

MTHFR 基因多态性和补充叶酸对缺血性脑卒中二级预防 1 年结局的影响[△]

刘卫^{1*}, 关景丽², 于颖², 张金涛³, 李洪军⁴, 郭晋敏^{1#} (1. 联勤保障部队第九六〇医院临床药学科, 济南 250012; 2. 泰安市中心医院药剂科, 山东 泰安 271000; 3. 联勤保障部队第九六〇医院神经内科, 济南 250012; 4. 泰安市中心医院神经内科, 山东 泰安 271000)

中图分类号 R977.2⁺2 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)06-0647-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.06.002



摘要 目的: 考察 *MTHFR* C677T 和 A1298C 基因以及补充叶酸对缺血性脑卒中复发和改善的影响。方法: 收集联勤保障部队第九六〇医院、泰安市中心医院于 2018 年 3 月至 2019 年 2 月和 2021 年 6 月至 2022 年 5 月收治的初发缺血性脑卒中且美国国立卫生研究院卒中神经功能缺损评分量表(NIHSS)评分为 6~19 分的患者, 治疗出院后实施常规二级预防的为非暴露组, 在常规二级预防的基础上口服叶酸(1 次 0.4 mg, 1 日 3 次)的为暴露组。非暴露组和暴露组患者按 NIHSS 评分接近的原则配对, 各 117 例, 检测 *MTHFR* rs677 和 rs1298 基因型。用队列研究的方法考察 *MTHFR* 基因多态性和补充叶酸与 1 年内脑卒中复发、1 年内 NIHSS 评分降低程度的相关性。结果: 两组患者 *MTHFR* 各基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律。Logistic 分析表明, 脑卒中患者 1 年内复发与初发时 NIHSS 评分较高相关($P=0.042$, $OR=3.193$, $95\%CI=1.104\sim9.238$), 但与 *MTHFR* 基因多态性或二级预防期间补充叶酸无关。多元线性回归结果表明, 脑卒中患者 1 年内 NIHSS 评分降低程度与同时携带 *MTHFR* C677T 和 A1298C 基因($P=0.040$, $95\%CI=0.081\sim3.178$)以及初发时合并高同型半胱氨酸血症(HHcy)($P=0.046$, $95\%CI=0.021\sim4.059$)有关, 但与二级预防期间补充叶酸无关。结论: 在实施常规二级预防条件下, 缺血性脑卒中复发与初发时的严重程度有关, 与 *MTHFR* 基因多态性无关; 携带 *MTHFR* C677T 和 A1298C 以及 HHcy 不利于脑卒中后 1 年内的康复, 与是否补充叶酸无关。

关键词 *MTHFR* 基因多态性; 同型半胱氨酸; 缺血性脑卒中; 二级预防; 复发

Effects of *MTHFR* Gene Polymorphism and Folate Supplementation on One-Year Outcome of Secondary Prevention for Ischemic Stroke[△]

LIU Wei¹, GUAN Jingli², YU Ying², ZHANG Jintao³, LI Hongjun⁴, GUO Jinmin¹ (1. Dept. of Clinical Pharmacy, the 960th Hospital of Joint Logistics Support Force of PLA, Jinan 250012, China; 2. Dept. of Pharmacy, Tai'an Central Hospital, Shandong Taian 271000, China; 3. Dept. of Neurology, the 960th Hospital of Joint Logistics Support Force of PLA, Jinan 250012, China; 4. Dept. of Neurology, Tai'an Central Hospital, Shandong Taian 271000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of *MTHFR* C677T and A1298C genes as well as folate supplementation on the recurrence and improvement of ischemic stroke. **METHODS:** Patients with primary ischemic stroke and National Institutes of Health Stroke Neurological Deficiency Scale (NIHSS) score from 6 to 19 points admitted to the 960th Hospital of Joint Logistics Support Force of PLA and Tai'an Central Hospital from Mar. 2018 to Feb. 2019 and Jun. 2021 to May 2022 were collected, those patients who received conventional secondary prevention after treatment and discharged from hospital were set as non-exposed group, and those patients who received folate orally (0.4 mg for once, 3 times a day) based on conventional secondary prevention were set as exposed group. Patients in the non-exposed group and exposed group were paired according to the principle of proximity of NIHSS scores, with 117 cases in each group, which were tested for *MTHFR* rs677 and rs1298 genotypes. A cohort study was carried out to inspect the correlation between *MTHFR* gene polymorphisms and folate supplementation with stroke recurrence within 1 year and the decline degree of NIHSS scores within 1 year. **RESULTS:** The distribution of each genotype of *MTHFR* in both groups was in accordance with the Hardy-Weinberg law of genetic equilibrium. Logistic analysis showed that recurrence within 1 year in stroke patients was associated with higher NIHSS scores at the first

△ 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No. 81973327)

* 主任药师。研究方向: 临床药学。E-mail: telewe@163.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 临床药学。E-mail: gjm90h@126.com

attack ($P = 0.042$, $OR = 3.193$, $95\% CI = 1.104-9.238$), while it was not associated with *MTHFR* gene polymorphisms and folate supplementation during secondary prevention. Results of multivariate linear regression showed that the decline degree of NIHSS scores within 1 year in stroke patients was associated with carrying both *MTHFR C677T* and *A1298C* genes ($P = 0.040$, $95\% CI = 0.081-3.178$) and with the complication of hyperhomocysteinemia (HHcy) at the first attack ($P=0.046$, $95\% CI=0.021-4.059$), while it was not associated with folate supplementation during secondary prevention. CONCLUSIONS: Under the condition of conventional secondary prevention implementation, ischemic stroke recurrence is associated with the severity at the first attack and independent of *MTHFR* gene polymorphisms. *MTHFR C677T* and *A1298C* as well as HHcy worked against ischemic stroke recovery within a year, yet is not associated with folate supplementation.

KEYWORDS *MTHFR* gene polymorphism; Homocysteinemia; Ischemic Stroke; Secondary Prevention; Recurrence

缺血性脑卒中 1 年内复发率为 9.6%~17.7%^[1-2]。规范的二级预防是减少和减轻脑卒中复发的关键^[3]。高同型半胱氨酸血症 (HHcy) 是增加缺血性脑卒中发生风险的独立危险因素^[4]。补充叶酸等 B 族维生素虽能降低同型半胱氨酸 (Hcy) 水平,但尚无证据支持降低 Hcy 水平能够减少脑卒中复发风险 (Ⅱ级推荐,B 级证据)^[5]。因而,经叶酸循环途径能否改善脑卒中预后值得持续关注。5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶 (*MTHFR*) 在叶酸循环中促进 Hcy 代谢,其基因突变表达低活性的 *MTHFR* 能导致 HHcy,因而,*MTHFR* 的一些单核苷酸多态性与 HHcy 及缺血性脑卒中的发生有关^[6]。*MTHFR* 常见的等位基因有 *C677T* 和 *A1298C*^[7]。上述等位基因是否与缺血性脑卒中复发有关,未见报道。为此,本研究采用队列研究的方法,考察 *MTHFR C677T* 和 *A1298C* 基因及二级预防期间补充低剂量叶酸与缺血性脑卒中复发和康复的相关性,以期为巩固缺血性脑卒中二级预防措施提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究主要采用前瞻性试验,补充了一部分有完整记录并可配对的回顾性病例。选取 2018 年 3 月至 2019 年 2 月和 2021 年 6 月至 2022 年 5 月联勤保障部队第九六〇医院、泰安市中心医院收治的初发缺血性脑卒中患者,所有患者经 CT 或磁共振成像诊断。纳入标准:符合中华医学会 1995 年第四次脑血管病学术会议修订的缺血性脑卒中诊断标准;年龄 40~75 周岁,性别不限,是否曾感染新型冠状病毒不限;初发 9 h 内未及溶栓或取栓治疗;初发入院时美国国立卫生院卒中神经功能缺损评分量表 (NIHSS) 评分为 6~19 分;出院后有定期复诊记录,可追踪回访。排除标准:合并癫痫、震颤、精神失常和痴呆等影响 NIHSS 评分的疾病或脑肿瘤者;初次脑卒中入院前服用叶酸者;不能按医嘱用药者;死亡或因其他疾病脱落者。本研究经联勤保障部队第九六〇医院医学伦理委员会批准[伦理批号:(2023) 科研伦理审第(079) 号],免除知情同意。

收集患者病历中的基础资料(年龄、性别、家族病史、吸烟饮酒史、高血压、糖尿病、高脂血症、心律失常既往病史、入院时 Hcy 水平及脑卒中前用药等),复诊时检测 *MTHFR* 在 *rs677* 和 *rs1298* 的基因型。出院后实施常规二级预防、没有补充叶酸的为非暴露组;出院后在常规二级预防基础上配伍叶酸,将 Hcy 降至正常水平的为暴露组。暴露组和非暴露组患者按

NIHSS 评分接近的原则两两配对,各 117 例。两组患者基础资料比较见表 1。

表 1 两组患者基础资料比较

项目	暴露组($n=117$)	非暴露组($n=117$)	P
性别(男性/女性)/例	91/26	87/30	0.579
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	67.3 \pm 13.3	61.8 \pm 10.6	0.171
高血压病史/例	104	101	0.321
糖尿病史/例	53	48	0.417
高脂血症史/例	62	58	0.362
心律失常/例	17	24	0.229
入院时 Hcy 水平/($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	18.60 \pm 3.17	12.40 \pm 3.31	0.045
入院时 NIHSS 评分/($\bar{x}\pm s$,分)	10.1 \pm 3.2	11.7 \pm 3.2	0.508
携带 677T 基因/例	88	73	0.034
携带 1298C 基因/例	27	18	0.135
1 年内复发/例	13	22	0.099

1.2 方法

1.2.1 治疗方法:治疗出院后,两组患者均实施常规二级预防,常规二级预防用药包括治疗基础疾病(如高血压、糖尿病、高脂血症和心律失常等)、抗血小板、扩血管改善微循环的药物及他汀类药物^[8-10]。暴露组患者在常规二级预防的基础上服用叶酸片(规格:0.4 mg),1 次 0.4 mg,1 日 3 次,将 Hcy 降低至正常水平。

1.2.2 *MTHFR* 基因多态性检测:取静脉血 1 mL,用 DNA 小量提取试剂盒按照说明书操作提取 DNA,行聚合酶链反应扩增,反应体系含 2 \times BenchTopTap Master Mix 30 μL ,*MTHFR rs677* 或 *MTHFR rs1298* 上下游引物各 2.4 μL ,模板 DNA 3 μL ,加灭菌蒸馏水 22.2 μL 至总体积 60 μL 。反应条件为 94 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 5 min;94 $^{\circ}\text{C}$ 变性 30 s,55 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 45 s,30 个循环;72 $^{\circ}\text{C}$ 再延伸 5 min。扩增产物于 4 $^{\circ}\text{C}$ 保存,送至北京华大基因研究中心进行 Sanger 测序。

1.3 观察指标

统计患者出院后 2~12 个月内缺血性脑卒中复发情况,没有复发的患者观察至 12 个月结束,记录 NIHSS 评分,计算与入院时 NIHSS 评分的差值,即 ΔNIHSS 。以脑卒中复发和 ΔNIHSS 为终点事件。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件处理数据。计数资料以例表示,组间比较用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较用方差分析。比较非暴露组和暴露组患者基础资料间的差异,以 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验研究对象的人群代表性。以 *MTHFR* 基因多态性和补充叶酸为自变量,脑卒中复发和 ΔNIHSS 为因

变量,采用 Logistic 分析缺血性脑卒中复发的独立危险因素,多元线性回归分析促进 NIHSS 评分降低的相关因素(*MTHFR* 纯合突变或多个位点的联合突变往往引起严重的 HHcy^[11],故多元线性回归分析突变纯合子和联合突变与 Δ NIHSS 的相关性)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Hardy-Weinberg 平衡

检测 *MTHFR* rs677、rs1298 基因多态性,实际频数与理论频数间的差异无统计学意义 ($P>0.05$),表明暴露组和非暴露组均具有群体代表性,见表 2—3。脑卒中复发病例的 *MTHFR* 基因多态性见表 4,实际频数与理论频数间的差异无统计学意义 ($P>0.05$),表明复发患者具有群体代表性。

表 2 *MTHFR* C677T 在研究对象中的分布

组别	频数	基因型			病例数	χ^2	<i>P</i>
		CC	CT	TT			
暴露组	实际值	29.0	52.0	36.0	117	1.363	0.243
	理论值	28.9	58.2	32.9			
非暴露组	实际值	44.0	58.0	15.0	117	0.372	0.542
	理论值	45.6	54.9	16.5			

表 5 缺血性脑卒中复发相关因素的 Logistic 分析

因素	系数(<i>B</i>)	标准误(<i>SE</i>)	Wald	<i>OR</i>	<i>P</i>	95% <i>CI</i>
<i>MTHFR</i> 677T	1.117	0.580	2.404	3.056	0.121	0.980~9.524
<i>MTHFR</i> 677TT	1.404	0.853	1.050	4.071	0.306	0.765~21.669
<i>MTHFR</i> 1298C	0.681	0.410	2.312	1.976	0.128	0.885~4.413
<i>MTHFR</i> 1298CC	1.190	0.735	1.971	3.289	0.160	0.778~13.882
补充叶酸	-0.327	0.187	3.378	0.721	0.099	0.499~1.040
入院时 Hcy 水平	1.080	0.604	3.635	2.945	0.075	0.901~9.620
入院时 NIHSS 评分	1.161	0.542	4.118	3.193	0.042	1.104~9.238

2.3 促进 NIHSS 评分降低的相关因素分析

结果表明,入院时 Hcy 水平和 *MTHFR* C677T 联合 A1298C 突变与促进 NIHSS 评分降低有相关性 ($P<0.05$),见表 6。

表 6 二级预防期间促进 NIHSS 评分降低的多元线性回归

因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	标化系数(β)	<i>P</i>	95% <i>CI</i>
常数	5.07	2.18			
<i>MTHFR</i> 677TT	2.85	0.70	1.19	0.087	-0.182~2.562
<i>MTHFR</i> 1298CC	2.31	0.95	1.21	0.191	-0.652~3.072
<i>MTHFR</i> C677T + A1298C	3.84	0.79	1.63	0.040	0.081~3.178
入院时 Hcy 水平	3.32	1.03	2.04	0.046	0.021~4.059
补充叶酸	3.17	1.24	2.06	0.105	-0.370~4.490

3 讨论

缺血性脑卒中二级预防通过纠正主要危险因素(如抗高血压、控制血糖、治疗高脂血症及抗血小板等)和干预生活方式(如戒烟、戒酒及增加体育锻炼)促进康复、避免复发。复发在初发后 1 年内最为常见,此后趋于减少,初发后第 5 年复发率比 1 年复发率低 1/3,约 12%^[12];在此期间,一些未及时干预或不可干预的因素(如家族病史或基因多态性等^[13]),对康复的影响日渐凸显,有可能成为复发的主要危险因素。研究结果表明,在实施规范的二级预防措施之后,大动脉粥样硬化^[13]、抗磷脂抗体综合征^[14]和血压波动性增加^[15]等是缺血性脑卒中复发的主要因素。HHcy 是可以纠正的危险因素^[11]。但截至 2022 年,无证据支持降低 Hcy 水平能够减少脑卒中复发风

表 3 *MTHFR* A1298C 在研究对象中的分布

组别	频数	基因型			病例数	χ^2	<i>P</i>
		AA	AC	CC			
暴露组	实际值	90.0	23.0	4.0	117	2.452	0.117
	理论值	88.1	26.9	2.0			
非暴露组	实际值	99.0	16.0	2.0	117	1.835	0.176
	理论值	97.8	18.3	0.9			

表 4 *MTHFR* rs677/rs1298 多态性在脑卒中复发患者中的分布

组别	频数	基因型			病例数	χ^2	<i>P</i>
		CC/AA	CT/AC	TT/CC			
rs677	实际值	7.0	20.0	8.0	35	0.724	0.395
	理论值	8.2	17.5	9.3			
rs1298	实际值	25.0	8.0	2.0	35	1.336	0.248
	理论值	24.0	9.9	1.1			

2.2 *MTHFR* 基因型和补充叶酸对脑卒中复发的影响

在选定的自变量中,入院时 NIHSS 评分较高是缺血性脑卒中复发的危险因素 ($P=0.042$, $OR=3.193$, 95% $CI=1.104\sim9.238$),见表 5。

险^[5]。HHcy 的病因之一是 *MTHFR* 基因变异。*MTHFR* 的基因多态性很常见,我国汉族 *MTHFR* A1298C 等位基因的分布呈南高北低,而 C677T 的分布则刚好相反,为北高南低,并以山东人群携带 C677T 等位基因的比率最高,为 63.1%^[7]。由于这些等位基因表达低活性的 *MTHFR*,导致叶酸循环障碍,能促进 Hcy 水平升高,所以是部分类型缺血性脑卒中的易感基因^[6],但不是全部^[16]。*MTHFR* 基因杂合突变可能会引起血浆 Hcy 水平轻至中度升高,但纯合突变或多个位点的联合突变往往引起严重的 HHcy^[11]。

治疗 HHcy 的手段包括但不限于口服叶酸^[15]。有研究结果表明,他汀类调节血脂药也能显著降低 Hcy 水平,并对抗 HHcy 所致的神经损伤^[17-18]。Meta 分析认为叶酸联合降压治疗预防脑卒中复发的证据不足,有待验证^[19]。目前的研究在平衡暴露组与非暴露组的基础资料和实施常规二级预防平衡各组间主要危险因素的基础上,考察 *MTHFR* 突变纯合子导致的 HHcy 和补充叶酸对缺血性脑卒中后 1 年结局的影响,能进一步明确叶酸循环途径在缺血性脑卒中复发和康复中的意义。

HHcy 是缺血性脑卒中的独立危险因素^[20]。有理由推测其也是缺血性脑卒中复发的危险因素,但是,目前的 Logistic 分析结果并不支持这种推测。在选定的自变量中,*MTHFR* rs677 或(和)rs1298 基因多态性、Hcy 水平及补充叶酸与脑卒中复发的均无相关性。考虑到常规二级预防用药中的他汀类调节血

脂药有明确降低 Hcy 水平和抗氧化作用,能对抗 HHcy 导致的神经和血管内皮损伤,降低缺血性卒中患者 1 年内的复发风险,替代叶酸促 Hcy 代谢的作用^[17-18,21]。因而,在常规二级预防使用他汀类药物的条件下,*MTHFR* 基因多态性及其导致的 HHcy 和补充叶酸都未成为影响脑卒中复发的相关因素。但 Logistic 分析同时表明,入院时 NIHSS 评分较高是缺血性脑卒中复发的危险因素($P=0.042$, $OR=3.193$, $95\%CI=1.104\sim9.238$)。

作为衡量脑卒中严重程度的指标,NIHSS 评分会在脑卒中康复过程中逐渐降低并趋于稳定^[22]。经多元线性回归分析,*MTHFR C677T* 联合 *A1298C* 突变($P=0.040$, $95\%CI=0.081\sim3.178$)和入院时 HHcy($P=0.046$, $95\%CI=0.021\sim4.059$)是二级预防 1 年内促进 NIHSS 评分降低的相关因素。表明治疗 HHcy 是促进脑卒中康复的有效手段,但不能说明补充叶酸能在二级预防过程中促进 NIHSS 评分降低,这与补充叶酸不是影响脑卒中复发相关因素的结果具有一致性,是由于常规二级预防措施如使用他汀类药物能对抗 HHcy 的作用,使叶酸降低 Hcy 水平的作用没有凸显出来。

综上所述,在实施规范的二级预防条件下,缺血性脑卒中复发与初发时的严重程度有关,与 *MTHFR* 基因多态性无关;携带 *MTHFR C677T* 和 *A1298C* 以及 HHcy 不利于脑卒中后 1 年内的康复,与是否补充叶酸无关。

参考文献

[1] PAN Y S, LI Z X, LI J J, et al. Residual risk and its risk factors for ischemic stroke with adherence to guideline-based secondary stroke prevention[J]. J Stroke, 2021, 23(1): 51-60.

[2] WANG Y L, XU J, ZHAO X Q, et al. Association of hypertension with stroke recurrence depends on ischemic stroke subtype[J]. Stroke, 2013, 44(5): 1232-1237.

[3] 《中国脑卒中防治报告》编写组.《中国脑卒中防治报告 2020》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2022, 19(2): 136-144.

[4] AZZINI E, RUGGERI S, POLITO A. Homocysteine: its possible emerging role in at-risk population groups[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(4): 1421.

[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. 中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2022[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(10): 1071-1110.

[6] ARSENE D, GĂINĂ G, BĂLESCU C, et al. *C677T* and *A1298C* methylenetetrahydropholate reductase (*MTHFR*) polymorphisms as factors involved in ischemic stroke[J]. Rom J Morphol Embryol, 2011, 52(4): 1203-1207.

[7] YANG B Y, LIU Y Y, LI Y F, et al. Geographical distribution of *MTHFR C677T*, *A1298C* and *MTRR A66G* gene polymorphisms in China: findings from 15357 adults of Han nationality[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e57917.

[8] KLEINDORFER D O, TOWFIGHI A, CHATURVEDI S, et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2021, 52(7): e364-e467.

[9] 彭斌. 联合抗血小板药物在缺血性脑卒中二级预防中的应用[J]. 中华脑血管病杂志(电子版), 2020, 14(1): 21-24.

[10] 姚宜琪, 袁梦莹, 何霞, 等. 他汀类药物在缺血性卒中二级预防中的作用机制及应用现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(17): 2556-2560.

[11] 李东晓, 张尧, 张宏武, 等. 高同型半胱氨酸血症的诊断、治疗与预防专家共识[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(6): 1-4.

[12] FLACH C, MURUET W, WOLFE C D A, et al. Risk and secondary prevention of stroke recurrence: a population-base cohort study[J]. Stroke, 2020, 51(8): 2435-2444.

[13] 刘卫, 张许, 吴传亮, 等. 缺血性卒中二级预防后复发的危险因素及药物干预对 4-HNE 浓度的影响[J]. 中国药房, 2021, 32(8): 991-995.

[14] OSUORJI C, BILAL J, OSUORJI I. Recurrent strokes and memory loss in a patient with triple-positive antiphospholipid antibody syndrome[J]. BMJ Case Rep, 2022, 15(3): e246104.

[15] FUKUDA K, MATSUO R, KAMOUCI M, et al. Day-by-day blood pressure variability in the subacute stage of ischemic stroke and long-term recurrence[J]. Stroke, 2022, 53(1): 70-78.

[16] JIN M, WANG N N, LI X Y, et al. Relationship between *MTHFR C677T*, homocysteine, and ischemic stroke in a large sample of the Han Chinese population[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(38): e30562.

[17] AKBARI A, ISLAMPANAH M, ARHAMINIYA H, et al. Impact of statin or fibrate therapy on homocysteine concentrations: a systematic review and meta-analysis[J]. Curr Med Chem, 2024, 31(14): 1920-1940.

[18] WEEKMAN E M, JOHNSON S N, ROGERS C B, et al. Atorvastatin rescues hyperhomocysteinemia-induced cognitive deficits and neuroinflammatory gene changes[J]. J Neuroinflammation, 2023, 20(1): 199.

[19] 肖静, 万洋, 李嘉琪, 等. 叶酸联合降压治疗预防 H 型高血压脑卒中复发效果的 Meta 分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(4): 396-400.

(下转第 654 页)

(上接第 646 页)

[16] XIE H L, WANG Z, WANG Q Q, et al. Determination and pharmacokinetic study of synephrine in rat by UPLC-MS/MS after intravenous administration[J]. Lat Am J Pharm, 2017, 36(6): 1193-1197.

[17] ROSSATO L G, DE PINHO P G, SILVA R, et al. Development and validation of a GC/IT-MS method for simultaneous quantitation

of para and meta-syneprine in biological samples[J]. J Pharm Biomed Anal, 2010, 52(5): 721-726.

[18] HALLER C A, BENOWITZ N L, JACOB P 3rd. Hemodynamic effects of ephedra-free weight-loss supplements in humans[J]. Am J Med, 2005, 118(9): 998-1003.

(收稿日期:2024-03-04 修回日期:2024-04-30)