

慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺动脉压 与血清 S100B 蛋白和细胞因子及降钙素原的关系

王国平¹ 申立宁² 王晚萍³ 白淑丽³ 崔娜¹

(山西医科大学附属医院 / 长治市人民医院 ①重症医学科, ②感染疾病科, ③呼吸内科, 山西 长治 046000)

【摘要】 目的 探讨慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者肺动脉压(PAP)与血清 S100B 蛋白和细胞因子及血浆降钙素原(PCT)的关系。方法 采用前瞻性对照研究方法,选择 2012 年 1 月至 2013 年 8 月山西医科大学附属医院 / 长治市人民医院重症医学科和呼吸科收治的 AECOPD 患者 80 例、COPD 稳定期(SCOPD)患者 80 例,选择 100 例健康体检者作为健康对照。常规检查血常规、血浆 PCT 水平;心脏彩色超声检测 PAP;采用放射免疫分析法测定血清 S100B 蛋白;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定白细胞介素(IL-18、IL-1 β)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平;并对各指标进行线性相关性分析。结果 各组受试者性别、年龄匹配,与健康对照组比较,SCOPD 组与 AECOPD 组白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比例(PMN)、PAP、PCT、S100B 蛋白、IL-18、IL-1 β 和 TNF- α 均明显增加[WBC($\times 10^9/L$): 0.84 ± 0.22 、 1.94 ± 0.64 比 0.73 ± 0.12 , PMN: 0.70 ± 0.09 、 0.85 ± 0.08 比 0.54 ± 0.05 , PAP(mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa): 39 ± 5 、 47 ± 8 比 24 ± 5 , PCT($\mu g/L$): 0.41 ± 0.08 、 6.35 ± 2.14 比 0.11 ± 0.01 , S100B($\mu g/L$): 0.081 ± 0.017 、 0.101 ± 0.028 比 0.041 ± 0.011 , IL-18(ng/L): 162 ± 19 、 181 ± 27 比 112 ± 19 , IL-1 β (ng/L): 55 ± 12 、 75 ± 14 比 34 ± 10 , TNF- α (ng/L): 67 ± 17 、 89 ± 18 比 35 ± 17 , 均 $P < 0.05$],且 AECOPD 组较 SCOPD 组增加更为显著(均 $P < 0.01$)。血清 S100B 蛋白与 PCT、IL-18、PMN 及 PAP 均呈显著正相关(r 值分别为 0.36、0.41、0.39、0.35, 均 $P < 0.05$);血浆 PCT 与 PMN 及 PAP 也呈显著正相关(r 值分别为 0.41、0.37, 均 $P < 0.05$)。结论 血清 S100B 蛋白水平可能与血浆 PCT、细胞因子及 PAP 变化有明显的相关性。

【关键词】 肺疾病,阻塞性,慢性; 急性加重期; 肺动脉压; S100B 蛋白; 降钙素原; 细胞因子

The relationships of pulmonary arterial pressure with serum S100B protein, cytokines and procalcitonin in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease Wang Guoping*, Shen Lining, Wang Wanping, Bai Shuli, Cui Na. *Department of Critical Care Medicine, Shanxi Medical University Affiliated Hospital, Changzhi Municipal People's Hospital, Changzhi 046000, Shanxi, China

Corresponding author: Wang Guoping, Email: guopingwang60a@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationships of pulmonary arterial pressure (PAP) with serum protein S100B, cytokines and plasma procalcitonin (PCT) in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods** A prospective controlled study was conducted, 160 subjects admitted in the Critical Care Medicine and Respiratory Disease Departments in the Affiliated Hospital of Shanxi Medical University / Changzhi Municipal People's Hospital from January 2012 to August 2013 were enrolled in the study, including 80 patients with AECOPD (AECOPD group) and 80 COPD under stable condition (SCOPD group). Meanwhile 100 healthy people having passed physical examinations were chosen as healthy control group. The levels of blood routine and plasma PCT were examined, PAP was evaluated by modified Simpson, sequation with echocardiography, serum S100B was measured by radioimmunoassay, and enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure interleukins (IL-18, IL-1 β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α). The linear correlation analysis was carried out for the various indicators. **Results** The gender and age in different groups were matched. Compared with the healthy control group, the levels of white blood cell count (WBC), ratio of neutrophil granulocyte (PMN), PAP, PCT and S100B, IL-18, IL-1 β , and TNF- α were significantly higher in SCOPD and AECOPD groups [WBC ($\times 10^9/L$): 0.84 ± 0.22 , 1.94 ± 0.64 vs. 0.73 ± 0.12 , PMN: 0.70 ± 0.09 , 0.85 ± 0.08 vs. 0.54 ± 0.05 , PAP (mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa): 39 ± 5 , 47 ± 8 vs. 24 ± 5 , PCT ($\mu g/L$): 0.41 ± 0.08 , 6.35 ± 2.14 vs. 0.11 ± 0.01 , S100B ($\mu g/L$): 0.081 ± 0.017 , 0.101 ± 0.028 vs. 0.041 ± 0.011 , IL-18 (ng/L): 162 ± 19 , 181 ± 27 vs. 112 ± 19 , IL-1 β (ng/L): 55 ± 12 , 75 ± 14 vs. 34 ± 10 , TNF- α (ng/L): 67 ± 17 , 89 ± 18 vs. 35 ± 17 , all $P < 0.05$], and the increase in level of indexes was more significant in AECOPD group than that in the SCOPD group (all $P < 0.01$). Serum S100B was significantly positively correlated with PCT, IL-18, PMN and PAP (r value was 0.36, 0.41, 0.39, 0.35, all $P < 0.05$), and plasma PCT was also significantly positively correlated with PMN and PAP (r value was 0.41, 0.37, both $P < 0.05$). **Conclusion** The level of serum S100B might have positive obvious correlation to the changes of plasma PCT, cytokines and PAP.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbation; Pulmonary artery pressure; S100B protein; Procalcitonin; Cytokine

近年来,国内外有关颅脑损伤和急性脑梗死患者血清 S100B 蛋白水平的变化及其干预研究已有较多报道^[1-3]。本课题组前期研究也发现,在老年类风湿性关节炎合并脑梗死患者 S100B 蛋白水平明显增加^[4]。还有关于危重病患者心脏复苏成功后 S100B 蛋白水平变化的研究^[5]。但关于慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者肺动脉压(PAP)与血清 S100B 蛋白水平变化关系的研究还未见报道。本研究旨在探讨 AECOPD 患者 PAP 与血清 S100B 蛋白、细胞因子及血浆降钙素原(PCT)水平之间的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象: 采用前瞻性对照研究方法,选择山西医科大学附属医院/长治市人民医院 2012 年 1 月至 2013 年 8 月重症医学科与呼吸科收治的 AECOPD 患者;以同期年龄、性别匹配的 COPD 稳定期(SCOPD)患者为对照。所有患者均符合 2005 年 COPD 全球倡议诊断指南标准^[6]和 1989 年全国肺心病心功能专题会议提出的肺动脉高压诊断标准^[7],均采用 COPD 常规药物治疗,包括抗感染、扩张支气管、糖皮质激素、祛痰、对症支持及氧疗等。选择同期 100 例健康体检者为健康对照组。

排除急性心肌梗死、急性心力衰竭、甲状腺功能变异、先天性心脏病、风湿性心脏病、脑梗死、脑出血、糖尿病、结核病、睡眠呼吸暂停综合征、肿瘤、癫痫、颅脑外伤、胸廓畸形、药物中毒、一氧化碳中毒、高动力循环状态及近半年内有中、大手术史患者。

本研究符合医学伦理学标准,并得到医院医学

伦理委员会审查同意,取得患者和家属知情同意。

1.2 检测指标及方法: 取受试者空腹外周静脉血 9 mL,分离血清,-20℃保存备测。

1.2.1 常规检查: 血常规、血浆 PCT、血乳酸、血气分析、胸片及 PAP(静息状态下用心脏彩超检测)。

1.2.2 血清 S100B 蛋白测定: 取静脉血 3 mL,采用放射免疫分析法测定血清 S100B 蛋白,试剂盒由美国 Linco Research 公司提供,严格按试剂盒说明书进行操作。

1.2.3 细胞因子测定: 取静脉血,采用双抗一步夹心法酶联免疫吸附试验(ELISA)测定白细胞介素(IL-18、IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α),IL-18 试剂盒由美国 R&D 公司提供,IL-1β 试剂盒由美国 Linco Research 公司提供,TNF-α 试剂盒由深圳晶美生物公司提供,严格按试剂盒说明书操作。

1.3 统计学方法: 使用 SPSS 17.0 软件进行数据分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,所有变量均行正态性检验及方差齐性检验,3 组间比较采用单因素方差分析,相关性分析采用线性相关性分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较(表 1): 最终 100 例健康对照组、80 例 AECOPD 和 80 例 SCOPD 患者入选。两 COPD 组患者性别、年龄、吸烟情况及并发症发生情况比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),资料均平衡,有可比性。

2.2 3 组白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比例(PMN)、PAP 及血浆 PCT 水平比较(表 2): 与健康

表 1 各组受试者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	吸烟史 (例)	吸烟时间 (年, $\bar{x} \pm s$)	并发症(例)				
		男性	女性				心肌缺血	间质性肺疾病	慢性肺心病	充血性心衰	呼衰
健康对照组	100	50	50	60 ± 5	12	5.5 ± 4.6	0	0	0	0	0
SCOPD 组	80	40	40	60 ± 4	70	16.5 ± 6.4	1	4	4	2	0
AECOPD 组	80	40	40	60 ± 5	68	15.4 ± 4.5	3	4	8	7	11

表 2 各组受试者血常规、PAP、血浆 PCT、血清 S100B 及细胞因子比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	WBC($\times 10^9/L$)	PMN	PAP(mmHg)	PCT($\mu g/L$)	S100B($\mu g/L$)	IL-18(ng/L)	IL-1β(ng/L)	TNF-α(ng/L)
健康对照组	100	0.73 ± 0.12	0.54 ± 0.05	24 ± 5	0.11 ± 0.01	0.041 ± 0.011	112 ± 19	34 ± 10	35 ± 17
SCOPD 组	80	0.84 ± 0.22 ^a	0.70 ± 0.09 ^a	39 ± 5 ^a	0.41 ± 0.08 ^a	0.081 ± 0.017 ^a	162 ± 19 ^a	55 ± 12 ^a	67 ± 17 ^a
AECOPD 组	80	1.94 ± 0.64 ^{ab}	0.85 ± 0.08 ^{ab}	47 ± 8 ^{ab}	6.35 ± 2.14 ^{ab}	0.101 ± 0.028 ^{ab}	181 ± 27 ^{ab}	75 ± 14 ^{ab}	89 ± 18 ^{ab}

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.01$;与 SCOPD 组比较,^b $P < 0.01$;1 mmHg = 0.133 kPa

对照组比较, SCOPD 组和 AECOPD 组 WBC、PMN、PAP 及血浆 PCT 水平均显著增加,且 AECOPD 组较 SCOPD 组增加更显著(均 $P < 0.01$)。

2.3 血清 S100B 蛋白及 IL-18、IL-1 β 、TNF- α 水平比较(表 2):与健康对照组比较, SCOPD 组和 AECOPD 组血清 S100B 蛋白、IL-18、IL-1 β 及 TNF- α 均明显增加,且 AECOPD 组较 SCOPD 组增加更为显著(均 $P < 0.01$)。

2.4 相关性分析(表 3):血清 S100B 蛋白与 PCT、IL-18、PMN、PAP 均呈显著正相关,血浆 PCT 与 PMN、PAP 也呈显著正相关(均 $P < 0.05$)。

表 3 S100B 蛋白与 PCT、IL-18、PMN、PAP 和 PCT 与 PMN、PAP 的相关性分析

项目	r 值	P 值	项目	r 值	P 值
PLT 与 S100B	0.36	<0.05	PCT 与 PMN	0.41	<0.05
IL-18 与 S100B	0.41	<0.05	PCT 与 PCT	0.37	<0.05
PMN 与 S100B	0.39	<0.05			
PAP 与 S100B	0.35	<0.05			

3 讨论

S100B 是 S100 蛋白家族成员之一,是一个含有 β 亚单位的二聚体,主要来源于神经细胞,一些非神经细胞在应激性损伤时也可以释放。S100B 蛋白的作用主要是修饰细胞骨架、调节细胞内循环、细胞增殖及神经组织的能量代谢与神经营养作用。Li 和 Fei^[8]报道,重度 COPD 伴有认知功能显著降低的患者血清 S100B 蛋白水平明显增加。颅内高压导致的通气频率增加性功能变化以及缺血/再灌注(I/R)介导的肺损伤等,均可使血清 S100B 蛋白水平明显增加^[9-10]。动物实验研究显示,内毒素性休克时 S100B 表达增加^[11]。在脂多糖诱导的肺炎中, S100B 可调节中性粒细胞的释放^[12]。肺内的 S100B 可使 IL-8 释放至血液和中性粒细胞^[13]。本研究表明:AECOPD 患者较 SCOPD 患者 PMN 明显左移, PAP 呈增高趋势,说明应激性炎症状态或缺氧可增加肺小动脉血管的收缩。本研究还显示:AECOPD 患者血清 S100B 蛋白水平较 SCOPD 患者明显增加,且血清 S100B 蛋白与 IL-18、PMN 及 PAP 均呈显著正相关,提示血清 S100B 与炎症状态或 PAP 变化均可能具有某种内在的相关性。

COPD 患者存在局部肺部炎症与全身炎症的紧密关系,体循环中性粒细胞趋化作用和细胞外蛋白水解作用显著增强,尤其在急性炎症期浓度增加更明显,包括 IL-18、IL-1 β 及 TNF- α ,即使处于缓解

期,也可出现这种异常,AECOPD 患者表现更加明显,最终导致中性粒细胞“呼吸爆发”作用加剧。动物研究发现,COPD 小鼠 IL-18 与软骨蛋白 39 水平超表达有关^[14]。吸烟者 CD8⁺ T 细胞高表达,可致血清细胞因子释放增加^[15]。AECOPD 时 IL-18 水平较缓解期明显提高^[16]。IL-1 β 与内生性抗炎信使缺乏及依赖性炎症反应有关^[17]。国内曾有学者将 AECOPD 中医分型应用于炎症因子表达的研究,证实肺功能的损伤程度由轻到重依次是痰湿证、痰热证,并发现痰湿证较痰热证 IL-1 β 、IL-6 表达增强,IL-10 表达减弱^[18-19]。给予 AECOPD 患者益气温阳治疗,可调节细胞因子 TNF- α 、IL-2,从而明显改善症状^[20]。动物实验研究证实,长期的香烟烟雾暴露可以导致肺动脉重塑和肺高压^[21]。肺动脉高压疾病的严重性与胶原蛋白标志物的代谢机制相关^[22];炎症标志物具有辅助诊断肺动脉高压以及预后的评估作用^[23];动态监测 PCT 浓度可以反映脓毒症患者的炎症反应及病情预后^[24]。PCT 既是 AECOPD 细菌感染诊断的相关标志物,而且也是 AECOPD 预后良好的标志物^[25-27]。本研究同样显示:血清 IL-18、IL-1 β 、TNF- α 及血浆 PCT 水平显著增加,且血浆 PCT 与血清 S100B 蛋白、PMN 及 PAP 均呈显著正相关关系。COPD 患者可发生血管内皮功能性改变、系统性炎症和自身免疫紊乱,对临床预后均可发生显著的影响^[28-29]。肺动脉高压可导致基因的不稳定性改变^[30],并涉及多种炎症反应因子参与的病理生理发生发展过程^[31],提示炎症反应可折射出对全身血管张力和多器官功能变异性影响。

综上所述,S100B 蛋白与物理损伤性炎症、氧化应激反应性炎症及急性炎症反应均具有相关性。推测 S100B 可能是一种多功能反应性细胞因子。在 AECOPD 患者中常常存在水和电解质紊乱、缺氧或二氧化碳(CO₂)潴留,复合炎症反应导致肺血管内皮细胞氧化应激。全身炎症反应因子 PCT 的释放,加剧了肺动脉血管基质的增厚,促使 PAP 升高,最终发生右心衰竭。但是,有关 AECOPD 患者 S100B 浓度改变与病理性炎症反应过程中,机体固有免疫所涉及的 Toll 样受体(TLR)家族成员以及冰蛋白激酶活性因子(IPAF)的相互关系并不十分清楚,还有待大样本资料进一步研究。

参考文献

- [1] Lavicka P, Pikner R, Bosman R, et al. S100B protein: a possible prognostic factor in patients with a severe head trauma injury [J].

- Crit Care, 2005, 9(Suppl 1): 288.
- [2] 宋景贵, 刘卫芳. 急性脑梗死患者 S100 蛋白 B 及炎症介质的变化[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(6): 371-272.
- [3] 李迎国, 杨喜民, 唐宗椿, 等. 黄芪注射液对急性重型颅脑损伤患者血清神经元特异性烯醇化酶、髓鞘碱性蛋白和 S100 蛋白 B 含量的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 14(6): 337-339.
- [4] 郭萍, 王国平, 侯丽英, 等. 薯蓣皂苷对老年类风湿性关节炎合并脑梗死患者血清脂联素、肿瘤坏死因子 α 和 S100B 水平的影响[J]. 中国综合临床, 2012, 28(z1): 3-6.
- [5] Derwall M, Stoppe C, Brücken D, et al. Changes in S-100 protein serum levels in survivors of out-of-hospital cardiac arrest treated with mild therapeutic hypothermia: a prospective, observational study[J]. Crit Care, 2009, 13(2): R58.
- [6] Asia Pacific COPD Roundtable Group. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: an Asia-Pacific perspective[J]. Respirology, 2005, 10(1): 9-17.
- [7] 陈灏珠. 实用内科学(上册)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 15.
- [8] Li J, Fei GH. The unique alterations of hippocampus and cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Respir Res, 2013, 14: 140.
- [9] 马宏仲, 邵建林, 王俊科. 急性过度通气对颅内高压家犬 S100B 和 C 反应蛋白的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2007, 28(1): 61-63.
- [10] Maskiny C, Irshad Ali, Stephanie Gruenloh, et al. The role of receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) in ischemia reperfusion mediated lung injury[J]. AM J Respir Crit Care Med, 2012, 185: A5129.
- [11] Lipcsey M, Olovsson M, Larsson E, et al. The brain is a major source of S100B increase in porcine endotoxemic shock[J]. Crit Care, 2009, 13(Suppl 1): 91.
- [12] Strahan B, Patrich A. S100B regulates pulmonary neutrophil recruitment in lipopolysaccharide induced acute lung inflammation[J]. AM J Respir Crit Care Med, 2010, 183(8): A2319.
- [13] Creagh-Brown BC, Quinlan G, Evans TW, et al. The rage ligand S100B induces IL-8 release from whole blood and isolated neutrophils[J]. AM J Respir Crit Care Med, 2010, 181: A2803.
- [14] Sakazaki Y, Hoshino T, Takei S, et al. Overexpression of chitinase 3-like 1/YKL-40 in lung-specific IL-18-transgenic mice, smokers and COPD[J]. PLoS One, 2011, 6(9): e24177.
- [15] Forsslund H, Mikko M, Karimi R, et al. Distribution of T-cell subsets in BAL fluid of patients with mild to moderate COPD depends on current smoking status and not airway obstruction[J]. Chest, 2014, 145(4): 711-722.
- [16] Rovina N, Dima E, Papadaki G, et al. IL-18 in infectious exacerbation of COPD[J]. Eur Respir J, 2011, 38: 471-485.
- [17] Eltom S, Belvisi MG, Yew-Booth L, et al. TLR4 activation induces IL-1 β release via an IPAF dependent but caspase 1/11/8 independent pathway in the lung[J]. Respir Res, 2014, 15(1): 87.
- [18] 李建生, 李素云, 张艳霞, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热证与痰湿证模型生物学指标的比较研究[J]. 中国危重病急救医学, 2010, 22(5): 267-270.
- [19] 梅雪, 李建生, 周红艳, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热证与痰湿证动物模型炎症因子表达的比较研究[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(6): 343-346.
- [20] 廖文生, 李卫青, 陈世伟, 等. 参附注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者炎症细胞因子和肺功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008, 15(3): 149-151.
- [21] Wang T, Han SX, Zhang SF, et al. Role of chymase in cigarette smoke-induced pulmonary artery remodeling and pulmonary hypertension in hamsters[J]. Respir Res, 2010, 11: 36.
- [22] Safadar Z, Tameez E, Frost A, et al. Collagen biomarkers in pulmonary arterial hypertension[J]. Chest, 2014, 145: 535A.
- [23] Heresi G, Aytakin M, Dweik R, et al. Inflammatory markers aid in the diagnosis and prognosis of pulmonary arterial hypertension[J]. Chest, 2012, 142: 808A.
- [24] 黄伟平, 江稳强, 胡北, 等. 降钙素原对全身炎症反应综合征患者病情预后的判断价值[J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(5): 294-297.
- [25] Gamal Agmy, Yasser Ahmed, Shahban Helal, et al. Biomarkers and exacerbations of asthma and COPD[J]. Eur Respir J, 2011, 38: 3357.
- [26] Mortaz E, Lazar Z, Koenderman L, et al. Cigarette smoke attenuates the production of cytokines by human plasmacytoid dendritic cells and enhances the release of IL-8 in response to TLR-9 stimulation[J]. Respir Res, 2009, 10: 47.
- [27] 桂水清, 冯永文, 吴明, 等. C-反应蛋白与降钙素原对重症监护病房老年患者感染的监测[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(4): 244-245.
- [28] Clarenbach CF, Senn O, Sievi NA, et al. Determinants of endothelial function in patients with COPD[J]. Eur Respir J, 2013, 42(5): 1194-1204.
- [29] Belen Nunez, Jaume Sauleda, Josep M Anto, et al. Relationship of systemic inflammation and autoimmunity to clinically relevant outcomes in COPD[J]. Eur Respir J, 2011, 38(Suppl 55): 4534-4551.
- [30] Guignabert C, Tu L, Le Hir M, et al. Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension: lessons from cancer[J]. Eur Respir Rev, 2013, 22(130): 543-551.
- [31] Groth A, Vrugt B, Brock M, et al. Inflammatory cytokines in pulmonary hypertension[J]. Respir Res, 2014, 15: 47.

(收稿日期: 2014-07-07)

(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊关于临床试验和伦理的一般要求

临床试验注册号应是从 WHO 认证的一级临床试验注册中心获得的全球唯一的注册号。临床试验注册号排印在摘要结束处。以“临床试验注册”(Trial registration)为标题(字体、字号与摘要的其他小标题相同), 写出注册机构名称和注册号。前瞻性临床试验研究的论著摘要应含有 CONSORT 声明(Consolidated Standards of Reporting Trial; <http://www.consort-statement.org/home>)列出的基本要素。医学伦理问题及知情同意须遵循医学伦理基本原则。当论文的主体是以人为研究对象时, 作者应说明其遵循的程序是否符合赫尔辛基宣言以及负责人体试验的委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准。提供该委员会的批准文件(批准文号著录于论文中)及受试对象或其亲属的知情同意书。