·短篇论著·

血清 D-二聚体、FIB 联合检测对妊娠期高血压综合征的早期预测价值

吴　军[1]，朱小晖[1]，蒋　瑶[1]，郭飞波[2]，杨艳华[1△]
（湖北天门市第一人民医院：1. 妇产科；2. 检验科，湖北天门 431700）

摘　要：目的　探讨血清 D-二聚体、纤维蛋白原（FIB）联合检测对妊娠期高血压综合征的早期预测价值。**方法**　选取 2018 年 1 月至 2019 年 1 月该院妇产科收治的 95 例妊娠期高血压综合征患者作为观察组，选择同期到该院行产前检查的 90 例健康孕妇作为健康对照组。收集 2 组研究对象一般资料，比较 2 组 D-二聚体、凝血酶原时间（PT）、活化部分凝血活酶时间（APTT）、凝血酶时间（TT）、纤维蛋白原（FIB）等血清指标差异，利用 Logistic 回归分析影响妊娠期高血压综合征的危险因素，并采用受试者工作特征曲线（ROC 曲线）计算血清 D-二聚体、FIB 水平对妊娠期高血压综合征的诊断价值。**结果**　2 组研究对象在年龄、孕周、体质量指数、产次、流产史等一般资料比较，差异无统计学意义（$\chi^2/t=1.062$、1.543、1.511、0.328、3.822，$P=0.144$、0.062、0.067、0.567、0.051）；观察组血清 D-二聚体、PT、APTT、TT、FIB 指标明显高于对照组，差异有统计学意义（$t=15.366$、2.806、3.491、2.024、8.627，$P=0.000$、0.006、0.001、0.044、0.000）。Logistic 回归分析显示，D-二聚体、FIB 是妊娠期高血压综合征的独立危险因素。ROC 曲线分析显示，血清 D-二聚体鉴别妊娠期高血压综合征的曲线下面积（AUC）为 0.818，FIB 为 0.819，D-二聚体联合 FIB 的 AUC 为 0.877，明显高于 D-二聚体和 FIB 单独检测（$Z=2.533$、2.899，$P<0.05$）。**结论**　妊娠期高血压综合征患者血清 D-二聚体、FIB 水平明显升高，可作为妊娠期高血压综合征早期诊断的血清标志物。

关键词：妊娠期高血压；　D-二聚体；　纤维蛋白原；　预测价值
DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2020.10.029　　**中图法分类号：**R714.24+6
文章编号：1673-4130(2020)10-1263-04　　**文献标识码：**B

妊娠期高血压综合征属妊娠期所特有的疾病，是妊娠期常见的并发症之一，包括妊娠期高血压、先兆子痫、子痫、原发性高血压基础上并发先兆子痫、原发性高血压[1]。妊娠期高血压综合征多发生在妊娠 20 周之后，临床表现为高血压、蛋白尿、水肿等三大症候，损伤全身多个脏器，严重时出现抽搐、脑出血、心力衰竭、昏迷、胎盘早剥、弥散性血管内凝血，甚至母婴死亡。迄今为止仍是导致孕产妇和围生儿死亡的重要原因之一[2]。流行病学调查显示，中国妊娠期高血压综合征发病率在 9.3%左右[3]，而国外报道为 7.0%～12.0%，是孕产妇继栓塞之后居于第二位死亡的原因。该病发病机制复杂，至今尚未完全阐明。正常情况下，女性在妊娠期机体各系统会发生不同程度的生理改变，以适应胎儿的生长和发育。研究表明女性在孕产期血液呈高凝状态，纤溶功能明显降低，这一生理特征有利于预防产后出血，但血液若处于高位凝血状态，可导致反复流产、胎儿窘迫、早产、死胎等围生期不良结局[4-5]。大量研究证实，妊娠期高血压综合征的发生与凝血功能异常表达有关[6-8]。因此，早期监测妊娠期凝血功能变化，对预防妊娠期高血压综合征、降低并发症发生率、改善预后具有重要的临床意义。本研究通过检测妊娠期高血压综合征患者血液凝固功能变化情况，并与健康妊娠期人群比较，旨在探讨妊娠期高血压综合征患者凝血功能指标的变化及临床意义，以期为临床诊断和治疗提供参考依据，现将研究结果报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　经医院伦理委员会审核并批准，选取 2018 年 1 月至 2019 年 1 月本院收治的 95 例妊娠期高血压综合征患者作为观察组。纳入标准：（1）入选患者均符合《妊娠期高血压疾病诊治指南（2015 年修订版）》中的相关诊断标准[9]；（2）妊娠时间≥30 周；（3）单胎妊娠；（4）胎儿发育与孕周相符；（5）经孕妇或家属同意本次研究，并签署知情同意书。排除标准：（1）孕期服用降压类药物或其他影响心血管的药物者；（2）合并心、肝、肾、肺功能异常者；（3）既往有血液系统疾病史者；（4）有糖尿病、甲状腺功能亢进症、系统性红斑狼疮症、原发性高血压患者；（5）精神类疾病或意识障碍者。另选择同期到本院行产前检查的 90 例健康孕妇作为对照组，年龄 22～39 岁，平均（26.9±4.5）岁；排除胎膜早破、肾病、糖尿病等其他妊娠并发症。

1.2　方法　收集 2 组研究对象临床资料，包括年龄、孕周、体质量指数、产次、流产史等。2 组研究对象于

△ **通信作者**，E-mail：934403102@qq.com。

本文引用格式：吴军，朱小晖，蒋瑶，等. 血清 D-二聚体、FIB 联合检测对妊娠期高血压综合征的早期预测价值[J]. 国际检验医学杂志，2020，41(10)：1263-1266.

次日清晨空腹收集外周静脉血 5 mL，置于含有 0.2 mL 枸橼酸钠真空抗凝管中，充分摇匀；应用医用离心机（购自德国 Hermle 公司，型号 Z206），以 3 000 r/min 离心 15 min（离心半径 15 cm），分离血浆标本，提取上清液，置于－70 ℃冰箱内保存，待测。采用免疫比浊法检测 D-二聚体、凝血酶原时间（PT）、活化部分凝血活酶时间（APTT）、凝血酶时间（TT）、纤维蛋白原（FIB）；检测仪器为全自动血凝分析仪（购自日本 Sysmex 公司，型号 CA7000）；相关试剂盒均购自中国上海酶联生物科技有限公司，批号 20171103，所有检测均严格按照试剂盒说明书执行。

1.3　统计学处理　采用 SPSS21.0 统计学软件进行检验，计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示，两组间比较采用 t 检验。计数资料采用百分比表示，差异比较用 χ^2 检验或 Fishers 精确概率法。单因素分析筛选有统计学意义的自变量，再进行多因素 Logistic 回归分析影响妊娠期高血压综合征的危险因素；受试者工作特征曲线（ROC 曲线）绘制相关指标诊断急性冠状动脉综合征的曲线，同时利用曲线下面积（AUC）评价各指标的诊断效能。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　2 组研究对象一般资料与凝血指标比较　2 组研究对象在年龄、孕周、体质量指数、产次、流产史一般资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；而观察组在血清 D-二聚体、PT、APTT、TT、FIB 指标明显高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表 1。

表 1　2 组研究对象一般资料与凝血指标比较

组别	n	年龄（$\bar{x}\pm s$，岁）	孕周（$\bar{x}\pm s$，周）	体质量指数（$\bar{x}\pm s$，kg/m^2）	产次（n）		流产史（n）	
					<2	≥2	是	否
观察组	95	31.4±5.2	32.7±4.2	22.4±2.2	65	30	15	80
对照组	90	30.5±6.3	31.8±3.7	21.9±2.6	58	32	6	84
χ^2/t		1.062	1.543	1.511	0.328		3.822	
P		0.144	0.062	0.067	0.567		0.051	

组别	n	D-二聚体（$\bar{x}\pm s$，mg/L）	PT（$\bar{x}\pm s$，s）	APTT（$\bar{x}\pm s$，s）	TT（$\bar{x}\pm s$，s）	FIB（$\bar{x}\pm s$，g/L）
观察组	95	0.31±0.06	12.02±3.56	29.67±6.71	16.52±4.61	4.23±0.54
对照组	90	0.23±0.06	10.61±3.23	32.71±4.95	15.29±3.51	3.57±0.49
χ^2/t		15.366	2.806	3.491	2.024	8.627
P		0.000	0.006	0.001	0.044	0.000

2.2　妊娠期高血压综合征单因素分析　单因素分析显示，血清 D-二聚体、PT、APTT、TT、FIB 与妊娠期高血压综合有关（均 $P<0.05$），见表 2。

表 2　妊娠期高血压综合征单因素分析

单因素	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
年龄	0.272	0.306	0.792	0.374	0.762	0.419～1.387
孕周	0.197	0.295	0.446	0.504	1.217	0.683～2.169
体质量指数	0.262	0.299	0.769	0.381	1.299	0.724～2.334
产次	0.178	0.312	0.328	0.567	1.195	0.649～2.202
流产史	0.965	0.508	3.614	0.057	2.625	0.979～7.100
D-二聚体	1.988	0.332	35.855	0.000	0.137	0.071～0.262
PT	0.727	0.299	5.901	0.015	0.483	0.269～0.869
APTT	0638	0.305	4.375	0.036	1.893	1.041～3.443
TT	0.589	0.297	3.923	0.048	0.555	0.310～0.994
FIB	2.219	0.341	42.311	0.000	0.109	0.056～0.212

2.3　妊娠期高血压综合征多因素 Logistic 回归分析　将单因素分析中有统计学意义的因素作为自变量，所有数据均进入 Logistic 回归模型，结果显示 D-二聚体、FIB 是妊娠期高血压综合征的独立危险因素（$P<0.05$），见表 3。

2.4　血清 D-二聚体、FIB 对妊娠期高血压综合征的诊断价值　ROC 曲线分析显示，血清 D-二聚体鉴别妊娠期高血压综合征和健康对照组的 AUC 为 0.818，FIB 的 AUC 为 0.819；D-二聚体联合 FIB 的 AUC 为 0.877，明显高于 D-二聚体和 FIB 单独检测（$Z=2.533$、2.899，$P<0.05$），见图 1、表 4。

表 3　妊娠期高血压综合征多因素 Logistic 回归分析

自变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
D-二聚体	1.810	0.371	23.780	0.000	0.164	0.079～0.339
FIB	2.060	0.371	30.876	0.000	0.217	0.062～0.264

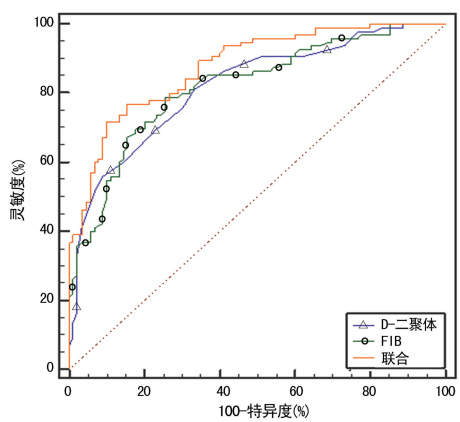

图 1　血清 D-二聚体联合 FIB 诊断妊娠期高血压综合征的 ROC 曲线

表 4　血清 D-二聚体、FIB 对妊娠期高血压综合征的诊断价值

指标	AUC	特异度(%)	灵敏度(%)	临界值(mg/mL)	95%*CI*	*P*
D-二聚体	0.818	66.67	81.05	0.25	0.755～0.871	0.031
FIB	0.819	74.44	78.95	3.82	0.755～0.871	0.031
D-二聚体联合 FIB	0.877	90.00	71.58	—	0.821～0.921	0.024

注：—表示此项无数据。

3　讨　论

妊娠期是孕产妇特殊的生理周期，机体的各项生理指标会发生一定变化，以适应胎儿的生长发育及分娩。由于妊娠期血液抗凝水平降低，促凝水平增高，纤维蛋白溶解减少，机体的凝血功能发生一定变化，使血液处于高凝状态以发挥生理性保护作用[10]。但当某些疾病诱因存在时，血液从高凝状态可转化为低凝状态，使血小板迅速降低，消耗大量凝血因子，导致妊娠期高血压综合征的发生。妊娠期高血压综合征是妊娠 20 周后以蛋白尿、水肿、高血压为主要临床症状，伴有全身性多脏器损伤，是孕产妇妊娠期特有的疾病。妊娠期高血压综合征病引发多种产科并发症，严重威胁到母婴健康，是导致产妇昏迷、心肾功能衰竭，甚至死亡的重要原因[11]。

研究发现妊娠期高血压综合征机体血液系统处于急性凝血病理状态，通常表现为凝血因子与血小板发生改变[12]。妊娠期高血压综合征的基本病理生理改变是全身小血管痉挛收缩，血管内皮细胞损伤，使机体的凝血功能和纤溶的活性发生改变。导致胎盘缺氧缺血，使大量细小绒毛进入母体循环，经肺循环溶解释放凝血活酶，发生凝血功能障碍。FIB 是纤维蛋白前体，在凝血最后阶段 FIB 由可溶性转变为不溶性，使血液处于高凝状态，表明 FIB 是内、外源性凝血路径中水平最高的凝血因子，是能够反映血液凝血功能的重要指标。临床研究证实妊娠期高血压综合征患者胎盘中存在一定的纤维蛋白沉积，这与本研究结果妊娠期高血压患者血液中存在高凝状态一致[13-14]。研究显示妊娠期高血压综合征与机体凝血状态密切相关，持续 FIB 高水平状态可增大妊娠期高血压综合征的发病率[15]。D-二聚体是一种特异性降解物，为纤溶酶水解交联纤维蛋白，是能够反映机体纤维蛋白溶解功能的重要标志物。临床研究显示随着妊娠期的延长，孕产妇的 D-二聚体水平呈进行性增高趋势[16]，这与妊娠过程产生的滋养叶碎片通过机体血液循环进入肺循环，大量释放凝血活酶，引发血管内凝血，激活纤溶系统清除血栓，致使血液 D-二聚体水平升高有关。赵燕飞等[17]研究还发现 D-二聚体是机体继发性纤溶的重要标志物，血液中其水平与血栓的形成呈正相关。陈婵[18]研究发现妊娠期高血压综合征孕产妇血清 D-二聚体、FIB 水平明显高于健康妊娠人群，表明妊娠期高血压综合征孕产妇纤溶、凝血功能明显失衡，可增大血栓倾向。

研究显示妊娠期妇女抗凝功能与纤溶功能降低与血液呈高凝状态密切相关[19]，持续 D-二聚体和 FIB 高水平状态可增大妊娠期高血压综合征的发病率。本研究结果发现，观察组血清 D-二聚体、FIB 明显高于对照组，提示妊娠期高血压综合征可能与凝血功能异常有关。吴剑锋等[20]报道称 D-二聚体、FIB 参与了妊娠期高血压综合征的发生和发展。妊娠期妇女的凝血机制与生理功能、内皮系统完整性密切相关。进一步研究发现，D-二聚体、FIB 是妊娠期高血压综合征的危险因素，表明妊娠期高血压综合征患者 D-二聚体、FIB 呈高水平状态，改善 D-二聚体、FIB 水平可能有助于防止妊娠期高血压综合征的发生。本研究利用 ROC 曲线分析血清 D-二聚体、FIB 水平对妊娠期高血压综合征的诊断价值，结果发现血清 D-二聚体、FIB 联合鉴别妊娠期高血压综合征的 AUC 为 0.877，而血清 D-二聚体鉴别妊娠期高血压综合征的 AUC 为 0.818，FIB 为 0.819，提示血清 D-二聚体、FIB 联合诊断可成为妊娠期高血压综合征早期筛查和病情监测的指标。

综上所述，血清 D-二聚体、FIB 在妊娠期高血压综合征病情进展中发挥关键作用，可作为妊娠期高血压综合征早期诊断和病情监测的重要指标。

参考文献

[1] 魏建涛，张玮. 妊娠期高血压综合征患者生长停滞特异性蛋白 6 水平及其影响因素分析[J]. 中南医学科学杂志，2017，45(5)：519-522.

[2] TUURI A L，JAUHIAINEN M S，TIKKANEN M J，et al. Systolic blood pressure and fatty acid-binding protein 4 predict pregnancy-induced hypertension in overweight nulliparous women[J]. Placenta，2014，35(10)：797-801.

[3] 李莹，伍绍文，陈奕等. 妊娠期高血压疾病不良妊娠结局相关分析[J]. 中国计划生育和妇产科，2018，10(9)：43-47.

[4] KIM J S，KANG E J，WOO O H，et al. The relationship between preeclampsia，pregnancy-induced hypertension and maternal risk of breast cancer：a meta-analysis[J]. Acta Oncol，2013，52(8)：1643-1648.

[5] ENGELS T，PAPE J，SCHOOFS K，et al. Automated measurement of sFlt1，PlGF and sFlt1/PlGF ratio in differential diagnosis of hypertensive pregnancy disorders[J]. Hypertens Pregnancy，2013，32(2/4)：459-473.

[6] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. 中华围产医学杂志，

2016,19(3):161-169.
[7] 曾帮智,张博,王余娜,等.妊高征孕妇凝血功能、血流动力学、血液流变学的变化及意义[J].海南医学院学报,2016,22(16):1833-1835.
[8] 吴春,符虹.凝血功能检测对妊娠期高血压孕妇的临床价值研究[J].中国生育健康杂志,2018,29(4):360-361.
[9] 秦秀云,贾晶.妊娠期高血压疾病患者凝血功能指标、血栓前状态指标水平变化及意义[J].山东医药,2018,58(21):72-74.
[10] 舒如明,肖玲,郑丹,等.孕妇妊娠期高血压疾病与血小板和凝血功能的相关性研究[J].血栓与止血学,2017,23(3):403-405.
[11] 邹赛赛,林丽丽,木若文,等.GH 孕妇血小板相关指标与凝血功能指标的变化对母婴结局的影响[J].中国妇幼健康研究,2018,29(10):1307-1310.
[12] 刘进.妊娠期高血压患者产后出血发生率的影响及预测指标的研究[J].国际检验医学杂志,2019,40(15):1836-1839.
[13] 平龙玉,杜立树,熊伟,等.血清同型半胱氨酸及超敏 C-反应蛋白变化诊断妊娠期高血压意义分析[J].国际检验医学杂志,2016,37(1):13-15.
[14] 胡鹏,陈静飞.妊娠期糖尿病及妊娠期高血压患者孕晚期凝血功能状态分析[J].检验医学,2016,31(9):774-777.
[15] 郝殿晋,李亚卓,孙鑫,等.不同细胞因子和蛋白与妊娠期高血压综合征相关性的临床研究[J].检验医学,2014,29(8):822-825.
[16] 周本霞,颜敏.尿 β2 微球蛋白及 D-二聚体与妊娠期高血压肾脏损伤的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2017,38(8):1069-1071.
[17] 赵燕飞,梁如悦.妊娠期高血压疾病患者凝血功能、炎症因子和血脂水平变化的临床意义[J].中国妇幼保健,2018,33(15):3384-3386.
[18] 陈婵.妊娠期高血压疾病的妊娠结局与血小板、凝血功能的相关性研究[J].血栓与止血学,2018,24(3):479-480.
[19] 曹丽,唐丹,张羽,等.妊娠期高血压疾病的血清学研究进展[J].检验医学与临床,2017,14(21):3271-3273.
[20] 吴剑锋,杨发达,朱丽敏,等.妊娠合并症临产孕妇凝血功能调查[J].检验医学与临床,2018,15(20):3116-3118.

(收稿日期:2019-12-15　修回日期:2020-02-09)

·短篇论著·

肺癌 7 种自身抗体的表达变化及临床意义

高成磊[1],宋海燕[1],王　燕[2],黄　猛[3],王　晶[4],伦立民[3△]
(1.青岛大学医学部,山东青岛 266000;2.山东省荣成市人民医院健康管理中心,山东荣成 264300;
3.青岛大学附属医院检验科,山东青岛 266000;4.山东省立医院临床医学检验部,山东济南 250101)

摘　要:目的　探讨 7 种自身抗体[抑癌基因 53(P53)、蛋白基因产物 9.5(PGP9.5)、性别决定基因家族 2(SOX2)、肿瘤/睾丸抗原 G 抗原 7(GAGE7)、ATP 结合 RNA 解旋酶(GBU4-5)、黑色素瘤抗原 A1(MAGE A1)、肿瘤相关基因(CAGE)]在肺癌中的表达及其临床意义。**方法**　收集 2019 年 1—4 月青岛大学附属医院 194 例初诊肺癌患者及 88 例体检健康者血清。采用酶联免疫吸附测定对自身抗体水平进行检测。**结果**　肺癌组 P53、PGP9.5、SOX2、GAGE7、GBU4-5、MAGE A1、CAGE 结果均高于健康对照组(均 $P<0.05$)。浸润腺癌组中 GAGE7、MAGE A1 表达水平高于原位腺癌组($Z=25.529$、25.744,均 $P<0.05$)、微浸润腺癌组($Z=20.920$、27.980,均 $P<0.05$),但原位腺癌组与微浸润腺癌组之间 GAGE7、MAGE A1 表达水平差异无统计学意义($Z=6.609$、12.236,均 $P>0.05$)。浸润腺癌组、微浸润腺癌组中 P53 表达水平高于原位腺癌组($Z=23.537$、29.527,均 $P<0.05$),但微浸润腺癌组与浸润腺癌组之间 P53 表达水平差异无统计学意义($Z=6.00$,$P>0.05$)。在肺癌病理分型中,SOX2、GBU4-5、MAGE A1 阳性率检测比较,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论**　7 种自身抗体在肺癌中高表达,在肿瘤不同组织分型、不同病理类型中表达有差异。

关键词:肺癌;　自身抗体;　早期诊断
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.10.030　　**中图法分类号:**R734.2
文章编号:1673-4130(2020)10-1266-05　　**文献标识码:**B

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一,2018 年肺癌发生率占所有肿瘤发生率的 13.5%,病死率占所有肿瘤病死率的 25.3%,总体 5 年生存率为 18.6%[1]。目前肺癌筛查方法主要有影像学、血液分子标志物等方法。血液分子标志物的检查包括循环肿瘤细胞、肿瘤标志物、肺癌自身抗体检测等。目前临床上使用的肿瘤标志物有癌胚抗原、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA 21-1)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、前胃泌素释放肽等[2],尽管它们在部分肺癌患者的血清中升高,但它们灵敏度、特异度较低且不能作为无症状肺癌患者的生物标志物[3]。随着肺癌自身抗体检测的提出,其在肺癌诊断中的价值等问题逐渐显现。本研究通过

△ **通信作者**,E-mail:lunlmqd@163.com。
本文引用格式:高成磊,宋海燕,王燕,等.肺癌 7 种自身抗体的表达变化及临床意义[J].国际检验医学杂志,2020,41(10):1266-1270.