

血清 DKK-1 水平与类风湿关节炎伴肺间质病变的关系

杨 慧 陶 蓓 何成松

摘 要 **目的** 研究类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)患者血清 DKK-1(Dickkopf-1)表达水平与肺间质病变(interstitial lung disease, ILD)的相关性。**方法** 选取2020年10月~2021年8月在西南医科大学附属医院住院治疗的RA患者112例,分为单纯RA组62例及RA-ILD组50例,另外选取同期于笔者医院体检的30例健康人群为健康对照组。收集所有受试者的临床资料及血清学标本,通过ELISA法检测所有受试者血清中DKK-1水平,探讨血清中DKK-1水平与RA合并ILD的关系。**结果** 患有ILD的RA患者DKK-1水平比没有ILD的RA患者高($42.17 \pm 15.43 \text{ ng/ml}$ vs $30.19 \pm 8.85 \text{ ng/ml}$, $P < 0.05$)。DKK-1水平检测RA合并ILD患者的敏感度和特异性分别为46.0%和96.8%(曲线下面积=0.727)。*Logistic*回归分析显示,压痛关节数、DKK-1水平是RA发生ILD的危险因素,女性是RA发生ILD的保护因素($P < 0.05$)。**结论** DKK-1在RA合并ILD患者血清中表达增强,提示DKK-1与RA-ILD的发生具有一定的关系,且DKK-1对于RA-ILD具有一定的诊断价值。

关键词 类风湿关节炎 Dickkopf-1蛋白 肺间质病变

中图分类号 R593.22

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.10.026

Relationship between Expression Levels of DKK-1 and Interstitial Lung Disease in Patients with Rheumatoid Arthritis. YANG Hui, TAO Bei, HE Chengsong. Department of Rheumatology and Immunology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Sichuan 646000, China

Abstract Objective To investigate the expression level of DKK-1(Dickkopf-1) in serum of rheumatoid arthritis(RA) patients with interstitial lung disease(ILD) and its clinical significance. **Methods** In this study, 112 patients with RA hospitalized in the Affiliated Hospital of Southwest Medical University from October 2020 to August 2021 were selected. Those patients were divided into RA without interstitial lung disease group($n=62$) and RA with interstitial lung disease group($n=50$). In addition, 30 physical examination cases were selected as the healthy control group. Clinical data and serum samples were collected from all subjects. The serum level of DKK-1 in all subjects was detected by ELISA, and the relationship between serum DKK-1 level and ILD in RA was investigated. **Results** The level of DKK-1 was significantly increased in RA patients with ILD, which was statistically significant compared with RA patients without ILD($42.17 \pm 15.43 \text{ ng/ml}$ vs $30.19 \pm 8.85 \text{ ng/ml}$, $P < 0.05$). Sensitivity and specificity of DKK-1 levels for the detection of ILD in RA patients were 46.0% and 96.8%, respectively(AUC=0.727). *Logistic* regression analysis showed that the number of tenderness joints and DKK-1 were independent risk factors for RA-ILD, and the female sex was a protective factor against RA-ILD($P < 0.05$). **Conclusion** The level of serum DKK-1 in patients with RA complicated with interstitial lung disease increased significantly, suggesting that there is a relationship between DKK-1 and the occurrence of RA-ILD, and DKK-1 has a diagnostic value for RA-ILD.

Key words Rheumatoid arthritis; Dickkopf-1 protein; Interstitial lung disease

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以多关节炎为主要特征的自身免疫性疾病^[1]。RA发生肺间质病变(interstitial lung disease, ILD)提示病情较重,与无ILD的RA患者比较,预后较差,死亡的风险更高^[2,3]。DKK-1(Dickkopf-1)是一种可以抑制Wnt信号转导通路的分泌蛋白。研究发现,其参与了慢性炎症关节病的发病机制,并且与RA患者

疾病活动度具有一定的关系^[4,5]。Bongartz等^[6]研究指出,DKK-1在特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)患者肺部的表达,与健康肺部比较,DKK-1在纤维化中的mRNA和蛋白质表达显著增加。目前关于RA合并ILD患者血清中DKK-1水平变化的研究较为少见。本研究通过测定RA合并ILD患者血清中DKK-1表达水平,探讨血清中DKK-1水平与RA合并ILD的关系。

对象与方法

1. 研究对象:选取2020年10月1日~2021年8

作者单位:646000 泸州,西南医科大学附属医院风湿免疫科

通信作者:陶蓓,电子邮箱:408035281@qq.com

月 30 日就诊于西南医科大学附属医院风湿免疫科的 112 例 RA 患者。纳入标准:符合 2010 年美国风湿病学会(American College of Rheumatism, ACR)/欧洲抗风湿病联盟(European League against Rheumatism, EULAR)修订的 RA 分类标准^[7]。RA 合并 ILD 的诊断标准参照美国胸科协会/欧洲呼吸协会(ATS/ERS)2002 年制定的肺间质纤维化的分类标准^[8]。排除标准:①合并严重肺部感染、肺结核、慢性阻塞性肺疾病、肺尘埃沉着病以及肺肿瘤等;②合并其他自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮、皮炎、干燥综合征等)、血液系统疾病(如白血病、多发性骨髓瘤)以及梅毒、HIV 等传染病史;③严重心脏、肺和肾脏功能不全的患者。根据肺 HRCT 结果,将患者分为单纯 RA 组($n=62$),其中男性 9 例,女性 53 例,患者平均年龄为 54.68 ± 10.40 岁;RA 合并肺间质病变(RA-ILD)组($n=50$),其中男性 20 例,女性 30 例,患者平均年龄为 60.16 ± 9.02 岁。另选取同期于西南医科大学附属医院进行体检的 30 例健康人群作为健康对照组,其中男性 15 例,女性 15 例,平均年龄为 48.87 ± 15.19 岁。本研究通过笔者医院医学伦理学委员会审批(伦理审批号:KY2021232)。所有研究对象均签署知情同意书。

2. 临床相关资料:(1)临床数据:性别、年龄、吸烟史、发病年龄、病程、压痛关节数、肿胀关节数、身高、体重。(2)实验室结果:红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、抗环瓜氨酸肽(cyclic citrullinated peptide, CCP)抗体、类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、抗突变型瓜氨酸波形蛋白(modified citrullinated vimentin, MCV)抗体、抗核抗体(antinuclear antibody, ANA)、白细胞(white blood cell, WBC)计数、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板(platelets, PLT)计数以及肺 HRCT 等临床资料,并计算出体重指数(body mass index, BMI)、疾病活动指数(DAS28)等结果。

3. 标本的采集以及血清 DKK-1 浓度的检测:收集所有受试者清晨空腹静脉血 3ml,待血液凝固后以 2000r/min 离心,离心 10min,评估标本合格后收集上清液,并存储于 -40°C 冰箱中备用。使用武汉科鹿生物科技有限公司的人 DKK-1 ELISA 试剂盒进行检测,按照操作步骤测定所有受试者血清中 DKK-1 浓度。

4. 统计学方法:使用 R (Version 4.1.1; R Core Team, 2021)统计学软件对数据进行统计分析。计数资料以频数(百分比)[$n(\%)$]表示,组间比较采用

χ^2 检验。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间各特征的比较采用单因素方差分析、独立样本 t 检验。采用 Pearson 分析评估变量之间的关联。绘制受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线衡量 DKK-1 在 RA-ILD 中的诊断价值。多因素二元 Logistic 回归分析 RA 合并 ILD 发生的独立危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. RA-ILD 组与单纯 RA 组临床资料比较:临床数据中男性比例、吸烟史、年龄、发病年龄、压痛关节数、肿胀关节数比较,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。实验室结果中 WBC、ESR、CRP 及 DAS28 比较,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。RA-ILD 组中抗 CCP 抗体、RF 水平高于单纯 RA 组,但差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。病程、抗 MCV 抗体、RF、Hb、PLT、ANA 水平、BMI 比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),详见表 1。

2. RA-ILD 组与单纯 RA 组以及健康对照组血清 DKK-1 水平比较:RA-ILD 组中 DKK-1 水平为 $42.17 \pm 15.43\text{ng/ml}$,高于单纯 RA 组($30.19 \pm 8.85\text{ng/ml}$)以及健康对照组($17.38 \pm 6.78\text{ng/ml}$),3 组间比较,差异有统计学意义($F = 46.050, P < 0.001$)。组间两两比较,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。

3. DKK-1 水平对于诊断 RA-ILD 价值分析:DKK-1 水平检测 RA 合并 ILD 患者的敏感度和特异性分别为 46.0% 和 96.8% (曲线下面积 = 0.727),此时最佳临界值为 45.108ng/ml ,敏感度与特异性分别为 46.0% 与 96.8%。

4. DKK-1 与临床变量的相关性分析:Pearson 相关分析结果显示,DKK-1 水平与发病年龄($r = 0.208, P = 0.028$)、压痛关节数($r = 0.267, P = 0.004$)、肿胀关节数($r = 0.212, P = 0.025$)、ESR($r = 0.287, P = 0.002$)、DAS28($r = 0.284, P = 0.002$)均呈正相关(P 均 < 0.05),详见表 2。与性别、年龄、病程、BMI、CRP、RF、抗 CCP 抗体、ANA 水平、抗 MCV 抗体、白细胞计数、血红蛋白、血小板计数均无相关性(P 均 > 0.05)。

5. 多因素二元 Logistic 回归分析:以患者是否合并肺间质病变为因变量对患者进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示压痛关节数目及 DKK-1 水平与 RA 合并 ILD 相关,是其发生的危险因素,女性是 RA-ILD 发生的保护因素($P < 0.05$),详见表 3。

表 1 RI-ILD 组与单纯 RA 组临床资料比较 [n(%), $\bar{x} \pm s$]

项目	单纯 RA 组	RA 合并 ILD 组	χ^2	P
男性	9(14.5)	20(40.0)	9.367	0.002
年龄(岁)	54.68 ± 10.40	60.16 ± 9.02	-2.940	0.004
发病年龄(岁)	46.79 ± 11.68	54.54 ± 9.53	-3.783	<0.001
病程(年)	7.86 ± 10.31	5.69 ± 7.82	1.229	0.222
吸烟史	6(9.7)	15(30.0)	7.503	0.006
压痛关节数(个)	9.40 ± 4.15	14.24 ± 3.78	-6.383	<0.001
肿胀关节数(个)	6.82 ± 3.37	10.74 ± 3.76	-5.804	<0.001
ESR(mm/h)	57.26 ± 31.82	79.40 ± 35.68	-3.467	0.001
CRP(mg/L)	24.08 ± 26.67	47.95 ± 47.25	-3.186	0.002
WBC($\times 10^9/L$)	7.43 ± 2.58	10.11 ± 8.56	-2.133	0.037
Hb(g/L)	114.68 ± 16.20	115.32 ± 20.37	-0.185	0.853
PLT($\times 10^9/L$)	282.39 ± 100.81	314.18 ± 141.72	-1.336	0.185
RF(IU/ml)	238.81 ± 246.25	304.85 ± 253.53	-1.392	0.167
抗 MCV 抗体(U/ml)	591.92 ± 417.48	581.24 ± 408.01	0.135	0.892
抗 CCP 抗体(U/ml)	312.68 ± 185.02	337.82 ± 181.77	-0.720	0.473
ANA 阳性	28(45.2)	18(36.0)	0.959	0.327
BMI(kg/m ²)	23.15 ± 3.91	23.29 ± 3.22	-0.201	0.841
DAS28	5.79 ± 0.89	6.65 ± 0.79	-5.382	<0.001

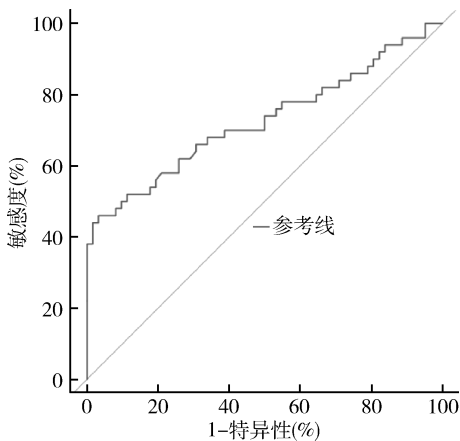


图 1 DKK-1 在 RA-ILD 中的诊断价值的 ROC 曲线

表 2 DKK-1 与各个指标相关性分析

项目	r	P
发病年龄	0.208	0.028
压痛关节数	0.267	0.004
肿胀关节数	0.212	0.025
ESR	0.287	0.002
DAS28	0.284	0.002

讨 论

类风湿关节炎是一种常见的风湿性疾病,我国 RA 患者中约有 10.32% 发生肺间质病变,而世界范围内仅为 3.34%^[9]。研究表明,RA 合并 ILD 的患者具有较高的病死率,并且 RA-ILD 早期临床症状不

表 3 RA 患者中合并 ILD 影响因素的多因素 Logistic 回归模型

项目	β	SE	z	P	OR	95% CI
性别(女性 vs 男性)	-1.473	0.624	-2.358	0.018	0.229	0.067 ~ 0.780
压痛关节数	0.249	0.063	3.953	<0.001	1.283	1.134 ~ 1.452
DKK-1	0.070	0.021	3.345	0.001	1.073	1.030 ~ 1.118

典型,容易漏诊,且部分 ILD 早于关节症状出现,所以及时发现对 RA-ILD 的治疗对 RA-ILD 患者的预后具有重要意义,目前关于 RA-ILD 的病因尚不清楚,认为 RA-ILD 的发病与遗传易感性和环境因素相关^[10]。RA 合并 ILD 患者的肺部病理表现分为两个阶段,早期为炎症免疫反应阶段,可表现为肺炎,后期为肺纤维化阶段,由于成纤维细胞病灶中肌成纤维细胞的激活导致细胞外基质(extracellular matrix,

ECM)沉积增加,最终导致不可逆性肺间质纤维化^[11,12]。DKK-1 可通过与受体 LRP6 结合,抑制经典 Wnt 通路的活化,影响相应的生物学功能^[13]。II 型肺泡上皮细胞(type 2 alveolar epithelial cells, AEC2)是肺泡细胞中的干细胞,抑制 DKK-1 的表达可以促进 II 型肺泡上皮细胞的增殖,并减弱 PM2.5 诱导的小鼠肺纤维化^[14]。Zhou 等^[15]研究发现,降低 DKK-

1 的表达,可以阻断成纤维细胞的活化并改善特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)。既往研究发现,DKK-1 在 IPF 患者肺组织中表达增强,能够改变 Wnt 诱导的上皮细胞增殖^[6]。与其他自身免疫性疾病所致的 ILD 不同在于,RA-ILD 与 IPF 具有相似的风险因素,以及影像学 and 病理学相似表现,并且它们预后差,中位生存期相似^[16]。上述研究表明,DKK-1 可能与 RA 发生 ILD 相关。

目前国内外已有多项研究发现 DKK-1 参与了 RA 的发病,对 RA 的诊断以及评估患者疾病活动度具有一定的参考价值^[5,17]。然而关于 RA 合并 ILD 患者血清中 DKK-1 水平变化的研究较为少见。Jing 等^[18]研究发现,血清中 DKK-1 在 RA-ILD 组中的表达明显升高,对识别 RA-ILD 患者具有一定敏感度和特异性,在 RA-ILD 中具有一定的预测价值。本研究发现,RA 合并 ILD 患者血清中 DKK-1 表达水平亦升高明显,且与单纯 RA 组比较,差异有统计学意义,提示 DKK-1 可能参与了 RA 发生 ILD 的过程。DKK-1 水平检测 RA 合并 ILD 患者的敏感度和特异性分别为 46.0% 和 96.8%,曲线下面积 = 0.727,此时最佳临界值为 45.108ng/ml,95% CI: 0.627~0.826,提示 DKK-1 可能参与了 ILD 的发生,对 RA-ILD 具有一定诊断效能,可考虑与其他生物学指标联合检测以提高诊断效能。

目前已经确定了 RA 患者发生 ILD 的几个危险因素,包括高龄、男性、吸烟、CCP 抗体或 RF 阳性,并且一些研究表明 RA 疾病活动度、吸烟是可预防的危险因素^[10,19]。本研究中 RA-ILD 组男性例数多、年龄大、吸烟率高,且差异有统计学意义($P < 0.05$),提示男性、高龄、吸烟可能与 RA 并发 ILD 相关,这与既往文献报道相符合^[19]。本研究中 RA-ILD 组中 RF、抗 CCP 抗体水平高于单纯 RA 组,但差异无统计学意义,考虑可能纳入的 RA 患者非初治患者相关。单因素分析差异有统计学意义变量进一步纳入多因素 Logistic 回归模型中,以探索 RA 患者中出现合并 ILD 的相关危险因素,结果发现,压痛关节数以及 DKK-1 是影响 RA 患者并发 ILD 的独立危险因素,女性是 ILD 发生的保护因素,而年龄、吸烟、抗 CCP 抗体、RF 均未纳入多因素回归分析中,提示可能与样本量偏少以及多种因素影响有关。

既往研究发现,RA-ILD 组的患者与单纯 RA 患者比较,ESR、CRP 等炎性指标明显升高^[21]。本研究亦发现,RA-ILD 患者血清中 ESR、CRP 均高于单纯

RA 组,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。在一项纳入 1419 例 RA 患者的研究中,疾病活动度越高的 RA 患者发生 ILD 的风险越高^[22]。本研究同样发现,DKK-1 水平与 ESR、DAS28 均呈正相关(P 均 < 0.05),并且 RA-ILD 组 DAS28、ESR 明显高于单纯 RA 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),进一步说明 DKK-1 在 RA-ILD 的发生、发展中具有重要的作用,提示 DKK-1 可反映 RA 疾病活动度,积极控制类风湿疾病活动度可以降低发生肺间质病变的风险。

本研究的不足之处在于:①研究样本量不足;②不同试剂盒的敏感度以及准确度不同;③受试者未进行肺功能的检测。以上的不足之处可能导致本研究与其他研究存在一定的差异。

综上所述,DKK-1 参与了 RA 的形成,在 RA-ILD 的发生、发展中可能具有一定的作用,对于疾病活动度高、男性、DKK-1 表达水平高的患者尽早进行影像学检查评估是否合并 ILD。但关于 DKK-1 在 RA-ILD 中的作用机制有待于扩大样本量开展深入研究,为 RA-ILD 患者提供新的治疗靶点。

参考文献

- Testa D, Calvacchi S, Petrelli F, *et al.* One year in review 2021: pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2021, 39(3): 445-452
- 赵静,王静,李鸿斌. 血清涎液化糖链抗原-6 水平与类风湿关节炎伴间质性肺病患者免疫功能的相关性研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2021, 25(10): 676-679
- Kakutani T, Hashimoto A, Tominaga A, *et al.* Related factors, increased mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. Mod Rheumatol, 2020, 30(3): 458-464
- 曹迪,王燕,王柳青,等. 血浆 Dickkopf-1 在类风湿关节炎患者中的表达及其与外周血 T 细胞亚群的相关性[J]. 北京大学学报: 医学版, 2021, 53(2): 255-260
- Ma Y, Zhang X, Wang M, *et al.* The serum level of dickkopf-1 in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and Meta-analysis[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 59: 227-232
- Pfaff EM, Becker S, Günther A, *et al.* Dickkopf proteins influence lung epithelial cell proliferation in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. The European Respiratory Journal, 2011, 37(1): 79-87
- Neogi T, Aletaha D, Silman AJ, *et al.* The 2010 American college of rheumatology/European league against rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: phase 2 methodological report[J]. Am J Resp Crit Care, 2010, 62(9): 2582-2591
- American thoracic society, European respiratory society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165(2): 277-304
- 田新平,李梦涛,曾小峰. 我国类风湿关节炎诊治现状与挑战:

- 来自中国类风湿关节炎 2019 年年度报告[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(7): 593–598
- 10 Bendstrup E, Møller J, Kronborg WS, *et al.* Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis remains a challenge for clinicians[J]. J Clin Med, 2019, 8(12): 2038
 - 11 彭琼, 莫汉有, 杨敏, 等. 类风湿关节炎患者血清低氧诱导因子-1 α 水平与肺间质病变的关系[J]. 广东医学, 2015, 36(20): 3144–3147
 - 12 Bagnato G, Harari S. Cellular interactions in the pathogenesis of interstitial lung diseases[J]. European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society, 2015, 24(135): 102–114
 - 13 Huang Y, Liu L, Liu A. Dickkopf-1: current knowledge and related diseases[J]. Life Sciences, 2018, 209: 249–254
 - 14 Yang L, Liu G, Li X, *et al.* Small GTPase RAB6 deficiency promotes alveolar progenitor cell renewal and attenuates PM2. 5-induced lung injury and fibrosis[J]. Cell Death & Disease, 2020, 11(10): 827
 - 15 Zhou J, Lin Y, Kang X, *et al.* MicroRNA-186 in extracellular vesicles from bone marrow mesenchymal stem cells alleviates idiopathic pulmonary fibrosis via interaction with SOX4 and DKK1[J]. Stem cell Research & Therapy, 2021, 12(1): 96
 - 16 Juge PA, Crestani B, Dieudé P. Recent advances in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. Curr Opin Pulm Med, 2020, 26(5): 477–486
 - 17 兰维娅, 唐芳, 马武开, 等. Wnt/ β -catenin 抑制剂 DKK1 调控类风湿关节炎的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(8): 2015–2017
 - 18 Jing X, Yu JW, He CX, *et al.* Circulating dickkopf-1 as a potential biomarker associated with the prognosis of patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. 中华医学杂志英文版, 2021, 134(9): 1119–1121
 - 19 Restrepo JF, del Rincón I, Battafarano DF, *et al.* Clinical and laboratory factors associated with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis[J]. Clin Rheumatol, 2015, 34(9): 1529–1536
 - 20 Yu M, Guo Y, Zhang P, *et al.* Increased circulating wnt5a protein in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial pneumonia (RA-ILD)[J]. Immunobiology, 2019, 224(4): 551–559
 - 21 Hussein MS, El-Barbary AM, Nada DW, *et al.* Identification of serum interleukin-13 and interleukin-13 receptor subunit expressions: rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease[J]. Int J Rheum Dis, 2021, 24(4): 591–598
 - 22 Sparks JA, He X, Huang J, *et al.* Rheumatoid arthritis disease activity predicting incident clinically apparent rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a prospective cohort study[J]. Arthritis Rheumatol, 2019, 71(9): 1472–1482
- (收稿日期: 2022-01-07)
(修回日期: 2022-02-06)
-
- (接第 155 页)
- 6 Philipp S, Yannick W, Ramon S, *et al.* Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level Meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18: 95–107
 - 7 孟亚莉, 郑松柏. 老年人低蛋白血症研究进展[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(2): 228–232
 - 8 Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: pathogenesis and clinical significance[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2019, 43: 181–193
 - 9 Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, *et al.* Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44: S27–72
 - 10 Self WH, Balk RA, Grijalva CG, *et al.* Procalcitonin as a marker of etiology in adults hospitalized with community-acquired pneumonia[J]. Clin Infect Dis, 2017, 65: 183–190
 - 11 慕婉晴, 顾国嵘. 降钙素原(PCT)在脓毒症临床诊断治疗中作用的研究进展[J]. 复旦学报:医学版, 2019, 46(1): 103–107
 - 12 Akihiro I, Tadashi I, Hiromasa T, *et al.* Serial procalcitonin levels for predicting prognosis in community-acquired pneumonia[J]. Respiriology, 2016, 21: 1459–1464
 - 13 Ferrer R, Mateu X, Maseda E, *et al.* Non-oncotic properties of albumin. A multidisciplinary vision about the implications for critically ill patients[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2018, 11: 125–137
 - 14 Omiya K, Sato H, Sato T, *et al.* Albumin and fibrinogen kinetics in sepsis: a prospective observational study[J]. Crit Care, 2021, 25: 436
 - 15 翟文亮, 刘利欣, 李俊芬, 等. 合并糖尿病的老年肺炎住院患者营养风险评估及短期预后[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(8): 129–136
 - 16 Wu CY, Hu HY, Huang N, *et al.* Albumin levels and cause-specific mortality in community-dwelling older adults[J]. Prev Med, 2018, 112: 145–151
 - 17 Zhao LL, Bao J, Shang Y, *et al.* The prognostic value of serum albumin levels and respiratory rate for community-acquired pneumonia: a prospective, multi-center study[J]. PLoS One, 2021, 16(3): e0248002
 - 18 Deng SX, Gao JM, Zhao ZY, *et al.* Albumin/procalcitonin ratio is a sensitive early marker of nosocomial blood stream infection in patients with intra-cerebral hemorrhage[J]. Surg Infect (Larchmt), 2019, 20: 643–649
 - 19 王玉, 黄栋, 梁宗安. 降钙素原与白蛋白比值对急性呼吸窘迫综合征患者预后的预测价值[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2020, 19(3): 240–245
 - 20 Luo X, Yang X, Li JX, *et al.* The procalcitonin/albumin ratio as an early diagnostic predictor in discriminating urosepsis from patients with febrile urinary tract infection[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97: e11078
- (收稿日期: 2021-12-15)
(修回日期: 2022-02-14)