

文章编号 1006-8147(2021)04-0334-04

论著

# KD 患儿急性期 h-FABP、PAC-1 表达与冠状动脉受损的关系

贾丽娟, 吕爱婷, 冯迎军, 王芳洁, 孙琪青

(郑州大学附属儿童医院心血管内科, 河南省儿童医院心血管内科, 郑州儿童医院心血管内科, 郑州 450000)

**摘要** 目的:探讨川崎病(KD)患儿急性期心型脂肪酸结合蛋白(h-FABP)、血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 纤维蛋白原受体(PAC-1)表达与冠状动脉受损的关系。方法:选取2017年1月—2019年8月治疗的KD患儿101例(观察组),其中有冠状动脉损伤者48例,同时选取健康儿童60名作为对照组,采用酶联免疫吸附法检测血清h-FABP水平,采用流式细胞仪检测PAC-1表达。结果:观察组血清h-FABP、PAC-1表达水平分别为 $(19.94 \pm 4.03)$  ng/mL和 $(6.44 \pm 1.12)\%$ ,明显高于对照组(均 $P < 0.05$ );观察组有冠状动脉损伤患儿血清h-FABP、PAC-1表达水平分别为 $(20.12 \pm 3.32)$  ng/mL和 $(6.94 \pm 1.06)\%$ ,明显高于无冠状动脉损伤患儿(均 $P < 0.05$ );观察组重度冠状动脉损伤患儿血清h-FABP、PAC-1表达水平分别为 $(18.22 \pm 2.19)$  ng/mL和 $(6.22 \pm 1.00)\%$ ,明显高于轻中度患儿(均 $P < 0.05$ );观察组血清h-FABP、PAC-1与D-D呈正相关性( $r=0.433$ 和 $0.501$ ,均 $P < 0.05$ );血清h-FABP、PAC-1诊断有无冠状动脉损伤的ROC曲线下面积分别为0.801和0.779( $P < 0.05$ ),截断值分别为18.50 ng/mL和6.10%,灵敏性分别为80.50%和77.80%,特异性分别为78.00%和70.00%。结论:KD患儿急性期h-FABP、PAC-1表达升高,与患儿冠状动脉受损有关。关键词 川崎病;心型脂肪酸结合蛋白;血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 纤维蛋白原受体;冠状动脉受损;心功能

中图分类号 R72

文献标志码 A

## Relationship between expression of h-FABP and PAC-1 and coronary artery damage in children with KD in acute phase

JIA Li-juan, Lyu Ai-ting, FENG Ying-jun, WANG Fang-jie, Sun Qi-qing

(Department of Cardiovascular Internal Medicine, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou 450000, China)

**Abstract Objective:** To investigate the relationship between the expression of heart-type fatty acid binding protein(h-FABP), platelet membrane glycoprotein Ⅱb/Ⅲa fibrinogen receptor (PAC-1) and coronary artery damage and cardiac function in children with Kawasaki disease (KD). **Methods:** A total of 101 children with KD (observation group) treated from January 2017 to August 2019 were selected, including 48 cases with coronary artery injury, and 60 healthy children were selected as control group, the serum h-FABP level was detected by ELISA, PAC-1 expression was detected by flow cytometry. **Results:** The expression levels of serum h-FABP and PAC-1 in the observation group were  $(19.94 \pm 4.03)$  ng/mL and  $(6.44 \pm 1.12)\%$ , which were significantly higher than those in the control group (all  $P < 0.05$ ). The expression levels of serum h-FABP and PAC-1 in the observation group were  $(20.12 \pm 3.32)$  ng/mL and  $(6.94 \pm 1.06)\%$ , which were significantly higher than those in the non-coronary injury group (all  $P < 0.05$ ). The levels of serum h-FABP and PAC-1 in children with severe coronary injury of the observation group were  $(18.22 \pm 2.19)$  ng/mL and  $(6.22 \pm 1.00)\%$ , which were significantly higher than those in the mild to moderate group (all  $P < 0.05$ ); in the observation group, serum h-FABP and PAC-1 were positively correlated with D-D ( $r=0.433$  and  $0.501$ , all  $P < 0.05$ ); the area under the ROC curve of serum h-FABP and PAC-1 for diagnosis of coronary artery injury was 0.801 and 0.779 (all  $P < 0.05$ ), the cutoff values were 18.50 ng/mL and 6.10%, the sensitivity was 80.50% and 77.80%, and the specificity was 78.00% and 70.00%, respectively. **Conclusion:** The expression of h-FABP and PAC-1 increase in KD children in acute phase, which are related to the impairment of coronary artery.

**Key words** Kawasaki disease; heart-type fatty acid binding protein; platelet membrane glycoprotein Ⅱb/Ⅲa fibrinogen receptor; coronary artery damage; cardiac function

川崎病(Kawasaki disease, KD)属于临床常见的急性免疫功能紊乱造成的血管炎症综合征,目前具体的发病机制仍未明确,尤其是具体造成免疫机制

异常的调控因素并不清楚。KD一般好发于5岁以下婴幼儿,表现为全身非特异性血管炎,可对患儿生活质量和身心健康产生严重影响<sup>[1]</sup>。目前临床诊断KD主要依靠临床体征,但是缺少特异性的诊断指标,而且KD会导致多个脏器损伤,最为严重的是冠状动脉损伤,包括狭窄、扩张、梗阻等情况,可能导致

基金项目 河南省医学科技攻关计划(2018020695)

作者简介 贾丽娟(1982-),女,副主任医师,硕士,研究方向:儿科心血管病;E-mail:jia\_lujuan313@163.com。

患儿猝死,因此寻找有效评估患儿动脉损伤和心脏功能变化的指标对改善预后具有重要意义。心型脂肪酸结合蛋白(h-FABP)属于心肌缺血早期标志物,同患者心脏功能水平有关,血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa纤维蛋白原受体(PAC-1)则是早期血小板活化标志性产物,两种标志物同KD患儿冠状动脉损伤之间的关联目前临床报道不一<sup>[2]</sup>。本研究分析了KD患儿急性期h-FABP、PAC-1表达与冠状动脉受损、心功能的关系,以期临床提供指导和依据。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 选取2017年1月—2019年8月在院治疗的KD患儿101例(观察组),其中有冠状动脉损伤组48例(轻中度组30例,重度组18例),无冠状动脉损伤组53例。纳入标准:(1)KD及冠状动脉损伤诊断符合《诸福棠儿科学》第七版中的标准。(2)均为急性期患儿。(3)患儿监护人知情同意。排除标准:(1)研究前已行免疫球蛋白治疗者。(2)合并先天性心脏病、肝肾功能障碍、恶性肿瘤等其他疾病。同时选取健康儿童60名作为对照组,观察组和对照组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。

表1 观察组和对照组一般资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 1 Comparison of general data between observation group and control group( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	男/女	年龄(岁)	体重(kg)
观察组	101	60/41	3.42±0.84	28.84±5.51
对照组	60	37/23	3.30±0.90	28.60±6.10
$t\chi^2$		0.080	0.853	0.257
$P$		0.777	0.395	0.798

**1.2 实验室检测** 抽取患儿空腹静脉血3 mL,以4℃、3 000 r/min(离心半径15 cm)离心10 min分离血清。采用酶联免疫吸附法检测血清h-FABP和D-D浓度,试剂盒为美国ADR公司提供。PAC-1检测则在试管中加入异硫氢酸荧光素标记的纤维蛋白原受体单克隆抗体20 μL混匀,加入5 μL PRP,再加入50 μL PBS,涡旋混匀,避光孵育20 min,加入500 μL PBS,涡旋混匀,采用流式细胞仪检测PAC-1表达水平,试剂由美国Becton-Dickinson公司提供。

**1.3 心脏彩超检查** 患者取仰卧位,探头频率2~5 MHz,暴露患者颈部后在剑突下扫查,叮嘱患者放松腹部肌肉,同时记录心电图活动,探查部位包括左侧心前区、心间区、胸骨上窝、剑突下等部位。在胸骨旁短袖图测量左冠状动脉主干、左前降支近段、左回旋支以及右冠状动脉近段内径,当显示最大血管腔时进行测量,在冠状动脉走行平稳和管腔清晰部

位垂直在血管长轴测量冠状动脉一侧内缘至对侧内缘最大距离即为冠状动脉内径,避免在冠状动脉开口和分叉部位测量,每个不同心动周期至少测量2~3次,取平均值。

**冠状动脉损伤标准:**(1)正常(0度):冠状动脉无扩张。冠状动脉内径:0~3岁,<2.5 mm;3~9岁,<3.0 mm;9~14岁,<3.5 mm。冠状动脉内径/主动脉根部内径各年龄组均小于0.3。(2)轻度(I度):瘤样扩张明显而局限,内径<4.0 mm。(3)中度(II度):可为单发、多发或广泛性,内径为4.0~7.0 mm。(4)重度(III度):巨瘤内径≥8.0 mm,多为广泛性,累及1支以上。

**1.4 统计学处理** 数据分析采用SPSS22.0软件,正态分布计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较使用独立样本 $t$ 检验;计数资料采用频数或百分比表示,组间比较使用 $\chi^2$ 检验;相关性采用Pearson相关分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析诊断价值。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 观察组和对照组血清h-FABP、PAC-1、D-D比较** 观察组血清h-FABP、PAC-1及D-D表达水平明显高于对照组( $P<0.05$ ),见表2。

表2 观察组和对照组血清h-FABP、PAC-1、D-D比较

Tab 2 Comparison of serum h-FABP, PAC-1 and D-D between the observation group and the control group

组别	例数	h-FABP(ng/mL)	PAC-1(%)	D-D(mg/L)
观察组	101	19.94±4.03	6.44±1.12	1.02±0.28
对照组	60	2.41±0.64	1.54±0.45	0.32±0.10
$t$		33.403	32.340	18.651
$P$		0.000	0.000	0.000

注:h-FABP:心型脂肪酸结合蛋白;PAC-1:血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa纤维蛋白原受体;D-D:D二聚体

**2.2 有冠状动脉损伤组与无冠状动脉损伤组血清h-FABP、PAC-1、D-D比较** 冠状动脉损伤组血清h-FABP、PAC-1、D-D表达水平明显高于无冠状动脉损伤组( $P<0.05$ ),而LVEF和CI明显低于无冠状动脉损伤组( $P<0.05$ ),见表3。

**2.3 不同冠状动脉损伤程度患儿血清h-FABP、PAC-1、D-D比较** 重度组血清h-FABP、PAC-1、D-D表达水平明显高于轻中度组( $P<0.05$ ),见表4。

**2.4 相关性分析** 血清h-FABP、PAC-1与D-D呈正相关( $r=0.433$ 和 $0.501$ , $P<0.05$ )。

**2.5 血清h-FABP、PAC-1诊断冠状动脉损伤的价值** 血清h-FABP、PAC-1诊断冠状动脉损伤的ROC曲线下面积分别为0.801和0.779(均 $P<0.05$ ),截断

表 3 有冠状动脉损伤组与无冠状动脉损伤组血清 h-FABP、PAC-1、D-D 比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 3 Comparison of serum h-FABP, PAC-1 and D-D in the observation group with or without coronary artery injury( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	男/女	年龄(岁)	h-FABP(ng/mL)	PAC-1(%)	D-D(mg/L)
有冠状动脉损伤组	48	24/24	3.30±1.00	20.12±3.32	6.94±1.06	1.12±0.32
无冠状动脉损伤组	63	36/27	3.50±1.02	16.64±2.80	5.04±0.94	0.89±0.21
<i>t</i>		0.560	-1.032	5.984	9.982	4.562
<i>P</i>		0.454	0.304	0.000	0.000	0.000

注:h-FABP:心型脂肪酸结合蛋白;PAC-1:血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 纤维蛋白原受体;D-D:D 二聚体

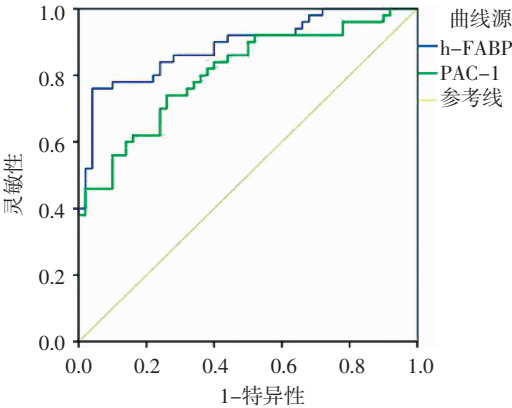
表 4 不同冠状动脉损伤程度血清 h-FABP、PAC-1、D-D 表达( $\bar{x}\pm s$ )

Tab 4 Expression of h-FABP, PAC-1 and D-D in serum of children with different coronary artery injuries in the observation group( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	男/女	年龄(岁)	h-FABP(ng/mL)	PAC-1(%)	D-D(mg/L)
轻中度组	30	16/14	3.26±0.92	18.22±2.19	6.22±1.00	1.09±0.29
重度组	18	8/10	3.43±1.00	23.01±2.25	7.31±0.99	1.62±0.30
<i>t</i>		0.356	-0.600	-7.262	-3.669	-6.052
<i>P</i>		0.551	0.551	0.000	0.001	0.000

注:h-FABP:心型脂肪酸结合蛋白;PAC-1:血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 纤维蛋白原受体;D-D:D 二聚体

值分别为 18.50 ng/mL 和 6.10%, 灵敏性分别为 80.50%和 77.80%,特异性分别为 78.00%和 70.00%, 见图 1。



注:ROC 曲线:受试者工作特征曲线;h-FABP:心型脂肪酸结合蛋白;PAC-1:血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 纤维蛋白原受体

图 1 血清 h-FABP、PAC-1 诊断冠状动脉损伤的 ROC 曲线

Fig 1 ROC curve of serum h-FABP and PAC-1 in diagnosis of coronary artery injury

3 讨论

KD 属于好发于 5 岁以下儿童的系统性血管炎症病变,也称为皮肤黏膜淋巴结综合征,近年来发病率呈现升高趋势,目前具体的发病原因不明确,由于会导致心血管系统并发症因此备受临床关注<sup>[3]</sup>。目前大量研究认为 KD 发生和免疫机能异常有关,随着病情进展会累及冠状动脉损伤,有报道指出在未开展有效治疗的 KD 患儿中冠状动脉异常发生率高达 25%,尤其是在发热急性期巨大动脉瘤会形成血栓,随时有破裂的风险,危及患儿生命安全<sup>[4-5]</sup>。KD 会导致坏死性全身血管炎症反应,引发中型和小型动脉的损伤,分泌 IgA 的浆细胞和巨噬细胞形成的

炎症反应,逐渐影响到大血管,造成血管壁弱化,增加的血管脆性使受影响的血管壁扩张<sup>[6-7]</sup>。现代医学研究发现免疫反应参与了发病的全过程,主要是病原微生物刺激人体形成免疫应答反应,造成了急性期患儿体内细胞因子增多,炎症反应加剧,同时微生物感染也会导致患儿出现临床体征,但是目前尚未明确哪种微生物会介导 KD 发作<sup>[8]</sup>。有学者指出由于某类细菌与病毒可以刺激 T、B 细胞活化能力,这些产物被临床称作超抗原,均会导致患儿形成免疫应答反应造成疾病发生<sup>[9]</sup>。此外还有学者提出了一些假说,比如病原体通过传输在机体形成异常的免疫应答反应,还有部分微生物也会产生这种异常的免疫应答反应<sup>[10]</sup>。

目前临床对于 KD 诊断缺乏特异性实验室指标,主要依靠临床表现进行诊断,但是由于早期难以鉴别,因此如何提升早期诊断水平并开展治疗对改善患儿预后具有重要的意义。对于冠状动脉改变情况临床主要依靠心脏彩超诊断,可以明确病变状况,但是缺乏早期敏感性,而且多数患儿均在出现较为严重的冠状动脉损伤时超声才能够观察到,在一定程度上延误了治疗时机<sup>[11-12]</sup>。h-FABP 属于新发现的心肌缺血早期标志物,特异性存在心肌组织。研究发现当人体心肌细胞损伤或者出现缺氧,心肌细胞膜完整性与通透性就会发生变化,h-FABP 会大量从心肌细胞中进入血液,对心肌早期损伤预知性较好,同时检测便捷,因此广泛应用于临床心肌损伤诊断中<sup>[13-14]</sup>。血小板膜糖蛋白作为血小板膜表面蛋白质与碳水化合物支链连接形成的糖蛋白,可以维持血小板形态完整性,PAC-1 属于整合素受体家族,具有钙离子依赖性的二聚体,属于血小板表面丰富



糖蛋白,在活化血小板表面纤维蛋白原受体至关重要<sup>[15-17]</sup>。研究发现,该因子能够调节引发血小板凝集纤维蛋白原依赖性共同通道功能,参与细胞内信号转导过程,因此作为血小板活化标志物,在受损血管血小板黏附和血栓形成过程中具有重要意义<sup>[18-19]</sup>。既往研究显示,KD 急性期均表现出 PAC-1 表达过度,提示早期存在血小板活化,而且血小板活化过程持续存在,通过监测血小板 PAC-1 水平有助于评估 KD 患儿病程的进展,预测冠状动脉损害,为临床开展治疗提供一定的依据<sup>[20]</sup>。

本研究显示,观察组血清 h-FABP、PAC-1 表达水平明显高于对照组,说明在 KD 患儿中存在 h-FABP、PAC-1 过度表达。观察组有冠状动脉损伤患儿血清 h-FABP、PAC-1 表达水平明显高于无冠状动脉损伤患儿,而 LVEF 和 CI 明显低于无冠状动脉损伤患儿,说明合并冠状动脉损伤 KD 患儿 h-FABP、PAC-1 表达水平更高,而且心脏功能显著降低。通过对患者分层分析发现,随着患儿疾病程度加重,血清 h-FABP、PAC-1 表达水平升高,提示两项指标对于患儿疾病程度具有一定的判断价值。本研究还发现观察组血清 h-FABP、PAC-1 与 D-D 呈正相关性,提示 h-FABP、PAC-1 作为心肌损伤和血管损伤指标同患儿体内 D-D 具有相关性,患儿出现心肌损伤后体内凝血功能也会出现异常。本研究优势在于证实了 h-FABP、PAC-1 同 KD 冠状动脉损伤有关,可以为 KD 患儿冠状动脉损伤程度提供一定的依据,但是本研究入组数量少,而且患儿发生心肌损伤的影响因素较多,可能导致结果存在一定的偏倚,因此还需扩充样本量、长期随访深入论证分析。

#### 参考文献:

- [1] 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
- [2] 韩佩荣,刘文利.动态心电图检查及中性粒细胞与淋巴细胞比值在小儿川崎病合并冠状动脉改变的临床价值[J].中国医学装备,2018,15(3):79
- [3] 朱超群,张媛媛,孙盈盈,等.临床护理健康宣教路径在川崎病患儿中的应用效果[J].医学临床研究,2017,34(10):2080
- [4] 徐敏,周益平,龚明霞,等.左心室纵向应变评估川崎病急性期患儿心肌损伤的相关研究[J].现代预防医学,2017,44(18):187
- [5] Bar-Meir M, Kalisky I, Schwartz A, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin in children with Kawasaki disease[J]. J Pediatr Infect Dis Soc, 2017, 7(1):75
- [6] Kil H R, Yu J W, Lee S C, et al. Changes in clinical and laboratory features of Kawasaki disease noted over time in Daejeon, Korea[J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2017, 15(1):60
- [7] Sánchezmanubens J, Gelman A, Franch N, et al. A child with resistant Kawasaki disease successfully treated with anakinra: a case report[J]. BMC Pediatr, 2017, 17(1):102
- [8] 张晓琳,杜忠东,金兰中,等.川崎病并冠状动脉血栓 35 例超声心动图随访及临床回顾分析[J].中华实用儿科临床杂志,2017,32(21):1656
- [9] Murata K, Motomura Y, Tanaka T, et al. Calcineurin inhibitors exacerbate coronary arteritis via the MyD88 signaling pathway in a murine model of Kawasaki disease[J]. Clin Exp Immunol, 2017, 190(1):54
- [10] Jakob A, Von K R, Horstmann J, et al. Failure to predict high-risk Kawasaki disease patients in a population-based study cohort in Germany[J]. Pediatr Infect Dis J, 2018, 37(9):1
- [11] García-pavón S, Yamazakinakashimada M A, Búez M, et al. Kawasaki disease complicated with macrophage activation syndrome: a systematic review[J]. Int J Pediatr Hem Onc, 2017, 39(6):445
- [12] 李谦,魏亚娟,乞艳华,等.实时三维超声心动图联合 Tei 指数评价川崎病恢复期左心功能[J].山西医科大学学报,2017,48(6):611
- [13] Dedeoglu R, Barut K, Oztunc F, et al. Evaluation of myocardial deformation in patients with Kawasaki disease using speckle-tracking echocardiography during mid-term follow-up[J]. Cardiol Young, 2017, 27(7):1377
- [14] Watanabe T. Clinical features of acute kidney injury in patients with Kawasaki disease[J]. World J Clin Pediatr, 2018, 7(3):12
- [15] Begum NNF, Mia A A, Mostafi M, et al. Kawasaki disease hospitalization: outcomes in two tertiary care hospitals in Bangladesh[J]. BMRC Bulletin, 2018, 43(3):143
- [16] 山媛,崔小丽,蒋锋,等.血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa 基因多态性与急性缺血性脑卒中的关系研究[J].实用心脑血管病杂志,2019,27(3):35
- [17] Dalan A B, Gulluoglu S, Tuysuz E C, et al. Simultaneous analysis of miRNA-mRNA in human meningiomas by integrating transcriptome: a relationship between PTX3 and miR-29c[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1):207
- [18] Shulman S T. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease[J]. Pediatr Ann, 2017, 46(1):e25
- [19] 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
- [20] 郑晨,黎璇,丁粤粤,等.川崎病患儿血小板表面 PAC-1 表达水平变化及意义[J].临床儿科杂志,2019,37(4):7

(2020-10-15 收稿)