

2 型糖尿病合并急性脑梗死患者溶栓后短期预后 列线图模型构建

于世佳¹, 乔亲成¹, 魏子淳¹, 吕晓宇¹, 齐玉双², 侯新国¹

1. 山东大学齐鲁医院内分泌科, 山东 济南 250012; 2. 山东大学第二医院内分泌科, 山东 济南 250033

【摘要】 目的 分析 2 型糖尿病(T2DM)合并急性脑梗死(AIS)患者溶栓后 24 小时短期预后恶化的影响因素,并在此基础上建立列线图预测模型。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2023 年 5 月于山东大学齐鲁医院住院的 283 例急性脑梗死患者,采用多因素 Logistic 回归分析 2 型糖尿病合并急性脑梗死溶栓后短期预后的影响因素,在此基础上建立列线图模型,采用 ROC 曲线、校准曲线、决策曲线以及临床影响曲线验证模型的预测能力。**结果** T2DM+AIS 组血糖高于 AIS 组,短期预后较 AIS 组差($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,HbA1c、Hcy 水平是 T2DM+AIS 患者短期预后恶化的危险因素。短期预后恶化与 HbA1c、Hcy 呈显著正相关。HbA1c、Hcy 分别预测短期预后恶化的 ROC 曲线下面积为 0.808、0.804,最佳截断值为 7.55%、15.55 $\mu\text{mol/L}$,敏感度为 88.0%、58.0%,特异度为 60.0%、96.2%。构建的列线图 ROC 曲线下面积为 0.879,敏感度 82.0%,特异度 86.2%。**结论** HbA1c 和 Hcy 是 T2DM 合并 AIS 患者溶栓后的危险因素并可预测溶栓后 24 小时短期预后,所构建的列线图模型具有较好的预测评估价值,可为临床高危人群的筛选提供一定的参考。

【关键词】 2 型糖尿病;急性脑梗死;糖化血红蛋白;同型半胱氨酸;美国国立卫生研究院卒中评分量表评分

【中图分类号】 R743.33

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2024)05-0061-05

Construction of short-term prognostic nomogram model for type 2 diabetes patients with acute ischemic stroke after thrombolysis YU Shi-jia¹, QIAO Qin-cheng¹, WEI Zi-chun¹, LV Xiao-yu¹, Qi Yu-shuang², HOU Xin-guo¹ 1. *Department of Endocrinology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China*; 2. *Department of Endocrinology, The Second Hospital, Shandong University, Jinan 250033, China*

【Corresponding author】 HOU Xin-guo

【Abstract】 Objective To analyze the influencing factors of short-term prognosis deterioration within 24 hours after thrombolysis in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and acute ischemic stroke (AIS), and establish a nomogram prediction model on this basis. **Methods** A total of 283 patients with AIS admitted to our hospital from January 2019 to May 2023 were selected. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the factors affecting the short-term prognosis of T2DM patients with AIS after thrombolysis. On this basis, a nomogram model was established. ROC curve, calibration curve, decision curve and clinical impact curve were used to verify the predictive ability of the model. **Results** The blood glucose levels in the T2DM + AIS group were higher than those in the AIS group, and the short-term prognosis of the T2DM + AIS group was worse than that of the AIS group ($P<0.05$). The results of multivariate binary logistic regression analysis showed that glycosylated hemoglobin (HbA1c) and homocysteine (Hcy) were risk factors for short-term deterioration of prognosis in T2DM + AIS patients. The short-term prognosis deterioration is significantly positively correlated with HbA1c and Hcy. The area under the ROC curves for HbA1c and Hcy predicting the short-term prognosis deterioration was 0.808 and 0.804, respectively. The optimal cutoff values are 7.55% and 15.55 $\mu\text{mol/L}$. The sensitivity was 88.0% and 58.0%. The specificity was 60.0% and 96.2%. The area under the ROC curves of the constructed nomogram was 0.879, with a sensitivity of 82.0% and a specificity of 86.2%. **Conclusions** HbA1c and Hcy are risk factors for T2DM patients with AIS after thrombolysis. The two indicators can predict short-term prognosis within 24 hours after thrombolysis. The constructed nomogram model has a good predictive evaluation value. It can provide a certain reference for screening high-risk populations in clinical practice.

【Key words】 Type 2 diabetes; Acute ischemic stroke; Glycated hemoglobin; Homocysteine; NIHSS score

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是目前严重影响人类健康的全球性公共卫生问题,根据我国流行病学调查,我国糖尿病患病率约为 11.2%,患病率仍不断增加,知晓率、治疗率、控制率仍处于较低水平^[1]。糖尿病大血管病变是导致 T2DM 患者死亡的主要并发症,占 T2DM 患者死亡

率的 60%~70%。与 1 型糖尿病相比,在 T2DM 的早期阶段,糖尿病大血管病变的患病率更高,受更多因素的影响^[2]。我国是世界上脑卒中终生风险最高和疾病负担最重的国家,卒中是中国伤残调整生命年首要病因^[3]。相关研究表明,T2DM 患者较非 T2DM 患者发生脑梗死的风险增加约 2~6 倍^[4]。因此早期识别、尽早干预对于 T2DM 合并急性脑梗死(acute ischemic stroke, AIS)患者至关重要。本研究旨在通过回顾性分析,评估相关指标对 T2DM 合

【基金项目】 国家自然科学基金资助项目(编号:82270845)

【通讯作者】 侯新国

并 AIS 患者静脉溶栓后短期预后的影响,并评估其对于短期预后的诊断效能,为 T2DM 合并 AIS 患者病情严重程度提供具有预测价值指标,以期为辅助诊断、尽早采取干预措施提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2023 年 5 月在山东大学齐鲁医院诊治的 283 例 AIS 患者为研究对象,纳入标准:①AIS 符合《中国急性脑梗死诊治指南》中诊断标准^[5];②T2DM 符合 2020 年版《中国 2 型糖尿病防治指南》诊断标准^[1];③年龄≥18 周岁,数据完整。排除标准:①糖尿病酮症酸中毒、高血糖高渗状态;②出血性脑卒中、蛛网膜下腔出血、脑肿瘤等疾病;③合并严重感染;④入院后发生新发脑卒中;⑤既往肿瘤病史。根据是否符合 2020 年版《中国 2 型糖尿病防治指南》诊断标准^[1]分为 T2DM+AIS 组($n=130$)和 AIS 组($n=153$)。再根据美国国立卫生研究院卒中评分量表^[6](national institute of health stroke scale,NIHSS)评分评估患者急性脑梗死严重程度,根据溶栓后 24 小时 NIHSS 评分与溶栓前 NIHSS 评分差值,将 T2DM+AIS 组分为短期预后改善组($n=80$)和无改善组($n=50$)。本研究经山东大学齐鲁医院伦理委员会批准。

1.2 方法 回顾性收集研究对象的相关资料,一般资料包括:年龄、性别、吸烟史、饮酒史、糖尿病病程、平均动脉压(Mean arterial pressure,MAP)。临床检测资料包括静脉血生化检验:血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、小而低密度脂蛋白(sdLDL-C)、甘油三酯(TG)、同型半胱氨

酸(Hcy)、游离脂肪酸(NEFA)。

1.3 量表评估 根据 NIHSS 评分^[6]对 AIS 患者病情严重程度进行评估,NIHSS 包括了意识水平、眼球运动、视野完整性、面部运动、四肢肌肉力量、感觉、协调、语言、构音和忽视等 15 项损伤评估指标。根据溶栓后 24 小时 NIHSS 评分与溶栓前 NIHSS 评分差值评估患者短期预后是否有改善。溶栓后 24 小时 NIHSS 评分-溶栓前 NIHSS 评分≥0 为无改善,<0 为有改善。

1.4 统计学方法 统计学处理采用 SPSS 25.0 软件。分类变量以例数(%)描述,组间比较采用 χ^2 检验。连续性变量应用 Kolmogorov-Smirnov 检验进行正态性检验,符合正态分布的数据以均数±标准差表示,组间比较采用独立样本 t 检验。不符合正态分布的以 $M(P25,P75)$ 表示,比较采用 Wilcoxon 秩和检验。多因素 Logistic 回归分析 T2DM 合并 AIS 患者短期预后恶化的危险因素,构建 T2DM+AIS 溶栓后 24 小时内恶化预测模型,建立列线图模型,通过自抽样法绘制校准曲线,应用决策曲线、临床影响曲线评估列线图的临床效益。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料及生化指标比较 T2DM+AIS 组血糖高于 AIS 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者年龄、性别、吸烟、饮酒、MAP、ALT、AST、TC、HDL-C、LDL-C、sdLDL-C、TG、Hcy、NEFA、入院 NIHSS 评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。比较两组短期预后改善结局,T2DM+AIS 改善率为 62%,AIS 组改善率为 81%,T2DM+AIS 组短期预后改善率低于 AIS 组($\chi^2=13.291,P<0.05$)。

表 1 两组患者一般资料比较

项目	T2DM 组($n=130$)	AIS 组($n=153$)	统计量	P
年龄(岁)	66.35±9.64	64.75±10.40	$t=1.335$	0.183
男性[$n(\%)$]	87(67.0)	111(73.0)	$\chi^2=1.059$	0.363
吸烟[$n(\%)$]	53(41.0)	61(40.0)	$\chi^2=0.024$	0.904
饮酒[$n(\%)$]	49(38.0)	53(35.0)	$\chi^2=0.284$	0.549
MAP(mmHg)	107.90±14.48	105.30±14.28	$t=1.502$	0.134
血糖(mmol/L)	11.05(8.68,14.00)	6.80(6.00,8.10)	$Z=-10.198$	<0.001
ALT(U/L)	23.00(17.00,31.25)	23.00(17.00,28.00)	$Z=-1.292$	0.196
AST(U/L)	29.00(24.00,36.00)	28.00(25.00,33.00)	$Z=-0.704$	0.704
TC(mmol/L)	4.55(3.54,5.52)	4.57(4.04,5.27)	$Z=-0.322$	0.747
HDL-C(mmol/L)	1.13(0.95,1.49)	1.24(1.06,1.43)	$Z=-1.302$	0.193
LDL-C(mmol/L)	2.71(2.11,3.55)	2.72(2.24,3.31)	$Z=-0.020$	0.984
sdLDL-C(mmol/L)	0.70(0.42,1.02)	0.68(0.44,1.03)	$Z=-0.325$	0.745
TG(mmol/L)	1.24(0.97,1.68)	1.10(0.76,2.12)	$Z=-1.288$	0.198
Hcy(μ mol/L)	12.45(10.73,15.48)	12.00(9.15,17.45)	$Z=-0.450$	0.653

项目	T2DM 组(<i>n</i> = 130)	AIS 组(<i>n</i> = 153)	统计量	<i>P</i>
NEFA (mmol/L)	63.20(53.00,81.00)	60.50(47.00,74.00)	<i>Z</i> = -1.899	0.058
入院 NIHSS 评分(分)	6.00(3.00,9.25)	4.00(2.00,9.50)	<i>Z</i> = -1.917	0.055

2.2 影响 T2DM 合并 AIS 患者短期预后的危险因素分析 T2DM+AIS 患者短期预后为因变量,以年龄、性别、糖尿病病程、吸烟、饮酒、MAP、ALT、AST、HbA1c、血糖、TC、HDL-C、LDL-C、sdLDL-C、TG、Hcy、

NEFA、入院 NIHSS 评分为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析结果显示,HbA1c、Hcy 水平是 T2DM+AIS 患者短期预后的危险因素。见表 2。

表 2 Logistic 回归分析影响 T2DM 合并 AIS 患者短期预后的危险因素

变量	标准误	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95% 可信区间
年龄(岁)	0.031	0.565	0.452	1.023	0.964 ~ 1.087
男性[<i>n</i> (%)]	0.751	0.837	0.360	1.987	0.456 ~ 8.660
糖尿病病程(年)	0.040	3.682	0.055	0.926	0.856 ~ 1.002
吸烟[<i>n</i> (%)]	0.630	0.060	0.807	1.166	0.340 ~ 4.006
饮酒[<i>n</i> (%)]	0.629	0.915	0.339	0.548	0.159 ~ 1.880
MAP(mmHg)	0.019	0.324	0.569	0.989	0.952 ~ 1.027
ALT (U/L)	0.029	0.016	0.901	0.996	0.941 ~ 1.055
AST (U/L)	0.041	0.230	0.632	0.980	0.905 ~ 1.063
HbA1c (%)	0.273	11.742	0.001	2.549	1.493 ~ 4.354
血糖 (mmol/L)	0.077	0.508	0.476	0.947	0.814 ~ 1.101
TC (mmol/L)	0.407	0.427	0.513	0.766	0.345 ~ 1.702
HDL-C (mmol/L)	1.014	2.311	0.128	4.674	0.640 ~ 34.116
LDL-C (mmol/L)	0.494	0.011	0.916	0.949	0.360 ~ 2.501
sdLDL-C (mmol/L)	0.942	0.607	0.436	0.480	0.076 ~ 3.043
TG (mmol/L)	0.378	0.153	0.696	1.159	0.552 ~ 2.434
Hcy (μmol/L)	0.104	18.611	<0.001	1.569	1.279 ~ 1.925
NEFA (mmol/L)	0.011	0.003	0.956	1.001	0.980 ~ 1.022
入院 NIHSS 评分(分)	0.042	1.912	0.167	0.943	0.868 ~ 1.025

2.3 HbA1c、Hcy 对短期预后恶化的诊断价值分析 ROC 曲线分析显示,HbA1c 预测短期预后恶化的 ROC 曲线下面积分别为 0.808,最佳截断值为 7.55%,敏感度 88.0%,特异度 60.0%。Hcy 预测短期预后恶化的 ROC 曲线下面积分别为 0.804,最佳截断值为 15.55 μmol/L,敏感度 58.0%,特异度 96.2%。见图 1。

2.4 列线图模型的建立和验证 使用 R 软件纳入多因素 Logistic 回归分析有意义的变量 HbA1c、Hcy 建立影响短期预后的列线图模型(图 2a)。列线图 ROC 曲线下面积为 0.879,敏感度 82.0%,特异度 86.2%,说明模型的诊断价值较高(图 2b)。通过自抽样法绘制出的校准曲线(图 2c),显示实际曲线与理想曲线贴近,拟合度良好,说明列线图有良好的区分度,能够较为准确地预测高危患者群体。通过构建 T2DM+AIS 短期预后恶化列线图的决策曲线(图 2d)评估列线图模型的临床实用性,在临床决策曲线图中蓝色曲线为每个风险阈值/阈概率下的净获益,使用列线图预测模型评估患者短期预后恶化可以获得较高的净获益。进一步构建临床影响曲

线评估列线图的临床效益,如图 2e 所示,临床影响曲线直观地展示出了列线图提供了更大的净效益,表明本研究模型有着较好的临床实用价值,能够更加准确地预测指导临床决策。

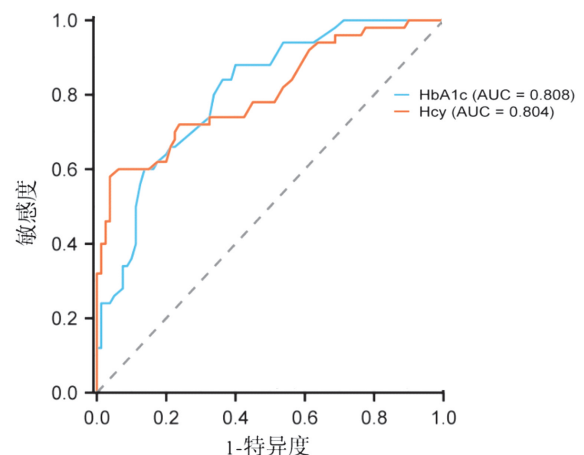


图 1 HbA1c、Hcy 对短期预后恶化的诊断价值 ROC 曲线

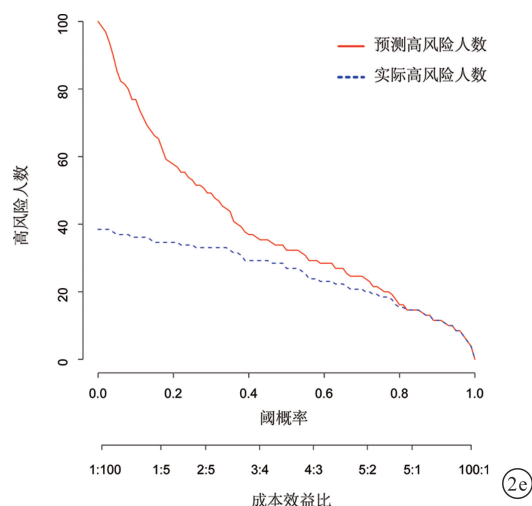
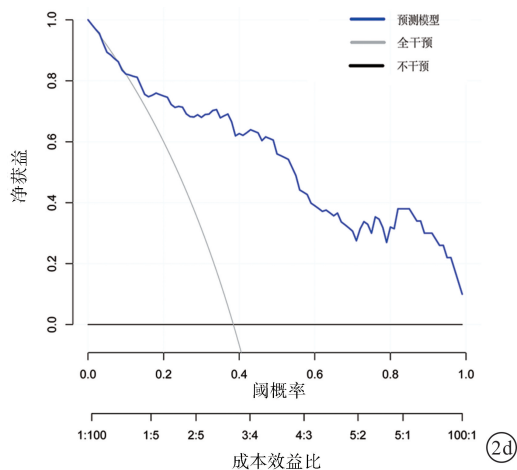
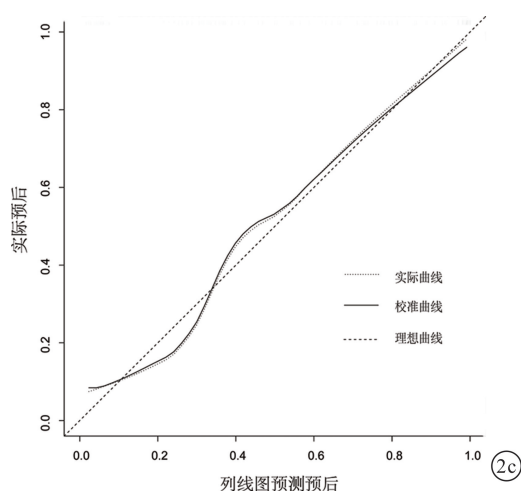
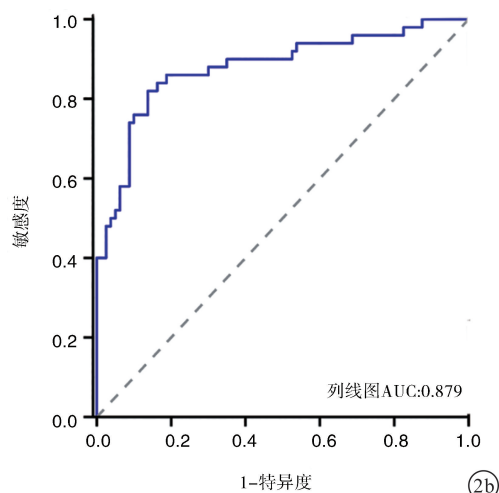
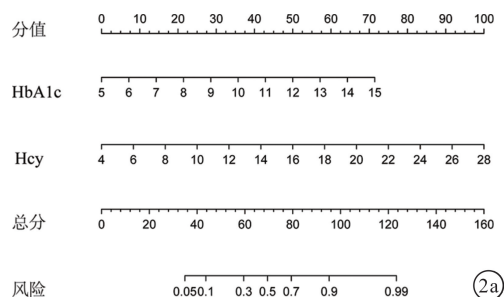


图2 列线图模型的建立 a;T2DM+AIS 短期预后恶化的列线图模型;b:列线图模型的 ROC 曲线;c:列线图预测模型校准曲线;d:列线图预测模型的决策曲线;e:列线图模型的临床影响曲线

3 讨论

为探索影响 T2DM 合并 AIS 溶栓后 24 小时短期预后的关键因素,本研究通过采用多因素 Logistic 回归分析进行筛选,并选择 HbA1c、Hcy 作为重要变量建立列线图模型,随后结合 ROC 曲线、校准曲线、决策曲线以及临床影响曲线四种模型,验证模型的预测效能。结果显示,以 HbA1c、Hcy 为重要变量的列线图具有较高的诊断效能,短期预后恶化与 HbA1c、Hcy 呈显著正相关, cut-off 值分别为 7.55%、15.55 $\mu\text{mol/L}$, HbA1c、Hcy 的 AUC 为 0.808、0.804,校准曲线、决策曲线和临床影响曲线评估表明该列线图校准度良好且在阈概率方面提供了更大的净效益。结果提示,HbA1c 和 Hcy 是 T2DM 合并 AIS 患者溶栓后 24 小时预后情况的重要影响因素,所构建的列线图模型具有较好的预测评估价值,可为临床高危人群的筛选提供必要参考。

前期研究表明,AIS 是全球致残的首要原因,不仅严重威胁个人生命健康,更为患者家庭、社会带来沉重经济负担^[7~9]。早期再灌注治疗(包括静脉溶栓和血管内治疗)是 AIS 最有效的治疗方法,但治疗时间窗极为严格。美国卒中协会建议的静脉溶栓时间窗仅为发病 4.5 小时内^[10],时间窗外的溶栓治疗将显著降低救治效果^[11]。研究表明,糖尿病(DM)是 AIS 的独立危险因素^[12],合并 DM 的 AIS 患者占比达 40%,此类患者更易出现肢体无力、构音障碍,脑梗死面积较大,出血性转化的风险也更高,发生痴呆、复发或死亡等重要并发症的风险更高,总体预后较未合并 DM 的患者差^[13~15]。

HbA1c 是葡萄糖特异性不可逆结合血红蛋白在 β 链 N-末端缬氨酸形成的糖基化的血红蛋白,是

血红蛋白暴露于血浆葡萄糖在非酶糖化途径中形成的^[16]。血液中的葡萄糖可以与血红蛋白相互作用以诱导构象变化,进而诱导血红素降解或移位,这极有可能削弱 Hb 对氧气的亲和力。HbA1c 水平增加时意味着血红蛋白减少并引起氧气输送效率降低,这将会导致大脑能量供应不足,导致 rt-PA 溶栓治疗效果不佳^[17,18]。Hcy 是一种含硫氨基酸,是甲硫氨酸代谢的中间产物而非蛋白质的组成成分^[19]。Hcy 代谢受损将导致血液中 Hcy 浓度升高,Hcy 可以通过其反应性巯基直接与蛋白质结合,这种同型半胱氨酸化可以改变蛋白质功能并改变细胞内氧化还原状态,引起自由基的过度产生,诱导体内氧化应激、内质网应激、线粒体损伤和内皮功能障碍,引起动脉粥样硬化、缺血性脑卒中风险增加^[20~22]。同时高 Hcy 可以降低神经干细胞的增殖和活力,诱导非凋亡细胞死亡^[23]。

本研究也存在一些局限性。首先,本研究基于回顾性的单中心数据,未纳入更多可能的风险因素,如白蛋白、CRP 和 eGFR,使得我们可能忽略了一些能提高预测模型的性能特征。其次,回顾性数据不可避免存在异常值和缺失值现象,这可能影响了多因素 Logistic 回归时的变量筛选。此外,本研究缺乏外部验证,导致模型的泛化能力未得到验证。因此未来需要设计大样本量多中心的前瞻性试验加以验证该研究成果。

综上,T2DM 合并 AIS 患者较非 T2DM 患者短期预后差,HbA1c、Hcy 与 T2DM 合并 AIS 患者溶栓后的短期病情改善程度高度相关,可能是该类患者溶栓后临床结局预测的重要指标,二者联合可进一步提升预测效能,可为 T2DM 合并 AIS 患者的临床诊疗提供指导。

【参考文献】

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.
- [2] Chen T, Tu M, Huang L, et al. Association of Serum Adiponectin with Intima Media Thickness of Dorsalis Pedis Artery and Macroangiopathy in Type 2 Diabetes [J]. J Diabetes Res, 2020, 2020:4739271.
- [3] GBD 2019 Stroke collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. Lancet Neurol, 2021, 20(10):795-820.
- [4] Zhang L, Wu Y, Qiu L, et al. Elevated Levels of Serum β 2-Glycoprotein I/Oxidized Low-Density Lipoprotein Complexes Are Associated with Cerebral Infarction in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus [J]. Med Sci Monit, 2018, 24:1232-1240.
- [5] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9):666-682.
- [6] Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [J]. J Physiother, 2014, 60(1):61.
- [7] 何丰, 高洁, 吴燕平, 等. 二甲双胍对 2 型糖尿病伴缺血性脑卒中患者神经功能、血液黏度及认知功能的影响 [J]. 实用医院临床杂志, 2021, 18(1):130-134.
- [8] Mendelson SJ, Prabhakaran S. Diagnosis and Management of Transient Ischemic Attack and Acute Ischemic Stroke: A Review [J]. JAMA, 2021, 325(11):1088-1098.
- [9] 《中国脑卒中防治报告 2021》编写组. 《中国脑卒中防治报告 2021》概要 [J]. 中国脑血管病杂志, 2023, 20(11):783-793.
- [10] Herpich F, Rincon F. Management of Acute Ischemic Stroke [J]. Crit Care Med, 2020, 48(11):1654-1663.
- [11] Ye Q, Zhai F, Chao B, et al. Rates of intravenous thrombolysis and endovascular therapy for acute ischaemic stroke in China between 2019 and 2020 [J]. Lancet Reg Health West Pac, 2022, 21:100406.
- [12] Li C, Che LH, Ji TF, et al. Effects of the TLR4 signaling pathway on apoptosis of neuronal cells in diabetes mellitus complicated with cerebral infarction in a rat model [J]. Sci Rep, 2017, 7:43834.
- [13] Megherbi SE, Milan C, Minier D, et al. Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke: data from the European BIOMED Stroke Project [J]. Stroke, 2003, 34(3):688-694.
- [14] Béjot Y, Giroud M. Stroke in diabetic patients [J]. Diabetes Metab, 2010, 36(Suppl 3):S84-87.
- [15] Johnston KC, Bruno A, Pauls Q, et al. Intensive vs Standard Treatment of Hyperglycemia and Functional Outcome in Patients With Acute Ischemic Stroke: The SHINE Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2019, 322(4):326-335.
- [16] Little RR, Roberts WL. A review of variant hemoglobins interfering with hemoglobin A1c measurement [J]. J Diabetes Sci Technol, 2009, 3(3):446-451.
- [17] Ye S, Ruan P, Yong J, et al. The impact of the HbA1c level of type 2 diabetics on the structure of haemoglobin [J]. Sci Rep, 2016, 6:33352.
- [18] Zhang Z, Qian M, Ge Z, et al. Effects of blood glucose and glycosylated hemoglobin levels on intravenous thrombolysis in patients with acute cerebral infarction and type 2 diabetes mellitus [J]. Pak J Med Sci, 2019, 35(3):862-867.
- [19] Yang B, Fan S, Zhi X, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in China: a systematic review and meta-analysis [J]. Nutrients, 2014, 7(1):74-90.
- [20] Moretti R, Caruso P. The Controversial Role of Homocysteine in Neurology: From Labs to Clinical Practice [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(1):231.
- [21] Koklesova L, Mazurakova A, Samec M, et al. Homocysteine metabolism as the target for predictive medical approach, disease prevention, prognosis, and treatments tailored to the person [J]. EPMA J, 2021, 12(4):477-505.
- [22] Herrmann W, Herrmann M. The Controversial Role of HCY and Vitamin B Deficiency in Cardiovascular Diseases [J]. Nutrients, 2022, 14(7):1412.
- [23] Wang M, Liang X, Cheng M, et al. Homocysteine enhances neural stem cell autophagy in in vivo and in vitro model of ischemic stroke [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(8):561.

(收稿日期:2024-03-05;修回日期:2024-04-15)

(本文编辑:彭 羽)