

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.02.016

不同预后脓毒症患者血清降钙素原、C 反应蛋白与凝血功能指标和 APACHE II 评分的关系分析 *

李桂云^{1,2} 冯永文^{2Δ} 向 兰³ 邓茜匀⁴ 詹海超⁵

(1 广州医科大学研究生院 广东 广州 511436; 2 深圳市第二人民医院重症医学科 广东 深圳 518037;

3 深圳职业技术学院医护学院 广东 深圳 518055; 4 中国医学科学院阜外医院深圳医院心内科 广东 深圳 518057;

5 湛江中心人民医院内科 ICU 广东 湛江 524045)

摘要 目的:探讨不同预后脓毒症患者血清降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)与凝血功能指标和急性生理和慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分的关系。**方法:**回顾性分析 2015 年 1 月至 2019 年 1 月期间深圳市第二人民医院重症医学科收治的 160 例脓毒症患者(脓毒症组)与在深圳市第二人民医院接受住院治疗的 160 例非脓毒症患者(非脓毒症组)的临床资料,根据脓毒症组患者住院 28d 后的预后情况分为存活组 118 例和死亡组 42 例,比较脓毒症组和非脓毒症组以及死亡组和存活组患者血清 PCT 和 CRP 水平、APACHE II 评分以及凝血功能指标,采用 Pearson 相关性回归分析脓毒症组血清降钙素原和 CRP 水平与 APACHE II 评分以及凝血功能指标相关性。**结果:**与非脓毒症组相比,脓毒症组的血清 PCT 和 CRP 水平以及 APACHE II 评分明显升高,凝血酶原时间(PT)和部分凝血活酶时间(APTT)明显延长(均 $P < 0.05$)。与存活组相比,死亡组的血清 PCT 和 CRP 水平以及 APACHE II 评分明显升高,而 PT 和 APTT 均明显延长(均 $P < 0.05$)。Pearson 相关性回归分析结果显示,血清 PCT 和 CRP 水平与 APACHE II 评分、PT 及 APTT 均呈正相关(均 $P < 0.05$)。**结论:**脓毒症患者血清 PCT 和 CRP 水平异常升高,APACHE II 评分及凝血功能指标均与血清 PCT 和 CRP 水平呈正相关,检测血清 PCT 和 CRP 水平有助于评估脓毒症患者的预后。

关键词:脓毒症;预后;降钙素原;C 反应蛋白;凝血功能指标;急性生理和慢性健康状况评分系统 II

中图分类号:R631.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)02-274-05

Analysis of the Relationship between Serum Procalcitonin, C-reactive Protein and Coagulation Function and APACHE II Score in Sepsis Patients with Different Prognosis*

LI Gui-yun^{1,2}, FENG Yong-wen^{2Δ}, XIANG Lan³, DENG Xi-yun⁴, ZHAN Hai-chao⁵

(1 Graduate School of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong, 511436, China; 2 Department of Critical Medicine, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen, Guangdong, 518037, China; 3 Medical College of Shenzhen Polytechnic, Shenzhen, Guangdong, 518055, China; 4 Shenzhen Hospital, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Shenzhen, Guangdong, 518057, China; 5 Internal Medicine ICU, Central People's Hospital of Zhanjiang, Zhanjiang, Guangdong, 524045, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the relationship between serum procalcitonin, C-reactive protein of sepsis patients with different prognosis and coagulation function index and acute physiology and chronic health status scoring system II (APACHE II) score. **Methods:** The clinical data of 160 patients with sepsis (sepsis group) who were admitted to the critical medicine department of Shenzhen Second People's Hospital and 160 patients with non sepsis (non sepsis group) who were hospitalized in Shenzhen Second People's Hospital from January 2015 to January 2019 were analyzed retrospectively, the sepsis group patients were divided into survival group with 118 cases and death group with 42 cases according to their prognosis status 28 days after hospitalization. The levels of serum PCT and CRP, APACHE II score and coagulation function were compared between sepsis group and non-sepsis group, death group and survival group. Pearson correlation regression was used to analyze the correlation between levels of serum procalcitonin and CRP and APACHE II score and coagulation function in sepsis patients. **Results:** Compared with non-sepsis group, the levels of serum PCT and CRP and APACHE II scores in sepsis group increased significantly, while prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) prolonged significantly (all $P < 0.05$). Compared with the survival group, the levels of serum PCT and CRP and APACHE II scores in the death group were significantly higher, while PT and APTT were significantly prolonged (all $P < 0.05$). Pearson correlation regression analysis showed

* 基金项目:广东省科技计划项目(2016A020218163)

作者简介:李桂云(1988-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:急危重症疾病诊疗,E-mail: wowlgy@163.com

Δ 通讯作者:冯永文(1959-),男,硕士研究生,主任医师,研究方向:急危重症疾病诊疗,E-mail: Fengyongwen2008@126.com

(收稿日期:2020-06-06 接受日期:2020-06-30)

that the levels of serum PCT and CRP were positively correlated with APACHE II score, PT and APTT (all $P < 0.05$). **Conclusion:** The levels of serum PCT and CRP are abnormally elevated in sepsis patients. APACHE II score and coagulation function are positively correlated with the levels of serum PCT and CRP. Detection of the levels of serum PCT and CRP are helpful to evaluate the prognosis of sepsis patients.

Key words: Sepsis; Prognosis; Procalcitonin; C-reactive protein; Coagulation function index; Acute physiology and chronic health status scoring system II

Chinese Library Classification(CLC): R631.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)02-274-05

前言

脓毒症是由病毒、真菌和细菌等病原微生物感染所引起的全身性炎症反应综合症,严重时会导致患者休克和器官衰竭,进而导致患者死亡,是危重症监护病房患者死亡的主要因素^[1,2]。目前脓毒症患者预后评估手段十分有限,预后较差的脓毒症患者往往伴随凝血功能障碍^[3],因此凝血酶原时间(Prothrombin time, PT)及部分凝血活酶时间(Activated partial thromboplastin time, APTT)等凝血功能指标在临床上用于脓毒症患者的预后判定^[4,5]。急性生理和慢性健康状况评分系统 II (Acute physiology and chronic health status scoring system II, APACHE II)评分能够对患者的异常生理学参数进行系统分析,从而评估脓毒症的严重程度,将 APACHE II 评分与凝血功能指标联合应用或是将 APACHE II 评分与血清学指标联合应用于脓毒症患者预后判定具有较高的敏感性和准确性^[6,8]。脓毒症患者的预后与炎症反应的发生联系密切,死亡的脓毒症患者体内的炎症因子水平异常升高^[9,10],并且炎症反应的发生与凝血功能异常在脓毒症的发生发展中具有一定的协同作用,是脓毒症患者死亡的影响因素^[11]。降钙素原(Procalcitonin, PCT)是降钙素的前体蛋白分子,当人体出现炎症反应时 PCT 水平异常升高,是体内炎症反应的重要标志物分子^[12,13]。C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)在机体受到病原微生物感染时表达量上调,是炎症反应的非特异性标志物分子,能够激活机体内的补体系统,从而影响机体的免疫功能^[14]。本研究对深圳市第二人民医院重症医学科收治的 160 例脓毒症患者的临床资料进行回顾性分析,以探究不同预后脓毒症患者血清 PCT、CRP 与凝血功能指标和 APACHE II 评分的关系,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2015 年 1 月至 2019 年 1 月期间在深圳市第二人民医院重症医学科收治的 160 例脓毒症患者(脓毒症组)的临床资料,纳入标准:(1)患者均符合脓毒症的临床诊断标准^[15];(2)患者两个月内未接受过免疫抑制剂治疗;(3)患者入院前 5 个月内未接受过手术治疗。排除标准:(1)存在免疫系统疾病;(2)身体营养严重失调者;(3)临床资料不完整者。另选择同期在深圳市第二人民医院进行住院治疗的 160 例非脓毒症患者作为对照(非脓毒症组),收集其临床资料。脓毒症组患者中男性 96 例,女性 64 例,年龄 26-75 岁,平均年龄(51.69±11.83)岁;肺部感染 51 例,泌尿系统感染 37 例,胆道及消化道感染 21 例,皮肤软组织感染 6 例,腹腔感染 26 例,其他感染

19 例。根据脓毒症组患者住院 28d 后的生存状况分为存活组($n=118$)和死亡组($n=42$)。非脓毒症组患者中男性 98 例,女性 62 例;年龄 27-75 岁,平均年龄(52.64±12.09)岁。脓毒症组、非脓毒症组患者在年龄和性别比例经比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。研究的开展经过深圳市第二人民医院伦理委员会审核通过。

1.2 血清 PCT、CRP 水平检测

入院后 1 d 内采集所有受试者静脉血 3 mL 于抗凝管当中,室温静置 30 min 后 5000 rpm 离心 20 min,将上清液转移至另一干净离心管中,冻存于 -80℃ 冰箱。待所有受试者的血清样本采集完成,将血清从冰箱取出解冻。血清 PCT、CRP 水平均采用乳胶免疫比浊法进行检测,采用降钙素原试剂盒(梅里埃有限公司)对患者血清 PCT 水平进行检测;采用 C-反应蛋白测定试剂盒(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)对患者血清 CRP 水平进行检测,实验操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 凝血功能及 APACHE II 评分测定

入院后 1 d 内采集所有受试者外周静脉血 3 mL 并通过凝固法检测 PT 和 APTT,采用活化部分凝血活酶时间测定试剂盒[希森美康医用电子(上海)有限公司]对 PT 和 APTT 进行检测。记录受试者的年龄、性别、体温、血压、心率、动脉血气、肝肾功能、电解质和神经功能等一般资料和临床资料,根据 APACHE II 评分量表对受试者进行系统评分。

1.4 观察指标

比较脓毒症组和非脓毒症组以及不同预后脓毒症患者的血清 PCT 水平、CRP 水平、PT、APTT 以及 APACHE II 评分。

1.5 统计学分析

统计分析采用 SPSS19.0 软件,年龄、血清 PCT 和 CRP 水平等计量资料以均值±标准差来表示,采用 t 检验分析组间差异。计数资料以百分比的方式来表示,采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关性回归分析脓毒症组患者血清 PCT 和 CRP 水平与凝血功能指标和 APACHE II 评分的相关性, $P < 0.05$ 则组间差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 脓毒症与非脓毒症组的血清 PCT、CRP、凝血功能指标和 APACHE II 评分比较

脓毒症组的血清 PCT 和 CRP 水平以及 APACHE II 评分均明显高于非脓毒症组($P < 0.05$),同时脓毒症组的凝血功能指标 PT 和 APTT 均长于非脓毒症组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 脓毒症与非脓毒症组的血清 PCT、CRP、凝血功能指标和 APACHE II 评分比较($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of serum PCT, CRP, coagulation function index and APACHE II score of sepsis and non-sepsis group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	PCT(ng/mL)	CRP(ng/mL)	APACHE II score(scores)	PT(s)	APTT(s)
Non-sepsis group	160	0.92± 0.26	8.26± 2.29	6.59± 1.83	13.29± 3.69	32.18± 8.94
Sepsis group	160	8.54± 2.89	92.73± 30.60	16.86± 5.64	15.95± 5.18	37.17± 12.05
t		35.044	35.698	23.226	5.526	4.351
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 不同预后脓毒症患者的血清 PCT、CRP、凝血功能指标和 APACHE II 评分比较

死亡组的血清 PCT 和 CRP 水平以及 APACHE II 评分均

明显高于存活组($P<0.05$),同时死亡组的凝血功能指标 PT 和 APTT 均长于存活组($P<0.05$)。具体数据见表 2。

表 2 不同预后脓毒症患者的血清 PCT、CRP、凝血功能指标和 APACHE II 评分比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of serum PCT, CRP, coagulation function index and APACHE II score of different prognosis of sepsis patients($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	PCT(ng/mL)	CRP(ng/mL)	APACHE II score(scores)	PT(s)	APTT(s)
Survival group	118	2.73± 0.76	62.19± 17.28	10.26± 2.85	14.28± 3.97	34.71± 9.64
Death group	42	24.87± 8.02	178.53± 57.59	35.40± 11.42	20.65± 6.66	44.07± 14.22
t		29.744	19.688	22.164	7.366	4.731
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 血清 PCT 及 CRP 与凝血功能指标和 APACHE II 评分的相关性

Pearson 相关性回归分析显示,血清 PCT 水平和 CRP 水平

均与 APACHE II 评分、PT 及 APTT 呈正相关性(均 $P<0.05$)。具体统计数据见表 3,相关曲线见图 1。

表 3 血清 PCT 及 CRP 与凝血功能指标和 APACHE II 评分的相关性

Table 3 Correlation between serum PCT and CRP and coagulation function index and APACHE II score

Index	APACHE II score		PT		APTT	
	r	P	r	P	r	P
PCT	0.736	0.013	0.833	0.009	0.722	0.018
CRP	0.763	0.017	0.769	0.022	0.665	0.021

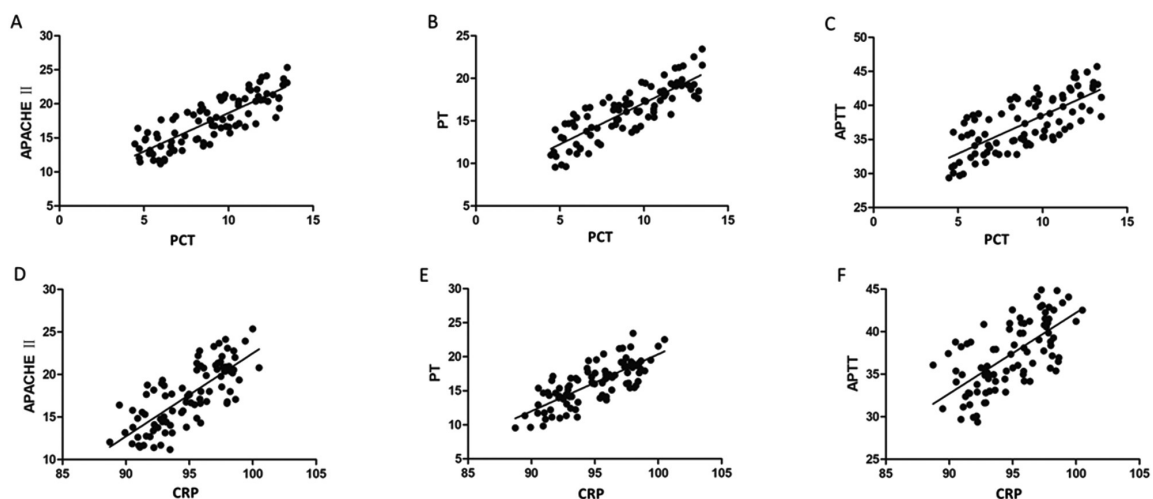


图 1 血清 PCT 及 CRP 与凝血功能指标和 APACHE II 评分的相关性

Fig.1 Correlation between serum PCT and CRP and coagulation function index and APACHE II score

注:(A)血清 PCT 与 APACHE II 评分的相关性曲线;(B)血清 PCT 与 PT 的相关性曲线;(C)血清 PCT 与 APTT 的相关性曲线;(D)血清 CRP 与 APACHE II 评分的相关性曲线;(E)血清 CRP 与 PT 的相关性曲线;(F)血清 CRP 与 APTT 的相关性曲线;

Note: (A) Correlation curve between serum PCT and APACHE II score; (B) Correlation curve between serum PCT and PT; (C) Correlation curve between serum PCT and APTT; (D) Correlation curve between serum CRP and APACHE II score; (E) Correlation curve between serum CRP and PT; (F) Correlation curve between serum CRP and APTT;

3 讨论

病原微生物感染在通常情况下能够被机体免疫系统清除,机体对病原微生物感染敏感性下降会诱发组织器官衰竭,从而导致脓毒症的发生以及脓毒症患者的死亡^[16]。因此寻找与脓毒症发生及不良预后相关的分子标志物,将其应用于脓毒症患者预后判定,从而能够在脓毒症发生早期采用有效的临床干预手段,对于脓毒症患者死亡风险的降低具有重要的临床意义^[17]。

PCT是降钙素的前体物质,与脓毒症的发生及进展密切相关,在临床上多用于脓毒症患者的诊断^[18]。本研究发现脓毒症组的PCT水平明显高于非脓毒症组,同时死亡组的PCT水平明显高于存活组,表明PCT水平随病情加重而升高。Liu等人^[19]发现PCT在病理条件下可以由免疫细胞经白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子 α (Tumor Necrosis Factor α , TNF- α)等因子刺激产生,并且PCT联合IL-6和TNF- α 应用于脓毒症诊断具有较高的敏感性和准确性。Sauer等人^[20]发现PCT能够被内源性多肽酶切割,从而产生具有激素作用的降钙素,并作用于细胞表面的降钙素受体,影响细胞的钙离子代谢,因此在脓毒症患者中,免疫细胞产生大量的PCT,通过血液输送至患者的组织器官当中。PCT经内源性多肽酶切割产生具有活性的降钙素,并作用于组织器官细胞表面的降钙素受体,从而增加细胞对钙离子的吸收,导致血液中钙离子水平下降。异常升高的PCT会导致细胞过量吸收钙离子,从而造成细胞内钙离子紊乱,导致细胞代谢异常,进而诱发组织器官细胞的死亡,使得患者出现器官衰竭而死亡,因此PCT水平升高与脓毒症患者不良预后有关。本研究发现血清PCT水平与APACHE II评分、PT和APTT均呈正相关性。Allison等人^[21]发现脓毒症患者的凝血功能异常,并且凝血功能指标与脓毒症患者预后密切相关。Samuels等人^[22]发现凝血过程中凝血致活酶发挥重要作用,凝血致活酶与钙离子共同作用于凝血酶原,使凝血酶原成为具有催化活性的凝血酶。活化的凝血酶作用于纤维蛋白原,并使其转化成丝状的纤维蛋白,从而形成凝血反应^[23]。本研究还发现PT和APTT在脓毒症患者中明显延长,这是因为在脓毒症发病过程中PCT水平异常升高导致降钙素水平升高,从而降低血液中钙离子水平,使得凝血致活酶的激活受阻,进而阻断凝血酶原的活化,导致纤维蛋白原无法转化成纤维蛋白,使得凝血过程受到抑制,因此在脓毒症患者体内PCT水平升高往往伴随凝血功能的下降^[24]。Moore等人^[25]发现脓毒症患者APACHE II评分联合血浆D-二聚体在脓毒症患者预后预测中具有重要的临床意义,并且APACHE II评分越高的脓毒症患者越容易发生病情恶化甚至死亡,因此PCT水平与APACHE II评分、APTT、TT存在一定相关性。

CRP是炎症反应的非特异性标志物,在肿瘤和心脑血管疾病等病理条件下均会引起机体内CRP水平升高^[26]。本研究发现脓毒症组的CRP水平明显高于非脓毒症组,同时死亡组的CRP水平明显高于存活组,表明CRP水平与脓毒症患者的预后密切相关。Kayem等人^[27]发现经病原微生物刺激机体能够产生大量IL-6和TNF- α 等炎症因子,作用于免疫细胞后能够刺激免疫细胞释放大量的CRP,从而诱导机体产生炎症反应。张俊峰等人^[28]发现脓毒症患者体内由于微生物感染引起患者出现

全身性炎症反应,导致血清CRP水平异常升高,且APTT、TT均延长,提示脓毒症患者体内存在凝血功能障碍。国外研究表明^[29],脓毒症患者发病过程中机体产生的炎症因子会诱导机体促凝,引起机体促凝途径受损,这与本研究发现CRP水平与PT、APTT均呈正相关的结论吻合。脓毒症患者CRP水平升高伴随着血压、心率和动脉血气等相关指标升高^[30],而这些指标又是APACHE II评分测定的重要依据,因此CRP水平与APACHE II评分呈正相关。

综上所述,脓毒症患者血清PCT和CRP水平升高,且血清PCT、CRP与APACHE II评分、PT、APTT呈正相关,临床可通过检测二者水平来评估脓毒症患者的预后评估。

参考文献(References)

- [1] Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update[J]. Intensive Care Med, 2018, 46(6): 925-928
- [2] 贺小丽,李德渊,乔莉娜,等. 脓毒症流行病学及预后的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(5): 486-489
- [3] Masuda T, Shoko T, Deguchi Y. Clinical Investigation of Coagulation Markers for Early Detection of Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation: A Single-Center, Prospective Observational Study [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2018, 24(7): 1082-1087
- [4] 熊泽忠,梁大胜,韩志邦. 乌司他丁对ICU老年脓毒症患者炎症状态及凝血功能的影响[J]. 广西医学, 2017, 39(8): 1257-1258
- [5] 郑天勇,徐宁,刘湘钰. 正五聚蛋白-3及凝血酶原时间检测对脓毒症患者意义[J]. 广东医学, 2018, 39(15): 80-83
- [6] Sadaka F, Ethmaneabouelmaali C, Cytron MA, et al. Predicting Mortality of Patients With Sepsis: A Comparison of APACHE II and APACHE I Scoring Systems[J]. J Clin Med Res, 2017, 9(11): 907-910
- [7] Huda AQ, Karim MR, Mahmud MA, et al. Use of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)-II and Red Cell Distribution Width (RDW) for Assessment of Mortality of Patients with Sepsis in ICU[J]. Mymensingh Med J, 2017, 26(3): 585-591
- [8] Jiang W, Zhong W, Deng Y, et al. Evaluation of a combination "lymphocyte apoptosis model" to predict survival of sepsis patients in an intensive care unit[J]. BMC Anesthesiol, 2018, 18(1): 89
- [9] 杨秀霖,王程毅,郑启安,等. 重症肺炎合并脓毒症患儿炎症因子及凝血指标与危重症评分相关性分析[J]. 中国循证儿科杂志, 2013, 8(4): 300-303
- [10] 李维勤. 脓毒症诊疗的新挑战--持续炎症、免疫抑制和分解代谢综合征[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(7): 673-677
- [11] Rayes J, Lax S, Wichaiyo S, et al. The podoplanin-CLEC-2 axis inhibits inflammation in sepsis[J]. Nature Communications, 2017, 8(1): 2239
- [12] Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, et al. Serial Procalcitonin Predicts Mortality in Severe Sepsis Patients: Results From the Multicenter Procalcitonin Monitoring Sepsis (MOSES) Study [J]. Critical Care Med, 2017, 45(5): 781-789
- [13] Venugopalan DP, Pillai G, Krishnan S. Diagnostic Value and Prognostic Use of Presepsin Versus Procalcitonin in Sepsis [J]. Cureus, 2019, 11(7): e5151
- [14] 张凯凯,于学忠,梁显泉,等. 乌司他丁对脓毒症伴多器官衰竭患者血清降钙素原C反应蛋白及免疫功能的影响[J]. 中国急救医学, 2018, 38(4): 328-331

- [15] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 全科医学临床与教育, 2015, 13(4): 365-367
- [16] Churpek MM, Snyder A, Han X, et al. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients outside the Intensive Care Unit [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(7): 906-911
- [17] Conwaymorris A, Wilson J, Shankarhari M. Immune Activation in Sepsis[J]. Crit Care Clin, 2017, 34(1): 29-42
- [18] 杨辉, 罗倩, 陈君灏, 等. 血清 PCT、CRP 及内毒素在细菌性血流感染所致脓毒症患者中的早期诊断价值 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(2): 4365-4368
- [19] Liu C, Li M, Cao S, et al. Effects of HV-CRRT on PCT, TNF- α , IL-4, IL-6, IL-8 and IL-10 in patients with pancreatitis complicated by acute renal failure[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(4): 3093-3097
- [20] Sauer M, Doß S, Ehler J, et al. Procalcitonin Impairs Liver Cell Viability and Function In Vitro: A Potential New Mechanism of Liver Dysfunction and Failure during Sepsis?[J]. Biomed Res Int, 2017, 7(8): 6130725
- [21] Allison SJ. Sepsis: NET-induced coagulation induces organ damage in sepsis[J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(3): 133
- [22] Samuels JM, Moore HB, Moore EE. Coagulopathy in Severe Sepsis: Interconnectivity of Coagulation and the Immune System[J]. Surg Infect (Larchmt), 2018, 19(2): 208-215
- [23] Undas A. Determination of Fibrinogen and Thrombin Time (TT)[J]. Methods Mol Biol, 2017, 1646: 105-110
- [24] Yang Q, Cao Y, Fang Y, et al. The influence of different debridement methods on the prognosis of elderly patients with diabetic foot ulcers and sepsis[J]. Minerva Chir, 2017, 72(3): 200-205
- [25] Moore JX, Zakai NA, Mahalingam M, et al. Hemostasis biomarkers and risk of sepsis: the REGARDS cohort [J]. J Thromb Haemost, 2016, 14(11): 2169-2176
- [26] Joann T, Potempa LA, Entman ML. The role of C-reactive protein in innate and acquired inflammation: new perspectives[J]. Inflamm Cell Signal, 2016, 3(2): 15
- [27] Kayem G, Batteux F, Girard N, et al. Predictive value of vaginal IL-6 and TNF α bedside tests repeated until delivery for the prediction of maternal-fetal infection in cases of premature rupture of membranes [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2017, 211(12): 8-14
- [28] 张俊峰, 苏绍红. 血流感染所致脓毒症患者血清中炎症因子、凝血指标的水平变化及临床意义 [J]. 实用预防医学, 2018, 25(5): 617-620
- [29] Tsao CM, Ho ST, Wu CC. Coagulation abnormalities in sepsis[J]. Acta Anaesthesiol Taiwan, 2015, 53(1): 16-22
- [30] 张丽利, 于学忠, 余姗姗, 等. 血清 C-反应蛋白与前白蛋白比值在脓毒症预后中的价值研究[J]. 中国急救医学, 2017, 37(3): 198-202

(上接第 341 页)

- [20] Mula M. Neuropsychiatric Symptoms of Epilepsy [J]. movement disorders, 2016, 24(15): 2175-2186
- [21] Leeman-Markowski BA, Schachter SC. Treatment of Cognitive Deficits in Epilepsy[J]. Neurologic Clinics, 2016, 34(1): 183-204
- [22] Alzueta N, Aldaz A, A Egúés. PKP-013 Levetiracetam therapeutic monitoring in patients with epilepsy: Effect of concomitant antiepileptic drugs[J]. Eur J Hospital Pharmacy: Science and Practice, 2016, 23(Suppl 1): A183
- [23] Helbig KL, Hagman KDF, Shinde DN, et al. Diagnostic exome sequencing provides a molecular diagnosis for a significant proportion of patients with epilepsy[J]. Genetics Medicine, 2016, 18(9): 898-905
- [24] Jeremy Jost, PierreMarie Preux, Michel DruetCabanac, et al. How to reduce the treatment gap for people with epilepsy in resource-limited settings by innovative galenic formulations: A review of the current situation, overview of potential techniques, interests and limits [J]. Epilepsy Research, 2016, 119(44): 49-61
- [25] Elkjr LS, Bech BH, Sun Y, et al. Association Between Prenatal Valproate Exposure and Performance on Standardized Language and Mathematics Tests in School-aged Children [J]. Jama Neurology, 2018, 75(6): 663-671
- [26] 赵睿. 丙戊酸钠治疗部分性癫痫发作的临床疗效及对患者脑电图的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(1): 64-65
- [27] Brodie MJ, Toufic F, Belinda M D, et al. Brivaracetam-induced elevation of carbamazepine epoxide levels: A post-hoc analysis from the clinical development program [J]. Epilepsy Research, 2018, 145(12): 55-62
- [28] Aydin A, Varoglu AO. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and clinical importance in epilepsy patients using valproic acid, carbamazepine and levetiracetam [J]. Laboratoriumsmedizin Journal of Laboratory Medicine, 2017, 41(3): 147-151
- [29] Maiti R, Mishra B R, Sanyal S, et al. Effect of carbamazepine and oxcarbazepine on serum neuron-specific enolase in focal seizures: A randomized controlled trial[J]. Epilepsy Research, 2017, 138(12):5-10
- [30] Zhang X, Zhong R, Chen Q, et al. Effect of carbamazepine on the bone health of people with epilepsy: a systematic review and meta-analysis [J]. The J international medical research, 2020, 48(3): e260
- [31] 田苗, 张丽, 徐玉, 等. 奥卡西平和丙戊酸钠对成人部分性癫痫患者脑电图及相关血液学指标水平的影响 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(11): 1477-1479