

凝血因子Ⅻ水平与急性脑卒中患者溶栓治疗后出血转化风险的相关性*

陈俊培¹ 黄昌志¹ 蒙定程¹

[摘要] 目的:探讨急性缺血性脑卒中(AIS)患者静脉溶栓前凝血因子Ⅻ(FⅫ)水平与溶栓后出血转化(HAT)风险的相关性,分析影响溶栓后 HAT 的危险因素。方法:纳入 2020 年 3 月—2021 年 8 月万宁市人民医院卒中中心收治的行阿替普酶静脉溶栓治疗的 AIS 患者 120 例,收集所有患者临床和实验室资料,采用 ELISA 法检测患者溶栓前凝血指标和 FⅫ水平;根据患者溶栓后是否出现 HAT 分为 HAT 组和非 HAT 组,比较 2 组患者的临床资料,采用 logistic 回归模型分析影响 AIS 患者溶栓后 HAT 风险的危险因素,绘制 ROC 曲线分析溶栓前 FⅫ水平在早期预测 AIS 出现 HAT 的诊断价值。结果:120 例患者接受阿替普酶静脉溶栓后共出现 42 例 HAT;对比 2 组临床资料显示,HAT 组患者年龄 ≥ 80 岁比例、梗死灶面积、NIHSS 评分及血糖水平、FⅫ水平与非 HAT 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);多因素 logistic 回归分析显示,年龄 ≥ 80 岁($OR = 9.465, P = 0.004$)、NIHSS 评分越高($OR = 1.577, P = 0.010$)、血糖水平($OR = 1.314, P = 0.007$)是 AIS 患者溶栓后出现 HAT 的独立危险因素;FⅫ水平($OR = 0.836, P < 0.001$)是 AIS 患者溶栓后出现 HAT 的独立保护因素。ROC 曲线分析显示,溶栓前 FⅫ水平在早期预警 AIS 患者溶栓后出现 HAT 的 AUC 为 0.881,灵敏度为 69.05%,特异度为 93.59%,截点值为 66.215%。结论:AIS 患者溶栓前 FⅫ水平可能是早期预警 HAT 的标志物,并具有较好的预测效能。

[关键词] 凝血因子Ⅻ;急性脑卒中;静脉溶栓;出血转化

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2023.02.004

[中图分类号] R743.3 [文献标志码] A

Correlation between factor Ⅻ level and risk of hemorrhagic transformation in acute stroke patients after thrombolytic therapy

CHEN Junpei HUANG Changzhi MENG Dingcheng

(Department of Emergency, Wanning People's Hospital, Wanning, Hainan, 571500, China)

Corresponding author: CHEN Junpei, E-mail: gg19811212@163.com

Abstract Objective: To explore the correlation between the level of coagulation factor Ⅻ (FⅫ) before intravenous thrombolysis and the hemorrhagic transformation(HAT) after thrombolysis in patients with acute ischemic stroke(AIS), and analyze the risk factors affecting HAT after thrombolysis. **Methods:** From March 2020 to August 2021, 120 patients with AIS who were treated with rt-PA intravenous thrombolysis in our hospital's stroke center were enrolled. The clinical and laboratory data of all patients were collected, and ELISA was used to detect the coagulation of patients before thrombolysis. The patients were divided into HAT group and non-HAT group according to whether HAT occurred after thrombolysis. The clinical data of the two groups of patients were compared, and the logistic regression model was used to analyze the risk factors affecting the risk of HAT in patients with AIS after thrombolysis, and the ROC curve was used to analyze the diagnostic value of FⅫ level before thrombolysis in early prediction of HAT. **Results:** Among the 120 patients who received rt-PA intravenous thrombolysis, 42 cases of HAT occurred. There were significant differences in the proportion of patients age ≥ 80 years, infarct size, NIHSS score, blood glucose level and FⅫ level in the HAT group compared with the non-HAT group ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that age ≥ 80 years($OR = 9.465, P = 0.004$), NIHSS score($OR = 1.577, P = 0.010$), blood glucose level($OR = 1.314, P = 0.007$) were the independent risk factors for HAT in AIS patients after thrombolysis; FⅫ level($OR = 0.836, P < 0.001$) was an independent protective factor for HAT after thrombolysis in AIS patients. ROC curve analysis showed that the AUC of FⅫ level before thrombolysis in early warning AIS patients with HAT after thrombolysis was 0.881, the sensitivity was 69.05%, the specificity was 93.59%, and the cut-off value was 66.215%. **Conclusion:** The level of factor Ⅻ before

*基金项目:海南省卫生健康行业科研项目(No:19A200091)

¹万宁市人民医院急诊科(海南万宁,571500)

通信作者:陈俊培,E-mail: gg19811212@163.com

引用本文:陈俊培,黄昌志,蒙定程.凝血因子Ⅻ水平与急性脑卒中患者溶栓治疗后出血转化风险的相关性[J].临床急诊杂志,2023,24(2):68-72. DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2023.02.004.

thrombolysis in patients with AIS may be a marker for early warning of HAT, and it has good predictive performance.

Key words coagulation factor Ⅷ; acute stroke; intravenous thrombolysis; hemorrhagic transformation

如何有效减少急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)的致残率和致死率一直以来是业内医生面临的难题。静脉溶栓作为一种 AIS 的有效治疗措施,在很大程度上降低了致残率和致死率。然而,溶栓后脑出血(ICH)在大约 7%~8% 的 AIS 患者中仍然是不可避免的和致命的^[1]。在接受静脉溶栓(intravenous thrombolysis, IVT)之前,根据临床指南中规定的禁忌证,对 AIS 患者进行仔细评估,以尽量减少出血风险是一项必要措施。据报道^[2],许多临床和放射学变量以及临床实验室指标可预测溶栓后出血转化(hemorrhagic transformation, HAT)风险。其中,一些反映凝血状态和纤溶功能的生物标志物可能与 HAT 有关。凝血因子Ⅷ(coagulation factor Ⅷ, FⅧ),也称为纤维蛋白稳定因子,是一种四聚体蛋白,是正常凝血瀑布反应中的最后一个凝血因子,其为构成稳定的纤维蛋白凝块所必需的凝血因子,故又称为纤维蛋白稳定因子,其水平高低与机体凝血功能息息相关。越来越多的证据表明^[3-4], FⅧ有作为血栓性疾病危险因素的作用;然而,关于缺血性卒中与 FⅧ关系的报道仍然有限。最近有报道称^[5], IVT 后 FⅧ水平低可以预测 AIS 患者的短期病死率,而 IVT 前 FⅧ水平对 HAT 风险的预测价值仍然模糊。为此笔者进行了此项研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

共纳入 2020 年 3 月—2021 年 8 月我院卒中中心收治的行阿替普酶静脉溶栓治疗的 AIS 患者 120 例。纳入标准:①发病至治疗时间 ≤ 4.5 h;②静脉溶栓指征严格遵循 2018 年《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[6];③入院时美国国立卫生研究院卒中量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS)评分为 4~18 分;④溶栓后出血风险评分^[7] ≤ 2 分;⑤严格遵循阿替普酶静脉溶栓适应证及禁忌证;⑥临床资料完整;⑦患者及家属知情同意。排除标准:①卒中前 mRS 评分 ≥ 2 分;②癌栓、菌落所致的缺血性卒中;③近 1 个月存在重大手术史、创伤史及活动性出血史者;④存在凝血功能障碍或长期口服抗凝药物者。本研究上报我院伦理学委员会并获得批准。

1.2 治疗方法

严格遵循 2018 年《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[6];所有患者均入院后急诊行注射阿替普酶静脉溶栓治疗,其中阿替普酶(规格:50 mg,注射用水 50 mL/瓶),0.9 mg/kg,静脉给药,其中 10%

在 60 s 内静脉推注,剩余 90% 在 1 h 微量泵入;用药 24 h 期间严密监护患者各项生命体征。溶栓后 1 h、24 h、36 h 复查 3 次头颅 CT 观察患者是否发生颅内出血。若患者发生颅内出血则立即停用溶栓药物,复查血常规、凝血等指标。必要时辅助使用冷沉淀、纤维蛋白原等治疗。

1.3 临床资料收集

①收集所有患者性别、年龄、基础疾病(高血压、糖尿病、冠心病等)、CT 示梗死灶面积、CT 征象、NIHSS 评分、格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma score, GCS)、既往史、罪犯血管等临床资料。②于患者入院时抽取患者静脉血,采用生化分析仪检测患者总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、甘油三酯、血糖水平;采用 ELISA 法检测患者凝血功能,包括血小板(platelets, PLT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(DD)、FⅧ水平。

1.4 出血性转化评估

出血性转化的定义:脑梗死患者溶栓后首次头颅 CT 未发现颅内出血,再次头颅 CT 检查发现有颅内出血,或根据首次头颅 CT 检查可以确定的出血性梗死,出血灶包括梗死部位或梗死灶的远隔部位。并据此分为 HAT 组和非 HAT 组。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析,计量资料采用 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用例/%表示,组间比较采用 χ^2 检验或秩和检验;多因素分析采用 logistic 回归模型向前有条件法分析导致 HAT 的危险因素;绘制 ROC 曲线,分析 FⅧ在早期预警 AIS 患者溶栓后出现 HAT 的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 分组情况及 2 组临床资料比较

120 例患者接受阿替普酶静脉溶栓后共出现 42 例 HAT,症状性颅内出血 10 例(8.33%),其他出血并发症 32 例(26.67%),最终死亡 6 例,病死率 14.29%;42 例 HAT 患者中溶栓后出血转化 28 例,抗凝/抗栓相关出血转化 14 例。根据是否出现 HAT 分组后比较 2 组患者临床资料显示, HAT 组患者年龄 ≥ 80 岁比例、梗死灶面积、NIHSS 评分及血糖水平、FⅧ水平与非 HAT 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1、表 2。

2.2 影响 AIS 患者静脉溶栓后出现 HAT 的危险因素分析

将表 1 中差异有统计学意义的指标进行赋值

(表 3)后带入多因素 logistic 回归模型,分析显示,年龄 ≥ 80 岁($OR = 9.465, P = 0.004$)、NIHSS 评分越高($OR = 1.577, P = 0.010$)、血糖水平($OR = 1.314, P = 0.007$)是 AIS 患者溶栓后出现 HAT 的独立危险因素;FⅢ水平($OR = 0.836, P < 0.001$)是 AIS 患者溶栓后出现 HAT 的独立保护因素,见表 4。

2.3 FⅢ水平在早期预警 AIS 患者溶栓后出现 HAT 的诊断价值

ROC 曲线分析显示,溶栓前 FⅢ水平在早期预警 AIS 患者溶栓后出现 HAT 的 AUC 为 0.881,灵敏度为 69.05%,特异度为 93.59%,截点值为 66.215%,见图 1。

3 讨论

静脉溶栓作为目前治疗 AIS 最为有效的治疗措施之一,能够显著降低患者的病死率和致残率。但是溶栓后出血作为 IVT 后最为严重的并发症,直接影响着溶栓治疗的成功率,特别是 IVT 后颅内出血可直接导致患者死亡或者永久性致残。近年来各国学者也一直在探讨患者自身危险因素和溶栓后出血之间的关系,旨在早期找出可能导致 IVT 后出血的预警因素,期待通过早期干预来降低 IVT 后出血发生率。凝血因子Ⅲ是人体正常凝血过程中所必需的一种血浆蛋白酶,为凝血瀑布反应中最后一个凝血因子,近年来一些研究发现^[8-9],凝血因子Ⅲ的活性可能通过影响其与纤维蛋白交联结构的稳定性介导了脑出血的发生。研究表明^[10],A 亚基基因(FⅢ Val34Leu)中的多态性对闭塞性血管疾病具有保护作用,而低浓度的 FⅢ可能预示着卒中受试者的不良预后。探究 FⅢ在不同 AIS 患者中的水平,对于临床上寻找 AIS 患者

IVT 后 HAT 的危险因素具有积极意义。

表 1 2 组患者临床资料比较 例, $\bar{X} \pm S$

临床资料	HAT 组 (n=42)	非 HAT 组 (n=78)	t/ χ^2 /F	P
性别			0.064	0.801
男	32	61		
女	10	17		
年龄/岁			4.575	0.032
≥ 80	29	38		
< 80	13	40		
基础疾病				
高血压病	33	63	0.082	0.774
糖尿病	6	10	0.051	0.822
冠心病	10	19	0.006	0.937
NIHSS 评分/分	9.11 \pm 2.35	7.42 \pm 1.98	4.173	< 0.001
GCS 评分/分	10.45 \pm 2.56	10.28 \pm 2.79	0.327	0.744
既往史				
吸烟史	10	18	0.008	0.928
饮酒史	21	40	0.018	0.893
罪犯血管			0.132	0.716
大脑中动脉	23	40		
穿支动脉	19	38		
梗死灶面积			4.067	0.044
大面积脑梗死	28	37		
腔隙性脑梗死	14	41		
CT 征象				
致密动脉征	3	6	0.012	0.913
白质疏松	5	9	0.003	0.952
侧支循环	4	8	0.016	0.898

表 2 2 组患者实验室指标比较

实验室指标	HAT 组(n=42)	非 HAT 组(n=78)	t	P
生化指标				
总胆固醇/(mmol·L ⁻¹)	4.49 \pm 1.51	4.53 \pm 1.26	0.155	0.877
低密度脂蛋白/(mmol·L ⁻¹)	2.23 \pm 0.38	2.25 \pm 0.44	0.249	0.804
高密度脂蛋白/(mmol·L ⁻¹)	0.85 \pm 0.23	0.82 \pm 0.19	0.765	0.446
甘油三酯/(mmol·L ⁻¹)	1.33 \pm 0.27	1.36 \pm 0.31	0.528	0.598
随机血糖/(mmol·L ⁻¹)	10.23 \pm 3.74	7.25 \pm 2.88	4.858	< 0.001
凝血指标				
PLT/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	220.45 \pm 52.38	213.41 \pm 48.92	0.733	0.465
PT/s	13.52 \pm 1.22	13.57 \pm 1.46	0.189	0.850
APTT/s	38.64 \pm 2.87	38.89 \pm 3.22	0.421	0.675
FIB/(g·L ⁻¹)	4.12 \pm 0.99	4.07 \pm 1.02	0.259	0.796
DD/($\mu g \cdot L^{-1}$)	0.89 \pm 0.12	0.86 \pm 0.11	1.380	0.170
FⅢ/%	60.23 \pm 9.72	77.59 \pm 10.36	9.465	< 0.001

表 3 赋值表

相关指标	变量	赋值
年龄	X_1	≥ 80 岁 = 1, < 80 岁 = 0
梗死灶面积	X_2	大面积梗死 = 1, 腔隙性梗死 = 0
NIHSS 评分	X_3	连续变量
随机血糖	X_4	连续变量
FⅫ	X_5	连续变量
HAT	Y	是 = 1, 否 = 0

表 4 影响 AIS 患者溶栓后发生 HAT 的 logistic 回归分析

相关指标	β	标准误	Wald	P	OR	95%CI	
						下限	上限
年龄 ≥ 80 岁	2.248	0.774	8.427	0.004	9.465	2.075	43.168
大面积脑梗死	0.017	0.767	< 0.001	0.982	1.017	0.226	4.573
NIHSS 评分	0.456	0.178	6.561	0.010	1.577	1.113	2.235
血糖	0.273	0.101	7.259	0.007	1.314	1.077	1.603
FⅫ	-0.179	0.036	24.415	< 0.001	0.836	0.779	0.897
常量	-15.779	6357.627	< 0.001	0.998	< 0.001		

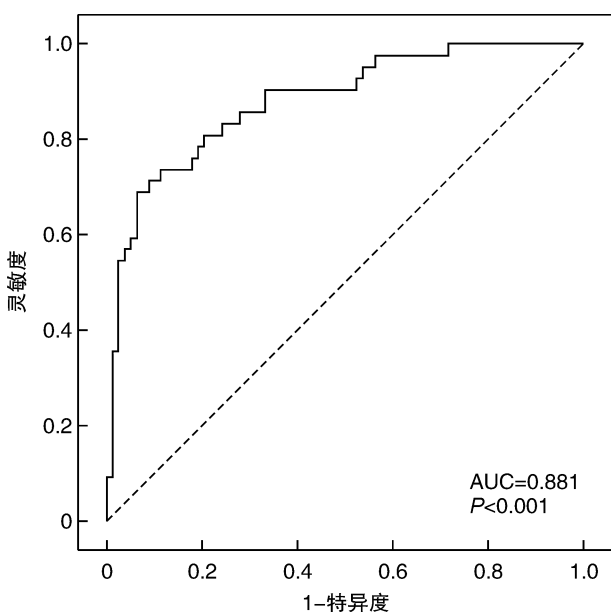


图 1 FⅫ水平在早期预警 AIS 患者溶栓后出现 HAT 的 ROC 曲线

本研究结果显示,120 例 AIS 患者接受阿替普酶静脉溶栓后有 42 例(35.00%)出现 HAT,其中症状性颅内出血 10 例(8.33%),其他出血并发症 32 例(26.67%),与其他报道^[11]基本一致。多因素 logistics 回归模型分析显示,年龄 ≥ 80 岁、NIHSS 评分越高、血糖水平是 AIS 患者溶栓后出现 HAT 的独立危险因素;FⅫ水平是 AIS 患者溶栓后出现 HAT 的独立保护因素。分析认为:① NIHSS 评分主要反映 AIS 患者神经功能缺损的严重程度,评分越高说明梗死范围越大,卒中越严重。NINDS 的研究结果显示,基线的 NIHSS 评分越高,其溶栓

后再发脑出血的风险越大^[12]。虽然目前国内最新指南并未将 NIHSS 评分作为溶栓禁忌证的一项指标,但临床医生在实际操作中对于 NIHSS 评分较高者做出是否溶栓的决定持谨慎态度,特别是 NIHSS 评分 > 24 分的患者一般不推荐静脉溶栓治疗^[13]。② 年龄越大,AIS 就越严重,2013 年美国 AIS 管理指南就将年龄 ≥ 80 岁作为溶栓的排除标准,2018 年我国的 AIS 指南指出年龄 ≥ 80 岁不作为发病 3 h 内阿替普酶静脉溶栓的禁忌证,但作为发病 4.5 h 内的相对禁忌证。③ 多项大研究表明,高血糖是一个独立于 AIS 严重程度、年龄之外的一个增加患者病死率的危险因素^[14-15]。早期临床研究表明,患者入院时随机血糖高于 11.1 mmol/L,其溶栓后发生症状性颅内出血的风险提高 2 倍。其具体机制可能是高血糖会加剧细胞代谢,降低血管反应性,增加血脑屏障的通透性^[16]。一项研究表明,高血糖增加了 AIS 患者再灌注后脑损伤的严重程度和速度^[17]。

本研究结果重点得出了 FⅫ是 AIS 患者 IVT 后发生 HAT 的一个保护性因素,分析认为:患者溶栓后发生 HAT 的机制可能是通过过度消耗抗纤溶成分导致凝血功能障碍;AIS 后机体凝血系统处于持续活动中,大量的 FⅫ被结合到生长的血栓中导致 FⅫ的消耗和(或)降解以及纤溶酶失活^[18],溶栓后患者发生 HAT 的风险增大。FⅫ凝血因子的缺乏造成机体损伤部位缺乏稳定的纤维蛋白网,影响机体的止血功能,造成 HAT。一项关于 FⅫ缺乏造成牙龈出血的报道也指出,获得性 FⅫ缺乏会造成机体牙龈出血且不易愈合^[19]。ROC 曲线分

析也显示,溶栓前 FⅢ水平在早期预警 AIS 患者溶栓后出现 HAT 的 AUC 为 0.881,灵敏度为 69.05%,特异度为 93.59%,截点值为 66.215%,这就为临床上早期预警 HAT 又提供了一个参考因素。本研究报道了 AIS 患者溶栓前 FⅢ水平与 HAT 风险的关系,临床上对于溶栓前 FⅢ水平低的患者早期通过治疗性血浆置换或富含 FⅢ的白蛋白溶液和纯化的血浆衍生的 FⅢ可恢复凝血潜能。

本研究局限性,首先本研究样本量较少,后期仍需要增大样本量进一步论证此结论;另外,对于一些其他的危险因素,例如房颤,本研究并未得出肯定的结论,但一些研究指出,CT 或 MRI 显示的梗死灶面积和早期致密动脉征可能与溶栓后出血性转化相关^[20],本研究并未得出此结论,可能与样本量较小有关,后期仍需进一步论证。

综上所述,AIS 患者溶栓前 FⅢ水平可能是早期预警 HAT 的标志物,临床上可以通过早期检测 FⅢ来预警 HAT 的发生。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 蒋陈晓,全瀚文,王军,等.急性缺血性脑卒中阿替普酶静脉溶栓后症状性脑出血的临床分析[J].实用药物与临床,2018,21(6):641-646.
- [2] 孔哈鑫,应豪.影像学预测急性缺血性脑卒中出血转化的研究进展[J].实用放射学杂志,2021,37(4):679-682.
- [3] Osaki T, Souri M, Ichinose A. Important roles of the human leukocyte antigen class I and II molecules and their associated genes in the autoimmune coagulation factor Ⅲ deficiency via whole-exome sequencing analysis[J]. PLoS One, 2021, 16(9): e0257322.
- [4] Zhang LJ, Zhang C, Luo Y, et al. Predictive value of coagulation factor Ⅲ on bleeding risk in ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis [J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(7): 7579-7586.
- [5] 徐佩佩,丁冰洁,李梦娟,等.遗传性凝血因子Ⅲ缺乏症三例并文献复习[J].中华血液学杂志,2021,42(3):256-258.
- [6] 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.
- [7] 王彬.溶栓治疗急性缺血性脑卒中患者发生出血性转化的危险因素探讨[J].神经损伤与功能重建,2019,14(11):568-570.
- [8] Joksic I, Mikovic Z, Filimonovic D, et al. Combined presence of coagulation factor Ⅲ V34 L and plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G gene polymorphisms significantly contribute to recurrent pregnancy loss in Serbian population[J]. J Med Biochem, 2020, 39(2):199-207.
- [9] 王艳芝,谭榜云,李琳,等.急性白血病患者化疗后骨髓抑制期血浆凝血因子Ⅲ水平及其对出血事件的影响[J].中华血液学杂志,2020,41(1):59-63.
- [10] Cai RM, Li Y, Wang WY, et al. A novel Cys328-terminator mutant implicated in severe coagulation factor Ⅲ deficiency: a case report [J]. BMC Med Genet, 2020, 21(1):175.
- [11] 刘春梅,周俊山,施洪超,等.阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中后出血性转化的影响因素分析[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2018,25(3):188-192.
- [12] 张景忠,齐英杰,陈宇,等.急性缺血性脑卒中局部 VLCBV 与 DWI 及 ADC 在预测出血转化中的对比研究[J].卒中与神经疾病,2019,26(2):165-168,177.
- [13] Schroeder V. Laboratory assessment of coagulation factor Ⅲ [J]. Hamostaseologie, 2020, 40(4):467-471.
- [14] Chan KYT, Yong ASM, Wang X, et al. The adhesion of clots in wounds contributes to hemostasis and can be enhanced by coagulation factor Ⅲ [J]. Sci Rep, 2020, 10(1):20116.
- [15] Hamedani NS, Biswas A, Rudan O, et al. Functional and structural characterization of nucleic acid ligands that bind to activated coagulation factor Ⅲ [J]. J Clin Med, 2021, 10(4):677.
- [16] 沈烨琪,徐良额,张圣,等.血清 D-二聚体在急性缺血性脑卒中静脉溶栓出血转化及预后预测中的价值研究[J].浙江医学,2020,42(10):1038-1042,1047.
- [17] Hur WS, Juang LJ, Mazinani N, et al. Post-translational modifications of platelet-derived amyloid precursor protein by coagulation factor Ⅲ-A [J]. Biochemistry, 2020, 59(46):4449-4455.
- [18] Ichinose A, Osaki T, Souri M. Pathological coagulation parameters in as many as 54 patients with autoimmune acquired factor Ⅲ deficiency due to anti-factor Ⅲ autoantibodies [J]. Haemophilia, 2021, 27(3):454-462.
- [19] Bronić A, Ferencak G, Bernat R, et al. Association of fibrinogen and plasmin inhibitor, but not coagulation factor Ⅲ gene polymorphisms with coronary artery disease [J]. J Med Biochem, 2021, 40(2):138-149.
- [20] Vasilyeva AD, Yurina LV, Bugrova AE, et al. The nature of resistance of the coagulation factor Ⅲ structure to hypochlorite-induced oxidation [J]. Dokl Biochem Biophys, 2020, 495(1):276-281.

(收稿日期:2022-06-22)