

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.09.023

肺泡灌洗液二代测序在儿童社区获得性肺炎诊疗中的应用价值

宁 宁¹, 陈 强^{2△}, 王 双¹, 江超花¹, 丁国际¹

1. 江西省九江市妇幼保健院儿童呼吸科, 江西九江 332000; 2. 江西省儿童医院呼吸内科, 江西南昌 330000

摘要:目的 探讨肺泡灌洗液二代测序(NGS)在儿童社区获得性肺炎(CAP)诊疗中的应用价值。方法 选取 2021 年 6 月至 2022 年 7 月九江市妇幼保健院儿童呼吸科收治的 116 例 CAP 并行纤维支气管镜肺泡灌洗的患儿为研究对象, 采集患儿肺泡灌洗液行 NGS 检测, 同时完善相关的传统病原微生物检测。比较 2 种方法检测病原体的阳性率、病原学分布情况及检测结果的一致性。结果 116 例患儿经传统病原微生物检测, 共检出阳性 94 例(81.03%), 其中细菌感染 4 例(3.45%)、病毒感染 2 例(1.72%)、肺炎支原体感染 83 例(71.55%)、肺炎衣原体感染 5 例(4.31%), 包含混合感染 9 例(7.76%); 对肺泡灌洗液进行 NGS 检测, 共检出阳性 111 例(95.69%), 其中细菌感染 62 例(53.45%)、病毒感染 58 例(50.00%)、肺炎支原体感染 99 例(85.34%)、真菌感染 5 例(4.31%), 包含混合感染 63 例(54.31%)。肺泡灌洗液 NGS 对细菌、病毒与肺炎支原体检出率高于传统病原微生物检测, 差异有统计学意义($P < 0.05$); NGS 检测与传统病原学检测检出率一致性不佳(Kappa = -0.079, $P = 0.017$); NGS 与临床综合诊断符合率为 95.69%(114/116), 高于传统病原微生物检测的 81.03%(94/116), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 NGS 在 CAP 病原体检测中应用价值较高, 能够提高病原体阳性检出率, 可将其作为传统病原微生物检测的有效补充, 指导临床调整治疗方案, 以期更好地改善患儿预后。

关键词: 儿童社区获得性肺炎; 二代测序检测; 肺泡灌洗液; 传统病原微生物检测

中图分类号: R725.7

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)09-1282-05

Application value of next-generation sequencing of alveolar lavage fluid in diagnosis and treatment of community acquired pneumonia in children

NING Ning¹, CHEN Qiang^{2△}, WANG Shuang¹, JIANG Chaohua¹, DING Guoji¹

1. Department of Children's Respiratory, Jiujiang Maternal and Child Health Hospital, Jiujiang, Jiangxi 332000, China; 2. Department of Respiratory Medicine, Jiangxi Children's Hospital, Nanchang, Jiangxi 330000, China

Abstract: Objective To explore the value of next-generation sequencing (NGS) of alveolar lavage fluid in the diagnosis and treatment of with children community acquired pneumonia (CAP). **Methods** From June 2021 to July 2022, 116 CAP children admitted to the children's Respiratory Department of Jiujiang Maternal and Child Health Hospital were selected as the study subjects. The alveolar lavage fluid of the children was collected for NGS detection, and the related traditional pathogenic microorganisms detection was improved. The positive rate, pathogen distribution and the consistency of detection results of the two methods were compared. **Results** Among 111 CAP children, 94 positive strains (81.03%) were found by traditional pathogenic microorganisms detection, with 4 cases (3.45%) of bacteria infection, 2 cases (1.72%) of viruses infection, 83 cases (71.55%) of Mycoplasma pneumoniae infection and 5 cases (4.31%) of Chlamydia pneumoniae infection, 9 cases (7.76%) of which were mixed infection; 111 positive strains (95.69%) were found by NGS detection in alveolar lavage fluid, with 62 cases (53.45%) of bacteria infection, 58 cases (50.00%) of viruses infection, 99 cases (85.34%) of Mycoplasma pneumoniae infection and 5 cases (4.31%) of fungi infection, 63 cases (54.31%) of which were mixed infection. The detection rates of bacteria infection, viruses infection and Mycoplasma pneumoniae infection of NGS detection in alveolar lavage fluid were higher than those of traditional pathogenic microorganisms detection, and the differences had statistical significance ($P < 0.05$). The consistency between NGS detection and traditional pathogenic microorganisms detection was poor (Kappa = -

0.079, $P = 0.017$). The coincidence rate between NGS and clinical comprehensive diagnosis was 95.69% (114/116), which was higher than 81.03% (94/116) of traditional pathogenic microorganism detection, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** NGS detection has a high value in the detection of pathogenic bacteria in CAP, and it can improve the positive detection rate of pathogens. Therefore NGS detection can be used as an effective supplement to the traditional pathogenic microorganisms detection, in order to guide the clinical adjustment of treatment plan, and improve the prognosis of children.

Key words: community acquired pneumonia in children; next-generation sequencing detection; alveolar lavage fluid; traditional pathogenic microorganisms detection

儿童社区获得性肺炎(CAP)是儿科的常见病和多发病,也是我国目前5岁以下儿童死亡的主要原因之一,具有起病急、进展快的特点,通常伴有发热、咳嗽、呼吸增快、肺部湿性啰音等表现,并有肺部影像学的异常改变^[1]。CAP病原体种类复杂多样,包含病毒、细菌、真菌、非典型病原体等。感染方式可以为单一病原体感染或混合感染,混合感染在肺炎病原体感染中占重要比例^[2]。如何准确、快速、全面识别病原体,予以精准、合理用药,以减少抗生素的不合理使用,降低病死率和后遗症的发生,降低医疗费用^[1],已成为CAP诊治中的难题。传统的病原学诊断方法如涂片镜检、培养分离、免疫学检测等存在假阳性,阳性率低,对特殊病原体培养耗时长,特异度不高,步骤复杂、操作要求高,已经远远不能满足临床工作的需要^[3-4]。二代测序(NGS)无须经过实验室进行微生物培养,直接对标本中的DNA或RNA进行高通量测序,能够客观、快速地一次性检测出标本中的多种病原微生物,为急危重症和疑难感染性疾病提供了诊断依据,具有准确性更强、检测时效更好、无偏倚、全面覆盖及产出巨大等特点,在临床诊疗方面的应用越来越广泛^[5-7]。本研究拟通过NGS检测肺泡灌洗液,对比传统病原微生物检测方法,评估NGS的检验效能及临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年6月至2022年7月九江市妇幼保健院儿童呼吸科收治的116例CAP并行纤维支气管镜肺泡灌洗的患儿为研究对象,其中男60例,女56例;年龄1~14岁,平均(6.84±2.54)岁。纳入标准:(1)符合《儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019版)》^[1]诊断标准。①有发热、咳嗽或喘息、呼吸增快等症状;②肺部可闻及固定的湿性啰音,部分支原体肺炎患儿可无啰音;③胸部X线片或胸部CT提示存在大片状实变影,或存在肺不张,或合并胸腔积液。(2)符合《中国儿科可弯曲支气管镜术指南(2018年版)》^[8]适应证第9条胸部影像学异常。排除标准:(1)合并其他严重心、肝、肾等疾病;(2)影像学检查不

支持支气管肺炎;(3)存在纤维支气管镜检查相对禁忌证;(4)家属拒绝行纤维支气管镜检查;(5)家属拒绝肺泡灌洗液外送第三方检测机构行NGS检测。本研究经医院伦理委员会批准(LLSC-2022-030)。所有患儿家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法 所有入组患儿均予以综合性治疗,经验性抗感染、补液退热、止咳祛痰及雾化吸入等对症治疗。完善传统的病原学微生物检测及血生化、炎症指标等相关检查。征得患儿家属同意后完善纤维支气管镜术前检查,行纤维支气管镜肺泡灌洗,留取肺泡灌洗液,外送第三方检测机构行NGS检测。

1.2.1 传统病原微生物检测 包括血或痰培养、肺泡灌洗液培养、呼吸道病毒七项检测、肺炎支原体、肺炎衣原体、结核抗体等检测。其中呼吸道病毒七项检测采用免疫荧光法,七项呼吸道病毒检测试剂盒购自海德诊断有限公司;肺炎支原体抗体检测采用被动凝集法,赛乐迪亚-麦可II试剂盒购自富士瑞必欧株式会社;肺炎衣原体抗体检测采用酶联免疫吸附试验,肺炎衣原体IgM抗体检测试剂盒购自丽珠试剂股份有限公司;结核抗体检测采用胶体金法,结核分枝杆菌IgG抗体检测试剂盒购自上海奥普生物医药股份有限公司。血或痰培养均为细菌培养法。上述检测严格按照试剂盒操作说明书进行。呼吸道病毒七项检测阳性提示存在相应病毒感染的可能性大,结合临床情况加以分析。肺炎支原体IgM≥1:160提示存在近期或急性感染,恢复期和急性期抗体滴度呈4倍或4倍以上升高或降低,提示肺炎支原体感染;滴度<1:160或阴性需结合临床表现加以分析。肺炎衣原体、结核抗体阳性需结合临床表现判断是否存在其他感染。血培养、痰培养及灌洗液培养阳性需结合相关菌落及临床表现判断感染菌、定植菌或污染菌。

1.2.2 NGS检测 征得家属同意后将肺泡灌洗液外送第三方检测机构(广州金域医学检验集团股份有限公司)行NGS检测,采用靶向二代测序(tNGS)法。标本的采集、运输和保存严格按照公司的标准规范执行。采用广州美基生物科技有限公司的R6672-01B

核酸提取或纯化试剂,广州市金圻睿生物科技有限责任公司 tNGS 试剂,广州市金圻睿生物科技有限责任公司 KM MiniSeqDx-CN 基因测序仪。操作过程:标本前处理→核酸提取→DNA/RNA 建库→高通量测序。结果的判读:根据病原菌及其序列数,结合临床症状判定有无感染。

1.3 观察指标 (1)记录传统病原微生物检测结果、NGS 检测结果;(2)比较 NGS 检测与传统病原学检测检出率;(3)比较 NGS 检测与传统病原学检测的一致性;(4)以临床综合判断结果为“金标准”(采用肺泡灌洗液、血液、痰液等综合评估),分析 NGS 结果与传统病原微生物检测结果与临床诊断的符合率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分数表示,两组比较采用 χ^2 检验;采用 Kappa 检验进行一致性分析,Kappa 值 >0.74 表示一致性良好, $0.40 \sim 0.74$ 表示一致性尚可, <0.40 表示一致性不佳。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 传统病原微生物检测结果 经传统病原微生物检测,116 例患儿中共检出阳性 94 例(81.03%),其中细菌感染 4 例(3.45%)、病毒感染 2 例(1.72%)、肺炎支原体感染 83 例(71.55%)、肺炎衣原体感染 5 例(4.31%),包含混合感染 9 例(7.76%)。见表 1。

表 1 传统病原微生物检测结果 ($n=116$)

病原体类型	检出菌株数(n)	构成比(%)
细菌	4	3.45
病毒	2	1.72
EB 病毒	1	0.86
甲型流感病毒	1	0.86
肺炎支原体	83	71.55
肺炎衣原体	5	4.31

2.2 NGS 检测结果 对肺泡灌洗液进行 NGS 检测显示,116 例患儿中共检出阳性 111 例(95.69%),其中细菌感染 62 例(53.45%)、病毒感染 58 例(50.00%)、肺炎支原体感染 99 例(85.34%)、真菌感染 5 例(4.31%),包含混合感染 63 例(54.31%)。见表 2。

2.3 NGS 检测与传统病原微生物检测的检出率比较 NGS 对细菌、病毒与肺炎支原体的检出率高于传统病原微生物检测,差异有统计学意义($P < 0.001$);2 种检测方法对真菌及其他病原体的检出率对比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 NGS 检测与传统病原微生物检测一致性比

较 NGS 检测与传统病原学检测一致性不佳 ($Kappa = -0.079, P = 0.017$)。见表 4。

表 2 NGS 检测结果分析 ($n=116$)

病原体类型	检出菌株数(n)	构成比(%)
细菌	62	53.45
肺炎链球菌	22	18.97
卡他莫拉菌	4	3.45
金黄色葡萄球菌	9	7.76
流感嗜血杆菌	18	15.52
鲍曼不动杆菌	3	2.59
副百日咳鲍特菌	1	0.86
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	2	1.72
肺炎克雷伯菌	1	0.86
耐碳青霉烯类肠杆菌	1	0.86
惠普尔养障体	1	0.86
病毒	58	50.00
人类偏肺病毒	3	2.59
呼吸道合胞病毒型 A 型	2	1.72
腺病毒 B 组	15	12.93
鼻病毒 A 型	12	10.34
鼻病毒 B 型	1	0.86
鼻病毒 C 型	3	2.59
人类疱疹病毒 5 型	4	3.45
肠道病毒 B 组	1	0.86
人副流感病毒 1 型	1	0.86
人副流感病毒 3 型	1	0.86
丙型流感病毒	1	0.86
人类疱疹病毒 4 型	5	4.31
乙型流感病毒	1	0.86
人类博卡病毒 1 型	3	2.59
冠状病毒	1	0.86
腺病毒 C 组	2	1.72
肠道病毒 A 组	2	1.72
肺炎支原体	99	85.34
真菌	5	4.31
白色念珠菌	4	3.45
耶氏肺孢子菌	1	0.86

注:同一患者可能存在多种菌株感染。

表 3 NGS 检测与传统病原微生物检测的检出率比较 [n (%)]

病原体类型	NGS	传统病原微生物检测	χ^2	P
细菌	62(53.45)	4(3.45)	71.235	<0.001
病毒	58(50.00)	2(1.72)	70.499	<0.001
肺炎支原体	99(85.34)	83(71.55)	6.527	0.011
真菌	5(4.31)	0(0.00)	3.270	0.071

表 4 NGS 检测与传统病原微生物检测一致性比较

NGS	传统病原学检测		合计
	阳性	阴性	
阳性	92	19	111
阴性	2	3	5
合计	94	22	116

2.5 NGS 检测、传统病原微生物检测与临床诊断的符合情况 NGS 与临床综合诊断符合率为 95.69% (111/116), 高于传统病原微生物检测的 81.03% (94/116), 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 12.114, P < 0.001$)。

3 讨 论

CAP 是肺间质与肺实质的感染性疾病, 患儿可产生咳嗽、发热、呼吸困难等症状, 病情严重时伴有呼吸衰竭, 还可引起多器官功能衰竭, 具有病情进展迅速、病死率高等特点^[9]。CAP 的病原体包括病毒、细菌、支原体、衣原体、真菌、寄生虫等, 病原体直接感染导致儿童死亡的肺炎占 62%^[10-11]。故早期明确病原体对临床治疗方案的制订具有积极意义。传统病原微生物检测中微生物培养周期较长且阳性率低, 而病原体特异性核酸序列 PCR、抗原/抗体免疫学方法等仅针对已知病原, 难以检测未知病原, 临床应用存在一定局限性^[12-13]。

NGS 采用高通量测序技术, 能直接提取标本总 DNA, 使细胞彻底裂解, 即便细胞在颗粒上附着, 也能获取良好的破碎效果, 有助于减少 DNA 流失, 使微生物结构更完整, 且无须微生物培养, 检测过程包含标本采集、核酸提取、文库制备和测序、数据处理与分析、检测结果、报告解读, 整个过程仅需 2~3 d, 与传统检测方法相比, 大大缩短了检测周期, 提高病原微生物的检测能力^[14-15]。本研究中, NGS 检测的阳性率为 95.69%, 高于传统病原微生物检测的 81.03%, 与临床综合诊断符合率高于传统病原微生物检测, 提示 NGS 检测能够提高 CAP 病原体阳性检出率。NGS 检测利用基因组学的研究策略, 研究标本包含所有微生物的遗传组成及其群落功能, 检测病原体覆盖广泛, 且无偏移, 并能够以序列为基础, 检测出新发病原体, 还能深入提供病原体分型、毒力因子与耐药基因, 指导临床治疗, 并具有快速、病原体阳性检出率高等优点^[16-17]。但所有患儿入院后均已给予经验性的抗菌药物治疗, 可能影响了微生物的培养, 导致常规肺泡灌洗液的阳性率较低。本研究中 NGS 共检测出 10 种细菌、17 种病毒、2 种真菌, 而传统病原微生物检测方法仅检测出 4 种细菌、2 种病毒, 提示相较于常规微生物检测, NGS 检测的覆盖度更大、更全面。NGS 能

能够在大部分传统方法检测阴性的标本中诊断出潜在感染的病原体, 但二者的一致性较差, 本次研究显示 NGS 检测与传统病原学检测一致性检验, Kappa 值为 -0.079, 目前 NGS 尚不可替代传统实验检测成为“金标准”。本研究中, NGS 检出细菌 62 例、病毒 58 例、混合感染 63 例, 而传统微生物检测仅检出细菌 4 例、病毒 2 例、混合感染 9 例, 提示 NGS 总的检出率高于传统方法, 尤其在诊断病毒感染和混合感染方面更显著。NGS 与常规 ELISA、PCR 等方法相比, 其最大的区别为“非靶向”, 即对检测标本中所存在的病原微生物“一网打尽”, 防止患儿长期过多、过广地使用抗菌药物, 实现从“精准诊断”至“精准治疗”, 使患儿病程缩短, 提高救治成功率, 改善患儿预后^[18]。但 NGS 检测也存在一定的缺陷, 如: (1) 各检测机构的测序平台不一、数据库不同、标本处理的试剂耗材各异, 病原微生物鉴定的覆盖度、测序深度及相对丰度不同; (2) 结果的判读尚无统一标准, 定植菌、致病菌的界定一般需由临床医师根按照患儿临床表现来判定; (3) 诊断价格较高。故 NGS 尚不能完全代替传统的诊断方法, 对于一些重症或难治性 CAP 患者经验性治疗效果不佳的, 可作为一种补充手段来识别病原体。tNGS 技术是结合 NGS 与 PCR 的优势, 用超多重 PCR 正向富集目标病原体, 检测灵敏度明显提升, 同时可排除宿主核酸干扰, 经测序和生物信息学分析可实现多种临床场景的核心病原体鉴定, 如不同症候群、患者类型、感染脏器等。tNGS 较 mNGS 极大提高了检测灵敏度, 且可以同时兼顾 DNA 和 RNA 流程, 检测时间明显缩短, 具有可定制化、测序成本低、病原谱范围明确等优点。

综上所述, NGS 在 CAP 病原体检测中的应用价值较高, 能够提高病原体阳性检出率, 指导临床调整治疗方案, 以期更好地改善患儿预后。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 国家中医药局. 儿童社区获得性肺炎诊疗规范(2019 年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12(1): 6-13.
- [2] 章曼曼, 林立, 李昌崇. 儿童社区获得性肺炎病原及混合感染研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(12): 1034-1037.
- [3] 谭楚平, 容立焱. 不同预后社区获得性肺炎患儿血清急性时相反应蛋白表达水平的比较[J]. 中国医学创新, 2021, 18(21): 73-76.
- [4] 姚仲伟, 李美锦, 王桃, 等. 肺泡灌洗液宏基因组测序在儿童重症社区获得性肺炎的诊断价值[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(9): 1203-1206.

- [5] 王马艳,刘华,王小军,等.通过二代基因测序技术诊断非结核分枝杆菌肺病 1 例并文献复习[J].安徽医学,2020,41(5):610-611.
- [6] 林明珍,赵磊.宏基因组的二代测序技术在初治失败社区获得性肺炎患者病原菌检测中的应用价值[J].临床肺科杂志,2021,26(8):1180-1184.
- [7] 陈涔,李园园,潘频华,等.二代测序技术在重症社区获得性肺炎诊断中的意义[J].中国感染控制杂志,2020,19(4):335-340.
- [8] 国家卫生健康委员会人才交流服务中心儿科呼吸内镜诊疗技术专家组,中国医师协会儿科医师分会内镜专业委员会,中国医师协会内镜医师分会儿科呼吸内镜专业委员会,等.中国儿科可弯曲支气管镜术指南(2018 年版)[J].中华实用儿科临床杂志,2018,33(13):983-989.
- [9] 戚丽雄.2013-2018 年深圳市儿童医院住院患儿呼吸系统疾病死亡病例病因分析[D].遵义:遵义医科大学,2020.
- [10] 黄艳智,孙利伟,刘宇奇,等.618 例小儿重症社区获得性肺炎病原谱及临床特点分析[J].中国小儿急救医学,2021,28(2):111-115.
- [11] 任小宏,代继宏.宏基因二代测序技术在支气管肺泡灌洗液病原检测中的临床应用[J].临床肺科杂志,2022,27(7):1046-1050.
- [12] 陈梦雪,张建华.二代测序技术在儿童下呼吸道感染病原检测中的应用[J].中华实用儿科临床杂志,2021,36(14):1115-1118.
- [13] 郑文亮,郝彦凤,高宁,等.二代测序检测非小细胞肺癌多驱动基因突变对临床诊疗的意义[J].临床与实验病理学杂志,2020,36(12):1445-1448.
- [14] 孙艳,崔顺顺.基因二代测序检测鹦鹉热社区获得性肺炎 1 例[J].临床肺科杂志,2020,25(12):1928-1929.
- [15] 李勇,吴迎宵,李晓平,等.支气管肺泡灌洗液宏基因组二代测序在诊断 PD-1 抑制剂相关性肺炎中的价值[J].福建医科大学学报,2021,55(6):556-560.
- [16] 许苗苗,许传军,陈伟,等.宏基因组学第二代测序技术辅助诊断肺新生隐球菌和卡氏肺孢菌混合感染一例[J].中华传染病杂志,2021,39(2):109-110.
- [17] 杨妮,刘春峰.二代测序技术在病原学检测中的价值[J].中国小儿急救医学,2020,27(3):186-189.
- [18] 陈婷婷,江文洁,华晓兰,等.宏基因组二代测序在肺部感染患者病原体检测中的应用价值[J].广西医科大学学报,2022,39(5):820-825.

(收稿日期:2022-09-16 修回日期:2023-01-08)

(上接第 1281 页)

- [9] BULLOCK T S, PRABHAKAR G, MARTIN C W, et al. An analysis of traumatic ankle fracture patients; does income status influence access to acute orthopaedic surgical care[J]. J Health Care Poor Underserved, 2021, 32(2): 1059-1068.
- [10] SPIEGL U J A, SCHNAKE K J, HARTMANN F, et al. Traumatic fractures of the thoracic spine[J]. Z Orthop Unfall, 2021, 159(4): 373-382.
- [11] 韩晓强,王化齐.下肢创伤骨折患者健侧肢体深静脉血栓发生特点及危险因素分析[J].陕西医学杂志,2020,49(4):458-461.
- [12] 韦激,杨星华,官正华,等.上肢创伤骨折并发深静脉血栓 18 例临床特征分析[J].检验医学与临床,2014,11(5): 605-606.
- [13] 彭志平,林云.彩超对下肢骨折术前深静脉血栓筛查的意义[J].中国超声医学杂志,2013,29(2):167-169.
- [14] 高军,肖际东.彩色多普勒血流显像联合 X 射线在下腔静脉滤器置入治疗骨折后下肢深静脉血栓中的临床应用[J].临床与病理杂志,2018,38(7):1519-1522.
- [15] 杨松杰,张清旭,吴晓滨,等.血浆纤维蛋白原、D-二聚体检测及双下肢静脉彩超诊断老年下肢骨折并发深静脉血栓的临床价值[J].中国老年学杂志,2018,38(12):2930-2932.
- [16] 肖鹏,徐强,曹万军,等.基于改良 Caprini 风险评估模型预测人工全膝关节置换术后深静脉血栓形成风险的确证性[J].中国骨伤,2022,35(3):253-257.
- [17] 许彬彬,苟泽辉,周莉,等.创伤性骨折患者高密度脂蛋白水平与深静脉血栓相关性的研究[J].四川大学学报(医学版),2019,50(2):248-251.
- [18] 张蕴鑫,刘建龙,贾伟,等.P-选择素、溶酶体颗粒糖蛋白、血小板活化因子和血浆 D-二聚体水平与下肢深静脉血栓形成的关系[J].中国老年学杂志,2017,37(5):1221-1223.
- [19] 邹月,赵鑫.老年创伤骨折患者受伤情况及深静脉血栓形成的危险因素[J].中华保健医学杂志,2019,21(6):549-551.
- [20] 马胜利.老年股骨转子间骨折患者术后发生深静脉血栓的影响因素分析[J].检验医学与临床,2021,18(19): 2873-2875.

(收稿日期:2022-07-05 修回日期:2022-12-10)