

· 论 著 ·

过敏性紫癜患儿血小板 颗粒膜蛋白及 血栓调节蛋白水平变化的研究

周文斌¹, 聂琳², 欧阳艳琼³

(1. 武警湖北总队医院儿科, 湖北 武汉 430061; 2. 江岸车辆厂职工医院儿科, 湖北 武汉 430020; 3. 武汉大学医学院妇产科, 湖北 武汉 430071)

[摘要] 目的 探讨血小板 颗粒膜蛋白(GMP-140)及血栓调节蛋白(TM)在过敏性紫癜(HSP)患儿中的变化及其作用。方法 采用 ELISA 法测定 30 例过敏性紫癜患儿(12 例合并肾脏损害)急性期和恢复期血浆 GMP-140 及 TM 浓度,并对二者之间的相关性进行分析。结果 急性期过敏性紫癜患儿血浆 GMP-140 及血浆 TM 浓度明显高于正常对照组[(87.35 ±21.74) μg/L vs (38.43 ±19.16) μg/L; (4.53 ±1.33) μg/L vs (2.90 ±0.19) μg/L],两组比较差异有显著性意义($P < 0.01$);血浆 GMP-140 浓度恢复期较急性期明显下降[(41.06 ±12.38) μg/L vs (87.35 ±21.74) μg/L] ($P < 0.05$)。血浆 TM 浓度恢复期较急性期变化不明显[(3.77 ±0.68) μg/L vs (4.53 ±1.33) μg/L],二者比较差异无显著性意义($P > 0.05$),但仍高于正常对照组[(3.77 ±0.68) μg/L vs (2.90 ±0.19) μg/L] ($P < 0.05$)。紫癜性肾炎患儿血浆 GMP-140 及 TM 浓度较未合并肾脏损害的过敏性紫癜患儿明显升高[(90.21 ±22.03) μg/L vs (63.70 ±17.44) μg/L; (4.69 ±0.22) μg/L vs (4.01 ±0.37) μg/L],二者比较差异有显著性意义($P < 0.01$ 或 0.05)。血浆 GMP-140 与 TM 浓度二者呈正相关($r = 0.713$, $P < 0.01$)。结论 血管内皮细胞受损和血小板活化是 HSP 发病机制的二个重要环节。测定血浆 GMP-140 及 TM 浓度有助于了解病情轻重及是否合并肾脏损害。动态测定有助于观察病情演变、判断预后及指导治疗。

[关键词] 过敏性紫癜; 颗粒膜蛋白; 血栓调节蛋白; 儿童

[中图分类号] R554⁺.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2002)06-0470-03

Changes of Plasma Levels of Platelet Alpha-Granule Membrane Protein and Thrombomodulin in Children with Henoch-Schönlein Purpura

ZHOU Wei-Bin, NIE Lin, OU-YANG Yair-Qiong

Department of Pediatrics, Hubei Provincial Corps Hospital, Chinese People's Armed Police Forces, Wuhan 430061, China

Abstract: **Objective** To study the changes and the role of platelet alpha-granule membrane protein (GMP-140) and thrombomodulin (TM) in children with Henoch-Schönlein purpura (HSP). **Methods** Plasma concentrations of GMP-140 and TM were assayed using ELISA in 30 children with HSP. The correlation between GMP-140 and TM was studied. Sixteen healthy children served as the controls. **Results** The plasma concentrations of GMP-140 and TM increased in the acute phase compared with those in the controls [(87.35 ±21.74) μg/L vs (38.43 ±19.16) μg/L; (4.53 ±1.33) μg/L vs (2.90 ±0.19) μg/L] (both $P < 0.01$); and the plasma GMP-140 concentration returned to the normal level during in the remission phase. The plasma concentrations of GMP-140 and TM in children with HSP complicated by renal lesions were apparently higher than those without renal lesions [(90.21 ±22.03) μg/L vs (63.70 ±17.44) μg/L, $P < 0.01$; (4.69 ±0.22) μg/L vs (4.01 ±0.37) μg/L, $P < 0.05$]. There was a positive correlation between GMP-140 and TM ($r = 0.713$, $P < 0.01$). **Conclusions** Vascular endothelial damages and platelet activation may be the two important factors in the pathogenesis of HSP. Dynamic measurement of plasma concentrations of GMP-

140 and TM is of great value in assessing progress and prognosis and determining proper treatment for HSP.

Key words: Henoch-Schönlein purpura; Platelet alpha-granule membrane protein; Thrombomodulin; Child

过敏性紫癜(Henoch-Schönlein purpura, HSP)是一种免疫性血管炎性疾病,其病因和发病机制尚不完全清楚,主要病理损害为较广泛的急性无菌性毛细血管和小动脉炎症反应。已证实血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)可作为体内血管内皮细胞受损的标志^[1,2],而血小板 颗粒膜蛋白(granule membrane protein-140, GMP-140)含量的变化则反映出体内血小板活化的程度^[3]。本研究对 HSP 患儿血浆 GMP-140 及 TM 浓度进行检测,以探讨血小板活化及血管内皮受损在 HSP 发生和发展中的作用。

1 对象及方法

1.1 对象

过敏性紫癜患儿共 30 例,为 1998 年 11 月至 2000 年 10 月本院住院患儿,均符合过敏性紫癜诊断标准^[6],其中 12 例紫癜性肾炎(Henoch-Schönlein purpuric nephritis, HPSN)为 HPSN 组,18 例未合并肾脏损害的过敏性紫癜患儿为 HSP 组。急性期 30 例(急性期指起病后 1 个月以内,受检前两周未用过糖皮质激素及其他免疫抑制剂),其中男 16 例,女 14 例,年龄 4~11 岁,平均(7.7 ±2.4)岁,病程 1 周至 2 月;缓解期 17 例(缓解期患儿指经过综合治疗 1 个月后临床表现全部消失者),男 11 例,女 6 例,年龄 4~11 岁,平均(7.1 ±2.1)岁。另设 16 例健康儿童为正常对照组,其中男 9 例,女 7 例,年龄 4~12 岁,平均(7.4 ±2.0)岁,既往无肾脏疾病史,无变态反应性疾病,未用过激素及其他免疫抑制剂。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 观察组分别于发病急性期和恢复期清晨空腹采静脉血 6 ml,2 ml 加入内含 0.2 ml 2% EDTA Na₂ 的硅试管中混匀(A 管),2 ml 加入含 0.109 mmol/L 枸橼酸钠溶液 0.22 ml 的冷冻试管中混匀(B 管),3 000 r/min 离心 10 min 后分离上层血浆,A 管血浆置于 -20℃ 低温保存待测 GMP-140,B 管血浆置于 -76℃ 低温保存待测 TM。均采用 ELISA 法测定^[4],GMP-140 及 TM 试剂盒由福建太阳生物公司提供,采用美国 EPSON LX-100 酶标仪测定,测定方法严格按照说明书进行。另 2 ml 静脉血用美国 BECKMAN-CXT 自动生化仪测血尿素氮(BUN)及肌酐(Cr)。

1.3 统计学方法

所有数据应用 SAS 软件包进行分析,计数资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验、方差分析、直线相关分析及 *q* 检验。

2 结果

2.1 HSP 患儿血浆 GMP-140 及血浆 TM 浓度变化

急性期 HSP 患儿血浆 GMP-140 及 TM 浓度明显高于正常对照组,差异有显著性($P < 0.01$)。恢复期 GMP-140 浓度较急性期明显下降($P < 0.05$),与正常对照组比较差异无显著性($P > 0.05$)。恢复期 TM 浓度较急性期变化不明显,差异无显著性($P > 0.05$),与正常对照组比较差异有显著性($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同病期 HSP 患儿血浆 GMP-140 及 TM 浓度变化

Table 1 Changes of GMP-140 and TM levels in children with HSP in different stages

($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)			
组别	例数	GMP-140	TM
对照组	16	38.43 ±19.16	2.90 ±0.19
观察组			
急性期	30	87.35 ±21.74 ^b	4.53 ±1.33 ^b
恢复期	17	41.06 ±12.38 ^c	3.77 ±0.68 ^a

注: a 与对照组比较 $P < 0.05$; b 与对照组比较 $P < 0.01$; c 与急性期比较 $P < 0.05$

2.2 不同临床表现类型的 HSP 患儿 GMP-140 与 TM 浓度

紫癜性肾炎患儿血浆 GMP-140 及 TM 浓度较未合并肾脏损害的患儿明显升高,差异有显著性($P < 0.01$ 或 0.05)。见表 2。

表 2 不同临床表现过敏性紫癜患儿血浆 GMP-140 及 TM 浓度变化

Table 1 Changes of GMP-140 and TM levels in children with HSP of different clinical presentations

($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)			
组别	例数	GMP-140	TM
HSP 组	18	63.70 ±17.44	4.01 ±0.37
HPSN 组	12	90.21 ±22.03 ^a	4.69 ±0.22 ^b

注: a 与 HSP 组比较 $P < 0.01$; b 与 HSP 组比较 $P < 0.05$

2.3 血浆 GMP-140, TM 与血肌酐、尿素氮之间的相关性

血浆 GMP-140 与 TM 浓度二者呈正相关 ($r = 0.713, P < 0.01$); 血浆 GMP-140 浓度与血清肌酐、尿素氮呈正相关 ($r = 0.683, P < 0.01$; $r = 0.545, P < 0.01$); 血浆 TM 浓度与血清肌酐、尿素氮呈正相关 ($r = 0.833, P < 0.01$; $r = 0.790, P < 0.01$)。

3 讨论

GMP-140 又称 P 选择素,是存在于静息血小板颗粒膜表面和血管内皮细胞 Weibel-Palade 小体内的一种糖蛋白,血小板活化时,颗粒膜与血小板质膜迅速融合,内在的颗粒膜蛋白表达至活化的血小板表面,GMP-140 是血小板活化的特异性标志物。作为粘附分子之一,其作用是介导内皮细胞与白细胞等粘附,并与免疫损伤、炎症、血栓形成等密切相关,具有较强的白细胞趋化作用。GMP-140 是血小板活化或血管内皮细胞受损的释放产物之一,正常人血浆 GMP-140 的含量很低,因此,测定血浆 GMP-140 浓度可评价体内血小板是否活化及其活化的程度,并进一步判断其血栓倾向^[3]。

TM 是血管内皮细胞的表面蛋白,血浆中的 TM 可能为内皮细胞表面 TM 的脱落部分,其水平与内皮细胞损伤的程度成正比,近年来已成为血管内皮细胞损伤和破坏的一个特异性标志物,而血管内皮细胞的损伤又与疾病的严重程度有关^[1]。

过敏性紫癜是一种常见的血管炎性疾病,主要累及毛细血管壁,病变严重的病例毛细血管内有血小板血栓形成^[5]。本研究结果显示过敏性紫癜患儿急性期及恢复期 GMP-140 及 TM 浓度均显著升高,提示 HSP 患儿存在血小板活化及血管内皮细胞损伤,同时发现血浆 GMP-140 与 TM 浓度呈正相关 ($r = 0.713, P < 0.01$),也说明血小板活化与血管内皮细胞损伤是 HSP 致病机制的两个重要环节。本研究从分子水平揭示了 HSP 患儿存在血小板活化及血管内皮受损,并分析其机制可能如下:多种因素导致血小板活化,并表达 P 选择素,而后与内皮细胞粘附,并导致后者发生改变,同时,内皮细胞 Weibel-Palade 小体也释放出 P 选择素,诱导循环中的白细胞趋化并与内皮细胞粘附,从而加重血管内

皮细胞损伤。各种因素首先导致内皮细胞受损,并释放出多种炎症介质,启动并加重血小板的活化,使其表面的 P 选择素表达显著增高,并进而使血浆 P 选择素浓度显著增高。在血小板和内皮细胞接触到介质,诸如氧自由基、凝血酶、组胺,以及补体成份时被激活。GMP-140 分泌表达在细胞表面,成为一种中性粒细胞和单核细胞受体,同时释放入血增多。

本研究发现恢复期患儿血浆 GMP-140 浓度已基本降至正常水平,而血浆 TM 浓度仍显著高于正常对照组,提示恢复期患儿血小板活化已基本恢复正常,而血管内皮细胞损伤是一个持续存在的病理过程,持续存在的血管内皮细胞损伤可能是儿童过敏性紫癜容易复发的危险因素之一。

持续高水平血浆 GMP-140 及 TM 浓度可能与其肾脏并发症有关,紫癜型肾炎患儿血浆 GMP-140 及 TM 浓度较其他无肾脏受累的过敏性紫癜患儿明显增高 ($P < 0.05$)。因此,如果 HSP 患儿血浆 GMP-140 及 TM 浓度过度升高时要考虑肾脏病变可能,对过敏性紫癜患儿动态测定血浆 GMP-140 及 TM 浓度不仅能特异性的反映患儿体内血小板活化及血管内皮细胞损伤的程度,并可能作为监测病情、估计预后、指导治疗的指标。本研究为临床上旨在控制血小板活化及减轻内皮功能损伤的新的抗炎抗凝药物的应用提供了有力的理论依据。

[参 考 文 献]

- [1] 周文斌,陈绍军. 血栓调节蛋白和血管性血友病因子与先天性心脏病肺动脉高压关系的研究 [J]. 中华儿科杂志, 2000, 38 (8): 506 - 507.
- [2] Meycie P, Seigheur M, Conslans J, et al. Assay of plasma thrombomodulin in systemic diseases [J]. Rev Med Intene, 1997, 1812(6): 126 - 129.
- [3] 吴国新,阮长耿. 血小板颗粒膜蛋白研究进展 [J]. 中华血液学杂志, 1994, 15(2): 163 - 164.
- [4] 赵益明,沈文红,吴国新,等. 血浆内 GMP-140 酶联免疫测定法建立及其临床应用 [J]. 苏州医学院学报, 1995, 15(4): 635 - 637.
- [5] 王海燕. 肾脏病学 [M]. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社, 1996, 906 - 911.
- [6] 张之南. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 第 2 版. 北京:北京科学出版社, 1998, 270 - 271.

(本文编辑:俞燕)