

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.01.010

# 孤独症谱系障碍儿童早期神经发育水平和智能特征分析\*

刘 炜<sup>1</sup> 李逸清<sup>1</sup> 王 岩<sup>1</sup> 唐彩云<sup>2</sup> 吕忠礼<sup>1Δ</sup>

(国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院 1 康复科; 2 神经内科 北京 100045)

**摘要 目的:**探讨孤独症谱系障碍(Autism spectrum disorder, ASD)儿童早期神经发育水平及智能分区特征,为提高 ASD 的早期识别和诊断提供理论依据。**方法:**运用 Gesell 发育评估量表对 18 月龄至 48 月龄以内的 27 例 ASD 患儿和 30 例发育迟缓(Mental retardation, MR)患儿的发育商(Development quotient, DQ)进行测评,比较两组患儿的年龄、性别、平均 DQ 和各能区 DQ。**结果:**两组患儿的年龄和性别未见明显差异( $P>0.05$ ),ASD 患儿平均 DQ 落后于 MR 患儿( $P<0.05$ ),ASD 患儿的语言和个人-社交明显落后于 MR 患儿( $P<0.05$ ),ASD 患儿的语言和个人-社交明显落后于大运动、精细动作( $P<0.05$ ),语言明显落后于个人-社交和适应性( $P<0.05$ ),MR 患儿的各能区未见明显差异( $P>0.05$ )。**结论:**ASD 患儿智能特征表现为整体发育水平落后且显著不平衡,以语言和个人-社交落后最明显。

**关键词:**孤独症谱系障碍;发育迟缓;发育商;儿童

中图分类号:R748;B844.1 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)01-54-04

## Analysis of Early Neural Developmental Levels and Intelligence Characteristics in Children with Autism Spectrum Disorder\*

LIU Wei<sup>1</sup>, LI Yi-qing<sup>1</sup>, WANG Yan<sup>1</sup>, TANG Cai-yun<sup>2</sup>, LV Zhong-li<sup>1Δ</sup>

(1 Department of Rehabilitation; 2 Department of Neurology, National Children's Medical Center Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100045, China)

**ABSTRACT Objective:** To discuss the early neural developmental level and intelligence characteristic in children with autism spectrum disorder (ASD) and provide evidence for the early identification and diagnosis. **Methods:** The developmental quotient (DQ) of 27 children with ASD and 30 children with mental retardation (MR) aged between 18 months and 48 months were measured by Gesell scale. The age, gender, mean DQ and DQ of each intelligence zonings were compared. **Results:** There was no significant difference in the age and gender ( $P>0.05$ ), the average DQ of ASD children was lower than that of MR children ( $P<0.05$ ), ASD children's language and personal-social clearly lag behind their gross motor and fine motor skills ( $P<0.05$ ) and their language lag behind personal-social and social intercourse ability as well ( $P<0.05$ ), the DQ in each intelligence zonings of MR children is no obviously different ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** The intelligence characteristics of ASD children is overall backward and significant imbalance, especially language and personal-social backwardness.

**Key words:** Autism spectrum disorder; Mental retardation; Development quotient; Children

**Chinese Library Classification(CLC):** R748; B844.1 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2021)01-54-04

### 前言

ASD 是主要以社交障碍、兴趣或活动范围狭窄以及刻板行为为主要特征的神经发育障碍综合征<sup>[1,2]</sup>,是近年全球患病率增长最快的疾病之一。随着对孤独症认识和研究的深入,DSM-V 将经典孤独症、阿斯伯格综合征和广泛性发育障碍在内的未分类的发育障碍性疾病归入该疾病谱系中。目前,在对我国≤6 岁残疾儿童的抽样调查结果显示 ASD 是≤6 岁残疾儿童致残的主要原因<sup>[3]</sup>。由于婴幼儿处于在大脑生长和成熟的关键时期,

ASD 特征性的行为表现常常不突出,可能不足以引起家长或儿科医生的注意,因此常与 MR 患儿的语言发育迟缓相混淆,从而失去了对 ASD 患儿早期干预的最佳时机。这个时期儿童的神经可塑性非常强,早期诊断和治疗能够更好地改善患儿的语言、社交以及适应能力<sup>[4]</sup>。因此,早期发现并诊断 ASD 是决定患儿预后的重要因素。本文通过 Gesell 神经发育评估量表对 18 月龄至 48 月龄以内的 ASD 和 MR 患儿进行神经发育评估,观察和比较 ASD 和 MR 患儿的智能特征,以期对早期识别和诊断 ASD 提供依据。

\* 基金项目:北京市中医药科技发展基金项目(QN2016-18)

作者简介:刘炜(1983-),女,博士研究生,主治医师,研究方向:儿童神经发育与康复的基础与临床研究,

电话:13716784200, E-mail:liuwei134300@163.com

Δ 通讯作者:吕忠礼(1965-),男,本科,主任医师,研究方向:儿童康复医学,电话:010-59616875, E-mail:Zhongli\_lu@hotmail.com

(收稿日期:2020-03-28 接受日期:2020-04-23)

## 1 对象与方法

### 1.1 一般资料

收集 2018 年 7 月至 2019 年 2 月于我院神经康复科门诊因 "发育迟缓" 或 "语言发育迟缓" 为主诉就诊的 18 月龄至 48 月龄以内患儿, 所有患儿均排除代谢性疾病, ASD 和 MR 患儿均参照 ICD-10 及 DSM-V 临床诊断标准<sup>[1-5]</sup>。ASD 的患儿 27 例, 其中男 19 例, 女 8 例, 平均年龄(33.30±8.33)月; MR 患儿 30 例, 其中男 20 例, 女 10 例, 平均年龄(32.93±13.56)月。两组患儿在年龄和性别构成比较中无明显差异( $P>0.05$ )。

### 1.2 评价方法

对所有患儿进行 Gesell 发育评估量表 - 中文修订版(北京

市儿童保健所修订)评估<sup>[6]</sup>, 其中包括适应性、大运动、精细动作、语言和个人 - 社交 5 个能区, 每个能区评估结果以 DQ 表示, DQ 86 分为正常。

### 1.3 统计学方法

应用 SPSS 20.0 进行统计学分析, 对所有数据进行正态性检验和方差齐性检验后, 采用独立样本 t 检验和单因素方差分析, 以  $P<0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患儿平均 DQ 比较

ASD 患儿的平均 DQ 落后于 MR 患儿, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ ), 见表 1。

表 1 两组患儿的平均 DQ 比较

Table 1 Comparison of the average DQ between two groups of children

Groups	n	Average DQ
ASD	27	54.63±10.31*
MR	30	62.78±13.43

Note: Compared with the MR group, \* $P<0.05$ .

### 2.2 两组患儿各能区比较

ASD 患儿的语言功能明显落后于其余 4 个能区( $P<0.01$ ); 个人 - 社交较语言功能好, 但落后于大运动、精细动作( $P<0.01$  和  $P<0.05$ )。MR 患儿 5 个能区间 DQ 较均衡无统计学差异

( $P>0.05$ )。ASD 和 MR 患儿在大运动、精细动作和适应性能区差别不大 ( $P>0.05$ ), ASD 患儿的语言和个人 - 社交明显落后于 MR 患儿( $P<0.05$ ), 见表 2。

表 2 两组患儿各能区 DQ 比较

Table 2 Comparison of DQ in different energy areas of the two groups of children

Groups	n	Big motion	Fine motion	Language	Personal-social	Adaptability
ASD	27	61.81±15.58	60.59±14.46	41.59±13.34*	51.85±10.42*	57.33±14.28
MR	30	61.17±17.27	63.53±19.18	60.13±16.00	65.13±14.03	63.93±16.36

Note: Compared with the MR group, \* $P<0.05$ .

## 3 讨论

### 3.1 Gesell 发育评估量表的观察内容

Gesell 发育评估量表可以通过测试患儿的身体运动发育, 如俯卧、坐、站、走、抓、捏等和语言智能发育, 如笑、言语、视听、对事物的分析能力等, 测出患儿的神经发育年龄, 并由此计算出 DQ, 是评定患儿神经发育水平的一个工具<sup>[7,8]</sup>。Gesell 发育评估量表对 18~48 月龄的儿童 "大运动" 主要评估观察对象上下楼梯、单脚站立以及跳的能力; "精细动作" 主要评估观察对象搭积木、翻书、盖瓶盖、小丸放入瓶中的能力; "语言" 主要评估观察对象是否会说 20 个字到简单句子、运用人称代词、名词和介词、指认和说出物体的理解和交往能力; "个人 - 社交" 主要评估观察对象吃饭喝水、穿脱衣服鞋子、大小便控制、参与集体游戏事的能力; "适应性" 主要评估观察对象搭积木、画线条和圆圈、对应颜色和图形以及计数的能力。发育正常的儿童这 5 个能区的发育水平应该是相互重叠的, 而神经发育异常的患儿其发育往往表现出不平衡或明显迟缓<sup>[9]</sup>。相关专业医生可以通过 Gesell 发育评估量表全面了解观察对象的神经发育水平, 以利于对语言发育迟缓、ASD 和 MR 患儿的鉴别。

### 3.2 早期 ASD 和 MR 患儿智能特征区别

**3.2.1 ASD 患儿智能发育不平衡且平均 DQ 低** ASD 患儿在 18~24 月龄时智能发育方面表现不平衡, 语言及社会行为发育明显落后, 大运动发育接近正常水平<sup>[10]</sup>。本研究发现 16~48 月龄的 ASD 患儿的平均 DQ 明显落后于 MR 患儿, 并且各能区表现出明显不平衡。MR 患儿 5 个能区的发育表现为均衡的全面落后, 而 ASD 患儿的大运动和精细动作明显好于语言和个人 - 社交, 这与其他学者对早期 ASD 患儿的观察结果一致<sup>[11]</sup>。因此, 更低的 DQ 和智能发育的不平衡是 ASD 患儿神经发育的特征之一。

**3.2.2 ASD 患儿语言和个人 - 社交落后明显** MR 和 ASD 是两种临床症状高度重叠的神经发育障碍性疾病, 二者可能有共同的发病机制, MR 社交障碍等 ASD 样症状可能继发于 MR 本身, 而非 ASD 特征性的社交障碍<sup>[12]</sup>。语言及社会行为发育落后可早期反应儿童存在社交障碍<sup>[13]</sup>。从 0~6 岁儿童神经心理发育检查表发育评估结果看语言能区得分最低, 表明语言障碍程度最重。语言障碍虽不是 ASD 和 MR 的特异表现, 但 "迟说话"、"不会说话" 却是多数 ASD 和 MR 患儿就诊的主要原因<sup>[14,15]</sup>。经典 ASD 患儿以社交和语言障碍为主要特点, 且在

Gesell 发育评估量表的个人 - 社交能区中也会涉及到一些语言表达项目,所以 ASD 患儿的个人 - 社交能区明显落后。而且本研究发现 ASD 患儿的语言和个人 - 社交能区与 MR 患儿相比仍存在明显落后,体现了 ASD 患儿社交性活动全面落后的智能特征。在 DSM-V 中将 ASD 的核心症状条目由 3 条改为 2 条,即社会和(或)交流障碍以及狭隘兴趣和刻板行为,语言障碍不再是确定诊断的必须依据<sup>[1]</sup>,因此结合本研究结果对 ASD 患儿的早期识别和诊断不应仅局限于语言障碍,而更应关注语言和个人 - 社交两个能区的发育情况进行综合判断。

**3.2.3 ASD 和 MR 患儿运动发育均落后** 本研究发现 ASD 患儿的大运动、精细动作和 MR 患儿的发育程度相当,这与一项对 ASD 和 MR 患儿早期智能特征的研究结果一致<sup>[11]</sup>,而另一项研究则认为 ASD 患儿的大运动和精细动作发育好于 MR 患儿<sup>[16]</sup>。一项有关 Gesell 发育评估量表的信度及效度分析研究指出 Gesell 量表的大运动和精细动作的敏感性及其特异性均较好,且大运动的阳性预测值及阴性预测值均最高<sup>[17]</sup>。基于此以上几项对于 ASD 和 MR 患儿的大运动和精细动作的研究的争议可能与观察对象的年龄有关。在 ASD 患儿早期识别筛查和早期干预专家共识中指出,大约 50% 的父母在 ASD 患儿 1 岁左右发现问题,但 3~4 岁才获得诊断,与发达国家相比我国对 ASD 的认识和诊断更加滞后<sup>[18]</sup>。因此,对于同时具有运动、语言和社交发育落后的婴幼儿,不要忽视询问和观察其是否有狭隘兴趣和刻板行为,以使具有 ASD 行为的患儿尽早进入筛查程序,让更多 ASD 患儿得到早期干预机会以改善其预后。

**3.2.4 ASD 和 MR 患儿的 " 适应性 " 均落后** 普遍认为 Gesell 发育评估量表中的 " 适应性 " 是未来智力的先驱,是体现观察对象对事物关系的理解、应用和解决问题能力的项目,如果适应性 DQ 小于 75,则可认为是发育迟缓<sup>[12]</sup>。研究发现,2 岁以内 ASD 患儿的适应性行为方面分布处于 MR 中的个体比例高达 87.26%,半数以上的患儿 IQ 在 55 分以下,处于正常和较高智商的 ASD 患儿只占 10%~20%<sup>[19-21]</sup>。在本研究中 ASD 和 MR 患儿的适应性得分均低于 75 分,但二者对比没有明显差异,说明 ASD 和 MR 患者存在共同的认知理解能力落后。

### 3.3 鉴别儿童早期 ASD 特征的必要性

**3.3.1 对儿童早期 ASD 的认识不足** 自 1943 年 Leo Kanner 医生首次报道儿童孤独症以来,估计全球患病率约为 1%<sup>[22]</sup>,我国尚未有近年全国流行性病学研究。但根据一项 Mata 分析研究表明我国儿童 ASD 的患病率为 26.5%,孤独症的患病率 14%<sup>[23]</sup>,明显低于全球统计数据,且被诊断的年龄多在 2~6 岁,被诊断的以典型、重度孤独症居多,这可能与民众和医生对 ASD 的认知较发达国家还有差距有关<sup>[24,25]</sup>。因为 ASD 的临床症状轻重程度差距很大,诊断缺乏典型的生物学指标,多凭借家长的描述和医生的观察,使得 ASD 的诊断具有更多的主观性,增加了 ASD 诊断的困难性<sup>[26]</sup>。迄今为止,ASD 缺乏有效的治疗药物,早期发现、诊断及康复干预是治疗和促进 ASD 患儿社会功能康复的主要途径<sup>[27]</sup>。近年专家共识指出 ASD 除在儿童期的语言倒退,在婴儿期即可表现出特征性症状,具有经验的医生可以在 1 岁左右即可做出 ASD 的诊断<sup>[28,29]</sup>,如出现不看、不应、不指、不语、不当的 " 五不 " 行为等<sup>[30]</sup>。有研究发现在幼儿 13 个月

时,可以通过视线寻找和脱离目标对象的时间可以预测 ASD<sup>[31]</sup>。在 DSM-V 中也明确提出在 " 婴幼儿时期出现相关症状 ",其重大意义是将 ASD 的诊断提前到 1 岁,这对 ASD 的早期诊断和干预具有积极的作用。

**3.3.2 儿童早期大脑发育的可塑性** 临床研究表明,由于儿童年龄小,尤其是 24 月龄以内的儿童,神经可塑性强,行为问题尚不突出,早期强化行为治疗能够很大程度上改善 ASD 儿童的认知、语言以及适应能力<sup>[32]</sup>。在大脑发育的关键时期,在排除脑发育不良、缺血缺氧性脑病、中枢系统感染或者其他脑病等疾病的情况下,如果出现神经发育和成熟的异常,也可以造成当下或远期不同程度脑功能障碍性疾病<sup>[33]</sup>,如 ASD、MR 和注意力缺陷与多动障碍等<sup>[34]</sup>,这可能与遗传和环境因素相关<sup>[35,36]</sup>。越来越多的研究表明在童年大脑发育的 " 机会窗口期 " 神经具有很高的可塑性。研究发现在记忆模式上婴幼儿与成人有明显不同,婴幼儿的记忆具有显著的环境敏感性和无意识性,因此对于出现异常行为模式的 ASD 患儿或 ASD 高危儿,应充分利用幼年大脑的可塑性和环境敏感性,给予适宜的刺激和环境,以使其异常行为模式得到更好的改善<sup>[37,38]</sup>。最新的一项研究表明 SynCAM 1 蛋白分子可以选择性的控制突触的成熟和重塑,这似乎说明了大脑可塑性和随着大脑成熟其可塑性减弱的机制<sup>[39]</sup>。因此,在遵循大脑发育规律的前提下,越早发现的 ASD 患儿特征并施以个体化的综合治疗方案干预效果越好<sup>[40]</sup>。

总之,对于在儿童早期出现的发育落后,无论其大运动和精细动作是否落后,都应注意其是否还有狭隘兴趣和刻板行为,以提高 ASD 的识别和早期诊断,有利于改善 ASD 和 ASD 高危儿的预后。

### 参考文献(References)

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [M]. 5th ed. Virginia: American Psychiatric Publishing, 2013: 55-59
- [2] Chahrour M, Kleiman RJ, Manzini MC. Translating genetic and preclinical findings into autism therapies [J]. Dialogues in Clinical Neuroscience, 2017, 19(4): 335-343
- [3] 中华人民共和国卫生部.2001 中国 0-6 岁残疾儿童抽样调查报告 [M].北京:中国统计出版社,2003
- [4] 王娜. 儿童孤独症筛查与分析[J].继续医学教育,2019,33(1): 53-54
- [5] 邹小兵,静进.发育行为儿科学[M].北京:人民卫生出版社,2005: 263-274
- [6] 金春华,李瑞莉,张丽丽,等.《中国儿童发育量表》修订及效度研究 [J]. 中国儿童保健杂志,2014,22(12): 1242-1246
- [7] Zhou WJ, Liang AM, Wang FZ, et al. Epidemiological study on developmental delay of 18 month old children from four districts /counties in Beijing [J]. Beijing Da Xue Xue Bao, 2013, 18: 45(2): 211-216
- [8] Li GK, Liu GH, Qian QF, et al. Influence of home nurture environment on language development and social emotion in children with developmental language disorder [J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2017, 19(5): 555-559
- [9] McLean N, Trotman H. Outcome of late preterm infants at the University Hospital of the West Indies [J]. Am J Perinatol, 2016, 33(14): 1365-1370

- [10] 邹园园,张素卿,黄师菊,等. 2-3 岁儿童孤独症谱系障碍与发育性语言障碍的 Gesell 结果分析 [J]. 中国儿童保健杂志, 2015, 23(3): 298-300
- [11] Lin QX, Wu GH, Zhang L, et al. Abnormal processing characteristics to basic emotional faces in the early phase in children with autism spectrum disorder[J]. Chin J Contemp Ped, 2018, 20(2): 134-139
- [12] Srivastava AK, Schwartz CE. Intellectual disability and autism spectrum disorders: Causal genes and molecular mechanisms [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2014, 46(Pt 2): 161-174
- [13] Jing C, Laura MJ, Anna RD, et al. Social Networks of Children With Developmental Language Disorder in Inclusive Preschool Programs [J]. Child development, 2020, 91(2): 471-487
- [14] 郑小斐,陈津津. 300 例语言障碍儿童的智能发育水平分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(11): 1115-1118
- [15] Juliane, Hasselaar, Carolyn, et al. Case marking in German-speaking children with specific language impairment and with phonological impairment[J]. Clin Linguist Phon, 2019, 33(1-2): 117-134
- [16] 赖雪芳,谢洋,程双. 18-24 月龄孤独症谱系障碍患儿智能发育水平的分析[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(13): 2994-2996
- [17] 姜丽娜,李明,边晔. Gesell 问卷用于评价小儿神经发育的信度及效度分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(13): 1113-1115
- [18] 中华医学会儿科学分会发育行为学组. 孤独症谱系障碍儿童早期识别筛查和早期干预专家共识 [J]. 中华儿科杂志, 2017, 55(12): 890-897
- [19] 周翔,陈强,陈红,等. Gesell 发育量表对 2 岁内孤独症谱系障碍患儿的应用研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2016, 24(12): 1329-1331
- [20] Rao V, Ashok M. Intelligence in Autism [J]. Indian J Psychol Med, 2013, 35(4): 428-428
- [21] Duncan AW, Bishop SL. Understanding the gap between cognitive abilities and daily living skills in adolescents with autism spectrum disorders with average intelligence[J]. Autism, 2013, 19(1): 64-72
- [22] Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism [J]. Lancet, 2014, 383(9920): 896-910
- [23] 刘贤,林穗方,陈文雄,等. 中国儿童孤独症谱系障碍患病率 Meta 分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2018, 26(4): 402-406+429
- [24] 李洪华. 孤独症谱系障碍流行病学研究现状[J]. 中华临床医师杂志, 2014, 24(8): 4471-4474
- [25] Meghan R. Swanson, Kevin Donovan, Sarah Paterson, et al. Early language exposure supports later language skills in infants with and without autism: Talking to infants with ASD supports language[J]. Autism Research, 2019, 43: e2163
- [26] Waterhouse L, London E, Gillberg C. ASD Validity [J]. Review Journal of Autism and Developmental Disorders, 2016, 3(4): 302-329
- [27] Thompson T. Autism research and services for young children: history, progress and challenges[J]. J Appl Res Intellect Disabil, 2013, 26(2): 81-107
- [28] 邹小兵,邓红珠. 美国精神疾病诊断分类手册第 5 版 " 孤独症谱系障碍诊断标准 " 解读[J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(8): 561-563
- [29] Blair G, Melissa A. E, Stewart H. M, et al. Recent Advances in Understanding and Managing Autism Spectrum Disorders[J]. J Child Neurol, 2015, 30(14): 1887-1920
- [30] 中国抗癫痫协会共患病专业委员会. 儿童癫痫共患孤独症谱系障碍诊断治疗的中国专家共识[J]. 癫痫杂志, 2019, 5(1): 3-6
- [31] Rachael B, Andrew P, Teodora G, et al. Additive effects of social and non-social attention during infancy relate to later autism spectrum disorder[J]. Dev Sci, 2014, 17(4): 612-620
- [32] Bontinck Chloë, Petra W, Ellen D, et al. Social Interactions Between 24-Month-Old Children and Their Older Sibling with Autism Spectrum Disorder: Characteristics and Association with Social-Communicative Development[J]. J Autism Dev Disord, 2018, 48(12): 4118-4137
- [33] Nai-Wen T, Daniel K. Homeostatic plasticity in neural development [J]. Neural Development, 2018, 13(6): e9
- [34] Monica D, Rosenberg B, Casey J, et al. Prediction complements explanation in understanding the developing brain [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 589-592
- [35] 王芳,张纪水,刘依林,等. 孤独症谱系障碍 DNA 甲基化研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2018, 45(5): 805-807
- [36] Ivan Y. Jourov, Yuri B. Yurov, Svetlana G. Vorsanova. Neurogenomic Pathway of Autism Spectrum Disorders: Linking Germline and Somatic Mutations to Genetic-Environmental Interactions[J]. Current Bioinformatics, 2017, 12(1): 19-26
- [37] 韩颖. 儿童神经发育异常的早期干预[J]. 中国儿童保健杂志, 2019, 29(4): 1-3
- [38] Adam J. Booth, Jonathan D. Rodgers, Martin A. Volker, et al. Psychometric Characteristics of the DANVA-2 in High-Functioning Children with ASD [J]. J Autism Develop Disorders, 2019, 49: 4147-4158
- [39] Adema R, Michael CC, Thomas B. Synapse-Selective Control of Cortical Maturation and Plasticity by Parvalbumin-Autonomous Action of SynCAM 1[J]. Cell Reports, 2019, 26(2): 381-393
- [40] 唐彩云,闻芳,于兰,等. 孤独症综合干预年龄及时间对治疗效果的影响[J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 29(3): 258-261
- [29] Inoue K, Fry EA, Frazier DP. Transcription factors that interact with p53 and MDM2[J]. Int J Cancer, 2016, 138(7): 1577-1585
- [30] Qin JJ, Li X, Hunt C, et al. Natural products targeting the p53-MDM2 pathway and mutant p53: Recent advances and implications in cancer medicine[J]. Genes Dis, 2018, 5(3): 204-219
- [31] 张玲莉,邱振鹏,彭燕. 羽扇豆醇对人高转移肝癌 HCCLM3 增殖影响的机制研究[J]. 中国药师, 2015, 18(6): 21-25
- [32] Wu D, Prives C. Relevance of the p53-MDM2 axis to aging [J]. Cell Death Differ, 2018, 25(1): 169-179

(上接第 49 页)