

川崎病冠脉扩张高危因素分析

钟立霖^{1,2} 沈彤^{1,2} 傅美娇^{1,2} 陈云娥^{1,2}

(1 福建省厦门市妇幼保健院 厦门 361000; 2 厦门大学附属妇女儿童医院 福建厦门 361000)

摘要:目的:探讨川崎病(Kawasaki Disease, KD)患儿冠状动脉扩张(Coronary Artery Dilation, CAD)发生的危险因素。方法:纳入厦门市妇幼保健院儿内科 2015 年 12 月~2020 年 12 月收治的 KD 患儿,筛选并发 CAD 的 42 例作为 CAD 组,随机选取未发生 CAD 的 42 例患儿作为 nCAD 组。检测病程第 3 天的血白细胞(WBC)、D-二聚体(D-D)、胆汁酸(TBA)、直接胆红素(DBil)等 16 项指标。以上述指标作受试者工作特征(ROC)曲线,筛选出曲线下面积(AUC)>0.7 的指标及最佳截断值,与性别、丙种球蛋白(IVIG)有无反应、是否典型川崎病等作单因素卡方检验,筛选出有统计学意义的指标。结果:血 WBC、D-D、TBA、DBil 的 ROC 曲线 AUC 均>0.7,对应最佳截断值分别是 15.57×10⁹/L、714 ng/ml、18.15 μmol/L 和 9.8 μmol/l。单因素卡方分析显示,性别、IVIG 有无反应、WBC、D-D、TBA、DBil 的 P 值均<0.05。多因素 Logistic 回归分析显示,IVIG 无反应对 CAD 预测作用最大,相关系数为 3.32。结论:IVIG 无反应、DBil>9.8 μmol/l、TBA>18.15 μmol/l、D-D>714 ng/ml、WBC>15.57×10⁹/L、男性为 KD 并发 CAD 高危因素,IVIG 无反应危险性最大。

关键词:川崎病;冠状动脉扩张;高危因素;Logistic 回归分析

中图分类号:R725.4

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.18.057

川崎病(Kawasaki Diseases, KD)又称为皮肤黏膜淋巴结综合征,由 Tomisaku Kawasaki 在 1967 年首次报道,是一种病因不明的急性血管炎性疾病^[1]。KD 好发于 5 岁以下儿童,累及全身各系统的中小动脉,尤其以冠状动脉病变最常见,是儿童获得性心脏病的主要病因之一。流行病学研究报道,未经治疗的 KD 患儿中有 20%~30%合并冠状动脉损害,尤其是合并冠状动脉瘤导致局部缺血或血栓形成,发生心肌梗死、心力衰竭等严重并发症,是决定 KD 远期预后的重要因素^[2]。尽管近几年来静脉注射丙种球蛋白(Intravenous Mmmunoglobulin, IVIG)治疗 KD 已在临床广泛应用,成为治疗 KD 一线方法,降低了 KD 心脏并发症风险,但仍有 17%~25%的患儿对初次 IVIG 治疗无反应,这部分患儿发生心肌梗死的风险显著提升。目前 KD 并发心肌损害的原因尚不清楚,许多人口学特征、病理学因素被认为是重要危险因素,早期识别和预测 KD 患儿心肌损害的风险对早期治疗方案的制定和改善预后至关重要。冠状动脉扩张(Coronary Artery Dilation, CAD)是 KD 并发心肌损害的早期表现。本研究旨在分析 KD 并发 CAD 的危险因素,为更好地制定临床个体化治疗方案,开展早期干预和评估预后提供理论依据。现报道如下:

1 资料和方法

1.1 一般资料 纳入厦门市妇幼保健院儿内科 2015 年 12 月~2020 年 12 月收治的 KD 患儿,按照心脏彩色多普勒超声检查结果,筛选出 KD 并发 CAD 的 42 例患儿作为 CAD 组,随机选取未发生 CAD 的 42 例患儿作为 nCAD 组。CAD 组男 31 例,女 11 例;月龄 2~58 个月,平均(28.2±5.2)个月。

nCAD 组男 30 例,女 12 例;月龄 2~57 个月,平均(28.0±5.4)个月。两组性别、月龄等一般资料比较,差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。患儿家长对研究内容知情,签署知情同意书。本研究获得医院医学伦理委员会批准。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:KD 的诊断符合 2017 年美国心脏病协会(American Heart Association, AHA)发布的川崎病诊断指南^[3]中的标准;冠状动脉扩张的诊断符合《诸福棠实用儿科学》(第 8 版)^[4]中的标准;处于 KD 急性期;病历资料、实验室检查结果完整。排除标准:入院前接受过 IVIG 治疗;合并心肌病、慢性心功能不全、先天性心脏病等心脏基础疾病;合并系统性红斑狼疮、过敏性紫癜等自身免疫性疾病;不能完成相关检查和不能配合随访。

1.3 分析方法和观察指标 入院确诊后均予 IVIG、阿司匹林口服等治疗。患儿在 IVIG 治疗前,病程 10~14 d、1 个月进行心脏彩超检查评估冠状动脉情况。KD 并发 CAD 定义为:3 岁以内儿童的冠脉内径≥2.5 mm;3~9 岁儿童的冠脉内径≥3.0 mm。在病程第 3 天的 IVIG 治疗之前,检测患儿的血清血白细胞(WBC)、血红蛋白(HB)、血小板(PLT)、C 反应蛋白(CRP)、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、胆汁酸(TBA)、总胆红素(TBil)、直接胆红素(DBil)、白蛋白(ALB)、乳酸脱氢酶(LDH)、红细胞沉降率(ESR)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)共 16 项指标。IVIG 无反应定义为:在 IVIG 治疗 36 h 后,患儿体温仍高于 38℃,或给药 2~7 d 后患儿再次出现发热。

基于上述指标作受试者工作特征(Receiver

Operating Characteristic, ROC) 曲线, 根据曲线下面积 (Area Under Curve, AUC) 筛选出 AUC>0.7 相应指标及最佳截断值, 根据截断值统计相应人数, 与性别、IVIG 有无反应、是否典型 KD 等作单因素卡方检验, 筛选出具有统计学意义的指标, 然后进行多因素 Logistic 回归分析, 其中 IVIG 有无反应、是否典型 KD 定义参考 2017 年 AHA 发布的 KD 诊断指南^[3]。

1.4 统计学方法 采用 SPSS23.0 统计学软件进行数据分析。计数资料以%表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 符合正态分布的采用 t 检验, 不符合正态分布的采用秩和检验。多元 Logistic 回归分析各指标的危险度, ROC 曲线决定各指标最佳截断点, 同时计算灵敏度和特异度。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 诊断指标 ROC 曲线及截断值 将各计量数据指标作 ROC 曲线。见图 1。HB、FIB、ALB、CK 与 KD 并发 CAD 呈负相关, 故与其他指标另外作 ROC 曲线。根据 ROC 曲线, 得出数据如表 1。从表 1 中可以看出, 除 WBC、D-D、TBA、DBil 外其他曲线下面积较小, 均<0.7, 对 CAD 的预测性较差, 故不纳入后续分析中。WBC 的 AUC 为 0.72, 最佳截断值为 $15.57 \times 10^9/L$, 灵敏度为 69%, 特异度为 67%; D-D 的 AUC 为 0.79, 最佳截断值为 714.00 ng/ml, 灵敏度为 74%, 特异度为 74%; TBA 的 AUC 为 0.80, 最佳截断值为 18.15 $\mu\text{mol/L}$, 灵敏度为 81%, 特异度为 69%; DBil 的 AUC 为 0.80, 最佳截断值为 9.8 $\mu\text{mol/L}$, 灵敏度为 63%, 特异度为 94%。此 4 项指标 AUC 较大, 纳入后续分析中。

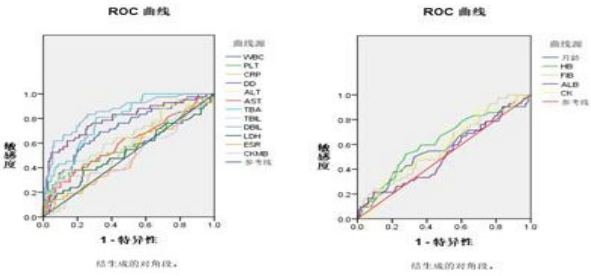


图 1 各指标 ROC 曲线

表 1 17 项指标的 ROC 曲线参数及截断值

指标	截断值	灵敏度	特异度	标准误	P	AUC (95%CI)
月龄	13.5	0.50	0.67	0.05	0.19	0.56 (0.46~0.66)
WBC ($\times 10^9/L$)	15.57	0.69	0.67	0.04	0.00	0.72 (0.63~0.80)
HB (g/L)	104.50	0.52	0.72	0.05	0.01	0.62 (0.53~0.72)
PLT ($\times 10^9/L$)	487.50	0.31	0.91	0.05	0.09	0.58 (0.48~0.69)
CRP (mg/L)	48.05	0.91	0.30	0.04	0.22	0.56 (0.48~0.64)
D-D (ng/ml)	714.00	0.74	0.74	0.04	0.00	0.79 (0.71~0.88)
FIB (g/L)	5.58	0.93	0.23	0.05	0.07	0.59 (0.50~0.68)
ALT (U/L)	152.00	0.33	0.91	0.05	0.01	0.62 (0.52~0.72)
AST (U/L)	59.50	0.38	0.81	0.05	0.03	0.60 (0.50~0.70)
TBA ($\mu\text{mol/L}$)	18.15	0.81	0.69	0.03	0.00	0.80 (0.73~0.86)
TBl ($\mu\text{mol/L}$)	17.15	0.45	0.81	0.05	0.01	0.63 (0.53~0.73)
DBil ($\mu\text{mol/L}$)	9.80	0.63	0.94	0.04	0.00	0.80 (0.72~0.88)
ALB (g/L)	28.30	0.21	0.91	0.05	0.63	0.52 (0.43~0.62)
LDH (U/L)	277.50	0.38	0.77	0.05	0.54	0.53 (0.43~0.63)
ESR (mm/h)	54.50	0.67	0.42	0.05	0.97	0.50 (0.41~0.60)
CK (U/L)	94.50	0.88	0.31	0.05	0.08	0.59 (0.49~0.68)
CK-MB (U/L)	37.50	0.29	0.91	0.05	0.77	0.52 (0.41~0.62)

注: 95%CI 为 95%置信区间。

2.2 两组各指标单因素分析 统计两组研究对象的基本资料情况, 比较 KD 伴 CAD 与 KD 无 CAD 患者各项资料差异, 将上面筛选出的 WBC、D-D、TBA、DBil 4 项指标根据截断值统计相应人数, 与性别、IVIG 有无反应、是否典型 KD 等计数资料作单因素卡方检验, 经统计, 性别、IVIG 有无反应、WBC、D-D、TBA、DBil 的 P 值均<0.05, 具有统计学意义, 纳入下一步多因素 Logistic 回归分析。见表 2。

表 2 两组各指标单因素分析[例(%)]															
组别	n	性别		IVIG 有无反应		典型 / 非典型 KD		WBC(× 10 ⁹ /L)		D-D (ng/ml)		TBA(μmol/L)		DBil(μmol/L)	
		男	女	有	无	是	否	>15.57	≤15.57	>714	≤714	>18.15	≤18.15	>9.8	≤9.8
CAD 组	42	31(73.8)	11(26.2)	8(19.0)	34(81.0)	3(7.1)	39(92.9)	29(69.0)	13(31.0)	29(69.0)	13(31.0)	34(81.0)	8(19.0)	26(61.9)	16(38.1)
nCAD 组	42	22(52.4)	20(47.6)	1(2.4)	41(97.6)	5(11.9)	37(88.1)	14(33.3)	28(66.7)	11(26.2)	31(73.8)	13(31.0)	29(69.0)	5(11.9)	37(88.1)
χ ²		4.142		6.098		0.553		10.720		15.464		21.302		22.547	
P		0.042		0.014		0.457		0.001		0.000		0.000		0.000	

2.3 各指标对 KD 合并 CAD 预测作用的 Logistic 回归分析 将性别、IVIG 有无反应、WBC、D-D、TBA、DBil 作二元 Logistic 回归分析。从表中可以看出各指标 P 值均<0.05, 有统计学意义。IVIG 无反应对 CAD

预测作用最大, 相关系数 3.32; 其次 DBil>9.8 $\mu\text{mol/L}$ 、TBA>18.15 $\mu\text{mol/L}$, 相关系数分别为 2.43、2.20; D-D>714 ng/ml、WBC> $15.57 \times 10^9/L$ 、性别为男性预测作用较差, 相关系数分别为 1.82、1.48、1.33。见表 3。

表 3 各指标对 KD 冠脉扩张预测作用的 Logistic 回归分析

统计值	性别 (男性)	IVIG 无反应	WBC (>15.57 $\times 10^9/L$)	D-D (>714 ng/ml)	TBA (>18.15 $\mu\text{mol/L}$)	DBil (>9.8 $\mu\text{mol/L}$)
B	1.33	3.32	1.48	1.82	2.20	2.43
SE	0.37	0.59	0.36	0.36	0.42	0.37
Wald	13.40	56.14	17.08	25.18	28.06	43.25
P	0.032	0.001	0.004	0.002	0.001	0.003
EXP (B) (95%)	3.54 (1.65~7.01)	15.33 (7.65~31.52)	4.41 (2.18~8.91)	6.17 (3.03~12.55)	9.02 (3.99~20.35)	11.38 (5.51~23.48)

3 讨论

KD 的主要病理学改变是全身血管炎症反应，其中冠状动脉病变是 KD 最严重的并发症。病变早期主要以 CAD 和冠状动脉炎为主，晚期以冠状动脉动脉瘤、冠状动脉狭窄、心肌梗死为主，引起猝死，在许多国家甚至已超过风湿性心脏病，成为儿童后天性心脏病的首要病因。因此，KD 合并 CAD 的早期诊断和及时干预已成为该领域的研究热点，鉴定相关危险因素对制定有针对性的治疗来说十分重要。

已有许多国内外研究报道，KD 发生冠脉损伤的相关危险因素主要分为流行病学因素、实验室检查因素和治疗因素，例如男性患儿、ESR 和 CRP 等炎症指标、未及时运用 IVIG 治疗等^[9]。本研究结果显示 IVIG 治疗无反应、WBC、DBil、TBA、D-D、男性均是 KD 并发 CAD 的高危因素，与既往研究相符合。这些研究结果也提示，KD 并发 CAD 的发生涉及遗传易感性、炎症免疫反应、凝血系统失调、肝功能失衡等机制。就流行病学因素而言，很多研究认为年龄小于 1 岁以及男性是 KD 并发冠脉损伤的危险因素，例如 Kaoru 等^[9]报道男性 KD 患儿发生心肌梗死的风险比女性患儿高约 2.3 倍。本研究结果显示男性是并发 CAD 的危险因素，与先前研究结论相一致。在实验室检查因素方面，许多研究证实血清 CRP、ESR、IL-6 等炎症指标在 KD 并发冠脉损伤患儿中显著升高，其机制可能是体内大量单核 / 巨噬细胞激活，释放大量促炎细胞因子，直接侵入血管内皮细胞，引发血管损伤和血管结构重建，会导致早期冠状动脉炎症和扩张^[7]。本研究结果发现，WBC > 15.57× 10⁹/L 是 KD 患儿并发 CAD 危险因素，也反映出 KD 患儿体内的炎症高水平状态。既往研究报道，D-D 水平在 KD 并发冠脉损伤的患儿中异常升高，说明机体的凝血系统亢进，血栓形成倾向明显^[8]。D-D 是凝血酶活化因子与纤维蛋白单体经纤维蛋白水解酶形成的复合物，其含量可以反映机体高凝状态和出血趋势，因此被认为是凝血 - 纤溶系统的主要标志物之一。本研究观察到 D-D > 714 ng/ml 预测 KD 并发 CAD 的灵敏度和特异度达到 74%，也在一定程度上支持了心肌损害发生的凝血系统失调机制学说。也有学者提出，KD 患者由于急性血管炎症致细胞因子激活过度，损害肝细胞，会表现出 TBil、DBil、脂蛋白等肝功能指标异常^[9]。本研究观察到 DBil > 9.8 μmol/l、TBA > 18.15 μmol/l 预测 KD 并发 CAD 相关系数分别为 2.43 和 2.20，提示在 KD 患儿治疗中，对肝功能指标异常升高引起重视，需完

善相关心脏检查，警惕冠脉损害的风险。

在治疗因素方面，本研究发现 IVIG 无反应对 CAD 预测作用最大，相关系数为 3.32。近年来随着 IVIG 广泛应用于 KD 的治疗，CAD 发生率从 25% 显著降至 4%。IVIG 能够阻断血小板表面的 Fc 受体，发挥非特异性抗炎作用，从而降低机体炎症免疫反应水平，达到减少冠脉损害的风险^[10]。因此，应该对 KD 患儿在病程早期就及时开展 IVIG 治疗，并密切监测治疗效果，若显示无反应，需及时更换更为合适的治疗方案。本研究也存在一些局限和不足之处。首先，本研究在单个中心开展，纳入的病例数有限，随访时间相对较短。其次，本研究为回顾性研究，纳入的观察指标有限，并没有纳入一些临床症状指标。因此，将来还需要开展设计良好的前瞻性大样本多中心临床试验，探究更具特异性的 KD 并发 CAD 的预测指标，为早期干预和改善预后提供指导和帮助。

综上所述，IVIG 无反应、DBil > 9.8 μmol/L、TBA > 18.15 μmol/L、D-D > 714 ng/ml、WBC > 15.57× 10⁹/L、男性为 KD 并发 CAD 的高危因素，其中 IVIG 无反应对 CAD 预测作用最大，在临床工作中应密切关注 KD 患儿的治疗反应，随访过程中予以足够重视，警惕冠脉损害的发生。

参考文献

[1]谭朝中,刘芳.川崎病严重冠状动脉病变的治疗和长期管理[J].中国小儿急救医学,2020,27(9):661-665.
[2]Kuo HC.Preventing coronary artery lesions in kawasaki disease [J]. Biomed J,2017,40(3):141-146.
[3]McCrindle BW,Rowley AH,Newburger JW,et al.Diagnosis,treatment, and long-term management of kawasakidisease: A scientific statement for health professionals from the american heart association[J].Circulation,2017,135(7):e927-e999.
[4]江载芳,申昆玲,沈颖.诸福棠实用儿科学[M].第 8 版.北京:人民卫生出版社,2015.778-788.
[5]Tsuda E,Tsujii N,Hayama Y.Stenotic lesions and the maximum diameter of coronary artery aneurysms in kawasaki disease [J].J Pediatr,2018,194:165-170.
[6]Satoh K,Wakejima Y,Gau M,et al.Risk of coronary artery lesions in young infants with kawasaki disease:need for a new diagnostic method[J].Int J Rheum Dis,2018,21(3):746-754.
[7]Jakob A,Schachinger E,Klau S,et al.Von willebrand factor parameters as potential biomarkers for disease activity and coronary artery lesion in patients with kawasaki disease [J].Eur J Pediatr,2020,179 (3): 377-384.
[8]Zhou Y,Wang S,Zhao J,et al.Correlations of complication with coronary arterial lesion with VEGF,PLT,D-dimer and inflammatory factor in child patients with kawasaki disease [J].Eur Rev Med Pharmacol Sci,2018,22(16):5121-5126.
[9]He YE,Qiu HX,Wu RZ,et al.Oxidised low-density lipoprotein and its receptor-mediated endothelial dysfunction are associated with coronary artery lesions in kawasaki disease [J].J Cardiovasc Transl Res,2020,13(2):204-214.
[10]Abe T,Tsuda E,Sugiyama H,et al.Risk factors of non-sustained ventricular tachycardia by technetium-perfusion imaging in patients with coronary artery lesions caused by kawasaki disease[J].J Cardiol, 2019,73:358-362.

(收稿日期: 2021-05-06)