

• 论 著 •

Hepcidin-25、HbA2、PON1 表达水平在预测 妊娠期缺铁性贫血中的价值*

晋艳婷,赵兴丹,翁艾罕,李素皎

海南省妇女儿童医学中心输血科,海南海口 570100

摘要:目的 探讨血清铁调素-25(Hepcidin-25)、血红蛋白 A2(HbA2)、氧磷酶 1(PON1)水平在预测妊娠期缺铁性贫血中的价值。方法 将 60 例妊娠期缺铁性贫血患者纳入观察组,60 例孕检正常的孕妇纳入对照组。比较两组研究对象血清 Hepcidin-25、HbA2、PON1 水平,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 3 项指标诊断妊娠期缺铁性贫血的效能,采用多因素 Logistic 回归分析 Hepcidin-25、HbA2、PON1 对妊娠期缺铁性贫血的影响,构建预测妊娠期缺铁性贫血的 Nomogram 模型,并进行 Nomogram 模型曲线校正及临床净收益分析。结果 观察组的 Hepcidin-25、HbA2、PON1 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Hepcidin-25、HbA2、PON1 诊断妊娠期缺铁性贫血的曲线下面积(AUC)分别为 0.973、0.915、0.993, cut-off 值分别为 103.22 ng/mL、2.21%、556.89 U/L。多因素 Logistic 回归分析结果显示 $\text{Hepcidin-25} \leq 103.22 \text{ ng/mL}$ 、 $\text{HbA2} \leq 2.21\%$ 、 $\text{PON1} \leq 556.89 \text{ U/L}$ 是妊娠期缺铁性贫血发生的独立危险因素($P<0.05$)。以独立危险因素构建 Nomogram 模型,并进行内部检验, Nomogram 预测模型的临床应用价值较高,净收益均高于 Hepcidin-25、HbA2、PON1。结论 Hepcidin-25、HbA2、PON1 可用于妊娠期缺铁性贫血的预测。

关键词:妊娠期; 缺血性贫血; 铁调素-25; 血红蛋白 A2; 氧磷酶 1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.21.004

中图法分类号:R714.254

文章编号:1673-4130(2022)21-2573-05

文献标志码:A

Clinical value of Hepcidin-25, HbA2 and PON1 expression levels in predicting the occurrence of iron deficiency anemia during pregnancy*

JIN Yanting, ZHAO Xingdan, WENG Aihan, LI Sujiao

Department of Hematology, Hainan Women and Children's Medical Center,
Haikou, Hainan 570100, China

Abstract: **Objective** To explore the value of serum Hepcidin-25, hemoglobin A2 (HbA2) and paraoxonase 1 (PON1) levels in predicting iron deficiency anemia during pregnancy. **Methods** A total of 60 patients with iron deficiency anemia during pregnancy were included in the observation group, and 60 healthy pregnant women were included in the control group. The serum levels of Hepcidin-25, HbA2 and PON1 were compared between the two groups. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the efficacy of the three indicators in the diagnosis of iron deficiency anemia during pregnancy, and multiple Logistic regression was used to analyze the effects of Hepcidin-25, HbA2 and PON1 on iron deficiency anemia during pregnancy. To construct a Nomogram model to predict iron deficiency anemia in pregnancy, and to conduct a Nomogram model curve correction and clinical net benefit analysis. **Results** The levels of Hepcidin-25, HbA2 and PON1 in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of Hepcidin-25, HbA2 and PON1 in the diagnosis of iron deficiency anemia during pregnancy were 0.973, 0.915 and 0.993 respectively, and the cut-off values were 103.22 ng/mL, 2.21% and 556.89 U/L respectively. Multiple Logistic regression showed that $\text{Hepcidin-25} \leq 103.22 \text{ ng/mL}$, $\text{HbA2} \leq 2.21\%$ and $\text{PON1} \leq 556.89 \text{ U/L}$ were the risk factors of iron deficiency anemia during pregnancy ($P<0.05$). The Nomogram model constructed with independent risk factors had been internally tested. Nomogram prediction model had high clinical application value, and the net income was higher than Hepcidin-25, HbA2 and PON1. **Conclusion** Hepcidin-25, HbA2 and PON1 could be used to predict iron deficiency anemia during pregnancy.

Key words: pregnancy; iron deficiency anemia; Hepcidin-25; hemoglobin A2; paraoxonase 1

* 基金项目:海南省医药卫生科研项目(2001120114A2000)。

作者简介:晋艳婷,女,主管技师,主要从事输血研究。

缺铁性贫血是一种多发于妇女儿童的贫血症,是由于缺铁,血红蛋白无法正常合成,红细胞生成受限所导致。约 50% 的孕妇会出现贫血,且大多数为缺铁性贫血^[1]。缺铁患者多出现面色苍白、倦怠、食欲不振、恶心、腹泻、吞咽困难等症状^[1],久病者甚至会出现指甲皱缩、反甲、皮肤干枯、毛发干燥等^[2],致使孕妇的抵抗力下降、妊娠不良风险增加、后续生产的风险增加。孕妇轻中度贫血对胎儿的影响不大,但重度贫血会引发胎儿生长受限,甚至发生早产或死胎等不良妊娠结局。妊娠期缺铁会对母体和胎儿造成严重的不良后果,因此,应高度重视妊娠期缺铁性贫血的诊疗。铁调素-25(Hepcidin-25)是一类调节铁平衡的多肽,主要在肝脏中产生,是铁代谢的关键调节因子^[2]。血红蛋白 A2(HbA2)在健康成人体内占血红蛋白总量的 2.5%~3.5%^[1],缺铁性贫血会导致 HbA2 水平降低^[2]。氧磷酶 1(PON1)是人体内重要的生物活性物质,在肝脏中合成,已有研究表明,PON1 水平降低可预测患者缺铁性贫血的发生^[3]。

在临床治疗上,缺铁性贫血还容易与珠蛋白生成障碍性贫血和慢性炎症性贫血、铁粒幼细胞性贫血的诊断混淆,本研究探讨了 Hepcidin-25、HbA2、PON1 在妊娠期缺铁性贫血中的诊断效能,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 4 月至 2020 年 4 月本院收治的 60 例妊娠期缺铁性贫血患者作为观察组,其中轻度贫血 29 例,重度贫血 31 例。(1)纳入标准:①所有患者均参照《妊娠期铁缺乏和缺铁性贫血诊治指南》相关标准确诊为妊娠期缺铁性贫血;②临床各项检查资料完整;③无妊娠期其他并发症。(2)排除标准:①合并其他器官及系统的重大疾病;②合并血液系统其他疾病;③未满 18 岁;④患有精神类疾病。选取同期 60 例未出现缺铁性贫血孕妇作为对照组,孕检各项指标均正常。两组基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。所有研究对象均自愿参与本研究,且签署知情同意书。本研究经过本院医学伦理委员会批准。

表 1 两组基线资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	体质量指数 (kg/m ²)	孕周 (周)	甘油三酯 (mmol/L)	高密度脂蛋白 胆固醇 (mmol/L)	低密度脂蛋白 胆固醇 (mmol/L)	舒张压 (mm Hg)	收缩压 (mm Hg)
观察组	60	25.74±2.56	23.74±3.14	20.34±4.16	1.31±0.28	1.13±0.17	2.06±0.39	75.13±4.29	113.43±11.43
对照组	60	25.27±2.48	23.78±3.88	20.52±4.33	1.29±0.25	1.18±0.15	2.09±0.42	74.40±4.94	113.09±9.97
<i>t</i>		1.014	−0.065	−0.511	0.406	−1.603	−0.312	0.861	0.180
<i>P</i>		0.313	0.949	0.610	0.685	0.112	0.756	0.391	0.857

1.2 方法

1.2.1 标本采集 抽取所有研究对象孕 24~28 周空腹静脉血 3.0 mL,置于含分离胶与促凝剂的黄色真空采血管及乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝紫色真空采血管中,充分混匀并在 2 h 内送检。分离血清,黄色真空采血管的血清标本用于检测 PON1 活力,紫色真空采血管的血清标本用于 HbA2、Hepcidin-25 水平检测。

1.2.2 指标检测 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 Hepcidin-25 水平,试剂盒由美国 CUS-ABIO 公司生产。采用 SEBIA 全自动高压液相毛细管电泳仪(法国 Sebia 公司)检测血清 HbA2 水平,试剂盒为仪器配套试剂盒。采用化学发光免疫分析法检测血清 PON1 水平,试剂盒购自上海泽叶生物科技有限公司。所有检测流程参照试剂盒说明书及相关标准操作规程进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈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;对 Hepcidin-25、HbA2、

PON1 诊断妊娠期缺铁性贫血的效能进行受试者工作特征(ROC)曲线分析;采用多因素 Logistic 回归分析 Hepcidin-25、HbA2、PON1 对妊娠期缺铁性贫血的影响;构建预测妊娠期缺铁性贫血的 Nomogram 模型,进行 Nomogram 模型曲线校正及临床净收益分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 Hepcidin-25、HbA2、PON1 水平比较 观察组的 Hepcidin-25、HbA2、PON1 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组 Hepcidin-25、HbA2、PON1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Hepcidin-25 (ng/mL)	HbA2 (%)	PON1 (U/L)
观察组	60	84.34±19.18	2.01±0.14	463.27±52.76
对照组	60	142.74±21.68	2.97±0.68	648.49±58.43
<i>t</i>		−14.813	−10.693	−19.220
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

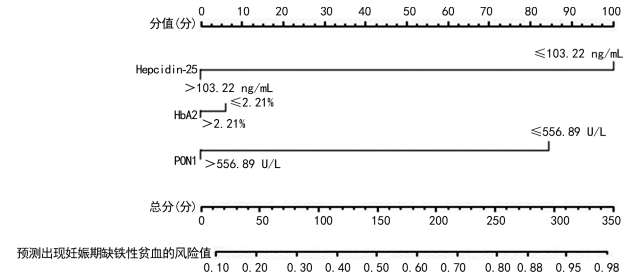
2.2 3 项指标对妊娠期缺铁性贫血的诊断效能

Hepcidin-25、HbA2、PON1 诊断妊娠期缺铁性贫血的曲线下面积(AUC)分别为 0.973、0.915、0.993,3 项指标均有较好的诊断效能。见表 3。

2.3 3 项指标对妊娠期缺铁性贫血的影响 多因素 Logistic 回归分析结果显示, $\text{Hepcidin-25} \leq 103.22 \text{ ng/mL}$ 、 $\text{HbA2} \leq 2.21\%$ 、 $\text{PON1} \leq 556.89 \text{ U/L}$ 是妊娠期缺铁性贫血发生的独立危险因素($P < 0.05$)。其中影响最大的独立危险因素是 Hepcidin-25,最小的是 HbA2。见表 4。

2.4 构建预测妊娠期缺铁性贫血的 Nomogram 模型 将 $\text{Hepcidin-25} (\leq 103.22 \text{ ng/mL})$ 、 $\text{HbA2} (\leq 2.21\%)$ 、 $\text{PON1} (\leq 556.89 \text{ U/L})$ 纳入 Nomogram 模

型,构建妊娠期缺铁性贫血的预测模型。见图 1。



注:第一行点线代表着每个影响因素对应的分数;第二行至第四行分别表示 3 个影响因素;第五行表示各个影响因素的总分;最后一行表示发生缺铁性贫血的概率。每个影响因素轴线上的值向上做一条垂线对应到点线上,确定每个影响因素的分值,计算 3 个影响因素的总分。

图 1 预测妊娠期缺铁性贫血的 Nomogram 模型

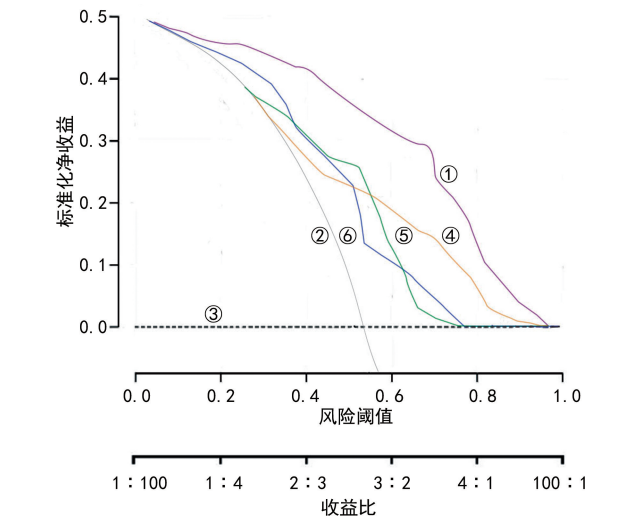
表 3 3 项指标对妊娠期缺铁性贫血的诊断效能

变量	AUC	cut-off 值	Youden 指数	SE	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	P
Hepcidin-25	0.973	103.22 ng/mL	0.850	0.011 3	0.926~0.994	86.7	98.3	<0.000 1
HbA2	0.915	2.21%	0.850	0.032 5	0.850~0.958	96.7	88.3	<0.000 1
PON1	0.993	556.89 U/L	0.950	0.005 8	0.957~0.999	96.7	98.3	<0.000 1

表 4 3 项指标诊断妊娠期缺铁性贫血的多因素 Logistic 回归分析

变量	B	SE	Wald χ^2	OR	P
Hepcidin-25($\leq 103.22 \text{ ng/mL}$)	0.22	0.09	6.301	1.24	0.013
HbA2($\leq 2.21\%$)	0.02	0.01	7.943	1.02	0.004
PON1($\leq 556.89 \text{ U/L}$)	0.19	0.07	6.538	1.20	0.006

2.5 Nomogram 模型校正曲线及临床净收益分析 内部验证结果显示,Nomogram 模型预测出现妊娠期缺铁性贫血的 C-index 为 0.764 (95%CI: 0.413~1.201)。校正曲线显示观测值与预测值之间保持较好一致性。见图 2。Nomogram 模型预测妊娠期缺铁性贫血出现的风险阈值为 >0.086 ,Nomogram 模型提供了临床净收益。此外,DCA 曲线显示该 Nomogram 预测模型的临床应用价值较高,净收益均高于 Hepcidin-25、HbA2、PON1。见图 3。



注:①代表 Nomogram 预测模型;②代表当所有患者用常规方法去预测并进行治疗,所获得的临床收益;③代表假设所有患者都不进行预测,也不治疗,所获得的临床收益为 0;④为 Hepcidin-25;⑤为 HbA2;⑥为 PON1。

图 3 Nomogram 模型决策曲线

3 讨论

妊娠期缺铁性贫血作为影响孕妇健康和生命的危险因素,是一种妊娠期常见的并发症,尤其多发于孕中晚期。孕早期食欲不振、妊娠反应带来的身体不

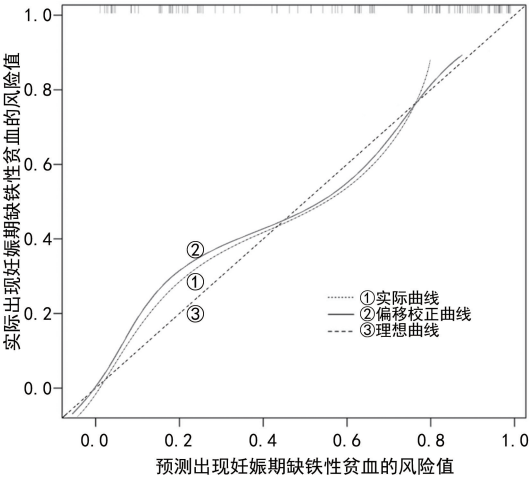


图 2 Nomogram 模型校正曲线

适,以及胎儿发育、孕妇血容量增加导致了血液稀释,铁吸收减少,使孕妇血红蛋白合成不足、红细胞生成不足,最终引发了贫血^[1]。我国妊娠期缺铁性贫血发病率较高且逐年递增^[2]。铁缺乏会影响到新生儿长期的健康。临产时缺铁性贫血会导致孕妇剖宫产的概率增加,增加生产风险。即使在孕晚期纠正贫血也可能无法阻止不良妊娠结局的发生。目前,临床用于确诊缺铁性贫血的手段是骨髓穿刺涂片,需要对患者进行侵入性操作,其应用具有很大的局限性。因此,寻找一个合适的可用于无创诊断缺铁性贫血的指标是现阶段亟待解决的大问题。

相关研究数据表明,妊娠期缺铁性贫血患者血清 Hpcidin-25 水平下降,低血清水平 Hpcidin-25 是孕妇发生妊娠期缺铁性贫血的独立危险因素^[3],本研究也验证了这一结论。观察组的血清 Hpcidin-25 水平明显低于对照组,且 ROC 曲线显示该指标对妊娠期缺铁性贫血也有较好的诊断效能。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 Hpcidin-25 ≤ 103.22 ng/mL 为孕妇发生妊娠期缺铁性贫血的独立危险因素。Hpcidin-25 为膳食铁吸收和体内铁分布的中心调节剂,导致血清 Hpcidin-25 水平下调最重要的因素是缺铁。肽激素通过结合作用来降低血液循环中的铁,调节铁输出蛋白及铁转运蛋白。缺铁是导致贫血的重要原因,而孕妇出现贫血的主要原因在于孕妇特殊的铁需求,发育中的胎儿需要较多的铁元素。吸收的铁不足以满足怀孕后期的需求,进而引发母体出现了缺铁性贫血的症状。

相关研究表明,HbA2 可作为监测妊娠期缺铁性贫血的指标^[4]。本研究通过 ROC 曲线分析及多因素 Logistic 回归分析,发现 HbA2 $\leq 2.21\%$ 也是妊娠期缺铁性贫血发生的独立危险因素。本研究结果表明,观察组的 HbA2 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。这一表现的原因正是由于铁供给与需求的失衡^[5-7],影响了血红蛋白的正常生成^[8-10]。因此,可以根据患者的 HbA2 水平,在宏观上预测缺铁性贫血症的发生。

PON1 在肝脏中分泌,在血液中紧密固定在高密度脂蛋白上,可抑制低密度脂蛋白的氧化修饰,并水解具有生物活性的溶血磷脂等脂质过氧化物^[11-15]。以往研究表明 PON1 水平在妊娠期缺铁性贫血患者中明显降低^[16-21],本研究也证实了这一观点。本研究进一步分析了 PON1 的诊断效能,并进行了多因素 Logistic 回归分析,结果显示 PON1 在妊娠期缺铁性贫血中具有较好的诊断效能,且 PON1 ≤ 556.89 U/L 是妊娠期缺铁性贫血的独立危险因素。

在以上分析结果的基础上,利用 3 项指标构建 Nomogram 模型,Nomogram 模型预测出现妊娠期缺

铁性贫血的 C-index 为 0.764 (95% CI: 0.413 ~ 1.201)。校正曲线显示观测值与预测值之间保持了较好一致性。Nomogram 模型预测妊娠期缺铁性贫血出现的风险阈值为 > 0.086 ,Nomogram 模型提供了临床净收益。Nomogram 模型临床净收益均高于 Hpcidin-25、HbA2、PON1。综上所述,本研究证实,Hpcidin-25、HbA2、PON1 在妊娠期缺铁性贫血患者中的水平均与健康对照者差异有统计学意义($P < 0.05$),构建 Nomogram 模型可用于临床对妊娠期缺铁性贫血的预测。

本研究在既往研究基础上,既验证了前人研究的准确性,还使用建模的方法对患者患病的风险因素进行进一步分析,并采用新颖的 Nomogram 模型预测了妊娠期缺铁性贫血出现的风险,该模型可以通过整合不同的相关变量,来生成临床事件发生的单个数值概率^[22-23],满足对生物和临床整合模型需求,推动个性化医疗,以协助临床决策^[24-25]。从而实现对不同孕期患者进行分层对症治疗,通过膳食和药物补充患者缺少的铁元素,从根本上改善患者的病情。

参考文献

[1] 王书凯. 毛细血管血红蛋白电泳联合血常规检测鉴别妊娠期轻型 β 地中海贫血与缺铁性贫血的诊断价值[J]. 中国医学工程, 2021, 29(3): 39-43.

[2] 吴进, 李慧, 肖凯, 等. 右旋糖酐铁联合 EPO 治疗妊娠期缺铁性贫血疗效及其对 RET、Hpcidin-25 水平的影响[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(5): 492-496.

[3] 汤中州, 刘秀勤. 血清铁调素及 25-羟维生素 D 水平与小儿缺铁性贫血的相关性研究[J]. 实验与检验医学, 2021, 39(1): 161-164.

[4] 齐亮, 邱辉, 付玉. 血清铁调素-25 水平对妊娠期缺铁性贫血诊治的意义及与围产结局的关系[J]. 中国临床研究, 2019, 32(11): 1471-1475.

[5] 梁衍, 金刚, 冯婷, 等. 腹膜透析患者血清铁调素-25 与铁代谢的相关性研究[J]. 成都医学院学报, 2016, 11(5): 561-564.

[6] 杨晓梅. 地中海贫血合并缺铁性贫血患者 HbA2、SF 表达水平及相关性[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(8): 563-565.

[7] 孙健, 孙冀兵, 张娜, 等. 缺铁性贫血患者血红蛋白毛细血管电泳法检测分析[J]. 河北医药, 2018, 40(3): 372-375.

[8] 杜丽, 秦丹卿, 兰菲菲, 等. 轻型 β 地中海贫血合并缺铁性贫血患者血红蛋白 A2 水平的变化[J]. 广东医学, 2016, 37(13): 1982-1984.

[9] 王娜, 陈丽珍, 邱雪洲, 等. 益血生胶囊联合多糖铁复合物治疗妊娠期缺铁性贫血的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(6): 1190-1193.

[10] 张琳, 宋玮钊, 黄校风. 妊娠期缺铁性贫血患者血 Hb、SF、PON1 水平与围生结局的关系[J]. 浙江医学, 2019,

- 41(12):1295-1297.
- [11] 俞春芝,王瑞,康瑛.血清对氧磷酶和芳香酯酶在妊娠期缺铁性贫血的临床意义[J].西南国防医药,2017,27(10):1066-1068.
- [12] 施旭斌,张娟文,吕国才.血清对氧磷酯酶联合氧化低密度脂蛋白在缺铁性贫血的临床意义[J].浙江预防医学,2008,20(6):8-9.
- [13] MALIHEH M,ALI M M,ROYA A N,et al. The prevalence of absolute and functional iron deficiency anemia in new cases of smear-positive pulmonary tuberculosis and their sputum conversion rate at the end of intensive tuberculosis treatment phase[J]. Prague Medical Report, 2020,121(1):35-41.
- [14] LANKARANI D S,ELMOFTI Y,MAKAR R,et al. S2810 the utility of video capsule endoscopy in identifying rare causes of iron deficiency anemia[J]. Am J Gastroenterol,2020,115(1):S1468-S1468.
- [15] KOCER A M,KIZILTOPRAK H,FEN T,et al. Evaluation of radial peripapillary capillary density in patients with newly diagnosed iron deficiency anemia[J]. Int Ophthalmol,2021,41(2):399-407.
- [16] YAO W C,CHEN H J,LEONG K H,et al. Publisher correction:the risk of fibromyalgia in patients with iron deficiency anemia; a nationwide population-based cohort study[J]. Sci Rep,2021,11(1):15643.
- [17] GRUENSTEIN D,LEVITT J,ABITTAN B. Trichotillomania due to pica in a 23-month-old patient with concomitant iron deficiency anemia and lead poisoning[J]. JAAD Case Rep,2021,7:91-92.
- [18] LIAN Y,SHI J,NIE N,et al. Reticulocyte Hemoglobin Equivalent (Ret-He) combined with red blood cell distribution width has a differentially diagnostic value for thalassemias[J]. Hemoglobin,2019,43(1):1-7.
- [19] STEFANELLI G,VISCIDO A,LONGO S,et al. Persistent iron deficiency anemia in patients with celiac disease despite a gluten-free diet[J]. Nutrients,2020,12(8):2176.
- [20] KALISCH S J,VED N,SZUMSKA D,et al. Maternal iron deficiency perturbs embryonic cardiovascular development in mice[J]. Nat Commu,2021,12(1):3447.
- [21] SHUBHAM K,ANUKIRUTHIKA T,DUTTA S,et al. Iron deficiency anemia; a comprehensive review on iron absorption,bioavailability and emerging food fortification approaches[J]. Trend Food Sci Technol,2020,99(9):58-75.
- [22] MIMIESSE J F,ITOUA-NGAPORO N,ONKOUO A M,et al. Recurrent iron deficiency anemia revealing chronic gastritis with helicobacter pylori[J]. Open J Gastroenterol,2021,11(2):47-51.
- [23] ABDELMAHMUD E A,YASSIN M A. Iron deficiency anemia-induced lymphocytopenia in a young female[J]. Case Rep Oncol,2020,13(2):793-797.
- [24] VELEGRAKI M,FLAMOURAKIS M,KAZAMIAS G,et al. Replacement resistant iron deficiency anemia in a patient with ulcerative colitis in remission; investigating beyond the obvious [J]. Inflamm Bowel Dis, 2019, 25(10):e123-e124.
- [25] ABU-BAKER N N,EYADAT A M,KHAMAISEH A M. The impact of nutrition education on knowledge, attitude, and practice regarding iron deficiency anemia among female adolescent students in Jordan[J]. Heliyon,2021,7(2):e06348.

(收稿日期:2021-12-22 修回日期:2022-05-28)

(上接第 2572 页)

- [7] 陈玉萍,张兰.不同炎性指标检测在川崎病患儿诊断中的价值[J].中华全科医学,2020,18(3):362-364.
- [8] 张聪,黄彩芝,邓永超,等.全血 CRP 与血清 PCT 在新生儿缺血缺氧性脑病感染监测中的意义[J].实用检验医师杂志,2017,9(1):18-20.
- [9] SHIARI R,JARI M,KARIMI S,et al. Relationship between ocular involvement and clinical manifestations, laboratory findings, and coronary artery dilatation in Kawasaki disease[J]. Eye (Lond),2020,34(10):1883-1887.
- [10] STEPANOVA T V,IVANOV A,TERESHKINA N E,et al. Markers of endothelial dysfunction; pathogenetic role and diagnostic significance[J]. Klin Lab Diagn,2019,64(1):34-41.
- [11] 黄彩芝,莫丽亚,杨龙贵,等.血栓调节蛋白在儿童重症肺炎中的变化及临床价值[J].国际检验医学杂志,2018,39(2):137-139.
- [12] ELIA E,MONTECUCCO F,PORTINCASA P,et al. Update on pathological platelet activation in coronary thrombosis[J]. J Cell Physiol,2019,234(3):2121-2133.
- [13] OU N J,TANG M Z. Research progress on hereditary fibrinogen abnormalities[J]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi,2014,22(4):1188-1192.
- [14] JOHNSON E D,SHELL J C,RODGERS G M. The D-dimer assay[J]. Am J Hematol,2019,94(7):833-839.
- [15] LIANG S,ZHAO T,HU H,et al. Repeat dose exposure of PM(2.5) triggers the disseminated intravascular coagulation (DIC) in SD rats[J]. Sci Total Environ,2019,663(1):245-253.
- [16] HAN J W,OH J H,RHIM J W,et al. Correlation between elevated platelet count and immunoglobulin levels in the early convalescent stage of Kawasaki disease[J]. Medicine,2017,96(29):e7583-e7588.

(收稿日期:2022-02-11 修回日期:2022-06-08)