

• 论 著 •

top-down 法用于血清阴离子间隙不确定度初步研究^{*}邵可可¹, 赵 芳^{2△}

(1. 江苏省盐城市第一人民医院检验科 224001; 2. 江苏省血液中心, 南京 210042)

摘要:目的 用 top-down 法评定血清阴离子间隙不确定度的初步研究, 探讨其临床应用价值, 为临床决策提供一定依据。
方法 应用 top-down 法评定不确定度, 先对有证参考物质(CRM) K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 、 HCO_3^- 浓度进行测定, 然后将 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 与 HCO_3^- 的相对合成不确定度合成得到血清阴离子间隙(AG)的相对不确定度, 最后将 AG 的相对不确定度乘以包含因子 2 得到在 95% 置信水平下相应的相对扩展不确定度。**结果** 低、中、高浓度 AG 的相对合成不确定度分别为 10.62%、6.36%、3.93%, 相对扩展不确定度分别为 21.24% ($k=2$)、12.72% ($k=2$)、7.86% ($k=2$)。**结论** 应用 top-down 法评定 AG 不确定度具有可行性, 其可判断患者两次测量结果是否具有统计学差异或判断患者检测结果是否超出参考范围提供依据, 对患者的临床诊断和治疗具有重要的指导作用。

关键词:血清阴离子间隙; 偏移; 期间不精密度; 测量不确定度

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.13.012 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)13-1775-04

The preliminary study on the evaluation of measurement uncertainty of serum anion gap by top-down^{*}SHAO Keke¹, ZHAO Fang^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Yancheng, Jiangsu 224001, China;

2. Blood Center of Jiangsu, Nanjing, Jiangsu 210042, China)

Abstract: Objective To explore the measurement uncertainty of serum anion gap by top-down method, to study its clinical value in providing important basis for making decision. **Methods** The concentrations of certified reference materials (CRMs) K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- and HCO_3^- were detected firstly. Then the relative combined uncertainties of anion gap (AG) was obtained by relative combined uncertainties of K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- and HCO_3^- . Finally, the relative expanded uncertainties at 95% confidence level of AG was obtained by which multiplied with coverage factor 2. **Results** The low, medium and high concentrations of the relative combined uncertainties of AG were 10.62%, 6.36% and 3.93%, respectively. And the relative expanded uncertainties were 21.24% ($k=2$), 12.72% ($k=2$) and 7.86% ($k=2$), respectively. **Conclusion** Top-down method for evaluating the uncertainty of AG is feasible. It can be judged whether the differences of the results of the two measurements have statistical significance or to determine whether the patients' test results has exceeded the reference range. So it has important value for clinical diagnosis and treatment of patients.

Key words: anion gap; bias; intermediate imprecision; measurement uncertainty

测量不确定度简称不确定度, 指根据所用到的信息, 表征赋予被测量量值分散性的非负参数^[1], 是反映测量结果准确性的重要参数。在实验室认可活动中, 不确定度的评定已成为许多实验室人员所面临的一大挑战。本文应用自上而下(top-down)方法^[2]评定血清阴离子间隙(AG)不确定度^[3-7], 通过将 AG 的不确定度评定结果应用于判断患者两次测量值是否具有统计学差异或判断患者测量结果是否超出参考范围, 探讨 AG 不确定度评定的临床应用价值。

1 材料与方法

1.1 仪器和试剂 德国西门子 Advia 2400 全自动生化分析仪; 德国 Sartorius BT 25S 电子天平(精度 0.01 mg); Fluke-1521 电子温度计; 德国 Eppendorf reference 移液器; Millipore Direct-Q 3UV 纯水仪; 药勺、药杯、烧杯、容量瓶^[8]。本研究所用的电解质(K^+ 、 Na^+ 、 Cl^-)为 NIST 国际有证参考物质(SRM 956c), 置-70℃冰箱存储。碳酸钠标准溶液由 NIST 国际有证参考物质碳酸钠分析纯(SRM 351a)配制获得, 碳酸

钠分析纯常温下置干燥皿内密闭保存。碳酸氢根(HCO_3^-)测定试剂盒: 为干粉试剂, 同时配有缓冲液, 购自 Randox 公司。电解质(K^+ 、 Na^+ 、 Cl^-)测定试剂盒: 试剂标准液由西门子泰州道奇生物科技有限公司提供。质控品: 水平 1 批号(15301); 水平 2 批号(15302), 贮存于 2~8℃。购自伯乐(Bio-RAD)上海生命科学研究发展有限公司。校准品: 批号 CAL2350, 购自英国朗道(Randox)公司。

1.2 方法 对医学实验室血清阴离子间隙的不确定度评定, 在临床生化检测中, $AG = (K^+ + Na^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$, 因此 AG 的不确定度为 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 及 HCO_3^- 的合成不确定度, top-down 法评定不确定度包括偏移和不精密度两个分量, 此处依然采用期间不精密度。使用 Excel 2007, 运用公式对结果中的数据(正态分布下的定量资料)进行处理、分析。

1.3 电解质复溶及 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 测定 将电解质(NIST

^{*} 基金项目: 2016 年盐城市医学青年人才计划[盐卫科教(2016)4 号]。

作者简介: 邵可可, 男, 主管检验师, 主要从事医学免疫、医学生物化学与分子生物学的研究。△ 通讯作者, E-mail: jiangsublood@163.

956c)从-70℃冰箱取出(包括低、中、高3个浓度),室温下复溶30 min后轻轻混匀待测。按照常规测量系统标准操作程序,每次实验前用常规配套校准品对西门子 Advia 2400 全自动生化分析仪进行校准,校准通过后首先测量质控样本,如质控结果在允许范围内,则分别测定上述复溶低、中、高电解质溶液中K⁺、Na⁺、CL⁻,每天测量3次,连续测量5 d。

1.4 碳酸钠标准溶液配制及 HCO₃⁻测定 有证参考物质碳酸钠(SRM 351a)用万分之一天平精密称量并精确配制3种浓度的碳酸钠标准溶液:15、25、35 mmol/L,每个浓度均配制50 mL。按照常规测量系统标准操作程序,每次实验前用常规配套校准品对西门子 Advia 2400 全自动生化分析仪进行校准,校准通过后首先测量质控样本,如质控结果在允许范围内,则测定Na₂CO₃标准溶液中HCO₃⁻,每天测量3次,连续测量5 d。

1.5 K⁺、Na⁺、CL⁻及 HCO₃⁻偏移的不确定度及相对不确定度评定 与偏移相关的测量不确定度(*u_{bias}*)分量包括偏移(b)、国际有证参考物质(CRM)的不确定度(*u_{Cref}*)及CRM测量重复性,其中*u_{Cref}*是将CRM的扩展不确定度(*u_{Cref}*)除以*k*因子(*k*=2)后计算而得来。

1.6 K⁺、Na⁺、CL⁻及 HCO₃⁻期间不精密度评定 利用实验室的常规质控结果计算实验室内期间不精密度(CV)。根据澳大利亚生物化学学会(AACB)推荐,使用连续6个月的实验室内质控数据可计算实验室期间不精密度。按公式(1)计算CV。

$$CV=S_{RW}/X_{质控品} \times 100\%$$

(1)

1.7 K⁺、Na⁺、CL⁻及 HCO₃⁻相对合成不确定度评定 根据不确定度传播律原则,将偏移的相对不确定度及期间不精密度进行合成即为相对合成不确定度,即

$$\%u_c(K^+)=\sqrt{\%u_{bias(K^+)}^2+CV_{(K^+)}^2}$$

(2)

$$\%u_c(Na^+)=\sqrt{\%u_{bias(Na^+)}^2+CV_{(Na^+)}^2}$$

(3)

$$\%u_c(CL^+)=\sqrt{\%u_{bias(CL^+)}^2+CV_{(CL^+)}^2}$$

(4)

表 1 K⁺、Na⁺、CL⁻偏移的不确定度及相对不确定度

	Na ⁺			K ⁺			CL ⁻		
	低浓度	中浓度	高浓度	低浓度	中浓度	高浓度	低浓度	中浓度	高浓度
<i>u_{bias}</i> (mmol/L)	2.100 778 142	1.702 107 16	0.619 874 34	0.110 317 72	0.056 789 08	0.038 987 82	1.840 363 06	1.350 999 93	0.988 818 39
% <i>u_{bias}</i> (%)	1.768 4	1.237 9	0.398 3	5.565 1	1.428 2	0.652 6	1.754 4	1.111 9	0.719 7

表 2 HCO₃⁻参考物质偏移的不确定度及相对不确定度

	HCO ₃ ⁻		
	低浓度	中浓度	高浓度
<i>u_{bias}</i> (mmol/L)	1.195 613 232	1.214 017 71	1.001 269 195
% <i>u_{bias}</i> (%)	7.970 7	4.856 0	2.860 8

2.3 K⁺、Na⁺、CL⁻及 HCO₃⁻期间不精密度 使用医学实验

表 3 医学实验室不同浓度电解质项目期间不精密度

	Na ⁺		K ⁺		CL ⁻		HCO ₃ ⁻	
	Level 1	Level 2	Level 1	Level 2	Level 1	Level 2	Level 1	Level 2
<i>S_{RW}</i> (mmol/L)	0.662 3	0.491 2	0.042 8	0.045 6	0.614 6	0.580 3	0.784 5	0.559 5
CV(%)	0.449 0	0.379 9	1.096 9	0.731 5	0.606 7	0.681 9	2.241 3	3.197 3

$$\%u_c(HCO_3^-)=\sqrt{\%u_{bias(HCO_3^-)}^2+CV_{(HCO_3^-)}^2}$$

(5)

1.8 阴离子间隙相对合成不确定度评定 根据不确定度传播律,低、中、高浓度AG的相对不确定度计算公式分别为

$$\%u_{c(AG)}=\sqrt{\%u_{c(Na^+)}^2+\%u_{c(K^+)}^2+\%u_{c(CL^-)}^2+\%u_{c(HCO_3^-)}^2}$$

(6)

$$\%u_{c(AG低)}=\sqrt{\%u_{c(Na^+低)}^2+\%u_{c(K^+低)}^2+\%u_{c(CL^-低)}^2+\%u_{c(HCO_3^-低)}^2}$$

(7)

$$\%u_{c(AG中)}=\sqrt{\%u_{c(Na^+中)}^2+\%u_{c(K^+中)}^2+\%u_{c(CL^-中)}^2+\%u_{c(HCO_3^-中)}^2}$$

(8)

$$\%u_{c(AG高)}=\sqrt{\%u_{c(Na^+高)}^2+\%u_{c(K^+高)}^2+\%u_{c(CL^-高)}^2+\%u_{c(HCO_3^-高)}^2}$$

(9)

1.9 阴离子间隙相对扩展不确定度评定 相对扩展不确定度U由相对合成不确定度乘以包含因子(*k*)获得,本论文评定95%置信水平下的不确定度,因此*k*=2,则%*U*=%*u_c*×*k*(*k*=2) (10)

2 结 果

2.1 K⁺、Na⁺、CL⁻及 HCO₃⁻测定结果 严格按常规测量程序要求,测量K⁺、Na⁺、CL⁻及HCO₃⁻浓度。每天测量3次,连续测量5 d,测量结果数据见表1(表中的“偏移”,即CRM的测定值与其“靶值”相比较而得来的)和表2。

2.2 K⁺、Na⁺、CL⁻及 HCO₃⁻偏移的不确定度及相对不确定度 依据不确定度传播律,如果实验室不修正偏移,应按公式(11)计算偏移的合成标准不确定度。

$$u_{bias}=\sqrt{S_{CRM}^2/n+u_{Cref}^2+b^2}^{[9]}$$

(11)

$$\%u_{bias}=u_{bias}/x_{CRM} \times 100\%$$

(12)

其中*u_{bias}*偏移的合成标准不确定度,*x_{CRM}*为有证参考物质的靶值。

根据公式(11)、(12)分别计算低浓度、中浓度、高浓度K⁺、Na⁺、CL⁻及HCO₃⁻偏移的不确定度及偏移的相对不确定度。结果见表1和表2。

室连续6个月两个浓度(Level 1、Level 2)的室内质控数据,根据公式(1)分别计算两个浓度的K⁺、Na⁺、CL⁻及HCO₃⁻的期间不精密度,结果见表3。

2.4 K⁺、Na⁺、CL⁻及 HCO₃⁻相对合成不确定度 根据公式(2)、(3)、(4)、(5),分别计算低浓度、中浓度、高浓度K⁺、Na⁺、CL⁻及HCO₃⁻相对合成不确定度,计算结果数据见表4。

表 4 AG 各个分量的相对合成不确定度

	Na ⁺			K ⁺			CL ⁻			HCO ₃ ⁻		
	低浓度	中浓度	高浓度	低浓度	中浓度	高浓度	低浓度	中浓度	高浓度	低浓度	中浓度	高浓度
<i>x</i> _{CRM} (mmol/L)	118.8	137.5	157.4	1.982	3.977	5.976	104.9	121.5	137.4	15.0	25.0	35.0
% <i>u</i> _c (%)	1.808 7	1.294 9	0.597 8	5.672 1	1.800 8	0.980 3	1.882 3	1.304 3	0.941 3	8.588 0	5.814 0	3.634 2

2.5 阴离子间隙相对合成不确定度 根据公式(7)、(8)、(9), 分别计算低浓度、中浓度、高浓度血清阴离子间隙的相对合成不确定度, 计算结果见表 5。

2.6 阴离子间隙相对扩展不确定度 分别用低浓度、中浓度、高浓度血清阴离子间隙的相对合成不确定度乘以包含因子 *k* (*k*=2), 根据公式(10)计算出不同浓度 AG 相对扩展不确定度, 结果数据见表 5。

表 5 AG 的相对合成不确定度和相对扩展不确定度 (%)

	AG 低浓度	AG 中浓度	AG 高浓度
% <i>u</i> _c	10.62	6.36	3.93
% <i>U</i>	21.24	12.72	7.86

3 讨 论

用 top-down 法评定 AG 不确定度具有可行性, 其评定结果也可为临床所用, 如某医学实验室成年人血清阴离子间隙 (AG) 浓度的参考区间为 8.0~16.0 mmol/L, 此参考区间的限值没有不确定度。3 例患者 A、B、C 在同一实验室 AG 的被测量的最佳估计值分别为: 7.0、11.2、15.0 mmol/L。已知这 3 个测量量值的相对扩展不确定度都是 12.72% (取置信概率为 95%, 包含因子 *k*), 上述最佳估值可表达为 A, (7.0±0.89) mmol/L, 95%*CI*: 6.11~7.89; B, (11.2±1.42) mmol/L, 95%*CI*: 9.78~12.62; C, (15.0±1.91) mmol/L, 95%*CI*: 13.09~16.91。则可认为 A、B 患者结果都在参考区间内, 而 C 患者的 AG 值可能高于参考区间上限, 此结果对于患者的临床诊断和治疗具有潜在指导作用。临床实验室以不确定度的方式向临床报告结果时, 可以让临床医生更准确地判断检测结果的可信度, 采取正确诊断和治疗方案, 以免误诊和漏诊。

用于实验室的国际标准主要是 ISO/IEC 17025《检测和校准实验室能力的通用要求》^[10], ISO 15189《医学实验室质量和能力的专用要求》^[11]。中国合格评定国家认可委员会 (CNAS) 是 CNAS-CL01《检测和校准实验室能力认可准则》^[12] 和 CNAS-CL02《医学实验室质量和能力认可准则》, 两者都提出评定不确定度的要求^[13]。ISO/IEC 17025 要求校准与检测实验室具有并且能按程序来评定不确定度的能力。当不确定度影响到对规范限度的符合性时, 测量报告还需要包括有关 MU 的一些信息。有关医学检验量值溯源的 ISO 17511 标准文件中也包含了有关不确定度的内容^[14]。建立参考体系的临床实验室必须按 ISO 15193、ISO 15194 和 ISO 15195 规范参考测量方法的应用、参考物质的管理和实验室的管理^[15-17], 而且在这些活动过程中, 都必须对测量不确定度进行评定。

在实验室认可活动中, 不确定度的评定已成为许多实验室人员所面临的一大难题。每个测量或校准结果必然受到某种因素的影响, 不确定度的评定提供了可能存在误差范围的信息。而不确定度是报告结果的重要部分, 即报告没有 MU 是不完整的。不确定度相对于总误差而言, 在意义、评定原理及

表达等各方面都更加合理, 应用也更普遍。MU 的具体数值对临床医生而言没有直接意义, 但对于患者的临床诊断和治疗具有潜在指导作用。临床实验室向临床报告结果时, 测量结果以不确定度的方式报告, 可以让临床医生更准确判断病情, 采取正确诊断和治疗方案, 以免误判。杨振华教授曾指出: 检验医学界在应用“不确定度”时遇到的主要问题是临床实验室各项检测结果不确定度如何进行计算^[18]。

人体在正常情况下, 细胞外液中阴阳离子总和大致相等。AG 主要是指可测定的阳离子 Na⁺ 和 K⁺ 浓度与可测定的阴离子氯离子浓度 CL⁻ 和 HCO₃⁻ 浓度之差。AG 值是判断和反映体内酸碱失衡的一项重要临床指标^[19-20]。临床医生高度关注 AG 在新生儿窒息中的应用及诊断价值。利用 AG 值变化在判断新生儿窒息时有无酸中毒中具有重要参考意义^[21]。肾单位损坏时, 机体会出现水、电解质和酸碱平衡紊乱, 从而导致慢性肾功能不全, 体内许多终末代谢产物不能由肾脏排出引起代谢性酸中毒, 通过 AG 值可提高对酸中毒的鉴别, 有利于疾病诊断、治疗和控制^[22]。临床也可以利用 AG 值判断急性肾衰酸中毒^[23]。杨敏京等^[24] 比较通过脑出血患者 (脑出血组) 和健康人群 (对照组) 两者血清 AG 水平, 发现脑出血组血清 AG 水平明显高于对照组, 故检测 AG 水平可作为判断脑出血预后的参考指标。AG 值的应用对于判断较复杂的混合型酸碱平衡紊乱能起到决定性作用, 为了避免对混合型酸碱平衡紊乱判断失误而造成漏诊, 不可忽视 AG 值的准确性^[25]。鉴于血清 AG 在临床治疗中是较为重要的指标, 为临床医师诊断疾病、判断病情及预后提供重要参考价值。提供附有不确定度的检验报告, 能够让临床医生更加准确地判断结果的可靠性。所以 AG 不确定度评定在临床检验中的作用和意义不可忽视。

目前国内还没有关于医学实验室血清 AG 不确定度评定的相关报道。因此, 如何评定这两项生化检验项目的不确定度是本论文的研究目的所在。本课题以测量不确定度的相关理论为基础, 以血清 AG 为研究对象, 用 top-down 法对医学实验室常规生化检验项目的测量不确定度进行评定, 并在如何评定偏移的不确定度和精密度方面进行了一些探索研究。主要得出如下结论: 运用 top-down 法评定医学实验室测量不确定度-基于正确度和实验室期间不精密度, 使用一个有赋值和声称不确定度的有证参物质 (CRM), 通过实验、数据处理和分析, 可靠地求得偏移及偏移的不确定度, 再利用实验室室内质控数据求得实验室期间不精密度, 最终通过不确定度传播律求得血清 AG 的合成不确定度和扩展不确定度。并根据 AG 不确定度评定结果判断患者测量结果是否高于参考区间上限, 从而确定了不确定度评定的临床应用价值。不确定度为实验室检测结果的可靠性提供了合理解释, 对于患者的临床诊断和治疗具有潜在指导作用。

参考文献

[1] ISO, IEC. International vocabulary of metrology-basic and

general concepts and associated terms[S]. Geneva; ISO, 2007.

[2] Westgard JO. Managing quality vs. measuring uncertainty in the medical laboratory[J]. Clin Chem Lab Med, 2010, 48(1):31-40.

[3] Ellison SR, Rosslein M, William A, et al. EURACHEM/CITAC Guide CG4. Quantifying uncertainty in analytical measurement [S]. 2000. <http://faculty.fiu.edu/~almirall/uncertainty-eurachemcitac.pdf>

[4] White GH, Farrance I. Uncertainty of measurement in quantitative medical testing: a laboratory implementation guide[J]. 2003, 25(25):1-24.

[5] CAC. Proposed draft revised guidelines on measurement uncertainty[M/OL]. Codex committee on methods of analysis and sampling (CC-MAS), 2010.

[6] CLSI C51-P. Expression of measurement uncertainty in laboratory medicine; proposed guideline [S]. CLSI, 2011.

[7] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-TRL-001. 医学实验室-测量不确定度的评定与表达, 2012.

[8] 刘子勇. 容量计量[M]. 北京: 中国计量出版社, 2009:7-8.

[9] Nordic Innovation Center. Handbook for calculation of measurement uncertainty in environmental laboratories [S]. Nordtest, 2011.

[10] ISO, IEC. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories [S]. Geneva; ISO, 2005, 17025.

[11] ISO. Medical laboratories - Particular requirements for quality and competence. ISO 15189. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization; 2007.

[12] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL01. 检测和校准实验室能力认可准则, 2006.

[13] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL02. 医学实验室质量和能力认可准则, 2006.

[14] ISO. In vitro diagnostic medical devices-Measurement of quantities in biological samples-Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials [S]. Geneva, Switzerland; ISO, 2003.

[15] ISO. Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results-Part 3: Intermediate measures of the precision of a standard measurement method[S]. Geneva, Switzerland; ISO, 1994.

[16] ISO. In vitro diagnostic medical devices-Measurement of quantities in samples of biological origin-Requirements for content and presentation of reference measurement procedures[S]. Geneva, Switzerland; ISO, 2009, 15193.

[17] ISO. In vitro diagnostic medical devices -Measurement of quantities in samples of biological origin-Requirements for certified reference materials and the content of supporting documentation [S]. Geneva, Switzerland: ISO, 2009, 15194.

[18] 杨振华. 关注测量不确定度在临床检验中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(9):965-966.

[19] 梁淑新, 施俊英. 生物化学[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2007:225.

[20] 马智. 临床疾病检验[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2008:116.

[21] 杨桦. 阴离子间隙在新生儿窒息中的临床应用[J]. 中国妇幼保健, 2007, 22(16):2302.

[22] 关仲. 阴离子间隙的临床应用分析[J]. 中国当代医药, 2010, 17(12):151.

[23] 李伟锋, 张天增. 阴离子间隙在急性肾功能衰竭患者中的临床应用价值分析[J]. 中国社区医师(医学专业), 2012, 4(17):81.

[24] 杨敏京, 冯立群, 张苗. 脑出血患者阴离子间隙变化的临床意义分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2012, 14(1):20-21.

[25] 芦志英. 阴离子间隙在诊断混合型酸碱平衡紊乱中的作用[J]. 临床急诊杂志, 2013, 14(6):266-268.

(收稿日期:2016-02-06 修回日期:2016-04-10)

(上接第 1774 页)

能障碍的流行病学研究进展[J]. 中国临床神经科学, 2013, 21(1):101-108.

[9] Samtani MN, Raghavan N, and Shi Y, et al. Disease progression model in subjects with mild cognitive impairment from the Alzheimer's disease neuroimaging initiative: CSF biomarkers predict population subtypes [J]. Br J Clin Pharmacol, 2013, 75(1):146-161.

[10] Mondragon-Rodriguez S, Perry G, Zhu X, et al. Phosphorylation of tau protein as the link between oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and connectivity failure: implications for Alzheimer's disease[J]. Oxid Med Cell Longev, 2013, 2013(1):940603.

[11] Young AL, Oxtoby NP, Daga P, et al. A data-driven model of biomarker changes in sporadic Alzheimer's disease [J]. Brain, 2014, 139 (9):2564-2577.

[12] 鲍琳琳, 赵红, 张仁泽, 等. 阿尔茨海默病患者脑脊液核心生物标记与认知功能的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(1):39-41.

[13] Fabre F, Forsell C, Viitanen M, et al. Clinic-based cases with frontotemporal dementia show increased cerebrospinal fluid tau and high apolipoprotein E epsilon4 frequency but no tau gene mutations [J]. Exp Neurol, 2001, 168 (2):413-418.

[14] 方宇, 张璐, 朱红灿, 等. 脑脊液磷酸化 tau 蛋白及 β 淀粉样蛋白检测在老年期痴呆患者早期鉴别诊断中的价值[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(13):2561-2562.

(收稿日期:2016-01-28 修回日期:2016-03-31)