

• 论 著 •

重症肺炎患者血浆 N 末端脑钠肽前体、D-二聚体水平与炎症因子及预后的关系*

汤 炜¹, 许 超²

(1. 安徽医科大学附属六安医院检验科, 安徽六安 237006;

2. 中国人民解放军陆军第 72 集团军医院检验病理科, 浙江湖州 313000)

摘 要:目的 探讨重症肺炎患者血浆 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、D-二聚体水平与炎症因子及预后的关系。方法 选取 2016 年 1 月至 2018 年 12 月在该院接受治疗的重症肺炎患者 104 例作为重症肺炎组, 根据患者入院 28 d 预后情况, 将重症肺炎患者分为存活组(73 例)和死亡组(31 例)。另选取同期该院收治的 100 例普通社区获得性肺炎患者作为普通肺炎组, 同期在该院体检的健康志愿者 100 例作为对照组。检测所有研究对象的 NT-proBNP、D-二聚体、降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平。结果 重症肺炎组的 NT-proBNP、D-二聚体、PCT、IL-6、hs-CRP 水平和急性生理与慢性健康评分(APACHE II)评分均明显高于普通肺炎组和对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。死亡组的 NT-proBNP、D-二聚体、PCT、IL-6、hs-CRP 水平和 APACHE II 评分均明显高于存活组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。重症肺炎患者 NT-proBNP、D-二聚体水平与 PCT、IL-6、hs-CRP、APACHE II 评分均呈正相关($P < 0.05$)。NT-proBNP、D-二聚体均是重症肺炎患者死亡的危险因素。结论 血浆 NT-proBNP、D-二聚体在重症肺炎患者中呈高表达, 与炎症因子呈正相关, 均为重症肺炎患者死亡的危险因素。

关键词:重症肺炎; N 末端脑钠肽前体; D-二聚体; 炎症因子; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.03.011

中图法分类号:R563.1

文章编号:1673-4130(2020)03-0297-05

文献标识码:A

Relationship between plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide, D-dimer and inflammatory factors and prognosis in patients with severe pneumonia*

TANG Wei, XU Chao

(1. Department of Clinical Laboratory, Lu'an Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Lu'an, Anhui 237006, China; 2. Department of Laboratory Pathology, the 72nd Army Hospital of PLA, Xuchao, Huzhou, Zhejiang 313000, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between the levels of N-terminal pro brain natriuretic peptide(NT-proBNP), D-dimer and inflammatory factors and prognosis in patients with severe pneumonia. **Methods** A total of 104 patients with severe pneumonia who were treated in the hospital from January 2016 to December 2018 were selected as the severe pneumonia group. According to the 28 d prognosis, the patients with severe pneumonia were divided into survival group(73 cases) and death group(31 cases). In addition, 100 patients with community-acquired pneumonia in the same period were selected as the general pneumonia group, and 100 healthy volunteers in the same period were selected as the control group. The levels of NT-proBNP, D-dimer, PCT, IL-6 and hs-CRP were measured. **Results** The levels of NT-proBNP, D-dimer, PCT, IL-6, hs-CRP, and APACHE II scores in severe pneumonia group were significantly higher than those in common pneumonia group and control group($P < 0.05$). The levels of NT-proBNP, D-dimer, PCT, IL-6, hs-CRP and APACHE II scores in the death group were significantly higher than those in the survival group($P < 0.05$). The levels of NT-proBNP and D-dimer were positively correlated with PCT, IL-6, hs-CRP and APACHE II scores ($P < 0.05$). NT-proBNP and D-dimer were risk factors of death in patients with severe pneumonia. **Conclusion** NT-proBNP and D-dimer are highly expressed in patients with severe pneumonia, and are positively correlated with inflammatory factors, which are risk factors of death in patients with severe pneumonia.

* 基金项目: 安徽省卫生和计划生育委员会科研计划项目(2016QH006)。

作者简介: 汤炜, 女, 主管技师, 主要从事检验方面的研究。

本文引用格式: 汤炜, 许超. 重症肺炎患者血浆 N 末端脑钠肽前体、D-二聚体水平与炎症因子及预后的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(3): 297-300.

Key words: severe pneumonia; N-terminal pro brain natriuretic peptide; D-dimer; inflammatory factors; prognosis

肺炎是指病变累及气道、肺泡和肺间质的炎症，是一种常见的感染性疾病，若未得到及时有效的治疗则可进展为重症肺炎^[1]。细菌、真菌、病毒感染均可引发重症肺炎，患者除了表现肺部症状呼吸衰竭外，还可能因感染而并发脓毒血症，引起的全身炎症反应综合征，导致患者凝血功能紊乱，并可对心、肺、肝、肾等多个重要脏器造成损伤^[2-3]。N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 是衡量心功能的常用生物标志物，其半衰期较长 (120 min)，体外稳定性强，可用于心力衰竭的诊断和预后判断^[4]。D-二聚体是纤溶酶溶解的交联纤维蛋白凝块形成的产物，其水平升高预示着血液处于高凝状态^[5]。目前关于 NT-proBNP、D-二聚体与重症肺炎患者预后相关的研究较少。本研究旨在探讨重症肺炎患者血浆 NT-proBNP、D-二聚体的水平与炎症因子及预后的关系，为临床评估重症肺炎患者的预后提供新的思路，报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本次研究通过了本院伦理委员会的批准。选取 2016 年 1 月至 2018 年 12 月在本院接受治疗的重症肺炎患者 104 例作为重症肺炎组。纳入标准：(1) 所有患者均符合《中国急诊重症肺炎临床实践专家共识》中关于重症肺炎的诊断标准^[6]；(2) 均为社区获得性肺炎；(3) 患者对本次研究内容知情同意。排除标准：(1) 合并有恶性肿瘤、肺结核、肺栓塞、脑梗死等疾病者；(2) 合并有原发性免疫系统疾病、血液系统疾病者；(3) 存在弥漫性肺出血者；(4) 长期应用免疫抑制剂、糖皮质激素、抗凝药物者；(5) 入院后 24 h 内迅速死亡者；(6) 手术引起的重症感染者。根据患者入院 28 d 预后情况，将重症肺炎患者分为存活组 (73 例) 和死亡组 (31 例)。另选取同期本院收治的 100 例普通社区获得性肺炎患者作为普通肺炎组，同期在本院体检的健康志愿者 100 例作为对照组。对照组男性 58 例，女性 42 例，年龄 41~70 岁，平均 (54.36±8.54) 岁，体质量指数 18.12~25.37 kg/m²，平均 (22.32±1.85) kg/m²。普通肺炎组男性 54 例，女性 46 例，年龄 43~71 岁，平均 (55.45±8.97) 岁，体质量指数 18.05~25.64 kg/m²，平均 (22.02±1.93) kg/m²。重症肺炎组男性 59 例，女性 45 例，年龄 42~73 岁，平均 (56.73±9.45) 岁，体质量指数 17.89~

25.13 kg/m²，平均 (21.87±1.96) kg/m²。三组研究对象的一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

1.2 仪器与试剂 电化学发光免疫分析仪购自中国上海罗氏制药有限公司；全自动血凝仪购自美国贝克曼公司，型号 ACL 3000；试剂均购自中国湖北武汉博士德生物有限公司。

1.3 方法 抽取所有研究对象的空腹静脉血 6 mL，其中一半在枸橼酸钠抗凝后以 3 000 r/min 的转速离心 10 min，提取血浆，另一半直接以 3 000 r/min 的转速离心 10 min，提取血清。采用电化学发光免疫分析仪及其配套试剂检测血浆中的 NT-proBNP 水平；采用全自动血凝仪及其配套试剂检测血浆中 D-二聚体的水平；采用酶联免疫吸附试验检测血清中的降钙素原 (PCT)、白细胞介素-6 (IL-6)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 的水平。采用急性生理与慢性健康评分 II (APACHE II) 评估所有研究对象的预后情况，APACHE II 主要包括急性生理评分、年龄评分及慢性健康评分，得分越高表示病情越严重、预后越差^[7]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 分析数据。计数资料采用百分率 (%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验。计量资料经检验均符合正态分布，采用 $\bar{x}\pm s$ 表示，两组的比较采用 t 检验，多组的整体比较采用单因素方差分析，两两比较采用 LSD- t 检验。此外，采用 Pearson 进行相关性分析，采用多因素 Logistic 回归分析患者死亡的危险影响因素。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组研究对象的相关指标比较 各指标整体差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。重症肺炎组的 NT-proBNP、D-二聚体、PCT、IL-6、hs-CRP 水平和 APACHE II 评分均明显高于普通肺炎组和对照组，差异均有统计学意义 ($P<0.05$)，普通肺炎组的 NT-proBNP、D-二聚体、PCT、IL-6、hs-CRP 水平和 APACHE II 评分均明显高于对照组，差异均有统计学意义 ($P<0.05$)，见表 1。

2.2 重症肺炎患者存活组与死亡组的相关指标比较 死亡组的 NT-proBNP、D-二聚体、PCT、IL-6、hs-CRP 水平和 APACHE II 评分均明显高于存活组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，见表 2。

表 1 三组研究对象的相关指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NT-proBNP (pg/mL)	D-二聚体 (mg/L)	PCT (μg/L)	IL-6 (pg/mL)	hs-CRP (mg/L)	APACHE II 评分 (分)
对照组	100	43.26±15.27	0.43±0.21	0.08±0.03	5.65±1.24	0.58±0.31	3.26±0.87
普通肺炎组	100	63.20±19.41*	2.36±1.04*	1.46±0.48*	38.05±19.40*	7.54±3.26*	11.18±3.57*

续表 1 三组研究对象的相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NT-proBNP (pg/mL)	D-二聚体 (mg/L)	PCT (μg/L)	IL-6 (pg/mL)	hs-CRP (mg/L)	APACHE II 评分 (分)
重症肺炎组	104	117.43±39.76 ^{*#}	6.36±2.77 ^{*#}	7.13±2.39 ^{*#}	56.89±25.64 ^{*#}	21.67±6.50 ^{*#}	18.37±7.68 ^{*#}
<i>F</i>		203.554	312.381	704.020	195.404	656.727	236.326
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:和对照组比较,^{*}*P*<0.05;和普通肺炎组比较,[#]*P*<0.05。

表 2 重症肺炎患者存活组与死亡组的相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

检测指标	存活组 (<i>n</i> =73)	死亡组 (<i>n</i> =31)	<i>t</i>	<i>P</i>
NT-proBNP(pg/mL)	83.69±19.36	197.59±40.65	14.900	0.000
D-二聚体(mg/L)	4.95±2.68	9.65±2.42	8.412	0.000
PCT(μg/L)	5.48±2.34	10.98±4.57	6.356	0.000
IL-6(pg/mL)	50.17±18.37	72.98±29.16	4.029	0.000
hs-CRP(mg/L)	18.39±5.48	29.46±8.94	6.402	0.000
APACHE II 评分(分)	15.36±5.45	25.36±6.97	7.856	0.000

2.3 重症肺炎患者血浆 NT-proBNP、D-二聚体水平与相关指标的相关性分析 Pearson 相关分析结果显示,重症肺炎患者 NT-proBNP、D-二聚体水平与

PCT、IL-6、hs-CRP 水平和 APACHE II 评分均呈正相关(*P*<0.05),见表 3。

2.4 重症肺炎患者死亡的危险因素分析 建立非条件 Logistic 回归模型,以本次研究的 104 例重症肺炎患者资料为样本,以死亡状况为应变变量,赋值 1=死亡,0=生存。以前述单因素分析中 *P*<0.10 的指标/因素为自变量(全部 6 个)。由于指标资料均为连续变量,为提高统计效率使回归结果清晰,按总均值进行分段(分层),转化成两分类变量。回归过程采用后退法以进行自变量的选择和剔除,设定 α 剔除=0.10,α 入选=0.05。回归结果显示 NT-proBNP、D-二聚体、PCT、APACHE II 评分均是重症肺炎患者死亡的危险因素(*P*<0.05)。见表 4。

表 3 重症肺炎患者血浆 NT-proBNP、D-二聚体水平与相关指标的相关性分析

检测指标	PCT		IL-6		hs-CRP		APACHE II 评分	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
NT-proBNP	0.518	0.000	0.479	0.000	0.396	0.003	0.426	0.000
D-二聚体	0.496	0.000	0.482	0.000	0.401	0.050	0.412	0.001

表 4 重症肺炎患者死亡的危险因素分析

因素	赋值说明	β	SE	Wals	<i>P</i>	OR	95%置信区间
NT-proBNP	1≥118 pg/mL,0=否	0.422	0.137	9.446	0.002	1.525	1.165~1.996
D-二聚体	1≥6.4 mg/L,0=否	0.106	0.053	3.964	0.046	1.112	1.002~1.234
PCT	1≥7.1 μg/L,0=否	0.031	0.015	4.246	0.039	1.032	1.002~1.063
APACHE II 评分	1≥18 分,0=否	0.714	0.354	4.076	0.043	2.042	1.021~4.084

3 讨 论

重症肺炎是临床常见的危急重症,目前临床对该疾病的治疗尚未取得突破性的进展,患者的预后较差,病死率高达 30%~50%^[8-9]。准确的评估病情对治疗方案的制定和预后分析具有重要的作用,重症肺炎病情严重、并发症多,在进行病情评估时通常要考虑到肺炎本身严重程度、脏器功能受损程度、凝血功能、感染严重程度等^[10-11]。血浆 NT-proBNP 和 D-二聚体常用来评估患者的心功能和凝血功能,然而这两个指标是否能用于评估患者的预后还有待进一步的研究。

目前重症肺炎的具体发病机制尚未完全阐明,但有大量研究证实,炎症反应在重症肺炎的发生、发展

中均起到了十分重要的作用^[12-13]。革兰阴性菌是肺炎患者最常见的病原菌种类,革兰阴性菌进入人体后,其细胞壁的毒性成份脂多糖可激活 Toll 样受体/核因子-κB 信号通路,进而促进肿瘤坏死因子-α、IL-6 等下游炎症因子分泌,引起炎症反应,若炎症反应未得到有效的控制即可进展为重症肺炎^[14]。PCT 是血清降钙素的前肽物质,hs-CRP 是一种急性时相反应蛋白,二者均是常见的炎症标记物^[15]。IL-6 是核因子 κB 的下游炎症因子,可促进肿瘤坏死因子-α 等炎症因子分泌,加重机体的炎性反应^[16]。本研究结果显示,重症肺炎患者血清 PCT、IL-6、hs-CRP 水平呈异常高表达,提示重症肺炎患者体内存在严重的炎症反应,这与相关研究结果一致^[17]。

重症肺炎是一种进展性肺部炎症,可由局部感染快速进展为全身性感染,并且可引发脓毒症、多器官功能障碍综合征。NT-proBNP 是 B 型脑钠肽 BNP 的前体物,是临床评估心功能的常用指标,并可用于评估脓毒症患者心功能受损的严重程度以及患者的预后^[18]。D-二聚体是临床评估凝血功能的常用指标,是急性血栓形成的敏感的标记物^[19]。本研究结果显示,重症肺炎患者血浆 NT-proBNP、D-二聚体水平明显升高。分析其中原因,重症肺炎患者易并发心功能损伤,而心肌细胞在受损后会产生含 134 个氨基酸的 proBNP,其在内切酶的作用下裂解为 BNP 和 NT-proBNP,进而导致血浆 NT-proBNP 水平上升^[20]。BNP 和 NT-proBNP 均可反映心肌细胞的受损程度,然而与 BNP 相比,NT-proBNP 半衰期较长,体外稳定性强。张翊等^[21]的研究证实,血浆 NT-proBNP 可反映重症肺炎患儿的心功能状态,且其对重症肺炎并发心力衰竭有较高的预测价值。D-二聚体是反映纤溶系统状态的重要指标,细菌、病毒、内毒素等有害物质在入血可激活凝血因子Ⅻ,启动内源性凝血系统,而激活的内源性凝血系统又激活纤溶系统,从而导致 D-二聚体水平升高^[22]。此外,本研究结果还显示,重症肺炎患者血浆 NT-proBNP、D-二聚体均与 PCT、IL-6、hs-CRP 等炎症因子呈正相关。分析其中原因,炎性反应可抑制左心室收缩功能、促进心室重塑,使得患者心功能受损,进而导致血浆 NT-proBNP 水平升高^[23]。另一方面,炎性反应可引起内皮功能受损,导致血小板聚集并释放血小板因子 3、4 等促凝因子,促进血液凝固,进而导致纤溶系统功能亢进,从而导致 D-二聚体的升高^[24]。郭冰冰等^[25]的研究显示,重症肺炎患儿血清中 TLR4 表达的增加与 D-二聚体水平的升高呈一致性,提示 TLR4 信号通路的激活可能参考了高凝状态的形成,进而使得 D-二聚体水平上升。此外,本研究结果还显示,NT-proBNP、D-二聚体均是重症肺炎患者死亡的危险因素,提示 NT-proBNP、D-二聚体与患者的生存情况密切相关,这可能是因为 NT-proBNP、D-二聚体水平过高往往代表着机体的心功能受损严重,且凝血功能处于紊乱状态,疾病严重程度较高,因此预后更差,临床可通过检测患者血浆中的 NT-proBNP、D-二聚体水平来预测患者的预后。

然而本研究选取的病例数较少,且为单中心研究,以上结论还有待其他大样本量、多中心的研究进行验证。

4 结 论

血浆 NT-proBNP、D-二聚体在重症肺炎患者中呈高表达,其表达水平与机体的炎性反应程度密切相关,NT-proBNP、D-二聚体均为重症肺炎患者死亡的危险因素,二者水平过高往往预示着心功能受损严重、凝血功能紊乱,导致患者预后变差。

参考文献

- [1] CHAHIN A, OPAL S M. Severe pneumonia caused by legionella pneumophila: differential diagnosis and therapeutic considerations[J]. Infect Dis Clin North Am, 2017, 31(1): 111-121.
- [2] 刘武胜, 李如梅, 宋志峰, 等. 重症肺炎患者肺泡灌洗液的炎症因子动态变化特点及临床意义[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(5): 831-834.
- [3] DING S, WANG X, CHEN W, et al. Decreased interleukin-10 responses in children with severe mycoplasma pneumoniae pneumonia[J]. Plos One, 2016, 11(1): e0146397.
- [4] 王一丹, 刘彦伯. 血清内 NT-proBNP 与 Copeptin 水平对 CHF 患者病情分级的临床应用价值[J]. 热带医学杂志, 2017, 17(1): 59-62.
- [5] 王兆钺. D 二聚体临床应用的进展[J]. 血栓与止血学, 2014, 20(1): 46-48.
- [6] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊重症肺炎临床实践专家共识[J]. 中国急救医学, 2016, 36(2): 97-107.
- [7] 杨挺, 吴丁烨, 阙军. 乳酸清除率及 APACHE II 评分与重症肺炎预后的关系[J]. 江苏医药, 2016, 42(17): 1924-1925.
- [8] WANG L, SONG Y. Efficacy of zinc given as an adjunct to the treatment of severe pneumonia: A meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials[J]. Clin Respir J, 2018, 12(3): 857-864.
- [9] 甘斌, 黄业清, 罗红伟. 乌司他丁对重症肺炎患者血清炎症因子影响研究[J]. 中国医药导刊, 2016, 18(12): 1245-1246.
- [10] PERTSEVA T, KIREIEIEVA T, KRYKHTINA M, et al. Diagnostic role of systemic inflammation, blood coagulation and padua prediction score in lung thrombosis risk estimation in hospitalized patients with community-acquired pneumonia[J]. Wiad Lek, 2019, 72(2): 149-153.
- [11] 曹军, 郭珊, 王丽华, 等. 重症肺炎患者病原菌分布与 C-反应蛋白和白细胞介素-6 及白细胞介素-10 的变化研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(11): 2434-2437.
- [12] 袁利学, 范银燕. 重症肺炎患者的炎症因子动态变化的研究[J]. 山西医药杂志, 2017, 46(23): 2892-2894.
- [13] 刘霜, 任晓旭. 儿童重症肺炎合并心力衰竭—争议与实践[J]. 中国小儿急救医学, 2017, 24(3): 166-170.
- [14] HUANG X, LIU Y, LU Y, et al. Anti-inflammatory effects of eugenol on lipopolysaccharide-induced inflammatory reaction in acute lung injury via regulating inflammation and redox status[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 26(1): 265-271.
- [15] 陈小龙, 郝琴, 薛乐. PCT、CRP、PA 及 WBC 对重症肺炎的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(6): 865-867.
- [16] YANG Y, TANG H. Aberrant coagulation causes a hyper-inflammatory response in severe influenza pneumonia[J]. Cell Mol Immunol, 2016, 13(4): 432-442.
- [17] 韩朋飞, 赵嘉, 党治国, 等. 氨溴索辅助治疗成人重症肺炎疗效及其对肺功能指标、炎症因子的影响[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(1): 10-13.

(下转第 304 页)

程中可进行两种以上方法的比较,以得出更加符合本实验室或者本地区健康人群的参考区间。

4 结 论

本研究通过非参数法初步得到新疆地区 CA72-4 的参考区间,具有一定参考价值。同时随着医院的实验室信息管理系统逐步完善,使用间接法建立实验室指标的 RIs 比直接法更加简单明了,相应技术要求较低。对于各级医院实验室可依据不同地区、不同人群建立符合本地区或本实验室的 RIs,为临床或患者提供更好参考依据。

参考文献

[1] 中国合格评定国家认可委员会. 医学实验室质量和能力认可准则(ISO15189:2007):CNAS-CLO2[S]. 北京:中国标准出版社,2008.

[2] GEFFRÉ A, FRIEDRICHS K, HARR K, et al. Reference values; a review [J]. Vet Clin Pathol, 2010, 38(3): 288-298.

[3] Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory: approved guideline-third edition; C28-A3[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2010.

[4] SUN Z, ZHANG N. Clinical evaluation of CEA, CA19-9, CA72-4 and CA125 in gastric cancer patients with neoadjuvant chemotherapy[J]. World J Surg Oncol, 2014, 12(1): 397.

[5] CHEN X Z, ZHANG W K, YANG K, et al. Correlation between serum CA724 and gastric cancer: multiple analyses based on Chinese population[J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(9): 9031-9039.

[6] GRANATO T, MIDULLA C, LONGO F, et al. Role of HE4, CA72. 4, and CA125 in monitoring ovarian cancer [J]. Tumour Biol, 2012, 33(5): 1335-1339.

[7] LENHARD M S, NEHRING S, NAGEL D, et al. Predictive value of CA 125 and CA72-4 in ovarian borderline tumors[J]. Clin Chem Lab Med, 2009, 47(5): 537-542.

[8] EMOTO S, ISHIGAMI H, YAMASHITA H, et al. Clinical significance of CA125 and CA72-4 in gastric cancer with peritoneal dissemination[J]. Gastric Cancer, 2012, 15(2): 154-161.

[9] YANG Y, CHRISTENSEN O F, SORENSEN D. Analysis of a genetically structured variance heterogeneity model using the Box-Cox transformation[J]. Genet Res, 2011, 93(1): 33-46.

[10] HORN P S, FENG L, LI Y, et al. Effect of outliers and nonhealthy individuals on reference interval estimation [J]. Clin Chem, 2001, 47(12): 2137-2145.

[11] QI Z, ZHANG L, CHEN Y, et al. Biological variations of seven tumor markers[J]. Clin Chim Acta, 2015, 450: 233-236.

[12] THYGESEN K, ALPERT J S, JAFFE A S, et al. Third universal definition of myocardial infarction[J]. Circulation, 2012, 126(16): 2020-2035.

[13] 郭玮, 宋斌斌, 沈隽霏, 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.

[14] 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.

[15] 沈隽霏, 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.

[16] HORN P S, PESCE A J, COPELAND B E. A robust approach to reference interval estimation and evaluation[J]. Clin Chem, 1998, 44(3): 622.

(收稿日期: 2019-06-27 修回日期: 2019-10-15)

(上接第 300 页)

[18] 陈琛, 苏华, 蒋丽娜, 等. 血清 IL-4、NT-proBNP 及 PCT 检测在脓毒症患者预后的应用[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(6): 762-764.

[19] 黄朋, 方恋, 陈波, 等. 重症肺炎患者血清降钙素原、C-反应蛋白、D 二聚体及炎症因子水平变化及其临床意义[J]. 安徽医药, 2018, 22(3): 478-482.

[20] 陈华, 周懿忆, 戴屹东. NT-proBNP 的临床应用进展[J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(1): 69-72.

[21] 张翊, 颜海青, 张茜. 血浆氨基末端 B 型脑利钠肽前体对小儿重症肺炎心功能状态的评估价值[J]. 国际儿科学杂志, 2016, 43(8): 654-656.

[22] DUARTE J C, CASTRO A T E, SILVA R, et al. Prognostic value of plasma D-dimer level in adults with com-

munity-acquired pneumonia; A prospective study[J]. Rev Port Pneumol, 2015, 21(4): 218-219.

[23] 张辉, 包玉娟, 左祥荣, 等. 炎症与右心衰竭的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(8): 815-818.

[24] 宋立成, 孟激光, 韩志海. 血栓调节蛋白在凝血功能调节及炎症反应中作用的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2017, 38(10): 984-986.

[25] 郭冰冰, 路明, 武怡, 等. 重症肺炎支原体肺炎患儿血清 Toll 样受体 4/髓样分化因子 88 及 D-二聚体水平检测的意义[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(22): 1709-1712.

(收稿日期: 2019-06-25 修回日期: 2019-10-16)