

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2017.01.020

脑科学与神经物理

基于多模态磁共振影像的精神分裂症患者多特征分类研究

张越¹, 杨勇哲^{1,2}, 吴逢春^{3,4}, 陆小兵^{3,4}, 宁玉萍^{3,4}, 杜欣¹, 李承炜¹, 王凯曦¹, 吴凯^{1,4}

1. 华南理工大学材料科学与工程学院生物医学工程系, 广东 广州 510006; 2. 华南理工大学医学院, 广东 广州 510006; 3. 广州医科大学附属脑科医院/广州市惠爱医院, 广东 广州 510370; 4. 广州市脑科医院-华工神经影像联合研究中心, 广东 广州 510370

【摘要】精神分裂症(SZ)的分类研究已经被广泛报道,但是之前比较多的研究都是基于单个模态的或者单个特征的。本研究提出了一种基于多模态磁共振影像的自动分类方法,采集了44例SZ患者与56例健康正常人的结构与功能磁共振影像,基于自动解剖标签模板提取了90个感兴趣区域的灰质体积、局部一致性、低频振荡振幅和度中心度作为分类模型的输入特征。为了降低特征维度,利用递归特征消除法获取对分类有效的主要特征,然后采用支持向量机对SZ患者和正常人进行分类。结果表明,将4种多模态特征组合起来作为分类特征时,分类准确率达到94.47%,明显优于单独将这些特征作为分类模型的输入特征时取得的分类效果,并且研究发现分类权重最大的脑区主要集中在额叶、颞叶和枕叶。研究结果有助于理解SZ患者的病理机制与进展规律及实现自动诊断。

【关键词】精神分裂症;多模态磁共振影像;灰质体积;局部一致性;低频振荡振幅;度中心度

【中图分类号】R749.3;TP319.4

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2017)01-0099-06

Discriminative analysis of schizophrenia using multi-level features based on multi-modal magnetic resonance imaging

ZHANG Yue¹, YANG Yongzhe^{1,2}, WU Fengchun^{3,4}, LU Xiaobing^{3,4}, NING Yuping^{3,4}, DU Xin¹, LI Chengwei¹, WANG Kaixi¹, WU Kai^{1,4}

1.Department of Biomedical Engineering, School of Materials Science and Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510006, China; 2.School of Medicine, South China University of Technology, Guangzhou 510006, China; 3. Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University/Guangzhou Hui'ai Hospital, Guangzhou 510370, China; 4. Guangzhou Brain Hospital-South China University of Technology Joint Research Center for Neuroimaging, Guangzhou 510370, China

Abstract: The classification studies of schizophrenia (SZ) reported so far are mostly based on a single modality or a single characteristic. Herein the authors propose a new approach based on multi-modal magnetic resonance imaging (MRI) for automatically discriminating SZ patients from normal control subjects. The structural and functional MRI data of 44 SZ patients and 56 normal control subjects were acquired. Based on automated anatomical labeling atlas, we used the gray matter volume, regional homogeneity, amplitude of low frequency fluctuation, and degree centrality from 90 regions of interest as the input features in the classification model. To reduce the feature dimensions, a recursive feature elimination strategy was applied to determine the effective features for classification. A support vector machine was used to classify SZ patients and normal control subjects. The results showed that the classifier using the combination of all the features as the input features achieved a classification accuracy of 94.47%, and the performance of the proposed classifier was better than that of a classifier using the single-level features. The most discriminative features for classification are located mainly in the frontal, temporal and occipital lobes. The research results are conducive to understanding the pathogenic mechanism and developing computer-aided diagnosis of SZ.

Keywords: schizophrenia; multi-modal magnetic resonance imaging; gray matter volume; regional homogeneity; amplitude of low frequency fluctuation; degree centrality

【收稿日期】2016-07-17

【基金项目】国家自然科学基金青年科学基金(31400845);广东省自然科学基金(2015A030313800);广州市产学研协同创新重大专项(201604020170);广东省前沿与关键技术创新专项资金(重大科技专项)(2016B010108003);广东省公益研究与能力建设专项资金(2016A020216004);广州市科技计划科技型中小企业创新-初创项目(2017010160496)广州市医学重点学科建设广州市惠爱医院课题(GBH2014-QN06);华南理工大学中央高校基本科研业务费(2013ZM046,2015ZZ042)

【作者简介】张越,硕士研究生,研究方向:人脑连接组学,E-mail: beliefyue@outlook.com

【通信作者】吴凯,博士,副教授,研究方向:人脑连接组学,E-mail: kaiwu@scut.edu.cn

前 言

精神分裂症(Schizophrenia, SZ)是一种严重且病因不明的精神类疾病,临床上往往表现为症状各异的综合征,涉及感知觉、思维、情感和行为等多方面的障碍以及精神活动的不协调^[1-5]。SZ影响着患者及家属的正常生活,且发病率逐年增加。在中国,流行病学调查结果表明,SZ的患病率为5.80%^[6]。为了提高对SZ的基础研究水平和对SZ患者的临床干预手段。找到一个客观有效的生物标记,自动地区分SZ患者和健康被试显得尤为重要。

近年来,机器学习和模式识别的方法被广泛应用于SZ的研究中,许多研究表明这些技术结合结构和功能磁共振影像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)数据,在发现潜在的SZ生物标记方面非常有效。最近,Fan等^[7]采用结构MRI数据提取出大脑灰质体积(Gray Matter Volume, GMV),并将GMV作为自动分类的特征,利用支持向量机(Support Vector Machine, SVM)对SZ患者和健康正常人进行分类,准确率达90%以上。Arbabshirani等^[8]把采用静息态功能MRI提取功能网络连接和自动连接的这两个特征作为分类模型的输入特征,利用SVM算法对195个SZ患者和175个健康正常人进行建模分类,准确率达85%。

尽管之前对SZ自动分类的研究取得了一定的进展,但这些研究主要采用单一模态的生物标记物,这样只能捕获大脑的部分异常信息,而可能忽略其他模态的一些有些信息,对分类结果有所影响。最近,一些其他神经精神类疾病的研究发现,例如阿尔茨海默病,采用多模态MRI数据能显著提高分类的准确性^[9-10]。这些研究主要是结合了MRI、正电子发射型计算机断层显像、脑血流和脑脊液技术,目前为止,很少有研究结合结构MRI和功能MRI数据对SZ

患者和健康正常人进行分类。结构MRI数据包含丰富的大脑组织形态学信息,目前已广泛用于SZ研究GMV的萎缩当中^[11-12]。静息态功能MRI是一种非侵入性成像技术,用来测量大脑自发的神经活动,许多SZ研究表明,SZ患者在前额叶内侧、颞叶内侧和双侧纹状体的局部一致性(Regional Homogeneity, ReHo)、低频振荡振幅(Amplitude of Low Frequency Fluctuation, ALFF)和部分低频振荡振幅(Fractional ALFF, fALFF)异常^[2]。

本研究提出一种新的思路,综合多模态影像(结构MRI和静息态功能MRI)数据和多层次脑区特征,如GMV、ALFF、ReHo和度中心度(Degree Centrality, DC),对SZ患者和健康正常人进行分类研究,比较不同模态特征的分类性能,探讨对SZ分类有重要影响的神经影像学特征,找出潜在的生物标记物,为SZ患者的临床诊断提供依据。

1 方 法

1.1 实验数据

实验被试共计100例,其中44例SZ患者和56例年龄性别匹配的健康正常人,均为右利手。患者来自广州医科大学附属脑科医院(广州惠爱医院)住院病人,SZ患者的纳入标准为:①采用DSM-IV-TR结构式临床访谈(SCID),符合DSM-IV-TR关于SZ的临床诊断标准;②住院患者,生物学父母均为汉族,年龄18~45岁;③阳性与阴性症状量表(PANSS)的总分 ≥ 60 分(1~7分制),其中7个阳性症状条目中,评分不低于4分的条目 ≥ 3 项,其中幻觉行为评分 ≥ 4 分。健康被试通过海报或论坛等形式向社会公开募集,要求生物学父母汉族,年龄18~45岁,所有实验被试均知情同意。表1为SZ患者及对照组的临床和人口统计学特征分析表。

表1 临床和人口统计学分析表
Tab.1 Demographic and clinical characteristics of schizophrenia (SZ) patients and normal control (NC) subjects

Characteristics	SZ patients	NCs	t/χ^2 value	P value
Age (years)	29.97 \pm 6.97	25.07 \pm 5.85	3.71	<0.000 1*
Gender (F/M)	15:24	23:33	0.07	0.798 $^{\Delta}$
Education years (years)	11.44 \pm 2.76	12.14 \pm 2.42	-1.32	0.189
Total brain volume/mm ³	1 154.97 \pm 120.88	1 203.59 \pm 108.70	-2.05	0.043

*: Statistical significance was set at $P<0.05$; Δ : For the gender distribution between the 2 groups, P value was obtained using the χ^2 test.

1.2 数据获取

所有被试通过飞利浦 3.0 T 场强的 MRI 扫描仪,在标准的头部线圈内完成扫描。在扫描过程中要求被试平静地躺在仪器内,呼吸保持平稳,闭眼放松,保持意识清晰,不要有任何思维活动,不能睡着。此外,为了保证数据采集的有效性,在被试中还需要确保被试体内以及体外没有携带任何金属物品。三维结构 MRI 是应用 T₁ 加权三维磁化强度预备梯度回波序列进行扫描,扫描层面平行于前后联合,扫描参数设置如下:TR=8.2 ms,TE=3.7 ms,翻转角=7°,层数 188,层厚=1 mm,层间距=0 mm,矩阵=128×128,FOV 为 256 mm×256 mm。功能 MRI 图像应用轴向回波平面成像序列进行扫描,扫描层面平行于前后联合,扫描参数设置如下:TR=2 000 ms,TE=30 ms,FOV 为 220 mm×220 mm,翻转角=90°,层数 33,层厚=4 mm,矩阵=64×64。

1.3 特征提取

1.3.1 结构 MRI 结构 MRI 数据通过 Statistical Parametric Mapping (SPM8, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) 和 DPARSF 软件包 (V2.0)^[13] 进行预处理。对每张 T₁ 加权 MRI 进行分割、配准、空间标准化和平滑等^[14]。用自动解剖标签 (Automated Anatomical Labeling, AAL) 模板将每个被试的灰质模板分割成 90 个感兴趣区域 (Regional of Interest, ROI), 将每个 ROI 内所有体素的平均 GMV 视为该 ROI 的 GMV, 从而得到每个被试 90 个 ROI 的 GMV。

1.3.2 功能 MRI 同样使用 SPM8 和 DPARSF 软件包对静息态功能 MRI 数据进行处理,包括时间层校正、头动校正、配准、标准化等^[15]。时间层校正时,由于扫描初始信号有一些不稳定,以及被试需要一些时间适应和调整,所以去除了前 10 个时间点的数据,并对剩余的 230 个时间点的数据进行时间层的校正;配准参数时,在任何方向上位移大于 2 mm 或头部转动大于 2° 的数据都会被丢弃,其中有 5 个 SZ 患者因为头动较大而被剔除;校正后的图像通过 EPI 模板进行空间标准化之后重采样;然后这些信号再经过 0.01~0.08 Hz 的带通滤波器,去除低频漂移和高频噪声,如呼吸和心跳的干扰;最后,计算 ReHo、ALFF、DC。

采用 DPARSF 软件包计算 ALFF。ALFF 对于测量大脑局部自发神经活动是有生理学意义的^[16]。简单地说,一个体素的 ALFF 为该体素的时间序列经过快速傅里叶变换后,频率为 0.01~0.08 Hz 的功率谱的平方根,然后,将每个人的 ALFF 图像用 AAL 模板分割成 90 个 ROI,每一个 ROI 的 ALFF 值用该 ROI 内所

有体素 ALFF 值的平均数表示,从而得到 90 个 ROI 的 ALFF 值。

采用 DPARSF 软件包计算 ReHo。ReHo 的定义是一个体素的时间序列和它相邻体素的时间序列的肯德尔协和系数,用于衡量功能 MRI 时间序列局部同步程度,其值越大代表序列的同步性越高^[17]。本研究选择的体素的相邻体素个数为 26,利用上述预处理之后的图像进行 ReHo 的计算,之后再对 ReHo 进行标准化,并用 AAL 模板进行分割,用同样的方法计算 90 个 ROI 的 ReHo 值。

采用 DPARSF 软件包计算 DC,DC 描述了一个给定 ROI 和其他脑区的平均相关程度。一个 ROI 的 DC 定义为它与其他 89 个 ROI 的功能连接之和,而两个感兴趣区之间的功能连接即为它们时间序列的皮尔森相关系数。用 AAL 模板将单个被试滤波后的图像分割成 90 个感兴趣区,每个 ROI 的时间序列为该 ROI 内所有体素时间序列的平均值。DC 的表达式如下:

$$DC(i) = \frac{1}{N-1} \sum_{j \neq i} |R_{ij}| \quad (1)$$

其中, R_{ij} 为区域 i 和区域 j 的时间序列的皮尔森相关系数, N 为感兴趣区的总数。

1.4 分类研究

1.4.1 SVM 由 Cortes 等于 1995 年首先提出的 SVM 在解决小样本、非线性及高位模式识别问题中表现出许多特有的优势。SVM 方法是建立在统计学习理论中的 VC 维理论和结构风险最小化原则的有效分类算法,它的基本思想如下:将特征通过核函数映射到高维空间,在这个高维空间内寻找一个超平面,使得两类数据集中到超平面最近的数据点到超平面的距离最大^[18]。考虑到本研究所用的临床数据(样本)较少且样本特征数较多,SVM 采用线性核函数及留一交叉验证 (LOOCV) 法。

1.4.2 特征降维 不同模态的特征在分类过程中的作用相异,且一些特征对分类来说是不相关的、冗余的。为了确定对分类有重要影响的脑区,获得最佳的分类效果,采用递归特征消除法 (RFE) 进行特征降维。RFE 法是一种逐步去除不重要特征而进行特征选择的贪婪算法。RFE 法是一个循环的过程,在这个过程的每一步都包含以下 3 个步骤:(1)用当前数据集训练 SVM,获得与 SVM 特征相关的信息;(2)根据事先制定的规则,计算所有特征的排序准则分数;(3)在当前数据集中移除对应于最小排序准则分数的特征。该循环过程执行到特征集中剩余最后一个变量时结束,执行的结果为获得一系列按照特征重要

性排序的特征序号列表。通过RFE法,便能得到当前特征维度下特征排序的最优解,逐次消去次要特征,比一次性的特征排序法所得结果更为准确。在SVM模型训练过程中,可得到特征权重,SVM-RFE法将特征选择和特征子集比较相结合,当遇到高维数据分类时,特征降维对于机器学习和数据挖掘均非常重要,通过特征降维能够有效消去冗余特征,提高SVM的分类性能和运算效率。

2 结果

应用SVM-RFE法对GMV、ALFF、ReHo和DC等4种特征进行降维,将分类准确率最高时保留的特征作为最佳特征,用LOOCV法来评价分类模型的泛化能力,且进一步用受试者工作特征曲线下面积(Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve, AUC)来评价分类效果(图1)。AUC的取值范围是0~1,值越接近1表明分类效果越好。表2列出了SVM-RFE利用4种不同模态大脑特征对SZ患者和健康被试人群进行组间两两分类的性能。

表2 单特征和综合多特征分类性能表
Tab.2 Performance of the single-feature and multi-modal multi-level classification strategies

Matrices	Accuracy/%	Specificity/%	Sensitivity/%	AUC
GMV+ALFF+ReHo+DC	94.74	96.43	92.31	0.99
GMV	52.63	80.36	12.82	0.41
ReHo	87.37	89.29	84.62	0.97
ALFF	84.21	91.07	74.36	0.91
DC	85.79	84.64	87.44	0.96

GMV: Gray matter volume; ALFF: Amplitude of low frequency fluctuation; ReHo: Regional homogeneity; DC: Degree centrality; AUC: Area under the receiver operating characteristic curve

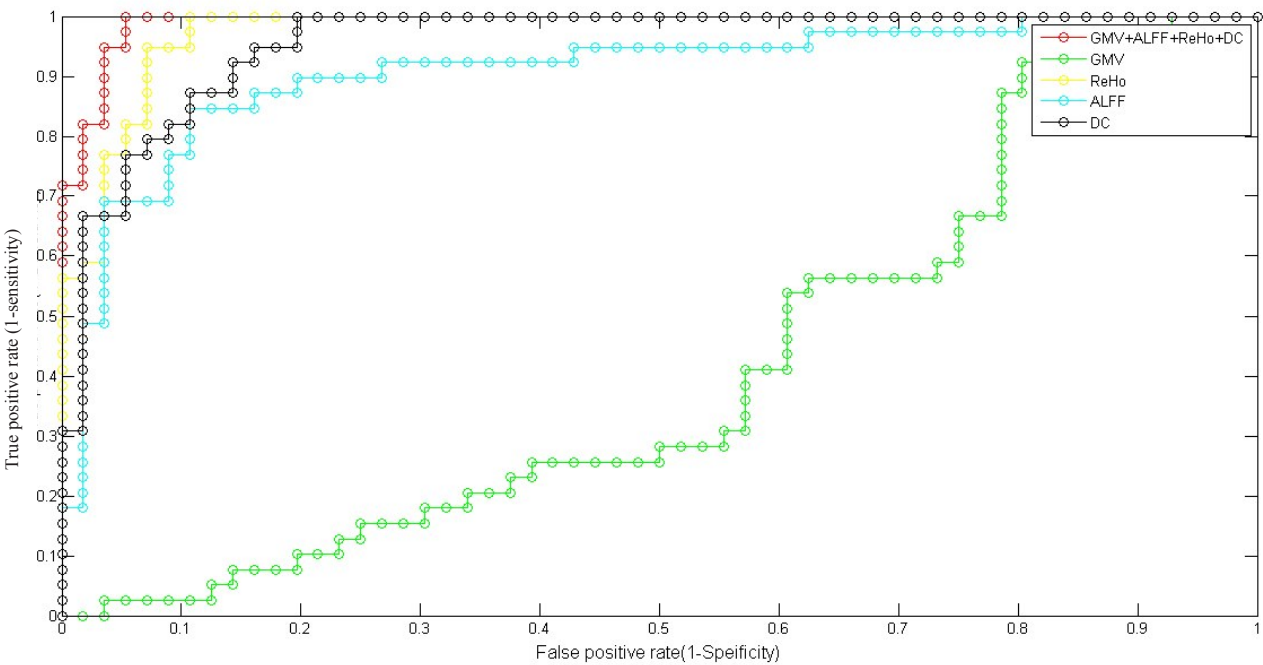


图1 AUC曲线
Fig.1 AUC curve

由表2可知,本研究提出的将多模态特征组合起来作为分类特征来区分SZ患者和健康被试的准确率、特异性与敏感度均高于90%,AUC达到0.99。此

结果明显优于单独将这些特征作为分类模型的输入特征时取得的结果。

由于分类模型采用的特征都是基于90个脑区进

行计算的,对于每次分类,每个脑区对应的特征都有其相应的权重,将脑区对应的所有特征标准化后与其分类的准确度相乘作为该脑区的分类权重,将所

有分类中该脑区的权重求和作为该脑区最终的权重。表3列出了10个最佳分类特征脑区的分布及其分类的权重。

表3 10个最佳分类特征的脑区
Tab.3 Top 10 regions showing the optimal discriminating features

No.	x-coordinate	y-coordinate	z-coordinate	Brain region	Weight
30	39.02	6.25	2.08	INS.R	0.411
79	-41.99	-18.88	9.98	HES.L	0.410
49	-16.54	-84.26	28.17	SOG.L	0.386
54	38.16	-81.99	-7.61	IOG.R	0.374
81	-53.16	-20.68	7.13	STG.L	0.359
9	-30.65	50.43	-9.62	ORBmid.L	0.353
78	13.00	-17.55	8.09	THA.R	0.349
70	7.48	-31.59	68.09	PCL.R	0.328
36	7.44	-41.81	21.87	PCG.R	0.311
21	-8.06	15.05	-11.46	OLF.L	0.307

从图2可以看出具有最佳分类特征的脑区大多集中在额叶、颞叶以及枕叶,包括右侧脑岛(INS.R, 30)、左侧颞横回(HES.L, 79)、左侧枕叶上部(SOG.L, 49)、右侧枕叶下部(IOG.R, 54)、左侧颞上回(STG.L, 81)、左侧额中回眶部(ORBmid.L, 9)、右侧丘脑(THA.R, 78)、右侧旁中央小回(PCL.R, 70)、右侧后扣带回(PCG.R, 36)、左侧前扣带回(OLF.L, 21)等。

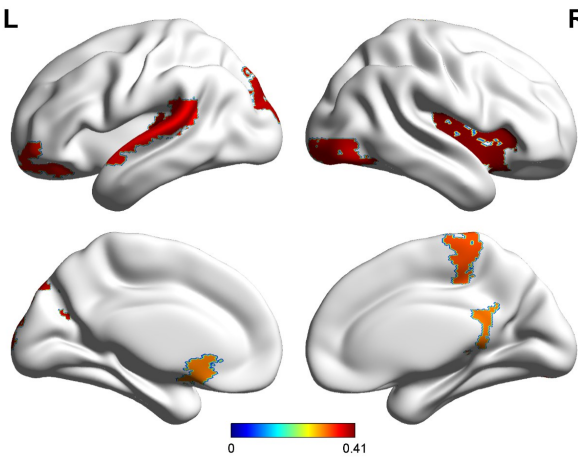


图2 最佳分类特征的脑区
Fig.2 Brain regions with the optimal discriminating features

3 讨论

本研究发现自动区分SZ患者和健康正常人最佳分类特征的脑区主要集中在额叶、颞叶和枕叶,包括

PCL、PCG、OLF、HES 和 STG 等。在SZ的研究中,额叶的结构和功能受损受到研究人员的关注^[2],颞叶在语言、多感觉整合和社交行为中起着重要的作用,而SZ患者有感知觉的异常,并常伴有社会活动退缩和情绪失控等症状^[19]。基于体素的形态学分析的研究表明这些脑区的GMV在SZ患者中出现萎缩^[11, 20]。ALFF的研究发现在SZ患者中STG的ALFF值显著降低^[21]。这些结果和采用结构或功能MRI的传统SZ分类研究结果比较一致^[22]。

本文综合多模态影像数据和多层次脑区特征,研究了SZ患者和健康正常人的分类和自动识别问题。利用RFE法去除次要脑区特征,确定对分类具有重要影响的脑区特征。最后利用SVM对2组人群进行分类。研究采用了LOOCV法来评价分类性能,实验结果表明将GMV、ALFF、ReHo和DC这4个多模态特征组合起来作为分类特征时SVM的分类性能明显优于单个模态特征作为分类特征时的分类性能,因此,说明本文提出的基于多模态数据的分类方法有一定的参考价值。

【参考文献】
[1] FUSAR-POLI P, SMIESKOVA R, KEMPTON M J, et al. Prohressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2013, 37(8): 1680-1691.

- [2] XU Y J, ZHUO C J, QIN W, et al. Altered spontaneous brain activity in schizophrenia: a Meta-analysis and a Large-Sample study [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 204628.
- [3] FRISTON K J. Schizophrenia and the disconnection hypothesis [J]. Acta Psychiatr Scand, 1999, 99(395): 68-79.
- [4] KENDALL T, HOLLIS C, STAFFORD M, et al. Recognition and management of psychosis and schizophrenia in children and young people: summary of NICE guidance [J]. Br Med J, 2013, 346(150): 150.
- [5] SHENTON M E, DICKEY C C, FRUMIN M, et al. A review of MRI findings in schizophrenia [J]. Schizophr Res, 2001, 49(1-2): 1-52.
- [6] 张尉良. 精神分裂症残疾的流行病学调查 [J]. 临床精神医学杂志, 1993, 3(4): 198-199.
- ZHANG W L. Epidemiological investigation of schizophrenia disability [J]. Journal of Clinical Psychiatry, 1993, 3(4): 198-199.
- [7] FAN Y, SHEN D G, GUR R C, et al. COMPARE: classification of morphological patterns using adaptive regional elements [J]. IEEE Trans Med Imaging, 2007, 26(1): 93-105.
- [8] ARBABSHIRANI M, CASTRO E, CALHOUN V. Accurate classification of schizophrenia patients based on novel resting-state fMRI features [J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2014, 2014: 6691-6694.
- [9] ZHANG D, WANG Y, ZHOU L, et al. Multimodal classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment [J]. Neuroimage, 2011, 55(3): 856-867.
- [10] WALHOVD K B, FJELL A M, BREWER J, et al. Combining MR imaging, positron-emission tomography, and CSF biomarkers in the diagnosis and prognosis of alzheimer disease [J]. Am J Neuroradiol, 2010, 31(2): 347-354.
- [11] KUBICKI M, SHENTON M E, SALISBURY D F, et al. Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia [J]. Neuroimage, 2002, 17(4): 1711-1719.
- [12] MEISENZAHLE M, KOUTSOULERIS N, BOTTLENDER R, et al. Structural brain alterations at different stages of schizophrenia: a voxel-based morphometric study [J]. Schizophr Res, 2008, 104(1/3): 44-60.
- [13] YAN C G, WANG X D, ZUO X N, et al. DPABI: data processing & analysis for (resting-state) brain imaging [J]. Neuroinformatics, 2016, 14(3): 339-351.
- [14] ASHBURNER J, FRISTON K. Unified segmentation [J]. Neuroimage, 2005, 26(3): 839-851.
- [15] YAN C, ZANG Y. DPARSF: a MATLAB toolbox for "pipeline" data analysis of resting-state fMRI [J]. Front Syst Neurosci, 2010, 4(13): 13.
- [16] ZANG Y F, HE Y, ZHU C Z, et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI [J]. Brain Dev, 2007, 29(2): 83-91.
- [17] ZANG Y, JIANG T, LU Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis [J]. Neuroimage, 2004, 22(1): 394-400.
- [18] CHERKASSKY V. The nature of statistical learning theory [J]. IEEE Trans Neural Netw, 1997, 8(6): 1564.
- [19] NAKAMURA M, SALISBURY D F, HIRAYASU Y, et al. Neocortical gray matter volume in first-episode schizophrenia and first-episode affective psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI study [J]. Biol Psychiatry, 2007, 62(7): 773-783.
- [20] GUPTA C N, CALHOUN V D, RACHAKONDA S A, et al. Patterns of gray matter abnormalities in schizophrenia based on an international meta-analysis [J]. Schizophr Bull, 2015, 41(5): 1133-1142.
- [21] HOPTMAN M, ZUO X, BUTLER P, et al. Amplitude of low-frequency oscillations in schizophrenia: a resting state fMRI study [J]. Schizophr Res, 2010, 117(1): 13-20.
- [22] ZAROGIANI E, MOORHEAD T W, LAWRIE S M. Towards the identification of imaging biomarkers in schizophrenia, using multivariate pattern classification at a single-subject level [J]. Neuroimage Clin, 2012, 3: 279-289.

(编辑:谭斯允)

(上接第98页)

- [9] ZHOU M, ZHAI Y, DONG S. Electrochemical sensing and biosensing platform based on chemically reduced graphene oxide [J]. Anal Chem, 2009, 81(17): 5603-5613.
- [10] KIM Y, BONG S, KANG Y, et al. Electrochemical detection of dopamine in the presence of ascorbic acid using graphene modified electrodes [J]. Biosens Bioelectron, 2010, 25(10): 2366-2369.
- [11] GONG J M, MIAO X J, WAN H F, et al. Facile synthesis of zirconia nanoparticles-decorated graphene hybrid nanosheets for an enzymeless methyl parathion sensor [J]. Sensor Actuat B-Chem, 2012, 162: 341-347.
- [12] YANG T, FENG Y Y, ZHANG W, et al. Synergistic membrane of ZrO₂/self-doped polyaniline nanofibres fabricated by controllable electrodeposition for DNA hybridization detection [J]. J Electroanal Chem, 2011, 656(1): 140-146.
- [13] YANG T, GUO X, KONG Q, et al. Comparative studies on zirconia and graphene composites obtained by one-step and stepwise electrodeposition for deoxyribonucleic acid sensing [J]. Anal Chim Acta, 2013, 786: 29-33.
- [14] WANG Y, JIN J, YUAN C, et al. A novel electrochemical sensor based on zirconia/ordered macroporous polyaniline for ultra-sensitive detection of pesticides [J]. Analyst, 2015, 140(2): 560-566.
- [15] 张娜, 张克赢, 王聪, 等. 氧化锆/聚中性红电化学DNA传感器用于转基因植物CaMV35S启动子基因序列的测定 [J]. 分析试验室, 2014, 33(7): 808-811.
- ZHANG N, ZHANG K Y, WANG C, et al. Determination of CaMV35S promoter gene sequence in transgenic plants by the electrochemical DNA sensor of zirconia/poly neutral red [J]. Analytical Laboratory, 2014, 33(7): 808-811.

(编辑:谭斯允)