

论著·临床研究

发热患者血流感染与血清 PCT、CRP、IL-6 和内毒素的临床应用评价*

李星军¹, 钱敏健¹, 邓桂胜², 郁 森¹, 张 莉^{1△}

(上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院: 1. 检验科; 2. 呼吸内科, 上海 202150)

摘要:目的 探讨发热患者血清中降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、内毒素等生物指标在血流感染中的诊断意义及临床应用评价。方法 收集 2016 年 5 月至 2017 年 3 月入住该院的成年发热患者共 278 例患者的临床资料, 根据血培养结果将患者分为 3 组: 第一组为血培养阳性的菌血症患者(141 例); 第二组为血培养阴性, 但临床诊断为细菌感染(95 例); 第 3 组为无细菌感染(42 例)。其中第一组又分为革兰阴性(G^-)菌血流感染(98 例)和革兰阳性(G^+)菌血流感染(43 例)。比较发热患者各组间的白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比例(Neut%)、PCT、CRP、IL-6 和内毒素水平的差异; 分别绘制各组发热患者诊断的受试者工作特征曲线(ROC 曲线), 根据曲线下面积(AUC)和最佳诊断临界值来分别评价各炎性因子对血流感染所致发热患者的诊断价值及其诊断的灵敏度和特异度。结果 3 组间 PCT、CRP、IL-6、内毒素水平比较差异有统计学意义($P < 0.01$), WBC 和 Neut% 水平在各组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。 G^- 菌组患者的血 PCT、CRP、IL-6 和内毒素水平均明显高于 G^+ 菌组($P < 0.01$); 感染性发热患者各炎性标志物诊断效率由大到小依次为 PCT、CRP、IL-6, 灵敏度依次为 CRP、PCT、IL-6, 特异度依次为 PCT、内毒素、CRP、IL-6。结论 G^- 菌感染的发热患者血中 PCT、CRP、IL-6 和内毒素水平显著高于 G^+ 菌感染者。生物标志物 PCT、CRP、IL-6 和内毒素可用于细菌感染所致发热患者的细菌类型判别和临床早期的诊断, 帮助临床医生经验性使用抗菌药物提供重要的参考依据。

关键词: 血流感染; 降钙素原; 白细胞介素-6; C-反应蛋白; 内毒素; 发热**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.22.016**中图法分类号:** R441.3**文章编号:** 1673-4130(2018)22-2782-05**文献标识码:** A

Clinical evaluation of serum PCT, CRP, IL-6 and endotoxin in fever patients with bloodstream infection*

LI Xingjun¹, QIAN Mingjian¹, DENG Guisheng², YU Miao¹, ZHANG Li^{1△}

(1. Department of Laboratory Medicine; 2. Respiratory Department, Chongming Branch of Xinhua Hospital Affiliated to School of Medicine of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 202150, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value and clinical application of serum procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and endotoxin in patients with fever. **Methods** A total of 278 adults patients with fever from May 2016 to March 2017 in hospital were enrolled in this study. The fever patients were divided into three groups according to the blood culture results. The first group was patients with positive result of blood culture (141 cases), the second group was patients with negative result of blood culture, whose clinical diagnosis was bacterial infection (95 cases), and the third group was patients with no bacterial infection (42 cases). The first group was divided into gram negative (G^-) bacteria blood infection group (98 cases) and gram positive (G^+) bacteria blood infection group (43 cases). The biomarkers such as leukocyte count (WBC), neutrophil proportion (Neut%), PCT, CRP, IL-6 and endotoxin levels were compared between the groups of fever patients in 24 h. The receiver operating characteristic curve (ROC curve) of fever patients were drawn. The diagnostic value, sensitivity and specificity of each inflammatory factor were evaluated according to the area under the curve (AUC) and the optimal diagnostic threshold. **Results** The difference of PCT, CRP, IL-6 and endotoxin between the three groups was statistically significant ($P < 0.01$). There was no significant difference between the WBC and Neut% of the three groups ($P > 0.05$). The levels of PCT, CRP, IL-6 and endotoxin in the G^- group were significantly higher than those in the G^+ group ($P < 0.01$).

* 基金项目: 上海市崇明县科学技术发展基金项目(CKY2016-16)。

作者简介: 李星军, 男, 副主任技师, 主要从事临床微生物学检验相关临床及科研工作。△ 通信作者, E-mail: 18917892609@189.com。

本文引用格式: 李星军, 钱敏健, 邓桂胜, 等. 发热患者血流感染与血清 PCT、CRP、IL-6 和内毒素的临床应用评价[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(22): 2782-2785.

The diagnostic efficiency of inflammatory markers in patients with infectious fever from high to low is PCT, CRP, IL-6, and CRP, PCT, IL-6 for sensitivity, PCT, endotoxin, CRP, IL-6 for specificity. **Conclusion** The levels of PCT, CRP, IL-6 and endotoxin in the blood of the fever patients with G^- bacterial infection were significantly higher than those in the blood of the fever patients with G^+ bacteria. Biological markers PCT, CRP, IL-6 and endotoxin can be used for the bacterial type identification and clinical early diagnosis of bacterial infection in fever patients. It can provide important reference for clinicians to use antibiotics in an empiric way.

Key words: blood infection; procalcitonin; interleukin-6; C-reactive protein; endotoxin; fever

发热是感染性疾病科的常见病、疑难病,引起发热的原因当中感染性疾病占 70% 以上,其次为结缔组织病和肿瘤性发热。区分引起感染性发热是否是细菌感染及细菌感染类型,对发热患者早期细菌感染的确诊是非常重要的,因为适当的病因治疗和避免不必要的抗菌药物治疗不仅能降低发病率、病死率和患者医疗费用,还可以减少耐药菌的产生。传统的诊断工具,如 C-反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)和中性粒细胞比例(Neut%),不能够特异度区分细菌感染、病毒感染和全身性炎症^[1-2]。而微生物培养至少需要 24~48 h,且血培养阴性并不能排除细菌感染的存在^[3]。此外,医院进行血培养只有不到 12.38% 的检出率^[4-5]。因此,发热患者的细菌感染需要有一组更特异的生物标志物来鉴别、诊断和评估患者病情的变化,以满足临床的需求。本研究的目的是比较降钙素原(PCT)、CRP、白细胞介素-6(IL-6)和内毒素的诊断性能和评估最佳截断值,探讨其在发热患者血流感染的早期诊断中的应用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 通过收集 2016 年 5 月至 2017 年 3 月入住上海新华医院崇明分院的内科、感染性疾病科的成年患者,年龄 18~89 岁,体温 $\geq 38^\circ\text{C}$ 。排除标准:体温 $< 38^\circ\text{C}$,肿瘤,妊娠,不明原因发热(FUO),慢性肝肾疾病终末期,各种原因导致多器官功能不全者,结缔组织性疾病和出院诊断真菌感染,临床资料不完整,放弃治疗者。

1.2 材料与方法 在 24 h 内,采集新入院发热患者两个不同部位各 5~10 mL 血液到血培养瓶送临床微生物室,使用 BACTECTM FX 血培养仪进行培养。报警阳性后的培养瓶立即转种血琼脂平板和麦康凯平板,置 35°C 的 CO_2 培养箱中孵育,细菌鉴定由西门子 MicroScan WalkAway-96 鉴定系统进行。并同时采集患者静脉血做血常规、PCT、CRP、内毒素和 IL-6 的检测。若同一患者在 1 周内重复送检,只记录首次血培养及外周血检测结果。

PCT 检测采用罗氏诊断 e601 电化学发光检测仪进行测定。CRP 采用速率散射免疫比浊法,日立 7600 全自动生化分析仪检测分析。细菌内毒素为光度定量检测法,检测仪器为安度斯 LKM 动态检测仪,

试剂来源于安度斯生物有限公司。IL-6 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测,试剂来源于赛默飞世尔公司产品。所有检测项目均严格按照临床检验操作规程进行,并同步进行室内质控品的检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,所有的连续性变量均进行 Shapiro-Wilk 正态性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用非参数统计方法 Kruskal Wallis H 检验。绘制受试者工作特征曲线(ROC)并计算曲线下面积(AUC),ROC 曲线分析采用 DELONG 等^[6]的方法进行。以 AUC 的大小评价各炎症指标的诊断价值,根据最佳诊断临界值评估各标志物对血流感染诊断的灵敏度和特异度。

2 结果

2.1 血流感染患者的一般资料 根据发热患者的血培养和最终诊断结果分为 3 组。其中细菌感染患者分为两组:一组为血培养阳性的菌血症患者;二组为血培养阴性,但临床诊断为细菌感染组。第 3 组为无细菌感染组。各组年龄和性别无差异。最终纳入统计分析的发热患者共 278 例,其中男 157 例,女 121 例;年龄 23~92 岁,平均 (48.65 ± 17.26) 岁。PCT、CRP、IL-6、内毒素各组间差异有统计学意义($P < 0.01$);WBC 和 Neut% 各组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 革兰阳性菌(G^+ 菌)和革兰阴性菌(G^- 菌)血流感染致发热患者炎症标志物水平的比较 根据血培养结果将 141 例细菌感染患者分为 G^- 菌血流感染组(98 例)和 G^+ 菌血流感染组(43 例)。 G^- 菌血流感染患者的血 PCT、CRP、IL-6 及内毒素水平均明显高于 G^+ 菌血流感染患者,差异有统计学意义($P < 0.01$);两组间 WBC 和 Neut% 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 G^+ 菌和 G^- 菌血流感染致发热患者炎症标志物水平的诊断试验评价

2.3.1 炎症标志物诊断 G^+ 菌血流感染所致发热患者的灵敏度与特异度比较 血 PCT、CRP、IL-6 和内毒素诊断 G^+ 菌感染所致发热患者中,PCT 的诊断效率最高,PCT 特异度最高,CRP 灵敏度最高。见表 3。

表 1 患者基本资料与实验室资料

分组	<i>n</i>	性别(男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	WBC($\bar{x}\pm s,\times 10^9/L$)	Neut($\bar{x}\pm s,\%$)
全体患者	278	157/121	47.46 $\pm$ 18.79	11.46 $\pm$ 3.95	82.2 $\pm$ 10.2
组 1	141	81/60	47.38 $\pm$ 19.24	12.22 $\pm$ 4.36	83.3 $\pm$ 9.6
组 2	95	53/42	48.52 $\pm$ 18.37	11.13 $\pm$ 3.71	81.2 $\pm$ 8.1
组 3	42	23/19	45.34 $\pm$ 17.87	9.66 $\pm$ 2.92	80.6 $\pm$ 7.2

续表 1 患者的基本资料与实验室资料[*M*(*P*₂₅,*P*₇₅)]

分组	<i>n</i>	PCT(ng/mL)	CRP(mg/L)	IL-6(pg/mL)	内毒素(EU/mL)
全体患者	278	1.25(0.47,3.50)	65.7(32.7,112.0)	110.4(61.5,186.7)	0.069(0.036,0.260)
组 1	141	2.18(0.74,4.78)	78.9(44.6,141.5)	145.3(80.7,272.5)	0.089(0.047,0.404)
组 2	95	1.09(0.52,2.50)	46.5(31.2,87.7)	82.4(57.6,135.7)	0.075(0.026,0.258)
组 3	42	0.29(0.16,0.49)	22.5(15.2,67.5)	57.2(37.6,105.6)	0.045(0.031,0.078)

表 2 G⁺菌组和 G⁻菌组中血流感染致发热患者间炎症指标水平比较

组别	<i>n</i>	WBC ($\bar{x}\pm s,\times 10^9/L$)	Neut ($\bar{x}\pm s,\lg$)	PCT [ng/mL, <i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅]	CRP [mg/L, <i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅]	IL-6 [pg/mL, <i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅]	内毒素 [EU/mL, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]
G ⁺ 菌感染	43	12.86 $\pm$ 4.97	1.92 $\pm$ 0.06	1.89(0.50,3.20)	65.6(41.0,104.5)	128.0(78.5,167.0)	0.048(0.029,0.078)
G ⁻ 菌感染	98	11.94 $\pm$ 4.06	1.89 $\pm$ 0.05	2.63(0.85,5.91)	96.50(46.75,163.00)	227.1(94.0,345.6)	0.218(0.054,0.752)
χ^2/t		1.150	1.108	7.293	8.670	7.859	26.874
<i>P</i>		0.252	0.314	0.007	0.003	0.005	0.000

表 3 G⁺菌感染组与无细菌感染组致发热患者炎症标志物的灵敏度与特异度

炎症标志物	AUC(95%CI)	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数 (%)
PCT	0.866(0.733~0.917) ^a	0.800	65.1	92.9	55.6
CRP	0.778(0.677~0.879) ^a	28.800	93.0	61.9	54.9
IL-6	0.787(0.692~0.881) ^a	74.300	83.7	59.5	58.0
内毒素	0.541(0.417~0.665) ^b	0.048	51.2	61.9	13.1
WBC	0.708(0.592~0.824) ^a	9.900	72.1	61.9	34.0

注:与无细菌感染组比较,^a*P*<0.01;与无细菌感染组比较,^b*P*>0.05

表 4 G⁻菌感染组与无细菌感染组致发热患者炎症标志物的灵敏度与特异度

炎症标志物	AUC(95%CI)	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数 (%)
PCT	0.918(0.847~0.963) ^a	0.590	85.7	88.1	73.8
CRP	0.838(0.768~0.909) ^a	30.400	89.8	61.9	51.7
IL-6	0.840(0.777~0.904) ^a	57.000	85.7	50.0	35.7
内毒素	0.794(0.720~0.867) ^a	0.126	59.2	90.5	49.7
WBC	0.676(0.589~0.762) ^a	10.200	64.3	64.3	28.6

注:与无细菌感染组比较,^a*P*<0.01

2.3.2 炎症标志物诊断 G⁻菌血流感染所致发热患者的灵敏度与特异度比较 诊断 G⁻菌血流感染发热

患者中,CRP 灵敏度最高,PCT 特异度最高,WBC 的诊断效率、灵敏度与特异度均较低。见表 4。

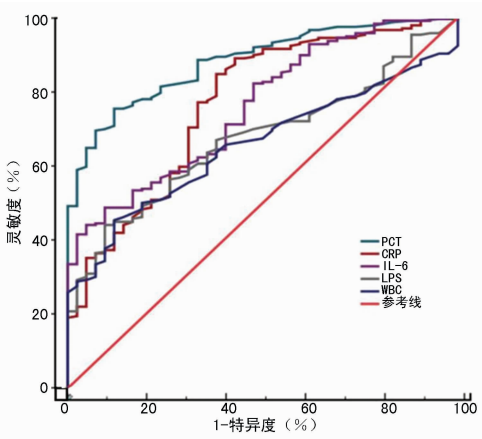


图 1 各炎症指标诊断细菌感染所致发热患者的 ROC 曲线

表 5 发热患者细菌感染组与无细菌感染组炎症标志物的灵敏度与特异度

炎症标志物	AUC(95%CI)	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数 (%)
PCT	0.881(0.836~0.926) [*]	0.590	75.4	88.1	63.5
CRP	0.768(0.688~0.848) [*]	28.800	84.7	61.9	46.6
SAA	0.681(0.609~0.753) [*]	89.500	71.2	47.6	18.8
IL-6	0.758(0.686~0.829) [*]	57.600	82.2	52.4	34.6
内毒素	0.672(0.600~0.745) [*]	0.063	56.4	73.8	30.2
WBC	0.655(0.584~0.725) [*]	9.900	63.6	61.9	25.5

注:^{*}*P*<0.01

2.4 发热患者细菌感染组与无细菌感染组炎性标志物的诊断试验评价

2.4.1 发热患者感染组与无细菌感染组各炎性标志物的 ROC 曲线图 见图 1。

2.4.2 感染组与无细菌感染组发热患者的炎性标志物的灵敏度与特异度比较 见表 5。

3 讨 论

临床上急性发热很常见,有时很难鉴别其病因。在没有找到确切的感染灶时,医生往往很难判断是细菌感染、病毒感染还是非感染性发热,其所对应的治疗方案截然不同。因此,发热患者的细菌感染的早期确诊对于治疗是非常重要的,血培养是诊断血流感染不可或缺“金标准”,目前已成为其诊断和病情监测的常规而重要的手段之一^[7];但由于获取“金标准”诊断耗时长,且重症监护室患者中多达 70% 已接受过抗感染治疗,影响了病原菌的阳性检出率,而且即使血培养病原菌检出阳性时患者可能已处于严重感染阶段,从而延误病情,并可增加患者病死率。PCT 和 CRP 是两个被广泛应用于临床实践以排除感染可能的生物标志物。虽然新的生物标志物在不同的临床情况下被评估,但是目前还没有一个可以达到足够灵敏度和特异度的生物标志物用于临床血流感染的常规检测。

感染性疾病血中 PCT、CRP、内毒素检测阳性率明显高于血培养,且鉴于血培养时间延迟的局限性,所以临床上对于发热疑似血流感染的脓毒症患者在进行血培养的同时均应送检血 PCT、CRP、内毒素等炎性因子,以进一步提高对细菌性血流感染的鉴别诊断和病情严重程度的临床评估。荟萃分析已表明,PCT 这一标志物优于经典的标志物 CRP^[8-9]。此外,CRP 和 IL-6 也被发现在发热患者的细菌感染检测中的价值,以往的研究也使用 CRP 水平来鉴别发热患者的细菌感染^[10],PCT 在确诊细菌感染方面优于 CRP^[11],PCT 是用于脓毒症的临床常规诊断的最好的标志物之一。PETERS 等^[12]为了预测菌血症而制定的决策树中,PCT 是用于发热患者的最重要的鉴别指标。IL-6 是一种促炎细胞因子,细胞因子是充当携带炎症信息到其他细胞的信使蛋白。IL-6 由血液中的单核细胞和内皮细胞合成,这些细胞受刺激后很快产生 IL-6。与 PCT 相比,在挫伤或其他组织炎症的局部感染时也能检测到 IL-6。细菌或病毒感染、自身免疫过程或组织创伤触发均可诱导 IL-6。因此,IL-6 不是一个细菌感染特异性标志物,同时血浆 IL-6 水平变化很大且速度较快,其判读也不是那么简单^[13]。内毒素主要毒性成分是脂多糖,它是细菌表面构成胞壁外膜的组成成分,当菌体死亡,胞壁溶解后释放入血。G⁻菌释放的内毒素是造成 G⁻菌败血症的真正原因,血内毒素是诊断和监测 G⁻菌感染的重要指标^[14]。

本研究显示,G⁻菌感染的发热患者血中 PCT、

CRP、IL-6 和内毒素水平显著高于 G⁺菌感染者。血 PCT、CRP、IL-6 和内毒素诊断 G⁺菌感染所致发热患者时,PCT 的诊断效率最高,PCT 特异度最高,CRP 灵敏度最高。诊断 G⁻菌血流感染发热患者时,CRP 灵敏度最高,PCT 特异度最高。提示 PCT 是发热患者细菌感染的一个有价值的生物标志物,比 CRP 和其他炎性生物标志物具有更大的预测价值,与以前的研究结果相一致^[15-16]。此外,血浆内毒素诊断发热患者 G⁻菌血流感染的灵敏度不高,但具有较强的特异度,故快速而敏感的血浆内毒素检测,对于 G⁻菌血流感染所致发热患者的早期诊断具有同等力度的参考价值。

4 结 论

炎性标志物 PCT、CRP、IL-6 在细菌感染所致发热患者的诊断效率较高,并可早期判断血流感染的细菌类型和评估疾病的严重程度,尤其是早期监测对初步判断细菌类型、帮助临床医生经验性使用抗菌药物有重要的预测价值。因此,临床联合检测炎性生物标志物可能是最有价值的检测方法,可应用于发热患者细菌性血流感染的临床早期诊断。

参考文献

- [1] MARNELL L, MOLD C, DU CLOS T W. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation[J]. Clin Immunol, 2005, 117(2): 104-111.
- [2] MEISNER M. Biomarkers of sepsis; clinically useful[J]. Curr Opin Crit Care, 2005, 11(5): 473-480.
- [3] MITAKA C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome[J]. Clin Chim Acta, 2005, 351(1/2): 17-29.
- [4] 孙国全, 王倩, 褚云卓, 等. 28 179 例血培养病原菌分布及耐药性分析[J]. 微生物学杂志, 2013, 33(5): 102-105.
- [5] 严佳斌, 马蔡昀. 2012—2014 年住院病人血培养阳性标本病原菌分布及耐药性分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2015, 10(12): 1136-1143.
- [6] DELONG E R, DELONG D M, CLARKE-PEARSON D L. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves; a nonparametric approach[J]. Biometrics, 1988, 44(3): 837-845.
- [7] SUN Y M, HOANG T, NEUBAUER J A, et al. Opioids protect against substantia nigra cell degeneration under conditions of iron deprivation; a mechanism of possible relevance to the Restless Legs Syndrome (RLS) and Parkinson's disease[J]. J Neurol Sci, 2011, 304(1/2): 93-101.
- [8] SIMON L, GAUVIN F, AMRE D K, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection; a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(2): 206-217.
- [9] UZZAN B, COHEN R, NICOLAS P. (下转第 2789 页)

ROC 曲线分析选择将 HbA₂ 筛查 α 地贫的最佳截断值定为 <2.7%。结合本研究数据以及方法学和临床诊断需求,考虑可选择 <2.7% 作为本实验室 HbA₂ 筛查 α 地贫的最佳截断值。

本研究采用目前常用的确定截断点的方法建立本实验室 HbA₂ 筛查 α 地贫的最佳临界值,对指导临床地贫筛查阳性者进一步做基因诊断具有极其重要的意义,并为实验室采用毛细管电泳方法检测 HbA₂ 确定参考区间提供参考数据。但是由于 HbA₂ 筛查静止型和轻型 α 地贫的诊断价值分别为较低和中等,临床对地贫筛查必须结合红细胞参数指标进行综合分析,以提高 α 地贫筛查的准确性和避免中间型和重型 α 地贫患儿的出生。

4 结 论

全自动毛细管电泳法检测 HbA₂ 对筛查非静止型 α 地贫有较好的价值。结合方法学和临床诊断需求,本实验室选择 <2.7% 作为 HbA₂ 筛查 α 地贫的最佳截断值。

参考文献

[1] 冯桂玲,林桢,林敏,等. ROC 曲线评价 β 地中海贫血血红蛋白 A2 的诊断价值[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(13): 2187-2189.

[2] 喻晶,刘美菊,刘晓翌,等. 采用 ROC 曲线评价 β 珠蛋白生成障碍性贫血杂合子血液学指标诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(5): 530-531.

[3] 曾劲伟,杨光,崔金环,等. 高效液相色谱法检测血红蛋白 A2 诊断 β-地中海贫血携带者的最佳阈值[J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9(8): 828-831.

[4] 汤丽霞,李仲笑,张晶,等. 血红蛋白 A2 在地中海贫血筛查中的应用价值[J]. 中国循证医学杂志, 2005, 5(1): 47-

50.

[5] 霍梅,吴文苑,刘妹,等. 中国深圳地区孕妇毛细管血红蛋白电泳筛查地中海贫血截断值的探讨[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(2): 536-539.

[6] 何天文,余丽华,郭浩,等. ROC 曲线分析血红蛋白 A2 筛查地中海贫血的价值[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(6): 1828-1832.

[7] 骆明勇,王雄虎,郭浩,等. 确定血红蛋白 A2 筛查 α 地中海贫血临界值的方法探讨[J]. 中国产前诊断杂志, 2016, 8(2): 1-3.

[8] 张新华,周艳洁,李平萍,等. 国产全自动电泳系统检测 HbA₂ 诊断 β 珠蛋白生成障碍性贫血[J]. 临床检验杂志, 2007, 25(1): 65-67.

[9] 张新华,李平萍,罗瑞贵,等. 高效液相色谱法定量分析 HbA₂ 在珠蛋白生成障碍性贫血筛查中的应用[J]. 临床检验杂志, 2007, 25(3): 172-173.

[10] 李莉艳,李强宋,兰林靳,等. MCV、MCH 和血红蛋白 A2 检测在地中海贫血筛查中的价值[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(2): 96-100.

[11] 许伟华,刘冬霞,龙辉,等. 毛细管电泳血红蛋白 A2 增高对诊断 β-珠蛋白生成障碍性贫血符合率分析及应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(4): 458-460.

[12] 阮丽明,周艳洁,朱茂灵,等. 全自动毛细管电泳法定量测定血红蛋白 A2 快速筛查 β 珠蛋白生成障碍性贫血的应用评价[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(19): 2313-2316.

[13] 刘玲,蒋玮莹,许世艳,等. 广东地区地中海贫血致病基因的基因型及 β 珠蛋白基因多态性研究[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(7): 595-599.

[14] 徐湘民,张新华,陈荔丽. 地中海贫血预防控制操作指南[M]. 北京:人民军医出版社, 2011: 55-59.

(收稿日期:2018-04-14 修回日期:2018-07-04)

(上接第 2785 页)

et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery of trauma: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care Med, 2006, 34(7): 1996-2003.

[10] LEE C C, HONG M Y, LEE N Y, et al. Pitfalls in using serum C-reactive protein to predict bacteremia in febrile adults in the ED[J]. Am J Emerg Med, 2012; 30(4): 562-569.

[11] DE KRUIF M D, LIMPER M, GERRITSEN H, et al. Additional value of procalcitonin for diagnosis of infection in patients with fever at the emergency department[J]. Crit Care Med, 2010, 38(2): 457-463.

[12] PETERS R P H, TWISK W R, VAN AGTMAEL M A, et al. The role of procalcitonin in a decision tree for prediction of bloodstream infection in febrile patients[J]. Clin Microbiol Infect, 2006, 12(12): 1207-1213.

[13] ODA S, HIRASAWA H, SHIGA H, et al. Sequential

measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS/sepsis) [J]. Cytokine, 2005, 29(4): 169-175.

[14] NAHID A M, SUGII S. Binding of porcine ficolin-α to lipopolysaccharides from Gram-negative bacteria and lipoteichoic acids from Gram-positive bacteria [J]. Dev Comp Immunol, 2006, 30(3): 335-343.

[15] 陈炜,赵磊,牛素平,等. 不同炎症因子对细菌性血流感染所致脓毒症患者的早期诊断价值[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(3): 165-170.

[16] JUNYAN Q, XIAOJU L, YANBIN L, et al. Evaluation of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6 & serum amyloid A as diagnostic biomarkers of bacterial infection in febrile patients[J]. Indian J Med Res, 2015, 114(3): 315-321.

(收稿日期:2018-04-14 修回日期:2018-06-30)