

· 论 著 ·

孕妇胎儿神经管缺陷易感性与 MTHFR 基因 C667T 位点突变、TYMS 基因 rs3819102 位点突变及血清 SAP 水平的关系*

唐明霞¹, 解春宝²

1. 四川省雅安市人民医院检验科, 四川雅安 625000; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院
临床医学检验中心, 四川成都 610031

摘要:目的 研究孕妇胎儿神经管缺陷易感性与 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因 C667T 位点突变、胸苷酸合成酶(TYMS)基因 rs3819102 位点突变及血清淀粉样 P 物质(SAP)水平的关系。方法 前瞻性选择 2017 年 12 月至 2019 年 12 月在四川省雅安市人民医院产检的 159 例胎儿神经管缺陷的孕妇为观察组, 159 例胎儿健康的孕妇为对照组, 采用酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测并比较两组血清 SAP 水平, 采用聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)法对 MTHFR 基因 C667T 位点、TYMS 基因 rs3819102 位点多态性进行检测分析, 比较两组各位点的基因型和等位基因分布频率, 采用 Spearman 相关性分析 MTHFR 基因 C667T 位点突变、TYMS 基因 rs3819102 位点突变及血清 SAP 水平与孕妇胎儿神经管缺陷的相关性, 采用 Logistic 回归分析孕妇胎儿神经管缺陷的危险因素。结果 观察组血清 SAP 水平明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组 MTHFR 基因 C667T 位点的 CC、CT、TT 基因型频率及 T、C 等位基因频率与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组 TYMS 基因 rs3819102 位点的 AA、GG、AG 基因型频率及 A、G 等位基因频率与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 血清 SAP 水平与孕妇胎儿神经管缺陷呈负相关关系($r = -0.647, P < 0.05$); MTHFR 基因 C667T 位点 TT 基因型频率及 T 等位基因频率与孕妇胎儿神经管缺陷呈正相关关系($r = 0.205, P < 0.05$); TYMS 基因 rs3819102 位点的 GG 基因型频率及 G 等位基因频率与孕妇胎儿神经管缺陷呈正相关关系($r = 0.204, P < 0.05$); 血清 SAP 低水平、MTHFR 基因 C667T 位点 T 等位基因突变、TYMS 基因 rs3819102 位点 G 等位基因突变是孕妇胎儿神经管缺陷的危险因素。结论 血清 SAP 低水平、MTHFR 基因 C667T 位点 T 等位基因突变、TYMS 基因 rs3819102 位点 G 等位基因突变可能增加孕妇胎儿神经管缺陷易感性。

关键词: 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶; 胸苷酸合成酶; 血清淀粉样 P 物质; 基因多态性; 胎儿神经管缺陷; 易感性

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.14.011

中图法分类号: R714.51

文章编号: 1673-4130(2021)14-1710-06

文献标志码: A

Relationship between the susceptibility of fetal neural tube defects in pregnant women and the C667T mutation of MTHFR gene, rs3819102 mutation of TYMS gene and serum SAP level*

TANG Mingxia¹, XIE Chunbao²

1. Department of Laboratory Medicine, Ya'an People's Hospital, Ya'an, Sichuan 625000, China;

2. Clinical Medical Laboratory Center, Sichuan Academy of Medical Sciences ·

Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610031, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the susceptibility of fetal neural tube defects in pregnant women and the C667T mutation of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene, rs3819102 mutation of thymidylate synthetase (TYMS) gene and serum amyloid P substance (SAP) level. **Methods** One hundred and fifty-nine pregnant women with fetal neural tube defects (observation group) and 159 healthy pregnant women (control group) in Ya'an People's Hospital were enrolled from December 2017 to December 2019. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect and compare the serum

* 基金项目: 2019 年省干部保健科研课题(2019-241)。

作者简介: 唐明霞, 女, 主管技师, 主要从事临床血液技术方面的研究。

本文引用格式: 唐明霞, 解春宝. 孕妇胎儿神经管缺陷易感性与 MTHFR 基因 C667T 位点突变、TYMS 基因 rs3819102 位点突变及血清 SAP 水平的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(14): 1710-1714.

SAP levels of the two groups. Polymerase chain reactions-restricted fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method was used to detect and analyze the polymorphism of C667T of MTHFR gene and rs3819102 of TYMS gene. The genotype and allele distribution frequency of each locus in the two groups were compared. The correlations between MTHFR C667T mutation, TYMS rs3819102 mutation, serum SAP level and fetal neural tube defects were analyzed by Spearman correlation. The risk factors of fetal neural tube defects were analyzed by Logistic regression. **Results** The serum SAP level of observation group was significantly lower than that of control group ($P < 0.05$). The genotype frequency of CC, CT and TT at C667T locus of MTHFR gene and the allele frequency of T and C in observation group were significantly different from those of control group ($P < 0.05$). The genotype frequency of AA, GG and AG and allele frequency of A and G at rs3819102 of TYMS gene in observation group were significantly different from those of control group ($P < 0.05$). Serum SAP level negatively correlated with neural tube defects in pregnant women ($r = -0.647, P < 0.05$). The TT genotype frequency and T allele frequency at the C667T locus of MTHFR gene positively correlated with neural tube defects in pregnant women ($r = 0.205, P < 0.05$). GG genotype frequency and G allele frequency at rs3819102 of TYMS gene positively correlated with neural tube defects in pregnant women ($r = 0.204, P < 0.05$). Low serum SAP level, T allele mutation at C667T of MTHFR gene and G allele mutation at rs3819102 of TYMS gene were risk factors for neural tube defects in pregnant women. **Conclusion** Low serum SAP level, T allele mutation at C667T of MTHFR gene and G allele mutation at rs3819102 of TYMS gene may increase the susceptibility of pregnant women to neural tube defects.

Key words: 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase; thymidylate synthetase; serum amyloid P substance; gene polymorphism; fetal neural tube defect; susceptibility

神经管缺陷又称神经管畸形,是一种严重的出生缺陷,危害严重,对家庭和社会造成沉重的负担^[1]。据统计我国胎儿神经管缺陷发生率约为 2.74%,农村较城市高,北方较南方高,秋冬季出生的婴儿较春夏季出生的婴儿高^[2]。随着医疗设备更新及医疗技术发展,胎儿神经管缺陷检出率不断上升。因此,筛查胎儿神经管缺陷的高危因素,对指导育龄期女性优生优育具有十分重要的意义。血清淀粉样 P 物质(SAP)为血清正常糖蛋白,亦为正五聚体蛋白家族中的重要成员,具有调控染色质降解、参与细胞凋亡、参与先天性免疫应答、参与创伤修复等作用^[3]。已有研究显示,神经上皮细胞过度凋亡与胎儿神经管缺陷密切相关,而 SAP 具有调控神经上皮细胞凋亡的作用^[4],因此推测 SAP 与胎儿神经管缺陷可能有所关联。叶酸代谢是妊娠过程中重要的生化反应,涉及 DNA 合成、DNA 甲基化、蛋白质甲基化,如叶酸代谢失衡,可导致体内生化反应的紊乱,诱发胎儿神经管缺陷形成^[5]。5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)和胸苷酸合成酶(TYMS)基因合成的蛋白均为叶酸代谢通路上的关键酶,都能影响叶酸代谢^[6]。有文献报道,MTHFR 基因 C667T 位点突变、TYMS 基因 rs3819102 位点突变均可导致叶酸代谢紊乱^[7],因此推测胎儿神经管缺陷易感性与 MTHFR 基因 C667T 位点及 TYMS 基因 rs3819102 位点突变可能有所关联。因此,本文探讨了孕妇胎儿神经管缺陷易感性与 MTHFR 基因 C667T 位点突变、TYMS 基因

rs3819102 位点突变及血清 SAP 水平的关联性,希望为临床筛查神经管缺陷高危人群提供理论基础,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 12 月至 2019 年 12 月在四川省雅安市人民医院(下称本院)产检的 159 例胎儿神经管缺陷的孕妇作为观察组,159 例胎儿健康的孕妇作为对照组。观察组:年龄 20~38 岁,平均(27.85±3.65)岁;平均体质指数(28.50±2.36) kg/m²;孕周 8~16 周,平均(12.35±2.43)周;孕次 1~4 次,平均(2.57±0.72)次;产次 0~3 次,平均(1.23±0.38)次。对照组:年龄 20~38 岁,平均(28.11±3.12)岁;平均体质指数(28.44±2.25) kg/m²;孕周 8~16 周,平均(12.47±2.32)周;孕次 1~4 次,平均(2.66±0.83)次;产次 0~3 次,平均(1.30±0.41)次。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)观察组孕妇胎儿神经管缺陷经超声检查确诊;(2)依从性好,能够配合完成本研究内容;(3)无精神系统疾病;(4)心、肝、肾、肺、脑等重要脏器功能正常;(5)两组受试者及其家属对本研究充分知情并签署知情同意书。排除标准:(1)合并妊娠期并发症、传染性疾病、凝血系统疾病、恶性肿瘤、感染性疾病、自身免疫性疾病、甲状腺功能异常、内分泌疾病、心脑血管疾病、代谢性疾病;(2)双胎或多胎妊娠;(3)非自然妊娠;(4)入院资料不全;(5)有早产、死产等不良妊娠史;(6)生殖器

官异常;(7)宫颈功能不全。排除标准:(1)中转至上
级医院;(2)孕妇和(或)胎儿意外死亡。本研究经本
院医学伦理委员会批准同意。

1.2 方法 两组受试者入院后,记录其年龄、体质量
指数、饮酒史、民族、吸烟史、文化程度、孕周、孕次、产
次、等一般资料,采集次日清晨肘静脉血 2 mL,采用
Spectrafuge™6C 血液离心机(北京兰博康斯科技有
限公司),3 000 r/min 离心 15 min,分离血清,于
-80 ℃ 条件下保存,采用酶联免疫吸附试验法
(ELISA)检测血清 SAP 水平,仪器为上海昆士兰生
物科技发展有限公司提供的 TECAN M1000 多功能
酶标仪,试剂为上海晶抗生物工程有限公司提供的
SAP 检测试剂盒。另采集次日清晨肘静脉血 4 mL
于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管(上海圻明生物科技
有限公司)中,采用聚合酶链式反应-限制性片段长度
多态性(PCR-RFLP)法对 MTHFR 基因 C667T 位
点、TYMS 基因 rs3819102 位点多态性进行检测,其
具体操作如下:采用血液基因组 DNA 提取试剂盒(广

州吉赛生物科技股份有限公司)提取 DNA,采用
NanoUV-3000 紫外分光光度计(东莞市谱标实验器
材科技有限公司)对 DNA 定量,以 DNA 为模板,参
照引物序列见表 1,进行 PCR 扩增。PCR 反应体系:
10×缓冲液 2.5 μL, MTHFR C667T 位点上下游引
物各 1 μL, TYMS rs3819102 位点上下游引物各 1
μL, 10 mmol/L dNTPs 1 μL, DNA 1 μL, ddH₂O
16.5 μL,总反应体系 25 μL;PCR 反应条件为:94 ℃
预变性 30 s,94 ℃ 变性 5 s,52 ℃ 退火 5 s,80 ℃ 延
伸 5 s,循环 45 次。PCR 扩增结束后,取 3 μL PCR 扩
增产物,用 ExoI、FastAP 纯化,进行延伸反应,取 1 μL 延
伸引物加至 10 μL HiDi DNA Polymerase(深圳欣博
盛生物科技有限公司)中,95 ℃ 变性 3 min,立即冰水
浴,采用 3500XL 测序仪(北京埃克森科技有限公司)
进行测序,应用 Typer4.0 软件(深圳华因康基因科技
有限公司)进行分析,获得目标基因 MTHFR、TYMS
的基因型检测结果。

表 1 引物序列

基因	引物序列(5'-3')	扩增片段长度(bp)
MTHFR C667T 位点	F:TCA ACG ACC ACT TTG TCA AGC TCA R:GAT GGT GGT CCA GGG GTC TTA CT	146
TYMS rs3819102 位点	F:GAG CCT CAA AGA ACT GCA C R:AAT TGG ACA GCA CCT TCT GG	168

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件分析本研
究数据,计数资料采用例数和百分率表示,组间比较
采用 χ^2 检验;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采
用 *t* 检验,采用 Spearman 相关性分析 MTHFR 基因
C667T 位点突变、TYMS 基因 rs3819102 位点突变及
血清 SAP 水平与孕妇胎儿神经管缺陷的相关性;采
用 Logistic 回归分析孕妇胎儿神经管缺陷的危险因
素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 SAP 水平 观察组血清 SAP 水平为
(31.19 ± 0.45)mg/U 明显低于对照组的(42.05 ±
0.69)mg/U,差异有统计学意义($t = 32.154, P <$
0.001),见图 1。

**2.2 两组 MTHFR 基因 C667T 位点的基因型和等
位基因分布频率** 观察组 MTHFR 基因 C667T 位
点的 CC、CT、TT 基因型频率与对照组比较,差异有统
计学意义($P < 0.05$);观察组 MTHFR 基因 C667T
位点的 T、C 等位基因频率与对照组比较,差异有统计
学意义($P < 0.05$),见表 2。

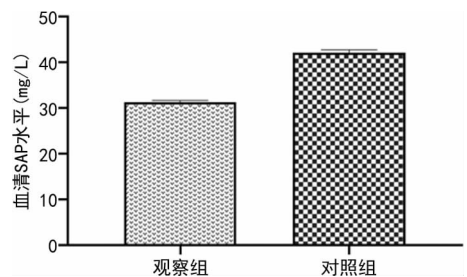


图 1 两组血清 SAP 水平比较

**2.3 两组 TYMS 基因 rs3819102 位点的基因型和等
位基因分布频率** 观察组 TYMS 基因 rs3819102 位
点的 AA、GG、AG 基因型频率较对照组差异有统计
学意义($P < 0.05$);观察组 TYMS 基因 rs3819102 位
点的 A、G 等位基因频率较对照组差异有统计学意义
($P < 0.05$),见表 3。

**2.4 MTHFR 基因 C667T 位点突变、TYMS 基因
rs3819102 位点突变及血清 SAP 水平与孕妇胎儿神
经管缺陷的 Spearman 相关性分析** 血清 SAP 水平
与孕妇胎儿神经管缺陷呈负相关关系($r = -0.647, P$
 < 0.05);MTHFR 基因 C667T 位点 TT 基因型频率
及 T 等位基因频率与孕妇胎儿神经管缺陷呈正相关

关系($r=0.205, P<0.05$); MTHFR 基因 C667T 位点 CC 基因型频率、CT 基因型频率及 C 等位基因频率与孕妇胎儿神经管缺陷无相关性($r=0.050, P>0.05$); TYMS 基因 rs3819102 位点的 GG 基因型频率及 G 等位基因频率与孕妇胎儿神经管缺陷呈正相关关系($r=0.204, P<0.05$); TYMS 基因 rs3819102 位点 AA 基因型频率、AG 基因型频率及 A 等位基因

频率与孕妇胎儿神经管缺陷无相关性($r=-0.083, P>0.05$)。

2.5 孕妇胎儿神经管缺陷危险因素的 Logistic 回归分析 血清 SAP 低水平、MTHFR 基因 C667T 位点 T 等位基因突变、TYMS 基因 rs3819102 位点 G 等位基因突变是孕妇胎儿神经管缺陷的危险因素($P<0.05$), 见表 4、5。

表 2 两组 MTHFR 基因 C667T 位点的基因型和等位基因分布频率[n(%)]

基因型/等位基因频率	n	CC	TT	CT	C	T
观察组	159	44(27.67)	35(22.01)	80(50.31)	86(54.09)	73(45.91)
对照组	159	59(37.11)	12(7.55)	88(55.35)	112(70.44)	47(29.56)
χ^2		13.821			9.048	
P		0.001			0.003	

表 3 两组 TYMS 基因 rs3819102 位点的基因型和等位基因分布频率[n(%)]

基因型/等位基因频率	n	AA	GG	AG	A	G
观察组	159	86(54.09)	41(25.79)	32(20.13)	103(64.78)	56(35.22)
对照组	159	99(62.26)	16(10.06)	44(27.67)	128(80.50)	31(19.50)
χ^2		13.773			9.048	
P		0.001			0.002	

表 4 孕妇胎儿神经管缺陷时血清 SAP 水平及 MTHFR 基因的对比

因素	血清 SAP 水平	MTHFR 基因 C667T 位点的基因型/等位基因				
		CC	TT	CT	C	T
95%CI	1.487~8.793	0.441~1.962	0.382~1.452	0.494~1.523	0.428~1.615	1.094~2.216
OR	3.423	0.93	0.709	0.834	0.638	1.512
P	0.007	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	0.021

表 5 孕妇胎儿神经管缺陷时 TYMS 基因的对比

因素	AA	GG	AG	A	G
95%CI	0.506~1.483	0.419~1.076	0.367~0.925	0.541~1.483	1.119~1.788
OR	0.821	0.913	0.787	0.948	1.33
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	0.017

3 讨论

神经管是胎儿的中枢神经系统, 神经系统在胚胎形成 15~17 d 开始发育, 至胚胎形成 22 d 左右, 神经褶两侧互相靠拢而形成 1 个管道, 称为神经管, 其尾端称为神经管后孔, 其前端称为神经管前孔, 在胚胎形成 24~26 d 时, 前孔及后孔相继关闭。神经管缺陷是一种严重的神经系统先天性畸形的疾病, 病因涉及遗传易感性、基因突变(如转录因子类基因、生长因子及其受体基因、同型半胱氨酸代谢相关基因、蛋白激酶 C 相关基因、细胞连接类基因、细胞骨架类基因

等)、妊娠早期人绒毛膜促性腺激素(HCG)合成减少、维生素 B₁₂ 缺乏、叶酸缺乏、妊娠早期用药不当、妊娠早期长期高热(>38.5 °C)、妊娠合并糖尿病酮症酸中毒、妊娠早期剧烈呕吐等。胎儿神经管缺陷主要表现为唇裂、腭裂、无脑儿、脑脊髓膜膨出、脑膨出、脊柱裂/隐性脊柱裂等, 危害甚重。目前临床多采用彩色多普勒超声、核磁共振技术等对胎儿神经管缺陷进行筛查和诊断, 但存在漏诊、误诊等不足, 局限性明显。因此, 如何更有效地评估胎儿神经管缺陷的发生风险, 仍需进一步探讨。

SAP 为血清正常糖蛋白,能够调控染色质降解,还能与凋亡细胞结合参与细胞凋亡进程。有序的细胞凋亡对胚胎正常发育过程具有调节作用,如神经管背腹构型,但细胞凋亡极易受到各种因素干扰,引起胚胎发育异常而导致缺陷或畸形的发生。既往研究显示,神经上皮细胞过度凋亡与胎儿神经管缺陷密切相关^[8],因此推测 SAP 在胎儿神经管缺陷的孕妇外周血中水平下降可能源于细胞过度凋亡。有研究报道^[9],SAP 在细胞凋亡后可与核抗原结合而发挥清除致病性细胞碎片的作用,当胎儿发生神经管缺陷时,细胞大量凋亡,细胞碎片增加,大量 SAP 与这些细胞碎片结合,导致外周血中 SAP 水平降低。SAP 亦为正五聚体蛋白家族中的重要成员,是体内的急性时相蛋白,能够参与先天性免疫应答和创伤修复。有研究发现,在慢性中枢神经系统退行性疾病中,补体 C4d、C3d 激活少突神经胶质细胞,而受损脑组织中的 SAP 水平与包覆少突神经胶质细胞的 C4d、C3d 补体水平相平行^[10],因此推测 SAP 参与补体激活途径。另有研究发现,SAP 在先天性心脏病房室间隔缺损患者外周血中呈低表达,其表达水平与先天性心脏病房室间隔缺损患者免疫功能呈正相关关系,且 SAP 表达下调可提示肺部疾病易感性增加^[11]。固有免疫在胚胎正常发育过程中发挥着十分重要的作用,有研究推测 SAP 可能与固有免疫系统共同参与了胎儿神经管缺陷形成^[12]。本研究显示,观察组血清 SAP 水平明显低于对照组,血清 SAP 低水平是胎儿神经管缺陷的危险因素,这与既往研究一致^[13],提示 SAP 在胎儿神经管缺陷的孕妇外周血中呈低表达,SAP 在胎儿神经管缺陷形成过程中发挥着一定作用,SAP 有望成为无创产前诊断胎儿神经管缺陷的血清生物标志物。叶酸是一类亲水性的小分子,也称维生素 B₉,由蝶啶、对氨基苯甲酸、谷氨酸构成,以 8 种辅酶形式存在于人体中,人体自身不能合成叶酸,需要外源性摄入,如从绿色蔬菜、柑橘类水果、动物内脏、马铃薯等食物中摄取,吸收后的叶酸存于肠壁、骨髓、肝脏等组织中,被叶酸还原酶还原为具有广泛生理活性的四氢叶酸 (THFA),从而参与嘌呤、嘧啶合成,因此叶酸具有促进细胞分裂、蛋白质合成、正常红细胞形成等作用,体内叶酸缺乏时可致细胞成熟受阻、红细胞中血红蛋白合成减少^[14]。叶酸代谢是妊娠过程中重要的生化反应,涉及 DNA 合成、DNA 甲基化、蛋白质甲基化,如叶酸代谢失衡,可导致体内生化反应的紊乱,诱发胎儿神经管缺陷形成。MTHFR、TYMS 基因合成的蛋白均为叶酸代谢通路上的关键酶,都能影响叶酸代谢。MTHFR 是细胞内甲基化反应过程中的限速酶,

TYMS 是催化脱氧胸腺嘧啶核苷酸 (dTMP) 合成的唯一产物,若二者基因突变,均可造成叶酸代谢紊乱。有研究指出,TYMS 基因 rs3819102 位点突变可影响脱氧尿嘧啶核苷酸 (dUMP) 向 dTMP 转化而增加胎儿出现神经管畸形的可能性,因此 TYMS 基因 rs3819102 位点突变与胎儿神经管缺陷关系密切^[15]。有报道指出,MTHFR 基因 C667T 位点突变可导致叶酸代谢紊乱,增加胎儿神经管缺陷发生风险^[16]。本研究对 MTHFR 基因 C667T 位点、TYMS 基因 rs3819102 位点多态性进行了较为详细的分析,发现观察组 MTHFR 基因 C667T 位点的 TT 基因型频率及 T 等位基因频率明显高于对照组,观察组 TYMS 基因 rs3819102 位点的 GG 基因型频率及 G 等位基因频率明显高于对照组,由此推测孕妇 MTHFR 基因 C667T 位点的 TT 基因型频率及 T 等位基因频率增加,TYMS 基因 rs3819102 位点的 GG 基因型频率及 G 等位基因频率增加,提示其胎儿可能具有神经管缺陷的风险。本研究 Logistic 回归分析显示,MTHFR 基因 C667T 位点 T 等位基因突变、TYMS 基因 rs3819102 位点 G 等位基因突变是孕妇胎儿神经管缺陷的危险因素,提示 MTHFR 基因 C667T 位点 T 等位基因突变及 TYMS 基因 rs3819102 位点 G 等位基因突变可能增加孕妇胎儿神经管缺陷易感性。该结论有助于阐明孕妇胎儿神经管缺陷的分子遗传学机制,为基因水平上预测个体发病风险提供新的方向,临床医师应针对上述因素加强防控,积极做好筛查工作,以降低孕妇胎儿神经管缺陷发生风险。

综上所述,血清 SAP 低水平、MTHFR 基因 C667T 位点 T 等位基因突变、TYMS 基因 rs3819102 位点 G 等位基因突变可能增加孕妇胎儿神经管缺陷易感性。但除了临床研究较为广泛的 MTHFR 基因 C667T 位点、TYMS 基因 rs3819102 位点外,是否还存在其他多态性位点协同影响胎儿神经管缺陷发生,仍需进一步研究。

参考文献

- [1] 高婷婷,岳慧轩,李莘,等. INPP5E 基因影响小鼠胚胎神经管闭合的分子机制研究[J]. 中国现代医学杂志,2019,12(20):526-528.
- [2] HADDOW J E, MORIN M E, HOLMAN M S, et al. Acetylcholinesterase and fetal malformations: modified qualitative technique for diagnosis of neural tube defects [J]. Clin Chem, 2019, 20(1): 1117-1120.
- [3] 廉会娟,石镜明,崔海燕,等. 血清淀粉样 P 物质对泡沫细胞形成的影响[J]. 中国动脉硬化杂志,2018,23(9):952-955.

校准是实验室质量保证的首要环节,设置校准限值是实现监测校准过程和整个开放生化检测系统的必要手段,应当能够灵敏地反映试剂、校准品和检测仪器的异常变化,限值参数不宜设置过宽,否则达不到监控的目的;也不宜设置过严,导致校准不易通过,给正常工作带来不必要的困扰。校准限值需在使用过程中不断修正、优化、完善,实现对生化分析检测系统的有效监控,保证检测质量。

参考文献

- [1] 张晓珍,姜军,张娣.全自动生化分析仪实验参数解析[J].中国疗养医学,2012,21(9):814-815.
- [2] 黄旭峰.浅谈全自动生化分析仪的实验参数设置及调试[J].中国医药指南,2013,11(5):692-694.
- [3] 袁水斌.生化分析仪类型结构、试剂和实验参数设置讲座(续完)[J].江西医学检验医学,2002,20(6):370-372.
- [4] 叶珍. ROCHE 全自动生化分析仪常见校准报警分析[J].现代检验医学杂志,2013,11(5):50.
- [5] 张锦泉,曹丽,管传云.全自动生化分析仪检测中的质量监控参数[J].国际检验医学杂志,2011,32(19):2258-2260.
- [6] 吴泽馨,吴太琴,陈桂芬.血清酶类项目在(NSA400)生化分析中的校正应用[J].求医问药,2012,10(5):88-89.
- [7] 王春雨,李宇周,张桂丽,等.科学确立奥林帕斯 Au640 全自动生化分析仪校准周期[J].现代生物医学进展,2015,15(10):1934-1937.
- [8] 高月亭,刘忠民,陈涛.自动生化分析仪免疫浊度分析作用曲线的探讨[J].广州医学院学报,2000,28(4):51-53.
- [9] 李桂彩,曹娟,肖静坤.两台不同生化分析仪检测结果一致性校正[J].湖南师范大学学报(医学版),2008,5(1):54-57.
- [10] 王成河. Hitachi 7180 型生化仪分析参数设置的注意点[J].实用医技杂志,2015,22(9):989-991.
- [11] 齐振普,朱明慧,刘海津.生化分析仪酶学测定的 K 值校正及其意义[J].新乡医学院学报,2002,19(6):478-481,483.
- [12] 李熙建,张立营,刘影,等.同一生化分析仪不同检测模块间的误差分析及溯源性的探讨[J].国际检验医学杂志,2013,34(2):201-203.
- [13] 楚霜,谢静,张莹.生化分析仪设备参数与生化类体外诊断试剂分析性能的相关性分析[J].中国医疗器械信息,2020,26(11):3-4.
- [14] 吕赛平,邹学森.自动生化分析仪的分析参数设置[J].实验与检验医学,2007,25(2):159-161.
- [15] 袁水斌.生化分析仪类型结构、试剂和实验参数设置讲座[J].江西医学检验,2002,20(5):291-294.
- [16] 孟献荣,丁书亚,甘来军.自动生化分析仪参数设置技巧[J].中国民族民间医药杂志,2009,18(10):136.
- [17] 张建忠.《酶校正品在 OLYMPUS AU640 全自动生化分析仪上测定质控血清的应用》的商榷[J].现代检验医学杂志,2007,22(1):96.

(收稿日期:2020-09-23 修回日期:2021-01-26)

(上接第 1714 页)

- [4] BUAMAH P K, TAYLOR P, WARD A M. Concanavalin A binding of alpha-fetoprotein in amniotic fluid as an aid in the diagnosis of neural tube defects[J]. Clin Chem, 2019, 2(10):1050-1052.
- [5] BEATRIZ L, WLODARCZYK B J, JOS, et al. The interaction of maternal diabetes with mutations that affect folate metabolism and how they affect the development of neural tube defects in mice[J]. Dev Dyn, 2019, 248(10):5641-5645.
- [6] PALMIROTTA R, CARELLA C, SILVESTRIS E, et al. SNPs in predicting clinical efficacy and toxicity of chemotherapy: Walking through the quicksand[J]. Oncotarget, 2018, 9(38):8521-8523.
- [7] 张佃翠,刘凤琴,杨艳红,等.孕妇胎儿神经管缺陷易感性与 TYMS、MTHFR 基因多态性的相关性分析[J].中国优生与遗传杂志,2019,27(12):640-642.
- [8] HAY D L, IBRAHIM G F, HORACEK I. Rapid acetylcholinesterase screening test for neural tube defect[J]. Clin Chem, 2019, 23(6):645-650.
- [9] ROXANA, CORAS, REKHA, et al. Liquid biopsies to guide therapeutic decisions in rheumatoid arthritis[J]. Transl Res, 2018, 20(2):2-9.
- [10] WEN Y L, QINGJIAO L, SHULI K, et al. CancerDetector: ultrasensitive and non-invasive cancer detection at the

resolution of individual reads using cell-free DNA methylation sequencing data[J]. Plos One, 2018, 13(5):1-10.

- [11] JONATHAN S W, ANGELA W, JAMES S. Foster, et al. A bifunctional peptide, "peptope", for pre-targeting antibody 7D8 to systemic amyloid deposits[J]. Amyloid, 2017, 24(1):22-23.
- [12] TIAN Z, ZHANG S Y, FANG Q. Advances in drug development of transthyretin amyloidosis[J]. Int J Pharm, 2017, 44(2):140-144.
- [13] 董乃莹,顾卉,刘丹,等.孕妇血清淀粉样 P 物质作为神经管缺陷产前标志物的研究[J].中国医科大学学报,2019,48(10):421-423.
- [14] 杨琴,李雪锋,龚佃,等.血清 TK1、FOLR1 在卵巢癌患者中的表达及临床意义[J].国际检验医学杂志,2019,48(13):1578-1582.
- [15] 刘宁,刘育凤,隋静,等. MTHFR、BMP1B 和 TYMS 多态性与先天性小耳畸形相关性研究[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(6):409-414.
- [16] 张春红,霍军生,孙静,等.中国人群母亲 5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态性与子代神经管畸形易感性关系的 Meta 分析[J].卫生研究,2018,47(2):312-317.

(收稿日期:2020-09-02 修回日期:2021-01-23)