

未成年人群网织红细胞参数参考区间的初步建立^{*}

罗小娟¹, 曹 科^{1△}, 马东礼¹, 周晨阳¹, 郎家庆¹, 谢辉辉¹, 王 丹¹, 陈运生¹, 杨斌让² (广东省深圳市儿童医院: 1. 检验科; 2. 儿童保健科 518038)

【摘要】 目的 建立未成年人群 Sysmex-XN3000 全自动血细胞分析流水线 7 项网织红细胞参数的参考区间。**方法** 参照美国临床和实验室标准化协会(CLSI)C28-A3 文件推荐方法, 检测 423 例未成年人群标本, 自建适用于该实验室的参考区间。**结果** (1) 346 例健康者网织红细胞参数结果, 男 187 例, 女 159 例, 1 个月至 1 岁组 38 例, ~3 岁组 72 例, ~6 岁组 54 例, ~12 岁组 124 例, ~18 岁组 58 例。(2) ~3 岁组和 ~18 岁组的女性 RET% 高于男性, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 其余项目同年龄男、女性组间差异无统计学意义($P > 0.05$); RET# 和 RET% 不同年龄组间差异无统计学意义($P > 0.05$), 其余项目不同年龄组间差异有统计学意义($P < 0.05$), 前 2 组(1 个月至 1 岁组与 ~3 岁组)和后 3 组(~6 岁组、~12 岁组、~18 岁组)的 LFR%、MFR%、HFR%、IRF% 差异无统计学意义($P > 0.05$), 前 3 组(1 个月至 1 岁组、~3 岁组、~6 岁组)和后 2 组(~6 岁组与 ~12 岁组)的 (RET-He) 结果差异无统计学意义($P > 0.05$), 其余各组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。(3) RET% 和 RET# 检测结果与年龄无相关性, MFR%、HFR%、IRF% 检测结果与年龄呈负相关, LFR% 和 RET-He 检测结果与年龄呈正相关。(4) RET# 和 RET% 在 1 个月至 18 岁的参考区间分别为 $(30.1 \sim 103.6) 10^9/L$ 和 $(0.65 \sim 2.41)\%$; LFR%、MFR%、HFR%、IRF% 在 1 个月至 3 岁的参考区间分别为 $(84.2 \sim 98.1)\%$ 、 $(2.0 \sim 13.2)\%$ 、 $(0.0 \sim 3.2)\%$ 、 $(2.2 \sim 16.1)\%$, 3 岁 ~ 18 岁的参考区间分别为 $(89.5 \sim 98.6)\%$ 、 $(1.4 \sim 9.5)\%$ 、 $(0.0 \sim 1.3)\%$ 、 $(1.4 \sim 10.5)\%$; RET-He 在 1 个月至 12 岁和 12 ~ 18 岁的参考区间分别为 $(28.3 \sim 34.6)pg$ 和 $(28.5 \sim 35.4)pg$ 。**结论** 该实验室建立的健康未成年人群 7 项网织红细胞参数的参考区间, 适合该地区人群, 值得临床推广应用。

【关键词】 网织红细胞计数; 健康儿童; 青少年; 参考区间

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.04.012 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)04-0466-03

Establishment of the reference intervals of 7 reticulocytes parameters among healthy juveniles^{*} LUO Xiao-juan¹, CAO Ke^{1△}, MA Dong-li¹, ZHOU Chen-yang¹, LANG Jia-qing¹, XIE Hui-hui¹, WANG Dan¹, CHEN Yun-sheng¹, YANG Bin-rang² (1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Children Health Care, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518038, China)

【Abstract】 Objective To establish the reference intervals of 7 reticulocytes parameters on Sysmex-XN3000 in healthy juveniles. **Methods** According to the methods recommended by American Journal of Clinical and Laboratory Standards Institute(CLSI)C28-A3, the 7 reticulocytes indexes were tested in specimens of 423 juveniles to establish a proper biology reference interval. **Results** (1) A total of 346 qualified specimens from juveniles were recruited, including 187 males and 159 females, with 38, 72, 54, 124 and 58 subjects for 1 months to 1 years group, ~3 years group, ~6 years group, ~12 years group and ~18 years group. (2) The reticulocytes parameters showed no significant difference between boys and girls ($P > 0.05$), but the RET% of ~3 years and ~18 years girls were significantly higher than that in boys ($P > 0.05$). The reticulocytes parameters show significant differences in different age groups except RET# and RET% ($P < 0.05$), but LFR%, MFR%, HFR%, IRF% showed no significant difference in ~6 years group, ~12 years group and ~18 years group, between 1 months to 1 years group and ~3 years group. The RET-He showed no significant difference in 1 months to 1 years group, ~3 years group and ~6 years group, between ~6 years group and ~12 years group ($P < 0.05$). (3) The RET% and RET# has no correlation with age, MFR%, HFR% and IRF% were decreased with aging, but LFR and RET-He were increased with aging. (4) Reference intervals of RET# and RET% were $(30.1 \sim 103.6) 10^9/L$ and $(0.65 \sim 2.41)\%$ in 1 months to 18 years; reference intervals of LFR%, MFR%, HFR% and IRF% were $(84.2 \sim 98.1)\%$, $(2.0 \sim 13.2)\%$, $(0.0 \sim 3.2)\%$ and $(2.2 \sim 16.1)\%$ in 1 months to 3 years; $(89.5 \sim 98.6)\%$, $(1.4 \sim 9.5)\%$, $(0.0 \sim 1.3)\%$ and $(1.4 \sim 10.5)\%$ in 3 years to 18 years; reference intervals of RET-He were $(28.3 \sim 34.6)pg$ in 1 months to 12 years; $(28.5 \sim 35.4)pg$ in 12 years to 18 years. **Conclusion** The method of investigating the reference intervals to satisfy the clinical requirement deserves to be generalization and application. The reference intervals of 7 reticulocytes parameters among healthy juveniles on Sysmex-XN3000 were established. It is different from the previous reports. The laboratory should set up reference interval value according to the concrete situation.

^{*} 基金项目: 深圳市科创委资助项目(JCYJ20140416141331504)。

作者简介: 罗小娟, 女, 硕士, 副主任检验技师, 主要从事临床检验研究。△ 通讯作者, E-mail: cocoa526878@126.com。

【Key words】 Reticulocytes count; Healthy juveniles; Reference interval

大多数临床医学决策都是基于实验室的检查结果和其提供的参考区间,获得可靠的检验项目参考区间是实验室的重要任务^[1-2]。前期本研究已参照美国临床和实验室标准化协会(CLSI)C28-A3 文件推荐方法,对厂家试剂说明书提供 Sys-mex-XN3000 全自动血细胞分析流水线 7 项网织红细胞参数的参考区间进行实验验证,验证未通过^[3-4]。于 2014 年 7~11 月自建适用于该实验室的健康未成年人群参考区间。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究标本筛选标准、仪器、试剂、耗材、质量控制、标本采集、检测与前期验证实验一致^[4]。考虑 7 项网织红细胞参数参考区间可能存在性别差异,分为男、女 2 组,为探讨 7 项网织红细胞参数参考区间的年龄差异,根据儿童的生长发育规律和教科书的分类标准分成 5 组^[5]:1 个月至 1 岁(婴儿组)、~3 岁(幼儿组)、~6 岁(学龄前组)、~12 岁(学龄组)、~18 岁(青春组)。

1.2 判断标准和分组标准 均参照 C28-A3 文件方法进行判断^[3]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析,计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组均值比较应用非参 Mann-Whitney *U* 和 Kruskal-Wallis 法检验,采用 Spearman 分析各项目与年龄间的相关性,采用 $P_{2.5} \sim P_{97.5}$ 确定参考区间, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 标本一般情况 根据前 4 条筛选标准共纳入 423 例调查对象采集静脉血,剔除 11 例不合格标本,剩余 412 例标本均完成血常规、网织红细胞、血浆铁参数检测,根据第 5、6 条筛选标准排除 28、38 例标本,最终 346 例完全符合上述各标准进入统计分析。其中男 187 例,女 159 例,年龄 1 个月至 18 岁,中位年龄 6.8 岁,1 个月至 1 岁组 38 例(男 17 例),~3 岁组 72 例(男 33 例),~6 岁组 54 例(男 29 例),~12 岁组 124 例(男 74 例),~18 岁组 58 例(男 34 例)。经离群值检查,7 项网织红细胞参数均未发现离群值。

2.2 不同性别组和年龄组 7 项网织红细胞参数结果 7 种网织红细胞参数同年龄男、女性组间均值比较,除~3 岁组和~18 岁组的男、女性 RET% 差异有统计学意义($P < 0.05$)外,其他均为女性高于男性,其余各组同年龄男、女性组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。除 RET# 和 RET% 不同年龄组间差异无统计学意义($P > 0.05$)外,其余不同年龄组间差异有统计学意义($P < 0.05$),不同年龄组间比较,发现前 2 组(1 个月至 1 岁组与~3 岁组)、后 3 组(~6 岁组、~12 岁组、~18 岁组)的 LFR%、MFR%、MFR%、IRF% 差异无统计学意义($P > 0.05$),前 3 组(1 个月至 1 岁组、~3 岁组、~6 岁组)、后 2 组(~6 岁组与~12 岁组)的 RET-He 差异无统计学意义($P > 0.05$),其余各组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同性别和年龄组间 7 项网织红细胞参数结果比较($\bar{x} \pm s$)

项目	1 个月至 1 岁			~3 岁			~6 岁		
	男(<i>n</i> =17)	女(<i>n</i> =21)	合并(<i>n</i> =38)	男(<i>n</i> =33)	女(<i>n</i> =39)	合并(<i>n</i> =72)	男(<i>n</i> =33)	女(<i>n</i> =39)	合计(<i>n</i> =72)
RET# ($10^9/L^{-1}$)	53.2±17.1	50.4±10.6	52.0±14.6 ^b	55.1±24.4	57.0±20.4	56.1±22.2 ^b	55.2±19.6	55.8±15.3	55.5±17.7 ^b
RET(%)	1.3±0.5	1.2±0.3	1.2±0.4 ^b	1.2±0.5 ^a	1.4±0.4 ^a	1.3±0.4 ^b	1.2±0.4	1.3±0.4	1.3±0.4 ^b
LFR(%)	93.0±3.9	91.9±3.5	92.5±3.7 ^c	93.3±3.2	93.4±3.0	93.4±3.1 ^c	94.4±1.9	95.3±2.4	94.8±2.2 ^d
MFR(%)	6.3±3.3	7.2±2.7	6.7±3.0 ^c	6.2±2.5	6.1±2.7	6.1±2.6 ^c	5.3±1.6	4.6±2.3	5.0±2.0 ^d
HFR(%)	0.8±0.8	1.0±1.0	0.9±0.9 ^c	0.8±0.9	0.6±0.6	0.7±0.7 ^c	0.5±0.3	0.4±0.3	0.4±0.3 ^d
IRF(%)	7.1±4.0	8.2±3.7	7.5±3.8 ^c	7.0±3.2	6.6±3.1	6.8±3.1 ^c	5.6±1.9	4.6±2.4	5.2±2.2 ^d
RET-He(pg)	30.6±1.7	30.2±1.9	30.4±1.8 ^c	30.9±2.3	30.6±1.7	30.8±2.0 ^c	30.6±1.7	30.8±1.5	30.7±1.6 ^{cd}

续表 1 不同性别和年龄组间 7 项网织红细胞参数结果比较($\bar{x} \pm s$)

项目	~12 岁			~18 岁			汇总		
	男(<i>n</i> =17)	女(<i>n</i> =21)	合并(<i>n</i> =38)	男(<i>n</i> =33)	女(<i>n</i> =39)	合并(<i>n</i> =72)	男(<i>n</i> =33)	女(<i>n</i> =39)	合计(<i>n</i> =72)
RET# ($10^9/L^{-1}$)	55.9±16.9	59.2±19.2	57.2±17.8 ^b	56.9±16.0	63.4±18.6	59.0±17.0 ^b	55.6±18.6	57.8±18.4	56.6±18.5
RET(%)	1.2±0.4	1.3±0.4	1.3±0.4 ^b	1.2±0.3 ^a	1.3±0.4 ^a	1.3±0.3 ^b	1.2±0.4	1.3±0.4	1.3±0.4
LFR(%)	95.4±2.3	95.5±2.0	95.4±2.2 ^d	94.5±2.5	94.8±2.6	94.6±2.5 ^d	94.5±2.7	94.5±2.8	94.5±2.8
MFR(%)	4.4±2.1	4.3±1.8	4.4±2.0 ^d	5.1±2.3	4.7±2.3	4.9±2.3 ^d	5.1±2.3	5.1±2.5	5.1±2.4
HFR(%)	0.4±0.3	0.4±0.3	0.4±0.3 ^d	0.4±0.4	0.3±0.3	0.4±0.4 ^d	0.5±0.6	0.5±0.5	0.5±0.5
IRF(%)	4.5±2.4	4.5±2.0	4.5±2.2 ^d	5.4±2.5	5.0±2.6	5.2±2.5 ^d	5.5±2.8	5.5±2.9	5.5±2.8
RET-He(pg)	31.1±1.7	30.9±1.8	31.0±1.8 ^d	31.3±1.8	31.7±1.8	31.5±1.8	31.0±1.9	30.8±1.8	30.9±1.8

注: ^a 同年龄男、女童间结果差异有统计学意义($P < 0.05$); ^{bcd} 不同年龄组间结果差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 不同年龄组 7 项网织红细胞参数参考区间 7 个项目同 年龄组男、女性数据均可合并;1 个月至 3 岁组与 3~18 岁组

的 LFR%、MFR%、HFR%、IRF% 数据,1 个月至 12 岁组与 12~18 岁组的 RET-He 数据, Z 均 $>Z^*$,均不可合并。见表 2。

表 2 不同年龄组 7 项网织红细胞参数参考区间($P_{2.5} \sim P_{97.5}$)

项目	1 个月至 1 岁	~3 岁	~6 岁	~12 岁	~18 岁
RET# ($10^9/L^{-1}$)		30.1~103.6			
RET(%)		0.65~2.41			
LFR(%)	84.2~98.1		89.5~98.6		
MFR(%)	0.0~3.2		1.4~9.5		
HFR(%)	0.0~3.2		0.0~1.3		
IRF(%)	2.2~16.1		1.4~10.5		
RET-He(pg)	28.3~34.6		28.5~35.4		

2.4 红细胞和网织红细胞参数与年龄的相关性 RET% 和 RET# 检测结果与年龄无相关性 (RET%: $r=0.032, P=0.568$; RET#: $r=0.092, P=0.100$); MFR%、HFR%、IRF% 检测结果与年龄呈负相关关系 (MFR%: $r=-0.231, P=0.000$; HFR%: $r=-0.254, P=0.000$; IRF%: $r=-0.247, P=0.000$),随年龄增长而下降。其余 2 个项目检测结果与年龄呈正相关关系 (LFR: $r=0.214, P=0.000$; RET-He: $r=0.261, P=0.000$),随年龄增长而上升。

3 讨 论

由于检验项目的参考区间受种族、年龄、性别、生长发育、检测仪器等众多因素的影响而有差异^[6]。本组前期的验证实验证明厂家提供的网织红细胞参数参考区间并不适合儿科实验室使用,需要自建参考区间。

本研究结果显示,虽然~3 岁组和~18 岁组女性 RET% 高于男性,差异有统计学意义 ($P<0.05$),是否由抽样误差或男、女性生理差异引起,尚需扩大样本量作进一步分析,但是总体男、女性 7 项网织红细胞参数差异无统计学意义 ($P>0.05$),与乐家新等^[7]和王月芳等^[8]所报道的一致,而与曾秋展等^[9]的结果有一定差异,而与成人男性高于女性完全不同,可能与检测样本量大小及调查对象年龄差异有关^[10-11]。本组结果表明,不同年龄组 RET# 和 RET% 无差异,参考区间可合并;LFR% 前 2 组(1 个月至 1 岁组与~3 岁组)结果低于后 3 组(~6 岁组、~12 岁组、~18 岁组),MFR%、HFR%、IRF% 前 2 组(1 个月至 1 岁组与~3 岁组)结果高于后 3 组(~6 岁组、~12 岁组、~18 岁组)。随年龄增长,HFR% 有下降趋势,MFR%、HFR%、IRF% 呈上升趋势,说明年龄越小,网织红细胞增生越活跃,这与乐家新等^[7]和曾秋展等^[9]的研究结果基本一致。本组结果证实,LFR%、MFR%、HFR%、IRF% 在前 2 组(1 个月至 1 岁组与~3 岁组)的参考区间有别于后 3 组(~6 岁组、~12 岁组、~18 岁组)。本组建立的 RET# 和 RET% 参考区间与乐家新等^[7]基本一致,而与曾秋展等^[9]差异较大,可能与参考个体的纳入和排除标准的差异有关;但本组 HFR%、MFR%、LFR% 参考区间与乐家新等^[7]的差异较大,可能与两者的仪器网织红细胞分群检测原理不同有关。

RET-He(Sysmex 仪器报告参数)与 CHr(ADVIA 仪器报告参数)均为网织红细胞血红蛋白含量,2 个参数之间具有良好的相关性,均直接反映新生红细胞血红蛋白合成水平,是早期诊断铁缺乏的一项新指标,在小细胞性贫血、慢性病贫血等疾病的鉴别诊断中有重要参考价值^[12-14]。但在参考区间研究方面较滞后,目前国内仅见 2 组(1 组采用 Sysmex 仪器,另 1

组采用 ADVIA 仪器)成人网织红细胞血红蛋白含量参考区间的研究^[10-11]。而仅见 1 组(采用 Sysmex 仪器研究 1~13 岁健康儿童)儿童网织红细胞血红蛋白含量参考区间的研究^[8]。本组结果提示 RET-He 与性别无关,而与年龄呈正相关关系,随年龄增长,RET-He 有增高趋势,与 Peerschke 等^[14]的儿童研究、李小龙等^[10]的成人研究结论相类似。本组结果显示,RET-He 参考区间在 1 个月至 12 岁组低于~18 岁组。本组建立的 RET-He 参考区间与 Peerschke 等^[14]的儿童研究结果较接近,但均低于国内外成人研究结果^[10-12,15]。

综上所述,本组已初步建立起该实验室健康未成年人群 Sysmex-XN3000 全自动血细胞分析流水线 7 项网织红细胞参数的参考区间,确保参考区间符合临床要求,值得推广应用。由于婴幼儿组在健康个体的筛选及标本留取等方面存在较大困难,入组数量相对不足,计划今后进一步扩大样本量,使相应年龄组的参考区间更完善。

参考文献

[1] Shaw JL, Cohen A, Konforte D, et al. Validity of establishing pediatric reference intervals based on hospital patient data; a comparison of the modified Hoffmann approach to CALIPER reference intervals obtained in healthy children [J]. Clin Biochem, 2014, 47(3): 166-172.

[2] 黄雪珍, 隋洪, 尹志军. 电化学发光肿瘤标志物 CEA、CA19-9、CA12-5 的生物参考区间适用性验证[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(6): 661-662.

[3] CLSI C28-A3. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline-Third Edition[S]. Clinical and Laboratory Standard Institute, 2010.

[4] 曹科, 马东礼, 罗小娟, 等. 全自动血细胞分析流水线网织红细胞参数参考区间在儿科实验室的适用性验证[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(2): 184-185.

[5] 胡亚美, 江载芳, 诸福棠. 实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 2-4.

[6] 尚红, 陈文祥, 潘柏申, 等. 建立基于中国人群的临床常用检验项目参考区间[J]. 中国卫生管理标准, 2013, 4(1): 17-21.

[7] 乐家新, 丛玉隆, 王海红, 等. 健康儿童和青少年网织红细胞计数与分群测定[J]. 军医进修学院学报, 2005, 26(6): 437-438.

[8] 王月芳, 杨惠, 王霞, 等. 1~13 岁健康儿童年龄相关的网织红细胞血红蛋白含量参考范围的测定[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(7): 767-770.

[9] 曾秋展, 周强, 陈小曼, 等. 18 岁以下健康儿童及青少年网织红细胞计数与分群测定[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(18): 2214-2216.

[10] 李小龙, 陶洪群, 王薇薇, 等. 温州地区健康成人外周网织红细胞血红蛋白及网织红细胞分群值正常值范围调查[J]. 中华检验医学杂志, 2011, 34(2): 147-151.

[11] 吴卫, 刘定华, 李蓉生, 等. 北京地区健康成人网织红细胞中血红蛋白含量的正常参考值调查及临床意义[J]. 中华血液学杂志, 2006, 27(11): 775-776.

[12] Brugnara C, Schiller B, Moran J. reticulocyte hemoglobin equivalent (RET-He) and assessment of(下转第 471 页)

与 MBD2 蛋白结合后通过招募组蛋白去乙酰化酶而形成转录抑制复合物,使染色体形态结构改变,不利 DNA 解旋和解链,进而抑制基因转录^[13]。也有观点认为 MBD2 具有去甲基化酶功能^[14]。

表观遗传修饰改变,如启动子高甲基化引起肿瘤相关基因转录活性改变在肿瘤发生、发展机制中发挥重要作用。通常假设是 DNMT 与 MBD2 的异常表达通过促进抑癌基因高甲基化并失活,进而促进肿瘤发展。目前有部分研究证实肿瘤组织高表达 DNMT 与 MBD2 蛋白^[15]。

本研究结果表明,几乎所有 DNMT(除外 DNMT3a)及 MBD2 蛋白均在 GIST 中表达增强(相较配对对照组织)。本组结果与其他一些关于 DNMTs 在肿瘤中的研究发现类似,提示除 KIT 与 PDGFRA 基因突变外,表观遗传改变可能也在 GIST 发展分子机制中发挥潜在作用。另一方面,部分 DNMT 表达与 GIST 临床病理特征的关系提示 DNMT 表达检测在 GIST 诊断中可能具有潜在价值。当然,本研究结论需要更大标本资料的研究去证实。而且 GIST 基因组中肿瘤相关基因的 DNA 甲基化状态是否异常, DNMT 抑制剂,如 5-aza-2-deoxycytidine 是否可以抑制 GIST 细胞增殖,这些疑问均需进一步研究去解答。

综上所述,GIST 可高表达 DNMT 与 MBD2 蛋白,且 DNMT 表达可能与 GIST 的部分临床病例特征存在关联。

参考文献

- [1] Lin Q, Wagner W. Epigenetic aging signatures are coherently modified in cancer [J]. PLoS Genet, 2015, 11(6): e1005334.
- [2] Shen J, Le Fave C, Sirosh I, et al. Integrative epigenomic and genomic filtering for methylation markers in hepatocellular carcinomas [J]. BMC Med Genomics, 2015, 8(1): 28-30.
- [3] Hervouet E, Vallette FM, Cartron PF. Dnmt3/transcription factor interactions as crucial players in targeted DNA methylation[J]. Epigenetics, 2009, 4(7): 487-499.
- [4] Wang X, Zhang L, Ding N, et al. Identification and characterization of DNA zymes targeting DNA methyltransferase I for suppressing bladder cancer proliferation[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 461(2): 329-333.
- [5] He M, Fan J, Jiang R, et al. MBD2 may be an underlying target of gastric cancer treatment[J]. Science Asia, 2013, 39(5): 486-491.

- [6] Gheorghe M, Predescu D, Iosif C, et al. Clinical and therapeutic considerations of GIST[J]. J Med Life, 2014, 7(2): 139-149.
- [7] Abdel-Rahman O, Fouad M. Systemic therapy options for advanced gastrointestinal stromal tumors beyond first-line imatinib; a systematic review[J]. Future Oncol, 2015, 11(12): 1829-1843.
- [8] Joensuu H, Rutkowski P, Nishida T, et al. KIT and PDGFRA mutations and the risk of GI stromal tumor recurrence[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(6): 634-642.
- [9] Rossi S, Gasparotto D, Miceli R, et al. KIT, PDGFRA, and BRAF mutational spectrum impacts on the natural history of imatinib-naïve localized GIST; a population-based study [J]. Am J Surg Pathol, 2015, 39(7): 922-930.
- [10] Elhardt W, Shanmugam R, Jurkowski TP, et al. Somatic cancer mutations in the DNMT2 tRNA methyltransferase alter its catalytic properties[J]. Biochimie, 2015, 112(3): 66-72.
- [11] Pacaud R, Sery Q, Oliver L, et al. DNMT3L interacts with transcription factors to target DNMT3L/DNMT3B to specific DNA sequences; role of the DNMT3L/DNMT3B/p65-NFκB complex in the (de-) methylation of TRAF1[J]. Biochimie, 2014, 104(8): 36-49.
- [12] Kim H, Park J, Jung Y, et al. DNA methyltransferase 3-like affects promoter methylation of thymine DNA glycosylase independently of DNMT1 and DNMT3B in cancer cells[J]. Int J Oncol, 2010, 36(6): 1563-1572.
- [13] Desai MA, Webb HD, Sinanan LM, et al. An intrinsically disordered region of methyl-CpG binding domain protein 2 (MBD2) recruits the histone deacetylase core of the NuRD complex[J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43(6): 3100-3113.
- [14] Du Q, Luu PL, Stirzaker C, et al. Methyl-CpG-binding domain proteins; readers of the epigenome[J]. Epigenomics, 2015, 30(2): 1-23.
- [15] Zhu D, Hunter SB, Vertino PM, et al. Overexpression of MBD2 in glioblastoma maintains epigenetic silencing and inhibits the antiangiogenic function of the tumor suppressor gene BAI1[J]. Cancer Res, 2011, 71(20): 5859-5870.

(收稿日期: 2015-06-25 修回日期: 2015-09-25)

(上接第 468 页)

- iron-deficient states[J]. Clin Lab Haematol, 2006, 28(6): 303-308.
- [13] Urrechaga E, Borque L, Escanero JF. Erythrocyte and reticulocyte indices in the assessment of erythropoiesis activity and iron availability[J]. Int J Lab Hematol, 2013, 35(2): 144-149.
- [14] Peerschke EI, Pessin MS, Maslak P. Using the hemoglobin content of reticulocytes (RET-He) to evaluate anemia

in patients with cancer[J]. Am J Clin Pathol, 2014, 142(4): 506-512.

- [15] Piva E, Brugnara C, Chiangetti L, et al. Automated reticulocyte counting; state of the art and clinical applications in the evaluation of erythropoiesis[J]. Clin Chem Lab Med, 2010, 48(10): 1369-1380.

(收稿日期: 2015-06-25 修回日期: 2015-09-25)