

川崎病患儿急性期免疫及炎症相关指标变化 及其与预后的关系

高广川, 魏春艳, 况建华

(四川大学华西广安医院 儿科, 四川 广安, 638000)

摘要: **目的** 分析川崎病(KD)患儿急性期中性粒细胞表面 CD64、生长分化因子-15(GDF15)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)变化及其与预后的关系。**方法** 回顾性分析本院 105 例急性期 KD 患儿临床资料(KD 组),并选取同期入院体检的 110 例健康儿童作为对照组。KD 组患儿入院后均经免疫球蛋白(IVIG)治疗,比较 KD 组与对照组外周血中性粒细胞表面 CD64、GDF-15、SAA 水平差异。以发病 3 个月后冠状动脉损伤(CAL)情况为依据,将患儿分为 CAL 组和非 CAL 组,比较 2 组治疗前外周血中性粒细胞表面 CD64、GDF-15、SAA 水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估上述指标对 KD 患儿 CAL 发生的预测价值。**结果** KD 组治疗后外周血中性粒细胞表面 CD64、GDF-15、SAA 水平均较治疗前降低,且 KD 组治疗前后上述指标水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。KD 组发病初期 CAL 发生率及严重程度均高于发病 3 个月后,差异有统计学意义($P < 0.05$)。CAL 组($n = 31$)治疗前外周血中性粒细胞表面 CD64、GDF-15、SAA 水平均高于非 CAL 组($n = 74$),差异有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线分析发现,治疗前外周血中性粒细胞表面 CD64、GDF-15、SAA 水平对 KD 患儿 CAL 均具有较高预测价值[曲线下面积(AUC) = 0.632、0.846、0.775, $P < 0.05$],其截断值为 78.60%、1 655.39 ng/mL、795.41 mg/L,且 3 项联合检测的预后预测价值最高(AUC = 0.908, $P < 0.05$)。**结论** 中性粒细胞表面 CD64、GDF-15、SAA 可能参与 KD 急性期病情进展,治疗前水平能预测 KD 患儿发病 3 个月后 CAL 情况。

关键词: 川崎病; 急性期; 中性粒细胞; CD64; 生长分化因子-15; 血清淀粉样蛋白 A; 冠状动脉

中图分类号: R 720.5; R 446.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2021)14-024-04 **DOI:** 10.7619/jcmp.20210984

Changes of immune and inflammation related indexes in children with Kawasaki disease at acute stage and their relationships with prognosis

GAO Guangchuan, WEI Chunyan, KUANG Jianhua

(Department of Pediatrics, West China Guang'an Hospital of Sichuan University, Guang'an, Sichuan, 638000)

Abstract: Objective To analyze the changes of CD64 on the surface of neutrophils, growth differentiation factor-15 (GDF-15) and serum amyloid A (SAA) in children with Kawasaki disease (KD) at acute phase and their relationships with prognosis. **Methods** The clinical materials of 105 children with KD at acute phase (KD group) in authors' hospital were retrospectively analyzed, and 110 healthy children with physical examination in the same period were selected as control group. Children in the KD group were treated with immunoglobulin (IVIG) after admission, and the levels of CD64 on the surface of neutrophils in the peripheral blood, GDF-15 and SAA were compared between the KD group and the control group. According to the condition of coronary artery lesions (CAL) at 3 months after onset, the children were divided into CAL group and non-CAL group, and the levels of CD64 on the surface of neutrophils in the peripheral blood, GDF-15 and SAA were compared between the two groups before treatment. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of the above indicators in predicting the occurrence of CAL in children with KD. **Results** After treatment, the levels of CD64 on the surface of neutrophils in the peripheral blood, GDF-15 and SAA in the KD group were significantly lower than those before treatment, and the levels of above indicators before and after treatment in the KD group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). In the KD group, the incidence rate and severity of CAL at the early onset were

significantly higher than those at 3 months after onset ($P < 0.05$). The levels of CD64 on the surface of neutrophils in the peripheral blood, GDF-15 and SAA before treatment in the CAL group ($n = 31$) were significantly higher than those in the non-CAL group ($n = 74$) ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the levels of CD64 on the surface of neutrophils in the peripheral blood, GDF-15 and SAA before treatment had high predictive values for CAL in children with KD [area under the curve (AUC) = 0.632, 0.846, 0.775, $P < 0.05$], and their cut-off values were 78.60%, 1 655.39 ng/mL and 795.41 mg/L, and the combination of the three indexes had the highest predictive values for prognosis (AUC = 0.908, $P < 0.05$). **Conclusion** The CD64 on the surface of neutrophils, GDF-15 and SAA may be involved in the progression of KD at acute phase, and their levels before treatment can predict incidence of CAL in children with KD at 3 months after onset.

Key words: Kawasaki disease; acute phase; neutrophils; CD64; growth differentiation factor-15; serum amyloid A; coronary artery

川崎病(KD)以急性发热、出疹为主要临床表现,若未得到及时治疗,20%~25%患儿可发生心血管损害,出现冠状动脉扩张等冠状动脉损伤(CAL)^[1-2]。研究^[3-4]发现,免疫球蛋白(IVIG)治疗能有效缓解KD患儿全身炎症反应,降低CAL发生率,但仍有部分患儿会并发CAL且持续存在。本研究分析中性粒细胞表面CD64、生长分化因子-15(GDF-15)、血清淀粉样蛋白A(SAA)在KD急性期的变化以及预测CAL发生的价值,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2019年3月—2020年9月本院105例急性期KD患儿的临床资料(KD组)。纳入标准:①符合日本川崎病研究委员会制定的第5版诊疗指南^[5]中的诊断标准者;②首次确诊者;③急性期患者,病程 ≤ 10 d;④血液标本、影像学检查等资料完整者。排除标准:①入院前免疫制剂、激素类药物治疗者;②存在猩红热、渗出性多形性红斑、系统性红斑狼疮等与KD临床表现相似的疾病者;③合并病毒性心肌炎、风湿性心脏病等可致心脏损害疾病者;④伴急性淋巴结炎等可致淋巴结肿大疾病者。另选取同期入院体检的110例健康儿童作为对照组。KD组男65例,女40例;年龄0.5~6.0岁,平均(2.56 \pm 0.59)岁。对照组男62例,女48例;年龄0.8~7.0岁,平均(2.64 \pm 0.55)岁。2组性别、年龄等基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

KD患儿入院确诊后行IVIG治疗,丙种球蛋白(批准文号S10980024,规格150 mg,成都蓉生

药业有限责任公司)1 g/(kg·d),静脉滴注,治疗2 d,并联合阿司匹林(批准文号H15021383,规格100 mg,内蒙古通辽制药股份有限公司)30 mg/(kg·d)口服治疗。在入院次日清晨(治疗前)及治疗2 d后清晨收集KD患儿空腹静脉血,对照组则收集体检时空腹静脉血,采用流式细胞仪及其配套试剂检测(美国BD公司,型号FACS Calibur)中性粒细胞表面CD64水平;采用酶联免疫分析法(试剂由美国R&D Systems公司生产)检测血清GDF-15水平;采用免疫散射比浊法(试剂由美国BD公司生产)检测SAA水平。在KD组发病初期(急性期)及发病3个月后,采用超声心动图检查结果判断CAL,参考《川崎病冠状动脉病变的临床处理建议》^[6],评估CAL程度,0级为双侧冠状动脉未见异常,I级为冠状动脉扩张,II级为冠状动脉瘤形成。

1.3 统计学方法

应用SPSS 21.0软件进行统计学分析;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验进行比较;计数资料以[$n(\%)$]表示,采用 χ^2 检验进行比较,等级资料采用Wilcoxon秩和检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估外周血中性粒细胞表面CD64、GDF-15、SAA及联合检测预测KD患儿发生CAL的价值,计算曲线下面积(AUC),AUC值越高表示预测价值越高。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 KD组与对照组外周血中性粒细胞表面CD64、GDF-15、SAA水平比较

KD组治疗后外周血中性粒细胞表面CD64、GDF-15、SAA水平均较治疗前降低,且KD组治疗前后上述指标水平均高于对照组,差异有统计

学意义($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 KD 组发病初期及发病 3 个月后 CAL 发生情况

KD 组发病初期 CAL 发生率及严重程度均高于发病 3 个月后, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。发病 3 个月后, 31 例患儿存在 CAL, 纳入 CAL 组; 74 例患儿不伴有 CAL, 纳入非 CAL 组。

2.3 CAL 组与非 CAL 组外周血中性粒细胞表面 CD64、GDF-15、SAA 水平比较

CAL 组外周血中性粒细胞表面 CD64、

GDF-15、SAA 水平均高于非 CAL 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 治疗前外周血中性粒细胞表面 CD64、GDF-15、SAA 及联合检测预测 CAL 的价值

经 ROC 曲线分析发现, 治疗前外周血中性粒细胞表面 CD64、GDF-15、SAA 水平对 KD 患儿 CAL 均具有较高预测价值($P < 0.05$), 其截断值为 78.60%、1 655.39 ng/mL、795.41 mg/L, 且 3 项联合检测预测预后的价值最高($P < 0.05$), 见表 4、图 1。

表 1 KD 组与对照组外周血中性粒细胞表面 CD64、GDF-15、SAA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别		中性粒细胞表面 CD64/%	GDF-15/(ng/mL)	SAA/(mg/L)
KD 组($n = 105$)	治疗前	70.73 ± 14.70*#	1 690.47 ± 377.99*#	750.03 ± 153.62*#
	治疗后	34.22 ± 7.39*	991.36 ± 204.68*	258.46 ± 51.28*
对照组($n = 110$)		16.15 ± 3.24	469.63 ± 101.25	3.54 ± 0.61

KD: 川崎病; GDF-15: 生长分化因子-15; SAA: 血清淀粉样蛋白 A。与对照组比较, * $P < 0.05$; 与治疗前比较, # $P < 0.05$ 。

表 2 KD 组发病初期及发病 3 个月后 CAL 发生情况[n (%)]

时间	n	0 级	I 级	II 级	合计
发病初期	105	41(39.05)	58(55.24)	6(5.71)	64(60.95)
发病 3 个月后	105	74(70.48)*	29(27.62)*	2(1.91)*	31(29.52)*

与发病初期比较, * $P < 0.05$ 。

表 3 CAL 组与非 CAL 组外周血中性粒细胞表面 CD64、GDF-15、SAA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	中性粒细胞表面 CD64/%	GDF-15/(ng/mL)	SAA/(mg/L)
CAL 组	31	75.61 ± 15.92	2 007.31 ± 326.73	847.01 ± 123.61
非 CAL 组	74	68.69 ± 13.77*	1 557.74 ± 314.94*	709.40 ± 147.22*

CAL: 冠状动脉损伤; GDF-15: 生长分化因子-15; SAA: 血清淀粉样蛋白 A。与 CAL 组比较, * $P < 0.05$ 。

表 4 治疗前外周血中性粒细胞表面 CD64、GDF-15、SAA 及联合检测预测 KD 患儿发生 CAL 的价值

指标	截断值	灵敏度/%	特异度/%	约登指数	AUC	95% CI
CD64	78.60%	54.84	78.38	0.332	0.632	0.504 ~ 0.761
GDF-15	1 655.39 ng/mL	90.32	64.86	0.552	0.846	0.773 ~ 0.919
SAA	795.41 mg/L	70.97	78.38	0.494	0.775	0.675 ~ 0.875
3 项联合	—	83.90	89.20	0.731	0.908	0.842 ~ 0.975

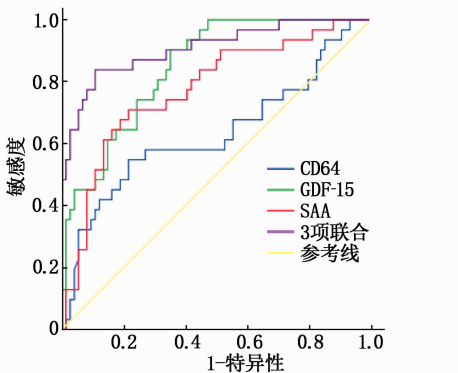


图 1 治疗前外周血中性粒细胞表面 CD64、GDF-15、SAA 及联合检测预测 KD 患儿 CAL 的 ROC 曲线

3 讨论

目前, KD 的发病机制尚未阐明, 普遍认为有遗传易感性背景, 感染、病原体入侵等为诱发因素, 引起直接损害或超抗原活动致免疫紊乱, 导致全身血管炎^[7]。CAL 作为 KD 最常见的并发症, 是影响 KD 预后的关键因素。研究^[8]发现, 炎症、免疫紊乱引起的血管内皮损伤是 CAL 发生的病理基础。

GDF-15 是一种与炎症及冠状动脉病变均有关的因子, 可参与 KD 病情的发生、发展, 且与 CAL 发生也有关。SAA 是一种急性时相蛋白, 可

反映机体炎性水平,且能促进血管内皮细胞变性,加剧血管内皮损伤,导致 CAL^[9]。CD64 则为识别免疫球蛋白、介导体液免疫及细胞免疫的免疫球蛋白 G Fc 段受体 I (FcγR I),正常生理状态下主要分布于抗原提呈细胞表面,在机体受到细菌感染时,CD64 可在 γ 干扰素及中性粒细胞集落刺激因子的刺激下,大量表达于中性粒细胞表面。近年来研究^[10-11]发现,中性粒细胞表面 CD64 表达水平与 KD 发生、发展具有相关性。

本研究结果显示,经 IVIG 治疗后, KD 组外周血中性粒细胞表面 CD64、GDF-15、SAA 水平较治疗前降低。推测该结果由以下 2 个因素作用引起:① IVIG 制剂的 Fc 段与效应细胞表面 FcγR 结合,抑制免疫细胞活化,中性粒细胞表面刺激减少,导致 CD64 表达量降低^[11]。② IVIG 可阻断病毒、细菌与靶细胞结合,中和传染性抗原、病毒及超抗原,减轻免疫损伤,炎性水平也随之降低,使 GDF-15、SAA 等炎症相关指标表达水平降低^[12-13]。然而, KD 组治疗前后外周血中性粒细胞表面 CD64、GDF-15、SAA 水平均显著高于对照组,说明 KD 急性期及治疗后仍存在较高的炎性水平及较严重的免疫紊乱,导致上述指标水平升高^[14]。KD 组发病初期 CAL 发生率及严重程度均显著高于发病 3 个月后,提示 KD 患儿随着治疗的推进, CAL 逐渐减轻、减少,与国内学者研究^[15]结果一致。

本研究对发病 3 个月后伴与不伴 CAL 的 KD 患儿上述指标变化展开分析,发现 CAL 组治疗前外周血中性粒细胞表面 CD64、GDF-15、SAA 水平均高于非 CAL 组,考虑与发病早期伴严重免疫紊乱及较强的炎症反应有关,外周血中性粒细胞表面 CD64、GDF-15、SAA 水平更高,临床治疗更为困难, CAL 更难缓解^[16]。此外,治疗前外周血中性粒细胞表面 CD64、GDF-15、SAA 水平对 KD 患儿 CAL 均具有较高预测价值,且联合检测的预测价值最高,说明临床上可将上述指标作为 KD 病情评估的检测项目,对上述指标表达量较高的患儿,应警惕 CAL,并积极给予治疗以改善预后。

综上所述,外周血中性粒细胞表面 CD64、GDF-15、SAA 水平可随 KD 急性期患儿的治疗而变化,且治疗前水平能辅助预测 KD 患儿 CAL 发生情况,对预后的判断也有利。

参考文献

- [1] ZHANG X Y, YANG T T, HU X F, *et al.* Circulating adipokines are associated with Kawasaki disease[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2018, 16(1): 33.
- [2] MIYAKOSHI C, YAMAMOTO Y, YAMAKAWA M, *et al.* Heart rate, responsiveness to intravenous immunoglobulin, and coronary artery aneurysms in Kawasaki disease[J]. *J Pediatr*, 2018, 200: 160-165, e5.
- [3] ISHIKAWA T, SEKI K. The association between oxidative stress and endothelial dysfunction in early childhood patients with Kawasaki disease[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018, 18(1): 30.
- [4] KATO M, AYUSAWA M, WATANABE H, *et al.* Cardiac function on 3-D speckle tracking imaging and cytokines in Kawasaki disease[J]. *Pediatr Int*, 2018, 60(4): 342-348.
- [5] AYUSAWA M, SONOBE T, UEMURA S, *et al.* Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition)[J]. *Pediatr Int*, 2005, 47(2): 232-234.
- [6] 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免疫学组. 川崎病冠状动脉病变的临床处理建议[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(10): 746-749.
- [7] 刘晓燕, 王曼知, 陈芳, 等. 对氧磷酶 1 基因 Q192R 和 L55M 位点多态性与川崎病冠状动脉损伤的相关性[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2020, 34(5): 470-473.
- [8] 王聪霞, 范雅洁. 冠心病血管内皮损伤与血管重构的研究进展[J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2018, 39(4): 455-458.
- [9] 蒋少华, 张凤书, 徐静, 等. soL-CXCL16、SAA、Cys-C 水平与 PCI 术后冠状动脉再狭窄的相关性[J]. *心脑血管病防治*, 2019, 19(6): 526-527, 530.
- [10] 肖昕, 吴梦琦. 彩色多普勒超声结合血清 CD64 水平对小儿川崎病临床诊断的价值研究[J]. *安徽医药*, 2019, 23(6): 1160-1163.
- [11] 许华, 熊丽丹, 文鹏. 单核细胞/中性粒细胞检测、颗粒凝集法、胶体金法诊断儿童肺炎支原体感染的价值比较[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(17): 19-23.
- [12] 高文珺, 范晓晨. 川崎病患儿体内中性粒细胞 CD64 表达水平的变化及临床意义[J]. *安徽医学*, 2018, 39(4): 442-444.
- [13] 王新芳, 黄先玫, 王跃生, 等. 大剂量丙种球蛋白联合阿司匹林对川崎病患儿血管内皮因子和抵抗素及内脂素的影响[J]. *中华全科医学*, 2018, 16(10): 1674-1676.
- [14] FENG S Q, SU Y, LUO L, *et al.* Serum levels of C1q/tumor necrosis factor-related protein-1 in children with Kawasaki disease[J]. *Pediatr Res*, 2018, 83(5): 999-1003.
- [15] 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.
- [16] 张艺, 易岂建. 川崎病并发冠状动脉损害的高危因素[J]. *儿科药学杂志*, 2019, 25(1): 59-63.

(本文编辑: 梁琥)