

论著 DOI: 10.16369/j.oher.issn.1007-1326.2023.05.013

· 调查研究 ·

# 血清外泌体中色素上皮衍生因子作为正己烷早期神经毒效应标志的研究

冯文艇, 李倩兰, 黄红英, 林大枫, 张韶琢, 李培茂

深圳市职业病防治院, 广东 深圳 518020

**摘要:**目的 初步探讨人色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)作为正己烷早期神经毒效应标志物的可行性。方法 选取 28 名职业性慢性正己烷中毒病例作为病例组;按年龄、性别匹配,选取接触正己烷未出现周围神经中毒症状的作业人员 56 名作为接触组,不接触正己烷等有机溶剂且无周围神经损害症状的作业人员 56 名作为对照组。采集所有研究对象肘静脉血并检测血清外泌体中 PEDF 水平。对病例组进行神经肌电图检查。采用方差分析比较病例组、接触组以及对照组 PEDF 水平的差异,采用 Pearson 相关分析探讨病例组 PEDF 与神经肌电图相关指标的相关性。结果 病例组与接触组、对照组间血清外泌体 PEDF 水平差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),且病例组血清外泌体 PEDF 水平高于接触组( $P < 0.05$ )、而接触组血清外泌体 PEDF 水平高于对照组( $P < 0.05$ )。此外,对病例组血清外泌体 PEDF 水平与其神经肌电图 4 项指标进行相关性分析发现, PEDF 水平与腓总神经的下肢远端运动潜伏期为正相关( $r = 0.62, P < 0.001$ ),与腓总神经的运动神经传导速度( $r = -0.70, P < 0.001$ )、下肢感觉神经动作电位波幅( $r = -0.61, P = 0.001$ )及感觉神经传导速度( $r = -0.61, P = 0.001$ )均为负相关,与正中神经的感觉神经传导速度为负相关( $r = -0.53, P = 0.004$ )。结论 血清外泌体 PEDF 可能作为正己烷神经毒效应标志。

**关键词:**正己烷;人色素上皮衍生因子;神经-肌电图;效应标志

**中图分类号:** R135 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-1326(2023)05-0590-06

**引用:**冯文艇,李倩兰,黄红英,等.血清外泌体中色素上皮衍生因子作为正己烷早期神经毒效应标志的研究[J].职业卫生与应急救援,2023,41(5):590-594.

**Preliminary study on pigment epithelium-derived factor in serum exosomes as an early neurotoxicity biomarker induced by n-hexane** FENG Wenting, LI Qianlan, HUANG Hongying, LIN Dafeng, ZHANG Zhuoliu, LI Peimao (Shenzhen Prevention and Treatment Center for Occupational Diseases, Shenzhen, Guangdong 518020, China)

**Abstract: Objective** To explore the feasibility of pigment epithelium-derived factor (PEDF) in human serum exosomes as an early biomarker of n-hexane-induced neurotoxicity. **Methods** A total of 28 cases of occupational chronic n-hexane poisoning were selected as the case group. They were matched by age and gender, and 56 workers who were occupationally exposed to n-hexane without peripheral neurotoxicity symptoms were selected as the exposure group. And 56 workers who were not exposed to organic solvents such as n-hexane and did not have peripheral neurological damage symptoms were selected as the control group. Elbow venous blood was collected, and PEDF levels in serum exosomes were measured. Neuromyography was performed on the case group. Differences of PEDF levels in the case, the exposure and the control groups were analyzed by ANOVA, and Pearson correlation was used to analyze the correlation between PEDF and neuromyography-related indices in the case group. **Results** The differences of PEDF levels in serum exosomes among the case, the exposure, and the control groups were statistically significant ( $P < 0.05$ ), and the PEDF levels in serum exosomes in the case group were higher than those in the exposure group ( $P < 0.05$ ), and the PEDF levels in the exposure group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). In addition, the correlation analysis showed that PEDF levels in serum exosomes in the case group were positively correlated with the distal lower limb motor latency of the common peroneal nerve ( $r = 0.62, P < 0.01$ ), and negatively correlated with the motor nerve conduction velocity of the common peroneal nerve ( $r = -0.70, P < 0.01$ ), the action potential amplitude of the sensory nerves of the lower limb ( $r = -0.61,$

**基金项目:**深圳市科技计划项目基础研究(JCYJ20190808175601651)

**作者简介:**冯文艇(1980—),男,大学本科,副主任医师

$P = 0.001$ ), the sensory nerve conduction velocity ( $r = -0.61, P = 0.001$ ), and sensory nerve conduction velocity in the median nerve ( $r = -0.53, P = 0.004$ ). **Conclusions** PEDF in serum exosomes may serve as a potential early biomarker of n-Hexane-induced neurotoxicity.

**Keywords:** n-hexane; pigment epithelium-derived factor; electromyography; effect biomarker

正己烷 (n-hexane) 作为工业上常用的有机溶剂, 俗称“白电油”, 广泛应用于制鞋、印刷、电子、家具、机械五金等行业<sup>[1]</sup>。劳动者在工作中长期接触正己烷可引起以周围神经损害为主的职业性慢性正己烷中毒 (occupational chronic n-hexane poisoning, OCHP), 临床表现以四肢远端感觉、运动功能障碍为主, 发病者轻则出现体重减轻、头晕、头痛、远端肢体麻木、肌力下降等症状, 重则发生四肢肌肉萎缩, 影响运动功能, 严重影响劳动能力和作业者的身心健康<sup>[2-3]</sup>。神经-肌电图作为 OCHP 的重要辅助诊断指标<sup>[4]</sup>, 可以反映神经传导速度是否受损以及肌肉本身的功能状态, 但其价格高、费时长, 并不能作为一项正己烷致周围神经损害常规筛查的理想项目。因此, 探讨简便易行的正己烷作业工人神经毒效应标志物或替代标志物, 对预防和早期诊断 OCHP 具有十分重要的意义。

已有研究<sup>[5-6]</sup>表明, 正己烷代谢物 2,5-己二酮可以阻断靶源性神经营养信号, 且临床上应用外源性神经生长因子能显著改善 OCHP 症状, 这也提示神经生长因子及其信号转导通路异常可能是 OCHP 周围神经传导障碍的机制之一<sup>[7]</sup>。有研究<sup>[6-8]</sup>发现色素上皮衍生因子 (pigment epithelium-derived factor, PEDF) 具有营养与保护神经元的作用, 其能够抑制由轴索显微外科手术、氧化应激、谷氨酸盐兴奋性中毒等多种刺激所引起的神经退行性病变的发生。PEDF 是一种相对分子质量约 50 000 的内源性糖蛋白, 其参与营养与保护神经元的生理过程时, 在小脑颗粒细胞中通过磷酸化核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B), 导致 NF- $\kappa$ B 被激活后转位到细胞核, 引起神经保护基因及抗凋亡基因的转录, 从而发挥营养和保护神经元的作用<sup>[8-10]</sup>。PEDF 广泛表达于多种组织, 如眼、肝、脑、心、胃、睾丸、前列腺、卵巢、脊髓和结肠等<sup>[11]</sup>。本项目组在前期已开展相关研究, 筛选外泌体蛋白作为 OCHP 早期特异性生物标志, 发现正己烷中毒患者血清外泌体中 PEDF 水平比接触正己烷但未出现中毒症状以及不接触正己烷的研究对象均增高 2 倍以上, 故本研究拟进一步分析正己烷接触人群血清外泌体蛋白 PEDF 水平, 以初步探讨其作为正己烷早期神经毒效应标志

的可行性。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

从深圳市某具有职业性化学中毒类诊断资质的职业健康检查机构中选取研究对象。研究对象的纳入标准: (1) 病例组: 根据 GBZ 84—2017《职业性慢性正己烷中毒的诊断》<sup>[4]</sup> 诊断为职业性慢性正己烷中毒的病例; (2) 接触组: 按年龄、性别与病例组进行匹配, 且工作中接触正己烷但未出现周围神经中毒症状者; (3) 对照组: 按年龄、性别与病例组进行匹配, 工作中未接触正己烷等有机溶剂且无周围神经损害症状者 (食欲减退、体重减轻、头昏、头痛、肢体远端麻木、疼痛, 下肢沉重感、手足发凉多汗等症状)。排除标准: 有其他因素导致周围神经损害的疾病者。本次研究纳入研究对象 140 名, 其中病例组 28 名, 接触组 56 名, 对照组 56 名。本研究获深圳市职业病防治院医学伦理委员会批准, 并取得研究对象的知情同意。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 基本情况调查和样本采集

通过自行设计的《职业卫生调查表》收集研究对象的年龄、性别、职业病危害因素接触史等基本信息。采集每位研究对象肘部静脉血约 2 mL, 并置于含乙二胺四乙酸二钾的抗凝管中。所有样本检测前保存于 4 °C 环境中且不超过 24 h。

#### 1.2.2 ELISA 测定 PEDF 浓度

血清使用 SBI ExoQuick Plasma prep and Exosome precipitation kit 试剂盒提取外泌体, 用 PBS buffer 重悬外泌体, 采用 Abcam Human PEDF SimpleStep ELISA Kit 试剂盒进行浓度测定, PEDF 标准品稀释后与样本分别加入 ELISA 微孔板, 加入酶标记抗体和捕获抗体, 于 37 °C 中孵育 60 min, 用洗涤液洗板 3 次, 加入显色液, 然后于 37 °C 中孵育 10 min, 加入终止液, 最后于 37 °C 中孵育 1 min, 采用酶标仪测定 450 nm 的吸光度。将标准浓度与相应吸光度绘制成对应的标准曲线并计算样本的 PEDF 浓度。

#### 1.2.3 神经肌电图检测

病例组研究对象在 30 ℃恒温检查室中,使用丹迪 Keypoint 9033A07 型神经肌电图仪测试其右侧尺神经、腓总神经及正中神经的下肢远端运动潜伏期 (distal latency, DAL)、运动神经传导速度 (motor conductive velocity, MCV)、下肢感觉神经动作电位波幅 (sensory nerve action potential, SNAP) 与感觉神经传导速度 (sensory conductive velocity, SCV)。

### 1.2.4 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件对数据进行统计分析。计数资料采用 R × C 列联表  $\chi^2$  检验;年龄等非正态分布计量资料,采用中位数 (M) 和第 25、75 百分位数 ( $P_{25}, P_{75}$ ) 描述,使用 Kruskal-Wallis 秩和检验进行组间比较;血清外泌体 PEDF 水平进行自然对数转换后采用方差分析比较病例组、接触组以及对照组之间的差异,采用 Dunnett's T3 法进行两两比较;采用 Pearson 相关分析探讨病例组血清外泌体 PEDF 与神经肌电图相关指标的相关性。检验水准  $\alpha = 0.05$  (双侧)。

## 2 结果

### 2.1 基本情况

病例组、接触组以及对照组间年龄、性别构成差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 各组研究对象基本情况

组别	人数	年龄/岁	男性例数(占比/%)
病例组	28	33.00(23.00,42.00)	3(10.71)
接触组	56	27.50(21.00,36.75)	8(14.29)
对照组	56	31.00(24.00,37.00)	6(10.71)
$\chi^2$ 值		4.321 <sup>①</sup>	0.406 <sup>②</sup>
P 值		0.116	0.818

注:① Kruskal-Wallis 秩和检验;② R × C 列联表  $\chi^2$  检验。

### 2.2 各组研究对象血清外泌体 PEDF 检测结果比较

病例组、接触组以及对照组提取血清外泌体 PEDF 浓度分别为 706 062 (614 215,766 213)pg/mL、641 180 (585 808,716 738)pg/mL、348 638 (243 605,470 243)pg/mL。将各组血清外泌体 PEDF 检测值经过自然对数转换后进行方差分析,结果显示组间差异有统计学意义 ( $F = 93.21, P < 0.01$ )。进一步对各组研究对象进行两两比较发现,病例组与接触组、接触组与对照组、病例组与对照组之间差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 病例组血清外泌体 PEDF 水平与神经肌电图结果相关性分析

对病例组血清外泌体 PEDF 水平与右侧尺神经、腓总神经、正中神经的下肢远端运动潜伏期

表 2 各组研究对象血清外泌体 PEDF 水平 (pg/mL)

组别	总例数	检测值浓度	经对数转换后值
病例组	28	706 062(614 215,766 213)	13.45 ± 0.16
接触组	56	641 180(585 808,716 738)	13.36 ± 0.14
对照组	56	348 638(243 605,470 243)	12.74 ± 0.40

(DAL)、运动神经传导速度 (MCV)、下肢感觉神经动作电位波幅 (SNAP)、感觉神经传导速度 (SCV) 等 4 个指标的相关性进行分析发现:PEDF 水平与腓总神经的下肢远端运动潜伏期为正相关 ( $r = 0.62, P < 0.001$ ),与腓总神经的运动神经传导速度、下肢感觉神经动作电位波幅及感觉神经传导速度为负相关 ( $r = -0.70, -0.61, -0.61, P$  均  $< 0.01$ ),与正中神经的感觉神经传导速度为负相关 ( $r = -0.53, P < 0.01$ )。见表 3。

表 3 病例组血清外泌体 PEDF 水平与神经肌电图 4 项指标相关性

神经肌电图指标	指标值	与 PEDF 相关性	
		r 值	P 值
DAL/ms			
尺神经	3.14 ± 0.25	-0.04	0.844
腓总神经	4.60 ± 0.41	0.62	< 0.001
正中神经	4.10 ± 0.40	0.09	0.652
MCV/(m/s)			
尺神经	47.93 ± 3.55	0.12	0.552
腓总神经	40.11 ± 3.57	-0.70	< 0.001
正中神经	49.17 ± 3.71	0.13	0.507
SNAP/( $\mu$ V)			
尺神经	9.72 ± 0.53	0.27	0.172
腓总神经	13.19 ± 1.03	-0.61	0.001
正中神经	15.92 ± 1.55	-0.08	0.688
SCV/(m/s)			
尺神经	45.96 ± 4.31	-0.23	0.248
腓总神经	43.74 ± 4.05	-0.61	0.001
正中神经	47.09 ± 3.77	-0.53	0.004

## 3 讨论

目前 OCHP 仍缺乏特效的治疗药物,临床上一一般采用针灸、补充神经生长因子 (nerve growth factor, NGF)、维生素 B<sub>12</sub> 等综合性支持疗法,并且 OCHP 的治疗周期一般较长,停止接触后平均需要 13 个月才能康复,严重者甚至会出现肌肉萎缩、足下垂、痉挛等后遗症,对劳动者的生活和工作造成极大影响<sup>[12]</sup>。因此,寻找正己烷所致周围神经早期损害的生物效应指标,用于接触正己烷劳动者的职业健康检查早期筛查与诊断,是目前研究 OCHP 所急需解决的问题。

国内外已有学者对正己烷中毒性周围神经病的相关分子生物标记物进行探讨,主要包括:正己烷体内代谢物(2,5-hexanedione, 2,5-HD)、神经丝(neurofilaments, NFs)、红细胞血影蛋白(spectrin, Sp)、多核白细胞趋化性、血清S-100蛋白、血清髓鞘碱性蛋白(human myelin basic protein, MBP)、血清神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)。其中,尿中2,5-HD浓度虽然与正己烷周围神经中毒症状呈现高度相关,但由于2,5-HD代谢快,生物半衰期约100 min,血清的清除率约为16 L/h,一般脱离正己烷接触后约7 d尿中就很难再检测出2,5-HD<sup>[13-14]</sup>。NFs、NGF及多核白细胞趋化性虽然能间接反映周围神经损伤<sup>[15]</sup>,但极易受其他因素干扰,所以特异性相对较差。血清S-100蛋白、MBP、NSE均是神经受损的直接指标<sup>[16-18]</sup>,但一般在神经损伤后才能在血清中检测到,无法准确地反映神经功能改变,故也不适合作为早期效应指标。

有研究<sup>[8-10, 19]</sup>表明, PEDF具有抑制新生血管生成、营养与保护神经元等作用,且随着年龄的增长PEDF的表达也会逐渐降低;受肿瘤、炎症等其他因素的刺激导致血管异常增生时, PEDF能发挥其抑制血管生成的作用; PEDF还可通过改变神经递质及神经营养因子等其他因子的合成或释放来保护神经元免受损害。本研究发现,病例组与接触组、对照组间血清外泌体PEDF水平差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),且病例组血清外泌体PEDF水平高于接触组,而接触组血清外泌体PEDF水平又高于对照组。正己烷代谢产物2,5-HD阻断靶源性神经营养信号引起周围神经损害时,可能引起血清外泌体PEDF水平的增长,为神经元提供营养与保护,并抑制神经退行性病变的发生。有研究<sup>[20]</sup>表明,职业性慢性正己烷中毒的神经肌电图表现为感觉和运动混合型损害,可引起运动传导末端潜伏期延长、传导速度减慢,感觉传导波幅下降、传导速度减慢,而本研究发现病例组血清外泌体PEDF水平与腓总神经的下肢远端运动潜伏期为正相关,与腓总神经的运动神经传导速度、下肢感觉神经动作电位波幅及感觉神经传导速度为负相关,与正中神经的感觉神经传导速度为负相关,这可能由于正己烷中毒导致外周神经的轴索及髓鞘损害(轴索损害引起波幅降低,髓鞘损害引起潜伏期延长及传导速度减慢),而外周神经损害时PEDF水平增加以发挥其保护神经的作用来抑制神经退行性病变。因此,这也进一步说明血清外泌体PEDF作为正己烷神经毒效应标志

的可行性。

本研究存在一定的局限性,首先本研究的样本量有限,尤其是病例组样本量相对较少,因此可能出现选择偏倚;其次,本研究中仅对病例组进行神经肌电图检查,后续将对全部研究对象均进行神经肌电图检查,以进一步验证血清外泌体PEDF水平作为正己烷早期神经毒效应标志的可行性。

**作者声明** 本文无实际或潜在的利益冲突

#### 参考文献

- [1] 潘洁,唐焕文. 正己烷慢性神经毒作用机制研究进展[J]. 中国职业医学, 2009, 36(5): 412-414.
- [2] 邝守仁. 正己烷中毒临床概述 [J]. 中国工业医学杂志, 2000, 13(4): 225-227.
- [3] 傅绪珍,李思惠,蒋虹倩. 慢性正己烷中毒致周围神经损害16例[J]. 职业卫生与应急救援, 2007, 25(1): 46-47.
- [4] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 职业性慢性正己烷中毒的诊断:GBZ 84-2017 [S]. 北京:人民卫生出版社, 2017.
- [5] 傅绪珍,李思惠,王洁. 慢性正己烷中毒临床特征及治疗要点(33例临床分析)[J]. 中国工业医学杂志, 2011, 24(6): 421-424.
- [6] 李思惠,傅绪珍,王洁,等. 鼠源性神经生长因子对正己烷中毒患者内源性神经生长因子水平影响 [J]. 中国职业医学, 2012, 39(6): 482-483.
- [7] 董伟. 2,5-己二酮诱导大鼠神经组织细胞凋亡及其分子机制研究[D]. 大连:大连医科大学, 2014.
- [8] 何婷,黄跃生,白晓东. 色素上皮衍生因子的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2018, 31(4): 419-423.
- [9] BILAK M M, CORSE A M, BILAK S R, et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) protects motor neurons from chronic glutamate-mediated neurodegeneration [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 1999, 58(7): 719-728.
- [10] BILAK M M, BECERRA S P, VINCENT A M, et al. Identification of the neuroprotective molecular region of pigment epithelium-derived factor and its binding sites on motor neurons [J]. J Neurosci, 2002, 22(21): 9378-9386.
- [11] 尹悦. 色素上皮衍生因子在耳蜗血管周常驻巨噬细胞缺氧损伤中的作用[D]. 郑州:郑州大学, 2021.
- [12] 胡烈聪,叶立和,范衍琼,等. 一起群发职业性正己烷中毒事件的调查及防治对策[J]. 职业卫生与应急救援, 2017, 35(4): 393-395.
- [13] 王硕,尹洪银,邵晓颖,等. 吡咯加合物在正己烷神经损伤中作用的研究进展 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2014, 32(3): 238-240.
- [14] TSHALA-KATUMBAY D, MONTERROSO V, KAYTON R, et al. Probing mechanisms of axonopathy. Part II: protein targets of 2,5-hexanedione, the neurotoxic metabolite of the aliphatic solvent n-hexane [J]. Toxicol Sci, 2009, 107(2): 482-489.
- [15] 谢敏,侯强,赵乾魁,等. 正己烷接触对血清神经元特异性烯

- 醇化酶和神经丝蛋白的影响[J]. 职业卫生与应急救援, 2021, 39(1): 17-20.
- [16] LOY D N, SROUFE A E, PELT J L, et al. Serum biomarkers for experimental acute spinal cord injury: rapid elevation of neuron-specific enolase and S-100beta [J]. *Neurosurgery*, 2005, 56(2): 391-397.
- [17] LAMERS K J, VOS P, VERBEEK M M, et al. Protein S-100B, neuron-specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluid (CSF) and blood of neurological patients [J]. *Brain Res Bull*, 2003, 61(3): 261-264.
- [18] 周伟, 易娟, 黄辉平. 正己烷对人体血清中髓鞘碱性蛋白的影响[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2011, 29(6): 421-423.
- [19] YABE T, WILSON D, SCHWARTZ J P. NFκB activation is required for the neuroprotective effects of pigment epithelium-derived factor (PEDF) on cerebellar granule neurons [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(46): 43313-43319.
- [20] 钦卓辉, 司徒洁, 林春梅. 职业性慢性正己烷中毒患者神经肌电图表现特点[J]. *中国卫生工程学*, 2020, 19(5): 736-737.

收稿日期: 2023-04-06

## (上接第 546 页)

- [5] LIU J, LIU M, ZHANG S, et al. Intent to have a second child among Chinese women of childbearing age following China's new universal two-child policy: a cross-sectional study [J]. *BMJ Sex Reprod Health*, 2019, 46(1): 59-66.
- [6] 徐凤霞, 黄叶莉, 李玉清, 等. 已育二孩女护士工作家庭冲突的现状调查[J]. *中华护理杂志*, 2019, 54(11): 1682-1687.
- [7] 何春燕, 叶琼子, 江波, 等. Balint 小组训练对降低二孩产后返岗护士压力及职业倦怠的研究 [J]. *当代护士 (上旬刊)*, 2018, 25(6): 38-41.
- [8] 邓玉婵, 陈荷芬, 梁燕桃. 佛山三水地区产儿科已育二孩护士家庭功能与职业倦怠的相关性研究[J]. *航空航天医学杂志*, 2022, 33(3): 344-347.
- [9] DALL'ORA C, BALL J, REINIUS M, et al. Burnout in nursing: a theoretical review [J]. *Hum Resour Health*, 2020, 18(1): 41.
- [10] 李毅鸣. 二胎政策后急诊女性医护人员职业倦怠及离职倾向的调查研究[J]. *中国卫生标准管理*, 2018, 9(16): 6-8.
- [11] 方婷婷, 陈丹丹, 王寅, 等. ICU 患者家属焦虑和抑郁在领悟社会支持与疲劳的中介作用 [J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(3): 317-320.
- [12] 周雨诗, 朱晓萍, 尹小兵, 等. 心理资本在社区护士领悟社会支持与职业倦怠中的中介效应 [J]. *职业与健康*, 2019, 35(23): 3220-3224.
- [13] SAUER P A, MCCOY T P. Nurse bullying: impact on nurses' health [J]. *West J Nurs Res*, 2017, 39(12): 1533-1546.
- [14] 陈彬. 医学多因素分析设计样本例数估算——多因素分析设计样本例数综合估算法[J]. *伤害医学(电子版)*, 2012, 1(4): 58-60.
- [15] 吴明隆. 结构方程模型: AMOS 的操作与应用 [M]. 重庆大学出版社, 2010.
- [16] 张帆, 朱树贞, 邓平基. 领悟社会支持量表在国内住院病人社会支持研究中的应用评价 [J]. *护理研究*, 2018, 32(13): 2048-2052.
- [17] 杨田田, 李小燕, 余立平, 等. 工作-家庭冲突在护士工作压力与离职意愿关系中的中介作用 [J]. *护理研究*, 2020, 34(3): 420-424.
- [18] 冯莺, 骆宏, 叶志弘. MBI 量表在护士工作倦怠研究中的测试 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2004, 18(7): 477-479.
- [19] 叶志弘, 骆宏, 姜安丽. 杭州地区护士群体职业倦怠常模与诊断标准的研究[J]. *中华护理杂志*, 2008, 43(3): 207-209.
- [20] 韩斌如, 陈曦, 徐凤霞, 等. 我国护士工作家庭冲突现状及影响因素[J]. *护理研究*, 2021, 35(3): 407-410.
- [21] 郭谊楠, 许乐, 王萍兰, 等. 不同生育情况护士的工作家庭冲突及相关因素研究[J]. *护理学杂志*, 2018, 33(19): 58-60.
- [22] 潘泰峰, 曲新国, 罗俊杰, 等. 领悟社会支持对神经外科医生工作压力与职业倦怠的中介作用[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2017, 17(12): 4.
- [23] 徐凤霞, 郭燕平, 黄叶莉, 等. 已育二孩女护士工作家庭冲突与工作家庭支持路径关系分析 [J]. *中国社会医学杂志*, 2021, 38(5): 4.
- [24] 白静, 方慧玲, 孙瑞娜. 552 名临床护士工作家庭冲突现状及影响因素分析[J]. *护理学报*, 2020, 27(9): 38-41.
- [25] 温涵, 梁韵斯. 结构方程模型常用拟合指数检验的实质[J]. *心理科学*, 2015, 38(4): 987-994.
- [26] 李永鑫. 三种职业人群工作倦怠的比较研究: 基于整合的视角[D]. 上海: 华东师范大学, 2005.
- [27] 赵思佳, 姜金霞, 田梅梅. 我国护士职业获益感质性研究的系统评价和 Meta 整合[J]. *解放军护理杂志*, 2021, 38(11): 61-64.
- [28] 何凯, 陶建刚, 徐静英. 高校辅导员工作倦怠及相关因素[J]. *中国健康心理学杂志*, 2022, 30(2): 205-209.
- [29] CHOU L P, LI C Y, HU S C. Job stress and burnout in hospital employees: comparisons of different medical professions in a regional hospital in Taiwan [J]. *BMJ Open*, 2014, 4(2): e004185.
- [30] 苏茜, 郭蕾蕾. 临床女护士心理弹性、工作压力与社会支持关系研究[J]. *中国职业医学*, 2015, 42(1): 55-58.
- [31] 陈前. 中小学教师社会支持、职业倦怠与工作家庭冲突的中介作用[J]. *就业与保障*, 2020(1): 31-33.

收稿日期: 2023-04-11