

• 论 著 •

急性期川崎病患儿血清 KNG1、TIMP3 水平与冠状动脉病变的关系*

张 苗,杨 军,黄美子[△]
西安高新医院儿科,陕西西安 710000

摘 要:目的 探讨急性期川崎病(KD)患儿血清激肽原 1(KNG1)、组织金属蛋白酶抑制剂 3(TIMP3)水平与冠状动脉病变(CAL)的关系。方法 选取 2020 年 10 月至 2024 年 2 月该院收治的急性期 KD 患儿 132 例为 KD 组,并根据是否合并 CAL 分为 CAL 组(66 例)和非 CAL 组(66 例),另选取同期健康儿童 66 例为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 KNG1、TIMP3 水平。以急性期 KD 患儿 CAL 为因变量,建立多因素非条件 Logistic 回归模型确定其影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 N 末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)、KNG1、TIMP3 水平预测急性期 KD 患儿 CAL 的价值。结果 与对照组比较,KD 组血清 KNG1 水平升高($P<0.05$),TIMP3 水平降低($P<0.05$)。与非 CAL 组比较,CAL 组血清 KNG1 水平升高($P<0.05$),TIMP3 水平降低($P<0.05$)。急性期 KD 患儿 CAL 的独立危险因素为免疫球蛋白无反应($OR=5.618,95\%CI:1.203\sim26.248$)、NT-proBNP 水平升高($OR=1.003,95\%CI:1.000\sim1.005$)和 KNG1 水平升高($OR=1.648,95\%CI:1.251\sim2.173$),独立保护因素为 TIMP3 水平升高($OR=0.966,95\%CI:0.949\sim0.983,P<0.05$)。血清 NT-proBNP、KNG1、TIMP3 水平联合预测急性期 KD 患儿 CAL 的曲线下面积为 0.930,大于血清 NT-proBNP、KNG1、TIMP3 水平单独预测的 0.785、0.801、0.792($P<0.05$)。结论 急性期 KD 患儿血清 KNG1 水平升高和 TIMP3 水平降低与 CAL 的发生独立相关,血清 NT-proBNP、KNG1、TIMP3 水平联合预测急性期 KD 患儿 CAL 的价值较高。

关键词:川崎病; 急性期; 激肽原 1; 组织金属蛋白酶抑制剂 3; 冠状动脉病变

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.17.011 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2025)17-2110-05 **文献标志码:**A

Relationship between serum KNG1 and TIMP3 levels and coronary artery lesions in children with Kawasaki disease at the acute phase*

ZHANG Miao, YANG Jun, HUANG Meizi[△]

Department of Pediatrics, Xi'an Gaoxin Hospital, Xi'an, Shaanxi 710000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum kininogen-1 (KNG1) and tissue inhibitor of metalloproteinases-3 (TIMP3) levels and coronary artery lesions (CAL) in children with Kawasaki disease (KD) at the acute phase. **Methods** A total of 132 children with KD at the acute phase admitted to the hospital from October 2020 to February 2024 were selected as the KD group, and were divided into CAL group (66 cases) and non CAL group (66 cases) according to whether they were combined with CAL. In addition, 66 healthy children during the same period were selected as the control group. Serum KNG1 and TIMP3 levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. A multivariate unconditional Logistic regression model with CAL as the dependent variable was established to identify independent factors influencing CAL in children with KD at the acute phase. Receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to evaluate the predictive value of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), KNG1, and TIMP3 levels for CAL in children with KD at the acute phase. **Results** Compared to the control group, serum KNG1 level was elevated in the KD group ($P<0.05$), and TIMP3 level was reduced ($P<0.05$). In the CAL group, serum KNG1 level was higher ($P<0.05$), and TIMP3 level was lower compared to the non CAL group ($P<0.05$). Independent risk factors for CAL in children with KD at the acute phase included immunoglobulin resistance ($OR=5.618,95\%CI:1.203-26.248$), increased NT-proBNP level ($OR=1.003,95\%CI:1.000-1.005$), and increased KNG1 level ($OR=1.648,95\%CI:1.251-2.173$), while increased TIMP3 level was identified as an independent protective factor ($OR=0.966,95\%CI:0.949-0.983,P<0.05$). The combination of serum NT-

* 基金项目:陕西省卫生健康科研项目(2021D0015)。
作者简介:张苗,女,主治医师,主要从事儿科方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail: mei28832019@163.com。

proBNP, KNG1, and TIMP3 levels yielded an area under the curve of 0.930 for predicting CAL in children with KD at the acute phase, which was larger than 0.785, 0.801, 0.792 of NT-proBNP, KNG1, and TIMP3 alone ($P < 0.05$). **Conclusion** increased level of serum KNG1 and decreased level of TIMP3 are independently associated with the occurrence of CAL in children with KD at the acute phase. The combined prediction of serum NT-proBNP, KNG1, and TIMP3 levels has high value in predicting CAL in children with KD at the acute phase.

Key words: Kawasaki disease; acute phase; kininogen 1; tissue metalloproteinase inhibitor 3; coronary artery lesions

川崎病(KD)是一种急性血管炎性疾病,好发于0~4岁儿童,近年来我国KD发病率逐年增高,发病率约69/100 000~110/100 000(0~4岁)^[1-2]。冠状动脉病变(CAL)是急性期KD患儿的主要并发症,给患儿生命安全造成了严重威胁^[3]。因此,早期识别急性期KD患儿CAL风险尤为重要。有研究表明,炎症反应、血管内皮功能障碍、血栓形成在CAL过程中发挥重要作用^[2]。激肽原1(KNG1)是一种糖蛋白,能通过激活激肽释放酶促进炎症反应和调节凝血过程^[4]。有学者分析发现,KNG1是KD患儿冠状动脉扩张和冠状动脉瘤的差异表达基因之一^[5]。组织金属蛋白酶抑制剂3(TIMP3)是一种蛋白聚糖,通过阻断基质金属蛋白酶(MMP)发挥抗炎和保护血管内皮等作用^[6]。据报道,血清TIMP3水平有助于KD早期诊断^[7]。但关于急性期KD患儿血清KNG1、TIMP3水平与CAL的关系报道较少,基于此本研究报道如下,以期为促进急性期KD患儿CAL早期防治提供更多依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年10月至2024年2月本院收治的急性期KD患儿132例为KD组,女47例,男85例;年龄1~8岁,平均(3.26±1.65)岁;临床特征:颈部淋巴结肿大15例,皮疹124例,四肢末梢病变126例,结膜炎127例,黏膜或口腔改变126例;KD类型:完全型KD122例,不完全型10例。急性期KD患儿根据是否合并CAL分为CAL组(66例)和非CAL组(66例)。纳入标准:(1)年龄12周岁及以下;(2)急性期KD符合文献[8]诊断标准;(3)信息完整;(4)KD为初诊且未接受任何相关治疗;(5)CAL符合《川崎病冠状动脉病变的临床处理建议(2020年修订版)》^[9]诊断标准(任一冠状动脉管腔内径较邻近处扩张1.5倍或管腔内径Z值≥2.0)。排除标准:(1)处于慢性期;(2)既往冠状动脉疾病或先天性心脏病;(3)合并牛皮癣、自身免疫性肝炎、自身免疫性甲状腺炎等自身免疫性疾病;(4)合并儿童结节性多动脉炎、皮肤多动脉炎、Takayasu动脉炎等其他儿童血管炎;(5)伴有恶性肿瘤;(6)血液系统疾病;(7)不能接受心脏彩超检查;(8)合并肺炎支原体、腺病毒、肠道病毒等病毒感染;(9)对本研究药物过敏。患者或家属自

愿签署知情同意书。另选取同期健康儿童66例为对照组,女23例,男43例;年龄1~10岁,平均(3.27±1.53)岁。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准(201902132)。

1.2 方法

1.2.1 血清KNG1、TIMP3水平检测 采集急性期KD患儿入院时和健康儿童体检时2 mL静脉血,1 500×g离心25 min取上层血清,使用武汉益普生物科技有限公司提供的KNG1、TIMP3酶联免疫吸附试验试剂(货号:CSB-EL012479HU、CSB-E04734h)检测KNG1、TIMP3水平。

1.2.2 资料收集 收集急性期KD患儿临床资料,包括性别、年龄、临床特征、KD类型、免疫球蛋白(IVIG)无反应(静脉注射IVIG后36 h体温仍然>38℃)、天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、白细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数、嗜酸性粒细胞比例、血红蛋白、嗜碱性粒细胞比例、红细胞沉降率、白蛋白、C反应蛋白和N末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)。

1.3 统计学处理 采用SPSS28.0统计学软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用曼惠特尼 U 检验;计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素非条件Logistic回归分析急性期KD患儿CAL的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清NT-proBNP、KNG1、TIMP3水平对急性期KD患儿CAL的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组血清KNG1、TIMP3水平比较 与对照组比较,KD组血清KNG1水平升高($P < 0.05$),TIMP3水平降低($P < 0.05$)。见表1。

2.2 急性期KD患儿CAL的单因素分析 CAL组和非CAL组IVIG无反应、C反应蛋白、NT-proBNP、KNG1、TIMP3比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),两组患儿其他资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.3 急性期 KD 患儿 CAL 的多因素非条件 Logistic 回归分析 以表 2 单因素分析差异有统计学意义的项目[IVIG 无反应(是/否=1/0)、C 反应蛋白、NT-proBNP、KNG1、TIMP3]为自变量,急性期 KD 患儿 CAL(是/否=1/0)为因变量,建立多因素非条件 Logistic 回归模型。结果显示,急性期 KD 患儿 CAL 的独立危险因素为 IVIG 无反应、NT-proBNP 水平升高和 KNG1 水平升高($P<0.05$),独立保护因素为

TIMP3 水平升高($P<0.05$)。见表 3。

表 1 2 组血清 KNG1、TIMP3 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	KNG1(ng/mL)	TIMP3(pg/mL)
KD 组	132	1.54±0.25	124.07±46.14
对照组	66	1.18±0.11	205.51±61.78
<i>t</i>		14.024	−9.470
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 2 急性期 KD 患儿 CAL 的单因素分析[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

项目	CAL 组(<i>n</i> =66)	非 CAL 组(<i>n</i> =66)	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
性别			0.297	0.586
男	44(66.67)	41(62.12)		
女	22(33.33)	25(37.88)		
年龄(岁)	3.08±1.52	3.44±1.76	−1.268	0.207
临床特征				
颈部淋巴结肿大	9(13.64)	6(9.09)	0.677	0.411
皮疹	62(93.94)	62(93.94)	<0.001	1.000
四肢末梢病变	63(95.45)	63(95.45)	<0.001	1.000
结膜炎	63(95.45)	64(96.97)	<0.001	1.000
唇黏膜或口腔改变	63(95.45)	63(95.45)	<0.001	1.000
KD 类型			0.433	0.511
完全型	62(93.94)	60(90.91)		
不完全型	4(6.06)	6(9.09)		
IVIG 无反应			7.869	0.005
是	20(30.30)	7(10.61)		
否	46(69.70)	59(89.39)		
天门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	74.31±14.57	72.48±7.27	0.914	0.363
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	80.69±9.85	79.79±5.05	0.660	0.511
白细胞计数($\times 10^9$)	13.28±1.11	13.05±0.28	1.666	0.098
淋巴细胞计数($\times 10^9$)	3.78±0.16	3.80±0.11	−0.576	0.566
血小板计数($\times 10^9$)	333.57±13.11	334.13±8.05	−0.298	0.766
嗜酸性粒细胞比例(%)	3.23±0.35	3.20±0.23	0.574	0.567
血红蛋白(g/L)	108.75±13.13	110.58±9.81	−0.909	0.365
嗜碱性粒细胞比例(%)	0.77(0.74,0.81)	0.77(0.73,0.80)	−0.139	0.889
红细胞沉降率(mm/h)	52.06±16.73	47.64±21.73	1.310	0.193
白蛋白(g/L)	35.11±4.50	36.20±2.83	−1.670	0.098
C 反应蛋白(mg/L)	75.85(38.95,106.48)	50.91(36.19,72.43)	−2.631	0.009
NT-proBNP(ng/L)	783.84±256.36	518.08±217.37	6.424	<0.001
KNG1(ng/mL)	1.67±0.21	1.41±0.22	6.924	<0.001
TIMP3(pg/mL)	100.98±38.97	147.16±41.10	−6.625	<0.001

2.4 血清 NT-proBNP、KNG1、TIMP3 水平预测急性期 KD 患儿 CAL 的 ROC 曲线分析 通过 Logistic 回归拟合血清 NT-proBNP、KNG1、TIMP3 水平联合预测急性期 KD 患儿 CAL 的概率[$\text{Logit}(P) =$

$-10.261+0.005\times\text{NT-proBNP}+0.687\times\text{KNG1}-0.030\times\text{TIMP3}$]。ROC 曲线显示,血清 NT-proBNP、KNG1、TIMP3 水平联合预测急性期 KD 患儿 CAL 的曲线下面积(AUC)为 0.930,大于血清 NT-

proBNP、KNG1、TIMP3 水平单独预测的 0.785、0.801、0.792 ($Z = 3.366、3.875、3.976, P < 0.05$)。见表 4、图 1。

表 3 急性期 KD 患儿 CAL 的多因素非条件 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
IVIG 无反应	1.726	0.787	4.816	0.028	5.618	1.203~26.248
C 反应蛋白水平升高	0.016	0.009	3.414	0.065	1.016	0.999~1.034
KNG1 水平升高	0.500	0.141	12.582	<0.001	1.648	1.251~2.173
TIMP3 水平升高	-0.034	0.009	14.875	<0.001	0.966	0.949~0.983

表 4 血清 NT-proBNP、KNG1、TIMP3 水平预测急性期 KD 患儿 CAL 的价值

项目	AUC	95%CI	P	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
NT-proBNP	0.785	0.705~0.851	<0.001	636.72 ng/L	74.24	78.79	0.530
KNG1	0.801	0.722~0.865	<0.001	1.60 ng/mL	86.36	56.06	0.424
TIMP3	0.792	0.713~0.858	<0.001	103.76 pg/mL	89.39	57.58	0.470
三者联合	0.930	0.873~0.967	<0.001	—	87.88	87.88	0.758

注：—表示无数据。

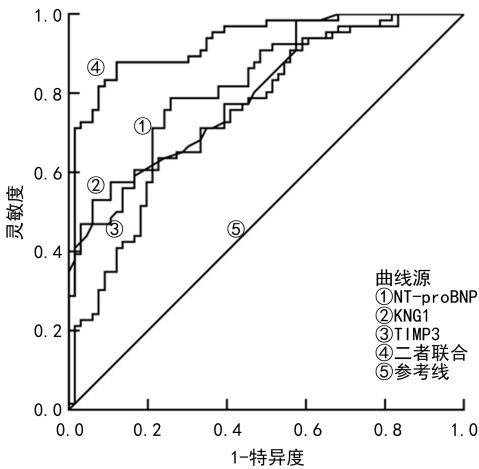


图 1 血清 NT-proBNP、KNG1、TIMP3 水平预测急性期 KD 患儿 CAL 的 ROC 曲线

3 讨论

CAL 是 KD 患儿常见且最严重的并发症,可导致心肌梗死和心源性猝死,危及患儿生命安全^[10]。目前,临床主要通过影像学方法诊断 CAL,冠状动脉造影虽然是诊断的“金标准”,但有创且费用高;基于超声心动图的冠状动脉直径或 Z 值是当前最常用的 CAL 诊断方法,虽然具有较高的灵敏度和特异度,但并不能针对 CAL 进行预测^[9],因此需寻找可靠的血清标志物。

炎症反应能破坏冠状动脉血管内皮结构、功能,导致冠状动脉扩张而诱发 CAL;血管内皮功能障碍也能释放凝血因子而促进血栓形成,引起冠状动脉狭窄、阻塞而诱发 CAL^[11]。KNG1 是一种相对分子质量较高的激肽原,能促进白细胞向炎症部位迁移来增强炎症反应,并通过调控凝血因子促进血栓形成^[4]。

本研究结果显示,急性期 KD 患儿血清 KNG1 水平升高,增加了其 CAL 的风险。分析原因,KNG1 通过激活激肽-激肽释放酶系统,诱导内皮细胞和免疫细胞释放促炎介质,导致冠状动脉损伤和功能障碍,进而引起冠状动脉扩张或冠状动脉瘤的形成,从而增加 CAL 风险^[12-13]。同时,KNG1 能激活凝血因子Ⅻ使其转化为活性形式Ⅻa,Ⅻa 激活凝血因子Ⅺ进一步推动凝血级联反应,诱导冠状动脉内血栓形成,导致冠状动脉狭窄和闭塞而增加 CAL 风险^[14-15]。

MMP 是一类能降解和重塑细胞外基质成分的蛋白酶,能破坏血管内皮的同时诱导白细胞穿过血管壁到达炎症部位,进而促进炎症^[16]。TIMP3 是一种天然的 MMP 抑制剂,能通过结合并抑制 MMP 活性,进而发挥抗炎和保护血管内皮等作用^[17]。本研究中,急性期 KD 患儿血清 TIMP3 水平降低,TIMP3 水平升高降低其 CAL 的风险。分析原因,TIMP3 能结合 MMP 阻断其活性,从而抑制 MMP 通过降解细胞外基质和炎症反应对血管内皮的损伤,降低冠状动脉损伤和功能障碍,进而降低 CAL 风险^[18]。同时,TIMP3 可以抑制 A 解聚素和金属蛋白酶及血小板反应蛋白基序 10 活性,阻断血小板活化介导的凝血和血栓形成,降低 CAL 风险^[19-20]。

本研究还发现,IVIG 无反应和 NT-proBNP 水平升高会增加急性期 KD 患儿 CAL 风险,这与既往研究报道结果一致^[21]。IVIG 无反应会使 KD 患儿血管炎症不能得到有效控制,加剧冠状动脉损伤而增加 CAL 风险^[22];NT-proBNP 水平升高表示明显的心肌损害,间接反映 KD 患儿出现了 CAL。本研究 ROC 曲线显示,血清 NT-proBNP、KNG1、TIMP3 水平联合预测急性期 KD 患儿 CAL 的 AUC 大于血清 NT-

proBNP、KNG1、TIMP3 水平单独预测。这说明在 NT-proBNP 基础上联合检测血清 KNG1、TIMP3 水平可以更准确地进行预测 KD 患儿 CAL 风险。

综上所述,血清 KNG1 水平升高和 TIMP3 水平降低与急性期 KD 患儿 CAL 密切相关,二者联合 NT-proBNP 对急性期 KD 患儿 CAL 具有较高的预测价值。但本研究样本量相对有限,且未动态监测血清 KNG1、TIMP3 水平的变化。未来还需扩大样本量,进行多中心验证,并结合细胞与动物实验深入探讨其作用机制。

参考文献

[1] 陕西省川崎病诊疗中心/陕西省人民医院儿童病院,国家儿童医学中心/首都医科大学附属北京儿童医院,上海交通大学医学院附属儿童医院,等. 中国儿童川崎病诊疗循证指南(2023 年)[J]. 中国当代儿科杂志,2023,25(12): 1198-1210.

[2] 中华医学会儿科学分会心血管学组,中华医学会儿科学分会风湿学组,中华医学会儿科学分会免疫学组,等. 川崎病诊断和急性期治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2022,60(1):6-13.

[3] 陕西省川崎病诊疗中心/陕西省人民医院儿童病院,上海交通大学附属儿童医院,首都医科大学附属北京儿童医院,等. 阿司匹林在川崎病治疗中的儿科专家共识[J]. 中国当代儿科杂志,2022,24(6):597-603.

[4] 崔家博,尤崇革. KNG 结构及其在疾病中的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报,2023,45(3):533-542.

[5] LIU W,LIU C,ZHANG L,et al. Molecular basis of coronary artery dilation and aneurysms in patients with Kawasaki disease based on differential protein expression[J]. Mol Med Rep,2018,17(2):2402-2414.

[6] STETLER-STEVENSON W G. The continuing saga of tissue inhibitor of metalloproteinase 2;emerging roles in tissue homeostasis and cancer progression[J]. Am J Pathol,2023,193(10):1336-1352.

[7] 周敏,成少华,葛昌玲. 血清 Nrf2 和 TIMP3 水平在川崎病早期诊断及预后中的意义[J]. 四川医学,2023,44 (12):1299-1303.

[8] KOBAYASHI T,AYUSAWA M,SUZUKI H,et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (6th revised edition)[J]. Pediatr Int,2020,62(10):1135-1138.

[9] 中华医学会儿科学分会心血管学组,中华儿科杂志编辑委员会. 川崎病冠状动脉病变的临床处理建议(2020 年修订版)[J]. 中华儿科杂志,2020,58(9):718-724.

[10] 中国医师协会儿科医师分会风湿免疫学组. 中国儿童血管炎诊断与治疗系列专家共识之四——川崎病[J]. 中国

实用儿科杂志,2023,38(7):481-488.

[11] 于晓晴,张乾忠,祝华. 川崎病并发冠状动脉损害的诊治进展[J]. 中国小儿急救医学,2021,28(12):1107-1110.

[12] BRYK A H,NATORSKA J,ZABCZYK M,et al. Plasma fibrin clot proteomics in patients with acute pulmonary embolism: association with clot properties[J]. J Proteomics,2020,10(229):103946.

[13] PARK S,GU J Y,KIM H K. Contact system activation in disseminated intravascular coagulation;activities of prekallikrein and high-molecular-weight kininogen are significant risk factors[J]. J Thromb Thrombolysis,2022,54 (1):11-14.

[14] LI C,BARROETA A B,WONG S S,et al. Structures of factor XI and prekallikrein bound to domain 6 of high-molecular weight kininogen reveal alternate domain 6 conformations and exosites[J]. J Thromb Haemost, 2023,21(9):2378-2389.

[15] MOHAMMED B M,SUN M F,CHENG Q,et al. High molecular weight kininogen interactions with the homologs prekallikrein and factor XI:importance to surface-induced coagulation[J]. J Thromb Haemost,2024,22(1): 225-237.

[16] KIM I S,YANG W S,KIM C H. Physiological properties,functions,and trends in the matrix metalloproteinase inhibitors in inflammation-mediated human diseases[J]. Curr Med Chem,2023,30(18):2075-2112.

[17] 郑莉,谭成宇. miR-181b-5p 调控 TIMP3 对 apoE^{-/-}鼠动脉粥样硬化炎症影响及相关因子检验[J]. 基因组学与应用生物学,2018,37(5):2200-2206.

[18] HU M,MEGANATHAN I,ZHU J,et al. Loss of TIMP3, but not TIMP4, exacerbates thoracic and abdominal aortic aneurysm[J]. J Mol Cell Cardiol,2023,11(184):61-74.

[19] LIU C,YANG D,WANG H,et al. MicroRNA-197-3p mediates damage to human coronary artery endothelial cells via targeting TIMP3 in Kawasaki disease[J]. Mol Cell Biochem,2021,476(12):4245-4263.

[20] LEE C S M,KAUR A,MONTAGUE S J,et al. Tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) modulate platelet ADAM10 activity[J]. Platelets,2023,34(1):2288213.

[21] 王琼琼,赵胜. 血小板活化在川崎病中的研究进展[J]. 心血管病学进展,2021,42(6):552-554.

[22] 孙骊珠,凌艳萍,俞海国,等. 川崎病患儿并发冠状动脉损伤的危险因素及风险预测指标模型的评价与构建[J]. 现代生物医学进展,2023,23(2):283-288.