

川崎病患儿血清趋化素和缺血修饰清蛋白水平与冠状动脉损伤的相关性及在治疗中的应用价值

马飞艳¹, 王娟², 樊萍³

(1. 咸阳市妇幼保健院检验科, 陕西咸阳 712000; 2. 陕西省森工医院检验科, 西安 710300;
3. 咸阳市第一人民医院检验科, 陕西咸阳 712000)

摘要:目的 探讨血清趋化素 (Chemerin) 和缺血修饰清蛋白 (Ischemia-modified albumin, IMA) 水平与川崎病 (Kawasaki disease, KD) 患儿冠状动脉损伤的相关性及在治疗中的应用。方法 选取 2014 年 8 月~2019 年 8 月在咸阳市第一人民医院、陕西省森工医院和咸阳市妇幼保健院就诊的 75 例 KD 患儿作为研究对象。依据患儿超声心动图结果分为冠状动脉正常组 (normal coronary artery, NCA) 48 例组和冠状动脉病变组 (Coronary artery disease, CAD) 27 例, 选取 32 例同期体检健康者作为对照组。KD 患儿血清 Chemerin 水平检测采用酶联免疫吸附试验法。IMA 水平检测采用清蛋白-钴结合法。通过彩色多普勒超声检查分析 KD 患儿的冠状动脉左主干 (left main coronary artery, LMCA) 内径, 左前降支 (left anterior descending coronary artery, LADC) 内径及右冠状动脉近端 (proximal right coronary artery, PRCA) 内径。比较分析以上指标的变化与 KD 患儿冠状动脉损伤的相关性。结果 对照组和 NCA 组患儿治疗前和治疗后, CAD 组患儿治疗前和治疗后的血清 Chemerin 和 IMA 水平分别为 203.32 ± 26.37 , 247.50 ± 36.42 , 317.50 ± 52.16 , 279.21 ± 45.63 , 356.89 ± 59.28 ng/ml 和 41.20 ± 11.37 , 55.39 ± 17.45 , 76.36 ± 26.18 , 69.50 ± 22.23 , 92.67 ± 33.49 U/ml。NCA 组和 CAD 组患儿治疗前的 Chemerin 和 IMA 水平与对照组比较明显增高, 其中 CAD 组增高更显著。NCA 组和 CAD 组患儿治疗后的 Chemerin 和 IMA 水平与对照组比较明显增高, 其中 CAD 组增高更显著, 差异均有统计学意义 ($F=31.50 \sim 36.10$, 均 $P=0.000$)。CAD 组患儿治疗前的血清 Chemerin 和 IMA 水平分别与 LMCA 内径、LADC 内径和 PRCA 内径呈正相关性 ($r_{\text{Chemerin}}=0.693, 0.652, 0.637$, 均 $P<0.01$; $r_{\text{IMA}}=0.669, 0.620, 0.619$, 均 $P<0.01$)。结论 IMA 和 Chemerin 可能与 KD 的发生发展密切相关。检测 IMA 和 Chemerin 水平可以为 KD 的诊治及冠状动脉损伤的评估提供依据。

关键词: 川崎病; 冠状动脉损伤; 趋化素; 缺血修饰清蛋白

中图分类号: R551.2; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 03-072-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.03.016

Relationship between the Levels of Chemokine and Ischemia-modified Albumin in Serum and Coronary Artery Injury in Children with Kawasaki Disease and the Application Value in the Treatment

MA Fei-yan¹, WANG Juan², FAN Ping³

(1. Department of Clinical Laboratory, the Maternal and Child Health Hospital of Xianyang, Shaanxi Xianyang 712000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the Forest Industry Hospital of Shaanxi, Xi'an 710300, China;
3. Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Xianyang, Shaanxi Xianyang 712000, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between the levels of Chemokine and Ischemia-modified albumin (IMA) in serum and the coronary artery injury in children with Kawasaki disease (KD) and its application in treatment. **Methods** 75 children with KD who were treated in the First People's Hospital of Xianyang City, Shaanxi Forest Industry Hospital and the Maternal and Child Health Hospital of Xianyang City from August 2014 to August 2019 were selected as the research objects. According to the results of echocardiography, they were divided into normal coronary artery (NCA, 48 cases) group and coronary artery disease (CAD, 27 cases) group. 32 healthy persons in the same period were selected as the control group. The serum level of chemerin in KD children was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The level of IMA was detected by albumin cobalt junction method. The diameter of left main coronary artery (LMCA), left anterior descending coronary artery (LADC) and right proximal coronary artery (PRCA) were analyzed by color Doppler ultrasound. The correlation between KD and the changes of LADC and PRCA was analyzed. **Results** After and before treatment in NCA group and in CAD group, the levels of chemerin

作者简介: 马飞艳 (1984-), 女, 大学本科, 主管检验师, 研究方向: 心血管疾病的实验室诊断, E-mail: 407530263@qq.com。

通讯作者: 王娟 (1987-), 女, 大学本科, 主管检验师, 研究方向: 心血管疾病的实验室诊断, E-mail: 1781292176@qq.com。

and IMA were 203.32 ± 26.37 , 247.50 ± 36.42 , 317.50 ± 52.16 , 279.21 ± 45.63 , 356.89 ± 59.28 ng/ml and 41.20 ± 11.37 , 55.39 ± 17.45 , 76.36 ± 26.18 , 69.50 ± 22.23 , 92.67 ± 33.49 U/ml respectively in the control group. The levels of chemerin and IMA in NCA group and CAD group before treatment were significantly higher than those in the control group, especially in CAD group. The levels of chemerin and IMA in NCA group and CAD group after treatment were significantly higher than those in the control group, especially in CAD group. The differences between the above comparisons were statistically significant ($F=31.50\sim36.10$, all $P=0.000$). There was a positive correlation for the serum levels of chemerin and IMA before treatment with the inner diameter of LMCA, LADC and PRCA, respectively, ($r_{\text{chemerin}}=0.693, 0.652, 0.637$, all $P<0.01$; $r_{\text{IMA}}=0.669, 0.620, 0.619$, all $P<0.01$). **Conclusion** IMA and Chemerin could be closely related to the occurrence and development of KD. The detection of IMA and Chemerin can provide a basis for the diagnosis and treatment of KD and the assessment of coronary artery injury.

Keywords: Kawasaki disease; coronary artery injury; chemerin; ischemia-modified albumin

川崎病 (Kawasaki disease, KD) 又名皮肤黏膜淋巴结综合征, 是一种以全身中小血管炎为病变特征的急性发热性出疹性疾病。冠状动脉病变是 KD 常见的并发症^[1], 包括冠状动脉扩张、冠状动脉瘤等^[2]。KD 的发病病因尚不清楚, 探索 KD 冠状动脉损伤的标志物有助于指导 KD 的早期治疗, 降低 KD 患儿冠状动脉损伤的发生率^[2]。既往研究表明, 趋化素 (Chemerin) 在 KD 患儿血清中的水平明显增高, 可能参与川崎病的病理过程^[2]。缺血修饰清蛋白 (ischemia-modified albumin, IMA) 是一种心肌缺血标志物, 可能与 KD 患儿的冠状动脉损伤有关^[3]。本研究回顾性分析 75 例 KD 患儿的临床资料, 分析血清 Chemerin 和 IMA 水平在 KD 患儿治疗前和治疗后的变化, 探讨两指标与 KD 患儿冠状动脉病变的相关性, 旨在为 KD 的治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2014 年 8 月~2019 年 8 月期间在咸阳市第一人民医院、陕西省森工医院和咸阳市妇幼保健院就诊的 75 例 KD 患儿作为研究对象。依据超声心动图结果分为冠状动脉正常组 (normal coronary artery, NCA) 48 例和冠状动脉病变组 (Coronary artery disease, CAD) 27 例。CAD 组: 男性 16 例, 女性 11 例, 年龄 7~17 岁, 平均年龄 12.23 ± 2.83 岁, 发病至入院时间为 5.23 ± 1.38 天, 体质量 18.23 ± 3.62 kg。NCA 组包括男性 27 例, 女性 21 例, 年龄 6~17 岁, 平均年龄 12.79 ± 2.92 岁, 发病至入院时间为 5.72 ± 1.61 天, 体质量 17.95 ± 2.72 kg。所有患儿均符合美国心脏病协会于 2004 年提出的川崎病诊断标准^[4]。冠状动脉扩张诊断标准参照 2012 年川崎病并发 CAD 的临床处理建议^[5]。CAD 组患儿 < 3 岁, 冠状动脉内径 ≥ 2.5 mm; 3~9 岁, 冠状动脉内径 ≥ 3.0 mm; > 9 岁, 冠状动脉内径 ≥ 3.5 mm。CAD 组包括冠状动脉小瘤 (冠状动脉内径 ≤ 4 mm) 21 例, 冠状动脉中瘤 (4 mm $<$ 冠状动脉内径 ≤ 8 mm) 4 例和巨大冠状动脉瘤 (冠状动脉内径 > 8 mm) 2 例。排除标准: 心功能衰竭者; 明显心脏扩大及心肌肥厚者; 心律失常者; 并发心

脏瓣膜病、先天性心脏病者; 马方综合征者; 肺动脉高压者; 并发血液系统疾病者。选取 32 例同期体检健康者作为对照组, 其中男性 19 例, 女性 13 例, 年龄 7~18 岁, 平均年龄 13.17 ± 3.46 岁, 体质量 19.12 ± 2.50 kg。三组研究对象的性别 ($\chi^2=0.367$), 年龄 ($F=0.632$) 及体质量 ($F=0.793$) 比较, 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。CAD 组和 NCA 组患儿的发病时间比较差异无统计学意义 ($t=0.276$, $P>0.05$)。本研究经咸阳市第一人民医院、陕西省森工医院和咸阳市妇幼保健院医学伦理委员会批准, 并得到所有研究对象监护人的知情同意。

1.2 仪器与试剂 Chemerin 试剂盒购自上海晶抗生物工程有限公司。血清 IMA 水平检测采用全自动生化分析仪 (HITACHI Hitachi 7600), 试剂盒购于北京标新科技有限公司。采用 GE ViVid E9 Dimension 型彩色多普勒超声仪, M5S 探头 (频率 2.0~4.5 MHz), 12S 探头 (频率 4.5~12.0 MHz), 4V 探头 (频率 2.5~3.6 MHz)。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法: KD 患儿均给予阿司匹林 (山东辰欣药业股份有限公司生产, 国药准字 H20113013) 50 mg/kg/天, 体温恢复正常后阿司匹林剂量降至 3~5 mg/kg, 晨起顿服。丙种球蛋白 (上海莱士血液制品股份有限公司生产, 国药准字 S10980060) 2.0 g/kg/天, 于 8~12 h 内冲击治疗, 如治疗 48 h 后仍有持续发热或退热后再次发热给予二次丙种球蛋白 2.0 g/kg 冲击治疗, 并给予甲泼尼龙片 (Pfizer Italia S.r.l, 国药准字 H20150245) 口服, 2 mg/kg/d, 7 天为 1 个疗程。KD 患儿均治疗 2 个疗程。

1.3.2 标本采集: 患儿均于确诊后 (治疗前) 及治疗后 1 月分别被抽取空腹静脉血 5 ml, 对照组于体检时被采集血液 5 ml。以 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清, 于 -20°C 保存备用。Chemerin 检测采用酶联免疫吸附试验法, IMA 检测采用清蛋白-钴结合法。

1.3.3 心脏彩色超声检查: KD 患儿分别于治疗前和治疗后 1 月接受心脏彩色超声检查。对照组儿童

于体检时接受心脏彩色超声检查。采用经胸超声心动图测量KD患儿治疗前、治疗后1月及对照组患儿的冠状动脉内径。超声心动图检查按照美国超声心动图协会小儿超声心动图指南^[5]进行操作。在患儿安静状态下,取左侧卧位,于左室长轴切面观察心腔形态、大小,左室内膜回声、厚度,测量冠状动脉左主干(left main coronary artery,LMCA),左前降支(left anterior descending coronary artery,LADC)及右冠状动脉近端(proximal right coronary artery,PRCA)内径。

1.4 统计学分析 研究资料采用SPSS 21.0统计软件分析,以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。Chemerin和

表1 KD患儿血清Chemerin和IMA水平分析($\bar{x}\pm s$)

检测项目	对照组(n=32)	NCA组(n=48)		CAD组(n=27)		F值	P值
		治疗后	治疗前	治疗后	治疗前		
Chemerin(ng/ml)	203.32 \pm 26.37	247.50 \pm 36.42 ^a	317.50 \pm 52.16 ^{ab}	279.21 \pm 45.63 ^{ab}	356.89 \pm 59.28 ^{acd}	31.50	0.000
IMA(U/ml)	41.20 \pm 11.37	55.39 \pm 17.45 ^a	76.36 \pm 26.18 ^{ab}	69.50 \pm 22.23 ^{ab}	92.67 \pm 33.49 ^{acd}	36.10	0.000

注:^a与对照组比较 $P<0.01$;^b与NCA组治疗后比较 $P<0.01$;^c与NCA组治疗前比较 $P<0.01$;^d与CAD组治疗后比较, $P<0.01$ 。

2.2 KD患儿超声心动图结果分析 CAD组患儿治疗前的冠状动脉LMCA内径、LADC内径和PRCA内径与CAD组患儿治疗后、NCA组患儿治疗前和治疗后及对照组比较明显增大,其差异均有统计学

表2 KD患儿超声心动图结果分析($\bar{x}\pm s$, mm)

检测项目	对照组(n=32)	NCA组(n=48)		CAD组(n=27)		F值	P值
		治疗后	治疗前	治疗后	治疗前		
LMCA	2.85 \pm 0.33	2.89 \pm 0.36 ^a	2.90 \pm 0.35 ^{ae}	2.92 \pm 0.37 ^{af}	3.26 \pm 0.43 ^{bcdg}	5.32	0.003
LADC	2.31 \pm 0.21	2.33 \pm 0.22 ^a	2.35 \pm 0.23 ^{ae}	2.37 \pm 0.23 ^{af}	2.62 \pm 0.31 ^{bcdg}	6.04	0.002
PRCA	2.29 \pm 0.19	2.30 \pm 0.20 ^a	2.31 \pm 0.20 ^{ae}	2.34 \pm 0.22 ^{af}	2.61 \pm 0.30 ^{bcdg}	5.33	0.003

注:与对照组比较,^a $P>0.05$,^b $P<0.05$;与NCA组治疗前比较,^c $P<0.05$,^d $P>0.05$;与NCA组治疗后比较,^e $P<0.05$,^f $P>0.05$;与CAD组治疗后比较,^g $P<0.05$ 。

2.3 相关性分析 CAD组患儿治疗前的血清Chemerin和IMA水平分别与LMCA内径,LADC内径和PRCA内径呈正相关性($r_{\text{Chemerin}}=0.693, 0.652, 0.637$, 均 $P<0.01$; $r_{\text{IMA}}=0.669, 0.620, 0.619$, 均 $P<0.01$)。

3 讨论

KD是一种以系统性血管炎为病变特征的急性发热性出疹性疾病。冠状动脉病变是KD最常见的并发症^[1]。本研究分析KD患儿超声心动图的结果显示CAD组患儿冠状动脉LMCA,LADC及PRCA内径明显增大,经过治疗后KD患儿冠状动脉扩张明显缓解。研究显示脂质代谢紊乱可能诱导KD的发生,脂肪组织能分泌多种细胞因子,这些因子可刺激机体产生多种促炎因子参与KD患儿的炎症反应过程。Chemerin作为一种脂肪细胞因子,可趋化巨噬细胞和树突状淋巴细胞等向炎症部位聚集

IMA水平,冠状动脉LMCA内径、LADC内径和PRCA内径,年龄及体质量的组间比较采用F检验和SNK-q检验分析。发病时间的组间比较采用独立样本t检验。性别的组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用Pearson法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 KD患儿血清Chemerin和IMA水平分析 见表1。NCA组和CAD组患儿治疗前的Chemerin和IMA水平与对照组比较明显增高,其中CAD组增高更显著。NCA组和CAD组患儿治疗后的Chemerin和IMA水平与对照组比较明显增高,其中CAD组增高更显著,差异均有统计学意义(均 $P<0.001$)。

意义(均 $P<0.05$)。CAD组患儿治疗后,NCA组患儿治疗前和治疗后及对照组的冠状动脉LMCA内径,LADC内径和PRCA内径的组间比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

并释放多种炎症介质,促进局部炎症反应的发展^[7]。研究表明Chemerin参与代谢综合征及相关疾病的病理过程^[8],可诱导冠心病、动脉粥样硬化等引起的血管损伤^[2]。研究发现Chemerin水平与冠状动脉病变的严重程度呈正相关性,并对冠状动脉病变有较好的预测价值^[9]。相虹等^[2]对60例KD患儿的研究显示,治疗前患儿血清Chemerin水平明显高于健康对照组。治疗48h后丙种球蛋白敏感组患儿血清Chemerin水平显著降低。他们进一步研究显示冠脉病变组Chemerin水平显著高于非冠脉病变组。本研究关于KD患儿的Chemerin分析与相虹等^[2]的观点相符,提示Chemerin可能参与KD的病理过程。相关性分析显示Chemerin水平与KD患儿冠状动脉的LMCA,LADC及PRCA内径有正相关性,推测Chemerin可能通过诱导血管炎症反应进而参与KD冠状动脉损伤的病理过程。

目前的研究表明,血清 IMA 水平与心肌缺血程度有良好的相关性。IMA 已成为诊断急性心肌梗死及评估冠状动脉病变程度的标志物^[10]。研究显示,急性冠脉综合征患者血清 IMA 水平显著增高。急性 ST 段抬高性心肌梗死患者血清 IMA 水平显著高于稳定性心绞痛患者^[11],提示 IMA 与急性心肌梗死后的冠状动脉损伤有关。近年来 IMA 在 KD 中的应用也被证实。研究表明 KD 患儿血清 IMA 水平与健康组比较显著增高,且冠状动脉损伤组明显高于无损伤组。多因素 Logistic 回归分析显示 IMA 是 KD 患儿并发冠状动脉损伤的危险因素^[3]。本研究关于 KD 患儿 IMA 的分析与上述文献的观点相符,进一步分析显示患儿经过治疗后 IMA 水平明显降低,提示 IMA 与 KD 的病变进展有关。相关性分析显示 IMA 水平与冠状动脉的 LMCA, LADC 及 PRCA 内径有正相关性,提示 KD 患儿血管的炎症反应可以引起心肌缺血,并可能导致冠状动脉病变的发生。因此 IMA 水平的变化可以反映 KD 患儿冠状动脉的损伤程度。

综上所述,IMA 和 Chemerin 可能参与 KD 的病理过程。两指标水平越高,患儿并发冠状动脉损伤的风险越高。因此,IMA 和 Chemerins 可作为早期诊断 KD 伴冠状动脉损伤的可靠指标。

参考文献:

- [1] 苟永英,李刚,刘东,等.丙种球蛋白敏感型川崎病和耐药型川崎病冠状动脉病变对比研究[J].成都医学院学报,2019,14(6):791-794,799.
GOU Yongying, LI Gang, LIU Dong. Comparative study of coronary artery lesions in intravenous immunoglobulin sensitive Kawasaki disease and insensitive Kawasaki disease[J]. Journal of Chengdu Medical College, 2019,14 (6): 791-794,799.
- [2] 相虹,常明,王秋霞,等.川崎病患儿治疗前后血清脂源性细胞因子的变化及意义[J].中国当代儿科杂志,2020,22(1):53-56.
XIANG Hong, CHANG Ming, WANG Qiuxia, et al. Changes in serum levels of adipokine after treatment in children with Kawasaki disease[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2020,22 (1): 53-56.
- [3] 陈棉,方声,王敏娜,等.血清 IMA,Lp-PLA2 对川崎病患儿冠状动脉损伤的诊断价值[J].中国妇幼保健,2019,34(21):4948-4951.
CHEN Mian, FANG Sheng, WANG Minna, et al. Diagnostic value of serum IMA and Lp-PLA2 for coronary artery injury in children with Kawasaki disease [J]. Maternal and Child Health Care of China, 2019,34 (21): 4948-4951.
- [4] 张颖,犹登霞,周杰林.典型川崎病与不完全川崎病的临床特征分析[J].中国妇幼保健研究,2018,29(11):1475-1479.
ZHANG Ying, YU Dengxia, ZHOU Jielin. Clinical characteristics of typical Kawasaki disease and incomplete Kawasaki disease [J]. Chinese Journal of women and Child Health Research, 2018,29 (11): 1475-1479.
- [5] 郑晶晶,夏焙,陈伟玲,等.超声心动图定量评价川崎病患儿 7 ~ 14 年冠状动脉 Z 值变化[J].中国医学影像技术,2018,34(4): 538-542.
ZHENG Jingjing, XIA Bei, CHEN Weiling, et al. Echocardiographic assessment of coronary artery Z scores in children with Kawasaki disease after 7~14 years[J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 2018,34(4): 538-542.
- [7] 张少锋,殷利平.川崎病患儿血清 chemerin,omentin-1,APN,IL-1 β ,TNF- α 水平检测及其意义[J].临床急诊杂志,2019,20(1):65-69.
ZHANG Shaofeng, YIN Liping. The detection and significance of serum chemerin, omentin-1, APN, IL-1 β and TNF- α in children with Kawasaki disease [J]. Journal of Clinical Emergency Call, 2019,20 (1): 65-69.
- [8] 陈慎,杜明君,宋雅琴.宫颈组织 HPV DNA 与血清 Chemerin,Leptin 水平联合检测对宫颈癌早期诊断的价值分析[J].现代检验医学杂志,2019,34(3):42-46.
CHEN Shen, DU Mingjun, SONG Yaqin. Value of combined detection of HPV DNA and serum levels of Chemerin and Leptin in early diagnosis of cervical cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019,34 (3): 42-46.
- [9] 刘艳宾,杨树涵,陈红伟,等.老年冠心病患者脂肪细胞因子与冠状动脉病变严重程度的相关性[J].实用医学杂志,2019,35(11):1799-1804.
LIU Yanbin, YANG Shuhan, CHEN Hongwei, et al. Association between adipocytokines levels and coronary artery lesions in elderly patients with coronary heart disease [J]. The Journal of Practical Medicine, 2019,35 (11): 1799-1804.
- [10] 王颂杨,吴斌,徐伟健,等.血清 IMA, MCP-1, CD163 表达水平与急性冠脉综合征患者病情严重程度关系的研究[J].标记免疫分析与临床,2019,26(2):299-302,308.
WANG Songyang, WU Bin, XU Weijian, et al. Relationship between the serum levels of IMA, MCP-1 and CD163 and severity of acute coronary syndrome [J]. Labeled Immunoassay and Clinical Medicine, 2019,26 (2): 299-302,308.
- [11] 周立宾,薛红.ACS 患者血清 IMA, Hcy, NT-proBNP 水平变化及其诊断价值[J].医学临床研究,2019,36(1):175-176,181.
ZHOU Libin, XUE Hong. Changes of serum levels of IMA, Hcy, NT proBNP in patients with ACS and their diagnostic value [J]. Journal of Clinical Research, 2019,36 (1): 175-176,181.

收稿日期: 2020-05-07

修回日期: 2020-05-23