

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.14.003

SLE 患者凝血功能检测与系统性红斑狼疮病程发展的相关性分析^{*}汪雅婷,周廷栋,程 娟,管世鹤[△]

(安徽医科大学第二附属医院检验科,合肥 230601)

摘要:目的 探讨系统性红斑狼疮(SLE)患者凝血功能的改变以及其与病程发展之间的关系。方法 收集 2014 年 8 月至 2016 年 12 月在该院确诊为 SLE 患者 126 例为 SLE 组,根据 SLE 疾病活动度评分(SLEDAI-2000 评分)将 SLE 患者分为无活动、轻度活动、中度活动、重度活动 4 组。对其入院治疗前的血栓与凝血指标作回顾性分析,包括凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、凝血酶原活动度(PT%)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、血浆 D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原降解产物(FDP)。选择健康体检者 30 例为对照组,应用全自动血凝分析仪 Sysmex CS-5100 对以上项目进行检测,并运用统计软件 SPSS23.0 进行数据分析。结果 SLE 组血浆 PT%明显低于对照组,而 APTT、D-D、FDP 与对照组比较明显增高,差异有统计学意义($P<0.05$);无活动组与中度活动组间 PT%比较,差异有统计学意义($P=0.004$);无活动组与轻度活动组的 APTT 比较,差异有统计学意义($P=0.038$),D-D 在轻度活动组与重度活动组之间,差异有统计学意义($P=0.032$);D-D、FDP 与患者 SLEDAI-2000 评分呈正相关($P<0.05$)。结论 SLE 患者凝血功能紊乱,总体呈高凝状态。疾病活动度与高凝状态呈正相关。联合检测 PT、APTT、TT、D-D 以及 FDP,对 SLE 发展中血栓的形成有较好的提示作用,并对 SLE 疾病的严重程度的判断及进展有较好的预测作用。

关键词:凝血功能; 系统性红斑狼疮; 疾病活动度

中图分类号:R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)14-2036-04

Correlation analysis between coagulation function test and progression in systemic lupus erythematosus^{*}WANG Yating, ZHOU Tingdong, CHENG Juan, GUAN Shihe[△]

(Department of Clinical Laboratory, Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China)

Abstract: **Objective** To investigate the change of coagulation function in patients with systemic lupus erythematosus and its relationship with the development of disease. **Methods** A total of 126 cases of diagnosed patients with systemic lupus erythematosus(SLE) were collected from August 2014 to December 2016 in the hospital. At the same time, 30 healthy cases were selected as control group. The illness status of SLE patients was divided to four groups by SLEDAI-2000 score: no activity group, mild group, moderate group and severe group. The data of thrombosis and hemostasis testing collected before the treatment were retrospectively analyzed, such as prothrombin time(PT) and PT-international standardization ratio(INR), prothrombin activity(PT%), activated partial thromboplastin time(APTT), thrombin time(TT), fibrinogen(FIB), plasma D-dimer(D-D) and fibrinogen degradation products(FDP). **Results** The differences of PT%, APTT, D-D and FDP between SLE group and the control group were statistically significant($P<0.05$). The PT% of SLE patients in the no activity group was significantly lower than those in the moderate group($P=0.004$). And there was a significant difference in APTT between no activity group and mild group($P=0.038$). The difference of D-D level between mild group and moderate group had statistical significance($P=0.032$). In addition, D-D and FDP were positively correlated with the patients' SLEDAI-2000. **Conclusion** The coagulation function of patients with SLE might be in a state of disordered state. The activity degree of disease is positively correlated with high coagulation. Combined detection of PT, APTT, TT, D-D and FDP has clinical significance for disease development in SLE patients.

Key words: coagulation function; systemic lupus erythematosus; disease activity^{*} 基金项目:安徽省教育厅省级教学质量工程“临床检验诊断学”项目(2016jxtd059)。作者简介:汪雅婷,女,技师,主要从事临床检验诊断学方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:478381337@qq.com。

系统性红斑狼疮(SLE)是一种自身免疫结缔组织病,临床表现复杂,由于狼疮抗凝物、循环免疫复合物的存在,常出现凝血功能状态紊乱,大部分患者有血栓的形成,包括大血管、小血管及 Libmin-Sacks 心内膜炎^[1-2];而少数患者可有明显的出血倾向。有研究表明,SLE 发展后期常伴有多脏器的损伤,而损伤的重要机制多为血栓的形成^[3]。本研究通过对患者凝血功能的检测,尤其是在不同疾病活动度间检测凝血指标的差异性,旨在对 SLE 血栓形成进行风险评估。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取安徽医科大学第二附属医院 2014 年 8 月至 2016 年 12 月收治的 126 例 SLE 患者(SLE 组)为研究对象,其中男 8 例,女 118 例;年龄 17~49 岁,中位年龄 34.5 岁;患者均符合 1997 年美国风湿学会修订的 SLE 分类标准。根据 SLE 疾病活动度评分(SLEDAI-2000)标准^[1],无活动(0~4 分)43 例、轻度活动(5~9 分)42 例、中度活动(10~14 分)31 例、重度活动(≥15 分)10 例。排除标准:(1)合并肝病患者;(2)其他血液系统疾病;(3)合并有其他自身免疫性疾病;(4)近两周内体内感染患者。对照组选取本院体检中心健康体检者 30 例,其中男 11 例,女 19 例;年龄 23~42 岁,中位年龄 30.0 岁。两组研究对象一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

表 1 SLE 患者组与正常对照组血凝指标的比较[M(P_{25} , P_{75})]

组别	<i>n</i>	PT(s)	国际标准化比值	PT%	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)	D-D(μg/mL)	FDP(μg/mL)
SLE 组	126	11.5(10.8,12.5)	1.10(0.94,1.07)	32.50(27.87,38.40)	33.57(32.72,43.42)	19.0(17.5,20.6)	2.80(2.11,3.66)	1.01(0.40,1.94)	3.70(2.08,7.07)
对照组	30	11.6(11.2,11.9)	1.10(1.05,1.15)	98.06(86.55,109.57)	29.20(26.90,34.50)	18.7(17.5,20.0)	2.40(1.91,2.89)	0.19(0.19,0.30)	1.85(1.62,2.19)
<i>P</i>		0.798	0.543	0.002	0.020	0.393	0.016	0.005	0.003

表 2 不同疾病活动度的 SLE 患者凝血指标的比较[M(P_{25} , P_{75})]

组别	<i>n</i>	PT(s)	国际标准化比值	PT%	APTT(s)	TT(s)	FIB(g/L)	D-D(μg/mL)	FDP(μg/mL)
无活动组	43	11.6(10.9,12.6)	1.01(0.96,1.12)	97.5(84.9,107.4)	30.3(27.9,37.2)	19.0(17.5,21.4)	2.9(2.0,3.7)	0.71(0.34,1.82)	2.60(1.77,5.87)
轻度活动组	42	11.7(10.6,12.7)	1.00(0.92,1.07)	94.4(77.4,112.6)	33.4(28.4,38.7)*	18.6(17.2,19.4)	2.7(2.2,3.8)	0.91(0.35,1.47)	3.58(2.08,6.56)
中度活动组	31	11.2(10.8,12.4)	0.97(0.92,1.05)	99.5(89.3,115.7)*	34.5(25.0,39.6)	19.1(17.8,22.0)	2.9(2.0,3.7)	1.55(0.72,2.30)	5.10(2.50,8.20)
重度活动组	10	11.3(10.2,12.08)	0.99(0.91,1.04)	100.2(84.8,122.9)	31.1(21.6,35.1)	20.3(18.7,22.4)	2.5(2.1,3.0)	2.91(1.47,4.58)#	7.25(2.59,10.52)

注:与无活动组比较,* $P<0.05$;与轻度活动组比较,# $P<0.05$

2.3 D-D、FDP 与 SLE 患者 SLEDAI-2000 评分的相关性 根据 SLEDAI-2000 的评分标准,对 126 例患者进行活动积分评估,结果显示,患者的的得分为 7(4,10)分。Pearson 相关分析显示,患者的 D-D($r=0.318$, $P<0.001$)及 FDP($r=0.278$, $P=0.002$)与 SLE 患者的积分呈正相关,且随着 SLEDAI-2000 评分的增加,D-D、FDP 的值也相应升高。

3 讨论

SLE 是一种常见的自身免疫性疾病,其临床表现

1.2 方法 采集肘静脉 2 mL,1:9 枸橼酸钠抗凝,4℃低温低速离心机 3 500 r/min,离心 10 min 取血浆进行检测,整个过程不超过 2 h。采用 Sysmex CS-5100 全自动血凝分析仪,使用配套进口原装试剂进行检测。凝血酶原活动度(PT%)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)和凝血酶时间(TT)均采用散射光加百分终点法,D-二聚体(D-D)和纤维蛋白原降解产物(FDP)采用免疫比浊法。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料采用中位数(*M*)和四分位间距(P_{25} , P_{75})表示,组间比较采用非参数检验。采用 Pearson 相关分析对两个变量间的相关性进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象凝血指标的比较 SLE 患者的 PT%、APTT、FIB、D-D 和 FDP 与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 凝血指标在不同活动度 SLE 患者间的比较 结果显示,无活动组与中度活动组间 PT%比较,差异有统计学意义($P=0.004$);无活动组与轻度活动组的 APTT 比较,差异有统计学意义($P=0.038$)。D-D 在轻度活动组与重度活动组之间,差异有统计学意义($P=0.032$),见表 2。

较为复杂,其血液指标变化多样,而临床的多数表现与血栓形成密切相关^[2]。SLE 患者的死亡原因主要有感染、中枢神经性狼疮、肾衰竭和心血管疾病等^[3],而近年来研究发现重要器官的血栓导致的死亡越来越突出,已引起临床的高度重视。大部分 SLE 患者常表现为凝血指标的异常,往往会有血栓的形成^[4]。目前国内大部分医院广泛开展的血栓与止血项目包含凝血酶原时间(PT)、APTT、TT、FIB、D-D 及 FDP,这些监测指标的联合检测可以很好地反映体内血栓与凝血的平衡

状态,有效地帮助临床提供血栓的辅助诊断^[5]。

本研究显示,SLE 组 PT%、APTT、FIB、D-D 和 FDP 与对照组的差异有统计学意义($P < 0.05$)。PT%较对照明显降低,而 APTT、FIB、D-D 和 FDP 则高于对照组。PT%是根据正常血浆 PT 值对比患者的 PT 值,并根据活动曲线求出的结果,临床常作为观察 PT 的指标^[6]。APTT 是反映内源性凝血途径的是否正常的监测指标。当先天性或获得性的内源性凝血因子(FⅧ、FⅨ、FⅪ、FⅫ)缺乏,APTT 将出现异常,其降低常出现在高凝状态。临床将 APTT 和 PT 的联合检测常作为 2 期止血异常的筛选试验^[7]。所以 SLE 患者 APTT 和 PT 的结果异常可以表明患者的内、外源性凝血途径障碍。应用 PT 和 APTT 对 SLE 患者进行凝血功能的评估,结果显示均缩短,提示其外源性及内源性各凝血因子活性增强,呈现高凝状态^[7]。通常情况认为 SLE 患者为低纤溶状态,而当体内产生纤溶活性成分的抗体时,会加重体内的纤溶障碍,同时自身抗体将协同血液高凝^[8]。这在临床上应值得重视,因为 SLE 早期血栓形成可能无明显的临床症状,容易漏诊。因此,早期发现血栓前状态异常的证据对临床尤为重要。本研究还发现 SLE 患者的血浆 FIB 水平明显高于对照组。FIB 为纤维蛋白的前体,又称作 I 因子,是一种大分子球蛋白,其作用除了可以作为凝血过程中的底物,更重要的是在凝血最后阶段,将可溶性 FIB 转变为不可溶性纤维蛋白,从而促进血液凝固。有研究发现,高浓度的 FIB 及纤维蛋白聚合率可能是 SLE 患者血栓形成的危险因素^[9]。FIB 水平升高可能与 SLE 患者体内白介素 6 等细胞因子水平增高有关^[10]。本研究发现 SLE 患者体内 FDP 和 D-D 明显高于对照组,可能与患者体内的高凝状态、微小血栓的形成密切相关^[11]。D-D 是纤维蛋白单体与活化因子Ⅻ交联后,经过纤溶酶水解产生的特异性的小分子二聚体,可作为血管中纤维蛋白形成的敏感指标,以反映体内高凝状态和血栓形成。SLE 患者的高凝状态的形成相当复杂,有研究表明,由于 SLE 患者体内产生的抗血管内皮细胞抗体、细胞因子、黏附分子等多种免疫因素与血管内皮细胞相互作用,导致其血管内皮受损,削弱内皮细胞的抗栓作用,并引起血小板的黏附、聚集,使血液呈高凝状态。还有研究表明,SLE 患者中凝血表现异常可能机制与 SLE 患者自身抗体有关^[12-13]。特异性抗体还能使患者血液中的血小板和红细胞遭到破坏,并释放出大量的凝脂类物质,从而促进凝血。应用以上凝血指标的联合监测,可以对 SLE 患者凝血功能做出及时的判断。

本研究进一步发现不同活动度之间的 PT%、APTT 有显著性差异。轻度活动组的 APTT 明显高于无活动组,通过对 SLE 患者 APTT 指标的检测,可以有助于临床判断疾病有无活动。而中度活动组的

PT%明显高于无活动组,对临床对疾病的发展有很好的提示作用。总体来说,随着 SLEDAI-2000 评分的增加,患者的高凝状态更加明显。这可能与高积分患者中凝血因子的增强激活、血凝块形成速度加快有关^[14]。

本次研究还发现,SLE 患者的 D-D、FDP 水平与 SLEDAI-2000 积分呈正相关,随着疾病的发展,D-D 和 FDP 水平相应增高,这比王坤等^[14]报道的相关系数偏低。可能与本研究是一项回顾性研究分析,受病例资料的限制,统计结果有一定偏倚。另外对照组例数较少,可能会存在一定影响。虽然 D-D 升高并不提示必然的血栓形成,但有研究表明,在发生血栓患者中 D-D 水平有着不同程度的升高,临床常用 D-D 阴性及无相关临床症状作为排除血栓可能。有研究显示,约 70%的 SLE 患者 D-D 水平升高,提示炎症反应和凝血系统的交叉反应在疾病中发挥致病作用^[15]。

综上所述,SLE 患者凝血功能紊乱,总体呈高凝状态。疾病活动度与高凝状态呈正相关。联合检测 PT%、APTT、TT、D-D 以及 FDP,对 SLE 发展中血栓的形成有很好的提示作用并对 SLE 疾病的严重程度的判断及进展有较好的预测作用。

参考文献

- [1] GLADMAN D D, IBANEZ D, UROWITZ M B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 [J]. J Rheumatol, 2002, 29(2): 288-291.
- [2] AL-HOMOOD I A. Thrombosis in systemic lupus erythematosus; a review article [J]. ISRN Rheumatol, 2012(1): 428269.
- [3] 孙涛,肖卫国. 33 例系统性红斑狼疮患者死亡原因分析 [J]. 中国医科大学学报, 2014, 43(9): 850-851.
- [4] 蔡文文,陈宏,门剑龙. 系统性红斑狼疮患者凝血、纤溶系统与自身抗体及其血栓形成的关系 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2013, 27(3): 240-242.
- [5] 王华忠,刘兰平,何学贤. 75 例血栓性疾病六项凝血纤溶指标测定结果与分析 [J]. 临床检验杂志, 2002, 20(2): 110.
- [6] 程烽,朱忠勇. 凝血酶原时间测定标准化及在抗凝治疗中应用 [J]. 中华检验医学杂志, 1995, 18(2): 111-113.
- [7] 丛玉隆. 血栓与止血试验诊断的现状 & 发展 [J]. 中华检验医学杂志, 2001, 24(1): 5-7.
- [8] 杨辉,于新发,谢双锋,等. 系统性红斑狼疮患者 286 例凝血功能的改变及相关因素分析 [J]. 实用医学杂志, 2012, 28(17): 2882-2884.
- [9] 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(2): 204-206.
- [10] DHILLON P K, ADAMS M J. Thrombosis in systemic lupus erythematosus: role of impaired fibrinolysis [J]. Semin Thromb Hemost, 2013, 39(4): 434-440.
- [11] 杨年安,周发为,冯佳,等. D-二聚体、FIB 在系统性红斑狼疮中的价值 [J]. 湖北民族学院学报(医学版), 2016, 33(1): 14-15.

进肿瘤细胞增殖作用,并且可作为卵巢癌诊断的标志物^[10-11]。与 HE4 促进肿瘤细胞增殖作用类似,研究发现 HE4 在类风湿关节炎滑膜增殖中起着关键作用^[9]。目前,在类风湿关节炎患者中,针对炎性因子 IL-1 β 和 IL-6 的治疗取得一定的效果,但是,在一部分患者中效果较差,表明在类风湿关节炎发病机制中,除了炎性反应外,还存在其他致病因素^[4]。最近研究发现,关节炎滑膜细胞异常增殖导致关节肿大和畸形,是类风湿关节炎治疗效果较差的关键因素^[8]。PCNA 是细胞有丝分裂的关键调控蛋白,其可与细胞周期蛋白相互作用调控 DNA 合成,进而调控细胞周期和细胞增殖^[12]。p21 是细胞周期的负性调控蛋白,具有抑制细胞周期蛋白激酶活性,诱导细胞凋亡作用^[13-14]。本研究结果显示,干扰 HE4 后,PCNA 水平下调,p21 水平上调,表明 HE4 可能调控 PCNA 和 p21 蛋白进而调控类风湿关节炎滑膜细胞增殖作用,且 ROC 曲线分析其对类风湿关节炎诊断具有一定价值,灵敏度和特异度分别为 80.0%和 83.3%;进一步研究其与类风湿关节炎 RF 和 ACPA 水平呈正相关。但是,HE4 调控 PCNA 和 p21 蛋白的具体分子机制及是否具有抑制类风湿关节炎炎性反应还值得进一步研究。

综上所述,HE4 在类风湿关节炎患者滑膜细胞和血清中表达上调,且与类风湿关节炎 RF 和 ACPA 水平密切相关。ROC 曲线分析表明血清 HE4 对类风湿关节炎诊断具有良好价值。此外,HE4 通过调控 PCNA 和 p21 蛋白从而调控滑膜细胞增殖作用,这些结果提示 HE4 可能成为类风湿关节炎治疗新的靶点,具有一定的临床意义。

参考文献

[1] CHARLES J, BRITT H, PAN Y. Rheumatoid arthritis [J]. Aust Fam Physician, 2013, 42(11): 765.
[2] ALGHASHAM A, RASHEED Z. Therapeutic targets for rheumatoid arthritis: Progress and promises [J]. Autoimmunity, 2014, 47(2): 77-94.
[3] 席向红, 苏荣, 贾韶彤, 等. 精浆中人附睾蛋白 4 与男性不

育症的相关性 [J]. 山东大学学报(医学版), 2016, 54(5): 66-69.
[4] 章涤, 王飞, 冯阳春, 等. 血清 CA125 和人附睾蛋白 4 联合检测在维吾尔族女性卵巢癌中诊断的研究 [J]. 检验医学与临床, 2016, 13(4): 503-505.
[5] CALMON-HAMATY F, AUDO R, COMBE B, et al. Targeting the Fas/FasL system in Rheumatoid Arthritis therapy: Promising or risky? [J] Cytokine, 2015, 75(2): 228-233.
[6] 张剑, 董敏敏, 吴婧, 等. 血清人附睾蛋白 4 在肺癌诊断中的临床应用探讨 [J]. 中华全科医学, 2016, 14(8): 1302-1304.
[7] JIANG S W, CHEN H, DOWDY S, et al. HE4 transcription- and splice variants-specific expression in endometrial cancer and correlation with patient survival [J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(11): 22655-22677.
[8] 李轲, 谢付静, 李军. 血清人附睾蛋白 4 联合糖类抗原 125 检测对浆液性卵巢癌的诊断价值 [J]. 山东医药, 2016, 56(9): 79-80.
[9] 杨晓霞, 柏明, 刘丽敏, 等. 慢性肾脏病患者血清人附睾蛋白 4 与疾病进展的关系 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2016, 25(2): 128-133.
[10] LI J, CHEN H, MARIANI A, et al. HE4(WFDC2) Promotes Tumor Growth in Endometrial Cancer Cell Lines [J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(3): 6026-6043.
[11] LU Q, CHEN H, SENKOWSKI C, et al. Recombinant HE4 protein promotes proliferation of pancreatic and endometrial cancer cell lines [J]. Oncol Rep, 2016, 35(1): 163-170.
[12] 李安平, 刘洪梅, 李婵, 等. 血清 ProGRP 和 HE4 在慢性肾脏病患者中的临床意义 [J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(10): 1123-1125.
[13] 马潇潇, 任瑞峰, 张建杰, 等. 慢性肾脏疾病患者人附睾蛋白 4 水平变化 [J]. 河北医药, 2015, 37(7): 1019-1021.
[14] Bottini N, Firestein G S. Duality of fibroblast-like synovocytes in RA: passive responders and imprinted aggressors [J]. Nat Rev Rheumatol, 2013, 9(1): 24-33.

(收稿日期: 2017-11-21 修回日期: 2018-01-29)

(上接第 2038 页)

[12] 周晶晶, 汪国生, 李向培, 等. 系统性红斑狼疮患者外周血干扰素 α 、白介素 6 和肿瘤坏死因子 α 水平 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2013, 7(2): 109-114.
[13] MAHAPARN P, UAPRASERT N, ROJNUKARIN P. Risk Factors for Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus(SLE) [J]. Thromb Res, 2014, 133(3): S58-S59.

[14] 王坤, 贾兴旺, 颜光涛. 红细胞分布宽度和 D-二聚体联合评估系统性红斑狼疮病情活动程度 [J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(2): 130-132.
[15] 李春, 穆荣, 任立敏, 等. D-二聚体水平在系统性红斑狼疮的临床意义 [J]. 中华内科杂志, 2010, 49(12): 1039-1042.

(收稿日期: 2017-11-06 修回日期: 2018-02-23)