

血清 Irisin 水平与代谢综合征关系的临床研究^{*}

李 茜¹, 刘 丹², 何 詠³, 梁利波¹, 于 川⁴, 李双庆¹, 安振梅², 李舍予^{2△}

1. 四川大学华西医院 全科医学科 (成都 610041); 2. 四川大学华西医院 内分泌代谢科 (成都 610041);
3. 四川大学华西医院 实验医学科 (成都 610041); 4. 四川大学华西医院 中国循证医学中心 (成都 610041)

【摘要】 目的 探讨血清 Irisin 水平与代谢综合征(MetS)的关系。**方法** 收集四川大学华西医院内分泌科门诊未用药的确诊为代谢综合征的患者 33 例,以及与之年龄、性别匹配的健康志愿者 33 例临床资料。检测其各代谢指标及空腹血清 Irisin 水平并比较分析。**结果** 代谢综合征组血清 Irisin 质量浓度 $[(8.53 \pm 2.59) \text{ ng/mL}]$ 与健康对照组 Irisin 浓度 $[(8.71 \pm 2.84) \text{ ng/mL}]$ 差异无统计学意义($P=0.809$);经 Pearson 相关分析,代谢综合征组的血清 Irisin 质量浓度与臀围($r=-0.531, P<0.001$)、血尿酸($r=-0.414, P=0.023$)呈负相关,而与其他 MetS 参数(腰围、腰臀比、糖化血红蛋白、血脂等)相关性均无统计学意义。**结论** 未用药的代谢综合征患者血清 Irisin 水平与健康人无明显差异。血清 Irisin 作为代谢综合征生物标志物的意义较小。

【关键词】 Irisin 代谢综合征 生物标志物

代谢综合征(MetS)作为一种全身代谢紊乱性疾病,是心血管疾病、卒中、肾脏疾病甚至某些癌症的高危因素^[1]。近年来, MetS 的患病率明显增高,尽管久坐、超重/肥胖及胰岛素抵抗已被认为是 MetS 的确切危险因素^[2],但 MetS 的病因和发病机制尚未完全阐明,现在仍缺乏有效的 MetS 预警分子和治疗靶点。近年来,由肌肉及其他组织分泌释放的肌肉因子被认为在维持机体代谢平衡、改善胰岛素抵抗、优化身体组分等过程中发挥重要作用^[3]。Irisin 就是其中之一,它在骨骼肌、含有平滑肌的多种组织器官、脂肪组织及部分神经细胞中均有表达^[4-6]。Irisin 在皮下脂肪细胞,促进脂肪棕色化反应,并调节其代谢^[7]。由于 Irisin 对代谢的重要生理作用,其越来越受到研究者的关注,并被视为糖尿病、肥胖等代谢性疾病的潜在生物学标志物。虽然部分研究提示血清 Irisin 水平与 MetS 存在相关性^[8-19],但结果存在争议。本研究拟通过检测 MetS 患者及正常健康志愿者的血清 Irisin 水平,以探讨空腹血清 Irisin 作为代谢综合征生物标志物的可能性。

1 对象和方法

1.1 研究设计和研究对象

选取 2015 年 7~12 月在四川大学华西医院内分泌科门诊就诊的 MetS 患者作为 MetS 组,同期体检中心健康体检者作为对照组。筛选满足如下标准的患者进入研究:①年龄 18~70 岁;②符合 1998 年 WHO 制定的 MetS 诊断标准^[20]。年龄、性别与 MetS 组配对的健康对照组纳入标准为:正常体质质量[体质质量指数(BMI) $18.5 \sim 23.9 \text{ kg/m}^2$];患者本人否认患有代谢性疾病,无高血压、血脂异常、糖尿病、糖耐量

受损或空腹血糖调节受损。排除标准:①患急性感染性疾病,如急性上呼吸道感染;②肝硬化或持续性透析;③充血性心力衰竭;④已知恶性肿瘤;⑤已知精神疾病;⑥妊娠;⑦已使用降糖药物、降压药物、调脂药物、抗血小板药物及利尿剂。本研究已获得所有研究对象的知情同意,并获得四川大学华西医院伦理委员会的批准。

1.2 人体测量

所有进入筛选的研究对象均由内科医生采集既往病史及用药史,并接受体格检查。在采集血液标本前 2 d 内进行人体测量。BMI 为体质质量(kg)与身高(m)的平方的比。腰臀比(WHR)为腰围(cm)除以臀围(cm)。

1.3 生化检测

所有血液标本均在清淡饮食 3 d 后空腹至少 8 h 后采集。MetS 人群均进行口服 75 g 糖的葡萄糖耐量实验(OGTT),用电化学发光免疫分析法(ECLIA)测量胰岛素水平(德国曼海姆罗氏, Elecsys 2010);糖化血红蛋白(HbA1c)使用国家 HbA1c 标准化程序批准(NGSP)的高效液相色谱法(HPLC)测定(日本东曹株式会社 HLC-723 G8);根据标准操作规程使用全自动生化分析仪(德国罗氏诊断有限公司, Modular P800)测量空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、谷氨酰转氨酶 γ (GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、肌酐(SCr)、尿酸(UA)。用稳态模型评估(HOMA)计算胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能。计算稳态胰岛素抵抗指数(HOMA1-IR): $\text{HOMA1-IR} = \text{空腹胰岛素}(\mu\text{U/mL}) \times \text{空腹血糖}(\text{mmol/L}) / 22.5$, $\text{HOMA1-}\beta(\%) = [20 \times \text{空腹胰岛素}(\mu\text{U/mL}) / \text{空腹血糖}(\text{mmol/L}) - 3.5] \times 100\%$ ^[21]。HOMA2-IR 指数由 HOMA 计算器 v2.2.3 计算。估算肾小

^{*} 国家自然科学基金(No. 81400811 和 No. 21534008)资助

[△] 通信作者, E-mail: lisheyu@gmail.com

球率过滤(eGFR)用肾脏病饮食调整(MDRD)公式计算。

1.4 血清 Irinsin 测量

血清 Irisin 质量浓度用酶联免疫吸附法(ELISA)测定, ELISA 试剂盒购自美国 Phoenix Pharmaceuticals(批号: EK-067-29),批间变异指数(CV) < 15%,批内变异指数(CV) < 10%。所有样本均进行重复分析,CV > 15%者进行反复测量。

1.5 统计学方法

使用 Kolmogorov-Smirnov 检验检测数据分布。FPG、TG、GGT、TBIL、DBIL、空腹胰岛素值经检验为非正态分布,经对数转换为正态分布资料后再进行统计分析。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间数值变量的比较使用配对 t 检验,分类变量使用 χ^2 检验。MetS 组血清 Irisin 水平与其他变量间的相关性使用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的临床资料和生化指标

我们从招募期间的 1 245 例门诊患者中筛选出 33 例符合 MetS 纳入标准者,从同期体检中心体检的 301 人中筛选出年龄、性别均配对的 33 例健康志愿者。两组人群(MetS 组和健康对照组)的基线特征如表 1 所示。两组人群间按性别、年龄配对,其性别、年龄差异无统计学意义。MetS 组的 BMI、WHR、FPG、HbA1c、TG、TC、UA、ALT、AST 和 GGT 值均高于对照组($P < 0.01$),而 HDL-C、ALB 均低于对照组($P < 0.05$)。两组人群间的 LDL-C、SCr、eGFR、ALP、TBIL、DBIL、IBIL 差异均无统计学意义。

表 1 代谢综合征组和健康对照人群的临床、生物学特征

指标	对照组($n=33$)	MetS 组($n=33$)	P
年龄/岁	42.42±8.96	41.64±8.88	1.00
性别(男:女)	24:9	24:9	1.00
BMI/(kg/m ²)	22.93±2.43	28.87±2.98	<0.001
腰围/cm	78.30±9.16	96.91±6.48	<0.001
臀围/cm	92.91±4.66	101.77±5.61	<0.001
腰臀比	0.84±0.07	0.95±0.05	<0.001
高血压/例数	0	8	<0.001
Irisin/(ng/mL)	8.53±2.59	8.71±2.84	0.809
HbA1c/%	5.42±0.32	6.38±1.24	<0.001
FPG/(mmol/L)	0.71±0.04	0.81±0.14	0.002
TG/(mmol/L)	1.54±0.93	3.49±2.44	<0.001
TC/(mmol/L)	4.75±0.81	5.34±1.25	0.024
HDL-C/(mmol/L)	1.41±0.39	1.15±0.37	0.011
LDL-C/(mmol/L)	2.64±0.58	2.78±0.92	0.437
Creatinine/(μmol/L)	82.45±17.75	78.35±18.98	0.244
eGFR/[mL/(min·1.73 m ²)]	93.88±12.54	99.56±17.65	0.115
UA/(μmol/L)	341.94±95.35	442.27±125.77	<0.001
ALT/(IU/L)	24.03±12.11	50.24±37.95	0.001
AST/(IU/L)	23.18±4.80	36.45±17.35	<0.001
ALP/(IU/L)	78.88±17.96	79.45±19.41	0.895
ALB/(g/L)	47.78±2.46	46.17±3.43	0.018
TBIL/(μmol/L)	15.26±6.39	14.85±5.87	0.795
DBIL/(μmol/L)	5.02±2.00	4.14±1.68	0.042
IBIL/(μmol/L)	10.24±4.80	10.72±4.94	0.710
GGT/(IU/L)	1.36±0.32	1.68±0.32	<0.001

2.2 血清 Irisin 水平

本研究中 MetS 组和对照组间血清 Irisin 水平差异无统计学意义[(8.53±2.59) ng/mL vs. (8.71±2.84) ng/mL, $P=0.809$]。

2.3 血清 Irisin 和临床参数的相关性

表 2 显示 MetS 组中血清 Irisin 水平和 UA 呈负相关($r=-0.485, P=0.004$),经性别、年龄和 BMI 调整后相关性仍存在。Irisin 与臀围也存在负相关($r=-0.531, P=0.003$)。

相关分析发现 Irisin 与其他 29 个参数的相关性均无统计学意义。经性别、年龄和 BMI 调整后,其相关性也无统计学意义。见表 2。

表 2 代谢综合征组的 Irisin 水平与部分生化指标相关性分析

指标	Irisin		Irisin (经性别、年龄和 BMI 调整)	
	r	P	r	P
年龄	0.187	0.296	—	—
BMI	0.116	0.521	—	—
腰围	-0.043	0.812	-0.070	0.713
臀围	-0.204	0.256	-0.531	0.003
腰臀比	0.155	0.390	0.294	0.114
HbA1c	0.002	0.991	0.062	0.744
FPG	-0.014	0.940	0.053	0.780
TG	-0.114	0.526	0.006	0.974
TC	0.200	0.264	0.316	0.089
HDL-C	0.306	0.084	0.241	0.199
LDL-C	0.202	0.261	0.243	0.196
SCr	-0.174	0.332	-0.080	0.675
eGFR	0.085	0.638	0.132	0.488
UA	-0.485	0.004	-0.414	0.023
ALT	0.074	0.682	0.153	0.419
AST	0.183	0.308	0.263	0.160
ALP	0.037	0.837	0.029	0.877
GGT	-0.044	0.806	0.111	0.558
ALB	-0.185	0.302	-0.107	0.575
TBIL	0.135	0.453	0.170	0.369
DBIL	0.142	0.429	0.166	0.381
IBIL	0.112	0.535	0.141	0.458
HOMA1-IR	-0.082	0.648	-0.114	0.549
HOMA1-β	0.036	0.842	0.100	0.599
HOMA2-IR	0.010	0.956	0.018	0.927

3 讨论

Irisin 作为近期发现的肌肉因子和脂肪因子,被认为与糖脂代谢密切相关。然而,在以往研究中 Irisin 与代谢综合征及其组分(如肥胖、2 型糖尿病等)的相关性并不一致,如 YAN 等^[8]发现 MetS 组的 Irisin 水平低于健康对照组;而 PARK 等^[9]、RIZK 等^[10]则发现 MetS 组的 Irisin 水平高于健康对照组。ZHANG 等^[22]报道 T2DM 患者 Irisin 水平显著降低,其中有大血管并发症比无大血管并发症的血清 Irisin 则降低更为显著。不同研究间对 Irisin 与代谢性参数相关性的报道也不一致^[8, 10-18],其中 YAN 等^[8]发现 MetS 人群的 Irisin 与空腹胰岛素、HbA1c、白蛋白/球蛋白、腰围等代谢参数呈负相关^[8]。而 CHOI 等^[12]发现 Irisin 与 BMI 呈负相关;PARDO 等^[19]和 PARK 等^[9]则发现 MetS 人群的

Irisin 水平与 BMI 等参数呈正相关。

研究表明,Irisin 与大量生理活动与病理改变有关。其中,运动与饮食是血清 Irisin 水平的重要影响因素^[23-24]。KO 等^[25]的研究提示,不同的饮食习惯对 Irisin 的影响有差异,Irisin 水平与进食的蔬菜水果量呈正相关,而与进食的肉量呈负相关。而另有研究提示,Irisin 水平受力量型运动调节,而与耐力运动无关^[26]。此外,Irisin 水平也可能与体型和人种有关。例如,其中 RIZK 等^[10]的 MetS 组纳入人群 BMI 较高,而 YAN 等^[8]纳入的 MetS 患者多为中心性肥胖人群,BMI 增高与西方人群相比却并不十分突出。同时,多种研究也提示,性别、年龄、胰岛素抵抗等都可能与血清 Irisin 水平存在联系。这些证据都提示,Irisin 的干扰因素很多,在研究 MetS 与 Irisin 相关性时必须尽可能控制潜在混杂因素。

本研究中,我国四川地区成人 MetS 患者血清 Irisin 水平与健康对照之间不具有显著差异。这与以往的一些报道结果相一致^[16]。但在大多数报道中,MetS 患者血清 Irisin 的水平可能显著高于或低于健康对照,结果存在较大的异质性^[8-9,13,17]。但这些研究纳入人群中大多异质性较大,大量混杂因素难以控制。而本研究中选择对照人群时进行了性别和年龄的配对,使两组人群更有可比性。而代谢正常的对照组和未用药的 MetS 患者,增加了纳入人群的同质性。所有受试者均采用标准的空腹取血,排除了饮食、用药和其他潜在混杂因素对结果的影响。我们的研究中并未发现 MetS 患者与健康对照之间空腹血清 Irisin 水平的差异。这提示 MetS 本身的病理生理改变可能并非血清 Irisin 水平的核心影响因素,而结合以往研究结果的不稳定性,血清 Irisin 作为 MetS 生物标志物的可能性较小。以往研究中发现 Irisin 水平在 MetS 患者中的升高或降低,可能是由于其对潜在混杂因素控制不足有关。

此外,本研究中虽然发现血清 Irisin 水平与 UA 和臀围存在有统计学意义的负相关,但几个相关因素如腰围、BMI、SCr 等均未见显著的统计学差异,难以用生物学基础解释,因此可能需要后期研究支持才能引出具有临床意义的结论。

我们的研究也存在一些局限性:首先,本研究为横断面研究,不能进行因果推断;其次,本研究样本量较小,难以进行亚组分析,但是年龄、性别配对的代谢正常的对照组的选择已经排除了几个重要混杂因素的干扰。而由于运动因素在本研究中并未进行校正,因此不能验证血清 Irisin 与运动的关系。

综上所述,本研究通过严格控制的病例对照研究,未发现血清 Irisin 水平在未用药的 MetS 人群与健康人群间的显著差异,也未发现血清 Irisin 与 BMI、HbA1c、FPG、TG、TC 等关键代谢指标的相关性,提示以往研究中观察到的 MetS 中血清 Irisin 截然相反的改变可能来自未校正的混杂因素,而 Irisin 本身在 MetS 发病机制中所扮演的作用可能并非那么重要。而以往结果的不稳定性也提示,血清 Irisin 作为 MetS 等疾病生物标志物的可能性较小。而其在糖脂代谢中

的生理和病理意义有待今后临床与实验室研究的进一步验证。

参 考 文 献

- [1] ECKLE RH, GRUNDY SM, ZIMMER PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*,2005,365(9468):1415-1428.
- [2] GALLAGHER EJ, LEROITH D, KARNIELI E. Insulin resistance in obesity as the underlying cause for the metabolic syndrome. *Mt Sinai J Med*,2010,77(5):511-523.
- [3] PETERSON BK, FEBBRAIO MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*,2012,8(8):457-465.
- [4] BOSTROM PA. PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*,2012,481(7382):463-468.
- [5] IIZUKA K, MACHIDA T, HIRAFUJI M. Skeletal muscle is an endocrine organ. *J Pharmacol Sci*,2014,125(2):125-131.
- [6] FERRER-MARTINEZ A, RUIZ-LOZANO P, CHIEN KR. Mouse PeP: a novel peroxisomal protein linked to myoblast differentiation and development. *Dev Dyn*,2002,224(2):154-167.
- [7] SPIEGELMAN BM. Banting Lecture 2012: regulation of adipogenesis: toward new therapeutics for metabolic disease. *Diabetes*,2013,62(6):1774-1782.
- [8] YAN B, SHI X, AND ZHANG H, *et al.* Association of serum Irisin with metabolic syndrome in obese Chinese adults. *PLoS One*,2014,9(4): e94235 [2016-08-16]. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0094235>.
- [9] PARK KH, ZAICHENKO L, BRINKOETTER M, *et al.* Circulating Irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*,2013,98(12): 4899-4907.
- [10] RIZK FH, ELSHWEIKH SA, ABD EL-NABY AY. Irisin levels in relation to metabolic and liver functions in Egyptian patients with metabolic syndrome. *Can J Physiol Pharmacol*, 2016,94(4):359-362.
- [11] LIU JJ, WONG MD, TOY WC, *et al.* Lower circulating Irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*,2013,27(4):365-369.
- [12] CHOI YK, KIM MK, BAE KH, *et al.* Serum Irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*,2013,100(1):96-101.
- [13] ALIS R, SANCHIS-GOMAR F, PAREJA-GALEANO H, *et al.* Association between Irisin and homocysteine in euglycemic and diabetic subjects. *Clin Biochem*,2014, 47(18):333-335.
- [14] HUH JY, PANAGIOTOU G, MOUGIOS V, *et al.* FNDC5 and Irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism*,2012,61(12):1725-

- 1738.
- [15] STENGEL A, HOFMANN T, GOEBEL-STENGEL M, *et al.* Circulating levels of Irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity—correlation with body mass index. *Peptides*,2013(39):125-130 [2016-08-16]. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196978112004792>. doi: 10.1016/j.peptides.2012.11.014.
- [16] SANCHIS-GOMAR F, ALIS R, PAREJA-GALEANO H, *et al.* Circulating Irisin levels are not correlated with BMI, age, and other biological parameters in obese and diabetic patients. *Endocrine*,2014,46(3):674-677.
- [17] ZHANG C, DING Z, LU G, *et al.* Lower Irisin level in patients with type 2 diabetes mellitus: a case-control study and meta-analysis. *J Diabetes*,2016,8(1):56-62.
- [18] OELMANN S, NAUCK M, VOLZKE H, *et al.* Circulating Irisin concentrations are associated with a favourable lipid profile in the general population. *PLoS One*,2016,11(4): e0154319 [2016-08-16]. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0154319>.
- [19] PARDO M, AMIL M, AGUERA Z, *et al.* Association of Irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index. *Int J Endocrinol*,2014 (2014): 857270 [2016-08-16]. <https://www.hindawi.com/journals/ije/2014/857270/>. doi: 10.1155/2014/857270.
- [20] ALBERTA KG, ZIMMET PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*,1998,15(7):539-553.
- [21] MATTHEW DR, HOSKER JP, RUDENSKI AS, *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*,1985,28(7):412-419.
- [22] ZHANG M, CHEN S, CHEN P, *et al.* The association of new inflammatory markers with type 2 diabetes mellitus and macrovascular complications: a preliminary study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2014,18(11):1567-1572.
- [23] TIMMONS JA, BAAR K, DAVIDSEN PK, *et al.* Is Irisin a human exercise gene? *Nature*,2012,488(7413): E9-E10 [2016-08-16]. <http://www.nature.com/nature/journal/v488/n7413/full/nature11364.html>. doi: 10.1038/nature11364.
- [24] LIU C, WO J, ZHAO Q, *et al.* Association between serum total osteocalcin level and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Horm Metab Res*,2015,47(11):813-819.
- [25] KO BJ, PARK KH, SHIN S, *et al.* Diet quality and diet patterns in relation to circulating cardiometabolic biomarkers. *Clin Nutr*,2016,35(2):484-490.
- [26] LOFFIER D, MULLER U, SCHEUERMANN K, *et al.* Serum Irisin levels are regulated by acute strenuous exercise. *J Clin Endocrinol Metab*,2015,100(4):1289-1299.

(2016-10-12 收稿, 2016-11-15 修回)

编辑 吕 熙

(上接第 131 页)

- [5] DAISHIRO M, VASILY N, DOBROVOLSKY YK, *et al.* Development of an *in vivo* gene mutation assay using the endogenous Pig-A gene: I. Flow cytometric detection of CD59-negative peripheral red blood cells and CD48-negative spleen T-cells from the rat. *Environ Mol Mutagen*,2008,49(8):614-621.
- [6] KIMOTO T, SUZUKI K, KOBAYASHI X, *et al.* Manifestation of *Pig-a* mutant bone marrow erythroids and peripheral blood erythrocytes in mice treated with N-ethyl-N-nitrosourea: direct sequencing of *Pig-a* cDNA from bone marrow cells negative for GPI-anchored protein expression. *Mutat Res*,2011,723(1):36-42.
- [7] DOBROVOLSKY VN, CAO X, BHALLI JA, *et al.* Detection of *Pig-a* mutant erythrocytes in the peripheral blood of rats and mice. *Methods Mol Biol*,2014(1105):205-221[2015-03-07]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3064711/>. doi:10.1007/978-1-62703-739-6_17.
- [8] DOBROVOLSKY VN, MIURA D, HEFLICH RH, *et al.* The *in vivo* *Pig-a* gene mutation assay, a potential tool for regulatory safety assessment. *Environ Mol Mutagen*,2010,51(8/9):825-835.
- [9] DOBO KL, FIEDLER RD, GUNTHER WC, *et al.* Defining EMS and ENU dose-response relationships using the *Pig-a* mutation assay in rats. *Mutat Res*,2011,725(1/2):13-21.
- [10] PHONETHEPSWATH S, FRANKLIN D, TOROUS DK, *et al.* *Pig-a* mutation: kinetics in rat erythrocytes following exposure to five prototypical mutagens. *Toxicol Sci*,2010,114(1):59-70.
- [11] BRYCE SM, BEMIS JC, DERTINGER SD. *In vivo* mutation assay based on the endogenous *Pig-a* locus. *Environ Mol Mutagen*,2008,49(4):256-264.
- [12] DERTINGER SD, BRYCE SM, PHONETHEPSWATH S, *et al.* When pigs fly: immunomagnetic separation facilitates rapid determination of *Pig-a* mutant frequency by flow cytometric analysis. *Mutat Res*,2011,721(2):163-170.

(2016-08-23 收稿, 2016-10-25 修回)

编辑 余 琳