

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.04.005

## ISO15189 认可关于 CYP2C19 基因多态性检测性能验证评价\*

师志云<sup>1,2</sup>, 梁小燕<sup>1</sup>, 张玉英<sup>1</sup>, 赵 玥<sup>1</sup>, 赵倩颖<sup>1</sup>, 郭雅琪<sup>1</sup>, 何学虎<sup>1</sup>, 董 洁<sup>1</sup>, 赵志军<sup>1,2</sup>, 贾 伟<sup>1,2△</sup>  
(宁夏医科大学总医院:1. 医学实验中心;2. 宁夏临床病原微生物重点实验室, 银川 750004)

**摘要:**目的 评价荧光定量聚合酶链反应(PCR)检测人类 CYP2C19 基因多态性的分析性能。方法 依据 ISO15189 认可要求对试剂盒的准确度(与金标准比较)、特异度、精密度、检测下限和抗干扰能力进行性能评价。结果 20 份临床标本荧光定量 PCR 与 Sanger 测序法结果比对, 准确度符合率为 100%(测序符合率为 100%);10 份临床标本 3 个基因型位点荧光定量 PCR 与 Sanger 测序法结果均为野生型, 特异度符合率为 100%;荧光定量 PCR 对临床标本重复检测 15 次的结果完全一致, 且 Ct 值  $CV \leq 5\%$ ;试剂盒最低检出限为 0.550 ng/ $\mu\text{L}$ ;血红蛋白、胆红素和三酰甘油 3 种干扰物质加入已知基因型结果的血液标本后进行检测, 与对照结果符合率为 100%。结论 荧光定量 PCR 检测人类 CYP2C19 基因多态性的性能验证满足 ISO15189 认可要求, 适合于临床应用。

**关键词:** CYP2C19; 基因多态性; 性能验证; ISO15189 认可

中图法分类号: R446.9

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)04-0448-05

**Evaluation on determination performance verification of CYP2C19 gene polymorphisms in ISO15189 accreditation\***

SHI Zhiyun<sup>1,2</sup>, LIANG Xiaoyan<sup>1</sup>, ZHANG Yuying<sup>1</sup>, ZHAO Yue<sup>1</sup>, ZHAO Qianying<sup>1</sup>,  
GUO Yaqi<sup>1</sup>, HE Xuehu<sup>1</sup>, DONG Jie<sup>1</sup>, ZHAO Zhijun<sup>1,2</sup>, JIA Wei<sup>1,2△</sup>

(1. Medical Experimental Center; 2. Ningxia Key Laboratory of Clinical and Pathogenic Microbiology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750004, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the analytical performance of fluorescence quantitative PCR in detecting human CYP2C19 gene polymorphisms. **Methods** According to the requirements of ISO15189 accreditation, the accuracy (compared with the gold standard), specificity, precision, limit of lowest detection and anti-interference ability of the reagent kit were evaluated. **Results** In the comparison of the results between fluorescence quantitative PCR and Sanger sequencing for detecting 20 clinical samples, the coincidence rate of accuracy was 100% (which of sequencing results was 100%); in 10 clinical samples, the results of 3 genotype locus detected by fluorescence quantitative PCR and Sanger sequencing all were wild type, the coincidence rate of specificity was 100%; the results of 15 times repeated detection in clinical sample by fluorescence quantitative PCR were in full accord, moreover the Ct value  $CV \leq 5\%$ ; the lowest detection limit of the kit was 0.550 ng/ $\mu\text{L}$ ; after adding three interfering substances of hemoglobin, bilirubin and triglyceride into the blood samples with known genotype, and the results determined by the kit had 100% coincidence rate with the control results. **Conclusion** The performance verification of fluorescence of quantitative PCR for detecting human CYP2C19 polymorphisms meets the ISO15189 accreditation requirements and is suitable for the clinical application.

**Key words:** CYP2C19; polymorphisms; performance verification; ISO15189 accreditation

人群中不同个体间对药物的反应、毒性和治疗效应存在着很大的差异, 除环境因素外, 基因多态性起了重要作用。随着药物代谢基因组学研究的不断深入, 不同个体基因多态性导致个体对药物反应差异性

的研究已成为国内外研究热点<sup>[1]</sup>。2010 年, 美国食品药品监督管理局(FDA)发出黑框警告, 建议服用氯吡格雷患者行 CYP2C19 基因检测(CYP2C19 \* 2 和 CYP2C19 \* 3 基因型), 以指导临床用药<sup>[2]</sup>。2015 年

\* 基金项目: 宁夏自然科学基金资助项目(NZ16153); 宁夏高等学校科学研究项目(NGY2015072); 宁夏医科大学教育教学改革研究项目(NYJY1861)。

作者简介: 师志云, 女, 副主任医师, 主要从事临床分子诊断研究。△ 通信作者, E-mail: jiawei6365@126.com。

原国家卫生和计划生育委员会制订并颁布了《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)》(简称指南),旨在促进药物相关基因检测项目在医学实验室的规范开展,保证检验质量<sup>[3]</sup>。

CYP2C19 是细胞色素 P450(CYP450)家族中最重要的药物代谢酶之一,氯吡格雷作为一种常见的抗血小板药物,其代谢也受 CYP2C19 多态性的影响,不同基因型患者对氯吡格雷的治疗反应性不同。笔者根据临床需求,拟开展人类 CYP2C19 基因检测[聚合酶链反应(PCR)-荧光探针法]。ISO15189“医学实验室质量和能力认可准则”及 CNAS-CL36“医学实验室质量和认可准则在分子诊断领域的应用说明”要求实验室开展新项目,应对厂家说明书的主要性能予以验证,包括准确度(与金标准比较)、特异度、精密度、检测下限和抗干扰能力<sup>[4-5]</sup>。现对武汉友芝友医疗科技股份有限公司生产的人类 CYP2C19 基因检测试剂盒进行性能验证评价,报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取宁夏医科大学总医院 2017 年 12 月心脏中心收治的临床急性心肌梗死患者 50 例,其中男 30 例,女 20 例,平均年龄(59.0±6.3)岁。在接受氯吡格雷治疗前,采集患者乙二胺四乙酸抗凝静脉血 3 mL。

**1.2 仪器与试剂** 血液基因组 DNA 提取试剂盒(北京天根生化科技有限公司,批号 Q5913)、人类 CYP2C19 基因检测试剂盒(PCR-荧光探针法,武汉友芝友医疗科技股份有限公司,批号 17112808)、7500 荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司)、核酸蛋白测定仪(DeNovix DS-11)。

### 1.3 方法

**1.3.1 准确度(测序符合率)** 随机选取 20 份临床标本,提取 0.2 mL 静脉全血 DNA,核酸蛋白测定仪测定 DNA 水平和纯度,按照人类 CYP2C19 基因检测试剂盒说明书操作进行荧光定量 PCR 检测,阳性/阴性对照(试剂盒自带)均在控,判断其 CYP2C19 基因型(CYP2C19 \* 2 型、CYP2C19 \* 3 型和 CYP2C19 \* 17 型),同时将 PCR 产物送至武汉爱康健生物科技有限公司进行 Sanger 测序验证,比较荧光定量 PCR 和 Sanger 测序法检测结果,要求符合率≥90%。

**1.3.2 特异度** 各选取 10 例 CYP2C19 3 个位点(\* 2 型代表 c681G>A、\* 3 型代表 c636G>A、\* 17 型代表 c-806C>T)为野生型的基因组 DNA,判断其 CYP2C19 基因型,并对 PCR 产物进行 Sanger 测序,比较荧光定量 PCR 和 Sanger 测序法检测结果,要求符合率≥90%。

**1.3.3 精密度** 选取试剂盒自带弱阳性质控品及 1 份临床 CYP2C19 基因型为野生型标本,共计 2 份标

本。每份标本检测 5 个批次,每批次实验重复检测 3 次,共计检测 15 次。根据美国临床和实验室标准协会(CLSI)文件及厂家说明书对产品性能指标要求<sup>[6]</sup>,荧光定量 PCR 应检出对应基因型,且 Ct 值 CV≤5% 为评判标准。

**1.3.4 检测下限** 随机选取 1 份已知基因型(\* 1/\* 2)的临床标本基因组 DNA,核酸水平为 22 ng/μL,根据厂家说明书最低检出限“1 ng 标本中能准确检测出对应基因型”(2 μL 点样的 DNA 最低检出水平为 0.500 ng/μL),将该核酸水平依次稀释至 2.200、1.100、0.550、0.275 ng/μL,在 1.100、0.550、0.275 ng/μL 3 种水平重复检测 3 次,以 3 次检测基因型结果与未稀释前原水平的基因型结果符合率达 100% 的最低水平为最低检出限。

**1.3.5 抗干扰能力** 选取 1 份已知基因型(\* 1/\* 1)型的临床标本,分别加入 3 种干扰物质(血红蛋白终水平 20 mg/mL,胆红素终水平 0.2 mg/mL,三酰甘油终水平 5 mg/mL),重复检测 3 次,以不加任何干扰物质的同份标本作为对照,要求各干扰组的基因型结果与对照组符合率达 100%。

## 2 结果

**2.1 准确度** 20 份临床标本荧光定量 PCR 和 Sanger 测序结果比对符合率为 100%,即测序符合率为 100%。见表 1。

表 1 CYP2C19 荧光定量 PCR 与 Sanger 测序准确度结果比对

标本序号	荧光定量 PCR	Sanger 测序	结果比对
1	* 3/* 3	* 3/* 3	符合
2	* 1/* 2	* 1/* 2	符合
3	* 1/* 1	* 1/* 1	符合
4	* 1/* 1	* 1/* 1	符合
5	* 1/* 2	* 1/* 2	符合
6	* 1/* 3	* 1/* 3	符合
7	* 2/* 2	* 2/* 2	符合
8	* 2/* 2	* 2/* 2	符合
9	* 1/* 2	* 1/* 2	符合
10	* 1/* 2	* 1/* 2	符合
11	* 1/* 1	* 1/* 1	符合
12	* 1/* 1	* 1/* 1	符合
13	* 1/* 1	* 1/* 1	符合
14	* 1/* 2	* 1/* 2	符合
15	* 2/* 2	* 2/* 2	符合
16	* 1/* 3	* 1/* 3	符合
17	* 1/* 1	* 1/* 1	符合
18	* 1/* 1	* 1/* 1	符合
19	* 1/* 2	* 1/* 2	符合
20	* 1/* 2	* 1/* 2	符合

**2.2 特异度** 10 份标本 3 个位点荧光定量 PCR 检测的基因型为野生型, Sanger 测序结果均为野生型, 符合率为 100%。见表 2。

**2.3 精密度** 荧光定量 PCR 对 1 份弱阳性质控品及 1 份野生型标本分别重复检测 15 次的结果完全一致, 且 Ct 值 CV≤5%。见表 3~4。

**2.4 检测下限** 在 1 份已知基因型 (\* 1/ \* 2) 临床标本的基因组 DNA 系列稀释的 3 种水平中, 1. 100、0. 550 ng/μL 两种水平重复 3 次的荧光定量结果与原水平比较结果符合率达 100%, 故试剂盒最低检出限为 0. 550 ng/μL。见表 5。

**2.5 抗干扰能力** 1 份已知基因型 (\* 1/ \* 1) 的临床标本加入 3 种干扰物质(血红蛋白终水平 20 mg/mL, 胆红素终水平 0. 2 mg/mL, 三酰甘油终水平 5 mg/mL) 的荧光定量基因型结果与对照组符合率达 100%。见表 6。

表 2 荧光定量 PCR 与 Sanger 测序特异度结果比对

标本 序号	CYP2C19-c681G>A		CYP2C19-c636G>A		CYP2C19-c-806C>T	
	荧光定量 PCR	Sanger 测序	荧光定量 PCR	Sanger 测序	荧光定量 PCR	Sanger 测序
	1	GG	GG	GG	GG	CC
2	GG	GG	GG	GG	CC	CC
3	GG	GG	GG	GG	CC	CC
4	GG	GG	GG	GG	CC	CC
5	GG	GG	GG	GG	CC	CC
6	GG	GG	GG	GG	CC	CC
7	GG	GG	GG	GG	CC	CC
8	GG	GG	GG	GG	CC	CC
9	GG	GG	GG	GG	CC	CC
10	GG	GG	GG	GG	CC	CC

表 3 荧光定量 PCR 检测弱阳性质控品结果 Ct 值(̄x±s)

批次	CYP2C19(* 2)		CYP2C19(* 3)		CYP2C19(* 17)	
	FAM 通道	VIC 通道	FAM 通道	VIC 通道	FAM 通道	VIC 通道
第 1 批	25. 20±0. 34	24. 67±0. 74	24. 81±0. 33	24. 80±0. 39	25. 18±0. 16	25. 03±0. 06
第 2 批	25. 26±0. 57	24. 36±0. 11	25. 46±0. 14	25. 37±0. 17	24. 83±0. 32	25. 16±0. 08
第 3 批	24. 55±0. 57	25. 08±0. 15	24. 71±0. 35	24. 85±0. 31	25. 18±0. 15	25. 00±0. 12
第 4 批	25. 19±0. 44	24. 36±0. 10	25. 37±0. 24	25. 47±0. 08	24. 83±0. 27	25. 20±0. 08
第 5 批	24. 98±0. 24	24. 30±0. 09	25. 44±0. 07	25. 42±0. 06	24. 93±0. 07	25. 19±0. 04
总检测值	25. 04±0. 48	24. 54±0. 40	25. 16±0. 40	25. 18±0. 36	24. 99±0. 25	25. 12±0. 11
CV	1. 938	1. 650	1. 618	1. 459	1. 028	0. 463

表 4 荧光定量 PCR 检测野生型标本 Ct 值(̄x±s)

批次	CYP2C19(* 2)		CYP2C19(* 3)		CYP2C19(* 17)	
	FAM 通道	VIC 通道	FAM 通道	VIC 通道	FAM 通道	VIC 通道
第 1 批	24. 72±0. 50	>36. 00	24. 84±0. 27	>36. 00	25. 24±0. 42	>36. 00
第 2 批	24. 98±0. 55	>36. 00	24. 82±0. 22	>36. 00	26. 00±0. 13	>36. 00
第 3 批	25. 29±0. 53	>36. 00	25. 59±0. 23	>36. 00	24. 84±0. 28	>36. 00
第 4 批	25. 03±0. 22	>36. 00	25. 20±0. 48	>36. 00	24. 81±0. 44	>36. 00
第 5 批	24. 93±0. 20	>36. 00	25. 37±0. 16	>36. 00	24. 81±0. 63	>36. 00
总检测值	24. 99±0. 41	>36. 00	25. 17±0. 39	>36. 00	25. 20±0. 61	>36. 00
CV	1. 653	—	1. 584	—	2. 443	—

注: —表示无数据

表 5 CYP2C19(\* 1/ \* 2)最低检测下限 Ct 值(̄x±s)

标本水平 (ng/mL)	CYP2C19(* 2)		CYP2C19(* 3)		CYP2C19(* 17)		结果判读
	FAM 通道	VIC 通道	FAM 通道	VIC 通道	FAM 通道	VIC 通道	
1. 100	33. 51±0. 50	33. 32±0. 40	29. 66±3. 89	>36. 00	33. 69±0. 58	>36. 00	* 1/ * 2
0. 550	34. 57±0. 89	34. 71±0. 33	33. 21±0. 49	>36. 00	34. 84±0. 48	>36. 00	* 1/ * 2
0. 275	37. 63±1. 21	35. 86±0. 55	34. 25±0. 12	>36. 00	36. 74±0. 64	>36. 00	不可判读

表 6 CYP2C19(\*1/\*1) 抗干扰能力检测 Ct 值( $\bar{x} \pm s$ )

项目	CYP2C19(*2)		CYP2C19(*3)		CYP2C19(*17)		结果判读
	FAM 通道	VIC 通道	FAM 通道	VIC 通道	FAM 通道	VIC 通道	
血红蛋白	25.04±0.04	>36.00	24.83±0.24	>36.00	26.05±0.14	>36.00	*1/*1
胆红素	24.84±0.50	>36.00	25.13±0.13	>36.00	25.65±0.29	>36.00	*1/*1
三酰甘油	24.52±0.43	>36.00	24.58±0.04	>36.00	25.53±0.48	>36.00	*1/*1

### 3 讨 论

CYP2C19 是 CYP450 家族中最重要的药物代谢酶之一,主要存在于肝脏微粒体内,许多内源性底物及约 2% 的临床药物都由其催化代谢。研究发现,CYP2C19 可影响氯吡格雷、奥美拉唑、地西泮、苯妥英钠等许多重要临床应用药物的代谢<sup>[7-9]</sup>,而其基因多态性是引起个体间和种族间对同一药物表现出不同代谢能力的重要原因之一<sup>[10]</sup>。

CYP2C19 基因野生型为 CYP2C19 \* 1 / \* 1 型,中国人群中较常见的等位基因型有 3 种:CYP2C19 \* 2 型、CYP2C19 \* 3 型和 CYP2C19 \* 17 型。其中 CYP2C19 \* 2 型和 CYP2C19 \* 3 型可引起 CYP2C19 基因编码的酶活性减弱,造成活性代谢产物不能生成,导致氯吡格雷抵抗,该基因型携带者称为弱代谢者<sup>[11]</sup>。中国人群中的弱代谢者 99% 为 CYP2C19 \* 2 和 \* 3 型等位基因。CYP2C19 \* 17 型可引起 CYP2C19 基因编码的酶活性增强,代谢底物的能力增强,该基因型携带者称为强代谢者<sup>[12]</sup>。目前 FDA 和国家食品药品监督管理总局已经批准了商品化试剂盒用于人类 CYP2C19 基因多态性的检测。

ISO15189 是国际医学界普遍承认并遵照执行的关于医学实验室质量和能力方面要求的国际标准。中国合格评定国家认可委员会文件要求,新试剂和新项目应用于临床检测前必须对其检测体系进行严格的方法学评价和性能验证,以保证检验结果的准确、可靠。目前大部分药物基因多态性都属于定性检测项目。

准确度是直接检测已知结果的标准物质或分别采用待评估检测方法与标准方法或参考方法对同一标本进行分析,比较二者的检测结果。本研究选取的临床标本覆盖各基因型(CYP2C19 \* 2 型、CYP2C19 \* 3 型和 CYP2C19 \* 17 型),采用 Sanger 测序作为金标准,荧光定量 PCR 和 Sanger 测序结果比对符合率为 100%,即测序符合率为 100%,表明试剂盒准确度良好。

特异度指试验将真阴性结果判断为阴性的比例(真阴性率)。基因突变检测项目的特异度指所有荧光定量 PCR 检测野生型标本被金标准测序方法验证为野生型的比例。本研究针对 CYP2C19 基因的 3 个野生型位点,荧光定量 PCR 检测结果与 Sanger 测序

验证结果符合率为 100%,表明试剂盒特异度良好。

精密度即多次重复检测结果的一致性。本研究对试剂盒弱阳性质控品和野生型标本分别用荧光定量 PCR 重复检测 15 次的结果完全一致,且 Ct 值 CV≤5%,表明试剂盒重复性高,随机误差小。

最低检出限是给定分析程序具有适当的确定检出分析物的最小浓度或量。基因突变检测项目的最低检出限指可以准确判断基因型的最低基因组 DNA 水平。本研究将已知基因组 DNA 稀释至 0.550 ng/μL,重复 3 次的荧光定量结果与原水平比较,结果符合率达 100%;继续稀释至 0.275 ng/μL,重复 3 次的荧光定量结果无法判读,即 Ct 值>36。因此,本研究验证的试剂盒最低检出限为 0.550 ng/μL,与厂家试剂说明书的最低检出限一致。

抗干扰能力是指临床标本中的溶血、黄疸和脂血现象对检测结果不产生影响的能力。尽管厂家试剂说明书没有列出抗干扰能力的性能指标,依据分子诊断项目,本研究给出的干扰物质终水平分别为血红蛋白 20 mg/mL,胆红素 0.2 mg/mL,三酰甘油 5 mg/mL。本研究在已知基因型的临床标本中加入 3 种干扰物质的荧光定量基因型结果与不加任何干扰物质的对照组基因型结果符合率达 100%,表明试剂盒抗干扰能力良好。

综上所述,本研究依据 ISO15189 和 CNAS-CL36 文件的要求对人类 CYP2C19 基因检测试剂盒进行了性能验证,建立了相应的性能规范,严把质量控制关,为临床提供准确、可靠的检验结果。

### 参考文献

- [1] FRAZER K A, BALLINGER D G, COX D R, et al. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs[J]. Nature, 2007, 449(7164): 851-861.
- [2] US FDA. FDA drug safety communication: reduced effectiveness of plavix (clopidogrel) in patients who are poor metabolizers of the drug. US FDA[EB/OL]. [2018-07-22]. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203888.html>.
- [3] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南(试行)(国卫医便函[2015]240号)[EB/OL]. (2011-05-04)[2018-07-

- 20]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0053/62621.html>.
- [4] 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在分子诊断领域的应用说明: CNAS-CL36[S]. 北京: 中国计量出版社, 2013: 1-36.
- [5] 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(ISO15189:2012, IDT): CNAS-CL02[S]. 北京: 中国计量出版社, 2013: 1-47.
- [6] CLSI. User verification of performance for precision and trueness, approved guideline; EP15-A2[S]. Wayne, Pa: CLSI, 2005.
- [7] JIANG D C, BAI X R, ZHANG Q X, et al. Effects of CYP2C19 and CYP2C9 genotypes on pharmacokinetic variability of valproic acid in Chinese epileptic patients: nonlinear mixed-effect modeling[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2009, 65(12): 1187-1193.
- [8] HUNFELD N G, TOUW D J, MATHOT R A, et al. A comparison of the acid-inhibitory effects of esomeprazole and pantoprazole in relation to pharmacokinetics and CYP2C19 polymorphism[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 31(1): 150-159.
- [9] YU B N, CHEN G L, HE N, et al. Pharmacokinetics of citalopram in relation to genetic polymorphism of CYP2C19[J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(10): 1255-1259.
- [10] CLARKE T A, WASKELL L A. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin[J]. *Drug Metab Dispos*, 2003, 31(1): 53-59.
- [11] LIU Y M, LIU N F, LI W L, et al. Relationship of CYP2C19 \* 2 and CYP2C19 \* 3 gene polymorphism with clopidogrel response variability and recurrent cardiovascular events in Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Pharmacology*, 2013, 91(3/4): 165-172.
- [12] SIBBING D, KOCH W, GEBHARD D, et al. Cytochrome 2C19 \* 17 allelic variant, platelet aggregation, bleeding events, and stent thrombosis in clopidogrel-treated patients with coronary stent placement[J]. *Circulation*, 2010, 121(4): 512-518.

(收稿日期: 2018-05-24 修回日期: 2018-09-08)

(上接第 447 页)

- biomarker and a therapeutic target[J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 159(2): 253-264.
- [7] 郭海军, 任伟. 血清降钙素原与 C 反应蛋白在细菌性感染诊断中的价值研究[J]. *中国生化药物杂志*, 2014, 63(9): 152-153.
- [8] 谭芳芝. 探讨全血 C 反应蛋白与血常规联合检验在儿科细菌性感染性疾病中的诊断效果[J/CD]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2016, 4(22): 41-42.
- [9] 李莉, 辛晓妮. 血清降钙素原、C 反应蛋白对尿路感染的诊断价值[J]. *山东医药*, 2013, 53(21): 40-42.
- [10] 李诗阳, 王日兴, 吕有凯, 等. 老年重症感染患者血清降钙素原与 C-反应蛋白联合检测的临床价值[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(8): 1960-1961.
- [11] 钱香, 马建锋. 血清降钙素原与 C-反应蛋白联合检测对恶性肿瘤患者早期感染诊断的临床价值[J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(3): 399-402.
- [12] 马立彬, 邓刚, 王本勇, 等. 血清降钙素原对血液透析患者导管相关性感染的诊断价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(4): 1033-1035.
- [13] GUO Y J, HU Q F, SUN C Y, et al. Postoperative renormalization of C-reactive protein with adjuvant lienal polypeptide and its association with tumour recurrence in T1 clear cell renal cell carcinoma[J]. *J Int Med Res*, 2016, 44(3): 620-626.
- [14] 华关民, 唐荣德, 梁剑宁, 等. 血清 CRP 与 hs-CRP 检测值比较与相关性分析[J]. *中国医学创新*, 2014, 11(3): 32-34.
- [15] SCHWAMEIS M, STEINER M M, SCHOERGENHOFER C, et al. D-dimer and histamine in early stage bacteremia: A prospective controlled cohort study[J]. *Eur J Intern Med*, 2015, 26(10): 782-786.
- [16] DUARTE J C, TAVARES E CASTRO A, SILVA R, et al. Prognostic value of plasma D-dimer level in adults with community-acquired pneumonia: a prospective study[J]. *Rev Port Pneumol*, 2015, 21(4): 218-219.
- [17] 谭少宏, 周祖文. 内皮素及 D-二聚体与感染性腹泻的关系研究进展[J]. *微量元素与健康研究*, 2015, 32(3): 62-64.
- [18] 郑照炼, 郭强, 胡伟明. D 二聚体在预测急性胰腺炎患者预后中的作用[J]. *华西医学*, 2016, 31(9): 1530-1533.
- [19] 刘启茂. 感染性休克患者 D-二聚体水平的变化与弥散性血管内凝血的关系[J]. *中国医师进修杂志*, 2014, 37(3): 15-17.

(收稿日期: 2018-05-28 修回日期: 2018-09-12)