

动态监测血清铁蛋白在幼年 Still 病中的临床意义

戴永利,王君霞,薛晓茹

(中国人民解放军兰州军区兰州总医院儿科,甘肃 兰州 730050)

摘要:目的 探讨动态监测血清铁蛋白对幼年 Still 病患者的治疗指导、预后判断的意义。**方法** 检测该院确诊的 23 例幼年 Still 病患者治疗前、治疗 2 周后及治疗 4 周后的血清铁蛋白水平,以同期健康儿童 20 例作为对照组。**结果** 对照组血清铁蛋白水平极低,幼年 Still 病患者组治疗前血清铁蛋白水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.01$);幼年 Still 病患者组治疗 2 周后血清铁蛋白水平未降至正常,但较治疗前明显下降,差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗 4 周后血清铁蛋白水平降至正常。23 例幼年 Still 病患者均对糖皮质激素治疗有效,血清铁蛋白水平越高者所需糖皮质激素剂量越大。**结论** 检测幼年 Still 病患者血清铁蛋白水平有助于指导临床治疗,动态监测血清铁蛋白水平变化趋势有助于预后的判断。

关键词:血清铁蛋白;Still 病;临床意义

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.01.025

Dynamic monitoring of serum ferritin in patients with juvenile onset Still's disease

DAI Yongli, WANG Junxia, XUE Xiaoru

(Department of Pediatrics, General Hospital of Lanzhou Military Area Command, Lanzhou, Gansu 730050, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of dynamically monitoring serum ferritin in treatment guidance and prognosis estimation for patients with juvenile onset Still's disease. **Methods** Serum ferritin levels were detected in 23 patients with juvenile onset Still's disease before the treatment, at 2 weeks and 4 weeks after treatment. Meanwhile, 20 healthy children were considered as normal control group. **Results** The serum ferritin levels of patients were significantly increased before the treatment compared with healthy children whose serum ferritin levels were extremely low; the difference was statistically significant ($P < 0.01$), and the serum ferritin levels of patients with juvenile onset Still's disease were not decreased to normal levels at 2 weeks after the treatment, but decreased significantly compared with prior treatment ($P < 0.01$). The serum ferritin levels decreased to normal 4 weeks after treatment. All 23 cases of juvenile onset Still's disease were effectively treated with glucocorticoid. Patients with higher level of serum ferritin needed higher dose of glucocorticoid. **Conclusions** Detection of serum ferritin levels for patients with juvenile onset Still's disease is helpful in guiding clinical treatment. Dynamic monitoring of serum ferritin levels is helpful to the prognosis estimation of the patients.

Keywords: serum ferritin; Still's disease; clinical significance

幼年 Still 病即幼年特发性关节炎全身型,目前诊断主要是建立在一系列临床症状基础上的除外性诊断,缺乏确定性、特异性的实验室诊断指标^[1]。近年来有研究表明,血清铁蛋白(SF)在幼年 Still 病中扮演着重要角色。因此,我们动态监测了 SF 在幼年 Still 病患者不同病程中的变化,探讨了 SF 对

幼年 Still 病患者的治疗指导作用及预后判断的意义,以期为幼年 Still 病的防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集并回顾中国人民解放军兰州军区兰州总医院 2013 年 1 月—2016 年 1 月住院确诊、出院后在门诊随访的 23 例幼年 Still 病患儿的

[12] 苏里亚,高瑛,徐光,等. 超声检查对自身免疫性胰腺炎的诊断价值[J]. 中华医学杂志,2012,92(37):2649-2651.

[13] MEIER U, GRESSNER O, LAMMERT F, et al. Gc-globulin; roles in response to injury[J]. Clin Chem, 2006, 52(7):1247-1253.

[14] 金浩,余佳,王卫星,等. 维生素 D 结合蛋白在重症急性胰腺炎患者血清中水平变化及意义[J]. 武汉大学学报(医学版), 2012, 33(2):211-214.

[15] GEA-SORL S, CLOSA D. Role of macrophages in the progression of acute pancreatitis[J]. World J Gastrointest Pharmacol Ther, 2010, 1(5):107-111.

[16] CHU JS, VANSONNENBERG E, KALHA I. Acute iatrogenic pancreatitis complicating CT-guided celiac ganglion neurolysis in chronic pancreatitis[J]. J Vasc Interv Radiol, 2014, 25(5):803-805.

(收稿日期:2016-09-26,修回日期:2016-12-11)

资料,其中男 13 例,女 10 例,年龄 4~13 岁,平均年龄(7.6±2.9)岁。选择同期健康儿童 20 例作为对照组,其中,男 11 例,女 9 例,年龄 3~13 岁,平均年龄(7.5±3.0)岁。两组在性别、年龄方面差异无统计学意义。

1.2 诊断标准 根据 2001 年国际风湿病学联盟儿科常委专家组制定的全身型幼年类风湿关节炎的诊断标准^[2]:中度以上发热>2 周,伴有关节炎同时伴随以下一项或多项症状:(1)短暂的、非固定的红斑样皮疹;(2)全身淋巴结肿大;(3)肝脾肿大;(4)浆膜炎;(5)骨髓穿刺呈炎症反应骨髓象;(6)发病 3 周内,反复血、骨髓细菌培养呈阴性。还应排除银屑病、HLA-B27 阳性的男性关节炎患儿、家族史中一级亲属有 HLA-B27 相关疾病的患儿、两次类风湿因子阳性(两次间隔为 3 个月)以及结核和淋巴瘤的患儿。

1.3 研究方法

1.3.1 SF 检测 采用放免法测定 SF,所有幼年 Still 病患者均于治疗前,治疗 2 周后及治疗 4 周后检测 SF,并检测了 20 例同期健康儿童的 SF。

1.3.2 治疗方法 所有 23 例幼年 Still 病患者均采用了糖皮质激素治疗,SF 升高 5~10 倍者使用糖皮质激素 1.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹,SF 升高 10 倍以上的患儿糖皮质激素用量在 1.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹以上且联合一种免疫抑制剂(甲氨蝶呤),临床症状缓解及实验室检查正常后糖皮质激素逐渐减量。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 15.0 统计软件包进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内多时点比较采用单因素重复测量方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与幼年 Still 病患者组 SF 浓度的比较 对照组 SF 水平极低。23 例幼年 Still 病患者的 SF 水平均升高,与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

表 1 正常组与幼年 Still 病患者组血清铁蛋白浓度的比较

组别	例数	SF/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	20	165 ± 108	9.252	0.000
幼年 Still 病组	23	2 130 ± 943		

2.2 幼年 Still 病患者 SF 升高的程度与糖皮质激素使用剂量情况 23 例 Still 病患者的 SF 均明显升

高,升高程度达正常值 5~10 倍者(17 例)使用糖皮质激素 1.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 时能控制病情,而 SF 升高超过正常值上限 10 倍者(6 例)开始使用糖皮质激素 1.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 时不能控制病情,表现为体温不能完全恢复正常,后改为 1.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ + 甲氨蝶呤后临床症状完全缓解。可见幼年 Still 病患者 SF 升高的程度可能与患儿病情的轻重程度有关,SF 越高病情越重,治疗所需的糖皮质激素的量也越大。

2.3 幼年 Still 病患者急性期、恢复期 SF 水平比较 Still 病患者急性期(治疗前)SF 水平明显升高,恢复期(治疗 2 周后)SF 水平已经明显下降,与急性期比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);恢复期(治疗 4 周后)SF 水平已经下降至正常水平。与治疗 2 周后比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);可见 SF 可能是反映 Still 病患者病情恢复情况的良好指标。见表 2。

表 2 幼年 Still 病患者急性期、恢复期血清铁蛋白水平比较

时间点	例数	SF/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)
治疗前	23	2 130 ± 943
治疗 2 周后	23	876 ± 325 ^a
治疗 4 周后	23	204 ± 136 ^a
重复测量方差分析		
H-F		0.583 9
<i>F</i> 值		66.105
<i>P</i> 值		0.000

注:两两比较显著性:与治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

3 讨论

1896 年前,人们认识最多的是一种叫类风湿性关节炎的病,直到 1896 年,在伦敦一所儿童医院,病理学博士 Still 在他的博士论文中写道:这些儿童关节的梭形肿胀更像是关节外软组织的增厚,而没有骨赘增生和摩擦感,即使发病很多年后也如此,而类风湿性关节炎往往会有关节的骨性膨大与破坏变形,另外一些症状如淋巴结和肝脾肿大,心包炎在类风湿性关节炎中也少见,因而,他认为这一组儿童所患的是不同于类风湿性关节炎的另一种疾病。这种观点逐渐在学术界得到认同,后来该病也以他的名字被命名为 Still 病。此病是以发热、皮疹、关节痛和(或)关节炎为三大临床表现,常有网状内皮系统如咽颊炎、淋巴结肿大、肝脾肿大的系

统性风湿病。

近年来研究发现幼年 Still 病的儿童患者的生活质量较差^[3],其社会心理发育状况也落后于同年齡的正常儿童^[4],这引起众多学者对此病的关注,遗憾的是,Still 病的发病机制十分复杂,临床诊治比较困难,目前此病的诊断主要是建立在一系列临床症状基础上的除外性诊断,缺乏有意义的实验室指标。治疗还处于经验性治疗阶段,可见我们对 Still 病仍知之甚少。

SF 是一种高分子铁结合蛋白,是体内含铁量最丰富的蛋白之一,与体内铁代谢密切相关,广泛存在于机体组织细胞内和体液中,主要分布于肝、脾、骨髓内,是网状内皮系统储存铁的主要形式。外周血中铁蛋白则来自于网状内皮系统的主动分泌或网状内皮细胞死亡的被动释放。同时它也是一种急性时相反应蛋白,在感染、应激等状态时合成明显增加,但增高幅度不明显,多在 5 倍以下。1986 年 Pelkonen 等^[5]报道 SF 超过 $4\ 000\ \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时对 Still 病有诊断意义,而国内则有研究认为 $> 2\ 500\ \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时诊断 Still 病的可能性已达 83%^[6],任传永等^[7]研究发现 Still 病患者的 SF 水平明显高于正常人及其他风湿性疾病患者。最近,有学者发现系统性幼年特发性关节炎患儿的 SF 水平明显升高^[8]。而关于 Still 患者 SF 升高的机制不太清楚,有研究表明该类患者血清中升高白细胞介素-6、肿瘤坏死因子等细胞因子作用于多种细胞,使铁蛋白产生亢进^[9]。也有研究表明可能与铁蛋白受体数量下降导致 SF 清除下降有关^[10]。

我们的研究也显示,Still 病患儿的 SF 水平均升高,且与患者病情及糖皮质激素使用剂量有关。升高程度达正常值 5~10 倍者使用糖皮质激素 $1.0\ \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 时能控制病情,而 SF 升高超过正常值上限 10 倍者开始使用糖皮质激素 $1.0\ \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 时不能控制病情,表现为体温不能完全恢复正常,后改为 $1.5\ \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ + 甲氨蝶呤后临床症状完全缓解。可见幼年 Still 病患者 SF 升高的程度可能与患儿病情的轻重程度有关,SF 越高病情越重,治疗所需的糖皮质激素的量也越大。

同时我们观察到 Still 病患者急性期(治疗前)

SF 水平明显升高,恢复期(治疗 2 周后)SF 水平已经明显下降,与急性期比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);恢复期(治疗 4 周后)SF 水平已经下降至正常水平。与治疗 2 周后比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);可见 SF 可能是反映 Still 病患者病情恢复情况的良好指标。

综上所述,SF 在 Still 病患者明显升高,升高的程度与患儿的病情的轻重相关,而且动态监测患儿的 SF 水平变化趋势在评价 Still 病患者病情严重程度、判断预后甚至指导治疗都具有重要的意义。

参考文献

- [1] SHENOI S, WALLACE CA. Diagnosis and treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. J Pediatr, 2016, 177:19-26.
- [2] 安东,姜红. 血清铁蛋白在儿童 Still 病中的临床意义[J]. 中国小儿急救医学, 2008, 15(3):255-257.
- [3] FEINSTEIN AB, FORMAN EM, MASUDA A, et al. Pain intensity, psychological inflexibility, and acceptance of pain as predictors of functioning in adolescents with juvenile idiopathic arthritis: a preliminary investigation[J]. J Clin Psychol Med Settings, 2011, 18(3):291-298.
- [4] MEMARI AH, CHAMANARA E, ZIAEE V, et al. Behavioral problems in juvenile idiopathic arthritis: A controlled study to examine the risk of psychopathology in a chronic pediatric disorder[J]. International Journal of Chronic Diseases, 2016, 2016:1-5.
- [5] PELKONEN P, SWANLJUNG K, SIIMES MA. Ferritinemia as an indicator of systemic disease activity in children with systemic juvenile rheumatoid arthritis[J]. Acta Paediatr Scand, 1986, 75(1):64-68.
- [6] 张奉春. 风湿病学新进展[M]. 北京:中华医学电子音像出版社, 2005:16-26.
- [7] 任传永,徐亮,宣丹,等. 血清铁蛋白在风湿性疾病诊断及治疗中的价值[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2010, 15(6):682-685.
- [8] MIZUTA M, SHIMIZU M, INOUE N, et al. Serum ferritin levels as a useful diagnostic marker for the distinction of systemic juvenile idiopathic arthritis and Kawasaki disease[J]. Mod Rheumatol, 2016, 26(6):929-932.
- [9] 陆建勋,孙凌云. 急性时相反应指数在成人 Still 病诊断中的意义[J]. 江苏医药, 2000, 26(12):936-937.
- [10] 蒋明. 风湿病诊断与诊断评析[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2004.

(收稿日期:2016-10-08,修回日期:2016-10-29)