

妊娠期女性全血微量元素结果分析及其参考区间建立

张秋芳, 李晓博, 宁晓妮, 林 斌

(杭州迪安医学检验中心, 杭州 310000)

摘要:目的 分析浙江省不同妊娠期女性全血微量元素结果, 探讨并建立其参考区间。方法 回顾性分析 2015 年 1 月至 2016 年 9 月杭州迪安医学检验中心共 21 151 份孕妇孕期常规体检的检测数据, 按其妊娠时期的不同分为孕早、中、晚期组, 同时将 1 859 例 20~40 岁的非妊娠健康体检女性作为对照组。统计不同孕早期组受检者全血微量元素铜、锌、钙、镁、铁结果, 并分析其与对照组的差异, 必要时建立孕早、中、晚期组各元素的参考区间。**结果** 铜元素孕早、中、晚期组与对照组, 各孕早期组之间结果差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且随妊娠时间出现生理性增高; 与对照组比较, 各孕早期组锌元素均有不同程度的缺乏, 孕早、中、晚期组缺乏率分别为 5.6%、9.3%、5.0%; 对照组铁元素与孕早期组的结果比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.083$), 孕中、晚期组与对照组结果差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。厂家提供的参考区间不能满足临床需求。**结论** 不同孕早期孕妇微量元素存在不同程度的缺乏, 备孕及孕早期女性需要持续监测微量元素结果, 必要时采取干预措施; 对于铜元素宜分别建立各孕早期参考区间作为补充依据; 铁元素则建议以非妊娠期健康女性的数据建立参考区间作为补充依据。

关键词:妊娠; 微量元素; 参考区间; 间接法**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.04.020**中图分类号:**R446.11+9/R714.12**文章编号:**1673-4130(2018)04-0453-05**文献标识码:**A**Analysis on the results and establish the reference range of trace element in whole blood of pregnant women**

ZHANG Qiufang, LI Xiaobo, NING Xiaoni, LIN Cheng

(Hangzhou Dian Medical Center, Hangzhou, Zhejiang 310000, China)

Abstract: Objective The levels of multi-trace elements in whole blood of pregnant women in Zhejiang province were analyzed to establish the reference range for this population. **Methods** Routine physical examination data of 21 151 pregnant women during January 2015 to September 2016 from Hangzhou Dian Medical Center were analyzed retrospectively. Three groups including early pregnancy group, middle pregnancy group and late pregnancy group were divided according to the pregnancy period. A total of 1 859 women range from 20 to 40 years old healthy without pregnant were selected as control group. The levels of copper (Cu), zinc (Zn), calcium (Ca), magnesium (Mg) and iron (Fe) in different pregnancy groups were analyzed statistically. The reference interval of each element in the early, middle and late pregnancy group should be established respectively if necessary. **Results** There were significant differences existed in the levels of Cu between early, middle, late pregnancy group and the control group ($P < 0.05$). The levels of whole blood Cu increased gradually with the time of pregnancy. Compared with the control group, the levels of Zn in other group were different, and the deficiency rates in early, middle, late pregnancy group were 5.6%, 9.3% and 5.0% respectively. There was no significant difference in the level of Fe between the control group and the early pregnancy group ($P = 0.083$). But the levels of Fe in middle and late pregnancy group showed significant difference with control group ($P < 0.05$). The reference ranges published in manufactures' package inserts could not meet clinical needs. **Conclusion** The lack of trace elements existed in different stages of pregnancy. It's important to monitor and analyze the levels of trace elements during each stages of pregnancy, and intervention measures should be done as necessary. The taken of Cu supplement should based on its reference interval in each stage of pregnancy respectively. The taken of Fe supplement should based on the reference interval of healthy, reproductive-age women.

作者简介:张秋芳,女,主管技师,主要从事检验实验室管理研究。**本文引用格式:**张秋芳,李晓博,宁晓妮,等.妊娠期女性全血微量元素结果分析及其参考区间建立[J].国际检验医学杂志,2018,39(4):453-457.

Key words: pregnancy; trace element; reference interval; indirect method

人体是由各种元素组成的一个有机体,按各种元素在人体中所占的比例可分为宏量元素和微量元素。宏量元素共 11 种,按需要量多少的顺序排列为:氧、碳、氢、氮、钙、磷、钾、硫、钠、氯、镁;其中氧、碳、氢、氮占人体体质量的 95%,其余宏量元素约占 4%,微量元素占 1%,习惯上把人体内所占比例低于 0.01% 的元素称为微量元素^[1-2],如铁、锌、铜、碘、铅。微量元素缺乏可对人体产生不良影响,并引起相应疾病。孕妇及胎儿作为相对弱势的群体,对营养元素的摄入更重要,对环境重金属的污染较普通人群更为敏感,部分元素随着孕期的发展呈现不同的生理变化,明显区别于其他人群,而目前未见针对孕妇微量元素的参考范围或权威标准。针对孕妇这一特殊群体制订其全血中微量元素的参考区间,为临床医生判断孕期健康与否提供标准,在促进母体健康及胎儿健康发育中具有重要作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2015 年 1 月至 2016 年 9 月杭州迪安医学检验中心检测的 21 151 例不同孕期女性作为研究组,年龄 20~40 岁,平均年龄(27.6±8.3)岁,均为单胎妊娠,使用 Boxplot 方法剔除离群值,按其妊娠时期的不同分为孕早、中、晚期组,孕早期(妊娠 12 周末前)7 870 例,孕中期(13~27 周末)11 792 例,孕晚期(≥28 周)1 489 例。对照组为浙江省体检健康非妊娠女性 1 859 例,20~40 岁,平均年龄(28.8±8.0)岁。

1.2 仪器与试剂 博晖创新 BH5100S 原子吸收光谱仪;博晖创新全血、血清多元素检测试剂(原子吸收光谱仪人体元素专用检测试剂);博晖创新全血仪器标准溶液;博晖创新七元素全血质控品。

1.3 方法 所有研究对象均按照相关操作规程采集静脉血 3 mL,收集于肝素抗凝管中,充分混匀防止凝固。加样枪校准后,吸取 40 μL 全血,加至全血多元素检测试剂中,混匀待检测。检测方法为火焰原子吸收分光光度法。

1.4 判断标准 根据厂家提供的参考区间,对各期所有数据进行参考区间验证,计算增高比率及缺乏比率(各妊娠期超过厂家提供的参考区间上限认为增高,低于厂家提供的参考区间下限则为缺乏,分别计算二者占各孕期总人数比率)。

1.5 统计学处理 采用 Minitab 统计软件进行数据处理,使用 Anderson-Darling 检验进行正态性分析^[10],Levene 检验进行方差齐性分析,剔除离群值结果。使用 Games-Howell 检验进行各组数据两两多重比较,评估各组均值之间的差异。呈正态分布的计量资料按 $\bar{x} \pm 1.96s$ 确定 95% 参考区间;呈非正态分布

的计量资料按百分位数($P_{2.5}$ 及 $P_{97.5}$)确定参考区间。

2 结果

2.1 数据分布 对照组与不同孕期女性 5 种全血微量 5 元素数据见表 1、2,各项目数据均为非正态性分布,且方差不齐。

表 1 Anderson-Darling 进行正态性检验

项目	分子自由度	分母自由度	F	P
铜	3	4 191.76	7 668.39	0.000
锌	3	4 451.16	213.17	0.000
钙	3	4 418.33	435.70	0.000
镁	3	4 484.92	821.15	0.000
铁	3	4 374.98	1 377.06	0.000

表 2 Levene 检验进行方差齐性检验

项目	F	P
铜	1 287.30	0.000
锌	5.12	0.002
钙	12.76	0.000
镁	30.97	0.000
铁	30.87	0.000

2.2 各组研究对象微量元素水平的差异比较

2.2.1 各组研究对象铜元素水平的差异比较 铜元素孕早、中、晚期组与对照组,各孕期组之间结果均具有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 3 各组研究对象铜元素的均值差异

组间比较	均值 差分	差值 标准误	95%置信区间	t	P
孕早期组-对照组	0.750	0.098	(0.498,1.001)	7.66	0.000
孕中期组-对照组	4.714	0.096	(4.467,4.961)	48.90	0.000
孕晚期组-对照组	6.220	0.110	(5.937,6.502)	56.50	0.000
孕中期组-孕早期组	3.965	0.029	(3.891,4.038)	138.61	0.000
孕晚期组-孕早期组	5.470	0.060	(5.315,5.625)	90.63	0.000
孕晚期组-孕中期组	1.506	0.058	(1.357,1.655)	25.95	0.000

2.2.2 各组研究对象锌元素水平的差异比较 锌元素孕晚期组与孕早期组比较,差异无统计学意义($P = 0.999$),其他各组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.2.3 各组研究对象钙元素水平的差异比较 钙元素孕早期组与对照组,孕晚期组与孕中期组比较,差异无统计学意义($P = 0.999, P = 0.932$),其他各组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 5。

2.2.4 各组研究对象镁元素水平的差异比较 钙元素各孕期组与对照组之间结果差异均有统计学意义

($P < 0.05$), 见表 6。

2.2.5 各组研究对象铁元素水平的差异比较 铁元素孕早期组与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P = 0.083$), 其他各组间比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 7。

表 4 各组研究对象锌元素均值差异

组间比较	均值 差分	差值 标准误	95% 置信区间	<i>t</i>	<i>P</i>
孕早期组-对照组	1.941	0.243	(1.316, 2.565)	7.97	0.000
孕中期组-对照组	1.243	0.235	(-1.847, -0.639)	-5.29	0.000
孕晚期组-对照组	1.916	0.321	(1.092, 2.739)	5.97	0.000
孕中期组-孕早期组	3.184	0.133	(-3.524, -2.843)	-24.01	0.000
孕晚期组-孕早期组	0.025	0.255	(-0.681, 0.631)	-0.10	0.999
孕晚期组-孕中期组	3.159	0.248	(2.523, 3.794)	12.76	0.000

表 5 各组研究对象钙元素均值差异

组间比较	均值 差分	差值 标准误	95% 置信区间	<i>t</i>	<i>P</i>
孕早期组-对照组	0.001	0.002	(-0.004, 0.006)	0.66	0.911
孕中期组-对照组	0.033	0.002	(0.028, 0.037)	18.30	0.000
孕晚期组-对照组	0.037	0.002	(0.031, 0.043)	15.48	0.000
孕中期组-孕早期组	0.031	0.001	(0.029, 0.034)	32.62	0.000
孕晚期组-孕早期组	0.036	0.002	(0.032, 0.041)	19.15	0.000
孕晚期组-孕中期组	0.005	0.002	(-0.000, 0.009)	2.54	0.054

2.3 各项目增高及缺乏比率 根据厂家提供的参考区间, 对各期所有数据进行参考区间验证, 结果见表 8。铜、铁元素超范围结果超过 50%, 厂家提供的参考区间不能满足不同孕期孕妇需求。

2.4 建立参考区间 使用非参数法分别计算离群值剔除后的各组数据集 $P_{2.5}$ 和 $P_{97.5}$ 分布位点, 铜元素随妊娠进展出现不同程度生理性升高; 铁元素随妊娠进展出现不同程度生理性降低; 锌、钙、镁元素各孕期存在不同程度降低。见表 9。

使用 Games-Howell 检验进行不同孕期各组数据两两多重比较, 铜元素孕早、中、晚期组与对照组, 各孕期组之间结果差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 且随妊娠进展出现生理性增高; 使用非参数法建立参考区间为: 孕早期为 18.18~26.17 $\mu\text{mol/L}$, 孕中期为 21.93~29.01 $\mu\text{mol/L}$, 孕晚期为 22.47~31.33 $\mu\text{mol/L}$ 。

与对照组比较, 各孕期组锌元素水平均有不同程度的缺乏, 孕早、中、晚期缺乏率分别为 5.6%、9.3%、5.0%。

对照组与孕早期组的铁元素结果差异无统计学意义 ($P = 0.08$), 孕中、晚期组与对照组结果差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。厂家提供的参考区间不能满足临床需求, 以对照组 (非孕健康体检女性) 数据 2.5% 和 97.5% 分布区间, 即 6.41~8.86 mmol/L , 推荐作为孕期女性的参考区间。

表 6 各组研究对象镁元素的均值差异

组间比较	均值 差分	差值 标准误	95% 置信区间	<i>t</i>	<i>P</i>
孕早期组-对照组	0.037	0.003	(0.029, 0.044)	12.62	0.000
孕中期组-对照组	0.027	0.003	(-0.034, -0.020)	-9.66	0.000
孕晚期组-对照组	0.069	0.004	(-0.078, -0.060)	-19.37	0.000
孕中期组-孕早期组	0.064	0.002	(-0.068, -0.060)	-41.95	0.000
孕晚期组-孕早期组	0.106	0.003	(-0.113, -0.099)	-39.38	0.000
孕晚期组-孕中期组	0.042	0.003	(-0.049, -0.036)	-16.33	0.000

表 7 各组研究对象铁元素的均值差异

组间比较	均值 差分	差值 标准误	95% 置信区间	<i>t</i>	<i>P</i>
孕早期组-对照组	0.116	0.048	(-0.010, 0.241)	2.39	0.083
孕中期组-对照组	0.343	0.048	(-0.468, -0.218)	-7.11	0.000
孕晚期组-对照组	0.591	0.050	(-0.721, -0.461)	-11.80	0.000
孕中期组-孕早期组	0.458	0.008	(-0.479, -0.437)	-57.08	0.000
孕晚期组-孕早期组	0.707	0.016	(-0.748, -0.666)	-44.38	0.000
孕晚期组-孕中期组	0.249	0.016	(-0.288, -0.209)	-16.09	0.000

表 8 各项目增高及缺乏比率 (%)

结果	组别	铜	锌	钙	镁	铁
增高比率	对照组	3.6	0.0	0.0	0.0	0.0
	孕早期组	50.4	0.1	0.0	0.0	0.0
	孕中期组	98.4	0.0	0.0	0.0	0.0
	孕晚期组	99.2	0.0	0.0	0.0	0.0
缺乏比率	对照组	0.0	0.7	0.1	0.4	2.4
	孕早期组	0.0	5.6	0.2	0.7	24.4
	孕中期组	0.0	9.3	0.1	3.3	58.0
	孕晚期组	0.0	5.0	0.0	6.6	73.9

表 9 各项目 $P_{2.5}$ 和 $P_{97.5}$ 结果分布 ($\mu\text{g/g}$)

项目	参考值	对照组 ($n=1\ 859$)	孕早期组 ($n=7\ 870$)	孕中期组 ($n=11\ 792$)	孕晚期组 ($n=1\ 489$)
铜	7.12~21.29	14.15~28.76	18.18~26.17	21.93~29.01	22.47~31.33
锌	71.46~111.30	66.63~104.10	68.37~105.07	66.36~101.95	68.49~105.01
钙	1.42~1.90	1.43~1.71	1.44~1.69	1.47~1.72	1.48~1.73

续表 9 各项目 $P_{2.5}$ 和 $P_{97.5}$ 结果分布 ($\mu\text{g/g}$)

项目	参考值	对照组 ($n=1\ 859$)	孕早期组 ($n=7\ 870$)	孕中期组 ($n=11\ 792$)	孕晚期组 ($n=1\ 489$)
镁	1.24~1.79	1.22~1.65	1.26~1.67	1.22~1.61	1.20~1.56
铁	7.60~9.85	6.41~8.86	6.67~8.90	6.38~8.48	6.04~8.27

注:厂商提供的各元素参考区间按年龄段划分,此处选择的是 17 岁以上人群,其中镁元素未划分年龄段

3 讨论

医学实验室质量和能力认可准则 (ISO 15189: 2012, IDT) 要求临床实验室对开展检验项目的生物参考区间进行定期评审,如何科学、合理地评审,必要时制订参考区间是检验专家和统计学专家长期关注的问题。美国临床和实验室标准化协会 (CLSI) 及国际临床化学联合会 (IFCC) 在 2010 年共同修订的推荐指南《临床实验室如何确定和建立生物参考区间 (第 3 版)》(EP28-A3c) 中指出,通过建立排除标准,选取合适参考个体以获得参考值的方法 (直接法) 是建立生物参考区间的标准方法^[3-4]。然而,参考个体的选择是直接法面临的最困惑问题,筛选标准的制定、疾病亚临床状态的存在都将直接影响生物参考区间的取值。由于直接法操作过程复杂,耗时长,且费用昂贵,大部分实验室均直接引用试剂厂商推荐的生物参考区间^[5]。但由于生理周期、人群、地域、生活习惯等多方面的差异,直接引用的生物参考区间可能不适合本地区的人群。随着计算机信息技术的发展,有学者提出利用实验室储存的大量数据,建立以数学统计为基础的生物参考区间 (间接法)^[6-11],并被 CLSI 和 IFCC 共同颁布的指南 EP28-A3c 所认可。

铜是人体内一种特殊的催化剂,参与各种生理活动和代谢过程,是人体内葡萄糖氧化酶、细胞色素酶等 30 多种酶的活性成分,是孕妇体内具有重要生理功能的必需微量元素之一。女性怀孕后第 4 周开始增加,第 18 周已达到相当高的水平,直至分娩后第 2 周才下降,铜对胎儿的生长发育具有重要生理意义,胎儿肝脏含铜量较高,为 70 mg/100 g,是成人的 5~10 倍。铜在体内绝大部分以铜蓝蛋白的形式存在,铜蓝蛋白和铜硫蛋白等多种含铜酶具有抗氧化保护作用,保护胎儿生长发育,以及营养与免疫作用^[12],缺铜可造成胎儿神经系统发育障碍、胎膜早破、胎儿生长受限、早产等^[13]。有研究表明,糖尿病及肥胖人群中铜水平高于健康人^[14],作用机制可能是铜和一些铜酶参与细胞表面 GIUT-2 蛋白质的合成,这种特殊蛋白能促进胰岛素分泌,人体严重缺铜可导致该蛋白质合成不足,从而影响胰岛素的分泌,使胰腺容易受损,可加重妊娠期糖尿病的风险。本研究数据显示,对照组全血微量元素铜的中位数为 20.81 $\mu\text{g/g}$;孕早期为 21.32 $\mu\text{g/g}$,孕中期为 25.61 $\mu\text{g/g}$,孕晚期为 27.13 $\mu\text{g/g}$;各孕期组结果与对照组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),且随妊娠进展,出现不同程度生理性升高;需建立不同孕期的铜元素参考区间。

铁缺乏是世界范围内最常见的营养障碍之一,也是孕妇贫血最主要的原因。妊娠期间胎儿生长发育所需的铁完全来自母体供给,妊娠期由于胎儿的生长发育和孕妇的生理需求,对铁的需求量增加,是普通人的 2~4 倍。其需求部分通过膳食摄取满足,部分来源于母体铁储备,但是由于不少女性经期长、经量多或不注意营养,导致孕前铁储备不足,而且因妊娠反应、胃酸缺乏、胃肠蠕动减弱等因素影响铁的吸收等,都是导致妊娠期贫血发生的原因。本文数据显示:(1)对照组全血铁元素结果的中位数为 7.85 $\mu\text{g/g}$;孕早期为 8.00 $\mu\text{g/g}$,孕中期为 7.48 $\mu\text{g/g}$,孕晚期为 7.23 $\mu\text{g/g}$;孕早期组与对照组结果差异不明显,孕中期、孕晚期组与对照组结果比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),且结果随着孕周增加呈进行性下降,趋势明显;(2)使用 Games-Howell 检验进行不同孕期组数据两两多重比较,对照组与孕早期组的铁元素结果没有明显差异,孕中期组、孕晚期组与对照组结果存在明显差异;数据显示孕中期、孕晚期女性的缺铁情况相对还是比较普遍;随着孕周的增加,贫血程度不断增加,甚至出现严重的缺铁性贫血,导致单位容积内血液携氧量大大下降,子宫胎盘灌注长期低下,使胎儿长期处于慢性缺氧的环境,生长受限,影响胎儿正常生长发育;(3)由于厂家推荐的铁元素参考区间未区分男女,成年男女红细胞水平存在明显差异,一个范围显然不能满足临床对不同人群的监测要求。故本文以对照组 (非妊娠健康体检女性) 数据 2.5%~97.5% 分布区间,即 6.41~8.86 mmol/L,推荐作为孕期女性的参考区间,为临床补铁提供监测依据。

锌元素是人体必需的微量元素,是人体内 200 多种酶和蛋白质的重要组成成分,也是许多酶的催化剂,广泛参与生命活动的各个方面。从表 9 的参考区间中可以看出孕早、中、晚期缺乏率分别为 5.6%、9.3%、5.0%,孕妇应注意合理饮食,特别是蛋白质的营养补充,保证每日必需的含锌食物 (牡蛎、鱼、瘦肉、蛋类、奶类、花生、芝麻、大豆、核桃、粗面粉,其次为水果、蔬菜等),从而防止流产、早产、低体质量儿、畸形儿的出生概率。钙、镁的缺乏率并不十分明显,可能与本组研究人群所处地域有一定关系,浙江为沿海经济相对发达地域,人群对海产品的摄入量相对较高,海产品中含丰富的钙、镁、磷,且大多孕妇孕期经过夏秋,户外时间长、光照相对充足,维生素 D 的生成量增加,有利于钙的吸收。

综上所述,妊娠期母体的营养状况对胎儿的生长

发育具有重要的作用,母体营养不良和胎儿宫内生长环境不能满足其需求^[15],不仅易引发妊娠并发症和不良出生结局,而且会对胎儿出生后疾病的发生、发展产生不良影响。通过本文数据的回顾性分析,得出以下结论:(1)铜元素孕早、中、晚期组与对照组比较,各孕期组之间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),使用非参数法分别计算不同孕期组数据 $P_{2.5}$ 和 $P_{97.5}$ 分布位点,建立参考区间如下,孕早期为 18.18~26.17 $\mu\text{mol/L}$,孕中期为 21.93~29.01 $\mu\text{mol/L}$,孕晚期为 22.47~31.33 $\mu\text{mol/L}$;(2)铁元素厂家提供的参考区间未区分男女,不能满足临床需求,以对照组数据 $P_{2.5}$ 和 $P_{97.5}$ 分布区间为 6.41~8.86 mmol/L ,推荐作为孕期女性的参考区间,为临床补铁提供监测依据;(3)孕期各阶段微量元素结果(锌、钙、镁、铁)存在不同程度缺乏状态,通过数据分析,阐述了各元素孕期变化的规律,提示对备孕及孕期女性需要全面监测微量元素结果,准确评估各孕期水平,必要时采取干预措施。本研究对象来自浙江省,结果存在一定局限性。建议每个实验室在必要时,结合本地区人群特点建立各微量元素参考区间,使临床诊断更合理。

参考文献

- [1] 周新,府伟灵.临床生物化学与检验[M].4版.北京:人民卫生出版社,2007.
- [2] 马丽娟,周林.儿童微量元素的检测及其价值分析[J].中华检验医学杂志,2016,39(4):240-242.
- [3] Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory: EP28-A3c[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2010.
- [4] 郭玮,宋斌斌,沈隽隽,等.基于实验室数据信息库建立丙氨酸转氨酶生物参考区间[J].中华医学杂志,2015,95(32):2599-2602.
- [5] GEFFRE A, FRIEDRICHS K, HARR K, et al. Reference values: a review[J]. Vet Clin Pathol, 2009, 38(3): 288-298.

- [6] KATAYEV A, BALCIZA C, SECCOMBE D W. Establishing reference intervals for clinical laboratory test results is there a better way? [J]. Am J Clin Pathol, 2010, 133(2): 180-186.
- [7] ARAL H, USTA M, CILINGIRTURK A M et al. Verifying reference intervals for coagulation tests by using stored data[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2011, 71(8): 647-652.
- [8] GEFFRE A, CONCORDET D, BRAUN J P, et al. Reference value adviser: a new freeware set of macroinstructions to calculate reference intervals with microsoft excel [J]. Vet Clin Pathol, 2011, 40(1): 107-112.
- [9] ARZIDEH F, WOSNIOK W, HAECKEL R. Indirect reference intervals of plasma and serum thyrotropin (TSH) concentrations from intra-laboratory data bases from several German and Italian medical centres [J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(4): 659-664.
- [10] INAL T C, SERTESER M, COSKUN A, et al. Indirect reference intervals estimated from hospitalized population for thyrotropin and free thyroxine [J]. Croat Med J, 2010, 51(2): 124-130.
- [11] 沈隽隽,宋斌斌,潘柏申.间接法建立生物参考区间[J].检验医学,2015,30(4):391-396.
- [12] 赵俊杰,雷艳霞,赵晶,等.妊娠期女性血清微量元素的变化及临床意义[J].中国妇幼健康研究,2012,23(4):474-476.
- [13] 靳雅男,付海龙,廖沙,等.农村居民血清中 23 种元素与代谢综合征关系[J].中国公共卫生,2013,29(12):1834-1888.
- [14] SHOJI K, OHTSUKA-ISOYA M, HORIUCHI H, et al. Bone mineral density of alveolar bone in rats during pregnancy and lactation [J]. J Periodontol, 2000, 71(7): 1073-1078.
- [15] 马克昌.骨生理学[M].郑州:河南医科大学出版社,2000.

(收稿日期:2017-07-21 修回日期:2017-09-26)

(上接第 452 页)

- [8] GUARICCI A I, SANTORO F, PAOLETTI P A, et al. Correlations between NT-proBNP, outcome and haemodynamics in patients with septic shock [J]. Acta Cardiol, 2015, 70(5): 545-552.
- [9] POTTECHER T. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock-NEJM [J]. N Engl J Med, 2014, 371(3): 282-284.
- [10] DELBOVE A, DARREAU C, HAMEL J F, et al. Impact of endotracheal intubation on septic shock outcome: A post hoc analysis of the SEPSISPAM trial [J]. J Crit Care, 2015, 30(6): 1174-1178.
- [11] 刘婕,陶晔璇,蔡威.液体复苏对感染性休克儿童病死率影响的 meta 分析[J].临床儿科杂志,2014,32(1):70-75.

- [12] 黄伟,万献尧.2013 版严重全身性感染和感染性休克处理指南解读[J].中国实用内科杂志,2013,33(11):866-868.
- [13] 王小智,邢柏.脑钠肽对脓毒性休克患者液体反应性的预测价值[J].海南医学,2016,27(19):3097-3101.
- [14] 宋倩颖,张会超. BNP 对感染性休克相关心功能不全的诊断价值[J].中国老年学,2013,33(9):2183-2184.
- [15] 孙晨昶.早期乳酸清除率和 PCT 对感染性休克患者预后的评估价值[C]//长三角地区创伤学术大会暨 2014 年浙江省创伤学术年会论文集.杭州:浙江省医学会创伤医学分会,2014.

(收稿日期:2017-07-30 修回日期:2017-09-18)