

孤独症谱系障碍儿童血清叶酸与脑源性神经营养因子水平检测的临床意义

毕开湘^{1a}, 陶红莉², 杨丽丽^{1b}

(1. 宝鸡市康复医院 a. 精神科; b. 社区中心, 陕西宝鸡 721000; 2. 咸阳市中心医院精神心理科, 陕西咸阳 712000)

摘要: **目的** 研究叶酸和脑源性神经营养因子 (BDNF) 检测在孤独症谱系障碍 (ASD) 患儿中的临床意义。**方法** 纳入2017年3月~2020年3月56例ASD患儿作为观察组,按1:1比例,另纳入同期56例体检健康儿童作为对照组。分别采用化学发光微粒子免疫分析技术 (CMIA) 和酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清叶酸和BDNF水平,比较两组儿童血清叶酸和BDNF水平。采用儿童孤独症评定量表 (CARS) 记录ASD患儿病情状态,并分析血清叶酸和BDNF与CARS评分的关系。分析血清叶酸水平对判断ASD及病情程度的价值,比较不同患儿血清BDNF水平,分析BDNF水平影响因素。**结果** 观察组患儿血清叶酸水平显著低于对照组 (15.39 ± 7.41 nmol/L vs 19.61 ± 6.09 nmol/L), BDNF显著高于对照组 (25.88 ± 11.05 pg/ml vs 20.48 ± 10.30 pg/ml), 差异均有统计学意义 ($t=2.941, 2.670$, 均 $P<0.05$)。不同病情程度ASD患儿血清叶酸水平比较,差异均有统计学意义 ($F=14.797, P<0.05$)。轻中度ASD患儿BDNF显著高于重度患儿及健康对照组儿童,差异均有统计学意义 ($t=2.833, 3.130$, 均 $P<0.05$)。Pearson线性相关分析显示CARS评分与血清叶酸水平呈显著负相关性 ($r=-0.317, P=0.000$)。CARS评分与血清BDNF水平无显著相关性 ($r=0.074, P=0.132$)。受试者工作曲线 (ROC) 分析显示血清叶酸对判断ASD和重度ASD均具有一定应用价值 ($AUC=0.779, 0.768; P<0.05$)。多元线性回归分析结果显示年龄 ($b=1.214, P<0.05$)、家族史 ($b=2.927, P<0.05$) 及病情程度 ($b=3.210, P<0.05$) 是影响血清BDNF水平的独立因素。**结论** 叶酸和BDNF与ASD关系密切,叶酸检测可作为ASD早期诊断和病情程度判断的指标,BDNF则是ASD的保护因素,但其水平受患儿年龄、家族史及病情程度等影响。

关键词: 叶酸; 脑源性神经营养因子; 孤独症谱系障碍; 早期诊断

中图分类号: R749.1; R446.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 06-171-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.06.042

Clinical Significance of the Detection of Folic Acid and Brain-derived Neurotrophic Factor in Children with Autism Spectrum Disorder

BI Kai-xiang^{1a}, TAO Hong-li², YANG Li-li^{1b}

(1a. Department of Psychiatry; 1b. Community Center, Baoji Rehabilitation Hospital, Shaanxi Baoji 721000, China; 2. Department of Psychiatry, Xianyang Central Hospital, Shaanxi Xianyang 712000, China)

Abstract: Objective To study the clinical significance of folic acid and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in children with autism spectrum disorders (ASD). **Methods** 56 cases of children with ASD from March 2017 to March 2020 were enrolled as the observation group, there were another 56 healthy children in the same period were included as the control group, which accorded to the ratio of 1:1. The serum folate and BDNF levels were measured by chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The serum folic acid and BDNF levels were compared between the two groups. The status of ASD was recorded by child autism rating scale (CARS), and the relationship between serum folic acid, BDNF and CARS score were analyzed. The value of serum folic acid level in judging the severity of ASD were analyzed. The serum levels of BDNF in different children were compared and the influence factors were analyzed. **Results** The serum folic acid level of the observation group was significantly lower than that of the control group (15.39 ± 7.41 nmol/L vs 19.61 ± 6.09 nmol/L), and the BDNF was significantly higher than that of the control group (25.88 ± 11.05 pg/ml vs 20.48 ± 10.30 pg/ml), the difference were statistically ($t=2.941, 2.670$, all $P<0.05$). There were significantly difference of the serum folic acid of different degree of illness in children ($F=14.797, P<0.05$). The BDNF in mild and moderate ASD group were significantly higher than those in severe ASD group and healthy control group, the difference were statistically significant ($t=2.833, 3.130$, all $P<0.05$). The Pearson linear correlation analysis showed that there was a significant negative correlation between cars score and

作者简介: 毕开湘 (1982-), 男, 本科, 主治医师, 研究方向: 精神病方面, E-mail: baojibikaix@163.com。

通讯作者: 杨丽丽 (1983-), 女, 本科, 主管护师, 研究方向: 精神病方面, E-mail: 119085634@qq.com。

serum folate level ($r=-0.317, P=0.000$). There was no significant correlation between CARS score and serum BDNF level ($r=0.074, P=0.132$). The receiver operator characteristic (ROC) analysis showed that serum folic acid had certain application value in judging ASD and severe ASD ($AUC=0.779$ and $0.768, P<0.05$). The multiple linear regression analysis showed that the age ($b=1.214, P<0.05$), family history ($b=2.927, P<0.05$) and disease severity ($b=3.210, P<0.05$) were independent factors to influence the serum BDNF level. **Conclusion** The folic acid and BDNF were closely related to ASD. Folic acid detection can be used as an index for early diagnosis and severity judgment of ASD. BDNF is a protective factor for ASD, but its level is affected by age, family history and disease severity of the children.

Keywords: folic acid; brain-derived neurotrophic factor; autism spectrum disorders; early diagnosis

孤独症谱系障碍 (autism spectrum disorders, ASD) 已成为目前临床最常见的神经发育障碍性疾病, 研究显示超过 75% 的 ASD 患儿伴有智力障碍^[1], 成年后生活难以自理, 给家庭和社会带来巨大负担。但有关 ASD 发病机制尚未阐明, 其病因也不明确, 更缺乏有效治疗药物。脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 是具有促进神经元分化、生长及突触形成的神经营养因子, 被认为是 ASD 患儿神经重塑的关键因子^[2]。但有关 BDNF 在 ASD 患儿中的表达水平, 临床仍存在争议。有研究显示 BDNF 水平与 ASD 患儿病情程度呈显著相关性^[3], 也有报道发现 BDNF 仅在轻度 ASD 患儿中呈异常表达^[4]。另外, 有研究显示 ASD 患儿叶酸水平异常^[5], 提示叶酸可能与 ASD 发病有关。但目前有关叶酸与 ASD 关系的报道较少。为此, 本研究采用平行对照研究方法, 分析叶酸和 BDNF 与 ASD 的关系, 评价叶酸和 BDNF 的临床应用价值, 报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 根据纳入排除标准, 纳入 2017 年 3 月 ~ 2020 年 3 月 56 例在宝鸡市康复医院就诊的 ASD 患儿作为观察组, 其中男性 38 例, 女性 18 例; 年龄 7.53 ± 2.62 岁; 体重指数 $18.94 \pm 2.07 \text{ kg/m}^2$ 。根据 1:1 比例, 另纳入同期 56 例体检健康儿童作为对照组, 其中男性 42 例, 女性 14 例; 年龄 8.01 ± 1.95 岁; 体重指数 $19.22 \pm 1.83 \text{ kg/m}^2$ 。两组儿童性别、年龄及体重指数等基本资料差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

纳入标准: ① ASD 诊断均符合第 5 版美国精神障碍诊断与统计手册推荐标准^[6]; ②患儿年龄 ≤ 12 岁; ③均获得患儿监护人同意, 并签署知情同意书。

排除标准: ①并发有精神分裂症、强迫症、癫痫或有其他器质性疾病者; ②并发有先天性心脏病、肝肾功能不全者; ③并发有心肺严重基础性疾病者; ④伴有严重急慢性感染者。

1.2 检测方法 所有研究对象均于清晨空腹抽取肘静脉血 5ml, 3 000r/min 离心后取上清液送检。采用贝克曼库尔特 UniCel DxI 800 免疫分析系统, 以

化学发光微粒子免疫分析技术检测血清叶酸水平。采用酶联免疫吸附法检测血清 BDNF 水平, 试剂盒由上海信帆生物科技有限公司提供。

1.3 观察指标 比较观察组和对照组两组儿童血清叶酸和 BDNF 水平, 采用儿童孤独症评定量表 (child autism rating scale, CARS) 记录 ASD 患儿病情程度^[7], 以 30 分 \leq CARS 评分 < 37 分为轻中度, 以 CARS 评分 ≥ 37 分为重度。比较不同儿童血清 BDNF 和叶酸水平。分析 ASD 患儿 CARS 评分和血清叶酸、BDNF 水平的关系, 分析血清叶酸判断 ASD 及重度 ASD 的应用价值, 采用多元线性回归分析法分析影响 ASD 患儿血清 BDNF 的相关因素。

1.4 统计学分析 选用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计学分析, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间行独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 SNK 检验。计数资料以 (%) 表示, 组间行卡方检验, 采用受试者工作曲线 (receiver operator characteristic, ROC) 分析预测价值, 结果以曲线下面积 (area under curve, AUC) 表示, 影响因素采用多元线性回归模型进行, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清叶酸和 BDNF 水平比较 见表 1。观察组患儿血清叶酸水平显著低于对照组, BDNF 显著高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 1 两组血清叶酸和 BDNF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

检测指标	观察组 ($n=56$)	对照组 ($n=56$)	t	P
叶酸 (nmol/L)	15.39 ± 7.41	19.16 ± 6.09	2.941	0.004
BDNF (pg/ml)	25.88 ± 11.05	20.49 ± 10.30	2.670	0.009

2.2 不同研究对象血清叶酸和 BDNF 水平比较 见表 2。三组儿童血清叶酸水平比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。不同病情程度患儿血清叶酸水平比较, 轻中度组与重度组比较 $t=3.289, P=0.002$; 轻中度组与对照组比较 $t=2.204, P=0.030$; 重度组与对照组比较 $t=5.176, P=0.000$, 差异均有统计学意义。三组儿童血清 BDNF 水平比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 其中轻中度组患儿 BDNF 显著高于重度组患儿及健康对照组

($t=2.833$, $P=0.007$; $t=3.130$, $P=0.002$), 差异均有统计学意义($t=0.063$, $P=0.950$)。

有统计学意义; 重度组患儿低于对照组, 差异无统

表2 不同研究对象血清叶酸和BDNF水平比较

检测指标	轻中度 ($n=30$)	重度 ($n=26$)	对照组 ($n=56$)	F	P
叶酸 (nmol/L)	16.34 ± 4.72	12.09 ± 4.94	19.16 ± 6.09	14.797	0.000
BDNF (pg/ml)	27.73 ± 10.08	20.34 ± 9.32	20.49 ± 10.30	5.806	0.000

2.3 ASD患儿CARS评分与血清叶酸和BDNF水平关系 见图1, 图2, 表3。经Pearson线性相关分析显示, CARS评分与血清叶酸水平呈显著负相关性($r=-0.317$, $P=0.000$)。CARS评分与血清

BDNF水平无显著相关性($r=0.074$, $P=0.132$)。ROC分析显示血清叶酸对判断ASD和重度ASD均具有一定应用价值($P<0.05$)。

表3 血清叶酸判断ASD与重度ASD的ROC分析结果

组别	AUC	95%CI	S.E.	P	敏感度	特异度	截断值 (nmol/L)
ASD	0.779	0.659-0.900	0.062	0.000	0.750	0.714	16.520
重度ASD	0.768	0.633-0.902	0.069	0.003	0.786	0.571	13.040

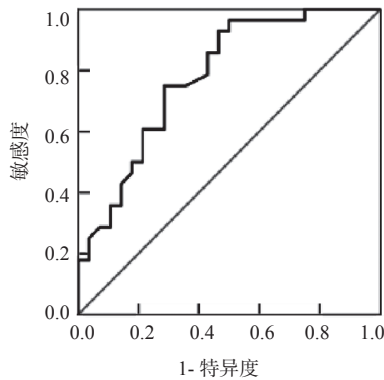


图1 血清叶酸判断ASD的ROC分析

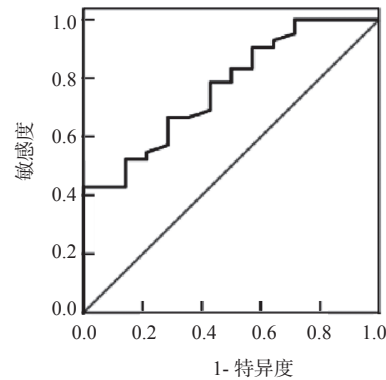


图2 血清叶酸判断重度ASD的ROC分析

2.4 BDNF影响因素分析 单因素分析显示不同年龄、病情程度、家族史患儿血清BDNF水平比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 见表4。多元线性

回归分析结果显示年龄、家族史及病情程度是影响血清BDNF水平的独立因素($P<0.05$), 见表5。

表4 不同ASD患儿血清BDNF水平比较

因素	n	血清BDNF (pg/ml)	χ^2	P
性别	男	24.73 ± 9.48	0.112	0.911
	女	25.04 ± 10.13		
年龄 (岁)	≥ 7	23.15 ± 6.34	2.370	0.021
	< 7	27.62 ± 7.78		
病情程度	轻度	27.73 ± 10.08	3.602	0.034
	中度	20.47 ± 9.75		
	重度	20.34 ± 9.32		
家族遗传史	有	21.29 ± 6.68	3.505	0.001
	无	27.01 ± 5.46		
吸烟史	有	26.92 ± 9.32	2.044	0.046
	无	21.86 ± 7.97		
病程 (月)	≥ 6	26.18 ± 7.43	0.121	0.904
	< 6	25.91 ± 8.01		

表5 影响血清 BDNF 水平的多元线性回归模型分析

指标	偏回归系数 b	标准化偏回归系数 b'	P
年龄	1.214	0.331	0.007
病情程度	3.210	1.107	0.001
家族遗传史	2.927	0.584	0.000
吸烟史	1.281	0.374	0.089
常数	0.361	-	0.000

3 讨论

ASD 发病率呈地域差异,其发病机制复杂,虽尚未完全阐明,但多项报道显示 ASD 患儿叶酸水平异常。马燕等^[8]报道证实 ASD 患儿血清叶酸水平显著高于健康儿童,且叶酸水平与病情程度相关,本研究也显示 CARS 评分与叶酸水平相关,与上述报道一致。而孙艺等^[9]的一项研究则发现 ASD 患儿体内四氢叶酸、5-甲基四氢叶酸及叶酸受体 α 水平较同龄健康儿童显著降低,佐证 ASD 患儿存在叶酸代谢异常。为此,本研究采用 ROC 进一步分析血清叶酸在 ASD 病情评估中的预警作用,结果显示叶酸判断 ASD 及重度 ASD 的 AUC 值分别为 0.779 和 0.768,提示当叶酸低于 16.520 nmol/L 和 13.040 nmol/L 时,应谨防 ASD 与重度 ASD 的发生,这对指导临床具有重要意义。孙彩虹等^[10]对照实验也发现对 ASD 患儿给予叶酸干预,可通过调节谷胱甘肽与氧化型谷胱甘肽水平,改善甲基化和氧化应激状态,达到辅助治疗作用。因而,对于 ASD 患儿,临床动态监测血清叶酸水平对 ASD 早期预警诊断和后续诊疗均具有重要实用价值。

BDNF 广泛存在于中枢神经系统,既往报道已证实 BDNF 参与大脑发育^[11-12]。SCATTONI 等^[13]动物实验显示 BTBR 小鼠 ASD 模型不仅海马区 BDNF 和酪氨酸激酶受体 B 水平降低,其相应突触传递功能也明显受损。另外,有学者发现 BDNF 可通过 BDNF-Akt-Bcl-2 介导抗凋亡通路,抑制 ASD 神经元坏死^[14]。上述研究说明 BDNF 对神经元具有保护作用。本研究显示观察组血清 BDNF 水平显著高于对照组,这与既往报道结果相符,提示对于 ASD 患儿,血清 BDNF 水平升高可能是机体启动的代偿保护机制。

但本研究显示仅轻中度患者血清 BDNF 水平高于健康儿童,而重度患儿血清 BDNF 并未显著升高,推测 BDNF 在 ASD 患儿中表达还可能受其他因素影响。这使得随着病情加重,重度患儿 BDNF 水平与健康儿童相比,其差异反而无统计学意义。为进一步探讨血清 BDNF 在 ASD 患儿中的作用,本研究采用多元线性回归模型分析影响血清 BDNF 的相

关因素,结果发现血清 BDNF 水平与患儿年龄、病情程度及家族史相关。KATO-H-SEMBA 等^[15]研究也发现 9 岁以后 ASD 患儿血清 BDNF 水平较 9 岁前患儿水平显著升高,本研究根据新年龄分期对比婴幼儿与少儿血清 BDNF 水平,结果也显示年龄是血清 BDNF 的独立影响因素,提示对于 ASD 患儿,血清 BDNF 存在增高延迟现象^[16-17],但其机制尚不明确。另外,家族遗传因素也是影响血清 BDNF 的重要因素。基础实验结果显示胚胎期 BDNF 可与神经生长因子、刺猬蛋白 Shh 发挥协同作用,保护胚胎,促进神经元生长发育,而在胚胎损伤后,BDNF 可代偿性分泌增加,成为 ASD 的保护因素^[18-19]。这说明 ASD 家族遗传史在孕期可能通过胚胎途径影响 BDNF 分泌,进而抑制胎儿大脑神经元发育,成为 ASD 患儿的诱发因素。

综上,叶酸和 BDNF 与 ASD 发生发展密切相关,叶酸可作为 ASD 的预警信号指标,BDNF 对 ASD 具有保护作用,但其水平受多因素影响,动态监测叶酸和 BDNF 水平有助于 ASD 临床诊疗。

参考文献:

- [1] 周浩,李春培,王天祺,等. 6~18 岁智力障碍人群的孤独症谱系障碍样症状分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21(5): 445-449.
ZHOU Hao, LI Chunpei, WANG Tianqi, et al. Autism spectrum disorder-like symptoms in the population with intellectual disability aged 6 to 18 years[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2019, 21(5): 445-449.
- [2] MENG Weidong, SUN Shaojun, YANG Jie, et al. Elevated serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) but not BDNF gene Val66Met polymorphism is associated with autism spectrum disorders[J]. Molecular Neurobiology, 2017, 54(2): 1167-1172.
- [3] 徐萍,张静洁,季卫东,等. 血清脑源性神经营养因子及其基因启动子甲基化水平与儿童孤独症谱系障碍的关联性分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(21): 2510-2512.
XU Ping, ZHANG Jingjie, JI Weidong, et al. Association between the levels of serum brain-derived neurotrophic factor and its gene promoter methylation and autism spectrum disorder in children[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2018, 34(21): 2510-2512.
- [4] 马菲,任亮,陈素环. 孤独症儿童血清中脑源性神经营养因子和 S100B 蛋白的检测及意义[J]. 中国中西医结合儿科学, 2019, 11(3): 251-253.
MA Fei, REN Liang, CHEN Suhuan. Detection and significance of serum BDNF and S100B protein levels in autistic children[J]. Chinese Pediatrics of Integrated Traditional and Western Medicine, 2019, 11(3): 251-253.
- [5] 何一. 孤独症谱系障碍与叶酸代谢的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2018, 45(11): 880-883.

- HE Yi. Autism spectrum disorder and folate metabolism[J]. International Journal of Pediatrics, 2018, 45(11): 880-883.
- [6] 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册[M]. 5版. 张道龙, 等译. 北京: 北京大学出版社, 2016: 24-36.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders[M]. 5th Ed. Translated by ZHANG Daolong, et al. Beijing: Peking University Press, 2016, 24-36.
- [7] 卢建平, 杨志伟, 舒明耀, 等. 儿童孤独症量表评定的信度、效度分析[J]. 中国现代医学杂志, 2004, 14(13): 119-121, 123.
- LU Jianping, YANG Zhiwei, SHU Mingyao, et al. Reliability, validity analysis of the childhood autism rating scale[J]. China Journal of Modern Medicine, 2004, 14(13): 119-121, 123.
- [8] 马燕, 汪学静, 韩洁, 等. 孤独症谱系障碍患儿血清 25 羟维生素 D 和叶酸水平变化及意义[J]. 山东医药, 2019, 59(10): 75-77.
- MA Yan, WANG Xuejing, HAN Jie, et al. Changes and significance of serum 25 hydroxyvitamin D and folic acid in children with autism spectrum disorder[J]. Shandong Medical Journal, 2019, 59(10): 75-77.
- [9] 孙艺, 梁爽, 孙彩虹, 等. 孤独症谱系障碍患儿血清叶酸及其代谢产物与维生素 B12 水平状况[J]. 中国学校卫生, 2018, 39(3): 331-334.
- SUN Yi, LIANG Shuang, SUN Caihong, et al. Serum folic acid with associated metabolites and vitamin B12 in ASD children: a case-control study [J]. Chinese Journal of School Health, 2018, 39(3): 331-334.
- [10] 孙彩虹, 邹明扬, 李卓影, 等. 叶酸对孤独症谱系障碍儿童甲基化水平和氧化应激状态的影响[J]. 中国学校卫生, 2018, 39(3): 338-342.
- SUN Caihong, ZHOU Mingyang, LI Zhuoying, et al. Efficacy of folic acid supplementary on methylation capability and oxidative stress in autistic children[J]. Chinese Journal of School Health, 2018, 39(3): 338-342.
- [11] 惠凌云, 王凌, 张琳, 等. CHB 患者疾病进程与抑郁的程度及血清 BDNF 水平的相关性[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(3): 13-16.
- HUI Lingyun, WANG Ling, ZHANG Lin, et al. Correlation of the disease process, depression severity and serum levels of BDNF in patient with CHB [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(3): 13-16.
- [12] FRANCIS K, DOUGALI A, SIDERI K, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in children with ASD and their parents: a 3-year follow-up[J]. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2018, 137(5): 433-441.
- [13] SCATTONI M L, MARTIRE A, CARTOCCI G, et al. Reduced social interaction, behavioural flexibility and BDNF signalling in the BTBR T+ tf/J strain, a mouse model of autism[J]. Behavioural Brain Research, 2013, 251(1): 35-40.
- [14] GAO Jingquan, WANG Xuelai, SUN Hongli, et al. Neuroprotective effects of docosahexaenoic acid on hippocampal cell death and learning and memory impairments in a valproic acid-induced rat autism model[J]. International Journal of Developmental Neuroscience, 2016, 49(27): 67-78.
- [15] KATOH-SEMBA R, WAKAKO R, KOMORI T, et al. Age-related changes in BDNF protein levels in human serum: differences between autism cases and normal controls[J]. International Journal of Developmental Neuroscience, 2007, 25(6): 367-372.
- [16] 彭志晴, 赵栋, 孙彩虹, 等. 孤独症儿童血清中脑源性神经营养因子的水平[J]. 中华疾病控制杂志, 2014, 18(1): 1-4.
- PENG Zhiqing, ZHAO Dong, SUN Caihong, et al. Serum brain derived neurotrophic factor levels in autism children[J]. Chinese Journal of Disease Control & Prevention, 2014, 18(1): 1-4.
- [17] CAMILLA B, ANDREA M, ANGELA B, et al. Impaired neuronal differentiation of neural stem cells lacking the engrailed-2 gene[J]. Neuroscience, 2018, 386(21): 137-149.
- [18] HACHOEN-KLEIMAN G, SRAGOVICH S, KAR-MON G, et al. Activity-dependent neuroprotective protein deficiency models synaptic and developmental phenotypes of autism-like syndrome[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2018, 128(11): 4956-4969.
- [19] MUSSER E D, HAWKEY E, KACHAN-LIU S S, et al. Shared familial transmission of autism spectrum and attention-deficit/hyperactivity disorders[J]. Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines, 2014, 55(7): 819-827.

收稿日期: 2020-07-02

修回日期: 2020-07-25

(上接第 152 页)

- MA Junlong, CONG Yulong, LU Yujing, et al. Study and application of the combination of urine dry chemistry examination and urine sediment flow cytometry examination on the microscopic screening of the urine formed component[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2011, 34(6): 494-500.
- [10] 王刚强, 郑善奎, 张磊, 等. 西安地区健康成人尿液有形成分参考区间的建立[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(1): 111-114, 119.

志, 2020, 35(1): 111-114, 119.

WANG Gangqiang, ZHENG Shanluan, ZHANG Lei, et al. Establishment of a reference interval for the formation of urine in healthy adults in Xi'an[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(1): 111-114, 119.

收稿日期: 2020-04-06

修回日期: 2020-07-14