

· 论 著 ·

外周血指标联合检测对胞内与胞外细菌感染的鉴别诊断价值研究*

张秀瑜, 张利军, 黄 勇, 吴 倩, 瞿渝佳, 王云英[△]

(重庆医科大学附属第二医院检验科 400010)

摘要:目的 分析血清降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)与白细胞计数(WBC)在不同种类细菌感染时的临床价值。方法 采用回顾性队列研究,按临床患者终诊结果将患者分为胞内菌组和胞外菌组,采用受试者工作特征曲线(ROC曲线)比较PCT、CRP和WBC 3项炎症指标对胞内菌和胞外菌感染的诊断价值,并计算PCT、CRP和WBC等3项指标联合对胞内菌和胞外菌感染阳性的检出率。结果 胞内菌组中血PCT、CRP和WBC均低于胞外菌组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。PCT和WBC诊断胞内菌感染的ROC曲线下面积(AUC)均在0.5~0.7,低于胞外菌感染。PCT、CRP和WBC 3项指标联合对胞内菌的阳性检出率为93%,单独的PCT指标及PCT+WBC 2项指标联合对胞内菌的阳性检出率分别为26%、33%。结论 胞内菌和胞外菌感染时炎症指标WBC、PCT和CRP有较大差异,PCT和WBC对胞内菌感染诊断效果不理想。PCT正常值并不预示一定不存在感染,临床医师需要结合临床症状及其他指标,考虑是否有胞内菌感染。

关键词:降钙素原; C反应蛋白; 白细胞计数; 胞内菌; 胞外菌

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.07.011 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)07-0932-04

Study on value of combined detection of peripheral blood indicators in differentiation diagnosis of intracellular and extracellular bacterial infection*

ZHANG Xiuyu, ZHANG Lijun, HUANG Yong, WU Qian, QU Yujia, WANG Yunying[△]

(Department of Clinical Laboratory, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical value of procalcitonin(PCT), C-reactive protein(CRP) and white blood cell count(WBC) in different kinds of bacterial infection. Methods A retrospective cohort study was adopted. The clinical patients were divided into the intracellular bacteria group and extracellular bacteria group according to the final diagnosis results. The receiver operating characteristic(ROC) curves were adopted to compare the diagnostic values of 3 indicators of PCT, CRP and WBC for intracellular bacterial infection and extracellular bacterial infection. The positive detection rate of 3-indicator combined detection for the intracellular bacterial infection and extracellular bacterial infection was calculated. Results The levels of blood PCT, CRP and WBC in the intracellular bacteria group were all lower than those in the extracellular bacteria group, the difference was statistically significant($P < 0.05$). The areas under the curve(AUC) of PCT and WBC for diagnosing intracellular bacterial infection all were 0.5—0.7, which were lower than that of extracellular bacterial infection. The positive detection rate of combined detection of PCT, CRP and WBC for the intracellular bacteria was 93%, which of single PCT and 2-indicator combination of PCT+WBC were 26% and 33% respectively. Conclusion The inflammatory indicator PCT, CRP and WBC have greater difference in intracellular bacterial infection and extracellular bacterial infection. The diagnostic results of PCT and WBC for intracellular bacterial infection are unsatisfactory, therefore clinical doctors need to combine with clinical symptoms and other indicators and consider whether having intracellular bacterial infection.

Key words: PCT; CRP; WBC; intracellular bacteria; extracellular bacteria

细菌性感染分为胞内菌和胞外菌感染,在临床工作中,由胞内菌或胞外菌引起的感染不易区分,甚至某些隐匿的胞内菌感染会被医师误诊为非感染性疾病进行治疗(如由布鲁菌感染引起的关节疼痛有时仅被认为是一般关节炎而进行手术治疗,而未进行对症抗菌药物治疗造成持续慢性感染)。胞外菌引起的肺炎和胞内菌结核分枝杆菌引起肺结核的鉴别诊断也较为困难,容易造成抗菌药物治疗不能覆盖致病菌。由于胞内菌和胞外菌感染的分子机制不同,感染后抗菌药物种类选择及治疗时间有非常显著的差异,因此区分胞内菌与胞外菌感染对于临床治疗意义重大。人体对于胞内菌和胞外菌的抗感染机制不同,所以人体感染不同种类细菌后感染性生物标志物的变化有所不同。本研究回顾性分析各类细菌感染患者的临床资料,探讨血清降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)与白细胞计数

(WBC)3项炎症指标分别在胞内菌和胞外菌感染时的变化,为临床医师更好利用上述感染性标志物提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院2014年1月至2015年6月确诊为胞内菌感染患者163例(胞内菌组),包括结核分枝杆菌引起的活动性肺结核94例,沙门菌属、马耳他布鲁菌和单核细胞增生李斯特菌败血症69例;男111例,女52例;平均年龄(50.60±19.68)岁。胞外菌感染患者187例(胞外菌组),包括胞外菌肺炎95例,胞外菌败血症患者92例;平均年龄(57.9±19.4)岁。对照组为117例非感染住院患者。

活动性肺结核纳入患者标准:(1)所有患者均符合中华医学会结核病学分会临床诊断标准,并且痰涂片找抗酸杆菌阳性,年龄、性别、体质量,活动性肺结核类型,初复治及是否吸烟

* 基金项目:重庆医科大学附属第二医院青年人才育苗基金资助项目。

作者简介:张秀瑜,女,技师,主要从事微生物相关方面的研究。△ 通信作者,E-mail:2858374284@qq.com。

不限；(2)未进行升白细胞治疗；(3)未合并矽肺、肺癌、血液系统疾病，均无使用糖皮质激素或其他免疫抑制剂；(4)女性无妊娠或哺乳。胞外菌肺炎纳入患者标准：(1)所有患者均符合中华医学会制订的肺炎临床诊断标准；(2)通过患者的症状、体征、血常规、胸部 X 线检查及痰液细菌培养确诊为细菌感染；(3)排除活动性肺结核、支气管疾病及非细菌感染的肺炎患者。

胞内菌全身感染以沙门菌属、马耳他布鲁菌和单核细胞增生李斯特菌败血症患者作为研究对象，排除有其他细菌血流感染和全身系统性感染、烧伤患者及 48 h 内接受过手术患者的标本结果。胞外菌全身感染以血培养胞外菌阳性患者作为研究对象，排除全身系统性感染、烧伤患者及 48 h 内接受过手术患者的标本结果；排除污染。

1.2 方法 患者于用药前同时抽静脉血，进行 PCT、CRP 和 WBC 检测。采用 Cobase 601 全自动电化学分析仪 (Roche, 瑞士) 及专用原装试剂盒进行 PCT 定量检测，I-CHROMA 免疫荧光分析仪 (Boditech Med Inc, 韩国) 免疫荧光干式定量法检测 CRP, Sysmex XT-4000i 血细胞分析仪 (SYSMEX, 日本) 检测 WBC。根据文献及试剂说明书，PCT 在呼吸系统感染的 cut-off 值为 0.25 ng/mL，败血症为 0.5 ng/mL^[1]，细菌性感染 CRP 的 cut-off 值为 10 mg/L，WBC 的 cut-off 值为 $9.5 \times 10^9/L$ 。采用 BacT/Alert 3D 血培养仪 (梅里埃, 法国) 及配套血培养瓶进行血培养，VITEK-2 Compact 全自动微生物鉴定药敏分析及相应配套试剂进行病原微生物鉴定。

1.3 统计学处理 同一患者多次住院，只对第一次检测结果进行登记分析。应用 MedCalc V15.2.0 软件进行数据分析，计数资料用中位数及四分位间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 进行统计描述，差异比较采用秩和检验；计数资料采用例数或率表示，组间

比较采用 χ^2 检验和多组 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。以血 PCT、CRP 和 WBC 作为测试变量，构建各类细菌感染的受试者工作特征曲线 (ROC 曲线)。ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.5~1 时，AUC 越接近 1，说明诊断效果越好，AUC 为 0.5~0.7 时有较低准确性，AUC 为 0.7~0.9 时有一定准确性^[2]。

2 结 果

2.1 胞内菌组与胞外菌组 PCT、CRP 与 WBC 值的比较 胞内菌结核分枝杆菌引起的活动性肺结核组 PCT、CRP 和 WBC 分别为 0.12 ng/mL、41.17 mg/L 和 $7.48 \times 10^9/L$ ，胞外菌所致的肺炎组 PCT、CRP 和 WBC 分别为 0.99 ng/mL、110.00 mg/L 和 $11.78 \times 10^9/L$ ，活动性肺结核组 3 项指标的水平均低于胞外菌肺炎组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。沙门菌属、马耳他布鲁菌和产单核李斯特菌等胞内菌引起败血症组 PCT、CRP 和 WBC 分别为 0.32 ng/mL、53.20 mg/L 和 $5.08 \times 10^9/L$ ，由大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等胞外菌引起的败血症组 PCT、CRP 和 WBC 分别为 2.69 ng/mL、80.71 mg/L 和 $10.95 \times 10^9/L$ ，胞内菌败血症组的 3 项炎性指标水平均低于胞外菌败血症组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 胞内菌组与胞外菌组 PCT、CRP 与 WBC 检出阳性率的比较 胞内菌组感染时 PCT、CRP 与 WBC 阳性率分别为 25.8%、92.0% 和 14.1%，胞外菌组感染时 PCT、CRP 与 WBC 阳性率分别为 88.2%、95.7% 和 65.2%。胞内菌组 PCT 和 WBC 的阳性率显著低于胞外菌组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，而 CRP 的阳性率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 3。

表 1 活动性肺结核组与胞外菌肺炎组 PCT、CRP 与 WBC 值的比较 $[M(P_{25}, P_{75})]$

组别	n	PCT (ng/mL)	CRP (mg/L)	WBC ($\times 10^9/L$)
活动性肺结核组	94	0.12(0.06, 0.31)	41.17(17.17, 85.45)	7.48(5.87, 9.51)
胞外菌肺炎组	95	0.99(0.62, 2.65)	110.00(53.08, 156.75)	11.78(9.22, 15.47)
P		<0.05	<0.05	<0.05

表 2 胞内菌败血症组与胞外菌败血症组 PCT、CRP 与 WBC 值的比较 $[M(P_{25}, P_{75})]$

组别	n	PCT (ng/mL)	CRP (mg/L)	WBC ($\times 10^9/L$)
胞内菌败血症组	69	0.32(0.14, 0.46)	53.20(33.12, 78.53)	5.08(4.01, 7.66)
胞外菌败血症组	92	2.69(0.75, 14.01)	80.71(44, 151.98)	10.95(7.69, 14.86)
P		<0.05	<0.05	<0.05

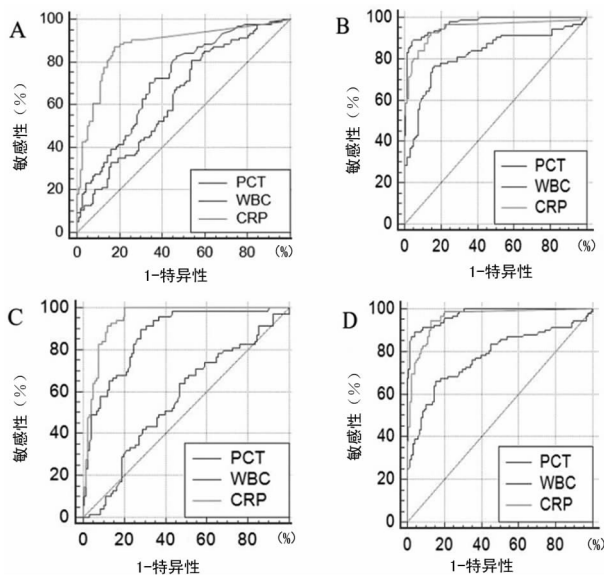
表 3 胞内菌和胞外菌感染 PCT、CRP 与 WBC 阳性率的比较

组别	n	PCT			CRP			WBC		
		阳性(n)	阴性(n)	阳性率(%)	阳性(n)	阴性(n)	阳性率(%)	阳性(n)	阴性(n)	阳性率(%)
胞内菌组	163	42	121	25.8	150	13	92.0	23	140	14.1
胞外菌组	187	165	22	88.2	179	8	95.7	122	65	65.2
χ^2				140.00			2.11			94.00
P				<0.05			0.15			<0.05

2.3 PCT、CRP 与 WBC 在活动性肺结核、胞外菌肺炎、胞内菌败血症和胞外菌败血症的 ROC 曲线分析 以血 PCT、CRP 和 WBC 作为测试变量，构建各类细菌感染的 ROC 曲线。

PCT 和 WBC 诊断活动性肺结核的 AUC 值分别为 0.72 和 0.63，PCT 和 WBC 诊断胞内菌败血症的 AUC 值分别为 0.77 和 0.56，AUC 值位于较低准确性范围；而 PCT、CRP 与 WBC

诊断胞外菌肺炎的 AUC 值分别为 0.97、0.96 及 0.78, AUC 值处于一定准确性范围。



注:A 为活动性肺结核 PCT CRP 与 WBC 的 ROC 曲线;B 为胞外菌肺炎 PCT CRP 与 WBC 的 ROC 曲线;C 为胞内菌败血症 PCT CRP 与 WBC 的 ROC 曲线;D 为胞外菌败血症 PCT CRP 与 WBC 的 ROC 曲线。

图 1 各类细菌感染的 ROC 曲线

2.4 联合指标对胞内菌和胞外菌感染的阳性检出率 胞内菌和胞外菌感染患者检测的 PCT、WBC 与 CRP 根据各自的 cut-off 值判断阴阳性,计算 PCT、WBC 及 CRP 3 指标联合对胞内菌的阳性检出率。单独的 PCT、PCT+WBC 联合指标对胞外菌的检出率均较高,3 项联合指标对胞外菌的阳性检出率高达 99%。单独的 PCT 指标及 PCT+WBC 2 项指标联合对胞内菌的阳性检出率较低,分别为 26%、33%。

表 4 3 项指标联合对胞内菌和胞外菌感染阳性率(%)

指标	阳性检出率	
	胞内菌	胞外菌
PCT	26	88
PCT+WBC	33	93
PCT+WBC+CRP	93	99

3 讨 论

细菌可分为胞内菌和胞外菌。胞外菌仅黏附寄生于宿主体表细胞表面进行繁殖,通过分泌毒素对机体造成损伤。宿主对胞外菌感染的免疫反应是以 T4 细胞为主的体液免疫。胞内菌则侵犯并寄生于宿主细胞内,通常对宿主细胞毒性较低,以保证其长期隐匿于细胞内,宿主对胞内菌感染的免疫反应是以 T8 细胞为主的细胞免疫^[3]。临床上,单纯依靠症状体征或者影像学资料并不能较好地地区分胞内菌或胞外菌引起的感染。例如,胞内菌(如结核分枝杆菌属)及胞外菌(如铜绿假单胞菌等)引起的肺部感染都较常见,但 2 种肺部感染在影像学有诸多相似,临床表现也有类似,其鉴别诊断困难,尤其是难以鉴别某些肺结核不典型患者与非结核性肺部感染。诊断不明确就难以进行目标病原菌治疗,根据国外最新资料,经验性使用氟喹诺酮药物治疗肺炎,特别是连续使用 7 d 会显著性延误抗结核治疗^[4]。以沙门菌属、单核细胞增多性李斯特菌及马耳他布鲁菌为代表的胞内菌与铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌等胞外菌

引起的全身感染在早期也难以区分,但两者的临床治疗策略却大相径庭。因此,临床医师必须重视胞内菌及胞外菌感染的鉴别诊断。

细菌的生物学多样性决定了其感染机体的途径和方式各不相同,也使宿主抗感染免疫反应具有差异,因此 WBC、CRP 和 PCT 等感染指标在不同种类细菌感染时产生的变化也不尽相同。目前,临床上监测细菌感染的常用指标包括 WBC、CRP 和 PCT,本研究希望从常用的感染性指标分析中发现规律,为胞内菌及胞外菌感染鉴别诊断提供参考依据。

PCT 是降钙素的前体蛋白,由 116 个氨基酸构成,近年来被作为监测细菌感染性疾病的指标。正常情况下主要在甲状腺滤泡旁细胞和肺神经内分泌细胞合成分泌,基础水平较低。当细菌感染宿主时,炎症因子如肿瘤坏死因子(TNF)- α 和白细胞介素(IL)-2 会诱导 PCT 表达上调^[5-6]。本研究表明,胞内菌感染时 PCT 值显著低于胞外菌感染,AUC 值也显示 PCT 对胞内菌感染的诊断准确性低,而对胞外菌感染诊断效果较好。其原因可能是宿主抗胞内菌感染的免疫反应主要以细胞免疫反应为主,表现为干扰素(IFN)- γ 表达上调^[7-8],而有证据显示 IFN- γ 会直接阻断 PCT 的合成^[9];其次,胞内菌如沙门菌属、结核分枝杆菌等在与宿主细胞长期相互作用的过程中通过进化获得抵抗溶酶体酶,抑制吞噬体-溶酶体融合等逃避巨噬细胞杀伤的宿主防御机制。这不仅有利于细菌存活,还可有效逃避宿主的免疫应答^[10-13]。宿主产生的 TNF- α 和 IL-2 较胞外菌感染产生的少,刺激机体产生 PCT 减少。因此单一的 PCT 测定不宜用于胞内菌感染的诊断和治疗监测。

CRP 是急性时相反应蛋白,正常情况下健康人血中水平甚微,当炎症反应、感染、组织损伤时,在细胞因子的刺激下,主要由肝脏及其他组织局部合成。在急性创伤和细菌感染时,其水平会急剧升高,阳性率可达 90% 以上,且不受其他急性时相指标(如血压、血红蛋白、呼吸和心率等)的影响,也不受放疗、化疗、皮质激素及抗炎药物治疗的影响^[14]。本研究结果表明,在胞内菌或胞外菌感染时,CRP 均升高,只是胞外菌感染后 CRP 升高幅度比胞内菌高,但是 CRP 的阳性率在这 2 种类型细菌的感染后差异无统计学意义($P > 0.05$)。其原因可能是机体主要以细胞免疫来应对胞内菌感染,以体液免疫来清除胞外菌感染。胞内菌的低毒性持续存在易导致疾病的慢性化,与抗胞内菌免疫相持,常引起肉芽肿组织病理损伤,所以胞内菌感染也可使 CRP 升高^[15]。但是,CRP 的阳性率在胞内菌与胞外菌感染中差异无统计学意义($P > 0.05$),其原因可能是本研究确定的 CRP cut-off 值 10 mg/L 太低,导致大部分患者均为阳性值,因此造成 CRP 对胞内菌感染诊断较为敏感的假象。根据临床操作规程,CRP 值 10~50 mg/L 为轻度炎症反应,CRP ≥ 100 mg/L 为较严重的细菌感染,如果把 CRP 的 cut-off 值提高到 100 mg/L^[16],也许胞内菌和胞外菌感染的阳性检出率就会存在差异,这需要笔者进一步收集样本统计分析来确定。

WBC 是最早用于评估感染的指标之一,但是往往受到众多生理病理因素的干扰,如运动、饮食、温度变化等,因此并不能很好地对细菌感染的程度进行反应。在非沙门菌属感染的患者中 WBC 正常或减少^[17],在结核菌感染的患者中不升高,在多种胞内菌感染时也不升高^[18]。因此,单一的 WBC 指标对感染性疾病诊断的敏感性和特异性均不高。本研究结果表明,虽然 WBC 对胞内菌和胞外菌感染的阳性检出率具有差异,但在胞内菌感染时 WBC 均值在正常范围内,在胞外菌感染时均值接近正常值而升高幅度不大,临床中很难单凭 WBC 一项指

标判断感染并进行鉴别诊断,需结合 PCT、CRP 等其他感染指标对疾病进行评估。

综上所述,胞内菌和胞外菌感染时生物标志物 WBC、PCT 和 CRP 的诊断效力具有差异, PCT 和 WBC 在胞内菌感染时阳性率低,其正常值并不预示不存在感染,临床医师需要结合临床症状及其他指标,考虑是否有胞内菌感染。胞内菌感染 PCT 和 WBC 值显著低于胞外菌感染,如果临床医师获得症状及影像学等其他检查支持感染结果,而 PCT 和 WBC 感染指标均不高,在 CRP 轻度升高时,可以考虑结核杆菌、沙门菌属、布鲁菌属、李斯特菌等胞内菌感染,经验性用药应考虑使用可覆盖这些细菌的抗菌药物。临床医师需联合患者的临床症状、多项感染指标的变化及其他检查对患者作出经验性诊断,避免根据 PCT、WBC 等单一的炎性指标而否定感染性疾病的诊断。

参考文献

[1] 降钙素原急诊临床应用专家共识组. 降钙素原(PCT)急诊临床应用的专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(9): 944-951.

[2] 韩云峰. ROC 曲线下面积的计算方法[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2007, 28(6): 697-698.

[3] Khan MM. Overview of the immune response[J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125(2): 3-23.

[4] Wang JY, Lee CH, Yu MC, et al. Fluoroquinolone use delays tuberculosis treatment despite immediate mycobacteriology study[J]. Eur Respir J, 2015, 46(2): 567-570.

[5] Dandona P, Nix D, Wilson MF, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1994, 79(6): 1605-1608.

[6] Groselj-Grenc M, Ihan A, Pavcnik-Arnol M, et al. Neutrophil and monocyte CD64 indexes, lipopolysaccharide-binding protein, procalcitonin and C-reactive protein in sepsis of critically ill neonates and children[J]. Intensive Care Med, 2009, 35(11): 1950-1958.

[7] Cliff JM, Kaufmann SH, Mcshane H, et al. The human immune response to tuberculosis and its treatment; a view from the blood[J]. Immunol Rev, 2015, 264(1): 88-102.

[8] Sheikh A, Khanam F, Sayeed MA, et al. Interferon- γ and

proliferation responses to Salmonella enterica Serotype Typhi proteins in patients with S. Typhi Bacteremia in Dhaka, Bangladesh[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2011, 5(6): e1193.

[9] Schuetz P, Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections—hope for hype[J]. Swiss Med Wkly, 2009, 139(23/24): 318-326.

[10] Jong HK, Parry CM, Van DPT, et al. Host-pathogen interaction in invasive Salmonellosis [J]. PLoS Pathog, 2012, 8(10): e1002933.

[11] Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection [J]. Clin Dev Immunol, 2011, 2011(1): 148-186.

[12] Barquero-Calvo E, Chaves-Olarte E, Weiss DS, et al. Brucella abortus uses a stealthy strategy to avoid activation of the innate immune system during the onset of infection [J]. PLoS One, 2007, 2(7): e631.

[13] Zaki MH, Man SM, Vogel P, et al. Salmonella exploits NLRP12-dependent innate immune signaling to suppress host defenses during infection [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(1): 385-390.

[14] Tsiakalos A, Karatzaferis A, Ziakas P, et al. Acute-phase proteins as indicators of bacterial infection in patients with cirrhosis [J]. Liver Int, 2009, 29(10): 1538-1542.

[15] Guirado E, Schlesinger LS. Modeling the mycobacterium tuberculosis granuloma—the critical battlefield in host immunity and disease [J]. Front Immunol, 2013, 4(98): 98.

[16] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程 [M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 412-414.

[17] 王照品, 李桂芳, 吴伟军, 等. 伤寒患者血白细胞计数临床价值的探讨 [J]. 中华传染病杂志, 2002, 20(5): 311-312.

[18] Olt S, Ergenc H, Aclkgoz SB. Predictive contribution of neutrophil/lymphocyte ratio in diagnosis of brucellosis [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 210502.

(收稿日期: 2016-10-15 修回日期: 2016-12-09)

(上接第 931 页)

al. Serum and Plasma Levels of Vascular Endothelial Growth Factors in Relation to Quality of Glucose Control, Biomarkers of Inflammation, and Diabetic Nephropathy [J]. Horm Metab Res, 2016, 5(7): 113-118.

[18] 陈兆修, 王晓翠, 王慎田, 等. 新诊断无并发症 2 型糖尿病患者治疗前后血液流变学, 凝血功能及血小板参数的变化 [J]. 山东医药, 2013, 53(36): 34-36.

[19] Palanisamy V, Mariamichael A. Diagnosis of diabetes mellitus by extraction of morphological features of red blood cells using an artificial neural network [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2016, 10(29): 331-339.

[20] Miyakoshi T, Nakasone Y, Sato Y, et al. Primacy of lowered baseline glomerular filtration rate as a risk for incident chronic kidney disease; a longitudinal study in Japanese subjects [J]. Nephrology (Carlton), 2016, 10(10):

12836-12839.

[21] 叶少英, 阮萍, 雍军光, 等. HbA1c 水平对 2 型糖尿病患者红细胞及胞内血红蛋白的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(3): 549-553.

[22] Stratz C, Bomicke T, Younas I, et al. Comparison of immature platelet count to established predictors of platelet reactivity during thienopyridine therapy [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68(3): 286-293.

[23] Oh H, Bae E, Lim S, et al. Temporal changes in physiological parameters of systemic inflammatory response syndrome during the three days prior to a diagnosis of sepsis: a case-control study [J]. J Clin Nurs, 2016, 7(19): 1452-1458.

(收稿日期: 2016-12-13 修回日期: 2017-01-20)