

慢性心力衰竭患者血清 BNP、MMP-9、IL-6 检测的临床价值

刘毅 张萱 王青

作者单位:116033 大连市,大连市中心医院检验科

【摘要】 目的 通过对慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)患者血清脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)及白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)水平的检测,探讨其与 CHF 的关系。**方法** 选择 53 例 CHF 患者作为 CHF 组,20 例同期健康体检者作为对照组,采用电化学发光免疫分析法测定其血清 BNP 的水平,酶联免疫吸附试验测定其血清 MMP-9、IL-6 的浓度,通过超声心动图检查,分别测定 CHF 组与对照组的左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左心室收缩末期内径(left ventricular end-systolic diameter, LVESD),并采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。**结果** CHF 组患者血清 BNP、MMP-9 及 IL-6 水平显著高于对照组,差异均有统计学意义(P 均 <0.05);CHF 组患者 LVEDD、LVESD 较对照组明显增加,LVEF 较对照组明显下降,差异均有统计学意义(P 均 <0.05);CHF 组患者血清 BNP、MMP-9、IL-6 水平与 LVEDD、LVESD 均呈正相关关系,而与 LVEF 呈负相关关系(P 均 <0.05)。**结论** 血清 BNP、MMP-9、IL-6 水平可较好地反映出 CHF 患者的心脏功能状态,在 CHF 的发生、发展过程中起重要作用,是诊断 CHF 的良好指标。

【关键词】 慢性心力衰竭;脑钠肽;基质金属蛋白酶-9;白介素-6

doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2013.03.007

The clinical value of serum BNP, MMP-9, IL-6 detection on chronic heart failure patients

LIU Yi, ZHANG Xuan, WANG Qing. Department of Clinical Laboratory, Dalian Municipal Central Hospital, Dalian 116033, China

【Abstract】 Objective To investigate the relationship of chronic heart failure (CHF) with serum levels of brain natriuretic peptide (BNP), matrix-9 (MMP-9) and Interleukin-6 (IL-6). **Methods** 53 cases CHF patients (CHF group) and 20 cases healthy people (control group) were selected. Serum BNP was detected by electrochemiluminescence immunoassay. Serum MMP-9 and IL-6 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), and left ventricular end-systolic diameter (LVESD) in CHF group and control group were analyzed by echocardiogram. All data were analyzed by SPSS 19.0 statistical software. **Results** Serum levels of BNP, MMP-9 and IL-6 in CHF group were higher than in control group, and the differences all had statistical significance (P all <0.05). LVEDD and LVESD in CHF group were higher than in control group, and LVEF in CHF group was lower than in control group, and the differences all had statistical significance (P all <0.05). In CHF group, levels of BNP, MMP-9 and IL-6 had positive correlation with LVEDD and LVESD, and had negative relation with LVEF (P all <0.05). **Conclusion** Serum levels of BNP, MMP-9, IL-6 can reflect the CHF patients with cardiac function state better, and play an important role in the occurrence and process in CHF. They are good index to CHF diagnosis.

【Key words】 Chronic heart failure; Matrix metalloproteinase-9; Brain natriuretic peptide; Interleukin-6

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是多种心血管疾病发展的最终阶段,尽管现今药物治疗 CHF 已取得了很大的成就,但病死率仍然很高。据流行病学的调查^[1]表明,全世界的 CHF 发病率大约

为 2%,而我国的 CHF 患者就达到了 360 万,其中 35~74 岁成年人的 CHF 患病率约为 0.9%,并且患病的情况也在随着年龄增加而升高,这部分人群的 2 年病死率为 37%,5 年病死率达 67%。由此可见,

CHF 对人类健康的威胁很大,因此如何尽早且正确地判断是否为 CHF 是一个很重要的问题。脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 是由心室肌细胞分泌的一种多肽类神经激素,近年来,有关血清 BNP 水平测定与心功能的关系已越来越受关注和重视。心室重塑作为 CHF 发生、发展的根本原因已得到广泛认可,而心室重塑往往伴随着心肌细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的变化,基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 是可对 ECM 进行降解的蛋白水解酶,同时白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 作为炎性细胞因子能激活溶胶原的酶系-基质金属蛋白酶系 (matrix metalloproteinases, MMPs), 从而影响心室重塑。因此,本文通过检测血清 BNP、MMP-9、IL-6 的变化,探讨其在 CHF 发生发展中的意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2012 年 4 月至 2012 年 7 月期间我院住院的治疗前 CHF 患者 53 例为 CHF 组,其中男 32 例,女 21 例,平均年龄 (70.8 ± 7.8) 岁,均符合中华医学会心血管病分会推荐的 CHF 患者临床评定标准^[2];选取同期健康体检者 20 例为对照组,其中女 9 例,男 11 例,平均年龄 (68.8 ± 6.9) 岁。各组患者的一般资料 (年龄、性别比等) 经平衡检验差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

1.1.1 CHF 诊断标准 主要标准包括夜间阵发性呼吸困难或端坐呼吸、劳力性呼吸困难、肺部湿性罗音、急性肺水肿、肺动脉瓣区第二心音亢进及舒张期奔马律、咳嗽、咳血、咳痰、乏力、疲倦、头晕、心慌、少尿及肾功能损害症状、心脏扩大、肝脏肿大、或是消化道症状如食欲不振、恶心呕吐等,及水肿、颈静脉回流征阳性。

1.1.2 排除标准 排除有过量饮酒史、合并急、慢性感染性疾病、肿瘤、严重肝肾疾病、自身免疫性疾病、近期严重外伤、甲状腺及糖尿病、急性心肌梗死、支气管哮喘、心包积液、缩窄性心包炎、肝硬化腹水伴下肢水肿等患者。

1.2 标本采集和处理 所有患者均于清晨采集空腹外周静脉血 5 ml,置于分离胶促凝管中,待血液凝固后以离心半径 17.2 cm,3000 r/min 离心 5 min,分离血清待测 BNP 水平;另留取 1 ml 血清置于 -70°C 低温冰箱中冷冻保存以待测 IL-6、MMP-9 水平,所有标本均无溶血、乳糜。

1.3 方法

1.3.1 血清 BNP、MMP-9、IL-6 的测定 BNP 的检

测采用电化学发光免疫分析 (electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA) 法,仪器为 Cobase601 免疫分析仪,试剂盒由德国罗氏诊断有限公司提供。MMP-9 与 IL-6 的检测均为酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA),仪器为瑞士 TECAN-SUNRISE 酶标仪,试剂盒由北京东雅生物技术有限公司提供。以上所有检测的操作步骤均严格按照仪器及试剂盒说明书进行,每批测定前均对仪器进行校准,以保证结果的准确性。

1.3.2 超声心动图检查 所有患者在入院 24 h 内用西门子公司 Sequoia 512 彩色多普勒超声仪进行超声心动图检查,测定左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室舒张末期内径 (left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左心室收缩末期内径 (left ventricular end-systolic diameter, LVESD)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用百分数表示;计量资料的比较采用 t 检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验,相关性分析采用线性回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CHF 组与对照组血清 BNP、MMP-9、IL-6 水平的比较 CHF 组血清 BNP、MMP-9 及 IL-6 水平较对照组明显升高,差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05),见表 1。

表 1 CHF 组与对照组组间血清 BNP、MMP-9 和 IL-6 的水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	例数	BNP	MMP-9	IL-6
CHF 组	53	400.10 $\pm$ 40.62	190.86 $\pm$ 38.95	24.65 $\pm$ 2.34
对照组	20	46.80 $\pm$ 7.98	50.62 $\pm$ 7.70	4.45 $\pm$ 0.75
t 值	-	38.44	15.90	37.08
P 值	-	< 0.05	< 0.05	< 0.05

2.2 两组间左心室超声心动图参数的比较 与对照组比较,CHF 组 LVESD、LVEDD 明显增加,而 LVEF 明显下降,差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05),见表 2。

2.3 CHF 患者血清 BNP、MMP-9、IL-6 水平与左心室超声心动图参数的相关性分析 53 例 CHF 患者血清 BNP、MMP-9、IL-6 水平分别与 LVEDD、LVESD 呈正相关 (P 均 < 0.05),而与 LVEF 呈负相关 (P 均 < 0.05),见表 3。

表 2 两组间超声心动图相关参数的比较

组别	例数	LVEDD(mm)	LVESD(mm)	LVEF(%)
CHF 组	53	66.80±7.08	46.75±10.15	42.90±8.65
对照组	20	46.80±6.10	30.80±10.20	60.20±5.20
t 值	-	11.20	6.01	8.42
P 值	-	< 0.05	< 0.05	< 0.05

表 3 BNP、MMP-9、IL-6 与心功能参数的相关性(n= 53)

指标	LVEDD	LVESD	LVEF
MMP-9	0.58	0.59	-0.65
BNP	0.45	0.46	-0.58
IL-6	0.41	0.42	-0.60

3 讨论

CHF 是一种多系统紊乱综合症,是由于心肌细胞的坏死、凋亡、延长、肥大,ECM 和纤维胶原的合成与分解代谢之间动态平衡被破坏等多种原因引起的心肌收缩和(或)舒张功能障碍,以及心排量严重减少从而不能满足机体的正常代谢所需的一种病理状态,主要以器官、组织血流灌注减少,心室射血功能受损以及体循环静脉系统或肺循环静脉系统淤血为特征。研究^[3]表明,CHF 患者中存在持续的肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活,细胞因子升高和神经内分泌系统的激活等, 以及其导致的心脏功能下降、心肌细胞的坏死和心室重构。

BNP 是一种多肽类心脏神经激素,主要是由心室肌细胞合成和分泌,其主要生理作用为阻断外周血管交感神经的作用,抑制肾上腺皮质激素的释放,维持正常的平均动脉压,参与扩张血管、降低血压的作用,对心脏的后负荷有较大影响;抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统的调节作用,扩张肾小球入球小动脉,产生明显的利钠利尿作用;舒张冠状动脉的作用,在心脏缺血时,可扩张心外膜下冠状动脉,降低冠脉血流阻力,从而增加冠脉血流,被称为“内源性硝酸酯”^[4];同时还发现 BNP 能抑制转化生长因子诱导的心肌细胞纤维化,增强 MMPs 的活性,也能抑制成纤维细胞增殖,恢复正常心脏组织细胞的构成,减缓或逆转心肌重构从而改善心功能^[5]。

本文研究表明,CHF 组患者血清 BNP 水平与对照组比较显著升高,与 Joung 等^[6]的报道相符。Toru 等^[7]也报道了与此相关的内容,该研究选取 294 例 CHF 患者,测定其血清 BNP 水平,同时又以超声心动图测定其心功能,结果显示 CHF 患者的 BNP 水

平较正常人增高,并且与心功能指标呈明显负相关关系。从而有力的支持了 BNP 水平的测定可作为筛选 CHF 患者的有效手段。CHF 患者血清 BNP 水平升高一方面是因为在 CHF 患者中,室壁张力、心房压力和心室容量增加,心肌受牵引而使 BNP 的分泌增加,另一方面是因为 CHF 的发生导致肾脏排钠困难,体循环静脉系统或肺循环静脉系统淤血,也可引起心脏负荷的加重,而 BNP 的产生则可以对其产生抵抗或延缓作用。同时本文研究结果表明血清 BNP 水平与 LVEF、LVEDD、LVESD 等判断 CHF 的指标密切相关。CHF 患者 LVEF 越高,血清 BNP 水平越低;LVEDD 和 LVESD 越大,血清 BNP 水平越高,说明 BNP 的释放与左心室容积的增大有关,这与国外相关研究^[8]报道一致。产生这一现象原因是 BNP 主要在心室合成,能够非常敏感地反映心室功能的变化,且不受其他因素干扰,能较早地对心室功能的变化情况做出相应的反映^[9]。当室壁张力、心房压力和心室容量增加时,心肌受牵引而使 BNP 的分泌增加,同时这也进一步证明血清 BNP 水平的测定可帮助临床客观地评价 CHF 患者的心功能。另有研究^[10]表明血清 BNP 水平> 400 ng/L 可作为诊断 CHF 的标准,其阳性预测值为 90%;若血清 BNP 水平在 100~400 ng/L 之间,则可能是其他因素造成的,如心房纤颤、慢性阻塞性肺疾病及肺栓塞等。

MMPs 是一类对 ECM 有降解作用的,且结构相似的锌依赖性蛋白酶。正常心肌 ECM 中的胶原蛋白可被升高的 MMPs 降解,参与纤维化过程,并通过影响 ECM 的降解在心肌重构中起重要的作用,而其中血管壁细胞表达与分泌的最主要 MMPs 之一是 MMP-9^[11]。MMP-9 由中性粒细胞、血管平滑肌细胞、心肌细胞、成纤维细胞及单核细胞等分泌,其可刺激成纤维细胞增殖,特异性的降解 ECM,对推动心室重塑中 ECM 的降解有重要作用,而心肌 ECM 的降解与心室重塑又对 CHF 的发生及发展有促进作用。

本文研究结果显示,血清 MMP-9 水平在 CHF 患者中与对照组相比显著升高,与 Nishikawa 等^[12]的报道一致。CHF 患者血清 MMP-9 活性升高可能是因为一方面 MMP-9 以酶原的形式分泌到细胞外,CHF 时酶原经过纤维蛋白溶酶的水解而被激活,另一方面是因为 CHF 时出现对内源性 MMPs 抑制性调控的丧失,进而导致 MMPs 和组织抑制剂的平衡状态被破坏,进而形成了有利于 MMP-9 的持续激活状态,同时也可能因为 CHF 时 MMPs 诱导剂的水平显著升高,其对 MMPs 的基因表达有诱导作

用,可使导致心脏衰竭的 MMP-9 水平显著升高^[13]。本文研究结果也表明了 MMP-9 与 LVEF、LVEDD、LVESD 密切相关,与相关报道^[14]一致。其主要原因是心肌细胞的“骨架”可由 ECM 提供,MMP-9 对心肌 ECM 有降解作用,而 ECM 可改变心肌细胞的形状及大小,引起心室重塑,因此 LVEF、LVEDD、LVESD 也发生了相应的变化。综上,血清 MMP-9 水平可较好地反映心脏的功能,对诊断 CHF 有重要的帮助。

炎症细胞因子是一类主要由免疫原、丝裂原或其他因子刺激机体免疫细胞生成的具有多种生物学功能的小分子可溶性内源性多肽或糖蛋白,为生物信息分子,其对多种免疫反应均有介导作用^[15]。如对固有免疫应答的调节、对适应性免疫应答的调控,对组织损伤的修复以及可促进细胞的凋亡,直接杀伤靶细胞等功能。其中 IL-6 是体内许多细胞产生的一种具有调节免疫反应与促进炎症反应的多功能细胞因子,是炎症反应的细胞因子网络中的一个中枢性调节因子,在激活与调节免疫细胞和炎症反应中有重要作用,同时对负性肌力和心肌肥大也有介导作用,因此,IL-6 与左心室功能障碍、心肌肥大和 CHF 的发生、发展均相关^[16]。

本文研究结果表明,在 CHF 患者中 IL-6 水平较对照组明显升高,且 IL-6 升高的程度与 LVEF、LVEDD、LVESD 有良好的相关性。有报道^[17]也表明在 CHF 患者中,血清 IL-6 水平明显升高是心功能恶化的一个预测指标。IL-6 水平升高的原因可能是由于肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活,血管紧张素 II 可通过激活 T 淋巴细胞和单核巨噬细胞释放大量的细胞因子,使心肌细胞的损伤发生慢性退化和纤维化,导致心肌功能的损害;也可能是通过与其受体蛋白结合后,激活心肌细胞上的 gp130 信号通路而影响心室重构^[18]。

综上所述,无论 CHF 的病因如何,心室重构引起的心肌结构和功能的改变都是 CHF 发生、发展的主要机制。炎症因子的表达在 CHF 发病过程中发挥着重要作用,越来越多的证据表明,神经-内分泌系统的激活与细胞因子之间存在着联系,共同对心室重构起着重要的促进作用。因为炎症细胞因子升高是免疫激活的标志,其能激活溶胶原的酶系-MMPs,造成 ECM 降解,刺激成纤维细胞增殖,参与心室重构,而心肌损伤的加重又能引起血清 BNP 水平的增加,同时 BNP 又对 MMPs 的基因表达有诱导作用。本文研究中血清 BNP、MMP-9、IL-6 水平与 CHF 患

者各心功能参数的相关性说明这三个指标均与 CHF 的发生、发展相关,其定量检测都可提示可能有 CHF 的发生。但这三个指标的单独检测都缺乏对 CHF 诊断的专一性,同时也会受到系统误差的干扰,若将这三个指标联合检测,将在一定程度上弥补这些不足,增加对 CHF 诊断的特异性。

4 参考文献

- 1 程胜军,廖艳林,方显明.慢性充血性心力衰竭的康复研究进展.中国康复医学杂志,2007,22:950-952.
- 2 中华医学会心血管病分会.中华心血管病杂志编辑委员会.慢性收缩心力衰竭治疗建议.中华心血管病杂志,2002,30:7-23.
- 3 Sakata Y, Yamamoto K, Man T, et al. Activation of matrix metalloproteinases precedes left ventricular remodeling in hypertension heart failure rats: its inhibition as a primary effect of Angiotensin-converting enzyme inhibitor. Circulation, 2004, 109: 2143-2149.
- 4 黄宇玮,冯慧勤.脑钠肽在心血管疾病中的作用.医学综述,2010,16:2907-2909.
- 5 宋康兴,卢才艾.脑钠肽在神经内分泌系统和心肌重构中的作用.中国全科医学,2009,12:614.
- 6 Joung BY, Park BE, Kim DS, et al. B-type Natriuretic peptide predicts clinical presentations and ventricular overloading in patients with Heart Failure. Yonsei Medical J, 2003, 44: 623-634.
- 7 Toru S, Kazuhide Y, Osamu N, et al. Screening for cardiac dysfunction in asymptomatic patients by measuring b type natriuretic peptide levels. Jpn Heart J, 2000, 41: 205-214.
- 8 Masiel AS, Mc Cord J, Nowak RM, et al. Breathing not properly multinational study investigation beside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction results from the breathing properly multinational study. Journal of the American College of Cardiology, 2003, 41: 2010-2017.
- 9 梁转合,陶卫国,陈晓云,等.慢性充血性心力衰竭血浆脑钠肽的变化及其对预后的影响.中国实用医药,2010,5:51-53.
- 10 胡媛琴,王立秋. B-型钠尿肽在心力衰竭中的研究进展.海军总医院学报,2010,23:150-152.
- 11 王阿兰,丁效华,黄慧燕.阿托伐他汀对急性冠脉综合征患者血清 CD40L 和 MMP-9 水平的影响.中国医学创新,2012,9:10-12.
- 12 Nishikawa N, Yamamoto K, et al. Differential activation of matrix metalloproteinases in heart failure with and without ventricular dilatation. Cardiovasc Res, 2003, 57: 766-774.
- 13 吴志红,连晓芳,孟岩,等.血清基质金属蛋白酶-9 与慢性心力衰竭相关性分析.疑难病杂志,2009,8:147-148.
- 14 赵忠普,杨艳秋,方卓,等.老年慢性心力衰竭患者血清基质金属蛋白酶的测定及其临床意义.中国老年学杂志,2006,26:1183-1184.

(下接第 192 页)

表 1 结果显示,3 种方法在 $PLT > 20 \times 10^9/L$ 时,计数结果差异不大;在 $PLT < 20 \times 10^9/L$ 时,血涂片法和手工显微镜法几乎无差异,而血细胞分析仪法与血涂片法和手工计数法的差异较大。陈军浩等^[3]认为,对于 $PLT < 20 \times 10^9/L$ 的标本,仪器法可信度较差,应以手工计数法复检,以保证其结果的准确性。

血涂片法与手工显微镜计数法比较,其优点是可以准确识别 PLT 的形态,排除细胞碎片或杂物等可疑物质使 PLT 计数假性增高的影响,还可以避免异常 PLT 漏检。由于 PLT 有黏附、聚集的特性,PLT 数量较多时易聚集成堆,所以本文仅对 $PLT < 50 \times 10^9/L$ 的标本进行血涂片计数,同时观察 PLT 的形态和聚集性。

表 2 结果显示,我院在 1 年中共发现 9 例 PLT 假性减少患者,虽然临床发生率低,但极易造成误诊。一旦误诊,对于急需手术治疗的患者会延误病情,另一方面还会给患者造成不必要的经济损失,极易引起医疗纠纷。在这 9 例 PLT 假性减少的患者中,制备血涂片和瑞氏染色后显微镜下观察,其中 8 例可见簇状聚集的 PLT,且每油镜视野 PLT 数目在 10~20 个之间,另 1 例有 PLT 卫星现象,显然与血细胞分析仪 PLT 计数减少不符,再通过显微镜法进行手工 PLT 计数,9 例 PLT 数量均在正常范围,进一步证实了此 9 例 PLT 假性减少是由于 EDTA-K₂ 抗凝剂导致 PLT 聚集成堆,而引起的 PLT 假性减少,临床上称为 EDTA 依赖性假性 PLT 减少^[4]。相关报道^[5]表明,依赖性假性 PLT 减少症的发生率为 0.07%~0.20%。

另一种现象是 PLT 黏附于白细胞上的“PLT 卫星现象”,这是由于白细胞表面的 IgG 或 Fc 段与血小板表面的 GP II b/III a 结合所致。

PLT 假性减少多见于成年人,女性较男性多见,患者多有原发性疾病,但也可见于健康体检者和刚出生的婴幼儿^[6]。据报道^[7],PLT 假性减少常见于有自身免疫性疾病、肿瘤、肝脏

疾病、感染性疾病及其他一些不明原因的疾病。这种现象是其他疾病发生的伴随现象,出现于其他疾病开始或治疗过程中,会随着疾病的好转而消失。还有报道^[8]使用某些药物如抗生素等也可诱导 PLT 假性减少。

血涂片法计数 PLT 能够真实反映 PLT 的形态,并可及早发现 PLT 数量的假性减少,再联合应用手工显微镜计数法,是对血细胞分析仪计数 PLT 很好的补充,在发现和初步纠正 PLT 计数假性降低方面有明显意义。

4 参考文献

- 1 熊立凡,刘成玉,主编.临床检验基础.北京:人民卫生出版社,2007,8:112-114.
- 2 乐家新,丛玉隆,王海,等. Sysmex XE-2100 血细胞分析仪血涂片复检规则的应用研究. 现代检验医学杂志,2010,25:30-36.
- 3 陈军浩,王以立,顾光煜. 血小板计数仪器法与手工法测定低血小板样品的评价. 临床检验杂志,1997,15:364-365.
- 4 周小棉,邹晓. 假性血小板减少症研究进展. 中华检验医学杂志,2007,30:1065-1068.
- 5 Chiurazzi F, Villa MR, Rotoli B. Transplacental transmission of EDTA-dependent pseudothrombocytopenia. Haematological,1999,84:664-665.
- 6 Satoh M, Hirose Y, Gamo M, et al. Sudden onset of EDTA-dependent pseudothrombocytopenia in a patient scheduled for open heart surgery. Masui,2003,52:402-405.
- 7 邢辉,吴建民. EDTA-K₃ 依赖性血小板假性减少症分析. 临床检验杂志,2004,22:277-279.
- 8 Kinoshita Y, Yamane T, Kamimoto A, et al. A case of pseudothrombocytopenia during antibiotic administration. Rinsho Byori,2004,52:120-123.

(收稿日期:2013-01-07)

(本文编辑:李霏)

(上接第 163 页)

- 15 马庆海,杨文东. 2 型糖尿病合并冠心病与 Leptin 及 IL-6,CRP 的相关性. 国际检验医学杂志,2009,30:1209-1210.
- 16 刘晓柳,李光千. 白介素-6 及其受体与心血管系统的研究进展. 细胞与分子免疫学杂志,2009,25:189-191.

- 17 吕磊,徐军. 白细胞介素-6 在心血管疾病中作用研究的进展. 心血管康复医学杂志,2009,18:510-512.
- 18 Kanda T, Takahashi T. Intedukin-6 and cardiovascular diseases. Jpn Heart J,2004,45:93-183.

(收稿日期:2013-07-10)

(本文编辑:陈淑莲)