

血浆神经胶质细胞原纤维酸性蛋白及同型半胱氨酸水平对肝豆状核变性的诊断及分型鉴别诊断价值

蒲悦, 叶浩, 陈宏, 马莹, 张娟

摘要: 目的 探讨血浆神经胶质细胞原纤维酸性蛋白(GFAP)及同型半胱氨酸(Hcy)水平对肝豆状核变性(又称肝豆状核变性,WD)的诊断及肝脑型鉴别诊断价值。方法 招募安徽中医药大学第一附属医院脑病中心2023年1月—2025年1月收治的WD患者共120例,其中WD脑型63例,WD肝型57例,以及同期在体检中心筛查的30名健康志愿者。采用ELISA法测定纳入对象血浆GFAP、Hcy水平,进行组间差异性比较和ROC曲线分析。并运用Spearman相关分析探讨血浆GFAP、Hcy水平与统一肝豆状核变性评定量表评分(UWDRS)、24h尿铜及血清铜蓝蛋白(CER)水平的相关性。结果 WD肝型及脑型患者的血浆GFAP水平均显著高于对照组($P<0.05$),且WD脑型较WD肝型升高更为显著($P<0.05$)。血浆Hcy水平也在WD肝型及脑型患者中明显升高($P<0.05$),但在WD肝型、脑型间未表现出显著差异。血浆GFAP诊断WD脑型的曲线下面积(AUC)为0.861,截断值为135.71 pg/ml,敏感度68.3%,特异度82.3%;该指标诊断WD肝型的AUC为0.695,截断值为129.84 pg/ml,敏感度64.7%,特异度83.3%;其在WD肝型及脑型鉴别诊断中的AUC为0.75,截断值为151.12 pg/ml,敏感度73.9%,特异度87.8%。血浆Hcy诊断WD的AUC为0.788,截断值为15.59 $\mu\text{mol/L}$,敏感性77.9%,特异性66.7%。Spearman相关性分析结果显示,WD肝型及脑型患者血浆GFAP、Hcy水平与UWDRS评分及24h尿铜水平均呈正相关($P<0.05$),与CER水平无显著相关性($P>0.05$)。结论 血浆GFAP、Hcy水平与WD神经及肝脏功能受损程度密切相关,且为早期诊断WD以及血浆GFAP对WD各分型的鉴别诊断提供了一定的临床价值。

关键词: 肝豆状核变性; 肝豆状核变性; 血浆神经胶质细胞原纤维酸性蛋白; Hcy

中图分类号:R742.4

文献标识码:A

Value of glial fibrillary acidic protein and homocysteine in the diagnosis of hepatolenticular degeneration and the differential diagnosis of the hepatic and neurological forms of hepatolenticular degeneration PU Yue, YE Hao, CHEN Hong, MA Ying, ZHANG Juan. (Department of Encephalopathy IV, The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of plasma glial fibrillary acidic protein (GFAP) and homocysteine (Hcy) in the diagnosis of hepatolenticular degeneration (also known as Wilson disease, WD) and the differential diagnosis of the hepatic and neurological forms of WD. **Methods** A total of 120 WD patients who were admitted to Encephalopathy Center of our hospital from January 2023 to January 2025 were enrolled, among whom there were 63 patients with neurological WD and 57 patients with hepatic WD, and 30 healthy volunteers who underwent physical examination during the same period of time were enrolled as control group. ELISA was used to measure the plasma levels of GFAP and Hcy, and the differences between groups were analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed, and the Spearman correlation analysis was used to investigate the correlation of the plasma levels of GFAP and Hcy with Unified Wilson Disease Rating Scale (UWDRS) score, 24-hour urinary copper, and the serum level of ceruloplasmin (CER). **Results** The patients with hepatic or neurological WD had a significantly higher plasma level of GFAP than the control group ($P<0.05$), and the patients with neurological WD had a significantly greater increase than those with hepatic WD ($P<0.05$). The patients with hepatic or neurological WD also had a significant increase in the plasma level of Hcy ($P<0.05$), but with no significant difference between the patients with hepatic WD and those with neurological WD. Plasma GFAP had an area under the ROC curve (AUC) of 0.861 in the diagnosis of neurological WD, with a cut-off value of 135.71 pg/ml, a sensitivity of 68.3%, and a specificity of 82.3%; plasma GFAP had an AUC of 0.695 in the diagnosis of hepatic WD, with a cut-off value of 129.84 pg/ml, a sensitivity of 64.7%, and a specificity of 83.3%; in the differential diagnosis of hepatic and neurological WD, plasma GFAP had an AUC of 0.75, with a cut-off value of 151.12 pg/ml, a sensitivity of 73.9%, and a specificity of 87.8%. Plasma Hcy had an AUC of 0.788 in the diagnosis of WD, with a cut-off value of 15.59 $\mu\text{mol/L}$, sensitivity of 77.9%, and specificity of 66.7%. The Spearman correlation analysis showed that in the patients with hepatic or neurological WD, the plasma levels of GFAP and Hcy were positively correlated with UWDRS score and 24-hour urinary copper ($P<0.05$), but they were not significantly correlated with the level of CER ($P>0.05$). **Conclusion** The plasma levels of GFAP and Hcy are closely associated with the degree of neurological and hepatic impairment in WD, which provides a certain clinical value for the early diagnosis of WD and the differential diagnosis of hepatic and neurological WD.

Key words: Hepatolenticular degeneration; Wilson disease; Glial fibrillary acidic protein; Homocysteine

收稿日期:2025-10-21;修订日期:2025-12-10

基金项目:国家自然科学基金(82274493);国家自然科学基金(81774299);安徽省高等学校科学研究项目(2023AH05079)

作者单位:(安徽中医药大学第一附属医院脑病四科,安徽合肥230031)

通信作者:张娟, E-mail:1477210980@qq.com

肝豆状核变性 (hepatolenticular degeneration, HLD) 又称 Wilson 病 (Wilson disease, WD), 是一种罕见的、遗传性的、慢性进行性铜代谢障碍性疾病^[1]。该病由于编码铜转运 P 型 ATP 酶 (ATP7B) 的基因突变引起, ATP7B 蛋白功能障碍导致细胞损伤从而铜排泄到胆汁中, 最终出现肝脏、神经和精神功能障碍等临床表现^[2,3]。组织铜水平升高可能诱发一系列有害的生化反应, 特别是氧化应激, 使线粒体结构和功能被破坏, 从而进一步加重细胞损伤^[4]。WD 作为运动障碍性疾病, 临床表现复杂多样, 病程也具有广泛异质性, 故常有误诊漏诊情况出现。然而, 目前该病仍为不可逆的疾病, 一旦控制不佳, 进展极为迅速, 故早期诊断干预对于该病至关重要。

有研究发现, 血浆神经胶质细胞原纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 是一种存在于形成星形胶质细胞骨架中的功能性蛋白质, 维持细胞结构的完整性^[5]。中枢神经系统损伤时, 血浆 GFAP 释放入外周血^[6], 反映了中枢神经系统损伤过程中星形胶质细胞的增殖。同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 是一种兴奋性氨基酸, 可通过与铜离子结合, 抑制细胞色素氧化酶活性, 引起线粒体损伤, 从而诱导神经毒性的产生^[7]。因此, 相关研究已报道血浆 GFAP、Hcy 与肌萎缩侧索硬化症、多发性硬化、额颞叶痴呆等多种神经系统变性疾病密切相关^[8,9]。本研究旨在探索血浆 GFAP、Hcy 与 WD 诊断及其分型鉴别诊断的相关性, 以期为临床 WD 的早期诊断提供依据。

1 资料与方法

1.1 病例来源

招募安徽中医药大学第一附属医院 (以下简称“我院”) 脑病中心 2023 年 1 月—2025 年 1 月符合标准的 WD 患者共 120 例, 其中 WD 脑型组 63 例, WD 肝型组 57 例, 严格遵循拟定的纳入标准、排除标准进行筛选。纳入标准: (1) 必须符合《2021 年中国肝豆状核变性诊治指南》中 WD 临床诊断标准^[10], 且临床分型满足肝型或脑型; (2) 患者及其家属同意参加此研究, 并签署知情同意书; (3) 且认知功能正常, 能够配合量表测量工作者。排除标准: (1) 年龄 < 10 岁或 > 49 岁者; (2) 妊娠期或哺乳期妇女; (3) 合并严重的精神行为异常者; (4) 其他与血浆 GFAP 及 Hcy 相关性疾病, 如路易体痴呆、急性脑血管病、脑出血等; (5) 合并有病毒性肝炎, 自身免疫性肝炎, 乙醇性肝

病或脑器质性疾病如脑肿瘤、脑炎、癫痫及脑外伤者; (6) 病情严重, 合并肝性脑病、肝肾综合征、上消化道出血、门静脉血栓形成等病情不稳定患者。

另于我院体检中心选取与 WD 患者年龄、性别等相匹配, 且没有任何功能性和器质性疾病, 近半年从未使用过抗生素、保肝、营养神经类等药物的健康志愿者 30 例。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 对纳入患者进行一般及临床资料信息收集, 具体包含姓名、年龄、性别、联系方式、家庭住址等。采集并记录完善患者病史、体征, 采用统一肝豆状核变性评定量表 (Unified Wilson's Disease Rating Scale, UWDRS) 评估患者功能缺损状况。所有受试者于入组次日由专业医护人员抽取空腹静脉血 3~5 ml, 进行血浆 GFAP 及 Hcy 表达水平测定。常规采用免疫比浊法测定铜蓝蛋白 (ceruloplasmin, CER) 水平, 由安徽中医药大学生化室完成, 同时留取 24 h 尿铜待检。

1.2.2 样品采集与保存 收集受试者的静脉血置于含有 EDTA-K2 抗凝剂塑料管中, 在 2 h 内于 4 °C 条件下离心 20 min 左右 (2 000~3 000 r/min), 取血浆置 -70 °C 保存待检。

1.2.3 血浆 GFAP 和 Hcy 水平检测 本实验使用人 GFAP 联免疫吸附测定试剂盒 (JYM0842Hu, 武汉基因美科技有限公司), 及人 Hcy 联免疫吸附测定试剂盒 (JYM0835Hu, 武汉基因美科技有限公司) 进行 ELISA 法测定。具体实验操作步骤均按照试剂盒说明进行。

1.2.4 UWDRS 评分 根据受试者 UWDRS 评分, 第一部分为神经功能评分, 第二部分为肝脏功能评分内容, 分值越高, 症状越重。

1.3 统计学方法

本研究数据均采用 SPSS 26.0 统计软件进行统计学分析。对于 3 组样本同时满足正态性、方差齐性、独立性时, 采用单因素方差分析; 若不满足以上应用条件时, 则采用 Kruskal-Wallis H 秩和检验; 两组独立的数值变量资料比较如符合正态分布时采用独立样本 t 检验; 完全随机的无序分类变量资料进行相关及差异性分析采用 χ^2 检验。运用 Spearman 相关分析对血浆 GFAP 及 Hcy 水平与 UWDRS 评分的相关性。统计结果 $P < 0.05$ 时差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

本研究实施过程中由于患者自行要求退出研究或期间出现症状加重及严重不良反应等原因,WD脑型组脱落3例,肝型组脱落4例。最终收集病例数

据,WD脑型组60例,肝型组53例,健康对照组30例。3组受试者在性别、年龄、身高、体重、呼吸、心率及病程一般临床资料差异无统计学意义($P>0.05$),组间具有均衡可比性(见表1)。

表1 WD脑型、肝型及正常对照组临床一般资料比较

特征	WD-脑型(n=60)	WD-肝型(n=53)	对照组(n=30)	统计值	P值
性别(男/女)	34/26	28/25	17/13	$\chi^2=0.20$	0.91
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	27.03 \pm 8.57	26.81 \pm 8.18	28.63 \pm 8.73	$t=0.49$	0.61
身高($\bar{x}\pm s$,cm)	165.60 \pm 7.62	162.96 \pm 7.67	165.03 \pm 8.45	$t=1.69$	0.19
体重($\bar{x}\pm s$,kg)	62.30 \pm 9.70	63.36 \pm 7.24	61.80 \pm 7.52	$t=0.39$	0.68
呼吸($\bar{x}\pm s$,次/min)	18.95 \pm 0.87	19.13 \pm 0.96	19.33 \pm 1.03	$t=1.72$	0.18
心率($\bar{x}\pm s$,次/min)	75.65 \pm 10.11	73.92 \pm 9.51	75.03 \pm 8.76	$t=0.46$	0.63
病程($\bar{x}\pm s$,年)	7.18 \pm 3.26	6.94 \pm 3.32	-	$t=0.39$	0.70

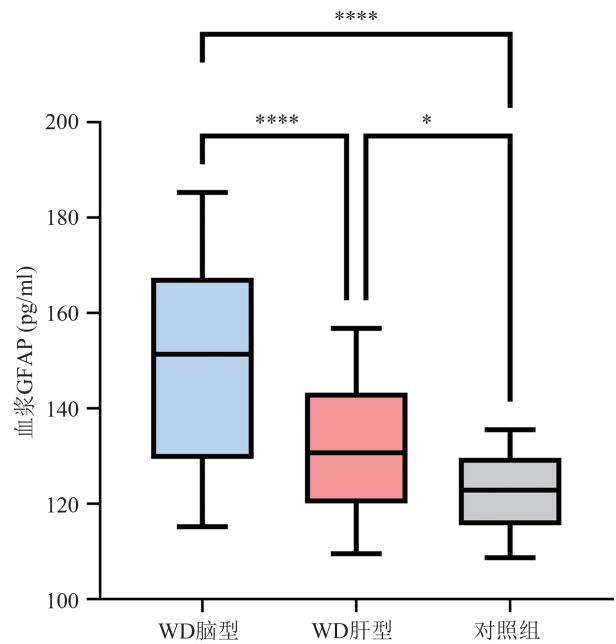
2.2 3组受试者间血浆GFAP与Hcy水平表达差异

对3组受试者的血浆GFAP表达水平进行统计分析,由于数据不具备正态性,故采用Kruskal-Wallis H秩和检验进行比较,在此基础上使用Nemenyi检验进行事后组间比较。结果发现WD脑型患者血浆GFAP水平[151.38(115.23,185.33)pg/ml]显著高于WD肝型患者[130.69(109.54,156.78)pg/ml, $P<0.05$]及对照组[122.91(108.73,135.50)pg/ml, $P<0.05$],同时WD肝型患者血浆GFAP水平也较对照组明显升高($P<0.05$)(见图1、表2)。WD脑型及肝型患者血浆Hcy水平[18.86(13.28,25.35) μ mol/L; 17.62(11.64,26.99) μ mol/L]均明显高于对照组[14.28(8.83,19.86) μ mol/L, $P<0.05$],而在WD肝型、脑型患者间差异无统计学意义($P>0.05$)(见表2、图2)。

2.3 血浆GFAP对WD的诊断及分型鉴别诊断价值

对于血浆GFAP表达水平的ROC曲线分析结果显示,血浆GFAP诊断WD脑型的曲线下面积(AUC)为0.861,截断值为135.71pg/ml,敏感度68.3%,特异度82.3%;该指标诊断WD肝型的AUC为0.695,截断值为129.84pg/ml,敏感度64.7%,特异性

83.3%;该指标在WD肝型、脑型鉴别诊断中的AUC为0.75,截断值为151.12pg/ml,敏感度73.9%,特异度87.8%(见图3)。



注:****表示 $P<0.0001$,*表示 $P<0.05$ 。

图1 3组受试者血浆GFAP水平比较

表2 WD脑型、肝型及健康对照组血浆GFAP、Hcy水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

指标	WD脑型组(n=60)	WD肝型组(n=53)	对照组(n=30)	H值	P值
血浆GFAP(pg/ml)	151.38(115.23,185.33)	130.69(109.54,156.78)	122.91(108.73,135.50)	40.67	<0.05
Hcy(μ mol/L)	18.86(13.28,25.35)	17.62(11.64,26.99)	14.28(8.83,19.86)	24.83	<0.05

2.4 血浆Hcy对WD的诊断价值

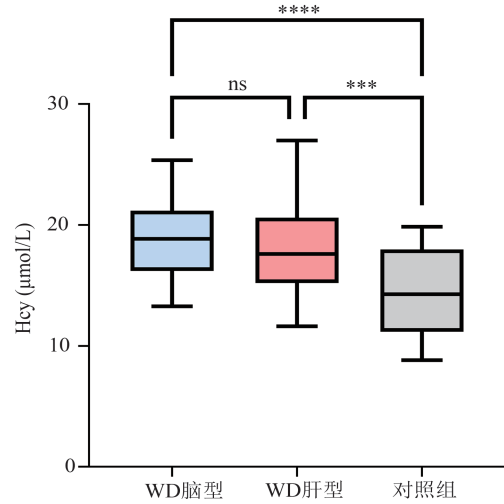
由于上述统计结果已经证明WD脑型患者与WD肝型患者在Hcy水平上未见明显差异,故在这里仅讨论血浆Hcy对WD的诊断价值。血浆Hcy诊断WD的AUC为0.788,截断值为15.59 μmol/L,敏感度77.9%,特异性66.7%(见图4)。

2.5 血浆GFAP、Hcy与WD主要诊断指标的相关性

Spearman相关性分析结果显示,WD患者血浆GFAP、Hcy水平与UWDRS评分及24h尿铜水平均呈正相关($r=0.473, P<0.001; r=0.22, P<0.05; r=0.20, P<0.05; r=0.19, P<0.05$)(见图5、图6)。而WD患者上述两种指标与血清CER水平无显著相关性($r=0.028, P>0.05; r=0.040, P>0.05$)。

3 讨论

血浆GFAP是中间丝Ⅲ蛋白主要的家族成员,位于星型胶质细胞的中心部位,负责组成并构成神经胶质细胞的骨架,维持其生物学功能,支持周围神经元和血脑屏障^[11]。有研究发现,神经系统损伤时,导致大量血浆GFAP从损伤的星形胶质细胞释放到细胞外液,这些蛋白质转移到蛛网膜下腔脑脊液室中,然后通过直接静脉引流(淋巴通路)释放到循环血液中,或继续跟随脑脊液流动,并最终弥散至血脑屏障^[12]。因此,血浆GFAP作为脑损伤生物标志物的优势之一是其显示出很强的大脑特异性和对大脑的高表达水平,可用于跟踪神经系统损伤时星形胶质细胞损伤的程度和动力学效应^[13]。而先前研究显示,WD患者中枢神经系统损害以星形胶质细胞变性、增殖和神经元丢失为主^[14]。WD慢性铜积累过程中,星形胶质细胞数量增加并发生细胞肿胀^[15],进而造成血浆GFAP大量漏出至外周血,最终检测出血浆GFAP水平可能升高。而作为肝星状细胞来源的肌成纤维细胞中也存在血浆GFAP的表达,但随着肝纤维化的进展,血浆GFAP的表达逐渐被抑制^[16]。Shir等^[17]首次研究发现,血浆GFAP是肝损伤静止期的活化肝星状细胞中可靠标志物。陆续研究也证实,在各种形式的肝损伤后,该标志物的表达增加,这与肝周围细胞的表型改变有关^[18]。上述研究与本次研究结果基本吻合,试验结果发现无论是WD脑型还是肝型患者血浆GFAP水平均显著高于健康对照组,具有作为WD新型诊断标志物的潜力,且特异性较高。此外,该指标在WD肝脑型之间也同样存在差异,脑型患者其水平升高更为显著,提示其可能作为WD类型鉴别的标志物。



注:****表示 $P<0.0001$,***表示 $P<0.001$ 。

图2 3组受试者血浆Hcy水平比较

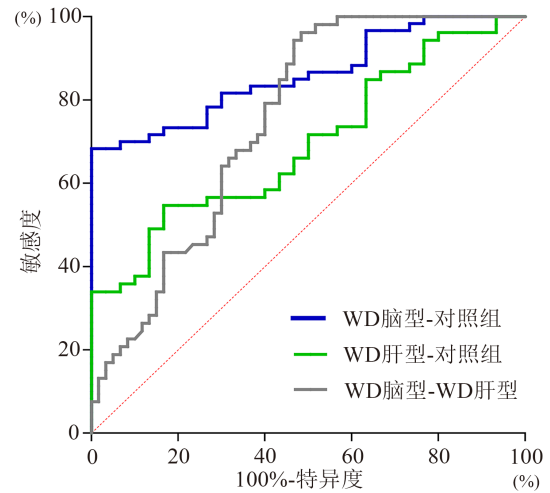


图3 血浆GFAP对WD诊断及分型鉴别诊断的ROC曲线

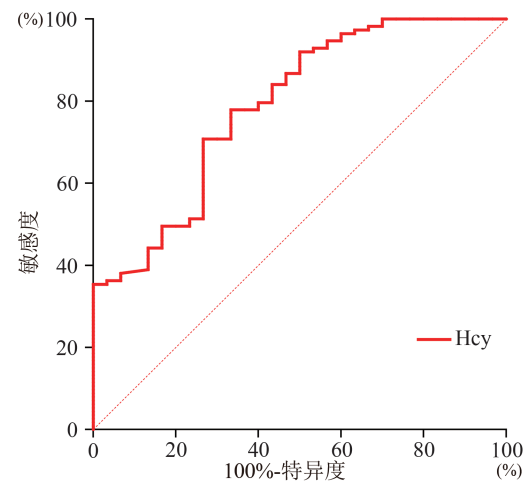


图4 血浆Hcy诊断WD的ROC曲线

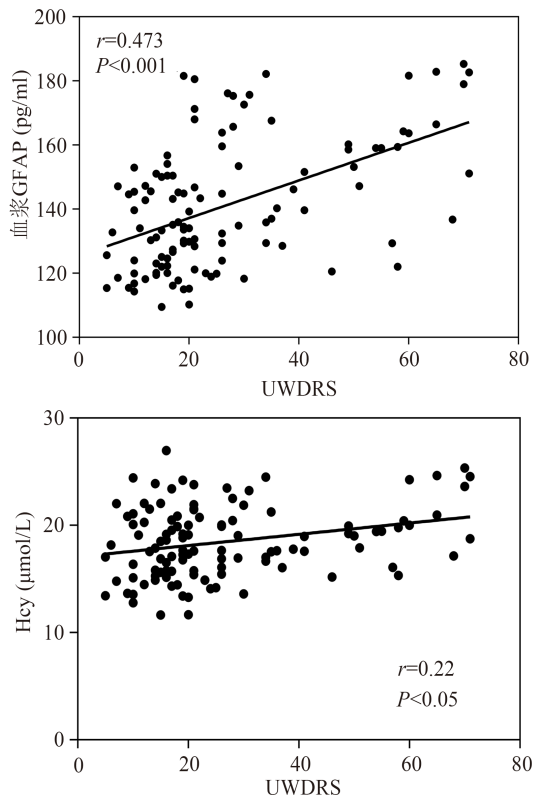


图5 WD患者血浆GFAP、Hcy水平与UWDRS评分的关系

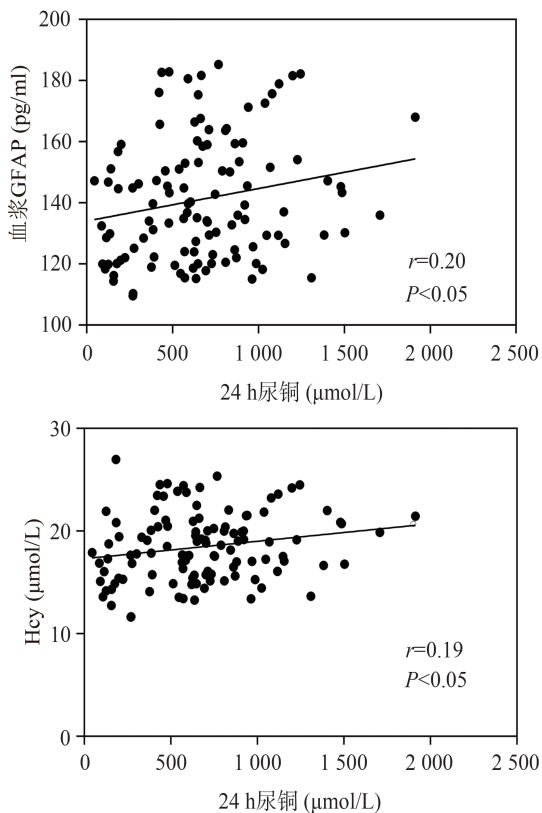


图6 WD患者血浆GFAP、Hcy水平与24h尿铜的关系

Hcy为半胱氨酸的同系物,由蛋氨酸衍生而来。越来越多研究表明,血浆Hcy表达水平升高与中枢神经系统损伤具有较高的相关性^[19]。Hcy是一种兴奋性氨基酸,可显著增强神经元细胞在体内外对兴奋性毒性作用及细胞凋亡和氧化损伤的脆弱性^[20]。结合细胞分子学研究及相关动物模型发现同型半胱氨酸神经毒性的潜在机制包括氧化应激、DNA损伤、蛋白质硫醇化,引发细胞凋亡神经元损伤^[21],这也与WD的损伤机制相重合。从小分子代谢方面研究,Hcy与甘氨酸可协同作为N-甲基-D-天冬氨酸的拮抗剂。本课题组前期代谢组学研究发现WD小鼠纹状体脑部病理性铜沉积引起纹状体病变,导致甘氨酸代谢增强,Hcy随之增多^[22]。除神经系统损伤外,较高的血浆Hcy浓度可能会改变细胞内脂质代谢导致脂肪堆积,激活肝脏未折叠蛋白反应导致肝细胞代谢紊乱、引起肝脏炎症等造成肝细胞的严重损伤^[23]。本次试验结果同样印证了上述病理机制,WD患者血浆Hcy水平显著高于对照组,但在WD肝型、脑型患者间无显著差异。

研究结果显示,血浆GFAP、Hcy水平与WD患者的UWDRS评分、24h尿铜水平显著相关,因此这两项指标可能有助于临床对于患者病情的评估与监测。

综上所述,血浆GFAP有望在今后作为WD病诊断、分型鉴别诊断的新型生物标志物,而血浆Hcy仅可能作为WD诊断的潜在生物标志物。二者均可能反映WD的病情进展程度及作为判断临床疗效的指标。然而本研究仅探讨血浆GFAP及Hcy在WD的诊断及分型鉴别中的相关性,未深入挖掘追踪其在WD个体上的风险评估价值及趋势。且纳入的样本量较小,不排除存在统计学误差,因此血浆GFAP、Hcy对WD的诊断及鉴别诊断的价值仍需进行扩大样本量的多中心纵向临床队列研究以待证实。

伦理学声明:本研究方案经安徽中医药大学第一附属医院伦理委员会审核并通过(批号:2022MCZQ18),患者均签署知情同意书。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:蒲悦负责论文设计、实验操作、数据收集、论文撰写;叶浩负责构思写作过程、数据收集、统计分析;陈宏负责文献收集、绘制图表、论文

修改;马莹负责研究过程的实施、数据整理;张娟负责论文设计、指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Lucena-Valera A, Ruz-Zafra P, Ampuero J. Wilson's disease: Overview. *Enfermedad de Wilson*[J]. *Med Clin (Barc)*, 2023, 160(6): 261-267.
- [2] Mulligan C, Bronstein JM. Wilson disease: An overview and approach to management[J]. *Neurol Clin*, 2020, 38(2):417-432.
- [3] 程春香,汪世靖,金艳,等. 肝豆状核变性患者感知健康能力水平现状及影响因素分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2025, 42(1): 9-12.
- [4] Nayagam JS, Jeyaraj R, Foskett P, et al. ATP7B genotype and chronic liver disease treatment outcomes in Wilson disease: Worse survival with loss-of-function variants[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, 21(5):1323-1329.
- [5] Lin J, Zheng Y, Liu Y, et al. Higher concentration of plasma glial fibrillary acidic protein in Wilson disease patients with neurological manifestations[J]. *Mov Disord*, 2021, 36(6): 1446-1450.
- [6] Honda M, Tsuruta R, Kaneko T, et al. Serum glial fibrillary acidic protein is a highly specific biomarker for traumatic brain injury in humans compared with S-100B and neuron-specific enolase[J]. *J Trauma*, 2010, 69(1):104-109.
- [7] Ientile R, Curro M, Ferlazzo N, et al. Homocysteine, vitamin determinants and neurological diseases[J]. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2010, 2(1):359-372.
- [8] 王慧芳,陈新茹,陈梦圆,等. 基于JAK2/STAT3通路介导的星形胶质细胞A1/A2表型转化探讨桃红四物汤对脑缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(07):25-34.
- [9] 曹骏,赖慧国,曾鹏,等. 间歇性 θ 短阵脉冲刺激对阿尔茨海默病患者Hcy和hs-CRP及认知功能的影响[J]. *临床医药实践*, 2025, 34(2):94-96, 112.
- [10] 中华医学会神经病学分会神经遗传学组. 中国肝豆状核变性诊治指南2021[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(4):310-319.
- [11] de Reus AJEM, Basak O, Dykstra W, et al. GFAP-isoforms in the nervous system: Understanding the need for diversity[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2024, 87:102340.
- [12] Pelkmans W, Shekari M, Brugulat-Serrat A, et al. Astrocyte biomarkers GFAP and YKL-40 mediate early Alzheimer's disease progression[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(1):483-493.
- [13] 任志宏,于洁,王海丽. 血浆神经胶质细胞原纤维酸性蛋白水平与阿尔茨海默病的相关性研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2020, 37(9):806-808.
- [14] Súnchez-Juan P, Valeriano-Lorenzo E, Ruiz-González A, et al. Serum GFAP levels correlate with astrocyte reactivity, post-mortem brain atrophy and neurofibrillary tangles[J]. *Brain*, 2024, 147(5):1667-1679.
- [15] Gogishvili D, Honey MIJ, Verberk IMW, et al. The GFAP proteoform puzzle: How to advance GFAP as a fluid biomarker in neurological diseases[J]. *J Neurochem*, 2025, 169(1):e16226.
- [16] van Gennip ACE, Satizabal CL, Tracy RP, et al. Associations of plasma NfL, GFAP, and t-tau with cerebral small vessel disease and incident dementia: Longitudinal data of the AGES-Reykjavik Study[J]. *GeroScience*, 2024, 46(1):505-516.
- [17] Shir D, Graff-Radford J, Hofrenning EI, et al. Association of plasma glial fibrillary acidic protein (GFAP) with neuroimaging of Alzheimer's disease and vascular pathology[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2022, 14(1):e12291.
- [18] Heimfarth L, Passos FRS, Monteiro BS, et al. Serum glial fibrillary acidic protein is a body fluid biomarker: A valuable prognostic for neurological disease—A systematic review[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 107:108624.
- [19] Wang Y, Hou R, Liu Y. Plasma homocysteine (hcy) concentration functions as a predictive biomarker of SPECT-evaluated post-ischemic hyperperfusion in acute ischemic stroke[J]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2023, 16:481-489.
- [20] Cordaro M, Siracusa R, Fusco R, et al. Involvements of hyperhomocysteinemia in neurological disorders[J]. *Metabolites*, 2021, 11(1):37.
- [21] Shi J, Chen D, Wang Z, et al. Homocysteine induces ferroptosis in endothelial cells through the systemXc-/GPX4 signaling pathway[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, 23(1):316.
- [22] Pu Y, Zhang J, Peng N, et al. ^1H NMR-based metabolomic study of striatal injury in rats with copper-loaded Wilson's disease by Chinese and Western medicine intervention[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2023, 229:115355.
- [23] Yang A, Zeng W, Zhang H, et al. Homocysteine accelerates hepatocyte autophagy by upregulating TFEB via DNMT3b-mediated DNA hypomethylation[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2023, 55(8):1184-1192.

引证本文:蒲悦,叶浩,陈宏,等. 血浆神经胶质细胞原纤维酸性蛋白及同型半胱氨酸水平对肝豆状核变性的诊断及分型鉴别诊断价值[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2026, 43(2):119-124.