

· 临床研究 ·

## 川崎病患儿凝血指标变化及其临床意义研究

刘丽莎,李喆倩,韩 勃,殷丝雨,陈红兵\*

南京医科大学附属儿童医院检验科,江苏 南京 210008

**[摘要]** 目的:探讨川崎病(Kawasaki disease, KD)患儿凝血指标的变化及其临床意义。方法:回顾性分析2017年3—5月在南京医科大学附属儿童医院就诊的100例KD患儿及100例健康儿童血小板相关指标(血小板计数、血小板分布宽度、血小板平均体积和血小板压积)、凝血功能相关指标(凝血酶时间、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原、D-二聚体和纤维蛋白降解产物)、心肌损伤相关标志物(肌钙蛋白I、肌红蛋白、肌酸激酶-MB质量和血浆脑利钠肽)以及炎症因子(白细胞介素1- $\beta$ 、可溶性白细胞介素2受体、白细胞介素6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 和白细胞介素10)等指标检测结果,比较两组间的差异以及指标间的相关性。结果:KD患儿在急性期前期即表现为血纤维蛋白原、D-二聚体、纤维蛋白降解产物和血浆脑利钠肽含量明显升高,其中D-二聚体水平与脑利钠肽含量呈正相关( $P < 0.05$ ),此外,常见炎症因子呈现高表达,急性期后期血小板计数和血小板压积明显升高,与健康儿童相比差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。与无冠状动脉损伤患儿相比,合并冠状动脉损伤时,患儿血清中可溶性白细胞介素2受体、血浆D-二聚体水平和脑利钠肽含量升高较为明显( $P < 0.01$ )。结论:KD患儿体内存在凝血功能异常,其与心肌损伤标志物,特别是血浆脑利钠肽的联合检测在KD诊断和治疗中具有临床指导意义。

**[关键词]** 川崎病;凝血功能;心肌损伤标志物

**[中图分类号]** R725.4

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2019)10-1515-03

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20191025

川崎病(Kawasaki disease, KD)又称皮肤黏膜淋巴结综合征,是儿童心脏病的主要病因之一,严重的并发症是冠状动脉损伤,如冠状动脉扩张和冠状动脉瘤等<sup>[1]</sup>。KD患儿体内存在凝血和纤溶系统失衡,具有易导致血栓形成的多种血液学变化<sup>[2]</sup>。目前,国内外少有对KD患儿凝血指标大规模、多指标的比较研究,且这些指标在KD病程中的机制与意义尚不明确,亦难以评价其在临床诊疗中的实际价值。为此,本研究通过监测KD患儿凝血指标及其他相关临床检测指标的变化,探讨各指标在KD发生发展中的作用和临床意义。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

100例在本院明确诊断为川崎病急性期(发热10 d内,静脉注射丙种球蛋白使用前)的患儿为KD组,所有病例临床诊断符合日本川崎病委员会修订的诊断标准(2002年修订第5版)<sup>[3]</sup>。所有患儿就诊

前均未使用过免疫抑制剂或免疫调节剂,并除外先天性或遗传性疾病。根据冠状动脉损伤诊断标准:①冠状动脉扩张,内径 $>3.0$  mm( $\leq 5$ 岁)或 $>4.0$  mm( $> 5$ 岁),②患儿出现冠状动脉瘤,进一步把KD组患儿分为冠状动脉损伤组和无冠状动脉损伤组。同时选取100例在保健科体检的同年龄段健康儿童作为对照组,两组儿童性别、年龄差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。以上标本的收集均获得患儿家属知情同意和医学伦理委员会的批准。

#### 1.2 方法

##### 1.2.1 血小板相关指标的检测

KD患儿分别于发热6 d内和9 d后抽取2 mL EDTA抗凝静脉血,全自动血细胞分析仪(Sysmex XE-2100)检测血小板计数(platelet count, PLT)、血小板分布宽度(platelet distribution width, PDW)、血小板平均体积(mean platelet volume, MPV)和血小板压积(platelet hematocrit, PCT)。

##### 1.2.2 凝血功能测定

于KD患儿发热6 d内抽取2 mL静脉血,1:4枸橼酸钠抗凝剂试管中混匀后分离血浆,采用全自动凝血分析仪(ACL TOP 700)检测如下凝血指标:凝

**[基金项目]** 南京市医学科技发展基金(YKK13131)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: etyy001@sina.com

血酶时间(thrombin time, TT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, Fbg)、D-二聚体(D-dimer, D-D)和纤维蛋白降解产物(fibroprotein degradation products, FDP),其中APTT、PT、Fbg和TT以凝固法测定,D-D及FDP以免疫比浊法测定。

### 1.2.3 心肌损伤标志物测定

于KD患儿急性期前期(发热6 d内)抽取2 mL EDTA 抗凝静脉血,混匀后分离血浆,采用DXI800化学发光分析仪定量检测血浆中肌钙蛋白I(troponin I, TnI)、肌红蛋白(myoglobin, Mb)、肌酸激酶同工酶MB质量(creatine kinase-MB mass, CK-MB mass)和血浆脑利钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)含量。

### 1.2.4 炎症因子测定

于KD患儿急性期前期(发热6 d内)抽取2 mL 静脉血加入促凝管中,分离血清后采用Access II化学发光仪定量检测白细胞介素1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、可溶性白细胞介素2受体(soluble interleukin-2 receptor, sIL-2R)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和白细胞介素10(interleukin-10, IL-10)的含量。

### 1.3 统计学方法

定量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用 $t$ 检验。定性资料用例数(百分率)表示,组间比较采用两样本率的 $\chi^2$ 检验。D-D BNP的相关性采用Pearson相关分析法。结果均在SPSS19.0软件上处理, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床资料分析

对100例KD患儿一般资料和临床表现进行分析可知,KD多见于低年龄段(<5岁)男性儿童,最小发病年龄为2个月,最大发病年龄为16岁,男女性别比为1.4:1,其中完全KD 87例,不完全KD 13例,合并冠状动脉损伤11例。所有病例均以发热为首发症状,其余主要临床症状发生率不一,其中发生口唇改变者76例,多形皮疹73例,结膜充血93例,淋巴结肿大46例,四肢改变53例。

### 2.2 血小板相关指标测定

与对照组相比,KD组急性期前期PLT并未明显升高,而在急性期后期即发热9 d以后PLT明显升高,血小板压积亦高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ,表1)。

### 2.3 凝血相关指标测定

KD患儿发热6 d内血浆Fbg含量即表达上调,FDP和D-D也呈现高表达,与对照组相比差异有统计学意义( $P < 0.01$ ,表2)。而PT、TT和APTT结果多在正常参考值范围内,与对照组相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.4 心肌相关标志物测定

大部分病例血浆中TnI、Mb和CK-MB mass未见明显增高,但BNP含量在KD急性期早期即呈现高表达,与对照组相比差异有统计学意义( $P < 0.01$ ,表3)。

### 2.5 炎症因子测定

在检测的5种常见炎症因子中,sIL-2R在检测的100例KD患儿均呈现高表达,IL-6、TNF- $\alpha$ 和IL-

表1 各组全血血小板相关指标比较

组别	PLT( $\times 10^9$ 个/L)	PDW(fL)	MPV(fL)	PCT(%)
( $\bar{x} \pm s$ )				
KD组( $n=100$ )				
急性期前期	276 $\pm$ 60	10.8 $\pm$ 1.9	10.9 $\pm$ 1.6	0.28 $\pm$ 0.07
急性期后期	530 $\pm$ 149*	10.4 $\pm$ 1.6	9.7 $\pm$ 0.9	0.50 $\pm$ 0.13*
对照组( $n=100$ )	235 $\pm$ 43	10.3 $\pm$ 0.6	11.4 $\pm$ 1.4	0.24 $\pm$ 0.04

与对照组比较,\* $P < 0.01$ 。

表2 KD组与对照组凝血功能测定结果比较

凝血指标	KD组( $n=100$ )	对照组( $n=100$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
PT(s, $\bar{x} \pm s$ )	12.79 $\pm$ 2.84	12.31 $\pm$ 1.43	1.648	0.101
TT(s, $\bar{x} \pm s$ )	14.76 $\pm$ 1.59	14.75 $\pm$ 2.03	0.050	0.960
APTT(s, $\bar{x} \pm s$ )	33.58 $\pm$ 4.33	33.45 $\pm$ 3.23	0.250	0.803
Fbg(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	4.28 $\pm$ 1.13	2.48 $\pm$ 0.32	15.324	<0.001
FDP升高[ $n$ (%)]	72(72)	0(0)	112.500	<0.001
D-D升高[ $n$ (%)]	75(75)	0(0)	120.000	<0.001

表3 KD组与对照组血浆中心肌损伤标志物测定结果比较  
[n(%)]

心肌损伤标志物	KD组 (n=100)	对照组 (n=100)	$\chi^2$ 值	P值
TnI升高	9(9)	0(0)	9.424	0.002
Mb升高	7(7)	0(0)	7.254	0.007
CK-MB mass升高	8(8)	0(0)	8.333	0.004
BNP升高	76(76)	0(0)	122.581	<0.001

10的表达量在大多数病例中也有所升高,与对照组相比差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ),相比较而言,IL-1 $\beta$ 表达上调的病例数较少(表4)。

表4 KD组与对照组血清中炎症因子测定结果比较  
[n(%)]

炎症因子	KD组 (n=100)	对照组 (n=100)	$\chi^2$ 值	P值
IL-1 $\beta$ 升高	17(17)	0(0)	18.579	<0.001
sIL-2R升高	100(100)	0(0)	200.000	<0.001
IL-6升高	93(93)	0(0)	173.822	<0.001
TNF- $\alpha$ 升高	95(95)	0(0)	180.952	<0.001
IL-10升高	79(79)	0(0)	130.579	<0.001

## 2.6 血浆BNP和D-D相关性分析

KD患儿急性期前期血浆中BNP与D-D含量呈正相关( $r=0.697, P < 0.05$ )。

## 2.7 炎症因子、BNP和D-D在是否合并冠脉损伤时表达差异分析

因sIL-2R中KD组中均升高,我们进一步以测定结果>3倍参考值上限为显著升高组,发现在合并冠状动脉损伤的11例患儿外周血中,5例是显著升高的,BNP和D-D含量均升高,两组间sIL-2R、BNP和DD表达差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ,表5)。

表5 合并与不合并冠状动脉损伤时sIL-2R、BNP和D-D测定结果比较  
[n(%)]

指标	冠状动脉损伤组 (n=11)	无冠状动脉损伤组 (n=89)	$\chi^2$ 值	P值
sIL-2R升高>3倍参考值上限	5(45.4)	16(18.0)	4.455	0.035
BNP升高	11(100.0)	65(73.0)	3.903	0.048
D-D升高	11(100.0)	64(71.9)	4.120	0.042

## 3 讨论

KD是一种急性自限性全身血管炎性疾病,早期表现为全身微小血管炎,后期表现为主动脉分支的动脉内膜炎和动脉周围炎,并发症中以冠状动脉病变最为严重,是影响预后的主要因素<sup>[4]</sup>。由于KD

发病早期缺乏特异性临床表现和特征性实验室检测指标,典型的临床表现出现时间较迟,发病早期难以与其他急性炎症性疾病相鉴别,延误早期治疗,进而增加了患儿并发冠脉损伤的危险性,故早期诊断尤其重要。KD发病机制尚不明确,可能与机体内炎症导致内皮细胞损伤<sup>[5-6]</sup>,引发细胞因子失衡及免疫紊乱有关。同时炎症反应可活化多条信号通路加剧血管内皮细胞受损<sup>[7]</sup>,直接或间接激活凝血-纤溶系统,促进血小板活化,导致血小板聚集,引起微循环障碍,使体内处于高凝状态<sup>[8-9]</sup>。研究表明,KD患儿体内高表达多种炎症因子<sup>[10-11]</sup>,IL-6属于白细胞介素的一种,由纤维母细胞、T淋巴细胞等产生,可激活和调节免疫细胞。IL-10可由巨噬细胞、T淋巴细胞产生,不仅能抑制机体免疫功能,也有抗炎作用。TNF- $\alpha$ 是一种内源性炎症介质,sIL-2R是一种重要的免疫抑制剂,可中和活化T细胞周围的IL-2,抑制已活化的T细胞的克隆化扩增。检测血清IL-6、TNF- $\alpha$ 、sIL-2R和IL-10水平变化,可准确反映机体促炎与抗炎反应的平衡状态。D-D是交联纤维蛋白的特异性降解产物中的小片断,是体内凝血和纤溶亢进的理想分子标志物之一,其水平升高反映纤溶活性增强,是体内高凝状态和血栓形成的重要指标。本研究结果显示,在KD病程早期(发热6d内)血小板数量尚未明显升高,但IL-6、TNF- $\alpha$ 、sIL-2R和IL-10等炎症因子在体内已大量表达,Fbg、FDP和D-D含量有所升高,特别是作为心肌损伤标志物的BNP含量明显升高,且与D-D含量呈正相关,而在急性期后期(发热9d以后)血小板含量大幅增加,血小板压积增高。这表明在KD急性期早期,患儿体内炎症因子及免疫反应作用于内皮细胞导致血管内皮损伤及凝血和抗凝系统功能失调,进而触发血小板活化。同时,分析了sIL-2R、BNP和D-D在KD是否合并冠状动脉损伤时的表达差异,结果显示,与未合并冠状动脉损伤患儿相比,合并冠状动脉损伤患儿外周血中炎症因子含量升高较为明显,BNP和D-D均呈现高表达。对以上指标的检测,特别是D-D和BNP联合检测有助于为KD疾病诊断、病情观察和疗效评估提供新思路,也为临床早期抗凝治疗及进一步预防性抗凝治疗提供重要的理论依据。

### [参考文献]

- [1] Dietz SM, van Stijn D, Burgner D, et al. Dissecting Kawasaki disease: a state-of-the-art review [J]. Eur J Pediatr,

(下转第1524页)

为Ⅲ期的病例相鉴别,除了结合患者的临床表现、发病年龄、肿瘤指标、病理结果外,肺结节病患者<sup>18</sup>F-FDG PET/CT上最重要的特点肺门及纵隔淋巴结的SUV值明显高于肺内病灶的SUV值,而肺癌伴淋巴结转移病例肺内病灶除可有分叶、血管征等特点外,其肺内病灶与转移淋巴结的SUV值相似<sup>[13]</sup>。从本研究的11例患者来看,均为肺门及纵隔淋巴结的SUV值高于肺内病灶SUV值。

综上所述,<sup>18</sup>F-FDG PET/CT灵敏度高,可多方位显示病灶的特点及解剖结构,同时计算出SUV值,更准确地反映结节病肿大淋巴结及病灶全身分布情况。对临床症状轻,CT表现不典型,无明显肿大的体表淋巴结,且不愿意接受支气管镜活检、经纤维支气管镜针吸活检、肺穿刺等有创检查的患者具有明确的获益,可提高肺结节病的临床诊断水平。

【参考文献】

[1] Carmona EM, Kalra S, Ryu JH. Pulmonary sarcoidosis: diagnosis and treatment [J]. *Mayo Clin Proc*, 2016, 91(7): 946-954

[2] Saidha S, Sotirchos ES, Eckstein C. Etiology of sarcoidosis: does infection play a role [J]. *Yale J Biol Med*, 2012, 85(1): 133-141

[3] Broos CE, Van NM, Kleinjan A, et al. Impaired survival of regulatory T cells in pulmonary sarcoidosis [J]. *Resp Res*, 2012, 16(1): 1-11

[4] Mihailovicvucinic V, Jovanovic D. Pulmonary sarcoidosis [J]. *J Belge Radiol*, 2008, 29(3): 459-473

[5] Yasar Z, Özgül MA, Cetinkaya E, et al. Angiotensin-converting enzyme as a predictor of extrathoracic involve-

ment of sarcoidosis [J]. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2016, 32(4): 318-324

[6] 陈建平,唐庆放,王国裕,等.胸部结节病的CT诊断[J].*南京医科大学学报(自然科学版)*, 2006, 26(12): 1268-1270

[7] Criado E, Sánchez M, Ramírez J, et al. Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation [J]. *Radiographics*, 2010, 30(6): 1567-1586

[8] Cozzi D, Bargagli E, Calabro AG, et al. Atypical HRCT manifestations of pulmonary sarcoidosis [J]. *Radiol Med*, 2018, 123(3): 174-184

[9] Rayamajhi SJ, Mittal BR, Maturu VN, et al. F-18-FDG and F-18-FLT PET/CT imaging in the characterization of mediastinal lymph nodes [J]. *Ann Nucl Med*, 2016, 30(3): 207-216

[10] Ramachandraiah V, Aronow W, Chandy D. Pulmonary sarcoidosis: an update [J]. *Postgrad Med*, 2017, 129(1): 149-158

[11] Robin P, Benigni P, Feger B, et al. An atypical sarcoidosis involvement in FDG PET/CT A case report [J]. *Medicine*, 2016, 95(52): e5700

[12] Aide N, Allouache D, Ollivier Y, et al. Early 2'-Deoxy-2'-[<sup>18</sup>F]Fluoro-d-Glucose PET metabolic response after corticosteroid therapy to differentiate cancer from sarcoidosis and sarcoid-like lesions [J]. *Mol Imaging Biol*, 2009, 11(4): 224-228

[13] 吴建伟,高红,艾书跃,等.肺癌PET/CT诊断分析[J].*南京医科大学学报(自然科学版)*, 2012, 32(9): 1267-1271

【收稿日期】 2018-10-25

(上接第1517页)

2017, 176(8): 995-1009

[2] Yoshizawa H, Nogami K, Matsumoto T, et al. Dynamic evaluation of hemostasis in the acute phase of Kawasaki disease using comprehensive coagulation functional assays [J]. *Thromb Res*, 2019, 174(1): 76-83

[3] Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition) [J]. *Pediatr Int*, 2005, 47(2): 232-234

[4] Ramphul K, Mejias SG. Kawasaki disease: a comprehensive review [J]. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*, 2018, 21(3): e41-e45

[5] 刘丽莎,谈成,李喆倩,等.川崎病合并冠脉损伤患儿血清抑制HUVECs增殖并诱导凋亡[J].*南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(4): 434-436

[6] Cheung YF. Vascular health late after Kawasaki disease:

implications for accelerated atherosclerosis [J]. *Korean J Pediatr*, 2014, 57(11): 472-478

[7] 张艳兰,杜忠东,杨海明,等.川崎病小鼠肿瘤坏死因子 $\alpha$ /核因子 $\kappa$ B/基质金属蛋白酶-9通路研究[J].*中国循证儿科杂志*, 2014, 9(1): 59-63

[8] 石琳,林瑶,邓燕俊,等.川崎病抗凝治疗的指征及应用[J].*中国实用儿科杂志*, 2017, 32(8): 588-591

[9] 刘芳,李晓春.细胞因子谱、降钙素原、D-二聚体对预测小儿川崎病冠脉损伤的临床意义[J].*安徽医药*, 2018, 22(8): 1499-1502

[10] 宋思瑞,朱丹颖,陈丽琴,等.血清IL-17A、IL-18、SCD25(IL-2R)早期诊断川崎病研究[J].*临床儿科杂志*, 2018, 36(5): 367-371

[11] 龚方威,花旺.川崎病[M].浙江:浙江大学出版社, 2017: 107-120

【收稿日期】 2018-08-27