

• 论 著 •

D-二聚体、纤维蛋白原水平与寻常型银屑病患者疾病活动性及银屑病关节炎的相关性研究

陈诗洁, 李 杰, 张 娟[△]

重庆市中医院川渝共建感染性疾病中西医结合诊治重庆市重点实验室/检验科, 重庆 400021

摘要:目的 探讨寻常型银屑病(PsV)患者 D-二聚体、纤维蛋白原(Fib)水平与疾病活动性及银屑病关节炎(PsA)的相关性。方法 选择 2020 年 8 月至 2022 年 1 月该院皮肤科收治的 197 例 PsV 患者(PsV 组), 根据是否发生 PsA 分为 PsA 组(30 例)和非 PsA 组(167 例), 根据银屑病皮损面积和严重程度评分(PASI)分为轻中度组(PASI≤10 分, 100 例)和重度组(PASI>10 分, 97 例), 另选择 70 例体检健康志愿者作为对照组。所有患者入组后均检测血浆 D-二聚体、Fib 水平, 收集临床资料, 采用多因素 Logistic 回归分析 PsV 合并 PsA 的相关因素, 受试者工作特征(ROC)曲线分析 D-二聚体、Fib 诊断 PsV 合并 PsA 的效能。结果 PsV 组血浆 D-二聚体、Fib 水平高于对照组($P<0.05$), 重度组血浆 D-二聚体、Fib 水平高于轻中度组($P<0.05$), PsA 组血浆 D-二聚体、Fib 水平高于非 PsA 组($P<0.05$)。PASI 评分、D-二聚体、Fib 是 PsV 合并 PsA 的危险因素($P<0.05$)。联合 D-二聚体、Fib 诊断 PsV 合并 PsA 的曲线下面积为 0.895, 大于 D-二聚体、Fib 单项检测的 0.730、0.693($Z=4.755, 5.302, P<0.05$)。结论 PsV 患者外周血 D-二聚体、Fib 水平均增高, 且与 PsV 疾病活动度以及 PsA 的发生有关。

关键词:寻常型银屑病; D-二聚体; 纤维蛋白原; 银屑病关节炎

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.04.018 **中图法分类号:**R446.11

文章编号:1673-4130(2023)04-0472-04

文献标志码:A

Correlation of D-dimer and fibrinogen levels with disease activity and psoriatic arthritis in patients with psoriasis vulgaris*

CHEN Shijie, LI Jie, ZHANG Juan[△]

Chongqing Key Laboratory of Sichuan-Chongqing Co-construction for Diagnosis and Treatment of Infectious Diseases Integrated Traditional Chinese and Western Medicine/Department of Laboratory Medicine, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400021, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation of D-dimer and fibrinogen (Fib) levels with disease activity and psoriatic arthritis (PsA) in patients with psoriasis vulgaris (PsV). **Methods** 197 PsV patients (PsV group) admitted to dermatology department of our hospital from August 2020 to January 2022 were divided into PsA group (30 cases) and non-PsA group (167 cases) according to the incidence of PsA, psoriasis skin area and severity score (PASI≤10 points, 100 cases) and severe group (PASI>10, 97 cases), and 70 cases were selected as the control group. After enrollment, plasma D-dimer and Fib levels were detected in all patients, and clinical data were collected. Multivariate Logistic regression was used to analyze the related factors of PsV combined with PsA, and receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the efficacy of D-dimer and Fib in the diagnosis of PsV combined with PsA. **Results** Plasma D-dimer and Fib levels in PsV group were higher than those in control group ($P<0.05$), plasma D-dimer and Fib levels in severe group were higher than those in mild-moderate group ($P<0.05$), plasma D-dimer and Fib levels in PsA group were higher than those in non-PsA group ($P<0.05$). PASI score, D-dimer and Fib were risk factors of PsV combined with PsA ($P<0.05$). The area under the curve of PsV combined with PsA diagnosed by D-dimer and Fib was 0.895, which was larger than 0.730 and 0.693 of D-dimer and Fib alone ($Z=4.755$ and $5.302, P<0.05$). **Conclusion** The levels of D-dimer and Fib in peripheral blood of PsV patients are increased, and are related to PsV disease activity and PsA.

Key words: psoriasis vulgaris; D-dimer; fibrinogen; psoriatic arthritis

寻常型银屑病(PsV)是一种常见的、异质的、慢性 炎症性皮肤病,以增厚的红色、鳞状斑块和全身炎症

反应为特征, PsV 相关全身炎症反应可导致关节破坏, 比如银屑病关节炎(PsA)^[1], PsA 是与银屑病相关的慢性炎症性肌肉骨骼疾病, 可累及外周关节、脊柱、趾和附着点等, PsA 还可导致疲劳、身体机能受限、睡眠障碍以及工作能力和社会参与度下降^[2]。既往研究显示银屑病患者体脂蛋白代谢紊乱, 多并发高脂血症和动脉粥样硬化^[3], 而血脂水平升高可激活血小板, 银屑病患者血小板处于高度活化状态, 发生血栓性疾病的风险高^[4]。D-二聚体是一种可溶性纤维蛋白降解产物, 由纤维蛋白溶解系统有序分解血栓产生, D-二聚体浓度增加提示血液处于高凝状态, 血栓形成风险增加^[5]。纤维蛋白原(Fib)通过结合外部位点 II 调节凝血酶, 增加凝血酶活性, 促使纤维蛋白凝块形成, Fib 水平升高与动静脉血栓形成有关^[6]。D-二聚体、Fib 是否与 PsV 有关尚不清楚, 目前缺乏相关报道, 鉴于此, 本研究拟探讨 D-二聚体、Fib 与 PsV 疾病活动性以及合并 PsA 的关系, 旨在为临床诊治、病情评估和分析提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 8 月至 2022 年 1 月本院皮肤科收治的 197 例 PsV 患者(PsV 组), 男 137 例、女 60 例, 年龄 38~55 岁、平均(45.20±7.63)岁; 体质指数(BMI) 23~28 kg/m², 平均(25.52±2.41)kg/m²; PsV 分型: 点滴状 8 例, 斑块状 189 例; 共病: 2 型糖尿病 35 例, 高血压 49 例、高脂血症 21 例、脂肪肝 26 例、心血管疾病 32 例。纳入标准: (1) 符合《中国银屑病诊疗指南(2018 完整版)》中 PsV 诊断标准^[7], (2) 年龄 18 周岁以上。排除标准: (1) 合并其他自身免疫疾病、急慢性感染、恶性肿瘤, (2) 其他类型银屑病, (3) 妊娠或哺乳期女性患者, (4) 近期服用免疫抑制剂或糖皮质激素者。根据是否发生 PsA 分为 PsA 组(30 例)和非 PsA 组(167 例), PsA 诊断参考《中国银屑病诊疗指南(2018 完整版)》中标准^[7]。根据银屑病皮损面积和严重程度评分(PASI)^[8]分为轻中度组(PASI≤10 分, 100 例)和重度组(PASI>10 分, 97 例)。另选择同期于门诊体检的 70 例健康志愿者为对照组, 男 39 例, 女 31 例, 年龄 35~60 岁, 平均(46.01±7.29)岁; 体质指数(BMI) 22~25 kg/m², 平均(24.02±1.39)kg/m²。PsV 组和对照组性别、年龄、BMI 比较差异无统计学意义($P>0.05$), 本研究已经获得本院伦理委员会批准。纳入研究者知情同意并签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 实验室检测 所有患者入组后均采集静脉血 7 mL, 其中 2 mL 注入枸橼酸钠抗凝试管混匀离心(相对离心力 2 192×g, 5 min)取血浆, CP3000 全自动凝血分析仪(日本积水)应用胶乳免疫比浊法检测

D-二聚体水平, CLAUS 法检测 Fib 水平, Fib 试剂盒购自上海太阳生物技术有限公司。3 mL 注入干燥试管, 离心处理后(相对离心力 2 192×g, 5 min)分离血清, 采用雅培 C16000 全自动生化分析仪检测甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)和空腹血糖(FPG)水平。余 2 mL 注入 EDTA-K₂ 抗凝管, 深圳亚辉龙 VISION-B 红细胞沉降率(ESR)检测仪检测 ESR 水平。

1.2.2 临床资料收集 收集年龄、性别、体质指数(BMI)、PsV 分型、共病、银屑病家族病史、PASI 评分等相关临床资料。

1.3 统计学处理 SPSS 25.00 进行数据分析, 符合正态分布计量资料(Kolmogorov-Smirnov 法)以表示, 组间比较采用独立样本 t 检验。偏态计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以例数或百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。多因素 Logistic 回归分析 PsV 合并 PsA 的相关因素。受试者工作特征曲线(ROC)分析 D-二聚体、Fib 诊断 PsV 合并 PsA 的价值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 PsV 组和对照组 D-二聚体、Fib 比较 PsV 组血浆 D-二聚体、Fib 水平高于对照组($P<0.05$), 见表 1。

表 1 PsV 组和对照组 D-二聚体、Fib 差异($\bar{x}\pm s$)			
组别	n	D-二聚体($\mu\text{g/mL}$)	Fib(g/L)
PsV 组	197	2.82±0.36	4.25±0.73
对照组	70	0.38±0.10	2.21±0.36
t		55.884	22.413
P		<0.001	<0.001

2.2 不同疾病活动度 PsV 患者 D-二聚体、Fib 比较 重度组血浆 D-二聚体、Fib 水平高于轻中度组($P<0.05$), 见表 2。

表 2 不同疾病活动度 PsV 患者 D-二聚体、Fib 差异($\bar{x}\pm s$)			
组别	n	D-二聚体($\mu\text{g/mL}$)	Fib(g/L)
轻中度组	100	2.69±0.20	4.06±0.31
重度组	97	2.95±0.16	4.45±0.21
t		10.057	10.307
P		<0.001	<0.001

2.3 PsV 合并 PsA 的单因素分析 PsA 组 PASI 评分、ESR、血浆 D-二聚体、Fib 水平高于非 PsA 组($P<0.05$), 见表 3。以 PsV 是否合并 PsA 为因变量(赋值: 0=否, 1=是), PASI 评分、ESR、D-二聚体、Fib 为自变量, 逐步法排除无关变量($P>0.05$), 最终 PASI 评分、D-二聚体、Fib 是 PsV 合并 PsA 的危险因素($P<0.05$), 见表 4。

表 3 PsV 合并 PsA 的单因素分析结果 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	PsA 组 (n=30)	非 PsA 组 (n=167)	t/Z/ χ^2	P
年龄(岁)	45.17 $\pm$ 7.51	45.21 $\pm$ 7.63	0.026	0.979
性别			0.075	0.785
男	20(66.67)	107(64.07)		
女	10(33.33)	60(35.93)		
BMI(kg/m ²)	25.61 $\pm$ 2.03	25.48 $\pm$ 2.21	0.300	0.764
PsV 分型			1.237	0.266
点滴状	3(26.67)	5(17.96)		
斑块状	27(73.33)	162(82.04)		
合并症				
高血压	13(43.33)	36(31.74)	1.535	0.215
2 型糖尿病	11(36.67)	24(22.16)	2.906	0.088
高脂血症	7(23.33)	14(16.17)	0.914	0.339
心血管疾病	5(16.67)	27(13.17)	0.262	0.609
脂肪肝	4(13.33)	22(12.57)	0.013	0.909
创伤史	8(26.67)	51(30.54)	0.182	0.670
PASI 评分(分)	12.35(8,15)	10.02(6,12)	5.521	<0.001
TG(mmol/L)	2.21 $\pm$ 0.32	2.19 $\pm$ 0.31	0.324	0.747
TC(mmol/L)	5.21 $\pm$ 0.42	5.19 $\pm$ 0.40	0.250	0.803
FPG(mmol/L)	6.35 $\pm$ 1.24	6.37 $\pm$ 1.21	0.083	0.934
ESR(mm/h)	13.02 $\pm$ 3.11	9.25 $\pm$ 2.41	7.525	<0.001
D-二聚体(μ g/mL)	3.05 $\pm$ 0.09	2.78 $\pm$ 0.15	11.663	<0.001
Fib(g/L)	4.42 $\pm$ 0.23	4.22 $\pm$ 0.30	4.164	<0.001

建立回归预测模型, $\text{Log}(P/1-P) = 8.597 + 0.635 \times \text{D-二聚体} + 0.491 \times \text{Fib}$, 经 ROC 分析联合 D-二聚体、Fib 诊断 PsV 合并 PsA 的曲线下面积大于 D-二聚体、Fib 单项检测 ($Z = 4.755, 5.302, P < 0.05$), 见表 5 和图 1。

表 4 Logistic 回归分析 PsV 合并 PsA 的危险因素

因素	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
常数项	8.597	2.061	17.400	—	<0.001
PASI 评分	1.502	0.273	30.270	4.491(2.630~7.668)	<0.001
D-二聚体	0.635	0.202	9.882	1.887(1.270~2.804)	<0.001
Fib	0.491	0.182	7.278	1.634(1.144~2.334)	<0.001

注: — 表示该项无数据。

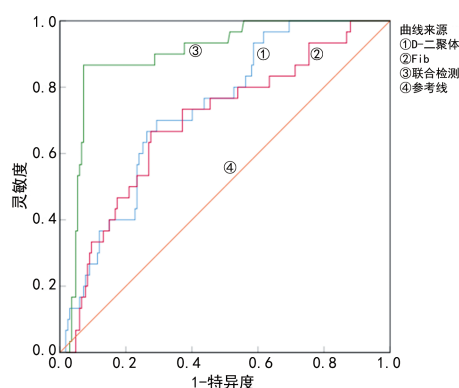


图 1 D-二聚体、Fib 诊断 PsV 合并 PsA 的 ROC 图

2.4 D-二聚体、Fib 诊断 PsV 合并 PsA 的价值分析

表 5 D-二聚体、Fib 诊断 PsV 合并 PsA 的效能

因素	曲线下面积(95%CI)	P	临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
D-二聚体	0.730(0.644~0.816)	<0.001	2.81 mg/L	70.00	66.47	0.364 7
Fib	0.693(0.591~0.796)	<0.001	4.25 g/L	66.67	69.46	0.361 3
联合	0.895(0.837~0.953)	<0.001	1.03 *	86.67	93.41	0.800 8

注: * 表示建立的回归模型计算值。

3 讨 论

银屑病是一种复杂的慢性复发性炎症性皮肤病, 全球患病率约为 2%, PsV 是银屑病最常见的类型, 占所有银屑病病例的 90%, PsV 病理特征为表皮棘层肥厚、过度角化和角化不全, 其发病机制尚不清楚, 目前公认由感染、抓挠、文身、 β 受体阻滞剂、锂和抗疟药等非特异性诱因或某些特异性自身抗原诱发^[9-10]。现有研究发现银屑病患者多合并肥胖和代谢疾病, 其颈总动脉和股动脉内膜中层厚度明显增加, 是早期动脉粥样硬化的独立危险因素^[11]。已知凝血系统激活, 纤维蛋白形成和血小板活化参与动脉粥样硬化过程^[12], 因此推测凝血/纤溶系统异常可能与 PsV 有关。

D-二聚体是一种可溶性纤维蛋白降解产物, 由纤维蛋白溶解系统降解血栓而产生, 是凝血和纤维蛋白溶解激活的标志物, 与血栓性疾病密切相关^[13]。临床研究显示血浆 D-二聚体水平过高与缺血性脑卒中、冠状动脉粥样硬化性心脏病的患病风险增加有关^[14]。本研究发现 PsV 组血浆 D-二聚体水平高于对照组, 且 D-二聚体水平随着 PsV 疾病活动度增加而增高,

表明 D-二聚体与 PsV 发生和进展有关。分析原因为 PsV 全身炎症反应刺激下, 导致血管内皮结构破坏, 血管内皮损伤后, 血管性血友病因子与暴露内皮下基质结合而激活、黏附和聚集血小板, 导致凝血酶的产生和纤维蛋白的形成, 从而导致纤维蛋白降解产物的产生增加, 即 D-二聚体水平增高^[15]。本研究进一步分析 D-二聚体水平升高与 PsV 合并 PsA 有关, 表明 D-二聚体升高与 PsV 进展为 PsA 有着密切的关系。D-二聚体作为血栓炎症因子, 其水平升高不仅反映血液高凝状态, 也反映炎症反应状态^[15], D-二聚体已被报道在类风湿关节炎患者中显著升高, 且与疾病活动度呈正相关^[16]。分析原因为凝血系统与免疫炎症系统存在相互作用机制, 促炎细胞因子可激活凝血因子, 并下调抗凝因子, 导致血小板增多和高反应性, 同时凝血因子还可激活蛋白酶激活受体介导促炎因子产生^[16], 进而增强 PsV 疾病活动性, 促使疾病进展为 PsA, 因此 D-二聚体作为反映凝血系统激活最常用的指标, 其水平增高与 PsV 进展为 PsA 可能有关。

Fib 是参与血液凝固级联过程的关键因素, 主要

在白细胞介素-6 诱导下在肝脏中合成并释放于外周血浆中, Fib 水平在炎症期间显著增加, 通过与纤溶酶原、FⅢ、玻连蛋白和纤连蛋白相互作用参与凝血过程的最后阶段并转化为纤维蛋白, 形成血凝块。血浆 Fib 浓度增加可加速动脉粥样硬化的进展, 增加心血管疾病的风险^[17]。本研究发现 Fib 同样在 PsV 患者中增高, 且与 PsV 疾病活动度以及进展为 PsA 有关。ALPSOY 等^[18]报道指出银屑病患者血清 Fib 水平升高, Fib 水平升高与主动脉张力和主动脉顺应性降低, β -僵硬指数增加有关。银屑病作为炎症性疾病, 其发病与白细胞介素-6 炎症信号通路激活有关, 银屑病患者血清 IL-6 水平明显增高^[19], 白细胞介素-6 通过 Janus 酪氨酸激酶/信号转导和转录活化因子途径诱导 Fib 合成和释放, 引起外周血浆中 Fib 水平增高^[20]。同时 Fib 在激活和介导炎症过程中也起着关键作用, Fib 可激活免疫细胞, 促进单核细胞中白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子- α 等促炎细胞因子合成^[21], 导致和加剧关节炎的发生。因此 Fib 水平可反映 PsV 疾病活动度和病情进展。

ROC 分析 D-二聚体联合 Fib 诊断 PsV 合并 PsA 具有较高的效能, 高于单独 D-二聚体和 Fib, 表明 D-二聚体、Fib 可作为 PsV 合并 PsA 的生物学指标, 这为临床 PsV 发生 PsA 的风险评估提供了一定参考。

综上所述, PsV 患者外周血 D-二聚体、Fib 水平均增高, 高 D-二聚体、Fib 与 PsV 疾病活动度以及 PsA 的发生有关, D-二聚体、Fib 可作为 PsV 的潜在生物学标志物。通过降低 D-二聚体、Fib 水平可能有助于抑制 PsV 病情进展。本研究创新之处在于首次阐述了 D-二聚体、Fib 与 PsV 以及发生 PsA 的关系, 为临床病情分析和治疗提供了新的思路 and 参考, 局限之处在于尚未分析 D-二聚体、Fib 与 PsV 治疗反应的关系, 望在以后研究中继续开展对 D-二聚体、Fib 的动态监测, 以发现和探索新的研究成果。

参考文献

- [1] HAWKES J E, YAN B Y, CHAN T C, et al. Discovery of the IL-23/IL-17 signaling pathway and the treatment of psoriasis[J]. J Immunol, 2018, 201(6):1605-1613.
- [2] OGDIE A, COATES L C, GLADMAN D D. Treatment guidelines in psoriatic arthritis[J]. Rheumatology, 2020, 59(Suppl 1):i37-i46.
- [3] 徐黎明, 王力, 范志佳, 等. 血小板相关参数在银屑病中的临床价值探讨[J]. 检验医学, 2019, 34(4):335-338.
- [4] 张琳. 银屑病患者血脂水平与血小板功能状态及其相关性的研究[J]. 血栓与止血学, 2021, 27(4):650-651.
- [5] ROSTAMI M, MANSOURITORGHABEH H. D-dimer level in COVID-19 infection; a systematic review[J]. Expert Rev Hematol, 2020, 13(11):1265-1275.
- [6] MACRAE FL, SWIERINGA F, HEEMSKERK JWM, et al. High fibrinogen γ' levels in patient plasma increase clot formation at arterial and venous shear[J]. Blood Adv, 2021, 5(17):3468-3477.
- [7] 中华医学会皮肤性病学会银屑病专业委员会. 中国银屑病诊疗指南(2018 完整版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2019, 52(10):667-710.
- [8] KERKHOF PCM. The psoriasis area and severity index and alternative approaches for the assessment of severity; persisting areas of confusion[J]. Br J Dermatol, 1997, 137(4):661.
- [9] GRIFFITHS CEM, ARMSTRONG AW, GUDJONSSON JE, et al. Psoriasis[J]. Lancet, 2021, 397(10281):1301-1315.
- [10] HU P, WANG M, GAO H, et al. The Role of Helper T Cells in Psoriasis[J]. Front Immunol, 2021, 12:788940.
- [11] DINIĆ M, ZEČEVIĆ RD, HAJDUKOVIĆ Z, et al. Psoriasis is the independent factor for early atherosclerosis: A prospective study of cardiometabolic risk profile[J]. Vojnosanit Pregl, 2016, 73(12):1094-1101.
- [12] OLIE RH, VAN DER MEIJDEN PEJ, TEN CATE H. The coagulation system in atherothrombosis: Implications for new therapeutic strategies[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2018, 2(2):188-198.
- [13] JOHNSON ED, SCHELL JC, RODGERS GM. The D-dimer assay[J]. Am J Hematol, 2019, 94(7):833-839.
- [14] FOLSOM AR, GOTTESMAN RF, APPIAH D, et al. Plasma d-Dimer and Incident Ischemic Stroke and Coronary Heart Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study[J]. Stroke, 2016, 47(1):18-23.
- [15] KAMIN MUKAZ D, GERGI M, KOH I, et al. Thrombo-inflammatory biomarkers and D-dimer in a biracial cohort study[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2021, 5(8):e12632.
- [16] XUE L, TAO L, LI X, et al. Plasma fibrinogen, D-dimer, and fibrin degradation product as biomarkers of rheumatoid arthritis[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):16903.
- [17] SURMA S, BANACH M. Fibrinogen and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases-Review of the Literature and Clinical Studies. Int J Mol Sci, 2021, 23(1):193.
- [18] ALPSOY S, AKYUZ A, ERFAN G, et al. Atherosclerosis, some serum inflammatory markers in psoriasis[J]. G Ital Dermatol Venereol, 2014, 149(2):167-175.
- [19] PIETRZAK A, CHABROS P, GRYWALSKA E, et al. Serum concentration of interleukin 6 is related to inflammation and dyslipidemia in patients with psoriasis[J]. Postepy Dermatol Alergol, 2020, 37(1):41-45.
- [20] CRONJÉ HT, NIENABER-ROUSSEAU C, ZANDBERG L, et al. Fibrinogen and clot-related phenotypes determined by fibrinogen polymorphisms: Independent and IL-6-interactive associations[J]. PLoS One, 2017, 12(11):e0187712.
- [21] KLIM SM, AMERSTORFER F, GRUBER G, et al. Fibrinogen-A Practical and Cost Efficient Biomarker for Detecting Periprosthetic Joint Infection[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):8802.

(收稿日期:2022-08-29 修回日期:2022-12-03)