

血浆 sCD14-ST 在类风湿关节炎合并感染者中的表达及临床意义*

任婧婧¹, 黄 猛^{2△}, 栾兴伟², 宋广辉², 杨佳锦³

(1. 解放军第八十九医院检验科, 山东潍坊 367021; 2. 青岛大学附属医院检验科, 山东青岛 266555;

3. 中南大学湘雅二医院检验科, 湖南长沙 410013)

摘要:目的 探讨血浆可溶性白细胞分化抗原 14 亚型(sCD14-ST)对类风湿关节炎(RA)伴感染者的诊断价值及临床意义。**方法** 采用前瞻性研究方法,选取 2016 年 1—10 月青岛大学附属医院收治的 RA 稳定期患者 58 例(RA 稳定期组)、RA 活动期患者 43 例(RA 活动期组)及 RA 合并感染患者 33 例(RA 合并感染组),同时选取 44 例体检健康者作为健康对照组,测定各组研究对象血浆 sCD14-ST 水平变化,分析其与 C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率的相关性;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估血浆 sCD14-ST 对 RA 合并感染患者预后的预测价值。**结果** RA 合并感染组、RA 活动期组、RA 稳定期组、健康对照组研究对象血浆 sCD14-ST 水平中位数(四分位间距)分别为 1 428 (972~3 606)、246 (205~479)、172 (121~352)、158 (61~306)pg/mL。4 组研究对象 sCD14-ST 水平比较,差异有统计学意义($H=56.17, P<0.05$); RA 合并感染组和 RA 活动期组患者血浆 sCD14-ST 水平均显著高于 RA 稳定期组和健康对照组,且 RA 合并感染组患者血浆 sCD14-ST 水平更高,差异均有统计学意义($P<0.05$); RA 合并感染组患者血浆 sCD14-ST 水平与 CRP 呈正相关($r=0.362, P<0.05$),与临床疾病活动指数(CDAI)无相关性($r=0.103, P>0.05$); RA 稳定期组、RA 活动期组患者 CDAI 与 CRP 呈正相关($r=0.306, 0.298, P<0.05$),与血浆 sCD14-ST 无关($r=0.059, P>0.05$); ROC 曲线下面积为 0.962(95%CI:0.928~0.983)时血浆 sCD14-ST 诊断 RA 合并感染患者具有较好的效能(灵敏度为 95.41%,特异度为 85.00%),其最佳截断值为 317 pg/mL。**结论** 血浆 sCD14-ST 可作为鉴别 RA 合并感染与 RA 活动期的一项有效指标,能提高 RA 合并感染的早期诊断率。

关键词: 关节炎, 类风湿; C 反应蛋白质; 红细胞沉降率; 可溶性白细胞分化抗原 14 亚型

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.23.018 **中图法分类号:**R593.22;R446.6

文章编号:1673-4130(2018)23-2916-06 **文献标识码:**A

The diagnostic value and prognostic significance of plasma presepsin in patients with rheumatoid arthritis (RA) patients combined with infection*

REN Jingjing¹, HUANG Meng^{2△}, LUAN Xingwei², SONG Guanghui², YANG Jiajin³

(1. Department of Clinical Laboratory, the 89th Hospital of the People's Liberation Army, Weifang, Shandong 261021, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266071, China; 3. Department of Clinical Laboratory, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan, 410011 China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value and clinical significance of plasma soluble leukocyte differentiation antigen 14 subtype (sCD14-ST) in patients with rheumatoid arthritis (RA) associated with infection. **Methods** A prospective study was conducted to select 58 stable RA patients (RA stable group), 43 active RA patients (RA active group) and 33 co-infected RA patients (RA co-infected group) admitted to Rheumatology and Immunology Department of Xiangya Second Hospital of Central South University from January to October 2016. At the same time, 44 healthy people were selected as healthy control group. To determine the changes of plasma sCD14-ST levels in each group, analyze their correlation with C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate, and draw the ROC curve to evaluate the predictive value of plasma sCD14-ST for the prognosis of RA patients with infection. **Results** The plasma levels of sCD14-ST in RA co-infected group, RA active stage group, RA stable group and healthy control group were 1 428 (972—3 606),

* 基金项目: 青岛大学附属医院博士启动基金资助项目(QDFYBSJJ2014058); 青岛大学附属医院青年基金资助项目(QDFYQNJJ2014063)。

作者简介: 任婧婧, 女, 主管技师, 主要从事临床检验方面的研究。△ 通信作者, E-mail: jfhuangchao@163.com。

本文引用格式: 任婧婧, 黄猛, 栾兴伟, 等. 血浆 sCD14-ST 在类风湿关节炎合并感染者中的表达及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(23): 2916-2920.

246 (205—479), 172 (121—352), 158 (61—306) pg/mL, respectively. There were significant differences in sCD14-ST levels among the four groups ($H=56.17, P<0.05$). The plasma levels of sCD14-ST in RA patients with infection and RA patients with active stage were significantly higher than those in RA patients with stable stage and healthy control group. The plasma levels of sCD14-ST in RA patients with infection were higher than those in RA patients with active stage, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Serum sCD14-ST level was positively correlated with CRP in RA patients with infection ($r=0.362, P<0.05$), and was not correlated with clinical disease activity index (CDAI) in RA patients with infection. CDAI was positively correlated with CRP in stable RA group and active RA group ($r=0.306, 0.298, P<0.05$), and there was no correlation between CDAI and sCD14-ST in the stable and active RA groups ($r=0.059, P>0.05$). When the area under ROC curve was 0.962 (95%CI: 0.928—0.983), plasma sCD14-ST had a better efficacy (sensitivity was 95.41%, specificity was 85.00%) in the diagnosis of RA complicated with infection. The best cutoff value was 317 pg/mL. **Conclusion** Serum sCD14-ST can be used as an effective index to differentiate RA complicated infection from RA active period, and can improve the early diagnosis rate of RA complicated infection.

Key words: arthritis, rheumatoid; infection; C-reactive protein; blood sedimentation; soluble leukocyte differentiation antigen 14 subtype

类风湿关节炎(RA)是一种以对称性、进行性多关节炎为主要临床表现的自身免疫性疾病。感染是RA患者的主要并发症和死亡原因之一^[1]。RA患者合并感染时症状、体征及实验室检查[红细胞沉降率(ESR)、白细胞(WBC)、C反应蛋白(CRP)]与RA活动期相似,很难区分,但这两种疾病的治疗方案完全不同^[2]。因此,对RA可能并发感染的患者进行早期识别、及时干预和结局预测对降低病死率至关重要。血浆可溶性白细胞分化抗原14亚型(sCD14-ST)是近年来被发现的一种炎症早期诊断的灵敏指标^[3]。有研究表明,sCD14-ST在炎症的早期诊断和预后评估方面优于CRP、ESR、降钙素原(PCT)及白介素-6(IL-6)等指标^[4-6]。本研究分析比较RA活动期与合并感染者sCD14-ST表达变化,探讨其在鉴别诊断RA活动期与合并感染中的临床应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 采用前瞻性研究方法,按临床诊断性试验研究对象选取原则选取2016年1—10月青岛

大学附属医院收治的的RA患者384例,其中男137例,女247例;患者均符合美国风湿学会RA诊断标准。排除标准:(1)恶性肿瘤;(2)年龄<18岁;(3)终末期肝、肾功能障碍;(4)合并其他免疫缺陷病。同时选取44例体检健康者作为健康对照组,其中男12例,女32例;健康对照组纳入标准:(1)近2个月内无明显感染性疾病史;(2)未合并高血压、糖尿病、高血脂、病毒性肝炎、恶性肿瘤和慢性肾病等慢性疾病;(3)胸部X线机透视检查未见明显异常;(4)未发生过心、脑血管疾病。两组研究对象均通过青岛大学附属医院伦理委员会的审核批准并取得研究对象的知情同意。134例患者中RA稳定期患者58例(RA稳定期组),RA活动期患者43例(RA活动期组)及RA合并感染患者33例(RA合并感染组)。RA稳定期组患者中男14例,女44例;RA活动期组患者中男9例,女34例;RA合并感染组患者中男8例,女25例。健康对照组研究对象中男12例,女32例。4组研究对象年龄、性别比较,差异均无统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表 1 各组研究对象一般资料比较

项目	RA 稳定期组($n=58$)	RA 活动期组($n=43$)	RA 合并感染组($n=33$)	健康对照组($n=44$)
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	52.3 $\pm$ 9.6	59.5 $\pm$ 11.8	65.1 $\pm$ 13.3	58.7 $\pm$ 10.1
性别[n (%)]				
男	14(24.1)	9(20.9)	8(24.2)	12(27.3)
女	44(75.9)	34(79.1)	25(75.8)	32(72.7)
RA 病程($\bar{x}\pm s$,年)	10.6 $\pm$ 5.5	12.1 $\pm$ 7.4	14.3 $\pm$ 7.9	—
RA 分期(n)				—
I 期	4	3	1	
II 期	28	11	8	

续表 1 各组研究对象一般资料比较

项目	RA 稳定期组(<i>n</i> =58)	RA 活动期组(<i>n</i> =43)	RA 合并感染组(<i>n</i> =33)	健康对照组(<i>n</i> =44)
Ⅲ期	14	12	10	
Ⅳ期	12	17	14	
RA 分级(<i>n</i>)				—
1 级	15	7	4	
2 级	34	23	13	
3 级	9	12	12	
4 级	0	1	4	
CDAI($\bar{x}\pm s$)	10.50±7.91	16.83±8.42	—	—
药物治疗[<i>n</i> (%)]				—
泼尼松龙	27(46.6)	29(67.4)	28(84.8)	
甲氨蝶呤	32(55.2)	22(51.2)	12(36.4)	
其他缓解病情抗风湿药物	23(39.7)	20(46.5)	23(69.7)	
生物制剂	40(69.0)	26(60.5)	11(33.3)	
感染源[<i>n</i> (%)]				—
肺炎	0(0.0)	0(0.0)	21(63.6)	
肺结核	0(0.0)	0(0.0)	1(3.0)	
尿路感染	0(0.0)	0(0.0)	7(21.2)	
皮肤感染	0(0.0)	0(0.0)	2(6.1)	
其他感染	0(0.0)	0(0.0)	2(6.1)	
病原菌[<i>n</i> (%)]				—
革兰阴性菌	0(0.0)	0(0.0)	20(60.6)	
革兰阳性菌	0(0.0)	0(0.0)	9(27.3)	
混合菌	0(0.0)	0(0.0)	4(12.1)	

注:—表示无数据

1.2 方法 采集患者接受治疗前及健康体检者静脉血 2 mL,用乙二胺四乙酸二钾抗凝,3 000 r/ min 离心 10 min,4 h 内采用 PATHFAST 系统(日本三菱化工公司)测定血浆 sCD14-ST;采用 Siemens BN II 系统(德国西门子诊断公司)测定 CRP;采用魏氏法测定 ESR,取静脉血 1.6 mL,加入含 109 mmol/L 枸橼酸钠溶液的 0.4 mL/L 试管中,混匀。按常规操作和判定结果。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析,采用 Shapiro-wilk 法进行数据的正态性检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA)检验,后续组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数及四分位数间距[$M(P_{25}\sim P_{75})$]表示,两组间独立样本的比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;多组间血浆 sCD14-ST 水平比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验,后续组间两两比较采用 Bonferroni 检验。抗感染治疗前后血浆 sCD14-ST、CRP 和 ESR 采用 Mann-Whitney *U* 检验;血浆 sCD14-ST、CRP 及 ESR 的相关性分析采用 Spearman 相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。应用 Medcalc 软件制作受试者工作

特征曲线(ROC 曲线)并确定曲线下面积(AUC)、临界值、诊断灵敏度和特异度。

2 结 果

2.1 各组研究对象血浆 sCD14-ST、ESR、CRP 检测结果比较 RA 合并感染组患者血浆 sCD14-ST 水平显著高于 RA 活动期组,差异有统计学意义($Z=9.167,P<0.05$);RA 活动期组患者血浆 sCD14-ST 水平均显著高于健康对照组和 RA 稳定期组,差异均有统计学意义($Z=19.472、18.395,P<0.05$),RA 稳定期组患者血浆 sCD14-ST 水平与健康对照组比较,差异无统计学意义($Z=2.486,P>0.05$)。RA 活动期组和 RA 合并感染组患者 CRP、ESR 水平均显著高于 RA 稳定期组和健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);RA 合并感染组患者 CRP、ESR 水平与 RA 活动期组比较、RA 稳定期组患者 CRP、ESR 水平与健康对照组比较,差异均无统计学意义($Z=2.395、1.093、4.723、6.382;P>0.05$)。见表 2。

2.2 各组研究对象血浆 sCD14-ST 水平与 ESR、CRP、CDAI 与血浆 sCD14-ST、CRP 的相关性 4 组研究对象血浆 sCD14-ST 水平均与 ESR 无相关性($r=0.011、0.072、0.155、0.164,P>0.05$);RA 合并

感染组患者血浆 sCD14-ST 水平与 CRP 呈正相关($r=0.362, P<0.05$),其他 3 组研究对象血浆 sCD14-ST 水平与 CRP 无相关性($r=0.005、0.206、0.173, P>0.05$);RA 稳定期组、RA 活动期组患者 CDAI 与 CRP 呈正相关($r=0.306、0.298, P<0.05$),与血浆 sCD14-ST 无相关性($r=0.059, P>0.05$)。

2.3 抗感染治疗前后 RA 合并感染组患者血浆

表 2 各组研究对象血浆 sCD14-ST、ESR、CRP 检测结果比较[M(P₂₅~P₇₅)]

组别	n	血浆 sCD14-ST(pg/mL)	CRP(mg/L)	ESR(mm/1 h)
健康对照组	30	158 (61~306)	4.21(3.88~5.37)	7(4~9)
RA 稳定期组	58	172(121~352)	4.07(3.93~5.69)	10(7~14)
RA 活动期组	43	246(205~479)	12.38(9.76~19.52)	34(26~63)
RA 合并感染组	33	1 428(972~3 606)	18.62(15.35~74.81)	68(25~102)
H		56.17	47.69	60.38
P		<0.05	<0.05	<0.05

表 3 抗感染治疗前后 RA 合并感染组患者血浆 sCD14-ST、CRP 和 ESR 检测结果比较[M(P₂₅~P₇₅)]

时间	n	血浆 sCD14-ST(pg/mL)	CRP(mg/L)	ESR(mm/1 h)
抗感染治疗前	26	1 358(984~2 855)	17.52(15.35~58.44)	46(25~79)
抗感染治疗后	26	596(363~984)	16.39(13.35~49.27)	41(19~67)
Z		5.82	-0.57	-1.18
P		<0.05	>0.05	>0.05

2.5 血浆 sCD14-ST 对 RA 合并感染的诊断价值
选择 Youden 指数为 0.804 时血浆 sCD14-ST 317 pg/mL 为最佳诊断阈值, AUC 为 0.962 (95% CI: 0.928~0.983), 诊断 RA 合并感染的灵敏度为 95.41%, 特异度 85.00%, 阳性预测值为 85.20% (95% CI: 77.70%~91.00%), 阴性预测值为 95.30% (95% CI: 89.50%~98.50%)。见图 1。

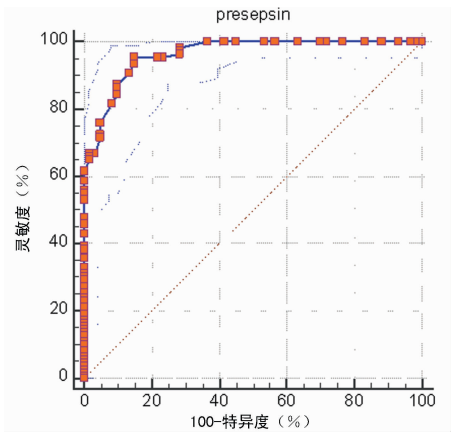


图 1 血浆 sCD14-ST 鉴别 RA 合并感染和 RA 活动期的 ROC 曲线图

3 讨 论

RA 是一种以对称性、多关节炎为主要临床表现的慢性自身免疫性疾病,其基本病理改变为关节滑膜

sCD14-ST、CRP 和 ESR 检测结果比较 RA 合并感染组患者经 7~14 d 抗菌药物治疗后有效 26 例;抗感染治疗前后血浆 sCD14-ST 水平比较,差异有统计学意义($Z=5.82, P<0.05$);抗感染治疗前后患者 CRP、ESR 水平比较,差异无统计学意义($Z=-0.57、-1.18, P>0.05$)。见表 3。

慢性炎症形成^[1]。尽管病因尚未明确,但国内外研究均表明,微生物等病原体在感染机体过程中释放的多种抗原触发了 RA 的发生^[4]。长期使用糖皮质激素、免疫制剂及生物制剂,导致 RA 患者并发感染的机会明显增加^[5-6]。

RA 合并感染患者表现为发热、多关节痛等,导致体内多种炎性标志物(如 WBC 及分类、ESR、CRP)升高,这些临床症状及生物学标志物的变化与 RA 活动期患者相似。仅用一般的临床症状改变和血液中炎症标志物升高来区分 3 种不同的患者非常困难,且二者的治疗原则并不相同^[1-2,4]。因此,早期正确鉴别是否合并感染对 RA 患者病情评估、指导抗菌药的使用及预后评估具有重要意义。

sCD14-ST 即可溶性 CD14 亚型是 2004 年才被发现的一种新型脓毒血症诊断标志物,是 sCD14 在血浆中被组织蛋白酶 D 等蛋白酶切割后剩下的 N 端片段,其相对分子质量为 13×10^3 ^[7]。健康者中血浆 sCD14-ST 水平较低,而细菌感染 2 h 后水平迅速升高^[8-9]。

本研究结果显示,RA 合并感染组和 RA 活动期组患者血浆 sCD14-ST 水平显著高于健康对照组和 RA 稳定期组,差异均有统计学意义($P<0.05$),说明血浆 sCD14-ST 在 RA 患者中表达并不会升高,由于 RA 患者本身的炎症状态不同,导致患者处于活动期

时才明显升高。血浆 sCD14-ST 在 RA 合并单一细菌或以细菌为主的混合感染患者,血浆 sCD14-ST 水平又明显高于 RA 活动期组,差异有统计学意义($P < 0.05$),且经过 7~14 d 有效抗感染治疗后明显低于抗感染治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),而抗感染治疗前后患者 CRP、ESR 无显著变化,表明血浆 sCD14-ST 能将 RA 合并感染组及 RA 活动期组有效区分开来。

本研究进一步相关性分析结果显示,RA 稳定期组、RA 活动期组患者 CDAI 与 CRP 呈正相关,与血浆 sCD14-ST 无相关性,提示血浆 sCD14-ST 水平不受 RA 活动性影响,仅与感染状态有关。有研究表明,sCD14-ST 对脓毒血症的早期诊断、预后评估等均优于传统炎症标志物如 CRP、IL-6、PCT 等^[10-15]。本研究结果显示,RA 稳定期组、RA 活动期组和 RA 合并感染组患者 CRP、ESR 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),但由于 CRP、ESR 在炎症、创伤、应激及外科手术等疾病中也会明显升高,且 CRP、ESR 诊断炎症的灵敏度和特异度的跨度较大,因此,二者不能单独用于鉴别 RA 合并感染的发生及感染的严重程度。本研究以血浆 sCD14-ST 水平 317 pg/mL 为临界值,绘制 ROC 曲线鉴别诊断 RA 合并感染患者的灵敏度为 95.41%,特异度为 85.00%。与 CRP、ESR 等传统炎症标志物比较,血浆 sCD14-ST 具有明显优势,其在机体感染 2 h 后迅速升高,3 h 后达高峰,然后逐渐下降,即在 RA 合并感染早期就能作出明确诊断^[13-14]。

有研究证实,sCD14-ST 分子结构中具有脂多糖受体,与革兰阴性菌感染释放的内毒素^[10]。本研究进一步探讨了血浆 sCD14-ST 在 RA 合并感染患者中的作用,结果显示,33 例 RA 合并感染患者的病原学不同,血浆 sCD14-ST 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),即 sCD14-ST 在革兰阴性菌和革兰阳性菌感染患者血中升高的程度相似,与国内外研究结果一致^[16-18],提示血浆 sCD14-ST 在体内感染过程中的机制更为复杂,其原因可能在自身免疫性疾病和感染时激活组织蛋白酶 D 等蛋白酶^[19],促进 sCD14-ST 在体内释放;另一方面感染并不是单纯的炎症反应,细菌感染的吞噬作用也会引起血浆 sCD14-ST 水平升高。

本研究存在一定的局限性:(1)本研究 RA 活动期组和 RA 合并感染组患者发病时间及病程对血浆 sCD14-ST 水平可能有一定的影响,后续的研究尚需进一步明确血浆 sCD14-ST 水平与发病时间的相关性;(2)RA 患者往往长期使用激素、免疫制剂等药物,因此,该类抗风湿药物对血浆 sCD14-ST 的影响尚不明确,需进一步深入研究。

4 结 论

血浆 sCD14-ST 是一种早期鉴别诊断 RA 患者合

并感染非常有价值的炎症标志物,可作为鉴别 RA 合并感染与 RA 活动期的一项有效指标,能提高 RA 合并感染的早期诊断率。

参考文献

[1] MATSUI T, OHSUMI K, OZAWA N, et al. CD64 on neutrophils is asensitive and specific maker detection of in patients with rheumatoid arthritis [J]. J Rheumatol, 2006,33(12):2416-2424.

[2] FURST D E. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis [J]. Semin Arthritis Rheum, 2010,39(5):327-346.

[3] Shirakawa K, Naitou K, Hirose J, et al. The new sepsis marker, sCD14-ST, induction mechanism in the rabbit sepsis models[J]. Critical Care,2010,14 Suppl 2:S19.

[4] MUSSAP M, NOTO A, FRAVEGA M, et al. Soluble CD14 subtype presepsin(sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein(LBP) in neonatal sepsis: new clinical and analytical perspectives for two old biomarkers[J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2011,24 Suppl 2:12-14.

[5] BRODSKA H, VALENTA J, PELINKOVA K, et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin vs. established biomarkers in critically ill patients with sepsis or systemic inflammatory response syndrome [J]. Clin Chem Lab Med,2018,56(4):658-668.

[6] MIHAJLOVIC D, BRKIC S, UVELIN A, et al. Use of presepsin and procalcitonin for prediction of SeptiFast results in critically ill patients[J]. J Crit Care,2017,40:197-201.

[7] CAIRONI P, MASSON S, SPANUTH E, et al. Compared values of presepsin(sCD14-ST) and procalcitonin as early markers of outcome in severe sepsis an septic shock: a preliminary report from the albumin italia outcomes sepsis (ALBIOS) study[J]. Crit Care,2013,17(Suppl 2):P35.

[8] 刘波,陈云霞,李薇,等. 血浆 Presepsin 水平对急诊室脓毒症患者发生多器官功能障碍的预测作用[J]. 中华急诊医学杂志,2015,24(8):819-824.

[9] 李真玉,赵华杰,赵君,等. 血清 presepsin(sCD14-ST)对脓毒症早期诊断价值及预后意义[J]. 中华急诊医学杂志,2016,25(7):896-902.

[10] PALMIERE C, MUSSAP M, BARDY D, et al. Diagnostic value of soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin for the postmortem diagnosis of sepsis-related fatalities[J]. Int J Legal Med,2013,127(4):799-808.

[11] SHOZUSHIMA T, TAKAHASHI G, MATSUMOTO N, et al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome[J]. J Infect Chemother,2011,17(6):764-769.

[12] HOROWITZ S, EVINSON B, BORER A, et al. Mycoplasma fermentans in rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides[J]. J Rheumatoid, 2000, 27(12): 2747-2753.

- 系[J]. 中国医科大学学报, 1997, 26(6): 609-611.
 - [6] 湛敏峰, 梁传余, 覃纲, 等. PCNA 和 COX-2 在喉鳞状细胞癌中的表达及意义[J]. 西部医学, 2009, 21(2): 188-191.
 - [7] GRZANKA A, SUJKOWSKA R, JANIĄK A, et al. Immunogold labelling of PCNA and Ki-67 antigen at the ultrastructural level in laryngeal squamous cell carcinoma and its correlation with lymph node metastasis and histological grade[J]. Acta Histochemica, 2000, 102(2): 139-149.
 - [8] 金红军, 姜卫华, 张云汉. 喉鳞癌组织中 PTEN 和 PCNA 蛋白的表达及意义[J]. 山东医药, 2008, 48(15): 99-100.
 - [9] 李朝辉. 喉鳞癌组织中 Survivin、PCNA 的表达及临床意义的研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2012.
 - [10] 李长青, 文莲姬, 金春顺, 等. 人喉鳞状细胞癌中 PTEN、PCNA 的表达及临床意义[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2004, 10(1): 8-10.
 - [11] 李俊, 江孝清, 周绪红. p73 和 PCNA 的表达与喉鳞状细胞癌的预后[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2005, 19(24): 1121-1124.
 - [12] 李正贤, 刘庚勋, 刘阳云, 等. PCNA、Bcl-2 和 Bax 在喉癌组织中的表达及其意义[J]. 临床军医杂志, 2008, 36(6): 850-852.
 - [13] 凌玲, 周敏好, 王辉粤. 喉癌 EGFR 和 PCNA 表达及 DNA 含量的研究[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2000, 14(3): 99-101.
 - [14] 潘丹, 陈国荣. 喉鳞状细胞癌中 C-Met 基因和细胞核增殖抗原的表达及其临床意义[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(22): 3784-3786.
 - [15] 朴杰. nm23-H₁ 和 PCNA 在喉鳞状上皮癌中的表达及其临床意义[D]. 延边: 延边大学, 2006.
 - [16] SUN J, XIONG J, ZHEN Y, et al. P53 and PCNA is positively correlated with HPV infection in laryngeal epitheliopapillomatous lesions in patients with different ethnic backgrounds in Xinjiang[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(11): 5439-5444.
 - [17] 温晓霞, 宋道亮, 季文樾. 喉鳞状细胞癌 p16 和增殖细胞核抗原表达[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2005, 12(6): 347-349.
 - [18] 吴先光, 何淑华, 吴名耀, 等. 6 种基因蛋白在喉鳞状细胞癌中的表达及意义[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2005, 19(14): 648-651.
 - [19] 杨长青, 徐文超, 姜鸿彦, 等. 68 例喉鳞癌中 PCNA 的检测及意义[J]. 中华临床医药杂志: 北京, 2001, 2(7): 34-35.
 - [20] 杨娜, 孙克巍, 辛丁, 等. Survivin 基因和增殖细胞核抗原在喉鳞状细胞癌中的表达及相关性研究[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2006, 12(5): 326-329.
 - [21] 孙志敏, 李晓江. 增殖细胞核抗原在头颈部肿瘤中的应用进展[J]. 昆明医科大学学报, 2013, 34(8): 157-159.
 - [22] 曾荣华. 喉癌手术切缘组织中 p53、p21、PCNA 及 COX-2 蛋白的表达与肿瘤局部复发的关系[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2016, 30(5): 349-352.
 - [23] ZHANG B H, LIU W, LI L, et al. KAI1/CD82 and MRP1/CD9 serve as markers of infiltration, metastasis, and prognosis in laryngeal squamous cell carcinomas[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(6): 3521-3526.
- (收稿日期: 2018-06-11 修回日期: 2018-08-26)
-
- (上接第 2920 页)
- [13] YAEGASHI Y, SHIRAKAWA K, SATO N, et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis[J]. J Infect Chemother, 2005, 11(5): 234-238.
 - [14] LIU B, CHEN Y X, YIN Q, et al. Diagnostic value and prognostic evaluation of presepsin for sepsis in an emergency department[J]. Crit Care, 2013, 17(5): R244.
 - [15] 陈建时, 郭蕾, 潘利伟, 等. 肺部不同类型病原菌感染患者外周血 presepsin 水平变化及其预后价值[J/CD]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2015, 8(3): 11-15.
 - [16] QI Z J, YU H, ZHANG J, et al. Presepsin as a novel diagnostic biomarker for differentiating active pulmonary tuberculosis from bacterial community acquired pneumonia[J]. Clin Chim Acta, 2018, 478: 152-156.
 - [17] Miyosawa Y, Akazawa Y, Kamiya M, et al. Presepsin as a predictor of positive blood culture in suspected neonatal sepsis[J]. Pediatr Int, 2018, 60(2): 157-161.
 - [18] TANIR BASARANOGU S, KARADAG-ONCEL E, AYKAC K, et al. Presepsin: A new marker of catheter related blood stream infections in pediatric patients[J]. J Infect Chemother, 2018, 24(1): 25-30.
 - [19] Yu H, Qi Z, Hang C, et al. Evaluating the value of dynamic procalcitonin and presepsin measurements for patients with severe sepsis[J]. Am J Emerg Med, 2017, 35(6): 835-841.
- (收稿日期: 2018-05-22 修回日期: 2018-08-12)