CD64 指数、白介素、肿瘤坏死因子-α与类风湿关节炎病情活动和继发感染的关系

庞亚飞[1]，司炎辉[2]，孔瑞娜[3*]
（1. 上海市宝山区中西医结合医院风湿免疫科，上海 201999；2. 上海市公共卫生临床中心普外一科，上海 201508；
3. 海军军医大学附属长海医院风湿免疫科，上海 200433）

摘要：目的 探讨 CD64 指数、白介素（IL）和肿瘤坏死因子（TNF）-α 与类风湿关节炎（RA）病情活动及继发感染的关系，并进一步分析其临床意义，为临床治疗 RA 提供参考依据。**方法** 选取 2015 年 9 月至 2017 年 10 月就诊于长海医院的 63 例 RA 患者作为研究对象，按临床表现和实验室检查结果分为稳定期组 21 例、活动期组 24 例和细菌感染组 18 例，比较三组患者外周血 CD64 指数、IL-6、IL-8、IL-10、IL-1β、IL-2 受体和 TNF-α 水平，分析 CD64 指数、IL 和 TNF-α 与 RA 患者病情活动及感染指标的相关性。**结果** 细菌感染组 CD64 指数、IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α 以及 IL-2 受体水平均高于活动期组和稳定期组，且上述指标活动期组均高于稳定期组，差异有统计学意义（$P < 0.05$ 或 $P < 0.01$）。细菌感染组 C 反应蛋白（CRP）、血沉（ESR）、降钙素原（PCT）和铁蛋白水平均高于稳定期组和活动期，且上述指标活动期组均高于稳定期组，差异有统计学意义（$P < 0.01$）。相关性分析结果显示，细菌感染组 CD64 指数与白细胞计数（WBC）、PCT、铁蛋白呈正相关（$r = 0.800$，$r = 0.617$，$r = 0.567$，$P < 0.05$ 或 $P < 0.01$），IL-6 与 CRP 呈正相关（$r = 0.800$，$P < 0.01$），IL-1β 与 ESR 呈正相关（$r = 0.582$，$P < 0.05$）。而活动期组 CD64 指数与 WBC 呈正相关（$r = 0.769$，$P < 0.01$），IL-10 与 CRP 呈负相关（$r = -0.678$，$P < 0.01$），IL-1β 与铁蛋白呈正相关（$r = 0.566$，$P < 0.01$），IL-2 受体与 ESR 呈正相关（$r = 0.511$，$P < 0.05$）。**结论** CD64 指数、IL、TNF-α 与 RA 患者病情活动及继发感染密切相关，可以作为 RA 活动期和感染期的鉴别指标。

关键词：类风湿关节炎（RA）；CD64 指数；白介素（IL）；肿瘤坏死因子（TNF）-α；感染；病情活动
中图分类号：R593.22　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2018）04-0259-06
DOI：10.13683/j.wph.2018.04.008

Correlation of rheumatoid arthritis disease activity, secondary infection with the CD64 index, interleukins, TNF-α of patients

PANG Ya-fei[1], SI Yan-hui[2], KONG Rui-na[3*]
(*1. Department of Rheumatology Immunology, Shanghai Baoshan District Hospital of lntegerated Traditional and Western Medicine, Shanghai 201999; 2. First Department of General Surgery, Shanghai Public Health Clinical Center, Shanghai 201508; 3. Department of Rheumatology Immunology, Changhai Hospital, Naval Military Medical University, Shanghai 200433, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate the correlation of rheumatoid arthritis（RA）disease activity, secondary infection with CD64 index, interleukins, and tumor necrosis factor（TNF）-α in patients to provide reference for the clinical treatment of RA. ***Methods*** A total of 63 cases of patients with RA, who were treated in Changhai hospital from September 2015 to October 2017, were selected and divided into stable stage group（*n*=21）, active stage group（*n*=24）and bacterial infection group（*n*=18）according to clinical manifestation and laboratory results. The peripheral blood CD64 index, interleukins

收稿日期：2017-12-07；**修回日期：**2018-01-23
作者简介：庞亚飞，主治医师，研究方向：类风湿关节炎治疗的研究。
通信作者：孔瑞娜，主治医师，研究方向：风湿免疫性疾病的诊治。
基金项目：中华国际医学交流基金课题（编号：Z-2014-06-2-1625）。

(IL-6, IL-8, IL-10, IL-1β, IL-2 receptor) and TNF-α levels were compared among the three groups. The correlation between CD64 index, interleukins, TNF-α and the disease activity, infection index of RA patients were analyzed. ***Results*** The levels of CD64 index, IL-6, IL-8, IL-10, IL-2 receptor and TNF-α in the bacterial infection group were significantly higher than those in both active stage group and stable stage group, and those indexes in the active stage group were all higher than those in stable stage group ($P<0.05$ or $P<0.01$). The levels of CRP, ESR, PCT and ferritin in bacterial infection group were significantly higher than those in active stage group and stable stage group, and the above indexes in the active stage group were all higher than those in the stable stage group ($P<0.01$). After correlation analysis, in the bacterial infection group, the CD64 index was positively correlated with WBC, PCT and ferritin ($r=0.800$, $r=0.617$, $r=0.567$, $P<0.05$ or $P<0.01$), the IL-6 was positively correlated with CRP ($r=0.800$, $P<0.01$), and the IL-1β was positively correlated with ESR ($r=0.582$, $P<0.05$). However, in active stage group, the CD64 index was positively correlated with WBC ($r=0.769$, $P<0.01$), the IL-10 was negatively correlated with CRP ($r=-0.678$, $P<0.01$), and the IL-1β was positively correlated with ferritin ($r=0.566$, $P<0.01$). The IL-2 receptor was positively correlated with ESR ($r=0.511$, $P<0.05$). ***Conclusion*** The CD64 index, interleukins and TNF-α are closely related to the disease activity and the infection of RA patients, which can be used as the identification indexes of RA disease activity and secondary infection.

Key words: rheumatoid arthritis (RA); CD64 index; interleukin(IL); tumor necrosis factor (TNF)-α; infection; disease activity

类风湿关节炎（RA）是以对称性多关节炎为主要临床表现的系统性自身免疫性疾病，感染是其主要并发症之一[1]。特别是近年来免疫抑制剂和生物制剂的广泛应用，使得RA伴发感染的早期症状和疾病活动期症状难以鉴别。国内外大量研究证明，中性粒细胞表面CD64的表达对RA患者继发细菌感染具有较高诊断价值[2]。而细胞因子白介素（IL）-6、IL-8、IL-10、IL-1β、IL-2受体和肿瘤坏死因子（TNF）-α不仅在诱导RA发生发展中起了重要的介导作用[3]，在感染患者中也会引起炎症细胞因子和免疫细胞分泌紊乱，导致细胞免疫反应功能失衡。本文通过检测RA伴感染和未感染患者CD64指数、IL-6、IL-8、IL-10、IL-1β、IL-2受体和TNF-α指标，旨在探讨CD64、IL、TNF-α联合指标对RA病情活动和继发感染的诊断价值及应用前景。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择2015年9月至2017年10月于海军军医大学附属长海医院就诊的RA住院患者63例，诊断均符合2010年美国风湿病学会（ACR）RA分类诊断标准[4]。研究经医院伦理委员会批准，患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 研究方法

将所有入选患者根据临床表现和实验室检查结果，分为稳定期组21例，活动期组24例和细菌感染组18例。细菌感染组RA患者病情处于稳定期，无病情活动。三组患者均于入院第2天清晨空腹抽取外周静脉血，检测指标包括外周血中性粒细胞CD64指数、白细胞计数（WBC）、C反应蛋白（CRP）、血沉（ESR）、降钙素原（PCT）、铁蛋白、IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α、IL-1β和IL-2受体。

1.2.1 外周血中性粒细胞CD64指数计算

采用美国BD公司的FACS Canto Ⅱ流式细胞仪检测中性粒细胞、单核细胞及淋巴细胞表达CD64的平均荧光强度（MFI），中性粒细胞CD64指数＝（中性粒细胞CD64 MFI/淋巴细胞CD64 MFI）/（单核细胞CD64 MFI/中性粒细胞CD64 MFI）[5]。

1.2.2 其他指标检测

WBC计数采用XE 2100五分类血细胞分析仪（日本Sysmex公司）和配套检测试剂；CRP采用免疫散射比浊法检测，测定试剂盒为美国贝克曼公司（型号：IMMAGE 800，生产批号：M705667）；ESR采用魏氏法（VITAL公司，型号：MONITOR 100）检测，PCT采用免疫色谱法检测，试剂盒

由罗氏公司提供（型号：cobas 1602，生产批号：21201003）；铁蛋白采用免疫透射比浊法（雅培公司，型号：i2000SR，生产批号：74060U100）检测，严格按说明书操作。采用化学发光免疫分析法检测 IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α、IL-1β 和 IL-2 受体水平，所有操作均按照设备及配套试剂盒（德国西门子公司，型号：IMMULITE 1000，生产批号分别为：0268、0218、0367、0279、0198 及 0274）的使用说明书进行。

1.3 统计学方法

应用 SPSS19.0 统计软件分析处理，计量资料采用均值 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，计量资料呈正态分布时，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用 LSD-*t* 检验；计量资料呈偏态分布时，多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验。计数资料以百分比表示，比较采取 χ^2 检验，连续变量相关性分析采用 Pearson 或 Spearman 相关分析，以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

各组男女比例及年龄等临床资料组间差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性，见表 1。

2.2 CD64 指数、白介素、肿瘤坏死因子 -α 检测结果比较

细菌感染组 CD64 指数、IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α 和 IL-2 受体水平均高于活动期组和稳定期组，差异有统计学意义（$P < 0.05$ 或 $P < 0.01$）；活动期组 CD64 指数、IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α、IL-1β、IL-2 受体均高于稳定期组，差异有统计学意义（$P < 0.05$ 或 $P < 0.01$），而细菌感染组和活动期组 IL-1β 水平比较差异无统计学意义（$P > 0.05$），见表 2。

表 1 三组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics of all patients among three groups

资料	稳定期组（n=21）	活动期组（n=24）	细菌感染组（n=18）
性别（男：女）	6：15	8：16	10：8
年龄/岁	54.00±10.14	50.00±10.80	54.56±13.13

2.3 各组患者病情活动和感染指标对比

细菌感染组和活动期组 WBC 水平均高于稳定期组，差异有统计学意义（$P < 0.01$）；而细菌感染组和活动期组 WBC 比较差异无统计学意义（$P > 0.05$）。细菌感染组 CRP、ESR、PCT、铁蛋白水平均高于活动期组和稳定期组，差异有统计学意义（$P < 0.01$）；活动期组 CRP、ESR、PCT、铁蛋白水平均高于稳定期组，差异有统计学意义（$P < 0.01$），见表 3。

2.4 CD64 指数、白介素及肿瘤坏死因子 -α 与 RA 患者病情活动和感染指标的相关性分析

经 Pearson 或 Spearmam 相关性分析，细菌感染组 CD64 指数与 WBC、PCT、铁蛋白呈正相关（$r = 0.800$，$r = 0.617$，$r = 0.567$，$P < 0.05$ 或 $P < 0.01$），

表 2 三组 CD64 指数、IL、TNF-α 检测结果比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Comparison of CD64 index, interleukin and TNF-α detection results among three groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	稳定期组（n=21）	活动期组（n=24）	细菌感染组（n=18）
CD64 指数	0.296±0.353**	2.905±2.369##**	14.057±6.263##
IL-6/pg·ml^{-1}	3.103±1.928**	19.978±27.008##**	101.501±128.599##
IL-8/pg·ml^{-1}	9.310±6.856**	77.618±153.741##**	97.137±144.643##
IL-10/pg·ml^{-1}	3.590±1.642**	8.578±5.869##**	7.537±8.762##
TNF-α/pg·ml^{-1}	12.029±6.906*	18.958±13.980#*	23.043±17.764#
IL-1β/pg·ml^{-1}	1.884±1.250**	2.780±1.078#	2.901±1.198##
IL-2受体/U·ml^{-1}	592.71±256.122**	949.08±533.858##**	1 688.67±667.904##

与细菌感染组比较，*P<0.05，**P<0.01；与稳定期组比较，#P<0.05，##P<0.01

vs bacterial infection group, *P<0.05, **P<0.01; *vs* stable stage group, #P<0.05, ##P<0.01

表 3 三组感染指标和病情活动指标对比（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Comparison of infection index and disease activity index of the patients among three group（$\bar{x}\pm s$）

组别	稳定期组（n=21）	活动期组（n=24）	细菌感染组（n=18）
WBC/$10^9\cdot L^{-1}$	5.480±2.066**	10.301±3.778##	11.021±3.216##
CRP/mg·L^{-1}	3.057±1.946**	38.723±26.479##**	121.033±51.381##
ESR/mm·h^{-1}	11.570±11.961**	51.500±26.362##**	78.830±40.749##
PCT/ng·ml^{-1}	0.028±0.189**	0.060±0.054##**	3.150±8.355##
铁蛋白/μg·L^{-1}	147.510±105.451**	749.087±514.800##**	1 876.383±1 209.572##

与细菌感染组比较，**P<0.01；与稳定期组比较，##P<0.01

vs bacterial infection group, **P<0.01; *vs* stable stage group, ##P<0.01

IL-6 与 CRP 呈正相关（r = 0.800，P < 0.01），IL-1β 与 ESR 呈正相关（r = 0.582，P < 0.05）。而活动期组 CD64 指数与 WBC 呈正相关（r = 0.769，P < 0.01），IL-10 与 CRP 呈负相关（r = -0.678，P < 0.01），IL-1β 与铁蛋白呈正相关（r = 0.566，P < 0.01），IL-2 受体与 ESR 呈正相关（r = 0.511，P < 0.05）。

3 讨论

RA 患者继发感染后，其临床表现以发热、关节痛等非特异性症状最为常见，甚至无症状，与 RA 本身疾病活动早期很难区别。在感染的早期阶段，影像学检查因时间短不一定有明显改变，且因价格、辐射等因素不能作为常规检查；细菌学检查因细菌培养需要时间较长，同时应用抗生素及标本污染等因素均会造成假阴性和假阳性结果。而常规的外周血炎症指标，如 WBC、CRP、ESR、PCT 及铁蛋白虽然检测快捷，但特异性、敏感性不高[6]；因此，寻找新的标志物用于鉴别诊断 RA 患者病情活动或感染显得非常必要。现已知 CD64、IL、TNF-α 在 RA 发病中相互作用共同促进疾病发展，且它们在细菌感染炎症反应中也有不同程度的变化。故本研究将 RA 患者按病情活动和继发感染情况分为稳定期组、活动期组和细菌感染组三组，细菌感染组经临床表现和实验室检查结果排除为 RA 病情活动期。分别检测 RA 患者不同病情时 CD64、IL、TNF-α 的水平并相互比较，旨在探讨 CD64、IL、TNF-α 联合指标对 RA 病情活动和继发感染的诊断价值，为临床上判断 RA 患者病情提供一定依据。

CD64 是 IgG Fc 段受体Ⅰ（FcγRⅠ），为高亲和性受体，在细胞吞噬、清除免疫复合物、抗原递呈和刺激炎性介质释放中发挥至关重要的作用[7]。在生理情况下，CD64 主要表达于巨噬细胞、树突状细胞及单核细胞等表面，在中性粒细胞仅呈低水平表达。当机体细菌感染时，受到炎性介质等刺激，CD64 在中性粒细胞的表达会显著增加，CD64 指数可作为细菌感染的一个有效诊断标志物[8]。文献报道在 RA 合并感染患者中 CD64 指数表达明显高于 RA 活动期和稳定期患者，以 CD64 指数作为鉴别合并感染和活动期的指标，其敏感性和特异性分别达 94.4% 和 91.7%，明显高于 CRP、WBC 和 ESR[9]。本研究也显示，细菌感染组 RA 患者 CD64 指数显著高于活动期组和稳定期组，因此 CD64 指数可以用于早期判断 RA 患者有无感染。而活动期组 CD64 指数也高于稳定期组，提示 RA 患者外周血 CD64 表达与病情活动有关，这与国外研究结果相符。国外研究表明，CD64 主要表达于单核细胞和巨噬细胞，特别是 M1 型巨噬细胞；而 RA 就是 M1 型巨噬细胞失调导致的慢性自身免疫性疾病，CD64 负责上调 M1 型巨噬细胞表达促炎因子，比如 IL-6、IL-8、IL-1β 和 TNF-α[10]。在早期 RA 患者外周血中 CD64 表达增加，且与 RA 关节病变活动性有关，RA 患者经抗风湿药物治疗后，外周血 CD64 表达下降[11]。还有研究报道，在 RA 活动期 CD64 表达增加，且功能状态受损，而稳定期患者 CD64 表达水平和功能状态都恢复正常[12]。提示，活动期 RA 患者的 CD64 表达失调可

能代表了一种新的活动性 RA 表型和可能致病标志物，CD64 可以作为潜在的 RA 生物免疫治疗新靶点 [13]。

RA 是由多种免疫细胞和免疫因子参与介导的自身免疫性疾病，IL-6、IL-8、TNF-α、IL-1β 和 IL-2 受体等细胞因子由活化的单核 - 巨噬细胞、内皮细胞和淋巴细胞等产生，是 RA 疾病发生、发展中重要的促炎症因子和免疫调节因子，不仅相互协同刺激，而且其水平的变化与 RA 病情严重程度、治疗及预后有关 [14]。IL-10 又名细胞因子合成抑制因子，它的主要生物学功能是抑制炎症反应和抑制促炎细胞因子（TNF-α、IL-1β、IL-2、IL-6 和 IL-8 等）的释放，还能增加内源性抗炎物质，如可溶性 TNF-α 受体和 IL-1 受体拮抗剂产生，从而抑制 TNF-α 和 IL-1 的作用。当发生重症感染时，IL 和 TNF-α 等指标含量也会升高 [15]。本研究显示，细菌感染组 IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α 和 IL-2 受体均高于活动期组和稳定期组，差异有统计学意义（$P < 0.05$ 或 $P < 0.01$）；活动期组 IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α、IL-1β、IL-2 受体均高于稳定期组，差异有统计学意义（$P < 0.05$ 或 $P < 0.01$）。这证实在 RA 活动期，促炎因子、抗炎因子失衡参与 RA 发展过程。且在 RA 合并感染状态时，免疫因子更加活化，形成炎症瀑布反应，对细胞因子的监测可以指导抗感染治疗。

本研究显示，细菌感染组和活动期组 WBC 水平均高于稳定期组，差异有统计学意义（$P < 0.01$）；细菌感染组 CRP、ESR、PCT 和铁蛋白水平均高于活动期组和稳定期组，差异有统计学意义（$P < 0.01$）；且活动期组 CRP、ESR、PCT 和铁蛋白水平均高于稳定期组，差异有统计学意义（$P < 0.01$）。这和文献报道一致，WBC、ESR、CRP、PCT 和铁蛋白作为非特异性炎症指标，在 RA 病情活动及继发感染时都会升高，但感染状态比活动期升高更明显 [16]。

本研究还分析了 CD64 指数、IL、TNF-α 与 RA 患者病情活动和感染指标的相关性。经 Pearson 或 Spearmam 相关性分析，细菌感染组 CD64 指数与 WBC、PCT、铁蛋白呈正相关，IL-6 与 CRP 呈正相关，IL-1β 与 ESR 呈正相关。而活动期组 CD64 指数与 WBC 呈正相关，IL-10 与 CRP 呈负相关，IL-1β 与铁蛋白呈正相关，IL-2 受体与 ESR 呈正相关。提示在今后研究和临床工作中，对于 RA 病情活动及继发感染患者，可以联合检测 CD64 指数、白介素和 TNF-α 指标，对判断 RA 患者疾病状态有指导意义。

本研究因分组严格，且联合检测指标较多，导致入组的病例数较少，可能会对研究结果产生一定偏移，今后需要扩大研究对象规模，进一步增加数据来验证 CD64 指数、IL、TNF-α 与 RA 患者不同疾病状态的相关性。

4 结论

综上所述，RA 患者病情活动和继发感染时中性粒细胞 CD64 指数、IL 和 TNF-α 指标会有不同程度的显著升高，且与非特异性炎症指标 WBC、ESR、CRP、PCT 和铁蛋白有很好的相关性。联合检测 CD64 指数、IL 和 TNF-α 对鉴别 RA 病情活动或继发感染有重要的临床价值。

参考文献：

[1] Baradat C, Degboé Y ,Constantin A, *et al*. No impact of concomitant methotrexate use on serious adverse event and serious infection risk in patients with rheumatoid arthritis treated with bDMARDs: a systematic literature review and meta-analysis[J]. RMD Open, 2017, 3(1): e000352.

[2] Komiya A, Matsui T, Horie K, *et al*. Neutrophil CD64 for monitoring the activity of nontuber-culous mycobacteria infection in patients with rheumatoid arthritis[J]. Mod Rheumatol, 2014, 24(5): 770-774.

[3] Schinnerling K, Aguillón JC, Catalán D, *et al*. The role of interleukin-6 signalling and its therapeutic blockage in skewing the T cell balance in rheumatoid arthritis[J]. Clin Exp Immunol, 2017, 189(1): 12-20.

[4] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, *et al*. 2010 rheumatoid arthritis classsification criteria: an American college of rheumatology/ European league against rheumatism collaborative initiative[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(9): 1580-1588.

[5] 闫佩毅, 张骥, 邹玉涵, 等. 流式细胞术检测 CD64 指数及其在诊断细菌感染中的应用[J]. 检验医学, 2017, 32(6): 514-519.

[6] 赵麟, 李家斌. 血清相关炎性标志物早期检测对成人不明原因发热诊断的价值[J]. 安徽医学, 2016, 37(7): 822-825.

[7] Kiyoshi M, Caaveiro JM, Kawai T, *et al*. Structural basis for binding of human IgG1 to its high-affinity human receptor FcγR Ⅰ[J]. Nat Commun, 2015, 6: 6866-6866.

[8] Mokuda S, Doi O, Takasugi K. Simultaneous quantitative analysis of the expression of CD64 and CD35 on neutrophils as markers to differentiate between bacterial and viral infections in patients with rheumatoidarthritis[J]. Mod Rheumatol, 2012, 22(5): 750-757.

[9] 徐勤燕, 丁志祥, 周伊兰, 等. 中性粒细胞 CD64 指数在鉴别类风湿关节炎合并感染中的应用评价[J]. 江苏大学学报(医学版), 2016, 26(5): 444-448.

[10] Akinrinmade OA, Chetty S, Daramola AK, *et al*. CD64: an attractive immunotherapeutic target for M1-type macrophage mediated chronic inflammatory diseases[J]. Biomedicines, 2017, 5(3): E56- E56.

[11] Matt P, Lindqvist U, Kleinau S. Elevated membrane and soluble CD64: a novel marker reflecting altered FcγR function and disease in early rheumatoid arthritis that can be regulated by anti-rheumatic treatment[J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0137474.

[12] Magnusson SE, Wennerberg E, Matt P, *et al*. Dysregulated Fc receptor function in active rheumatoid arthritis[J]. Immunol Lett, 2014, 162(1 Pt A): 200-206.

[13] Hristodorov D, Mladenov R, Brehm H, *et al*. Recombinant H22(scFv) blocks CD64 and prevents the capture of anti-TNF monoclonal antibody. A potential strategy to enhance anti-TNF therapy[J]. MAbs, 2014, 6(5): 1283-1289.

[14] Avci AB, Feist E, Burmester GR. Biologicals in rheumatoid arthritis: current and future[J]. RMD Open, 2015, 1(1): e000127.

[15] Bantis A, Tsakaldimis G, Zissimopoulos A, *et al*. Can tumor necrosis factor a (TNF-α) and interleukin 6 (IL-6) be used as prognostic markers ofinfection following ureteroscopic lithrotripsy and extracorporeal shock wave lithotripsy for ureteral stones?[J]. Hell J Nucl Med, 2015, 18(Suppl 1): S160-S160.

[16] 柏小金, 韩小松, 徐林, 等. 降钙素原水平改变对类风湿关节炎置换术后早期感染的意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(6): 1317-1320.

（责任编辑：王 佳）

广 告 索 引

封二 《世界临床药物》杂志征稿简则
封三 辰欣药业股份有限公司
前插 1 上海和黄药业有限公司
前插 2 山东罗欣药业集团股份有限公司
前插 3 《世界临床药物》征订信息
前插 4 江苏豪森药业股份有限公司
前插 5 合肥立方制药股份有限公司