

· 论 著 ·

炎症反应因子和纤维蛋白原联合检测在慢性阻塞性肺疾病中的应用^{*}

赵 蓉¹, 彭 页²

(1. 河北省石家庄市中医院老年病科 050051; 2. 北京空军总医院骨科 100142)

摘要:目的 探讨血清炎症反应因子联合纤维蛋白原在慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者中的水平变化,并探讨其与感染细菌类型的关系。方法 选取石家庄市中医院老年病科收治的 50 例 COPD 患者作为观察组,以 50 例支气管炎患者作为阳性对照组,测定血清炎症反应因子白细胞介素(IL)-6、IL-8 和纤维蛋白原水平,另选取同期在石家庄市中医院体检的健康人 50 例作为阴性对照组,观察血清学指标与肺功能指标的关系,并对患者进行 3 年随访,观察其与预后的关系。结果 COPD 患者血清 IL-6、IL-8 和纤维蛋白原水平分别为(5.9±0.8)pg/mL、(14.7±4.4)pg/mL、(496.4±87.1)mg/dL,明显高于健康人的[(1.6±0.8)pg/mL、(3.2±0.7)pg/mL、(219.4±23.7)mg/dL]和支气管炎组的[(4.6±0.9)pg/mL、(11.2±4.1)pg/mL、(376.2±81.6)mg/dL],其差异均有统计学意义($t=2.18, 3.12, 3.22; P=0.01, 0.01, 0.01$)。IL-6、IL-8 和纤维蛋白原水平越高,肺功能指标越差,其相关性系数为 0.73、0.68、0.70,差异有统计学意义($P<0.05$);随访 3 年后,存活组患者血清 IL-6、IL-8 和纤维蛋白原水平分别为(5.31±0.22)pg/mL、(11.08±0.42)pg/mL、(310.87±112.09)mg/dL;均低于死亡组的(12.08±0.25)pg/mL、(21.64±5.16)pg/mL、(550.35±135.82)mg/dL,其差异有统计学意义($t=3.18, 3.28, 2.46; P=0.01, 0.01, 0.01$)。结论 血清炎症反应因子 IL-6、IL-8 和纤维蛋白原联合检测可以明确诊断 COPD,同时间接判断肺功能和预后,具有重要临床意义。

关键词:慢性阻塞性肺疾病; 炎症反应因子; 纤维蛋白原

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.12.005 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)12-1611-04

Application of inflammatory factor and fibrinogen detection in chronic obstructive pulmonary disease^{*}

ZHAO Rong¹, PENG Ye²

(1. Department of Geratology, Shijiazhuang Traditional Chinese Medicine Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China; 2. Department of Orthopedics, Air Force General Hospital of PLA, Beijing 100142, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of serum fibrinogen combined with inflammatory cytokines in the patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD), and to explore its relationship with the infection of bacteria types. **Methods** Retrospective analysis was used in this study, 50 patients with COPD and 50 patients with bronchitis treated in hospital were selected as the observation group and the positive control group. The serum inflammatory cytokines IL-6, IL-8 and fibrinogen were detected. In addition, 50 healthy elderly in hospital in the same period were selected as the negative control group. The relationship between the serum and lung function index were observed. All the cases were followed up for three years. Its relationship with the prognosis was observed. **Results** The levels of serum IL-6, IL-8 and fibrinogen in observation group were (5.9±0.8)pg/mL, (14.7±4.4)pg/mL, (496.4±87.1)mg/dL, significantly higher than in negative control group [(1.6±0.8)pg/mL, (3.2±0.7)pg/mL, (219.4±23.7)mg/dL], and the positive control group [(4.6±0.9)pg/mL, (11.2±4.1)pg/mL, (376.2±81.6)mg/dL], the difference was statistically significant ($t=2.18, 3.12, 3.22; P=0.01, 0.01, 0.01$). The IL-6, IL-8 and fibrinogen levels were higher, the worse lung function index, the correlation coefficient was 0.73, 0.68, 0.70, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After follow-up for 3 years, the serum levels of PG, IL-8 and fibrinogen in survival group were (5.31±0.22)pg/mL, (11.08±0.42)pg/mL, (310.87±112.09)mg/dL, which was lower than in death group [(12.08±0.25)pg/mL, (21.64±5.16)pg/mL, (550.35±135.82)mg/dL], the difference was statistically significant ($t=3.18, 3.28, 2.46, P=0.01, 0.01, 0.01$). **Conclusion** The serum levels of inflammatory cytokines IL-6, IL-8 and fibrinogen detection can diagnose COPD, and indirectly judge the pulmonary function and prognosis.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; inflammatory factor; fibrinogen

慢性阻塞性肺疾病(COPD)其本质是一种气道的异常炎症反应,最终导致小气道阻塞,常由颗粒、气体和烟雾引起^[1]。研究表明,COPD 的发病率及病死率均呈逐年上升趋势,导致该类患者死亡的主要原因是 COPD 后期的呼吸衰竭。世界卫生组织的相关研究资料显示,COPD 在所有死亡原因中位居第 4 位。目前,其发病原因不完全明了,其确切的发病机制与

COPD 后期患者急性加重期呼吸道炎症反应持续恶化、肺部组织和结构被大量破坏、呼吸道重塑及肺功能严重下降有关^[2-3]。香烟、粉尘颗粒等一切肺部有害的气体均可诱发或加重 COPD 的病情,且随着病情的加重,患者可能出现肺源性心脏病、低蛋白血症及严重水电解质紊乱等一系列全身症状。其发病机制复杂,发病过程较长,治疗反复难度较大,已经成为国内、外学

^{*} 基金项目:国家自然科学基金委员会青年科学基金资助项目(81403451)。

作者简介:赵蓉,女,主治医师,主要从事心脑血管、呼吸系统常见病、多发病、老年病的诊治及危急重症的抢救治疗。

者们共同关注的热点和难点之一^[3-4]。COPD 患者体内环境可发生一系列较为复杂的变化,如炎症细胞可释放多种可造成甲状腺激素合成及生物代谢的炎症反应因子,其可加速 COPD 患者肺部炎症反应及临床症状的变化,在 COPD 的病情变化中起重要作用^[4]。COPD 患者的实验室检查方法成为近年的研究热点之一。白细胞介素(IL)-6 和 IL-8 是重要的炎症反应指标,纤维蛋白原是重要的凝血功能指标,呼吸系统疾病患者常常伴有有机体炎症反应和凝血功能的变化,临床上对此均有研究,但尚不深入。本研究回顾性分析了 50 例 COPD 患者的血清纤维蛋白原和炎症反应因子 IL-6 和 IL-8 水平,探讨其对 COPD 患者诊断、预后判断的指导价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取石家庄市中医院 50 例 COPD 患者作为观察组,男 27 例,女 23 例;年龄 65~82 岁,平均(76.64±10.02)岁。50 例支气管炎患者作为阳性对照组,男 26 例,女 24 例;年龄 65~82 岁,平均(76.64±10.02)岁;病程 2~7 年,平均(4.5±2.1)年。另外选取同期在石家庄市中医院体检的健康老年人 50 例作为阴性对照组,其中男 26 例,女 24 例;年龄 63~86 岁,平均(74.73±10.36)岁。3 组研究对象的性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究获得石家庄市中医院伦理委员会批准且获得家属或患者本人知情同意。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 COPD 病例纳入标准 (1)所有患者均经病史、实验室检查结果确诊,符合 2007 年中华医学会呼吸病学分会关于 COPD 的诊断标准;(2)无精神病史,认知能力正常。

1.2.2 COPD 病例排除标准 (1)支气管扩张、哮喘等呼吸道疾病;(2)严重肝、肾疾病;(3)具有高血压、糖尿病等心血管疾病;(4)自发性气胸、结核、肺间质疾病;(5)具有语言障碍、自理能力差或其他原因未能进行治疗者。

1.3 研究方法 观察组于入院次日清晨,对照组于体检当日清晨空腹行桡静脉穿刺,抽取静脉血 3 mL,采用免疫荧光(德国 Brahms Diagnostica 公司 LUMI testPCT 试剂盒)检测 IL-6、IL-8 水平。使用东芝 120 全自动生化分析仪检测血浆纤维蛋白原水平。肺功能分级^[4]:Ⅰ级肺功能基本正常;Ⅱ级 1 s 用力呼气容积(FEV1)为 60%~80%,换气功能正常;Ⅲ级 FEV1 30%~<60%,过度通气较显著;Ⅳ级肺功能严重损害,FEV1<30%;Ⅴ级呼吸衰竭。

1.4 统计学处理 所有资料均采用 SPSS17.0 统计学软件处理,其中计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,相关性分析采用 Pearson 检验, $0<r<1$ 。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组研究对象血清 IL-6、IL-8 和纤维蛋白原水平比较 见表 1。阴性对照组血清 IL-6、IL-8 和纤维蛋白原水平均显著低于观察组及阳性对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);阳性对照组患者血清 IL-6、IL-8 和纤维蛋白原水平均低于观察组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 各级肺功能患者血清 IL-6、IL-8 和纤维蛋白原水平比较 见表 2。由表 2 可见,随着肺功能严重度升高,血清 IL-6、IL-8 和纤维蛋白原水平平均逐渐升高,呈正相关关系,相关系数分别为 0.73、0.68、0.70,其差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 各组患者血清 IL-6、IL-8 和纤维蛋白原水平比较($\bar{x}\pm s, n=50$)			
组别	IL-6(pg/mL)	IL-8(pg/mL)	纤维蛋白原(mg/dL)
观察组	5.9±0.8 *	14.7±4.4 *	496.4±87.1 *
阳性对照组	4.6±0.9	11.2±4.1	376.2±81.6
阴性对照组	1.6±0.8	3.2±0.7	219.4±23.7
t	2.18	3.12	3.22
P	0.01	0.01	0.01

注:与阳性对照组比较,* $P<0.05$ 。

表 2 各级肺功能患者血清 IL-6、IL-8 和纤维蛋白原水平比较($\bar{x}\pm s$)			
肺功能分级	IL-6(pg/mL)	IL-8(pg/mL)	纤维蛋白原(mg/dL)
Ⅰ	2.9±0.8	8.5±1.1	290.4±47.2
Ⅱ	4.8±0.6	12.9±1.4	467.1±52.1
Ⅲ	6.6±0.7	17.1±1.8	519.0±82.0
Ⅳ	11.2±0.8	21.7±2.4	578.4±85.3
F	3.21	2.89	2.87
P	0.01	0.01	0.01

2.3 观察组存活和死亡患者血清 IL-6、IL-8 和纤维蛋白原水平比较 见表 3。观察组经积极治疗后存活 32 例,死亡 18 例,病死率为 36.0%,患者病死率较高。存活组患者 IL-6、IL-8 和纤维蛋白原水平平均低于死亡组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 观察组存活和死亡病例血清 IL-6、IL-8 和纤维蛋白原水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	n	IL-6(pg/mL)	IL-8(pg/mL)	Fb(mg/dL)
存活	32	7.3±0.2	11.1±0.4	310.9±112.1
死亡	18	12.1±0.3	21.6±5.2	550.4±135.8
t		3.18	3.28	2.46
P		0.01	0.01	0.01

3 讨 论

COPD 是中老年人的常见呼吸系统疾病,以小气道的慢性阻塞性病变为基本病理表现,最终导致肺泡扩张,形成肺大泡和肺气肿,肺功能降低,同时出现气道炎性改变、感染和免疫力下降,预后较差^[5]。COPD 重在早期诊断和规范化治疗,将在很大程度上影响患者预后。对于 COPD 诊断和预后指标的研究一直是医学界的研究热点之一,近年来随着检验医学和分子生物学技术的不断发展,对 COPD 的机制研究也深入到分子和细胞方面。IL-6 和 IL-8 是由巨噬细胞合成并释放的炎症反应因子,参与机体多种炎症反应。有研究表明,IL-6、IL-8 可刺激淋巴细胞、中性粒细胞浸润,促进炎症反应介质释放,增加气道的高反应性,降低内皮细胞的免疫力和抵抗功能,破坏气管及肺泡组织,加重气流阻塞^[6-7]。同时也可损伤肺部毛细血管,加重 COPD 相关心血管系统疾病的危险性^[8]。纤维蛋白原由肝细胞分泌,并释放入血浆,与 C 反应蛋白一样,是反映炎症反应严重程度的一种急性时相反应蛋白,其水平升高预示发生微血栓的危险性也随之升高。因此,纤维蛋白原可作为判断血

栓前状态、肺组织损伤、气道进行性炎症反应的重要指标之一^[9]。COPD 患者常伴有不同程度的组织缺氧和二氧化碳潴留,导致酸碱平衡和电解质紊乱,血液呈高凝状态。血液的高凝状态及持续的肺部微小血栓形成是导致及加重肺动脉高压的重要原因之一,并加速 COPD 的恶化^[10]。王辰等^[11]对 COPD 急性加重期死亡患者尸检后发现,89.8% 的病例出现肺小动脉血栓。

本研究结果显示,阴性对照组血清 IL-6 和 IL-8 均显著低于观察组及阳性对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);阴性对照组患者血清 IL-6、IL-8 和纤维蛋白原水平均低于观察组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。IL-6 由激活的单核巨噬细胞及Ⅱ型肺泡上皮细胞等产生,在 COPD 患者的发生及发展过程中具有重要意义。其具体作用机制包括以下几点^[12-13]:(1)其可激活中性粒细胞,并提高其在肺部的聚集,可减慢中性粒细胞的凋亡,进而释放大量的弹性蛋白及氧化自由基,该类物质均可破坏肺泡组织及毛细血管内皮的结构,致使毛细血管通透性明显增强,是引起肺间质水肿的重要因素之一;(2)其可通过作用于 T 淋巴细胞及单核巨噬细胞来增加促炎性反应因子,如肿瘤坏死因子- α 等的分泌,诱发或加重肺部炎症反应。IL-8 在由中性粒细胞诱发的肺部损伤中也具有重要意义,其可趋化中性粒细胞在肺部组织气道黏膜的聚集,抑制中性粒细胞凋亡,进而释放大量的弹性蛋白及氧化自由基,这一点与 IL-6 的作用机制相近。龙仕居等^[13]的研究和报道与本研究结果相近,进一步表明 IL-6 及 IL-8 在 COPD 患者体内表达异常,可作为评价 COPD 病情及治疗进展的重要指标之一。

IL-6 及 IL-8 水平升高说明 COPD 患者在气道阻塞的同时伴有明显的气道炎症反应,而纤维蛋白原升高则说明 COPD 患者发生血栓的危险性也较高,且随着病情加重,其危险性逐渐升高。本研究结果表明,观察组患者纤维蛋白原水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。其可能的原因可归纳为以下几点^[14-15]:(1)COPD 患者急性发作期间,其机体伴有不同程度的缺氧、感染症状,部分患者还可伴有高碳酸血症,上述因素可通过多种途径直接或间接经炎症反应因子,如 IL-6 作用于肝脏,致使肝脏巨噬细胞合成及释放纤维蛋白原的量持续增加;(2)该类患者的缺氧、感染及高碳酸血症可明显减弱患者的肝、肾代谢及排泄功能,导致对纤维蛋白原的清除能力持续下降,也是 COPD 患者纤维蛋白原升高的重要原因之一;(3)COPD 患者病情反复迁延,治疗难度较大,长期感染及缺氧状态可直接增加患者体内纤维蛋白原的生物合成;(4)该类患者可能出现不同症状的酸中毒,酸中毒也是导致血液高凝状态的重要原因之一。其可直接导致血管内皮细胞受损,使血管内皮下微纤维及胶原暴露,进一步激活内源性凝血系统。当患者处于酸中毒及较低的血液 pH 值时,凝血因子活性可明显升高。

本研究结果表明,随着肺功能严重程度升高,血清 IL-6、IL-8 和纤维蛋白原水平均逐渐升高,呈正相关关系,其差异有统计学意义($P<0.05$)。表明在 COPD 患者病情发生及发展过程中,IL-6、IL-8 和纤维蛋白原等指标均可起到重要影响,需给予高度重视。观察组经积极治疗后,存活 32 例,死亡 18 例,病死率为 36.0%,患者病死率较高。COPD 患者治疗预后较差,患者病死率较高一直是临床治疗的难点。感染及呼吸衰竭是该类患者死亡的重要原因,而这 2 类重要死亡原因均与炎症反应因子的异常表达及纤维蛋白原的水平有关。存活组 IL-6、

IL-8 和纤维蛋白原水平均低于死亡组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。存活组患者 IL-6、IL-8 及纤维蛋白原水平均低于死亡组患者,提示血清 IL-6、IL-8 和纤维蛋白原水平在 COPD 患者治疗及预后中具有重要意义。陈建强^[16]的一项相关研究表明,纤维蛋白原与 COPD 患者的预后呈正相关,与本研究结果基本相符,进一步证实纤维蛋白原在 COPD 患者临床治疗及病情评估中的应用价值。在随后的随访中发现,3 年后存活者血清 IL-6、IL-8 和纤维蛋白原水平明显低于死亡者,这也反过来印证了前面的 2 项研究。这可能是由于长期慢性炎症反应损伤血管内皮,激活凝血系统导致凝血功能亢进,继发性纤溶活性增强的结果^[17]。由此可见,对 COPD 患者采用血清 IL-6、IL-8 和纤维蛋白原水平联合检测有助于判断疾病的严重程度和预后,但其诊断价值和效能还需进一步统计研究。同时在间接判断肺功能和预后方面具有重要临床意义。但是由于本研究随访时间短,其远期预测效果还需进一步研究。另外,IL-6、IL-8 和纤维蛋白原变化的具体机制和病原菌的影响也是下一步研究的方向。同时,对于 COPD 患者不同时期体内各项指标的变化及其相关意义也是后续研究的重点内容之一。

参考文献

- [1] Malin A. Review series: old age: pneumonia in old age[J]. Chron Respir Dis, 2011, 8(3): 207-210.
- [2] Rubinsztajn R, Przybykowski T, Maskey-Warzechowska M, et al. GOLD 2011-COPD from a new perspective[J]. Pol Merkur Lekarski, 2013, 34(202): 192-195.
- [3] Milanese M, Di Marco F, Corsico AG, et al. Asthma control in elderly asthmatics. An Italian observational study[J]. Respir Med, 2014, 108(8): 1091-1099.
- [4] Pridgeon C, Bugeon L, Donnelly L, et al. Regulation of IL-17 in chronic inflammation in the human lung[J]. Clin Sci (Lond), 2011, 120(12): 515-524.
- [5] 慢性阻塞性肺疾病评估论坛专家组. 慢性阻塞性肺疾病病情严重程度评估系统在中国应用的专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36(6): 476-478.
- [6] Li N, Hkema JR, Lewandowski RP, et al. Ambient ultra-fine particles provide a strong adjuvant effect in the secondary immune response: implication for traffic-related asthma flares[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2010, 299(3): 374-383.
- [7] Zhang L, Cheng Z, Liu W, et al. Expression of interleukin (IL)-10, IL-17 A and IL-22 in Serum and sputum of stable chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. COPD, 2013, 10(4): 459-465.
- [8] Li G, Prof, Denis E. O'Donnell: personalized treatment of COPD[J]. J Thorac Dis, 2014, 6(2): 177-180.
- [9] 王红阳, 郭秀华, 戈艳蕾, 等. 小剂量肝素对老年 AE-COPD 患者疗效及 Fbg、Hs CRP、TNFa 的影响[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(20): 3312-3314.
- [10] Takahashi T, Kobayashi S, Fujino N. Annual FEV1 changes and numbers of circulating endothelial microparticles in patients with COPD: a prospective study[J]. BMJ Open, 2014, 4(3): e004571. (下转第 1616 页)

细胞、肝脏、巨噬细胞合成,正常情况下,AT-Ⅲ能够与肝素相结合,抑制凝血酶、纤溶酶及多种凝血因子的活性,防止血栓形成。当内皮细胞受损时,局部 AT-Ⅲ合成减少,同时由于凝血酶大量生成。AT-Ⅲ将被大量消耗,从而出现外周血中 AT-Ⅲ水平下降^[9-10]。TAT 即是凝血-纤溶系统激活后凝血酶和 AT-Ⅲ以 1:1 比例结合所形成的复合物,其敏感地反映了体内凝血酶的生成。当体内 TAT 水平出现增高时,表现出机体的凝血系统被激活。本研究结果显示,无明显原因反复自然流产患者 AT-Ⅲ水平显著低于非正常妊娠组及正常未孕组,且流产次数越多,AT-Ⅲ水平越低,而反复自然流产组患者 TAT 水平显著高于非正常妊娠组及正常未孕组,且流产次数越多,TAT 水平越高。由此提示在反复自然流产孕妇可能存在一定程度的血管内皮细胞受损的情况发生,且当高凝状态下凝血酶水平增高,AT-Ⅲ被大量消耗生成 TAT,机体凝血系统过度激活。

PAI-1 是纤溶酶原激活抑制物 PAI 的一种存在形式,主要存在于内皮细胞中,为丝氨酸蛋白酶抑制物,其与纤溶酶的形成和纤溶作用的实现及细胞外其他蛋白酶的形成为密切的关系。PAI-1 能够通过和灭活纤溶酶原激活物的结合,使 PA 失去活性,导致纤溶系统受到抑制。妊娠期母胎界面血管网络的双向物质交换中,血流灌注依赖于凝血与纤溶间的平衡,当这种平衡被打破,则可能导致胎盘床血流不畅,出现胎儿供血、供氧不足,从而引发流产^[11]。本文结果显示,不明原因反复自然流产患者 PAI-1 水平显著高于非正常妊娠组及正常未孕组,且流产次数越多,PAI-1 水平越高。由此提示在反复自然流产患者体内纤溶系统出现一定变化,胎盘床局部的 PAI-1 水平增高,能直接导致胎盘床组织出现血栓形成倾向。当胎盘床微血栓形成时纤维蛋白发生沉积,导致胎盘床梗死灶发生,最终导致胚胎缺血缺氧死亡,引发自然流产。

综上所述,本文通过对比观察分析 78 例不明原因反复自然流产患者外周血 AT-Ⅲ、TAT、F1+2、PAI-1 水平情况可以看出,不明原因反复自然流产患者外周血凝血相关因子水平有明显异常,患者血液处于高凝状态,妊娠后胎盘微血管易发生血栓,对反复自然流产患者外周血凝血相关因子进行检测能够针对性抗凝治疗,恢复患者生育功能提供相关依据。

参考文献

[1] 张腾飞. 血清甲状腺自身抗体的变化及其在反复自然流

(上接第 1613 页)

[11] 王辰,杜敏杰,曹大德,等. 慢性肺炎性心脏病急性发作期肺细小动脉血栓形成的病理观察[J]. 中华医学杂志, 2007,77(2):123-125.
[12] 钱俊峰,金元虹. AECOPD 患者血浆 Fbg 与 D-D 检测的意义[J]. 放射免疫学杂志,2009,22(7):165.
[13] 龙仕居,陈忠仁. 慢性阻塞性肺疾病患者急性加重期与缓解期痰液及血清 IL-6、IL-8、TNF-α 表达水平的差异及其临床意义[J]. 重庆医学,2012,41(19):1970-1972.
[14] 吴晓莲. 肺部疾病患者血浆 D-二聚体水平的变化及意义[J]. 临床肺科杂志,2007,22(12):1168.
[15] Thomsen M,Dahl M,Lange P,et al. Inflammatory bio-

产患者中的检测意义[J]. 中国妇幼保健,2013,28(4):672-673.
[2] 马会改. 血栓形成的危险因素在反复自然流产中的研究进展[J]. 实用医学杂志,2013,29(10):1697-1699.
[3] Dendrinou S,Deliveliotou A,Anastasiou A,et al. Role of coagulation factor XII in unexplained recurrent abortions in the Greek population[J]. J Reprod Med,2014,59(1/2):56-62.
[4] Sugiura-Ogasawara M,Suzuki S,Ozaki Y,et al. Frequency of recurrent spontaneous abortion and its influence on further marital relationship and illness: the Okazaki Cohort Study in Japan[J]. J Obstet Gynaecol Res,2013,39(1):126-131.
[5] 肖碧如,薛向阳,胡飞红,等. 微小 RNA 155 在不明原因复发性流产患者绒毛组织中的表达变化及其调控机制[J]. 中华妇产科杂志,2014,49(2):130-134.
[6] 洪展桐,张琳,周绮娴,等. 凝血功能指标检测对妊娠期高血压疾病的临床价值分析[J]. 检验医学与临床,2015,12(14):1992-1993.
[7] Sun C,Zhang YY,Tang CL,et al. Chemokine CCL28 induces apoptosis of decidual stromal cells via binding CCR3/CCR10 in human spontaneous abortion[J]. Mol Hum Reprod,2013,19(10):676-686.
[8] 李健,王珩,毕兵,等. 血糖波动对 2 型糖尿病患者凝血功能的影响[J]. 中国老年学杂志,2015,35(18):5139-5141.
[9] 梁绮华,梁明洁,顾晓琼. 广州地区妊娠中晚期妇女 AT-Ⅲ检测参考值范围调查[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(12):1590-1592.
[10] 欧伟明,张金凤,黄润忠,等. 早产儿支气管肺发育不良的高危因素及与 PAI-1 的关系[J]. 实用医学杂志,2014,43(18):2952-2954.
[11] 路妍妍,金海燕,田耕. 自然流产患者蜕膜组织中 CXCR4 的表达及意义[J]. 海南医学,2015,9(13):1892-1893.

(收稿日期:2015-12-28 修回日期:2016-02-24)

markers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med,2012,186(10):982-988.
[16] 陈建强. COPD 急性加重期纤维蛋白原和 D-二聚体水平与预后的关系研究[J]. 中国全科医学,2014,17(24):2794-2796.
[17] Celli BR,Locantore N,Yates J. et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med,2012,185(10):1065-1072.

(收稿日期:2015-12-21 修回日期:2016-02-22)