

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.03.022

## 外周血干细胞采集过程中改良补钙通道的应用

仝雪娟<sup>1</sup>,樊凤艳<sup>2</sup>,刘丽聪<sup>1</sup>,周菁<sup>1△</sup>

1. 北京陆道培血液病医院输血科,北京 101300;2. 空军特色医学中心临床检验科,北京 100080

**摘要:**目的 探讨在外周血干细胞(PBSC)采集过程中使用改良补钙通道进行钙剂补充在临床应用的可行性。方法 选取 2021 年 4—12 月在北京陆道培血液病医院进行 PBSC 采集的供者 220 例作为研究对象,其中男 166 例,女 54 例,随机分为对照组(109 例)和试验组(111 例)。对照组在采集开始后建立第三条静脉通道进行钙剂补充,试验组在回血端接入补钙通道。对比两组供者低钙血症发生情况、采集后血钙水平及 PBSC 采集质量。结果 对照组供者低钙血症发生率(16.51%)与试验组(17.12%)比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );女性供者低钙血症发生率为 29.63%(16/54),明显高于男性供者的 12.65%(21/166),差异有统计学意义( $\chi^2=8.396, P=0.004$ )。结论 PBSC 采集过程中使用改良方式进行补钙可以达到有效补钙的目的,有助于保证 PBSC 采集质量,减轻供者痛苦。

**关键词:**干细胞采集; 补钙; 静脉; 低钙血症; 高钙血症

中图法分类号:R473

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)03-0379-04

## Application of modified calcium channels in peripheral blood stem cell collection

TONG Xuejuan<sup>1</sup>, FAN Fengyan<sup>2</sup>, LIU Licong<sup>1</sup>, ZHOU Jing<sup>1△</sup>

1. Department of Blood Transfusion, Beijing Ludaopei Hematology Hospital, Beijing 101300, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Air Force Specialty Medical Center, Beijing 100080, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical application of calcium supplementation with modified calcium channel in peripheral blood stem cell (PBSC) collection. **Methods** A total of 220 donors who underwent PBSC collection from April to December 2021 in Beijing Lu Daopei Hematology Hospital were selected and randomly divided into control group (109 donors) and the experimental group (111 donors), including 166 cases of male donors and 54 cases of female donors. A third venous channel was established for calcium supplementation at the beginning of the collection in the control group, and a calcium supplementation channel was accessed at the blood return end in the experimental group. The incidence of hypocalcemia, post-collection blood calcium levels and quality of PBSC collection in two groups were compared. **Results** The incidences of hypocalcemia in the control group (16.51%) and the experimental group (17.12%) had no statistically significant difference ( $P>0.05$ ). The incidence of hypocalcemia in female donors was 29.63% (16/54), which was significantly higher than 12.65% (21/166) of the male donors, with statistically significant difference ( $\chi^2=8.396, P=0.004$ ). **Conclusion** The application of modified method of calcium supplementation in PBSC collection can achieve the purpose of effective calcium supplementation, improve collection efficiency and alleviate the pain of donors.

**Key words:** stem cell collection; calcium supplement; intravenous; hypocalcemia; hypercalcemia

外周血干细胞(PBSC)采集广泛应用于异基因造血干细胞移植中<sup>[1]</sup>。在 PBSC 采集过程中需要使用血液保存液 I (枸橼酸钠葡萄糖溶液, ACD-A) 进行体外抗凝, 约 51% 的不良反应是由枸橼酸盐引起的<sup>[2]</sup>。因枸橼酸盐会与血液中钙离子螯合形成不能离子化的枸橼酸钙, 降低血液中钙离子的浓度, 从而导致低钙血症的发生。低钙血症是 PBSC 采集过程中最常见的不良反应, 严重者甚至危及生命<sup>[3]</sup>。持续静脉滴注补钙是预防和治疗 PBSC 采集过程中低钙血症的最佳方法<sup>[4-7]</sup>, 临床上通常采用建立第三条静脉通道的方式补充钙剂。为了简化操作流程、减轻供者痛

苦, 北京陆道培血液病医院在 PBSC 采集过程中改良了静脉补充钙剂的途径, 在回血端接入补钙通道, 避免建立第三条静脉通道。本文回顾性分析了建立第三条静脉通路和在回血静脉端接入补钙通道 2 种补钙途径下 PBSC 采集供者低钙血症发生率及 PBSC 采集质量, 现将研究结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2021 年 4—12 月在北京陆道培血液病医院进行 PBSC 采集的供者 220 例作为研究对象, 其中男 166 例, 女 54 例, 随机分为对照组(109 例)和试验组(111 例)。对照组采用建立第三条静脉

通路的方式补充钙剂;试验组采用在回血静脉端接入的方式补充钙剂。对照组中女 28 人次,男 81 人次;年龄 35(28,43)岁;体质量 70(57,77) kg。试验组中女 26 人次,男 85 人次;年龄 36(31,48)岁;体质量 23~103 kg,平均 70(59,75)kg。两组一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经北京陆道培血液病医院医学伦理委员会审批通过(批号:道培伦审批[2023]第 21 号)。

## 1.2 方法

**1.2.1 仪器与试剂** 使用德国费森尤斯卡比细胞分离机、美国泰尔茂公司 COBE Spectra 型号细胞分离机、Spectra Optia 型号细胞分离机 3 种机型进行 PB-SC 采集。抗凝剂使用四川南格尔生物股份有限公司生产的血液保存液 I (规格:2.2%枸橼酸钠,每袋 500 mL,国药准字 H20053787)。钙剂使用成都贝特药业股份有限公司生产的 10%葡萄糖酸钙注射液(规格:每支 10 mL/g,国药准字 H32021757);口服钙剂使用哈药集团三精制药有限公司生产的 10%复方葡萄糖酸钙口服溶液(规格:每支 10 mL/g,国药准字 H20193040)。

**1.2.2 动员方法** 所有供者在采集前 3 d 皮下注射粒细胞集落刺激因子,注射剂量为每天 5.0~7.5  $\mu\text{g/kg}$ 。动员期间每天进行血常规检测,以监测供者外周血白细胞计数和单核细胞的水平,注射完粒细胞集落刺激因子后 2 h 进行 PBSC 采集,采集当天供者外周血白细胞计数 $>20\times10^9/\text{L}$ ,单核细胞所占比例 $>10\%$ <sup>[8-9]</sup>。

**1.2.3 采集前评估与宣教** 在采集前 1 周,对供者进行健康宣教和血管评估。发放告知书,并评估血管保留相对较粗、较直的肘部静脉。若供者血管条件不佳,需提前告知医生留置深静脉置管,以保证干细胞的顺利采集。

**1.2.4 采集方法** 根据供者当天血常规结果、血管条件、计划采集次数等选择合适的分离机进行 PBSC 采集。使用 17G(耗材自带穿刺针)或 18G 静脉留置针在肘正中、贵要静脉等建立静脉通道,作为采血端;使用 18G 或 20G 静脉留置针在另一侧肢体手背或手腕处建立静脉通道作为回血端。

**1.2.5 补钙方法** 采集开始前两组供者均口服 10%复方葡萄糖酸钙口服液 20 mL(供者体质量 $<30$  kg 者口服 10 mL);对照组在采集开始后 15~20 min 建立第三条静脉通道(与采血、回血端通道均不在同一肢体)进行钙剂补充,试验组在采集开始后 15~20 min 在回血端 Y 型留置针处接入补钙通路。两组均使用 10%葡萄糖酸钙 4 g+0.9%氯化钠注射液 250 mL<sup>[10]</sup>以 50~60 mL/h 的速度使用输液泵持续静脉补钙。所有采集工作人员均提前接受低钙血症相关知识的培训,能正确识别低钙血症的症状及分型。采集过程中,当供者出现口唇、面部、四肢等部位麻木时,口服 1 支 10%葡萄糖酸钙口服溶液并调节补钙速

度至 80~100 mL/h,症状缓解后调回原来滴速,直至采集结束。

## 1.3 观察指标

**1.3.1 两组供者低钙血症发生情况** 低钙血症反应可分为轻度、中度和重度<sup>[11]</sup>。轻度:面色苍白,出虚汗,口唇、面部或肢体麻木等症状;中度:除轻度症状外还伴有恶心呕吐、心悸、胸闷、肌肉震颤等症状;重度:除轻、中度症状外,还出现手足抽搐、血压下降、心律不齐、心室颤动甚至停搏、意识障碍等症状。

**1.3.2 采集结束后供者血钙水平** 人体内正常血钙水平为 2.25~2.75 mmol/L,血钙过高或者过低都会导致相应的不良反应。血钙水平 $>2.75$  mmol/L 为高钙血症,其中 $>2.75\sim3.0$  mmol/L 为轻度高钙血症, $>3.0\sim3.5$  mmol/L 为中度高钙血症, $>3.5$  mmol/L 为重度高钙血症,即高钙危象<sup>[12]</sup>。

**1.3.3 PBSC 采集质量** CD34 抗原是识别和纯化造血干细胞或造血祖细胞最主要的标志,因此用 CD34<sup>+</sup>细胞的数量来确定 PBSC 是否满足移植要求。因为 PBSC 的密度、大小类似于单个核细胞(MNC),且主要存在于 MNC 中,CD34<sup>+</sup>细胞计数与 MNC 计数呈高度相关,因此 MNC 计数间接反映 PBSC 的数量。对于异基因造血干细胞移植的患者 PBSC 的最小剂量为:CD34<sup>+</sup> $>2\times10^6/\text{kg}$ ,MNC $>4\times10^8/\text{kg}$ <sup>[13]</sup>。CD34<sup>+</sup>细胞计数=(每升采集物白细胞计数 $\times$ 采集物体积 $\times$ CD34<sup>+</sup>细胞百分比 $\times10$ )/患者体质量,MNC 细胞计数=每升采集物白细胞计数 $\times$ 采集物体积 $\times$ MNC 细胞百分比 $\times10$ /患者体质量,其中白细胞计数单位为 $\times10^9$ ,采集物体积单位为 L,体质量单位为 kg。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间表示采用  $t$  检验;偏态分布的计量资料以  $M(P_{25},P_{75})$ 表示,组间比较用 Mann-Whitney  $U$  检验;计数资料以例数或百分率表示,两组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 两组低血钙发生情况比较** 对照组供者低钙血症发生率(16.51%)与试验组(17.12%)比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 1。

表 1 两组低血钙发生情况比较

| 组别       | <i>n</i> | 低钙血症反应( <i>n</i> ) |   |   | 合计[ <i>n</i> (%)] |
|----------|----------|--------------------|---|---|-------------------|
|          |          | 轻                  | 中 | 重 |                   |
| 对照组      | 109      | 15                 | 2 | 1 | 17(16.51)         |
| 试验组      | 111      | 15                 | 3 | 1 | 19(17.12)         |
| $\chi^2$ |          |                    |   |   | 0.014             |
| <i>P</i> |          |                    |   |   | 0.905             |

**2.2 不同性别供者低钙血症发生情况比较** 女性供者低钙血症发生率为 29.63%(16/54),明显高于男性

供者的 12.65%(21/166),差异有统计学意义( $\chi^2=8.396, P=0.004$ )。

**2.3 PBSC 采集结束后两组供者体内血钙水平比较** 对照组供者采集后血钙水平正常 94 例(86.24%),重度高钙血症有 2 例,血钙水平分别为 4.20、4.01 mmol/L;试验组供者采集后血钙水平正常 98 例(88.29%),中度高钙血症有 2 例,血钙水平分别为 3.11、3.03 mmol/L。两组供者 PBSC 采集后的高钙血症发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 2。

| 表 2 PBSC 采集结束后两组供者体内血钙水平比较[n(%)] |     |           |           |         |         |
|----------------------------------|-----|-----------|-----------|---------|---------|
| 组别                               | n   | 正常血钙水平    | 高钙血症      |         |         |
|                                  |     |           | 轻度        | 中度      | 重度      |
| 对照组                              | 109 | 94(86.24) | 13(11.93) | 0(0.00) | 2(1.83) |
| 试验组                              | 111 | 98(88.29) | 11(9.91)  | 2(1.80) | 0(0.00) |
| $\chi^2$                         |     |           |           | 4.232   |         |
| P                                |     |           |           | 0.237   |         |

**2.4 两组供者 PBSC 采集 MNC 计数、CD34<sup>+</sup> 细胞计数比较** 两组供者采集的 MNC 计数、CD34<sup>+</sup> 细胞计数均满足异基因造血干细胞移植的患者 PBSC 的最小剂量,但两组供者 MNC 计数、CD34<sup>+</sup> 细胞计数比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 3。

| 表 3 两组供者 PBSC 采集 MNC 计数、CD34 <sup>+</sup> 细胞计数比较[M( $P_{25}, P_{75}$ )] |     |                             |                                             |
|-------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------|---------------------------------------------|
| 组别                                                                      | n   | MNC 计数( $1\times 10^8$ /kg) | CD34 <sup>+</sup> 细胞计数( $1\times 10^6$ /kg) |
| 对照组                                                                     | 109 | 11.34(8.40,15.81)           | 8.67(6.89,11.25)                            |
| 试验组                                                                     | 111 | 13.69(9.18,16.45)           | 8.11(5.74,10.30)                            |
| U                                                                       |     | 2 546.500                   | 2 583.000                                   |
| P                                                                       |     | 0.070                       | 0.093                                       |

3 讨 论

在 PBSC 采集过程中,预防性静脉补充钙剂可以将低钙血症的发生率由 54%降至 20%<sup>[14]</sup>,有研究指出口服葡萄糖酸钙可预防枸橼酸盐毒性反应,当人体摄入 2 g 葡萄糖酸钙口服液时,人体内血清钙水平可在 2~5 min 升高并维持 31~55 min,同时显著降低枸橼酸盐毒性反应的严重程度<sup>[15-16]</sup>。因 ACD-A 通过采血端输入,在体外循环过程中与血液中钙离子螯合,减少游离钙,抑制凝血过程,以达到区域性局部抗凝,理论上在血液回输至体内前补充足够量的钙,供者体内的凝血功能便不会受到影响,体外局部抗凝的目的也能实现,同时还能减少低钙血症的发生。

参考在局部枸橼酸抗凝应用于连续肾脏替代治疗(RCA-CRRT)中从回血端接入补钙的方式<sup>[17-18]</sup>,北京陆道培血液病医院在 PBSC 采集过程中采用改良静脉补钙的途径从回血端接入补充钙剂(试验组),与传统补钙途径建立第 3 条静脉通道<sup>[19]</sup>(对照组)进行

对比发现,对照组低钙血症发生率(16.51%)与试验组(17.12%)比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组供者采集后的高钙血症发生率、MNC 计数、CD34<sup>+</sup> 细胞计数比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );提示 2 种补钙途径均可达到补钙目的,并保证供者的采集安全。使用回输端接入补钙通道的优势主要有:(1)使用输液泵持续静脉泵入,更安全,可保证钙剂有效进入供者体内,不会因一些不确定因素导致补钙无效或补钙过快。(2)减少供者痛苦,缓解紧张情绪,采用回血端接入补钙可避免第 3 条静脉通道的建立,供者紧张情绪明显好转,双下肢也可自如活动,采集全程状态松弛,舒适度较高。(3)减少工作人员工作量,传统方法补钙留置第 3 条静脉通道时因供者过度紧张、血管收缩,穿刺难度变大从而耗费大量的时间和精力,而改良补钙通道后,操作人员操作压力明显下降,可提高工作效率。(4)减少一条静脉通道不仅可以减少耗材的使用,降低供者的采集费用,还可以降低感染的风险。

本研究发现,女性供者低钙血症发生率(29.63%)显著高于男性(12.65%),差异有统计学意义( $P<0.05$ )。考虑可能与女性总血容量偏少,随着血液体外循环量的增加,进入体内的 ACD-A 越来越多,来不及充分稀释,且当人体内总血容量偏低时(<4 L)更易引发不良反应<sup>[20]</sup>。

综上所述,在回血端接入钙剂联合口服补钙的改良补钙方式,未增加低钙血症的发生率,且达到了补钙的目的,保证了 PBSC 的采集质量,提高了临床工作效率,因此可以常态化操作,值得在临床上推广使用。但本研究中女性供者样本量较少,存在一定的局限性,对于钙剂补充剂量、静脉滴注速度等与供者体内钙离子水平、采集过程中采血速度等是否相关还需要进一步研究。

参考文献

[1] ROBIN M, PORCHER R, CICERI F, et al. Haploidentical transplant in patients with myelodysplastic syndrome[J]. Blood Advances, 2017, 1 (22): 1876-1883.

[2] DALIA S, MYRIAM L, ANNALISA R, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation from unmanipulated haploidentical versus matched sibling donor in patients with acute myeloid leukemia in first complete remission with intermediate or high-risk cytogenetics: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation [J]. Haematologica, 2018, 103 (8): 1317-1328.

[3] 李晓璐, 许焱, 史振伟. 枸橼酸盐透析液的临床研究进展[J]. 中国血液净化, 2016, 15(8): 415-417.

[4] PULSIPHER M A, CHITPHAKDITHAI P, MILLER J P, et al. Adverse events among 2408 unrelated donors of peripheral blood stem cells: results of a prospective trial from the National Marrow Donor Program [J]. Blood, 2009, 113(15): 3604-3611.

[5] 吴秋慧. 成分治疗机行自体造血干细胞采集中的持续静脉补钙方法及护理[J]. 华西医学, 2015, 30(6): 1143.

[6] HEGDE V, SETIA R, SONI S, et al. Prophylactic low dose continuous calcium infusion during peripheral blood stem cell (PBSC) collections to reduce citrate related toxicity[J]. Transfus Apher Sci, 2016, 54(3): 373-376.

[7] 张农惠, 简黎, 陈玉红, 等. 持续静脉滴注葡萄糖酸钙在外周血造血干细胞采集中的应用研究[J]. 吉林医学, 2019, 40(7): 1623-1624.

[8] PIERELLI L, PERSEGHIN P, MARCHETTI M, et al. Best practice for peripheral blood progenitor cell mobilization and collection in adults and children: results of a Società Italiana Di Emaferesi e Manipolazione Cellulare (SIDEM) and Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) consensus process[J]. Transfusion, 2012, 52(4): 893-905.

[9] XU L, CHEN H, CHEN J, et al. The consensus on indications, conditioning regimen, and donor selection of allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological diseases in China-recommendations from the Chinese Society of Hematology[J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1): 33.

[10] 张文佳, 孙德清. 葡萄糖酸钙注射液与不同溶媒配伍的稳定性考察[J]. 中国药房, 2021, 32(10): 1230-1235.

[11] HOWELL C, DOUGLAS K, CHO G, et al. Guideline on the clinical use of apheresis procedures for the treatment of patients and collection of cellular therapy products. British Committee for Standards in Haematology [J]. Transfus Med, 2015, 25: 57-78.

[12] 陈孝平, 汪建平, 等. 外科学[M]. 人民卫生出版社, 2018: 38-39.

[13] 黄晓军, 吴德沛, 等. 实用造血干细胞移植[M]. 人民卫生出版社, 2017: 212-214.

[14] 王国征, 吴远彬, 陈瑶等. 不同 ACD 与全血的体积比对供者外周血单个核细胞采集前后血液、离子及安全性的影响[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2020, 41(1): 64-69.

[15] FUJII K, FUJII N, KONDO T, et al. Effectiveness of supplemental oral calcium drink in preventing citrate-related adverse effects in peripheral blood progenitor cell collection[J]. Transfus Apher Sci, 2021, 60(4): 103147.

[16] 薛磊, 李娜, 韩立云, 等. 两种补钙途径在血液滤过患者中的应用效果比较[J]. 中华现代护理杂志, 2020, 26(12): 1635-1638.

[17] 姜变通, 张志刚, 靳修, 等. 无钙型局部枸橼酸抗凝用于连续性肾脏替代治疗的不同补钙途径对钙离子的影响: 前瞻性随机交叉试验方案[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(5): 726-730.

[18] 程秋泓, 宋葆云. 干细胞采集中静脉补钙时机与速度的探讨[J]. 护士进修杂志, 2014, 29(15): 1415.

[19] 吴洁玲. 机采献血者献血不良反应的原因及预防和处理[J]. 中国实用医药, 2020, 15(11): 153-154.

[20] SETIA R D, ARORA S, HANDOO A, et al. Comparison of Amicus and COBE Spectra for allogenic peripheral blood stem cell harvest: study from tertiary care centre in India[J]. Transfus Apher Sci, 2017, 56(3): 439-444.

(收稿日期: 2023-06-24 修回日期: 2023-10-17)

(上接第 378 页)

[7] 梅瑾, 卢莎, 王昊, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性与不良妊娠结局的关系[J]. 浙江医学, 2018, 40(17): 1930-1932.

[8] 刘念, 阎炯, 杨林. 叶酸代谢相关酶基因多态性与不良孕产关系的研究[J]. 中国计划生育学杂志, 2015, 23(5): 318-320.

[9] 吴秋红, 李艳平, 李雨, 等. 枣庄市 3111 名育龄女性叶酸代谢能力相关基因多态性分析[J]. 社区医学杂志, 2023, 21(7): 334-339.

[10] 杨玉清, 唐菊香, 鲁衍强, 等. 银川市回族和汉族女性 MTHFR 和 MTRR 基因单核苷酸多态性分析[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(35): 6267-6269.

[11] 初秀敏, 白龙艳, 王晓艳, 等. 兴安盟汉族和蒙古族女性 MTHFR 与 MTRR 基因的多态性分布[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(21): 4040-4043.

[12] 李君, 鲁衍强, 王宏, 等. 西藏地区藏族与汉族女性叶酸代谢关键酶基因位点多态性特征分布比较[J]. 西藏科技, 2017(7): 55-57.

[13] 包丽娥, 申东生, 杨勇, 等. 甘肃地区叶酸代谢相关酶 MTHFR, MTRR 基因多态性研究[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(24): 3557-3561.

[14] 傅金瑞, 唐淑稳. 育龄妇女亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因 C677T, A1298C 位点多态性与 HR-HPV 感染的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(2): 53-56.

[15] 何燕霞, 巩姣梅, 沈勇, 等. 河南省育龄女性叶酸利用能力现状研究[J]. 实用检验医师杂志, 2012, 4(1): 6-10.

[16] 万莉娟, 鲁衍强, 芮欣忆, 等. 云南省汉族女性亚甲基四氢叶酸还原酶和甲硫氨酸合成酶还原酶基因多态性分布研究[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(5): 46-50.

[17] 顾婉红, 王攀, 钟倩怡, 等. 台州市健康体检人群 MTHFR C677T 基因和 MTHFR A1298C 基因多态性研究[J]. 预防医学, 2018, 30(4): 370-373.

[18] 从玉英, 鲁衍强, 芮欣忆, 等. 淄博市汉族女性亚甲基四氢叶酸还原酶和甲硫氨酸合成酶还原酶基因多态性分布研究[J]. 现代妇产科进展, 2012, 21(10): 779-781.

[19] 王维鹏, 鲁衍强, 芮欣忆, 等. 湖北省汉族女性亚甲基四氢叶酸还原酶和甲硫氨酸合成酶还原酶基因多态性分布研究[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(1): 140-143.

[20] 尹爱华, 鲁衍强, 芮欣忆, 等. 广东省女性亚甲基四氢叶酸还原酶和甲硫氨酸合成酶还原酶基因多态性分布研究[J]. 中国公共卫生, 2012, 28(增刊): 44-46.

[21] 张艳丽, 鲁衍强, 李华锋, 等. 临沂市汉族女性 MTHFR 和 MZRR 基因多态性分布及其与同型半胱氨酸水平的相关性[J]. 中华医学遗传学杂志, 2012, 29(6): 705-708.

(收稿日期: 2023-06-11 修回日期: 2023-11-28)