

• 论 著 •

SARS-CoV-2 抗体阴性及抗体阳性患者血清炎症因子表达水平的研究

汤 庆, 李 松, 钟元锋, 李 晨, 刘 沛, 田学文, 刘为勇, 孙自镛, 李辉军[△]

华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科, 湖北武汉 430030

摘要:目的 探讨新型冠状病毒(SARS-CoV-2)抗体阴性及抗体阳性患者的血清炎症因子表达水平。方法 回顾性分析 2020 年 1—2 月华中科技大学同济医学院附属同济医院中法新城院区定点收治住院确诊的 212 例新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者病例资料。按照 COVID-19 患者 2 周后是否产生 SARS-CoV-2 抗体分为抗体阴性组 44 例及抗体阳性组 168 例。收集患者的临床资料,采集患者静脉血,检测其血液中 SARS-CoV-2 IgM 抗体、SARS-CoV-2 IgG 抗体、全血细胞计数、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、乳酸脱氢酶(LDH)、细胞因子、D-二聚体及纤维蛋白原(FIB),并对两组血清炎症因子表达水平进行分析比较。结果 抗体阳性组白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEUT)、单核细胞计数(MONO)、红细胞计数(RBC)、血小板计数(PLT)、白细胞介素(IL)-2R、IL-10、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)与抗体阴性组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),而 SARS-CoV-2 抗体阳性组患者 hs-CRP、LDH、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、D-二聚体及 FIB 高于抗体阴性组,淋巴细胞计数(LYMPH)、红细胞比容(Hct)、血红蛋白浓度(HGB)低于抗体阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 抗体阴性患者相对于抗体阳性患者病程短且体内炎症反应较轻,该研究为 COVID-19 临床治疗及疫苗研发提供一些参考依据。

关键词:新型冠状病毒肺炎; 细胞因子; 新型冠状病毒; 超敏 C 反应蛋白; 抗体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.18.018 **中图法分类号:**R446.6

文章编号:1673-4130(2021)18-2253-05 **文献标志码:**A

**Study on the expression levels of serum inflammatory factors in patients
with negative and positive SARS-CoV-2 antibody**

TANG Qing, LI Song, ZHONG Yuanfeng, LI Cheng, LIU Pei, TIAN Xuwen,
LIU Weiyong, SUN Ziyong, LI Huijun[△]

Department of Clinical Laboratory, Tongji Hospital, Tongji Medical College,
Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China

Abstract: Objective To investigate the expression of inflammatory cytokines in serum of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) antibody negative and antibody positive patients. **Methods** The data of 212 patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) admitted to Sino French Xincheng District, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of science and technology from January to February in 2020 were analyzed retrospectively. According to whether COVID-19 patients produced SARS-CoV-2 antibody after 2 weeks, they were divided into antibody negative group ($n = 44$) and antibody positive group ($n = 168$). Clinical data and venous blood were collected, and SARS-CoV-2 IgM antibody, SARS-CoV-2 IgG antibody, complete blood count, hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), lactic dehydrogenase (LDH), cytokines, D-dimer and fibrinogen (FIB) were detected. The expression levels of serum inflammatory factors were analyzed and compared between the two groups. **Results** There were no significant differences in WBC, NEUT, MONO, RBC, PLT, IL-2R, IL-10, TNF- α between antibody positive group and antibody negative group ($P > 0.05$). The hs-CRP, LDH, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, D-dimer and FIB of SARS-CoV-2 antibody positive group were higher than those of SARS-CoV-2 antibody negative group, and the

作者简介:汤庆,男,主管技师,主要从事感染免疫方面研究。 [△] **通信作者,** E-mail:18986030216@126.com。

本文引用格式:汤庆,李松,钟元锋,等. SARS-CoV-2 抗体阴性及抗体阳性患者血清炎症因子表达水平的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42 (18):2253-2257.

LYMPH, Hct and HGB concentration were lower than those of SARS-CoV-2 antibody negative group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with antibody positive patients, antibody negative patients have shorter course of disease and less inflammatory reaction in vivo. This study provides some reference for clinical treatment and vaccine development of COVID-19.

Key words: corona virus disease 2019; cytokine; severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; hypersensitive C-reactive protein; antibody

新型冠状病毒(SARS-CoV-2)传播迅速,当前国内外防治形势异常严峻^[1-3]。机体感染 SARS-CoV-2 后可引起适应性体液免疫应答,约 7 d 会产生针对性 IgM 抗体,约 14 d 产生 IgG 抗体^[1]。然而,有报道称 2.0%~8.5% 患者在感染 SARS-CoV-2 后没有出现 SARS-CoV-2 抗体^[4]。目前国内关于新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者不产生抗体的报道较少,本研究对 SARS-CoV-2 抗体阴性及抗体阳性患者的炎症因子表达水平进行比较分析,旨在为 COVID-19 的临床治疗及疫苗研发提供一些参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1—2 月华中科技大学同济医院中法新城院区定点收治住院确诊的 COVID-19 患者 212 例为研究对象,按照患者自检出核酸阳性起 2 周后是否产生 SARS-CoV-2 抗体将其分为抗体阴性组 44 例,其中男性 22 例、女性 22 例,平均年龄(52.8 ± 17.9)岁;以及抗体阳性组 168 例,其中男性 80 例、女性 88 例,平均年龄(59.4 ± 13.8)岁;抗体阳性组中含 SARS-CoV-2 IgM 抗体阳性 137 例,SARS-CoV-2 IgG 抗体阳性 168 例。纳入标准:(1)有流行病学接触史;(2)有发热、咳嗽等症状,实验室检查发现白细胞或淋巴细胞水平降低,胸部 CT 检查显示病毒性肺炎改变,且按国家卫生健康委员会新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)^[5]临床诊断为 COVID-19。排除标准:年龄 <18 岁,急诊入院诊断不明确或资料缺失。收集患者的年龄、性别、住院天数、临床分型、临床结局、基础性疾病及呼吸辅助情况等一般临床资料进行研究分析。本研究通过华中科技大学同济医学院附属同济医院伦理委员会审核批准。本文属于回顾性研究免除患者知情同意书。

1.2 仪器与试剂 SARS-CoV-2 IgM 和 IgG 抗体采用深圳市亚辉龙生物科技股份有限公司 iFlash3000 全自动化学发光免疫分析仪进行检测,试剂及定标品为原装配套;全血细胞计数采用日本 SYSMEX XN3000 全自动生化分析仪进行检测,试剂为其配套试剂。超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)采用德国罗氏 COMBAS 8000 全自动生化分析仪进行检测,试剂及

定标品购自日本生研,乳酸脱氢酶(LDH)采用德国罗氏 COMBAS 8000 全自动生化分析仪进行检测,试剂及定标品为原装配套。白细胞介素(IL)-1 β 、IL-2R、IL-8、IL-10、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)采用 SIEMENSIMMULITE 1000 免疫分析仪进行检测,试剂及定标品为原装配套。IL-6 采用 Roche e602 电化学发光法检测仪进行检测,试剂及定标品为原装配套。检测标本均按照实验室标准操作规程进行,保证所有检测系统平稳无故障且待测项目室内质控均为在控状态。

1.3 方法

1.3.1 标本采集及处理 所有患者均于入院 24 h 内完成静脉血标本采集,全血细胞计数采用乙二胺四乙酸抗凝剂、hs-CRP 采用肝素锂抗凝剂、D-二聚体及纤维蛋白原(FIB)采用枸橼酸钠抗凝剂、细胞因子及 SARS-CoV-2 IgM 和 IgG 抗体采用二氧化硅/分离胶的采血管采集。需离心标本采用 3 500 r/m 离心 10 min,不能立即检测的标本暂存于 4 °C 冰箱中,需长期保存的血清/血浆标本放置于 -70 °C 保存。

1.3.2 SARS-CoV-2 IgM 和 IgG 抗体检测 患者于入院当日及择期进行 SARS-CoV-2 IgM 和 IgG 抗体检测,保证所有患者在 10~ <20 d 及 20~ <30 d 均能获得抗体数据。IgM 和 IgG 浓度 <10.0 AU/mL 时,为无反应性(阴性);标本 IgM 和 IgG 浓度 ≥ 10.0 AU/mL 时认为有反应性(阳性)。

1.3.3 细胞因子检测 收到标本时立即对细胞因子进行离心上机检测,避免放置较长时间。IL-1 β 、IL-2R、IL-8、IL-10、IL-6、TNF- α 参考范围分别为 <5.0 pg/mL、223.0~710.0 U/mL、 <62.0 pg/mL、 <9.1 pg/mL、 <8.1 pg/mL、 <7.0 pg/mL。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析。计量资料进行正态性检验,符合正态分布的资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;不符合正态资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以百分比表示,两组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 抗体阴性组年龄、住院天

数小于抗体阳性组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组 SARS-CoV-2 IgG、IgM 抗体滴度变化 抗体阴性组自检出 COVID-19 核酸阳性后 10~<20 d 及 20~<30 d 血清中均未检测出 SARS-CoV-2 IgG、IgM 抗体。抗体阳性组自检出 COVID-19 核酸阳性后 10~<20 d 及 20~<30 d 血清中检出 SARS-

CoV-2 IgG、IgM 抗体。抗体阳性组自检出 COVID-19 核酸阳性后 20~<30 d SARS-CoV-2 IgG 抗体滴度较自检出 COVID-19 核酸阳性后 10~<20 d 升高,而抗体阳性组自检出 COVID-19 核酸阳性后 20~<30 d SARS-CoV-2 IgM 抗体滴度较自检出 COVID-19 核酸阳性后 10~<20 d 降低。见表 2。

表 1 COVID-19 住院患者一般临床资料

临床资料	抗体阴性组($n=44$)	抗体阳性组($n=168$)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	52.8±17.9	59.4±13.8	2.663	0.008
性别[$n(\%)$]				
男	22(50.0)	80(47.6)	1.000	0.778
女	22(50.0)	88(52.4)		
临床分型[$n(\%)$]				
普通型	25(56.8)	115(68.5)	2.000	0.318
重型	15(34.1)	44(26.2)		
危重型	4(9.1)	9(5.4)		
住院天数[$d, M(P_{25}, P_{75})$]	14(9.0, 20.0)	29(18.0, 35.0)	4.817	<0.001
临床结局[$n(\%)$]				
治愈	43(97.7)	163(97.0)	1.000	0.802
死亡	1(2.3)	5(3.0)		
合并基础疾病[$n(\%)$]				
糖尿病	3(6.8)	31(18.5)	1.000	0.293
高血压	7(15.9)	30(17.9)		
冠心病	1(2.2)	6(3.6)		
肿瘤	3(6.8)	3(1.8)		
慢性阻塞性肺疾病	1(2.2)	2(1.1)		
呼吸机辅助通气治疗[$n(\%)$]				
无创机械通气	2(4.5)	12(7.1)	1.000	0.537
有创机械通气	1(2.3)	6(3.6)		

2.3 抗体阳性组与抗体阴性组患者入院时实验室指标之间的差异分析 抗体阳性组 WBC、中性粒细胞计数(NEUT)、单核细胞计数(MONO)、RBC、血小板计数(PLT)、IL-2R、IL-10、TNF- α 与抗体阴性组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);而抗体阳性组

hs-CRP、LDH、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、D-二聚体及 FIB 高于抗体阴性组,淋巴细胞计数(LYMPH)、血红蛋白浓度(HGB)及血细胞比容(Hct)低于抗体阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组 SARS-CoV-2 IgG、IgM 抗体滴度变化[S/CO, $M(P_{25}, P_{75})$]

抗体	抗体阴性组($n=44$)	抗体阳性组($n=168$)	Z	P
SARS-CoV-2 IgG				
COVID-19 核酸阳性后 10~<20 d	2.96(1.40, 5.01)	149.88(104.47, 177.34)	10.204	<0.001
COVID-19 核酸阳性后 20~<30 d	2.54(1.20, 4.86)	159.56(112.45, 186.52)	10.586	<0.001

续表 2 两组 SARS-CoV-2 IgG、IgM 抗体滴度变化[S/CO, M(P₂₅, P₇₅)]

抗体	抗体阴性组(n=44)	抗体阳性组(n=168)	Z	P
SARS-CoV-2 IgM				
COVID-19 核酸阳性后 10~<20 d	1.25(0.68, 2.14)	47.06(14.46, 102.50)	9.691	<0.001
COVID-19 核酸阳性后 20~<30 d	1.20(0.52, 1.98)	35.86(13.24, 98.57)	9.468	<0.001

表 3 SARS-CoV-2 IgM、IgG 抗体阳性组与抗体阴性组患者入院时实验室指标分析

指标	抗体阴性组(n=44)	抗体阳性组(n=168)	t/Z	P
WBC[M(P ₂₅ , P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	6.60(5.34, 7.25)	6.07(4.57, 7.99)	0.748	0.454
LYMPH [M(P ₂₅ , P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	1.70(1.21, 2.04)	1.20(0.74, 1.68)	3.585	0.003
NEUT[M(P ₂₅ , P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	3.82(3.15, 4.79)	3.96(2.73, 5.88)	0.519	0.604
MONO[M(P ₂₅ , P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	0.54(0.41, 0.64)	0.48(0.36, 0.62)	1.873	0.061
HGB[M(P ₂₅ , P ₇₅), g/L]	133.00(118.50, 147.00)	123.00(113.50, 135.00)	2.212	0.027
RBC($\bar{x} \pm s$, ×10 ¹² /L)	4.28±0.80	4.07±0.85	-1.834	0.068
Hct[M(P ₂₅ , P ₇₅), %]	39.00(35.20, 42.35)	35.80(33.10, 39.00)	2.667	0.007
PLT[M(P ₂₅ , P ₇₅), ×10 ⁹ /L]	226.00(184.00, 284.00)	206.00(163.00, 269.50)	0.917	0.354
LDH[M(P ₂₅ , P ₇₅), U/L]	170.00(150.00, 213.50)	241.50(180.00, 320.00)	4.586	<0.001
hs-CRP [M(P ₂₅ , P ₇₅), mg/L]	1.45(0.60, 6.65)	11.95(1.80, 57.05)	4.118	<0.001
IL-1β[M(P ₂₅ , P ₇₅), pg/mL]	5.00(5.00, 26.50)	5.00(5.00, 51.00)	3.685	0.002
IL-2R [M(P ₂₅ , P ₇₅), U/mL]	355.00(280.00, 547.00)	516.00(345.00, 708.00)	2.465	0.137
IL-6 [M(P ₂₅ , P ₇₅), pg/mL]	2.86(1.50, 11.35)	5.53(2.43, 19.52)	2.299	0.021
IL-8[M(P ₂₅ , P ₇₅), pg/mL]	11.15(8.05, 15.50)	108.00(54.68, 195.08)	0.464	0.642
IL-10[M(P ₂₅ , P ₇₅), pg/mL]	5.00(5.00, 5.00)	5.00(5.00, 5.00)	2.135	0.032
TNF-α[M(P ₂₅ , P ₇₅), pg/mL]	9.10(6.30, 9.80)	8.00(5.72, 10.58)	1.165	0.244
D-二聚体[M(P ₂₅ , P ₇₅), μg/L]	0.27(0.22, 0.97)	0.66(0.28, 1.89)	3.284	<0.001
FIB($\bar{x} \pm s$, g/L)	3.71±1.65	4.77±2.51	4.094	<0.001

3 讨 论

目前由于缺乏 COVID-19 有效的治疗药物, 该病给全球公共卫生系统带来了巨大挑战^[6]。机体细胞免疫和体液免疫在抗病毒感染中起着至关重要的作用^[7]。有研究报道, 机体在感染 SARS-CoV-2 1 周后血清中可检测到 SARS-CoV-2 IgM 抗体, 发病 2 周后上升到峰值, 3~4 周后开始下降, SARS-CoV-2 IgG 抗体转阳的中位数时间为 12~14 d^[8]。本研究发现抗体阴性组血清中未检测到 SARS-CoV-2 IgG 抗体、SARS-CoV-2 IgM 抗体, 与抗体阳性组相比, 抗体阴性组年龄较小, 且住院天数较短。抗体阴性组患者年龄较小、恢复较快, 可能体内存在其他方式的免疫反应, 比如细胞免疫, 特异性 IgA 抗体、细胞因子等促进患者恢复^[9]。两组临床分型、临床结局、呼吸机辅助通气治疗方面比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 可能是由于收治患者病情偏重, 同时患者合并基础疾病较重, 如急性脑梗死、急性冠心病、恶性肿瘤等。然而, 具体原因还需要后续继续进行更大样本及更深入

的研究。

SARS-CoV-2 感染后, 引起机体免疫应答的同时, 也活化了各种细胞信号, 导致炎症因子大量释放, 引起细胞因子风暴。炎症因子的释放是一种应激反应, 一方面有利于病毒清除, 然而失控的炎性反应和免疫紊乱会引起多器官免疫病理损伤^[10], 有研究表明, COVID-19 患者可出现细胞因子水平升高, 并与疾病严重程度呈正相关^[11-12], 可能与患者存在免疫失衡及其导致的细胞因子释放综合征(CRS)有关^[13]。IL-6 是诱发 CRS 的重要因子, 可通过上调血管内皮生长因子的表达来破坏血管屏障稳定性, 从而刺激单核细胞表达更多的组织因子, 加剧外源性凝血系统活化, 生成的凝血酶反过来又可诱导血管内皮产生更多的 IL-6 及其他细胞因子, 这样“细胞因子风暴”与凝血系统紊乱形成了恶性循环^[14]。本研究发现抗体阳性组体内血清 hs-CRP、LDH、IL-1β、IL-6、IL-8、IL-10、D-二聚体及 FIB 水平高于抗体阴性组, 表明未检测到 SARS-CoV-2 IgG、IgM 抗体的 COVID-19 患者体内

的炎性反应水平较轻。这类患者感染可能局限于呼吸道黏膜细胞,或者感染的病毒载量较小,抗体反应主要由分泌性免疫系统控制,故引起全身性的炎性反应较小。由于抗体阴性组样本量较少,故本研究中无法在年龄与住院天数进行匹配,关于年龄及住院天数对细胞因子水平是否有影响还需进一步的研究。

综上所述,本研究发现,未检测到 SARS-CoV-2 IgG, IgM 抗体的 COVID-19 患者相对于抗体阳性患者其体内炎性反应较轻,病程较短,其为临床治疗及疫苗的研发提供一些参考依据。

参考文献

[1] LI Q, GUAN X, WU P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(13):1199-1207.

[2] BEDFORD J, ENRIA D, GIESECKE J, et al. COVID-19: towards controlling of a pandemic[J]. *Lancet*, 2020, 395(10229):1015-1018.

[3] CHEN L, LIU W, ZHANG Q, et al. RNA based mNGS approach identifies a novel human coronavirus from two individual pneumonia cases in 2019 Wuhan outbreak[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1):313-319.

[4] STAINES H M, KIRWAN D E, CLARK D J, et al. IgG seroconversion and pathophysiology in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection[J]. *Emerg Infect Dis*, 2021, 27(1):85-91.

[5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)[EB/OL]. (2020-08-08)[2020-08-10]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-08/19/content_5535757.htm.

[6] PERLMAN S. Another decade, another coronavirus[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(8):760-762.

[7] LI G, FAN Y, LAI Y, et al. Coronavirus infections and immune responses[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(4):424-432.

[8] 赵宏婷, 彭质斌, 杨孝坤, 等. 新型冠状病毒感染者特异性抗体动态变化特征研究进展[J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(1):39-43.

[9] STAINES H M, KIRWAN D E, CLARK D J, et al. Dynamics of IgG seroconversion and pathophysiology of COVID-19 infections[J]. *Emerg Infect Dis*, 2021, 27(1):85-91.

[10] LI X W, GENG M M, PENG Y Z, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19 [J]. *J Pharm Anal*, 2020, 10(2):102-108.

[11] HUANG C L, WANG Y M, LI X W, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):497-506.

[12] JURADO A, MARTÍN M C, ABAD-MOLINA C, et al. COVID-19: age, Interleukin-6, C-reactive protein, and lymphocytes as key clues from a multicentre retrospective study[J]. *Immun Ageing*, 2020, 17(1):22-26.

[13] GAO Y M, XU G, WANG B, et al. Cytokine storm syndrome in coronavirus disease 2019: a narrative review[J]. *J Intern Med*, 2021, 289(2):147-161.

[14] PATEL P, WALBORN A, RONDINA M, et al. Markers of inflammation and infection in sepsis and disseminated intravascular coagulation[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2019, 25(1):107-112.

(收稿日期:2020-11-26 修回日期:2021-08-02)

(上接第 2252 页)

[7] 刘忠伦, 许东琳, 楚建军, 等. 血小板直方图影响因素的分析[J]. *上海医学检验杂志*, 2000, 15(6):339-340.

[8] 谢忠明, 李艳. 血小板和巨大血小板的检测研究[J]. *微循环学杂志*, 2001, 11(3):20-21.

[9] 徐玉凤, 吴三云, 王真真, 等. 巨大血小板综合征 1 例报告并文献复习[J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(3):383-385.

[10] NURDEN P, CHRETIEN F, POUJOL C, et al. Platelet ultrastructural abnormalities in three patients with type 2B von Willebrand disease[J]. *Br J Haematol*, 2000, 110(3):704-714.

[11] TERADA H, SATOH H, UEHARA A. Multivessel coronary thrombosis, acute myocardial infarction, and no reflow in a patient with essential thrombocythaemia[J]. *Heart*, 2000, 83(6):10.

[12] KAMATH S, BLANN A D, LIP G Y. Platelet activation: assessment and quantification[J]. *Eur Heart J*, 2001, 22

(17):1561-1571.

[13] SRAVAN R Y, RANJAN S, SRUJITHA M, et al. Significance of platelet volume indices in stemi patients: a case-control study[J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(4):5-7.

[14] 王文娟, 胡志坚, 韩峰, 等. 急性心肌梗死患者血小板相关参数的测定及意义[J]. *实验与检验医学*, 2018, 36(6):17-19.

[15] 郑慧敏, 王鹏飞, 吴孟春, 等. 血小板参数在急性冠脉综合征中临床价值[J]. *岭南急诊医学杂志*, 2020, 25(6):579-581.

[16] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(3):209.

[17] 卢聪. 创伤性患者血小板参数的动态变化及其意义[J]. *中国伤残医学*, 2019, 27(11):91-92.

(收稿日期:2020-12-10 修回日期:2021-08-26)