

降钙素原、1,3-β-D 葡聚糖水平观察[J]. 山东医药, 2015, 55(19):75-76. 378.

[13] 陈峰, 夏结来. 药物临床试验设计与实施丛书: 临床试验统计学[M]. 2018 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 377- (收稿日期: 2020-09-16 修回日期: 2021-01-23)

• 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 09. 030

卵巢癌患者凝血功能指标检测结果分析*

夏兰兰¹, 颜丙芳¹, 赵红梅¹, 王 涛¹, 宿振国^{2△}

1. 滨州医学院附属医院检验科, 山东滨州 256600; 2. 滨州医学院烟台附属医院检验科, 山东烟台 264000

摘要:目的 探讨凝血功能指标检测对卵巢癌的诊断价值。方法 采用全自动凝血分析仪 STAG02 检测 52 例卵巢恶性肿瘤患者和 52 例卵巢癌患者凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(Fib)水平。结果 卵巢癌患者 Fib 水平明显高于卵巢恶性肿瘤患者, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 卵巢癌患者 PT、APTT、TT 与卵巢恶性肿瘤患者比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。Ⅲ~Ⅳ期卵巢癌患者 Fib 水平高于Ⅰ~Ⅱ期患者, 差异有统计学意义($P < 0.01$); Ⅲ~Ⅳ期卵巢癌患者的 TT 明显短于Ⅰ~Ⅱ期患者, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。不同病理分期患者 APTT、PT 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 凝血功能测定对卵巢良恶性肿瘤的鉴别诊断有一定价值, 其中 Fib 水平升高对卵巢癌有一定的预测作用, TT 较短可能是晚期卵巢癌的指征。

关键词: 卵巢癌; 凝血功能; 纤维蛋白原

中图分类号: R466.11

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)09-1294-03

有研究报道, 肿瘤患者发生静脉血栓的风险增加^[1]。由高凝状态引起的凝血倾向可能是遗传因素导致的, 也可能是后天形成的^[2]。全身高凝状态被认为是一个关键的致病特征^[3], 这归因于肿瘤组织因子和其他促凝剂的表达、肿瘤源性细胞因子激活血管细胞以及肿瘤细胞与宿主细胞之间的黏附作用。纤维蛋白原(Fib)是一种重要的止血因子, 通过活化的凝血酶转化为纤维蛋白^[4]。有研究报道, 血浆 Fib 水平与肿瘤大小、肿瘤侵袭及肿瘤浸润深度有关^[5]。

卵巢癌是女性生殖系统常见肿瘤^[6], 因为肿瘤定位较深, 且缺乏筛查方法, 对非转移期卵巢癌的早期诊断是比较困难的。早期腹膜转移伴腹水形成是卵巢肿瘤的特点。高凝状态被认为与卵巢癌预后不良有关。本研究旨在评估卵巢癌患者的凝血功能变化情况及其临床意义, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择滨州医学院附属医院 2019 年 6 月至 2020 年 7 月收治的经病理确诊的 52 例卵巢癌患者纳入卵巢癌组。因为 Fib 受炎症和静脉血栓形成的影响, 将有明显急性炎症性疾病和治疗前有静脉血栓形成史的患者排除。卵巢癌患者中恶性上皮性肿瘤 40 例, 恶性生殖细胞肿瘤 3 例, 性索间质肿瘤 9 例; 按国际妇产科联盟标准分为Ⅰ~Ⅱ期 26 例, Ⅲ~Ⅳ期 26 例。选择同期 52 例卵巢良性肿瘤患者纳入卵巢良性肿瘤组, 其中卵巢巧克力囊肿 15 例, 良性囊

性畸胎瘤 17 例, 上皮性肿瘤 20 例。两组均排除合并其他恶性肿瘤、全身感染, 以及伴有心血管疾病、糖尿病等并发症患者。以上研究对象近 2 周均未使用抗凝血及预防出血药物。

1.2 方法 所有患者均在入院后、治疗前采集静脉血标本, 采用全自动凝血分析仪 STAG02 检测凝血功能指标[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、Fib]。指标正常范围: Fib 2~4 g/L; PT 11~15 s; APTT 28~44 s; TT 14~21 s。

1.3 Logistic 回归分析模型建立 为明确 Fib 对卵巢良恶性肿瘤、晚期卵巢癌的预测价值及 TT 对晚期卵巢癌的预测价值, 建立以下 Logistic 回归分析模型:

$$y(x) = \frac{1}{1 + e^{-(\theta_1 + \theta_2 x)}}$$

当 Fib 为自变量时, 卵巢良恶性肿瘤及卵巢癌病理分期分别为因变量(卵巢良性肿瘤=0, 卵巢癌=1; Ⅰ~Ⅱ期卵巢癌=0, Ⅲ~Ⅳ期卵巢癌=1); 当 TT 为自变量时, 卵巢癌病理分期为因变量(Ⅰ~Ⅱ期卵巢癌=0, Ⅲ~Ⅳ期卵巢癌=1)。使用 Matlab 的广义线性回归函数 glmfit 完成对 Logistic 回归分析模型的拟合。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理和分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 非正态分布的计量资料以 M

* 基金项目: 滨州医学院附属医院基金项目(201710440056)。

△ 通信作者, E-mail: szg68@126.com。

本文引用格式: 夏兰兰, 颜丙芳, 赵红梅, 等. 卵巢癌患者凝血功能指标检测结果分析[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(9): 1294-1296.

(P_{25}, P_{75})表示,组间比较采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组凝血功能比较 卵巢癌组患者 Fib 水平较卵巢良性肿瘤组明显升高,差异有统计学意义($P<0.01$);两组 PT、APTT、TT 比较,差异无统计学意义

($P>0.05$)。见表 1。
2.2 不同病理分期卵巢癌患者凝血功能比较 III~IV 期卵巢癌患者 Fib 水平高于 I~II 期患者,TT 短于 I~II 期患者,差异均有统计学意义($P<0.01$);不同病理分期卵巢癌患者 PT、APTT 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 两组凝血功能比较

组别	n	Fib[M(P_{25}, P_{75}),g/L]	PT($\bar{x}\pm s$,s)	APTT($\bar{x}\pm s$,s)	TT($\bar{x}\pm s$,s)
卵巢良性肿瘤组	52	2.50(2.20,2.63)	11.88±1.15	30.07±5.37	17.60±1.17
卵巢癌组	52	3.90(3.40,4.33)	12.18±0.81	31.04±4.60	17.25±1.29
P		<0.01	>0.05	>0.05	>0.05

表 2 不同病理分期卵巢癌患者凝血功能比较

病理分期	n	Fib[M(P_{25}, P_{75}),g/L]	TT[M(P_{25}, P_{75}),s]	PT($\bar{x}\pm s$,s)	APTT($\bar{x}\pm s$,s)
I~II 期	26	3.40(2.70,3.73)	18.40(17.78,18.63)	11.97±0.87	30.40±4.13
III~IV 期	26	4.30(4.20,5.70)	16.20(15.58,16.70)	12.39±0.71	31.68±5.03
P		<0.01	<0.01	>0.05	>0.05

2.3 Fib 对卵巢良恶性肿瘤、晚期卵巢癌的预测价值及 TT 对晚期卵巢癌的预测价值 Fib 对卵巢癌的预测准确率为 89.42%,对晚期卵巢癌的预测准确率为 88.46%,TT 对晚期卵巢癌的预测准确率为 90.38%。见表 3。图 1 显示 Fib 水平越高,发生卵巢癌的概率越高;图 2 显示 Fib 水平越高,发生晚期卵巢癌的概率越高;图 3 显示 TT 水平越低,发生晚期卵巢癌的概率越高。

表 3 Fib 对卵巢良恶性肿瘤、晚期卵巢癌的预测价值及 TT 对晚期卵巢癌的预测价值

项目	n	01	02	预测错误数 (n)	预测准确率 (%)
TT 预测晚期卵巢癌	52	50.573 1	-2.911 9	5	90.38
Fib 预测晚期卵巢癌	52	-23.823 1	6.038 6	6	88.46
Fib 预测卵巢良恶性肿瘤与恶性肿瘤	104	-15.548 4	5.346 8	11	89.42

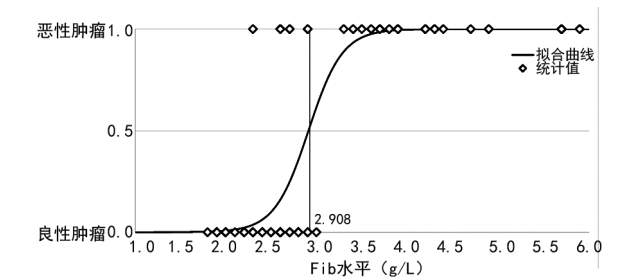


图 1 Fib 对卵巢癌的预测拟合曲线

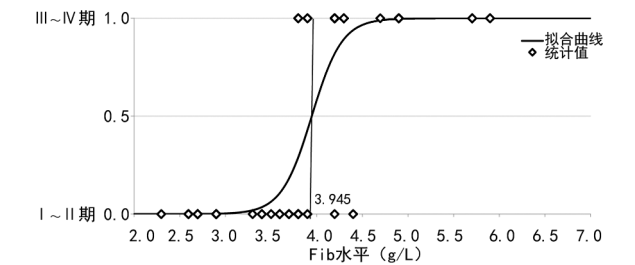


图 2 Fib 对卵巢癌分期的预测拟合曲线

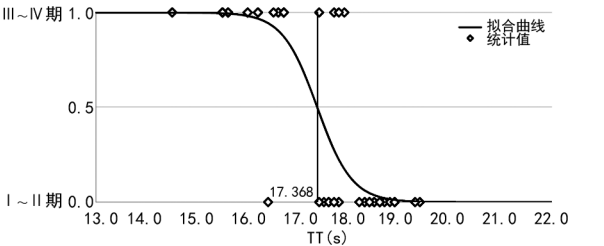


图 3 TT 对卵巢癌分期的预测拟合曲线

3 讨 论

当血管内皮受损后,凝血因子Ⅻ(FⅫ)首先结合到异物表面,被激活为 FⅫa,继而激活凝血因子Ⅺ(FⅪ)成为 FⅪa,从而启动内源性凝血途径。在生理情况下,人体内约有 0.5% 的凝血因子Ⅶ(FⅦ)处于活化状态(FⅦa),当血管损伤时,暴露出组织因子,其与 FⅦa 和 Ca^{2+} 结合形成 FⅦa-组织因子复合物,继而启动外源性凝血途径。两条途径最终形成不溶性纤维蛋白凝块^[7]。虽然它们是由不同的因子活化启动,但这两种凝血方式最终在一个共同的途径上汇合,通过凝血酶、蛋白酶激活受体和纤维蛋白相互作用形成血栓。通过对 APTT 和 PT 的检测,可以发现内源性和外源性凝血级联的变化。凝血因子Ⅻa、Fib 和纤维蛋白参与了凝血级联反应的最后一步,通过测量 TT 可以反映凝血功能的变化。许多肿瘤细胞具有促进凝血系统局部活化的强促凝活性,使 TT 缩短^[8]。可见,凝血途径可能参与肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移。
本研究发现,III~IV 期卵巢癌患者的 TT 短于 I~II 期患者($P<0.01$),而 PT 和 APTT 差异无统计学意义($P>0.05$)。笔者认为,凝血级联反应最后一步的改变可能在卵巢癌的进展中起关键作用,而较短的 TT 可能是晚期卵巢癌的一个特征,且 TT 对晚期卵巢癌的预测准确率达 90.38%。Fib 是凝血级联反应最后一步的重要组成部分,本研究显示卵巢癌患者 Fib 水平高于卵巢良性肿瘤患者($P<0.01$),III~

Ⅳ期卵巢癌患者 Fib 水平高于Ⅰ~Ⅱ期患者($P<0.01$)。Fib 对卵巢癌的预测准确率达 89.42%,对晚期卵巢癌的预测准确率达 88.46%。由于肿瘤微血管通透性增加,Fib 可在腹膜和浆膜中积聚。纤维蛋白是在凝血酶的作用下,由溶于血浆中的 Fib 转变而成的,在腹膜和浆膜中,纤维蛋白可能有助于新生血管的生长,并通过提供肿瘤细胞迁移的基质及与黏附分子和整合素的相互作用来促进肿瘤细胞向腹腔的转移^[9]。因此,本研究认为 Fib 与卵巢癌的进展和转移有关。

卵巢癌患者高 Fib 水平可能是肿瘤进展引起的全身炎性反应增加所致^[10],然而,调节体内 Fib 生成的机制尚不清楚。本研究证明,TT 较短可能是晚期卵巢癌的一个标志。Fib 与卵巢癌的进展和转移有关。

参考文献

[1] MUKAI M, OKA T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis[J]. J Cardiol, 2018, 72(2): 89-93.

[2] OLAF M, COONEY R. Deep venous thrombosis[J]. Emerg Med Clin North Am, 2017, 35(4): 743-770.

[3] CAMPELLO E, ILICH A, SIMIONI P, et al. The relationship between pancreatic cancer and hypercoagulability: a comprehensive review on epidemiological and biolog-

ical issues[J]. Br J Cancer, 2019, 121(5): 359-371.

[4] WEISEL J W. Fibrinogen and fibrin[J]. Adv Protein Chem, 2005, 70(1): 247-299.

[5] CAO Y, NI X, WANG Y, et al. Clinical and prognostic significance of combined plasma fibrinogen concentrations and the monocyte-to-lymphocyte ratio in patients with ovarian cancer[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(11): 242.

[6] HEFLER-FRISCHMUTH K, LAFLEUR J, HEFLER L, et al. Plasma fibrinogen levels in patients with benign and malignant ovarian tumors[J]. Gynecol Oncol, 2015, 136(3): 567-570.

[7] GARMO C, BAJWA T, BURNS B. Physiology, clotting mechanism[M]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, 2020.

[8] HAMMOUDA A, SOUILAH S, FERHAT-HAMIDA M Y, et al. Activation of coagulation in patients with lung cancer[J]. Ann Biol Clin (Paris), 2019, 77(3): 272-280.

[9] KWAAN H C, LINDHOLM P F. Fibrin and fibrinolysis in cancer[J]. Semin Thromb Hemost, 2019, 45(4): 413-422.

[10] LI M, WANG J Y, WANG C H, et al. Microenvironment remodeled by tumor and stromal cells elevates fibroblast-derived COL1A1 and facilitates ovarian cancer metastasis[J]. Exp Cell Res, 2020, 394(1): 112153.

(收稿日期:2020-09-23 修回日期:2020-12-30)

• 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 09. 031

福州地区妊娠女性甲状腺功能指标参考区间的建立^{*}

秦雪君,叶敏华,陆享莺,毛起官,林 青

福建中医药大学附属人民医院检验科,福建福州 350001

摘 要:目的 检测福州地区健康妊娠女性不同孕期的甲状腺功能指标水平,建立该地区孕早、中、晚期女性的甲状腺功能指标参考区间。方法 选取 2019 年 5 月至 2020 年 3 月在该院建档、产检的孕妇 120 例,并选择 120 例育龄期健康非妊娠女性作为健康对照,采用雅培全自动化学发光分析仪检测 120 例妊娠女性在孕早、中、晚期的血清游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)水平,并对检测结果进行分析,建立该地区妊娠女性 FT4、TSH 的参考区间。结果 (1)孕早、中、晚期 FT4 水平分别为(12.72±1.48)、(10.21±0.84)、(10.10±1.06)pmol/L, TSH 水平分别为 1.140(0.074, 2.544)、1.460(0.420, 3.140)、1.440(0.490, 3.020)mIU/L。(2)孕早期女性与孕中期、孕晚期女性的 FT4、TSH 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),但孕中期、孕晚期女性的 FT4、TSH 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(3)TSH 在孕早期较低,之后逐渐上升,孕早期女性 TSH 水平与健康非妊娠女性比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。FT4 在孕早期较高,之后逐渐下降,孕早、中、晚期女性与健康非妊娠女性 FT4 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 妊娠期女性较健康非妊娠女性甲状腺功能指标水平有明显变化,并且孕早期与孕中期、孕晚期也有差别,应建立该地区孕早、中、晚期女性的甲状腺功能指标参考区间。

关键词:参考区间; 游离甲状腺素; 促甲状腺激素; 妊娠

中图法分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)09-1296-04

由于妊娠期母体受到激素水平变化、血液生理性 稀释等的影响,导致其各项指标与健康人有所差

^{*} 基金项目:福建省教育厅中青年教师教育科研项目(JAT170269)。

本文引用格式:秦雪君,叶敏华,陆享莺,等.福州地区妊娠女性甲状腺功能指标参考区间的建立[J].检验医学与临床,2021,18(9):1296-