

• 论 著 •

首发精神分裂症患者血浆 D-二聚体和纤维蛋白原水平的临床研究*

虞莹¹, 冒雷明², 何泽¹, 孙亚军^{1△}

(南通市第四人民医院: 1. 检验科; 2. 精神科, 江苏南通 226005)

摘要:目的 研究首发精神分裂症患者急性期 D-二聚体(D-D)和纤维蛋白原(Fib)水平及其临床意义。方法 选择 2014 年 3 月至 2016 年 12 月该院收治的首发精神分裂症患者 83 例为研究组,另选择同期无精神疾病和重大躯体疾病的健康体检者 58 例为对照组。空腹采集两组研究对象的枸橼酸钠抗凝血浆,检测 D-D 和 Fib 水平。结果 首发精神分裂症组血浆 D-D 水平为 $(240.42 \pm 245.78) \mu\text{g/L}$,显著高于对照组 $(76.53 \pm 71.25) \mu\text{g/L}$,且差异具有统计学意义($P < 0.05$),而血浆 Fib 水平 $(2.62 \pm 0.49) \text{g/L}$ 显著低于对照组 $(2.87 \pm 0.65) \text{g/L}$,且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。精神分裂症患者 D-D 水平的增高和 Fib 水平的降低与性别无关。结论 首发精神分裂症患者发病急性期可能存在高凝状态和继发性纤溶功能亢进。

关键词:精神分裂症; D-二聚体; 纤维蛋白原; 凝血机制

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.18.012

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)18-2532-03

The clinical research of D-dimer and fibrinogen concentration in plasma of patients with first-episode schizophrenia*

YU Ying¹, MAO Leiming², HE Ze¹, SUN Yajun^{1△}

(Nantong fourth people's hospital: 1. Department of Clinical Laboratory;

2. Department of psychiatry, Nantong, Jiangsu 226005, China)

Abstract: Objective To investigate the level and clinical significance of D-dimer(D-D) and fibrinogen(Fib) in patients with first-episode schizophrenia. **Methods** The 83 patients with first-episode schizophrenia from March 2014 to December 2016 were selected as the study group, meanwhile 58 healthy subjects without mental illness and major somatic diseases were selected as control group. Two groups of subjects were collected from fasting sodium citrate anticoagulated plasma to detect level of D-D and Fib. **Results** The level of D-D in the first-episode schizophrenia group was $(240.42 \pm 245.78) \mu\text{g/L}$, which was significantly higher than that in the control group $(76.53 \pm 71.25) \mu\text{g/L}$, and the difference was statistically significant($P < 0.05$). While the level of Fib in the first-episode schizophrenia group $(2.62 \pm 0.49) \text{g/L}$ was significantly lower than that of the control group $(2.87 \pm 0.65) \text{g/L}$, and the difference was statistically significant($P < 0.05$). The increase in D-D levels and the reduction in Fib levels in patients with first-episode schizophrenia were not related to gender. **Conclusion** The patients with first-episode schizophrenia in acute stage may have hypercoagulable status and secondary fibrinolysis.

Key words: schizophrenia; D-Dimer; fibrinogen; coagulation mechanism

精神分裂症是精神障碍疾病中一类常见的慢性重性精神病。该疾病极易复发,且对疾病的预后转归带来不好的结局,给社会和家庭造成极大的经济负担^[1]。目前已成为新世纪全世界公认的重大公共卫生问题,并引起了社会的广泛关注。与其他疾病不同,精神分裂症病因目前未完全阐明,至今还没有确切的实验室检查作为该疾病的临床诊断依据。在精神分裂症患者凝血机制方面的研究,国内外相关文献^[2-7]多集中于精神分裂症药物治疗后出现肝脏损伤、血小板聚集、糖脂代谢综合征以及高催乳素血症等多种不良反应,且多数不良反应患者体内形成微小血凝块,从而导致精神分裂症患者在治疗后出现高凝状态。在工作中,笔者发现精神分裂症患者的 D-二聚体(D-D)水平明显高于健康人,为探讨精神分裂症疾病本身是否存在促高凝状态和纤溶亢进的机制,选择以首发精神分裂症患者为研究对象,排除精神药物不良反应对患者凝血机制的影响,检测患者首次发病时 D-D 及纤维蛋白原(Fib)的水平并进行统计分析,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 入选标准 经过医院伦理委员会讨论通过,符合医学

伦理学相关规定。年龄 18~60 岁,性别随机,两组性别、年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。1 周内未服用任何药物;体格检查良好,无心脑血管疾病,无呼吸系统、消化系统、泌尿系统、内分泌系统等重大躯体疾病,无外伤,女性无妊娠。

1.1.2 资料分组 患者组:符合《ICD-10 精神与行为障碍分类》中精神分裂症诊断标准。于 2015 年 3 月至 2016 年 12 月在本院住院的首发精神分裂症患者 83 例,其中男 40 例,女 43 例,平均 (35.25 ± 12.72) 岁。对照组:健康志愿体检者 58 人,无精神病史及精神病家族史,其中男 25 例,女 33 例,平均 (36.94 ± 10.81) 岁。

1.2 仪器与试剂 采用 ACL TOP700 血凝仪分析,分析试剂均为原厂配套试剂。

1.3 方法

1.3.1 标本采集与处理 清晨空腹采集静脉血 2.7 mL,采用枸橼酸钠抗凝管抗凝。抽血后缓慢颠倒混匀 10 次,3 000 r/min 离心处理 15 min。标本无溶血,无凝块。

1.3.2 检验原理与方法 D-D 检测检测原理为免疫比浊法,将枸橼酸钠抗凝的血浆样本,37℃ 孵育一定时间后加入适量的反应缓冲液稳定一段时间,加入胶乳试剂,乳胶颗粒上包被

* 基金项目:南通市卫生和计划生育委员会青年基金项目(WQ2015042)。

作者简介:虞莹,女,主管技师,主要从事临床检验方向的研究。△ 通信作者,E-mail:68291773@qq.com。

的单克隆抗体与血浆中的 D-D 结合,使乳胶颗粒凝集,凝集程度与样本中 D-D 的浓度成正比,并通过测量 405 nm 波长;由于凝集引起的透射光的减少,即吸光度的增强对应 D-D 的定标曲线,从而定量检测出待测血浆中 D-D 的水平。Fib 检测原理为凝固法,加入过量的凝血酶,使稀释后血浆中的 Fib 转化为纤维蛋白。在高凝血酶和低 Fib 浓度的情况下,反应速率的反映的是 Fib 浓度。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件对所有数据进行统计分析,符合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,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 首发精神分裂症患者 DD 和 Fib 水平与对照组比较 D-D 水平明显高于对照组,且差异具有统计学意义($P < 0.05$),Fib 水平低于对照组,且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 首发精神分裂症患者 D-D 和 Fib 水平与对照组比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	D-D($\mu\text{g/L}$)	Fib(g/L)
患者组	83	240.42 $\pm$ 245.78	2.62 $\pm$ 0.49
对照组	58	76.53 $\pm$ 71.25	2.87 $\pm$ 0.65
<i>t</i>		4.931	-2.703
<i>P</i>		0.000	0.008

2.2 首发精神分裂症患者不同性别 D-D 和 Fib 水平的比较 对精神分裂症患者分性别统计,比较不同性别 D-D 和 Fib 水平的差异,女性 D-D 和 Fib 水平均高于男性,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 精神分裂症患者不同性别 D-D 和 Fib 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
性别	<i>n</i>	D-D($\mu\text{g/L}$)	Fib(g/L)
男	40	213.10 $\pm$ 247.12	2.59 $\pm$ 0.51
女	43	265.84 $\pm$ 244.68	2.64 $\pm$ 0.47
<i>t</i>		-0.976	-0.456
<i>P</i>		0.332	0.650

3 讨 论

在肝脏中合成的血浆 Fib,是一种可以被凝血酶水解的蛋白质,相对分子质量较大,且分子结构呈长纤维状,并有交叉,轴长与宽之比为 18 : 1,很容易网罗细胞,导致血液中分子之间的摩擦力增大。有临床研究发现 Fib 水平增高,使血液流动变差增加了血液黏度,从而加大了血栓性疾病的危险性^[8]。而 Fib 在介导血浆黏度增加的同时,也可引起血小板的聚集加强,使患者体内出现高凝状态^[9]。

在凝血过程中,凝血酶水解 Fib 释放纤维蛋白肽(FP),即 FPA 和 FPB,形成可溶性纤维蛋白单体(SFM),SFM 的 r 链之间通过 ϵ -(γ 谷氨酰胺)-赖氨酸相互聚合,进而形成交联的纤维蛋白(Fb)。这种 r 链之间的共价交联是形成 DD 的结构基础。Fb 在溶解过程中,释放出 X、Y、D、E 等碎片,并形成 D-D、D-D/E、Y-D/Y-D、Y-Y/D-D 等复合物。这些碎片进一步降解为最小的片段 D-D 和 D-D/E 复合物,DD 相对分子质量约 62×10^3 ,体内半衰期超过 3 h,主要经肾脏排泄。D-D 是凝血过程中纤溶系统产生的交联 Fb 的特异性降解产物,是反映体内

高凝状态和纤溶亢进的高特异性和敏感性的分子标志物^[10]。在生理状态下,机体内凝血与纤溶的相对稳定保证了 Fb 生成与消耗的动态平衡。当机体血管中出现活动性血栓或 Fb 降解增多时,凝血与纤溶的平衡被打破,凝血倾向增强,纤溶系统激活,Fb 的降解产物增加时,血浆中 D-D 水平就随之升高。

高凝状态是血栓形成的病理基础。精神分裂症患者由于生活习惯不良,久坐、长期缺乏运动,饮食不规律,有部分患者入院时即有肝功能、血脂和血糖紊乱的现象,而这些不利因素均可诱发患者体内出现高凝现象或血栓、微血栓的形成,使 D-D 和 Fib 水平的增高^[11-13]。本实验结果显示精神分裂症患者在入院急性期 D-D 水平明显高于对照组,这与 Vincent 等^[14]的研究结论相一致,可能精神分裂症疾病本身存在高凝状态。而研究中另一组数据首发精神分裂症患者 Fib 水平低于对照组,这与朱娜等^[15]关于精神分裂症早期 Fib 水平高于对照组的研究结果不同。

精神分裂症患者当有血管病变时,体内 Fib 的形成和降解都增加,且两者升高先于血管病变的发生^[16]。当早期体内存在高凝状态或微小血栓形成时,患者尚未有明显不适症状或身体异常。加之精神分裂症患者由于病情的特殊性,在疾病过程中可出现感知障碍、思维障碍、意志与行为障碍等临床表现^[17],可能无法表达出自己的不适症状,从而延误病情。通过本次试验,笔者认为精神分裂症患者在发病初期,血中纤溶系统已被激活。但是不同性别的患者无明显差异,这可能与标本量较少且仅为横断面研究有关,今后将扩大标本,进一步研究。

参考文献

[1] 齐雪君,何燕玲.精神分裂症复发相关因素的研究进展[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2013,7(19):8908-8911.

[2] 徐继华,陈远平.长期住院精神分裂症患者凝血指标检测分析及临床意义[J].检验医学与临床,2012,9(8):934,936.

[3] 张晨光,杨瑞兰,沈琪琳,等.氯氮平对女性分裂症患者血清脂类和血小板的影响[J].上海精神医学,2004,16(4):203-205.

[4] 钟古华.非典型抗精神病药物对女性首发精神分裂症患者的糖、脂代谢的影响[J].武汉大学学报(医学版),2013,34(6):920-922.

[5] 王厚亮,赵靖平,韩洪赢,等.五种常用二代抗精神病药物对首发精神分裂症患者泌乳素的近期影响[J].中国神经精神疾病杂志,2015,41(7):389-394.

[6] Axelsson S,Hägg S,Eriksson AC,et al. In vitro effects of antipsychotics on human platelet adhesion and aggregation and plasma coagulation[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol,2007,34(8):775-780.

[7] Oruch R,Hodneland E,Pryme IF,et al. In thrombin stimulated human platelets Citalopram,Promethazine,Risperidone,and Ziprasidone,but not Diazepam,may exert their pharmacological effects also through intercalation in membrane phospholipids in a receptor-independent manner[J]. J Chem Biol,2009,2(2):89-103.

[8] 高捷,辛德梅,喻昌利,等.单纯性肥胖症血浆纤维蛋白原及单体聚合功能变化对照研究[J].中国实用儿科杂志,2008,23(3):222-223.

[9] 赵艳会,段淑平.脂肪肝患者血脂与血液流变学关系的研究[J].河北医学,2013,19(2):304-306. (下转第 2536 页)

力验证(EQA),通过开展此项研究,有效地保证了一个地区血细胞分析仪检测结果可比性和准确性。

体育类生化检测实验室关于血细胞分析仪的比对研究尚未见报道,而对体育类生化检测实验室而言,其样本来源和样本性质具有特殊性,所有样本均来源于运动员,且以中值浓度样本为主,难以获取高值和低值的血液样本,而准确的检测结果和数据的可追溯性对正确评价和跟踪判断运动员的运动状态和训练效果却是极为重要的。因此,在采用不同的血细胞分析仪进行检测以及新旧血细胞分析仪替换过程中,仪器间的比对试验成为必须的环节和工作,如何完成体育类生化检测实验室仪器的比对试验成为笔者关注的难点和重点。EPA-5 提供了精密度执行的评估方面的指导,推荐采用质控品进行分析^[17],基于此,本研究尝试采用连续监测 1 年中 6 个批次的正常值质控和非正常值 2 质控的靶值建立数据,与随机选取的 42 例新鲜血液样本检测数据相结合的方法开展两台不同血细胞分析仪的可比性研究。

研究结果显示,两台仪器测得所有检测项目的精密度(CV%值在 0.9~5.0 范围内波动)均在 CLIA'88 规定的 1/4 允许误差的可接受范围内,各检测项目的差异百分率均符合 ICSH 制定的标准,说明两台仪器测定结果的精密度高、重复性好、准确性高。42 例新鲜血液标本在 2120 上测得的数据与在 120 上测得的数据进行回归分析结果显示,所有检测项目结果均呈显著性正相关,相关系数 r 值均大于 0.97,说明两台仪器可比性良好,检测结果一致性程度高。提示该研究可以作为不同血细胞分析仪检测结果比对性方法的一种补充,对于以中等浓度为主要样本来源的体育类生化检测实验室的仪器比对具有可操作性,由此保证了检测结果的准确性、可靠性和延续性,为训练方案的制订、训练效果的及时、有效评定提供了可靠的数据保证。

参考文献

[1] 张莉,吴炯,郭玮,等.医学检验检测系统应用前的性能评价[J].检验医学,2006,21(6):560-563.
[2] 梅敏,帅虎,李海珠,等.血细胞分析仪的校准与质控[J].现代检验医学杂志,2007,22(1):120-122.
[3] NCCLS. Evaluation of the Linearity of quantitative measurement procedures; a statistical approach; approved guideline; EP9-A2[S]. Wayne, Pa; NCCLS, 2002.

[4] 赵陆伍.血细胞分析仪比对试验应用的评价[J].检验医学与临床,2012,9(13):1545-1547.
[5] 侯霞,邓德耀,李增安,等.新鲜全血在不同血细胞分析仪比对及偏移评估中的应用[J].国际检验医学杂志,2014,35(22):3099-3101.
[6] 张建萍. Sysmex 不同系列血细胞分析仪比对分析及偏差评估[J].实验与检验医学,2011,29(6):623-625.
[7] 黄慧.两台血细胞分析仪测定结果比对分析和偏移评估[J].中国卫生检验杂志,2010,20(4):901-902.
[8] 陈玲,董云华,牛华,等.两台血细胞分析仪检测结果间的比对分析[J].国际检验医学杂志,2012,33(10):1242-1243.
[9] 何伟业,吴培洁,陈少艳.两台血细胞分析仪结果的可比性分析[J].检验医学与临床,2014,11(3):372-374.
[10] 何平,姚舒生.同一品牌不同类型血液分析仪检测结果的可比性研究[J].国际检验医学杂志,2011,32(7):774-775.
[11] 彭文红,兰晓梅,王海,等.不同血细胞分析仪多水平比对试验方案的建立和应用[J].军医进修学院学报,2010,31(12):1224-1226.
[12] 吴志平,唐志斌,王传发,等.医疗机构内不同血细胞分析仪的结果比对与溯源性评价[J].安徽医学,2014,35(6):713-716.
[13] 贾晶媛,郑善奎,郝晓柯.3 台不同型号的血细胞分析仪检测结果的比对分析与评价[J].国际检验医学杂志,2016,37(13):1775-1779.
[14] 刘玲玲,冀旭峰,高洪臣.实验室内多台血细胞分析仪的校准和比对分析[J].吉林医学,2011,32(1):19-20.
[15] 刘艳,马晓露,王秀伟,等.血细胞分析仪比对实验应用的评价探讨[J].大连医科大学学报,2008,30(4):387-389.
[16] 李芳文,张吉平,钟兰君,等.用新鲜血进行基层医院实验室间血细胞分析仪比对的探讨[J].国际检验医学杂志,2013,34(10):1282-1284.
[17] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Evaluation of precision performance of clinical chemistry devices, approved guideline; EP5-A [S]. Wayne, PA, NCCLS, 1999.

(收稿日期:2017-02-17 修回日期:2017-04-17)

(上接第 2533 页)

[10] 蒋丽娅,万汝根.300 例血浆 D 二聚体检测对临床疾病诊断分析评价[J].实验与检验医学,2009,27(4):421-422.
[11] 黄海华.进展型脑梗死患者凝血功能、D-二聚体、血脂水平及其临床意义[J].广西医学,2014,36(7):936-938
[12] 陆胜,季雄娟.Ⅱ型糖尿病患者血浆纤维蛋白原及 D-二聚体检测的临床应用[J].检验医学与临床,2013,10(10):2729-2730.
[13] 谢永富,孙宏勋.2 型糖尿病患者糖化血红蛋白与血脂及凝血异常的临床意义[J].河北医药,2009,31(20):2819-2820.
[14] Chow V, Reddel C, Pennings G, et al. Global hypercoagulability in patients with schizophrenia receiving long-term

antipsychotic therapy[J]. Schizophr Res, 2015, 162(1/3): 175-182.
[15] 朱娜,孙丽婷,方海荣,等.首发精神分裂症患者血液流变学指标分析[J].国际检验医学杂志,2015,36(17):2572-2573.
[16] 王文工,邓凤琳,宋涛,等.2 型糖尿病患者血浆 D-二聚体和血小板聚集率变化的临床分析[J].中国误诊学杂志,2008,8(28):6869.
[17] 江开达.精神病学[M].2 版.北京:人民卫生出版社,2012:120-123.

(收稿日期:2017-02-23 修回日期:2017-04-23)