

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.06.002

NLRP3 基因 rs10754558、rs3806268 位点单核苷酸多态性与新疆地区汉族男性原发性痛风的相关性研究*

刘 璐¹, 苗 瑞², 姚 华², 署阿克·巴合提¹, 孙玉萍³,
张 蓓³, 王婷婷¹, 加娜尔·巴合提江¹, 苗 蕾^{1△}

(1. 新疆医科大学公共卫生学院, 乌鲁木齐 830063; 2. 新疆医科大学第一附属医院, 乌鲁木齐 830054;
3. 新疆医科大学基础医学院, 乌鲁木齐 830011)

摘 要:目的 探讨 NLRP3 基因 rs10754558、rs3806268 位点单核苷酸多态性与新疆地区汉族男性原发性痛风的相关性。方法 收集新疆医科大学第一附属医院男性痛风患者 103 例(病例组)和同期健康男性体检者 103 例(对照组), 对两组人群生化指标进行检测。采用 PCR 技术检测 NLRP3 基因 rs10754558、rs3806268 位点的基因型, 所有数据均采用 SPSS22.0 进行数据分析。结果 病例组体质量指数(BMI)、舒张压(DBP)、空腹血糖(FBG)、血尿酸(SUA)、血肌酐(CREA)水平均高于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组肥胖和高血糖发生率比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 肥胖和高血糖是痛风的发生的影响因素($P<0.05$)。两组研究对象 rs10754558 位点的基因型分布之间有所不同, 且基因型分布之间的差异有统计学意义($\chi^2=44.183, P<0.001$)。rs10754558、rs3806268 基因多态性与临床指标无相关性($P>0.05$)。结论 NLRP3 基因 rs10754558 位点多态性与痛风有一定的关联, 但尚不能认为 rs3806268 位点多态性与该人群痛风有关, 可进一步扩大样本量加以论证。

关键词: NLRP3 基因; 痛风; 单核苷酸多态性
中图分类号: R394.3 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2019)06-0725-05

Relationship between the single nucleotide polymorphism of rs10754558 and rs3806268 and primary gout in male Han population in Xinjiang*

LIU Lu¹, MIAO Rui², YAO Hua², Shuake · Baheti¹, SUN Yuping³,
ZHANG Bei³, WANG Tingting¹, Jianaer · Bahetijiang¹, MIAO Lei^{1△}

(1. School of Public Health, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830063, China;
2. First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China;
3. School of Basic Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830011 China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between NLRP3 gene rs10754558 and rs3806268 single nucleotide polymorphisms and primary gout in Han Chinese males in Xinjiang. **Methods** A total of 103 cases of gout inpatients (case group) and 103 healthy physical examinations (control group) were collected. The age ratio of the two groups was measured, and the biochemical indicators, waist and hip height, body weight and blood pressure were measured. The genotypes of NLRP3 gene rs10754558 and rs3806268 were detected by PCR technique. All data were analyzed by SPSS22.0. **Results** Body mass index, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, fasting blood-glucose, serum uric acid, creatinine and triacylglycerol of case group were significantly higher than that of control group ($P<0.05$). Differences of the rates of obesity and hyperglycemia between the two groups were statistically significant ($P<0.05$). The distributions of genotypes of rs10754558 were different between the two groups, and the differences were statistically significant ($\chi^2=44.183, P<0.001$). Gene polymorphism of rs10754558 and rs3806268 had no correlation with physiological and biochemical indicators ($P>0.05$). **Conclusion** The rs10754558 polymorphism of NLRP3 gene has a certain relationship with gout disease, but it can not be considered that the rs3806268 locus polymorphism is related to gout in this population, and the sample size can be further expanded to demonstrate.

Key words: NLRP3 gene; gout; single nucleotide diversity

痛风是体内单钠尿酸盐(MSU)的大量沉积, 并对 组织和器官产生损害作用所引起的骨关节病^[1], 大量

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81460153; 81560153; 81660140; 81760169); 新疆医科大学大学生创新基金资助项目(CX2018045)。

作者简介: 刘璐, 女, 在读硕士, 主要从事代谢性疾病方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: mydx0418@sina.com。

研究证明 MSU 晶体的大量沉积不但会引起痛风疾病的发生、还会导致一系列代谢性风湿病的发生发展^[2]。因此,痛风是代谢性疾病中的一类重要疾病。近年来,痛风患者急剧增加,其发病率正在以极快的速度增长^[3]。有调查研究表明,在青岛、烟台等沿海地区,当地痛风发病率甚至已经超过了 1.14%^[4]。

随着基因检测技术不断进步、循证医学的不断推广,医学界对痛风发病机制的探索已经不仅仅满足于从循环代谢的角度上进行研究,模式识别受体(PRR)是机体免疫应答的中心枢纽,而 NOD 样受体是 PRR 的家族感应内源性病原体的成员之一^[5]。核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3(NLRP3)是 NOD 样受体最重要的成员,NLRP3 在天然免疫防御的过程中促进细胞因子前体 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 的切割成熟,该炎症小体也作为固有免疫的重要组分在机体免疫反应和疾病发生过程中具有重要意义^[6]。MARTINON 等^[7]证实,NLRP3 能识别凋亡细胞释放的尿酸结晶,使无活性状态的 NLRP3 信号通路活化,活化的 NLRP3 炎症小体能诱导白细胞介素(IL)-1 β 和 IL-18 的成熟和分泌,从而引起炎症反应,进一步动物实验也显示给基因缺陷的小鼠注入 MSU 晶体诱导炎症反应^[8],证实了 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)和半胱氨酸蛋白酶(Caspase)都能使 IL-1 β 的成熟和释放受到明显抑制作用。进一步说明 NLRP3 信号通路在尿酸盐结晶诱发痛风发作中起显著作用。因此本文拟通过 PCR 技术检测并探讨 NLRP3 基因 rs10754558、rs3806268 位点不同基因型与新疆地区汉族男性痛风的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016—2018 年新疆医科大学第一附属医院风湿科就诊男性痛风患者 103 例为病例组,平均年龄(44.55 $\pm$ 10.37)岁。入选患者符合 2015 年美国风湿病学会(ACR)制定的痛风诊断标准^[9],并排除血液疾病、甲状腺疾病、肿瘤、肝肾功能不全者及使用药物者等。诊断标准如下:(1)痛风,男性血清尿酸 $>417\text{ }\mu\text{mol/L}$ (7.0 mg/dL)并伴有尿酸钠结晶的出现^[7]。(2)高血压,收缩压(SBP) $\geq 140\text{ mm Hg}$ 或舒张压(DBP) $\geq 90\text{ mm Hg}$ ^[9]。(3)糖尿病,空腹血糖(FBG) $\geq 6.1\text{ mmol/L}$ 和(或)已确诊为糖尿病者^[10]。(4)肥胖,体质指数(BMI) $\geq 28\text{ kg/m}^2$ ^[11]。选择同期健康男性体检者 103 例为对照组,平均年龄(45.07 $\pm$ 10.23)岁。两组人群年龄构成差异无统计学意义($P=0.967$),具有可比性。

1.2 试剂与仪器 Hotstar Taq 试剂盒(德国 Qiagen 公司)、PCR 反应缓冲液(Takara)、氯化镁(MgCl₂, Takara)、脱氧核糖核苷三磷酸(dNTP, GENERAY BIOTECH)、PCR Marker(NEW ENGLAND Biolabs)、SNaPshot Multiplex(ABI)、5X Sequencing Buffer(ABI)。

1.3 方法

1.3.1 生化指标测定 晨起采集研究对象空腹状态

下静脉血 5 mL,其中 2 mL 收集在进行过抗凝处理的乙二胺四乙酸(EDTA)试管中,冷藏用于提取 DNA 样品,剩余 3 mL 离心后进行生化检测。

1.3.2 DNA 提取 取空腹静脉血 2 mL,EDTA 抗凝,参照 DNA 提取配套试剂盒(北疆百泰克公司)说明书操作提取 DNA,所提 DNA 样品采用紫外分光光度计定量和琼脂糖凝胶电泳进行质量检测。质检合格的 DNA 样品浓度调整为 50 ng/ μL , $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存备用。

1.3.3 PCR 扩增 根据 GenBank 中 NLRP3 基因用 Primer3 软件设计引物,由上海天昊公司合成。rs10754558 上游引物序列:5'-CTT TAC GCC AGG GTG AGG AAG AC-3',下游引物序列:5'-AGC GGG AAT GAT GAT ATG AGC AA-3'。rs3806268 上游引物序列:5'-GCT GTT TGA CCC CGA TGA TGA G-3',下游引物序列:5'-CCC CAG GCT CCT CTG TGT CA-3'。反应条件:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 2 min、94 $^{\circ}\text{C}$ 20 s、65 $^{\circ}\text{C}$ 40 s、72 $^{\circ}\text{C}$ 1.5 min 11 个循环;94 $^{\circ}\text{C}$ 20 s、59 $^{\circ}\text{C}$ 30 s、72 $^{\circ}\text{C}$ 1.5 min 24 个循环;72 $^{\circ}\text{C}$ 2 min。20 g/L 琼脂糖凝胶电泳,并采用 FR-250 电泳仪(上海复日)扫描拍照。

1.3.4 单核苷酸多态性(SNP)分型 由上海天昊公司采用 SNaPshot SNP 分型技术对所有样品进行 rs10754558、rs3806268 位点基因多态性检测及基因分型。

1.4 统计学处理 采用 Haploview 软件对研究样品进行 SNP Hardy-Weinberg 平衡检验,保证研究对象选取的随机性。采用 SPSS22.0 统计软件进行统计分析,正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用非参数检验;计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Logistic 回归分析痛风的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床指标的比较 结果显示,病例组 BMI、DBP、FBG、血尿酸(SUA)、血肌酐(CREA)水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);而病例组和对照组的尿素氮(BUN)、SBP、三酰甘油(TG)和总胆固醇(CHOL)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 两组研究对象代谢综合征发生情况比较 两组肥胖和高血糖发生率比较,差异有统计学意义($P<0.05$);而其他疾病发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 痛风患者危险因素分析 单因素分析结果显示,高血糖、肥胖是影响痛风发生的危险因素($P<0.05$)。将有意义的单因素纳入多因素 Logistic 回归进行分析,结果显示,肥胖和高血糖是痛风的的影响因素($P<0.05$)。见表 3~4。

表 1 病例组和对照组间临床指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	BMI(kg/m ²)	SBP(mm Hg)	DBP(mm Hg)	SUA(μmol/L)	FBG(mmol/L)
病例组	103	27.74±4.73	124.63±13.44	82.26±12.37	500.03±121.61	5.73±1.50
对照组	103	25.08±3.16	125.84±11.80	77.67±8.18	338.39±52.51	5.11±0.55
<i>t</i>		4.516	−0.950	3.362	11.680	3.489
<i>P</i>		0.000	0.342	0.001	0.000	0.001

组别	<i>n</i>	BUN(mmol/L)	CREA(mmol/L)	TG(mmol/L)	CHOL(mmol/L)
病例组	103	5.17±1.90	90.32±27.82	1.96±1.10	4.67±1.07
对照组	103	5.43±1.42	86.22±10.72	1.79±1.03	5.01±0.93
<i>t</i>		1.063	2.277	0.551	−1.380
<i>P</i>		0.289	0.024	0.582	0.170

表 2 两组研究对象代谢综合征发生情况比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	肥胖	高血糖	高血压	高三酰甘油血症	高胆固醇血症
病例组	103	29(28.2)	11(10.7)	17(16.5)	41(39.8)	9(8.7)
对照组	103	17(16.5)	2(1.9)	16(15.5)	51(49.5)	7(6.8)
χ^2		4.030	6.650	0.036	2.153	0.271
<i>P</i>		0.045	0.010	0.849	0.142	0.986

表 3 痛风影响因素的单因素 Logistic 回归分析

变量	β	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
高血糖	0.144	14.081	<0.001	1.939	1.052~1.396
高三酰甘油血症	1.512	2.145	0.143	0.414	0.869~2.630
高胆固醇血症	1.454	0.415	0.520	0.374	0.465~4.543
肥胖	0.389	7.354	0.007	1.945	1.196~1.770
高血压	0.286	0.955	0.328	1.132	0.750~2.365

2.4 病例组及对照组 NLRP3 基因不同位点多态性

表 5 病例组及对照组 NLPR3 不同位点基因频率的分布比较[*n*(%)]

组别	rs3806268					rs10754558				
	GG	GA	AA	G	A	GG	GC	CC	G	C
病例组	19(19.0)	44(44.0)	37(37.0)	82(41.0)	118(59.0)	19(18.3)	52(50.2)	32(31.5)	90(43.7)	116(56.3)
对照组	18(18.4)	57(58.2)	23(23.5)	93(47.5)	103(52.6)	22(21.4)	54(52.4)	27(26.2)	98(47.6)	108(52.4)
χ^2		4.947			1.669		44.183			0.289
<i>P</i>		0.084			0.196		<0.001			0.591

注:病例组 rs380626 基因分析实验中有 3 例分型失败,对照组中 5 例分型失败,表中仅列出有分型的数据

表 6 痛风患者中 NLRP3 基因 rs10754558 位点多态性与临床指标的关系(*n*)

指标	rs10754558			χ^2	<i>P</i>
	GG	GC	CC		
BMI	24	49	30	2.260	0.401
SBP	22	45	36	0.385	0.678
DBP	22	45	36	0.385	0.678
SUA	20	46	37	2.810	0.403
HDL	25	48	30	2.350	0.352
LDL	25	48	30	1.960	0.128

分析 对所有研究基因位点的基因型和等位基因频率的分布进行 χ^2 检验,发现在 rs10754558 位点的基因型分布之间有所不同,且基因型分布之间的差异有统计学意义($\chi^2=44.183, P<0.001$)。在 rs3806268 位点各基因型的分布差异无统计学意义($\chi^2=4.947, P=0.084$)。见表 5。

表 4 痛风影响因素的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
高血糖	0.105	3.248	0.001	1.763	1.531~2.013
肥胖	0.213	6.558	<0.001	1.349	1.060~1.472

2.5 NLRP3 基因 rs10754558、rs3806268 位点多态性与临床指标的关系 对病例组进行不同分型临床指标分析,在小样本数据中未发现该基因两个位点基因多态性与临床指标有相关性($P>0.05$)。见表 6~7。

续表 6 痛风患者中 NLRP3 基因 rs10754558 位点多态性与临床指标的关系(*n*)

指标	rs10754558			χ^2	<i>P</i>
	GG	GC	CC		
GLU	23	49	31	2.370	0.585
BUN	22	47	34	1.840	0.895
CREA	21	47	35	2.540	0.213
TG	20	50	33	2.220	0.531
CHOL	23	47	33	2.510	0.165

表 7 痛风患者中 NLRP3 基因 rs3806268 位点多态性与临床指标的关系(n)

指标	rs3806268			χ^2	P
	GG	GC	CC		
BMI	22	41	37	2.31	0.311
SBP	21	44	35	8.01	0.506
DBP	21	44	35	5.55	0.818
SUA	18	49	33	2.82	0.382
HDL	19	41	40	1.99	0.193
LDL	19	41	40	2.36	0.194
GLU	18	37	45	2.34	0.646
BUN	21	42	37	2.01	0.647
CREA	20	44	36	2.59	0.154
TG	20	38	42	2.23	0.507
CHOL	20	48	42	2.42	0.286

3 讨 论

本次研究采用调查问卷及血生化检测的方法,是针对除高 SUA 以外的引发痛风的危险性因素的探讨。对研究对象收集到的资料中,通过统计分析,得出病例组 BMI、SBP、DBP、FBG、SUA、CREA 及 TG 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),这与相关研究结论相符^[9-11]。其原因可能为痛风属于代谢性疾病,随着病程的不断进展,体内居高不下的 SUA 会影响机体内一部分酶的活性,继而会对机体整体产生影响。如体内脂蛋白酶活性会随着 SUA 水平的增高而降低,造成血中 TG 增高,TG 的增高又会反过来引起 SUA 继续增高。在对所研究的痛风危险因素进行单因素分析和多因素 Logistic 回归分析时,发现血糖、血压和人体的肥胖程度越高体内 SUA 水平越高,进而增加痛风的发病风险,这与本课题组先前研究结果一致^[12]。这些因素都与人们日常生活行为习惯有关,所以在预防治疗痛风时,保持健康的生活习惯同时主动降糖降脂并减轻体质量,对痛风的防治具有重要意义。而病例组与对照组 BUN、CHOL 的比较差异无统计学意义($P>0.05$),与相关研究结论不同^[13],可能是因为本次研究样本量较小,以及地域差异等原因。

在机体的很多免疫活动都可以发现 NLRP3 的参与^[14]。研究发现 NLRP3 能够通过活化 IL-1 β 炎性因子,进而对机体炎性反应进行调控^[15]。IL-1 β 不但能够激活多种炎性反应,而且还可以聚集炎性细胞并增加炎性介质的释放。国外学者的研究证实,在痛风患者体内大量存在的 IL-1 β ,具有放大炎性反应效应的作用,并且该因子对软骨细胞外基质的降解过程起到加速作用^[16]。本次研究并没有涉及对于 IL-1 β 炎性因子的研究,所以缺乏对 NLRP3 基因代谢调控产物的研究。

本研究中,rs10754558 位点的基因型分布之间有

所不同,且基因型分布之间的差异有统计学意义($\chi^2=44.183,P<0.001$)。基因型分析上所得到的结果说明 NLRP3 基因 rs10754558 位点单核苷酸多态性与痛风存在有一定关联,但本次研究结果无法确定 rs3806268 位点单核苷酸多态性与痛风发生有关。这需要进行进一步的研究和扩大样本量来进行分析。目前,由体内大量沉积的 MSU 激活 NLRP3 基因所引起的一系列反应已被证实是痛风发病机制之一,而 NLRP3 基因在引发其他系统的炎性反应中也发挥作用。因此,还需要更加深入地对 NLRP3 基因位点单核苷酸多态性进行研究,从而更好地辅助临床医生诊断和治疗痛风。

参考文献

[1] 党万太,周京国,谢文光,等. NLRP3 炎性体在痛风性关节炎患者炎症反应中的机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2014,30(3):373-377.

[2] 何清. 高尿酸血症和通风的病因与流行病学[J]. 中国临床医生, 2009,37(1):11-13.

[3] ZENG Q Y, CHEN R, DARMAWAN J, et al. Rheumatic diseases in China[J]. Arthritis Res Ther, 2008, 10(1): 17.

[4] 孙瑞霞,苗志敏,李长贵,等. 山东沿海地区人群血尿酸浓度与高血压和代谢综合征的关系[J]. 中国糖尿病杂志, 2010,18(10):756-760.

[5] 陈永春,刘延刚,宗英,等. NLRP3 炎症小体与相关系统疾病研究进展[J]. 北京医学, 2016,38(3):263-265.

[6] 张莉,张冬梅,郑莹莹,等. NLRP3 基因单核苷酸多态性与代谢综合征的关系研究[J]. 中华医学遗传学杂志 2016,33(4):530-534.

[7] MARTINON F, PETRILLI V, MAYOR A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome[J]. Nature, 2006, 440(7081): 237-241.

[8] KINGSBURY S R, CONAGHAN P G, MCDERMOTT M F. The role of the NLRP3 inflammasome in gout[J]. J Inflamm Res, 2011, 4(1): 39-49.

[9] SEKI S, OKI Y, TSUNODA S, et al. Impact of alcohol intake on the relationships of uric acid with blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension[J]. J Cardiol, 2016, 68(5): 447-454.

[10] TAE W Y, KI C S, HUN S S, et al. Relationship between serum uric acid concentration insulin resistance and metabolic syndrome[J]. Circ J, 2005, 69(8): 928-933.

[11] WANG H, WANG L, XIE R, et al. Association of serum uric acid with body mass index: a cross-sectional study from Jiangsu province, China[J]. Iran J Public Health, 2014, 43(11): 1503-1509.

[12] 刘璐,苗蕾,李瑞等. 新疆乌鲁木齐市某附属医院维吾尔族就诊患者高尿酸血症与肾脏功能的相关性研究[J]. 职业与健康, 2017, 33(12): 2657-1660.

[13] 何清. 高尿酸血症和痛风的病因与流行病学[J]. 中国临床医生, 2009, 37(1): 11-13.

[14] 陈昉,童娟,姚红. NLRP3 与急性痛风性关节炎相关作用研究进展[J]. 华南国防医学杂志, 2014, 28(12): 1281-1284.

(下转第 731 页)

药物对血管内皮的刺激,从而降低静脉炎的发生^[7]。

急性胰腺炎患者采用中长导管静脉补液,导管相关性血流感染发生率明显低于 PICC 组的患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。本研究中 A 组穿刺点均位于上臂,B 组中穿刺点 51 例位于颈部,17 例位于腹股沟。人体上臂的毛发相对于头颈部及腹股沟都少且易清洁,其表皮定植菌相对较少。这也符合 2011 年美国疾病控制与预防中心在预防导管相关性血流感染指南中的相关数据:中长导管的血流感染发生率低于 PICC^[8]。

急性胰腺炎患者采用中长导管静脉补液,导管相关性静脉血栓发生率明显低于 PICC 组的患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。深静脉血栓发生的影响因素较多,已有前瞻性随机对照研究证实,PICC 导管深静脉血栓发生率与导管尖端位置有关,与导管留置时间无关^[9]。当 PICC 导管尖端位于下腔静脉下 1/3 时,血流量大,静脉血栓发生率低;而尖端位于锁骨下静脉、腋静脉等其他静脉时,83% 患者确诊有静脉血栓^[10]。本研究中患者所患疾病相同,静脉输液用药种类相同,然而中长导管尖端位置在腋窝水平或肩下部,不超过远端腋静脉,故深静脉血栓发生率较低。

急性胰腺炎患者采用中长导管静脉补液,患者住院满意度略高于 C 组的患者,明显高于 PICC 组的患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。分析原因,这与中长导管静脉补液患者既没有需要反复穿刺的痛苦,导管相关性血流感染、导管相关性静脉血栓等并发症较少有关外,费用低廉也是很重要的原因^[11-12]。有调查数据显示,中短期输液患者,使用中长静脉导管相比使用 PICC、中心静脉导管、留置针,患者的费用都更低廉^[13]。综合以上因素,患者主、客观感受更好,满意度提高。

综上所述,随着静脉治疗工具的不断更新,静脉治疗已从一项单纯的护理技术操作发展成为涉及多学科、多层面的知识与技能^[14]。急性胰腺炎患者病死率高达 20%^[15],使用中长静脉导管对其静脉补液治疗,置入操作简便,留置时间合理,静脉炎、导管相关性血流感染、静脉血栓的发生率低,是既能够满足治疗需要,并发症少,又减轻患者痛苦且最经济的静脉治疗方法,值得推广。

参考文献

[1] 朱春勤,吴莉. 5 例高龄急性胰腺炎患者的输液管理[J]. (上接第 728 页)

[15] 房树标,王永辉,李艳彦,等. 基于 NLRP3 炎性体信号通路研究桂枝芍药知母汤治疗痛风性关节炎的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(9):91-95.

[16] YANG C S,SHIN D M,JO E K. The Role of NLR-relat-

中西医结合护理(中英文),2017,3(3):149-150.

[2] 魏星,李文星. 急性胰腺炎诊疗新进展及营养支持研究[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版),2016,10(4):1038-1039.

[3] 杨明,吴河水. 急性胰腺炎早期液体复苏的临床意义与策略[J]. 临床急诊杂志,2016,17(2):92-94.

[4] 龙思泽,白一景. 老年重症急性胰腺炎的临床特点[J]. 当代医学杂志,2018,24(2):32-33.

[5] 邹晓春,何金爱,宋燕伶. 252 例留置静脉中长导管患者调查分析[J]. 护理学报,2016,23(10):48-50.

[6] MILLER D L,O'GRADY N P. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections: recommendations relevant to interventional radiology[J]. J Vasc Interv Radiol,2003,14(2 Pt 1):133-136.

[7] 胡明明,沈小芳,顾平,等. 国外中等长度导管的应用研究及启示[J]. 护理学报,2015,22(12):33-35.

[8] ROLDAN C J,PANIAGUA L. Central Venous Catheter Intravascular Malpositioning: Causes, Prevention, Diagnosis, and Correction[J]. West J Emerg Med,2015,16(5):658-664.

[9] 王建荣. 输液治疗护理实践指南与实施细则[M]. 北京:人民军医出版社,2009:17-18.

[10] SHARP R,ESTERMAN A,MCCUTCHEON H,et al. The safety and efficacy of midlines compared to peripherally inserted central catheters for adult cystic fibrosis patients:a retrospective,observational study[J]. Int J Nurs Stud,2014,51(5):694-702.

[11] GORSKI L A. Infusion nursing standards of practice[J]. J Infus Nurs,2007,30(1):20-21.

[12] 谷晓岚,潘宜,陈文君,等. 血液透析患者中心静脉导管感染因素分析与对策[J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(23):3663-3664.

[13] 孙红,王蕾,关欣,等. 全国部分三级甲等医院静脉治疗护理现状分析[J]. 中华护理杂志,2014,49(10):1232-1237.

[14] MOUNZER R,LANGMEAD C J,WU B U,et al. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis[J]. Gastroenterology,2012,142(7):1476-1482.

[15] 禹玲. 中等长度导管在神经内科重症患者中的应用及护理[J]. 实用临床医药杂志,2011,15(12):41-42.

(收稿日期:2018-08-29 修回日期:2018-11-18)

ed Protein 3 Inflammasome in Host Defense and Inflammatory Disease[J]. Int Neurourol J,2012,16(1):2-12.

(收稿日期:2018-08-19 修回日期:2018-11-28)