

• 论 著 •

# 川崎病患儿心肌酶相关指标、IL-6、BNP 与冠状动脉 Z 值的关系及对冠状动脉病变的预测价值\*

李 靖, 李 丹, 周 萍, 刘 茜, 刘石林<sup>△</sup>

云南省曲靖市妇幼保健院南苑儿童消化血液科, 云南曲靖 655000

**摘要:**目的 探讨川崎病患儿心肌酶相关指标[肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)]、白细胞介素-6(IL-6)、脑利钠肽(BNP)与冠状动脉 Z 值的关系及对冠状动脉病变的预测价值。方法 选取 2022 年 1 月至 2023 年 2 月该院收治的川崎病患儿 110 例作为研究组, 以及同期在该院行健康体检的健康儿童 110 例作为健康对照组, 测定所有研究对象 CK、CK-MB、LDH、IL-6、BNP 水平, 比较两组 CK、CK-MB、LDH、IL-6、BNP 水平差异, 行超声心动图检查, 测定冠状动脉 Z 值, 分析 CK、CK-MB、LDH、IL-6、BNP 与川崎病患儿冠状动脉 Z 值的相关性。根据川崎病患儿是否发生冠状动脉病变分组, 将其分为非冠状动脉病变组( $n=54$ )和冠状动脉病变组( $n=56$ ), 比较两组 CK、CK-MB、LDH、IL-6、BNP 水平、冠状动脉 Z 值变化, 探讨影响川崎病患儿冠状动脉病变的危险因素, 明确 CK、CK-MB、LDH、IL-6、BNP 水平、冠状动脉 Z 值对川崎病患儿冠状动脉病变的预测价值。结果 研究组 CK、CK-MB、LDH、IL-6、BNP 水平及冠状动脉 Z 值较健康对照组升高( $P<0.05$ )。相关性分析显示, CK、CK-MB、LDH、IL-6、BNP 与川崎病患儿冠状动脉 Z 值呈正相关( $P<0.05$ )。冠状动脉病变组年龄在 6 个月至 1 岁、发热持续时间 $>10$  d、IVIG 开始使用病程时间 $>10$  d、IVIG 治疗无应答占比、Kobayashi 评分较非冠状动脉病变组升高( $P<0.05$ )。冠状动脉病变组 CK、CK-MB、LDH 及 IL-6、BNP 水平、冠状动脉 Z 值较非冠状动脉病变组升高( $P<0.05$ )。中度扩张、冠状动脉瘤患儿 CK、CK-MB、LDH 及 IL-6、BNP 水平、冠状动脉 Z 值较轻度扩张患儿升高( $P<0.05$ ); 冠状动脉瘤患儿 CK、CK-MB、LDH 及 IL-6、BNP 水平、冠状动脉 Z 值较中度扩张患儿升高( $P<0.05$ )。年龄、发热持续时间、IVIG 开始使用病程时间、IVIG 治疗反应、Kobayashi 评分、CK、CK-MB、LDH 及 IL-6、BNP 水平、冠状动脉 Z 值均为导致川崎病患儿冠状动脉病变发生的独立危险因素( $P<0.05$ )。受试者工作特征曲线结果显示, CK、CK-MB、LDH、IL-6、BNP 联合冠状动脉 Z 值对川崎病患儿冠状动脉病变的预测效能高于各项指标单独预测, 曲线下面积为 0.934, 95%CI 0.856~0.988, 特异度、灵敏度分别为 92.31%、89.98%。结论 川崎病患儿 CK、CK-MB、LDH、IL-6、BNP 水平异常升高, 与冠状动脉 Z 值、冠状动脉病变有关, 可作为预测患儿冠状动脉病变的敏感指标。

**关键词:**川崎病; 心肌酶; 白细胞介素-6; 脑利钠肽; 冠状动脉 Z 值

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2023.23.017 **中图法分类号:**R725.4

**文章编号:**1673-4130(2023)23-2902-08 **文献标志码:**A

## Relationship between myocardial enzymes related indicators, IL-6, BNP and coronary artery Z score in children with Kawasaki disease and its predictive value for coronary artery lesions\*

LI Jing, LI Dan, ZHOU Ping, LIU Qian, LIU Shilin<sup>△</sup>

Department of Children's Digestive Hematology, Nanyuan, Qujing Maternal and Child Health Hospital, Qujing, Yunan 655000, China

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between myocardial enzymes related indicators [creatinine kinase (CK), creatine kinase isoenzyme (CK-MB), lactate dehydrogenase (LDH)], interleukin-6 (IL-6), brain natriuretic peptide (BNP) and coronary artery Z score in children with Kawasaki disease and their predictive value for coronary artery lesions. **Methods** A total of 110 children with Kawasaki disease admitted to the hospital from January 2022 to February 2023 were selected as the study group, and 110 healthy children who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the healthy control group. The levels of CK, CK-MB, LDH, IL-6 and BNP in all subjects were measured, and the differences of CK, CK-MB, LDH, IL-6 and BNP between the two groups were compared. The coronary artery Z-score was measured by echocardiography. The correlation between CK, CK-MB, LDH, IL-6, BNP and coronary artery Z-

\* 基金项目: 云南省科技厅科技计划项目(202001BA070023-0327)。

作者简介: 李靖, 女, 副主任医师, 主要从事儿童风湿免疫相关研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: 32655409@qq.com。

score in children with Kawasaki disease was analyzed. According to the presence or absence of coronary artery lesion, the children with Kawasaki disease were divided into non-coronary artery lesion group ( $n=54$ ) and coronary artery lesion group ( $n=56$ ). The changes of CK, CK-MB, LDH, IL-6, BNP levels and coronary artery Z-score were compared between the two groups, and the risk factors of coronary artery lesions in children with Kawasaki disease were explored. The predictive value of CK, CK-MB, LDH, IL-6, BNP levels and coronary artery Z-score for coronary artery lesions in children with Kawasaki disease were determined. **Results** Compared with the healthy control group, the study group had significantly higher levels of CK, CK-MB, LDH, IL-6, and BNP and coronary artery Z score ( $P<0.05$ ). Correlation analysis showed that CK, CK-MB, LDH, IL-6, BNP were positively correlated with coronary artery Z score in children with Kawasaki disease ( $P<0.05$ ). Compared with the non-coronary artery disease group, the coronary artery disease group had significantly higher age (6 months to 1 year), duration of fever  $>10$  d, duration of IVIG treatment  $>10$  d, proportion of non-response to IVIG treatment, and Kobayashi score ( $P<0.05$ ). The levels of CK, CK-MB, LDH, IL-6, BNP and coronary artery Z score were significantly higher in the coronary artery lesion group than in the non-coronary artery lesion group ( $P<0.05$ ). The levels of CK, CK-MB, LDH, IL-6, BNP and coronary artery Z score were significantly higher in children with moderate dilatation and coronary artery aneurysm than in those with mild dilatation ( $P<0.05$ ). The levels of CK, CK-MB, LDH, IL-6, BNP and coronary artery Z score in children with coronary artery aneurysm were higher than those in children with moderate dilatation ( $P<0.05$ ). Age, duration of fever, duration of IVIG treatment, response to IVIG treatment, Kobayashi score, levels of CK, CK-MB, LDH, IL-6, BNP, and coronary artery Z score were all independent risk factors for coronary artery lesions in children with Kawasaki disease ( $P<0.05$ ). Receiver operating characteristic curve showed that the predictive efficiency of CK, CK-MB, LDH, IL-6, BNP combined with coronary artery Z score for coronary artery lesions in children with Kawasaki disease was higher than that of each index alone, the area under the curve was 0.934, 95%CI was 0.856–0.988, the specificity and sensitivity were 92.31% and 89.98%, respectively. **Conclusion** Children with Kawasaki disease have abnormally increased levels of CK, CK-MB, LDH, IL-6, and BNP, which are associated with coronary artery Z score and coronary artery lesion and can be used as sensitive indicators for predicting coronary artery lesion in children.

**Key words:** Kawasaki disease; myocardial enzymes; interleukin-6; brain natriuretic peptide; coronary Z-score

川崎病属于一种常见的好发于儿童期的急性局限性血管炎,多发于婴幼儿、学龄前儿童,患儿多表现为持续发热、淋巴结增大等,急性期可诱导冠状动脉病变,研究显示,有 20%~25% 的患儿发生冠状动脉病变,影响预后康复<sup>[1]</sup>。既往临床上对于川崎病冠状动脉病变的诊断无特异性指标,仅依靠临床症状诊断,但诊断灵敏度较低,并不能指导临床早期制订针对性措施预防该病,故积极寻找有效预测川崎病患儿冠状动脉病变的可靠指标具有重要意义<sup>[2]</sup>。研究显示,川崎病患儿发生冠状动脉病变后,心肌供血不足致局部组织坏死,刺激心肌细胞分泌肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)等心肌酶,使其释放入血,导致 CK、CK-MB、LDH 水平升高<sup>[3]</sup>。脑利钠肽(BNP)是由心肌细胞所合成分泌的肽类激素,其合成分泌速度与心肌功能、心室压力有关,可用于评价冠状动脉病变<sup>[4]</sup>。另外报道发现,川崎病患儿均存在不同程度的血管炎症损伤,此过程中包括白细胞介素-6(IL-6)在内的炎症介质活性增加,通过影响 B 淋巴细胞功能,引起细胞内皮毒性,且可过度激活免疫应答而损伤血管内皮<sup>[5]</sup>。既往虽然已

有报道认为心肌酶、BNP、IL-6 与川崎病患儿冠状动脉病变有关,但并未有报道将其联合用于患儿冠状动脉病变的预测,鉴于此,为早期预测川崎病患儿冠状动脉病变状况,本研究以本院收治的 110 例川崎病患儿作为研究对象,分析 CK、CK-MB、LDH、BNP、IL-6 与患儿冠状动脉 Z 值的关系,并研究其对患儿冠状动脉病变的预测价值,以期早期预测患儿冠状动脉病变发生状况,从而改善患儿预后。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2022 年 1 月至 2023 年 2 月本院收治的 110 例川崎病患儿作为研究组,其中男 67 例,女 43 例,年龄 6 个月至 7 岁,平均  $(3.24 \pm 0.56)$  岁,同期选取于本院行健康体检的 110 例健康儿童作为健康对照组,其中男 62 例,女 48 例,年龄 6 个月至 8 岁,平均  $(3.31 \pm 0.47)$  岁,两组研究对象性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**纳入标准:** (1) 研究组符合美国心脏协会发布的小儿川崎病诊治指南<sup>[6]</sup>, ①发热持续时间  $\geq 5$  d, ②无脓性分泌物,但眼角膜充血, ③口腔黏膜充血, ④颈部淋巴结肿大, ⑤四肢出现不同程度变化,如手足异常

水肿、指趾脱皮,⑥伴有红斑,同时符合①、⑥或①和②~⑤中任意一项即可诊断为川崎病;(2)健康对照组各项体检结果正常,身体健康;(3)所有研究对象家属对本研究均知情,签署了知情同意书,且获得本院伦理委员会批准。

排除标准:(1)风湿免疫疾病病变者;(2)无法控制的严重感染者;(3)先天性心脏病、心肌炎或严重心律失常者;(4)良恶性肿瘤变者;(5)精神疾病,不配合检查者。

### 1.2 方法

1.2.1 CK、CK-MB、LDH、IL-6、BNP 检测 采集研究对象入组后 3 mL 静脉血(空腹),3 500 r/min 离心 10 min 获得上层血清,使用迪瑞医疗 CS-6400 全自动生化分析仪测定 CK、CK-MB、LDH 水平。使用酶联免疫吸附试验检测 IL-6、BNP 水平,取血清,标记酶标板,制备标准品,反应孔加入 100  $\mu$ L 血清、100  $\mu$ L 标准品,恒温环境下孵育 2 h,清洗反应板,加入 IL-6、BNP 抗体工作液、3,3',5,5'-四甲基联苯胺溶液。45 min 后终止反应,450 nm 波长处测定吸光度,绘制标准曲线,获得血清 IL-6、BNP 水平。

1.2.2 冠状动脉 Z 值测定 所有研究对象均行超声心动图检查,测量左冠状动脉主干(LCA)内径、右冠状动脉主干(RCA)内径,计算 Z 值,Z 值=[LCA 或 RCA 实测值-LCA 或 RCA 诊断平均数]/均方差。

1.2.3 冠状动脉病变评价 冠状动脉病变标准<sup>[6-7]</sup>:冠状动脉内径 $\geq 3$  mm 或冠状动脉内径是邻近段的 1.5 倍以上。冠状动脉轻度扩张:冠状动脉内径在 3~4 mm,与主动脉根部内径之比在 0.16~<0.30;冠状动脉中度扩张:4 mm<冠状动脉内径<8 mm,与主动脉根部内径之比在 0.30~0.60;冠状动脉瘤:冠状动脉内径 $\geq 8$  mm,与主动脉根部内径之比>0.60。根据川崎病患儿是否出现冠状动脉病变将其分为非冠状动脉病变组( $n=54$ )和冠状动脉病变组( $n=56$ )。

1.2.4 临床资料统计 统计冠状动脉病变组、非冠状动脉病变组性别、年龄、发热持续时间、累及系统症

状、静注人免疫球蛋白(IVIG)开始使用病程时间、IVIG 剂量、IVIG 治疗反应、Kobayashi 评分、血常规[血小板计数(PLT)、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEUT)、淋巴细胞计数(LY)]等临床资料。Kobayashi 评分<sup>[8]</sup>:以年龄、PLT、C-反应蛋白(CRP)、接受 IVIG 治疗时间、NEUT、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血钠水平这 7 项评价,年龄 $\leq 1$ 岁、PLT $\leq 300\times 10^9$ /L、CRP $\geq 100$  mg/L 分别记为 1 分,接受 IVIG 治疗时间在病程 4 d 内、NEUT $\geq 80\%$ 、ALT $\geq 100$  U/L、血钠 $\geq 133$  mmol/L 分别记为 2 分,总分为 11 分,分数越高说明患儿冠状动脉病变风险越高。

1.3 指标观察 (1)比较健康对照组、研究组 CK、CK-MB、LDH、IL-6、BNP 水平差异,并测定冠状动脉 Z 值,分析 CK、CK-MB、LDH、IL-6、BNP 与川崎病患儿冠状动脉 Z 值的相关性。(2)比较冠状动脉病变组、非冠状动脉病变组临床资料,并分析 CK、CK-MB、LDH、IL-6、BNP 水平、冠状动脉 Z 值差异,探讨影响川崎病患儿冠状动脉病变的危险因素。(3)分析 CK、CK-MB、LDH、IL-6、BNP 水平、冠状动脉 Z 值对川崎病患儿冠状动脉病变的预测价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件对数据进行分析处理。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较使用独立样本  $t$  检验,多组比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD- $t$  检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 $\chi^2$  检验;采用 Pearson 或 Spearman 检验分析相关性;采用多因素 Logistic 回归分析影响川崎病患儿冠状动脉病变发生的危险因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 CK、CK-MB、LDH、IL-6、BNP 及冠状动脉 Z 值对川崎病患儿冠状动脉病变发生的预测价值。检验水准 $\alpha=0.05$ ,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 健康对照组和研究组 CK、CK-MB、LDH、IL-6、BNP 水平比较 研究组 CK、CK-MB、LDH、IL-6、BNP 水平均高于健康对照组( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 健康对照组和研究组 CK、CK-MB、LDH、IL-6、BNP 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | CK(U/L)            | CK-MB(U/L)       | LDH(U/L)           | IL-6(ng/mL)        | BNP(pg/mL)         |
|----------|----------|--------------------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 健康对照组    | 110      | 115.64 $\pm$ 11.32 | 14.53 $\pm$ 2.41 | 165.64 $\pm$ 29.09 | 98.98 $\pm$ 10.54  | 78.84 $\pm$ 9.43   |
| 研究组      | 110      | 209.98 $\pm$ 34.52 | 36.56 $\pm$ 5.47 | 214.67 $\pm$ 45.53 | 314.42 $\pm$ 56.64 | 465.64 $\pm$ 65.75 |
| <i>t</i> |          | 27.240             | 38.650           | 9.518              | 39.220             | 61.080             |
| <i>P</i> |          | <0.001             | <0.001           | <0.001             | <0.001             | <0.001             |

2.2 健康对照组和研究组冠状动脉 Z 值比较 研究组冠状动脉 Z 值高于健康对照组( $P<0.05$ )。见表 2。

2.3 CK、CK-MB、LDH、IL-6、BNP 与川崎病患儿冠

状动脉 Z 值的相关性分析 相关性分析结果显示,CK、CK-MB、LDH、IL-6、BNP 与川崎病患儿冠状动脉 Z 值呈正相关( $P<0.05$ )。见表 3。

2.4 冠状动脉病变组和非冠状动脉病变组川崎病患

儿临床资料比较 冠状动脉病变组年龄在 6 个月至 1 岁、发热持续时间>10 d、IVIG 开始使用病程时间>10 d、IVIG 治疗无应答占比及 Kobayashi 评分高于非冠状动脉病变组( $P<0.05$ );两组在性别、累及系统症状、IVIG 剂量、血常规指标等资料中比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 4。

| 表 2 健康对照组和研究组冠状动脉 Z 值比较( $\bar{x}\pm s$ ) |          |           |           |
|-------------------------------------------|----------|-----------|-----------|
| 组别                                        | <i>n</i> | LCA-Z 值   | RCA-Z 值   |
| 健康对照组                                     | 110      | 1.54±0.14 | 1.60±0.15 |
| 研究组                                       | 110      | 1.89±0.23 | 1.83±0.20 |
| <i>t</i>                                  |          | 13.630    | 9.649     |
| <i>P</i>                                  |          | <0.001    | <0.001    |

2.5 冠状动脉病变组和非冠状动脉病变组川崎病患

| 表 4 冠状动脉病变组和非冠状动脉病变组川崎病患儿临床资料比较[ <i>n</i> (%)或 $\bar{x}\pm s$ ] |                         |                        |            |          |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------|------------|----------|
| 临床资料                                                            | 非冠状动脉病变组( <i>n</i> =54) | 冠状动脉病变组( <i>n</i> =56) | $\chi^2/t$ | <i>P</i> |
| 男                                                               | 37(68.52)               | 30(53.57)              | 2.580      | 0.108    |
| 女                                                               | 17(31.48)               | 26(46.43)              |            |          |
| 年龄(岁)                                                           |                         |                        |            |          |
| >1~7                                                            | 35(64.81)               | 20(35.71)              | 9.312      | 0.002    |
| 6 个月至 1 岁                                                       | 19(35.19)               | 36(64.29)              |            |          |
| 发热持续时间(d)                                                       |                         |                        |            |          |
| >10                                                             | 14(25.93)               | 29(51.79)              | 7.721      | 0.005    |
| ≤10                                                             | 40(74.07)               | 27(48.21)              |            |          |
| 累及系统症状                                                          |                         |                        |            |          |
| 消化系统症状                                                          | 10(18.52)               | 11(19.64)              | 0.022      | 0.881    |
| 神经系统症状                                                          | 9(16.67)                | 12(21.43)              | 0.404      | 0.525    |
| 呼吸系统症状                                                          | 14(25.93)               | 16(28.57)              | 0.097      | 0.755    |
| IVIG 开始使用病程时间(d)                                                |                         |                        |            |          |
| >10                                                             | 10(18.52)               | 26(46.42)              | 9.727      | 0.002    |
| ≤10                                                             | 44(81.48)               | 30(53.57)              |            |          |
| IVIG 剂量(g/kg)                                                   |                         |                        |            |          |
| >2                                                              | 20(37.04)               | 22(39.29)              | 0.059      | 0.808    |
| ≤2                                                              | 34(62.96)               | 34(60.71)              |            |          |
| IVIG 治疗反应                                                       |                         |                        |            |          |
| 应答                                                              | 39(72.22)               | 27(48.21)              | 6.602      | 0.010    |
| 无应答                                                             | 15(27.78)               | 29(51.79)              |            |          |
| Kobayashi 评分(分)                                                 | 2.31±0.54               | 5.46±1.09              | 19.090     | <0.001   |
| 血常规                                                             |                         |                        |            |          |
| PLT(×10 <sup>9</sup> /L)                                        | 378.89±54.63            | 380.94±55.67           | 0.195      | 0.846    |
| WBC(×10 <sup>9</sup> /L)                                        | 13.42±2.31              | 13.26±2.45             | 0.352      | 0.725    |
| NEUT(×10 <sup>9</sup> /L)                                       | 3.42±0.78               | 3.45±0.96              | 0.180      | 0.858    |
| LY(×10 <sup>9</sup> /L)                                         | 7.83±1.23               | 7.89±1.42              | 0.237      | 0.813    |

2.6 不同冠状动脉病变程度患儿 CK、CK-MB、LDH、IL-6、BNP 水平、冠状动脉 Z 值比较 根据冠状

儿 CK、CK-MB、LDH、IL-6、BNP 水平、冠状动脉 Z 值比较 冠状动脉病变组 CK、CK-MB、LDH 及 IL-6、BNP 水平、冠状动脉 Z 值均高于非冠状动脉病变组( $P<0.05$ )。见表 5。

| 表 3 CK、CK-MB、LDH、IL-6、BNP 与川崎病患儿冠状动脉 Z 值的相关性分析结果 |          |          |          |          |
|--------------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|
| 指标                                               | LCA-Z 值  |          | RCA-Z 值  |          |
|                                                  | <i>r</i> | <i>P</i> | <i>r</i> | <i>P</i> |
| CK                                               | 0.440    | <0.001   | 0.570    | <0.001   |
| CK-MB                                            | 0.653    | <0.001   | 0.515    | <0.001   |
| LDH                                              | 0.595    | <0.001   | 0.464    | <0.001   |
| IL-6                                             | 0.516    | <0.001   | 0.532    | <0.001   |
| BNP                                              | 0.430    | <0.001   | 0.474    | <0.001   |

动脉病变程度,将川崎病患儿分为轻度扩张患儿(22 例)、中度扩张患儿(19 例),冠状动脉瘤患儿(15 例)。中度扩张、冠状动脉瘤患儿 CK、CK-MB、LDH 及 IL-6、BNP 水平、冠状动脉 Z 值高于轻度扩张患儿( $P<0.05$ );冠状动脉瘤患儿 CK、CK-MB、LDH 及 IL-6、BNP 水平、冠状动脉 Z 值高于中度扩张患儿( $P<0.05$ )。见表 6。

**2.7 影响川崎病患儿冠状动脉病变发生的多因素 Logistic 回归分析** 以川崎病患儿冠状动脉病变发生为因变量(发生=1,未发生=0),以年龄、发热持续时间、IVIG 开始使用病程时间、IVIG 治疗反应、Kobayashi 评分、CK、CK-MB、LDH 及 IL-6、BNP 水平、冠状动脉 Z 值为自变量进行赋值,具体赋值:年龄 6 个月至 1 岁=1,>1~7 岁=0;发热持续时间>10 d=

1,≤10 d=0;IVIG 开始使用病程时间>10 d=1,≤10 d=0;IVIG 治疗无应答=1,应答=0;其余因变量均原值录入。经多因素 Logistic 回归分析发现,年龄、发热持续时间、IVIG 开始使用病程时间、IVIG 治疗反应、Kobayashi 评分、CK、CK-MB、LDH 及 IL-6、BNP 水平、冠状动脉 Z 值均为导致川崎病患儿冠状动脉病变发生的独立危险因素( $P<0.05$ )。见表 7。

**2.8 CK、CK-MB、LDH、IL-6、BNP 水平、冠状动脉 Z 值对川崎病患儿冠状动脉病变的预测价值分析** ROC 曲线结果显示,CK、CK-MB、LDH、IL-6、BNP 联合冠状动脉 Z 值预测川崎病患儿冠状动脉病变的效能优于各项指标单独预测,AUC 为 0.934,95%CI 0.856~0.988,特异度、灵敏度分别为 92.31%、89.98%。见表 8。

| 表 5 冠状动脉病变组和非冠状动脉病变组患儿 CK、CK-MB、LDH、IL-6、BNP 水平、冠状动脉 Z 值比较( $\bar{x}\pm s$ ) |          |              |                |              |                 |                |           |           |
|------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------|----------------|--------------|-----------------|----------------|-----------|-----------|
| 组别                                                                           | <i>n</i> | CK<br>(U/L)  | CK-MB<br>(U/L) | LDH<br>(U/L) | IL-6<br>(ng/mL) | BNP<br>(pg/mL) | LCA-Z 值   | RCA-Z 值   |
| 非冠状动脉病变组                                                                     | 54       | 186.87±23.42 | 30.12±3.98     | 189.09±20.54 | 280.98±32.41    | 403.53±45.63   | 1.78±0.21 | 1.76±0.14 |
| 冠状动脉病变组                                                                      | 56       | 254.43±43.32 | 43.42±4.35     | 249.93±30.89 | 350.92±45.54    | 498.98±56.56   | 1.99±0.34 | 1.97±0.21 |
| <i>t</i>                                                                     |          | 9.135        | 16.710         | 12.120       | 16.000          | 9.720          | 3.880     | 6.148     |
| <i>P</i>                                                                     |          | <0.001       | <0.001         | <0.001       | <0.001          | <0.001         | <0.001    | <0.001    |

| 表 6 不同冠状动脉病变程度患儿 CK、CK-MB、LDH、IL-6、BNP 水平、冠状动脉 Z 值比较( $\bar{x}\pm s$ ) |          |                            |                          |                            |                            |                            |                         |                         |
|------------------------------------------------------------------------|----------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 不同冠状动脉病变程度                                                             | <i>n</i> | CK<br>(U/L)                | CK-MB<br>(U/L)           | LDH<br>(U/L)               | IL-6<br>(ng/mL)            | BNP<br>(pg/mL)             | LCA-Z 值                 | RCA-Z 值                 |
| 轻度扩张                                                                   | 22       | 213.32±34.32               | 35.45±3.54               | 210.32±22.43               | 300.12±34.53               | 387.80±41.23               | 1.80±0.20               | 1.97±0.18               |
| 中度扩张                                                                   | 19       | 277.75±35.64 <sup>a</sup>  | 45.53±5.67 <sup>a</sup>  | 254.53±35.53 <sup>a</sup>  | 364.53±37.75 <sup>a</sup>  | 488.95±54.64 <sup>a</sup>  | 2.04±0.34 <sup>a</sup>  | 2.11±0.29 <sup>a</sup>  |
| 冠状动脉瘤                                                                  | 15       | 365.54±56.54 <sup>ab</sup> | 78.65±8.79 <sup>ab</sup> | 377.87±42.31 <sup>ab</sup> | 476.56±51.14 <sup>ab</sup> | 598.89±65.73 <sup>ab</sup> | 2.34±0.25 <sup>ab</sup> | 2.40±0.31 <sup>ab</sup> |

注:与轻度扩张患儿比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与中度扩张患儿比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

| 表 7 影响川崎病患儿冠状动脉病变发生的多因素 Logistic 回归分析 |         |           |                      |          |           |               |
|---------------------------------------|---------|-----------|----------------------|----------|-----------|---------------|
| 项目                                    | $\beta$ | <i>SE</i> | <i>Wald</i> $\chi^2$ | <i>P</i> | <i>OR</i> | 95% <i>CI</i> |
| 常量                                    | 9.234   | 3.856     | 5.446                | 0.001    | —         | —             |
| 年龄                                    | 0.295   | 0.103     | 8.204                | <0.001   | 1.352     | 1.089~1.775   |
| 发热持续时间                                | 0.433   | 0.170     | 6.574                | <0.001   | 1.546     | 1.221~2.342   |
| IVIG 开始使用病程时间                         | 0.365   | 0.123     | 8.534                | <0.001   | 1.787     | 1.254~2.687   |
| IVIG 治疗反应                             | 1.534   | 0.415     | 10.342               | <0.001   | 2.113     | 1.787~4.352   |
| Kobayashi 评分                          | 1.184   | 0.643     | 12.453               | <0.001   | 3.241     | 2.784~6.563   |
| CK                                    | 1.187   | 0.712     | 10.903               | <0.001   | 2.435     | 1.654~3.452   |
| CK-MB                                 | 1.167   | 0.643     | 9.893                | <0.001   | 2.009     | 1.575~3.445   |
| LDH                                   | 1.493   | 0.662     | 7.684                | <0.001   | 1.786     | 1.053~4.536   |
| IL-6                                  | 1.176   | 0.589     | 6.575                | <0.001   | 1.443     | 1.112~3.425   |
| BNP                                   | 1.362   | 0.389     | 5.646                | <0.001   | 1.789     | 1.231~2.895   |
| LCA-Z 值                               | 1.354   | 0.435     | 4.352                | 0.029    | 1.546     | 1.231~3.442   |
| RCA-Z 值                               | 0.879   | 0.598     | 4.563                | 0.026    | 1.342     | 1.000~2.252   |

注:—为此项无数据。

表 8 CK、CK-MB、LDH、IL-6、BNP 水平、冠状动脉 Z 值对川崎病患儿冠状动脉病变的预测价值分析

| 项目      | AUC   | 95%CI       | 最佳临界值        | 特异度(%) | 灵敏度(%) |
|---------|-------|-------------|--------------|--------|--------|
| CK      | 0.854 | 0.789~0.876 | 223.42 U/L   | 84.35  | 79.98  |
| CK-MB   | 0.786 | 0.745~0.823 | 38.90 U/L    | 80.12  | 74.53  |
| LDH     | 0.823 | 0.768~0.867 | 221.32 U/L   | 83.24  | 78.67  |
| IL-6    | 0.870 | 0.799~0.912 | 309.89 ng/mL | 86.45  | 80.43  |
| BNP     | 0.897 | 0.834~0.945 | 465.65 pg/mL | 87.89  | 85.45  |
| LCA-Z 值 | 0.810 | 0.768~0.897 | 1.81         | 82.09  | 75.64  |
| RCA-Z 值 | 0.800 | 0.776~0.878 | 1.83         | 81.89  | 75.66  |
| 联合预测    | 0.934 | 0.856~0.988 | —            | 92.31  | 89.98  |

注：—为此项无数据。

3 讨 论

目前世界范围内川崎病的发病率逐年升高,患儿多表现为持续 5~11 d 的体温升高,大多超过 39℃,临床研究显示,环境污染、链球菌感染均可引起川崎病的发生,且往往累及冠状动脉,尤其是急性期,可致冠状动脉扩张、内膜增厚,若不能及时诊断和治疗可引起患儿终身性心血管损伤<sup>[9-11]</sup>。由于川崎病患儿症状并不典型,往往影响对冠状动脉病变的诊断,虽然冠状动脉造影可准确评估患儿冠状动脉病变状况,但损伤较大,安全性较低,限制了在临床的应用。

川崎病患儿大多伴有心肌纤维化、免疫功能障碍等病理改变,可加剧心室功能障碍,引起心肌损伤,增加 CK、CK-MB、LDH 等心肌酶合成量,而心肌细胞膜通透性改变,促使心肌酶释放入血,进而表现为血清心肌酶相关指标水平升高<sup>[12-13]</sup>。CK 主要存在于心肌细胞中,在心肌损伤后,其分泌量增加,与心肌损伤程度呈正相关<sup>[13]</sup>。CK-MB 属于 CK 的同工酶,在心肌损伤 3~8 h 内开始升高,18~24 h 时达到最高峰,其水平越高表示患儿心肌损伤越重<sup>[14]</sup>。LDH 多见于心肌细胞,常与 CK、CK-MB 联合评价心肌损伤状况<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,川崎病患儿血清 CK、CK-MB、LDH 水平均升高,且出现冠状动脉瘤的患儿 CK、CK-MB、LDH 水平高于轻中度冠状动脉扩张患者,且与冠状动脉 Z 值呈正相关,可能参与冠状动脉病变的形成,笔者推测 CK、CK-MB、LDH 水平升高可能与川崎病发展过程中部分患儿冠状动脉血管血栓形成,引起血液循环障碍,损伤心肌,进而影响心肌酶分泌,导致其水平异常升高有关。

研究显示,在川崎病发生后,患儿局部心肌聚集大量的炎症细胞因子,在炎症细胞因子的刺激下引起心室重构,抑制心肌收缩,诱导心肌细胞坏死或凋亡<sup>[16]</sup>。BNP 属于一种由心肌合成分泌的内分泌素,定位于 1 号染色体短臂末端,经肾素-血管紧张素-醛固酮系统调控机体水钠、血容量、血压平衡,既往多用于评估心血管损伤程度<sup>[17-18]</sup>。研究显示,在心肌负荷增大或心室扩张发生时,刺激心室肌细胞分泌 BNP,进而表现为 BNP 水平升高<sup>[19-20]</sup>。王磊等<sup>[20]</sup>在其一项

研究中发现,伴有肝损伤的川崎病患儿血清 BNP 水平升高,与心功能有关。另外陈小洁等<sup>[21]</sup>报道显示,BNP 可用于川崎病患儿急性期冠状动脉病变的预测,其水平升高是引起患儿冠状动脉病变的独立危险因素。本研究结果显示,BNP 在川崎病患儿血清中水平升高,与患儿冠状动脉 Z 值呈正相关,且出现冠状动脉病变的患儿水平升高更明显,是影响冠状动脉病变的危险因素,此结果提示,BNP 可能影响川崎病冠状动脉病变的发生,究其原因可能与川崎病发生后致心肌局部损伤,改变心肌应变力,引起异常的心肌机械运动,进而导致 BNP 合成分泌增加有关。

既往研究显示,处于急性期的川崎病患儿存在一定的免疫系统激活现象,具体表现为 T 淋巴细胞异常增殖、B 淋巴细胞异常活化及多种细胞因子分泌异常,在此过程中活化的 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及单核细胞合成大量的炎症介质,各种炎症介质相互作用,放大血管炎症损伤,最终导致冠状动脉病变<sup>[22]</sup>。IL-6 是由辅助性 T 淋巴细胞 2、单核细胞等所分泌的可溶性炎症介质,定位于染色体 7p21,具有促进 B 淋巴细胞分化、介导炎症反应的作用<sup>[23-24]</sup>。研究显示,在组织损伤、机体感染发生过程中,IL-6 大量合成并释放入血,经血流进入肝脏,诱导大量 C-反应蛋白等急性期蛋白生成,刺激急性期反应,引起宿主防御,但在 IL-6 分泌过度时可放大大局部炎症级联反应,加重组织损伤和感染程度<sup>[25]</sup>。另外 IL-6 还可诱导 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞分化为辅助性 T 淋巴细胞 17,抑制调节性 T 淋巴细胞分化,引起机体抗炎、促炎失衡,最终导致炎症过度<sup>[26]</sup>。目前随着临床上对 IL-6 的逐渐深入研究显示,IL-6 可直接损伤血管内皮细胞,产生多种趋化因子、细胞因子破坏血管壁结构,引起血管内皮功能障碍,促进动脉粥样硬化,最终引起冠状动脉病变的发生<sup>[27]</sup>。在本研究中分析 IL-6 在川崎病患儿血清中的水平发现,川崎病患儿血清 IL-6 水平明显高于健康儿童,与患儿冠状动脉 Z 值呈正相关,出现冠状动脉病变的患儿 IL-6 水平高于未出现冠状动脉病变患儿,且随着患儿冠状动脉病变程度的加重水平升高越明显,是引起患儿冠状动脉病变发生的独立危险因素,

其可能参与川崎病冠状动脉病变的发生,笔者推测 IL-6 可能经激活某个信号通路,损伤血管壁,引起血管内皮障碍,并募集中性粒细胞样细胞于血管壁,引起血管炎症损伤,最终导致冠状动脉病变的发生。

本研究结果显示,年龄、发热持续时间、IVIG 开始使用病程时间、IVIG 治疗反应、Kobayashi 评分均可引起冠状动脉病变,其中年龄越小、发热持续时间越长、IVIG 开始使用病程时间越长、治疗无应答患儿冠状动脉病变发生风险越高,此结果与唐利瑛等<sup>[28]</sup>报道结果一致,提示临床应重点关注具有上述特征的患儿。另外多因素 Logistic 回归分析结果显示,CK、CK-MB、LDH、IL-6、BNP 水平及冠状动脉 Z 值同样是引起冠状动脉病变的独立危险因素,且进一步绘制 ROC 曲线发现,CK、CK-MB、LDH、IL-6、BNP 水平及冠状动脉 Z 值均可用于川崎病患儿冠状动脉病变的预测,但相比单项指标,各项指标联合预测效能更优,此结果提示着,临床在评估川崎病患儿冠状动脉病变发生时应综合各项指标分析,以提高预测准确度,尽早采取针对性措施预防,在最大程度上改善患儿预后。

综上所述,川崎病患儿 CK、CK-MB、LDH、IL-6、BNP 水平异常升高,与患儿冠状动脉 Z 值有关,且发生冠状动脉病变的患儿上述指标水平升高加剧,随着冠状动脉病变程度的加重,CK、CK-MB、LDH、IL-6、BNP 水平逐渐升高,是冠状动脉病变发生的独立危险因素,可作为预测川崎病患儿冠状动脉病变发生的敏感指标。

参考文献

[1] HAMADA H, SUZUKI H, ONOUCHI Y, et al. Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(10176): 1128-1137.

[2] WU R Y, JIANG W, SUN Y K, et al. Indicators of oxidative stress in the prediction of coronary artery lesions in patients with Kawasaki disease [J]. *J Clin Rheumatol*, 2023, 29(3): 126-131.

[3] 杨荣荣, 马佳娜. 超声心动图和心肌酶学检测在患儿川崎病合并冠状动脉病变诊断中的应用 [J]. *陕西医学杂志*, 2020, 49(10): 1259-1261.

[4] LIN K H, CHANG S S, YU C W, et al. Usefulness of natriuretic peptide for the diagnosis of Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2015, 5(4): e006703.

[5] 闵丽, 袁时健, 刘亚红, 等. 川崎病患儿血浆 YKL-40、CRP、IL-6 对急性期冠状动脉损伤的诊断价值 [J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(4): 367-372.

[6] 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.

[7] 朴金花, 杨思睿. 川崎病并冠状动脉损害的诊断和治疗 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26(1): 72-74.

[8] 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.

[9] HE L, LIU F, YAN W, et al. Randomized trial of different initial intravenous immunoglobulin regimens in Kawasaki disease [J]. *Pediatr Int*, 2021, 63(7): 757-763.

[10] WANG Z, ZHANG J, YAN H, et al. Kawasaki disease and atopic diseases: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2022, 183(4): 389-397.

[11] BRODERICK C, KOBAYASHI S, SUTO M, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 4: CD014884.

[12] 夏艳斌, 郑桂霞. 组织多普勒结合心肌酶学测定对小儿川崎病心肌损害的诊断价值 [J]. *中国生育健康杂志*, 2015, 26(Z1): 44-46.

[13] 许莉莉, 朱丽娟. 中性粒细胞表面 CD64 表达结合心肌酶学诊断小儿川崎病并心肌损伤的临床研究 [J]. *中国妇幼保健研究*, 2022, 33(8): 53-58.

[14] 白允保, 张建明. 川崎病患儿血清 CK-MB、NT-proBNP、H-FABP 水平与超声心动图冠状动脉内径 Z 值的相关性分析 [J]. *解放军医药杂志*, 2022, 34(8): 64-67.

[15] WANG J G, ZHONG Z J, LI M, et al. Coronavirus disease 2019-related multisystem inflammatory syndrome in children: a systematic review and meta-analysis [J]. *Biochem Res Int*, 2021, 21(1): 5596727.

[16] WEN J X, BAI X, NIU Y, et al. Diagnostic accuracy of N-terminal pro-brain natriuretic peptide for Kawasaki disease: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(11): e14538.

[17] YU J, LI H H, DONG L. Meta-analysis: diagnostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide for Kawasaki disease [J]. *Clin Lab*, 2016, 62(10): 1903-1910.

[18] LLOMBART V, ANTOLIN-FONTES A, BUSTAMANTE A, et al. B-type natriuretic peptides help in cardioembolic stroke diagnosis: pooled data meta-analysis [J]. *Stroke*, 2015, 46(5): 1187-1195.

[19] 陈琳, 梁彩文, 龙丽娜. 川崎病患儿血清炎症因子、BNP、h-FABP 水平变化及其与冠状动脉损伤的关系 [J]. *海南医学*, 2021, 32(15): 1938-1941.

[20] 王磊, 陈玉. 小儿川崎病合并肝损害对血清 BNP、CRP 的影响及其与心肾功能的关系 [J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(8): 1781-1784.

[21] 陈小洁, 桂珍, 吴梦, 等. D-二聚体联合脑钠肽检测用于预测儿童川崎病急性期并发冠状动脉 (下转第 2913 页)

- C, et al. Identification and characterization of CTRP9, a novel secreted glycoprotein, from adipose tissue that reduces serum glucose in mice and forms heterotrimers with adiponectin[J]. *FASEB J*, 2009, 23(1): 241-258.
- [6] WOLF R M, STEELE K E, PETERSON L A, et al. C1q/TNF-related protein-9 (CTRP9) levels are associated with obesity and decrease following weight loss surgery [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(5): 2211-2217.
- [7] HWANG Y C, WOO O S, PARK S W, et al. Association of serum C1q/TNF-Related Protein-9 (CTRP9) concentration with visceral adiposity and metabolic syndrome in humans[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2014, 38(9): 1207-1212.
- [8] PARCHA V, HEINDL B, KALRA R, et al. Insulin resistance and cardiometabolic risk profile among nondiabetic American young adults: insights from NHANES [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(1): e25-e37.
- [9] 邢小燕, 杨文英, 杨兆军. 胰岛素抵抗指数在不同糖耐量人群中诊断代谢综合征的作用[J]. *中华糖尿病杂志*, 2004, 12(3): 31-35.
- [10] OGAWA W, ARAKI E, ISHIGAKI Y, et al. New classification and diagnostic criteria for insulin resistance syndrome[J]. *Endocr J*, 2022, 69(2): 107-113.
- [11] LI X R, ZHANG D Y, VATNER D F, et al. Mechanisms by which adiponectin reverses high fat diet-induced insulin resistance in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(51): 32584-32593.
- [12] ENGIN A. Adiponectin-resistance in obesity[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 960: 415-441.
- [13] SCHANBACHER C, HERMANN S H M, LORENZ K, et al. Complement 1q/tumor necrosis factor-related proteins (CTRPs): structure, receptors and signaling[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(2): 559.
- [14] WONG G W, KRAWCZYK S A, KITIDIS-MITROKOSTAS C, et al. Identification and characterization of CTRP9, a novel secreted glycoprotein, from adipose tissue that reduces serum glucose in mice and forms heterotrimers with adiponectin[J]. *FASEB J*, 2009, 23(1): 241-258.
- [15] FADAEI R, AZADI S M, LAHER I, et al. Increased levels of ANGPTL3 and CTRP9 in patients with obstructive sleep apnea and their relation to insulin resistance and lipid metabolism and markers of endothelial dysfunction [J]. *Lab Med*, 2023, 54(1): 83-89.
- [16] WANG G, HAN B H, ZHANG R X, et al. C1q/TNF-Related protein 9 attenuates atherosclerosis by inhibiting hyperglycemia-induced endothelial cell senescence through the AMPK $\alpha$ /KLF4 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 758792.
- [17] PETERSON J M, WEI Z, SELDIN M M, et al. CTRP9 transgenic mice are protected from diet-induced obesity and metabolic dysfunction[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2013, 305(5): R522-R533.
- [18] ZUO A J, ZHAO X Y, LI T T, et al. CTRP9 knockout exaggerates lipotoxicity in cardiac myocytes and high-fat diet-induced cardiac hypertrophy through inhibiting the LKB1/AMPK pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(4): 2635-2647.
- [19] AKSIN S, ANDAN C. Protein-9 (CTRP9) levels associated with C1q tumor necrosis factor in obese preeclamptic, non-obese preeclamptic, obese and normal pregnant women[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2021, 34(15): 2540-2547.
- (收稿日期: 2023-04-05 修回日期: 2023-10-20)
- 
- (上接第 2908 页)
- 损害的价值[J]. *浙江医学*, 2020, 42(10): 1051-1054.
- [22] 郭璇, 宋瑶, 阿布来提·阿不都哈尔. 肺炎支原体感染合并川崎病患儿血清 IL-6、IL-8 及 IL-10 水平与冠状动脉损伤的相关性[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(8): 1069-1072.
- [23] 魏薇, 吴月, 程中乐, 等. IL-6 与经典炎症指标预测川崎病患儿丙种球蛋白敏感性及冠状动脉损害的对比研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(2): 306-310.
- [24] 任倩, 吴新. 血清中 25(OH)D<sub>3</sub>、NT-proBNP 和 IL-6 在川崎病患儿中的早期诊断价值[J]. *中国妇幼保健研究*, 2021, 32(5): 740-743.
- [25] 邵东, 陈洁. 川崎病患儿血清中 25-(OH) D<sub>3</sub>、NT-proBNP 和 IL-6 表达水平及诊断价值[J]. *中国地方病防治杂志*, 2019, 34(6): 690-691.
- [26] 江雅静, 钱程, 赵玉岐. 川崎病合并冠状动脉病变患儿血清 NT-proBNP、IL-6 水平变化及临床意义研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(5): 503-506.
- [27] 江雅静, 赵玉岐, 王鹤, 等. 血清 NT-proBNP 与 IL-6 在川崎病患儿中的水平变化及临床意义[J]. *实用预防医学*, 2018, 25(2): 199-201.
- [28] 唐利瑛, 徐震, 陈晓霞. 川崎病患儿不同程度冠脉病变的相关因素分析及预测模型构建[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(16): 2976-2980.
- (收稿日期: 2023-06-02 修回日期: 2023-10-25)