

• 短篇论著 •

aGAPSS 评分联合血清 TSP-1、狼疮抗凝物比值预测系统性红斑狼疮血栓事件的价值

李贤钊¹, 朱 瑶², 吴 钢^{1△}

1. 恩施土家族苗族自治州中心医院输血科, 湖北恩施 445000; 2. 恩施土家族苗族自治州民族医院儿科, 湖北恩施 445000

摘要:目的 研究简化整体抗凝脂抗体综合征评分(aGAPSS)联合血清血小板反应蛋白-1(TSP-1)与狼疮抗凝物(LA)比值在预测系统性红斑狼疮(SLE)患者血栓事件中的效果。方法 将恩施土家族苗族自治州中心医院 2019 年 1 月至 2022 年 1 月收治的 51 例发生血栓事件的 SLE 患者纳为观察组, 同期未发生血栓事件的 48 例 SLE 患者纳为对照组, 检测并比较两组 aGAPSS、血清 TSP-1 及 LA 比值, 以及发病年龄、体质指数(BMI)、合并高血脂、肾脏受累等临床资料, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线, 分析 aGAPSS、血清 TSP-1 及 LA 比值单独及联合应用在预测 SLE 患者血栓事件中的价值, 采用二元 Logistic 回归模型分析影响 SLE 患者并发血栓事件的独立危险因素。结果 两组 BMI、疾病活动指数(SLEDAI)得分、肾脏受累情况比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 观察组 aGAPSS、血清 TSP-1 及 LA 比值均高于对照组($P < 0.05$)。绘制 ROC 曲线发现, aGAPSS、血清 TSP-1 及 LA 比值在预测 SLE 患者血栓事件中均有一定的价值, 各指标单独应用时, 其预测效能相似, 3 项指标联合则可有效提高预测效能(曲线下面积为 0.871, 95%CI: 0.798~0.944)。二元 Logistic 回归分析提示, $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ 、SLEDAI 得分 ≥ 13 分、肾脏受累、aGAPSS ≥ 7 分及 LA 比值 ≥ 1.5 均是影响 SLE 患者并发血栓事件的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 aGAPSS、血清 TSP-1 及 LA 比值联合应用在预测 SLE 患者血栓形成中具有良好的应用潜能, 可作为鉴别血栓形成高危 SLE 患者的参考, 便于临床血栓防治措施的开展。

关键词:系统性红斑狼疮; 血栓事件; 简化整体抗凝脂抗体综合征评分; 血小板反应蛋白-1; 狼疮抗凝物比值; 预测价值

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.18.024

文章编号: 1673-4130(2023)18-2294-04

中图法分类号: R593.24

文献标志码: A

系统性红斑狼疮(SLE)是一种由自身抗体介导的自身免疫性疾病, 其临床表现多样, 病情复杂。有研究表示, 大部分 SLE 患者处于血栓前状态, 易发生血栓事件, 而血栓事件的发生将促进 SLE 病情的发展, 增加不良预后风险^[1-3]。积极预测 SLE 患者血栓事件发生风险, 提前执行血栓相关防治措施, 在改善患者预后中具有重要意义。SLE 患者血栓事件的发病机制复杂, 除了与抗磷脂抗体(APL)相关外, 还与血压、血糖、慢性炎症、狼疮肾炎等多种因素相关^[4]。简化整体抗凝脂抗体综合征评分(aGAPSS)包含抗心磷脂抗体(ACA) IgG 与 IgM、抗 β_2 -糖蛋白 I (β_2 GP I) 抗体 IgG 与 IgM、狼疮抗凝物(LA)、高脂血症、动脉性高血压 5 个因素, 李佳等^[5]研究发现, aGAPSS 在预测 SLE 患者血栓事件中具有良好价值。血小板反应蛋白-1(TSP-1)及 LA 比值分别是血小板的重要组成成分与抗凝脂抗体, 均具有促血栓形成作用^[6]。为研究 3 种指标单独及联合应用在预测 SLE 患者血栓事件中的价值, 笔者开展如下研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取恩施土家族苗族自治州中心医院 2019 年 1 月至 2022 年 1 月收治的 51 例发生血栓

事件的 SLE 患者纳为观察组, 同期未发生血栓事件的 48 例 SLE 患者纳为对照组。观察组男 23 例, 女 28 例; 对照组男 19 例, 女 29 例。两组发病年龄、吸烟情况及慢性病史等一般资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准: 观察组符合文献[7]中相关诊断标准。血栓事件定义及诊断: 包括动脉血栓事件(心绞痛、急性心肌梗死、脑血管意外、短暂性脑缺血发作、手指或脚趾坏疽、间歇性跛行、视网膜动脉闭塞)与静脉血栓栓塞事件(下肢静脉血栓、肺栓塞、肝静脉血栓形成、视网膜静脉闭塞), 结合患者临床症状、体征, 结合影像学检查确诊。排除标准: 合并类风湿关节炎、系统性硬化症、系统性血管炎等其他免疫疾病; 合并恶性肿瘤。本研究经恩施土家族苗族自治州中心医院伦理委员会批准, 所有受试者知情且同意。

1.2 方法

1.2.1 aGAPSS 根据文献[8]相关规定分析患者 aGAPSS, 计分项目包括: 高脂血症(3 分)、动脉性高血压(1 分)、ACA-IgG/IgM 阳性(5 分)、抗 β_2 GP I 抗体 IgG/IgM 阳性(4 分)、LA(4 分)。各项得分之和即为总分。

△ 通信作者, E-mail: 1044156103@qq.com。

1.2.2 血清 TSP-1 及 LA 比值检测 采集患者外周静脉血 3 mL, 置于离心管, $698.67 \times g$ 离心 15 min, 留取上清液, 保存在 -30°C 冰箱中, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 TSP-1 水平, 试剂盒购为 HemosIL Thrombin Time(货号: N0522790)。另采集外周血 3 mL, 置入枸橼酸钠抗凝管, 混匀后 $1200 \times g$ 离心 10 min, 取上层血浆后行二次离心, $1200 \times g$, 10 min, 取上层缺乏血小板的血浆, 将其置于 -80°C 冰箱保存, 改良稀释蝰蛇毒磷脂时间法检测 LA 水平, 试剂盒为 HemosIL Thrombin Time(货号: N0522790), 按照试剂盒里面的说明书实施, 采用美国沃芬 ACL TOP750 血凝分析仪检测, 通过加入筛选试剂与确诊试剂进行筛选试验与确诊试验, 完成质控并计算 LA 比值, $\text{LA 比值} = \text{筛选试验比值}/\text{确诊试验比值}$ 。所有操作均严格按照试剂盒相关步骤进行。

1.2.3 资料收集 收集 SLE 患者性别、发病年龄、体质量指数(BMI)、疾病活动指数(SLEDAI)得分、是否吸烟、糖尿病、脑卒中、冠心病、肾脏受累等资料。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间均数比较采用独立样本 t 检验; 计数资料用例数表示, 两组间比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价单个或多个指标联合应用在预测 SLE 血栓事件中的效能, 采用二元 Logistic 回归模型分析影响 SLE 患者血栓事件的独立危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 观察组与对照组临床资料比较 两组 BMI、SLEDAI 得分、肾脏受累情况比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 两组其他临床资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 观察组与对照组 aGAPSS、血清 TSP-1 及 LA 比值比较 观察组 aGAPSS、血清 TSP-1 及 LA 比值均高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 aGAPSS、血清 TSP-1 及 LA 比值在预测 SLE 患者血栓事件中的价值 绘制 ROC 曲线发现, aGAPSS、血清 TSP-1 及 LA 比值在预测 SLE 患者血栓事件中均有一定的价值, 各指标单独应用时, 其预测效能相似, 3 项指标联合则可有效提高预测效能[曲线下面积(AUC) = 0.871, 95% CI: 0.798~0.944]。见图 1、表 3。

2.4 影响 SLE 患者并发血栓事件的二元 Logistic 回归分析 赋值如下, $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2 = 0$, $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2 = 1$; SLEDAI 得分 < 13 分 = 0, SLEDAI 得分 ≥ 13 分 = 1; 肾脏未受累 = 0, 肾脏受累 = 1; aGAPSS < 7 分 = 0, aGAPSS ≥ 7 分 = 1; LA 比值 $< 1.5 = 0$, LA 比值 $\geq 1.5 = 1$ 。二元 Logistic 回归分析提示, $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ 、SLEDAI 得分 ≥ 13 分、肾脏受累、aGAPSS ≥ 7 分及 LA 比值 ≥ 1.5 均是影响 SLE 患者并发血栓事件的独立危险因素($P < 0.05$)。见

表 4。

表 1 观察组与对照组临床资料比较(n 或 $\bar{x} \pm s$)

项目	观察组 (n=51)	对照组 (n=48)	χ^2/t	P
性别				
男	23	19	0.308	0.579
女	28	29		
发病年龄(岁)				
≤ 18	10	7	0.439	0.518
> 18	41	41		
BMI(kg/m^2)				
< 25	35	43	6.498	0.011
≥ 25	16	5		
SLEDAI 得分(分)	14.56 ± 1.89	12.17 ± 2.16	5.868	< 0.001
吸烟				
是	17	11	1.323	0.250
否	34	37		
糖尿病				
是	8	5	0.602	0.438
否	43	43		
脑卒中				
是	5	3	0.421	0.517
否	46	45		
冠心病				
是	7	2	2.734	0.098
否	44	46		
肾脏受累				
是	13	2	8.746	0.003
否	38	46		

表 2 观察组与对照组 aGAPSS、血清 TSP-1 及 LA 比值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	aGAPSS (分)	血清 TSP-1 (pg/mL)	LA 比值
观察组	51	9.45 ± 2.14	1356.78 ± 204.94	1.87 ± 0.39
对照组	48	6.31 ± 1.79	943.58 ± 178.59	1.21 ± 0.27
t		7.893	10.667	9.732
P		< 0.001	< 0.001	< 0.001

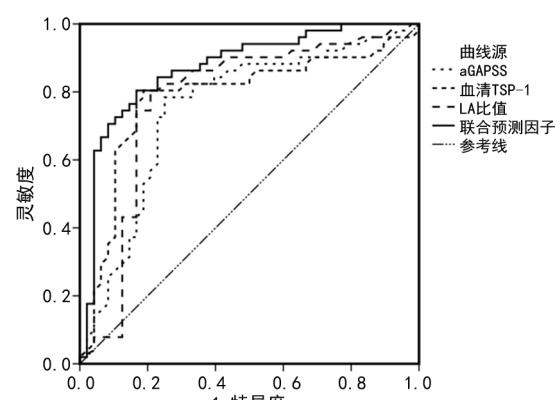


图 1 aGAPSS、血清 TSP-1 及 LA 比值在预测 SLE 患者血栓事件中的 ROC 曲线

表 3 aGAPSS、血清 TSP-1 及 LA 比值在预测 SLE 患者血栓事件中的价值

项目	最佳截断值	AUC	95%CI	P	敏感度(%)	特异度(%)
aGAPSS	7.77 分	0.752	0.651~0.852	<0.001	78.4	75.0
血清 TSP-1	1 139.99 pg/mL	0.783	0.685~0.881	<0.001	80.4	81.2
LA 比值	1.49	0.778	0.678~0.879	<0.001	80.4	79.2
联合预测因子	—	0.871	0.798~0.944	<0.001	84.3	83.3

注:—表示无数据。

表 4 影响 SLE 患者并发血栓事件的二元 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	OR	P	95%CI
BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$	0.461	0.131	12.384	1.586	<0.001	1.227~2.050
SLEDAI 得分 ≥ 13 分	0.344	0.107	10.336	1.411	0.001	1.144~1.740
肾脏受累	0.517	0.254	4.143	1.677	0.004	1.017~2.759
aGAPSS ≥ 7 分	0.374	0.110	11.560	1.454	<0.001	1.172~1.803
LA 比值 ≥ 1.5	0.247	0.047	27.618	1.280	<0.001	1.168~1.404

3 讨 论

由于 SLE 患者体内存在抗凝脂抗体、循环免疫复合物、抗 DNA 抗体,其凝血系统多处于异常状态,血栓形成是指在一定条件下,血液某些有形成分在血管内形成栓子,血栓将造成血管阻塞,而血栓脱落可能引起相应部位血管阻塞,导致对应部位组织、器官缺血缺氧甚至坏死,造成不良预后。有研究表明,血栓形成与 SLE 患者很多临床表现相关,是导致 SLE 患者心、脑、肾等重要器官受损的重要原因^[9]。积极预测 SLE 患者血栓形成风险,并采取对应干预措施,减少血栓形成,对改善患者预后具有积极意义。

SCIASCIA 等^[8]结合 APL 表型与传统心血管危险因素构建了国际 APS 评分(GAPSS)系统,被临床应用于 SLE 患者血栓形成风险及不良妊娠事件的预测,但大多数医疗机构并不能检测抗凝脂酰丝氨酸凝血酶原抗体(抗 PS/PT 抗体),基于以上背景,有学者对 GAPSS 系统进行了简化,形成了不包含抗 PS/PT 抗体的 aGAPSS^[10]。本研究发现,并发血栓事件的 SLE 患者 aGAPSS 明显高于无血栓事件的 SLE 患者,绘制 ROC 曲线发现,aGAPSS 在预测 SLE 患者并发血栓事件中的 AUC 为 0.752(95%CI: 0.651~0.852)。

TSP-1 是星形胶质细胞产生的细胞外基质蛋白,含有多个功能结构域,可促进突触形成,调节血管生成与细胞凋亡,参与炎症、免疫反应等生理过程^[11-12]。LA 与 ACA、抗 β_2 GP I 抗体是促进血栓形成的重要物质,其中 LA 起主导作用,LA 是一种病理性循环抗凝物质,有研究表明,LA 可通过干扰抑制蛋白 C 途径,促进 SLE 患者血栓的发生^[13-14]。此外,LA 还可通过与血管内皮细胞膜磷脂成分结合,损伤内皮细胞,并作用于血小板膜的磷脂成分,激活血小板,释放更多的血栓素 A2,共同促进血栓事件形成^[15]。张素真等^[16]研究发现,SLE 患者血清 TSP-1 水平及 LA 比值与其 SLEDAI 评分均呈正相关,且与患者血栓形成关系密切。本研究发现,并发血栓事件的 SLE 患者

血清 TSP-1 及 LA 比值明显高于无血栓事件的 SLE 患者,且 TSP-1 及 LA 单独应用在预测 SLE 患者血栓事件中均具有一定的潜能。而 aGAPSS、血清 TSP-1 及 LA 比值三者联合应用,可有效提高预测效能,本研究中,3 个指标联合应用在预测 SLE 患者血栓事件中的 AUC 为 0.871(95%CI: 0.798~0.944)。后行二元 Logistic 回归分析发现,BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 、SLEDAI 得分 ≥ 13 分、肾脏受累、aGAPSS ≥ 7 分及 LA 比值 ≥ 1.5 均是影响 SLE 患者并发血栓事件的独立危险因素。

综上所述,aGAPSS、血清 TSP-1 及 LA 比值联合应用在预测 SLE 患者血栓形成中具有良好的应用潜能,可作为鉴别血栓形成高危 SLE 患者的参考,便于临床血栓防治措施的开展。

参 考 文 献

- FRITTOLO R B, VIVALDO J F, COSTALLAT L T L, et al. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: a systematic review[J]. J Transl Autoimmun, 2021, 4: 100106.
- PETRI M, KONIG M F, LI J, et al. Association of higher hydroxychloroquine blood levels with reduced thrombosis risk in systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheumatol, 2021, 73(6): 997-1004.
- PETRI M A, AVCI M, MAGDER L S. Evaluation of different ways to identify persistent positivity of lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus[J]. Lupus Sci Med, 2020, 7(1): e000406.
- CHANLOUNG W, KASITANON N, WICHAINUN R, et al. Thrombotic risk assessment in patients with systemic lupus erythematosus: validation of the adjusted-Global Antiphospholipid Syndrome Score (aGAPSS) in Thai patients[J]. Int J Rheum Dis, 2021, 24(12): 1510-1519.
- 李佳,王然,鲍春德,等.简化整体抗磷脂抗体综合征评分在系统性红斑狼疮患者新发血栓栓塞事件风险评估中的应用研究[J].上海交通大学学报(医学版),2021,41(8):

1046-1050.

- [6] MENG Y, ZHANG M, ZHAO X, et al. Decreased serum thrombospondin-1 and elevation of its autoantibody are associated with multiple exacerbated clinical manifestations in systemic lupus erythematosus[J]. Clin Rheumatol, 2018, 37(10): 2707-2714.
- [7] ARINGER M. EULAR/ACR classification criteria for SLE[J]. Semin Arthritis Rheum, 2019, 49(3S): S14-S17.
- [8] SCIASCIA S, SANNA G, MURRU V, et al. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score[J]. Rheumatology (Oxford), 2013, 52(8): 1397-1403.
- [9] TAN Y, YANG S, LIU Q, et al. Pregnancy-related complications in systemic lupus erythematosus[J]. J Autoimmun, 2022, 21: 102864.
- [10] 李佳, 王然, 鲍春德, 等. 简化整体抗磷脂抗体综合征评分在系统性红斑狼疮患者新发血栓栓塞事件风险评估中的应用研究[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2021, 41(8): 1046-1050.
- [11] 于妍妍. 凝血栓蛋白 1 在肿瘤发生和转移中的作用[J].

· 短篇论著 ·

2 型糖尿病患者 ucOC、CTRP12、CMI 指数与非酒精性脂肪性肝病的关系及临床意义^{*}

李洪翠¹, 唐霞林², 王登映¹, 张琴¹

1. 凉山彝族自治州第一人民医院, 四川西昌 615000; 2. 资阳市第一人民医院, 四川资阳 641300

摘要:目的 探究 2 型糖尿病(T2DM)血清羧化不全骨钙素(ucOC)、C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 12(CTRP12)、心脏代谢指数(CMI)与非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的关系及临床意义。方法 选取 2018 年 3 月至 2022 年 3 月该院诊治的 T2DM 患者 152 例为研究对象, 根据患者是否并发 NAFLD 分为 T2DM 组(65 例)与 T2DM 并发 NAFLD 组(87 例)。比较两组患者临床资料、血清 ucOC、CTRP12 及 CMI, 采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 ucOC、CTRP12 及 CMI 对 T2DM 并发 NAFLD 的预测价值。结果 T2DM 并发 NAFLD 组血清 ucOC 低于 T2DM 组($P < 0.05$), 血清 CTRP12 水平、CMI 高于 T2DM 组($P < 0.05$)。CTRP12、CMI 与 TC、TG、LDL-C 呈正相关($P < 0.05$), 与 HDL-C 呈负相关($P < 0.05$), ucOC 与 TC、TG、LDL-C 呈负相关($P < 0.05$), 与 HDL-C 呈正相关($P < 0.05$)。血清 ucOC、CTRP12 水平及 CMI 不同分层间, T2DM 患者 NAFLD 的发生率差异均有统计学意义($\chi^2 = 19.279, 22.778, 12.191, P < 0.05$)。ucOC > 1.205 ng/mL 为 T2DM 患者并发 NAFLD 的保护因素($OR = 0.291, P < 0.05$), CTRP12 > 282.98 pg/mL、CMI > 0.975 均为 T2DM 患者并发 NAFLD 的危险因素($OR = 3.719, 2.451, P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 血清 ucOC、CTRP12 及 CMI 对预测并发 NAFLD 的曲线下面积(AUC)分别为 0.858、0.904、0.838, 3 项指标联合预测的 AUC 为 0.942, 敏感度、特异度为 92.4%、90.6%。结论 血清 ucOC、CTRP12 及 CMI 均为 T2DM 患者并发 NAFLD 的影响因素, 对 T2DM 并发 NAFLD 的预测价值均较高, 且联合预测时准确度更高, 3 项指标均可作为 T2DM 患者并发 NAFLD 的预测因子。

关键词:2 型糖尿病; 非酒精性脂肪性肝病; 羧化不全骨钙素; C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 12; 心脏代谢指数

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.18.025

文章编号:1673-4130(2023)18-2297-05

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)主要由糖尿病、肥胖、高脂血症等疾病导致, 肝组织内脂肪过度沉积

重庆医学, 2011, 40(14): 1411-1413.

- [12] 李小卫, 刘伊丽. 凝血栓蛋白-1 生物学活性及临床意义[J]. 医学综述, 2003, 9(5): 259-261.
- [13] 高雪, 亓春玲, 刘美荣, 等. 儿童低凝血酶原血症-狼疮抗凝物综合征 1 例并文献复习[J]. 临床检验杂志, 2021, 39(7): 554-555.
- [14] 史晓敏, 龚岩, 胡箫笛, 等. 抗磷脂抗体升高与住院患者院内血栓形成的相关性研究[J]. 中华预防医学杂志, 2021, 55(9): 1100-1104.
- [15] 李建兰, 林涛, 李仲飞, 等. 狼疮抗凝物比值、D-二聚体、可溶性内皮细胞蛋白 C 受体对早期深静脉血栓形成的诊断价值分析[J]. 中国医师进修杂志, 2020, 43(12): 1120-1124.
- [16] 张素真, 赵旭辉. 系统性红斑狼疮患者外周血 FⅧa-AT、TSP-1、LA 比值水平变化及联合诊断血栓事件的临床价值[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(2): 577-582.

(收稿日期:2022-12-12 修回日期:2023-03-26)

中图法分类号:R587.2; R575.5

文献标志码:A

是其典型表现^[1]。相关数据显示, 糖尿病患者中并发 NAFLD 的概率高达 80%, NAFLD 可直接导致失代

* 基金项目:凉山彝族自治州 2021 指导性科研项目(21ZDYF0062)。