

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.01.013

论著 • 临床

血浆 S100A8/A9、sOX40L 水平在原发性免疫性血小板减少症患儿中的表达及临床意义

陈艳艳,李雅莉,刘青青,陈玲,金欣

基金项目: 陕西省社会发展科技攻关项目(2021SF-033)

作者单位: 723000 陕西汉中,西安交通大学医学院附属三二〇一医院儿科

通信作者: 陈玲, E-mail: 1051271003@qq.com



【摘要】 目的 探讨血浆 S100 钙结合蛋白 A8/A9(S100A8/A9)、可溶性 Oxford 40 配体(sOX40L) 水平在原发性免疫性血小板减少症(ITP) 患儿中的表达及其与出血程度和预后的关系。方法 选取 2021 年 10 月—2024 年 2 月西安交通大学医学院附属三二〇一医院儿科收治的 ITP 患儿 120 例为 ITP 组,根据出血分级将 ITP 患儿分为无出血亚组 19 例、轻微出血亚组 32 例、轻度出血亚组 32 例、中度出血亚组 26 例、重度出血亚组 11 例,随访 1 年根据 ITP 患儿预后分为不良预后亚组 21 例和良好预后亚组 99 例,另选取同期医院健康体检儿童 60 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血浆 S100A8/A9、sOX40L 水平;多因素 Logistic 回归分析 ITP 患儿预后不良的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC) 曲线评价血浆 S100A8/A9、sOX40L 水平对 ITP 患儿预后不良的预测效能。结果 ITP 组血浆 S100A8/A9、sOX40L 水平高于健康对照组($t/P=36.784/<0.001$ 、 $32.693/<0.001$);ITP 患儿血浆 S100A8/A9、sOX40L 水平比较,无出血亚组<轻微出血亚组<轻度出血亚组<中度出血亚组<重度出血亚组($F/P=265.204/<0.001$ 、 $344.140/<0.001$);ITP 患儿 120 例随访 1 年预后不良率为 17.50%(21/120),不良预后亚组患儿出血分级与血浆 S100A8/A9、sOX40L 水平高于良好预后亚组,血小板计数、淋巴细胞绝对值低于良好预后亚组($t/P=7.226/<0.001$ 、 $4.951/<0.001$ 、 $5.084/<0.001$ 、 $5.537/<0.001$ 、 $3.745/<0.001$);多因素 Logistic 回归分析显示,出血分级高、S100A8/A9 高、sOX40L 高为 ITP 患儿预后不良的独立危险因素[$OR(95\%CI)=3.952(1.062\sim14.703)$ 、 $1.137(1.043\sim1.241)$ 、 $1.557(1.158\sim2.093)$],血小板计数高为独立保护因素[$OR(95\%CI)=0.839(0.730\sim0.965)$];血浆 S100A8/A9、sOX40L 水平及二者联合预测 ITP 患儿预后不良的曲线下面积(AUC) 分别为 0.798、0.817、0.897,二者联合优于各自单独预测效能($Z/P=2.478/0.013$ 、 $2.145/0.032$)。结论 ITP 患儿血浆 S100A8/A9、sOX40L 水平升高,与出血分级升高和预后不良相关,血浆 S100A8/A9、sOX40L 水平联合检测对 ITP 患儿预后有较高的预测效能。

【关键词】 原发性免疫性血小板减少症;S100 钙结合蛋白 A8/A9;可溶性 Oxford 40 配体;出血程度;预后;儿童**【中图分类号】** R725.5**【文献标识码】** A

Expression and clinical significance of plasma S100A8/A9 and sOX40L levels in children with primary immune thrombocytopenia Chen Yanyan , Li Yali , Liu Qingqing , Chen Ling , Jin Xin. Department of Pediatrics , Affiliated 3201 Hospital of Xi'an Jiaotong University School of Medicine , Shaanxi , Hanzhong 723000 , China

Funding program: Shaanxi Provincial Social Development Science and Technology Project (2021SF-033)

Corresponding author: Chen Ling , E-mail: 1051271003@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression of plasma S100 calcium-binding protein A8/A9 (S100A8/A9) and soluble OX40 ligand (sOX40L) in children with primary immune thrombocytopenia (ITP) and their relationship with bleeding severity and prognosis. **Methods** A total of 120 children with ITP (ITP group) and 60 healthy children (control group) admitted to Affiliated 3201 Hospital of Xi'an Jiaotong University School of Medicine from October 2021 to February 2024 were prospectively selected. Based on bleeding grade, ITP children were divided into non-bleeding subgroup (19 cases), minor bleeding subgroup (32 cases), mild bleeding subgroup (32 cases), moderate bleeding subgroup (26 cases), and severe bleeding subgroup (11 cases). According to 1-year prognosis, they were categorized into poor prognosis and good prognosis subgroups. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect plasma S100A8/A9 and sOX40L levels. Multivariate Logistic regression and ROC analysis were employed to analyze the relationship between plasma S100A8/A9 and sOX40L levels and poor prognosis in children with ITP, and to evaluate predictive efficacy. **Results** Compared with the control group, plas-

ma levels of S100A8/A9 and sOX40L in the ITP group were significantly increased ($\chi^2/P=36.784/<0.001$, $32.693/<0.001$). Plasma S100A8/A9 and sOX40L levels progressively increased across the non-bleeding, minor bleeding, mild bleeding, moderate bleeding, and severe bleeding subgroups ($\chi^2/P=265.204/<0.001$, $344.140/<0.001$). After 1 year of follow-up, the poor prognosis rate among 120 ITP children was 17.50% (21/120). Compared with the good prognosis subgroup, the poor prognosis subgroup showed higher bleeding grade, lower platelet count (PLT), lower absolute lymphocyte value, and higher S100A8/A9 and sOX40L levels ($\chi^2/P=7.226/<0.001$, $5.537/<0.001$, $3.745/<0.001$, $4.951/<0.001$, $5.084/<0.001$). Increased bleeding grade, high S100A8/A9, and high sOX40L were independent risk factors for poor prognosis in ITP children, while high platelet count was an independent protective factor [$OR(95\%CI)=3.952(1.062-14.703)$, $1.137(1.043-1.241)$, $1.557(1.158-2.093)$, $0.839(0.730-0.965)$]. The area under the curve (AUC) of plasma S100A8/A9, sOX40L levels, and their combination for predicting poor prognosis in ITP children were 0.798, 0.817, and 0.897, respectively. The combined detection was superior to either marker alone ($\chi^2/P=2.478/0.013$, $2.145/0.032$). **Conclusion** Plasma levels of S100A8/A9 and sOX40L are elevated in children with ITP, correlating with increased bleeding severity and poorer prognosis. The combination of plasma S100A8/A9 and sOX40L levels demonstrates high predictive efficacy for prognosis.

【Key words】 Primary immune thrombocytopenia; S100 calcium-binding protein A8/A9; Soluble Oxford 40 ligand; Bleeding severity; Prognosis; Children

原发性免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)是一种以无明确诱因的孤立性外周血血小板计数减少及皮肤黏膜出血为主要特点的获得性免疫疾病^[1]。尽管大多数 ITP 患儿经治疗后预后良好,但仍有部分患儿治疗无效,危及生命安全^[2-3]。机体免疫耐受和炎症反应介导的血小板免疫破坏及生成不足是 ITP 发生发展的重要机制^[4]。S100 钙结合蛋白(S100 calcium-binding protein, S100) A8/A9 是一种异质二聚体复合物,可趋化免疫细胞迁移促进炎症反应^[5]。戚嘉乾^[6]报道,ITP 患者外周血 S100A8/A9 转录及蛋白水平升高。Oxford 40 配体(Oxford 40 ligand, OX40L)是一种 II 型糖蛋白,能结合 OX40 调节 T 细胞的增殖和分化,从而促进 T 细胞、B 细胞免疫反应^[7]。OX40/OX40L 轴的相互作用已被证实与狼疮肾炎、类风湿性关节炎等自身免疫性疾病相关^[8-9]。但关于血浆 S100A8/A9、可溶性 OX40L(soluble OX40L, sOX40L)在 ITP 患儿中的表达及其与出血程度和预后的关系尚不清楚,鉴于此本研究报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 10 月—2024 年 2 月西安交通大学医学院附属三二〇一医院儿科收治的 ITP 患儿 120 例为 ITP 组,其中男 63 例,女 57 例;年龄 1~14 岁, ≥ 3 岁 59 例、 < 3 岁 61 例;ITP 家族史 11 例。根据出血分级将 ITP 患儿分为无出血亚组 19 例(0 级)、轻微出血亚组 32 例[1 级:瘀点 ≤ 100 个和/或 ≤ 5 个小瘀斑(直径 ≤ 3 cm)]、轻度出血亚组 32 例[2 级:瘀点 > 100 个和/或 > 5 个大瘀斑(直径 > 3 cm)]、中度出血亚组 26 例(3 级:有明显的黏膜出血)、重度出血亚

组 11 例(4 级:黏膜出血导致血红蛋白下降幅度 > 20 g/L 或怀疑内脏出血)^[10]。另选取同期医院健康体检儿童 60 例为健康对照组,其中男 35 例,女 25 例;年龄 1~14 岁, ≥ 3 岁 32 例、 < 3 岁 28 例。本研究经医院伦理委员会批准(2021091802),受试儿童监护人知情同意并自愿签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①年龄 1~14 岁;②ITP 为首次确诊,符合《中国儿童原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗改编指南(2021 版)》^[11];③配合随访,资料完整。(2) 排除标准:①先天性心脏病、先天性免疫缺陷等先天性疾病;②再生障碍性贫血、血液系统恶性肿瘤、巨幼细胞贫血等所致的继发性血小板减少性疾病;③严重心、肝、肾功能障碍;④近 3 个月内使用激素、抗生素、免疫制剂治疗;⑤恶性肿瘤患儿;⑥合并狼疮肾炎、类风湿性关节炎等其他自身免疫性疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集 ITP 患儿性别、年龄、出血分级和外周血白细胞计数、血小板计数、淋巴细胞绝对值、T 细胞百分比、B 细胞百分比、抑制性 T 细胞百分比、辅助性 T 细胞百分比、自然杀伤细胞百分比。

1.3.2 血浆 S100A8/A9、sOX40L 水平检测:采集 ITP 组治疗前/健康对照组体检时静脉血 3 ml,抗凝后离心保留血浆待测。采用酶联免疫吸附法检测血浆 S100A8/A9(上海百生跃生物科技有限公司,货号:BR5583939)、sOX40L(上海科顺生物科技有限公司,货号:KS014893)水平。

1.3.3 预后随访及分组:ITP 患儿入院后参考《中国儿童原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗改编指南

(2021 版)》^[11] 接受治疗,自患儿出院起通过门诊复查随访 1 年,截止日期 2025 年 2 月。根据《儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗规范(2019 年版)》^[12] 判断疗效:(1)无效:血小板计数 $<30\times 10^9/L$ 或血小板计数增加 $<$ 基础值的 2 倍或有出血;(2)有效:血小板计数 $\geq 30\times 10^9/L$ 且血小板计数增加 $\geq$ 基础值的 2 倍且无出血;(3)完全反应:血小板计数 $\geq 100\times 10^9/L$ 且无出血。以无效为不良预后,有效和完全反应为良好预后。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用 F 检验;多因素 Logistic 回归分析 ITP 患儿预后不良的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价血浆 S100A8/A9、sOX40L 水平对 ITP 患儿预后不良的预测效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血浆 S100A8/A9、sOX40L 水平比较 ITP 组血浆 S100A8/A9、sOX40L 水平高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

表 1 ITP 组与健康对照组血浆 S100A8/A9、sOX40L 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of plasma S100A8/A9 and sOX40L levels between the control group and the ITP group

组别	例数	S100A8/A9(mg/L)	sOX40L(ng/L)
健康对照组	60	10.52±2.68	22.52±4.68
ITP 组	120	84.8±16.25	52.54±6.32
t 值		36.784	32.693
P 值		<0.001	<0.001

2.2 不同出血程度 ITP 患儿血浆 S100A8/A9、sOX40L 水平比较 ITP 患儿血浆 S100A8/A9、sOX40L 水平比较,无出血亚组<轻微出血亚组<轻度出血亚组<中度出血亚组<重度出血亚组($P<0.01$),见表 2。

2.3 不同预后 ITP 患儿临床资料比较 随访 1 年,120 例 ITP 患儿发生不良预后 21 例(17.50%)。不良预后亚组患儿出血分级与血浆 S100A8/A9、sOX40L 水平高于良好预后亚组,血小板计数、淋巴细胞绝对值低于良好预后亚组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 ITP 患儿预后不良的影响因素 以 ITP 患儿预后为因变量(不良/良好=1/0),以表 3 中 $P<0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:出血分级高、S100A8/A9 高、sOX40L 高为 ITP 患儿预后不良的独立危险因素,

血小板计数高为独立保护因素($P<0.05$),见表 4。

表 2 不同出血程度 ITP 患儿血浆 S100A8/A9、sOX40L 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of plasma S100A8/A9 and sOX40L levels in ITP children with different bleeding severities

组别	例数	S100A8/A9(mg/L)	sOX40L(ng/L)
无出血亚组	19	63.40±9.07	44.17±3.46
轻微出血亚组	32	77.37±7.54	49.38±3.51
轻度出血亚组	32	87.17±10.66	53.99±2.37
中度出血亚组	26	96.19±5.22	57.58±2.39
重度出血亚组	11	108.88±8.18	63.70±4.94
F 值		265.204	344.140
P 值		<0.001	<0.001

表 3 不同预后 ITP 患儿临床资料比较

Tab.3 Comparison of clinical data and plasma S100A8/A9 and sOX40L levels in ITP children with different prognoses

项目	良好预后亚组 ($n=99$)	不良预后亚组 ($n=21$)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]	男 51(51.52) 女 48(48.48)	12(57.14) 9(42.86)	0.220	0.639
年龄[例(%)]	≥ 3 岁 45(45.45) <3 岁 54(54.55)	14(66.67) 7(33.33)	3.119	0.077
ITP 家族史[例(%)]	8(8.08)	3(14.29)	0.801	0.371
出血分级($\bar{x}\pm s$, 级)	1.93±0.64	3.05±0.67	7.226	<0.001
白细胞计数($\bar{x}\pm s \times 10^9/L$)	8.61±1.45	9.08±1.71	1.326	0.188
血小板计数($\bar{x}\pm s \times 10^9/L$)	21.85±8.37	11.30±5.28	5.537	<0.001
淋巴细胞绝对值($\bar{x}\pm s \times 10^9/L$)	4.69±2.31	2.74±1.25	3.745	<0.001
T 细胞百分比($\bar{x}\pm s$, %)	67.31±5.79	69.72±3.98	1.817	0.072
B 细胞百分比($\bar{x}\pm s$, %)	20.30±6.28	18.67±4.76	1.120	0.265
抑制性 T 细胞百分比($\bar{x}\pm s$, %)	26.35±8.40	29.49±8.83	1.545	0.125
辅助性 T 细胞百分比($\bar{x}\pm s$, %)	34.72±9.71	35.68±3.91	0.737	0.463
自然杀伤细胞百分比($\bar{x}\pm s$, %)	11.14±5.12	11.53±4.60	0.322	0.748
S100A8/A9($\bar{x}\pm s$, $\mu g/L$)	81.79±13.92	98.62±15.19	4.951	<0.001
sOX40L($\bar{x}\pm s$, $\mu g/L$)	51.63±5.84	58.75±5.80	5.084	<0.001

表 4 影响 ITP 患儿预后不良的多因素 Logistic 回归分析

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors for poor prognosis in children with ITP

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	-31.252	9.962	9.841	0.002	<0.001	-
出血分级高	1.374	0.670	4.202	0.040	3.952	1.062~14.703
血小板计数高	-0.175	0.071	6.073	0.014	0.839	0.730~0.965
淋巴细胞绝对值高	-0.142	0.075	3.616	0.057	0.867	0.749~1.004
S100A8/A9 高	0.129	0.044	8.399	0.004	1.137	1.043~1.241
sOX40L 高	0.443	0.151	8.591	0.003	1.557	1.158~2.093

2.5 血浆 S100A8/A9、sOX40L 水平对 ITP 患儿预后不良的预测效能 绘制血浆 S100A8/A9、sOX40L 水平预测 ITP 患儿预后不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血浆 S100A8/A9、sOX40L 水

平及二者联合预测 ITP 患儿预后不良的 AUC 分别为 0.798、0.817、0.897,二者联合优于各自单独预测效能 ($Z/P=2.478/0.013$ 、 $2.145/0.032$),见表 5、图 1。

表 5 血浆 S100A8/A9、sOX40L 水平对 ITP 患儿预后不良的预测效能

Tab.5 The predictive efficacy of plasma S100A8/A9 and sOX40L levels for poor prognosis in children with ITP

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
S100A8/A9	92.45 mg/L	0.798	0.715~0.866	0.714	0.798	0.512
sOX40L	55.5 ng/L	0.817	0.737~0.882	0.762	0.758	0.520
二者联合		0.897	0.828~0.945	0.762	0.889	0.651

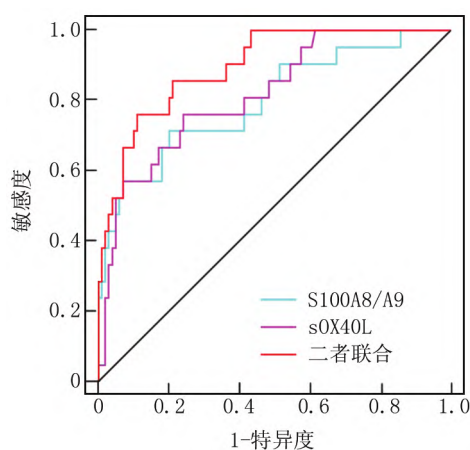


图 1 血浆 S100A8/A9、sOX40L 水平预测 ITP 患儿预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of plasma S100A8/A9 and sOX40L levels for predicting poor prognosis in children with ITP

3 讨 论

儿童 ITP 一种由免疫系统异常介导的获得性出血性疾病,可能与病毒感染后免疫耐受失调、自身抗体介导的血小板破坏和生成障碍等有关。多数 ITP 患儿为急性发作,可自行缓解或经糖皮质激素和/或静脉注射免疫球蛋白后缓解,但仍有部分患儿治疗反应差或不能维持治疗反应,进展为持续性或慢性 ITP,引起多种并发症而危及生命^[11-13]。因此,及时评估 ITP 患儿出血程度和预后,对制定个体化治疗策略、提高疗效和预防不良结局发生的意义重大。

目前认为,机体免疫耐受和炎症反应在 ITP 的发生发展中起重要作用,免疫耐受破坏可导致机体产生针对自身血小板的抗体,使血小板破坏增多;同时免疫失调能激活炎症反应,影响骨髓巨核细胞分化和成熟,导致巨核细胞血小板产生不足;血小板过度破坏和

生成障碍相互作用,共同推动 ITP 的发生发展^[4]。S100A8/A9 是一种钙结合蛋白复合物,主要由中性粒细胞和单核/巨噬细胞在炎症反应或感染状态下大量表达和释放,又称钙卫蛋白、髓样相关蛋白 8/14,能作为损伤相关分子和趋化因子促进炎症反应^[14]。感染被认为是 ITP 重要的诱发因素之一^[11]。而 S100A8/A9 在多种感染性疾病中均被证实与炎症反应激活密切相关。如 S100A8/A9 可促进核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 依赖性基因表达增强 2019 冠状病毒感染的炎症反应,还可与晚期糖基化终产物受体结合,激活下游炎症反应通路以促进感染性休克小鼠的系统性炎症反应^[15-16]。巨核细胞功能障碍是 ITP 发生发展的关键机制之一^[4]。Fortmann 等^[17]发现,在 SARS-CoV-2 感染状态下, S100A8/A9 的高表达不仅与患者不良预后相关,还与病毒感染的巨核细胞密切相关,提示其可能是巨核细胞功能异常的重要标志物。Marchand 等^[18]指出, S100A8/A9 可在白介素-6 诱导下由单核细胞分泌,并抑制促红细胞生成素驱动的红系分化,进而影响红系和巨核系祖细胞分化,导致红细胞和血小板生成障碍。这提示 S100A8/A9 还与巨核细胞功能障碍及血小板生成障碍相关。但尚缺乏研究报道血浆 S100A8/A9 水平对 ITP 患儿的临床价值。本研究发现,ITP 患儿血浆 S100A8/A9 水平升高,与戚嘉乾^[6]报道相符。进一步分析显示,血浆 S100A8/A9 水平升高是 ITP 患儿预后不良的危险因素,说明血浆 S100A8/A9 水平升高与 ITP 患儿出血分级增加和预后不良相关。其机制可能为, S100A8/A9 作为炎症反应相关钙结合蛋白,在感染或免疫激活状态下大量表达并释放,可通过结合 Toll 受体 4、晚期糖基化终产物受体等,激活下游 NF- κ B 炎症信号通路,导致骨髓微环境紊乱,抑制造血功能^[19]。同时 S100A8/A9 能抑制丝裂原活化蛋白激酶信号通路,阻断巨核前体细胞向成熟巨核细胞分化,进一步减少血小板产生,从而促进 ITP 患儿出血风险增加和预后不良^[6]。

OX40L 又称 CD252、肿瘤坏死因子超家族成员 4、CD134L、gp34 等,是一种免疫调节分子,主要由活化的抗原呈递细胞表达,能结合 T 细胞表面的 OX40,增强 T 细胞活化与增殖,并通过 T 细胞信号间接促进 B 细胞活化,从而参与 T 细胞和 B 细胞免疫反应^[7]。越来越多的研究证据表明, OX40/OX40L 轴在多种自身免疫性疾病的发病机制中起着重要作用,并参与自身抗体的产生。例如, OX40/OX40L 轴可促进 T 细胞向 Th2 方向分化,从而促进特应性皮炎的发生发展,能增强树突状细胞介导的先天免疫反应,从而上调病毒中

和抗体、狂犬病毒特异性 IgG 抗体及 IgM 抗体的表达^[20-21]。此外,OX40L 在抗原呈递细胞上的表达还能促进滤泡辅助性 T 细胞反应,进一步促进自身抗体产生^[22-23]。sOX40L 是细胞表面 OX40L 经蛋白酶剪切或细胞分泌后释放入血液的可溶性产物。Cui 等^[24]研究发现,ITP 患者 CD4⁺T 细胞中 OX40 表达比例升高,血浆 sOX40L 水平亦升高,且两者均与抗血小板自身抗体阳性密切相关。但目前尚缺乏研究探讨血浆 sOX40L 水平在 ITP 患儿中的临床价值。本研究发现,ITP 患儿血浆 sOX40L 水平显著升高,与上述报道一致。进一步分析显示,血浆 sOX40L 水平升高是 ITP 患儿预后不良的危险因素,提示血浆 sOX40L 水平升高与 ITP 患儿出血分级增加及预后不良密切相关。其机制可能与 OX40/OX40L 轴增强抗血小板自身抗体产生有关,抗血小板自身抗体能结合血小板表面抗原,标记血小板并促进其被单核-巨噬细胞系统清除,是导致 ITP 的重要原因^[25]。血浆 sOX40L 水平升高反映 OX40L 活性增强,OX40L 结合 OX40 激活肿瘤坏死因子受体相关因子/NF- κ B、Janus 激酶/信号传导及转录激活蛋白信号通路,促进 Tfh1 向 Tfh2 转换,Tfh2 通过增强 Tfh 细胞对 B 细胞的辅助功能来诱导抗血小板自身抗体的产生,从而增强自身抗体介导的血小板破坏,导致 ITP 患儿出血风险增加和预后不良^[26]。

本研究还发现,出血分级和血小板计数与 ITP 患儿预后不良有关。出血分级增加反映 ITP 患儿出血症状更严重,治疗更加困难,因此预后不良风险增加;血小板计数高反映血小板功能更高,有助于控制出血,从而降低预后不良风险^[27]。本研究 ROC 曲线显示,血浆 S100A8/A9、sOX40L 水平联合预测 ITP 患儿预后不良的 AUC 优于各自单独预测效能。说明血浆 S100A8/A9、sOX40L 水平有助于预测 ITP 患儿预后,两者同时检测具备更高的预测效能。

4 结 论

综上所述,血浆 S100A8/A9、sOX40L 水平升高与 ITP 患儿出血分级增加和预后不良相关,二者联合预测预后的效能较高。但本研究为单中心小样本研究,可能影响结果稳定性;其次研究仅检测了血浆 S100A8/A9、sOX40L 水平,缺乏对相关免疫细胞功能状态及其他炎性因子的综合分析。未来需通过多中心、大样本前瞻性研究验证结果,并结合流式细胞术、转录组技术或实验等深入探讨 S100A8/A9、sOX40L 在 ITP 中的机制。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陈艳艳:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;李雅莉、刘青青:实施研究过程,数据收集,分析整理;陈玲:论文审核,论文修改;金欣:进行文献调研与整理,论文撰写

参考文献

- [1] Russo G, Parodi E, Farruggia P, et al. Recommendations for the management of acute immune thrombocytopenia in children. A consensus conference from the Italian association of pediatric hematology and oncology [J]. *Blood Transfus*, 2024, 22(3): 253-265. DOI: 10.2450/BloodTransfus.501.
- [2] Gotesman M, Shear M, Raheel S, et al. Pediatric immune thrombocytopenia [J]. *Adv Pediatr*, 2024, 71(1): 229-240. DOI: 10.1016/j.yapd.2024.02.007.
- [3] 陈信发, 万佳倩, 王春文, 等. 血清 HSP60、HSP70 水平与原发免疫性血小板减少症患儿 Th17/Treg 细胞和预后的关系 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(8): 981-986. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.017.
- [4] Mititelu A, Onisai MC, Rosca A, et al. Current understanding of immune thrombocytopenia: A review of pathogenesis and treatment options [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(4): 2163. DOI: 10.3390/ijms25042163.
- [5] Sun Y, Xu H, Gao W, et al. S100a8/A9 proteins: Critical regulators of inflammation in cardiovascular diseases [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11: 1394137. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1394137.
- [6] 戚嘉乾. S100A8/A9 介导的骨髓微环境紊乱在免疫性血小板减少症中的作用及机制研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2023.
- [7] Thapa B, Kato S, Nishizaki D, et al. OX40/OX40 ligand and its role in precision immune oncology [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2024, 43(3): 1001-1013. DOI: 10.1007/s10555-024-10184-9.
- [8] Zhao J, Li L, Feng X, et al. Blockade of OX40/OX40L signaling using anti-OX40L alleviates murine lupus nephritis [J]. *Eur J Immunol*, 2024, 54(8): e2350915. DOI: 10.1002/eji.202350915.
- [9] Cai X, Zhang M, Ren F, et al. Synovial macrophages expression of OX40L is required for follicular helper T cells differentiation in the joint microenvironment [J]. *Cells*, 2022, 11(20): 3326. DOI: 10.3390/cells11203326.
- [10] Provan D, Arnold DM, Bussell JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia [J]. *Blood Adv*, 2019, 3(22): 3780-3817. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000812.
- [11] 中国儿童原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗指南改编工作组, 中华医学会儿科学分会血液学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 中国儿童原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗指南 (2021 版) [J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59(10): 810-819. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210509-00397.
- [12] 国家卫生健康委. 儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗规范 (2019 年版) [J]. *全科医学临床与教育*, 2019, 17(12): 1059-1062. DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.012.002.
- [13] 中华医学会儿科学分会血液学组. 原发性免疫性血小板减少症合并血栓/栓塞诊断与防治中国专家共识 (2023 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44(1): 6-11. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2023.01.002.
- [14] Carnazzo V, Redi S, Basile V, et al. Calprotectin: Two sides of the

- same coin[J]. *Rheumatology (Oxford)* ,2024 ,63(1) : 26-33. DOI: 10.1093/rheumatology/kead405.
- [15] Aznaouova M ,Schmerer N ,Janga H , et al. Single-cell RNA sequencing uncovers the nuclear decoy lincRNA PIRAT as a regulator of systemic monocyte immunity during COVID-19 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* ,2022 ,119 (36) : e2120680119. DOI: 10.1073/pnas.2120680119.
- [16] Wang J ,Wu W ,Wen T , et al. Extracellular vesicle-bound S100A8/A9 is differentially expressed in septic shock and prompts acute lung injury[J]. *Respir Res* ,2025 ,26(1) : 107. DOI: 10.1186/s12931-025-03181-1.
- [17] Fortmann SD ,Patton MJ ,Frey BF , et al. Circulating SARS-CoV-2+ megakaryocytes are associated with severe viral infection in COVID-19[J]. *Blood Adv* ,2023 ,7(15) : 4200-4214. DOI: 10.1182/blood-advances.2022009022.
- [18] Marchand V ,Laplane L ,Valensi L , et al. Monocytes generated by interleukin-6-treated human hematopoietic stem and progenitor cells secrete calprotectin that inhibits erythropoiesis [J]. *iScience* ,2024 ,28(1) : 111522. DOI: 10.1016/j.isci.2024.111522.
- [19] He Y ,Ji D ,Lu W , et al. The mechanistic effects and clinical applications of various derived mesenchymal stem cells in immune thrombocytopenia [J]. *Acta Haematol* ,2022 ,145 (1) : 9-47. DOI: 10.1159/000517989.
- [20] Schettini N ,Pacetti L ,Corazza M , et al. The role of OX40-OX40L axis in the pathogenesis of atopic dermatitis[J]. *Dermatitis* ,2025 ,36(1) : 28-36. DOI: 10.1089/derm.2024.0058.
- [21] 王玉芳 ,高婷 ,邢潇 ,等.OX40L 通过激活树突状细胞促进重组狂犬病病毒免疫早期抗体的产生[J]. *免疫学杂志* ,2024 ,40(5) : 425-432. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20240055.
- [22] Du X ,Zhu Y ,Lu W , et al. Regulation of the function of T follicular helper cells and b cells in type 1 diabetes mellitus by the OX40/OX40L axis [J]. *J Clin Endocrinol Metab* ,2024 ,109(11) : 2823-2830. DOI: 10.1210/clinem/dgae248.
- [23] Mori T ,Yoshio S ,Yoshikawa S , et al. Toll-like receptor 7 agonist , GS-986 , is an immune-stimulant inducing follicular helper T cells and expanding HBs antigen-specific B cells in vitro [J]. *Liver Int* , 2023 ,43(6) : 1213-1224. DOI: 10.1111/liv.15568.
- [24] Cui D ,Lv Y ,Yuan X , et al. Increased expressions of OX40 and OX40 ligand in patients with primary immune thrombocytopenia [J]. *J Immunol Res* , 2019 , 2019: 6804806. DOI: 10.1155/2019/6804806.
- [25] Tariq Z ,Qadeer MI ,Zahid K , et al. Immune thrombocytopenia: Immune dysregulation and genetic perturbations deciphering the fate of platelets [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)* ,2024 ,29(10) : 342. DOI: 10.31083/j.fbl2910342.
- [26] Yang Z ,Hai L ,Chen X , et al. OX40 ligand promotes follicular helper T cell differentiation and development in mice with immune thrombocytopenia [J]. *J Zhejiang Univ Sci B* ,2025 ,26(3) : 240-253. DOI: 10.1631/jzus.B2300947.
- [27] 高洁 ,宋琳琳 ,李洪娜 ,等.儿童原发性免疫性血小板减少症 Th17/Treg 平衡及其临床意义 [J]. *中国妇幼健康研究* ,2025 ,36(1) : 7-12. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2025.01.002.

(收稿日期: 2023-05-01)

(上接 64 页)

- [14] 宋筱玉 ,颜丽 ,唐中锋 ,等. 母体血清 GDF-15、ANGPTL8 对胎儿先天性心脏病产前诊断的临床意义 [J]. *疑难病杂志* , 2024 , 23(8) : 967-970. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.014.
- [15] Von Rauchhaupt E ,Klaus M ,Ribeiro A , et al. GDF-15 suppresses puromycin aminonucleoside-induced podocyte injury by reducing endoplasmic reticulum stress and glomerular inflammation [J]. *Cells* , 2024 ,13(7) : 637-657. DOI: 10.3390/cells13070637.
- [16] 张咏华 ,赵宝海 ,张佳明. 血清 TAFI 和 GDF-15 在上消化道出血患者诊断及预后评估中的价值 [J]. *国际消化病杂志* , 2024 , 44(4) : 264-269. DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2024.04.011.
- [17] 李奇 ,刘子雨 ,赵丹丹 ,等. 老年消化性溃疡并出血患者再出血的特点及相关危险因素分析 [J]. *中国医药* ,2025 ,20(3) : 387-391. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2025.03.014.
- [18] 谭海成 ,焦云涛 ,张立宏. 雷贝拉唑和奥美拉唑治疗幽门螺杆菌相关性十二指肠溃疡患者的疗效比较 [J]. *河北医药* ,2024 , 46(18) : 2788-2791. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2024.18.015.
- [19] Reyes J ,Yap GS. Emerging roles of growth differentiation factor 15 in immunoregulation and pathogenesis [J]. *J Immunol* ,2023 , 210(1) : 5-11. DOI: 10.4049/jimmunol.2200641.
- [20] Xie B ,Tang W ,Wen S , et al. GDF-15 inhibits ADP-induced human platelet aggregation through the GFRAL/RET signaling complex [J]. *Biomolecules* ,2023 , 14(1) : 38-51. DOI: 10.3390/biom14010038.
- [21] Zglejc-Waszk K ,Jozwik M ,Thoene M , et al. Role of receptor for advanced glycation end-products in endometrial cancer: A review [J]. *Cancers (Basel)* , 2024 ,16(18) : 3192-3212. DOI: 10.3390/cancers16183192.
- [22] Kaluzna A ,Jura-Póltorak A ,Derkacz A , et al. Circulating profiles of serum proguanylin ,S100A12 protein and pentraxin 3 as diagnostic markers of ulcerative colitis [J]. *J Clin Med* ,2023 ,12(13) : 4339-4352. DOI: 10.3390/jcm12134339.
- [23] 孙艳 ,李红海 ,张晨 ,等. CRUSADE 评分联合血清 S100A12、VEGF 水平预测急性冠脉综合征病人 PCI 术后上消化道出血的临床价值 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志* ,2023 ,21(12) : 2282-2285. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2023.12.032.
- [24] Kaluzna A ,Jura-Póltorak A ,Derkacz A , et al. Usefulness of proguanylin , pentraxin 3 and S100A12 serum concentrations in diagnosis and monitoring the disease activity in Crohn's disease [J]. *Biomolecules* , 2023 ,13(10) : 1448-1464. DOI: 10.3390/biom13101448.
- [25] Alali AA ,Barkun AN. An update on the management of non-variceal upper gastrointestinal bleeding [J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)* ,2023 , 11(1) : 11-29. DOI: 10.1093/gastro/goad011.

(收稿日期: 2025-07-08)