

HPV L1 壳蛋白与 P16 蛋白联合检测在宫颈癌前病变中的临床意义*

罗阳刚¹, 吕玉宇^{2△} (1. 四川省宣汉县人民医院病理科 636150; 2. 重庆市第五人民医院病理科 400062)

【摘要】目的 研究 HPV L1 壳蛋白与 P16 蛋白联合运用在宫颈癌前病变诊断中的临床意义及对转归的预测价值。**方法** 对 208 例 TCT 异常且 HR-HPV 阳性的患者进行宫颈活检并根据病理结果分组, 同时检测其 HPV L1 壳蛋白和 P16 蛋白并根据两种抗体表达情况分为 4 组, 并对其中随访到的 155 例患者进行 HPV 转阴分析。**结果** HPV L1 壳蛋白和 P16 蛋白在不同级别宫颈组织中的表达均不同, CIN I 组的 L1 壳蛋白阳性率高于其他 CIN 组($P < 0.01$), \geq CIN III 组的 P16 蛋白阳性率高于其他 3 组($P < 0.01$); 随访病例中 HPV L1 壳蛋白(+)/P16 蛋白(-)的转阴率高, 尤其在 CIN I 患者中该组高于其他几组($P < 0.05$)。**结论** HPV L1 壳蛋白与 P16 蛋白联合检测可成为诊断及预测宫颈病变的一个有效指标。

【关键词】 宫颈癌前病变; HPV L1 壳蛋白; P16

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.22.009 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)22-3314-04

Clinical significance of combined detection of HPV L1 capsid protein and P16 protein in cervical precancerous lesion*

LUO Yang-gang¹, LYU Yu-yu^{2△} (1. Department of Pathology, Xuanhan County People's Hospital, Xuanhan, Sichuan 636150, China; 2. Department of Pathology, Chongqing Municipal Fifth People's Hospital, Chongqing 400062, China)

【Abstract】Objective To evaluate the clinical significance of the combination detection of human papillomavirus(HPV) L1 capsid protein and p16 protein in the diagnosis of cervical precancerous lesion and its predictive value to disease outcome. **Methods** 208 cases of abnormal in thinprep cytologic test and high risk(HR)-HPV positive were performed the cervical biopsy and grouped according to the histopathologic test. Meanwhile, these cases were detected the HPV L1 capsid protein and the p16 protein and then divided into 4 groups according to the expression situation of these two kinds of antibody. Among them, 155 followed up cases were performed the analysis of HPV negative conversion. **Results** The expression of L1 and P16 was different among different grades of cervical tissues, the positive rate of L1 in the cervical intraepithelial neoplasia(CIN) I group was higher than that of other CIN groups($P < 0.01$) and the positive rate of P16 in the \geq CIN III group was higher than that in the other 3 groups($P < 0.01$). Among the follow-up cases, the negative conversion rate in the HPV L1(+)/P16(-) was higher, especially which in the CIN I group was higher than other groups($P < 0.05$). **Conclusion** The combined detection of HPV L1 capsid protein and P16 protein can be used as an effective indicator in the diagnosis and prediction of cervical lesions.

【Key words】 cervical intraepithelial neoplasia; HPV L1 capsid protein; P16 protein

宫颈癌是最常见的女性恶性肿瘤之一, 病死率现已跃居妇科肿瘤之首^[1]。早期诊断宫颈上皮内瘤样变(CIN)是预防宫颈癌的重要手段。研究证实, 宫颈癌和 CIN 主要是由高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)持续感染所引起, 但只有 10% 左右的 HPV 感染者会发生宫颈上皮的不典型增生和癌变^[2]。现行的宫颈液基细胞学(TCT)联合 HPV 检测的筛查方法大大降低了浸润癌的病死率, 但同时也给临床诊断和治疗带来了巨大困扰, 致使部分 CIN 过度治疗。因此, 如何进一步改善筛查方法, 逐步将 CIN 患者分流, 对宫颈癌及癌前病变的研究具有重要意义。

国内外研究报道, 在 CIN 中 P16 蛋白与 HR-HPV 相关且随病变级别增高表达增强^[3], HPV L1 壳蛋白与 HPV 早期感染相关而消失于病毒整合到宿主 DNA 以后^[4]。本研究选用

HPV L1 壳蛋白和 P16 蛋白作为早期诊断宫颈癌前病变的辅助指标, 结合 TCT 和 HR-HPV 检测, 通过随访研究宫颈病变患者的 HR-HPV 转阴率以期能更准确地预测 CIN 的生物学行为及其可能的进展, 探索更加合理、有效诊断处理 CIN 的方案, 指导临床医师对其进行个性化治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择重庆市第五人民医院 2012 年 9 月至 2014 年 2 月 TCT 异常且 HR-HPV 检测阳性的妇女 208 例, 年龄 23~77 岁, 平均(49±7)岁, 所有研究对象均行宫颈活检, 以病理结果作为金标准对初次检查结果行对照研究, 分为慢性炎症组 72 例, CIN I 组 61 例, CIN II 组 36 例, CIN III+癌组 39 例。随后记录 6~24 个月间随访到的 155 例研究对象的 HR-HPV 复查结果, 包括进行治疗[抗病毒药物和(或)手术治疗]

* 基金项目: 重庆市卫生和计划生育委员会医学科研资助项目(20142170); 重庆市南岸区卫生和计划生育委员会医学科研资助项目。

作者简介: 罗阳刚, 男, 主治医师, 大专, 主要从事女性生殖系统临床病理诊断。△ 通讯作者, E-mail: lvyuu@126.com。

和未治疗(观察随访)的所有病例,其中慢性炎症组 65 例(2 例治疗,44 例未治疗),CIN I 组 49 例(15 例治疗,34 例未治疗),CIN II 组 18 例(18 例均治疗),CIN III + 癌组 23 例(23 例均治疗);最后根据前期活检标本 HPV L1 壳蛋白及 P16 蛋白表达情况分为 4 组,即 HPV L1 壳蛋白(+)/P16 蛋白(-)、HPV L1 壳蛋白(+)/P16 蛋白(+)、HPV L1 壳蛋白(-)/P16 蛋白(+)、HPV L1 壳蛋白(-)/P16 蛋白(-),分析比较各级别 CIN 患者 HR-HPV 转归情况。入选病例均有性生活史,无子宫切除史或者宫颈手术史,无激素及免疫抑制治疗史,非妊娠妇女。所有病例按照规范流程行病理学诊断,均由 2 位病理医师确诊。

1.2 方法

1.2.1 HPV 检测 利用德国 QIAGEN 公司的第二代杂交捕获法(HC-2)采用全长 8 000 个碱基对的 RNA 混合鸡尾酒探针,利用核酸杂交和化学发光信号放大法,检测 WHO 确定的 14 种 HR-HPV。采用仪器判读,当检测值不低于 1.0 pg/mL 即为阳性。

1.2.2 HPV L1 壳蛋白检测 采用赛泰-细胞/组织 HPV 染色试剂盒(美国爱迪旺斯医疗科技有限公司),本试剂能够识别 28 型宫颈癌相关 HPV 亚型的 HPV L1 壳蛋白,包括 6、11、16、18、31、33、45 和 58 型等。按试剂说明书逐步操作:HE 切片处理好后待自然风干,逐步经过梯度乙醇和蒸馏水分别湿润玻片,柠檬酸漂洗,加入 HPV L1、抗体、二抗,并行杂交后 RNA 酶及免疫组化染色,封片诊断。

1.2.3 P16 蛋白检测 单抗 p16INK4a(Gene,克隆号 5B10)免疫组织化学染色。抗原经高压锅高温修复,免疫组化按二步法操作,二氨基联苯胺(DAB)显色,复染,封片。病变细胞核伴(或)细胞质着色。每批染色均设阳性及阴性对照片。

1.3 统计学处理 应用 SPSS19.0 软件对数据进行分析,计数资料以率表示,各组间的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组宫颈病变组织中 HPV L1 壳蛋白和 P16 蛋白的表达情况 比较各组 HPV L1 壳蛋白表达情况,差异有统计学意义($\chi^2 = 33.118, P < 0.01$)。CIN I 组的 L1 壳蛋白阳性率大于 CIN II 组($\chi^2 = 15.771, P < 0.01$)及 CIN III + 癌组($\chi^2 = 26.394, P < 0.01$),差异均有统计学意义;慢性炎症组的 L1 壳蛋白阳性率大于 CIN I 组($\chi^2 = 10.231, P < 0.05$)及 CIN III + 癌组($\chi^2 = 7.843, P < 0.05$),差异有统计学意义;而其他几组的 L1 壳蛋白阳性率差异无统计学意义。比较各组 P16 蛋白表达情况,差异有统计学意义($\chi^2 = 112.152, P < 0.01$)。CIN III + 癌组的 P16 蛋白阳性率高于慢性炎症组($\chi^2 = 104.601, P < 0.01$)、CIN I 组($\chi^2 = 42.779, P < 0.01$)及 CIN II 组($\chi^2 = 13.139, P < 0.01$),差异均有统计学意义。见图 1、2 和表 1。

2.2 155 例患者随访情况 本研究中慢性炎症患者 P16 蛋白均为阴性,L1 壳蛋白(+)和 L1 壳蛋白(-)的 HPV 转阴率比较,差异无统计学意义($P = 0.314$);治疗组 L1 壳蛋白(+)和 L1 壳蛋白(-)的 HPV 转阴率比较,差异无统计学意义($P = 0.855$);未治疗组 L1 壳蛋白(+)和 L1 壳蛋白(-)的 HPV 转阴率比较,差异无统计学意义($P = 0.212$);L1 壳蛋白(+)的治疗组与未治疗组 HPV 转阴率比较,差异无统计学意义($P = 0.920$);L1 壳蛋白(-)的治疗组与未治疗组 HPV 转阴率比较,差异无统计学意义($P = 0.245$),见表 2。

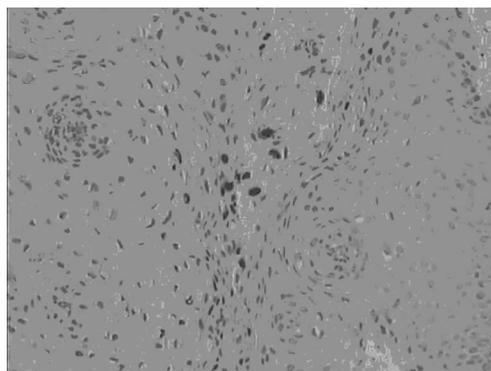


图 1 慢性宫颈炎 HPV L1 壳蛋白(+)(免疫组化,×200)

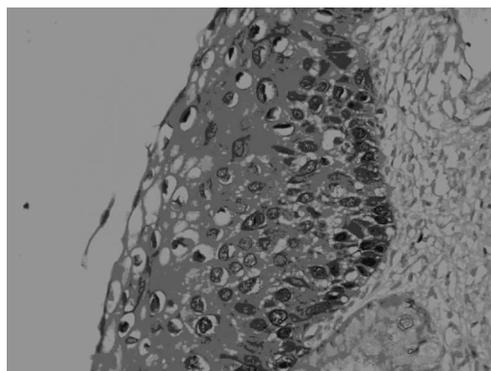


图 2 CIN III P16 蛋白(+)(免疫组化,×400)

表 1 各组别宫颈组织中 HPV L1 壳蛋白和 P16 蛋白的表达情况

组别	n	HPV L1 壳蛋白			P16 蛋白		
		+	-	阳性率(%)	+	-	阳性率(%)
慢性炎症	72	26	46	36.11 ^{ab}	0	72	0.00 ^e
CIN I	61	39	22	63.93 ^{ad}	18	43	9.51 ^e
CIN II	36	8	28	22.22 ^{abc}	23	13	63.89 ^e
CIN III+癌	39	4	35	10.26 ^{abd}	38	1	97.43 ^e

注: HPV L1 壳蛋白各组间比较,^a $P < 0.05$;与 CIN I 比较,^b $P < 0.05$;与慢性炎症组比较,^c $P > 0.05$;与其他各组比较,^d $P < 0.05$ 。P16 蛋白各组间比较,^e $P < 0.01$ 。

表 2 随访慢性炎症组[抗病毒药物和(或)手术治疗]65 例患者的 HR-HPV 转归情况

组别	HPV L1 壳蛋白(+)			HPV L1 壳蛋白(-)		
	n	转阴(n)	转阴率(%)	n	转阴(n)	转阴率(%)
治疗	5	5	100.00 ^{ab}	16	14	87.50 ^b
未治疗	14	13	92.86 ^a	30	15	50.00
合计	19	18	94.74	46	29	63.04

注:与同组内 L1 壳蛋白(-)比较,^a $P > 0.05$;与未治疗组相比,^b $P > 0.05$ 。

比较 CIN I 患者各组间 HPV 转阴率,差异有统计学意义($\chi^2 = 9.814, P = 0.02$)。HPV L1 壳蛋白(+)/P16 蛋白(-)的转阴率高于其他几组,与 HPV L1 壳蛋白(+)/P16 蛋白(+), HPV L1 壳蛋白(-)/P16 蛋白(+), HPV L1 壳蛋白(-)/P16 蛋白(-)比较均是 $P = 0.042$,与 HPV L1 壳蛋白(-)/P16 蛋白(-)比较 $P = 0.031$,差异均有统计学意义;而其他几组的 HPV 转阴率之间差异均

无统计学意义($P=0.954$)。比较各组内手术患者与未手术患者的转阴率差异均无统计学意义;HPV L1 壳蛋白(+)/P16 蛋白(-)、HPV L1 壳蛋白(+)/P16 蛋白(+)、HPV L1 壳蛋白(-)/P16 蛋白(+)、HPV L1 壳蛋白(-)/P16 蛋白(-)4 组中的手术患者转阴率比较差异无统计学意义($P=0.387$)，但这 4 组中未手术患者的转阴率比较差异有统计学意义($\chi^2=$

8.434, $P=0.038$)。见表 3。

由于 CIN II 组和 CIN III + 癌组随访到的患者均行手术治疗且例数较少,两者合并为高级别 CIN + 癌组,暂未行统计差异分析,但表 4 显示,各组术后 HR-HPV 转阴率有明显差异, HPV L1 壳蛋白(+)/P16 蛋白(-)的患者转阴率较高。

表 3 随访 CIN I 组 49 例患者的 HR-HPV 转归情况

组别	HPV L1 壳蛋白(+)/P16 蛋白(-)		HPV L1 壳蛋白(+)/P16 蛋白(+)		HPV L1 壳蛋白(-)/P16 蛋白(+)		HPV L1 壳蛋白(-)/P16 蛋白(-)	
	n	转阴[n(%)]	n	转阴[n(%)]	n	转阴[n(%)]	n	转阴[n(%)]
手术	6	5(83.33)	4	1(25.00)	0	0(0.00)	5	1(20.00)
未手术	12	10(83.33)	5	0(0.00)	9	1(11.11)	8	1(12.50)
合计	18	15(88.89)	9	1(11.11)	9	1(11.11)	13	2(15.38)

表 4 随访高级别 CIN + 癌组 41 例患者术后 HR-HPV 转归情况

组别	n	转阴(n)	转阴率(%)
HPV L1 壳蛋白(+)/P16 蛋白(-)	5	4	80.00
HPV L1 壳蛋白(+)/P16 蛋白(+)	5	3	60.00
HPV L1 壳蛋白(-)/P16 蛋白(+)	24	9	37.50
HPV L1 壳蛋白(-)/P16 蛋白(-)	7	4	57.14
合计	41	20	48.78

3 讨 论

宫颈细胞学检查联合 HR-HPV 病毒检测提高了早期宫颈癌和癌前病变的检出率,但并不是所有的 CIN 都进展为癌^[5],有研究显示 CIN I、II、III 发展的概率分别是 15%、30%、45%,持续的概率分别是 32%、35%、56%,消退的概率分别是 57%、43%、32%^[6]。因此,评价 HPV 感染和 CIN 进展的危险性是处理宫颈癌前病变的一个重要依据,本课题通过对随访患者 HR-HPV 转阴率的研究,力求探寻一种可以将宫颈病变中有潜在发展或有自愈可能的病例分开的方法,以达到对疾病分流、对患者进行个性化治疗的目的。

HPV L1 壳蛋白是一种由 HPV 基因组 LR 区编码的核蛋白,表达于所有亚型的 HPV 病毒。HPV 可长期存在于基底层细胞内,L1 壳蛋白的合成与鳞状上皮的成熟过程有关,其在病毒颗粒完成复制后高表达于表层细胞;但在病毒 DNA 整合到宿主细胞以后逐渐消失^[4],有人将这解释为 L1 基因启动子的隔离作用使 L1 壳蛋白表达缺失^[6]。同时,HPV L1 壳蛋白是保护性抗原,能诱发机体的免疫反应使局部形成高浓度的免疫抗体,当感染细胞的 HPV L1 数量快速减少时可能发生免疫逃逸,造成 CIN 细胞逃脱机体免疫监视及清除,若免疫缺失持续存在可导致 CIN 细胞异常增殖发展成癌^[7]。有研究提出 HPV L1 壳蛋白表达缺失是 HPV 相关恶性转化的分子基础^[8]。在 HR-HPV 基因中存在 L1 壳蛋白变异体,不能组装成成熟的病毒颗粒,导致细胞中大量的病毒 DNA 复制整合进入宿主细胞,感染细胞失控性增殖而恶性转化^[9]。国内外研究显示,低级别 CIN 表达 L1 壳蛋白,随着宫颈病变级别的增高其表达率呈下降趋势,在大多数高级别 CIN 及癌不表达^[10-12]。本研究结果表明,随着细胞异型性及病变程度的加重,CIN I 中 L1 壳蛋白的表达率高于 CIN II ($P<0.01$)、CIN III + 癌

($P<0.01$)。因此,可以通过检测 HPV L1 壳蛋白表达分析 HPV 与宿主基因的整合情况,其结果为 HPV L1 壳蛋白可预测 CIN 的预后及转归提供了有力依据。

P16 基因又称为多肿瘤抑癌基因,在多种原发性肿瘤中表达缺失,相反在宫颈癌及 CIN 中出现过度表达。P16 蛋白过度表达可能与 HPV 持续感染有关,已经证实一过性 HPV 感染不会出现 P16 过表达现象。在宫颈癌及癌前病变中存在 P16-cyclinD-CDK4-pRB 精细调节级联,pRB-E2F 复合物负反馈抑制 P16 的转录和翻译^[13]。当 HPV 整合进入宿主细胞后,E7 癌蛋白竞争性抑制 CDK4 与 pRB 蛋白结合,使 pRB 蛋白失活,P16 失去负反馈抑制,激活了 E2F 使其转录和翻译水平相应提高,从而导致 P16 的过表达,意味着细胞已被启动了癌变的程序^[14]。此外,也有学者推测在肿瘤发生中可能存在非 HPV 依赖的 P16 蛋白调节机制。本研究结果显示,不同级别宫颈病变中 P16 蛋白阳性率差异有统计学意义($P<0.01$),CIN III 以上的病变中高表达,在炎症及 CIN I 中低表达。不同学者的研究均显示 P16 蛋白与宫颈癌和 CIN 病变程度及进展有关^[3]。因此,作者认为 P16 蛋白可作为宫颈高级别病变的辅助标志物。

HPV L1 壳蛋白表达于宫颈低级别病变,随着病变进展,表达逐渐下降至缺失,而 P16 蛋白表达则呈增强趋势,HPV L1 壳蛋白与 P16 蛋白联合检测将更有助于判断宫颈病变的进展程度。本研究对宫颈组织中 HPV L1/P16 着色方式分组随访,其结果显示:HPV L1 壳蛋白(+)/P16 蛋白(-) CIN I 患者其病毒转阴率高于其他三组,该组病毒虽然处于复制状态但未整合进入宿主基因组,机体仍具有相应的免疫反应且 pRB 通路正常运行,能诱发机体的免疫反应而清除病毒,可被认为是低危型组,提示 HPV L1 壳蛋白(+)/P16 蛋白(-)时病变有自愈的可能;而 HPV L1 壳蛋白(-)/P16 蛋白(+)组 HPV 病毒已处于整合状态,pRB 通路被抑制而没有相应的免疫反应,高级别 CIN 中此组 HPV 转阴率最低,可被认为是高危型组,必须提高警惕,必要时行阴道镜检查并行活检以明确诊断,防止漏诊;HPV L1 壳蛋白(-)/P16 蛋白(-)和 HPV L1 壳蛋白(+)/P16 蛋白(+)为不确定型组,建议患者定期随访。本研究比较了炎症到 CIN 病变的转阴率后可以看出,HPV L1 壳蛋白和 P16 蛋白联合运用在 CIN 病变尤其是 CIN I 中起到了有效的分流作用,而在炎症患者未见明显指导意义。

目前关于 HPV L1 壳蛋白与 P16 基因有较多的基础和临床研究,结论一致认为两者与宫颈癌及癌前病变的相关性,并

且已经探明部分发生机制,但缺乏大量随访研究。本课题以宫颈组织形态学为基础,通过随访 CIN 患者的 HR-HPV 转阴率,将 HPV L1 壳蛋白与 P16 蛋白联合检测应用于 CIN I 患者的分流,为其成为诊断及预测宫颈病变的有效指标提供了循证医学所必需的临床流行病学及统计学资料,值得未来长期大样本随访加以深入研究。

参考文献

[1] Dhn D, Torkko K, Cshroyer R. Human papillomavirus testing and molecular markers of cervical dysplasia and carcinoma[J]. *Cancer*, 2007, 111(1): 1-14.

[2] Bosch FX, Lorincz AT, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer [J]. *J Clin Pathol*, 2002, 55(4): 244-265.

[3] Ekalasnanan T, Pientonq C, Sriamporn S, et al. Usefulness of combining testing for P16 protein and human papillomavirus(HPV) in cervical carcinoma screening[J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 103(1): 62-66.

[4] Seung WB, Ahwon L. Immunostaining of p16INK4a/Ki-67 and L1 capsid protein on liquid-based cytology specimens obtained from ASC-H and LSIL-H cases[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(12): 1602-1607.

[5] Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 117(2 Suppl): S5-S10.

[6] Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer[J]. *Clin Sci*, 2006, 110(5): 525-541.

[7] Jones RW. The natural history of cervical and vulvar intraepithelial neoplasia [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 202(3): 12-13.

[8] 范江涛,陈心秋,张卉. 表达 HPV16L1、L2 和 E7 蛋白的非复制重组痘苗病毒诱发的抗肿瘤免疫反应[J]. *中国免疫学杂志*, 2009, 25(4): 317-320.

[9] Lu Y, Jacobson DL, Ashworth LA, et al. Immune response to influenza vaccine in children with inflammatory bowel disease [J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(2): 444-453.

[10] Sarmadi S, Izadi-mood N, Pournashkari M, et al. HPV L1 capsid protein expression in squamous intraepithelial lesions of cervix uteri and its relevance to disease outcome [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 285(3): 779-784.

[11] 肖巍,卞美璐,马莉,等. 子宫颈液基细胞学检查异常的涂片中人乳头状瘤病毒 L1 蛋白的表达及其意义[J]. *中华妇产科杂志*, 2009, 44(12): 887-891.

[12] Ungureanu C, Socolov D, Anton G, et al. Immunocytochemical expression of p16INK4a and HPV L1 capsid protein as predictive markers of the cervical lesions progression risk[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2010, 51(3): 497-503.

[13] Khleif SN, DeGregori J, Yee CL, et al. Inhibition of cyclin D-CDK4/CDK6 activity is associated with an E2F-mediated induction of cyclin kinase inhibitor activity[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1996, 93(9): 4350-4354.

[14] Wanram S, Limpiboon T, Leelayuwat C, et al. The use of viral load as a surrogate marker in predicting disease progression for patients with early invasive cervical cancer with integrated human papillomavirus type 16 [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 201(1): e1-e7.

(收稿日期:2015-03-22 修回日期:2015-08-31)

(上接第 3313 页)

增大,MA 值增高,发生血栓的概率明显增加,这一对应关系有较高的敏感性和特异性。提示 ACI 呈高凝状态,这与先前报道一致^[7-8]。随着神经缺损程度的缓解,TEG 高凝状态的改变也越缓和,提示可以将 TEG 作为监测高凝状态、推测 ACI 病情预后及严重程度参数。

常规凝血试验并不能真实反映体内的凝血状态,而 TEG 可提供较为全面的信息,准确、及时地反映体内凝血状态,具有简便快速、敏感重复性好、可床边实施的优势^[9],是一种实用、有效的监测手段,能指导临床及时调控,减少异常出血或血栓形成等并发症的发生,目前已在临床中得到广泛应用。

参考文献

[1] Bowry R, Fraser S, Archeval-Lao JM, et al. Thrombelastography detects the anticoagulant effect of rivaroxaban in patients with stroke[J]. *Stroke*, 2014, 45(3): 880-883.

[2] Feller T, Kellermayer MS, Kiss B. Nano-thrombelastography of fibrin during blood plasma clotting[J]. *J Struct Biol*, 2014, 186(3): 462-471.

[3] 中华神经科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. *中华神*

经科杂志, 1996, 42(6): 60-61.

[4] 蒙长虹,王宝林,刘殿卿. 磁珠法测定纤维蛋白原的局限性探讨[J]. *检验医学*, 2010, 25(4): 336-337.

[5] Power A, Epstein D, Cohen D, et al. Renal impairment reduces the efficacy of thrombolytic therapy in acute ischemic stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 35(1): 45-52.

[6] 辛颖. 急性脑梗死患者抗凝血酶Ⅲ、D-二聚体、血小板聚集和纤维蛋白原的测定[J]. *临床合理用药*, 2009, 2(2): 15-19.

[7] 银华,李飞. 急性脑梗死患者血栓弹力图临床研究[J]. *检验医学*, 2011, 26(3): 163-165.

[8] Lip GY, Larsen TB, Skjøth F, et al. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(8): 738-746.

[9] Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, et al. Novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: focus on apixaban[J]. *Adv Ther*, 2012, 29(6): 491-507.

(收稿日期:2015-03-04 修回日期:2015-09-09)