

影响儿童川崎病血小板变化的相关因素分析

李璟, 记小艺 (嘉兴市妇幼保健院, 浙江嘉兴 314051)

[摘要] **目的:** 通过研究影响川崎病患者血小板变化的相关因素, 探讨川崎病患者血小板水平升高的机制。 **方法:** 将 36 例川崎病患者根据病程分为急性期组和恢复期组, 同时纳入正常儿童 23 例作为对照组。测定三组儿童血小板 (PLT) 计数、平均血小板体积 (MPV)、血小板分布宽度 (PDW)、血清血小板生成素 (TPO) 水平、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 水平及血小板反应蛋白 1 (TSP-1) 水平, 比较三组患儿各指标的相关性。 **结果:** 川崎病患者急性期组 PLT 计数升高, 但与对照组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 恢复期组 PLT 计数升高更明显, 与急性期组和对照组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。急性期组 MPV 与对照组比较明显升高 ($P<0.05$), 恢复期组患儿 MPV 下降至正常水平, 与对照组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。急性期组、恢复期组 PDW 均无显著变化 ($P>0.05$)。急性期组患儿血清 TPO、IL-1 β 和 TSP-1 水平明显高于恢复期组和对照组, 组间比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 恢复期组 TPO、IL-1 β 、TSP-1 水平与急性期组比较均明显下降 ($P<0.05$), TPO 和 TSP-1 水平与对照组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 而 IL-1 β 水平仍高于对照组 ($P<0.05$)。 **结论:** 川崎病患者恢复期 PLT 计数升高可能与急性期血清细胞因子 TPO、IL-1 β 及 TSP-1 水平有关。

[关键词] 川崎病; 血小板; 血小板生成素; 白介素-1 β ; 血小板反应蛋白 1

[中图分类号] R725.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)05-0007-03

Influencing Factors for Platelet in Children with Kawasaki Disease

Li Jing, Ji Xiaoyi (Jiaxing Maternity and Child Health Hospital, Zhejiang Jiaxing 314051, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate mechanism of platelet elevated in children with Kawasaki disease, through the effect of influencing factors for platelet. **Methods:** Thirty six children with Kawasaki disease were divided into acute group and convalescent group, while 23 cases of normal children were included as control group. Count of platelet (PLT), mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), level of serum thrombopoietin (TPO), interleukin-1 β (IL-1 β) and thrombospondin 1 (TSP-1) were measured and compared among three groups. **Results:** The count of PLT was increased in the acute group, but the difference was not statistically significant compared with control group ($P>0.05$). The count of PLT increased more significantly in convalescent group compared with acute group and control group ($P<0.05$). MPV in acute group was significantly higher than control group ($P<0.05$), MPV in convalescent group decreased to normal level, there was no significant statistical difference between convalescent group and control group ($P>0.05$). There were no significant changes of PDW in acute group and convalescence group ($P>0.05$). TPO, IL-1 β and TSP-1 levels in acute group were significantly higher than those of convalescence group and control group ($P<0.05$). In convalescent group, TPO, IL-1 β , TSP-1 levels were significantly decreased compared with acute group ($P<0.05$), and there were no significant difference in TPO and TSP-1 compared with control group ($P>0.05$), while IL-1 β still higher than control group ($P<0.05$). **Conclusion:** The count of PLT increase in convalescence phase of children with Kawasaki disease may be associated with TPO, IL-1 β and TSP-1 in acute phase.

[Keywords] Kawasaki disease; platelets; thrombopoietin; interleukin-1 β ; thrombospondin-1

川崎病 (Kawasaki disease, KD) 又称皮肤黏膜淋巴结综合征, 好发于 5 岁以下婴幼儿, 是一种具有潜在生命威胁的小儿急性自限性全身血管炎, 主要病理生理特征是内皮细胞广泛损害和免疫系统活化, 可引起多器官损害和代谢紊乱^[1-2]。川崎病的主要临床表现为发热、口唇皲裂、口腔黏膜弥漫充血、手足硬性水肿、皮疹、双眼结膜充血、颈部淋巴结肿大^[3]。随着我国感染性疾病 (如风湿热) 发病率不断下降和临床预后的改善, 川崎病已经成为儿童获得性心脏病最常见的原因。国外研究发现, 血小板 (PLT) 作为一种炎性反应物, 参与了川崎病的起病和发展, 其异常变化在川崎病病理生理研究中越来越受到重视。本文研究了影响川崎病患者 PLT 变

化的几个因素, 现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集 2010 年 3 月至 2015 年 6 月在我院就诊的川崎病患者 36 例, 均符合世界小儿川崎病研讨会修订的诊断标准^[4]。其中, 男 25 例, 女 11 例, 年龄 3 个月 ~ 5 岁, 平均 (28.5 \pm 9.5) 个月。所有患儿根据《诸福棠实用儿科学》分期标准分为急性期组 (包括急性期和亚急性期, 病程 1 ~ 21 d) 和恢复期组 (病程 21 ~ 60 d)^[5]。选择 23 例体检正常儿童为对照组, 其中男 18 例, 女 5 例, 平均年龄 (31.6 \pm 8.4) 个月。

1.2 治疗方法

川崎病患儿组给予丙种球蛋白 2 g/kg 1 次,静脉滴注,同时给予阿司匹林片 30~50 mg/(kg·d)口服,待患儿发热消退 2~3 d 后逐渐减量,2 周左右减量到 3~5 mg/(kg·d)。

1.3 检测指标

分别采集川崎病患儿组和对照组儿童静脉血 4 mL (川崎病患儿治疗前和治疗后第 7 天分别采血 1 次,对照组只采血 1 次),要求操作过程无菌并且标本无溶血,置于无抗凝剂真空采血管 2 mL,在室温下放置 50 min,1 500 r/min 离心 10 min,分离的血清转入 1.5 mL 离心管,置于-80 °C 冰箱冷冻储存待检。采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定血清血小板生成素 (TPO)、白介素-1β (IL-1β) 及血小板反应蛋白 1 (TSP-1) 水平,TPO 试剂盒由 R&D system 提供,IL-1β、TSP-1 试剂盒购于上海科兴生物科技公司。剩余 2 mL 静脉血置于含有 EDTA 抗凝剂的真空采血管,采用全自动血细胞分析仪测定血常规以获得血小板 (PLT) 计数、平均血小板体积 (MPV) 和血小板体积分布宽度 (PDW)。

1.4 统计学方法

应用 SPSS17.0 软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示,组间比较采用单因素方差分析

(*F* 检验)或秩和检验 (*Kruskal-Wallis* 检验),两两比较采用 *SNK* 检验,不对 α 进行校正,均以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 川崎病患儿急性期、恢复期 PLT、MPV 和 PDW 的变化

急性期组 PLT 计数升高,但与对照组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$);恢复期组 PLT 计数升高更明显,与急性期组和对照组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。急性期组 MPV 较对照组明显升高 ($P<0.05$),恢复期组 MPV 降低至正常水平,与对照组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。PDW 在川崎病患儿的急性期、恢复期均无明显变化 ($P>0.05$)。见表 1。

2.2 川崎病患儿急性期、恢复期血清 TPO、IL-1β、TSP-1 水平的变化

急性期组患儿血清 TPO、IL-1β 和 TSP-1 水平明显高于恢复期组和对照组,组间比较差异有统计学意义 ($P<0.05$);恢复期组 TPO、IL-1β、TSP-1 水平均较急性期组明显下降 ($P<0.05$),TPO 和 TSP-1 水平与对照组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),而 IL-1β 水平仍高于对照组 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 川崎病患儿急性期组、恢复期组与对照组 PLT 计数、MPV、PDW 及血清 TPO、IL-1β、TSP-1 水平的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	PLT/($\times 10^9/L$)	MPV/ μ m	PDW/%	TPO/(pg/mL)	IL-1β/(pg/mL)	TSP-1/(ng/mL)
急性期组	36	342.23±105.49*	9.72±1.94*#	17.25±2.91	355.24±112.44*#	269.45±120.36*#	532.45±218.32*#
恢复期组	36	583.74±159.37#	7.81±0.97	16.93±2.79	125.09±50.32	139.77±52.35#	289±188.28#
对照组	23	269.18±85.26	7.58±1.07	15.68±2.28	111.38±54.88	118.48±48.31	263.85±173.55
<i>F/H</i>		31.092	12.386	1.6812	59.122	32.841	75.135
<i>P</i>		<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: * 与恢复期组比较, $P<0.05$; # 与对照组比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

PLT 升高是机体急性反应的临床表现,在川崎病的全身血管炎症反应的病理生理机制中起重要作用。本文研究发现,川崎病患儿急性期 PLT 计数、MPV 和 PDW 均升高,表明骨髓造血组织中 PLT 生成增多,释放到外周血的数量也增多,而且大量 PLT 代谢活跃,聚集黏附力强,容易发生 PLT 凝聚,形成血栓,从而加重了川崎病患儿的血管炎症。然而,随着病情的恢复,炎症消退,新生 PLT 减少,衰老 PLT 降解,临床表现为 MPV、PDW 减小和 PLT 活化程度逐渐降低,与相关报道一致^[6-7]。

PLT 生成是一个非常复杂的过程,受多种因子调控,其中 TPO 是调节 PLT 生成最重要的因子,具有刺激巨核细胞增殖、分化和成熟,促进 PLT 形成的作用,因此,PLT 数量与 TPO 水平呈负相关。本研究表明,川崎

病患儿急性期组 PLT 计数稳定而 TPO 水平较对照组显著性升高,恢复期组 PLT 计数升高而 TPO 水平明显降低,再次证明 PLT 与 TPO 的相互调节作用。IL-1β 也是 PLT 生成和巨核细胞调控的另一个重要因子,其由 153 个氨基酸组成,是霍华德淋巴细胞、巨噬细胞和一些非免疫细胞合成和分泌的一种炎症因子,可以作用于多种细胞,发挥多种细胞生物学功能。IL-1β 可以直接与 IL-1 I 型和 II 型受体结合,激活细胞内信息传递通路和转录因子 NF-E2,从而增强 TPO 对 PLT 生成和巨核细胞生长的生理调控。

TSP 是三聚体调糖蛋白,是 PLT 的重要组成部分。TSP-1 首次由 Baenziger 等从凝血酶刺激后的 PLT 细胞膜中分离,分布于多种组织的细胞外基质中和 PLTα 颗粒,TSP-1 通过与受体结合,连接细胞和生长因子、细胞与胞外基质、细胞与细胞而发挥作用。张战

军^[8]、孙利炜等^[9]研究发现,特发性血小板减少性紫癜患儿外周血 TSP-1 水平高于对照组,推测是由于特发性血小板减少性紫癜发展过程中 PLT 破坏增多,破坏的 PLT 释放出过多的 TSP-1 α 颗粒蛋白,治疗后 TSP-1 恢复正常,PLT 破坏减少, α 颗粒内容物释放减少。本文研究表明,川崎病患儿急性期 PLT 增多,导致 TSP-1 水平明显升高,而恢复期随着继发增多的 PLT 衰老、降解,释放 TSP-1 水平降低直至恢复正常。因此,川崎病患儿病程中血清 TSP-1 水平与 PLT 活化程度一致,可以作为 PLT 活化程度的一个指标。

综上所述,川崎病患儿在恢复期 PLT 增多可能与急性期血清细胞因子 TPO、IL-1 β 及 TSP-1 的水平有关。

参考文献:

[1] MATSUBARAT T, ICHIYAMA T, FURUFAWA S. Immunological profile of peripheral blood lymphocytes and monocytes/macrophages in Kawasaki disease [J]. Clin Exp Immunol, 2013, 141(3): 381-387.

[2] FREEMAN A F, SHULMAN S T. Kawasaki disease: summary of the American Heart Association guidelines [J]. Am Fam Physician, 2012, 74(7): 1141-1148.

[3] FURY W, TREMOULET A H, WATSON V E, et al. Transcript abundance patterns in Kawasaki disease patients with intravenous immunoglobulin resistance [J]. Hum Immunol, 2010, 71(9): 865-873.

[4] 中华医学会儿科学会心血管学组、免疫学组. 川崎病专题讨论会纪要[J]. 中华儿科杂志, 2011, 45: 826-830.

[5] 刘路琼, 董湘玉. 川崎病患儿血清血小板反应蛋白 1 的动态变化[J]. 第二军医大学学报, 2014, 35(3): 340-343

[6] 杨世伟. 川崎病患儿外周血基质金属蛋白酶 1 的表达及其与冠状动脉损伤的关系[J]. 中华儿科杂志, 2012, 43(8): 612.

[7] 彭明霞, 盛秀珍, 陈继源. 川崎病患者血小板数和平均体积及其代谢产物的改变[J]. 上海第二医科大学学报, 2013, 24(6): 460-462.

[8] 张战军. CD-47、TSP-1 及细胞因子与儿童特发性血小板减少性紫癜关系的研究[D]. 济南: 山东大学, 2013.

[9] 孙利炜, 李丽红, 刘愉, 等. 川崎病急性期细胞因子及 T 细胞功能临床研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 23(6): 445-446.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2015-08-12 修回日期:2015-11-13)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.05.004

· 论著 ·

静脉注射用丙种球蛋白联合糖皮质激素治疗丙种球蛋白无反应型川崎病

郭翼红, 俞海国, 张雅媛, 马慧慧, 陈晔, 樊志丹 (南京医科大学附属南京儿童医院, 江苏南京 210008)

[摘要] 目的:探讨静脉注射用丙种球蛋白(IVIG)无反应型川崎病(KD)的进一步治疗方法及效果。方法:将在我院住院确诊为 IVIG 无反应型 KD 患儿 45 例根据进一步治疗方案分为观察组(同时追加 IVIG 和糖皮质激素)38 例和对照组(单纯追加糖皮质激素)7 例,观察治疗效果并进行随访。结果:两组患儿体温均在 24 h 内恢复正常。观察组和对照组治疗前血清 C 反应蛋白(CRP)水平分别为(115.8 \pm 55.9)mg/L、(130.1 \pm 59.4)mg/L($P>0.05$),治疗第 3 天 CRP 水平分别为(22.0 \pm 8.5)mg/L、(27.7 \pm 16.3)mg/L($P>0.05$),两组患儿治疗后 CRP 水平均降低(P 均 <0.05)。观察组和对照组急性期(发病 0~21 d)冠状动脉损害(CAL)发生率分别为 15.8%、71.4%($P<0.05$),随访 6 个月内 CAL 发生率分别为 5.3%、14.3%($P>0.05$)。结论:同时追加 IVIG 和糖皮质激素进一步治疗 IVIG 无反应型 KD 与单纯追加糖皮质激素效果相当,但急性期及远期 CAL 发生率较低,可为临床治疗 IVIG 无反应型 KD 提供依据。

[关键词] 川崎病;静脉注射用丙种球蛋白;无反应型;治疗

[中图分类号] R725.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)05-0009-03

Glucocorticoid Combined with IVIG in the Treatment of Non-Responsiveness Kawasaki Disease

Guo Yihong, Yu Haiguo, Zhang Yayuan, Ma Huihui, Chen Ye, Fan Zhidan (Nanjing Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Jiangsu Nanjiang 210008, China)

作者简介:郭翼红(1975.03~),女,硕士,主治医师,主要从事小儿风湿免疫性疾病研究,E-mail: guoyihonggyh@163.com。

通讯作者:俞海国(1973.11~),男,博士,副主任医师,主要从事小儿风湿免疫性疾病研究,E-mail: yuhaiguo@126.com。