

·综述·

帕金森-高热综合征研究进展[☆]曾昭豪* 汪露* 李晓婷* 徐叶子* 岑燕梅* 黄坤玉[△] 毕伟^{*◎}

【摘要】帕金森-高热综合征(Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome, PHS)是帕金森病(Parkinson disease, PD)中罕见且危及生命的神经系统急症,患者表现为恶性高热、肌张力改变,并迅速出现意识障碍。国内缺乏文献对该疾病介绍,医生早期识别困难及治疗延误,影响患者预后。本文对PHS病因诱因、临床表现、发生机制、诊断及治疗预防策略进行综述。综述文献发现PHS发生与机体多巴胺能系统的突然减弱有关,早期识别和治疗是改善预后的关键。此外,近几年与脑深部电刺激术装置(deep brain stimulator, DBS)故障相关的PHS也相继报告,提示临床医生应定期检测DBS设备功能及注意多巴胺能药物的合理用药。

【关键词】帕金森-高热综合征 帕金森病并发症 神经阻滞恶性综合征 帕金森病撤药恶性综合征 帕金森病 脑深部电刺激术 多巴胺能药物

【中图分类号】R742.5

【文献标识码】A

Research progress on Parkinsonism-hyperpyrexia Syndrome. ZENG Zhaohao, WANG Lu, LI Xiaoting, XU Yezi, CEN Yanmei, HUANG Kunyu, BI Wei. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Jinan University, No.613 Huangpu Road, Tianhe District, Guangzhou 510630, China. Tel: 020-38688993.

【Abstract】 Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome (PHS) is a rare and life-threatening neurological emergency in Parkinson disease that presents with malignant hyperthermia, myodystonia, and rapid deterioration of consciousness. Due to a lack of domestic literature to introduce the disease, it is hard for clinicians to make early recognition and appropriate treatment of PHS, thereby, leading to a poor prognosis. This article reviews the causes, clinical manifestations, pathogenesis, diagnostic methods, and treatment and prevention strategies of PHS. This review found that the occurrence of PHS is related to the sudden weakening of the dopaminergic system, and early identification and treatment are the keys for the improvement in the prognosis. In addition, PHS related to the failure of deep brain stimulator (DBS) devices has also been reported in recent years, suggesting that clinicians should regularly monitor the function of DBS devices and pay attention to the rational use of dopaminergic drugs.

【Key words】 Parkinsonism-hyperpyrexia Syndrome Complications of Parkinson disease Neuroleptic Malignant Syndrome Withdrawal malignant syndrome of Parkinson disease Deep brain stimulator Dopaminergic drugs

帕金森-高热综合征(Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome, PHS)是帕金森病(Parkinson disease, PD)中罕见的致命并发症。上个世纪80年代,“药物假期疗法”开始用于治疗PD严重的并发症,即通过停止抗PD药物以期恢复多巴胺受体的敏感性^[1],这种治疗策略导致PHS病例逐渐增

多。该综合征常在抗PD药物急性停药背景下迅速发生,早期诊断困难,如出现其他系统并发症预后较差^[2]。尽管“药物假期疗法”已停止使用,但近年有报告与脑深部电刺激术相关的PHS病例。本综述回顾PHS的临床特点,为临床诊断与治疗PHS提供理论支持。

1 病因与诱因

多巴胺能药物突然减量或停药为PHS最常见的诱因^[3],包括左旋多巴、多巴胺能激动剂等。另外,各种原因导致药物吸收减少,如吞咽障碍、药物依从性差、护理不当等,同样可以诱发PHS^[2]。也有报告显示感染、脱水会诱发PHS^[4-5]。

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2022.04.008

[☆] 国家自然科学基金青年基金(编号:81200930);暨南大学科研培育与创新基金跃升计划项(编号:21617482)

* 暨南大学附属第一医院神经内科(广州 510632)

[△] 暨南大学药学院

[◎] 通信作者(E-mail: biwei4762@sina.com)

此外,由于天气炎热、高热、脱水、水摄入量减少引起的低容量性高钠血症可能为PHS的另一罕见诱发因素^[6-7]。脑深部电刺激术(deep brain stimulator, DBS)能够有效地改善PD患者运动症状及部分非运动症状,减少药量,随着该治疗的逐步普及,近年来发现该装置功能障碍所导致的PHS发生病例增加,深部电刺激暂停、电池耗尽或DBS置入后过早停用多巴胺能药物等情况时可发生PHS^[8-11],目前认为可能DBS作用于黑质致密部间接增加壳核中的多巴胺释放作用被突然中止,导致多巴胺释放减少而引起^[12]。也有报告PHS在PD运动并发症“关”期时也可发生^[13],使用持续十二指肠内输入左旋多巴/卡比多巴能改善PHS症状^[14],这提示PHS与多巴胺能药物药效波动有关。

2 临床表现

PHS的临床特征与神经阻滞恶性综合征(neuroleptic malignant syndrome, NMS)相似,也常被认为是NMS的一种特殊类型^[15],即以高热、肌张力增高、意识水平改变、自主神经功能紊乱为主要临床表现。这四大症状同样作为PHS早期“预警”表现,临床易于忽视,多数患者在早期未给予干预治疗,导致更危重的并发症出现,国内外报告患者在疾病后期可伴有急性肾衰竭、吸入性肺炎、深静脉血栓形成、肺栓塞、弥散性血管内凝血等多种并发症^[16-17]。有患者还伴有脱水的表现,在PHS中经常观察到一些与脱水相关的异常实验室检查结果,如红细胞压积升高、电解质紊乱和肾功能不全^[7]。当前尚无研究对PHS“预警”表现做出系统总结,国内外仅有个案报道对PHS“预警”症状进行描述。下文将对PHS的“预警”症状进行详述。

高热是PHS患者早期最常见的临床表现,且可在无感染情况下发生,先于其他症状出现,患者通常体温在1~2 d内达到39℃以上,整个病程体温可达40℃甚至更高。值得注意的是,PHS也可由感染诱发,通常为肺部感染,易于掩盖背景疾病。PHS高热的可能原因在于多巴胺能药物的突然撤退引起下丘脑体温调控中枢功能障碍^[18]。另外有学者提出脱水引起的或本身的脑内盐离子失衡同样可以影响下丘脑体温调控功能^[19-20]。病程后期患者可伴随横纹肌溶解,其产生的致热原以及肌强直和震颤加剧体温的升高^[21]。此外,脱水、自主神经功能障碍的进一步加重可能为维持高热的重要原因。

PHS早期出现肌细胞钙转运功能障碍^[22],患者的肌张力显著增高,可出现肌肉强直及运动不能,同时可首次出现如构音障碍、姿态屈曲临床症状,临床医师应警惕PD患者

肌张力迅速增高^[23],其可能是PHS加重的征兆,此时患者可伴有吞咽困难、缄默、木僵,情绪异常及认知能力下降等PD症状的迅速恶化^[24]。

在病程第3~4天,患者意识水平可从意识模糊到昏睡逐渐进展^[2],主要与中皮层系统多巴胺能系统功能减退有关^[25]。昏迷患者通常伴发吸入性肺炎、深静脉血栓形成、肺栓塞。谵妄等意识内容的改变和发热作为DBS术后并发症,其与DBS相关PHS症状相似,可能掩盖PHS病情而延误诊断^[26]。

PHS下丘脑损害可导致自主神经功能紊乱,有报告提出由于中枢多巴胺能活性的抑制、中枢-外周交感神经兴奋的水平改变和血清素在中枢系统代谢的改变也可导致自主神经功能障碍^[22]。自主神经功能紊乱通常在意识水平发生改变后发生,表现为心动过速、皮肤血管舒缩障碍、发汗异常及血压波动等^[2,23]。

PHS的并发症是致死的主要原因。PHS并发症包括横纹肌溶解、急性肾衰竭、吸入性肺炎、肺水肿、深静脉血栓形成、肺栓塞、弥散性血管内凝血、癫痫等^[22,24]。患者年龄较大、PD恶化症状严重的情况预后较差^[2]。DBS相关PHS致死病例中的患者多具有高龄,PD病程较长且装置携带时间较久的特征^[27]。

3 发病机制

越来越多的证据表明,PHS的神经生理反应与下丘脑、黑质纹状体系统和中间皮质多巴胺能系统传递的突然减弱有关^[28-29]。目前具体机制尚未明确^[30],推测可能机制如下:当多巴胺能药物摄入突然减少或中止时,PD体内的多巴胺能物质迅速减少,而引起谷氨酸物质相对的增多,乙酰胆碱能作用迅速增强,导致肌张力增高及运动减少的急剧加重^[24]。晚期PD患者依赖药物对多巴胺能受体的刺激,多巴胺能药物的突然减少可能对多巴胺能受体正常功能造成干扰,影响多巴胺能递质的传递作用,产生“戒断”反应^[31]。有报告显示血钠水平与PHS体温变化曲线呈平行关系^[7],血钠平衡紊乱可能为PHS的诱发因素之一,其可以导致基底节区、下丘脑以及大脑皮层为主的广泛病变,这可能与PHS的持续高热、锥体外系症状、自主神经功能紊乱加重相关^[19,32-33]。此外,多巴胺的耗竭能够影响中脑边缘及皮层通路,造成精神状态的改变^[25]。患者外周和中枢交感神经兴奋性增强,中枢5-羟色胺代谢的改变与PD患者症状恶化相关^[2]。DBS相关PHS的发生机制与多巴胺迅速减少或中止可能不一致,尽管DBS可以增加壳核多巴胺的释放,由此多

巴胺能药物剂量的日常使用减少,当DBS故障发生时,脑内多巴胺含量显著不足^[9,26,34],然而DBS相关PHS使用多巴胺药物治疗短期内并无改善作用,这提示DBS相关的PHS相较于多巴胺能药物可能在黑质环路的不同靶点发挥作用。另外,感染导致的PHS可能与风暴炎症因子直接影响黑质多巴胺传导系统有关^[24],这需要进一步证实。

4 诊断与鉴别诊断

国内外尚无统一的PHS诊断标准,通常对PHS诊断可参照改良的Levenson NMS诊断标准^[35],即具备3个主要临床表现或具备2个主要表现同时伴有4个次要表现可以诊断。①主要表现:发热,PD症状加重,血清肌酸激酶升高。②次要表现:心动过速,血压异常,意识障碍,呼吸频率加快,出汗障碍,白细胞增多。研究显示,PHS患者在停药和用药期间在脑脊液的多巴胺代谢产物高香草酸(homovanillic acid, HVA)相较于无PHS病史的PD患者显著降低^[36],这提示HVA可能为早期预测PHS的风险因素之一。

PHS以发热为主要表现,临床工作者更倾向于考虑感染,因此经常在疾病早期因寻找感染源而延误治疗。除此之外,PHS应与其他PD相关的急性高热综合征相鉴别,如异动高热综合征(dyskinesia-hyperpyrexia syndrome, DHS)、5-羟色胺综合征(serotonin syndrome, SS),三者在临床表现上具有相似性,即出现高热、意识障碍、自主神经功能紊乱等。王森等^[37]总结出鉴别要点主要为以下方面:①主要临床表现:PHS主要表现为肌张力的增高,DHS主要表现为异动症,SS除肌张力增高外可伴有腱反射亢进的体征;②诱因:PHS的诱因主要为多巴胺能药物的剂量减少或中止,而DHS的诱因为多巴胺能药物的剂量的增加,SS的唯一诱因为5-羟色胺药物过量;③病程:PHS与DHS通常持续1~2周,SS则一般小于24h;④自主神经功能:PHS可表现为呼吸急促、心动过速、大汗、血压不稳,DHS一般较少自主神经症状,SS较PHS相比,还可出现瞳孔散大、腹泻、肠鸣音活跃等;⑤意识障碍:PHS意识障碍由嗜睡到昏迷逐步加重,DHS早期可出现幻觉,意识水平一般保留,轻、中症SS一般以精神症状为主如焦虑,重症SS表现为谵妄、昏迷。此外PHS需与PD相关的NMS、抗精神病药物引起的NMS以及恶性高热等罕见疾病相鉴别^[38]。

5 治疗与预防策略

早期识别是治疗PHS的关键,及时恢复多巴胺能药物及去除诱发因素是治疗PHS的原则。PHS多发生于院内治

疗,对于不能口服或鼻饲药物患者宜及早更改为静脉制剂。因DBS障碍导致的PHS,及早恢复DBS正常运作对患者的预后起决定性作用^[39]。患者应当采用重症监护治疗;高热宜采用物理治疗降温,由于下丘脑体温调节中枢功能障碍,药物降温疗效可能不佳^[24];可以使用骨骼肌松弛剂如丹曲林改善肌强直症状;使用苯二氮草类药物如劳拉西泮药物改善远端震颤症状^[26];有报道使用激素治疗PHS,但疗效尚不明确。其他治疗如及时抗感染、积极纠正水电解质平衡,加强营养支持治疗,加强护理防治并发症等。PHS早期识别和干预预后较好,大部分患者2周内能够得到完全缓解^[40],当出现弥漫性血管内凝血、呼吸衰竭等并发症时预后较差。

PHS多发生于PD晚期患者,可能与此类患者具有严重运动功能障碍及认知、精神功能损害有关,患者用药依从性的减弱,遗忘规律服用药物为主要原因,因此,应加强对PD患者药物监护以及药物宣教。当PD患者在临床上出现不能由感染解释的高热或急剧加重的PD症状时应考虑PHS的可能。另外,对于存在药效波动现象的患者,医师应及时识别和调整药物方案。为避免DBS相关PHS,可于病程早期行DBS手术,术前当夜或手术当日继续服用多巴胺能药物,术后早期开机调控,定期检测DBS装置设备功能等^[26,41]。

参考文献

- [1] GOETZ C G, TANNER C M, NAUSIEDA P A. Weekly drug holiday in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 1981, 31(11): 1460-1462.
- [2] NEWMAN E J, GROSSET D G, KENNEDY P G. The parkinsonism-hyperpyrexia syndrome[J]. *Neurocrit Care*, 2009, 10(1): 136-140.
- [3] MAYEUX R, STERN Y, MULVEY K, et al. Reappraisal of temporary levodopa withdrawal ("drug holiday") in Parkinson's disease[J]. *N Engl J Med*, 1985, 313(12): 724-728.
- [4] KUNO S, MIZUTA E, YAMASAKI S. Neuroleptic malignant syndrome in parkinsonian patients: risk factors[J]. *Eur Neurol*, 1997, 38 Suppl 2: 56-59.
- [5] HARADA T, MITSUOKA K, KUMAGAI R, et al. Clinical features of malignant syndrome in Parkinson's disease and related neurological disorders[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2003, 9 Suppl 1: S15-23.
- [6] GAIG C, MARTÍ M J, TOLOSA E, et al. Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome not related to antiparkinsonian treatment withdrawal during the 2003 summer heat wave[J]. *J Neurol*, 2005, 252(9): 1116-1119.

- [7] RYU H S, YANG S Y. A case of refractory hypernatremia in the setting of parkinsonism-hyperpyrexia syndrome[J]. *Acta Neurol Belg*, 2020, 120(4): 989-991.
- [8] URASAKI E, FUKUDOME T, HIROSE M, et al. Neuroleptic malignant syndrome (parkinsonism-hyperpyrexia syndrome) after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus[J]. *J Clin Neurosci*, 2013, 20(5): 740-741.
- [9] ARTUSI C A, MEROLA A, ESPAY A J, et al. Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome and deep brain stimulation[J]. *J Neurol*, 2015, 262(12): 2780-2782.
- [10] LIU C J, CRNKOVIC A, DALFINO J, et al. Whether to Proceed With Deep Brain Stimulator Battery Change in a Patient With Signs of Potential Sepsis and Parkinson Hyperpyrexia Syndrome: A Case Report[J]. *A A Case Rep*, 2017, 8(8): 187-191.
- [11] 中华医学会神经外科学分会功能神经外科学组, 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组, 等. 中国帕金森病脑深部电刺激疗法专家共识(第二版)[J]. *中华神经外科杂志*, 2020, 36(4): 325-337.
- [12] ZSIGMOND P, DERNROTH N, KULLMAN A, et al. Stereotactic microdialysis of the basal ganglia in Parkinson's disease[J]. *J Neurosci Methods*, 2012, 207(1): 17-22.
- [13] PFEIFFER R F, SUCHA E L. "On-off" -induced lethal hyperthermia[J]. *Mov Disord*, 1989, 4(4): 338-341.
- [14] NYSVEEN I, JUSUFOVIC M, LUTH S M, et al. A man in his fifties with increasing motor fluctuations, sleep impairment and altered mental status[J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2020, 140(14): 1-8.
- [15] RAJAN S, KAAS B, MOUKHEIBER E. Movement Disorders Emergencies[J]. *Semin Neurol*, 2019, 39(1): 125-136.
- [16] HIRSCHORN K A, GREENBERG H S. Successful treatment of levodopa-induced myoclonus and levodopa withdrawal-induced neuroleptic malignant syndrome. A case report[J]. *Clin Neuropharmacol*, 1988, 11(3): 278-281.
- [17] GROVER S, SATHPATHY A, REDDY S C, et al. Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome: A case report and review of literature[J]. *Indian J Psychiatry*, 2018, 60(4): 499-503.
- [18] GRANNER M A, WOOTEN G F. Neuroleptic malignant syndrome or parkinsonism hyperpyrexia syndrome[J]. *Semin Neurol*, 1991, 11(3): 228-235.
- [19] LENHARD T, KÜLKENS S, SCHWAB S. Cerebral salt-wasting syndrome in a patient with neuroleptic malignant syndrome[J]. *Arch Neurol*, 2007, 64(1): 122-125.
- [20] SLADEK C D, JOHNSON A K. Integration of thermal and osmotic regulation of water homeostasis: the role of TRPV channels[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2013, 305(7): R669-678.
- [21] 彭晓晗, 祝东林, 胡君, 等. 帕金森病撤药恶性综合征 1 例报告[J]. *临床神经病学杂志*, 2018, 31(5): 395-396.
- [22] CAMACHO VELÁZQUEZ J L, RIVERO SANZ E, CRUZ TABUENCA H, et al. Parkinsonism hyperpyrexia syndrome[J]. *Neurologia (Engl Ed)*, 2018, 33(2): 133-135.
- [23] 王红星, 杨晓苏, 张乐, 等. 帕金森病撤药恶性综合征(附 1 例报告)[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2011, 28(8): 731-734.
- [24] 董宁, 陈秋惠, 张颖, 等. 帕金森病相关恶性综合征的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(14): 3527-3528.
- [25] MEAGHER L J, MCKAY D, HERKES G K, et al. Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome: the role of electroconvulsive therapy[J]. *J Clin Neurosci*, 2006, 13(8): 857-859.
- [26] 李涛, 裴晨卉, 梁战华. 脑深部电刺激术相关的帕金森-高热综合征的研究进展[J]. *中华神经外科杂志*, 2018, 34(3): 318-320.
- [27] AZAR J, ELINAV H, SAFADI R, et al. Malignant deep brain stimulator withdrawal syndrome[J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12(5): e229122.
- [28] WELLER M, KORNUHUBER J. Amantadine withdrawal and neuroleptic malignant syndrome[J]. *Neurology*, 1993, 43(10): 2155.
- [29] JENSEN S S, NAESH O, ASKMARK H. [Parkinson disease--a challenge to the anesthesiologist][J]. *Lakartidningen*, 2010, 107(23): 1552-1555.
- [30] 樊瑞敏, 何蕴, 罗志刚, 等. 10 例帕金森病相关的恶性综合征临床分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2011, 14(5): 65-66.
- [31] FIGÀ-TALAMANCA L, GUALANDI C, DI MEO L, et al. Hyperthermia after discontinuance of levodopa and bromocriptine therapy: impaired dopamine receptors a possible cause[J]. *Neurology*, 1985, 35(2): 258-261.
- [32] ARIEFF A I, AYUS J C. Pathogenesis of hyponatremic encephalopathy. Current concepts[J]. *Chest*, 1993, 103(2): 607-610.
- [33] 冯欢欢, 李立艳, 孟庆义. 疑难帕金森病高热综合征 1 例报道及临床解析[J]. *中国急救医学*, 2021, 41(12): 1065-1068.
- [34] REUTER S, DEUSCHL G, FALK D, et al. Uncoupling of dopaminergic and subthalamic stimulation: Life-threatening DBS withdrawal syndrome[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(10): 1407-1413.
- [35] LEVENSON J L. Neuroleptic malignant syndrome[J]. *Am J Psychiatry*, 1985, 142(10): 1137-1145.
- [36] UEDA M, HAMAMOTO M, NAGAYAMA H, et al. Biochemical alterations during medication withdrawal in Parkinson's disease

- with and without neuroleptic malignant-like syndrome[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001, 71(1): 111-113.
- [37] 王森, 高中宝, 王伟, 等. 帕金森病相关的急性高热综合征[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(3): 332-334.
- [38] MIZUNO Y, TAKUBO H, MIZUTA E, et al. Malignant syndrome in Parkinson's disease: concept and review of the literature[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2003, 9(1): S3-S9.
- [39] ORUCH R, PRYME I F, ENGELSEN B A, et al. Neuroleptic malignant syndrome: an easily overlooked neurologic emergency [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2017, 13: 161-175.
- [40] PELONERO A L, LEVENSON J L, PANDURANGI A K. Neuroleptic malignant syndrome: a review[J]. Psychiatr Serv, 1998, 49(9): 1163-1172.
- [41] 邹志浩, 雷哲, 王晓军, 等. 丘脑底核脑深部电刺激术联合药物治疗帕金森病撤药恶性综合征二例报道[J]. 中华神经医学杂志, 2019, 18(12): 1268-1270.
- (收稿日期: 2021-11-09)
(责任编辑: 李立)

·综述·

丙戊酸相关药物基因组学在癫痫治疗中的作用研究进展[☆]洪远* 华颖* 胡笑月* 陈锡创[△] 吴委* 李智平[✉]

【摘要】研究丙戊酸相关药物基因遗传多态性特点,可为癫痫患者制定用药个体化治疗方案,提高疾病治愈率。近年来研究发现编码钠离子通道、效应通路酶及转运体基因多态性与患者对丙戊酸的作用应答差异相关;一相代谢酶、二相代谢酶,转运体及酰基肽水解酶等相关基因多态性与丙戊酸代谢浓度差异相关;另外,一些基因的多态性与丙戊酸使用后发生肝功能异常,体质量增加,及血氨代谢、血脂代谢、骨代谢异常等不良反应的差异相关。了解丙戊酸相关药物基因的多态性特点在癫痫患者治疗中有着重要的作用,有助于结合患者的基因型选用更为合适的个体化治疗方案,实现精准的个体化用药,提高治疗疗效,减少不良反应。

【关键词】丙戊酸 药物基因组学 癫痫 基因多态性 个体化治疗 药物不良反应 药物浓度

【中图分类号】R742.1

【文献标识码】A

Research progress of valproic acid-related pharmacogenomics in the treatment of epilepsy. HONG Yuan, HUA Ying, HU Xiaoyue, CHEN Xichuang, WU Wei, LI Zhiping. 1. Department of Clinical Pharmacy, Children's Hospital of Fudan University, National Children's Medical Center, 399 Wanyuan Road, Minhang District, Shanghai 201102, China. Tel: 021-64932030.

【Abstract】The characteristics of genetic polymorphism of valproic acid related drug genes can be used to develop appropriate individualized treatment for epilepsy patients and improve the cure rate of the disease. In recent years, it has been found that the polymorphisms of genes encoding sodium ion channels, effector pathway enzymes and transporters were correlated with the difference of patients' response to valproic acid. The polymorphism of genes related to one phase metabolic enzyme, two phase metabolic enzyme, transporter and acyl peptide hydrolase was correlated with the difference of valproic acid metabolic concentration. In addition, some gene polymorphisms were associated with abnormal liver

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2022.04.009

[☆] 无锡市“双百”中青年医疗卫生拔尖人才(编号:BJ2020087,HB2020115);江苏省药学会科研项目(编号:A202018)

* 南京医科大学附属无锡市儿童医院(无锡 214023)

[△] 苏州大学附属无锡市第九人民医院

* 复旦大学附属儿科医院

[✉] 通信作者(E-mail:zpli@fudan.edu.cn)