

# 同型半胱氨酸与神经管畸形的相关病因学研究进展 \*

李 鹰 陈 波 谷 强<sup>△</sup>

(新疆石河子大学第一附属医院妇产科 新疆 石河子 832000)

**摘要** 神经管畸形(neural tube defects ,NTDs)是一种最常见的严重中枢神经系统先天性畸形 在世界各地均有发生。它是造成流产、死产的主要原因之一,即便胎儿存活,也严重影响患儿的生长发育和生活质量,同时给家庭和社会带来沉重的精神压力和经济负担。神经管畸形的发生绝大多数是由遗传因素与环境因素相互作用的结果,若孕妇在孕早期缺乏叶酸、高热、接触射线、服用药物、感染或发生妊娠期糖尿病等条件下,结合遗传因素作用,均有可能导致神经管畸形的发生,但其目前其的确切病因及其发病机制仍有待深入研究。大量研究表明,在孕妇血清中低叶酸、低维生素 B12 水平及高血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平,都与 NTDs 的发生密切相关。本文主要围绕同型半胱氨酸的代谢,从分子水平和基因水平对与神经管畸形相关的各因素做一综述。

**关键词** 神经管畸形 同型半胱氨酸 维生素 B12 维生素 B6

中图分类号:R715 R726.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)09-1778-04

## The Research of Etiology Between Homocysteine and Neural Tube Defects\*

LI Ying, CHENG Bo, GU Qiang<sup>△</sup>

(Department of gynaecology and obstetrics, The first affiliated hospital of Shihezi University, Xinjiang, Shihezi, 832000, China)

**ABSTRACT:** Neural tube defects (NTDs) are one of the most common serious congenital malformations on central nervous system, which can occur all over the world. It causes miscarriage and stillbirth, even if the fetus survived, it will still affect the children's development and quality of life. At the same time, it brings our family and society more stress and heavier financial burden. The most NTDs are induced by the interaction of genetic and environmental factors. Lacking folic acid, suffering high fever, close to radiation, taking medication, being infected with or having gestational diabetes in early pregnancy, combined with genetic factors, they are all likely to lead to neural tube defects. A large number of studies have shown that low folic acid, low vitamin B12 level and high plasma homocysteine (Hcy) level in the blood serum of pregnant women are closely related to the occurrence of NTDs. This article reviews the pathogens which result in neural tube defects through the molecular level and gene level on homocysteine metabolism.

**Key words:** Neural tube defects; Homocysteine; Vitamin B12; Vitamin B6

**Chinese Library Classification:** R715 R726.2 **Document code:** A

**Article ID:**1673-6273(2012)09-1778-04

神经管畸形(neural tube defects ,NTDs)是一种比较常见的中枢神经系统的先天畸形,主要包括无脑畸形、脊柱裂、脑膜脑膨出等。目前认为绝大多数神经管畸形的发生是由遗传因素与环境因素相互作用的结果,强调在多基因遗传的基础上,胚胎在孕早期受到各种外界致畸因子的影响,导致神经管闭合失常所引起的疾病,但其具体病因及发病机制尚未完全明确,有待进一步深究。有研究<sup>[1]</sup>发现,在墨西哥地区人群中,即便在孕妇血清中维生素 B12 或红细胞叶酸水平很高的时候,高同型半胱氨酸水平仍是一个导致神经管畸形的不利因素。由此推测高同型半胱氨酸水平可能在神经管畸形发展中扮演一个独立的角色。人体内同型半胱氨酸的主要代谢途径 (1)再甲基化形成蛋氨酸,由 5-甲基四氢叶酸提供甲基,蛋氨酸合酶(MS)催化,维生素 B12 作为辅酶 (2)转硫化与丝氨酸缩合成胱硫醚,由胱硫醚-β-合成酶(CBS)催化,维生素 B6 作为辅酶,为不可逆反应<sup>[2]</sup>。本文围绕同型半胱氨酸在人体内的代谢途径,分别从分子水平和基因水平叙述各因素与神经管畸形发生的关系。

### 1 同型半胱氨酸在分子水平与神经管畸形发生的关系

#### 1.1 叶酸

叶酸(folic acid)是一种水溶性 B 族维生素,它是由对氨基苯甲酸、喋呤啶和谷氨酸等组成的化合物,在体内主要以四氢叶酸的形式存在,而四氢叶酸的主要生理作用在于它是体内生化反应中一碳单位转移酶系的辅酶,起着一碳单位传递的作用,对细胞的代谢、生长起着重要作用。在同型半胱氨酸再甲基化为蛋氨酸的反应中,需由 5-甲基四氢叶酸提供甲基,从而降低同型半胱氨酸在血清中的浓度,减轻同型半胱氨酸的毒性作用。多年来大量的研究表明,母亲孕早期低叶酸水平与神经管畸形儿的发生密切相关<sup>[3,4]</sup>,且补充叶酸可以有效地预防神经管缺陷的发生。目前,围孕期补充适量叶酸可降低胎儿发生神经管畸形的风险已得到公认,我国卫生部也早已提出怀孕前后增补叶酸预防神经管畸形的公共倡议。专家建议怀孕前 3 个月开始每日口服斯利安片 1 片(0.4 mg)至孕后 3 个月,保证胚胎在

\* 基金项目 新疆石河子大学医学院基础与临床医学联合科研基金资助项目(LHJJ2010B16)

作者简介 李鹰(1986-)女,医学硕士,主要研究方向 围产医学 电话:18799736913 Email:liying8696@163.com

<sup>△</sup>通讯作者 谷强,主任医师,硕士研究生导师 Email:guqiang106@sina.com

(收稿日期 2011-07-17 接受日期 2011-08-13)

神经管发育的敏感时期,体内叶酸能维持在适宜水平,以确保胚胎早期有个较好的营养状态,使脑和脊髓等其他器官正常发育成熟,避免损伤。鉴于2003年10月始南非实施了一项在食品中强化叶酸的计划,Abdul-Rauf Sayed<sup>[5]</sup>等学者通过比较在增补叶酸前后神经管畸形儿的患病率(病例来源于4个地区的12所公立医院)发现,补充叶酸后神经管畸形儿的患病率较前明显下降65.9%,经济收益也远远高于实施叶酸强化成本。由此看出,补充叶酸作为神经管畸形的一级预防有着很大的成效的,但单独补充叶酸仅减少50%~70%左右的胎儿神经管畸形的发生,仍有30%~45%的病例不能通过该项措施得到纠正。

## 1.2 维生素 B12

维生素 B12(Vitamin B12)又称钴胺素,是一种机体不能自身合成,机能不可或缺的维持人体正常代谢的微量营养素。它可以提高叶酸利用率,维护神经髓鞘的代谢与功能,促进红细胞的发育与成熟,并参与DNA的合成、脂肪、碳水化合物及蛋白质的代谢。近年来国内有研究发现,孕妇血清中VitB12水平与子代神经管畸形的发生显著相关<sup>[4]</sup>,胎儿畸形患者羊水中VitB12水平也较低<sup>[6]</sup>。Anne M.molloy<sup>[7]</sup>等亦通过对爱尔兰孕妇人群的病例对照研究发现,生育神经管畸形儿孕妇血清中VitB12处于一个显著的低水平状态,且当妊娠时血液中VitB12<250 ng/L时具有高风险。

VitB12在体内主要有两条代谢途径。一是通过辅助叶酸参与血浆同型半胱氨酸(Hcy)甲基化生成蛋氨酸的过程;二是参加甲基丙二酰辅酶A异构化成琥珀酰辅酶A的过程。若机体VitB12缺乏,这两个代谢过程都会受到影响。在第一个途径中,当VitB12缺乏时,Hcy甲基化过程受阻,会造成Hcy在体内蓄积,影响DNA的合成,从而影响细胞的正常增殖和分化。所以,目前VitB12被认为是叶酸强化之后体内Hcy仍处于高水平的主要决定因素。在第二个途径中,VitB12缺乏会造成甲基丙二酰辅酶A在体内的积累,结果导致甲基丙二酰辅酶A的水解产生甲基丙二酸(MMA)<sup>[8]</sup>,由此尿中甲基丙二酸的排出量增多,测定尿中甲基丙二酸能间接反应人体中VitB12的水平。但是当叶酸缺乏时尿中甲基丙二酸并无明显变化,故可用来区分VitB12缺乏和叶酸缺乏。国内有研究<sup>[9]</sup>通过检测羊水及孕妇尿中MMA水平,发现神经管畸形儿组显著高于正常对照组。由此,目前越来越多的学者呼吁:孕妇在增补叶酸的基础上,应该同时补充VitB12,以进一步降低NTDs发生率。

## 1.3 维生素 B6

维生素 B6(Vitamin B6)又称磷酸吡哆醛,在酸液中稳定,遇光或碱易破坏,不耐高温。VitB6为人体内某些辅酶的组成成分,参与多种代谢反应,尤其是和氨基酸代谢有密切关系。临床上应用VitB6制剂治疗妊娠呕吐。在同型半胱氨酸转硫化为胱硫醚的过程中,需VitB6作为辅酶。国外有研究报道<sup>[10]</sup>,高同型半胱氨酸水平可以通过补充叶酸或者VitB6得以纠正,从而降低发生神经管畸形的风险。而且,在服用抗癫痫药物孕妇中,除了服用叶酸外,服用VitB6对防止胎儿发生神经管畸形也有保护作用<sup>[11]</sup>。在国内,有学者在以环磷酰胺致胎鼠发育畸形的动物实验中,分别对孕鼠补充叶酸和叶酸+VitC+VitB6+牛磺酸,结果发现补充叶酸+VitC+VitB6+牛磺酸组,与单独叶酸组,脑膨出率明显降低( $P<0.05$ )。叶酸与VitC、VitB6和牛磺酸联合

应用时,防畸的效果明显优于单独补充<sup>[12]</sup>。而目前VitB6单独对神经管畸形的影响尚未见研究报道。

## 2 同型半胱氨酸在基因水平与神经管畸形发生的关系

### 2.1 亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因多态性

人类的MTHFR基因位于染色体1p36.3,整个编码区长1980bp,分子量为74KD,其氨基酸序列高度保守。目前发现该基因有多种突变类型,其中C677T突变和A1298C比较常见,不同的突变类型对MTHFR基因所表达的酶活性和热稳定性产生不同的影响<sup>[13]</sup>。

MTHFR基因产物在叶酸代谢过程中起着重要作用,它将体内的5,10-二甲基四氢叶酸还原为5-甲基四氢叶酸,后者是体内叶酸的主要活性形式,而同型半胱氨酸接受5-甲基四氢叶酸提供的甲基后再生成蛋氨酸。目前来自不同国家、不同民族的大量研究表明母亲MTHFR基因C677T突变是子代发生神经管畸形的遗传风险因素之一。近年来,仍有学者<sup>[14]</sup>通过病例对照研究发现生育NTDs儿的母亲携带MTHFRC677T突变基因的频率明显高于生育正常儿的母亲,从而再次证实该基因是NTDs的一个重要风险因子。Krista S Crider等<sup>[15]</sup>学者对MTHFR基因进行更深入的研究,发现在中国北部地区孕妇人群中,MTHFR基因型与血清中、红细胞中的叶酸水平及血清中同型半胱氨酸浓度密切相关。

另一常见突变位点为A1298C,该位点突变后也影响酶的活性,但国外研究发现它与神经管畸形的发生无显著相关性<sup>[16]</sup>。在MTHFRA1298C基因位点与新生儿NTDs相关性的Meta分析中显示,相对AA基因型,CC和CA基因型的中国女性生育患儿的OR值分别为3.06(95%CI 0.12-77.02)和1.07(95%CI 0.59-1.95),合并效应值的检验表明两者均没有统计学意义,与国外的研究结果是一致的<sup>[17]</sup>。

### 2.2 蛋氨酸合成酶(MS)基因多态性

MS基因定位于人类1号染色体,现已被成功克隆。蛋氨酸合成酶在同型半胱氨酸再甲基化成蛋氨酸反应中起催化作用,20世纪90年代NMvan der Put<sup>[18]</sup>等对血清Hcy水平升高的NTD患儿母亲的MS基因编码区进行测序分析,但没有找到具有因果关系的突变。其中MSA2756G突变是一种普遍的MS基因序列的突变,但最终研究结果却发现它与NTDs发生无关,甚至与Hcy升高也无关。国外对MSA2756G基因和神经管畸形关系的大多数研究结果显示,两者之间并无明显相关性。国内郑梅玲<sup>[19]</sup>等学者收集50例有两次或两次以上神经管畸形生育史的妇女和40例有正常生育史妇女的血液样本,采用PCR-RFLP技术对MSA2756G进行多态性研究,结果表明MS2756GG不是导致神经管畸形的独立危险因素,但当该基因突变与MTHFRC677T或MTHFRA1298C基因突变同时存在时,可增加神经管畸形发生的危险性。MS基因的另一常见突变位点D1919G错义突变与NTDs之间也无显著联系。据此,MS基因2756位点突变可能不是构成神经管畸形独立的危险因素。

### 2.3 甲硫氨酸合酶还原酶(MTRR)基因多态性

Leclerc于1998年克隆出控制MS还原活性的cDNA,命名为MTRR基因,它定位于人类染色体带1q43,靠近长臂端粒

区。MTRR 基因编码的 MTRR 主要功能是维持足够的活化形式的维生素 B12 通过影响维生素 B12 的活性而改变血清中同型半胱氨酸的水平,是推测 Hcy 浓度的重要决定因子之一。2003 年 Huiping Zhu<sup>[20]</sup>等通过病例对照研究,发现相对于 AA 基因型,携带 MTRR A66G 基因突变的母亲更易怀神经管畸形胎儿,是正常组的 1.9 倍;同样,携带 MTRR A66G 基因突变的胎儿神经管畸形的发生率是正常组的 2.6 倍。随后,Orly VB<sup>[21]</sup>研究结果却表明,在爱尔兰人群中,MTRR 的 I22M (66A→G)、S175L (524C→T)及 K350R (1049A→G)基因改变在 NTDs 的发生中不起重要作用。近年来,Jvon<sup>[22]</sup>等通过对较大样本量的病例对照研究发现,携带 MTRR 66GG 基因组的孕妇,其子代发生脊柱裂的概率是健康孕妇的 2 倍。国内有研究<sup>[23]</sup>发现 MTR-RA66G 基因能影响血浆 HCY 水平,却不增加 NTDs 发生的风险。由于某些位点的等位基因频率具有地域和种族的差异,导致研究缺乏一致性的结论。

#### 2.4 胱硫醚-β-合成酶(CBS)基因多态性

CBS 基因定位于人类染色体 21q 上,其某些位点的基因突变常可导致其酶活性的降低,从而引起体内 Hcy 水平升高,常见的基因突变位点有 T833C 和 G919A。研究<sup>[24]</sup>发现发生 CB-ST833C 突变者血浆 Hcy 水平较野生纯合型者 Hcy 水平明显升高。在国内的病例对照研究中<sup>[25]</sup>发现 CBST833C 基因型构成及等位基因频率在病例组与对照组之间存在显著差异,具有统计学意义( $P<0.05$ ),其中携带 C 等位基因母体子代发生 NTDs 的风险为 T 等位基因的 3.321 倍,而 CBSG919A 基因型构成及等位基因频率在研究组与对照组之间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。由于 CBS 基因多态性在不同的国家和地区的人群中基因型存在种族差异,其关联有待进一步研究。

### 3 展望

目前对神经管畸形的病因及发病机制尚不明确,在神经系统发育过程中,同型半胱氨酸可抑制卵黄囊血管的分化,减少营养物质和氧来源,对神经细胞也可直接起毒性作用,造成细胞凋亡,还能特异地导致胚胎组织器官发育不平衡,影响神经可塑性,从而导致神经的退行性病变,故同型半胱氨酸与神经管畸形的形成密切相关。此外,近年来有研究表明维生素 C、维生素 E 可对抗高同型半胱氨酸血症所造成的氧化应激,而其中维生素 C 可对高温所致的神经管畸形起保护作用<sup>[26]</sup>,其具体病因及发病机制有待进一步研究。就目前关于神经管畸形的研究大多局限在一个小样本中研究,为了得出更有力的证据我们需要更大范围地扩大样本量,研究其具体发病原因及机制。这对降低 NTDs 儿发生率、减少围产儿的死亡率及提高人口质量也具有重要意义。

#### 参考文献(References)

- [1] Felkner M, Suarez L, Canfield MA, et al. Maternal serum homocysteine and risk for neural tube defects in a Texas- Mexico border population [J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2009, 85(6): 574-581
- [2] Blom HJ, Shaw GM, den Heijer M, et al. Neural tube defects and folate: case far from closed[J]. Nat Rev Neurosci, 2006, 7(9): 724-731
- [3] 谢华,任玉秀,梁晋魁,等. 孕妇血清叶酸和维生素 B12 水平与子

代神经管畸形发生的关系 [J]. 中华围产医学杂志, 2010, 7, 13(4): 303-306.

- Xie Hua, Ren Yu-xiu, Liang Jin-Kui, et al. Maternal serum level of vitamin B12 and folate and the risk of fetal neural tube defects[J]. Chinese Journal Of Perinatal Medicine, 2010, 7, 13(4): 303-306
- [4] 李竹, Robert J Berry, 李松, 等. 中国妇女妊娠前后单纯服用叶酸对神经管畸形的预防效果[J]. 中华医学杂志, 2000, 80(7): 393-397
- Li Zhu, Robert J Berry, Li Song, et al. Preventing neural tube defects with periconceptional folic acid supplementation: a population based intervention program in the China [J]. National Medical Journal of China, 2000, 80(7): 393-397
- [5] Abdul-Rauf Sayed, David Bourne Robert Pattinson, Jo Nixon, et al. Decline in the prevalence of neural tube defects following folic acid fortification and its cost-benefit in South Africa Birth Defects Research Part A[J]. Clinical and Molecular Teratology, 2008, 4, 82(4) 211-216
- [6] 刘大艳,肖立. 孕妇羊水同型半胱氨酸、叶酸及 VitB12 与胎儿畸形的关系[J]. 吉林医学, 2011, 4, 32(10): 1893-1894
- Liu Da-yan, Xiao Li. Association of amniotic fluid homocysteinine, folate and cobalamin levels with birth defects [J]. Jilin Medical Journal, 2011, 4, 32(10): 1893-1894
- [7] Anne M. Molloy, Peadar N. Kirke, James F. Troendle, et al. Maternal Vitamin B12 Status and Risk of Neural Tube Defects in a Population With High Neural Tube Defect Prevalence and No Folic Acid Fortification PEDIATRICS, 2009, 3, 123(3): 917-923
- [8] Zhang T, Xin R, Gu X, et al. Maternal serum vitamin B12, folate and homocysteine and the risk of neural tube defects in the offspring in a high-risk area of China[J]. Public Health Nutr, 2009, 12(5): 680-686
- [9] 罗小平, 宁琴, 张炼. 羊水及孕母尿中甲基丙二酸水平的测定及意义[J]. 中华医学杂志, 2002, 82(23)
- Luo Xiao-ping, Ning Qing, Zhang Lian. Determination and significance of Amniotic fluid and maternal urine methylmalonic acid in serum[J]. National Medical Journal of China, 2002, 82(23)
- [10] Regine P.M. Steegers-Theunissen Maternal hyperhomocysteinemia[J]. A risk factor for neural-tube defects Metabolism, 1994, 43 (12): 1475-1480
- [11] Mirande Candito, Mourad Naimi, Catherine Boisson, et al. Plasma vitamin values and antiepileptic therapy: case reports of pregnancy outcomes affected by a neural tube defect Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology, 2007, 1, 79(1): 62-64
- [12] 徐宏伟, 马爱国, 杜卫, 等. 维生素 C、B6 和牛磺酸增强叶酸防畸效果的观察[J]. 营养学报, 2002, 1(24), 17-21
- Xu Hong-Wei, Ma Ai-guo, Du Wei, et al. Enhanced protection of folic acid against teratogenesis by combined supplementation with Vitamin C, B6 and taurine [J]. Jilin Medical Journal, 2002, 1(24), 17-21
- [13] H.J. Blom, G.M. Shaw, M. den Heijer, et al. Neural tube defects and folate: case far from closed, Nat. Rev[J]. Neurosci, 2006, pp. 724-731
- [14] Poomagame Narasimhamurthy Harisha, Indira Devi, Rita Christopher. Impact of 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism on neural tube defects [J]. Journal of Neurosurgery: Pediatrics, 2010, 10, 6(4)
- [15] Krista S Crider, Jiang-Hui Zhu, Ling Hao. MTHFR 677C →T



- genotype is associated with folate and homocysteine concentrations in a large, population-based, double-blind trial of folic acid supplementation[J]. American Society for Nutrition. April 2011 ajcn.004671
- [16] Lizbeth Gonzalez-Herrera, Ileana Castillo-Zapata. A1298C polymorphism of the MTHFR gene and neural tube defects in the state of Yucatan, Mexico [J]. Clinical and Molecular Teratology 2007, 79(8) 622-626
- [17] 贺宪民, 张群, 杨琦. 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研究[J]. 中国计划生育学杂志, 2010, 1, 13-18  
He Xian-min, Zhang Qun, Yang Qi. Study on the Methylene-tetrahydrofolate Reductase and Methionine Synthase Reductase Polymorphism[J]. Chinese Journal of Family Planning, 2010, 1, 13-18
- [18] NM van der Put, EF van der Molen, LA Kluijtmans. Sequence analysis of the coding region of human methionine synthase: relevance to hyperhomocysteinaemia in neural-tube defects and vascular disease [J]. An International Journal of Medicine, 1997, 90 (8): 511-517
- [19] 郑梅玲, 毕星宇. 神经管畸形与 MTHFR C677T、MTHFR A1298C、MSA2756G 基因多态性的相关性研究 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2005, 13(11): 26-29  
Zheng Mei-ling, Bi Xing-yu. Study on genotypes of MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MSA2756G in neural tube defects [J]. Chinese Journal of Birth Health & Here, 2005, 13(11): 26-29
- [20] Zhu H, Wicker NJ, Shaw GM, et al. Homocysteine remethylation enzyme polymorphisms and increased risks for neural tube defects[J]. Mol Genet Metab, 2003, 3, 78(3): 216-218
- [21] Ory VB, Mills JL, Pangilinan F, et al. Analysis of methionine synthase reductase polymorphisms for neural tube defects risk association[J]. Mol Genet Metab, 2005, Jul; 85(3): 220-227
- [22] Candito M, Rivet R, Herbeth B, et al. Nutritional and genetic determinants of vitamin B and homocysteine metabolisms in neural tube defects: a multicenter case-control study [J]. Am J Med Genet, 2008, 146A: 1128-1133
- [23] 郑梅玲, 王刚华, 张桂林. 血浆同型半胱氨酸(HCY)及其代谢酶基因多态性与神经管畸形的关系[J]. 中国优生优育, 2007, 13(4), 158-161  
Zheng Mei-ling, Wang Gang-hua, Zhang Gui-ling. Relationship of plasma homocysteine(HCY) and the gene polymorphism of metabolic enzymes with Neural Tube Defects [J]. Chinese journal of Healthy birth & Child care, 2007, 13(4): 158-161
- [24] 潘琦, 郭立新, 初明峰. 糖尿病患者同型半胱氨酸及其代谢相关酶基因多态性与颈动脉内膜-中膜厚度的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13(2): 195-198  
Pan Qi, Guo Li-xin, Chu Ming-feng. Relationship between Genetic Polymorphisms of Homocysteine Metabolism Related Enzymes and Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetic Patients [J]. Chinese Journal of Arteriosclerosis, 2005, 13(2): 195-198
- [25] 申丽丽. 母亲 MTHFR C677T、CBS T 833C、G919A 基因型与胎儿 NTDs 发生的关系[D]. CDMD: 2.2009.239-216  
Sheng Li-li. The relationship between Mothers' MTHFR C677T, CBS T 833C, G919A genotypes and the occurrence of NTDs[D]. CDMD: 2.2009.239-216
- [26] Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction and death: the vitamin intervention for stroke prevention (VISP) randomized controlled trial [J]. 2004, 291(5): 565-575
- 
- (上接第 1750 页)
- Zhou Guo-zheng. Problems of literature review in medical science and its solutions [J]. Chinese Rural Health Service Administration, 2008, 28(1): 75-77
- [13] 何玮, 程瑾, 张晓燕, 等. 科技查新在医学图书馆学科化服务中的定位初探[J]. 现代情报, 2009, 29(10): 40-42  
Hei Wei, Cheng Jin, Zhang Xiao-yan, et al. Literature Evaluation in Subject Services of Medical Library [J]. Journal of Modern Information, 2009, 29(10): 40-42
- [14] 秦波. 图书馆科技查新工作新探[J]. 农业图书情报学刊, 2010, 22(2): 123-125, 139
- Qing Bo. New Exploration on Library Sci-tech Retrieval [J]. Journal of Library and Information Sciences in Agriculture, 2010, 22 (2): 123-125, 139
- [15] 周玉芳. 工法科技查新工作中存在的问题及建议[J]. 大学图书馆情报学科, 2010, 28(2): 66-67, 91  
Zhou Yu-fang. Discussing existing problems and suggestions of the novelty search [J]. Journal of Academic Library and Information Science, 2009, 18(6): 66-67, 69