

• 短篇论著 •

血清 GFAP 水平与 NBNA 评分在新生儿 HIE 中的临床价值

尹绪凤¹, 陈少军¹, 李文斌^{2△}

1. 湖北医药学院附属国药东风总医院儿科, 湖北十堰 442000; 2. 华中科技大学同济医学院

附属同济医院儿科, 湖北武汉 430030

摘要:目的 探讨血清胶原纤维酸性蛋白(GFAP)水平及新生儿行为神经测定(NBNA)评分的相关性, 为新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)早期诊断、临床分度、防治及预后判断提供思路与依据。方法 以 2015 年 1 月至 2019 年 12 月湖北医药学院附属国药东风总医院收治的 90 例诊断为 HIE 的新生儿作为 HIE 组, 并依据病情严重程度将患儿分为轻度组(40 例)、中度组(28 例)、重度组(22 例)3 个亚组, 另以同期产科 70 例健康新生儿作为对照组。采用酶联免疫吸附试验测定 HIE 组和对照组日龄 1、3、7 d 时的血清 GFAP 水平, 并于日龄 3、7 d 时评估两组的 NBNA 评分, 比较 HIE 各亚组与对照组血清 GFAP 水平与 NBNA 评分, 并进行相关性分析。结果 (1)日龄 1、3 d 时, HIE 各亚组患儿血清 GFAP 水平均高于对照组($P < 0.01$); 日龄 7 d 时, 中、重度组血清 GFAP 水平均高于对照组($P < 0.01$)。同一时间点 HIE 各亚组间血清 GFAP 水平两两比较, 日龄 1 d 时重度组高于轻、中度组($P < 0.0167$), 日龄 3、7 d 时中、重度组高于轻度组且重度组高于中度组($P < 0.0167$)。HIE 各亚组不同时间点血清 GFAP 水平比较, 轻度组日龄 3 d 时较日龄 1 d 时明显上升, 日龄 7 d 时较日龄 1、3 d 时均有所下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 中、重度组日龄 3、7 d 时较日龄 1 d 时明显上升, 日龄 7 d 时较日龄 3 d 时有所下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。 (2)日龄 3 d 时 HIE 各亚组 NBNA 评分均低于对照组($P < 0.01$); 日龄 7 d 时中、重度组 NBNA 评分依然低于对照组($P < 0.01$)。 (3)Pearson 相关分析结果显示, 日龄 3、7 d 时, HIE 组血清 GFAP 水平与 NBNA 评分均呈负相关($r = -0.671$ 、 -0.825 , $P < 0.01$)。结论 HIE 患儿血清 GFAP 水平与 NBNA 评分呈明显负相关, 监测血清 GFAP 水平与 NBNA 评分有利于准确判断 HIE 患儿病情严重程度及其预后, 并为其疗效判断提供依据。

关键词:新生儿; 缺氧缺血性脑病; 胶原纤维酸性蛋白; 新生儿行为神经测定

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.15.024

中图分类号:R722.1

文章编号:1673-4130(2022)15-1904-05

文献标志码:A

新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)是指在围生期因各种因素导致窒息, 进而引起胎儿或新生儿缺氧缺血性脑损伤^[1]。多数学者认为新生儿 HIE 发病机制复杂, 通常是多种机制相互作用导致的病理结果, 主要包含因脑血流量降低、脑组织供氧不足继而引发氧化应激反应、大脑兴奋性氨基酸释放、炎症相关因子释放、血脑屏障破坏等^[2-3]。相关数据显示, 我国 HIE 的发病率为 3%~6%, 15%~20% 的 HIE 患儿在新生儿期发生死亡, 25%~30% 的 HIE 患儿则出现严重、永久、不可逆性的神经功能障碍^[4]。

HIE 患儿的临床症状是其主要诊断依据, 对其进行临床评估通常采用的是北京协和医院鲍秀兰教授提出的 20 项新生儿行为神经测定(NBNA)评分。该评分法结合了美国 Brazelton 新生儿行为测定和法国 Ameal-Tison 神经运动测定方法的优点, 具有可操作性强、可信度高、灵敏度及特异度高的优点^[5-6]。

目前 HIE 辅助检查主要包括颅脑彩超、头颅 CT、核磁共振、脑电图等, 但是越来越多临床研究发现, 神经损伤标志物水平可预测神经系统是否存在病

理损伤^[7-9], 现已成为医学研究热点。神经损伤标志物大多是与神经组织密切相关的生物蛋白, 当神经系统受到一定程度损伤时, 此类生物蛋白将会发生特异性改变, 常见神经损伤标志物有 S100 钙结合蛋白 B(S100B)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、泛素羧基末端水解酶 L1(UCHL-1)和髓鞘碱性蛋白(MBP)、胶原纤维酸性蛋白(GFAP)等。GFAP 是星形胶质细胞特异性细胞骨架蛋白, 正常情况下, GFAP 在细胞内或细胞外自发降解, 通过脑脊液循环于脑室系统与脊髓中, 血中 GFAP 水平较稳定; 当脑部发生损伤后, 星形胶质细胞大量增生导致 GFAP 表达增加, GFAP 通过血脑屏障进入血液中, 使得血中 GFAP 水平上调^[10]。故本研究对不同病情严重程度、不同日龄足月 HIE 患儿的血清 GFAP 水平、NBNA 评分情况及二者之间的相关性进行分析, 以期对 HIE 患儿的早期诊断、病情严重程度、预后判断以及指导临床治疗提供一定理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1 月至 2019 年 12 月湖北医药学院附属国药东风总医院收治的 90 例诊断为

△ 通信作者, E-mail: lwb717299@163.com。

HIE 的新生儿作为 HIE 组,依据病情严重程度将患儿分为轻度组(40 例)、中度组(28 例)、重度组(22 例),并随机选取同时期产科 70 例健康足月新生儿作为本临床试验对照组。本研究经湖北医药学院附属国药东风总医院伦理委员会批准,各研究对象家属均已签署临床试验知情同意书。

1.2 纳入标准 HIE 组纳入标准:(1)所有患儿均为足月儿(胎龄 37~42 周);(2)出生体质量 2.5~4.0 kg;(3)患儿均符合 2005 年中华医学会儿科学分会新生儿组制订的 HIE 临床诊断及分度标准^[11]。对照组纳入标准:(1)胎龄 37~42 周;(2)出生体质量 2.5~4.0 kg;(3)有正常的 Apgar 评分;(4)孕母在妊娠期身体健康;(5)新生儿无先天畸形、窒息史及神经系统病症等表现。

1.3 方法

1.3.1 标本采集及 GFAP 检测 所有纳入本研究的新生儿在日龄 1、3、7 d 时分别采集外周静脉血 2~3 mL。将采集的血液标本静置 5~10 min 后离心,设置离心机转速为 3 000 r/min,离心时间为 10 min,离心后取上清液,置于一 80 ℃ 冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 GFAP 水平,人 GFAP ELISA 试剂盒(ab223867)由上海艾博抗公司提供。用已知浓度的 GFAP 抗体包被微孔酶标板,制成相对抗体,向包被单抗的微孔酶标板中依次加入待检测血清标本、标准品,待检测标本中的人 GFAP 与生物素和亲和素相结合,形成抗体-抗原-酶标抗体复合物,经彻底洗涤后加显色底物四甲基联苯胺(TMB)显色。TMB 在辣根过氧化物酶的催化下转化成蓝色,在终止液的作用下最终转化为黄色。颜色的深浅

与待测标本中 GFAP 水平呈正相关。用酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度值,通过标准曲线计算样本中 GFAP 水平。

1.3.2 NBNA 评分 分别在新生儿日龄 3、7 d 时进行 NBNA 评分。NBNA 评分内容包括新生儿行为能力、主动肌张力、被动肌张力、原始反射、一般评估 5 个部分共 20 项,以上每项评分有 3 个分度(0、1、2 分),总分 0~40 分,评分>35 分为合格,评分≤35 分则记为不合格,提示有脑损伤。

1.3.3 资料收集 收集所有受试新生儿胎龄、出生体质量、性别、分娩方式等一般资料。

1.4 统计学处理 使用 IBM SPSS22.0 统计学软件进行数据处理。本研究中的计量资料经正态性检验,均呈正态分布,故采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析。两两间多重比较,采用 Bonferroni 检验方法,HIE 各亚组与对照组之间两两比较的校正检验水准 $\alpha=0.01$,当 $P<0.01$ 时,差异有统计学意义;HIE 各亚组间两两比较的校正检验水准 $\alpha=0.0167$,当 $P<0.0167$ 时,差异有统计学意义。计数资料采用频数、率表示,比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析血清 GFAP 水平与 NBNA 评分的相关性。除 HIE 各亚组与对照组之间两两比较和 HIE 各亚组间两两比较外,其余比较的检验水准均为 $\alpha=0.05$,当 $P<0.05$ 时,差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组一般资料比较 HIE 各亚组和对照组间胎龄、出生体质量、性别比例、分娩方式比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 各组一般资料比较

组别	n	胎龄($\bar{x} \pm s$, 周)	出生体质量($\bar{x} \pm s$, kg)	性别[n(%)]		分娩方式[n(%)]	
				男	女	顺产	剖宫产
HIE 组	90						
轻度组	40	39.52±1.45	2.87±0.57	25(62.50)	15(37.50)	22(55.00)	18(45.00)
中度组	28	39.50±1.56	3.02±0.46	13(46.42)	15(53.58)	19(67.86)	9(32.14)
重度组	22	39.05±1.75	3.11±0.65	9(40.90)	13(59.09)	11(50.00)	11(50.00)
对照组	70	39.40±1.39	3.01±0.63	29(41.43)	41(58.57)	31(44.29)	39(55.71)
F/ χ^2		0.976	0.721	0.237		2.218	
P		1.23	0.981	0.250		0.728	

2.2 各组血清 GFAP 水平比较 同一时间点各组间血清 GFAP 水平差异均有统计学意义($P<0.05$),其中:日龄 1、3 d 时 HIE 各亚组均明显高于对照组,日龄 7 d 时中、重度组高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$);同一时间点 HIE 各亚组间两两比较,日龄 1 d 时重度组高于轻、中度组,日龄 3 d、7 d 时

中、重度组高于轻度组且重度组高于中度组,差异均有统计学意义($P<0.0167$)。HIE 各亚组不同时间点血清 GFAP 水平比较:轻度组日龄 3 d 时较日龄 1 d 时明显上升,日龄 7 d 时较日龄 1、3 d 时均有所下降,差异具有统计学意义($P<0.05$);中、重度组日龄 3、7 d 时较日龄 1 d 时明显上升,日龄 7 d 时较日龄 3

d 时有所下降, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2、图 1。

2.3 各组 NBNA 评分比较 日龄 3 d 时 HIE 各亚组 NBNA 评分均明显低于对照组, 日龄 7 d 时中、重度组明显低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 而轻度组与对照组差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 同一时间点 HIE 各亚组两两比较, 日龄 3、7 d 时轻、中、重度组 NBNA 评分依次呈递减趋势, 差异均有统计学意义 ($P < 0.0167$); 日龄 7 d 时, HIE 各亚组 NBNA 评分均较日龄 3 d 时升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 各组间及不同时间点血清 GFAP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	日龄 1 d	日龄 3 d	日龄 7 d
HIE 组	90			
轻度组	40	5.36 ± 0.82 ^a	9.64 ± 0.82 ^{ad}	2.01 ± 0.66 ^{de}
中度组	28	5.38 ± 0.95 ^a	10.98 ± 1.20 ^{abd}	9.55 ± 0.93 ^{abde}
重度组	22	6.76 ± 0.85 ^{abc}	12.53 ± 1.50 ^{abcd}	11.48 ± 1.13 ^{abcde}
对照组	70	2.06 ± 0.58	1.90 ± 0.63	1.96 ± 0.55
F		69.222	46.988	23.110
P		<0.001	0.006	0.002

注: 与相同时间点对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与相同时间点轻度组比较, ^b $P < 0.0167$; 与相同时间点中度组比较, ^c $P < 0.0167$ 。与同组日龄 1 d 时比较, ^d $P < 0.05$; 与同组日龄 3 d 时比较, ^e $P < 0.05$ 。

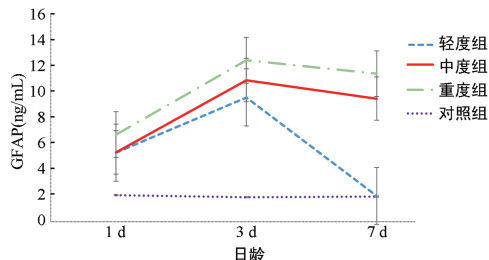


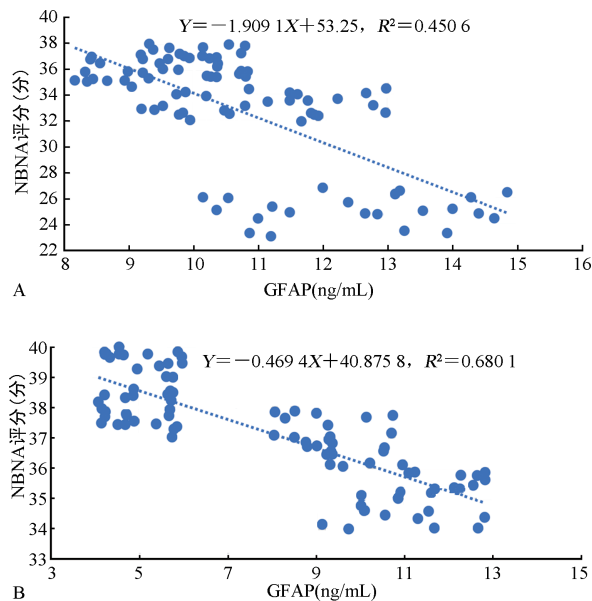
图 1 各组新生儿血清 GFAP 水平变化趋势图

表 3 各组日龄 3、7 d 时 NBNA 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	日龄 3 d	日龄 7 d
HIE 组	90		
轻度组	40	36.40 ± 0.89 ^a	38.55 ± 0.92 ^d
中度组	28	33.34 ± 0.79 ^{ab}	36.74 ± 0.79 ^{abd}
重度组	22	25.15 ± 1.11 ^{abc}	34.99 ± 0.67 ^{abcd}
对照组	70	38.43 ± 1.36	38.37 ± 1.45
F		26.873	32.098
P		0.004	0.007

注: 与相同时间点对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与相同时间点轻度组比较, ^b $P < 0.0167$; 与相同时间点中度组比较, ^c $P < 0.0167$ 。与同组日龄 3 d 时比较, ^d $P < 0.05$ 。

2.4 日龄 3、7 d 时的 HIE 组血清 GFAP 水平与 NBNA 评分的相关性分析 Pearson 相关分析显示, 日龄 3、7 d 时, HIE 组血清 GFAP 水平与 NBNA 评分均呈负相关 ($r = -0.671$ 、 -0.825 , $P < 0.01$)。见图 2。



注: A、B 分别为日龄 3、7 d 时 HIE 组血清 GFAP 水平与 NBNA 评分间关系散点图。

图 2 HIE 组血清 GFAP 水平与 NBNA 评分间关系散点图

3 讨论

HIE 与感染性脑损伤、胆红素脑病并称为新生儿三大脑损伤疾病^[12]。HIE 发病机制复杂, 是多种机制与途径共同导致的急性或慢性脑损伤。HIE 可发生在围生期任何阶段, 分娩前、分娩时、分娩后的多种因素均可导致缺氧缺血性脑损伤^[13-14]。而 HIE 新生儿的干预时机十分重要, 临床医生需要早期发现其行为神经异常表现。因此, 新生儿行为神经检查是近 20 年来国际儿科领域重要进展及研究重点之一。通过对新生儿行为神经进行合理评估, 可以全面、完善、精细地评估新生儿的精神状态、行为能力和各种神经反射。目前我国通常采用北京协和医院鲍秀兰教授制订的 NBNA 评分法。相对于其他行为神经评估法而言, NBNA 评分简单, 培训时间短, 检查时间仅需 10 min, 具有可操作性强, 可反复测定, 无痛苦, 以及无伤害等特点, 其结果可靠, 灵敏度及特异度高。另一方面, NBNA 评分是基于中国新生儿制订, 能更加全面地评价新生儿的行为能力, 也是我国临床上目前使用最为广泛的一种新生儿行为神经评定方法。

随着分子生物学快速发展, 分子生物学病理诊断对早期发现病变有重要意义。疾病早期, 血清标志物的出现往往早于组织学病变^[15], 因此, 在疾病早期加强对血清标志物检测, 有利于更早发现异常, 进而弥补目前传统辅助检查的缺陷与不足。基于此, 神经损伤标志物在临床上对 HIE 患儿早期诊断具有指导意义。现今为止, 已有超过 120 种血清神经损伤标志物蛋白被具体描述^[16], 临床研究较多的神经损伤标志物主要包括 GFAP、NSE、S100B、UCHL-1、MBP 等。其中, GFAP 是星形胶质细胞中的一种细胞骨架蛋白, 在神经再生和维持星形胶质细胞形态功能正常具

有重要作用^[17]。星形胶质细胞神经元与毛细血管壁共同组成了中枢神经系统的血脑屏障,因此,脑脊液或血清中 GFAP 水平在一定程度上可反映血脑屏障功能^[18]。当中枢神经系统受损后,星形胶质细胞活化增生,主要表现为 GFAP 快速合成,并且在血清中或脑脊液中水平增加。因此,有学者认为,星形胶质细胞激活增多可以间接反映出神经损伤的严重程度,故血清或脑脊液 GFAP 水平可作为评估脑部受损与否及受损程度的新型指标^[19]。

本研究通过对不同日龄各亚组 HIE 患儿血清 GFAP 水平进行检测,发现不论其病情轻重,在日龄 1 d 时,血清 GFAP 水平较对照组均有所上升($P < 0.01$),提示 HIE 患儿发病早期,血清 GFAP 水平即发生异常。对不同病情严重程度 HIE 患儿血清标本进行检测分析发现,血清 GFAP 水平在日龄 3、7 d 时随病情严重程度加重而升高,即轻度组低于中度组,中度组低于重度组,与既往的研究结果相一致^[9]。另外在不同时间点对 HIE 各亚组血清 GFAP 水平进行比较,日龄 3 d 时血清 GFAP 水平最高,考虑其原因可能为此阶段大脑处于损伤极期,脑组织及神经元发生坏死、脑水肿、脑出血、脑梗死等病理改变,致使血脑屏障通透性增加,星形胶质细胞内钙超载,细胞功能稳态受破坏,细胞内环境发生改变,星形胶质细胞的坏死及活化增生刺激 GFAP 大量合成释放,导致血清 GFAP 水平升高。有临床试验表明,HIE 患儿在出生后 3~4 d 血清 GFAP 水平的变化可预测其脑损伤程度及远期的运动发育状况^[10]。

本研究对纳入的研究对象进行 NBNA 评分,结果显示 HIE 组不论病情轻重,在日龄 3 d 时 NBNA 评分均低于对照组($P < 0.01$),且 HIE 各亚组间比较,日龄 3、7 d 时轻度组、中度组和重度组 NBNA 评分依次呈递减趋势($P < 0.0167$);当日龄 7 d 时,轻度组 HIE 患儿 NBNA 评分有所恢复,与对照组新生儿差异无统计学意义($P > 0.05$),而中度组与重度组依然低于对照组($P < 0.0167$)。本研究中 HIE 各亚组的 NBNA 评分在日龄 3 d 时 NBNA 评分低,提示对日龄 3 d 以内的 HIE 患儿应仔细观察其行为神经状态,并予以适当的良性刺激,改善患儿预后。

本研究分析了日龄 3、7 d 时 HIE 患儿 GFAP 水平与 NBNA 评分的相关性,结果提示血清 GFAP 水平越高,患儿 NBNA 评分越低,二者呈明显负相关($r = -0.671$ 、 -0.825 , $P < 0.01$)。研究表明,HIE 患儿中枢神经系统损伤的主要原因之一为大脑缺血区域细胞死亡范围扩大导致的再灌注损伤,而再灌注损伤发生时间为 30 min 到 72 h 不等^[20]。因此,在日龄 3 d 时,HIE 患儿在此时的脑损伤程度可能最为严重,大脑处在极度缺氧缺血状态,成熟的星形胶质细胞大量合成、分泌 GFAP,故此时血清 GFAP 水平最高,且此时神经行为功能低下,致使 NBNA 评分最

低。在经过积极治疗后,HIE 患儿的缺氧缺血状态得到改善,神经元细胞再次得到营养供给,神经系统功能得以恢复,此时的血清 GFAP 水平有所下降,而 NBNA 评分也相应上升。

综上所述,HIE 患儿的血清 GFAP 水平与 NBNA 评分呈负相关,提示两个指标可共同作为 HIE 患儿早期诊断指标并反映其病情严重程度,可以指导治疗,对降低 HIE 患儿的病死率有重要意义,从而辅助改善 HIE 患儿的预后。但本研究只观察了日龄 7 d 内的 HIE 患儿血清 GFAP 水平及 NBNA 评分情况,时间较短,对预测 HIE 患儿预后价值有限,需进一步随访研究。

参考文献

- [1] 王卫平,孙锐,常立文,等.儿科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:100-104.
- [2] SÁNCHEZ-ILLANA Á,PIÑEIRO-RAMOS J D,KULIGOWSKI J. Small molecule biomarkers for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy[J]. Semin Fetal Neonatal Med,2020,25(2):101084.
- [3] KARIYA V,JAIN M,JATEGAONKAR S. Study of hepatic enzymes in term neonates with perinatal asphyxia[J]. J Clin Neonatol,2020,9(2):125-131.
- [4] MARTIN R J,FANAROFF A A,WALSH M C. Neonatal-perinatal medicine: disease of the fetus and infant[J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2018,31(15):2079-2085.
- [5] SALAS J,REDDY N,CARSON K A,et al. Ultrasound predicts white matter integrity after hypothermia therapy in neonatal hypoxic-ischemic injury[J]. J Neuroimaging,2019,29(6):743-749.
- [6] 吴丕六,汤磊.关于新生儿缺氧缺血性脑病亚低温治疗最佳时机的新研究[J/CD].临床医药文献电子杂志,2020,7(2):15.
- [7] 邓国平,高倩男,罗开源.新生儿缺氧缺血性脑病诊治进展[J].赣南医学院学报,2018,38(12):1279-1284.
- [8] EFSTATHIOU N,THEODORIDIS G,SARAFIDIS K. Understanding neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy with metabolomics[J]. Hippokratia,2017,21(3):115-123.
- [9] LV H,WANG Q,WU S,et al. Neonatal hypoxic ischemic encephalopathy-related biomarkers in serum and cerebrospinal fluid[J]. Clin Chim Acta,2015,450:282-297.
- [10] DIAZ-ARRASTIA R,WANG K K,PAPA L,et al. Acute biomarkers of traumatic brain injury: relationship between plasma levels of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and glial fibrillary acidic protein[J]. J Neurotrauma,2014,31(1):19-25.
- [11] 中华医学会儿科学分会新生儿学组.新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准[J].中华儿科杂志,2005(8):584.
- [12] GLASS H C. Hypoxic-ischemic encephalopathy and other neonatal encephalopathies [J]. Continuum (Minneapolis),2018,24(1):57-71.

(下转第 1916 页)

的一致性欠佳,将会导致同一标本在实验室内不同仪器间测定结果出现较大偏差,给临床结果解释、疾病诊断和动态监测带来困难^[18]。所以本管理系统的建立有利于监测系统间的精密度,从而提高检验结果的准确性^[19]。

国内相关资料显示,数字化比对系统不仅可应用到医学实验室领域,还可以应用在各种制造业中,如轻纺工业中各种食品、饮料、木材加工,机械、电子制造业中各种仪器及交通工具等不同领域^[20-21]。本管理系统是基于 SQL Server+IIS+Client 的设计,该比对系统的设计与实现涉及多方面的理论、方法和技术,还有许多新的问题有待解决,需要在实际应用中不断完善本系统功能。

综上所述,实验室运用本管理系统进行实验室间及实验室内部比对分析,其作为检验过程质量保障的重要补充,能有效识别系统误差、反映仪器设备实时状态,减少工作人员劳动强度,从而在降低临床诊疗风险方面发挥重要作用。

参考文献

- [1] 于森琛,许朝晖,马晓露,等. ISO15189 医学实验室认可指导下的医学检验专业实习生能力培养[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(24):3512.
- [2] 周杰英,曹友德. ISO15189 在医学实验室管理中的运用[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(2):247-249.
- [3] 陈水平,郭波玲,李海山,等. 实验室申请 CNAS 认可的基本要求及流程[J]. 大众标准化,2021,40(16):264-265.
- [4] 金帮琳. 现场评审实验室“检验检测过程控制”要求的应用[J]. 中国标准化,2019,62(5):121-124.
- [5] 中国合格评定国家认可委员会. 医学实验室质量和能力认可准则:CNAS-CL02-2012[S]. 北京:中国计量出版社,2013.
- [6] 中国合格评定国家认可委员会. 医学实验室认可领域分类:CNAS-AL09[S/OL]. (2020-08-31)[2021-12-18]. <https://www.cnas.org.cn/sysrk/sysrkgf/rkxxwj/12/880609.shtml>.
- [7] 张波宁. 检定、校准实验室确保结果有效性的探讨[J]. 中国检验检测,2021,29(6):90-91.
- [8] 姜秀琴,李佩林. 质量控制实验室的应用分析[J]. 中国标准化,2019,62(20):151-152.
- [9] 车运通. 浅谈质量控制图在实验室质量管理中的应用[J]. 中国检验检测,2018,26(1):52-54.
- [10] 费静娴,汪峰,莫艳萍,等. 应用室间质评进行实验室设备比对的可行性探讨[J]. 中国输血杂志,2019,32(9):880-883.
- [11] 刘秀群,徐玲萍. 质量控制人员比对试验实例应用分析[J]. 食品安全质量检测学报,2019,10(17):5974-5977.
- [12] 陈微,王会如,杨忠,等. 血细胞参考测量实验室质量控制人员比对实验分析[J]. 医疗装备,2021,34(5):41-42.
- [13] 张晓琴,高艳,王莹,等. ISO15189 认可准则在免疫组化质量管理中的应用[J]. 临床医药实践,2021,30(9):677-680.
- [14] 李章勇,代国知,林应标,等. ISO15189 在多医疗区实验室管理的应用[J]. 中国现代医生,2020,58(19):1-5.
- [15] 郑渠. 按照 15189:2012 及 CNAS-CL02:2012 标准实验室如何建立质量管理体系[J]. 养生大世界,2021,20(3):65.
- [16] 蒋玲丽,朱俊,杨雪,等. 上海地区医疗机构实验室质量管理现状分析[J]. 检验医学,2021,36(3):332-336.
- [17] 齐永志,马聪,赵强元,等. 生化免疫自动化系统的工作流程优化[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(13):1622-1624,1628.
- [18] 高冉,夏良裕,禹松林,等. 患者数据每日均值监控氯离子检测系统误差的应用评价[J]. 临床检验杂志,2020,38(10):787-789.
- [19] 陈平,陈婷婷. 基于 ISO15189 质量体系的临床实验室风险控制系统的建立[J]. 检验医学,2021,36(8):869-874.
- [20] 任淑荣. 汽车驱动系统样机试制业务数字化管理的开发与应用[J]. 柴油机设计与制造,2021,27(1):16-20.
- [21] 齐跃国. 比对试验在常规建材检验中的应用[J]. 科技创新与应用,2018,8(30):167-168.

(收稿日期:2021-11-12 修回日期:2022-04-21)

(上接第 1907 页)

- [13] 张渊韬,姜泓,李兴珍,等. 新生儿缺氧缺血性脑损伤保护性策略研究进展[J]. 新乡医学院学报,2016,33(11):1002-1006.
- [14] LOI M, TRAZZI S, FUCHS C, et al. Increased DNA damage and apoptosis in CDKL5-deficient Neurons[J]. Mol Neurobiol,2020,57(5):2244-2262.
- [15] 瞿色华,董淮富. 新生儿缺氧缺血性脑病生物标志物的研究现状[J]. 蚌埠医学院学报,2014,39(5):691-694.
- [16] HAYES B C, DOHERTY E, GREHAN A, et al. Are serum markers of liver and muscle injury useful in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. J Neonatal Perinatal Med,2012,5(4):305-310.
- [17] YAN C, HUO H, YANG C, et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 regulates autophagy by inhibiting autophagosome formation through its deubiquitinating enzyme activity[J]. Biochem Biophys Res Commun,2018,497(2):726-733.
- [18] DI GIOACCHINO M, BIANCONI A, BURGHAMMER M, et al. Myelin basic protein dynamics from out-of-equilibrium functional state to degraded state in myelin[J]. Biochim Biophys Acta Biomembr,2020,1862(6):186256.
- [19] WIDDER K, HARAUZ G, HINDERBERGER D. Myelin basic protein (MBP) charge variants show different sphingomyelin-mediated interactions with myelin-like lipid monolayers[J]. Biochim Biophys Acta Biomembr,2020,1862(2):183077.
- [20] 王鑫,姜泓. 新生儿缺氧缺血性脑病的病因和发病机制研究进展[J]. 新乡医学院学报,2019,36(2):194-197.

(收稿日期:2021-08-31 修回日期:2022-06-22)