

文章编号 1006-8147(2016)06-0502-03

论 著

# 氨基末端脑钠肽前体水平对丙种球蛋白无反应性川崎病的预测价值

王晓晓,周宇辉,王 倩,郑荣秀

(天津医科大学总医院儿科,天津 300052)

**摘要** 目的:探讨氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)对静脉输注丙种球蛋白(IVIG)无反应性川崎病(KD)的预测价值。方法:回顾分析临床资料完整的KD患儿102例。根据患儿对IVIG治疗的敏感性,分为IVIG敏感组及IVIG无反应组。对患儿的临床特征及实验室检查等资料进行比较,并行ROC曲线分析。结果:102例KD患儿中,有88例(86.2%)对丙种球蛋白敏感,14例(13.7%)无反应。IVIG敏感组血浆NT-proBNP水平为 $(830.91 \pm 748.08)$  ng/L,无反应组为 $(1\ 820.67 \pm 1\ 454.13)$  ng/L,无反应组血浆NT-proBNP水平明显高于敏感组( $P=0.010$ ),差异有统计学意义。IVIG无反应组患儿WBC、CRP水平显著高于IVIG敏感组( $P$ 分别为0.019, <0.001),而前者血清钠( $\text{Na}^+$ )、肌酸激酶(CK)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平明显低于后者( $P$ 分别为0.001, 0.021, 0.030),差异有统计学意义。线性相关性分析显示,KD患儿血浆NT-proBNP浓度与CRP存在明显正相关( $r=0.37$ ,  $P=0.02$ ),与 $\text{Na}^+$ 成负相关( $r=-0.33$ ,  $P=0.01$ )。血浆NT-proBNP浓度与WBC、血小板、血沉间未见相关性。当血浆NT-proBNP浓度为746.3 ng/L时,预测KD患儿对丙种球蛋白是否敏感的灵敏度为0.917,特异度为0.674。结论:血浆NT-proBNP水平升高可作为预测KD患儿对丙种球蛋白是否敏感特异性指标,特别是当血浆NT-proBNP浓度高于746.3 ng/L时,KD患儿发生丙种球蛋白无反应的可能性大。

**关键词** 川崎病;静脉丙种球蛋白;氨基末端脑钠肽前体;预测;儿童

中图分类号 R725

文献标志码 A

## Predictive value of plasma brain natriuretic peptide in IVIG-resistant Kawasaki disease

WANG Xiao-xiao, ZHOU Yu-hui, WANG Qian, ZHENG Rong-xiu

(Department of Pediatrics, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

**Abstract** **Objective:** To discuss the predictive value of plasma brain natriuretic peptide (BNP) in initial intravenous immunoglobulin (IVIG)-resistant Kawasaki disease (KD). **Methods:** Medical records of 102 children with KD were reviewed. Subjects were then divided into two groups: IVIG-responsive and IVIG-resistant. The clinical features and laboratory data were obtained and analyzed by ROC. **Results:** Of 102 patients, 14 (13.7%) children with KD were not responsive to IVIG treatment. For the two groups of KD patients, the levels of plasma BNP, WBC and CRP in IVIG-resistant group were higher than the IVIG-responsive group. There were a significant positive linear correlation between BNP and CRP ( $r=0.37$ ,  $P=0.02$ ) and a negative linear correlation between BNP and  $\text{Na}^+$  ( $r=-0.33$ ,  $P=0.01$ ). When the level of plasma BNP was 746.3 ng/L, the predictive sensitivity in patients with KD was 0.917, and the specificity was 0.674. **Conclusion:** The increase of plasma BNP level can be used to predict whether children with KD are responsive to IVIG treatment, especially when the level of plasma BNP is higher than 746.3 ng/L.

**Key words** Kawasaki disease; IVIG; brain natriuretic peptide; predictive value; children

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种病因不明的急性发热性全身性血管炎综合征,目前已取代风湿热成为儿童后天性心脏病的主要病因<sup>[1]</sup>。大剂量静脉输注丙种球蛋白(IVIG)联合阿司匹林是目前治疗KD公认的有效方法,KD的早期诊断和有效的IVIG治疗可降低川崎病冠状动脉病变的发生率<sup>[2]</sup>。但近年来有报道丙种球蛋白无反应性KD发生率约为10%~20%<sup>[3]</sup>。因此,如何早期预测丙种球蛋白无反应性KD,及何时进行第二轮IVIG治疗或加用

激素治疗,防止冠状动脉病变是临床值得重视的问题<sup>[4]</sup>。本文旨在通过比较KD患儿临床特征及实验室检查结果,探讨血浆NT-proBNP浓度对IVIG无反应的KD患儿的预测价值,现分析如下。

### 1 资料与方法

**1.1 诊断和纳入标准** KD诊断标准参照2004年美国心脏协会(AHA)川崎病诊断指南<sup>[5]</sup>。其中不完全KD即不典型KD,是指患儿具有发热 $\geq 5$  d,但在其他5项临床特征中仅具有2项或3项,且需除外猩红热、药物过敏综合征、Stevens Johnson综合征、中毒性休克综合征、腺病毒感染、EB病毒感染等发热

作者简介 王晓晓(1990-),女,硕士在读,研究方向:小儿内分泌代谢性疾病;通信作者:郑荣秀, E-mail: rxzheng@hotmail.com。

性疾病。回顾 2012 年 1 月–2016 年 1 月在本院就诊且临床资料完整的 KD 患儿 102 例。其中男性 64 例,女性 38 例。所有患儿入院后给予大剂量丙种球蛋白(2 g/kg)和大剂量阿司匹林[30~50 mg/(kg·d)]治疗。经上述治疗后体温及临床症状均改善的患儿定义为丙种球蛋白敏感性 KD 患儿,而用药后体温升高持续超过 36 h,或者体温下降后再次升高(体温 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ 腋窝或肛温)的患儿定义为丙种球蛋白无反应性 KD 患儿。根据患儿对 IVIG 治疗的敏感性,分为 IVIG 敏感组及 IVIG 无反应组。

1.2 方法 收集患儿年龄、性别、发热总天数、IVIG 治疗前血红蛋白(HB)、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比值(N%)、血小板计数(PLT)、血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、血钠( $\text{Na}^+$ )、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、肌酸激酶(CK)及同工酶(CK-MB)。其中 NT-proBNP 采用酶联荧光分析技术测定。

1.3 统计学方法 所有数据采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析,数据以  $\bar{x}\pm s$  表示。组间计量资料比较采用  $t$  检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,数据相关性分析采用线性相关性分析法进行,使用曲线下面积(ROC)获得重要参数的临界值。以  $P<0.05$  为差异有

统计学意义。

## 2 结果

2.1 IVIG 敏感组与 IVIG 无反应组之间临床特征比较 在 102 例 KD 患儿中,有 88 例(86.2%)对丙种球蛋白敏感,14 例(13.7%)对丙种球蛋白无反应。两组之间在年龄、性别方面差异无统计学意义( $P$ 分别为 0.883,0.515)。但 IVIG 无反应组发热总天数长于 IVIG 敏感组( $P$ 为 0.037),差别有统计学意义。IVIG 无反应组不完全性川崎病(IKD)发生率为 42.9%(6/14),高于 IVIG 敏感组[14.8%(13/88)]( $P$ 为 0.012)。IVIG 无反应组中 14 例患儿,12 例应用了 2 次丙种球蛋白(2 例患儿自行出院),其中 3 例体温仍控制不佳加用激素治疗。102 例 KD 患儿中 IVIG 敏感组发生冠脉损伤 6 例(42%),IVIG 无反应组发生冠脉损伤 11 例(12%),IVIG 无反应组发生冠脉损伤率显著高于敏感组。

2.2 IVIG 敏感组与 IVIG 无反应组之间实验室指标的比较 IVIG 无反应组患儿 WBC、CRP 水平显著高于 IVIG 敏感组( $P$ 分别为 0.019,<0.001),而前者  $\text{Na}^+$ 、CK 和 CK-MB 水平明显低于后者( $P$ 分别为 0.001,0.021,0.030),差异有统计学意义。IVIG 无反应组血浆 NT-proBNP 水平明显高于 IVIG 敏感组( $P$ 为 0.010),差异有统计学意义(表 1)。

表 1 IVIG 敏感组与 IVIG 无反应组之间实验室指标比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 1 Comparison of laboratory parameters between IVIG-responsive and IVIG-resistant KD ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	HB/(10 <sup>9</sup> /L)	WBC/(10 <sup>9</sup> /L)	N/%	PLT/(10 <sup>9</sup> /L)	ESR/(mm/h)	CRP/(mg/L)	PCT/(μg/L)
IVIG 敏感组	110.10±5.24	12.23±5.35	61.98±15.14	355.23±149.06	45.02±11.25	68.11±42.71	1.19±2.18
IVIG 无反应组	109.85±4.62	16.31±4.08	66.22±12.89	364.52±93.97	45.45±9.42	146.31±130.25	1.03±1.24
$P$	0.939	0.019*	0.327	0.862	0.904	<0.001*	0.810

组别	ALT/(IU/L)	AST/(IU/L)	$\text{Na}^+$ /(mmol/L)	NT-proBNP/(ng/L)	CK/(U/L)	CK-MB/(U/L)
IVIG 敏感组	50.07±58.95	39.94±32.84	137.6±3.0	830.91±748.08	76.61±24.72	21.94±15.32
IVIG 无反应组	46.43±48.68	39.00±23.41	135.2±3.5	1 820.67±1 454.13	31.14±13.08	12.54±4.18
$P$	0.827	0.918	0.001*	0.010*	0.021*	0.030*

\*  $P<0.05$

2.3 线性相关性分析 KD 患儿血浆 NT-proBNP 浓度与 CRP 存在明显正相关( $r=0.37,P=0.02$ ),与  $\text{Na}^+$ 水平成负相关( $r=-0.33,P=0.01$ )。血浆 NT-proBNP 浓度与 WBC、PLT、ESR 间未见相关性。

2.4 ROC 曲线分析结果 对 IVIG 敏感组和 IVIG 无反应组组间差异有统计学意义的指标行 ROC 曲线分析,结果见图 1。在 6 项指标中,血浆 NT-proBNP 浓度曲线下面积为 0.77,当诊断界值为 746.3 ng/L 时,约登指数最大为 0.591,灵敏度为 0.917,特异度为 0.674。

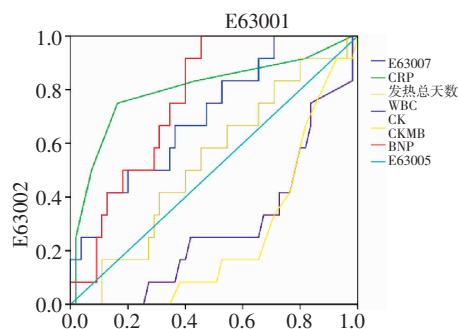


图 1 两组间有统计学差异指标的 ROC 曲线分析

Fig 1 ROC analysis with statistical difference indices between the two groups

### 3 讨论

川崎病(KD)是一种好发于 5 岁以下儿童、病因未明的全身性血管炎综合征,1967 年由日本的川崎富作医生首先描述。30 多年来, KD 已经引起越来越多的关注,许多国家和地区相继进行较大规模的临床流行病学调查。

近年来,丙种球蛋白无反应性 KD 呈逐年上升趋势<sup>[6-7]</sup>,且 IVIG 无反应组中 IKD 发生率明显高于 IVIG 敏感组。IKD 临床表现不典型,因此其诊断存在一定的困难,诊断往往被延迟,心血管损害的概率往往较高<sup>[8]</sup>。因此对于丙种球蛋白无反应川崎病的预测显得尤为重要。为及时发现这部分患儿,寻求更好的治疗方法以减少发热持续时间和冠脉损害的发生率,国内外学者进行了大量、深入的研究<sup>[9-10]</sup>,但目前仍未发现被全世界广泛接受、能普遍应用于临床的预测 KD 丙种球蛋白无反应的指标<sup>[1]</sup>。有研究表明, KD 患儿急性期存在血浆 NT-proBNP 的升高<sup>[12]</sup>。BNP 为一种心脏内分泌激素,主要由心室合成及分泌,前脑利钠肽原在心肌细胞内被切下一段 26 个氨基酸组成的信号肽,另一段为 108 个氨基酸组成的 proBNP(脑利钠肽原)进一步裂解为 76 个氨基酸组成的 NT-proBNP(N 末端脑利钠肽原)与具有生物活性的 32 个氨基酸组成 BNP(脑利钠肽,又称 B 型利钠肽或脑钠素)。其中 BNP 和 NT-proBNP 作为诊断标记物更为敏感和可靠, NT-proBNP 具有更高的血浆浓度稳定性,因此更加适合临床应用<sup>[13-14]</sup>。Takeuchi 等<sup>[15]</sup>认为,异常的心肌机械运动可能导致血浆 NT-proBNP 水平升高,但其在 KD 中升高的确切机制尚不清楚,可能与局部心肌炎症或缺血及细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ )的影响有关。本组病例中,数据对比分析提示,血浆 NT-proBNP 浓度与 CRP 存在明显正相关,提示 KD 患儿急性期血浆 NT-proBNP 水平升高与心肌炎症及炎症因子升高存在关联,与文献报道相符<sup>[16]</sup>。

本研究将研究对象分为 IVIG 敏感组和 IVIG 无反应组,回顾分析了两组 KD 患儿的临床特征及实验室检查指标。结果显示丙种球蛋白无反应 KD 患儿发热总天数、WBC、CRP 及血浆 NT-proBNP 浓度显著高于丙种球蛋白敏感 KD 患儿,差别有统计学意义。但由于发热总天数受外界环境影响因素较大(如院内交叉感染),因此诊断意义不大。Cho 等<sup>[17]</sup>检测 KD 患儿血浆 NT-proBNP 的变化,并与 CRP 进行比较,认为 NT-proBNP 与 CRP 相比,具有较高的特异性,不仅可作为辅助诊断 KD 的新指标,并有助于丙种球蛋白无反应性 KD 的预测,这与本研究

结果相符。为获得对发生丙种球蛋白无反应较好的预测价值,联合应用以上研究中在丙种球蛋白无反应组和敏感组之间有显著性差异的实验室指标,通过绘制 ROC 曲线,结果显示血浆 NT-pro BNP 浓度曲线下面积为 0.77(95%CI: 0.65-0.89)。特别是当血浆 NT-proBNP 浓度高于 746.3 ng/L 时, KD 患儿发生丙种球蛋白无反应的可能性大。

综上所述, KD 是一种病因未明的婴幼儿多发血管炎综合征,心血管病变是最严重的并发症,部分川崎病患儿可形成冠状动脉瘤或冠状动脉扩张,造成心肌梗死甚至猝死。心肌局部炎症及小血管炎可致血浆 NT-proBNP 水平升高。其次,炎症因子的刺激引起心肌损伤,也可促进心肌分泌 BNP 增多<sup>[18]</sup>,因此血浆 NT-proBNP 水平升高可作为预测川崎病患儿对丙种球蛋白是否敏感特异性指标,对丙种球蛋白无反应性川崎病具有一定预测价值。

本研究仍存在许多不足,譬如丙种球蛋白无反应性 KD 病例数过少,不足以代表丙种球蛋白无反应川崎病患儿,样本均采自我院。因此,对于如何早期预测丙种球蛋白无反应性 KD,及何时进行第二轮丙种球蛋白治疗或加用激素治疗,防止冠状动脉病变的问题仍需大量深入研究。

#### 参考文献:

- [1] 刘琳,丁文惠.川崎病的心脏损害及治疗现状[J].中国心血管杂志,2013,18(4):311
- [2] Egami K, Muta H, Ishii M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease[J]. J Pediatr, 2006, 149(2):237
- [3] Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease[J]. Circulation, 2006, 113(22):2606
- [4] Nakamura Y, Yashiro M, Uehara R, et al. Use of laboratory data to identify risk factors of giant coronary aneurysms due to Kawasaki disease[J]. Pediatr Int, 2004, 46(1):33
- [5] Newburger J W, Takahashi M, Gerber M A, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association [J]. Pediatrics, 2004, 114(6):1708
- [6] Witt M T, Minich L L, Bohnsack J F, et al. Kawasaki disease: more patients are being diagnosed who do not meet American Heart Association criteria[J]. Pediatrics, 1999, 104(1):10
- [7] Kim H K, Oh J, Hong Y M, et al. Parameters to guide retreatment after initial intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease[J]. Korean Circ J, 2011, 41(7):379
- [8] Perrin L, Letierce A, Guitton C, et al. Comparative study of complete versus incomplete Kawasaki disease in 59 pediatric patients[J]. Joint Bone Spine, 2009, 76(5):481

(下转第 508 页)



多节段的胸腰椎骨折患者,应当根据患者的个体情况谨慎选择,而且对于中远期效果需要更多病例进一步随访观察。

#### 参考文献:

- [1] 唐三元. 多节段脊柱骨折[J]. 中华创伤骨科杂志, 2007, 9(3):281
- [2] 郝永宏, 邓树才, 马毅, 等. 经后路椎体次全切除、钛网及椎弓根钉重建术治疗严重胸腰椎骨折[J]. 中华骨科杂志, 2009, 29(1):2
- [3] 王守国, 谢跃, 季峰, 等. 椎弓根螺钉内固定治疗多节段腰椎骨折的临床[J]. 中华医学杂志, 2010, 90(1):24
- [4] Stulik J, Krbec M, Yyskocil T. Use of bioceramics in the treatment of fractures of the thoraco-lumbar spine [J]. Acts Chit-orthop Traumatol Cech, 2002, 69(5):288
- [5] Denis F. Three column spine and its significance in classification of acute thoracolumbar injuries[J]. Spine (Phila Pa 1976), 1983, 8(8): 817
- [6] Wittenberg R H, Hargusa S, Stefn R, et al. Noncontiguous unstable spine fracture[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2002, 27(3):254
- [7] Mahar A, Kim C, Wedemeyer M, et al. Short-segment fixation of lumbar burst fractures using pedicle fixation at the level of the fracture[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2007, 32(14):1503
- [8] Anekstein Y, Brosh T, Mirovsky Y. Intermediate screws in short segment pedicular fixation for thoracic and lumbar fractures: a biomechanical study[J]. J Spinal Disord Tech, 2007, 20(1):72
- [9] 冯睿, 马信龙, 马剑雄, 等. 伤椎置钉短节段内固定和传统短节段内固定治疗胸腰椎骨折疗效的 Meta 分析[J]. 中华创伤杂志, 2014, 30(6):525
- [10] Na L A, Harten R D. Acute thoraco-lumbar burst fractures: a new view of loading mechanisms[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2002, 27(5): 498
- [11] 易小波, 任志宏, 王洪, 等. 后路侧前方减压椎体重建治疗胸腰椎爆裂骨折[J]. 中华创伤骨科杂志, 2011, 13(10):991
- [12] Korovessis P, Baikousis A, Zacharatos S, et al. Combined anterior plus posterior stabilization versus posterior short-segment instrumentation and fusion for mid-lumbar (L2-L4) burst fractures [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2006, 31(8):859
- [13] P Oprel P, Tuinebreijer W E, Patka P, et al. Combined anterior-posterior surgery versus posterior surgery for thoracolumbar burst fractures: a systematic review of the literature[J]. Open Orthop J, 2010, 4:93
- [14] Heary R F, Salas S, Bono C M, et al. Complication avoidance: thoracolumbar and lumbar burst fractures[J]. Neurosurg Clin N Am, 2006, 17(3):377
- [15] 冯建立, 陈国景, 栗向东, 等. 经后路椎体次全切除、钛网及椎弓根钉重建术治疗严重胸腰椎骨折[J]. 中华创伤骨科杂志, 2010, 12(10):979
- [16] Ayberk G, Ozveren M F, Altundal N, et al. Three column stabilization through posterior approach alone: transpedicular placement of distractable cage with transpedicular screw fixation[J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2008, 48(1):8
- [17] Sasani M, Ozer A F. Single-stage posterior corpectomy and expandable cage placement for treatment of thoracic or lumbar burst fractures fractures[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2009, 34(1):E33
- [18] 李建江, 马信龙, 邓树才, 等. 经后路椎体次全切除及重建治疗严重胸腰椎骨折[J]. 中华骨科杂志, 2011, 31(7):761

(2016-04-12 收稿)

(上接第 504 页)

- [9] Sano T, Kurotobi S, Matsuzaki K, et al. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gammaglobulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment[J]. Eur J Pediatr, 2007, 166(2):131
- [10] Egami K, Muta H, Ishii M, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease[J]. J Pediatr, 2006, 149(2):237
- [11] Nir A, Lindinger A, Rauh M, et al. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies[J]. Pediatr Cardiol, 2009, 30(1):3
- [12] Yoshimura K, Kimata T, Mine K, et al. N-terminal pm-brain natriuretic peptide and risk of coronary artery lesions and resistance to intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease[J]. J Pediatr, 2013, 162(6):1205
- [13] Tremoulet A H, Best B M, Song S, et al. Resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease [J]. J Pediatr, 2008, 153(1): 117
- [14] Sato Y Z, Molkara D P, Daniels L B, et al. Cardiovascular biomarkers in acute Kawasaki disease[J]. Int J Cardiol, 2013, 164(1):58
- [15] Takeuchi D, Saji T, Takatsuki S, et al. Abnormal tissue doppler images are associated with elevated plasma brain natriuretic peptide and increased oxidative stress in acute Kawasaki disease [J]. Circ J, 2007, 71(3):357
- [16] Kawamura T, Wago M, Kawaguchi H, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients with Kawasaki disease[J]. Pediatr Int, 2000, 42(3):241
- [17] Cho S Y, Kim Y, Cha S H, et al. Adjuvant laboratory marker of Kawasaki disease; NT-pm-BNP or hs-CRP[J]. Ann Clin Lab Sci, 2011, 41(4):360
- [18] 卢慧玲, 刘亚萍, 胡秀芬. N 端脑钠肽前体在早期预测川崎病冠状动脉病变中的意义[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(4):300

(2016-04-22 收稿)