

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.04.016

PAMP 和 NT-proBNP 在预测川崎病冠状动脉损伤中的意义

房有福,王凤莲

(潍坊医学院附属益都中心医院儿内二科,山东青州 262500)

[摘要] **目的** 探讨肾上腺髓质素前体 N 端 20 肽(PAMP)和 N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)在预测川崎病(KD)冠状动脉(简称冠脉)损伤中的价值。**方法** 选择 2014 年 2 月至 2015 年 8 月该院收治的急性期 KD 患儿 196 例,根据有无冠脉损伤分为 KD 冠脉损伤组和 KD 冠脉未损伤组;选择同期儿保中心的健康儿童 50 例作为对照组,检测 3 组对象血浆 PAMP 和 NT-proBNP 水平。**结果** 与对照组比较,KD 患儿血浆 PAMP 和 NT-proBNP 水平均升高($P<0.05$),且 KD 冠脉损伤组均高于 KD 冠脉未损伤组($P<0.05$);KD 患儿血浆中 PAMP 水平与 NT-proBNP、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞(NC)比例和红细胞沉降率(ESR)呈正相关($P<0.05$),而与血钠值和清蛋白呈负相关($P<0.05$);血浆中 NT-proBNP 水平与 WBC、NC、C-反应蛋白(CRP)和 ESR 呈正相关($P<0.05$),而与血钠值和清蛋白呈负相关($P<0.05$);KD 患儿血浆 PAMP 和 NT-proBNP 水平在预测冠脉损伤时曲线下面积(AUC)为 0.989,灵敏度为 93.24%,特异度为 93.65%。**结论** 急性期 KD 患儿血浆 PAMP 和 NT-proBNP 水平升高,可作为冠脉受累的预测指标。

[关键词] 黏膜皮肤淋巴结综合征;冠状动脉损伤;肾上腺髓质素前体 N 端 20 肽;N 端脑钠肽前体

[中图分类号] R725.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)04-0486-03

Significances of PAMP and NT-proBNP in predicting coronary artery injury in Kawasaki disease

FANG Youfu, WANG Fenglian

(Second Department of Pediatrics, Affiliated Yidu Central Hospital, Weifang Medical College, Qingzhou, Shandong 262500, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the significances of PAMP and NT-proBNP in predicting coronary artery injury in Kawasaki disease(KD). **Methods** A total of 196 cases of KD in this hospital from February 2014 to August 2015 were selected and divided into the KD injury group and KD non-injury group according to with or without coronary arterial injury. Contemporaneous 50 healthy children in the Child Health Care Center were selected as the control group. The plasma levels of PAMP and NT-proBNP were detected in 3 groups. **Results** Compared with the control group, the plasma levels of PAMP and NT-proBNP in the children patients with KD were increased, moreover the KD injury group was higher than the KD non-injury group($P<0.05$). The plasma PAMP levels in KD children patients were positively correlated with NT-proBNP, white blood cell(WBC) count, neutrophil percentage and erythrocyte sedimentation rate(ESR)($P<0.05$), while were negatively correlated with the value of serum sodium and albumin($P<0.05$), the plasma levels of NT-proBNP were positively correlated white blood cell count, neutrophil percentage, C-reactive protein(CRP) and ESR($P<0.05$), while were negatively correlated with the levels of serum sodium and albumin($P<0.05$). The area under the curve(AUC) of plasma PAMP and NT-proBNP levels in predicting coronary artery damage in children patients with KD was 0.989, the sensitivity was 93.24% and specificity was 93.65%. **Conclusion** The plasma levels of PAMP and NT-proBNP in children patients with acute phase of KD are elevated, which can serve as the predictive indicators of coronary artery lesion.

[Key words] mucocutaneous lymph node syndrome; coronary artery lesions; proadrenomedullin N-terminal 20 peptide; N-terminal pro-brain natriuretic peptide

黏膜皮肤淋巴结综合征,又称川崎病(Kawasaki disease, KD),好发于儿童时期,主要表现为皮损、急性发热、淋巴结肿大,以及全身中小血管非特异性炎性综合征^[1]。冠状动脉(简称冠脉)是最易受影响血管,研究表明,有 20%~25%未接受治疗的患者出现冠脉损害,严重者致冠脉瘤、血栓等,是儿童期继发性心脏病的重要致病因素^[2]。目前,KD 诊断主要依靠临床表现,尚缺乏特异性指标,尤其是冠脉损伤往往在发病 2~3 周方可检出^[3]。本研究以 KD 患儿为对象,检测血浆肾上腺髓质素前体 N 端 20 肽(PAMP)和 N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平,分析二者在 KD 发病及冠状动脉损害中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 2 月至 2015 年 8 月本院儿科住

院治疗的急性期 KD 患儿 196 例(KD 组),男 124 例,女 72 例;年龄 3 个月至 9 岁,平均(5.01±1.80)岁。入选标准:(1)均符合 KD 诊断标准;(2)初诊病例,发病 14 d 以内,接受丙种球蛋白治疗前。排除标准:(1)患有其他免疫性疾病者;(2)其他疾病所致冠脉病变者;(3)伤寒、猩红热药物过敏、白血病、败血症、结膜炎等其他发热性疾病者。同期,从儿保中心选取 50 例健康儿童作为对照组,其中男 27 例,女 23 例;年龄 2 个月至 10 岁,平均(4.97±1.78)岁,均排除心肌损害类疾病。两组对象性别及年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究通过医院伦理委员会批准,所有研究对象监护人均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 收集临床资料 收集性别、年龄、血常规指标、C 反应

表 1 KD 患儿和对照组相关指标比较

指标	KD 冠脉损伤组	KD 冠脉未损伤组	对照组	F	P
性别(男/女, n/n)	39/24	85/48	27/23	1.515	0.469
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	4.84 ± 1.53	5.16 ± 1.91	4.97 ± 1.78	1.513	0.061
RBC($\bar{x} \pm s$, ×10 ⁹ /L)	4.62 ± 1.27	4.38 ± 1.13	4.72 ± 1.24	0.209	0.812
WBC($\bar{x} \pm s$, ×10 ⁹ /L)	15.26 ± 6.17 ^a	14.68 ± 5.79 ^a	10.43 ± 2.68	11.431	0.000
NC($\bar{x} \pm s$, %)	0.67 ± 0.12 ^a	0.61 ± 0.10 ^a	0.55 ± 0.14	8.994	0.000
PLT($\bar{x} \pm s$, ×10 ⁹ /L)	381.27 ± 114.45 ^a	370.17 ± 109.38 ^a	296.42 ± 98.16	10.461	0.000
CRP($\bar{x} \pm s$, mg/L)	75.37 ± 33.42 ^a	73.46 ± 28.54 ^a	15.58 ± 13.37	81.887	0.000
ESR($\bar{x} \pm s$, mm/h)	55.71 ± 12.57 ^a	52.43 ± 14.12 ^a	16.28 ± 7.24	178.176	0.000
血钠($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	130.08 ± 1.36 ^{ab}	132.23 ± 1.89 ^a	138.56 ± 1.68	295.913	0.000
清蛋白($\bar{x} \pm s$, g/L)	32.42 ± 1.89 ^{ab}	34.86 ± 2.32 ^a	44.47 ± 3.12	387.597	0.000

^a: P < 0.05, 与对照组比较; ^b: P < 0.05, 与 KD 冠脉未损伤组比较

蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、血钠值、清蛋白等一般临床资料。

1.2.2 心脏超声检查 KD 患儿均采用 Philips 公司生产的超声诊断仪进行心脏彩超检查, 根据检查结果计算冠脉和主动脉瓣环比值, 参照冠脉受损判定标准^[4]: 右冠脉/主动脉瓣环大于或等于 0.17 和(或)左冠脉/主动脉瓣环大于或等于 0.21, 判定为冠脉受损。根据有无冠脉损伤分为 KD 冠脉损伤组和 KD 冠脉未损伤组。

1.2.3 血浆 PAMP 和 NT-proBNP 水平检测 KD 患儿入院当天和对照组体检当天, 均抽取 5 mL 肘静脉血, 常温下于 3 500 r/min 离心 15 min, 留取血浆, 保存于 -80 °C 冰箱以备检。利用 mini-VIDAS 全自动酶联荧光分析仪检测血浆中 PAMP 和 NT-proBNP 水平, 试剂盒均购由上海朗顿生物科技有限公司提供, 均按试剂盒说明进行操作。

1.3 统计学处理 数据采用 SPSS21.0 统计软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用方差分析, 组间两两比较采用 LSD-t 检验, 变量间相关性采用 Pearson 相关分析, 利用受试者工作特征曲线(ROC)分析血浆 PAMP 和 NT-proBNP 水平在急性期 KD 患儿中预测冠脉损伤的价值, 以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 KD 患儿发生冠脉损伤情况 196 例 KD 患儿心脏超声检查结果显示, 63 例(32.14%) 出现冠脉损伤(KD 冠脉损伤组), 133 例(67.86%) 未出现冠脉损伤(KD 未损伤组)。

2.2 KD 组患儿和对照组相关指标比较 两组对象年龄、性别、红细胞计数(RBC)比较, 差异无统计学意义(P > 0.05)。与对照组比较, KD 组患儿白细胞计数(WBC)、中性粒细胞(NC)比例、血小板计数(PLT)、CRP 和 ESR 均升高, 而血钠值和清蛋白均降低, 均差异有统计学意义(P < 0.05); KD 冠脉损伤组与 KD 冠脉未损伤组患儿的 WBC、NC 比例、PLT、CRP 和 ESR 水平比较, 差异无统计学意义(P > 0.05); 但 KD 冠脉损伤组血钠值、清蛋白均低于 KD 冠脉未损伤组, 差异有统计学意义(P < 0.05), 见表 1。

2.3 各组对象血浆 PAMP 和 NT-proBNP 水平比较 与对照组相比, KD 组患儿血浆 PAMP 和 NT-proBNP 水平均升高(P < 0.01), KD 冠脉损伤组血浆 PAMP 和 NT-proBNP 水平均高于 KD 冠脉未损伤组(P < 0.05), 见表 2。

2.4 KD 患儿血浆 PAMP 和 NT-proBNP 水平与其他指标相

关性 Pearson 相关分析显示, KD 患儿血浆中 PAMP 水平与 NT-proBNP、WBC、NC 比例、ESR 呈正相关(r = 0.272、0.217、0.196、0.188, P < 0.05), 而与血钠值、清蛋白呈负相关(r = -0.120、-0.152, P < 0.05); KD 患儿血浆中 NT-proBNP 水平与 WBC、NC 比例、CRP、ESR 呈正相关(r = 0.224、0.207、0.192、0.241, P < 0.05), 而与血钠值、清蛋白呈负相关(r = -0.345、-0.425, P < 0.05)。

表 2 各组对象血浆 PAMP 和 NT-proBNP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PAMP(pg/mL)	NT-proBNP(ng/L)
KD 冠脉损伤组	63	5.07 ± 1.86 ^a	2 655.28 ± 972.53 ^a
KD 冠脉未损伤组	133	3.24 ± 1.18 ^{ab}	857.39 ± 158.24 ^{ab}
对照组	50	1.31 ± 0.37	131.46 ± 19.39

^a: P < 0.01, 与对照组比较; ^b: P < 0.05, 与 KD 冠脉损伤组比较

2.5 KD 患儿血浆 PAMP 和 NT-proBNP 水平在预测发生冠脉损伤中的价值 ROC 曲线分析显示, 血浆 PAMP 水平在预测冠脉损伤时, 曲线下面积(AUC)为 0.819(95%CI: 0.748~0.889), 灵敏度 79.36%, 特异度 77.45%, KD 患儿血浆 NT-proBNP 水平在预测发生冠脉损伤时 AUC 为 0.961(95%CI: 0.918~1.000), 灵敏度 88.89%, 特异度 99.25%, 二者联合时 AUC 为 0.989(95%CI: 0.978~0.999), 灵敏度 93.24%, 特异度 93.65%, 见图 1。

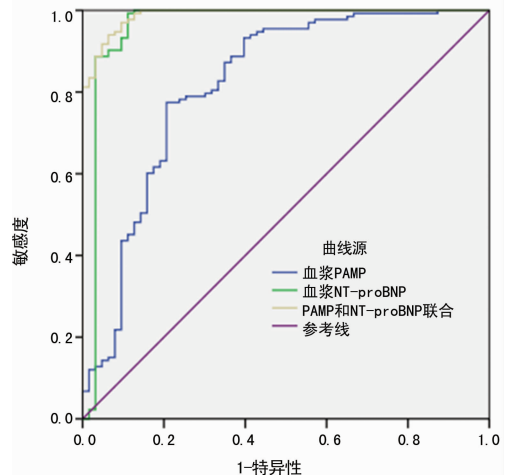


图 1 血浆 PAMP 和 NT-proBNP 水平对冠脉损伤预测价值的 ROC 曲线

3 讨 论

KD 患儿多以发热作为首发症状而就诊,一些患儿可能出现口唇发绀、硬肿、皮疹、淋巴结肿大等症状,但并无特异性诊断指标,尤其是在早期诊断是否出现冠脉损伤时,只能依靠临床表现,诊断率较低^[5],而冠脉损害是 KD 最为严重的并发症,不仅严重危害患儿健康,而且是导致患儿死亡的重要因素^[6]。PAMP 是肾上腺髓质素前体在内源性肽酶作用下分解的活性片段,在机体生理及病理条件下代偿性调节中发挥重要作用^[7],在心血管疾病诊断及判定预后中具有重要意义^[8],有研究表明,PAMP 在保护心脏中发挥重要作用^[9]。NT-proBNP 作为一种肽类物质,主要由心室肌细胞合成,本身缺乏生物活性,在血浆中水平相对较为稳定,当发生心肌缺血、坏死等病理情况时,会加速心肌细胞分泌 NT-proBNP^[10],NT-proBNP 水平改变在小儿心血管疾病诊断中具有重要意义^[11]。本研究证实,血浆 PAMP 和 NT-proBNP 水平变化,不仅与 KD 发病有关,而且随着冠脉损伤而变化,即血浆 PAMP 和 NT-proBNP 水平可能是反映 KD 患儿发生冠脉损伤的潜在标志物。

KD 具体发病机制尚未完全清楚,有研究认为,KD 患儿血管损伤的病理基础可能是病原体感染引发超抗原反应^[12]。本研究中,KD 患儿 WBC、NC 比例、PLT、CRP 和 ESR 均高于对照组($P < 0.05$),而血钠值和白蛋白均低于对照组($P < 0.05$)。朝鲁门其其格等^[13]通过利用 TNF- α 阻断药作用于小鼠 KD 模型,证明 TNF- α 在 KD 动脉炎发病中发挥重要作用。这些结果表明炎症反应可能参与了 KD 患儿发病过程,可能是发生冠脉损伤的重要因素。通过相关分析发现,KD 患儿血浆中 PAMP 和 NT-proBNP 水平均与 WBC、NC 比例和 ESR 呈正相关,而与血钠值和清蛋白呈负相关。这些结果表明 KD 患儿血浆中 PAMP 和 NT-proBNP 水平变化可能与炎症反应有关,提示 PAMP 和 NT-proBNP 水平可能参与了 KD 发病过程,可能在诊断 KD 中具有一定的意义。经 ROC 分析可知,血浆 PAMP 和 NT-proBNP 水平在预测 KD 患儿发生冠脉损伤时,灵敏度为 93.24%,特异度为 93.65%,因此通过对 KD 患儿检测血浆 PAMP 和 NT-proBNP 水平有助于尽早发现冠脉损伤,从而为早期诊疗提供依据。

综上所述,血浆 PAMP 和 NT-proBNP 水平在急性期 KD 患儿中明显升高,且与是否发生冠脉损伤有关,可作为 KD 患儿早期出现冠脉受累的预测指标。

参考文献

[1] YEUN K K, SOO K D. Recent advances in kawasaki disease[J]. Yonsei Med J, 2016, 57(1): 15-21.
 [2] KITANO N, SUZUKI H, TAKEUCHI T, et al. Epidemiologic features and prognostic factors of coronary artery lesions associated with Kawasaki disease based on a 13-year cohort of consecutive cases identified by complete enumeration surveys in Wakayama, Japan[J]. J Epidemiol,

2014, 24(5): 427-434.

- [3] TAKAHASHI T, SAKAKIBARA H, MORIKAWA Y, et al. Development of coronary artery lesions in indolent Kawasaki disease following initial spontaneous defervescence: a retrospective cohort study[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2015, 13(1): 44-52.
 [4] NOTO N, OKADA T, ABE Y, et al. Characteristics of earlier atherosclerotic involvement in adolescent patients with Kawasaki disease and coronary artery lesions: significance of gray scale median on B-mode ultrasound[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 222(1): 106-109.
 [5] 张红燕, 丁敏, 项荣. 不典型川崎病延误诊治致冠脉瘤 2 例[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2014, 33(2): 140-142.
 [6] 刘芳, 赵璐, 吴琳, 等. 基于严重程度临床分级的川崎病冠状动脉病变的治疗和管理评价[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(9): 690-695.
 [7] KAYGISIZ Z, OZDEN H, ERKASAP N, et al. Effects of proadrenomedullin N-terminal 20 peptide and calcitonin on isolated perfused rat hearts [J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2009, 9(3): 176-182.
 [8] KÖHIDAI L, TOTH K, SAMOTIK P, et al. Effect of vasoactive peptides in Tetrahymena; chemotactic activities of adrenomedullin, proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP) and calcitonin gene-related peptide (CGRP) [J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 411(1/2): 271-280.
 [9] 马健, 徐岩. 冠心病患者不同病变程度冠脉循环 PAMP 的变化[J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(2): 200-202.
 [10] SANTAGUIDA P L, DON-WAUCHOPE A C, OREMUS M, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review[J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19(4): 453-470.
 [11] ZHOU F J, ZHOU C Y, TIAN Y J, et al. Diagnostic value of analysis of H-FABP, NT-proBNP, and cTnI in heart function in children with congenital heart disease and pneumonia[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(10): 1513-1516.
 [12] KATANO H, SATO S, SEKIZUKA T, et al. Pathogenic characterization of a cervical lymph node derived from a patient with Kawasaki disease[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2012, 5(8): 814-823.
 [13] 朝鲁门其其格, 刘潇婷, 杨光路. 肿瘤坏死因子- α 在干酪乳杆菌细胞壁萃取物诱导的川崎病冠状动脉炎小鼠模型中的作用[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2017, 39(3): 211-214.

(收稿日期: 2017-06-26 修回日期: 2017-09-03)