

均相酶法检测香草扁桃酸方法学评估及相关指标生物参考区间建立*

周 强, 韦 玉, 潘 颖, 方亚平, 童 杨, 管世鹤
(安徽医科大学第二附属医院检验科, 合肥 230601)

摘要:目的 评估均相酶法检测香草扁桃酸(VMA)主要方法学性能;建立适合本地区成年人群随机尿 VMA/尿肌酐(Ucr)比值生物参考区间。方法 参照美国临床实验室标准化协会(CLSI)EP15-A、EP6-A、EP17-A、C28-A3 文件,对精密度、线性范围、定量检测下限,参考区间进行验证。采用两个水平校准品,测定均值,计算均值与靶值的偏倚,验证其准确度;参照 CLSI C28-A3,建立随机尿 VMA/Ucr 比值生物参考区间。收集 37 例肾上腺疾病及高血压相关疾病患者随机尿及 24 h 尿,分别检测其 VMA 及 Ucr,比较 24 h 尿 VMA 及随机尿 VMA/Ucr 之间的相关性。结果 均相酶法检测 VMA,计算均值与靶值的平均偏倚为 17.34%;批内、批间精密度 $CV < 10\%$;线性范围为 1.74~96.77 mg/L($R^2 = 0.9895$);VMA 的 LoQ 为 2.2 mg/L;健康个体 24 h 尿 VMA 均在厂家声明参考区间内。随机尿 VMA/Ucr 比值 95%参考区间为 $(0.333 \sim 1.259) \times 10^{-3}$ mg/ μmol (1.67~6.29 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$)。肾上腺疾病及高血压患者 24 h 尿 VMA 与随机尿 VMA/Ucr 相关性为 $r = 0.579$ ($P < 0.01$),二者具有明显相关性。结论 均相酶法检测 VMA 主要方法学性能符合实验室要求,满足临床应用;成功建立适合本地区成年人群随机尿 VMA/Ucr 比值的生物参考区间。

关键词:均相酶法; 香草扁桃酸; 肌酐; 性能验证; 参考区间

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.17.013 中图法分类号:R-331

文章编号:1673-4130(2018)17-2122-05 文献标识码:A

Analytical performance of VMA by homogeneous enzyme immunoassay and establishment of biological reference intervals of relevant indicator*

ZHOU Qiang, WEI Yu, PAN Ying, FANG Yaping, TONG Yang, GUAN Shihe
(The Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China)

Abstract: Objective To verify the analytical performance of VMA by Homogeneous Enzyme Immunoassay and to establish of biological reference intervals of VMA/Ucr value in random urine for adult in local area. **Methods** This verification study validated imprecision, linearity, the limit of quantitation (LoQ), reference intervals of VMA assay according to the CLSI EP17-P, EP6-A, EP15-A and C28-A3. To assess the accuracy of VMA, we used two-levels manufacturer's standard material measure the mean and calculate the average bias of test results and target value. According to CLSI C28-A3, we established biological reference intervals of VMA/Ucr value. The random and 24-hour urine of 37 patients with adrenal diseases and/or hypertension-related diseases were collected for VMA and Ucr measured. The 24-hour VMA and VMA/Ucr value in random urine were compared. **Results** The average bias of VMA of test results and target value was 17.34%; the intra-assay and inter-assay precision were all less than 10%. The linear range was 1.74–96.77 mg/L ($R^2 = 0.9895$); LoQ was 2.2mg/L; 24-hour VMA of healthy individuals were in the reference range which manufacturers declared. The 95% reference range of VMA/Ucr value in random urine was $(0.333 - 1.259) \times 10^{-3}$ mg/ μmol (1.67–6.29 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$). The correlation between 24-hour VMA and random urinary VMA / Ucr value in adrenal and/or hypertension-related diseases was 0.579 ($P < 0.01$). **Conclusion** The main analytical performances of VMA detected by homogeneous enzyme immunoassay are in line with laboratory requirements and meet the clinical application. The biological reference intervals of the ratio of VMA/Ucr in random urine for adult population are successfully established.

Key words: homogeneous enzyme immunoassay; VMA; creatinine; analytical performance; refer-

* 基金项目:安徽省教育厅临床检验诊断学教学团队项目(2016jxtd059)。

作者简介:周强,男,副主任技师,从事临床生化检验研究。

本文引用格式:周强,韦玉,潘颖,等.均相酶法检测香草扁桃酸方法学评估及相关指标生物参考区间建立[J].国际检验医学杂志,2018,39

ence intervals

香草扁桃酸(VMA)即 3-甲氧基-4 羟基苦杏仁酸(4-hydroxy-3-methoxy-mandelic acid),是儿茶酚胺类(肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺等)激素的主要代谢产物,可反映体内肾上腺髓质激素的水平,如嗜铬细胞瘤、神经母细胞瘤,VMA 均可升高。VMA 传统检测方法中,有重氮法、纸色谱法、薄层色谱法,但因干扰因素多,操作复杂费时,准确度低等原因,限制了其临床应用^[1-2]。随着检测技术的发展,目前国内外报道微柱法^[1]、高效液相色谱法^[3-4],毛细血管电泳电化学发光^[5]等方法,准确性较好,但需特殊检测设备,价格昂贵,且检测成本高,耗时长。近期基于均相酶法开发的 VMA 检测试剂可以在全自动生化分析仪上进行,其原理为 VMA 与葡萄糖六磷酸脱氢酶-VMA 偶联物竞争结合抗 VMA 特异性抗体位点,VMA 酶标偶联物催化 NADH+转化为 NADH,VMA 与 NADH 生成量成正比,检测方便快捷。

传统诊断嗜铬细胞瘤及神经母细胞瘤均采用 24 h 尿 VMA 总量,但是 24 h 尿 VMA 受年龄、体质量、体表面积影响较大,且收集过程中患者依从性差,尤其是儿童,准确性及可操作性受到限制。近年有文献指出尿肌酐(Ucr)排泄的影响因素与 VMA 相似,相同体质量,体表面积、年龄的儿童,香草扁桃酸/尿肌酐(VMA/Ucr)比值相同^[6]。随机尿 VMA/Ucr 比值逐渐代替 24 h 尿 VMA 成为神经母细胞瘤及嗜铬细胞瘤的诊断指标^[6-9],但目前研究很少有随机尿 VMA/Ucr 比值的参考区间。本文旨在评估均相酶法检测 VMA 主要方法学性能并建立适合本地区成年人群随机尿 VMA/Ucr 比值生物参考区间。

1 资料与方法

1.1 一般资料 样本来源于本院健康体检中心,共纳入 240 例健康个体,其中男 120 例,女 120 例,平均年龄 47(35,62)岁。本研究的排除标准如下:(1)高血压(原发性、继发性);(2)肝病、肾病、内分泌失调等;(3)妊娠;(4)肝脏、胆囊、胰腺、双肾超声异常达临床考虑水平;(5)体检检测指标异常。

1.2 仪器与试剂 Beckman AU5831 全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特有限公司);肌酐(苦味酸法)检测试剂盒及配套校准品,质控品(美国贝克曼库尔特有限公司,批号:AUZ 4282、0119E、0038H);VMA(均相酶法)检测试剂盒及配套校准品、质控品(苏州博源医疗科技有限公司,批号:Lot170608、Lot 170612、Lot 170608)。

1.3 方法

1.3.1 仪器校准 根据厂家试剂说明书中推荐的方法学参数进行校准;方法性能评估期间,每日检测两水平质控品,判断是否在控。

1.3.2 准确度评价 反应检测结果与被测真值之间的一致程度。取厂家提供的两水平校准品,连续检测 3 次,测定均值,计算均值与靶值间的百分偏倚。

1.3.3 精密度评价 参照 CLSI EP15-A 文件,验证批内精密度及批间精密度。批内精密度:质控高值、质控低值、混合尿液连续检测 20 次;批间精密度:质控高值、质控低值、混合尿液每天检测 4 次,连续检测 5 d。收集数据,计算均值、标准差、变异系数(CV)。以各浓度水平 $CV < 10\%$ 为可接受限。

1.3.4 线性范围评价 参照 CLSI EP6-A 文件,选择一份低浓度混合尿液(L)和一份接近预期上限的混合尿液(H),及生理盐水(NS),按照体积比 0.1L : 0.9NS、0.2L : 0.8NS、0.3L : 0.7NS、0.5L : 0.5NS、0.8L : 0.2NS、1L、0.2H : 0.8L、0.5H : 0.5L、0.8H : 0.2L、1H,配制成 10 个系列浓度的混合尿液,浓度范围遍布整个线性范围。其预期浓度计算公式为 $C = (CH \times VH + CL \times VL) / (VL + VH)$ 。对各浓度梯度混合尿液连续测定 3 次,取均值。以预期浓度为 X,测定均值为 Y,计算线性回归方程。以 $R^2 \geq 0.95$ 为判断限,当 R^2 值符合要求时,则该范围为线性范围。

1.3.5 定量检测下限(LoQ) 参照 CLSI EP17-A 文件提供方案,选择一低水平健康个体标本(VMA 浓度为 4.4 mg/L),用生理盐水做梯度稀释,将接近厂家声明的检测限的各浓度水平的稀释样本分别测定 30 次。根据临床生物化学常规项目分析质量目标,计算总误差($TE = B + 1.65CV$)^[10],为 26.5%,设定各浓度水平的结果控制限,随着浓度逐渐降低,当首次某一水平的 5 个测定值不在控时,其浓度即为 VMA 的 LoQ。

1.3.6 参考区间验证 参照 CLSI C28-A3,选择健康个体,男女各 20 例,18~79 岁,年龄分布均匀,留取 24 h 尿,统一检测,厂家提供参考区间为 < 12 mg/24 h。

1.3.7 随机尿 VMA/Ucr 比值参考区间人群 年龄按 18~39 岁、40~59 岁、60~79 岁划分 3 个年龄组,每组男女各收 40 例。参考人群尿液双份保存:标本 1 用于尿液 VMA 检测,0.5 mL 6 mol/L 盐酸加入 4.5 mL 尿液,总量 5 mL,混匀;标本 2 用于尿液肌酐检测。样本采集后 2 h 内保存于 -20 °C 冰箱内,待标本收集结束后,统一检测。VMA 最终结果去除盐酸稀释影响^[8]。

1.3.8 24 h 尿 VMA 及随机尿 VMA/Ucr 比值相关性 收集 37 例肾上腺腺疾病及高血压相关疾病患者随机尿及 24 h 尿,分别检测其 VMA 及 Ucr,计算 24 h 尿 VMA 及随机尿 VMA/Ucr,比较其相关性。

1.4 统计学处理 应用 Microsoft Excel 2003 及 SPSS 21.0 软件进行统计分析,采用单样本 Kolmogorov-Smirnov 检验检查数据正态性,以 $P > 0.05$ 表示数据呈正态分布。正态分布资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本均数间比较,采用配对 t 检验;偏态分布资料用中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,多组间变量比较采用独立样本 Kruskal-Wallis 检验;线性回归采用简单线性回归分析。参考区间正态分布用 $\bar{x} \pm 2SD$ 表示;偏态分布采用中位数(四分位数)[$M(P_{2.5}, P_{97.5})$]表示。参考 CLSI C28-A3 文件,做各性别、年龄组均数间的多重比较,以 Sinton 建议为标准来判断是否需要分组,即只有均值间的差值至少等于全部样本 95% 参考区间的 25% 大小时,才需要建立独立的参考区间。

2 结 果

2.1 试剂盒主要性能评估

2.1.1 准确度分析 以厂家提供的两水平校准品 VMA(Level 1:6.4 mg/L, Level 2:16.0 mg/L)作为靶值,以批内均值为测得值,计算 VMA 的平均偏倚为 17.34%。

2.1.2 精密度的试验 配套两水平质控品及混合尿液的精密度见表 1, VMA 各浓度的 CV 均小于厂家声称的 $CV < 10\%$,符合检测要求。

2.1.3 线性范围 VMA 各浓度的测定均值与预测浓度无明显差异,绘制散点图无明显离群值。线性回

归方程为 $Y = 1.0392X - 1.0344, R^2 = 0.9895$, 大于 0.95。10 例浓度梯度样本的平均偏倚为 -0.817% , VMA 在 1.74~96.77 mg/L 范围内呈线性。见图 1。

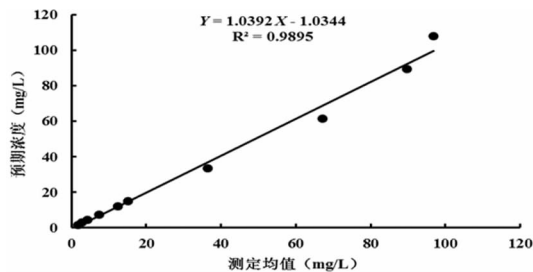


图 1 测定均值与预期浓度线性回归

2.1.4 定量检测下限 VMA 的 LoQ 为 2.2 mg/L, 接近试剂说明书提供的定量下限 2.0 mg/L,符合检测要求。

2.1.5 参考区间验证 健康人群男女各 20 例个体, VMA 检测结果均在厂家声明的参考区间 24 h 尿 VMA < 12 mg。

2.2 随机尿 VMA/Ucr 参考区间建立

2.2.1 参考人群生物学特性分析 240 例参考人群随机尿 Ucr、VMA、VMA/Ucr 正态性检测均为偏态分布($P < 0.013, 0.001, 0.001$)见图 2。全部样本参考人群生物学特性见表 2。

表 1 VMA 各浓度水平的精密度

项目	批内精密度			批间精密度		
	Mean(mg/L)	SD(mg/L)	CV(%)	Mean(mg/L)	SD(mg/L)	CV(%)
QC Level 1	9.42	0.69	7.30	8.77	0.59	6.68
QC Level 2	82.87	3.57	4.31	78.44	3.49	4.45
混合尿液	8.45	0.26	3.08	7.63	0.58	7.61

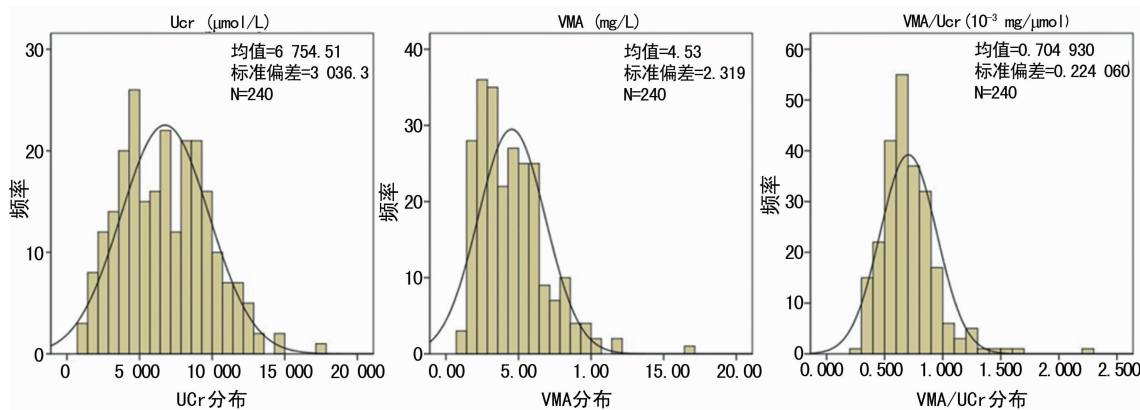


图 2 参考人群随机尿 Ucr、VMA、VMA/Ucr 正态性分析

2.2.2 随机尿 VMA/Ucr 年龄、性别差异性分析 VMA 性别间差异无统计学意义($P > 0.05$),年龄间差异无统计学意义($P > 0.05$)。随机尿 VMA 参考区间为 1.67~9.98 mg/L; VMA/Ucr 性别间差异有统

计学意义($P < 0.05$),女性 $0.750(0.637, 0.893) \times 10^{-3}$ mg/ μ mol 高于男性 $0.601(0.468, 0.706) \times 10^{-3}$ mg/ μ mol; VMA/Ucr 年龄间差异有统计学意义($P < 0.05$);全部样本 VMA/Ucr 95% 参考区间为

(0.333~1.259) × 10⁻³ mg/μmol, 性别均值间的差值小于全部样本 95% 参考区间的 25% (0.149 < 0.232), 年龄组间差值也均小于全部样本 95% 参考区间的 25% (0.149 < 0.232) (0.111, 0.147, 0.036 <

0.232), 参照 Sinton 建议无需分组, 故随机尿 VMA/Ucr 比值参考区间为 (0.333~1.259) × 10⁻³ mg/μmol (1.67~6.29 μmol/mmol)。

表 2 参考人群生物学特性

项目	Ucr (μmol/L)	VMA (mg/L)	VMA/Ucr (10 ⁻³ mg/μmol)	VMA/Ucr (μmol/mmol)
合计	6 594(4 437, 8 907)	4.16(1.97, 5.93)	0.684(0.549, 0.827)	3.42(2.74, 4.13)
男	7 854(5 731, 9 568)	4.40(2.99, 5.81)	0.601(0.468, 0.706)	3.01(2.34, 3.53)
女	4 967(3 555, 7 994)	3.76(4.27, 5.99)	0.750(0.637, 0.893)	3.75(3.18, 4.47)
20~39 岁	7 222(5 003, 9 250)	3.82(2.95, 5.38)	0.582(0.478, 0.709)	2.91(2.39, 3.54)
40~59 岁	6 117(4 084, 8 800)	4.47(2.39, 6.03)	0.693(0.594, 0.823)	3.46(2.97, 4.11)
60~79 岁	6 340(3 907, 8 880)	4.23(2.52, 6.28)	0.729(0.627, 0.911)	3.65(3.13, 4.55)

注: 1 μmol/mmol VMA/Ucr = 5 × 10⁻³ mg/μmol VMA/Ucr

2.3 24 h 尿 VMA 与随机尿 VMA/Ucr 相关性分析
37 例肾上腺疾病及高血压相关疾病患者 24 h VMA (6.58 ± 6.23 mg/24 h), 随机尿 VMA/Ucr (2.92 ± 4.22 μmol/mmol), 呈正相关性 (r = 0.579, P < 0.05)。

3 讨论

尿液中 VMA 化学性质较肾上腺素和去甲肾上腺素更加稳定, 且于疾病早期或肿瘤复发前期即可升高, 尿液 VMA 定性诊断嗜铬细胞瘤的阳性符合率可高达 91%。准确、快速、方便的检测尿液 VMA 含量, 对嗜铬细胞瘤的早期诊断及病情检测具有重要意义^[2,11]。

本研究评估均相酶法检测 VMA, 均相酶法是基于液相均相体系的竞争性反应, 采用酶标记半抗原和非标记半抗原, 竞争结合定量抗体, 形成空间位阻, 酶与底物的结合位点或被封闭, 从而导致酶对底物的催化效率降低。通过检测底物终端物的特定波长的吸光度变化, 即可测定反应系统中总酶活性变化, 计算出被测标本中半抗原总量。均相酶法具有特异性强、灵敏度高、定量检测、检测时间短、高通量、自动化程度高等优点^[12-13]。本研究对均相酶法检测 VMA 主要方法学性能进行评估, 其中检测均值与靶值的平均偏倚为 17.34%; 批间及批内精密度均 < 10%; 各浓度测定均值与预测均值线性方程为 Y = 1.039 2 X - 1.034 4, R² = 0.989 5; LoQ 为 2.0 mg/L; 40 例健康个体 24 h 尿 VMA 均小于 12.0 mg, 均符合实验室要求, 满足临床应用。

VMA 传统检测均采用 24 h 尿, 但是患者依从性差, 受防腐剂干扰误差大, 尤其是儿童易受粪便污染等原因, 随机尿 VMA/Ucr 比值逐渐代替 24 h 尿 VMA, 成为神经母细胞瘤及嗜铬细胞瘤的诊断指标^[6-9]。本研究中 240 例健康人群 VMA 在性别、年龄间差异无统计学意义 (P > 0.05), 随机尿 VMA 参考区间为 1.67~9.98 mg/L。而 VMA/Ucr 在性别、年

龄间均有差异 (P < 0.05), 按照 Sinton 建议, 两组均值间的差值至少等于全部样本 95% 参考区间的 25% 大小时, 才进行独立分组。最终本研究建立适合本地区成年人随机尿 VMA/Ucr 比值参考区间为 (0.333~1.259) × 10⁻³ mg/μmol (1.67~6.29 μmol/mmol), 与杜同信等^[14]报道接近, 即 > 10 岁人群随机尿 VMA/Ucr 正常范围为 < 5.76 μmol/mmol。

4 结论

VMA 为儿茶酚胺类激素的主要代谢产物, 可反映体内肾上腺髓质激素的浓度水平, 收集肾上腺疾病及高血压相关疾病患者, 比较其 24 h 尿 VMA 与随机尿 VMA/Ucr 相关性 (r = 0.579, P < 0.01), 二者呈正相关性, 其临床实用性及诊断准确性还有待大样本进一步证实。本研究评估均相酶法检测 VMA 方法学性能, 满足临床应用, 成功建立适合本地区成年人随机尿 VMA/Ucr 生物参考区间, 后期会进一步关注 24 h 尿 VMA 与随机尿 VMA/Ucr 的诊断效能及儿童随机尿生物参考区间建立。

参考文献

- [1] 李继霞, 罗南萍, 公衍文, 等. 改良微柱法检测 17-OH, 17-KS 和 VMA 及其临床应用[J]. 现代检验医学, 2014, 29(1): 101-107.
- [2] 李伟, 吴惠毅. 尿液香草扁桃酸和高香草酸检测的方法学及临床意义[J]. 临床检验杂志, 2009, 27(3): 238-240.
- [3] 姜开友, 吴辉, 秦文华, 等. 尿液中四种生物胺代谢物同时测定的高效液相色谱法[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2014, 32(2): 140-142.
- [4] 李惠玲, 王国才, 朱钧. 尿中高香草酸和香草扁桃酸测定的高效液相色谱-串联质谱法[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2016, 34(6): 461-465.
- [5] 杨洋, 孙雪梅, 李传龙. 毛细血管电泳电化学发光检测香草扁桃酸和高香草酸[J]. 河北大学学报(自然科学版), 2016, 36(3): 257-263.

- [8] 许文荣,王建中,主编. 临床血液学检验[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2012:212-235.
- [9] 中华医学会血液学分会. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2011 年版)[J]. 中华血液学杂志,2011,32(11):804-807.
- [10] 中华医学会血液学分会,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗专家共识[J]. 中华血液学杂志,2012,33(9):789-792.
- [11] 中华医学会血液学分会,中国医师协会血液科医师分会. 中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2014 年版)[J]. 中华血液学杂志,2014,35(5):475-477.
- [12] YAN G D,ZHANG W Z,LI Z C. The Latest Advance in the Clinical Application of D-dimer Detection [J]. Med Recapitul,2014,20(4):627-630.
- [13] SU Y P,ZHAO Y,GU W Y, et al. Prognostic significance of plasma D-dimer in acute leukemias [J]. J Clin Exp Med,2010,9(23):1773.
- [14] HU W,WANG X,YANG R. Evaluation of D-dimer and lactate dehydrogenase plasma levels in patients with relapsed acute leukemia [J]. Oncol Lett,2016,12(1):591-596.
- [15] GENG Y,CUI J,YANG S, et al. The Prognostic Value of D-dimer in De Novo, Acute Myeloid Leukemia: A Retrospective Analysis [J]. Am J Med Sci,2016,352(2):129-133.
- [16] GAO Y X,REN J,LIN J X, et al. The Relationship between the Change of Platelet Count and Coagulation in Surgical Bleeding and A-cute Myeloid Leukemia Patients [J]. Chin J Microcircul,2016,26(2):18-20.
- [17] LOU Y,SUO S,TONG H, et al. Hypofibrinogenemia as a clue in the presumptive diagnosis of acute promyelocytic leukemia [J]. Leuk Res,2016,50:11-16.
- [18] LI Y,LI D W,YU Y L, et al. Relationship between fibrinogen and tumor and the mechanism [J]. J Int Oncol,2016,43(4):282-284.
- [19] YIN J,RUAN C G. The function and clinical value of Von Willebrand factor propeptide [J]. Chin J Hematol,2015,36(10):883-887.
- [20] YANG J,DENG D H,CHENG P, et al. Expression and Clinical Effect of Thrombin Antithrombin Complex, von Willebrand Factor and D-dimer in Acute Leukemia Patients [J]. Chin J Thromb Hemost,2011,17(2):61-65.
- [21] ZHANG W J,HAN Y,MA Z N, et al. Changes of ADAMTS13 Activity and vWF Antigen Level in Patients with Acute Myelogenous Leukemia and Their Significance [J]. J Exp Hematol,2014,22(6):1503-1507.
- [22] CZOGALA M,BALWIERZ W,SZTEFKO K, et al. Antithrombin III as the Indicator of L-Asparaginase Activity in Children Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia. [J]. J Pediatr Hematol Oncol,2017,39(2):114-120.
- [23] WANG X J,ZHU W M,TIAN P J. Detection and clinical significance of plasma homocysteine, antithrombin III and von will-ebrand factor in acute leukemia [J]. J Modern Oncol,2014,22(5):1178-1181.
- [24] FAN F,SUN X,ZHANG J J, et al. Study the changes of plasma D-D, FDP and FIB levels in children with acute leukemia and its clinical significance [J]. Int J Lab Med,2016,37(21):3059-3060.
- [25] ZHENG B Y,HOU J X,LI H B, et al. Factors Closely Associated with the Prognosis of APL [J]. Progr Modern Biomed,2015,15(12):2397-2400
- [26] HORACEK J M,KUPSA T,VASATOVA M, et al. Evaluation Of Serum Cytokine and Adhesion Molecule Profile In Newly Diagnosed Acute Leukemias Using Biochip Array Technology [J]. Blood,2013,122(21):4975.

(收稿日期:2018-01-16 修回日期:2018-04-15)

(上接第 2125 页)

- [6] 初平,鲁洁,金雅洁,等. 随机尿香草扁桃酸与肌酐比值检测神经母细胞瘤诊断价值的 Meta 分析 [J]. 中国实用儿科杂志,2015,5:362-367.
- [7] HSU W,CHEN C, TSAI F, et al. Simultaneous detection of diagnostic biomarkers of alkaptonuria, ornithine carbamoyltransferase deficiency, and neuroblastoma disease by high-performanxe liquid chromatography/tandem mass spectrometry [J]. Clin Chem Acta,2013(420):140-145.
- [8] CHI M T,BAGLIN J,THU T T, et al. Development of a new biochemical test to diagnose and monitor neuroblastoma in vietnam: homovanillic and vanillylmandelic acid by gas chromatography-mass spectrometry [J]. Clin Biochem,2014,47(3):206-215.
- [9] 李文华,罗金凤. 随机尿和 24 小时尿测定香草扁桃酸对临床诊断的比较 [J]. 江西检验医学,2007,25(2):174.
- [10] 中华人民共和国卫生部. 临床生物化学检验常规项目分析质量指标 [S]. 中华人民共和国卫生行业标准: WS/T 403-2012.
- [11] 甘志彪,陈佐伟,杨东,等. 尿中香草杏仁酸测定的应用探讨 [J]. 中国实验诊断学,2013,17(7):1264-1266.
- [12] 齐谢敏,虞留明,李冬,等. 均相酶免疫分析技术在治疗药物检测中的应用 [J]. 药学与临床研究,2015,23(1):47-50.
- [13] 梁运来,廖经忠,王堃,等. 均相酶免疫法与胶乳增强免疫比浊法检测甘胆酸的方法学比较 [J]. 检验医学,2017,32(8):718-721.
- [14] 杜同信,方群,王自正,等. 神经母细胞瘤患者尿液儿茶酚胺代谢物及血清癌胚抗原、神经烯醇化酶水平变化分析 [J]. 标记免疫分析与临床,2012,19(4):226-228.

(收稿日期:2018-01-15 修回日期:2018-04-15)