

# 血清 TSP-1、VEGF 及 TSP-1/VEGF 与早发型重度子痫前期发病的相关性及预测的临床价值

李 方 韩秋峪 孙礼强 林小满

**摘要** 目的 探究血清 TSP-1、VEGF 及 TSP-1/VEGF 与早发型重度子痫前期 (early onset severe preeclampsia, EOSP) 发病的相关性,进一步探究这些指标在妊娠中期预测 EOSP 的临床价值。方法 选取 2019 年 8 月~2020 年 8 月在笔者医院收治的妊娠 28~33<sup>+6</sup> 周 EOSP 孕妇 38 例为病例组,同期门诊正常产检的妊娠 28~33<sup>+6</sup> 周健康孕妇 40 例为对照组,用 ELISA 法检测两组血清 TSP-1、VEGF 水平,并进行对比分析,探究血清 TSP-1、VEGF 及 TSP-1/VEGF 与 EOSP 的相关性及诊断价值。回顾性选取 2018 年 9 月~2020 年 8 月在笔者医院行中期唐氏筛查 (15~20<sup>+6</sup> 周,一般为 15~17 周) 并分娩的孕妇 90 例为验证组 (其中妊娠结局为 EOSP 孕妇 30 例,为 EOSP 组;正常分娩孕妇 60 例,为非 EOSP 组),探究 TSP-1、VEGF、TSP-1/VEGF 对 EOSP 的预测价值。结果 病例组 TSP-1 值、TSP-1/VEGF 值高于对照组 ( $P < 0.001$ ),VEGF 值低于对照组 ( $P < 0.001$ )。ROC 分析 TSP-1、VEGF 及 TSP-1/VEGF 的最佳诊断截断值分别为 2.44ng/ml、271.21pg/ml、9.13。使用 TSP-1、VEGF 及 TSP-1/VEGF 的最佳诊断截断值预测验证组,敏感度分别为 70.00%、66.67%、90.00%,特异性为 41.67%、90.00%、70.00%,符合率为 51.11%、82.22%、76.67%。结论 使用 TSP-1/VEGF 诊断截断值检测 EOSP 比单独使用 VEGF 或 TSP-1 更具有诊断价值。妊娠中期血清 TSP-1/VEGF 取值 9.13 对预测 EOSP 具有一定的价值。

**关键词** VEGF TSP-1 TSP-1/VEGF 早发型重度子痫前期 妊娠中期

中图分类号 R714.7

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.05.030

**Clinical Value and Correlation of Serum TSP-1, VEGF and TSP-1/VEGF with the Incidence of Early-onset Severe Preeclampsia.** LI

Fang, HAN Qiuyu, SUN Liqiang, et al. Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221000, China

**Abstract Objective** To investigate the correlation between serum TSP-1, VEGF and TSP-1/VEGF and the onset of early onset severe preeclampsia (EOSP), and further investigate the clinical value of these indicators in predicting EOSP in mid-pregnancy.

**Methods** Thirty-eight pregnant women with EOSP at 28-33<sup>+6</sup> weeks of gestation admitted to our hospital from August 2019 to August 2020 were selected as the case group, and 40 healthy pregnant women at 28-33<sup>+6</sup> weeks of gestation with normal outpatient obstetric examination during the same period were selected as the control group, and serum TSP-1 and VEGF levels in both groups were measured by ELISA, and comparative analysis was performed to investigate serum TSP-1, VEGF and TSP-1/VEGF correlation and diagnostic value with EOSP. Ninety pregnant women who underwent midterm Down's screening (15-20<sup>+6</sup> weeks, usually 15-17 weeks) and delivered in our hospital from September 2018 to August 2020 were retrospectively selected as the validation group (including 30 pregnant women with pregnancy outcome of EOSP, the EOSP group, and 60 pregnant women with normal delivery, the non-EOSP group). Their TSP-1, VEGF, TSP-1/VEGF on the predictive value of EOSP were explored. **Results** TSP-1 values and TSP-1/VEGF values were higher in the case group than in the control group ( $P < 0.001$ ), and VEGF values were lower than in the control group ( $P < 0.001$ ). The optimal diagnostic cut-off values for TSP-1, VEGF and TSP-1/VEGF by ROC analysis were 2.44ng/ml, 271.21pg/ml and 9.13, respectively. Using TSP-1, VEGF and the best diagnostic cut-off values of TSP-1/VEGF to predict the validation group, the sensitivity was 70.00%, 66.67%, 90.00%, the specificity was 41.67%, 90.00%, 70.00%, and the compliance rate was 51.11%, 82.22%, 76.67%, respectively. **Conclusion** The use of TSP-1/VEGF diagnostic cut-off values for EOSP is more diagnostic than VEGF or TSP-1 alone. Serum TSP-1/VEGF taken at mid-pregnancy at a value of 9.13 is of value in predicting EOSP.

**Key words** VEGF; TSP-1; TSP-1/VEGF; Early-onset severe preeclampsia; Second trimester of pregnancy

早发型重度子痫前期 (early onset severe pre-

eclampsia, EOSP) 在妊娠 34 周前发病, 有较高的母儿病死率<sup>[1]</sup>。Raymond 等<sup>[2]</sup> 研究表明 EOSP 是妊娠早期胎盘功能受损引起的更严重的表型, 各种胎盘源性的损伤因子释放进入母体血液循环。根据血管内皮

作者单位: 221000 徐州医科大学附属医院

通信作者: 韩秋峪, 主任医师, 电子信箱: h-hong@yeah.net

细胞损伤学说,母体血液循环中促血管生成因子及抗血管形成因子失衡可导致PE的发生。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是重要的促血管生成因子,在胎盘血管生成重塑以及滋养细胞浸润分化增生等方面具有重要作用。血小板反应蛋白(thrombospondin-1, TSP-1)是新生血管内源性抑制物,在胚胎发育及血管形成过程中发挥重要作用。目前在子痫前期(preeclampsia, PE)的大多数研究认为,PE患者TSP-1值高于正常孕妇,而极少数研究表明TSP-1值低于正常孕妇<sup>[3-5]</sup>。多项研究发现PE孕妇血清及胎盘中VEGF表达低于正常孕妇,而极少数研究表明VEGF表达高于正常孕妇(均有缺氧刺激有关)<sup>[6-8]</sup>。本研究通过研究孕妇血清TSP-1、VEGF在EOSP的表达变化,探讨TSP-1、VEGF、TSP-1/VEGF与EOSP发病的相关性,探讨妊娠中期血清TSP-1、VEGF及TSP-1/VEGF对EOSP的预测价值。

### 对象与方法

1. 研究对象:选取2019年8月~2020年8月笔者医院收治的EOSP孕妇38例为病例组,同期门诊正常产检的妊娠28~33<sup>+6</sup>周健康孕妇40例为对照组。回顾性选取2018年9月~2020年8月在笔者医院行中期唐氏筛查并分娩的孕妇90例为验证组(其中妊娠结局为EOSP孕妇30例为EOSP组,正常分娩孕妇60例为非EOSP组)。病例组和对照组纳入标准:(1)20~45岁中国孕妇。(2)妊娠28~33<sup>+6</sup>周单活胎。(3)病例组符合谢幸等主编的《妇产科学》第9版EOSP的诊断标准,获知情同意。排除标准:(1)有糖尿病、慢性高血压、肾病、冠心病等各种合并症及并发症,除妊娠期高血压疾病外的其他产科合并症、并发症。(2)孕期服用阿司匹林、钙离子拮抗剂、微生物类药物,妊娠期高血压疾病经过治疗者。本实验已获得医院医学伦理学委员会审批(伦理审批号:XYFY2020-KL168-01)。验证组纳入标准:(1)在笔者医院行中期唐氏筛查(妊娠15~20<sup>+6</sup>周)的单胎

孕妇同时保留血清保存在笔者医院产前诊断中心实验室。唐氏筛查结果均提示低风险。(2)在笔者医院分娩或可随访妊娠结局。排除标准:唐氏筛查结果提示临界风险、高风险。其他同病例组和对照组的排除标准。

2. 研究方法:病例组在入院当天抽取空腹肘静脉血5ml室温静置1h后3000r/min离心10min,分离血清标记后放-80℃冰箱保存。对照组在门诊采血中心收集当天离心后的空腹静脉血血清500μl放入-80℃的冰箱低温保存。验证组取自笔者医院产前诊断中心实验室进行中期唐氏筛查保存的血清。离心用TG16W微量高速离心机(山东博科生物产业有限公司)完成,试剂盒购自Bioswamp产品(货号HM10057, HM100868),用AMR-100全自动酶标仪(杭州奥盛仪器有限公司)酶联免疫吸附法(ELISA)检测各组VEGF及TSP-1水平。

3. 统计学方法:使用SPSS 26.0统计学软件对数据进行分析处理,正态分布的计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用t检验。非正态分布资料以中位数(四分位间距)[M(IQR)]表示。非正态分布计量资料用非参数检验z值表示。选择受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)对两因子的诊断价值进行分析,以P<0.05为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 一般资料情况比较:病例组BMI高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),两组在年龄、孕周、孕次、产次比较,差异无统计学意义(P>0.05),详见表1。

2. 病例组和对照组TSP-1、VEGF及TSP-1/VEGF血清表达情况比较:病例组血清TSP-1、血清TSP-1/VEGF均比对照组表达水平高,而VEGF比对照组水平低,差异均有统计学意义(P<0.001),详见表2。

表1 病例组与对照组一般情况比较 $[\bar{x} \pm s, M(IQR)]$

组别	n	年龄(岁)	孕周(周)	孕次(次)	产次(次)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )
病例组	38	31.00±4.42	32.29(2.54)	2.84±1.44	1.00(1.00)	30.54±4.93
对照组	40	29.75±4.95	31.20±1.83	2.00(2.00)	1.00(1.00)	27.20±2.99
t/z		1.174	-1.466	-1.579	-0.155	3.595
P		0.244	0.143	0.115	0.877	<0.001

BMI是妊娠28~33<sup>+6</sup>周末分娩的孕妇的BMI

表 2 病例组和对照组 TSP-1、VEGF 及 TSP-1/VEGF 血清表达情况的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	对照组 (n = 40)	病例组 (n = 38)	t	P
TSP-1 (ng/ml)	1.95 ± 0.69	3.00 ± 0.58	7.270	<0.001
VEGF (pg/ml)	341.19 ± 44.13	232.74 ± 36.55	-11.787	<0.001
TSP-1/VEGF	5.68 ± 1.69	12.98 ± 1.93	17.820	<0.001

3. ROC 曲线确定病例组和对照组血清 TSP-1、VEGF 及 TSP-1/VEGF 诊断 EOSP 的截断值: AUC 分别为 0.880、0.984、1.000 ( $P < 0.001$ ), 对应最佳理论截断值是 2.44ng/ml、271.21pg/ml、9.13, 敏感度、特异性及约登指数对应分别是 89.5%、92.5%、100.0%、80.0%、97.4%、100.0% 及 0.695、0.899、1.000, 详见图 1, 表 3。

4. 验证组 TSP-1、VEGF、TSP-1/VEGF 血清水平比较: EOSP 组 TSP-1、TSP-1/VEGF 均比非 EOSP

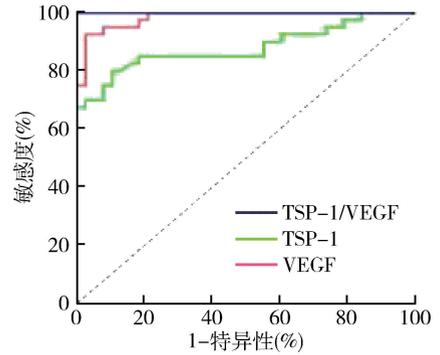


图 1 病例组和对照组 TSP-1、VEGF 和 TSP-1/VEGF 的 ROC 曲线

组高, 而 VEGF 低于非 EOSP 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ ), 详见表 4。

5. TSP-1、VEGF、TSP-1/VEGF 诊断截断值预测验证组: TSP-1/VEGF 取值 9.13 预测验证组, 其敏感度优于 TSP-1、VEGF 单因子预测, 详见表 5。

表 3 病例组和对照组 TSP-1、VEGF 及 TSP-1/VEGF 的诊断截断值、AUC、敏感度、特异性、约登指数、95% CI

项目	诊断截断值	AUC	敏感度 (%)	特异性 (%)	约登指数	95% CI
TSP-1	2.44ng/ml	0.880	89.5	80.0	0.695	0.799 ~ 0.961
VEGF	271.21pg/ml	0.984	92.5	97.4	0.899	0.963 ~ 1.000
TSP-1/VEGF	9.13	1.000	100.0	100.0	1.000	1.000 ~ 1.000

表 4 验证组中 EOSP 组与非 EOSP 组血清 TSP-1、VEGF 及 TSP-1/VEGF 表达情况 [ $\bar{x} \pm s, M(IQR)$ ]

项目	EOSP 组 (n = 30)	非 EOSP 组 (n = 60)	t/z	P
TSP-1 (ng/ml)	3.12 ± 0.76	2.58 (0.98)	-7.138	<0.001
VEGF (pg/ml)	237.20 ± 74.23	317.61 ± 56.45	-5.225	<0.001
TSP-1/VEGF	12.70 (4.27)	8.27 ± 3.49	-5.752	<0.001

表 5 TSP-1、VEGF、TSP-1/VEGF 诊断截断值来预测验证组

截断值	EOSP 组 (n)	非 EOSP 组 (n)	敏感度 (%)	特异性 (%)	阳性预测值 (%)	符合率 (%)
TSP-1; 2.44ng/ml						
高风险 (TSP-1 ≥ 2.44ng/ml)	21	32				
低风险 (TSP-1 < 2.44ng/ml)	9	25	70.00	41.67	37.50	51.11
VEGF; 271.21pg/ml						
高风险 (VEGF < 271.21pg/ml)	20	6				
低风险 (VEGF ≥ 271.21pg/ml)	10	54	66.67	90.00	76.92	82.22
TSP-1/VEGF; 9.13						
高风险 (TSP-1/VEGF ≥ 9.13)	27	18				
低风险 (TSP-1/VEGF < 9.13)	3	42	90.00	70.00	60.00	76.67

说认为抗血管生成因子与促血管生成因子比值失衡可致 PE 的发生。TSP-1 在抗血管新生、调节内皮细

胞功能作用中极为重要, VEGF 可以刺激内皮细胞增殖、迁移、黏附和运动并在胚胎早期参与血管重构、滋

养细胞浸润过程,是促血管生成因子<sup>[11,12]</sup>。本研究证实 TSP-1/VEGF 在妊娠过程中处于平衡状态且趋于稳定值,若打破这种平衡,将可能导致 EOSP 的发生。Redman<sup>[13]</sup>提出妊娠 8~18 周是胎盘形成的关键时期。Hoffman 等<sup>[14]</sup>研究表明,在妊娠早中期给予小剂量阿司匹林可有效改善孕妇胎盘病理生理变化。EOSP 发病较早,若能在孕早、中期建立 EOSP 预测方法,采取干预,将明显改善 EOSP 母婴的围产结局。

TSP-1 是 TSPs 家族的 5 个成员之一,可调节 VEGF 生物活性,通过 CD36 和 Fyn 诱导细胞凋亡,抑制血管内皮细胞迁移和增殖,通过 CD36 和 CD47 抑制一氧化氮通路,起到抗血管新生作用<sup>[15]</sup>。本研究中病例组血清 TSP-1 高于对照组,证实了 EOSP 患者血清中血管活性因子 TSP-1 的升高可加重 EOSP 的发生发展,与范徐妃等<sup>[4]</sup>研究显示,EOPE 患者血清及胎盘组织中 TSP-1 水平增高相一致。而 Ulu 等<sup>[5]</sup>研究表明血清 TSP-1 在 PE 中明显降低。

本研究认为 TSP-1 在 EOSP 血清中表达差异可能原因如下:(1)TSP-1 的相对分子质量大,结构复杂,其受体多样化,TSP-1 不同的状态和结构与不同受体结合发挥着不同的作用。(2)TSP-1 具有复杂的功能(促血管新生和抑制血管新生功能均有)。(3)研究之间缺乏共识归因于妊娠病理发病机制的内在差异。VEGF 可诱导抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达,诱导产生生存素抑制血管内皮细胞凋亡、上调促衰变因子(DAF)表达、保护血管内皮细胞<sup>[16]</sup>。本研究表明,血清 VEGF 的降低可加重 EOSP 的发生、发展,EOSP 组的血清 VEGF 值明显低于正常妊娠组,差异有统计学意义,与 Adu-Bonsaffoh 等<sup>[6]</sup>研究发现孕妇血清 VEGF 水平降低相一致,而刘晓丹<sup>[17]</sup>报道的 VEGF 在缺氧的情况下产生增加。VEGF 在血清及胎盘中表达差异可能原因如下:(1)游离 VEGF 更准确地反映有效循环 VEGF,检测方法不同造成了结果差异。(2)各研究组取材部位差异以及妊娠病理发病机制的内在差异造成了研究结果的不一致。(3)缺氧状态下机体可引起代偿性 VEGF 升高。

本研究用 ROC 曲线确定病例组和对照组妊娠 28~33<sup>+6</sup>周孕妇血清 TSP-1 和 VEGF 及 TSP-1/VEGF AUC 曲线下面积分别为 0.880、0.984、1.000 ( $P < 0.001$ ),对应最佳理论截断值是 2.44ng/ml、271.21pg/ml、9.13,敏感度和特异性对应分别是 89.5%、92.5%、100.0%和 80.0%、97.4%、100.0%,约登指数分别为 0.695、0.899、1.000。使用 TSP-1/

VEGF 比单独使用 VEGF 或 TSP-1 检测 EOSP 更具有诊断价值。EOSP 患者中 TSP-1 和 VEGF 比值失衡似乎更能反映 EOSP 的病情状况。其作用机制可能是 TSP-1-CD47 信号轴抑制 VEGF 和 VEGFR2 的活化,抑制 VEGF 介导的对血管内皮细胞,并抑制 VEGFR2 下游的 Akt 或 Src 蛋白激酶,从而抑制了新生血管的生成。

研究显示,TSP-1 在妊娠期高血压疾病比正常孕妇表达水平高,且风险愈高表达越高<sup>[18]</sup>。胡建文等<sup>[19]</sup>研究妊娠结局为轻度和重度 PE 的患者各 15 例,同期正常孕妇 15 例,发现子痫前期患者与正常孕妇孕早(11~13 周)、中期(20~24 周)的血清 TSP-1 水平比较,差异无统计学意义。本研究验证组中 EOSP 组血清 TSP-1 值为  $3.12 \pm 0.76$ ng/ml,非 EOSP 组孕妇血清标本中 TSP-1 值为 2.58(0.98)ng/ml。对比血清中 TSP-1 值,验证组中 EOSP 组血清 TSP-1 比非 EOSP 组高表达,差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。血清 TSP-1 单因子在妊娠中期可能预测子痫前期的发生。此结论与胡建文等<sup>[19]</sup>的研究结论存在差异。由于本研究及胡建文等的研究样本量较少,TSP-1 在 EOSP 患者妊娠中期血清中的表达情况与同孕周妊娠女性血清中的表达情况是否存在差异,仍需开展大样本量进行前瞻性研究予以证实。本研究中验证组中 EOSP 组血清 VEGF 值为  $237.20 \pm 74.23$ pg/ml,非 EOSP 组孕妇血清 VEGF 值为  $317.61 \pm 56.45$ pg/ml,EOSP 组比非 EOSP 组明显降低,差异有统计学意义 ( $P < 0.001$ ),提示 VEGF 单因子在妊娠中期可能预测子痫前期的发生。

本研究使用 TSP-1、VEGF 及 TSP-1/VEGF 的最佳诊断截断值 2.44ng/ml、271.21pg/ml、9.13 预测验证组,敏感度分别为 70.00%、66.67%、90.00%,特异性为 41.67%、90.00%、70.00%,符合率为 51.11%、82.22%、76.67%。本研究得出 TSP-1/VEGF 检测取最佳截断值 9.13 预测验证组,其预测的敏感度明显优于 TSP-1、VEGF 的单因子预测,检测妊娠中期血清 TSP-1/VEGF,其取值 9.13 可能对预测 EOSP 具有一定的价值,效果优于 TSP-1、VEGF 单因子检测。

综上所述,使用 TSP-1/VEGF 诊断截断值检测 EOSP,比单独使用 VEGF 或 TSP-1 更具有诊断价值。血清 TSP-1/VEGF 诊断截断值 9.13,在妊娠中期对预测 EOSP 有一定的意义。鉴于不同文献对于 TSP-1、VEGF 在子痫前期患者血清中的表达存

在异议,本研究 TSP - 1、VEGF 及 TSP - 1/VEGF 指标在 EOSP 的预测存在一定的局限性,以上结论仍需今后开展深入研究予以进一步验证。

### 参考文献

- 1 Poon LC, Shennan A, Hyett JA, *et al.* The international federation of gynecology and obstetrics ( FIGO ) initiative on pre - eclampsia: a pragmatic guide for first - trimester screening and prevention [ J ]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2019, 145 ( S1 ) : 1 - 33
- 2 Raymond D, Peterson E. A critical review of early - onset and late - onset preeclampsia [ J ]. *Obstet Gynecol Surv*, 2011, 66 ( 8 ) : 497 - 506
- 3 刘果,薛秀珍. 早发型重度子痫前期胎盘中 TSP1 及 ADAMTS1 表达的价值研究 [ J ]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39 ( 15 ) : 1902 - 1904
- 4 范徐妃,廖志梅,郑秀娟,等. 血清和胎盘组织 TSP - 1、Endoglin 表达与早发型子痫前期血管生成的相关性 [ J ]. *中国妇幼健康研究*, 2019, 30 ( 2 ) : 186 - 189
- 5 Ulu I, Çekmez Y, Yıldırım Köpük Ş, *et al.* Maternal serum thrombospondin - 1 is significantly altered in cases with established preeclampsia [ J ]. *Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32 ( 15 ) : 2543 - 2546
- 6 Adu - Bonsaffoh K, Antwi DA, Gyan B, *et al.* Endothelial dysfunction in the pathogenesis of pre - eclampsia in Ghanaian women [ J ]. *BMC Physiol*, 2017, 17 ( 1 ) : 5 - 12
- 7 Duan W, Xia C, Wang K, *et al.* A Meta - analysis of the vascular endothelial growth factor polymorphisms associated with the risk of pre - eclampsia [ J ]. *Biosci Rep*, 2020, 40 ( 5 ) : BSR20190209
- 8 Sahay AS, Jadhav AT, Sundrani DP, *et al.* VEGF and VEGFR1 levels in different regions of the normal and preeclampsia placentae [ J ]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 438 : 141 - 152
- 9 Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and

outcomes associated with early - versus late - onset disease [ J ]. *Am J Obstet Gynecol*, 2013, 209 ( 6 ) : 544. e1 - e12

- 10 Ndwigwa C, Odwe G, Pooja S, *et al.* Clinical presentation and outcomes of pre - eclampsia and eclampsia at a national hospital, Kenya: a retrospective cohort study [ J ]. *PLoS One*, 2020, 15 : e0233323
- 11 Zhang K, Li M, Yin L, *et al.* Role of thrombospondin1 and thrombospondin2 in cardiovascular diseases ( review ) [ J ]. *Int J Mol Med*, 2020, 45 ( 5 ) : 1275 - 1293
- 12 Xiao Z, Li S, Yu Y, *et al.* VEGF - A regulates sFlt - 1 production in trophoblasts through both Flt - 1 and KDR receptors [ J ]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 449 ( 1 - 2 ) : 1 - 8
- 13 Redman C. The six stages of pre - eclampsia [ J ]. *Pregnancy Hypertens*, 2014, 4 ( 3 ) : 246 - 246
- 14 Hoffman MK, Goudar SS, Kodkany BS, *et al.* Low - dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy ( ASPIRIN ) : a randomised, double - blind, placebo - controlled trial [ J ]. *Lancet*, 2020, 395 : 285 - 293
- 15 张永兴,赵庆华. 血小板反应蛋白 1/2 及其类似物调节血管化的分子基础和临床应用进展 [ J ]. *医学综述*, 2016, 22 ( 9 ) : 1669 - 1673
- 16 夏裕银,包楠迪,樊荣,等. VEGF 对血管内皮细胞损伤的拮抗作用及作用机制 [ J ]. *心脏杂志*, 2012, 24 ( 6 ) : 767 - 768, 776
- 17 刘晓丹. 血管内皮生长因子及雌激素受体在子痫前期胎盘组织中的表达及相关性研究 [ D ]. 石家庄:河北医科大学, 2015
- 18 路艳辉,韩连菊,张蕾,等. 子痫前期患者血清和胎盘组织中 IL - 10 和 TSP - 1 的表达及意义 [ J ]. *河北医药*, 2016, 38 ( 13 ) : 2022 - 2024
- 19 胡建文,杨娜. 孕早、中期血清 TSP - 1 表达对预测子痫前期发生的价值研究 [ J ]. *中国妇幼卫生杂志*, 2014, 5 ( 3 ) : 45 - 46

( 收稿日期: 2021 - 11 - 27 )

( 修回日期: 2021 - 12 - 07 )

( 上接第 131 页 )

- 11 Park H, Park JY. Clinical significance of AFP and PIVKA - II responses for monitoring treatment outcomes and predicting prognosis in patients with hepatocellular carcinoma [ J ]. *Biomed Res Int*, 2013; 310427
- 12 沈建东,戴锋,王晓维,等. 异常凝血酶原(PIVKA - II)对 TACE 治疗肝癌疗效预测 [ J ]. *介入放射学杂志*, 2020, 29 ( 1 ) : 75 - 78
- 13 查俊豪,郭金和. 异常凝血酶原对肝细胞癌经肝动脉化疗栓塞术后短期疗效的评价价值 [ J ]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36 ( 9 ) : 1990 - 1993
- 14 Payance A, Dioguardi Burgio M, Pech K, *et al.* Biological response under treatment and prognostic value of protein induced by vitamin K absence or antagonist - II in a French cohort of patients with hepatocellular carcinoma [ J ]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 32 ( 10 ) : 1364 - 1372
- 15 Rtu T, Takami Y, Wada Y, *et al.* Combined hepatectomy and microwave ablation for multifocal hepatocellular carcinoma: long - term outcomes and prognostic factors [ J ]. *Asian J Surg*, 2011, 44 ( 1 ) : 186 - 191
- 16 Afsgar M, Fletcher P, Bardoli AD, *et al.* Non - secretion of AFP and neutrophil lymphocyte ratio as predictors for survival in hepatocellular

carcinoma patients treated with sorafenib: a large UK cohort [ J ]. *Oncotarget*, 2018, 9 ( 24 ) : 16988 - 16995

- 17 Hiraoka A, Ishimaru Y, Kawasaki H, *et al.* Tumor markers AFP, AFP - L3, and DCP in hepatocellular carcinoma refractory to transcatheter arterial chemoembolization [ J ]. *Oncology*, 2015, 89 ( 3 ) : 167 - 174
- 18 Xing H, Yan C, Cheng L, *et al.* Clinical application of protein induced by vitamin K antagonist - II as a biomarker in hepatocellular carcinoma [ J ]. *Tumour Biol*, 2016, 37 ( 12 ) : 15447 - 15456
- 19 许阳,王鹏翔,成剑文,等. 血清异常凝血酶原预测肝癌肝移植术后肿瘤复发的价值研究 [ J ]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28 ( 11 ) : 918 - 923
- 20 Toyoda H, Kumada T, Tada T, *et al.* Prognostic significance of a combination of pre - and post - treatment tumor markers for hepatocellular carcinoma curatively treated with hepatectomy [ J ]. *J Hepatol*, 2012, 57 ( 6 ) : 1251 - 1257
- 21 Kim H, Lee SJ, Yoon M. Alpha - fetoprotein is correlated with intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after a hepatectomy [ J ]. *Ann Surg Treat Res*, 2020, 98 ( 4 ) : 168 - 176

( 收稿日期: 2021 - 11 - 09 )

( 修回日期: 2021 - 11 - 15 )