

- 研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(9): 2134-2137.
- [6] Shingyoji M, Ando S, Nishimura H, et al. VEGF in patients with non-small cell lung cancer during combination chemotherapy of carboplatin and paclitaxel[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(7): 2635-2639.
- [7] Liu K, Min XL, Peng J, et al. The changes of HIF-1 $\alpha$  and VEGF expression after TACE in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Med Res*, 2016, 8(4): 297-302.
- [8] Mihaylova Zh, Ludovini V, Gregorg V, et al. Serum level changes of matrix metalloproteinases 2 and 9, vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor receptor during platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer patients[J]. *J BUON*, 2007, 12(1): 105-111.
- [9] Song XR, Liu XX, Chi WL, et al. Hypoxia-induced resistance to cisplatin and doxorubicin in non-small cell lung cancer is inhibited by silencing of HIF-1 alpha gene[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2006, 58(6): 776-784.
- [10] Roskoski RJ. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptor inhibitors in the treatment of renal cell carcinomas[J]. *Pharmacol Res*, 2017, 120(3): 116-132.
- [11] 邓华君, 袁雅冬. 以 HIF-1 $\alpha$  为靶点的抗肿瘤药物研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2013, 33(14): 1104-1109.
- [12] Skouras VS, Maragkos C, Grapsa D, et al. Targeting neovasculature with multitargeted antiangiogenesis tyrosine kinase Inhibitors in non-small cell lung cancer[J]. *Bio-Drugs*, 2016, 30(5): 421-439.
- [13] Laack E, Scheffler A, Burkholder I, et al. Pretreatment vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) serum levels in patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Lung Cancer*, 2005, 50(1): 51-58.
- [14] 奚蕾, 沈伟生, 曹向明. 非小细胞肺癌患者化疗前后血清肿瘤标志 HIF-1 $\alpha$ , VEGF 的变化及相关性研究[J]. *成都医学院学报*, 2014, 9(2): 139-142.
- [15] An SJ, Huang YS, Chen ZH, et al. Posttreatment plasma VEGF levels May be associated with the overall survival of patients with advanced non-small cell lung cancer treated with bevacizumab plus chemotherapy[J]. *Medical Oncology*, 2012, 29(2): 627-632.

(收稿日期: 2017-04-19 修回日期: 2017-07-21)

## • 临床研究 •

## 554 例抗磷脂抗体阳性病例的临床分析

王 斌, 黄 劲, 唐 宁<sup>△</sup>, 张碧玉, 李 琴

(华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科, 湖北武汉 430030)

**摘要:**目的 探讨抗磷脂抗体(APA)阳性患者的临床与实验室特征。方法 选取 2015 年 7 月至 2016 年 9 月该院就诊并进行 APA 检测的 2 382 例患者作为研究对象, 其中 APA 阴性患者 1 828 例(APA 阴性组), 至少 1 项 APA 阳性(ACA 为中高滴度阳性)患者 554 例(APA 阳性组)。APA 阳性组中最终仅 42 例被确诊为抗磷脂综合征患者(APS 患者)。采用稀释蝰蛇毒时间(DRVVT)法和硅土凝固时间(SCT)法进行检测狼疮抗凝物(LAC), 同时采用酶联免疫吸附试验检测抗  $\beta$ 2 糖蛋白 I 抗体( $\alpha\beta$ 2GPI)和抗心磷脂抗体(ACA)。结果 APA 阳性组 LAC、 $\alpha\beta$ 2GPI、ACA 阳性率分别为 52.3%、58.3%、17.0%; APA 阳性组性别比及血栓形成和病态妊娠发生率明显高于 APA 阴性组, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ); APS 患者中血栓形成和病态妊娠的发生率分别为 73.8%、26.2%, LAC、 $\alpha\beta$ 2GPI、ACA 阳性率分别为 95.2%、76.2%、42.9%, DRVVT 法、SCT 法及两者联合检测 LAC 的阳性率分别为 4.8%、11.9% 和 78.6%。结论 抗磷脂抗体阳性是血栓形成和病态妊娠发生的危险因素, APS 血栓事件以动脉血栓为主, LAC 检测对 APS 的诊断灵敏度高。

**关键词:** 抗磷脂抗体; 抗磷脂综合征; 血栓形成

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.22.043

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)22-3185-03

抗磷脂抗体(APA)是一组自身免疫性抗体, 具有识别并与磷脂或磷脂结合蛋白(如血小板和内皮细胞膜上磷脂结合蛋白)相结合的能力, 主要由狼疮抗凝物(LAC)、抗  $\beta$ 2 糖蛋白 I 抗体( $\alpha\beta$ 2GPI)和抗心磷脂抗体(ACA)组成<sup>[1-2]</sup>。抗磷脂综合征(APS)是一种非炎症性自身免疫性疾病, 临床上主要表现为反复发生动静脉血栓和病态妊娠, 其患者血液中持续存在 APA<sup>[3]</sup>。目前国内越来越多的医学实验室开展了 APA 相关检测, 但在有关 APS 的临床报告中, 对 APS 的实验室诊断方法和标准没有完全符合 2006 年国际血栓与止血协会发布的 APS 指南 Sydney 修正标准<sup>[4]</sup>。这既可能导致误诊, 也限制了对中国人群 APS 相关临床特征的分析。本实验室近年来建立

了完善的、符合指南要求的 APA 检测方法, 现对收集到的 APA 阳性病例进行总结分析。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 选取 2015 年 7 月至 2016 年 9 月本院就诊并进行 APA 检测的 2 382 例患者作为研究对象, 其中 APA 阴性患者 1 828 例(APA 阴性组), 至少 1 项 APA 阳性(ACA 为中高滴度阳性)患者 554 例(APA 阳性组)。APA 阳性组中仅 151 例在 12 周后进行了复查, 依据标准<sup>[4]</sup>, 42 例确诊为 APS 患者。

**1.2 仪器与试剂** 采用美国 Instrumentation Laboratory 公司的 ACL TOP700 全自动血凝仪和配套试剂检测 LAC, 采用德

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: tonyjesus@126.com.

国欧蒙公司的全自动酶免分析仪检测 ACA, 试剂购自德国 Aesku 公司; 采用德国欧蒙公司的全自动酶免分析仪和配套试剂检测 aβ2GPI。

1.3 方法

1.3.1 标本采集和处理 使用含 3.2% 枸橼酸钠抗凝剂真空管及含硅粉促凝剂真空管采集空腹全血, 2 000 × g 离心 10 min, 抗凝管上层血浆用于 LAC 检测, 促凝管上层血清用于 ACA、aβ2GPI 检测。

1.3.2 LAC 检测 根据《国际血栓与止血协会指南》及试剂生产商建议<sup>[4-5]</sup>, 采用稀释蝰蛇毒时间(DRVVT)法和硅土凝固时间(SCT)法进行检测。两种方法的检测试剂盒均包括筛选(含少量磷脂)和确证(含足量磷脂)试剂。同时, 将检测患者筛选凝固时间、确证凝固时间分别与正常人(超过 20 例)筛选凝固时间均值、确证凝固时间均值相比, 计算 LAC 标准化比值。若任一种方法的筛选凝固时间和确证凝固时间比值大于 1.2, 则将患者血浆与正常混合血浆按 1:1 混合后重新检测; 若任一方法标准化比值大于 1.2, 则考虑为 LAC 阳性。

1.3.3 aβ2GPI 和 ACA 检测 采用酶联免疫吸附试验检测 aβ2GPI 和 ACA, 其结果判断: aβ2GPI 滴度大于 20 RU/mL 为阳性, IgM 型 ACA 滴度大于 18 MPL/mL 为阳性, IgG 型 ACA 滴度大于 18 GPL/mL 为阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学处理; 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 计数资料以频数或百分率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 APA 阳性组临床特征及实验室检出情况 APA 阳性组中男 176 例, 女 378 例, 年龄(39.0 ± 18.6)岁。APA 阳性组的临床诊断结果分别为: 结缔组织病 216 例(39.0%), 血栓性疾病 89 例(16.1%), 感染性疾病 51 例(9.2%), 良、恶性肿瘤 29 例(5.2%), 其他疾病 169 例(30.5%)。其中, 结缔组织病患者中有 121 例(21.8%)为系统性红斑狼疮(SLE)。APA 阳性组中 102 例(18.4%)有 APS 相关病史, 分别为: 动脉血栓 51 例(9.2%), 静脉血栓 36 例(6.5%), 动静脉血栓 2 例(0.4%), 早产(胎龄小于 34 周)3 例(2.3%), 死胎(胎龄大于 10 周)3 例(0.5%)和 3 次以上早期流产(胎龄小于 10 周)7 例(1.3%)。APA 阳性组 LAC、aβ2GPI、ACA 阳性率分别为 52.3%、58.3%、17.0%。

2.2 APA 阳性组与 APA 阴性组检测结果比较 APA 阳性组性别比及血栓形成和病态妊娠发生率明显高于 APA 阴性组, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ), 见表 1。

表 1 APA 阳性组与 APA 阴性组检测结果比较

参数	APA 阳性组(n=554)	APA 阴性组(n=1 828)	$\chi^2$	P	OR	95%CI
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	39.0 ± 18.6	38.6 ± 16.2	—	0.390	—	—
性别比(男/女)	176/378	430/1 398	15.24	<0.01	1.51	1.228~1.866
血栓形成发生率[n(%)]	89(16.1%)	137(7.5%)	36.37	<0.01	2.36	1.775~3.144
病态妊娠发生率[n(%)]	13(2.3%)	15(0.8%)	8.52	0.004	2.90	1.373~6.142

注: — 表示无数据。

2.3 APS 患者临床特征及实验室检出情况 42 例 APS 患者中男 11 例, 女 31 例, 年龄(36.2 ± 16.5)岁。APS 患者血栓形成和病态妊娠的发生率分别为 73.8%、26.2%, 其中动脉血栓 19 例(45.2%), 静脉血栓 11 例(26.2%), 动静脉血栓 1 例(2.4%), 早产(胎龄小于 34 周)1 例(2.4%), 死胎(胎龄大于 10 周)3 例(7.1%)和 3 次以上早期流产(胎龄小于 10 周)7 例(16.7%)。动脉血栓以脑梗死为主(13 例, 31.0%), 静脉血栓主要为下肢深静脉血栓(9 例, 21.4%)和肺栓塞(2 例, 4.8%)。实验室检测 LAC、aβ2GPI、ACA 阳性率分别为 95.2%、76.2%、42.9%, 其中: DRVVT 法、SCT 法及两者联合检测 LAC 的阳性率分别为 4.8%、11.9% 和 78.6%; IgG 型 ACA 阳性患者 2 例(4.8%), 无 IgM 型 ACA 阳性患者, 两者均阳性患者 16 例(38.1%)。

3 讨论

APS 的临床症状主要表现为血栓形成与各种病态妊娠, 这些症状在人群中并不少见, 因此针对 APA 的实验室检测对于确诊 APS 就显得尤为重要。APS 的实验室诊断不仅要求实验室建立完整的检测方法, 而且要求患者 APA 持续阳性(大于 12 周)。目前, 国内对 APA 检测及 APS 的诊断越来越重视, 但是关于 APS 的临床研究中还存在检测方法不完整、仅凭 1 次 APA 阳性即确诊等问题, 这易造成 APS 的漏诊与误诊。《国际血栓与止血协会指南》是国内较为规范的 APS 相关流行

病学调查指南, 它初步揭示了 APA 阳性患者及 APS 人群的临床与实验室特征, 本研究涉及的 APA 检测和 APS 诊断均严格按照该指南建议进行。

在完善检测方法的基础上, 本研究分析了所有研究对象的临床特征, 发现 APA 阳性组与 APA 阴性组年龄差异无统计学意义( $P = 0.390$ ), 但 APA 阳性可视为血栓形成和病态妊娠发生的危险因素。APA 阳性患者多患有结缔组织病, 其中 21.8% 患者被诊断为 SLE。虽然 APA 检测未被建议用于 SLE 等结缔组织病的诊断, 但有文献报道: APA 检出率在健康人群中为 4.5%~9.4%<sup>[6]</sup>, 在 SLE 患者中却明显增高, 其检出率可达到 82.9%<sup>[7]</sup>; APA 阳性的 SLE 患者发生血栓的风险很高( $OR = 5.6$ )<sup>[8]</sup>。除结缔组织病与血栓性疾病外, APA 阳性还多见于感染性疾病及肿瘤疾病。据报道, 亚洲人群中恶性肿瘤患者的 APA 检出率在 60% 以上<sup>[9]</sup>, APA 的出现增加了这部分患者的血栓形成风险, 但与 APA 滴度高低无关。需要高度注意的是, APA 阳性是恶性肿瘤(尤其是恶性血液病)的前驱症状<sup>[10]</sup>。目前关于 APA 阳性是否会增加感染性疾病患者的血栓风险还有待研究。

符合 APS 诊断标准的 42 例患者中, 73.8% 的患者临床表现为血栓形成, 且 20 例动脉血栓患者中脑梗死 13 例。一项关于日本人群的 APS 流行病学调查显示, APS 患者临床事件以动脉血栓为主, 脑梗死占血栓形成的 61.0%<sup>[11]</sup>; 而欧洲人群

中,APS 临床事件以静脉血栓为主,脑梗死仅占血栓形成的 19.8%<sup>[12]</sup>。这表明亚洲人群与西方人群之间 APS 的血栓形成机制可能存在差异。11 例病态妊娠患者的临床事件以反复早期流产为主(7 例),高于日本相关研究(22.2%)<sup>[11]</sup>,这一差异可能与临床对不同妊娠异常事件的重视程度不同有关。

本研究中,42 例 APS 患者 LAC、a $\beta$ 2GPI 和 ACA 阳性率分别为 95.2%、76.2%和 42.9%,且 DRVVT 法、SCT 法及两者联合检测 LAC 的阳性率分别为 4.8%、11.9%和 78.6%。这表明 LAC 检测对 APS 的诊断灵敏度最高,同时选用两种方法检测 LAC 可降低 APS 漏检率。同时,本研究在 APS 患者中未检测到 IgM 型 ACA,提示 ACA 阳性病例中没有 IgM 型单独阳性者。以往的文献也表明,检测 IgM 型 ACA 不能为 APS 血栓形成的诊断增加有用信息,且 IgM 型 ACA 与 APS 病态妊娠的相关性也尚不清楚<sup>[13]</sup>。

综上所述,APA 阳性是血栓形成和病态妊娠发生的危险因素,APS 患者的血栓事件以动脉血栓为主,完善的 APA 检测能有效减少 APS 误诊和漏诊。本研究最终确诊为 APS 的病例数不多,其结果仅初步展示了 APS 患者的临床与实验室特征;而且不同临床专科医生对于 APS 的认识存在差异,标本来源不均也可能导致结果的选择性偏倚。因此本研究还需要通过进一步的大样本、多中心流行病学调查来确认。

参考文献

[1] 徐佩,张静峥,朱淼等.抗磷脂综合征患者妊娠期间抗磷脂抗体水平测定的意义[J].临床血液学杂志,2017,30(3):202-205.  
 [2] 蔡心珍,顾健.抗磷脂综合征与相关血栓形成[J].临床血液学杂志,2014,27(9):813-816.  
 [3] Islam MA, Wong KK, Sasonqko TH, et al. Familial primary antiphospholipid syndrome: a report of co-occurrence in three Malaysian family members[J]. Eur J Rheumatol, 2016, 3(3): 139-141.  
 [4] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification cri-

teria for definite antiphospholipid syndrome (APS)[J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(2): 295-306.  
 [5] Ortel TL. Antiphospholipid syndrome: laboratory testing and diagnostic strategies [J]. Am J Hematol, 2012, 87(S1): S75-S81.  
 [6] Mahaum N, Prete PE. Antiphospholipid antibodies in malignancy: are these pathogenic or epiphenomena? [J]. J Clin Rheumatol, 2011, 17(8): 429-431.  
 [7] 蔡心珍,倪军,沈连军,等.系统性红斑狼疮患者抗磷脂抗体表达的相关性研究[J].临床血液学杂志,2016,29(3): 204-206.  
 [8] Wahl DG, Guillemin F, Maistre DE, et al. Risk for venous thrombosis related to anti phospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus — a meta-analysis [J]. Lupus, 1997, 6(5): 467-473.  
 [9] Yoon KH, Wong A, Shakespeare T, et al. High prevalence of antiphospholipid antibodies in Asian cancer patients with thrombosis [J]. Lupus, 2003, 12(2): 112-116.  
 [10] 王琰芳,顾健.抗磷脂抗体与恶性肿瘤相关易栓症[J].血栓与止血学,2014,20(5): 269-271.  
 [11] Fujieda Y, Atsumi T, Amenqual O, et al. Predominant prevalence of arterial thrombosis in Japanese patients with antiphospholipid syndrome [J]. Lupus, 2012, 21(14): 1506-1514.  
 [12] Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients [J]. Arthritis Rheum, 2002, 46(4): 1019-1027.  
 [13] Keeling D, Mackie I, Moore GW, et al. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome [J]. British J Haematol, 2012, 157(1): 47-58.

(收稿日期:2017-04-21 修回日期:2017-07-16)

• 临床研究 •

## 紫杉醇静脉注射联合顺铂腹腔灌注治疗晚期卵巢癌的临床研究

侯永兰<sup>1</sup>, 沈婷婷<sup>2</sup>

(青海省第五人民医院:1. 肿瘤妇科;2. 病理科, 青海西宁 810007)

**摘要:**目的 探讨紫杉醇静脉注射联合顺铂腹腔灌注治疗晚期卵巢癌的疗效及对血清的影响。方法 选取 2011 年 6 月至 2016 年 6 月该院接诊的晚期卵巢癌患者 90 例,按随机抽签法分为试验组和对照组。试验组采用紫杉醇静脉注射联合顺铂腹腔灌注治疗,对照组采用紫杉醇联合顺铂静脉注射治疗,观察两组治疗疗效、毒副作用和血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、人附睾蛋白 4(HE4)、糖类抗原 125(CA125)、甲胎蛋白(AFP)和癌胚抗原(CEA)水平变化。结果 试验组治疗总有效率(93.33%)明显高于对照组(75.55%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ );试验组毒副作用总发生率(17.77%)明显低于对照组(48.88%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组治疗后血清 VEGF、bFGF、HE4、CA125、AFP 和 CEA 水平均明显低于治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 紫杉醇静脉注射联合顺铂腹腔灌注能够抑制血管形成,减少毒副作用,可明显降低血清 VEGF、bFGF、HE4、CA125、AFP 和 CEA 的表达水平。

**关键词:**紫杉醇; 顺铂; 腹腔灌注; 卵巢癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.22.044

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)22-3187-04

卵巢癌是临床上常见的恶性肿瘤,具有极高的发病率和病

死率,且病情发展较迅速;当肿瘤细胞扩散至子宫、附件等部位