

DOI:10.3969/j.issn.1673-5501.2009.05.009

早产儿颅内出血与血小板参数变化及 血小板膜糖蛋白 GPIb α HPA-2 基因多态性的相关性研究

梁志强¹ 陈尚勤¹ 林振浪¹ 张姿英¹ 陈鲜威¹ 林 锦²

摘要 **目的** 探讨早产儿颅内出血(ICH)与外周血小板参数变化的关系,分析血小板膜糖蛋白 GPIb α HPA-2 基因多态性与 ICH 的相关性。**方法** 选择 2005 年 5 月至 2007 年 5 月在温州医学院附属育英儿童医院新生儿科住院的胎龄 < 34 周、出生体重 < 1 500 g 的早产儿为研究对象。按生后 2 周内头颅 B 超检查结果,分为 ICH 组和无 ICH 组。ICH 组根据 ICH 分度结果分为轻度(I 和 II 度)和重度 ICH(III 和 IV 度)亚组。入选患儿在入院第 2 天检测血小板各项参数,采用 PCR 及限制性内切酶分析法检测血小板膜糖蛋白 GPIb α HPA-2 基因多态性。各组等位基因比例采用 Hardy-Weinberg 平衡检验。**结果** ICH 组纳入 68 例,其中轻度 ICH 亚组 53 例,重度 ICH 亚组 15 例;无 ICH 组纳入 75 例。ICH 组 PLT 和平均血小板体积(PCT)显著低于无 ICH 组, $P < 0.05$;重度 ICH 亚组较轻度 ICH 亚组上述指标下降更显著, $P < 0.05$ 。ICH 组 58/68 例、无 ICH 组 65/75 例成功进行了血小板膜糖蛋白 GPIb α HPA-2 基因多态性检测。ICH 组血小板膜糖蛋白 GPIb α HPA-2 的各基因型比例为:TT 77.6%(45/58 例),TM 17.2%(10/58 例),MM 5.2%(3/58 例);M 基因频率为 13.8%(16/116 频次);无 ICH 组为 TT 89.2%(58/65 例),TM 10.8%(7/65 例),MM 0;M 基因频率为 5.4%(7/130 频次)。两组 M 基因频率差异有统计学意义。轻度 ICH 亚组与重度 ICH 亚组 M 基因频率差异无统计学意义(12.5% vs 20.0%)。ICH 组和无 ICH 组各基因型比例符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡。含有 M 等位基因患儿 PLT 和 PCT 显著低于无 M 等位基因患儿。**结论** ① ICH 早产儿存在血小板参数异常现象;② 血小板膜糖蛋白 GPIb α HPA-2 基因多态性与早产儿 ICH 发生的关联性值得更细化的研究;③ 血小板膜糖蛋白 GPIb α HPA-2 M 等位基因可能与早产儿 ICH 的严重程度无关。

关键词 早产儿; 颅内出血; 血小板; 血小板膜糖蛋白 GPIb α HPA-2 基因; 多态性

The relationship of intracranial hemorrhage to platelet parameters and the polymorphism of platelet membrane glycoprotein GPIb α HPA-2 in preterm infants

LIANG Zhi-qiang¹, CHEN Shang-qin¹, LIN Zhen-lang¹, ZHANG Zi-ying¹, CHEN Xian-wei¹, LIN Jin² (1 Department of Neonatology, Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325027, China; 2 Mount Sinai Medical Center, New York, USA)

Corresponding Author: LIN Zhen-lang, E-mail: linzhenlang@hotmail.com

Abstract Objective To study the relationship between peripheral blood platelet parameters and intracranial hemorrhage (ICH) in preterm infants and analyze the platelet's genetic polymorphism. To explain the changes of parameters with genetic knowledge. **Methods** Preterm infants (< 34 weeks) and extremely low birth weight infants (< 1 500 g) who were hospitalized within 24 hours after birth in the NICU of the Yuying Children's Hospital of Wenzhou Medical College from May 2005 to May 2007 were enrolled in the study, and those infants were excluded who were diagnosed as congenital malformation, congenital metabolism disorder and severe coagulation disturbance. They were divided into ICH and non-ICH groups according to the result of ultrasonic examination assessed by radiologists independently. The polymorphism of the platelet glycoprotein GPIb α HPA-2 alleles was determined in 58 preterm infants with ICH and 65 control infants without ICH. **Results** ① Compared with the non-ICH group, preterm infants with ICH had a significantly lower platelet count [$(172.20 \pm 75.81) \times 10^9 \cdot L^{-1}$ vs $(230.92 \pm 86.50) \times 10^9 \cdot L^{-1}$], higher mean platelet volume [(8.39 ± 1.23) fl vs (8.07 ± 1.46) fl], lower volume ration [$(0.135 \pm 0.08)\%$ vs $(0.188 \pm 0.06)\%$], and higher platelet distribution width [$(17.6 \pm 1.04)\%$ vs $(17.3 \pm 1.08)\%$]. ② The prevalence rates of the platelet glycoprotein GPIb α HPA-2 were 77.6% of TT, 17.2% of TM, and 5.2% of MM in ICH group; and those were 89.2%

基金项目 温州市科技局基金项目: Y2005-A014

作者单位 1 温州医学院附属育英儿童医院新生儿科 温州, 325027; 2 美国西奈山医学中心新生儿科

通讯作者 林振浪, E-mail: linzhenlang@hotmail.com

of TT, 10.8% of TM, 0 of MM in non-ICH group. Frequency of M was 13.8% in ICH group versus 5.4% in non-ICH group. There were significant differences in frequency of TM, MM and M between these two groups. **Conclusions** ① In preterm infants, the platelet indexes were abnormal. ② The relationship between the polymorphism of the alleles of the platelet glycoprotein GPIIb/IIIa and ICH needs more studies. ③ The polymorphism of the platelet glycoprotein GPIIb/IIIa alleles may be not related to the severity of ICH.

Key words Preterm infant; Intracranial hemorrhage; Platelet; Platelet membrane glycoprotein GPIIb/IIIa gene; Polymorphism

颅内出血(ICH)在早产儿中发生率较高,是造成早产儿死亡和残疾的主要原因之一。国外资料显示,极低出生体重儿中 ICH 的发生率为 15%~40%^[1]。目前已明确早产儿 ICH 的发生是多因素作用的结果^[2,3]。

近年来,凝血因子及血小板与新生儿 ICH 关系的研究引起关注。血小板膜糖蛋白 GPIIb/IIIa 第 524 位核苷酸发生的 C→T 转换可引起相应编码的第 145 位氨基酸的突变,导致血小板膜糖蛋白的 T 基因突变为 M 基因。对其多态性与功能间关系的研究发现,血小板膜糖蛋白 GPIIb/IIIa 基因的多态性可影响血小板止血功能,在 ICH 的发生和发展中可能有一定的作用^[4]。2006 年, Havasi 等^[5]的 RCT 研究表明, ICH 的足月儿血小板膜糖蛋白 GPIIb/IIIa 基因突变率显著高于对照组 (16.4% vs 9.5%); 而 ICH 的早产儿 GPIIb/IIIa 基因突变率与对照组差异无统计学意义,但 ICH 早产儿的 V 因子莱顿突变的发生率 (9.3%) 高于对照组 (3.3%)。提示凝血因子和血小板膜糖蛋白 GPIIb/IIIa 基因多态性可能参与了 ICH 的发生过程。国内有研究显示,早产儿 ICH 的发生与血小板参数异常密切相关^[6],但未对血小板膜糖蛋白 GPIIb/IIIa 基因多态性进行研究。为进一步阐明血小板膜糖蛋白 GPIIb/IIIa 基因在早产儿 ICH 中的作用,本研究检测 ICH 早产儿外周血小板各项参数,分析血小板膜糖蛋白 GPIIb/IIIa 基因多态性与 ICH 的相关性。

1 方法

1.1 纳入标准 ① 2005 年 5 月至 2007 年 5 月在温州医学院附属育英儿童医院新生儿科住院的新生儿; ② 出生 24 h 内入院; ③ 胎龄 < 34 周, 出生体重 < 1 500 g; ④ 患儿家长同意参加本研究, 签署书面知情同意书。

1.2 排除标准 ① 患有严重的先天性疾病, 如复杂性先天性心脏病、膈疝和脑发育不良等; ② 明确诊断为遗传代谢性疾病, 如唐氏综合征、枫糖尿症和苯丙酮尿症等; ③ 患有严重的出、凝血障碍的疾病, 如 PLT 减少症、维生素 K 缺乏症、血友病和再生障碍性贫血等; ④ 母亲产前或产时使用过影响凝血或纤溶功能的药物; ⑤ 具有遗传性出血性疾病家族史, 如血友病和血管性假性血友病等; ⑥ 出生 3 d 内死亡。

1.3 ICH 的诊断标准 依据床旁头颅 B 超扫描结果诊断

ICH: 室管膜下出血表现为在室管膜下区域的中高度强回声光团, 可引起尾状核丘脑沟处的脉络丛增大; 脑室内出血表现为侧脑室内的强回声光团, 占据侧脑室的一部分或充满整个侧脑室; 脑实质出血表现为脑实质内局灶性团块状强回声或混合性回声区, 常为单个, 亦可多发。

1.4 ICH 分度 ICH 分度采用 Papile 分度法^[7]: I 度, 单侧或双侧室管膜下胚胎生发层基质出血; II 度, 室管膜下胚胎生发层基质出血破入脑室, 引起脑室内出血; III 度, 脑室内出血伴脑室扩张; IV 度, 脑室内出血伴脑室扩张、脑实质出血, 脑室周围静脉出血性梗死。I 和 II 度定义为轻度 ICH, III 和 IV 度定义为重度 ICH。

1.5 头颅 B 超检查 采用 Aspen 彩色超声诊断仪, 凸阵探头, 探头频率为 3.5~7.5 MHz。入选早产儿于出生 3 d 内由 B 超室主治医师职称的医生进行头颅 B 超检查, 未发现 ICH 的早产儿于 1 和 2 周内再行头颅 B 超检查。

1.6 分组 ICH 组: 出生 2 周内经头颅 B 超检查诊断为 ICH, 依据 ICH 分度结果分为轻度 ICH 亚组和重度 ICH 亚组; 无 ICH 组: 出生后 2 周内经头颅 B 超检查未见 ICH 者。

1.7 血小板参数检测 入选早产儿于入院第 2 天指尖采血 0.5 mL 行血常规检查, 检测血小板参数, 包括 PLT、血小板压积 (PCT)、平均血小板体积 (MPV) 和血小板分布宽度 (PDW)。

1.8 血小板膜糖蛋白 GPIIb/IIIa 基因 PCR 扩增 早产儿于出生后 2 周内于腹股沟静脉采血 2 mL, 枸橼酸钠抗凝。用高盐析法从枸橼酸钠抗凝血中的有核细胞中提取 DNA。按参考文献 [4] 报道的引物扩增含血小板膜糖蛋白 GPIIb/IIIa 基因的 DNA 片段。引物由上海生工生物工程技术服务有限公司合成。上游引物 (HPA-2F): 5'-GGACGCTCTCCTCAACCGGCT-3'; 下游引物 (HPA-2R): 5'-GCCTTGCTGGGAACCTGAC-3'。

PCR 总体积为 25 μ L, 含 13 μ L ddH₂O, 6 μ L 2 \times Taq PCR MasterMix (0.1 U Taq DNA 聚合酶, 各 500 μ mol \cdot L⁻¹ dNTP, 20 mmol \cdot L⁻¹ Tris-HCl, 100 mmol \cdot L⁻¹ KCl, 3 mmol \cdot L⁻¹ MgCl₂), 0.1 μ mol \cdot L⁻¹ 的上、下游引物各 2 μ L 和 2 μ L DNA 模板。94 $^{\circ}$ C 预变性 5 min, 94 $^{\circ}$ C 变性 1 min, 60 $^{\circ}$ C 退火 1 min, 72 $^{\circ}$ C 2 min, 共 35 个循环, 延伸 7 min。

1.9 血小板膜糖蛋白 GPIIb/IIIa 基因 PCR 扩增产物分析 限制性内切酶反应体系为 20 μ L, 包括 PCR 扩增产物

10 μ L, 日本 TOYOBO 公司的 *Acy I* 0.5 μ L (10 U), 10 \times Buffer R 2.0 μ L, ddH₂O 7.5 μ L, 置于 37 $^{\circ}$ C 水浴锅中酶切过夜, 酶切产物在 2% 琼脂糖凝胶中以电泳溴乙锭 (EB) 染色, 以 100 bp DNA Ladder 作为标准相对分子质量, 在 300 nm 凝胶成像仪下观察结果。所扩增的 PCR 产物包含 524 个位点, 产物长度为 591 bp, 在该扩增片段上有 2 个 *Acy I* 的多态性位点。当 PCR 产物用 *Acy I* 酶切时, *GPIIb α HPA-2* 基因变异为纯合子 (TT), 可酶切为 270、201 和 120 bp 3 个片段; 变异为杂合子 (TM), 可酶切为 390、270、201 和 120 bp 4 个片段; 无变异为纯合子 (MM) 可酶切为 390 和 201 bp 2 个片段 (图 1)。

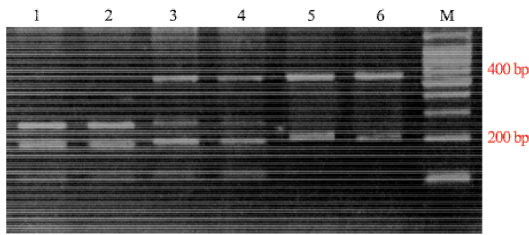


图 1 血小板膜糖蛋白 *GPIIb α HPA-2* 基因 PCR 扩增产物酶切后琼脂糖凝胶电泳图

Fig 1 Agarose gel electropherogram of PCR amplification products of platelet glycoprotein *GPIIb α HPA-2* gene after cutting

Notes Genotype: Lane 1, 2: TT; Lane 3, 4: TM; Lane 5, 6: MM

1.10 统计学方法 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间均数比较采用 *t* 检验。M 基因型比例的计算公式为 (TM + MM) / *n* (*n* 代表基因检测例数), M 基因频率计算公式为 (TM + 2MM) / 2*n*。T 基因型比例及频率计算同 M 基因型计算公式。基因型比例和等位基因频率的组间比较采用 χ^2 检验或精确概率 χ^2 检验。各组等位基因分布采用 Hardy-Weinberg 平衡检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。采用 SPSS 10.0 软件进行统计分析。

表 1 ICH 组和无 ICH 组的一般情况 (n)

Tab 1 The general data of ICH group and non-ICH group (n)

Groups	Sex		GA/weeks		BW/kg		Asphyxia		Birth way		PIH	
	Male	Female	<32	\geq 32	<1.0	\geq 1.0	Yes	No	Uterine-incision	Spontaneous	Yes	No
ICH group (n = 68)	42	26	48	20	32	36	15	53	35	33	7	61
Non-ICH group (n = 75)	45	30	50	25	34	41	20	55	40	35	6	69

Notes GA: gestational age; BW: birth weight; PIH: pregnancy-induced hypertension syndrome

2.2 ICH 组和无 ICH 组血小板参数比较 ICH 组 PLT 和 PCT 显著低于无 ICH 组, P < 0.01; MPV 和 PDW 两组间差异无统计学意义, P > 0.05 (表 2)。亚组分析显示, 轻度

2 结果

2.1 一般情况 ICH 组纳入 68 例, 7 例 ICH 发生于出生 3 d 后, 其中室管膜下出血 18 例, 脑室内出血不伴有脑室扩张 35 例, 脑室内出血伴脑室扩张 10 例, 脑实质出血 5 例, 纳入和排除流程见图 2。无 ICH 组纳入 75 例, 纳入和排除流程见图 3。一般情况见表 1。

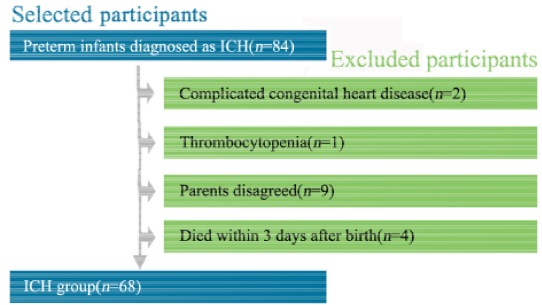


图 2 ICH 组纳入和排除流程图

Fig 2 Preterm infants according to the inclusion and exclusion criteria of ICH group

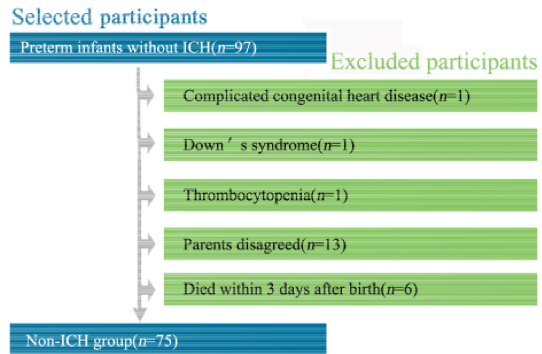


图 3 无 ICH 组纳入和排除流程图

Fig 3 Preterm infants according to the inclusion and exclusion criteria of non-ICH group

ICH 亚组 PLT 和 PCT 显著高于重度 ICH 亚组, P < 0.05; MPV 和 PDW 两亚组间差异无统计学意义, P > 0.05 (表 2)。

表2 ICH组和无ICH组早产儿各项血小板参数比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 The comparison of platelet parameters in preterm infants between ICH and non-ICH groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	PLT/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	PCT/%	MPV/f	PDW/%
ICH group	68	172.20 \pm 75.81	0.135 \pm 0.08	8.39 \pm 1.23	17.6 \pm 1.04
Mild ICH subgroup	53	193.05 \pm 48.83 ¹⁾	0.16 \pm 0.06 ²⁾	8.32 \pm 1.36	17.8 \pm 1.23
Severe ICH subgroup	15	163.12 \pm 46.28	0.12 \pm 0.08	8.25 \pm 1.72	17.2 \pm 1.15
Non-ICH group	75	230.92 \pm 86.50 ³⁾	0.188 \pm 0.07 ⁴⁾	8.07 \pm 1.46	17.3 \pm 1.08

Notes 1) vs severe ICH subgroup, $t=2.12, P=0.04$; 2) vs severe ICH subgroup, $t=2.11, P=0.04$; 3) vs ICH group, $t=4.259, P<0.01$; 4) vs ICH group, $t=4.22, P<0.01$

2.3 血小板膜糖蛋白 GPIb α HPA-2 基因多态性分析结果
由于标本凝固及 DNA 提取或 PCR 扩增失败等技术原因, ICH 组 58/68 例, 无 ICH 组 65/75 例成功进行了血小板膜糖蛋白 GPIb α HPA-2 基因多态性检测。

结果显示, ICH 组 13/58 例(22.4%) 含 M 等位基因, 其中有 3 例为 MM 纯合子; 无 ICH 组 7/65 例(10.8%) 含 M 等位基因, 均为杂合子。两组的 M 基因型比例差异无统计学意义, $\chi^2=3.05, P=0.08$ (表 3)。

ICH 组 M 基因频率为 13.8%(16/116 频次), 无 ICH 组为 5.4%(7/130 频次)。两组 M 基因频率差异有统计学意义, $\chi^2=5.11, P=0.02$ (表 3)。

轻度 ICH 亚组 M 基因型比例为 20.8%(10/48 例), 重度 ICH 亚组 M 基因型比例为 30.0%(3/10 例), 两亚组 M

基因型比例差异无统计学意义, $\chi^2=0.05, P=0.83$ 。轻度 ICH 亚组 M 基因频率为 12.5%(12/96 频次), 重度 ICH 亚组为 20.0%(4/20 频次)。两亚组 M 基因频率差异无统计学意义, $\chi^2=0.28, P=0.60$ (表 3)。

Hardy-Weinberg 平衡检验结果显示, ICH 组和无 ICH 组基因型(TT, TM 和 MM)比例符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡, $\chi^2=1.03, P=0.60$; 轻度和重度 ICH 亚组基因型比例符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡, $\chi^2=1.35, P=0.47$ 。

含有 M 等位基因和无 M 等位基因早产儿各项血小板参数的比较结果见表 4, 含有 M 等位基因患儿 PLT 和 PCT 显著高于无 M 等位基因早产儿, $P<0.05$; MPV 和 PDW 两组间差异无统计学意义。

表3 ICH组和无ICH组血小板膜糖蛋白 GPIb α HPA-2 基因型及 M 基因频率($\% \chi^2$)

Tab 3 Platelet glycoprotein GPIb α HPA-2 genotype and M gene frequency in ICH and non-ICH groups($\% \chi^2$)

Groups	n	Genotype frequency			M gene frequency/%
		TT	TM	MM	
ICH group	58	45(77.6)	10(17.2)	3(5.2)	13.8
Mild ICH subgroup	48	38(79.2)	8(16.7)	2(4.2)	12.5
Severe ICH subgroup	10	7(70.0)	2(20.0)	1(10.0)	20.0
Non-ICH group	65	58(89.2)	7(10.8)	0(0)	5.4

表4 不同基因型患儿各项血小板参数的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 The comparison of platelet parameters of infants between different genotypes($\bar{x} \pm s$)

Genotype	n	PLT/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	PCT/%	MPV/f	PDW/%
TM + MM	20	172.20 \pm 75.80 ¹⁾	0.14 \pm 0.08 ²⁾	8.48 \pm 1.33	17.6 \pm 1.04
TT	103	230.91 \pm 86.50	0.18 \pm 0.07	8.07 \pm 1.46	17.3 \pm 1.11

Notes 1) vs TT, $t=2.83, P=0.0055$; 2) vs TT, $t=2.28, P=0.024$

3 讨论

本研究显示, ICH 组 PLT 和 PCT 显著低于无 ICH 组, $P<0.01$, 且重度 ICH 亚组较轻度 ICH 亚组下降更显著。ICH 组 MPV 和 PDW 较无 ICH 组增高, 但差异无统计学意义, 提示 PLT 的减少参与了 ICH 的发生和发展, PLT 的减少以外周破坏为主。ICH 病理生理基础提示, 由于脑组织

局部微血管内皮细胞损伤, 使前列腺素 I_2 生成减少, 血小板活化因子增加并激活, 损伤部位暴露出的胶原纤维和肌纤维促使血小板在局部聚集、黏附、活化和消耗增加, 可使血循环中 PLT 减少和 PCT 下降。Michelson^[8] 研究认为在新生儿早期, 由于血小板表面 P 选择蛋白和糖蛋白 II b-III a 复合物表达增加而使糖蛋白 I b-IX 的表达降低, 新生儿血

小板的活性显著低于成人,以生后3~4 d最为明显,生后10~14 d时接近成人水平,此与ICH多发生于生后3 d内相吻合,本组数据亦显示,61/68例ICH发生在生后3 d内,提示早产儿血小板活性低可能也是其易于发生ICH的重要机制之一。

Kim等^[9]分析了3个不同地区和种族人群血小板膜糖蛋白GPIIb/IIIa-2 M等位基因的频率,非洲裔美国人为18%,白种人为9%,韩国人为13%。Pavkovic等^[10]报道,欧洲人群中M等位基因频率最高为14.8%。中国人群中M等位基因的频率为8.2%^[11]和3.5%^[12]。本研究ICH组M等位基因的频率为13.8%,显著高于无ICH组(5.4%)。虽然M基因型比例在两组间差异无统计学意义,但两组M等位基因频率差异有统计学意义。提示M等位基因与早产儿ICH发生存在关联。虽然重度ICH亚组的等位基因频率(20.0%)高于轻度ICH亚组(12.5%),但差异无统计学意义,因此尚不能认为早产儿ICH的严重程度与血小板膜糖蛋白GPIIb/IIIa-2基因突变有关。Havasi等^[5]研究发现,血小板膜糖蛋白GPIIb/IIIa-2 M等位基因频率在胎龄较大患儿,尤其是足月儿中较高。本组数据显示,存在M等位基因的早产儿胎龄为28~33周,未纳入足月儿,同时样本量有限,尚不能验证Havasi的观点。

本研究结果显示,存在M等位基因早产儿的PLT和PCT显著高于无M等位基因患儿,提示血小板膜糖蛋白GPIIb/IIIa-2基因多态性引起血小板功能上的改变可能在血小板参数上得到间接的反映。

本研究的不足之处和局限性:①由于ICH在低出生体重早产儿中发生率较高,本研究仅纳入出生体重<1 500 g,胎龄<34周的早产儿,未纳入所有早产儿及足月儿,使本研究结论有一定的局限性;②新生儿ICH发病的影响因素较多,可能会导致结果存在偏倚;③血小板膜糖蛋白GPIIb/IIIa-2基因的多态性能否作为早产儿ICH发病的独立危险因素,还有待更大规模的前瞻性研究证实。

参考文献

- [1] Köksal N, Baytan B, Bayram Y, et al. Risk factors for intraventricular haemorrhage in very low birth weight infants. *Indian J Pediatr*, 2002, 69(7):561-564
- [2] Liu J(刘敬), He JW, Wang Q, et al. The incidence of periventricular intraventricular hemorrhage in preterm infants and its high risk factors. *Chin J Pediatr(中华儿科杂志)*, 2005, 43(3):216-217
- [3] Li M(李梅). 新生儿脑室内出血的早期发现和防治. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics(中国实用妇科与产科杂志)*, 2003, 19(6):325-327
- [4] Ulrichs H, Vanhoorelbeke K, Cauwenberghs S, et al. von Willebrand factor but not alpha-thrombin binding to platelet glycoprotein Ib alpha is influenced by the HPA-2 polymorphism. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*, 2003, 23(7):1302-1307
- [5] Havasi V, Komlósi K, Bene J, et al. Increased prevalence of glycoprotein IIb/IIIa Leu33Pro polymorphism in term infants with grade I intracranial haemorrhage. *Neuropediatrics*, 2006, 37(2):67-71
- [6] Xia L(夏黎), Yao H. 新生儿脑室内出血血小板参数的动态变化及其临床意义. *Pediatric Emergency Medicine(小儿急救医学)*, 2003, 10(4):253
- [7] Chen HJ(陈惠金). 早产儿脑室内出血高危因素分析. *J Clin Pediatr(临床儿科杂志)*, 1992, 10(2):97
- [8] Michelson AD. Platelet function in the newborn. *Thromb Hemost*, 1998, 24(6):507-512
- [9] Kim HO, Jin Y, Kickler TS, et al. Gene frequencies of the five major human platelet antigens in African American, white, and Korean populations. *Transfusion*, 1995, 35(10):863-867
- [10] Pavkovic M, Petlichkovski A, Strezova A, et al. Gene frequencies of human platelet antigens in the Macedonian population. *Tissue Antigens*, 2006, 67(3):241-246
- [11] Zhang T(张彤), Xu CB, Wang SW. 血小板膜糖蛋白Ib的基因多态性与心肌梗死发生关系的研究. *Chin J Cardiol(中华心血管病杂志)*, 1999, 27(6):436-439
- [12] Liu AH(刘爱华), Jia JP. Association between the polymorphisms of platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa-2 and ischemic cerebrovascular disease. *Journal of Capital University of Medical Sciences(首都医科大学学报)*, 2005, 26(4):418-421

(收稿日期:2009-05-26 修回日期:2009-08-20)
(本文编辑:张萍)

英文版案例分析系列教材《儿科学》出版

为配合全国医学院校开展双语教学的需要和以问题为中心的教学发展趋势,英文版案例分析系列教材《儿科学》已于2007年7月由人民卫生出版社和美国麦格劳-希尔(亚洲)出版公司合作出版发行。该教材的英文原版是由美国麦格劳-希尔公司推出的《Case File Pediatrics》,中文简体版由复旦大学上海医学院王卫平教授和上海交通大学医学院朱建幸教授共同担任中文编者,是全国高等学校临床医学专业卫生部规划教材。全书739千字,共分3个部分:如何解决临床问题、临床案例和案例列表。本书通过60个实际案例,对相关的临床或基础知识进行回顾和复习,涉及儿科学的各个方面,内容宽广。每个案例均包括讨论、重点概念、关键术语解释和临床提示,文后还有简短的自测题,编排上基本保留了英文原著的风貌,并根据我国国内医学教学情况对重要知识点和词汇进行了点评和加注,书后附有案例列表便于查询。本教材适用于全国医学院校开展双语教学和PBL教学,有助于医学生将医学基础知识和临床实践相结合,培养学生主动思考和自我学习的能力。

本书定价73元,标准书号ISBN 978-7-117-08713-1/R08714,可在全国新华书店或医学书店购买。