

- 2014, 16(2): 151-154.
- [6] Muralidharan R, Babu A, Amreddy N, et al. Folate receptor-targeted nanoparticle delivery of HuR-RNAi suppresses lung cancer cell proliferation and migration [J]. J Nanobiotechnol, 2016, 14(1): 47.
- [7] 肖秋生, 张斌, 马明远, 等. 通过脉搏指数连续心输出量监测技术观察针刺对急性心力衰竭患者的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(2): 149-152.
- [8] 吴晓东, 齐新, 侯文广, 等. 慢性心力衰竭患者血清胱抑素 C 水平变化及临床意义 [J]. 天津医药, 2015, 43(10): 1162-1165.
- [9] Shiouchi B, Nagao K, Umegatani M, et al. Probiotic lactobacillus gasseri SBT2055 improves glucose tolerance and reduces body weight gain in rats by stimulating energy expenditure [J]. Br J Nutr, 2016, 116(3): 451-458.
- [10] 张明丽, 姜瑞雪. 益气活血汤对慢性心力衰竭气虚血瘀证患者心功能及生活质量的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(19): 162-166.
- [11] Yeh CC, Tai HY, Chou H, et al. Vacuolar serine protease is a major allergen of fusarium proliferatum and an IgE-Cross reactive Pan-Fungal allergen [J]. Allergy Asthma & Clinical Immunology, 2015, 11(1): 1-6.
- 临床研究 •

Immunol Res, 2016, 8(5): 438-444.

- [12] 郑兰江, 陶红, 艾建, 等. 60 例慢性肺心病心力衰竭患者血清胱抑素 C 水平变化 [J]. 山东医药, 2015, 55(3): 102-103.
- [13] 王传合, 常治, 郑黎强, 等. 血清胱抑素 C 与慢性心功能不全严重程度的相关性 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(2): 181-185.
- [14] 杨曙光, 汤学超. 血清胱抑素 C 水平与冠心病严重程度的关系 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(12): 1247-1250.
- [15] 金培印, 蒋超. 老年门诊患者肾功能与心血管事件的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(16): 4496-4497.
- [16] Thakur AS, Littaru GP, Funahashi I, et al. Effect of ubiquinol on serum reproductive hormones of amenorrheic patients [J]. Indian J Clin Biochem, 2016, 31(3): 342-348.
- [17] 李文峰, 罗骏, 袁文金, 等. 慢性心力衰竭患者血浆同型半胱氨酸水平与肾功能恶化的关系 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(21): 6107-6108.

(收稿日期: 2017-05-01 修回日期: 2017-07-01)

血栓弹力图联合常规凝血五项对肝硬化患者凝血状态再平衡的评估价值

李忻, 周成林, 高灵宝, 胡海涛

(江苏省泰州市人民医院检验科, 江苏泰州 225300)

摘要:目的 探讨采用血栓弹力图(TEG)联合常规凝血五项评估肝硬化患者出血或血栓形成风险, 用以指导临床治疗。

方法 选取肝硬化患者 51 例为观察组, 同时选择身体健康者 30 例作为对照组, 检测 TEG 及凝血五项。依据临床表现、下肢静脉血管超声检查及腹部 CT 血管造影(CTA)结果, 统计患者出血及血栓形成情况及相应实验室参数。**结果** 肝硬化出血及无出血患者 TEG 及凝血五项参数中, 纤维蛋白原(FIB)、血小板计数(Plt)及 TEG 中的 CI、MA、Angle 低于对照组, 而凝血酶原时间(PT)、部分活化凝血活酶时间(APTT)、国际标准化比值(INR)、D-二聚体(D-D), 以及 TEG 中的 R 值、K 值高于对照组($P < 0.05$)。与无出血的肝硬化患者相比, 出血者 Angle、MA、CI 明显降低, K、R 值升高($P < 0.05$), 提示低凝。与对照组比较, 肝硬化血栓形成及无血栓形成患者均表现为 PT、INR、APTT 延长, D-D 水平升高, Plt、FIB 水平下降。血栓形成组较无血栓形成组 Plt、D-D 上升更加显著($P < 0.05$)。血栓形成组 Plt、D-D 高于无血栓形成组($P < 0.05$)。肝硬化无血栓形成患者 MA、CI 均下降, K 值、R 值明显延长, 而血栓形成患者 MA、CI 上升, K 值、R 值缩短($P < 0.05$), 提示高凝。**结论** 常规凝血五项联合 TEG 可用于判断肝硬化患者凝血微环境失衡, 是评估出血或血栓风险的重要手段。

关键词: 血栓弹力图; 凝血五项; 肝硬化

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.20.047

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2017)20-2917-03

肝硬化是指肝弥漫性纤维增生, 肝实质广泛破坏, 此时纤维间隔宽大疏松, 改建尚不充分, 肝细胞团被分隔并且呈不同程度的再生导致假小叶形成^[1]。此时肝脏具有较强代偿能力, 即虽然凝血功能紊乱, 且凝血指标超出正常范围, 但与同等程度先天性凝血因子缺乏患者相比, 其出血更为少见^[2], 说明了再平衡现象存在。传统凝血五项涉及离体血浆凝血级联反应中的部分步骤, 对患者凝血功能全貌很难了解。血栓弹力图实验(TEG)能较完整地监测血凝块形成到纤维蛋白溶解的全过程, 展现患者凝血功能全貌。本研究对肝硬化患者联合检测了 TEG 及常规凝血五项, 以期全面判断患者的凝血状态, 指导临床治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015 年 4 月至 2016 年 10 月江苏省泰州市人

民医院诊治的肝硬化患者 51 例, 男 39 例, 女 12 例, 年龄 30~72 岁, 平均 52.3 岁, 肝硬化诊断均符合文献[3]标准。同时选择身体健康者 30 例作为对照组, 男 16 例, 女 14 例, 年龄 20~86 岁, 平均 53.14 岁。同时观察肝硬化患者有无皮肤出血、便血、呕血、牙龈出血等, 并完善双下肢静脉血管超声检查及腹部 CT 血管造影(CTA), 了解有无血栓形成。按临床表现将患者分为出血组($n=23$)、无出血组($n=28$); 按检查结果将患者分为有血栓形成组($n=15$)、无血栓形成组($n=36$)。

1.2 方法

1.2.1 凝血功能指标检测 患者入院后均采用 Sysmex XE-2100 全自动血液分析仪检测外周血常规, 采用 Sysmex CS CS-5100 血凝分析仪检测常规凝血五项: 凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)、国际标准化比值(INR)、

纤维蛋白原(FIG)、D-二聚体(D-D)。

1.2.2 TEG 检测 留取静脉血 2 mL, 采用 Haemoscope 500 series 血栓弹力图仪检测 TEG, 经电脑收集和分析软件处理, 描出 TEG 图像, 包括 R 值、K 值、MA、Angle 等。正常参考值: R 值 2~8 min; K 值 1~3 min; MA 51~69 mm; Angle 55~78 deg; CI -3~3; LY30<7.5%。

1.3 统计学处理 应用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。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, 不符合正态分布的计量数据以中位数表示, 组间采用秩和 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肝硬化出血、无出血患者及对照组各项指标检测结果比较 与对照组比较, 肝硬化出血及无出血患者均表现为 PT、INR、APTT 延长, D-D 水平升高, 血小板计数(Plt)、FIG 水平下降。TEG 中, 肝硬化出血及无出血患者 Angle、MA、CI 均下降, K 值、R 值明显延长($P < 0.05$), 上述数据在出血患者中变化尤为显著, 提示低凝更为明显, 见表 1。

表 1 肝硬化出血、无出血患者及对照组各项指标检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

指标	出血组(n=23)	无出血组(n=28)	对照组(n=30)
Plt($\times 10^9/L$)	74.23 \pm 31.11 ^{ab}	109.13 \pm 24.16 ^a	227.4 \pm 63.21
PT(s)	23.44 \pm 3.88 ^{ab}	15.87 \pm 3.12 ^a	11.43 \pm 1.00
INR	2.00 \pm 0.44 ^{ab}	1.45 \pm 0.17 ^a	1.20 \pm 0.32
APTT(s)	64.13 \pm 13.46 ^{ab}	54.79 \pm 12.00 ^a	32.75 \pm 3.34
FIG(g/L)	1.81 \pm 0.43 ^{ab}	2.94 \pm 0.67 ^a	3.67 \pm 0.88
D-D($\mu g/L$)	1213.11 \pm 40.66 ^{ab}	674.23 \pm 33.49 ^a	328.04 \pm 247.92
R(min)	7.23 \pm 1.26 ^{ab}	6.00 \pm 0.82 ^a	4.00 \pm 0.87
K(min)	5.12 \pm 1.38 ^{ab}	3.47 \pm 0.33 ^a	1.70 \pm 0.58
Angle(deg)	31.58 \pm 6.66 ^{ab}	42.77 \pm 4.04 ^a	65.04 \pm 4.72
MA(mm)	29.59 \pm 8.88 ^{ab}	41.32 \pm 2.96 ^a	62.72 \pm 6.66
LY30(%)	0.92 \pm 0.20	0.93 \pm 0.22	0.90 \pm 0.11
CI	-3.00 \pm 1.35 ^{ab}	-1.58 \pm 1.62 ^a	0.00 \pm 1.33

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与无出血组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.2 肝硬化血栓形成、无血栓形成患者及对照组各项指标检测结果比较 与对照组比较, 肝硬化血栓形成及无血栓形成患者均表现为 PT、INR、APTT 延长, D-D 水平升高, Plt、FIG 水平下降。血栓形成组较无血栓形成组 Plt、D-D 上升更加显著($P < 0.05$)。肝硬化无血栓形成患者 Angle、MA、CI 均下降, K 值、R 值明显延长, 肝硬化血栓形成患者 Angle、MA、CI 上升, K 值、R 值缩短($P < 0.05$), 提示高凝更为明显, 见表 2。

表 2 肝硬化血栓形成、无血栓形成患者及对照组各项指标检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

指标	血栓形成组 (n=15)	无血栓形成组 (n=36)	对照组 (n=30)
Plt($\times 10^9/L$)	123.47 \pm 50.22 ^{ab}	103.23 \pm 28.32 ^a	227.4 \pm 63.21
PT(s)	14.47 \pm 1.74 ^a	14.95 \pm 2.82 ^a	11.43 \pm 1.00
INR	1.50 \pm 0.20 ^a	1.59 \pm 0.17 ^a	1.20 \pm 0.32
APTT(s)	54.77 \pm 11.80 ^a	55.66 \pm 12.00 ^a	32.75 \pm 3.34
FIG(g/L)	2.88 \pm 0.66 ^a	2.94 \pm 0.57 ^a	3.67 \pm 0.88
D-D($\mu g/L$)	1142.0 \pm 34.27 ^{ab}	675.62 \pm 33.49 ^a	328.04 \pm 247.92
R(min)	3.02 \pm 0.74 ^{ab}	6.18 \pm 0.92 ^a	4.00 \pm 0.87

续表 2 肝硬化血栓形成、无血栓形成患者及对照组各项指标检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

指标	血栓形成组 (n=15)	无血栓形成组 (n=36)	对照组 (n=30)
K(min)	1.00 \pm 0.43 ^{ab}	3.97 \pm 0.33 ^a	1.70 \pm 0.58
Angle(deg)	82.34 \pm 5.67 ^{ab}	43.78 \pm 4.14 ^a	65.04 \pm 4.72
MA(mm)	89.44 \pm 3.20 ^{ab}	44.32 \pm 2.96 ^a	62.72 \pm 6.66
LY30(%)	0.92 \pm 0.24	0.91 \pm 0.11	0.90 \pm 0.11
CI	1.03 \pm 0.50 ^{ab}	-1.59 \pm 1.38 ^a	0.00 \pm 1.33

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与无血栓形成组比较, ^b $P < 0.05$ 。

3 讨 论

发生肝硬化时, 患者体内促凝及抗凝因子水平下降, 但由于凝血机制复杂, 不同的凝血因子介入出现初级和次级止血, 甚至出现纤溶激活, 又会使这种轻度不平衡再次回到一个微妙的再平衡状态^[4], 但这个平衡状态与健康者相比极易受到感染、外伤及其他有可能导致肝脏功能骤变或者机体内环境紊乱的因素刺激而发生变化, 表现为自发出血(低凝)或静脉血栓(高凝), 甚至出血和血栓并存^[5]。

在肝硬化发生出血事件的患者中, 食管胃底静脉曲张破裂占 70% 以上^[6], 其形成的结构基础为门静脉血流负荷增加, 高压导致食管胃底静脉曲张。肝硬化患者肝脏合成功能减退, 清除功能降低, 导致纤溶酶原激活物抑制剂缺乏, 大多数凝血因子合成减少, 组织纤溶酶原激活物(t-PA)、尿激酶纤溶酶原激活物(U-PA)不能得到有效清除, 导致纤溶亢进。肝硬化患者中, 由于骨髓抑制、髓巨核细胞减少、促红细胞生成素(EPO)减少等多种因素会造成血小板数量减少, 此外自身抗体介导、弥散性血管内凝血(DIC)消耗增加、门脉高压脾滞留可介导血小板破坏^[7]。本研究证实了这种出血倾向与肝硬化患者血小板数量或功能异常、纤溶亢进、活化因子清除改变及凝血因子合成减少、功能障碍等有关。

门静脉血栓、深静脉血栓及门体引流管栓塞也逐渐成为临床重视的肝硬化并发症, 其形成的结构基础为门脉流速变慢且形成涡流。肝硬化患者虽有血小板减少、合成凝血因子的能力普遍降低, 但患者血浆中裂解血管性血友病因子(vWF)作用的蛋白酶 ADAMTS13 水平减少, 导致了高 vWF, 刺激血小板的黏附增加^[8]。另外, 体内起降解 VIII 因子作用的低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP)表达减少, 导致 VIII 因子水平相对升高, 弥补了凝血因子的不足。高 vWF 与高 VIII 因子结合导致血栓形成风险增加。肝脏参与合成的抗凝因子(包括组织因子途径抑制物、蛋白 S、抗凝血酶、蛋白 C、肝素辅助因子 II)及纤溶物质合成大大降低, 促凝物质增加, 抗凝物质下降, 导致了血栓形成, 本研究结果也证实了这一点。

常规凝血五项具有一定的临床实用价值, 但该指标无法反映促凝、抗凝之间、纤溶、抗纤溶之间的动态平衡, 因此难以反映肝硬化患者体内复杂的凝血功能变化状况。而 TEG 通过在全封闭、最接近人体真实内环境的条件下, 检测血凝块生成强度、速度、稳定性、纤溶速度, 对患者促凝物质、抗凝物质、纤溶物质的数量和功能进行综合性评估, 可反映凝血全貌, 判断肝硬化患者体内紊乱的凝血状态。

综上所述, 本研究表明, TEG 联合常规凝血五项直接反映肝硬化患者体内受损伤的凝血系统是否再次微平衡遭到打击, 导致低凝(出血)、高凝(血栓)出现, 判断 DIC 及纤溶亢进发生

的概率,对临床输注新鲜冰冻血浆、冷沉淀、血小板具有较高的指导意义。

参考文献

- [1] 文龙虎. 复元活血汤加减治疗肝郁血瘀型早期肝硬化 36 例[J]. 中医药临床杂志, 2011, 23(1): 32-33.
- [2] Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, et al. Evidence of normal thrombin Generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests[J]. Hepatology, 2005, 41(3): 553-558.
- [3] Shiha G, Sarin SK, Ibrahim AE, et al. Liver fibrosis: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)[J]. Hepatol Int, 2009, 3(2): 323-333.
- [4] Violi F, Basili S, Raparelli V, et al. Patients with liver cirrhosis suffer from primary haemostatic defects? Fact or fiction? [J]. J Hepatol, 2011, 55(6): 1415-1427.
- [5] Yang J, Li J, Zhang LS. Changes of coagulation and fibrinolysis inpatients with liver cirrhosis and its clinical significance[J]. Chin Foreign Med Res, 2013, 11(6): 68.
- [6] Sharara AI, Rockey DC. Gastroesophageal variceal hemorrhage[J]. N Engl J Med, 2001, 345(9): 669-681.
- [7] Hugenholz GG, Porte RJ, Lisman T. The platelet and platelet function testing in liver disease[J]. Clin Liver Dis, 2009, 13(1): 11.
- [8] O'Donnell J, Mumford AD, Manning RA, et al. Marked elevation of thrombin Generation in patients with elevated FVIII:C and venous thromboembolism[J]. Br J Haematol, 2001, 115(3): 687-691.

(收稿日期:2017-04-11 修回日期:2017-06-21)

• 临床研究 •

血清神经生长相关蛋白与精神分裂症的关系^{*}

刘梅春, 韩来新, 尹石华, 刘玉霞, 史健

(山东省东营市胜利石油管理局胜利医院检验科, 山东东营 257055)

摘要:目的 探讨神经生长相关蛋白(GAP-43)与精神分裂症的相关性。方法 测定 91 例精神分裂症患者(观察组)和 59 例健康体检人员(健康对照组)的血清 GAP-43 水平, 并结合 PANSS 总分及各因子得分进行相关性分析。结果 观察组血清 GAP-43 水平[(1.13±0.65) μg/L]明显低于健康对照组[(1.92±0.78) μg/L], 差异有统计学意义($P<0.01$), 观察组低神经生长相关蛋白血症(LGAP-43)发生率明显高于对照组($\chi^2=12.9, P<0.05$)。GAP-43 水平与 PANSS 总分及阴性症状得分呈负相关(r 分别为 -0.46、-0.43, $P<0.05$)。结论 精神分裂症患者血清 GAP-43 水平与精神病理症状(特别是阴性症状)呈负相关。

关键词:神经生长相关蛋白; 精神分裂症; 病理症状

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.20.048

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)20-2919-03

精神分裂症是一种全球公认的、危害人类身心健康和社会安定的慢性疾病, 其患病率逐年升高, 易复发和易致残^[1]。专家预测, 精神分裂症仍将是造成 21 世纪主要社会负担的精神疾病之一^[2-4]。其发病机制尚不明了, 有文献报道, 神经生长相关蛋白(GAP-43)降低可引起精神分裂症、阿尔茨海默病等伴认知功能损害的某些神经精神性疾病^[5-6]。GAP-43 主要分布于生长、分化和再生的轴突末端及突触前膜等处, 是一种具有生物活性的突触前蛋白。有研究证实, GAP-43 除了可以调节神经递质的释放外, 还在神经纤维的生长、发育、轴突再生以及维持突触功能等多方面具有重要作用^[7-8]。GAP-43 是在神经元发育和再生过程中起决定作用的内在因子, 是判断和评估神经元损害的重要蛋白质之一^[9-10]。精神分裂症患者存在精神病理症状和认知功能障碍, 并且血清 GAP-43 水平较健康人降低, 因两者之间的关系鲜有报道, 故本研究就其相关性进行探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 观察组 2015 年 5—11 月本院精神康复中心确诊为精神分裂症的门诊和住院患者, 共 91 例, 年龄 16~62 岁, 平均(35.1±5.2)岁, 男 56 例, 女 35 例。入组标准: 符合 2014 年 6

月 20 日我国拟定的精神障碍分类与诊断标准第 4 版(CCMD-4)中关于精神分裂症的诊断标准; 有自主行为; 无内分泌代谢异常和其他脑器质性病变等病史; 至少 3 周以上未服用任何药物且能正常饮食, 无不良生活嗜好。

1.1.2 健康对照组 本院健康体检中心体检人员, 无基础疾病, 无精神病史及家族遗传史, 共 59 例, 年龄 18~59 岁, 平均(26.2±8.1)岁, 男 35 例, 女 24 例。

1.2 方法

1.2.1 GAP-43 检测 早晨 8:00 前抽取静脉血 3 mL, 离心提取血清后 -20 ℃ 保存备用。采用瑞士 Freedom Evdyze 全自动酶联免疫分析仪测定 GAP-43, 试剂盒由上海卒瑞生物科技有限公司提供。GAP-43<0.50 μg/L 为低神经生长相关蛋白血症(LGAP-43)。

1.2.2 精神病理状况和认知功能评定 在检测 GAP-43 的同时, 由精神科 3 位具有 PANSS 资质的主治医师对患者的精神病症状进行评定, 每例均取 3 位医师 PANSS 评分的平均值。根据 PANSS 总分及阳性症状(P)、阴性症状(N)、一般精神病理(G)因子进行评分, 以其平均分值(分别为 78.2, 36.9, 24.3, 18.8)为界, 把患者按评分分成高、低分 2 个亚组。认知功能评定包括 8 项测试: 数字广度测验、视觉再生测验、词汇流畅测

* 基金项目: 中石化重点科技攻关基金资助项目(GKY201703)。