Pearson 相关分析,得出两者的关系,再根据不同肝功能 Child-Pugh 等级将患者分为 Hcy 水平不同的 3 组,分析不同 Hcy 水平患者肝功能指标谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBil)和肝纤维化指标 III 型前胶原(PCⅢ)、IV 型胶原(IV-C)的关系,分析 Hcy 对肝功能和肝纤维化的影响,观察 1 年期内 3 组不同 Hcy 水平患者发生不良事件的比例,探讨 Hcy 水平对患者不良事件的影响。[结果]患者血清 Hcy 水平和肝功能 Child-Pugh 得分呈正相关($P<0.05$)。Child-Pugh C 级患者血清 ALT、TBil、PCⅢ和 IV-C 水平分别为(90.73 ± 1.63 U/L、 59.42 ± 1.49 $\mu\text{mol/L}$ 、 201.48 ± 14.83 ng/ml 和 284.52 ± 15.88 ng/ml),均高于 Child-Pugh B 级患者(65.02 ± 1.52 U/L、 38.71 ± 1.22 $\mu\text{mol/L}$ 、 170.39 ± 13.40 ng/ml 和 261.48 ± 15.73 ng/ml)(均 $P<0.05$),Child-Pugh B 级患者以上指标水平均高于 Child-Pugh A 级患者(46.23 ± 1.40 U/L、 27.51 ± 1.60 $\mu\text{mol/L}$ 、 149.25 ± 12.04 ng/ml 和 238.51 ± 13.39 ng/ml)(均 $P<0.05$),Hcy 水平越高,肝功能越差和肝纤维化越严重。一年内 Hcy 高水平组患者发展为肝癌比例、肝性脑病比例、肝肾综合征比例、上消化道出血发生比例、发生腹水比例分别为(12.50%、17.50%、20.00%、17.50%、25.00%),均高于 Hcy 中等水平组(2.22%、4.44%、6.67%、4.44%、6.67%)(均 $P<0.05$)和 Hcy 低水平组(0、0、3.03%、0、3.03%),Hcy 高水平组有 2 例患者死亡,其他 2 组无死亡病例,在以上不良事件发生比例上,Hcy 低水平组和 Hcy 中等水平组差异无统计学意义。[结论]肝功能 Child-Pugh 评分越高,患者血清 Hcy 水平越高,随着血清 Hcy 水平的升高,患者肝功能越差、肝纤维化越严重,进而影响患者预后情况。

关键词:同型半胱氨酸;乙肝;肝硬化;肝功能;肝纤维化

中图分类号:R575.2

文献标志码:A

文章编号:1671-038X(2017)05-0344-05

Effect of different homocysteine levels on the prognosis of patients with hepatitis B liver cirrhosis

WU Rong-fang¹, LI Fu-kang²

(¹Department of Gastroenterology, Tai'an Sanatorium, Shandong 271000, China; ²Department of Gastroenterology, Tai'an Central Hospital, Shandong 271000, China)

Corresponding author: WU Rong-fang, E-mail: mmak4396@163.com

Abstract: [Objective] To observe the effect of different homocysteine levels on the prognosis of patients with hepatitis B liver cirrhosis. [Methods] A total of 119 hepatitis B cirrhosis patients who were admitted to our hospital from January 2014-January 2015 were used as research data to analyze. Adverse events occurred within 1 year were the criteria for prognosis. Pearson correlation was used to analyze the serum Hcy level and Child-Pugh score in 119 patients. Then according to different levels of Child-Pugh liver function, they were divided into three groups of patients with different levels of Hcy to analyze the relationship be-

收稿日期:2016-12-20

基金项目:泰安市科技发展计划项目(No:2016ns1121)

作者简介:吴荣芳,女,硕士研究生,主治医师。主要从事消化系统早癌诊治等相关研究

通讯作者:吴荣芳, E-mail: mmak4396@163.com

tween alanine aminotransferase(ALT), total bilirubin(TBiL), type III procollagen(PC III) and type IV Collagen(IV-C) with different homocysteine levels. The effects of Hcy on liver function and hepatic fibrosis were analyzed. The incidence of adverse events was observed in three groups of patients with different levels of Hcy during the 1-year period to investigate the effect of Hcy on adverse events. [Results] There was a positive correlation between serum Hcy level and Child-Pugh score ($P < 0.05$). Serum ALT, TBiL, PC III and IV-C level of Child-PughC were (90.73 ± 1.63 U/L, $59.42 \pm 1.49 \mu\text{mol/L}$, 201.48 ± 14.83 ng/ml and 284.52 ± 15.88 ng/ml), which were higher than Child-PughB group with (65.02 ± 1.52 U/L, $38.71 \pm 1.22 \mu\text{mol/L}$, 170.39 ± 13.40 ng/ml and 261.48 ± 15.73 ng/ml) (all $P < 0.05$). Indicator level of Child-PughB group were higher than Child-PughA group with (46.23 ± 1.40 U/L, $27.51 \pm 1.60 \mu\text{mol/L}$, 149.25 ± 12.04 ng/ml and 238.51 ± 13.39 ng/ml) (all $P < 0.05$). The higher the Hcy level, the worse the liver function and the more severe liver fibrosis. The proportion of liver cancer, hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome, upper gastrointestinal bleeding and ascites of Hcy high level group were (12.50%, 17.50%, 20.00%, 17.50%, 25.00%), which were higher than Hcy medium level group with (2.22%, 4.44%, 6.67%, 4.44%, 6.67%) (all $P < 0.05$) and Hcy low level group with (0, 0, 3.03%, 0, 3.03%). Two patients died in the high-dose Hcy group, the other two groups had no deaths and there was no significant difference between Hcy low-level group and Hcy medium level group. [Conclusion] The higher the Child-Pugh score, the higher the serum Hcy level. With the increase of serum Hcy levels, the worse the liver function of patients, the more severe liver fibrosis, thus affecting the prognosis of patients.

Key words: homocysteine; Hepatitis B virus; liver cirrhosis; liver function; liver fibrosis

乙型肝炎肝硬化疾病是继发于乙型肝炎的慢性肝脏疾病, 临床研究发现约有 10% 的慢性乙肝患者将发展为乙型肝炎肝硬化, 而我国慢性乙肝患者高达几百万^[1]。乙型肝炎硬化的发生是多种因素共同作用的结果, 既有乙肝病毒因素, 又有自身免疫因素, 但具体发病机制尚未完全阐明^[2]。乙型肝炎肝硬化患者预后受多种因素影响, 所以结局并不乐观, 早期患者肝脏各项指标改变不明显, 但中晚期患者可有明显的肝功能下降情况, 同时可伴发凝血功能障碍、难治性黄疸、腹水等并发症, 治疗十分棘手, 甚至部分患者可发展成肝癌, 严重威胁患者生命健康^[3-4]。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一种参与多种生理功能的含硫氨基酸, 既往研究认为同型半胱氨酸参与多种心血管疾病的发生, 同时又是动脉粥样硬化、脑血栓等常见心血管疾病的独立危险因素^[5-6], 而近年则发现同型半胱氨酸水平与乙型肝炎肝硬化程度关系密切^[7]。关于同型半胱氨酸与乙型肝炎肝硬化患者预后的关系研究较少, 本研究通过前瞻性研究方式搜集我院收治的 119 例乙型肝炎肝硬化患者的临床资料及随访 1 年期内不同 Hcy 水平患者发生不良事件的比例, 探讨 Hcy 水平与乙型肝炎肝硬化患者预后的关系, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2014 年 1 月~2015 年 1 月我院收诊的 119 例乙型肝炎肝硬化患者作为研究资料进行分析。根

据 Child-Pugh 分级将患者分为不同 Hcy 水平的 3 组。Hcy 低水平组 33 例: 男 21 例, 女 12 例, 年龄 25~68 岁, 平均(56.29 ± 6.40)岁。Hcy 中等水平组 46 例: 男 30 例, 女 16 例, 年龄 27~69 岁, 平均(55.82 ± 6.39)岁。Hcy 高水平组 40 例: 男 28 例, 女 12 例, 年龄 26~70 岁, 平均(56.12 ± 6.82)岁。3 组肝硬化患者基础资料的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。乙型肝炎参照《病毒性肝炎防治方案》^[8] 的诊断标准, 肝硬化参照《肝硬化中西医结合诊治方案》^[9] 的诊断标准。本研究已获我院伦理委员会审批。

纳入标准: ① 纳入研究前未发生腹水、肝性脑病、肝肾综合征; ② 研究期间同意治疗方案并可严格执行; ③ 意识清醒, 沟通良好; ④ 签署治疗知情同意书。排除标准: ① 不愿参与研究; ② 有过肝移植史; ③ 肾、肺等组织严重病变。

1.2 研究方法

纳入 2014 年 1 月~2015 年 1 月期间我院收诊的 119 例乙型肝炎肝硬化患者, 首先将血清 Hcy 水平和肝功能 Child-Pugh 得分进行 Pearson 相关分析, 观察二者之间关系。其次将所有患者分为不同 Hcy 水平的 3 组, 分析 3 组患者肝功能和肝纤维化指标与 Hcy 水平的关系。最后以一年内 3 组患者不良事件发生情况评判患者远期预后情况, 以分析 Hcy 水平对肝功能及肝纤维化的影响, 进而对患者近期预后的影响。肝性脑病诊断标准参照《肝性脑病的

实践指南》，肝肾综合征和腹水的诊断标准参照《肝硬化难治性腹水和肝肾综合征的定义和诊断标准》^[10]，上消化道出血诊断标准参照《上消化道出血的诊断标准与治疗方案》^[11]。

1.3 临床检测

采用化学发光免疫分析法检测 ALT 水平(北京华夏远洋科技有限公司)、比色法检测 TBiL 水平(上海容创生物技术有限公司),ELISA 法检测 PCⅢ和 IV-C 水平(南京安培化工科技有限公司)。检测中使用仪器为济宁市鑫煤矿山设备有限公司 HF240-400 全自动生化分析仪和美国 Bio-Tek 酶标仪。

1.4 统计学处理

统一使用 SPSS 19.0 软件处理该研究中所有数据,Hcy 水平、肝功能指标以及肝纤维化指标采用 $\bar{x} \pm s$ 表示和 t 检验分析,不良事件的对比使用 χ^2 检验,Pearson 线性分析指标之间的相关性, $P < 0.05$ 为指标之间的差异有统计学意义的判定标准。

2 结果

2.1 乙肝肝硬化患者血清 Hcy 水平和肝功能 Child-Pugh 得分的 Pearson 相关分析

纳入的患者血清 Hcy 平均水平为 $(18.43 \pm$

$3.40) \mu\text{mol/L}$,Child-Pugh 得分平均值为 (8.83 ± 1.07) 分。将所有患者血清 Hcy 水平和肝功能 Child-Pugh 得分进行 Pearson 相关性分析,结果显示 2 者呈正相关, r 值为 0.812,具有高度相关性, $P < 0.05$ 。

2.2 不同肝功能分级患者 Hcy、肝功能指标和肝纤维化指标的水平比较

已知血清 Hcy 水平和肝功能 Child-Pugh 得分呈正相关,从表 1 结果显示,Hcy 水平越高,肝功能指标和肝纤维化指标也越高,Child-PughC 级患者血清 ALT、TBiL、PCⅢ和 IV-C 水平均高于 Child-PughB 级(均 $P < 0.05$),Child-PughB 级患者血清 ALT、TBiL、PCⅢ和 IV-C 水平均高于 Child-PughA 级(均 $P < 0.05$)。见表 1。

2.3 血清 Hcy 水平和血清 ALT、TBiL、PCⅢ和 IV-C 水平的 Pearson 相关性分析

经 Pearson 相关性分析得出乙肝肝硬化患者血清 Hcy 水平和肝功能指标 ALT 和 TBiL、肝纤维化指标 PCⅢ和 IV-C 均呈正相关(均 $P < 0.05$),说明血清 Hcy 水平越高,肝功能越差,肝纤维化越严重。见表 2。

表 1 不同肝功能分级患者 Hcy、肝功能指标和肝纤维化指标的水平比较

组别	例数	Hcy/ $(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	ALT/ $(\text{U} \cdot \text{L}^{-1})$	TBiL/ $(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	PCⅢ/ $(\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1})$	IV-C/ $(\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1})$
Child-Pugh A 级	33	14.19 ± 1.08	46.23 ± 1.40	27.51 ± 1.60	149.25 ± 12.04	238.51 ± 13.39
Child-Pugh B 级	46	$17.45 \pm 1.62^{1)}$	$65.02 \pm 1.52^{1)}$	$38.71 \pm 1.22^{1)}$	$170.39 \pm 13.40^{1)}$	$261.48 \pm 15.73^{1)}$
Child-Pugh C 级	40	$23.06 \pm 1.50^{1)2)}$	$90.73 \pm 1.63^{1)2)}$	$59.42 \pm 1.49^{1)2)}$	$201.48 \pm 14.83^{1)2)}$	$284.52 \pm 15.88^{1)2)}$

与 Child-Pugh A 级组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与 Child-Pugh B 级比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 血清 Hcy 水平和血清 ALT、TBiL、PCⅢ和 IV-C 水平的 Pearson 相关性分析

项目		ALT	TBiL	PCⅢ	IV-C
Hcy	r	0.729	0.743	0.691	0.705
	P	0.007	0.003	0.015	0.011

Hcy 中等水平组出现一例患者失访。结果显示 Hcy 高水平组发展为肝癌比例、肝性脑病比例、肝肾综合征比例、上消化道出血发生比例、发生腹水比例均高于 Hcy 中等水平组在以上不良事件的发生比例(均 $P < 0.05$),中等水平 Hcy 患者发生不良事件的比例和低水平 Hcy 患者差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),3 组患者死亡比例的差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 3 组患者 1 年内发生不良事件的比例

以 1 年时间观察 3 组患者预后情况,本次研究

表 3 不同 Hcy 水平 1 年时间内发生不良事件的比例

组别	例数	发展为肝癌	肝性脑病	肝肾综合征	上消化道出血	腹水	死亡
Hcy 低水平组	33	0	0	1(3.03)	0	1(3.03)	0
Hcy 中等水平组	45	1(2.22)	2(4.44)	3(6.67)	2(4.44)	3(6.67)	0
Hcy 高水平组	40	5(12.50) ¹⁾²⁾	7(17.50) ¹⁾²⁾	8(20.00) ¹⁾²⁾	7(17.50) ¹⁾²⁾	10(25.00) ¹⁾²⁾	2(5.00)

与 Hcy 低水平组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与 Hcy 中等水平组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

乙型肝炎肝硬化作为严重肝脏疾病的一种一直在慢性疾病谱中占有重要地位,而其预后也是临床医生关心的主要问题之一。国内文献报道乙型肝炎肝硬化患者5年生存率达85%以上,但当出现肝性脑病、腹水、肝肾综合征等并发症后患者病情将快速恶化,5年生存率将降低致30%以下^[12-13]。乙型肝炎肝硬化病情十分复杂,其疾病进展涉及肝纤维化加速、炎症损伤加剧、肝细胞凋亡、肝细胞再生等众多因素,其预后判断则需要进行综合评价^[14]。既往研究已经发现乙型肝炎肝硬化患者病情与血清Hcy具有一定相关性,随着血清Hcy水平的升高乙型肝炎肝硬化患者病情逐渐加重^[15],但国内外关系血清Hcy对乙型肝炎肝硬化患者的预后判断价值研究较少。

Hcy是具有重要生理功能的含硫氨基酸,在人体主要由腺苷蛋氨酸分解代谢而来,既往研究认为肝脏器官在Hcy生理代谢中起重要作用^[16]。Hcy的合成涉及蛋氨酸腺苷转移酶合成反应及去甲基化反应,当血液蛋氨酸含量升高时Hcy通过一系列反应可随之升高^[17]。肝脏是蛋氨酸的主要代谢器官,同时也是蛋氨酸合成的重要器官,当外源性蛋氨酸摄入不足时在转甲基酶的作用下Hcy可再次转化为蛋氨酸^[18]。肝脏不仅是蛋氨酸合成的主要器官另外也是其分解的主要器官,80%~90%的蛋氨酸及Hcy转化是在肝脏中完成,因此肝脏疾病对血清Hcy的水平有较大影响^[19]。既往研究认为高Hcy水平可从多个方面对机体造成不利影响,Choudhury等^[20]基础研究发现高Hcy水平可导致血管内皮损伤进而导致血管内皮功能障碍,表现为血管平滑肌痉挛及血流动力学改变。焦晓磊等^[21]的实验表明Hcy可刺激淋巴细胞及巨噬细胞重新分布,并通过下调其水平降低机体免疫能力,而高Hcy可加速以上生理生化反应速度且可能刺激白细胞介素-6、白细胞介素-8等合成和分泌加重患者炎症反应程度。血液中NO水平对维持血管正常舒缩性及多种生理功能有重要意义,而高Hcy水平可下调NO水平并刺激多种阴离子自由基及过氧化物释放,对多种器官均可能造成损伤^[22]。

本研究通过分析了119例乙型肝炎肝硬化患者就诊时血清Hcy水平及患者肝功能Child-Pugh得分,ALT、TBiL等肝功能指标和肝纤维化指标PCⅢ、IV-C情况,并就乙型肝炎肝硬化患者血清Hcy与以上指标的相关性进行分析。结果显示随着患者血清Hcy水平的升高,其肝功能指标呈恶化趋势,同时纤维化指标也表现为加重趋势,而Pearson相关性分析发现乙型肝炎肝硬化患者血清Hcy水平和肝功能

Child-Pugh得分呈正相关,r值为0.812,提示血清Hcy水平与乙型肝炎肝硬化患者病情严重程度呈正相关,血清Hcy水平越高则患者病情越重。本次研究随访截止时间为1年,结果显示高Hcy水平组发展为肝癌及出现肝性脑病、肝肾综合征、上消化道出血等并发症的比例均高于低Hcy水平组,说明高Hcy水平可能具有促进疾病不良转归及增加乙型肝炎肝硬化患者并发症发生率的作用。因随访时间短,本次研究未将患者中位生存时间纳入随访,因此高Hcy对患者生存率的影响有待进一步研究。

综上所述,乙型肝炎肝硬化患者高Hcy水平不利于患者预后,随着血清Hcy水平的升高,患者肝功能越差、肝纤维化越严重,进而影响患者预后情况。

参考文献

- [1] Peng C Y, Chien R N, Liaw Y F. Hepatitis B virus-related decompensated liver cirrhosis: benefits of antiviral therapy[J]. *J Hepatol*, 2012, 57:442-450.
- [2] Wong G L, Chan H L, Mak C W, et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic Hepatitis B patients with liver cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2013, 58:1537-1547.
- [3] Bedossa P. Reversibility of hepatitis B virus cirrhosis after therapy: who and why[J]? *Liver Int*, 2015, 35 (supplement):78-81.
- [4] 洪永孟, 郭亚兵. 失代偿期乙型肝炎肝硬化患者预后相关因素研究[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2012, 17(3):159-161.
- [5] Ventura P, Venturelli G, Marcacci M, et al. Hyperhomocysteinemia and MTHFR C677 T polymorphism in patients with portal vein thrombosis complicating liver cirrhosis[J]. *Thromb Res*, 2016, 141:189-195.
- [6] 周英, 贺平, 苏江. 同型半胱氨酸在心血管疾病发病风险及发病机制中的作用研究进展[J]. *河北医学*, 2014, 20(2):346-348.
- [7] 肖健, 熊怀民, 钱建平, 等. 血清同型半胱氨酸在肝炎、肝硬化及肝癌中的诊断价值研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2015, 16(14):2315-2318.
- [8] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. *中华肝脏病杂志*, 2000, 40(6):62-68.
- [9] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肝硬化中西医结合诊治方案[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2005, 10(2):119-121.
- [10] 王国华, 朱瑞龙. 肝硬化难治性腹水和肝肾综合征的定义和诊断标准[J]. *国际消化病杂志*, 1996, 8(4):197-199.
- [11] 王世鑫. 上消化道出血的诊断标准与治疗方案[J]. *中国临床医生*, 1999, 11(9):23-24.

- [10] 章福彬, 朱斌, 刘卫, 等. 奥曲肽联合咪喹啉美辛栓剂预防 ERCP 术后胰腺炎和高淀粉酶血症的临床研究[J]. 临床军医杂志, 2015, 5(7):752-753.
- [11] 黄坤, 吴丽丽, 于久飞. 胰管支架置入术预防 ERCP 术后胰腺炎的 Meta 分析[J]. 解放军医学杂志, 2016, 41(4):317-322.
- [12] Tae HL, Soon OH, Hyun JC, et al. Sequential algorithm analysis to facilitate selective biliary access for difficult biliary cannulation in ERCP: a prospective clinical study[J]. *Bmc Gastroenterol*, 2014, 14:1-8.
- [13] Lee T H, Jung Y K, Park S H. Preparation of High-Risk Patients and the Choice of Guidewire for a Successful Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Procedure[J]. *Clinical Endoscopy*, 2014, 47:334-340.
- [14] 王菲. 术前小剂量奥曲肽在预防 ERCP 术后胰腺炎和高淀粉酶血症中的应用研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [15] Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline updated June 2014 [J]. *Endoscopy*, 2014, 46:799-815.

(上接第 347 页)

- [12] 李海军, 郭志梅, 杨新英, 等. 长期抗病毒治疗对乙型肝炎肝硬化失代偿期患者生存率的影响[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2016, 43(4):153-155.
- [13] 庄焱, 谢青. 乙型肝炎肝硬化抗病毒治疗的新观点[J]. 中华消化杂志, 2012, 32(8):567-570.
- [14] Kim C H, Um S H, Seo Y S, et al. Prognosis of hepatitis B-related liver cirrhosis in the era of oral nucleos(t)ide analog antiviral agents[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27:1589-1595.
- [15] 吕娜, 赖新华, 彭福江. 血清同型半胱氨酸浓度变化与乙型肝炎病毒相关性肝脏疾病关系研究. 医学检验与临床, 2013, 5(3):104-106.
- [16] Wada M, Kuroki M, Minami Y, et al. Quantitation of sulfur-containing amino acids, homocysteine, methionine and cysteine in dried blood spot from newborn baby by HPLC-fluorescence detection[J]. *Biomed Chromatogr*, 2014, 28:810-814.
- [17] 郭平, 黄鑽, 黄杰, 等. 乙型肝炎患者氨基酸代谢与同型半胱氨酸浓度变化分析[J]. 昆明医科大学学报, 2011, 32(8):62-65.
- [18] Mládková J, Vaněk V, Buděšínský M, et al. Double-headed sulfur-linked amino acids as first inhibitors for betaine-homocysteine S-methyltransferase 2[J]. *J Med Chem*, 2012, 55:6822-6831.
- [19] 门莎莎, 田亚平, 董振南. 同型半胱氨酸在肝脏疾病中的诊断价值[J]. 解放军医学院学报, 2011, 32(4):325-326.
- [20] Choudhury S, Borah A. Activation of NMDA receptor by elevated homocysteine in chronic liver disease contributes to encephalopathy[J]. *Med Hypotheses*, 2015, 85:64-67.
- [21] 焦晓磊, 高英堂, 景丽, 等. 血清同型半胱氨酸、叶酸、亚甲基四氢叶酸还原酶与 HBV 感染后疾病进展关系的研究[J]. 生物医学工程与临床, 2013, 9(6):595-600.
- [22] 王艾, 谭博, 张爱玲, 等. 同型半胱氨酸对脑梗死患者血管内皮细胞功能的影响[J]. 检验医学与临床, 2015, 3(1):121-123.