

· 临床研究 ·

## 血浆 D-二聚体浓度与川崎病并发症的关系探讨\*

阳明玉,秦静庭,杨方源,王 昕,张 明  
(桂林医学院附属医院儿科,广西 541001)

**摘要:**目的 探讨川崎病(KD)血管损伤机制。方法 应用酶联免疫吸附实验(ELISA)和双抗体夹心法检测 66 例 KD 患儿[KD 组,其中冠状动脉病变(CAL)组 18 例,非冠状动脉病变(NCAL)组 48 例],30 例健康儿童(健康对照组)、35 例肺炎、扁桃腺炎、肠炎等其他疾病患儿(其他疾病对照组)D-二聚体和纤维蛋白原含量,并同时检测 C-反应蛋白(CRP)和血小板计数(plt)。分别于急性期(发病 10d 内)和恢复期(病程 5~7 周)进行二维彩色超声心动图检查,选择大动脉短轴切面探测左、右冠状动脉及左冠状动脉前降支内径,剑下四腔心探测左冠状动脉回旋支及右冠状动脉末端内径。冠状动脉损害诊断标准为小于 3 岁者大于 2.5mm,4~9 岁者大于 3mm,10~14 岁者大于 3.5mm。结果 KD 组 D-二聚体和纤维蛋白原含量高于健康对照组,差异有统计学意义( $P<0.01$ );合并冠状动脉病变(CAL)组 D-二聚体和纤维蛋白原含量高于无冠状动脉病变(NCAL)组,差异有统计学意义( $P<0.01$ );KD 组 CRP、plt 含量高于健康对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),与其他疾病对照组无明显差异;KD 组 D-二聚体和纤维蛋白原含量明显高于其他疾病对照组,差异均有统计学意义( $P<0.01$ ),与 plt 计数无明显相关性( $P>0.05$ )。结论 D-二聚体和纤维蛋白原含量与 KD 合并 CAL 有密切关系,两者升高反映了 KD 患儿存在明显的高凝状态和血栓形成倾向,对预测 CAL 具有一定的临床价值。

**关键词:**川崎病;D-二聚体;纤维蛋白原;冠状动脉病变

**中图分类号:**R725.4;R543.3

**文献标识码:**A

**文章编号:**1671-8348(2010)04-0417-03

## Exploration for the change of plasma D-dimer in kawasaki disease with coronary artery lesion

YANG Ming-yu, QIN Jing-ting, YANG Fang-yuan, et al.

(Department of Pediatrics; the Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin 541001, China)

**Abstract: Objective** To identify the direct relationship between plasma D-dimer and FIB and Kawasaki disease patients who with coronary artery lesion complication. **Methods** The levels of plasma D-dimer and FIB were measured by enzyme linked immunosorbent assay and CRP and plt were investigated among 66 patients and 30 healthy children. Patients were divided into coronary artery lesion group and non coronary artery lesion group. **Results** The levels of plasma D-dimer and FIB were significantly higher than those in the healthy group ( $P<0.01$ ). Plasma D-dimer and FIB in group CAL were significantly higher than those in group NCAL ( $P<0.01$ ). CRP in group CAL was higher than that in the healthy group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** D-dimer and FIB are related to KD. The high levels of D-dimer and FIB are related to the severity of vascular damage in KD. It may be a sensitive predictor of coronary artery lesion.

**Key words:** kawasaki; D-dimer; FIB; coronary artery lesion

川崎病(Kawasaki disease, KD)是好发于婴幼儿的一种急性血管炎综合征,其主要危险是心脏并发症,冠状动脉病变(CAL)是导致患儿死亡的主要原因,在发达国家或地区 KD 所致的冠状动脉并发症已取代风湿热成为小儿最常见的后天性心脏病,并且可能成为成年后缺血性心脏病的危险因素之一<sup>[1]</sup>。KD 并发症的发生、发展与血液高凝状态、血栓形成倾向有着密切的关系。本文通过对 KD 患儿 D-二聚体和纤维蛋白原(FIB)含量的检测,探讨两者改变在 KD 合并 CAL 发病机制中的作用及关系。

## 1 临床资料

**1.1 一般资料** 66 例均为 2001 年 6 月至 2009 年 3 月在本科住院的 KD 患儿(KD 组),均符合第 3 届国际 KD 会议修订的诊断标准<sup>[1]</sup>,其中男 38 例,女 28 例;年龄(3.7±1.6)岁。根据二维彩色超声心动图探测左、右冠状动脉内径结果,分为 CAL 组 18 例,包括冠状动脉扩张、冠状动脉瘤和冠状动脉狭窄;非冠状动脉病变组(NCAL)48 例。健康对照组 30 例为同期门诊体检健康儿童,男 16 例,女 14 例;年龄(3.9±1.6)岁。同时设

35 例其他感染性疾病如肺炎、扁桃腺炎、肠炎等作为其他疾病对照组,其中男 19 例,女 16 例;年龄(3.8±1.8)岁。各组患儿年龄、性别等方面差异无统计学意义,具有可比性。

## 1.2 检测方法

**1.2.1 标本采集及检测** KD 组分别于急性期(发病 10d 内)和恢复期(病程 5~7 周)采集血标本。所有患者清晨空腹平卧采集静脉血 4mL,抗凝离心后分离血浆放入-80℃超低温冰箱中保存。D-二聚体检测采用免疫比浊法,FIB 检测采用凝固法。检测仪器和试剂均由德国德灵公司提供,仪器型号为 Ca6000 全自动血凝仪,并同时检测 C-反应蛋白(CRP)和血小板计数(plt)。

**1.2.2 二维彩色超声心动图检查** 分别于急性期及恢复期选择大动脉短轴切面探测左、右冠状动脉及左冠状动脉前降支内径,剑下四腔心探测左冠状动脉回旋支及右冠状动脉末端内径。冠状动脉损害诊断标准为小于 3 岁者大于 2.5mm,4~9 岁者大于 3mm,10~14 岁者大于 3.5mm<sup>[2]</sup>。

**1.3 统计学方法** 所有的统计分析应用 SPSS10.0 软件处理,

\* 基金项目:广西壮族自治区卫生厅计划课题资助项目(Z2009024)。

表 1 KD 组与健康对照组血浆 D-二聚体、FIB、CRP 含量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	D-二聚体(mg/L)	FIB(g/L)	CRP(mg/L)	plt( $\times 10^9$ /L)
KD 组	66	0.44 $\pm$ 0.15	5.56 $\pm$ 0.29	26.57 $\pm$ 9.42*	355.00 $\pm$ 126.00
健康对照组	30	0.17 $\pm$ 0.07	3.43 $\pm$ 2.26	6.65 $\pm$ 1.68#	328.00 $\pm$ 52.20
t		2.83	2.26	3.28	3.48
P		<0.01	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 CAL 组与 NCAL 组血浆 D-二聚体、FIB、CRP 含量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	D-二聚体(mg/L)	FIB(g/L)	CRP(mg/L)	plt( $\times 10^9$ /L)
CAL 组	18	0.50 $\pm$ 0.17	5.26 $\pm$ 0.29	28.67 $\pm$ 9.89	369.00 $\pm$ 119.00
NCAL 组	48	0.38 $\pm$ 0.10	4.86 $\pm$ 0.25	17.14 $\pm$ 5.89	347.00 $\pm$ 108.00
t		3.19	2.56	5.71	3.27
P		<0.01	<0.01	<0.05	>0.05

表 3 KD 组与其他疾病对照组各指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	D-二聚体(mg/L)	FIB(g/L)	CRP(mg/L)	plt( $\times 10^9$ /L)
KD 组	66	0.44 $\pm$ 0.15	5.56 $\pm$ 0.29	26.57 $\pm$ 9.42*	355.00 $\pm$ 126.00
其他疾病对照组	35	0.22 $\pm$ 0.10	3.83 $\pm$ 0.25	28.12 $\pm$ 6.69	337.00 $\pm$ 105.00
t		3.54	2.86	4.72	2.87
P		<0.01	<0.01	>0.05	>0.05

各实验数据结果以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两样本均数比较采用  $t$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 KD 组与健康对照组各指标比较** KD 组急性期 D-二聚体含量明显高于健康对照组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 并且 FIB、CRP 含量及 plt 也高于健康对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

**2.2 CAL 组与 NCAL 组各指标比较** CAL 组 D-二聚体和 FIB 含量明显高于 NCAL 组, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 两组 CRP 含量比较差异也有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 但两组 plt 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 2。

**2.3 KD 组与其他疾病对照组各指标比较** KD 组 D-二聚体和 FIB 含量明显高于其他疾病对照组, 两组比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 两组 CRP、plt 含量无明显差异 ( $P > 0.05$ ), 见表 3。

**2.4 KD 组 D-二聚体和 FIB 含量与 CRP、plt 相关性分析** CAL 组 D-二聚体和 FIB 含量与 CRP 明显相关 ( $P < 0.01$ ), 与 plt 无明显相关 ( $P > 0.05$ )。

## 3 讨 论

KD 是好发于婴幼儿的病因未明的发热性疾病, 全身性血管炎是其病理改变, 主要累及中小动脉, 冠状动脉并发症及严重程度是决定其预后的主要因素。约 20%~25% 未经治疗的 KD 患儿发生冠状动脉瘤或冠状动脉扩张, 发生率分别为 3.1%~5.2%、18.6%~26.0%, 严重者可危及患儿生命<sup>[3]</sup>。因此如何早期发现 CAL 的高危因素, 从而早期干预、治疗, 对减少或减轻 CAL 的发生至关重要。

KD 急性期的病理改变主要是坏死性血管炎, CAL 的发生与炎症反应导致的血液高凝状态密切相关。炎症反应导致血管内皮细胞损伤, 激活血小板, 使血小板聚集性增高, 血浆黏度

增高导致血液呈高凝状态, 继而极易造成血栓形成, 发生冠状动脉扩张、冠状动脉瘤等<sup>[4-5]</sup>。炎症反应还可以抑制纤溶系统导致纤溶失衡。纤溶系统是人类防止血栓形成维持血液畅通的重要成分。正常情况下凝血与抗凝血系统处于动态平衡, 使血液在血管中始终保持液体状态。当这种平衡失调时, 如果凝血系统占优势则会形成血栓和高凝状态, 血液在凝固和血栓形成过程中 FIB 被水解成一系列代谢产物。D-二聚体是交联纤维蛋白经纤维蛋白水解所产生的一种特异性降解产物, 较 FIB 降解产物(FDP)更具有特异性, 其生成和增高反映了体内凝血和纤溶系统的激活, 表明机体存在高凝状态或血栓形成倾向, 是体内高凝状态、纤溶系统异常或血栓形成的分子标志物之一, 已广泛用于 DIC、白血病、肾脏疾病等高凝状态的检测<sup>[6]</sup>。近年来国内外大量临床研究证明, D-二聚体与冠心病、心肌梗死、高血压、心律失常、心力衰竭等心血管疾病密切相关<sup>[7-8]</sup>。目前 D-二聚体已作为体内继发性纤溶的检测指标之一, 有关 D-二聚体的研究在儿科领域也有大量报道, 特别是在 KD 诊断和治疗方面<sup>[9]</sup>。

本研究结果显示, KD 组 D-二聚体和 FIB 含量明显高于健康对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 提示 KD 患儿在急性期存在高凝状态和血栓形成倾向, 此期易合并中小动脉及其周围炎症, 导致血管狭窄、梗阻、内膜增厚或动脉瘤形成等病变, 故有效控制急性期患儿血液高凝状态对预防微血栓形成, 尤其对伴 CAL 者预防冠脉血栓形成有积极作用。以往以血小板升高来推断高凝状态, 但单一的血小板升高易受多种因素影响, 以此推断血液呈高凝状态不确切。因此 D-二聚体和 FIB 检测以预测 KD 合并高凝状态的指标优于 plt。CAL 组 D-二聚体和 FIB 水平持续性升高, 高于 NCAL 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 表明纤维蛋白溶解系统与 KD 并发 CAL 有密切关系, 与文献报道相似<sup>[10]</sup>。在 CAL 组患儿中血管炎症反应导

致的内皮功能损害持续存在,血小板及白细胞发生黏附,高凝状态更加严重,纤溶失调更加明显,所以 D-二聚体和 FIB 水平持续增高,纤维蛋白降解更进一步减少,纤维蛋白增多甚至血栓形成。当血管壁纤维蛋白增多达到一定程度时血管张力调节机能受损,而发生冠状动脉血管壁重塑,从而发生冠状动脉扩张或形成冠状动脉瘤等。

急性炎症反应时肝脏受到炎症递质白细胞介素 6(IL-6)刺激后合成分泌 CRP,CRP 属于一种急性时相反应蛋白,以糖蛋白形式存在于血液中。它能与血小板激活因子(PAF)结合,引起血小板聚集,使粒细胞、单核细胞激活,进而引起血管通透性增加和中性粒细胞着边引起血管炎症反应。CRP 能激活补体,增加白细胞吞噬作用,刺激淋巴细胞、巨噬细胞活化,同时起到调理作用,与机体炎症反应程度密切相关,被认为是炎症标志物之一<sup>[11]</sup>。在急性期上升,炎症反应控制后迅速下降。国外有关研究也显示血清 CRP 明显升高对提示 KD 患者发生 CAL 有一定临床意义<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,KD 患儿在急性发病时血浆 CRP 明显升高,而且 CAL 组患儿血浆 CRP 升高更为明显,提示 CRP 与患儿急性炎症反应强度及 CAL 相关。

综上所述,KD 患者不仅存在血管内皮细胞的损伤,也存在凝血和抗凝血系统功能失调导致的高凝状态。因此血浆 D-二聚体和 FIB 检测可及时了解 KD 患儿血液高凝状态及纤溶异常状态,可作为该病发生 CAL 的预测指标之一,从而及时给予早期干预、治疗,对减少或减轻 CAL 的发生至关重要。但因观察病例不多,结论尚有待相关临床研究进一步证实。

#### 参考文献:

- [1] 杜军保. 进一步提高川崎病的临床诊疗水平[J]. 中华儿科杂志,2006,44(5):321.
- [2] 张园海,陆文文,褚茂平,等. 210 例正常儿童冠状动脉内径超声心动图测定的初步研究[J]. 重庆医学,2007,36

(4):1506.

- [3] Japanese Circulation Society Joint Research Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease [J]. *Pediatr Internat*, 2005,47:711.
- [4] 吴琳,林其珊. 小儿川崎病冠状动脉病变的治疗新进展[J]. 中国实用儿科杂志,2008,23(11):863.
- [5] 薛少萍,邱燕玲,戴朝福,等. 川崎病并发冠状动脉病变的危险因素分析[J]. 广东医学,2008,29(6):964.
- [6] Toshihiko I, Takao Y, Kentaro Y, et al. Impact of increased D-dimer concentrations in Kawasaki disease[J]. *European Journal of Pediatrics*, 2005,8:526.
- [7] 杨桦,江旭兰,张春花,等. 高血压患者血浆 D-二聚体的检测及临床意义[J]. 中国实用医药,2008,3(33):30.
- [8] 朱远群. 缺血性脑血管病患者血浆 D-二聚体测定的临床意义[J]. 广西医学,2008,30(8):1170.
- [9] 康厚乾,李桦. 川崎病 52 例临床观察分析[J]. 重庆医学,2005,34(4):622.
- [10] 王敏,蒋利萍,杨锡强,等. 静脉注射丙种球蛋白对川崎病外周血单个核细胞 CD40L 表达的影响[J]. 重庆医学,2003,32(4):401.
- [11] Matsubara T, Ichiyama T, Furukawa S. Immunological profile of peripheral blood lymphocytes and monocytes/macrophages in Kawasaki disease[J]. *Clin Exper Immunol*, 2005,141:381.
- [12] Yeung RSM. The etiology of Kawasaki disease: a superantigen-mediated process[J]. *Prog Pediat Cardio*, 2004, 19:115.

(收稿日期:2009-07-25 修回日期:2009-08-16)

(上接第 416 页)

血压、心率较对照组升高可能与参附注射液强心作用有关,有报道参附注射液用于高龄患者椎管内麻醉,有助于维持血流动力学稳定<sup>[7]</sup>,与本研究结果一致。

腰硬联合麻醉后由于阻滞区域血管扩张致使热能由深部向外周再分布,使核心体温下降,可引起患者发生寒颤,增加氧耗;而血压骤降致使脑供血骤减,兴奋呕吐中枢或牵拉反射等则可导致恶心、呕吐。恶心、呕吐、寒颤都是腰硬联合麻醉并发症,大大增加了腰硬联合麻醉风险。本研究结果显示,两组恶心、呕吐、寒颤发生率比较,差异均无统计学意义,提示预注参附注射液并不能减少腰硬联合麻醉恶心、呕吐、寒颤发生率。

综上所述,预注参附注射液对维持腰硬联合麻醉患者血流动力学稳定具有重要意义,但并不能减少其恶心、呕吐、寒颤发生率。

#### 参考文献:

- [1] 梁文波. 参附注射液救治高度房室传导阻滞[J]. 中西医结合实用临床急救,1996,3(4):164.

- [2] 刘国华,曹继伟,刘德芬,等. 参附注射液联合异丙肾肾上腺素抢救重度房室传导阻滞的对比分析[J]. 中国中医急症,2001,10(1):30.
- [3] 杨芳炬,尹华虎,林代平,等. 参附注射液对动物心律失常的影响[J]. 华西药学杂志,2001,16(5):345.
- [4] 庄心良,曾因明,陈伯銮. 现代麻醉学[M]. 3 版,北京:人民卫生出版社,2003:1088.
- [5] Kopp SL, Horlocker TT, Warner ME, et al. Cardiac arrest during neuraxial anesthesia: frequency and predisposing factors associated with survival[J]. *Anesth Analg*, 2005, 100(3):855.
- [6] Geffin B, Shapiro L. Sinus bradycardia and asystole during spinal and epidural anesthesia: a report of 13 cases[J]. *J Clin Anesth*, 1998,10(4):278.
- [7] 李鑫,韩金山. 参附注射液在高龄患者椎管内联合麻醉中的应用[J]. 中国中医急症,2009,18(4):561.

(收稿日期:2009-10-13 修回日期:2009-11-19)