



(扫描二维码查看原文)

· 论著 ·

血栓弹力图在川崎病患儿抗血小板治疗中的应用价值研究

郝京霞, 张英谦

【摘要】 背景 研究表明,川崎病患儿存在凝血功能异常,抗血小板治疗在川崎病治疗中意义重大,而部分患儿因发生了药物抵抗未达到治疗目的。目的 探讨血栓弹力图(TEG)在川崎病患儿抗血小板治疗中的应用价值。方法 选取2017年12月—2021年1月在河北省儿童医院住院治疗的川崎病患儿92例作为研究对象。患儿入院后均在发热第5~10天内给予静注人免疫球蛋白治疗,同时口服阿司匹林泡腾片或双嘧达莫。阿司匹林和双嘧达莫常规剂量治疗方法:阿司匹林初始剂量为 $30\sim 50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,热退48~72 h炎症指标降至参考范围后改为 $3\sim 5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$;双嘧达莫使用剂量为 $3\sim 5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。常规剂量治疗2周后,对于存在阿司匹林抵抗的患儿,调整阿司匹林剂量为 $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$;对于存在双嘧达莫抵抗的患儿,调整双嘧达莫剂量为 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。根据患儿阿司匹林抵抗情况将其分为阿司匹林抵抗组和阿司匹林敏感组,根据患儿双嘧达莫抵抗情况将其分为双嘧达莫抵抗组和双嘧达莫敏感组。比较服用阿司匹林和服用双嘧达莫患儿的药物抵抗率。比较所有患儿常规剂量治疗前及常规剂量治疗2周后TEG参数〔包括反应时间(R)、凝固时间(K)、血块最大振幅(MA)、 α 角〕。比较阿司匹林抵抗组和阿司匹林敏感组患儿常规剂量治疗2周后(调整剂量前)、调整剂量治疗2周后(调整剂量后)TEG参数、花生四烯酸(AA)途径诱导的血小板抑制率及血栓形成率。比较双嘧达莫抵抗组和双嘧达莫敏感组患儿调整剂量前、调整剂量后TEG参数、二磷酸腺苷(ADP)途径诱导的血小板抑制率及血栓形成率。结果 92例患儿中,服用阿司匹林64例(发生阿司匹林抵抗17例),服用双嘧达莫28例(发生双嘧达莫抵抗10例)。服用阿司匹林患儿的药物抵抗率与服用双嘧达莫患儿比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有患儿常规剂量治疗2周后R、K长于常规剂量治疗前,MA、 α 角小于常规剂量治疗前($P < 0.05$)。阿司匹林抵抗组患儿调整剂量后R、K长于调整剂量前,MA、 α 角小于调整剂量前,AA途径诱导的血小板抑制率高于调整剂量前($P < 0.05$)。阿司匹林抵抗组患儿调整剂量前R、K短于阿司匹林敏感组,MA、 α 角大于阿司匹林敏感组,AA途径诱导的血小板抑制率低于阿司匹林敏感组($P < 0.05$);阿司匹林抵抗组患儿调整剂量后MA大于阿司匹林敏感组($P < 0.05$);阿司匹林抵抗组和阿司匹林敏感组患儿调整剂量后R、K、 α 角、AA途径诱导的血小板抑制率及血栓形成率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。双嘧达莫抵抗组患儿调整剂量后R、K长于调整剂量前,ADP途径诱导的血小板抑制率高于调整剂量前($P < 0.05$)。双嘧达莫抵抗组患儿调整剂量前R、K短于双嘧达莫敏感组,ADP途径诱导的血小板抑制率低于双嘧达莫敏感组($P < 0.05$);双嘧达莫抵抗组和双嘧达莫敏感组患儿调整剂量前MA、 α 角及调整剂量后R、K、MA、 α 角、ADP途径诱导的血小板抑制率及血栓形成率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 TEG有助于发现川崎病患儿抗血小板药物抵抗现象,从而调整抗血小板药物剂量,以预防血栓事件的发生,这对早期个体化干预川崎病患儿的抗血小板治疗方案及提高治疗效果有积极意义。

【关键词】 黏膜皮肤淋巴结综合征;川崎病;血栓弹力图;抗血小板药;阿司匹林;双嘧达莫

【中图分类号】 R 543 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.171

郝京霞,张英谦.血栓弹力图在川崎病患儿抗血小板治疗中的应用价值研究[J].实用心脑血管病杂志,2021,29(8):70-76.[www.syxnf.net]

HAO J X, ZHANG Y Q. Application value of thromboelastography in antiplatelet therapy in children with Kawasaki disease [J]. Practica Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29(8): 70-76.

Application Value of Thromboelastography in Antiplatelet Therapy in Children with Kawasaki Disease HAO Jingxia, ZHANG Yingqian

Department of Cardiology, Hebei Children's Hospital, Shijiazhuang 050031, China

Corresponding author: ZHANG Yingqian, E-mail: zhangyingqian666@163.com

【Abstract】 **Background** Researches have shown that children with Kawasaki disease have abnormal blood coagulation function, and antiplatelet therapy is of great significance in the treatment of Kawasaki disease, while some children fail

基金项目:河北省重点研发计划项目(18277708D)——川崎病冠状动脉损伤发生情况与相关干预研究

050031 河北省石家庄市,河北省儿童医院心内科

通信作者:张英谦, E-mail: zhangyingqian666@163.com

to achieve the therapeutic purpose due to drug resistance. **Objective** To investigate the application value of thromboelastography (TEG) in antiplatelet therapy in children with Kawasaki disease. **Methods** A total of 92 children with Kawasaki disease who were hospitalized in Hebei Children's Hospital from December 2017 to January 2021 were selected as the research objects. All children were treated with intravenous human immunoglobulin within the 5th to 10th days of fever after admission to the hospital, while taking aspirin effervescent tablets or dipyridamole. Conventional dose of aspirin and dipyridamole: the initial dose of aspirin was $30\text{--}50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, and after the fever subsided for 48 to 72 hours, the inflammatory index dropped to the reference range and then it was changed to $3\text{--}5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$; the dosage of dipyridamole was $3\text{--}5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$. After 2 weeks of conventional dose treatment, the aspirin dose was adjusted to $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ for children with aspirin resistance; for children with dipyridamole resistance, the dose of dipyridamole was adjusted to $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$. According to the aspirin resistance, the children were divided into aspirin resistance group and aspirin sensitive group. According to the dipyridamole resistance, the children were divided into dipyridamole resistance group and dipyridamole sensitive group. The drug resistance rates of children taking aspirin and dipyridamole were compared. The TEG parameters [including reaction time (R), coagulation time (K), maximum amplitude (MA), α angle] were compared before and after 2 weeks of conventional dose treatment in all children. The TEG parameters and platelet inhibition rate induced by arachidonic acid (AA) pathway 2 weeks after conventional dose treatment (before dose adjustment) and 2 weeks after dose adjustment (after dose adjustment) and thrombosis rate were compared between aspirin resistant group and aspirin sensitive group. The TEG parameters and platelet inhibition rate induced by adenosine diphosphate (ADP) pathway before and after adjusting dose and thrombosis rate were compared between dipyridamole resistant group and dipyridamole sensitive group. **Results** Among the 92 children, 64 cases took aspirin (17 cases developed aspirin resistance) and 28 cases took dipyridamole (10 cases developed dipyridamole resistance). There was no significant difference between the drug resistance rate of children taking aspirin and those taking dipyridamole ($P > 0.05$). After 2 weeks of conventional dose treatment, R and K of all children were longer than those before conventional dose treatment, and MA and α angle were smaller than those before conventional dose treatment ($P < 0.05$). In the aspirin resistance group, R and K after the dose adjustment were longer than those before the dose adjustment, MA and α angle were lower than those before the dose adjustment, the platelet inhibition rate induced by the AA pathway was higher than that before the dose adjustment ($P < 0.05$). Before the dose adjustment, R and K of children in the aspirin resistance group were shorter than those in the aspirin sensitive group, and the MA and α angle were larger than those in the aspirin sensitive group, the platelet inhibition rate induced by the AA pathway was lower than that in the aspirin sensitive group ($P < 0.05$); the MA of aspirin resistant group was higher than that of aspirin sensitive group ($P < 0.05$); there was no significant difference in the R, K, α angle and platelet inhibition rate induced by the AA pathway after the dose adjustment and thrombosis rate between the aspirin resistance group and the aspirin sensitive group ($P > 0.05$). In the dipyridamole resistance group, R and K after the dose adjustment were longer than those before the dose adjustment, the platelet inhibition rate induced by the ADP pathway was higher than that before the dose adjustment ($P < 0.05$). Before the dose adjustment, R and K of children in the dipyridamole resistance group were shorter than those in the dipyridamole sensitive group, and the platelet inhibition rate induced by the ADP pathway was lower than that of the dipyridamole sensitive group ($P < 0.05$); there was no difference in the MA and α angle before the dose adjustment, R, K, MA, α angle and platelet inhibition rate induced by the ADP pathway after the dose adjustment, thrombosis rate between the dipyridamole resistance group and the dipyridamole sensitive group ($P > 0.05$). **Conclusion** TEG can help to find the phenomenon of antiplatelet drug resistance in children with Kawasaki disease, so as to adjust the dosage of antiplatelet drugs to prevent the occurrence of thrombotic events, which has positive significance for early individualized intervention of antiplatelet therapy in children with Kawasaki disease and improving the therapeutic effect.

【 Key words 】 Mucocutaneous lymph node syndrome; Kawasaki disease; Thromboelastography; Platelet aggregation inhibitors; Aspirin; Dipyridamole

川崎病是一种急性发热性血管炎性疾病,累及多个系统,最常见于5岁以下儿童,6个月~2岁患儿约占所有患儿的50%^[1],且男孩的发病率高于女孩^[2-3]。川崎病患者存在凝血系统和抗凝系统功能异常,血液处于高凝状态,加上非特异性炎症、血管内皮受损,如不积极治疗则冠状动脉病变的发生率会增加25%,且2%患儿最终会死亡^[4]。川崎病的治疗目前以抗血小板联

合免疫球蛋白为主,阿司匹林和双嘧达莫已成为川崎病抗血小板治疗的标准药物^[5]。然而,由于环境、遗传、基因等多种因素的影响,不同患儿服用抗血小板药物后存在异质性,部分患儿存在阿司匹林、双嘧达莫抵抗现象,表现为抗血小板药物不能有效抑制或过度抑制血小板活性^[6],从而导致抗血小板治疗中出现血栓或出血事件。因此,准确评估抗血小板药物的反应并及时调整

药物剂量, 对抗血小板药物的个体化治疗非常重要。血栓弹力图 (thrombelastography, TEG) 是一种动态描述凝血过程的图像, 可有效检测血液高凝、低凝及纤维蛋白溶解情况, 不仅能反映患儿凝血功能状态, 还能及时反映药物对患儿的小血小板抑制情况, 进而反映药物的治疗效果, 有助于个体化调整抗血小板药物剂量^[7-8]。本研究旨在分析 TEG 在川崎病患儿抗血小板治疗中的应用价值, 以期为川崎病患儿个体化应用抗血小板药物治疗提供一定参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 12 月—2021 年 1 月在河北省儿童医院住院治疗的川崎病患儿 92 例作为研究对象。其中男 54 例, 女 38 例; 年龄 2 个月~5 岁, 平均年龄 (2.5 ± 1.4) 岁。纳入标准: 符合《川崎病冠状动脉病变的临床处理建议》^[9] 中川崎病的诊断标准: 发热时间 ≥ 5 d, 同时具备下列主要症状中的 4 项以上: (1) 双眼结膜充血; (2) 口唇潮红、杨梅舌、口腔及咽部黏膜弥漫性充血; (3) 急性颈部淋巴结非化脓性肿胀, 直径 > 1.5 cm; (4) 多形性红斑、皮疹; (5) 急性期手足硬性肿胀、掌跖及指趾端红斑, 恢复期指趾端甲床膜状脱皮。出现 4 条上述临床表现但经超声心动图或心血管造影检查证实存在冠状动脉扩张或冠状动脉瘤, 除外其他疾病后, 也可确诊为川崎病。排除标准: (1) 同时患有严重原发性凝血障碍及严重感染、休克的患儿; (2) 发病前应用抗凝、抗血小板药物及输注血浆、血小板等血制品及其他影响机体内凝血系统的药物者; (3) 冠状动脉病变 III 级或以上者; (4) 临床资料不完整者。本研究经河北省儿童医院伦理委员会批准通过 (伦理审批编号: 2017005), 患儿监护人对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 患儿入院后均在发热第 5~10 天内给予浓度为 5% 的静注人免疫球蛋白 (生产厂家: 华兰生物工程股份有限公司, 批准文号: 国药准字 S10970032, 规格: 50 ml/瓶, 含丙种球蛋白 2.5 g) 2 g/kg 单次静脉注射, 同时口服阿司匹林泡腾片 (生产厂家: 阿斯利康制药有限公司, 批准文号: 国药准字 H32026201, 规格: 0.5 g/片) 或双嘧达莫 (生产厂家: 重庆青阳药业有限公司, 批准文号: 国药准字 H50020665, 规格: 25 mg/片)。阿司匹林和双嘧达莫常规剂量治疗方法: 阿司匹林初始剂量为 30~50 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 热退 48~72 h 炎症指标降至参考范围后改为小剂量, 即 3~5 mg·kg⁻¹·d⁻¹; 双嘧达莫使用剂量为 3~5 mg·kg⁻¹·d⁻¹。常规剂量治疗 2 周后, 对于存在阿司匹林抵抗的患儿, 调整阿司匹林剂量为 15 mg·kg⁻¹·d⁻¹; 对于存在双嘧达莫抵抗的患儿, 调整双嘧达莫剂量为 10 mg·kg⁻¹·d⁻¹^[10]。

1.3 一般资料收集 收集患儿一般资料, 包括性别、

年龄。

1.4 TEG 参数检测方法 分别于常规剂量治疗前、常规剂量治疗 2 周后、调整剂量治疗 2 周后抽取患儿空腹静脉血 5 ml, 使用 TEG 分析仪 (型号: TEG-5000, 购自美国 Haemoscope Corporation 公司) 于 2 h 内及其配套试剂 (凝固法活化凝血检测试剂盒) 完成 TEG 检测。检测指标包括: (1) 反应时间 (reaction time, R): 主要指从血液样本置于 TEG 分析仪到初步形成纤维蛋白所需要的时间, 反映凝血因子及凝血抑制因子的动态平衡状态, 其参考范围为 5~10 min, 若超过参考范围上限则表示患儿体内缺乏凝血因子, 低于参考范围下限则表示患儿体内处于高凝状态。(2) 凝固时间 (coagulation time, K): 指初步形成纤维蛋白到纤维蛋白表现出一定坚固性所需要的时间, 反映纤维蛋白原与血小板的功能, 其参考范围为 1~2 min, 若超过参考范围上限则表示血液纤维蛋白功能低下, 低于参考范围下限则表示血液纤维蛋白功能亢进。(3) 血块最大振幅 (maximum amplitude, MA): 指血凝块所能达到的最大强度, 反映血小板凝聚功能, 其参考范围为 50~70 mm, 若超过参考范围上限则表示血小板活性较高, 低于参考范围下限则表示血小板功能低下。(4) α 角: 从 R 向 TEG 的最大曲线弧度做切线与水平线所形成的夹角, 反映血细胞凝集块形成速率, 其参考范围为 54°~72°, 若超过参考范围上限则表示纤维蛋白原功能亢进, 低于参考范围下限则表示纤维蛋白原功能低下。

1.5 分组方法 根据常规剂量治疗 2 周后的 TEG 参数检测结果, 计算花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 途径诱导的血小板抑制率和二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP) 途径诱导的血小板抑制率, 并将 AA 途径诱导的血小板抑制率 < 50% 定义为阿司匹林抵抗, 反之为阿司匹林敏感; ADP 途径诱导的血小板抑制率 < 30% 定义为双嘧达莫抵抗, 反之为双嘧达莫敏感^[11]。根据患儿阿司匹林抵抗情况将其分为阿司匹林抵抗组和阿司匹林敏感组, 根据患儿双嘧达莫抵抗情况将其分为双嘧达莫抵抗组和双嘧达莫敏感组。

1.6 观察指标 (1) 比较服用阿司匹林和服用双嘧达莫患儿的药物抵抗率。(2) 比较所有患儿常规剂量治疗前及常规剂量治疗 2 周后 TEG 参数。(3) 比较阿司匹林抵抗组和阿司匹林敏感组患儿性别、年龄及常规剂量治疗 2 周后 (调整剂量前)、调整剂量治疗 2 周后 (调整剂量后) TEG 参数、AA 途径诱导的血小板抑制率及血栓形成率。(4) 比较双嘧达莫抵抗组和双嘧达莫敏感组患儿性别、年龄及调整剂量前、调整剂量后 TEG 参数、ADP 途径诱导的血小板抑制率及血栓形成率。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计学软件处理数据。计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验或

Fisher's 确切概率法; 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验, 组内比较采用配对 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 92 例患儿中, 服用阿司匹林 64 例 (发生阿司匹林抵抗 17 例, 阿司匹林敏感 47 例), 服用双嘧达莫 28 例 (发生双嘧达莫抵抗 10 例, 双嘧达莫敏感 18 例)。服用阿司匹林患儿的药物抵抗率为 26.6% (17/64), 服用双嘧达莫患儿的药物抵抗率为 35.7% (10/28); 服用阿司匹林患儿的药物抵抗率与服用双嘧达莫患儿比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.787$, $P=0.375$)。

2.2 所有患儿常规剂量治疗前及常规剂量治疗 2 周后 TEG 参数比较 所有患儿常规剂量治疗 2 周后 R、K 长于常规剂量治疗前, MA、 α 角小于常规剂量治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 所有患儿常规剂量治疗前及常规剂量治疗 2 周后 TEG 参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of parameters of TEG before conventional dose treatment and 2 weeks after conventional dose treatment in all children

时间	例数	R (min)	K (min)	MA(mm)	α 角($^\circ$)
常规剂量治疗前	92	4.3 \pm 1.1	1.6 \pm 0.6	72.2 \pm 9.5	70.2 \pm 6.4
常规剂量治疗 2 周后	92	6.4 \pm 1.6	2.5 \pm 0.7	62.1 \pm 5.4	62.0 \pm 5.6
$t_{\text{配对}}$ 值		-10.324	-9.675	8.865	9.181
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注: R= 反应时间, K= 凝固时间, MA= 血块最大振幅

2.3 阿司匹林抵抗组和阿司匹林敏感组患儿一般资料比较 阿司匹林抵抗组和阿司匹林敏感组患儿性别、年龄比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.4 阿司匹林抵抗组和阿司匹林敏感组患儿调整剂量前、调整剂量后 TEG 参数、AA 途径诱导的血小板抑制率及血栓形成率比较 阿司匹林抵抗组患儿调整剂量后 R、K 长于调整剂量前, MA、 α 角小于调整剂量前,

表 3 阿司匹林抵抗组和阿司匹林敏感组患儿调整剂量前、调整剂量后 TEG 参数、AA 途径诱导的血小板抑制率及血栓形成率比较

Table 3 Comparison of TEG parameters and AA pathway induced platelet inhibition rate before and after dose adjustment and thrombosis rate between aspirin resistant group and aspirin sensitive group

组别	例数	R ($\bar{x} \pm s$, min)		K ($\bar{x} \pm s$, min)		MA ($\bar{x} \pm s$, mm)		α 角 ($\bar{x} \pm s$, $^\circ$)		AA 途径诱导的血小板抑制率 ($\bar{x} \pm s$, %)		血栓形成 [n (%)]
		调整剂量前	调整剂量后	调整剂量前	调整剂量后	调整剂量前	调整剂量后	调整剂量前	调整剂量后	调整剂量前	调整剂量后	
阿司匹林抵抗组	17	5.7 \pm 1.1	6.4 \pm 1.8 ^b	1.7 \pm 0.5	2.1 \pm 1.5 ^b	67.5 \pm 9.6	64.0 \pm 3.1 ^b	70.5 \pm 5.8	61.9 \pm 2.6 ^b	44.4 \pm 17.4	71.2 \pm 4.9 ^b	3 (17.6)
阿司匹林敏感组	47	6.8 \pm 1.3	6.8 \pm 1.8	2.4 \pm 1.7	2.4 \pm 1.5	61.8 \pm 4.5	61.1 \pm 3.1	60.7 \pm 10.0	62.5 \pm 2.4	77.8 \pm 11.5	71.7 \pm 4.8	1 (2.1)
t (χ^2) 值		3.165	0.891	1.826	0.761	3.192	3.302	3.770	0.829	8.896	0.344	2.825 ^a
P 值		0.002	0.376	0.036	0.449	0.001	< 0.001	< 0.001	0.410	< 0.001	0.732	0.093

注: ^a 为 χ^2 值; 与本组调整剂量前比较, ^b $P < 0.05$; AA= 花生四烯酸

表 2 阿司匹林抵抗组和阿司匹林敏感组患儿一般资料比较

Table 2 Comparison of general information between aspirin resistant group and aspirin sensitive group

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)
阿司匹林抵抗组	17	9/8	2.0 \pm 1.9
阿司匹林敏感组	47	28/19	3.0 \pm 2.4
χ^2 (t) 值		0.225	1.271 ^a
P 值		0.635	0.209

注: ^a 为 t 值

AA 途径诱导的血小板抑制率高于调整剂量前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。阿司匹林抵抗组患儿调整剂量前 R、K 短于阿司匹林敏感组, MA、 α 角大于阿司匹林敏感组, AA 途径诱导的血小板抑制率低于阿司匹林敏感组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 阿司匹林抵抗组患儿调整剂量后 MA 大于阿司匹林敏感组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 阿司匹林抵抗组和阿司匹林敏感组患儿调整剂量后 R、K、 α 角、AA 途径诱导的血小板抑制率及血栓形成率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

2.5 双嘧达莫抵抗组 and 双嘧达莫敏感组患儿一般资料比较 双嘧达莫抵抗组和双嘧达莫敏感组患儿性别、年龄比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 4 双嘧达莫抵抗组和双嘧达莫敏感组患儿一般资料比较

Table 4 Comparison of general information between dipyridamole resistant group and dipyridamole sensitive group

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)
双嘧达莫抵抗组	10	6/4	1.7 \pm 1.0
双嘧达莫敏感组	18	11/7	2.3 \pm 2.3
χ^2 (t) 值		0.120	-0.731 ^a
P 值		0.729	0.467

注: ^a 为 t 值

2.6 双嘧达莫抵抗组 and 双嘧达莫敏感组患儿调整剂量前、调整剂量后 TEG 参数、ADP 途径诱导的血小板抑

制率及血栓形成率比较 双嘧达莫抵抗组患儿调整剂量后 R、K 长于调整剂量前, ADP 途径诱导的血小板抑制率高于调整剂量前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。双嘧达莫抵抗组患儿调整剂量前 R、K 短于双嘧达莫敏感组, ADP 途径诱导的血小板抑制率低于双嘧达莫敏感组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 双嘧达莫抵抗组和双嘧达莫敏感组患儿调整剂量前 MA、 α 角及调整剂量后 R、K、MA、 α 角、ADP 途径诱导的血小板抑制率及血栓形成率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 5。

3 讨论

川崎病是一种以全身血管炎为主要病理特征的自身免疫性疾病, 该疾病的常见并发症为冠状动脉瘤和冠状动脉扩张^[12-13]。未得到及时诊断及治疗的川崎病患儿形成冠状动脉瘤和发生冠状动脉扩张的概率为 15%~30%^[14], 已成为儿童获得性心脏病的主要病因。有研究认为, 外源性感染诱发的免疫功能异常可导致血管内皮损伤, 川崎病患儿体内血小板过度激活, 数量增多, 大量血小板聚集于受损的血管内皮从而发生血栓事件^[15-17]。因此, 抗血小板治疗在川崎病患儿急性期和恢复期均很重要。阿司匹林和双嘧达莫是临床上最常用的抗血小板药物, 阿司匹林可作用于环氧合酶 1 (cyclooxygenase-1, COX-1) 而导致 AA 代谢发生改变^[18], 从而减少血栓素 A2 (thromboxane A2, TXA2) 的合成来达到抗血小板作用^[6], 双嘧达莫则通过抑制磷酸二酯酶 (phosphodiesterase, PDE) 活性、减少 ADP 释放、增加环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 来发挥抗血小板作用^[19]。然而, 研究发现, 即使规范使用抗血小板药物仍无法使所有患者受益, 约 9% 患者出现了阿司匹林抵抗^[10]。因此, 准确评估患儿阿司匹林、双嘧达莫抵抗状态, 并针对性调整药物剂量, 在川崎病患儿抗血小板治疗中具有重要价值。CHEN 等^[20]研究发现, 川崎病患儿凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间 (activated partial

thromboplastin time, APTT) 与正常儿童无统计学差异; 而 SAKURAI 等^[21]发现, 川崎病患儿 PT、APTT 长于正常儿童, 与上述研究结果相反。故传统的凝血功能检测方法——凝血四项对川崎病患儿的凝血状态缺乏特异性。而 TEG 是临床上一种通过测定患者全血凝固及溶解过程的动力学参数来较快速、准确地检测机体凝血、纤溶过程的方法, 主要参数有 R、K、MA、 α 角等^[22-23], 这些指标不仅能够准确评估患儿体内的凝血状态^[24], 还可以通过血小板抑制率评价抗血小板药物的疗效和血小板功能。目前已在冠心病患者介入手术后指导抗血小板药物的使用中得到了广泛的认可^[25]。本研究旨在分析 TEG 在川崎病患儿抗血小板治疗中的应用价值。

本研究结果显示, 所有患儿常规剂量治疗 2 周后 R、K 长于常规剂量治疗前, MA、 α 角小于常规剂量治疗前, 提示应用阿司匹林或双嘧达莫后患儿血液高凝状态有所改善, 血小板聚集度下降, 证实二者均有一定的抗血小板效果。64 例服用阿司匹林的患儿中发生阿司匹林抵抗 17 例, 28 例服用双嘧达莫的患儿中发生双嘧达莫抵抗 10 例, 证实阿司匹林和双嘧达莫在川崎病患儿抗血小板治疗中确实存在药物抵抗现象, 但其具体机制有待进一步研究。有研究显示, 药物抵抗的发生与患儿自身基因多态性有关^[26]。本研究结果显示, 服用阿司匹林的患儿药物抵抗率与服用双嘧达莫患儿比较无统计学差异, 提示在药物抵抗发生率方面, 阿司匹林和双嘧达莫并无区别。

目前川崎病患儿应用抗血小板药物的剂量并无统一标准^[27]。早在 2007 年, GURBEL 等^[28]研究发现, 增加阿司匹林用量并不能增强抗血小板作用。然而本研究结果显示, 阿司匹林抵抗组患儿调整剂量后 R、K 长于调整剂量前, α 角小于调整剂量前, AA 途径诱导的血小板抑制率高于调整剂量前; 阿司匹林抵抗组患儿调整剂量前 R、K 短于阿司匹林敏感组, α 角大于阿司匹林敏感组, AA 途径诱导的血小板抑制率低于阿司匹林敏感组; 阿司匹林抵抗组和阿司匹林敏感组患儿调整剂量

表 5 双嘧达莫抵抗组和双嘧达莫敏感组患儿调整剂量前、调整剂量后 TEG 参数、ADP 途径诱导的血小板抑制率及血栓形成率比较

Table 5 Comparison of TEG parameters and ADP induced platelet inhibition rate before and after dose adjustment and thrombosis rate between dipyridamole resistant group and dipyridamole sensitive group

组别	例数	R ($\bar{x} \pm s$, min)		K ($\bar{x} \pm s$, min)		MA ($\bar{x} \pm s$, mm)		α 角 ($\bar{x} \pm s$, °)		ADP 途径诱导的血小板抑制率 ($\bar{x} \pm s$, %)		血栓形成 [n (%)]
		调整剂量前	调整剂量后	调整剂量前	调整剂量后	调整剂量前	调整剂量后	调整剂量前	调整剂量后	调整剂量前	调整剂量后	
双嘧达莫抵抗组	10	4.1 ± 1.0	6.1 ± 1.6 ^a	1.7 ± 0.2	2.3 ± 0.4 ^a	67.3 ± 11.2	63.8 ± 3.8	66.6 ± 11.6	60.7 ± 3.4	22.7 ± 10.3	61.9 ± 22.6 ^a	2 (20.0)
双嘧达莫敏感组	18	6.7 ± 2.1	6.4 ± 1.6	3.5 ± 1.3	2.3 ± 0.4	61.3 ± 9.2	62.7 ± 3.3	60.4 ± 9.1	61.9 ± 3.6	60.4 ± 19.3	63.1 ± 17.5	0
t 值		3.610	0.459	4.414	0.092	1.5143	0.815	1.568	0.849	5.707	0.160	-
P 值		< 0.001	0.650	< 0.001	0.927	0.154	0.415	0.129	0.404	< 0.001	0.874	0.119

注: - 为采用 Fisher's 确切概率法; 与本组调整剂量前比较, ^a $P < 0.05$; ADP=二磷酸腺苷

后 R、K、 α 角、AA 途径诱导的血小板抑制率及血栓形成率比较无统计学差异。双嘧达莫抵抗组患儿调整剂量后 R、K 长于调整剂量前, ADP 途径诱导的血小板抑制率高于调整剂量前; 双嘧达莫抵抗组患儿调整剂量前 R、K 短于双嘧达莫敏感组, ADP 途径诱导的血小板抑制率低于双嘧达莫敏感组; 双嘧达莫抵抗组和双嘧达莫敏感组患儿调整剂量前 MA、 α 角及调整剂量后 R、K、MA、 α 角、ADP 途径诱导的血小板抑制率及血栓形成率比较无统计学差异。表明增加抗血小板药物剂量可以改善出现药物抵抗患儿的血小板抑制率, 提示通过 TEG 调整川崎病患儿抗血小板药物剂量, 可提高其抗血小板效果。此外, 阿司匹林抵抗组患儿调整剂量后 MA 小于调整剂量前, 阿司匹林抵抗组患儿调整剂量前 MA 大于阿司匹林敏感组, 阿司匹林抵抗组患儿调整剂量后 MA 大于阿司匹林敏感组, 说明加大阿司匹林剂量对阿司匹林抵抗患儿 MA 无影响, 其原因需要进一步研究分析。

但是, TEG 在凝血功能的监测过程中仍存在一定的局限性, 如患儿的血管壁在其他因素的影响下出现损伤, 将很难监测血管中血小板的黏附程度, 对血小板功能判断的有效性降低^[29]。本研究亦存在一定局限性: (1) 纳入样本量较小, 故所得结论可能存在一定偏倚; (2) 未分析联合应用两种抗血小板药物的患儿数据, 故在调整剂量和双药联合抗血小板方案中哪个方案更优, 有待后续研究确定; (3) 未对发生药物抵抗的患儿进行基因多态性研究, 未进一步研究药物抵抗的具体发生机制。由于 VI 级及以上冠状动脉病变的川崎病患儿需要抗凝治疗, 故未将这部分患儿纳入本研究, 而此类患儿血栓形成风险更高, 需服用更长时间的抗血小板药物, 甚至需要终生服药。今后需进一步评估 TEG 在联合应用抗凝药物和抗血小板药物患儿抗血小板治疗中的应用价值。

综上所述, TEG 有助于发现川崎病患儿抗血小板药物抵抗现象, 从而调整抗血小板药物剂量, 以预防血栓事件的发生, 这对早期个体化干预川崎病患儿的抗血小板治疗方案及提高治疗效果有积极意义。

作者贡献: 郝京霞进行文章的构思与设计、研究的实施与可行性分析、数据收集与整理、统计学处理、结果的分析与解释, 撰写与修订论文; 张英谦负责文章的质量控制及审校, 并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] LEUNG D Y M, SCHLIEVERT P M. Kawasaki syndrome: role of superantigens revisited [J]. *FEBS J*, 2021, 288 (6): 1771–1777. DOI: 10.1111/febs.15512.
- [2] TERAURA H, KOTANI K, MINAMI T, et al. The serum concentration of soluble interleukin-2 receptor in patients with Kawasaki disease [J]. *Ann Clin Biochem*, 2017, 54 (2): 209–213. DOI: 10.1177/0004563216677583.
- [3] DIONNE A, BAKLOUL M, MANLHIOT C, et al. Coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention after Kawasaki disease: the pediatric Canadian series [J]. *Pediatr Cardiol*, 2017, 38 (1): 36–43. DOI: 10.1007/s00246-016-1480-x.
- [4] NEUWIRTH C A, SINGH H. Intercostal artery aneurysm in a child with Kawasaki disease and known coronary artery aneurysms [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2010, 21 (6): 952–953. DOI: 10.1016/j.jvir.2010.01.045.
- [5] 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中华医学会儿科学分会免疫学组. 川崎病冠状动脉病变的临床处理建议 [J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50 (10): 746–749. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.10.008.
- [6] PATRONO C, COLLER B, FITZGERALD G A, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy [J]. *Chest*, 2004, 126 (3): 234S–264. DOI: 10.1378/chest.126.3_suppl.234S.
- [7] 曾艳丽, 高飞, 魏君峰, 等. 血栓弹力图评价慢加急性肝衰竭患者的凝血功能及预后研究 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2017, 25 (1): 32–37. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.01.008. ZENG Y L, GAO F, WEI J F, et al. Value of thromboelastography in evaluating coagulation function and prognosis in patients with acute-on-chronic liver failure [J]. *Chinese Journal of Hepatology*, 2017, 25 (1): 32–37. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.01.008.
- [8] 黄成河, 杨国敬. 急性脑梗死患者血栓弹力图检测与 P 选择素、超敏 C 反应蛋白的相关性研究 [J]. *卒中与神经疾病*, 2017, 24 (6): 545–548.
- [9] 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中华医学会儿科学分会免疫学组. 川崎病冠状动脉病变的临床处理建议 [J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50 (10): 746–749. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.10.008.
- [10] ROGER V L, GO A S, LLOYD-JONES D M, et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2012, 125 (1): e2–220. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046.
- [11] ZHUO Z L, XIAN H P, LONG Y, et al. Association between CYP2C19 and ABCB1 polymorphisms and clopidogrel resistance in clopidogrel-treated Chinese patients [J]. *Anatol J Cardiol*, 2018, 19 (2): 123–129. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.8097.
- [12] 沈杨, 单晶, 刘光辉, 等. 两种球蛋白联合阿司匹林肠溶片治疗川崎病的临床研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33 (23): 2347–2350. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.23.006. SHEN Y, SHAN J, LIU G H, et al. Clinical trial of immunoglobulin combined with aspirin enteric-coated tablets in the treatment of Kawasaki disease [J]. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2017, 33 (23): 2347–2350. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2017.23.006.

- [13] SZALAY Z, PAPANTCHEV V, WALTHER T. Aortic root aneurysm extending into the arch as a rare complication of Kawasaki disease: surgical management [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017, 51 (4) : 799-801. DOI: 10.1093/ejcts/ezw379.
- [14] 杜忠东, 陈笑征. 川崎病流行病学研究进展 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2017, 32 (8) : 565-569. DOI: 10.19538/j.ek2017080602.
- DU Z D, CHEN X Z. Update in the epidemiologic study of Kawasaki disease [J]. *Chinese Journal of Practical Pediatrics*, 2017, 32 (8) : 565-569. DOI: 10.19538/j.ek2017080602.
- [15] BACHLAVA E, LOUKOPOULOU S, KARANASIOS E, et al. Management of coronary artery aneurysms using abciximab in children with Kawasaki disease [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 220: 65-69. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.062.
- [16] SINGH S, JINDAL A K, PILANIA R K. Diagnosis of Kawasaki disease [J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21 (1) : 36-44. DOI: 10.1111/1756-185X.13224.
- [17] 林瑶, 李晓惠, 石琳, 等. 2017年版《川崎病的诊断、治疗及远期管理——美国心脏协会对医疗专业人员的科学声明》解读 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2017, 32 (9) : 641-648. DOI: 10.19538/j.ek2017090601.
- LIN Y, LI X H, SHI L, et al. Interpretation of the 2017 edition of diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association [J]. *Chinese Journal of Practical Pediatrics*, 2017, 32 (9) : 641-648. DOI: 10.19538/j.ek2017090601.
- [18] MCCRINDLE B W, ROWLEY A H, NEWBURGER J W, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2017, 135 (17) : e927-999. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000484.
- [19] 陈兴明, 吴樵, 李祖兰, 等. 花生四烯酸和二磷酸腺苷浓度对血小板聚集的影响 [J]. *现代检验医学杂志*, 2014, 29 (1) : 117-118, 121. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2014.01.041.
- CHEN X M, WU Q, LI Z L, et al. Effect of arachidonic acid and adenosine diphosphate concentration on platelet aggregation [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2014, 29 (1) : 117-118, 121. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2014.01.041.
- [20] CHEN X, ZHAO Z W, LI L, et al. Hypercoagulation and elevation of blood triglycerides are characteristics of Kawasaki disease [J]. *Lipids Health Dis*, 2015, 14: 166. DOI: 10.1186/s12944-015-0167-2.
- [21] SAKURAI Y, TAKATSUKA H, ONAKA M, et al. Persistent endothelial damage after intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2014, 165 (2) : 111-118. DOI: 10.1159/000368402.
- [22] HE Y Z, XIN X, GENG Y D, et al. The value of thromboelastography for bleeding risk prediction in hematologic diseases [J]. *Am J Med Sci*, 2016, 352 (5) : 502-506. DOI: 10.1016/j.amjms.2016.08.011.
- [23] TRITSCHLER T, KRAAIJPOEL N, LE GAL G, et al. Venous thromboembolism: advances in diagnosis and treatment [J]. *JAMA*, 2018, 320 (15) : 1583-1594. DOI: 10.1001/jama.2018.14346.
- [24] 梁春阳, 张强, 王斌, 等. 血栓弹力图和常规凝血试验在缺血性脑卒中凝血功能监测中的关联研究 [J]. *中华神经医学杂志*, 2018, 17 (8) : 790-795. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2018.08.006.
- LIANG C Y, ZHANG Q, WANG B, et al. Thromboelastography and conventional coagulation tests in detecting coagulation function of antiplatelet after endovascular treatments in acute ischemic stroke: an association study [J]. *Chinese Journal of Neuromedicine*, 2018, 17 (8) : 790-795. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2018.08.006.
- [25] BLIDEN K P, TANTRY U S, GESHEFF M G, et al. Thrombin-induced platelet-fibrin clot strength identified by thromboelastography: a novel prothrombotic marker of coronary artery stent restenosis [J]. *J Interv Cardiol*, 2016, 29 (2) : 168-178. DOI: 10.1111/joic.12277.
- [26] GUIRGIS M, THOMPSON P, JANSEN S. Review of aspirin and clopidogrel resistance in peripheral arterial disease [J]. *J Vasc Surg*, 2017, 66 (5) : 1576-1586. DOI: 10.1016/j.jvs.2017.07.065.
- [27] DHANRAJANI A, CHAN M, PAU S, et al. Aspirin dose in Kawasaki disease: the ongoing battle [J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2018, 70 (10) : 1536-1540. DOI: 10.1002/acr.23504.
- [28] GURBEL P A, BLIDEN K P, DICHIARA J, et al. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study [J]. *Circulation*, 2007, 115 (25) : 3156-3164. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675587.
- [29] KAKIZAKI M, TSUNEOKA Y, TAKASE K, et al. Differential roles of each orexin receptor signaling in obesity [J]. *Science*, 2019, 20: 1-13. DOI: 10.1016/j.isci.2019.09.003.

(收稿日期: 2021-05-22; 修回日期: 2021-07-22)

(本文编辑: 崔丽红)