

血清白蛋白、CRP及GDF-15与川崎病患儿冠脉损伤的相关性

赵 玮

(齐齐哈尔医学院附属第二医院 儿科,黑龙江 齐齐哈尔 161000)

摘要:目的:观察血清白蛋白(ALB)、C反应蛋白(CRP)及生长分化因子-15(GDF-15)在川崎病患儿机体中表达情况,并分析上述因子水平与川崎病合并冠脉损伤之间的相关性,旨在为川崎病患儿冠脉损伤的防治提供科学的参考依据。方法:整群抽样法,回顾性分析我院2017-06~2019-06期间收治的65例川崎病患儿的临床资料,将其中经冠状动脉超声检查明确冠脉损伤的35例患儿纳入冠脉损伤组,将其余未发生冠脉损伤的30例患儿纳入无冠状动脉损伤组,另选取同时期内体检健康的30例儿童纳入对照组。对比各组ALB、CRP、GDF-15表达水平,参照《儿科学》中冠脉扩张相关判定标准,分为A组($n=12, \geq 2.5\text{mm}$)、B组($n=15, \geq 3\text{mm}$)、C组($n=8, \geq 3.5\text{mm}$),对比3组患儿ALB、CRP、GDF-15水平,分析不同冠脉扩张程度与ALB、CRP、GDF-15之间的相关性。结果:3组受试者ALB水平对比,对照组最高,后由高至低依次为无冠脉损伤组、冠脉损伤组,3组受试者CRP、GDF-15参数水平对比,冠脉损伤组CRP、GDF-15参数水平最高,后由高至低依次为无冠脉损伤组、对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);3组不同程度冠脉扩张内径的患儿ALB水平对比,A组最高,后由高至低依次为B组、C组,3组CRP、GDF-15水平对比,C组最高,后由高至低依次为B组、C组,差异有统计学意义($P < 0.05$);经双变量Pearson相关性分析检验证实,冠脉扩张内径与ALB呈负相关($r = -0.889, P < 0.05$),与CRP、GDF-15呈正相关($r = 0.800, 0.908, P < 0.05$)。结论:CRP、GDF-15水平在川崎病患儿中呈高表达,ALB呈低表达,且ALB、CRP、GDF-15表达水平与川崎病患儿冠脉损伤程度之间密切相关,临床可通过检测川崎病患儿ALB、CRP、GDF-15表达水平,评估患儿是否发生冠脉损伤及其损伤程度,并对其及时采取干预性治疗,以提高患儿预后。

关键词:川崎病;血清白蛋白;C反应蛋白;生长分化因子-15;冠脉损伤;相关性

中图分类号: R73

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2020)03-0296-04

1967年,日本Tomisaku Kawasaki医师首次对外发表关于对川崎病(kawasaki disease, KD)的认知,并以自己的名字命名该病,之后越来越多的学者对川崎病展开深入的认识与探究^[1]。川崎病是一种在儿童中流行的急性、自限性血管炎性疾病,常侵及全身中小血管,以皮肤淋巴结及黏膜改变为主要病变,是导致儿童后天心脏病的主要诱因^[2]。流行病学研究显示,该疾病在我国的发病率逐渐升高且呈季节性变化^[1]。疾病进展过程中,心血管系统受累明显,冠状动脉相关损伤发病率显著,常表现在冠状动脉壁增厚、管腔扩张,严重者形成冠状动脉瘤,此外炎症因子介导的内皮损伤及损伤后修复已经明确,其中C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是炎症因子之一,生长分化因子-15(growth differentiation factor-15, GDF-15)及血清白蛋白(serum albumin, ALB)均在川崎病发病及进展过程中发挥密切作用^[3-5]。但目前临床关于CRP、GDF-15、ALB各指标与川崎病患儿冠脉损伤之间的相关研究较少。

鉴于此,本研究探讨CRP、ALB、GDF-15水平与川崎病患儿冠脉损伤之间的相关性,旨在为临床冠脉损伤的预防及治疗提供科学依据。具示如下。

1 资料与方法

1.1 纳入对象

本次研究内容及设计思路均严格遵循我院医学伦理委员会相关规定,且均在获取患儿监护人的同意后,翻阅、整理患儿病历资料。整群抽样法,回顾性分析我院2017-06~2019-06期间收治的65例川崎病患儿的临床资料,将其中经冠状动脉超声检查明确冠脉损伤的35例患儿纳入冠脉损伤组,其中男性23例,女性12例;年龄2~14岁,平均年龄 10.75 ± 1.23 岁;病程3~15d,平均病程 9.23 ± 2.52 d。将其余未发生冠脉损伤的30例患儿纳入无冠状动脉损伤组,其中男性20例,女性10例;年龄3~14岁,平均年龄 10.45 ± 1.10 岁;病程3~17d,平均病程

收稿日期:2020-01-20;修回日期:2020-04-16

作者简介:赵玮(1989-),女,齐齐哈尔医学院附属第二医院儿科住院医师。

9.35 ± 2.61d。另外选取同时期内体检健康的30例儿童纳入对照组,其中男性18例,女性12例;年龄2~14岁,平均年龄10.61 ± 1.31岁。三组受试者年龄、性别对比,均衡性良好($P > 0.05$),研究有可比性。

1.2 入选标准与排除标准

(1)纳入标准:①川崎病患者均符合《儿科学》^[6]第8版中相关诊断标准:a.不明诱因持续体温升高,时间 ≥ 5 d;b.眼部球结膜充血;c.口唇皴裂、潮红,杨梅舌;d.发病初期、足趾肿胀、发红;e.身体表面伴长血性红斑;f.可扪及淋巴结肿大;g.具备上述情况中任意5项即可判定;②患儿在院期间均采取阿司匹林联合大剂量丙种球蛋白治疗;③受试者年龄 ≤ 14 岁;④对照组受试者儿童家属均知情同意本次研究并自愿签署知情同意书;⑤患儿临床资料完整;(2)排除标准:①合并猩红热、系统性红斑狼疮、麻疹等病情类似者;②合并可引起心肌损害的其他疾病,如风湿性心脏病、病毒性心肌炎等;③易过敏体质者。

1.3 方法

1.3.1 标本采集及检测 (1) GDF-15检测。所有受试者均于清晨空腹状态下抽取3mL肘静脉血,3000r/min速度离心15min,抽取上层清液,保存在-70℃待检,常规配置检测所需标准品溶液、洗涤液,之后对标本进行复温、培养,检测OD值,并绘制曲线图,在标准曲线上找到GDF-15对应的值 \times 稀释的倍数,所得最终值即为GDF-15含量;(2) ALB与CRP检测。所有受试者均于清晨空腹状态下抽取3mL肘静脉血,采用深圳市国赛生物技术有限公司生产的国赛Astep蛋白分析仪及其试剂盒,利用免疫比浊法检测血清中CRP含量;ALB:选择OLYMPUS AU2700全自动生化分析仪,采用科华试剂及其配套的定标液进行检测,方法选用溴甲酚绿法,所有受试者的血液标本检测均由同一组检验科医师进行,操作规程严格按照操作指南进行,受试者血标本采集成功后,均标明姓名、年龄、性别,防止混淆。

1.3.2 冠状动脉内径D值检测 患儿静息状态下平卧位,采用美国ATL-ULTRAMARK29彩超仪检测冠状动脉内径,观察期是否存在异常,对于配合度较低的患儿可给予5%水合氯醛灌肠,1mL/kg,准确记录。所有患儿的超声检查均由同一位影像师操作。

1.4 冠状动脉扩张判定标准

依据《儿科学》第8版相关判定标准:检测川崎病患者主干内径,当出现下列情况者即判定为冠状动脉扩张: ≤ 3 岁: ≥ 2.5 mm; > 3 岁且 < 10 岁: ≥ 3 mm; ≥ 10 岁且 < 14 岁: ≥ 3.5 mm;或冠脉内径/主动脉根部内径 ≥ 0.3 。发生冠脉损伤的35例患儿中冠脉扩张 ≥ 2.5 mm 12例,平均扩张内径 2.75 ± 0.15 mm,将其纳入A组;冠脉扩张 ≥ 3 mm 15例,平均扩张内径 3.30 ± 0.17 mm,将其纳入B组;冠脉扩张 ≥ 3.5 mm 8例,平均扩张内径 3.72 ± 0.23 mm,将其纳入C组。

1.5 评价指标

观察冠状动脉损伤患儿ALB、CRP、GDF-15表达情况,及ALB、CRP、GDF-15在冠状动脉不同损伤程度的表达情况,并分析上述指标与冠脉损伤程度之间的关系。

1.6 统计学方法

采用SPSS 23.0统计分析软件,符合正态分布的计量资料以表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;ALB、CRP、GDF-15与冠脉损伤程度之间的相关性分析采用双变量Pearson相关性检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组受试者ALB、CRP、GDF-15表达

3组受试者ALB水平对比,对照组最高,后由高至低依次为无冠脉损伤组、冠脉损伤组,3组受试者CRP、GDF-15参数水平对比,冠脉损伤组CRP、GDF-15参数水平最高,后由高至低依次为无冠脉损伤组、对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表1)。

表1 3组受试者ALB、CRP、GDF-15表达($\bar{x} \pm s, n$)

组别	血清白蛋白ALB(g/L)	CRP(mg/L)	GDF-15(ng/mL)
对照组($n=30$)	37.56 ± 4.42	5.41 ± 1.78	475.68 ± 31.45
无冠脉损伤组($n=30$)	31.05 ± 3.62	65.56 ± 15.12	1665.23 ± 42.36
冠脉损伤组($n=35$)	28.41 ± 2.73	94.23 ± 18.12	1940.23 ± 55.12
F	53.816	335.785	2970.114
P	0.000	0.000	0.000

2.2 不同冠脉扩张内径ALB、CRP、GDF-15表达对比

3组不同程度冠脉扩张内径的患儿ALB水平对

比,A组最高,后由高至低依次为B组、C组,3组CRP、GDF-15水平对比,C组最高,后由高至低依次为B组、C组,差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表2)。

表2 不同冠脉扩张内径ALB、CRP、GDF-15表达对比($\bar{x} \pm s, n$)

冠脉扩张内径(mm)	ALB(g/L)	CRP(mg/L)	GDF-15(ng/mL)
A组(n=12)	28.78 ± 2.85	93.45 ± 18.95	1845.69 ± 45.23
B组(n=15)	20.12 ± 1.95	123.12 ± 20.12	2105.23 ± 56.52
C组(n=8)	15.23 ± 1.12	135.23 ± 26.12	2206.58 ± 70.36
F	102.669	10.914	116.039
P	< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.3 ALB、CRP、GDF-15各指标与冠脉扩张内径之间的相关性分析

经双变量Pearson相关性分析检验证实,冠脉扩

张内径与ALB呈负相关($r < 0, P < 0.05$),与CRP、GDF-15呈正相关($r > 0, P < 0.05$)(见表3)。

表3 ALB、CRP、GDF-15各指标与冠脉扩张内径之间的相关性分析r(P)

指标	ALB	CRP	GDF-15	冠脉扩张内径
ALB	-	-0.739(0.000)	-0.883(0.000)	-0.889(0.000)
CRP	-0.739(0.000)	-	0.740(0.000)	0.800(0.000)
GDF-15	-0.883(0.000)	0.740(0.000)	-	0.908(0.000)
冠脉扩张内径	-0.889(0.000)	0.800(0.000)	0.908(0.000)	-

3 讨论

川崎病常累及全身中小血管的炎性反应性疾病,冠状动脉病变在其发病过程中具有关键意义,也是诱发患儿后天心脏病的主要原因之一。往往发病一段时间后,超声相关检查才可发现冠状动脉相关病变,而此时已经错过治疗的最佳干预时机,鉴于此,对冠状动脉的早期诊断与评估,对促进患儿预后显得尤为重要^[6,7]。

川崎病属于急性血管炎综合征,主要致死原因为心血管损伤导致的冠状动脉瘤、心力衰竭等。川崎病还属于自身免疫性疾病,机体内免疫细胞活化造成免疫系统功能紊乱,在疾病进展过程中发挥举足轻重的作用^[8,9]。GDF-15属于反应性应激蛋白,具有抗炎、抵御缺血/再灌注损伤、抗心力衰竭等作用,正常情况下,其在心肌细胞中呈低表达;当机体发生病变,心肌细胞遭受应激,GDF-15表达出现应激性升高^[10,11]。在体外进行心肌细胞培养过程中发

现,炎症因子经一氧化氮依赖的信号通路诱导GDF-15呈高表达,属于内源性抗炎因子,高水平的GDF-15能够抑制巨噬细胞活化与炎症反应^[12]。GDF-15在机体内主要发挥如下生理作用:(1)当患儿罹患川崎病后,机体免疫系统高度活化,巨噬细胞趁机释放诸多炎症因子,如CRP、白细胞介素、肿瘤坏死因子等,此时GDF-15在上述多种细胞因子作用下,经一氧化氮介导的信号通路,在巨噬细胞中呈现高表达,进而使白细胞浸润与巨噬细胞的活化作用均受到明显抑制,从而改善血管内皮损伤程度,最终抑制川崎病诱发的血管炎;(2)GDF-15经过P53途径,加速外周血中淋巴细胞凋亡,使免疫细胞活化时存活的时间缩短,利于清除淋巴细胞克隆,最终缓解机体免疫性反应;(3)GDF-15还可促进血管重塑:①GDF-15能够显著上调血管内皮生长因子;②P53表达受抑制,通过上述两种作用途径,显著改善血管损伤^[13,14]。鉴于此,GDF-15可为川崎病的诊断及治疗提供新的靶点。CRP是反映

机体感染与损伤的敏感性指标,在机体发生炎性刺激时,由肝细胞合成,在川崎病疾病进展过程中,随着冠状动脉损伤程度,其表达水平不断升高。CRP选择性结合免疫细胞表面免疫球蛋白,能够促进吞噬与免疫调节作用,并在此过程中发生炎症反应,诱发并加重炎症缺血性损伤^[15]。ALB主要由肝脏合成并释放,正常情况下,机体内细胞外液中含量较多的蛋白,当机体蛋白摄入能力下降,肝脏合成能力受损,其水平表达较低,诱发机体出现低蛋白血症。本研究结果显示,CRP、GDF-15水平在川崎病患儿中呈高表达,ALB呈低表达,3组不同程度冠脉扩张内径的患儿ALB水平对比,A组最高,后由高至低依次为B组、C组,3组CRP、GDF-15水平对比,C组最高,后由高至低依次为B组、C组。表明,ALB、CRP、GDF-15与冠脉损伤之间密切相关。

为进一步分析明确ALB、GDF-15、CRP与冠脉损伤程度之间的相关性,经双变量Pearson检验分析得出,冠脉扩张内径与ALB呈负相关,与CRP、GDF-15呈正相关。其原因可能为,随着冠脉不断扩张,冠脉损伤程度不断加剧,机体应激性免疫反应及炎症反应被应激性激活,CRP、GDF-15水平不断增高;心血管受累不断加重,当心肌损伤严重,造成大量自然杀伤细胞在损伤部位聚集、活化,之后自然杀伤细胞顺着肝窦积聚在血管内皮,导致肝细胞损伤,最终造成ALB合成下降,血清中ALB水平不断下降^[13]。鉴于此,可考虑通过检测川崎病患儿机体中CRP、GDF-15及ALB水平,来预测川崎病患儿冠状动脉损伤情况。但本研究仍存在一定的不足之处,本次研究采取回顾性分析,在收集患儿资料时,不可控制因素较多,且因时间限制,符合本次研究设计的样本数量较少,上述种种原因导致本次研究数据可信度不高,希望未来能够就此开展较多的大样本、多中心的前瞻性研究,来加以佐证,旨在为更多川崎病的预防及治疗提供参考。

综上所述,CRP、GDF-15水平在川崎病患儿中呈高表达,ALB呈低表达,ALB、CRP、GDF-15表达水平与川崎病患儿冠脉损伤程度之间密切相关,临床可通过检测川崎病患儿ALB、CRP、GDF-15表达水平,评估患儿是否发生冠脉损伤及其损伤程度,并对其及时采取干预性治疗,以提高患儿预后。

参考文献

[1]Ma L, Zhang Y Y, Yu H G. Clinical Manifestations of Kawasaki

- Disease Shock Syndrome[J]. Clin Pediatr (Phila), 2017; 57(4): 428-435
- [2]Yoshida M, Oana S, Masuda H, et al. Recurrence of Fever After Initial Intravenous Immunoglobulin Treatment in Children With Kawasaki Disease[J]. Clin Pediatr (Phila), 2017; 57(2): 189-192
- [3]Owens S, Agyeman P, Whyte M, et al. Aggressive anti-inflammatory treatment for refractory Kawasaki disease[J]. J Infect, 2016; 74(1): 91-95
- [4]Baggen V J M, Bosch A E V D, Eindhoven J A, et al. Prognostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide, Troponin-T, and Growth-Differentiation Factor 15 in Adult Congenital Heart Disease[J]. Circulation, 2017; 135(3): 264-279
- [5]王卫平, 主编. 儿科学[J]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 192-194
- [6]Falcini F, Marini F, Stagi S, et al. AB0865 Vitamin D Receptor Polymorphisms Are Not Associated with The Risk of Kawasaki Disease (KD) in A Group of Italian Children[J]. Ann Rheum Dis, 2016; 75(Suppl 2): 1197-1198
- [7]Lo J Y, Minich L A, Tani L Y, et al. Factors Associated With Resource Utilization and Coronary Artery Dilatation in Refractory Kawasaki Disease (From the Pediatric Health Information System Database)[J]. Am J Cardiol, 2016; 118(11): 1636-1640
- [8]郑小兰, 张怡. 川崎病内皮细胞模型及其发病机制研究进展[J]. 医学研究杂志, 2019; 48(6): 11-13, 104
- [9]段韶, 林智平, 刘青, 等. CD4 + CD25+调节性T淋巴细胞与辅助性T淋巴细胞17在川崎病发病机制中的作用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017; 32(9): 652-655
- [10]侯天华. 急性冠状动脉综合征患者生长分化因子-15水平与冠状动脉病变程度及预后的关系[J]. 中国心血管病研究, 2018; 16(12): 1095-1098
- [11]Yang Y, Yang Y, Wang X, et al. Does growth differentiation factor 11 protect against myocardial ischaemia/reperfusion injury? A hypothesis[J]. J Int Med Res, 2016; 57(15): 6482-6495
- [12]Hu X F, Zhan R, Xu S, et al. Growth differentiation factor 15 is associated with left atrial/left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. Clin Cardiol, 2018; 41(1): 34-38
- [13]舒红军, 郭靖涛, 周江, 等. 急性冠脉综合征患者血清GDF-15/YKL-40水平及颈动脉硬化与冠状动脉病变程度的关系[J]. 河北医学, 2019; 25(6): 919-922
- [14]Muralidharan A R, Maddala R, Skiba N P, et al. Growth Differentiation Factor-15-Induced Contractile Activity and Extracellular Matrix Production in Human Trabecular Meshwork Cells[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016; 57(15): 6482-6495
- [15]周雪晴, 宋萍, 黄仕鑫, 等. 基于贝叶斯公式的川崎病患儿并发冠状动脉损伤的认知模型研究[J]. 中国全科医学, 2016; 19(33): 4106-4109