

• 论 著 •

便携式 Celercare M1 分析仪 CRP 检测的性能验证

戴永辉¹, 陈兴国², 王战会^{1△}

(1. 中国科学院深圳先进技术研究院, 广东深圳 518055; 2. 天津泰达医院检验科, 天津 300457)

摘要:目的 对 Celercare M1 分析仪定量测定 C-反应蛋白(CRP)的分析性能进行验证。方法 根据美国临床和实验室标准协会(CLSI)标准方案,对 CRP 测定方法的线性范围、精密度、准确度、干扰试验以及方法比对等方面进行验证。结果 CRP 检测方法在 0.5~200 mg/L 范围内线性良好,回归方程为 $Y=0.979X+0.456$ 。CRP 低值和高值批内精密度变异系数(CV)分别为 5.9%、2.0%;日间 CV 分别为 6.3%、2.2%。准确度良好,CRP 低值和高值结果的相对偏差分别为 2.3%、0.7%。当血清中胆红素水平不高于 340 $\mu\text{mol/L}$ 、三酰甘油不高于 10 mmol/L 和血红蛋白不高于 8 g/L 时,对 CRP 水平的测定没有明显的干扰。Celercare M1 分析仪(Y)和 IMMAGE 800 (X)测定 CRP 的回归方程为 $Y=0.944X+0.206$, $R^2=0.996$ ($P<0.05$)。Celercare M1 分析仪在 CRP 3 个医学决定水平(3 mg/L、10 mg/L、100 mg/L)的相对偏倚分别为 1.0%、4.0%和 5.0%,小于 1/2 总允许误差。结论 Celercare M1 分析仪定量测定 CRP 的线性范围、精密度、准确度、干扰性等分析性能良好,可被临床所接受。

关键词:C-反应蛋白; 性能验证; Celercare M1 分析仪

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.01.016

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)01-0039-04

Performance verification of portable Celercare M1 analyzer in CRP determination

Dai Yonghui¹, Chen Xingguo², Wang Zhanhui^{1△}

(1. Shenzhen Research Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen, Guangdong 518055, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Tianjin Teda Hospital, Tianjin 300457, China)

Abstract: Objective To verify the analytical performance of the portable Celercare M1 analyzer in the C-reactive protein(CRP) quantitative determination. Methods According to the standard program of the American Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), The portable Celercare M1 analyzer was performed the verification on the CRP detection in the aspects of the linearity range, precision, accuracy, interference test and method comparison. Results The CRP detection showed good linearity in the range of 0.5–200 mg/L and the regression equation was $Y=0.979X+0.456$. The within-run coefficients of variation(CV) of samples with low and high CRP levels were 5.9% and 2.0%, respectively. The between-day CV of samples with low and high CRP levels were 6.3% and 2.2%, respectively. The accuracy of the assay was admirable, and bias of CRP results at low and high levels were 2.3% and 0.7%, respectively. No significance interference was observed when serum bilirubin $\leq 340\mu\text{mol/L}$, triglyceride ≤ 10 mmol/L and hemoglobin $\leq 8\text{g/L}$ in this method. The regression equation of Celercare M1 analyzer(Y) and the IMMAGE 800 (X) for detecting CRP was $Y=0.944X+0.206$, $R^2=0.996$ ($P<0.001$). The relative bias of CRP results in three medical decision levels (3.0 mg/L, 10.0 mg/L, 100.0 mg/L) was 1.0%, 4.0% and 5.0%, respectively, which was lower than 1/2 of total error allowance. Conclusion The linearity, precision, accuracy and interference of the Celercare M1 analyzer in CRP determination are admirable and can be accepted in clinical practice.

Key words: C-reactive protein; performance evaluation; Celercare M1 analyzer

C-反应蛋白(CRP)是一种能与某些肺炎链球菌菌株 C 黏多糖反应形成复合物并产生沉淀的急性时相蛋白,其相对分子量为 $115\sim 140\times 10^3$,由含有 5 个完全相同的未糖基化的多肽亚单位组成,每个亚单位含有 187 个氨基酸,这些亚单位间通过非共价键连结成环状的五聚体,其在血液中的半衰期为 $15\sim 19\text{h}$ ^[1]。1930 年 Tillet 等^[2]首次在急性大叶性肺炎患者的血清中发现一种能在 Ca^{2+} 存在时与肺炎球菌细胞壁中的 C-多糖发生特异性沉淀反应的物质,故称 CRP。

CRP 的检测方法目前使用较多的有免疫透射比浊法、速率散射比浊法、胶乳增强免疫透射比浊法、胶乳凝集法、免疫单扩法以及免疫标记技术等^[3-4]。目前,在生化分析仪上主要采用免疫比浊法检测血清中 CRP 的水平。近年来,基于芯片实验室的便携式即时检测(POCT)已经成为国内外研究的热点^[5]。本研究依据美国临床和实验室标准协会(CLSI)文件,对 POCT 设备 Celercare M1 分析仪定量测定 CRP 的性能进行

了验证,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集天津泰达医院健康体检者、外科手术后患者以及菌血症等患者的血清共 80 份。血清分装于洁净试管内,4℃冰箱保存备用。

1.2 仪器与试剂 Celercare M1 分析仪和 CRP 测定盘片(批号 20140701),其中 CRP 测定盘片中含有 CRP 试剂,盘片中的 CRP 试剂以冻干小球的形式存在,每个 CRP 试剂盘片仅供单人单次使用。CRP 校准品(批号 819RDJ)购自日本积水医疗科技有限公司,质控品采用 Roche 公司可溯源的 CRP 质控品(低值批号 157579-02;高值批号 156548-03)。干扰物质胆红素(CAS 号 635654)和三酰甘油(货号 17811)购自 Sigma-Aldrich 公司。

1.3 方法 定量测定 CRP 的方法是基于胶乳增强免疫比浊法原理,检测盘片中装有 CRP 冻干试剂小球,在检测中冻干小

球复溶并与标本中的 CRP 反应,相邻的胶乳颗粒彼此交联,在相应波长处测定溶液浊度的增加,增加的程度与标本中的 CRP 水平相关。CRP 定标采用 6 点定标(0、6、30、70、120、200 mg/L)。参数按照说明进行设置:测定主波长为 600 nm,副波长为 800 nm,反应终止时间为 12 min。线性范围试验根据 CLSI EP6-A2 文件要求^[7],用已知水平为 200 mg/L 的高值(H)样本和已知水平为 0.5 mg/L 的低值(L)样本依照固定比例(0:7;1:6;2:5;3:4;4:3;5:2;6:1;7:0)配置一系列水平的样本,每个水平样本重复测定 3 次,计算实测平均值,根据比例关系可以计算出 8 例样本的 CRP 水平,并将其作为预测值,以预测值为横坐标,实测平均值为纵坐标,进行直线回归分析。精密度和准确性试验采用在 Celercare M1 分析仪在控的情况下,依据 CLSI EP5-A 文件和 EP15-A2 文件要求进行精密度试验^[8-9],选择 8.6 mg/L 和 106 mg/L 水平水平的样本,在 Celercare M1 分析仪上对此 2 个水平样本重复测定 20 次,计算均值(\bar{x})、标准差(s)和变异系数(CV),得到批内精密度相关数据。并对此 2 个水平水平样本每天测定 1 次,连续测定 20 d,计算均值(\bar{x})、标准差(s)和变异系数(CV),得到日间精密度相关数据,同时计算相对偏差(公式 $B\% = |M-T|/T \times 100\%$,其中 M 为日间测试结果均值,T 为 CRP 标准品定值)以验证准确度,要求相对偏差($B\%$) $\leq 10\%$ 。

根据 CLSI EP7-A2 文件要求^[10],进行血红蛋白、胆红素和三酰甘油的干扰试验。选择一份血红蛋白水平为 120 g/L 的 EDTA-K2 抗凝血液,离心后去掉血清,用生理盐水洗涤红细胞 3 次,然后离心去掉生理盐水,加入蒸馏水至原血清位置,混匀至完全溶血,离心后测定上清液血红蛋白水平为 116 g/L,以此溶血液制成水平分别为 100、80、40、20 g/L 的溶血液。然后选择低水平 CRP(8.2 mg/L)、高水平 CRP(110.7 mg/L)新鲜血清样品各两份,其中一份加入溶血液(血清:溶血液=9:1),制成血红蛋白终水平为 10、8、4、2 g/L 的分析样本,另一份加入生理盐水(血清:生理盐水=9:1)作为对照,每一份样本重复测定 3 次,结果取平均值。测定三酰甘油的干扰,同样选择低水平 CRP(8.2 mg/L)、高水平 CRP(110.7 mg/L)新鲜血清样品各两份,其中一份加入配制的三酰甘油溶液(血清:三酰甘油标准液=9:1),制成含三酰甘油水平梯度的血清样品,使三酰甘油终水平为 10、8、6、4 mmol/L,另一份加入生理盐水作为对照,每一份样本重复测定 3 次,结果取平均值。同理,利用配制的胆红素溶液制备胆红素终水平为 340、170、85、42.5 $\mu\text{mol/L}$ 的样本,另一份加入生理盐水作为对照,每一份样本重复测定 3 次,结果取平均值。然后计算每一种干扰物质在每一个干扰水平下的影响度:影响度($\%$)=(加入干扰物质后测定值-加入生理盐水后测定值)/加入生理盐水后测定值 $\times 100\%$ 。要求影响度($\%$)在 $\pm 10\%$ 范围内。

根据 CLSI EP9-A2 文件要求^[11],从天津泰达医院选择 80 例符合要求的 CRP 水平在 0.5~200 mg/L 范围内的临床样

本。用 Celercare M1 分析仪及 CRP 试剂盘片进行测定,每份标本测定两次取平均值,并与本院所用的 IMMAGE 800 分析仪(免疫散射比浊法)测定 CRP 的结果进行比较。以系统误差(SE)来判断 Celercare M1 分析仪与 IMMAGE 800 分析仪间的测定结果是否具有可比性。同时参考 IgG 室间质评 TEa 标准,将 CRP 的 TEa 标准设定为靶值 $\pm 25\%$,相对偏倚($SE\%$)小于 TEa 的 1/2 即为临床可接受标准(其中 $SE = |Y-X|$; $SE\% = SE/Xc$)。

1.4 统计学处理 采用 Excel 2007 以及 SPSS 17.0 软件分析数据。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,回归分析采用 Passing-Bablok 回归,相关性分析采用 Pearson 相关, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 线性范围试验 线性范围试验结果显示,在 0.5~200 mg/L 血清 CRP 水平范围内结果线性良好,相关方程为 $Y = 0.979X + 0.456$,见图 1。

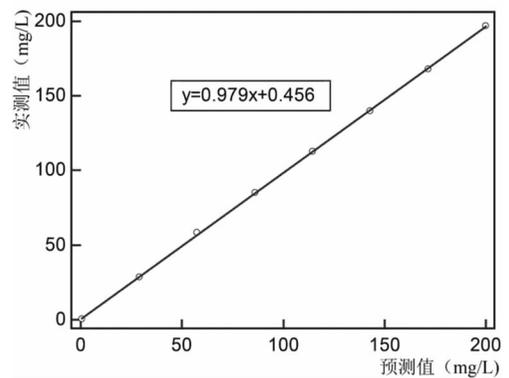


图 1 CRP 线性范围试验结果

2.2 精密度和准确度试验结果 CRP 检测批内、日间精密度以及准确度结果,见表 1。

2.3 干扰试验结果 经试验得出,CRP 测定方法抗干扰性能良好,当胆红素不高于 340 $\mu\text{mol/L}$ 、三酰甘油不高于 10 mmol/L、血红蛋白不高于 8.0 g/L 时,对本法测定结果无显著性干扰,血红蛋白、胆红素和三酰甘油对 CRP 测定结果的影响度为 $-2.3\% \sim 9.0\%$,而当血红蛋白的水平为 10.0g/L 时,影响度为 10.5%,见表 2。

2.4 方法比对试验结果 Celercare M1 分析仪和 IMMAGE 800 分析仪 CRP 测定结果之间的分析,回归分析见图 2A),相对偏差分析见图 2B)。两者的回归方程为 $Y = 0.944X + 0.206$,相关系数 $R \geq 0.975$, $P < 0.05$,说明回归方程的斜率和截距可靠,可以用其评估两种检测的系统误差。Bland-Altman 偏倚图显示两仪器 CRP 测定差值大部分在差值均值线两侧上下均匀分布,但当 CRP 水平较高时,两仪器 CRP 测定差值主要分布在差值均值线上方,且两者差值的均值线位于 X 轴上方。

表 1 CRP 测定的批内、日间精密度以及准确度结果

靶值水平 (mmol/L)	n	批内精密度检测		日间精密度检测		准确度检测	
		CRP 检测水平 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	CV(%)	CRP 检测水平 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	CV(%)	偏倚 (mmol/L)	相对偏差 (%)
8.6(低值)	20	8.5 \pm 0.50	5.9	8.4 \pm 0.53	6.3	0.2	2.3
106.0(高值)	20	105.5 \pm 2.12	2.0	105.3 \pm 2.30	2.2	0.7	0.7

表 2 3 种干扰物质对 CRP 测定结果的影响

血红蛋白的干扰			胆红素的干扰			三酰甘油的干扰		
血红蛋白水平(g/L)	CRP(mg/L)	影响度(%)	血红蛋白水平(g/L)	CRP(mg/L)	影响度(%)	血红蛋白水平(g/L)	CRP(mg/L)	影响度(%)
0	8.6	0.00	0.00	8.9	0.00	0.00	8.8	0.00
2.0	8.7	1.1	42.5	8.7	-2.2	4.0	8.9	1.1
4.0	8.4	-2.3	85	9.2	3.4	6.0	9.0	2.3
8.0	9.0	4.7	170	9.5	6.7	8.0	8.7	-1.1
10.0	9.5	10.5	340	9.7	9.0	10.0	9.4	6.8

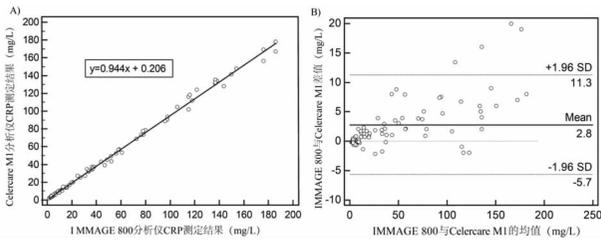


图 2 两种方法 CRP 测定结果的回归分析和相对偏差分析

3 讨 论

CRP 是急性时相反应蛋白之一,肝脏是其主要的合成器官。CRP 在正常人血清中水平极低,大量研究资料表明^[12-14],在组织受到损伤、炎症、感染或肿瘤破坏时,CRP 可以在数小时内急剧上升,其水平可升至正常的数倍甚至数百倍,并在 2~3 d 达峰值,待病情改善时逐渐下降,恢复正常。CRP 被广泛应用于各种临床疾病的早期诊断及鉴别诊断^[15-16],如严重的急性胰腺炎、急性阑尾炎、脑膜炎、吸入性肺炎、骨髓炎、骨关节炎,还可用于组织坏死与组织损伤及其恢复期的筛检、监测器官移植受体排斥反应及疗效观察、急性心肌梗死等疾病的预测,同时也是鉴别细菌或病毒感染的一个首选指标。

本研究对 Celercare M1 分析仪定量测定 CRP 的方法从线性范围、精密度、准确度、干扰试验以及方法比对等方面进行了性能验证。经试验得出,Celercare M1 分析仪测定 CRP 的线性范围达 0.5~200 mg/L,回归方程为 $Y=0.979X+0.456$ 。此水平范围覆盖了临床上绝大部分标本 CRP 水平,能满足临床检测和诊断的要求。CRP 低值和高值批内 CV 分别为 5.9%、2.0%;日间 CV 分别为 6.3%、2.2%;相对偏差分别为 2.3%、0.7%。当血清中三酰甘油水平不高于 340 μmmol/L、三酰甘油不高于 10 mmol/L 和血红蛋白不高于 8 g/L 时,对 CRP 水平的测定没有明显的干扰,说明该方法测定 CRP 的抗干扰能力较好,反应特异性好。同时对 Celercare M1 分析仪 CRP 测定结果与测定结果可溯源的天津泰达医院 IMMAGE 800 分析仪结果进行了比较,两者具有良好的相关性,回归方程为 $Y=0.944X+0.206, R^2=0.996(P<0.05)$ 。同时 Bland-Altman 偏倚结果显示 Celercare M1 分析仪 CRP 检测结果与 IMMAGE 800 分析仪比较存在负偏倚,且该偏倚在高水平 CRP 标本中更为明显,究其原因很可能是由于两者检测方法不同所致,前者为透射免疫比浊法,而后者则为散射免疫比浊法。总体来说,Celercare M1 分析仪检测结果较 IMMAGE 800 分析仪稍偏低,但两者差异并无统计学意义($P>0.05$)。Celercare M1 分析仪在 CRP 3 个医学决定水平(3、10、200 mg/L)的相对偏倚分别为 1%,4%,5%,小于 1/2 总允许误差,表

明两种检测系统间的系统误差能够为临床可接受,结果之间具有可比性。

此外,与传统 CRP 检测进行比较,便携式 Celercare M1 分析仪定量测定 CRP 的方法操作简便,每次检测仅需 90 μL 样本,检测时间短,整个检测过程仅 10 min 左右,适合于急诊检测。同时测定所用的 CRP 试剂盘片采用了真空冷冻干燥技术和芯片实验室技术,检测试剂以冻干小球的形式存放于盘片中,携带方便,利于在基层医疗医院推广使用。

综上所述,通过上述各项性能验证试验表明,Celercare M1 分析仪定量测定 CRP 的方法分析性能良好,符合临床要求。

参考文献

- [1] Aguiar FJ, Ferreira-Junior M, Sales MM, et al. C-reactive protein: clinical applications and proposals for a rational use[J]. Rev Assoc Med Bras, 2013, 59(1): 85-92.
- [2] Tillett WS, Francis TJ. Serological reactive in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus [J]. J Exp Med, 1930, 52(4): 561-571.
- [3] 陈晓玲, 兰庆萍. 速率散射比浊法与胶乳凝集法检测血清 C 反应蛋白的评价[J]. 上海医学检验杂志, 2002, 17(3): 141.
- [4] 杨振修. C-反应蛋白的检测[J]. 上海医学检验杂志, 1999, 14(5): 261-263.
- [5] 陈宇, 靖向盟, 朱军, 等. 芯片实验室技术在 POCT 上的最新进展[J]. 微纳电子技术, 2007, 44(12): 1036-1042.
- [6] NCCLS. EP17-A Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline [S]. Wayne, PA, USA: NCCLS, 2004.
- [7] NCCLS. EP6-A. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures; Approved Guideline[S]. Wayne, PA, USA: NCCLS, 2003.
- [8] NCCLS. EP5-A2 Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods; approved guideline-2nd edition[S]. Wayne, PA, USA: NCCLS, 2004.
- [9] NCCLS. EP15-A2 User demonstration of performance for precision and accuracy; approved guideline-2nd edition[S]. Wayne, PA, USA: NCCLS, 2004.
- [10] NCCLS. EP7-A2 Interference testing in clinical chemistry; approved guideline-2nd edition [S]. Wayne, PA, USA: NCCLS, 2002.
- [11] NCCLS. EP9-A2 Method comparison and bias estimation using patient samples; approved guideline-2nd edition[S]. Wayne, PA, USA: NCCLS, 2002.
- [12] 钟淑琼, 林细金, 吴翠霞. CRP、WBC 联合检测在(下转第 44 页)

7 天测得的数据计算出的 PRI 值进行比较,在入选时健康对照组和 ACS 组 PRI 无明显差异,分布较均匀同质,而在抗血小板治疗后第 7 天 ACS 组 PRI 值明显下降,表明依据上述原理检测 VASP 的磷酸化程度并根据公式计算出的 PRI 值能够特异性地评价氯吡格雷的疗效^[13-14]。在对 ACS 组抗血小板治疗后的第 7 天患者的 PRI 值进行统计分析时,有 7 例(26.9%)患者的 PRI 值都大于入选时均数为-2 倍标准差(66.90%)或未服用氯吡格雷人群的总体均数为-2 倍标准差(66.80%),因此表明 PRI 值与血小板的基础活性以及是否使用阿司匹林的干预无关,而与使用氯吡格雷的干预有关,且近 26.9% 患者对氯吡格雷反应低下。

关于氯吡格雷抵抗,虽然研究已经证实了它的存在,但是因为不同的实验室检测方法以及不同的诊断标准,当前仍然缺乏一种关于氯吡格雷抵抗的标准定义。但大多数研究人员使用 Wiviott 等^[15]的定义,即尽管一些患者坚持服用氯吡格雷的标准剂量(300 mg 负荷量,维持量 75 mg/d),仍然存在临床上有关于动脉血栓事件的再次发生,而且检测血小板的功能表明不能够有效地抑制血小板聚集,此种现象称氯吡格雷抵抗。检测氯吡格雷抵抗的试验方法包括血小板聚集试验、检测 VASP 磷酸化水平、检测血小板表面的 P-选择素、血小板功能测定仪 PFA-100 测定闭合时间等^[16]。其中血小板聚集试验的检测是评价血小板功能的传统检测方法,但是仍然存在很多问题,此方法操作比较复杂,可重复性较差,容易受到一些因素的影响^[17]。检测血小板表面的 P-选择素虽然可以预测临床的预后情况,但价格相对比较昂贵,特异性也相对较差,很难将其应用于临床。而应用流式细胞仪检测 VASP 具有以下优点:(1)使用全血检测,仅需要 30 μL 枸橼酸钠抗凝全血;(2)样本具有高稳定性:室温下检测前可保存 48 h,甚至高达 72 h^[18];(3)目前是对 P2Y12 特异性最高的检测;(4)无干扰;(5)标准化、重复性好;(6)即开即用、单独或批量操作;(7)检测时间短(25 min);(8)CE 认证,有广泛的文献发表。Montalescot 等^[19]评价 VASP 为 ADP 诱导的血小板 P2Y12 受体激活的最合理的评估方法,因而是氯吡格雷药效最特异性的监测指标。

参考文献

[1] 何晨,袁晋青. 氯吡格雷抵抗的现状与展望[J]. 心血管病学进展, 2009,30(5):806-809.
 [2] 格日勒,任志亮. 冠心病患者氯吡格雷抵抗的研究进展[J]. 内蒙古医学杂志,2008,40(12):1492-1494.
 [3] 李俊勇,齐晓勇,李英肖,等. 冠心病患者支架术后再次狭窄的多因素回归分析[J]. 中国综合临床,2005,21(12):1070-1072.
 [4] Smith SJ, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National

Heart, Lung, and Blood Institute[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(1):2130-2139.
 [5] 魏述建,陈玉国,张运. 阿司匹林和氯吡格雷抵抗的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2008,29(6):946-949.
 [6] 陈丰,彭俊,王祥贵. 氯吡格雷抵抗的研究[J]. 临床和实验医学杂志,2010,9(5):384-387.
 [7] 杨蓉,吴方. 氯吡格雷抵抗的研究进展[J]. 国际内科学杂志, 2009,36(7):428-431.
 [8] 刘继文,程晓曙. 氯吡格雷抵抗[J]. 国际心血管病杂志, 2006, 1(2):48-51.
 [9] Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D, et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs[J]. Nature, 2001,409(1):202-207.
 [10] Schwarz UR, Geiger J, Walter U, et al. Flow cytometric analysis of intracellular VASP phosphorylation for the assessment of activating and inhibitory signal transduction pathways in human platelets[J]. Thromb Haemost, 1999,82(1):1145-1152.
 [11] Barragan P, Bouvier JL, Roquebert PO, et al. Resistance to thienopyridines: Clinical detection of coronary stent thrombosis by monitoring of vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2003,59(3):295-302.
 [12] Aleil B, Ravanat C, Cazenave JP, et al. Flow cytometric analysis of intraplatelet VASP phosphorylation for the detection of clopidogrel resistance in patients with ischemic cardiovascular diseases [J]. J Thromb Haemost, 2005,3(1):85-92.
 [13] 陈青,米树华. 氯吡格雷抵抗影响因素的研究[J]. 中国医药, 2011,6(11):1432-1434.
 [14] 李芹,肖践明. 氯吡格雷抵抗的影响因素[J]. 医学综述, 2009, 15(9):1405-1407.
 [15] Wiviott SD, Antman EM. Clopidogrel resistance: a new chapter in a fast-moving story[J]. Circulation, 2004, 109(5):3064-3067.
 [16] Michelson AD. Platelet function testing in cardiovascular diseases [J]. Circulation, 2004, 110(1):489-493.
 [17] Geiger J, Teichmann L, Grossmann R, et al. Monitoring of clopidogrel action: Comparison of methods[J]. Clin Chem, 2005, 51(6):957-965.
 [18] Jakubowski JA, Payne CD, Li YG, et al. A comparison of the anti platelet effects of prasugrel and high-dose clopidogrel as assessed by VASP-phosphorylation and light transmission aggregometry [J]. Thromb Haemost, 2008, 99(1):215-222.
 [19] Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Albion trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(5):931-938.

(收稿日期:2014-11-10)

(上接第 41 页)

细菌性肺炎儿童中的变化及临床意义[J]. 中国医疗前沿, 2012, 7(8):62-63.
 [13] 徐冬梅,郑颖. 血清 PCT, CRP 和 IL-18 检测对急性上呼吸道感染患儿的临床意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2012, 22(11):2698-2700.
 [14] Windgassen EB, Funtowicz L, Lunsford TN, et al. C-Reactive protein and High-Sensitivity C-Reactive protein: an update for clinicians[J]. Postgrad Med, 2011, 123(1):114-119.

[15] Simon L, Gauvin F, Amre DK, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(2):206-217.
 [16] Mitaka C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome[J]. Clin Chim Acta, 2005, 351(1/2):17-29.

(收稿日期:2014-11-15)