

西安地区儿童免疫球蛋白无反应型川崎病危险因素分析及预测评分体系的建立*

李 俏, 张李钰, 赵传梅, 吴 爽, 曹三成 (西安市儿童医院, 西安 710000)

摘要:目的 分析西安地区儿童静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)无反应型川崎病(Kawasaki disease, KD)的危险因素, 建立预测评分体系, 为提高临床早期预测能力提供依据。方法 回顾性分析2017年西安市儿童医院KD患儿临床资料, 纳入符合KD诊断标准患儿共387例, 其中IVIG敏感组336例, IVIG无反应组51例; 采用单因素分析和多因素Logistic回归分析寻找西安地区KD儿童发生IVIG治疗无反应的独立危险因素, 针对危险因素的临界值进行赋值, 建立新的简单评分体系, 并评价其有效性。结果 单因素分析结果显示冠状动脉瘤、中性粒细胞百分比(N%)、总胆红素(TBIL)、间接胆红素(IBIL)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)和脑利钠肽前体(NT-proBNP)与IVIG无反应型KD相关(t 或 $\chi^2 = -2.47 \sim 8.78$, 均 $P < 0.05$); 多因素Logistic回归分析结果显示冠状动脉瘤、N%, HCT, TBIL和AST是IVIG无反应型KD的独立危险因素(均 $P < 0.05$); 建立新的简单评分体系, 共纳入冠状动脉瘤、N%, HCT, TBIL, ALT, AST和BNP等7项指标(均 $P < 0.05$), 当 $N\% \geq 63\%$ 时赋值2分, 其余6个量均赋值1分, 总计8分, 临界值为3分。ROC曲线下面积(AUC)为0.81(95%CI: 0.74~0.89), 灵敏度75%, 特异度75%, 约登指数为0.45。结论 西安地区IVIG无反应型KD的预测评分体系简单可行, 可提高对该地区IVIG无反应型KD患儿的临床预测能力。

关键词:川崎病; 免疫球蛋白; 危险因素

中图分类号: R543; R392.1 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2019)01-005-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2019.01.002

Analysis of Risk Factors of Intravenous Immunoglobulin in Children with Non-Responsive Kawasaki Disease in Xi'an Area and Establishment of Its Predictive Scoring System

LI Qiao, ZHANG Li-yu, ZHAO Chuan-mei, WU Shuang, CAO San-cheng

(Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710000, China)

Abstract: Objective To investigate the risk factors of intravenous immunoglobulin (IVIG) in children with non-responsive Kawasaki disease (KD) in Xi'an, and to establish a predictive scoring system to improve clinical prediction ability. **Methods**

A retrospective analysis for the data of children with KD in Xi'an Children's Hospital in 2017. 387 children with KD met the criteria, including 336 IVIG sensitive patients and 51 IVIG non-responsive patients respectively. Combining the univariate analysis and multivariate logistic regression, the independent risk factors of IVIG for KD children in Xi'an were analyzed, and the odds ratio of risk factors was analyzed as well. A new simple scoring system was established with its effectiveness evaluated. **Results** Univariate analysis showed coronary aneurysm, neutrophil percentage (N%), total bilirubin (TBIL), indirect bilirubin (IBIL), alanine transferase (ALT), aspartate transferase (AST) and brain natriuretic peptide (NT-proBNP) were closely associated with IVIG-unresponsive KD ($t/\chi^2 = -2.47 \sim 8.78$, all $P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that coronary aneurysm, N%, HCT, TBIL and AST were independent risk factors for IVIG-unresponsive KD (all $P < 0.05$). The new simple score consisted seven indicators with a total of 8 points, including coronary aneurysm, N%, HCT, TBIL, ALT, AST and BNP (all $P < 0.05$). In the system, $N\% \geq 63\%$ were scored 2 points, and others were assigned 1 point and the positive result should be over 3 points. The area under the ROC curve (AUC) was 0.81 (95% CI: 0.74~0.89), the sensitivity was 75%, the specificity was 75% and the Youden's index was 0.45. **Conclusion** A simple and effective new scoring system for IVIG non-responsive KD in Xi'an area was established, improving the clinical predictive ability of IVIG non-response in children with KD in this area.

Keywords: kawasaki disease; immunoglobulin; risk factors

川崎病(kawasaki disease, KD)又称皮肤黏膜淋巴结综合征, 是一种急性自限性发热性疾病, 病理表现为全身中、小血管管炎, 多发于5岁以下的儿童, 具体致病机制不明^[1]。冠状动脉损害是

KD最严重的并发症, 主要包括动脉扩张和动脉瘤, 在未经治疗的患儿中发生率可高达25%^[1,2]。早期静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)是KD急性期的主要治疗手段, 可

* 基金项目: 陕西省社会发展科技攻关项目(2016SF-036)。

作者简介: 李 俏(1988—), 女, 博士, 主管技师, 研究方向: 临床生物化学与分子生物学, E-mail: liqiaoey@163.com。

通讯作者: 曹三成, 主任技师, 西安市儿童医院检验科主任, E-mail: jianyan2080@163.com。

显著降低冠状动脉损害形成风险。然而临床上仍有10%~20%的患者对IVIG的首次治疗不敏感,甚至耐受,且发生率呈逐年上升趋势^[3,4]。同时,IVIG无反应型KD患儿更容易发生冠状动脉损害,所以尽早识别并给予积极治疗十分关键^[5,6]。近年来,国内外学者建立了多个IVIG无反应型KD预测评分体系,但同时也发现这些评分体系具有明显的地区特异度^[7~18],开发适应我国儿童的、更有效的评分系统的需求十分迫切,而目前西安地区并无相应的评分体系。因此,本文将筛选西安地区IVIG无反应型KD的危险因素,并构建一个适用于本地区儿童的评分体系模型。

1 材料和方法

1.1 研究对象 本研究回顾性收集2017年1~12月期间西安市儿童医院KD患儿临床资料。按照纳入标准和排除标准,最终387例入选,分为IVIG敏感组336例,IVIG无反应组51例;其中,男孩257例,女孩130例,平均年龄26个月,最大9岁4月龄,最小2月龄。诊断标准统一采用我国2007年全国川崎病专题讨论会建议通过的定义^[19]。川崎病诊断标准:发热5天或以上,具有以下5项中的4项:双侧球结膜充血、口唇及口腔黏膜发红、肢端改变、皮疹和非化脓性颈淋巴结肿大;或具备除发热外3项表现并证实有冠状动脉瘤或冠状动脉扩张者。IVIG无反应型KD诊断标准:除外继发感染情况,IVIG治疗后36h发热不退或给药后2~7天症状再现。

纳入标准:2017年1~12月期间在我院的KD住院患儿;符合KD诊断标准。排除标准:住院期间未使用IVIG治疗;无法明确归为IVIG敏感组或无反应组;相应临床资料不完整。

1.2 试剂与仪器 血细胞分析仪及配套试剂(日本希森美康公司,XS-500i);全自动生化仪(美国贝

克曼公司,AU5800),试剂盒来源于美国贝克曼公司或北京利德曼公司;电化学发光免疫分析仪及配套试剂(cobas e 601,德国罗氏公司);免疫荧光分析仪(i-CHROMA Reader,韩国巴迪泰公司);全自动血沉仪(LBY-XC40B,北京普利生公司)。

1.3 方法 本研究采集的临床信息包括以下内容。一般信息:性别、年龄;症状体征:发热时间、退热时间、双侧球结膜充血、多形性红斑、肢端改变、皮疹和非化脓性颈淋巴结肿大;实验室检测结果:白细胞计数(WBC,流式细胞计数法)、中性粒细胞分类(N%,流式细胞计数法)、红细胞比容(HCT,鞘流DC检测方法)、血红蛋白浓度(Hb,SLS-血红蛋白测定法)、血小板计数(PLT,鞘流DC检测方法)、总胆红素(TBIL,钒酸盐氧化法)、间接胆红素(IBIL,间接计算获得)、清蛋白(ALB,溴甲酚绿法)、丙氨酸氨基转移酶(ALT,丙氨酸底物法)、天冬氨酸氨基转移酶(AST,天冬氨酸底物法)、钠(Na,电极法)、钾(K,电极法)、氯(Cl,电极法)、钙(Ca,偶氮砷Ⅲ比色法)、血细胞沉降率(ESR,红外线障碍法)、C反应蛋白(CRP,免疫荧光法)、脑利钠肽前体(NT-proBNP,电化学发光免疫分析法),住院期间超声心动图;首次IVIG治疗时间。

1.4 统计学分析 采用SPSS 22.0软件进行分析,计量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用非配对 t 检验或校正 t 检验;计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验;采用多因素Logistic回归分析,独立危险因素的临界值确定采用ROC曲线,并根据危险因素的比值比(OR)进行赋值,建立新的评分体系,并评价敏感度和特异度。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IVIG无反应型KD的单因素分析 见表1,表2。

表1 IVIG无反应型与敏感型KD患儿临床指标的差异性分析

指 标	IVIG无反应组($n=51$)	IVIG敏感组($n=336$)	χ^2 值	P值
年龄(月)	29±41	26±17	0.86	0.39
发热时间(天)	6±3	6±2	-1.25	0.21
性别(男/女)	35/16	222/114	0.13	0.75
眼球结膜充血[$n(\%)$]	43(84.3)	201(59.8)	0.58	0.49
多形性红斑[$n(\%)$]	34(66.7)	135(40.2)	0.48	0.54
肢端表现[$n(\%)$]	26(51.0)	102(30.4)	0.28	0.65
皮疹[$n(\%)$]	34(66.7)	133(39.6)	0.66	0.44
颈部淋巴结肿大[$n(\%)$]	41(80.4)	185(55.1)	0.04	0.85
冠脉扩张[$n(\%)$]	18(35.3)	77(22.9)	0.10	0.75
冠状动脉瘤[$n(\%)$]	7(13.73)	12(3.6)	8.78	0.01

对患儿10个临床指标和实验室16个检测指标进行单因素分析,发现其中的8个指标与IVIG

无反应型KD相关,结果显示IVIG无反应组的临床指标中冠状动脉瘤的发生率更高,差异具有统计

学意义($\chi^2=8.78$, $P<0.01$);实验室指标中 N%, TBIL, IBIL, ALT, AST 和 NT-Pro BNP 的均值高于 IVIG 敏感组,而 HCT 低于敏感组,差异均有统计学意义($t=-2.47\sim6.75$,均 $P<0.05$)。

表 2 IVIG 无反应型与敏感型 KD 患儿实验室指标的差异性分析

指 标	IVIG 无反应组($n=51$)	IVIG 敏感组($n=336$)	t/χ^2 值	P 值
WBC($10^9/L$)	14.6 \pm 6.6	13.9 \pm 5.6	0.84	0.40
N%(%)	65.0 \pm 18.5	56.2 \pm 15.4	3.72	0.02
HCT(%)	32.9 \pm 4.2	34.3 \pm 3.8	-2.47	0.01
Hb(g/L)	108 \pm 13	111 \pm 12	-1.72	0.09
PLT($10^9/L$)	336 \pm 166	374 \pm 134	-1.82	0.07
ESR(mm/h)	76 \pm 35	69 \pm 30	1.50	0.13
CRP(mg/L)	60.1 \pm 59.8	52.8 \pm 51.4	0.92	0.36
TBIL(μ mol/L)	14.7 \pm 18.6	7.2 \pm 6.0	5.71	0.01
IBIL(μ mol/L)	6.0 \pm 4.4	4.4 \pm 3.5	3.01	0.00
ALT(U/L)	76.6 \pm 110.5	28.4 \pm 27.8	6.75	0.00
AST(U/L)	47.8 \pm 58.2	24.4 \pm 12.9	6.43	0.01
Na(mmol/L)	138 \pm 4	139 \pm 5	-0.94	0.35
K(mmol/L)	4.5 \pm 0.8	4.6 \pm 0.7	-0.41	0.68
Cl(mmol/L)	100.2 \pm 3.7	100.6 \pm 4.2	-0.43	0.67
Ca(mmol/L)	2.1 \pm 0.2	2.1 \pm 0.2	-0.56	0.58
NT-proBNP(pg/ml)	2 732 \pm 3 506	1 368 \pm 2 557	3.02	0.00

2.2 IVIG 无反应型 KD 的多因素分析 对单因素分析中差异有统计学意义的变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果见表 3。冠状动脉瘤、N%, HCT, TBIL 和 AST 等 5 项变量最终纳入模型,是 IVIG 无反应型的独立危险因素($P<0.05$)。

表 3 IVIG 无反应型 KD 患儿的多因素回归分析

指 标	回归系数	OR(95%CI)	P 值
N%(%)	0.06	1.06(1.03~1.09)	0.00
HCT(%)	-0.09	0.92(0.84~1.00)	0.05
TBIL(μ mol/L)	0.03	1.03(0.99~1.08)	0.04
AST(U/L)	0.04	1.03(1.02~1.06)	0.00
冠状动脉瘤[n(%)]	1.35	3.86(1.17~12.72)	0.03

2.3 新评分体系的建立 建立新的简化版评分体系对 IVIG 无反应型 KD 患儿进行预测,方便临床使用,见表 4。冠状动脉瘤、N%, HCT, TBIL, ALT, AST 和 NF-pro BNP 等 7 项变量最终纳入模型($P<0.05$),根据纳入模型的变量进行 ROC 分析,确定截值点: N% $\geq 63\%$, HCT $\leq 31.7\%$, TBIL $\geq 13\mu$ mol/L, ALT ≥ 73 U/L, AST ≥ 26.5 U/

Hosmer-Lemeshow 检验($\chi^2=5.13$, $P=0.02$)。ROC 曲线下面积(AUC)为 0.79(95%CI: 0.71~0.86),截值点为 0.10,灵敏度为 71%,特异度为 53%。

L 和 NF-pro BNP ≥ 735.85 pg/ml。根据各危险因素的 OR 值对其临界值及危险程度赋值,除 N% $\geq 63\%$ 赋值 2 分,其余包含冠状动脉瘤在内的 6 个量均赋值 1 分,总计 8 分,临界值为 3 分。ROC 曲线下面积(AUC)0.81(95%CI: 0.74~0.89),灵敏度为 75%,特异度为 75%,约登指数为 0.45。

表 4 新的评分体系预测 IVIG 无反应型 KD 患儿

指 标	回归系数	OR(95%CI)	P 值	评分
N% $\geq 63.1\%$	1.68	5.38(2.38~12.19)	0.00	2
HCT $\leq 31.7\%$	1.00	2.72(1.24~6.00)	0.01	1
TBIL $\geq 13\mu$ mol/L	1.24	3.46(1.35~8.87)	0.01	1
ALT ≥ 73 U/L	1.22	3.37(1.13~10.11)	0.03	1
AST ≥ 26.5 U/L	1.18	3.24(1.43~7.36)	0.01	1
NT-proBNP ≥ 735.85 pg/ml	0.91	2.47(1.13~5.41)	0.02	1
冠状动脉瘤(n%)	1.42	4.15(1.26~13.69)	0.02	1

3 讨论 川崎病发病率逐年上升,已成为发达国家儿童获得性心脏疾病的首要病因,目前国际上公认的标准治疗方案为单次静脉注射丙种免疫球蛋白 2 g/kg 联合口服阿司匹林^[1]。然而,仍有大于 1/10 的 KD 患儿对 IVIG 首次治疗不敏感,需要再次免疫球蛋白冲击治疗,或加用糖皮质激素及免疫调节剂^[6]。这部分患儿发生冠状动脉损害的概率远远高于 IVIG 敏感型 KD 患儿,而早期联合激素治疗能有效缩短发热时间并降低冠状动脉损害发生率。因此对 IVIG 无反应型川崎病的早期预测尤为重要,但是,临床中常受限于众多 KD 患儿表现不够典型而导致难以及时、正确的鉴别诊断,从而影响治疗方案的选择。2006 年, Egami 等^[7] 日本学者首先提出 IVIG 无反应评分体系,利用不同的判别指标进行积分来协助临床预测可能的 IVIG 无反应患儿。随后,其他国家学者也提出了多种的评分体系,但各地学者发现 IVIG 评分体系具有明显的地区特异度。Egami 评分体系在预测西班牙 KD 患儿 IVIG 无反应型时,其灵敏度仅为 26%,应用到韩国患儿时也没有得到预期的灵敏度,研究者推测是患儿遗传特性和生活环境共同作用的结果^[20-21]。近年来,中国研究者同样意识到 IVIG 无反应型 KD 临床预测的重要性,提出了本地区的 IVIG 无反应预测体系^[12-14,16-18]。但是 Fu 等^[12] 所建立的北京 KD 患儿评分体系在应用到重庆地区患儿时,敏感度也不足 50%^[16]。这可能与我国幅员辽阔,各地区人民的生活环境和习惯差异较大等客观因素有关^[22]。

本研究通过对西安地区 IVIG 无反应型 KD 患儿的临床表现及实验室检测项目等 26 项指标进行对比分析,发现冠状动脉瘤、N%, HCT, TBIL 和 AST 5 项指标是 IVIG 无反应型的独立危险因素。同时,我们对危险因素临界值进行赋值,建立了简单有效的评分体系,灵敏度和特异度均较高,为临床制定下一步治疗方案提供了参考依据。但本研究为单中心回顾性分析,研究病例和辐射面均受到一定的限制。可以扩大研究中心,充实数据,进一步完善预测模型,服务于本地区 KD 患儿的早期诊断和治疗,减少冠状动脉病变等后遗症,改善患儿预后。

参考文献:

- [1] MCCRINDLE B, ROWLEY AH, 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-e999.
- [2] 刘丽莎, 李倩, 谈诚, 等. 川崎病并发冠脉损伤患儿血清活化 HUVECs NF- κ B 促使 MMP-9 mRNA 水平上调的实验研究[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(1): 131-132, 136.
- [3] LIU Lisha, LI Zheqian, TAN Cheng, et al. Experimental study on the up-regulation of NF-kappa B and MMP-9 mRNA level in HUVECs stimulated by serum from children with coronary artery lesions of kawasaki disease[J]. J Mod Lab Med, 2018, 33(1): 131-132, 136.
- [4] LO MS, NEWBURGER JW. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki disease [J]. Int J Rheum Dis, 2018, 21(1): 64-69.
- [5] KIBATA T, SUZUKI Y, HASEGAWA S, et al. Coronary artery lesions and the increasing incidence of Kawasaki disease resistant to initial immunoglobulin [J]. Int J Cardiol, 2016, 214: 209-215.
- [6] YOUN Y, KIM J, HONG YM, et al. Infliximab as the first retreatment in patients with Kawasaki disease resistant to initial intravenous immunoglobulin [J]. Pediatr Infect Dis J, 2016, 35(4): 457-459.
- [7] SUGA K, INOUE M, ONO A, et al. Early combined treatment with steroid and immunoglobulin is effective for serious Kawasaki disease complicated by myocarditis and encephalopathy[J]. J Med Invest, 2016, 63(1/2): 140-143.
- [8] EGAMI K, MUTA H, ISHII M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease [J]. J Pediatr, 2006, 149(2): 237-240.
- [9] KOBAYASHI T, INOUE Y, TAKEUCHI K, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease[J]. Circulation, 2006, 113(22): 2606-2612.
- [10] SANO T, KUROTOBI S, MATSUZAKI K, et al. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gamma-globulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment [J]. Eur J Pediatr, 2007, 166(2): 131-137.
- [11] KOBAYASHI T, INOUE Y, MORIKAWA A. Risk stratification and prediction of resistance to intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease[J]. Nihon Rinsho, 2008, 66(2): 332-337.
- [12] TREMOULET AH, BEST BM, SONG S, et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease [J]. Journal of Pediatrics, 2008, 153(1): 117-121.
- [13] FU Peipei, DU Zhongdong, PAN Songyue. Novel predictors of intravenous immunoglobulin resistance in Chinese children with Kawasaki disease[J]. Pediatr Infect Dis J, 2013, 32(8): e319-e323.
- [14] LIN Ming-tai, CHANG Chinhao, SUN Lichuan, et al. Risk factors and derived formosa score for intra-

- venous immunoglobulin unresponsiveness in Taiwanese children with Kawasaki disease[J]. Journal of the Formosan Medical Association, 2015, 115(5): 350-355.
- [14] TANG Yunjia, YAN Wenhua, SUN Ling, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease in an East China population[J]. Clin Rheumatol, 2016, 35(11): 2771-2776.
- [15] BAR-MEIR M, KALISKY I, SCHWARTZ A, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin in children with kawasaki disease[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2018, 7(1): 25-29.
- [16] 叶晓春, 张静. 不同评分体系对重庆地区静脉丙种球蛋白无反应川崎病预测能效评价[J]. 中国循证儿科杂志, 2016, 11(5): 337-340.
- YE Xiaochun, ZHANG Jing. Evaluation of the efficiency of different scoring systems in predicting intravenous immunoglobulin unresponsiveness in Kawasaki disease[J]. Chin J Evid Based Pediatr, 2016, 11(5): 337-340.
- [17] 龙元, 李宇辉, 张勇, 等. 丙球无反应型川崎病危险因素分析及风险评分模型构建[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2018, 47(2): 207-212.
- LONG Yuan, LI Yuhui, ZHANG Yong, et al. Risk factor of intravenous immunoglobulin -resistant Kawasaki disease and establishment of risk scoring model[J]. Acta Med Univ Sci Technol Huazhong, 2018, 47(2): 207-212.
- [18] 杨政, 蒋吴君, 周艳. 苏州地区 IVIG 无反应型川崎病危险因素分析及其预测评分体系的建立[J]. 江苏医药, 2018, 44(1): 55-57.
- YANG Zheng, JIANG Wujun, ZHOU Yan. Analysis of risk factors intravenous immunoglobulin in children with non-responsive Kawasaki disease in Suzhou area and establishment of its predictive scoring system[J]. Jiangsu Med J, 2018, 44(1): 55-57.
- [19] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学会心血管学组, 中华医学会儿科学分会免疫学组. 川崎病专题讨论会纪要[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(11): 826-830.
- “Chinese Journal of Pediatrics” Editonial Board, Chinese Medical Association, Pediatrics Brapch, Cardiovascular Science Group, Chinese Medical Association, Pediatrics Branch, Immunology Group. Summary of Kawasaki disease symposium[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2007, 45(11): 826-830.
- [20] PARK HM, LEE DW, HYUN MC, et al. Predictors of nonresponse to intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease[J]. Korean J Pediatr, 2013, 56(2): 75-79.
- [21] SANCHEZ-MANUBENS J, ANTON J, BOU R, et al. Role of the Egami score to predict immunoglobulin resistance in Kawasaki disease among a Western Mediterranean population[J]. Rheumatol Int, 2016, 36(7): 905-910.
- [22] QIAN Weiguo, TANG Yunjia, YAN Wenhua, et al. A comparison of efficacy of six prediction models for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease[J]. Ital J Pediatr, 2018, 44(1): 33.

收稿日期: 2018-11-12

修回日期: 2018-12-23

(上接4页)

- ZHU Yuanyuan, LUO Yang, GU Wanjian, et al. Study on the levels and clinical significance of serum miR-150 in children with nephrotic syndrome[J]. J Mod Lab Med, 2017, 32(6): 6-10.
- [7] WANG Hui, HU Zhao, CHEN Li. Decreased serum miR-503 level in children with nephrotic syndrome[J]. Clin Lab, 2015, 61(12): 1917-1926.
- [8] LUO Yang, WANG Cheng, CHEN Xi, et al. Increased serum and urinary microRNAs in children with idiopathic nephrotic syndrome[J]. Clin Chem, 2013, 59(4): 658-666.
- [9] BARUTTA F, TRICARICO M, CORBELLI A, et al. Urinary exosomal microRNAs in incipient diabetic nephropathy[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e73798.
- [10] MIRANDA K C, BOND D T, MCKEE M, et al. Nucleic acids within urinary exosomes/microvesicles are potential biomarkers for renal disease[J]. Kidney Int, 2010, 78(2): 191-199.
- [11] LI Yi, XÜ Xiaosong, TANG Xiaopeng, et al. MicroRNA expression profile of urinary exosomes in type IV lupus nephritis complicated by cellular crescent[J]. J Biol Res-Thessalon, 2018, 25: 16.
- [12] NOONE D G, IJIMA K, PAREKH R. Idiopathic nephrotic syndrome in children[J]. Lancet, 2018, 392(10141): 61-74.
- [13] LORENZEN J M, THUM T. MicroRNAs in idiopathic childhood nephrotic syndrome[J]. Clin Chem, 2013, 59(4): 595-597.
- [14] KIMURA H, KAWASAKI H, TAIRA K. Mouse mi-croRNA-23b regulates expression of Hes1 gene in P19 cells[J]. Nucleic Acids Symp Ser (Oxf), 2004, 48(1): 213-214.
- [15] CHEN Linghong, AL-AWQATI Q. Segmental expression of Notch and Hairy genes in nephrogenesis[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2005, 288(5): F939-952.

收稿日期: 2018-12-24

修回日期: 2019-01-06