

论著·临床研究

生长激素联合胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗重症肺炎的疗效观察及机制研究齐亚丽¹, 姚瑶¹, 李婷²

(青海省人民医院:1. 呼吸与危重症医学科;2. 心内 1 科心功能室, 青海西宁 810000)

摘要:目的 研究生长激素联合胸腺肽 $\alpha 1$ 对重症肺炎患者血清高迁移率族蛋白 1(HMGB1)、miR-155、白细胞介素(IL)-17A 及 APACHE-Ⅱ评分的影响。方法 研究对象为该院于 2016 年 1 月至 2017 年 1 月期间收治的 120 例重症肺炎患者为研究对象,随机分组为对照组和试验组,每组患者 60 例,在基础治疗基础上,试验组患者联合注射用胸腺肽 $\alpha 1$ 和生长激素治疗,对照组仅采用生长激素治疗,两组患者均治疗 2 周。对比两组患者的治疗效果、APACHE Ⅱ和 CPIS 评分、血气指标、肺功能、炎性指标恢复时间、血清 HMGB1、miR-155、不良反应之间的差异。结果 治疗效果,试验组患者的总有效率(85.00%)明显高于对照组(46.67%);两组患者的 APACHE Ⅱ、CPIS 评分、PaCO₂、TNF- α 、IL-17A、IL-10、IL-22、血清 HMGB1、miR-155 水平、炎性指标恢复时间均显著下降($P < 0.05$),且试验组患者的 APACHE Ⅱ、CPIS 评分、PaCO₂、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-17A、IL-10、IL-22、血清 HMGB1、miR-155 水平、炎性指标恢复时间均显著低于对照组($P < 0.05$);两组患者的 PaO₂、SpO₂、FVC、FEV1、FEV1/FVC 均显著提高($P < 0.05$),且试验组患者的 PaO₂、SpO₂、FVC、FEV1、FEV1/FVC 高于对照组($P < 0.05$)。不良反应,两组不良反应无统计学意义。结论 生长激素联合胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗重症肺炎患者的效果明显,可能是通过降低患者机体中 HMGB1、miR-155 及炎症因子的水平来发挥作用的。

关键词:生长激素; 胸腺肽 $\alpha 1$; 重症肺炎; 高迁移率族蛋白 1; 白细胞介素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.23.020 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2019)23-2900-05

文献标识码:A

The effect and mechanism of growth hormone combined with thymosin $\alpha 1$ in the treatment of severe pneumoniaQI Yali¹, YAO Yao¹, LI Ting²

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine; 2. Heart Function Examination Room, No. 1 Department of Cardiology, People's Hospital of Qinghai Province, Xining, Qinghai 810000, China)

Abstract: Objective To study the effect of growth hormone combined with thymosin $\alpha 1$ on serum high mobility group protein 1 (HMGB1), miR-155, IL-17A and Apache-Ⅱ in patients with severe pneumonia. **Methods** 120 patients with severe pneumonia admitted in our hospital from January 2016 to January 2017 were randomly divided into control group and experimental group, 60 patients in each group. On the basis of basic treatment, patients in experimental group were treated with thymosin $\alpha 1$ and growth hormone, while patients in control group were only treated with growth hormone, and patients in both groups were treated for 2 weeks. The therapeutic effect, Apache Ⅱ and CPIs scores, blood gas index, pulmonary function, inflammatory index recovery time, serum HMGB1, miR-155 and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the experimental group (85.00%) was significantly higher than that of the control group (46.67%); the Apache Ⅱ, CPIs scores, PaCO₂, TNF- α , IL-17A, IL-10, IL-22, serum HMGB1, miR-155 levels and the recovery time of inflammatory indicators were significantly reduced in the two groups ($P < 0.05$), and the Apache Ⅱ, CPIs scores, PaCO₂, TNF- α , IL-17A, IL-10, IL-22, the serum levels of HMGB1, miR-155 and the recovery time of inflammatory indicators in serum were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$); PaO₂, SpO₂, FVC, FEV1, FEV1/FVC in the two groups were significantly higher ($P < 0.05$), and PaO₂, SpO₂, FVC, FEV1, FEV1/FVC in the experimental group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The adverse reactions of the two groups were not statistically sig-

作者简介:齐亚丽,女,主治医师,主要从事支气管哮喘的研究。

本文引用格式:齐亚丽,姚瑶,李婷.生长激素联合胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗重症肺炎的疗效观察及机制研究[J].国际检验医学杂志,2019,40(23):2900-2904.

nificant. **Conclusion** The effect of growth hormone combined with thymosin $\alpha 1$ in the treatment of severe pneumonia is obvious, which may play a role by reducing the levels of HMGB1, miR-155 and inflammatory factors.

Key words: growth hormone; thymosin $\alpha 1$; severe pneumonia; high mobility group protein 1; interleukin

重症肺炎患者进展过程中,常合并多种基础性疾病,患者的免疫能力较差,同时由于长期肺功能处于抑制作用^[1],患者的呼吸肌收缩能力较弱,造成患者的呼吸肌耐力和肌力的降低,严重者可能会造成患者的呼吸衰竭。临床对于重症肺炎的治疗主要采取抗菌药物治疗,虽然可在一定程度上缓解患者的临床症状,控制病因,但是针对重症肺炎患者,多合并其他器官衰竭性疾病,患者通常表现为抵抗力较差,以至于常规性的抗菌药物治疗效果较差,极易引起多种不良反应^[2]。生长激素治疗和胸腺肽 $\alpha 1$ 对于患者的免疫功能具有显著临床意义^[3]。高迁移率族蛋白 1 (HMGB1)是患者炎性因子的诱导因素,白细胞介素 (IL)-17A 是患者的重要炎性因子,内源性编码基因 miR-155 是患者内皮细胞损伤的重要标志^[4],本研究将通过生长激素联合胸腺肽 $\alpha 1$ 对重症肺炎患者血清 HMGB1、miR-155、IL-17A 及 APACHE-II 评分的影响,为临床诊断和治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以本院于 2016 年 1 月至 2017 年 1 月入院治疗的 120 例重症肺炎患者为研究对象,其中男性 87 例,女性 33 例,患者年龄为 43 ~ 64 岁,平均年龄为 (49.25 ± 3.28) 岁,体质量指数 (BMI) 平均为 (24.33 ± 2.09) kg/m²,发病时间平均为 (3.67 ± 2.03) d, APACHE II 评分^[5] 平均为 (20.37 ± 2.71) 分,按照随机数字法,随机分为 2 组,分别为观察和对照组,每组 60 例,两组患者的性别、年龄、体质量指数、发病时间以及 APACHE II 评分之间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。所有患者均知情同意,并经伦理委员会论证。纳入标准:(1)所有患者符合中华医学会呼吸学会制定的急性肺损伤诊断标准^[5];(主要标准:需要气管插管行机械通气治疗;脓毒症休克经积极液体复苏后仍需要血管活性药物治疗;次要因素:呼吸频率 ≥ 30 /min;氧合指数 ≤ 250 mm Hg;多肺叶浸润;意识障碍和(或)定向障碍;血尿素氮 ≥ 7.14 mmol/L;收缩压 < 90 mm Hg 需要积极的液体复苏);(2)所有患者均为急性发病;(3)所有患者的 X 线影像学表现为双肺斑片状阴影;排除标准:(1)严重内脏器官功能障碍的患者;(2)3 个月糖皮质激素治疗史患者;(3)中途退出研究患者;(4)本研究不耐受患者。

1.2 研究方法(将观察组改为试验组) 分组:试验

组:两组患者均进行抗菌药物抗感染治疗,限制性液体管理以及营养支持性治疗,试验组患者联合注射用胸腺肽 $\alpha 1$ (苏州天马医药集团天吉生物制药有限公司,国药准字 H12020505,10~20 mg/d,1 次/d)和生长激素(100 μ g/kg,上海瀚香生物科技有限公司)治疗,对照组仅采用生长激素治疗,两组患者均治疗 2 周。临床观察指标,临床有效率^[6]:患者的临床症状明显改善或消失,肺部湿罗音消失,肺部 X 射线表现消失则为显效,患者的临床症状改善,肺部听诊湿罗音明显下降,患者肺部 X 射线炎性反应范围明显缩小则为有效;患者的临床症状和体征无明显变化且进行性加重则为无效。患者总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。肺功能检测采用北京麦邦肺功能仪(型号 MSA99)对患者的肺功能指标 FVC、FEV1、FEV1/FVC 进行检测。患者的炎性因子采用 ELISA 检测法对患者的血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-17A、IL-10、IL-22、血清 HMGB1、miR-155 进行检测,检测试剂来自上海酶联免疫生物有限责任公司提供,操作过程严格按照说明书进行。两组患者炎性指标恢复时间对比观察。治疗期间,分别对患者进行血常规检测,分析两组患者中性粒细胞百分比、白细胞计数、降钙素原、超敏 C 反应蛋白等恢复时间之间的差异。判定终点为中性粒细胞百分比为 55%~70%,白细胞计数 (4.0~10.0) $\times 10^9$ /L,降钙素原 < 0.5 μ g/L,超敏 C 反应蛋白 0.068~8.200 mg/L。

表 1 患者基线资料比较

项目	试验组 (n=60)	对照组 (n=60)	χ^2/t	P
男性[n(%)]	42(70.00)	45(75.00)	0.381	0.539
年龄(岁)	48.99 ± 3.22	49.51 ± 3.02	0.912	0.363
发病时间(d)	3.62 ± 2.14	3.72 ± 2.01	0.616	0.539
APACHE II 评分	20.09 ± 2.31	20.65 ± 2.61	1.245	0.216

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用频数和百分率[n(%)]表示,均数比较用独立样本 t 检验检测,率的比较使用卡方检验, $P \leq 0.05$ 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 试验组的治疗有效率 试验组治疗总有效率为 95.00%,高于对照组(80.00%),差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.171, P = 0.013$),见表 2。

2.2 治疗不良反应比较 治疗期间,分别对两组患者的不良反应进行统计,试验组患者出现腹痛 2 例,腹泻 2 例,耳鸣 3 例,对照组患者出现腹痛 1 例,腹泻 3 例,耳鸣 1 例,两组患者的腹痛($\chi^2 = 0.341, P = 0.553$)、腹泻($\chi^2 = 0.211, P = 0.643$)以及耳鸣($\chi^2 = 1.052, P = 0.312$)之间的差异无统计学意义。

2.3 治疗机制展示

表 2 两组患者治疗效果对比[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
试验组	60	38(63.33)	19(31.67)	3(5.00)	57(95.00)
对照组	60	17(28.33)	31(51.67)	12(20.00)	48(80.00)

2.3.1 试验组的 APACHE II 和 CPIS 评分结果 治疗前,两组患者的 APACHE II 和 CPIS 评分之间的差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后,两组患者的 A-

PACHE II 和 CPIS 评分均显著下降,且试验组患者的以上两项评分均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.3.2 试验组的血气结果 试验组、对照组的 PaO₂、PaCO₂、SpO₂ 在治疗前无统计学差异($P > 0.05$),经过治疗后 PaO₂、SpO₂ 显著提高、PaCO₂ 显著下降,有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组治疗后比较,试验组治疗后的 PaO₂、SpO₂ 显著增高,PaCO₂ 显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

2.3.3 两组患者肺功能对比 治疗前,两组患者的肺功能指标 FVC、FEV1、FEV1/FVC 之间的差异无统计学意义,经过治疗后,试验组患者的 FVC、FEV1、FEV1/FVC 等指标显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

表 3 两组患者的 APACHE II 和 CPIS 评分对比($\bar{x} \pm s$)

组别	n	APACHE II		t	P	CPIS		t	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
试验组	60	20.09±2.31	13.22±3.22	13.428	0.000	5.77±1.24	3.04±1.24	12.059	0.000
对照组	60	20.65±2.61	17.20±2.09	7.992	0.000	5.67±1.94	4.88±1.17	2.701	0.008
t		1.245	8.031			0.336	8.360		
P		0.216	0.000			0.737	0.000		

表 4 血气指标的比较

组别	n	PaO ₂ (mm Hg)		PaCO ₂ (mm Hg)		SpO ₂ (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	60	76.24±7.12	99.21±7.81	66.65±5.45	40.62±3.53	81.59±6.68	99.23±5.84
对照组	60	75.85±7.98	95.73±6.00	67.13±5.67	55.51±4.62	82.31±6.93	96.73±4.15
t		0.231	2.235	0.386	16.197	0.473	2.207
P		0.818	0.028	0.701	0.000	0.637	0.031

表 5 两组患者治疗前后肺功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FVC		FEV1		FEV1/FVC	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	60	59.38±11.27	65.89±11.27	44.27±6.29	49.87±0.22	54.61±6.35	59.23±5.30
对照组	60	58.37±10.29	60.82±11.38	44.01±6.07	46.32±0.92	55.30±6.07	57.22±5.24
t		0.541	2.452	1.098	29.07	1.108	2.089
P		0.589	0.016	0.321	0.000	0.271	0.039

2.3.4 两组患者血清炎性因子对比 治疗前,两组患者的 TNF- α 、IL-17A、IL-10、IL-22 之间的差异无统计学意义($P > 0.05$),经过治疗后,两组患者的 TNF- α 、IL-17A、IL-10、IL-22 水平均显著下降,且试验组患者的 TNF- α 、IL-17A、IL-10、IL-22 显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 6。

2.3.5 两组患者炎性因子恢复时间比较 试验组患者中性粒细胞百分比、白细胞计数、降钙素原以及超敏 C 反应蛋白恢复时间均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 7。

2.3.6 两组患者治疗前后血清 HMGB1、miR-155 对比 治疗前,两组患者的血清 HMGB1、miR-155 之间

的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗 2 周后, 两组患者的血清 HMGB1、miR-155 均显著下降, 且试验组患

者的 HMGB1、miR-155 均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 8。

表 6 两组患者血清炎症因子对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF- α (ng/L)		IL-17A(ng/L)		IL-10(ng/L)		IL-22(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	60	3.39 \pm 0.21	2.11 \pm 0.46	0.75 \pm 0.29	0.38 \pm 0.02	0.99 \pm 0.21	0.32 \pm 0.03	0.42 \pm 0.19	0.26 \pm 0.12
对照组	60	3.49 \pm 0.22	4.15 \pm 0.44	0.80 \pm 0.17	0.44 \pm 0.02	0.97 \pm 0.17	0.45 \pm 0.02	0.46 \pm 0.12	0.32 \pm 0.26
t		0.487	28.015	1.152	16.432	0.573	27.928	1.379	18.379
P		0.627	0.000	0.252	0.000	0.567	0.000	0.171	0.008

表 7 两组患者炎症指标恢复时间比较 (d, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	中性粒	白细胞计数	降钙素原	超敏 C
		细胞百分比			反应蛋白
试验组	60	6.31 \pm 0.28	5.18 \pm 0.42	8.22 \pm 0.56	7.56 \pm 0.29
对照组	60	8.22 \pm 0.44	7.39 \pm 0.69	10.56 \pm 0.77	10.12 \pm 0.96
t		28.369	21.192	19.037	19.773
P		0.000	0.000	0.000	0.000

表 8 两组患者治疗前后血清 miR-155、HMGB1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-155		HMGB1(μ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	60	1.56 \pm 0.89	1.25 \pm 0.32	163.12 \pm 12.87	7.87 \pm 1.15
对照组	60	1.55 \pm 0.63	1.36 \pm 0.33	162.96 \pm 11.01	12.17 \pm 2.08
t		0.626	6.757	0.298	9.235
P		0.532	0.000	0.766	0.000

3 讨论

重症肺炎患者在治疗过程中, 大量使用抗菌药物, 造成患者的肠道功能紊乱, 患者的营养状况相对较差, 进而在患者的治疗过程中形成恶性循环, 严重影响患者的预后^[6]。在重型肺炎患者的疾病进展中, 患者的自然杀伤力、巨噬细胞以及中性粒细胞影响炎症因子的分泌。生长激素可通过对患者组织细胞的生长激素受体直接作用, 同时, 通过对患者的胰岛素样生长因子的间接促进作用, 抑制蛋白质的分解, 改善患者的营养状态。胸腺肽 $\alpha 1$ 能够有效改善患者的免疫功能, 提升患者的抗生素治疗效果。

本研究中, 试验组患者的局部炎症反应显著下降, 血气分析指出, 试验组患者的 PaO₂、SpO₂ 均显著提高, PaCO₂ 显著下降, 试验组患者的肺通气功能显著改善, 分析认为, 及时进行生长激素治疗, 促进患者的蛋白质生成, 同时降低患者的脂肪代谢, 降低蛋白质消耗, 提升患者的氨基酸利用率, 通过改善患者的营养状态, 进而达到增强免疫力的作用, 随着患者免疫情况的改善, 患者的通气功能显著改善, 对于患者

的预后具有积极的意义。可有效刺激患者的外周血液淋巴细胞丝裂原, 进而促进患者的 T 淋巴细胞的成熟, 调节患者的免疫水平, 增加 T 淋巴细胞表面淋巴因子受体水平, 激活 CD4 细胞, 增加人类混合淋巴细胞反应, 提升 NK 细胞的狙击能力, 对于患者的免疫功能具有积极的意义。李国锋等^[7]通过对患者的生长激素治疗, 通过改善患者的血清蛋白水平, 改善患者的肺部感染状态, 提升抗生素治疗效果, 孟宪丽等^[8]通过对重症肺炎合并脓毒症的治疗中发现, 胸腺肽 $\alpha 1$ 显著提升患者的细胞免疫水平, 促进患者康复, 与本研究相互印证。

在重症肺炎患者中, 多种炎症因子作为始动因子^[9], 刺激患者的免疫功能发生瀑布级联反应, 导致患者的炎症因子的控制失衡。患者肺部组织内皮细胞遭到破坏, 肺通气功能严重下降, 致患者机体缺氧, 加重患者应激反应^[10], 而随着患者的应激反应的不断增强, 心血管内皮细胞的受损情况越发严重, 在此种情况下, 患者的弥散性血管内凝血功能障碍, 进而形成恶性循环, 对于患者的治疗具有负面影响^[11]。患者处于严重肺炎情况下, 患者的应激反应剧烈, 患者由于局部缺氧以及自身的精神紧张, 肾上腺皮质激素大量分泌, 造成患者血清皮质醇的明显上升^[12]。随着患者肺部病灶部位的炎症反应介质以及氧自由基的进一步清除, 患者的氧合指数明显上升, 患者的应激反应明显降低^[13]。HMGB1 对于患者的局部病灶部位的炎症细胞的增殖与迁移具有良好的预测效果, 本研究中, 随着胸腺肽 $\alpha 1$ 和生长激素的使用, 患者局部病灶部位炎症反应明显下降, 其血清 HMGB1 水平明显下降。刘道莹等^[14]对重症肺炎患者的血清 HMGB1 水平研究中指出, 血清 HMGB1 水平在一定程度上反映了重症肺炎患者的严重程度和预后, 与本研究报道一致。miR155 可通过对患者肺组织的 JAK/STAT 信号通路激活, 增强患者的巨噬细胞吞噬作用, 提升患者的免疫功能。章平衡等^[15]在对重症肺炎患者的研究中指出, miR155 对于患者的肺部组织的吞噬细胞具有一定的预测价值, 与本研究结果一致。

同时, 两组不良反应差异无统计学意义, 提示, 本

研究治疗方案安全性较好。但是,本研究存在一定的局限性,在对患者的治疗效果的评价中,未能针对患者对抗菌药物的耐药性展开研究,同时样本量较小,有待在日后的研究中进行分析。

4 结 论

生长激素联合胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗重症肺炎,患者治疗有效率高,血气中 PaO_2 、 SpO_2 增高,肺通气功能明显改善,可能是通过降低患者机体中 HMGB1、miR-155 及 TNF- α 、IL-17A、IL-10、IL-22 等炎症因子的水平来发挥治疗作用的。

参考文献

[1] 叶先钦,许伟珍,莫建伟,等.纤维支气管镜肺泡灌洗术对重症肺炎患者炎症因子及肺功能的影响[J].中国当代医药,2018(2):35-37.

[2] 闫百灵,唐颖,付尧,等.HMGB1-IL-17 信号传导轴在老年重症肺炎患者中作用及机制[J].中国老年学杂志,2018,38(14):3380-3382.

[3] 陈敏,靳蓉,孙永烽,等.重症肺炎患儿支气管肺泡灌洗液中 IL-6、IL-10、IL-17 及 HMGB1 水平[J].贵州医科大学学报,2018,43(6):670-673.

[4] 吴述光,侯小丽,马胜喜.重症肺炎并发脓毒症患者血清高迁移率族蛋白 B1 检测的临床意义[J].新乡医学院学报,2018,35(2):143-145.

[5] 姜迎厚,王瑛,韩云宏.NLR 评估老年重症肺炎严重程度及预后的价值[J].临床肺科杂志,2018,23(12):2170-2174.

[6] ZHANG H,LIU Z,LIU S. HMGB1 induced inflammatory effect is blocked by CRISPLD2 via MiR155 in hepatic fibrogenesis[J]. Mol Immunol,2016,69(10):1-6.

[7] 李国锋.重症肺炎患者应用谷氨酰胺和生长激素免疫营养治疗的临床分析[J].中国医药指南,2015,13(24):24-24.

[8] 孟宪丽,支江波,张伟,等.血必净联合胸腺肽 $\alpha 1$ 治疗重症肺炎合并脓毒症的临床效果分析[J].中国医院药学杂志,2016,36(13):1103-1106.

[9] FALCAO A S,CARVALHO L A,LIDONIO G, et al. Dipeptidyl vinyl sulfone as a novel chemical tool to inhibit HMGB1/NLRP3-inflammasome and inflamma-miRs in $\text{A}\beta$ -mediated microglial inflammation [J]. ACS Chem Neurosci,2017,8(1):89-99.

[10] ADELAIDE F,RITA R A,MAFALDA M, et al. Secretome from SH-SY5Y APP Swe, cells trigger time-dependent CHME3 microglia activation phenotypes, ultimately leading to miR-21 exosome shuttling[J]. Biochimie,2018,155(1):67-82.

[11] CAROLINA C,GOMES C,RITA V A, et al. Exploring new inflammatory biomarkers and pathways during LPS-induced M1 polarization [J]. Mediators Inflamm,2016,2016:6986175.

[12] CUNHA C,SANTOS C,GOMES C, et al. Downregulated glia interplay and increased miRNA-155 as promising markers to track ALS at an early stage[J]. Mol Neurobiol,2018,55(5):4207-4224.

[13] CALDEIRA C,CAROLINA C,VAZ A R, et al. Key aging-associated alterations in primary microglia response to beta-amyloid stimulation [J]. Front Aging Neurosci,2017,9(8):277-279.

[14] 刘道莹,刘笛,尹昆.重症肺炎患者血清 NT-proBNP 和 HMGB1 水平的变化及其意义[J].中国现代医学杂志,2017,27(17):58-61.

[15] 章平衡,刘健,黄旦,等.基于 miR-155/NF- κB 信号通路探讨类风湿关节炎患者血瘀状态与肺功能的关系[J].中国中西医结合杂志,2017,37(07):8-13.

(收稿日期:2019-04-11 修回日期:2019-08-21)

(上接第 2899 页)

[10] SAKAI K,KOBA S,NAKAMURA Y, et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol is a promising biomarker for secondary prevention in older men with stable coronary artery disease[J]. Geriatr Gerontol Int,2018,18(6):965-972.

[11] MA C Y,XU Z Y,WANG S P, et al. Change of Inflammatory Factors in Patients with Acute Coronary Syndrome[J]. Chin Med J (Engl),2018,131(12):1444-1449.

[12] 范雪松,恩世,贺建勋,等.小而密低密度脂蛋白胆固醇及其与低密度脂蛋白胆固醇之比与颈动脉粥样硬化斑块的关系[J].中华检验医学杂志,2018,41(3):219-226.

[13] 刘书平,郭会艳.血清小而密低密度脂蛋白胆固醇和同型半胱氨酸与脑梗死的相关性分析[J].当代医学,2018,24(14):1-3.

[14] GENTILE M,PELUSO R,DI M M, et al. Association be-

tween small dense LDL and sub-clinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis [J]. Clin Rheumatol,2016,35(8):2023-2029.

[15] MA C Y,XU Z Y,WANG S P, et al. Change of Inflammatory Factors in Patients with Acute Coronary Syndrome[J]. Chin Med J (Engl),2018,131(12):1444-1449.

[16] 涂秀,戴学庆,马海梅.3 项指标联合检测与动脉粥样硬化发展变化的关系[J].国际检验医学杂志,2015,36(11):1580-1583.

[17] 幸世峰,周丽莉,张颖,等.CRP 与冠状动脉粥样硬化病变程度的关系研究[J].心理医生,2018,24(35):125.

[18] 秦明明,黄雨馨,陈雪梅,等.LP-PLA2 与 sd-LDL 联合检测对动脉粥样硬化的辅助诊断价值[J].中华检验医学杂志,2019,42(1):38-43.

(收稿日期:2019-04-15 修回日期:2019-08-03)