

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.19.028

白细胞、C 反应蛋白与凝血指标在哮喘发作期患儿的临床意义 *

周立娜¹ 朱旭明² 张 健³ 陈 茜³ 崔玉宝^{2Δ}

(1 南京医科大学附属无锡儿童医院呼吸科 江苏 无锡 214023;

2 南京医科大学附属无锡人民医院检验科 江苏 无锡 214023; 3 南京医科大学附属无锡儿童医院检验科 江苏 无锡 214023)

摘要 目的:探讨白细胞(WBC)、C 反应蛋白(CRP)与常见凝血指标凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)、抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)、D 二聚体(D-D)在哮喘发作期患儿的临床意义。**方法:**选取发作期哮喘儿童,根据发作严重程度分为轻度、中度、重度 3 组。比较指标的组间差异, Pearson 相关计算 WBC、CRP 与凝血指标的相关性, Logistic 评估中度或重度哮喘发作期的影响因素。**结果:**全血 WBC 在中度组($12.02 \times 10^9/L \pm 4.61 \times 10^9/L$)显著高于轻度组($9.56 \times 10^9/L \pm 3.21 \times 10^9/L$, $P < 0.05$), 重度组($12.91 \times 10^9/L \pm 3.14 \times 10^9/L$)显著高于轻度组($9.56 \times 10^9/L \pm 3.21 \times 10^9/L$, $P < 0.05$); 重度组抗凝血酶 AT Ⅲ($109\% \pm 13\%$)高于轻度组($99\% \pm 13\%$, $P < 0.05$)。WBC 与 FIB 正相关($r = 0.297$, $P = 0.018$), CRP 与 TT($r = -0.330$, $P = 0.008$)、ATⅢ($r = -0.375$, $P = 0.002$)负相关, 与 FIB($r = 0.496$, $P = 0.001$)、D-D($r = 0.326$, $P = 0.009$)正相关。Logistic 回归显示校正性别年龄的 WBC 影响重度组的比值比(OR)为 1.602。**结论:**WBC 和儿童哮喘发作严重程度有关, 哮喘发作期儿童体内炎症状态与凝血指标存在一定关联。

关键词: 白细胞; C 反应蛋白; 凝血; 哮喘

中图分类号: R562.25 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2021)19-3738-05

Clinical significance of White Blood Cell, C-reactive Protein and Coagulation Indicators in Children with Asthma Exacerbation*

ZHOU Li-na¹, ZHU Xu-ming², ZHANG Jian³, CHEN Xi³, CUI Yu-bao^{2Δ}

(1 Department of Respiratory, Wuxi Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu, 214023, China;

2 Department of Clinical Laboratory, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University Wuxi, Jiangsu, 214023, China;

3 Department of Clinical Laboratory, Wuxi Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu, 214023, China)

ABSTRACT Objective: To discuss clinical significance of white blood cell (WBC), c-reactive protein (CRP) and common coagulation indicators including prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB), thrombin time (TT), antithrombin III (ATIII), D-dimer (D-D) in children with asthma exacerbation. **Methods:** Children with asthma exacerbation were enrolled and divided into mild, moderate and severe exacerbation groups. Levels of indicators were compared among groups. Pearson correlation analysis was performed to assess correlations between WBC, CRP and coagulation indicators. Logistic regression analysis was carried out to evaluate influence factors on moderate and severe asthma exacerbation. **Results:** WBC level was higher in moderate group ($12.02 \times 10^9/L \pm 4.61 \times 10^9/L$) compared with mild group ($9.56 \times 10^9/L \pm 3.21 \times 10^9/L$, $P < 0.05$), and was also higher in severe group ($12.91 \times 10^9/L \pm 3.14 \times 10^9/L$) compared with mild group ($9.56 \times 10^9/L \pm 3.21 \times 10^9/L$, $P < 0.05$). ATIII level was higher in severe group ($109\% \pm 13\%$) compared with mild group ($99\% \pm 13\%$, $P < 0.05$). WBC was positively correlated with FIB ($r = 0.297$, $P = 0.018$). CRP was negatively correlated with TT ($r = -0.330$, $P = 0.008$), ATIII ($r = -0.375$, $P = 0.002$), and positively correlated with FIB ($r = 0.496$, $P = 0.001$), D-D ($r = 0.326$, $P = 0.009$). Logistic regression analysis showed odd ratio of WBC to exert effect on severe group was 1.602. **Conclusions:** WBC can exert effect on severity of asthma exacerbation in children. There are some relationships between inflammatory stage and coagulation indicators in children with asthma exacerbation.

Key words: White blood cell; C-reactive protein; Coagulation indicators; Asthma

Chinese Library Classification (CLC): R562.25 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)19-3738-05

前言

哮喘(asthma)是一种慢性气道炎症性疾病,也是儿童最常见的非传染性疾病,全球有大约 14%的儿童受哮喘影响^[1]。哮喘

* 基金项目:江苏省重点研发计划项目(BE2018627)

作者简介:周立娜(1971-),女,本科,副主任医师,研究方向:儿童呼吸系统疾病

Δ 通讯作者:崔玉宝(1975-),男,博士,研究员,研究方向:尘螨与过敏性疾病, E-mai: ybcui1975@hotmail.com

(收稿日期:2021-02-27 接受日期:2021-03-22)

急性发作是导致哮喘儿童急诊及住院治疗的主要原因^[1]。多种因素可引起哮喘急性发作,如呼吸道感染、过敏原暴露、环境污染物等^[2]。国内调查显示,儿童哮喘急性发作的首要原因是呼吸道感染^[3]。哮喘与许多炎症指标密切相关,Zhou 等发现血浆 IL-17A 和 IL-9 的水平在哮喘患者显著高于正常对照组^[5]。哮喘急性发作时,各种炎性细胞脱颗粒释放炎性介质,如组织胺、5-羟色胺、血小板活化因子等,引起气道平滑肌痉挛、腺体分泌、毛细血管通透性增加^[6,7]。这些炎性介质,尤其是血小板活化因子可进一步增强炎症反应和血小板聚集,使患者血液处于高凝状态^[8]。有关哮喘患儿的凝血功能,研究发现相比临床缓解期,发作期患儿内皮细胞活性及纤溶抑制功能增加^[9]。至于炎症指标与凝血指标的关系,有研究发现 C 反应蛋白(CRP)与纤维蛋白原(FIB)在肾细胞癌患者体内呈正相关^[10],但在儿童哮喘患者体内有无关系尚未见报道。本研究将探讨哮喘急性发作期不同发作程度患儿体内白细胞、CRP、常见凝血指标的组间差异及相关性,为儿童哮喘发作期的病情评估以及哮喘的防治提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择 2019 年 1 月至 12 月间因哮喘急性发作在无锡市儿童医院呼吸内科住院治疗的儿童。纳入标准:年龄小于或等于 14 周岁,突然发生喘息、咳嗽、气促或胸闷等症状,或原有症状急剧加重。排除标准:肝肾心基础疾病、血液系统疾病、自身免疫性疾病、肿瘤、年龄大于 14 周岁以及实验室数据不全等。依据哮喘发作严重程度分为轻度发作、中度发作、重度发作三组。哮喘的诊断、分期及发作严重程度分级根据全球哮喘防治倡议指南以及人民卫生出版社出版的儿科学教科书^[11,12]。本次研究得到医院伦理委员会批准,所有对象均知情同意。

1.2 方法

所有入选患儿均在住院当天抽取静脉血,用 EDTA 钾和枸橼酸钠抗凝管抗凝。EDTA 钾抗凝管在采样后 2 h 内用迈瑞

BC-5100 全自动血球分析仪检测全血白细胞(WBC)及 C 反应蛋白(CRP)含量。枸橼酸钠抗凝管在采血后 2 h 内 3500×g 离心 5 min 分离血浆,然后用沃芬 ACL TOP 700 自动血凝仪检测血浆凝血指标。凝血指标包括:凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)、抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)、D 二聚体(D-D)。

1.3 统计学分析

计量数据用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,分类数据用百分率(%)表示。计量数据多组间差异用单因素方差分析,接着用 LSD 法进行两两组间比较。分类数据组间差异用卡方分析。计量数据之间相关系数(r)用 Pearson 相关分析计算。以轻度发作组为参考,用 Logistic 回归评估中度或重度发作组的影响因素,计算比值比(OR)及其 95% 置信区间(95% CI)。统计学分析应用 SPSS 20.0 软件, $P < 0.05$ 为具有统计学差异。

2 结果

2.1 组间比较结果

共纳入 63 例哮喘发作期的患儿,其中轻度发作 35 例、中度发作 14 例、重度发作 14 例,年龄分布范围为 1 岁到 14 岁,各组基本信息见表 1。可以发现,患儿性别比例($\chi^2 = 1.880$, $P = 0.391$)在组间无统计学差异,两两组间比较也无差异。年龄分布($F = 3.557$, $P = 0.035$)在组间有统计学差异,两两组间比较证实重度组年龄($4.1 \text{ 岁} \pm 2.6 \text{ 岁}$)小于轻度组($6.4 \text{ 岁} \pm 3.3 \text{ 岁}$)和中度组($6.9 \text{ 岁} \pm 3.1 \text{ 岁}$)。全血 WBC 在组间有差异($F = 5.417$, $P = 0.007$),两两组间比较发现,中度组($12.02 \times 10^9 / \text{L} \pm 4.61 \times 10^9 / \text{L}$)显著高于轻度组($9.56 \times 10^9 / \text{L} \pm 3.21 \times 10^9 / \text{L}$, $P < 0.05$),重度组($12.91 \times 10^9 / \text{L} \pm 3.14 \times 10^9 / \text{L}$)也显著高于轻度组($9.56 \times 10^9 / \text{L} \pm 3.21 \times 10^9 / \text{L}$, $P < 0.05$),但中度组和重度组之间无差异。CRP 含量在组间没有统计学差异。凝血指标 PT、APTT、FIB、TT、D-D 在组间没有统计学差异,两两组间比较发现重度组 ATⅢ($109 \% \pm 13\%$)高于轻度组($99 \% \pm 13\%$, $P < 0.05$)。

表 1 哮喘发作期不同组别 WBC、CRP 及凝血指标比较

Table 1 Comparison of WBC, CRP and coagulation indicators among different asthma exacerbation groups

Marker	Mild group	Moderate group	Severe group	F value	P value
n	35	14	14		
Male(%)	62.9	42.9	64.3	1.880 *	0.391
Age(year)	6.4 ± 3.3	6.9 ± 3.1	4.1 ± 2.6 ^{ab}	3.557	0.035
WBC($\times 10^9 / \text{L}$)	9.56 ± 3.21	12.02 ± 4.61 ^a	12.91 ± 3.14 ^a	5.417	0.007
CRP(mg/L)	12.0 ± 12.4	9.6 ± 10.0	15.6 ± 21.5	0.616	0.543
PT(s)	12.7 ± 1.1	12.8 ± 0.9	13.1 ± 0.8	0.789	0.459
APTT(s)	33.7 ± 5.7	32.3 ± 3.1	33.0 ± 3.9	0.473	0.626
FIB(g/L)	2.87 ± 0.65	2.84 ± 0.55	3.24 ± 0.40	2.229	0.116
TT(s)	22.2 ± 2.6	21.8 ± 1.6	22.1 ± 2.4	0.122	0.885
AT(%)	99 ± 13	100 ± 12	109 ± 13 ^a	2.843	0.066
D-D($\mu\text{g/L}$)	334 ± 265	259 ± 208	278 ± 244	0.556	0.577

Note: WBC, white blood cell; CRP, c-reactive protein; PT, prothrombin time; APTT, activated partial thromboplastin time; FIB, fibrinogen; TT, thrombin time; ATⅢ, antithrombin Ⅲ; D-D, D-dimer.

* chis square value; a compared with mild group, $P < 0.05$; b compared with moderate group, $P < 0.05$.

2.2 相关性分析结果

本研究采用 Pearson 相关分析研究哮喘发作期患儿体内 WBC、CRP 与凝血指标之间的相关性, 结果见表 2。WBC 与 FIB 有正相关性($r = 0.297, P = 0.018$), 与 PT、APTT、TT、ATIII、

D-D 均无相关性。CRP 与 PT、APTT 无相关性, 与 TT($r = -0.330, P = 0.008$)、ATIII($r = -0.375, P = 0.002$)有负相关性, 与 FIB($r = 0.496, P = 0.001$)、D-D($r = 0.326, P = 0.009$)有正相关性。

表 2 哮喘发作期 WBC、CRP 与凝血指标相关性分析

Table 2 Correlation analysis between WBC, CRP and coagulation indicators in asthma exacerbation

Marker	r value	P value
WBC vs PT	0.143	0.263
WBC vs APTT	-0.175	0.171
WBC vs FIB	0.297	0.018
WBC vs TT	-0.164	0.198
WBC vs ATIII	0.137	0.283
WBC vs DD	0.067	0.630
CRP vs PT	0.217	0.087
CRP vs APTT	-0.035	0.787
CRP vs FIB	0.496	0.001
CRP vs TT	-0.330	0.008
CRP vs ATIII	-0.375	0.002
CRP vs DD	0.326	0.009

2.3 Logistic 回归分析结果

为评估中度发作期的影响因素, 本研究以轻度发作期为参考, 以 WBC、CRP 及各凝血指标作为单变量用 Logistic 回归进行计算, 将具有统计学意义的单变量纳入校正性别及年龄的 Logistic 回归, 结果见表 3。各单变量只有 WBC 的未校正 OR 值具有统计学意义 ($P = 0.05$), 进一步校正性别及年龄, WBC 的 OR 为 1.199 (95% CI: 0.996-1.445), 但不具有统计学意义 ($P = 0.056$)。除 WBC, 其余单变量的未校正 OR 均不具有统计学意义, 未进行校正分析。

同理, 为评估重度发作期的影响因素, 本研究以轻度发作期为参考, 以 WBC、CRP 及各凝血指标作为单变量用 Logistic 回归进行计算, 将具有统计学意义的单变量纳入校正性别及年龄的 Logistic 回归, 结果见表 4。只有 WBC ($P = 0.006$) 和 ATIII

($P = 0.040$) 的未校正 OR 具有统计学意义, 进一步校正性别及年龄, 校正后 WBC 的 OR 为 1.602 (95% CI: 1.140-2.252), 具有统计学意义 ($P = 0.007$); AT III 的 OR 为 1.068 (95% CI: 0.993-1.149), 不具有统计学意义 ($P = 0.075$)。

3 讨论

哮喘是一种慢性炎症性疾病, WBC、CRP 是临床常用的炎症指标, 在哮喘的诊断和控制管理上均有应用^[13, 14]。本研究通过组间比较及 Logistic 回归分析, 发现全血 WBC 和哮喘重度发作有一定关联, 提示在评估哮喘发作严重程度的影响因素时, WBC 也可以作为一定参考。虽然发现全血 WBC 与哮喘重度发作有一定关联, 但该指标特异性不高, 受到感染及药物应用等的影响, 而呼吸道感染是哮喘急性发作的最常见诱因^[4]。本研

表 3 logistic 回归预测中度组结果

Table 3 Logistic regression analysis to forecast moderate asthma exacerbation

Marker	Not adjusted model			Adjusted model		
	OR	95%CI	P value	OR	95%CI	P value
WBC	1.197	1.000-1.433	0.050	1.199	0.996-1.445	0.056
CRP	0.981	0.925-1.040	0.512			
PT	1.134	0.622-2.067	0.682			
APTT	0.940	0.820-1.076	0.368			
FIB	0.917	0.330-2.551	0.868			
TT	0.934	0.713-1.222	0.617			
ATIII	1.001	0.953-1.052	0.958			
D-D	0.999	0.995-1.002	0.350			

表 4 logistic 回归预测重度组结果

Table 4 Logistic regression analysis to forecast severe asthma exacerbation

Marker	Not adjusted model			Adjusted model		
	OR	95%CI	P value	OR	95%CI	P value
WBC	1.381	1.095-1.742	0.006	1.602	1.140-2.252	0.007
CRP	1.014	0.976-1.054	0.465			
PT	1.468	0.780-2.764	0.234			
APTT	0.971	0.857-1.100	0.643			
FIB	2.931	0.932-9.214	0.066			
TT	0.989	0.770-1.271	0.933			
ATIII	1.060	1.003-1.120	0.040	1.068	0.993-1.149	0.075
D-D	0.999	0.996-1.002	0.495			

究 63 例哮喘急性发作儿童均合并有呼吸道感染,白细胞计数增高提示细菌感染可能;此外,哮喘急性发作时,糖皮质激素的应用也可升高 WBC,发作程度越重,激素使用量越大,重度发作常需静脉应用糖皮质激素,故全血 WBC 的水平和哮喘发作严重程度之间是相互影响的。

CRP 是一种肝脏合成分泌的急性时相反应蛋白,作为非特异性炎症标志物被广泛应用于临床。本研究结果显示 CRP 水平在儿童哮喘发作期不同组别间没有差异,这一结论与林明相^[14]报道的 CRP 在成人哮喘急性发作期不同组间有差异的结论不一致。不一致的原因除了研究对象差异外,可能和纳入病例数存在差异有关,后者轻度、中度、重度哮喘组例数分别为 25、38、27,三组例数相对接近;相比之下,本研究中度组和重度组例数显著低于轻度组,故结论尚待商榷,需要更多样本数据支持。

本研究发现 ATIII 在哮喘重度发作组水平升高,其均值高于中度组,显著高于轻度组。ATIII 是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂,可抑制凝血酶生成,具有抗凝作用,此外,ATIII 还能发挥抗炎、预测肾损伤等作用^[15,16]。哮喘急性发作时,患者体内一系列炎症介质的释放、血管内皮细胞损伤可激活血小板和凝血因子,加上发作时由于机体缺氧,微血管收缩,使血流变缓慢,导致机体呈现高凝状态^[17]。病情越重,则炎症反应、组织缺氧损伤也越重。故 ATIII 水平升高的原因可能在于哮喘重度发作时血液高凝状态激发了机体的抗凝机制,也可能是体内高度炎症状态激活了 ATIII 的抗炎功能,但 ATIII 水平在哮喘急性发作期的组间差异和具体机制需要更进一步的研究来证实。

PT、APTT 分别是反映外源性和内源性凝血途径激活的重要指标,临床常用于监测凝血功能障碍和抗凝治疗疗效^[18];TT 是反映共同凝血途径中所生成的凝血酶使 FIB 转变为纤维蛋白的指标,临床上常用于凝血及纤溶系统异常的筛查^[19];FIB 是纤维蛋白的前体,既是凝血酶、也是纤溶酶作用的底物,在凝血系统和纤溶系统中同时发挥作用,其水平升高提示机体高凝状态;D-D 是体内交联纤维蛋白聚合体的降解产物,是体内存在继发性纤维蛋白溶解的特异性指标,高浓度 D-D 提示体内高凝状态和纤溶活性亢进,可和 ATIII、TT 一起监测静脉血栓

发生^[20-23]。有研究报道在成人哮喘急性发作期,发作严重程度越高,D-D 水平越高^[24]。本研究儿童哮喘患者 D-D 水平在不同发作组间无差异,与文献报道不一致,一是因为研究对象不同,成人哮喘患者和儿童哮喘患者表型不同;二是可能与中度组及重度组例数相比轻度组较少有关。

本研究发现在儿童哮喘发作期 WBC 与 FIB 有一定正相关性,CRP 与 TT、ATIII 具有一定负相关性,与 FIB、D-D 有一定正相关性,提示哮喘急性发作期机体炎症状态和凝血纤溶系统的调控存在一定联系。炎症反应会导致凝血功能障碍的发生,增加促凝物质的生产,而凝血功能的失调又可放大炎症反应^[25,26]。在成人患者进行小剂量低分子肝素钙抗凝治疗可明显改善中重度哮喘患者的高凝状态,改善患者肺功能,从而缓解患者临床症状^[27]。但本研究哮喘急性发作期患儿凝血指标虽然与 WBC 及 CRP 有一定相关性,但各指标均值尚在正常范围内,缺乏抗凝治疗的依据。哮喘发作期儿童是否存在凝血异常,哮喘患者体内炎症调控与凝血纤溶调控两个网络之间是否存在相互影响的共同途径,还需要进一步研究探讨。

本研究也有一些不足。一是作为单中心研究,纳入病例数量较少;二是没有评估住院前不同治疗措施对研究指标的影响;三是没有区分呼吸道感染不同病原对研究指标的影响;四是没有建立健康对照组及哮喘缓解期组。以上不足降低了本研究的说服力,需要在今后的研究中加以完善。

综上所述,WBC 和儿童哮喘发作严重程度有关,儿童哮喘发作期炎症状态与凝血指标存在一定关联,为儿童哮喘发作期的病情评估以及哮喘的预防和控制提供了新的依据。

参考文献(References)

- [1] Ahmad Salaheddine Naja, Perdita Permaul, Wanda Phipatanakul. Taming asthma in school-aged children: a comprehensive review [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2018, 6(3): 726-735
- [2] 中国哮喘儿童家长知行调查项目组. 中国大陆 29 个城市哮喘患儿病情控制状况及影响因素[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(2): 90-96
- [3] Jamee R Castillo, Stephen P Peters, William W Busse. Asthma exacerbations: pathogenesis, prevention, and treatment [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2017, 5(4): 918-927
- [4] 孙静怡,房定珠,华丽,等. 上海地区儿童哮喘急性发作诱因分析及

- 哮喘患者教育[J]. 教育生物医学杂志, 2019, 7(4): 213-219
- [5] Ting Zhou, Xiji Huang, Yun Zhou, et al. Associations between Th17-related inflammatory cytokines and asthma in adults: A Case-Control Study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15502
- [6] Drews AC, Pizzichini MM, Pizzichini E, et al. Neutrophilic airway inflammation is a main feature of induced sputum in nonatopic asthmatic children[J]. *Allergy*, 2009, 64(11): 1597-1601
- [7] Bogaert P, Tournoy KG, Naessens T, et al. Where asthma and hypersensitivity pneumonitis meet and differ : moneosinophilic severe asthma[J]. *Pathol*, 2009, 174(1): 3-13
- [8] 李莉, 吴琦. 支气管哮喘气道高凝状态研究进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2015, 35(5): 377-379
- [9] Wiparat Manuyakorn, Dara Mairiang, Nongnuch Sirachainan, et al. Blood coagulation and asthma exacerbation in children [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2016, 170(2): 75-83
- [10] Li Wen, Liping Guo, Wen Zhang, et al. Cooperation between the inflammation and coagulation systems promotes the survival of circulating tumor cells in renal cell carcinoma patients [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 504
- [11] 向莉. 全球哮喘防治倡议(GINA)2018 新版要点导读与解析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(11): 807-811
- [12] 王卫平. 儿科学 (第九版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018, 248-249
- [13] Jun Zhan, Wen Chen, Longsheng Cheng, et al. Diagnosis of asthma based on routine blood biomarkers using machine learning [J]. *Comput Intell Neurosci*, 2020, 2020: 8841002
- [14] 林明相. 支气管哮喘急性发作期血清 C 反应蛋白检验的临床分析 [J]. 中国医药科学, 2017, 7(15): 113-115
- [15] Zeyuan Lu, Dongsheng Cheng, Jianyong Yin, et al. Antithrombin III protects against contrast-induced nephropathy [J]. *EBioMedicine*, 2017, 17: 101-107
- [16] Yun Xie, Rui Tian, Wei Jin, et al. Antithrombin III expression predicts acute kidney injury in elderly patients with sepsis [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(2): 1024-1032
- [17] 时光, 赵俊伟, 马俊芬, 等. 支气管哮喘凝血系统紊乱研究进展[J]. 临床检验杂志, 2015, 33(11): 834-836
- [18] Ekta Chandler, Naveen Kakkar, Rupinder Kaur. Comparison of rapid centrifugation technique with conventional centrifugation for prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) testing [J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2019, 35(1): 161-166
- [19] 刘爱胜, 林丽云, 刘小君. 凝血标本离心不全对凝血酶时间测定的影响因素研究[J]. 医疗卫生装备, 2017, 38(2): 101-103
- [20] Pan Wang, Honglin Zhao, Qingchun Zhao, et al. Risk factors and clinical significance of D-dimer in the development of postoperative venous thrombosis in patients with lung tumor [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 5169-5179
- [21] Eric D Johnson, John C Schell, George M Rodgers. The D-dimer assay[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(7): 833-839
- [22] 刘刚, 李鑫宝, 姬忠贺, 等. D-二聚体联合凝血酶时间检查对腹膜癌患者下肢深静脉血栓排除的诊断价值 [J]. 中国普通外科杂志, 2018, 29(6): 740-746
- [23] 李大千, 蒋云, 梅燕萍. 抗凝血酶III、D-二聚体与纤维蛋白原在下肢静脉血栓形成中的临床应用 [J]. 医学信息, 2019, 32(17): 167-169
- [24] 宣晓峰. 支气管哮喘急性发作患者血浆 D-二聚体水平的临床探讨 [J]. 中国血液流变学杂志, 2010, 20(3): 403-405
- [25] 刘领, 吴文杰, 杨霖, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者炎症反应与凝血功能异常的关系[J]. 中国医刊, 2015, 50(8): 47-50
- [26] 丁宏辉, 彭伟鹏, 马杰生, 等. 凝血功能对社区获得性肺炎患者生存状况的影响[J]. 广东医学, 2014, 35(24): 3883-3885
- [27] 何彩霞, 张清. 小剂量低分子肝素钙对中重度哮喘患者的临床研究[J]. 江西医药, 2017, 52(3): 239-240

(上接第 3713 页)

- [25] Fagundes CP, Shi Q, Vaporciyan AA, et al. Symptom recovery after thoracic surgery: Measuring patient-reported outcomes with the MD Anderson Symptom Inventory [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 150(3): 613-9.e2
- [26] Chen RW, Yang SL, Xu ZY, et al. Validation and Application of the Chinese Version of the M. D. Anderson Symptom Inventory Gastrointestinal Cancer Module (MDASI-GI-C)[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2019, 57(4): 820-827
- [27] 黎治平, 郑智, 王丽君, 等. 热敏灸治疗改善大肠癌化疗患者症状群疗效评价[J]. 中国针灸, 2015, 35(10): 1010-1013
- [28] Zhang S, Lian P, Huang T, et al. Effect of Quxie capsule in patients with colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(7): e24322
- [29] Storey S, Zhang Z, Luo X, et al. Association of Comorbid Diabetes With Clinical Outcomes and Healthcare Utilization in Colorectal Cancer Survivors[J]. *Oncol Nurs Forum*, 2021, 48(2): 195-206
- [30] 刘小红, 谢志洁, 张晨晨, 等. 安心卡引导的尊严照护模式在恶性肿瘤临终患者中的应用[J]. 护理学杂志, 2019, 34(19): 94-96
- [31] Lin Y, Luo X, Li J, et al. The dyadic relationship of benefit finding and its impact on quality of life in colorectal cancer survivor and spousal caregiver couples[J]. *Support Care Cancer*, 2021, 29(3): 1477-1486
- [32] Pate A, Lowery J, Kilbourn K, et al. Quality of life and the negative impact of comorbidities in long-term colorectal cancer survivors: a population-based comparison[J]. *J Cancer Surviv*, 2020, 14(5): 653-659
- [33] León Arellano M, Tejedor P, Guadalajara H, et al. Evolution of perioperative quality of life in patients under enhanced recovery after surgery care in colorectal cancer [J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2020, 112(2): 127-132
- [34] 魏淑青, 李德龙, 张溪, 等. 晚期癌症患者尊严负面情绪与生命质量的相关性研究[J]. 中国药物与临床, 2017, 17(12): 1787-1789