

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] Hugenholtz 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 $[(1.13 \pm 0.65) \mu\text{g/L}]$ 明显低于健康对照组 $[(1.92 \pm 0.78) \mu\text{g/L}]$ ,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<sup>[1]</sup>。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<sup>[2-4]</sup>。其发病机制尚不明,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<sup>[5-6]</sup>。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<sup>[7-8]</sup>。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<sup>[9-10]</sup>。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 $(35.1 \pm 5.2)$ 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 $(26.2 \pm 8.1)$ 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 $< 0.50 \mu\text{g/L}$ 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理症状进行评定,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(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)。

验、木块图案测验、联想学习测验、领悟性测验、相似性测验、WCST 单项神经心理分类测验。

1.3 统计学处理 采用 SPSS10.0 软件包进行统计学处理,计数资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验,计量资料比较采用  $\chi^2$  检验,以 GAP-43 水平为自变量,与 PANSS 总分及各因子得分进行相关分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 观察组与健康对照组血清 GAP-43 水平和 LGAP-43 检出率比较 观察组、健康对照组血清 GAP-43 水平分别为  $(1.13 \pm 0.65)$ 、 $(1.92 \pm 0.78) \mu\text{g/L}$ ,观察组低于健康对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。将低于参考范围下限值  $(0.50 \mu\text{g/L})$  确定为 LGAP-43,则观察组、健康对照组 LGAP-43 的检出率分别为 42.8% 与 8.5%,差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 12.9$ ,  $P < 0.01$ ),见表 1。

表 1 两组间血清 GAP-43 水平及 LGAP-43 检出率比较

组别	<i>n</i>	GAP-43( $\mu\text{g/L}$ )	LGAP-43 检出率[ <i>n</i> (%)]
观察组	91	$1.13 \pm 0.65$	39(42.8)
健康对照组	59	$1.92 \pm 0.78$	5(8.5)

2.2 GAP-43 与精神症状严重程度 将观察组依据 PANSS 总分及 P、N、G 因子平均得分划分为高、低分 2 个亚组进行比较,总分高分组 ( $n = 41$ ) GAP-43 水平为  $(0.84 \pm 0.69) \mu\text{g/L}$ ,低分组 ( $n = 45$ ) 为  $(1.31 \pm 0.63) \mu\text{g/L}$ ,差异有统计学意义 ( $t = 3.38$ ,  $P < 0.05$ )。N 因子高分组 ( $n = 36$ ) GAP-43 水平为  $(0.93 \pm 0.81) \mu\text{g/L}$ ,低分组 ( $n = 51$ ) 为  $(1.24 \pm 0.52) \mu\text{g/L}$ ,差异也有统计学意义 ( $t = 2.94$ ,  $P < 0.05$ )。而在 P 因子及 G 因子的高、低分 2 个亚组之间, GAP-43 水平差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。通过对 GAP-43 结果与 PANSS 总分、P、N 及 G 各因子得分的相关分析发现, GAP-43 水平与 PANSS 总分呈负相关 ( $r = -0.46$ ,  $P < 0.05$ ),与 N 因子得分呈负相关 ( $r = -0.43$ ,  $P < 0.05$ ),而与 P 因子和 G 因子得分无相关性 ( $P > 0.05$ )。

3 讨 论

GAP-43 广泛分布在大脑、小脑、海马回、脊髓、背根神经节等处,是一种具有生物活性的突触前蛋白质,在神经膜细胞、神经胶质细胞、少轴突胶质细胞中都有表达<sup>[11]</sup>,且主要位于生长锥膜<sup>[7]</sup>。有学者认为, GAP-43 可以调节神经递质的释放,对神经元的发育和再生具有决定作用,其在发育的脊髓和神经节中的含量是成熟神经元细胞的 10~20 倍。GAP-43 对神经纤维的生长、发育,轴突再生及突触功能的维持等方面都有重要作用<sup>[7-8]</sup>。因此,国际上将 GAP-43 列为研究神经再生的首选分子标志<sup>[12]</sup>。研究发现, GAP-43 的代谢异常与多种神经系统疾病有关,有学者认为 GAP-43 水平降低可引发精神分裂症、阿尔兹海默症及认知功能障碍等<sup>[5-6]</sup>。本文分别检测了精神分裂症患者和健康对照组的血清 GAP-43 水平,初步探讨了血清 GAP-43 水平与精神分裂症的关系。

本研究表明,观察组血清 GAP-43 水平显著低于健康对照组 ( $P < 0.01$ ),而 LGAP-43 检出率达 42.8%,显著高于健康对照组的 8.5% ( $P < 0.01$ )。研究认为, GAP-43 对疾病的发生、发展的影响可能与以下因素有关<sup>[7-8]</sup>:精神分裂症与大脑背外侧前额皮质在解剖学和功能上的异常密不可分,精神分裂症患者前额皮质的功能异常可能反映了该部位神经元细胞的

异常连接和突触前膜蛋白含量的改变,以及突触可塑性的变化。研究发现,与患有双相情感障碍的患者和健康对照组相比,精神分裂症患者的大脑背外侧前额皮质处 layerⅢ、Ⅴ和Ⅵ的多种神经元中的 GAP-43 mRNA 减少,提示精神分裂症患者大脑背外侧前额皮质区谷氨酸能神经元合成的 GAP-43 减少,这些结果与精神分裂症的前额叶皮质的缺陷有关<sup>[13]</sup>。为了证明精神分裂症的发病机制与突触混乱有关,有研究人员用免疫印迹法和免疫组化方法对扣带回和海马回内的 GAP-43 进行检测,并与健康对照组对比,发现精神分裂症患者扣带回和海马回内的 GAP-43 表达明显降低,同时还发现突触密度减少,这可能是因为突触发育异常或神经元细胞溃变引起突触密度减少,新生突触受损,功能异常导致 GAP-43 水平降低。上述研究结果表明,突触形成异常和密度减少可能是引发精神分裂症的致病因素。故在神经系统发育过程中,若 GAP-43 表达和代谢异常,有可能使神经系统不能正常发育,从而影响神经系统网络的精密构建。测定血清 GAP-43 水平对上述理论是一个验证。

本研究表明, GAP-43 水平与 PANSS 总分及 N 因子得分呈负相关,提示精神分裂症患者的阴性症状明显与 GAP-43 水平有关,这与国内外学者研究结果相一致<sup>[5]</sup>,推测其机制在于神经突触前膜的损伤影响了前额叶皮质及其相关回路的精密构建<sup>[5-6]</sup>。GAP-43 的产生及代谢异常与精神分裂症的相关性仍需更翔实的研究来加以证实,但对今后的研究来说,血清 GAP-43 水平与经典理论的整合也许有重要的指导意义。

综上所述, GAP-43 作为突触前膜蛋白,通过磷酸化-去磷酸化、棕榈酰化-去棕榈酰化调节轴突的生长、延伸和突触的可塑性及神经递质的释放。GAP-43 mRNA 的表达与精神疾病关系密切,而精神疾病可能是由突触的结构和功能异常所导致<sup>[14]</sup>。作为精神分裂症的监测标志物,进一步研究精神分裂症患者血清 GAP-43 水平变化,对了解精神分裂症的发生、发展、转归及预防意义非凡。

参考文献

[1] 于海,李启斌,蒋志浩.阿立哌唑口崩片与利培酮分散片治疗以阴性症状为主的男性精神分裂症对照研究[J].现代中西医结合杂志,2015,24(29):3253-3255.

[2] 尹石华,刘梅春,陈光连,等.精神病药物治疗前后瘦素和脂联素的变化[J].国际检验医学杂志,2006,27(9):853-854.

[3] 李文飞,姚文瑞,白伟.不同年代首次住院精神分裂症患者诊断分型及近期结局对照研究[J].临床心身疾病杂志,2014,20(2):27-29.

[4] 韩来新,尹石华,崔吉俊,等.血清  $\alpha$ -Syn 测定在精神分裂症患者中的临床意义[J].国际精神病学杂志,2016,43(3):405-407.

[5] 王红霞,吕国枫,刘晶,等.神经生长相关蛋白 GAP-43 与精神疾病[J].中国神经精神疾病杂志,2006,32(1):93-94.

[6] Weickert CS,Webster MJ,Hyde TM,et al.Reduced GAP-43 mRNA in Dorsolateral Prefrontal Cortex of Patients with Schizophrenia[J].Cerebral Cortex,2001,11(2):136.

[7] Gupta SK,Mishra R,Kusum S,et al.GAP-43 is essential for the neurotrophic effects of BDNF and positive AMPA receptor modulator S18986[J].Cell Death Differ,2009,16

- (4):624-637.
- [8] Grasselli G, Mandolesi G, Strata P, et al. Impaired Sprouting and Axonal Atrophy in Cerebellar Climbing Fibres following In Vivo Silencing of the Growth-Associated Protein GAP-43[J]. PLoS One, 2011, 6(6):e20791.
- [9] 栾永昕, 张剑涛, 付双林. 神经系统相关蛋白的研究进展[J]. 中国老年学, 2009, 29(16):2129-2132.
- [10] Tedeschi A, Nguyen T, Puttagunta R, et al. A p53-CBP [sol]p300 transcription module is required for GAP-43 expression, axon outgrowth, and regeneration[J]. Cell Death Differ, 2009, 16(4):543-554.
- [11] Novotna I, Slovinska L, Vanicky I, et al. IT delivery of ChABC modulates NG2 and promotes GAP-43 axonal re-growth after spinal cord injury[J]. Cell Mol Neurobiol, 2011, 31(8):1129-1139.
- [12] Bennowitz L, Routtenberg A. GAP-43: an intrinsic determinant of neuronal development and plasticity[J]. Trends Neurosci, 2007, 20(2):84-91.
- [13] 刘杰, 金澎, 孟娟, 等. 神经生长相关蛋白与颞叶癫痫相关性的实验研究进展[J]. 临床神经外科杂志, 2013, 10(2):121-123.
- [14] 邓志云. GAP-43 的研究进展及其与周围神经再生的关系[J]. 南昌大学学报(医学版), 2012, 52(6):94-97.
- (收稿日期:2017-05-01 修回日期:2017-07-03)

• 临床研究 •

## 血清 TK1、CEA、CYFRA21-1 联合检测对非小细胞肺癌的诊断价值

吴勤如, 刘 飞

(广东韶关粤北人民医院检验科, 广东韶关 512026)

**摘 要:**目的 探讨联合检测血清中胸苷激酶 1(TK1)、癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白片段 19 抗原 21-1(CYFRA21-1)对非小细胞肺癌(NSCLC)诊断的临床意义。方法 分别检测 52 例 NSCLC 患者血清 TK1、CEA、CYFRA21-1 水平, 并与 67 例健康者(健康对照组)进行对比分析。结果 NSCLC 患者血清中 TK1、CEA、CYFRA21-1 水平明显高于健康对照组( $P < 0.01$ )。NSCLC 患者血清 TK1、CEA、CYFRA21-1 的阳性率分别为 67.31%、48.08%、36.54%, 均显著高于健康对照组( $P < 0.01$ ), 其中对肺腺癌、肺鳞癌敏感性最高的标志物分别为 CEA(75.86%)和 CYFRA21-1(78.26%)。TK1、CEA、CYFRA21-1 联合检测可将灵敏度提高到 80.77%。结论 TK1、CEA、CYFRA21-1 联合检测能提高 NSCLC 诊断的阳性率, 并对病理分型有一定的参考作用。

**关键词:**非小细胞肺癌; 胸苷激酶 1; 癌胚抗原; CYFRA21-1; 血清

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2017.20.049

**文献标识码:**A

**文章编号:**1673-4130(2017)20-2921-03

肺癌恶性程度高, 病情发展快, 已成为发病率和病死率最高的一种恶性肿瘤, 提高肺癌的诊治水平具有重要的临床意义。根据肺癌的分化程度及形态特征可将肺癌分为两大类, 即小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC), 其中 NSCLC 占 80%<sup>[1]</sup>。目前, 绝大部分肺癌发现时已为中晚期, 5 年生存率只有 7.0%<sup>[2]</sup>。肿瘤标志物检测具有操作简便、无创、灵敏、特异性高等优点, 被广泛应用于肿瘤的早期诊断, 可是单一肿瘤标志物检测, 其敏感性、准确性均欠佳, 对肺癌的诊断有一定的局限性, 并且肺癌的组织成分复杂, 其标志物在常见肿瘤中是最多的, 因此如何把一些敏感性和特异性较好的几种标志物组合起来, 是目前许多肿瘤研究者感兴趣的问题。血清胸苷激酶 1(TK1)是催化胸腺嘧啶核苷酸转为单磷酸胸腺嘧啶的关键酶, 与 DNA 的合成呈正相关, 肿瘤细胞急剧增殖可导致 TK1 水平迅速升高, 肿瘤恶性程度越高、病情越晚, TK1 水平亦相应升高, 因此 TK1 水平是评估细胞增殖的重要指标, 已被应用于多种恶性肿瘤的早期诊断和预后评估。细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1(CYFRA21-1)、癌胚抗原(CEA)是临床上常用的诊断肺癌血清肿瘤标志物<sup>[3]</sup>。本研究通过定量检测 52 例 NSCLC 患者与 67 例健康成人血清 TK1、CEA、CYFRA21-1 水平, 评价其在 NSCLC 中的诊断价值及其临床意义, 报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** NSCLC 组: 选择 2016 年 1—10 月在本院呼吸科住院的肺癌患者 52 例, 其中男 30 例, 女 22 例, 年龄 46~76 岁, 平均 61.2 岁, 根据 WHO 1999 年的肺癌组织学分类法, 分为鳞癌 23 例、腺癌 29 例, 所有患者均经组织病理学或细胞

学和影像学明确诊断; 健康对照组 67 例, 其中男 39 例, 女 28 例, 年龄 31~65 岁, 平均 52.8 岁, 均来自本院保健科体检者, 其肝、心、肾、肺功能均正常, 且排除家族中有癌症病史者。

**1.2 方法** 空腹采静脉血 3 mL, 自然凝固后分离血清。CEA、CYFRA21-1 检测均采用电化学发光法, 所用仪器与试剂为瑞士 Roche 公司生产的 Elecsys E602 电化学发光仪及配套试剂盒测定。操作严格按照说明书进行。2 种标志物阳性结果判断标准: CEA  $> 5.4$  ng/mL; CYFRA21-1  $> 3.3$  ng/mL。TK1 检测采用酶联免疫法, 试剂由安群生物工程有限公司(深圳)提供, 临界值为 2 pmol/L。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS10.0 软件包进行统计分析, 计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用  $t$  检验; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结 果

**2.1 TK1、CEA、CYFRA21-1 在各组中水平比较** 与健康对照组比较, NSCLC 组血清中 TK1、CEA、CYFRA21-1 水平均显著升高( $P < 0.01$ ), 见表 1。

**2.2 对 NSCLC 诊断的阳性率比较** NSCLC 组中 TK1、CEA、CYFRA21-1 的阳性率分别为 67.31%、48.08%、36.54%, 均显著高于健康对照组( $P < 0.01$ )。TK1 在肺腺癌与肺鳞癌中的阳性率均较高, 两者相比无显著性差异( $P > 0.05$ ); CEA 在肺腺癌与肺鳞癌中的阳性率差异较大( $P < 0.01$ ), 在肺腺癌中的阳性率达到 75.86%, 与 TK1 在肺腺癌中阳性率 62.07% 相比, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); CY-