

我国戊型肝炎流行病学新特点分析

付红伟 杨桂芳 李昕

作者单位:300052 天津市,天津医科大学总医院检验科

doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2012.03.015

戊型肝炎是由戊型肝炎病毒 (hepatitis E virus, HEV) 引起的急性自限性病毒性肝炎。我国曾属于戊型肝炎地方性流行地区,1986-1989 年新疆南部地区曾爆发世界上最大规模的戊型肝炎疫情,119 280 人发病,707 例患者死亡^[1]。近年来,随着我国饮水设施和卫生环境的改善,戊型肝炎流行状况得到一定控制。但散发病例仍常年不断,并时有小规模戊型肝炎聚集爆发的报道^[2-4]。

自 1989 年 Reyes 等^[5]应用分子克隆技术获得 HEV 基因克隆以来,人类对这种疾病及其病原体的认识已达 20 年之久。但近期一些关于戊型肝炎慢性化、可疑传播途径及 HEV 新动物宿主的报道,更新了我们对戊型肝炎的一些传统认识。本文将通过检索查阅近 10 年来我国学者发表的戊型肝炎流行病学数据,对现阶段我国戊型肝炎流行特点、传染源、传播途径、预防与控制 4 个方面进行综合分析,以发现戊型肝炎流行和发病的新规律。

1 目前我国戊型肝炎的流行病学新特征

1.1 血清流行病学特点 目前我国尚缺乏全国统一的戊型肝炎血清流行病学调查数据,但从各地的报道可看出我国一般人群中戊型肝炎感染率较高,且具有明显的地域和人群分布差异(见表 1)。综合分析发现,除个别地区外,我国普通人群戊型肝炎感染率大致呈现出自南部地区向北部地区逐渐减少的趋势。我国南部地区(四川、广西、浙江、江苏等)抗-HEV IgG 阳性率最高,达 40%左右^[6-10];中部地区(新疆、湖北、江西和安徽)阳性率在 30%左右^[11-13];而东北三省及华北地区(北京、天津、内蒙古、河北、山西和山东)阳性率则在 20%左右^[14-17]。这种自南向北 HEV 感染率逐渐下降的趋势,与高东英等^[14]对全国 25 个省市 7113 名献血员进行整群抽样调查的结果相一致。这种地域分布所呈现的趋势可能与戊型肝炎属于热带/亚热带传染病有关。另外四川省是我国最大的生猪养殖省,浙江、江苏及广西不仅是我国重要的生猪养殖基地,且河网密布十分有利于 HEV 的传播流行。

由于我国幅员辽阔,各地居民具有不同的民族成分、宗

表 1 我国不同地区人群中抗-HEV IgG 流行率

标本采集年份	地区	调查对象	样本数(份)	抗-HEV IgG 阳性率(%)
2002	北京\河北\河南等北部地区为主的 25 个省	献血员*	7113	26.59
2002-2008	浙江:湖州\绍兴\衢州\温州\武汉\厦门	献血员(ALT 正常)	44816	32.60
2007	四川\甘肃\青海\宁夏\北京\黑龙江	健康体检*	8762	17.66
2006	中国东部	健康体检*	7248	17.20
2007	长春	普通人群*	4944	22.79
2002	乌鲁木齐	健康体检*	574	35.90
2006	武汉	健康体检*	3561	30.50
2003	广西	普通人群*	7248	43.00
2005-2007	四川	健康体检*	661	42.36
2007	江苏	农村人群*	4139	52.00
2007	浙江德清	农村人群*	850	46.35
2007	浙江湖州	城镇+农村人群*	1666	38.88
2003	广州	普通人群*	3684	7.31
2006	北京	普通人群*	4959	8.13

注:*代表随机抽样调查,*代表整群抽样调查

教信仰和风俗习惯等,这些不同可引起 HEV 感染率在不同地区存在较大差异。Lu 等^[15]对我国西部地区 4 省(四川、青海、甘肃和宁夏)及北京和黑龙江省共计 8762 份健康体检人群的调查显示,6 个地区抗-HEV IgG 平均阳性率为 17.66%,但其中青海和宁夏两地区的阳性率仅分别为 0.40%(4/998)和 0.37%(3/814)。这种较大的差异可能与宁夏和青海两地居民分别以穆斯林和藏传佛教徒为主有关,此类人群很少与猪接触或进食猪肉,而猪是戊型肝炎传播的最重要风险因素,因此两地居民中 HEV 感染率较低。这种穆斯林人群抗-HEV IgG 阳性率低的现象与张朝霞等^[12]对乌鲁木齐 574 份健康体检血清的调查结果一致,在其调查的汉、维、哈三个不同民族中,HEV 感染率分别为 73.0%、20.0%和 9.8%,汉族人群的感染率高于其他两个民族,维族高于哈族,差异均具有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$)。

此外年龄、性别、职业及经济发展水平等也可不同程度的影响 HEV 感染率,据 Li 等^[6]的报道显示,普通人群中戊型肝炎的感染率随年龄增加而升高,每增加 1 岁感染率上升 1%左右;虽然整个人群对 HEV 均易感,但据多数调查报告显示,男性感染率通常高于女性,农民、工人及无固定职业者也较其他职业人群感染率偏高。

1.2 我国戊型肝炎人群发病的新特征 据中国传染病疫情报告显示,2009 年度我国共报告 20 275 戊型肝炎病例,较 2008 年上升 8.89%,其中死亡 24 例。自 2003 年以来我国戊型肝炎病例呈逐步上升的趋势(见图 1),但死亡病例数有下降之势。截止到 2009 年,我国戊型肝炎在急性病毒性肝炎中所占的比例已从 2003 年的 8.85%稳步上升为 2009 年的 31.62%;而甲型肝炎随着疫苗注射范围的不断扩大,不仅报告病例数从 2003 年的 99 383 例下降到 2009 年的 43 841 例,其在急性病毒性肝炎中所占的比例也从 2003 年的 91.15%下降到 2009 年的 68.38%(见图 1)。这种趋势与我国疫情报告制度的不断完善和医疗诊治水平的提高有关。这一变化趋势应引起我国预防和临床工作者的充分重视。

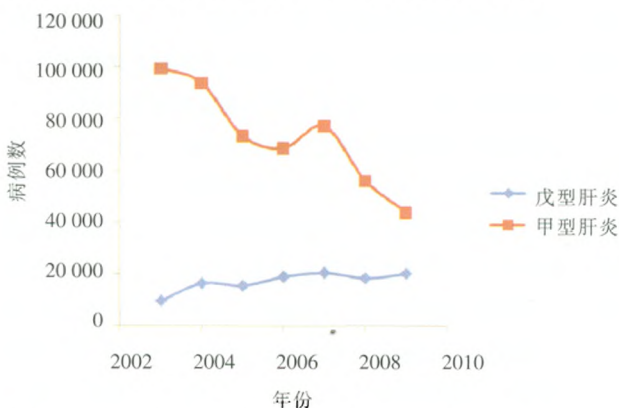


图 1 2003-2009 年我国甲型肝炎及戊型肝炎发病例数比较
戊型肝炎的流行具有鲜明的季节性,戊型肝炎大流行易

发生在雨季或洪水后,由于洪水冲刷导致河水污染,引起戊型肝炎爆发流行。近年来随着我国卫生环境的改善,戊型肝炎的大流行已得到有效控制。目前我国戊型肝炎多以急性散发病例为主,偶有因食源性污染导致小规模聚集性爆发的报道^[3,4]。从对 2006-2009 年我国法定传染病报告中的戊型肝炎病例进行分析发现,急性散发性戊型肝炎病例的季节分布与水源性污染导致的大规模流行不同,最主要集中在 3 月份发生,其次为 4 月份(见图 2)。

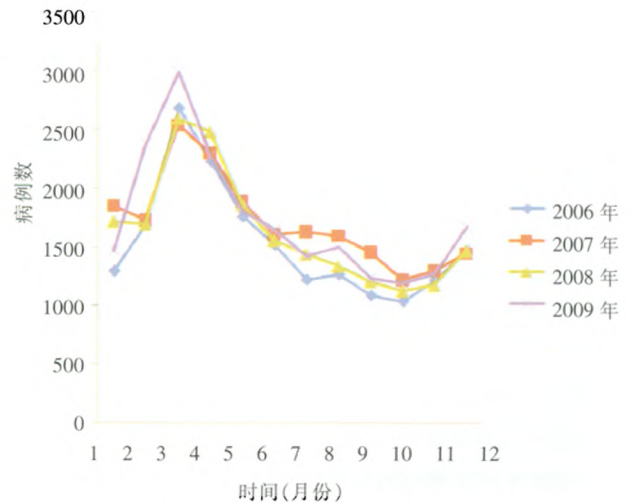


图 2 我国戊型肝炎季节流行特点分析

自 2008 年法国学者 Kamar 等^[18]首次报道器官移植患者中 HEV 感染的慢性化现象以来,人们相继报道了在免疫缺陷人群及长期服用免疫抑制剂的肿瘤患者感染 HEV 后病程出现慢性迁延化,ALT 持续升高和持续 HEV 病毒血症^[19,20]。我国是器官移植大国,也是肿瘤多发国家,随着免疫缺陷人群急剧增加,在此类人群中 HEV 感染率也会增高。但至今我国尚无该类人群 HEV 感染情况的报道,因此对此类人群进行 HEV 感染监测具有重要意义。

1.3 我国戊型肝炎的基因型和发病年龄分布 迄今,在我国戊型肝炎患者血清或粪便中仅发现了 HEV 基因 1 型和 4 型病毒株,目前基因 4 型 HEV 感染占主导地位,尚未在人群中发现基因 3 型 HEV 感染的病例报道。Li 等^[6]在广西急性戊型肝炎患者血清标本中分离到 24 株 HEV,其中 23 株为基因 4 型,仅 1 株为基因 1 型。艾星等^[21]在 2006 年 10 月-2007 年 9 月对江苏农村地区常驻人口的调查中发现 67 例 HEV RNA 阳性标本,其中基因 4 型 62 例(92.5%),而基因 1 型仅 4 例(6.0%)。自 2004 年后,我国 HEV 基因型已发生从基因 1 型到基因 4 型的变迁。因基因 4 型 HEV 较基因 1 型 HEV 致病性弱,不易感染免疫力旺盛的青壮年,而易侵犯中老年人及免疫力低下者,这使我国人群中戊型肝炎的发病年龄高峰后移,已不再是以往的 20~35 岁为发病高峰年龄。2006 年 1-12 月山东省戊型肝炎病例报告的年龄分布显示,当年发病年龄高峰为 50~59 岁(见图 3),该年龄段病例占全年报告病例总

数的 30.81%^[22]。戴孟阳等^[23]对 1997-2006 年沈阳市传染病疫情资料的分析亦显示,40~54 岁年龄组的病例数占总报告病例数的 42.67%,提示我国戊型肝炎的发病年龄已呈现中老年化趋势。近年来随着老龄人群的逐渐增多,我国老年病毒性肝炎的发病率有逐年上升趋势,老年人免疫力低下、体质虚弱、感染后病情均较重且大多伴有并发症,因此对老年人戊型肝炎的预防和治疗要引起足够重视,以降低老龄人群中戊型肝炎发病率和病死率。

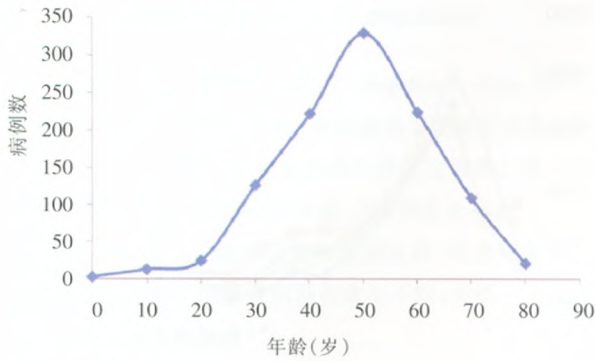


图 3 2006 年 1-12 月山东省戊型肝炎病例年龄分布

2 戊型肝炎传染源

随着对 HEV 研究的不断深入,目前普遍认为导致戊型肝炎大流行的基因 1 型和 2 型 HEV 株是来源于人的人源性病原体,其不能感染猪、鼠等哺乳类动物;而多引起急性散发性戊型肝炎的基因 4 型和 3 型 HEV 是动物源性的病原体,即其来源于动物,可感染人并对人具有致病性。本文将从两个方面探讨戊型肝炎的传染源问题。

2.1 基因 1 型和 2 型戊型肝炎传染源

从发现基因 1 型和 2 型戊型肝炎至今,各国研究者对其动物宿主进行了大量研究,尽管有柬埔寨和埃及学者分别在猪和马血清中检测到基因 1 型 HEV,但由于检测到的仅为一个 ORF 区的短基因片段,且无任何国家和实验室能够重复,因此均认为这个检测结果可能为实验室污染所致。由于基因 1 型和 2 型 HEV 尚无任何相关动物宿主被报道,因此推论戊型肝炎患者或隐性感染者是此类肝炎的传染源,通过其排泄的粪便污染饮用水或食物来实现 HEV 的传播。据 Dalton 等^[24]报道,戊型肝炎患者粪便排毒期可长达 5 w 左右,在血液中 HEV RNA 被清除后仍可有 2 w 的粪便排毒期。李凡等^[25]用基因 1 型 HEV 株感染猕猴的致病性实验也发现,猕猴的粪便排毒时间长达 40 d 以上,较病毒血症期长 10 d 左右,这种较长的粪便排毒期为戊型肝炎经粪-口途径传播奠定了基础。因此做好基因 1 型患者和隐性感染者的隔离预防及粪便消毒是减少基因 1 型 HEV 引起流行和散发的关键。

2.2 基因 3 型和 4 型戊型肝炎传染源

基因 3 型和 4 型 HEV 被认为是一种人畜共患病病原体。大量研究发现,猪是 HEV 无症状携带者,猪群之间 HEV 的感染流行维系着其在

自然界中的循环,各国调查均发现猪是 HEV 最重要的动物宿主^[26]。除猪之外,尚有大量与人密切接触的其他动物宿主被发现,如野猪、鹿、猫鼬等^[26]。最近我国学者 Zhao 等^[27]发现了家兔为新的 HEV 动物宿主,与我国人群中流行的基因 4 型 HEV 同源性高达 80%左右;Geng 等^[28]随后进一步研究证实,并获得了兔 HEV 的全基因组序列。此外,我国学者^[29]还在牛,中发现了基因 4 型 HEV,与人 HEV 同源性达 90%,但从兔和牛中分离的 HEV 病毒株对人的致病性尚需进一步研究。

3 戊型肝炎传播途径

现阶段我国戊型肝炎的发病呈现出与发达国家类似的特征,均以散发为主。在我国几乎报道了所有发达国家已报道的传播途径(见图 4)。

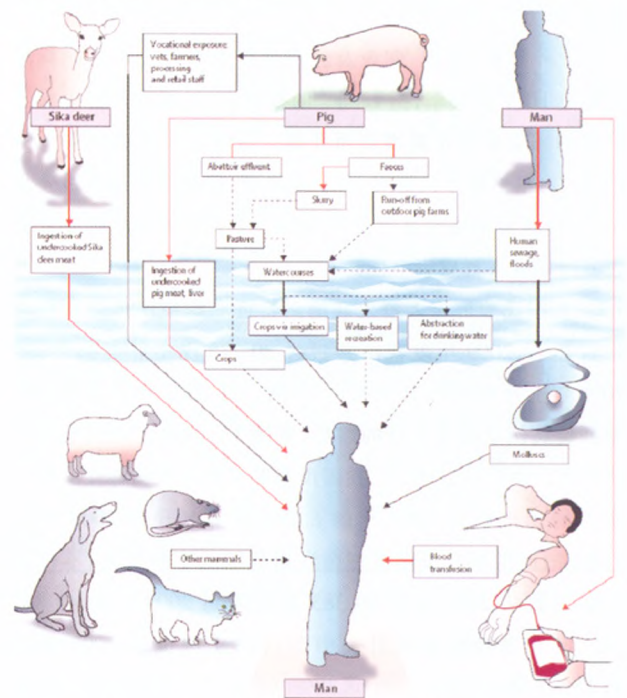


图 4 已报道的戊型肝炎可能的传播途径

注:红线代表已确证的传播途径,黑色实线代表有证据支持的传播途径,黑色虚线代表可疑的或潜在的传播途径

3.1 经粪-口途径传播

经粪-口途径传播包括水源性和食源性两种传播方式。其中水源污染传播是引起大规模爆发流行的主要模式,但随着饮用水设施的改善、生活水平与卫生环境的逐步提高,这种经水源污染传播的方式将逐步减少甚至绝迹。而随着人们饮食方式的多元化,取而代之的是经食物传播的方式。近年来,我国报道的几次戊型肝炎小规模爆发均属于食源性感染所致。如 2007 年王珊珊等^[2]报道的广州花都某部戊型肝炎爆发的流行病学调查及陈君等^[30]报道的一起非饮用水污染餐具引起的戊型肝炎爆发的调查,均由食源性感染引起。进一步的体内感染实验研究^[31]证实,煎炸或烹煮猪肝 5 min 即可彻底破坏 HEV 的感染性,但若中温(如

56℃)条件下加工猪肝,即使 1 h 也无法完全破坏 HEV 的感染性。因此进食生肉或半熟的动物肉制品是 HEV 食源性传播的重要途径。

3.2 经血和母婴传播 急性戊型肝炎在感染期间可出现病毒血症,一般持续 2-3 w,最长可持续至 112 d,亚临床感染同样可出现病毒血症^[32]。因此,戊型肝炎患者病毒血症并非呈短暂一过性,其持续时间的延长增加了经血传播的机会。尤其在我国戊型肝炎高流行区,即使普通人群中也可能存在着一定比例的戊型肝炎亚临床感染者以及相应的 HEV 病毒血症人群,这些人群可成为经血传播戊型肝炎的传染源。

戊型肝炎主要经粪-口途径传播。但近年来,有学者^[33,34]相继报道发现经输血传播的戊型肝炎病例。我国学者为保障输血安全亦对我国献血员血样进行了抗-HEV IgM 和 HEV RNA 的调查,结果显示我国各大血站均存在不同程度的抗-HEV IgM 或 HEV RNA 阳性率。高东英等^[14]调查 7113 例献血员血标本抗-HEV IgM 阳性率为高达 1.74%,而 HEV 带毒率为 0.7%。Guo 等^[11]调查我国南方地区 6 个血站 44816 份 ALT 正常的献血员标本,HEV RNA 阳性率为 0.07% (30/44816)。其中浙江湖州血站的 HEV RNA 阳性率最高达 0.2% (6/1271),而阳性率最低的厦门血站也达 0.02% (4/20389)。

关于 HEV 的母婴传播,目前均为国外研究报道^[35,36],新生儿感染 HEV 可导致死亡,存活的新生儿临床上表现为黄疸型肝炎,ALT 升高,出现病毒血症和血清抗-HEV 阳转,符合 HEV 急性感染的病程。但其在我国临床实践中的存在及意义尚待进一步明确。

4 戊型肝炎预防与控制的新形势

我国在戊型肝炎防控方面取得了卓越成绩,使戊型肝炎的大流行得到了有效控制。但我国大部分地区,特别是四川、江苏及长江以南地区仍是戊型肝炎的高发流行区。因此,当前我国戊型肝炎防控形势仍不容乐观。现结合我国近 10 年戊型肝炎所呈现的新的流行病学特征,提出如下防控措施:(1)形成全国统一调查标准的戊型肝炎流行病学数据。由于目前各地研究者在调查人群和检测试剂盒选择的时时所采用的标准不同,导致各地区间 HEV 抗体流行率无法进行横向比较,因此,扩大人群覆盖面,采用统一标准对全国不同区域和民族的戊型肝炎流行状况进行抽样调查,形成我国统一的 HEV 感染的血清流行病学数据,以指导各地开展有效的防控工作。(2)加强对生猪养殖和猪肉消费市场的卫生监管。随着 HEV 基因 4 型成为目前我国的主导优势基因型,当前加强对其主要动物宿主及潜在可疑动物宿主的调查,特别是对生猪养殖及猪肉消费市场的监管。这对控制当前不断攀升的戊型肝炎发病趋势具有重要意义。(3)倡导进食熟食,加强对公共进餐场所的监管。随着饮用水源质量的不断改善,目前我国戊型肝炎的传播途径主要以食源性传播为主,因此在当前烧

烤、火锅、野餐等容易进食半熟肉食品的饮食方式盛行的形势下,加强对肉制品制作工艺的监管,倡导进食全熟肉制品,及采取生食和熟食分开等措施,对减少戊型肝炎散发病例有重要意义。此外,我国近几起戊型肝炎聚集性爆发均是由于在公共食堂或大型聚餐时进食 HEV 污染的食物导致,因此加强对公共进餐场所的监管,对防止戊型肝炎的爆发十分必要。(4)在 HEV 高流行区进行献血员抗-HEV IgM 和 HEV RNA 筛查。虽然我国目前尚未有经输血传播的戊型肝炎病例报道,但已有多个血站从献血员血样中检测出 HEV RNA,这已成为受血者经输血感染戊型肝炎的巨大隐患。因此为保障输血安全,十分有必要在 HEV 感染率高的地区,对献血员进行抗-HEV IgM 或 HEV RNA 筛查。(5)加强对中老年群体预防戊型肝炎的宣传教育。我国戊型肝炎的主要发病人群已从青壮年变为中老年,鉴于此类人群抵抗力较弱,且往往同时伴有其他疾病,感染 HEV 后更易出现重症戊型肝炎和死亡病例。在当前我国逐步迈入老龄化社会的形势下,加强对这类人群的宣传教育,减少其暴露于 HEV 感染的各种危险因素显得尤为重要。

5 参考文献

- Zhuang H, Cao XY, Liu CB, et al. Epidemiology of hepatitis E in China. *Gastroenterol Jpn*, 1991, 26:135-138.
- 王珊珊,席云珍,苏建新,等. 广州花都某部戊型肝炎暴发的流行病学调查. *预防医学情报杂志*, 2007, 23:224-225.
- 谈逸云,郑英杰,申惠国,等. 上海市一起聚集性急性戊型肝炎疫情的调查. *中华流行病学杂志*, 2006, 27:240-241.
- 易彬楷,刘贤政,刘勇,等. 一起戊型肝炎爆发流行的调查分析. *疾病控制杂志*, 2006, 10:96-97.
- Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science*, 1990, 247: 1335-1339.
- Li RC, Gr SX, Li YP, et al. Seroprevalence of hepatitis E virus infection, rural southern People's Republic of China. *Emerg Infect Dis*, 2006, 12: 1682-1688.
- 江水珍,鲁健,张丽萍. 四川地区部分人群和与人接触密切的家畜禽戊型肝炎病毒感染的调查及基因分型的研究. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2008, 22:468-474.
- 张雪峰,张军,刘社兰,等. 江苏省部分农村地区戊型肝炎血清流行病学研究. *中国自然医学杂志*, 2007, 9:53-56.
- 王法弟,曹海俊,高眉杨,等. 德清县农村人群戊型肝炎感染状况调查. *浙江预防医学*, 2004, 16:8-9.
- 沈建勇,金攻华,朱新风,等. 湖州市自甲型、戊型肝炎流行特征分析. *海峡预防医学*, 2007, 13:40-41.
- Guo QS, Yan Q, Xiong JH, et al. Prevalence of hepatitis E virus in Chinese blood donors. *J Clin Microbiol*, 48:317-318.

12 张朝霞, 李巍, 向阳, 等. 对 574 名门诊体检者及部分家畜感染戊型肝炎病毒的调查. 地方病通报, 2003, 18: 33-35.

13 宁立芬, 张静姝, 桂标, 等. 武汉地区戊型肝炎流行病学特点调查. 公共卫生与预防医学, 2008, 19: 18-20.

14 高东英, 彭耿, 朱家明, 等. 北京血站献血员戊型肝炎流行病学调查. 病毒学报, 2004, 20: 322-326.

15 Lu J, Zhou Y, Lin X, et al. General epidemiological parameters of viral hepatitis A, B, C, and E in six regions of China: a cross-sectional study in 2007. PloS one, 2009, 4: e8467.

16 Dong C, Dai X, Shao JS, et al. Identification of genetic diversity of hepatitis E virus (HEV) and determination of the seroprevalence of HEV in eastern China. Arch Viro, 2007, 152: 739-746.

17 朱光泽, 刘铁梅, 孙中锋, 等. 长春地区人群 HEV 流行特点及病毒基因型分析. 中国实验诊断学, 2007, 11: 201-204.

18 Kamar N, Selves J, Mansuy J M, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. N Engl J Med, 2008, 358: 811-817.

19 Gerolami R, Moal V, Picard C, et al. Hepatitis E virus as an emerging cause of chronic liver disease in organ transplant recipients. J Hepatol, 2009, 50: 622-624.

20 Colson P, Dhiver C, Gerolami R. Hepatitis E virus as a newly identified cause of acute viral hepatitis during human immunodeficiency virus infection. Clin Microbiol Infect, 2008, 14: 1176-1180.

21 艾星, 张雪峰, 黄守杰, 等. 江苏省农村散发性戊型肝炎流行病学特征分析. 中国人畜共患病杂志, 2009, 25: 253-256.

22 张丽, 李漫时, 颜丙玉, 等. 山东省 1997-2006 年戊型病毒性肝炎流行特征分析. 中国预防医学杂志, 2008, 9: 598-601.

23 戴孟阳, 张秀月, 蒋慧, 等. 沈阳市 1997-2006 年戊型肝炎流行特征分析. 现代预防医学, 2008, 35: 3484-3485.

24 Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, et al. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. Lancet Infect Dis, 2008, 8: 698-709.

25 李凡, 庄辉, 朱万孚, 等. 实验感染的猕猴血清和粪便中 HEV RNA 动态变化研究. 北京医科大学学报, 1995, 27: 243-244.

26 Meng XJ. Hepatitis E virus: animal reservoirs and zoonotic risk. Vet Microbiol, 2010, 140: 256-265.

27 Zhao C, Ma Z, Harrison TJ, et al. A novel genotype of hepatitis E virus prevalent among farmed rabbits in China. J Med Virol, 2009, 81: 1371-1379.

28 Geng J, Wang L, Wang X, et al. Study on prevalence and genotype of hepatitis E virus isolated from Rex Rabbits in Beijing, China. J Viral Hepat, 2011, 18: 661-667.

29 Hu GD, Ma X. Detection and sequences analysis of bovine hepatitis E virus RNA in Xinjiang Autonomous Region. Bing du xue bao, 2010, 26: 27-32.

30 陈君, 孙玫, 秦丹, 等. 一起非饮用水引起戊型肝炎爆发的调查. 中国热带医学, 2007, 7: 178-179.

31 Emerson SU, Arankalle VA, Purcell RH. Thermal stability of hepatitis E virus. J Infect Dis, 2005, 192: 930-933.

32 Nicand E, Grandadam M, Teyssou R, et al. Viraemia and faecal shedding of HEV in symptom-free carriers. Lancet, 2001, 357: 68-69.

33 Matsubayashi K, Kang JH, Sakata H, et al. A case of transfusion-transmitted hepatitis E caused by blood from a donor infected with hepatitis E virus via zoonotic food-borne route. Transfusion, 2008, 48: 1368-1375.

34 Boxall E, Herborn A, Kochethu G, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in a 'nonhyperendemic' country. Transfus Med, 2006, 16: 79-83.

35 Claret G, Noguera A, Esteve C, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection in Barcelona, Spain: a prospective study. Eur J Pediatr, 2007, 166: 1297-1299.

36 Khuroo MS, Kamili S, Khuroo MS. Clinical course and duration of viremia in vertically transmitted hepatitis E virus (HEV) infection in babies born to HEV-infected mothers. J Viral Hepat, 2009, 16: 519-523.

(收稿日期: 2012-04-20)

(本文编辑: 张志成)

(上接第 179 页)

Prognostic usefulness of anemia and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in outpatients with systolic heart failure. Am J Cardiol, 2007, 100: 1571-1576.

30 Omen B, Ozmen D, Parildar Z, et al. Serum N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) levels in hyperthyroidism and hypothyroidism. Endocr Res, 2007, 32: 1-8.

31 Blonde-Cynober F, Morineau G, Estrugo B, et al. Diagnostic and prognostic value of brain natriuretic peptide (BNP) concentrations in very elderly heart disease patients: Specific geriatric cut-off and impacts of age, gender, renal, dysfunction and nutritional status. 2011, 52: 106-110.

(收稿日期: 2012-04-08)

(本文编辑: 李蕊)