

完全性川崎病患儿血清 25-羟基维生素 D 水平检测对预测 IVIG 抵抗的价值研究

黄君华¹, 崔自明², 张书婉³, 祝颖英³, 曹三成³

(1. 西安医学院医学技术学院, 西安 710021; 2. 解放军总医院京东医疗区光明桥门诊部, 北京 100061;
3. 西安市儿童医院检验科, 西安 710003)

摘要:目的 探讨完全性川崎病 (complete Kawasaki disease, CKD) 患儿血清 25-羟基维生素 D[25-hydroxyvitamin D, 25-(OH)D] 预测静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 抵抗的价值。方法 以 2018 年全年在西安市儿童医院确诊为 CKD 的患儿 105 例为研究对象 (其中 IVIG 抵抗者 14 例), 绘制 25-(OH)D 预测 IVIG 抵抗的受试者工作特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC), 并确定截断值 (cut-off 值); 同期 45 例健康儿童为对照。以 2019 年全年的 CKD 患者检验该 cut-off 值预测 IVIG 抵抗的效能。所有研究对象血清 25-(OH)D 浓度由电化学发光法测定。结果 健康对照组血清 25-(OH)D 水平 [36.1 (29.3~46.2) ng/ml] 高于 CKD 组 [25.2 (18.9~33.1) ng/ml], 差异有统计学意义 ($Z=-4.823, P<0.001$); IVIG 抵抗组 [18.1 (16.4~21.8) ng/ml] 低于 IVIG 敏感组 [27.2 (20.4~34.7) ng/ml], 差异有统计学意义 ($Z=-3.700, P<0.001$); 血清 25-(OH)D 在 25.17 ng/ml 时尤登指数最大 (为 0.473), ROC 曲线下面积 0.818。在实际应用中, 以 25.17 ng/ml 为 cut-off 值, 血清 25-(OH)D 预测 CKD-IVIG 抵抗的敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、诊断准确度分别为 81.2%, 62.1%, 25.0%, 95.5% 和 64.7%。结论 血清 25-(OH)D 的定量检测对 CKD 患儿 IVIG 抵抗有较好的预测作用; CKD 患儿血清 25-(OH)D 高于 25.17ng/ml 时发生 IVIG 抵抗的可能性较低。

关键词: 维生素 D; 川崎病; 静脉注射免疫球蛋白抵抗; 受试者工作特征曲线

中图分类号: R725.5; R446.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 01-028-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.01.006

Value of Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels in the Prediction of Intravenous Immunoglobulin Resistance in Patients with Complete Kawasaki Disease

HUANG Jun-hua¹, CUI Zi-ming², ZHANG Shu-wan³, ZHU Xie-ying³, CAO San-cheng³

(1. Department of Medical Technology, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China; 2. Department of Guangmingqiao Outpatient Jingdong Medical District, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100061, China;
3. Department of Clinical Laboratory, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710003, China)

Abstract: Objective To explore the value of serum 25-hydroxyvitamin D[25-(OH)D] levels in the prediction intravenous immunoglobulin (IVIG) resistance in patients with complete Kawasaki disease (CKD). **Methods** The total of 105 children with CKD hospitalized in Xi'an Children Hospital in 2018 were enrolled in this study to yield a receiver operating characteristic curve (ROC curve) and determine the cut-off value of 25-(OH)D concentration in predicting IVIG resistance. Meanwhile, 45 healthy children were enrolled as control group. Then, evaluated the prediction efficiency of the cut-off value of serum 25-(OH)D for IVIG resistance in CKD population hospitalized in Xi'an Children Hospital in 2019. Electrochemiluminescence immunoassay was applied to measure the serum levels of 25-(OH)D of the enrolled individuals. **Results** The serum levels of 25-(OH)D were higher in control children than in CKD patients [36.1 (29.3~46.2) ng/ml vs 25.2 (18.9~33.1) ng/ml], the difference was statistically significant ($Z=-4.823, P<0.001$), and serum 25-(OH)D levels of IVIG resistance group [18.1 (16.4~21.8) ng/ml] were significantly lower than that of non-IVIG resistance group [27.2 (20.4~34.7) ng/ml], the difference was statistically significant ($Z=-3.700, P<0.001$). When the cut-off value of serum 25-(OH)D concentration was at 25.17 ng/ml, the area under the ROC curve (AUC) was 0.818 with a largest Youden index (0.473). Moreover, the cut-off value of 25.17 ng/ml to predict IVIG resistance yielded a sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and diagnostic accuracy were 81.2%, 62.1%, 25.0%, 95.5% and 64.7%, respectively. **Conclusion** Serum 25-(OH)D levels have a contributive

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目 (2020JQ-884); 西安市儿童医院院级课题扶持项目 (2019C10)。

作者简介: 黄君华 (1985-), 男, 硕士, 讲师, 研究方向: 川崎病发病机制及临床诊断, E-mail: huangjunhua1985@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。

role in the prediction of IVIG resistance in CKD. CKD patients with a serum 25-(OH)D concentration higher than 25.17 ng/ml might not develop IVIG resistance.

Keywords: vitamin D; Kawasaki disease; intravenous immunoglobulin resistance; receiver operator characteristic curve

川崎病 (Kawasaki disease, KD) 是一种以全身中等血管炎为特征的儿科疾病, 好发于 5 岁以下儿童且发病率逐年升高^[1-2]。冠状动脉病变 (coronary artery lesion, CAL) 是 KD 的主要并发症; 未经治疗者 CAL 发生率达 20%~40%, 已成为儿童后天性心脏病的主要原因, 而及时接受静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 治疗的患儿 CAL 的发生率明显下降^[3]。然而部分患儿对 IVIG 治疗抵抗且发生 CAL 的危险性更高^[4], 因此, 早期预测 IVIG 抵抗并及时调整治疗方案对降低 CAL 发生至关重要。尽管目前已有多种 IVIG 抵抗预测体系, 但这些体系敏感度和特异度不足且同一预测系统在不同人群中的预测效能差别较大^[5], 因此将新的检测指标纳入预测体系对于提高预测 IVIG 抵抗的敏感度和特异度十分必要。

血清 25 羟基维生素 D [25-(OH)D] 对人体心血管系统有重要的调节功能, 是一种很有前景的儿童心血管疾病标志物^[6], 具有预测 KD-IVIG 抵抗的潜力。有研究发现 KD 血清 25-(OH)D 明显下降且发生 CAL 者更低^[7]; IVIG 抵抗者血清 25-(OH)D 也减低^[8]。然而另有研究发现 KD 血清 25-(OH)D 较正常对照升高且发生 CAL 者更高^[9], 可见不同研究间呈现差异甚至相反的结果。因此, 为进一步探讨 25-(OH)D 与 KD-IVIG 抵抗的关系, 本研究首先分析了一个自然年 (2018 年) 中确诊为完全型川崎病 (complete Kawasaki disease, CKD) 患儿的血清 25-(OH)D 情况并确定其预测 IVIG 抵抗的 cut-off 值, 然后用另一自然年 (2019 年) 的 CKD 检验其预测效能, 以期血清 25-(OH)D 预测 KD-IVIG 抵抗提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 本研究以 2018 年全年 (2018 年 1 月 1 日 ~ 12 月 31 日) 西安市儿童医院收治的 105 例确诊的 CKD 患儿为研究对象, 其中男性 55 例, 女性 50 例, 平均年龄 34 月龄; 105 例患儿中 14 例 (13.3%) 发生 IVIG 抵抗, 91 例对 IVIG 治疗敏感, 抵抗组和敏感组性别比例与月龄比较差异无统计学意义 ($\chi^2=0.037$, -0.34 , $P=0.848$, 0.734)。选取同期健康体检儿童 45 例作为对照组, 其中男性 25 例, 女性 20 例, 平均年龄 35 月龄, 对照组与 CKD 组间性别比例和平均月龄比较差异均无统计学意义 ($\chi^2=0.128$, -0.637 , $P=0.721$, 0.524)。以 2019 年全年 (2019 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日) 我院收治的 CKD 患儿检验血清 25-(OH)D

预测 IVIG 抵抗的价值。不完全型川崎病 (incomplete Kawasaki disease, IKD) 和复发型 KD 未纳入本研究。CKD 诊断标准参照美国心脏学会标准^[10]: 发热 5 天以上且具有以下 5 种临床表现中至少 4 种, 同时排除其他疾病: ①球结膜充血; ②皮疹; ③非化脓性颈淋巴结肿; ④口唇充血、皲裂或草莓舌或口腔黏膜弥漫性充血; ⑤手足硬性水肿或急性期掌跖红斑; 恢复期指趾末端脱皮。IVIG 抵抗标准为 IVIG 治疗 36 h 后体温未降低 ($\geq 38^\circ\text{C}$) 或给药 2~7 天后再次发热并符合 1 项 KD 临床表现者, 排除继发感染。

1.2 仪器与试剂 促凝管 (江苏康健), Cobas 601 全自动电化学发光免疫分析系统 (德国罗氏)。

1.3 方法 所有患儿在入院当天用药前抽取外周静脉血 3ml 于促凝管, $1\ 200\times g$ 离心 10min 分离血清; 采用电化学发光法测定血清 25-(OH)D 浓度, 操作严格按照 SOP 说明进行。

1.4 统计学分析 所有数据均采用 SPSS22.0 统计软件完成。样本特征用中位数 (四分位数) 表示。CKD 组与对照组及 IVIG 抵抗组与 IVIG 敏感组之间年龄和血清 25-(OH)D 浓度的比较采用 Mann-whitney U 检验; 各组间性别分布比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同组间血清 25-(OH)D 浓度比较 健康对照组血清 25-(OH)D 水平 [36.1 (29.3~46.2) ng/ml] 高于 CKD 组 [25.2 (18.9~33.1) ng/ml], 差异有统计学意义 ($Z=-4.823$, $P<0.001$); IVIG 抵抗组 [18.1 (16.4~21.8) ng/ml] 低于 IVIG 敏感组 [27.2 (20.4~34.7) ng/ml], 差异有统计学意义 ($Z=-3.700$, $P<0.001$), 说明 CKD 患儿尤其是发生 IVIG 抵抗者处于低水平血清 25-(OH)D 状态, 表明血清 25-(OH)D 浓度与 KD-IVIG 抵抗有关。

2.2 血清 25-(OH)D 预测 IVIG 抵抗的 ROC 曲线 见图 1。由于 IVIG 抵抗的 CKD 患儿血清 25-(OH)D 水平低于 IVIG 敏感组, 因此我们进一步评价 25-(OH)D 预测 IVIG 抵抗的价值。通过 SPSS 软件绘制 ROC 曲线后发现, 曲线下面积 (AUC) 为 0.818, 25-(OH)D 在 25.17ng/ml 时尤登指数 (Youden index) 最大 (为 0.473), 此时其预测敏感度和特异度分别为 88.6% 和 58.7%。

2.3 血清 25-(OH)D 浓度 cut-off 值预测 IVIG 抵抗的效能检验 见表 1。我院 2019 年全年共诊断 CKD 患者 119 例, 其中 IVIG 抵抗者 16 例 (13.4%)

以 25.17ng/ml 为 cut-off 值时预测 CKD-IVIG 抵抗的敏感度为 81.2%，特异度为 62.1%，阳性预测值 25.0%，阴性预测值 95.5%，诊断准确度 64.7%；可见阴性预测值很高，表明定量检测 CKD 患者血清 25-(OH)D 浓度有助于排除 IVIG 抵抗。

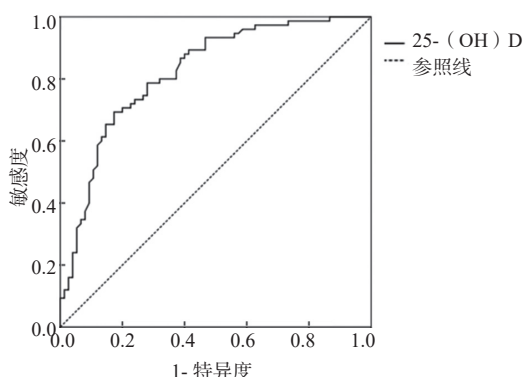


图1 血清 25-(OH)D 预测 KD-IVIG 抵抗的 ROC 曲线

表1 血清 25-(OH)D 预测 IVIG 抵抗与临床判定结果比较

血清 25-(OH)D 浓度	临床判定结果		合计
	IVIG 抵抗	IVIG 敏感	
<25.17ng/ml	13	39	52
>25.17ng/ml	3	64	67
合计	16	103	119

3 讨论

KD 是一种常见的儿科急性发热性疾病，在全球范围内均有报道，尤好发于东亚地区，其中我国是 KD 高发区域；全身性血管炎是 KD 的显著特征且常导致 CAL，给患儿及其家庭带来沉重经济和心理负担。尽管经过多年研究人们已对 KD 有了深入了解，但其病因和发病机制至今不明^[11]，因此导致治疗方面主要靠 IVIG 冲击疗法。IVIG 在 KD 中的广泛使用极大降低了 CAL 的发生率，然而部分患儿对 IVIG 治疗抵抗，使得这部分患儿需二次应用 IVIG 或其他药物以降低 CAL 的发生，因此预测 KD 患者是否会发生 IVIG 抵抗对后续治疗和预后至关重要。目前国内外已有多种 IVIG 抵抗的预测体系，但这些体系的敏感度和特异度均不理想且具有地域性。需要指出的是，这些体系所纳入的指标多为人口学特征、临床表现及实验室常见检测参数等，因此纳入新的指标将有利于提高预测体系的敏感度和特异度。维生素 D 除参与人体钙磷代谢外，其抗炎作用也越来越受到关注；研究发现维生素 D 缺乏或不足可导致感染等疾病的发生，补充维生素 D 或维生素 D 受体激动剂可以降低某些疾病的感染发生率^[12]。近年来，人们逐渐注意到维生素 D 与川崎病的关系^[13]。有研究发现患 KD 儿童较未患 KD 者补充维生素 D 的时间更短^[14]。且 KD 患儿维生素 D

水平与冠状动脉瘤的发生呈负相关^[7]，说明低浓度维生素 D 可能与 KD 预后有关。本研究发现 KD 组血清 25-(OH)D 水平低于健康对照组，这与 STAGI 等^[7]和张远达等^[15]的研究一致。而 CHEN 等^[9]的研究发现 KD 儿童血清 25-(OH)D 浓度却高于健康儿童。可见不同研究呈现差异，提示我们需更多的研究来阐明 KD 与维生素 D 的相关性。

一项回顾性研究发现低水平 25-(OH)D 与 KD-IVIG 抵抗有关^[8]，本研究有相似的发现：即 IVIG 抵抗的 KD 患儿血清 25-(OH)D 浓度低于 IVIG 敏感者，这与张远达等^[15]的研究也一致，说明体内低水平的 25-(OH)D 可能是 KD 发生 IVIG 抵抗的危险因素之一，然而其具体机制仍需进一步阐明。值得注意的是，目前已有多个研究报道了 25-(OH)D 与川崎病 CAL 的关系。如 CHEN 等^[9]以血清 25-(OH)D₃ 浓度预测 CAL 的发生；王策等^[16]的研究认为较低的血清维生素 D 水平是 KD-CAL 发生的独立危险因素。多数报道认为 KD 患儿血清维生素 D 水平降低且降低幅度越大越有可能发生 CAL，但也有研究认为维生素 D 水平升高者发生 CAL 可能性更高。考虑到人体内维生素 D 的水平受多种因素影响（如饮食、季节、户外活动等），且在大多数研究中未给出纳入对象相关影响因素的情况，因此血清 25-(OH)D 水平与 KD 的关系仍需进一步探讨。本研究连续纳入两年共 224 例 KD 患儿，样本量较大且最大程度排除了季节等因素对体内 25-(OH)D 含量的影响，有利于我们进一步认识 KD-IVIG 抵抗与 25-(OH)D 的关系。

目前测定外周血中的总 25-(OH)D 是衡量人体维生素 D 水平的常用方法。然而在定量检测人体维生素 D 浓度方面，不同的研究差异较大。本研究中 KD 患儿血清 25-(OH)D 水平（25.2ng/ml）高于 STAGI 的研究（9.17ng/ml），而与张远达等^[15]的结果（22ng/ml）相近。健康儿童血清 25-(OH)D 水平（36.1ng/ml）高于 STAGI 等^[7]的结果（23.3ng/ml），较张远达等^[15]的结果（40ng/ml）略低。另外，IVIG 抵抗组血清维生素 D 浓度在不同的研究中也不同。上述结果的差异可能与人种和地区有关，也可能与样本量、采样季节、样本纳入的时间跨度及检测方法有关系。值得一提的是，上述研究均是使用酶联免疫吸附试验（ELISA）检测血清 25-(OH)D 浓度，本研究应用电化学发光法检测，较 ELISA 法更加稳定准确，不同的检测方法是否会导致结果不一致需要进一步研究。

本研究通过绘制 ROC 曲线考查血清 25-(OH)D 预测 IVIG 抵抗的能力，发现 AUC 为 0.818，25-(OH)D 在 25.17ng/ml 时尤登指数最大，此时

血清 25-(OH)D 预测 KD-IVIG 抵抗的敏感度为 88.6%，特异度为 58.7%。可见血清维生素 D 在预测 IVIG 抵抗时有很好的敏感度，但特异度不高，提示 25-(OH)D 对 IVIG 抵抗的排除能力高于其确诊能力，当血清 25-(OH)D 浓度高于 25.17ng/ml 则其发生 IVIG 抵抗的风险较低。为进一步检验该 cut-off 值在实际应用中的效果，本研究比较了一个自然年（2019 年）中临床诊断 IVIG 抵抗与该 cut-off 值确定为 IVIG 抵抗的差异，发现在临床实践中以血清 25-(OH)D 浓度 <25.17ng/ml 判定 IVIG 抵抗的敏感度和特异度分别为 81.2% 和 62.1%，与 ROC 曲线所得结果（敏感度 88.6%，特异度 58.7%）相近；其阴性预测值（95.5%）高于阳性预测值（25%），表明定量检测 KD 患者血清 25-(OH)D 浓度更有助于排除 IVIG 抵抗。本课题组前期利用常规检测指标建立了针对本地地区的 IVIG 抵抗预测体系^[17]，该体系的预测敏感度和特异度均为 75%，与本研究相比，敏感度不足但特异度高，提示我们将维生素 D 纳入预测体系可以与常规指标相互补充，进一步提升预测体系的整体效能，这也是本课题组后续的研究方向。

另外，作为一种人体必不可少的营养素，血清维生素 D 的参考范围对人们探究其作用十分重要。美国营养学会认为血清 25-(OH)D ≤ 20 ng/ml 时为“维生素 D 不足”而 ≤ 12 ng/ml 为“维生素 D 缺乏”^[18]。然而多数临床实验室以 30–50ng/ml 为儿童血清维生素 D 的参考范围，血清 25-(OH)D ≤ 30 ng/ml 时定义为“维生素 D 不足”而 ≤ 15 ng/ml 为“维生素 D 缺乏”^[19]。王策等^[16]以 ≤ 15 ng/ml 为“维生素 D 缺乏”标准，发现 KD 患儿中维生素 D 缺乏者占 28%。本研究健康对照组中大多数（40/45）血清 25-(OH)D 在参考范围内，而 88% 的 KD 患儿和所有 IVIG 抵抗者低于 30ng/ml，为“维生素 D 不足”状态。然而这种“维生素 D 不足”状态是在 KD 发病之前就存在还是 KD 发病后所导致的仍需要进一步研究。

川崎病分为 CKD 和 IKD，二者临床特点多有不同，前者的临床表现较后者更为严重且发生 CAL 和 IVIG 抵抗的概率更高^[16]。本研究以发病率高且相对易诊断的 CKD 为研究对象，排除了不易诊断、可能与其他儿科疾病相混淆的 IKD，可以便于我们更好地认识维生素 D 与川崎病的关系。

综上所述，预测 IVIG 抵抗在临床实践中十分重要，虽然目前国内外已有多种 KD-IVIG 抵抗预测体系^[5,17]，但均没有纳入血清 25(OH)D 浓度这一指标。本研究发现 KD 患儿血清 25-(OH)D 浓度降低且 IVIG 抵抗者下降更明显；血清 25-(OH)D 浓度高于 25.17ng/ml 时 KD 患儿发生 IVIG 抵抗的可能

性较低。本研究结果表明血清 25-(OH)D 浓度对预测 IVIG 抵抗有很好的价值，为血清 25-(OH)D 纳入 IVIG 抵抗预测体系提供了证据支持。

参考文献：

- [1] T IRELLI F, MARRANI E, GIANI T, et al. One year in review: Kawasaki disease[J]. Current Opinion in Rheumatology, 2020, 32(1): 15-20.
- [2] LO M S. A framework for understanding Kawasaki disease pathogenesis[J]. Clinical Immunology, 2020, 214: 108385.
- [3] FRIEDMAN K G, JONE P N. Update on the management of Kawasaki disease[J]. Pediatric Clinics of North America, 2020, 67(5): 811-819.
- [4] NILOUFAR S, REZA S, ABDULLAH K, et al. Determination of the relationship between kobayashi, Sano, and egami criteria and prevalence of intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery aneurysm in iranian children with Kawasaki disease[J]. Open Access Rheumatology : Research and Reviews, 2020, 12: 187-192.
- [5] QIAN Weiguo, TANG Yunjia, YAN Wenhua, et al. A comparison of efficacy of six prediction models for intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease[J]. Italian Journal of Pediatrics, 2018, 44(1): 33.
- [6] XU Wenrui, JIN Hongfang, DU Junbao. Vitamin D and cardiovascular risk in children[J]. Chinese Medical Journal, 2017, 130(23): 2857-2862.
- [7] STAGI S, RIGANTE D, LEPRI G, et al. Severe vitamin D deficiency in patients with Kawasaki disease: a potential role in the risk to develop heart vascular abnormalities[J]. Clinical Rheumatology, 2016, 35(7): 1865-1872.
- [8] JUN J S, JUNG Y K, LEE D W. Relationship between vitamin D levels and intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease[J]. Korean Journal of Pediatrics, 2017, 60(7): 216-220.
- [9] CHEN Yanli, WANG Juanli, LI Weiqin. Prediction of the risk of coronary arterial lesions in Kawasaki disease by serum 25-hydroxyvitamin D3[J]. European Journal of Pediatrics, 2014, 173(11): 1467-1471.
- [10] MCCRINDLE B W, ROWLEY A H, 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.
- [11] KUO H C, PAN C T, HUANG Y H, et al. Global investigation of immune repertoire suggests Kawasaki disease has infectious cause[J]. Circulation Journal, 2019, 83(10): 2070-2078.
- [12] SU Guobin, LIU Zhuangzhu, QIN Xindong, et al. Vitamin D deficiency and treatment versus risk of infection in end-stage renal disease patients under dialysis: a systematic review and meta-analysis[J]. Nephrology, Dialysis, Transplantation, 2019, 34(1): 146-156.
- [13] 杨雪, 董湘玉. 维生素 D 与川崎病的关系及作用机制研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(12): 1319-1323.
- YANG Xue, DONG Xiangyu. Research advances in

- association between vitamin D and Kawasaki disease and related mechanisms of action[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2016, 18 (12): 1319-1323.
- [14] MEYER K, VOLKMANN A, HUFNAGEL M, et al. Breastfeeding and vitamin D supplementation reduce the risk of Kawasaki disease in a German population-based case-control study[J]. BMC Pediatrics, 2019, 19(1): 66.
- [15] 张远达, 李荣敏, 冀超玉, 等. 川崎病患儿 25-羟维生素 D3 水平变化及意义 [J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(3): 211-214.
- ZHANG Yuanda, LI Rongmin, JI Chaoyu, et al. Changes in 25-hydroxyvitamin D3 level and its significance in children with Kawasaki disease [J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2016, 18 (3): 211-214.
- [16] 王策, 于宪一. 320 例川崎病患儿临床特点及冠状动脉损伤的高危因素分析 [J]. 中国小儿急救医学, 2018, 25 (12): 939-942, 947.
- WANG Ce, YU Xianyi. Clinical characteristics and risk factors of coronary artery abnormalities in 320 children with Kawasaki disease [J]. Chinese Pediatric Emergency Medicine, 2018, 25 (12): 939-942, 947.
- [17] 李俏, 张李钰, 赵传梅, 等. 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 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(1): 5-9.
- LI Qiao, ZHANG Liyu, ZHAO Chuanmei, et al. 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 [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 31 (1): 5-9.
- [18] ROSS A C, MANSON J E, ABRAMS S, et al. The 2011 dietary reference intakes for Calcium and vitamin D: what dietetics practitioners need to know[J]. Journal of the American Dietetic Association, 2011, 111(4): 524-527.
- [19] SRIVASTAVA T, GARG U, RUIZ M, et al. Serum 25(OH)-vitamin D level in children: is there a need to change the reference range based on 2011 Institute of Medicine report[J]. Clinical Pediatrics, 2013, 52(2): 178-182.

收稿日期: 2021-03-24

修回日期: 2021-06-04

(上接第20页)

- [4] 余婷, 彭芸花. 幽门螺旋杆菌感染与子痫前期的关系 [J]. 协和医学杂志, 2020, 11(5): 596-600.
- YU Ting, PENG Yunhua. Relationship between *Helicobacter pylori* and preeclampsia [J]. Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital, 2020, 11(5): 596-600.
- [5] KIM S, LEE K S, CHOI S, et al. NF- κ B-responsive miRNA-31-5p elicits endothelial dysfunction associated with preeclampsia via down-regulation of endothelial nitric-oxide synthase[J]. the Journal of Biological Chemistry, 2018, 293(49): 18989-19000.
- [6] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 83.
- XIE Xing, KONG Beihua, DUAN Tao. Obstetrics and gynecology [M]. 9th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018: 83.
- [7] LU Zhiyuan, HE Qianting, LIANG Jianfeng, et al. MiR-31-5p is a potential circulating biomarker and therapeutic target for oral cancer[J]. Molecular Therapy - Nucleic Acids, 2019, 16: 471-480.
- [8] 吕冬梅, 尚敏捷, 田晓颖, 等. 子痫前期患者血清 miR-155 表达及其与炎症因子和妊娠结局的关系 [J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(5): 585-589.
- LÜ Dongmei, SHANG Minjie, TIAN Xiaoying, et al. The expression of serum miR-155 in preeclampsia and its relationship with inflammatory factors and pregnancy outcome [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2021, 42(5): 585-589.
- [9] LI Wei, YU Nan, FAN Lei, et al. Circ_0063517 acts as ceRNA, targeting the miR-31-5p-ETBR axis to regulate angiogenesis of vascular endothelial cells in preeclampsia[J]. Life Sciences, 2020, 244: 117306.
- [10] DONG Xiaorui, ZHANG Yina, CHEN Xixi, et al. Long noncoding RNA LINC00511 regulates the proliferation, apoptosis, invasion and autophagy of trophoblast cells to mediate pre-eclampsia progression through modulating the miR-31-5p/homeobox protein A7 axis[J]. The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2020, 46(8): 1298-1309.
- [11] KIM S, PARK M, KIM J Y, et al. Circulating miRNAs associated with dysregulated vascular and trophoblast function as Target-Based diagnostic biomarkers for preeclampsia[J]. Cells (Basel, Switzerland), 2020, 9(9): 2003.
- [12] 麦彩园, 袁力, 苏念军, 等. 不同 24h 尿蛋白定量子痫前期孕妇的妊娠结局分析 [J]. 中华妇幼临床医学杂志 (电子版), 2019, 15(2): 211-216.
- MAI Caiyuan, YUAN Li, SU Nianjun, et al. Pregnancy outcomes analysis of preeclampsia pregnant women with different 24h proteinuria quantification [J]. Chinese Journal of Obstetrics & Gynecology and Pediatrics(Electronic Edition), 2019, 15(2): 211-216.
- [13] 吴立英. 高龄初产妇不良妊娠结局及其相关危险因素分析 [J]. 中国妇幼卫生杂志, 2018, 9(4): 58-60, 73.
- WU Liying. Analysis of adverse pregnancy outcome and related risk factors in elderly primipara [J]. Chinese Journal of Women and Children Health, 2018, 9(4): 58-60, 73.
- [14] 马国珺, 庄旭, 吕鑫, 等. 子痫前期患者妊娠晚期 24h 动态血压数据与不良妊娠结局的相关性分析 [J]. 现代妇产科进展, 2021, 30(6): 420-425.
- MA Guojun, ZHUANG Xu, LÜ Xin, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in third-trimester for predicting adverse pregnancy outcomes associated with preeclampsia [J]. Progress in Obstetrics and Gynecology, 2021, 30(6): 420-425.

收稿日期: 2021-06-15

修回日期: 2021-07-05