

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.08.024

去甲肾上腺素在心源性休克中的应用

周 宇, 周炳凤[△]

(安徽医科大学第三附属医院/安徽省合肥市第一人民医院心血管内科 230061)

摘要:目的 与多巴胺(DA)相比,探讨去甲肾上腺素(NE)在心源性休克(CS)中的优势。方法 选取 CS 患者 122 例。随机分为 DA 组 58 例和 NE 组 64 例。比较两组患者的病死率、心率、平均动脉压(MAP)、血乳酸、尿量、心律失常、胃肠道不良反应及住院时间等。结果 NE 组重症医学科病死率、住院期间病死率、28 d 病死率分别为 23.4%、35.9%、46.9%,低于 DA 组的 43.1%、55.1%、65.5%,差异均有统计学意义($P < 0.05$);NE 早期即可使心率降低,且 NE 组心律失常尤其是房颤发生率(DA 31.0%,NE 12.5%)较低,差异有统计学意义($P < 0.05$);NE 组相同时间点血乳酸水较低,在相同时间内 NE 组 MAP 较高且 MAP 达到 70 mm Hg 时用时较短[NE(3.1 ± 1.2)h vs. DA(4.2 ± 1.2)h],相同时间 NE 组尿量多,差异均有统计学意义($P < 0.05$);NE 组胃肠道不良反应发生率(DA 34.5%,NE 15.6%)、IABP 使用率低(DA 27.6%,NE 12.5%),NE 组重症医学科住院时间较短,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 NE 在早期即可使 CS 患者血流动力学达到稳定,改善组织器官的血流灌注,降低病死率的同时不良反应更少。

关键词:心源性休克; 去甲肾; 多巴胺; 预后

中图法分类号:R541.6+4

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)08-1092-05

Application of norepinephrine in cardiogenic shock

ZHOU Yu, ZHOU Bingfeng[△]

(Department of Cardiovascular Medicine, the Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, the First People's Hospital of Hefei, Hefei, Anhui 230061, China)

Abstract: **Objective** To explore the advantages of norepinephrine in the application of cardiac shock(CS) by comparing with dopamine. **Methods** A total of 122 patients with CS were selected. They were randomly divided into dopamine (dopamine, DA) group ($n=58$) and noradrenaline (norepinephrine, NE) group ($n=64$). The mortality, heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), blood lactic acid, urine volume, arrhythmia, gastrointestinal adverse reactions and time in hospital were compared between the two groups. **Results** The mortality rates of ICU, hospitalization and 28-day in NE group were 23.4%, 35.9% and 46.9%, respectively, lower than 43.1%, 55.1% and 65.5% of DA group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). The heart rate was decreased at the early stage of NE group, and the incidence of arrhythmia, especially atrial fibrillation(DA 31.0%, NE 12.5%) was lower in NE group ($P < 0.05$). In NE group, blood lactate water was lower at the same time. At the same time, the MAP of NE group is higher and the time of MAP reaching 70mmHg is shorter [NE(3.1 ± 1.2)h vs. DA (4.2 ± 1.2)h]. The urine volume in NE group at the same time was more than that in DA group ($P < 0.05$). The incidence rate of gastrointestinal adverse reactions (DA 34.5%, NE 15.6%), utilization rate of IABP (DA 27.6%, NE 12.5%) and ICU hospitalization time in NE group were less than those in DA group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** NE can stabilize hemodynamics in patients with CS at the early stage, improve perfusion of tissues and organs, reduce mortality and side effects at the same time.

Key words: cardiac shock; norepinephrine; dopamine; prognosis

众所周知,心源性休克(CS)患者预后较差。心脏肝静脉淤血,加速多系统器官衰竭^[1-2]。如果没有及时的药物治疗,CS 可能会发展到一个不可逆转的复杂阶段^[3]。治疗的关键是纠正血流动力学紊乱,从而

改善组织器官的血流灌注。如何正确使用升压药是治疗 CS 关键之一,早期给予足量升压药已成为首选治疗方案^[4]。以往多巴胺(DA)一直是治疗脓毒性休克及 CS 的首选升压药物。而随着国内外一些多中心随机试验,越来越多研究证实在 CS 治疗中去甲肾上腺(NE)有很好的疗效和安全性^[5-7]。与 DA 相比,NE 治疗休克效果更佳,且不良反应事件发生率更低。然而目前这类研究目前多见于脓毒性休克,对于 CS 方面的研究国内外均相对较少且结论不一致。CS 治疗方面目前尚无明确的国际性推荐方案,这些都给一线临床医师带来了很大的困惑。本研究探讨 NE 与 DA 在 CS 患者治疗中的优势,为临床上选用何种升压药提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 9 月至 2018 年 3 月合肥市第一人民医院和合肥市滨湖医院 CS 患者 122 例。随机分为 DA 组 58 例和 NE 组 64 例。纳入标准:(1)有相关心脏病史,收缩压(SBP) ≤ 90 mm Hg 或平均动脉压下降 ≥ 30 mm Hg,或高血压患者较原收缩压下降 60 mm Hg,至少持续 30 min。(2)心排指数(CI) ≤ 2.2 L · min⁻¹ · m⁻²。(3)肺毛细血管楔压(PCWP) ≥ 15 mm Hg。(4)脏器低灌注:神态改

变、发绀、肢体发冷、尿量减少(<0.5 mL · kg⁻¹ · h⁻¹,即<30 mL/h)。排除标准:(1)严重心律失常、血容量不足、感染、疼痛过敏等其他原因引起的休克;(2)合并恶性肿瘤。两组患者的年龄、性别、基础疾病等一般资料比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),具有可比性,见表 1。

1.2 方法 适当常规治疗(扩容、辅助通气、心肌梗死予以再灌注改善心功能等)后平均动脉压仍低于 65 mm Hg 者,方可入组本研究。在适当治疗的基础上分别给予盐酸多巴胺 5~20 μg · kg⁻¹ · min⁻¹和重酒石酸去甲肾上腺素 0.05~2.00 μg · kg⁻¹ · min⁻¹。给药方法:“弹丸式”给药 + 持续静脉泵入给药相结合。给予 DA 100 mg 加入 50 mL 生理盐水中,取 3~5 mL 静脉推注,然后给予 10~20 μg · kg⁻¹ · min⁻¹微量泵泵入,NE 10 mg 加入 50 mL 生理盐水中,0.5~1.0 mL 静脉推注,然后以 0.05~2.00 μg · kg⁻¹ · min⁻¹微量泵泵入,维持收缩压 ≥ 90 mm Hg,根据血压调整泵入速度。DA 组如超过 20 μg · kg⁻¹ · min⁻¹仍不能维持收缩压 ≥ 90 mm Hg,NE 如超过 2 μg · kg⁻¹ · min 仍不能维持患者收缩压 ≥ 90 mm Hg,应及时使用主动脉内球囊反搏(IABP)及其他治疗方法。

表 1 患者临床资料在两组间的比较

组别	DA 组(<i>n</i> = 58)	NE 组(<i>n</i> = 64)	<i>t</i> /χ ²	<i>P</i>
年龄(̄x ± <i>s</i> , 岁)	68.13 ± 5.38	67.96 ± 5.92	0.118	>0.05
女性(%)	22.00	25.00	0.016	>0.05
糖尿病(%)	26.00	24.00	0.675	>0.05
高血压(%)	34.00	28.00	2.692	>0.05
LVEF(̄x ± <i>s</i> , %)	32.09 ± 4.40	30.57 ± 6.67	1.502	>0.05
平均动脉压(̄x ± <i>s</i> , mm Hg)	53.45 ± 10.41	51.93 ± 9.11	0.854	>0.05
肌酐(̄x ± <i>s</i> , μmol/L)	135.86 ± 53.89	121.88 ± 39.48	1.645	>0.05
乳酸(̄x ± <i>s</i> , mmol/L)	6.56 ± 1.19	7.07 ± 1.69	1.931	>0.05
PCI(%)	50.0	51.5	0.268	>0.05
病因(%)				
急性心肌梗死	33.00	38.00	0.077	>0.05
扩张性心肌病	13.00	15.00	0.887	>0.05
心脏压塞	1.00	2.00	0.000	>0.05
肺动脉栓塞	2.00	1.00	0.007	>0.05
心肌炎	4.00	6.00	0.028	>0.05
心脏瓣膜病	5.00	2.00	0.835	>0.05

1.3 观察指标 记录住院临床疗效观察:各组不同时间段病死率。重症监护室(ICU)住院时间、机械通气时间、机械通气比例、IABP 使用比率、平均动脉压

(MAP)达到 70 mm Hg 时间、不需器官支持时间、胃肠道不良反应数、心率失常发生率,以及治疗 4、8、24 h 后心率(HR)、MAP、尿量、血乳酸水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间采用独立样本的 t 检验。两组间相同观察指标在不同时间组内变化及在相同时间点组间差异的比较采用重复测量方差分析检验,计算 F 值。计数资料以百分率表示,组间比较用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者病死率比较 NE 组患者 ICU 住院期间病死率、住院期间病死率、28 d 病死率均较 DA 组低,差异有统计学意义($P < 0.05$),6 个月病死率差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.2 DA 组和 NE 组患者治疗 4、8、24 h 后 HR、MAP、尿量及乳酸水平的变化 两组 HR 总体上均随时间下降,DA 组治疗 4 h 后较用药前 HR 增快,治疗 8、24 h 后较前有所下降,NE 组治疗开始后较用药前

下降,治疗后相同时间点 DA 组 HR 明显高于 NE 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);DA 组和 NE 组治疗后与用药前比较,MAP 均升高,相同时间点 NE 组的 MAP 高于 DA 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组乳酸水平均较用药前下降,治疗后相同时间点 NE 组乳酸水平低于 DA 组($P < 0.05$);两组相同时间点 NE 组尿量较 DA 组多($P < 0.05$),见表 3。

表 2 患者病死率在两组间的比较[n(%)]				
项目	DA 组(n=58)	NE 组(n=64)	χ^2	P
ICU 病死率	25(43.1)	15(23.4)	5.340	<0.05
住院期间病死率	32(55.1)	23(35.9)	4.547	<0.05
28 d 病死率	38(65.5)	30(46.9)	4.286	<0.05
6 个月病死率	40(69.0)	34(53.1)	3.199	>0.05

表 3 患者治疗后 HR、MAP、尿量及乳酸水平在两组间的变化($\bar{x}\pm s$)										
项目	DA 组($n=58$)				NE 组($n=64$)				F	P
	用药前	治疗 4 h 后	治疗 8 h 后	治疗 24 h 后	用药前	治疗 4 h 后	治疗 8 h 后	治疗 24 h 后		
HR(次/分钟)	118.3±9.9	129.3±13.5	119.1±10.1	101.7±10.8	124.1±10.2	110.0±9.3	101.0±8.7	90.0±9.2	30.634	<0.05
MAP(mm Hg)	53.3±13.0	64.1±7.6	72.3±6.1	79.9±8.7	51.2±10.2	74.4±6.0	79.9±7.9	81.8±10.6	9.916	<0.05
尿量(mL)	—	199.1±24.2	554.9±51.2	1 065.7±347.3	—	351.2±35.0	655.6±60.4	1 257.7±363.3	8.987	<0.05
乳酸(mmol/L)	6.6±1.2	6.0±0.5	5.1±0.7	4.0±0.3	7.1±1.7	4.9±0.4	3.7±0.6	3.0±0.4	7.059	<0.05

注:—为此项无数据

2.3 两组患者用药期间心律失常发生率的比较 DA 组的心律失常事件多于 NE 组,其中房颤发生率高,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者室性心动过速和室颤发生率差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 4 患者用药期间心律失常发生率在两组间变化的比较[n(%)]				
项目	DA 组(n=58)	NE 组(n=64)	χ^2	P
房颤	18(31.0)	8(12.5)	6.233	<0.05
室性心动过速	4(6.9)	2(3.1)	0.295	>0.05
室颤	1(1.7)	3(4.7)	0.167	>0.05
心率失常总数	23(39.6)	13(20.3)	5.473	<0.05

表 5 住院临床疗效观察指标在两组间的比较					
项目	DA 组	NE 组	t/χ^2	P	
	(n=58)	(n=64)			
ICU 住院天数($\bar{x} \pm s, d$)	19.7±5.0	15.9±7.2	3.405	<0.05	
机械通气时间($\bar{x} \pm s, h$)	171.0±59.9	156.0±48.4	1.373	>0.05	
机械通气比例[n(%)]	31(53.4)	38(59.4)	0.435	>0.05	
IABP 使用率[n(%)]	16(27.6)	8(12.5)	4.382	<0.05	
MAP 达 70 mm Hg 时间($\bar{x} \pm s, h$)	4.2±1.2	3.1±1.2	4.965	<0.05	
胃肠道不良反应[n(%)]	20(34.5)	10(15.6)	5.835	<0.05	
不需要器官支持时间($\bar{x} \pm s, d$)	9.1±3.7	10.1±3.3	1.550	>0.05	

2.4 两组住院临床疗效观察指标 NE 组与 DA 组相比,ICU 住院时间较短,IABP 使用率低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。MAP 达 70 mm Hg 时,NE 用时较短,差异有统计学意义($P < 0.05$)。NE 组与 DA 组相比,胃肠道不良反应发生率,差异有统计学意义($P < 0.05$)。机械通气时间及使用比例、不需要器官支持的时间,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 5。

3 讨 论

CS 是指由于心脏泵血功能障碍,导致心排量急剧减少,使有效循环血量和微循环灌流量显著下降并引起严重的急性周围循环衰竭的一组综合征。CS 的主要病理生理特点是心排量减低,其周围血管阻力则可增高、正常或降低,该病目前仍是临床上的一大挑战,病死率极高^[8-9]。血管活性药物是治疗 CS 患者基础的药物之一,有增强心肌收缩力、改善组织器官灌注压力的作用。既往认为,NE 可加重 CS 患者的外周血管阻力,可能加重脏器缺血,不利于 CS 患者的预后。既往研究认为,DA 在升高血压的同时,对肾功能和内脏血供有保护作用,故早期有心力衰竭指南未推荐应用 NE 治疗 CS^[10]。ACC/ACH 指南也建议 DA

作为急性心肌梗死低血压患者的首选升压药。DA 被普遍推荐为治疗 CS 的一线血管活性药物,只在 DA 无效时才用 NE^[11-13]。随着一些多中心随机试验和临床研究观察^[5-7]关于 DA 和 NE 治疗休克的比较,发现与 DA 相比较 NE 不良反应相对较小,NE 的临床应用逐渐引起越来越多医务工作者的重视。

本研究结果显示,与 DA 组患者相比,NE 组患者长期病死率无明显差异,但 ICU 病死率、住院期间病死率、28 d 病死率降低,提示 NE 可降低早期及 ICU 患者病死率。虽然两组患者长期病死率未见明显差异,长期预后的影响因素复杂,不仅与血管活性药物有关,也受其他因素的影响,需继续进行相关研究^[14-15]。本研究结果提示 CS 升压药选用 NE 可降低病死率。

血流动力学指标及组织灌注等相关指标是评价治疗 CS 疗效的重要指标。本研究从 HR、MAP、乳酸、尿量等方面进行了比较。本研究结果提示 NE 效果优于 DA。DA 是 NE 前体物质,具有既可激活 α 受体又可激活 β 受体的双重作用,高浓度 DA 可作用于 β_1 ,在使血管收缩的同时,心律失常的风险高。NE 通过兴奋 α 受体和较弱的对 β_1 受体兴奋,在整体情况下由于血压升高而反射性降低 HR。HR 是影响预后的因素之一,HR 增快会增加心律失常发生率,影响患者预后^[16-17]。本研究在 NE 组 HR 治疗开始早期即可下降,治疗后相同时间点 HR 明显低于 DA 组,反观 DA 组早期 HR 较用药前反而增快,研究结果与理论相符。用药后两组 MAP 均升高但相同时间点 NE 组的 MAP 较高,提示 NE 比 DA 有更好的升压效果,越早纠正低血压状态,无论对后续抢救提供机会还是对预后均有较大的意义。乳酸水平常用于监测组织氧合状态,乳酸升高早于常规血流动力学监测指标改变,乳酸升高可作为评价 CS 病情严重程度的指标,在评估 CS 患者严重程度及预后方面有非常重要的意义,乳酸越早下降预后越好^[18-20]。本研究发现休克时治疗后相同时间点 NE 组血乳酸水平低于 DA 组。在应用 NE 时,其对出球小动脉有强烈收缩作用,增加肾小球滤过压,从而尿量增多^[21]。本研究结果显示,相同时间点 NE 组尿量较 DA 组多($P < 0.05$),从而证实与 DA 相比,NE 对增加肾脏灌注及保护肾功能有重要意义。

休克早期有效循环血量减少,机体因代偿而进行血液重新分布,胃肠道最早发生缺血和酸中毒。大剂量 DA(每分钟 $> 10 \mu\text{g/kg}$)时,主要表现为 α 受体效应,外周血管收缩,左室后负荷增加,血压升高,但肠道、肾脏等器官内脏血流量减少。而多数情况下 DA

升压时使用剂量绝大部分可达到大剂量。从而使胃肠道缺血加重,出现胃肠道不良反应,此理论与本研究相符合。本研究中 ICU 住院时间、不需要器官支持的天数、机械通气时间及使用比例两组之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。IABP 使用率 NE 组低于 DA 组,患者 MAP 达到 70 mm Hg 用时较少。提示与 DA 相比,NE 在早期即可快速升压改善缺血状态可以保证心脑血管供血,维持血流动力学稳定,防止心脏骤停,为进一步治疗赢得时间。进一步证明在 CS 治疗中 NE 优于 DA。

综上所述,本研究结果显示 NE 可迅速提高血压,稳定血流动力,改善重要脏器血流灌注,纠正组织缺氧,降低早期病死率。提示 NE 在 CS 治疗上优于 DA,应为 CS 时升压药物的首选。

参考文献

- [1] REYNOLDS H R, HOCHMAN J S. Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes[J]. Circulation, 2008, 117(5): 686-697.
- [2] NATIVI-NICOLAU J, SELZMAN C H, FANG J C, et al. Pharmacologic therapies for acute cardiogenic shock [J]. Curr Opin Cardiol, 2014, 29(3): 250-257.
- [3] ESPOSITO M L, KAPUR N K. Acute mechanical circulatory support for cardiogenic shock; The "door to support" time[J]. F1000 Research, 2017(6): 737-740.
- [4] JOSHUA B M, ZACHARY D L, TODD L S. Cardiogenic shock[J]. Emerg Med Clin North Am, 2015, 33(3): 645-652.
- [5] DE BACKER D, BISTON P, DEVRIENDT J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock[J]. N Engl J Med, 2010, 362(9): 779-789.
- [6] RUI Q, JIANG Y F, CHEN M, et al. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of cardiogenic shock: A PRISMA-compliant meta-analysis[J]. Medicine, 2017, 96(43): e8402.
- [7] 连献杰. 多巴胺联合去甲肾上腺素治疗心源性休克的临床观察[J]. 北方药学, 2017, 14(4): 43.
- [8] KALMANOVICH E, BLATT A, BRENER S, et al. Trends in the management and outcomes of patients admitted with acute coronary syndrome complicated by cardiogenic shock over the past decade: real world data from the acute coronary syndrome Israeli survey (ACSIS)[J]. Oncotarget, 2017(8): 42876-42886.
- [9] GAUDARD P, MOURAD M, ELIET J, et al. Management and outcome of patients supported with Impella 5.0 for refractory cardiogenic shock[J]. Crit Care, 2015, 19(1): 363-366.
- [10] DICKSTEIN K, COHEN-SOLAL A, FILIPPATOS G A,

- et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European society of cardiology. developed in collaboration with the heart failure association of the ESC (HFA) and endorsed by the European society of intensive care medicine (ESICM)[J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(10):933-989.
- [11] LIANG C S, YI J M, SHERMAN L G, et al. Dopamine in conscious dogs without acute myocardial infarction: Effect on systemic hemodynamics, blood flow, and infarct size [J]. *Circ Res*, 1981, 49(1):170-180.
- [12] CARDIOLOGY S, CHINESE MEDICAL ASSOCIATION. Board of Chinese journal of cardiology. guideline for diagnosis and treatment of acute ST-elevation myocardial infarction [J]. *Chin J Cardiol*, 2015, 43(5):380-393.
- [13] KAWASHIMA S, COMBES J, LIANG C S, et al. Contrasting effects of dopamine and dobutamine on myocardial release of norepinephrine during acute myocardial infarction[J]. *Jpn Heart J*, 1985, 26(6):975-984.
- [14] FENG G, YANG Y, CHEN J, et al. Ranolazine attenuated heightened plasma norepinephrine and B-type natriuretic peptide-45 in improving cardiac function in rats with chronic ischemic heart failure J[J]. *Am J Transl Res*, 2016 (8):1295-1301.
- [15] BEURTON A, DUCROCQ N, AUCHET T, et al. Beneficial effects of norepinephrine alone on cardiovascular function and tissue oxygenation in a pig model of cardiogenic shock[J]. *Shock*, 2016, 46(2):214-218.
- [16] 李婧, 陈汉想, 李伟, 等. 心率与急性心肌梗死心源性休克发生率的关系[J]. *临床合理用药杂志*, 2014, 7(1):19-21.
- [17] RIGAMONTI F, GRAF G, MERLANI P, et al. The short-term prognosis of cardiogenic shock can be determined using hemodynamic variables: a retrospective cohort study[J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(11):2484-2491.
- [18] 陈小萍. 动态血乳酸测定评估去甲肾上腺素和多巴胺治疗心源性休克的临床疗效[J]. *柳钢科技*, 2018, 46(1):53-55.
- [19] SEHEULT J, FITZPATRICK G, BORAN G. Lactic acidosis: an update[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017, 55(3):322-333.
- [20] KAWASE T, TOYOFUKU M, HIGASHIHARA T, et al. Validation of lactate level as a predictor of early mortality in acute decompensated heart failure patients who entered intensive care unit[J]. *J Cardiol*, 2015, 65(2):164-170.
- [21] DI GIANTOMASSO D, MORIMATSU H, MAY C N, et al. Increasing renal blood flow: low-dose dopamine or medium-dose norepinephrine[J]. *Chest*, 2004, 125(6):2260-2267.

(收稿日期:2018-08-13 修回日期:2018-12-10)

(上接第 1091 页)

- 电泳联合地中海贫血基因检测对地中海贫血患者的诊断价值[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2017, 25(5):29-31.
- [5] 黄昭前, 姚红霞, 林丽娥, 等. 血常规检测对地中海贫血与缺铁性贫血患者感染的临床诊断分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(15):3447-3449.
- [6] 裴元元, 冉健, 李高驰, 等. 单个或联合血液学指标检测在地中海贫血筛查中的应用价值研究[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2015, 23(7):24-25.
- [7] MATHEWS V, SRIVASTAVA A, CHANDY M. Allogeneic stem cell transplantation for thalassemia major[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2014, 28(6):1187-1190.
- [8] 黄利华, 刘冬霞, 李伟明, 等. 广东省清远地区人群 α -地中海贫血基因型及临床表型特点[J]. *第三军医大学学报*, 2017, 39(6):584-588.
- [9] 张卫云, 杨雄攀, 李林海, 等. MCH、MCV、RDW-CV、HbA2 和红细胞脆性试验在地中海贫血和缺铁性贫血鉴别诊断中的应用[J]. *生物技术通讯*, 2016, 27(2):244-248.
- [10] 成明, 李健, 郭奇伟, 等. 厦门地区 3715 例地中海贫血基因检测结果分析[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(12):1870-1872.
- [11] 吕荣钰, 飞球, 陈小文, 等. 常规基因检测阴性的地中海贫血疑似病例再行进一步基因检测仍有 7% 的阳性发现[J]. *中国循证儿科杂志*, 2014, 9(4):274-277.
- [12] 黄燕婷. 平均红细胞体积和红细胞脆性及血红蛋白电泳联合检测在珠蛋白生成障碍性贫血中的应用[J]. *检验医学与临床*, 2014(21):93-94.
- [13] 唐仁强, 李彬, 李辉. 平均红细胞含量、平均红细胞体积及红细胞体积分布宽度在缺铁性贫血与地中海贫血鉴别诊断中的意义[J]. *中国临床医生杂志*, 2016, 44(8):60-62.
- [14] 朱晓洁, 刘宇鹏, 刘瑞玉, 等. 惠州市同型地中海贫血夫妇的胎儿产前地中海贫血基因诊断分析[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(19):3270-3273.
- [15] AMREEN K, KUMAR A S. Electrochemical redox signaling of hemoglobin in human whole blood and its relevance to anemia and thalassemia diagnosis[J]. *Analyst*, 2016, 141(7):2145-2149.

(收稿日期:2018-08-25 修回日期:2018-12-03)