

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.01.026

❖ 临床研究 ❖

N 末端脑钠肽前体和红细胞分布宽度对川崎病的早期诊断价值

田杰

(阜阳市妇女儿童医院儿二科,安徽 阜阳 236000)

【摘要】目的: 探究 N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、红细胞分布宽度 (RDW) 对川崎病 (KD) 的早期诊断价值。**方法:** 按是否确诊将 92 例疑似 KD 患儿分为 KD 组 ($n=48$) 和非 KD 组 ($n=37$), 比较两组患儿 NT-proBNP 和 RDW 等血细胞学及生化指标。采用 Logistic 回归模型分析 KD 发生的独立影响因素, 并采用受试者工作特征曲线 (ROC) 分析 NT-proBNP 和 RDW 对 KD 的早期诊断价值。**结果:** KD 组红细胞沉降率 (ESR)、血小板计数 (PLT)、白细胞计数 (WBC)、RDW、C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-6 (IL-6)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、乳酸脱氢酶 (LDH)、NT-proBNP 水平均高于非 KD 组 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示, ESR ($OR = 2.646$)、PLT ($OR = 1.049$)、RDW ($OR = 2.138$)、NT-proBNP ($OR = 1.891$) 均与 KD 的发生关系密切 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, NT-proBNP、RDW 及二者联合诊断 KD 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.837、0.711、0.966, 以二者联合的诊断价值最大 (敏感度 = 91.67%、特异度 = 97.30%)。**结论:** NT-proBNP 和 RDW 均与 KD 的发生密切相关, 可用于 KD 的早期诊断, 且以二者联合应用的诊断价值最高。

【关键词】 川崎病; N 末端脑钠肽前体; 红细胞分布宽度; 诊断

【中图分类号】 R725.4 **【文献标志码】** A

Early diagnostic value of NT-proBNP and RDW levels in early diagnosis of Kawasaki disease

TIAN Jie

(Department of Pediatrics II, Fuyang Women's and Children's Hospital, Fuyang 236000, Anhui, China)

【Abstract】Objective: To explore the early diagnostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and red blood cell distribution width (RDW) in early diagnosis of Kawasaki disease (KD). **Methods:** 92 children with suspected KD were selected and divided into KD group ($n=48$) and non-KD group ($n=37$) according to whether the children were diagnosed with KD. The general data and biochemical indexes (including but not limited to RDW and NT-proBNP) of the two groups were collected and compared. Logistic regression model was used to analyze the independent influencing factors of KD, and receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the early diagnostic value of RDW and NT-proBNP for KD. **Results:** The erythrocyte sedimentation rate (ESR), platelet count (PLT), white blood cell count (WBC), RDW, C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), alanine aminotransferase (ALT), lactate dehydrogenase (LDH), and NT-proBNP levels in the KD group were significantly higher than those in the non-KD group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that ESR ($OR = 2.646$), PLT ($OR = 1.049$), RDW ($OR = 2.138$), NT-proBNP ($OR = 1.891$) were closely related to the occurrence of KD ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area (AUC) of NT-proBNP, RDW and their combination in the diagnosis of KD were 0.837, 0.711 and 0.966, respectively, and the combination of NT-proBNP and RDW had the highest diagnostic value (sensitivity = 91.67%, specificity = 97.30%). **Conclusion:** NT-proBNP and RDW are closely related to the occurrence of KD, which can be used for early diagnosis of KD, and the combination of the two has the highest diagnostic value.

【Key words】 Kawasaki disease; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; Red blood cell distribution width; Diagnosis

川崎病 (Kawasaki disease, KD) 是一种以全身性血管炎为主要病变的急性黏膜皮肤淋巴结综合征, 以 < 5 岁婴幼儿为高发人群, 极易累及患儿心血管系统, 是儿童获得性心脏病的主要病因之一^[1]。KD

病因未明, 临床常以静脉输注丙种球蛋白 (intravenous immunoglobulin G, IVIG) 进行急性期治疗, 可快速纠正患儿的发热、炎症反应等表现^[2]。但 KD 主要依靠临床表现进行诊断, 临床表现不典型的患儿

则易被误诊或漏诊,贻误最佳治疗时机,增高冠状动脉损伤 (coronary artery lesions, CAL) 风险^[3]。因此,寻找检测简便、准确率高的生物学指标用于辅助 KD 早期诊断以提高患儿预后极具临床意义。既往研究^[4]多关注于炎症因子对 KD 的诊断价值,但炎症因子水平较难区分 KD 患儿与感染性发热患儿。心血管是 KD 主要累及的器官, N 末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-B type natriuretic peptide, NT-proBNP) 是临床常用的心功能评估指标,其水平在 KD 急性期出现明显增高^[5]; 红细胞分布宽度 (red cell volume distribution width, RDW) 是直接反映红细胞体积的客观参数,既往常用于贫血的鉴别和诊断,高 RDW 水平人群冠心病、心力衰竭等发生风险更高, RDW 水平与心血管疾病的发生发展密切相关,对病情程度、预后的评估具有重要价值^[6-7]。基于此,本研究旨在探究 NT-proBNP 和 RDW 对 KD 的早期诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 8 月 1 日至 2021 年 7 月 25 日阜阳市妇女儿童医院收治的 85 例疑似 KD 患儿为研究对象,以患儿是否确诊为 KD 分为 KD 组 ($n = 48$) 和非 KD 组 ($n = 37$)。纳入标准:(1)有发热、结膜炎、黏膜炎、皮疹、淋巴结肿大、心血管表现等疑似 KD 的临床表现;(2)年龄 ≤ 12 岁;(3)既往无 KD 病史;(4)发病至入院时间 ≤ 10 d;(5)各项临床资料清晰完整。排除标准:(1)入院前已进行激素或 IVIG 等相关治疗;(2)合并先天性心脏病、肺肾等脏器慢性疾病、免疫系统疾病、血液系统疾病等基础疾病患儿。KD 诊断标准^[8]:发热 ≥ 5 d,同时存在下述表现中的 4 项,即可确诊为 KD。(1)急性期手足红肿,非急性期甲周膜状脱皮;(2)多形猩红样或红斑样皮疹;(3)双侧眼结膜充血,无渗出物;(4)口唇皲裂、红肿,口腔和咽部充血,杨梅舌;(5)颈部淋巴结肿大,直径 ≥ 1.5 cm。本研究已获得研究对象家属知情同意和医学伦理委员会审核通过。

1.2 观察指标与检测方法

所有患儿均在入院当天采集外周静脉血 2 mL (EDTA 抗凝管,用于血常规检测) + 3 mL (惰性分离胶促凝管,用于血清学指标检测) + 2 mL (枸橼酸钠血沉试管,用于检测 ESR)。使用全自动血液分析仪 (DxH800, BeckmanCoulter) 检测血常规指标;使用魏氏法检测 ESR;使用酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清学指标。血常规检测:血常规及红细胞沉降率 (e-

rythrocyte sedimentation rate, ESR)、白细胞计数 (WBC)、血小板计数 (PLT)、RDW、血红蛋白 (Hb)、ESR。血清学指标:C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-6 (IL-6)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、乳酸脱氢酶 (LDH)、血清白蛋白 (ALB)、NT-proBNP。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料描述为 ($\bar{x} \pm s$), 组间比较行独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料描述为 $M (P_{25}, P_{75})$, 组间比较行 U 检验;采用 Pearson 相关系数法进行相关性分析;将单因素分析筛选出的影响因素纳入 Logistic 回归模型来分析 KD 的危险因素;并采用受试者工作特征曲线 (ROC) 分析 NT-proBNP、RDW 及两者联合对 KD 的早期诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

KD 组和非 KD 组患儿性别、年龄比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n (\%)$]

组别	年龄(岁)	男/女
KD 组 ($n = 48$)	3.34 \pm 0.75	29 (60.42)/19 (39.58)
非 KD 组 ($n = 37$)	3.41 \pm 0.71	24 (64.86)/13 (35.14)
t/χ^2 值	0.436	0.176
P 值	0.664	0.675

2.2 两组生化指标比较

KD 组 ESR、PLT、WBC、RDW、CRP、IL-6、ALT、LDH、NT-proBNP 水平均高于非 KD 组 ($P < 0.05$)。两组 Hb、ALB 水平比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组生化指标水平比较 [$\bar{x} \pm s, M (P_{25}, P_{75})$]

指标	KD 组 ($n = 48$)	非 KD 组 ($n = 37$)	$t/U/\chi^2$ 值	P 值
ESR (mm/h)	58.50 (40.00, 78.50)	21.00 (11.00, 36.50)	9.157	< 0.001
PLT ($\times 10^9/L$)	326.53 \pm 72.89	286.17 \pm 69.35	2.585	0.012
Hb (g/L)	102.26 \pm 12.34	105.48 \pm 11.52	1.227	0.223
WBC ($\times 10^9/L$)	15.81 \pm 4.48	14.03 \pm 3.44	2.003	0.048
RDW (%)	13.45 \pm 0.76	12.88 \pm 0.52	3.908	< 0.001
CRP (mg/L)	113.68 \pm 13.10	76.59 \pm 9.67	14.446	< 0.001
IL-6 (pg/mL)	54.32 \pm 8.76	19.79 \pm 5.11	22.765	< 0.001
ALT (IU/L)	83.26 \pm 25.64	63.79 \pm 21.08	3.744	< 0.001
LDH (U/L)	432.77 \pm 135.20	346.62 \pm 117.53	3.080	0.003
ALB (g/L)	38.96 \pm 4.59	40.33 \pm 5.70	1.227	0.223
NT-proBNP (pg/mL)	562.23 \pm 97.31	428.35 \pm 72.56	24.161	< 0.001

2.3 NT-proBNP 与 RDW 的相关性

KD 组患儿的血清 NT-proBNP 水平与 RDW 正相关($r=0.428, P=0.021$)。

2.4 Logistic 多因素回归分析

以患儿是否确诊为 KD 为因变量,以单因素分析中有统计学意义的生化指标为自变量,进行 Logistic 回归分析。结果显示,ESR、PLT、RDW、NT-proBNP 均与 KD 的发生关系密切($P<0.05$)。见表 3。

表 3 影响 KD 发生的临床指标的 Logistic 多回归分析

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
ESR	0.973	0.314	9.602	0.002	2.646	1.430~4.896
PLT	0.048	0.022	4.760	0.029	1.049	1.005~1.095
WBC	0.396	0.251	2.489	0.115	1.486	0.909~2.430
RDW	0.760	0.333	5.209	0.023	2.138	1.113~4.107
CRP	0.282	0.179	2.517	0.113	1.328	0.935~1.887
IL-6	0.155	0.124	1.563	0.212	1.168	0.916~1.489
ALT	0.217	0.189	1.318	0.252	1.242	0.858~1.799
LDH	0.525	0.376	1.950	0.163	1.690	0.809~3.532
NT-proBNP	0.637	0.268	5.649	0.018	1.891	1.118~3.197

2.5 NT-proBNP、RDW 及二者联合早期诊断 KD 的 ROC 曲线

NT-proBNP、RDW 诊断 KD 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.837、0.711,且以二者联合的诊断价值最大,AUC=0.966,敏感度=91.67%、特异度=97.30%。见表 4 及图 1。

表 4 NT-proBNP、RDW 及二者联合对 KD 的诊断价值

项目	最佳截断值	AUC 值	P 值	95% CI	敏感度(%)	特异度(%)
NT-proBNP	>506.83 pg/mL	0.837	<0.001	0.741~0.908	77.08	83.78
RDW	>13.30%	0.711	<0.001	0.603~0.804	58.33	86.49
二者联合		0.966	<0.001	0.902~0.993	91.67	97.30

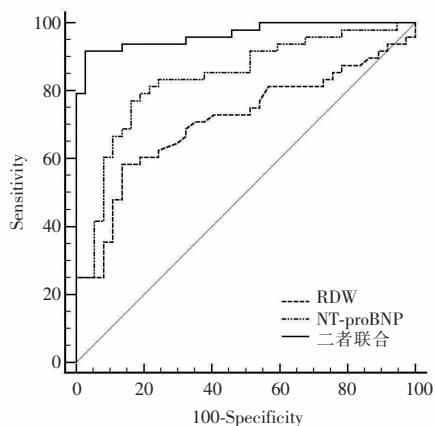


图 1 NT-proBNP、RDW 及二者联合诊断 KD 的 ROC 曲线

3 讨论

KD 是儿童期常见的一种急性自限性血管炎,是儿童获得性心脏病的重要病因之一。临床常在 KD 早期通过 IVIG 并联合阿司匹林来发挥抗体抑制作用,解除内皮细胞抑制状态,从而降低 CAL 发生风险^[9]。但由于 KD 主要依赖于临床表现进行早期诊断,而 KD 的发热、淋巴结肿大、皮疹等临床表现与猩红热、病毒性心肌炎、出疹性病毒感染等疾病表现相似,因而临床诊断时常需先对其他疾病进行排除,诊断特异性不足,易贻误 IVIG 治疗的最佳时机,影响预后^[10]。因此,迅速识别 KD 并予以正确诊断和治疗对改善 KD 患儿预后尤为重要。

美国心脏病学会(American college of cardiology, ACC)修订的 KD 诊疗指南^[11]指出,CRP、PLT、Hb、WBC 等指标可用于辅助诊断 KD。本研究显示,KD 组 ESR、PLT、WBC、CRP、IL-6、ALT、LDH 水平均高于非 KD 组,与 Reddy 等^[12]研究基本一致;但本研究中两组 Hb、ALB 水平比较无明显差异,与 Huang 等^[13]研究报道不符,可能与本研究样本量较少且入组患儿病情程度不同存在一定关系。本研究 Logistic 多因素回归分析显示,ESR、PLT 均与 KD 的发生关系密切,但有研究指出 ESR、PLT 与 KD 的发生无关^[14],这可能是由于抽血后放置时间过长、饮食等因素均可影响血沉结果,因而不能简单的以 ESR、PLT 等数据来诊断 KD 或反映病情。

免疫系统过度活化、内皮功能紊乱可能是导致患儿心血管受损的中间环节。NT-proBNP 是临床常用的心功能评价指标。因 KD 发病常累及患儿心血管,故有学者^[15]将 KD 和其他感染性疾病患儿的血浆 NT-proBNP 水平进行比较,结果提示 KD 患儿的血浆 NT-proBNP 水平显著更高,且具有半衰期长、生物稳定型高等特点,故有成为 KD 诊断标志物的潜能。但也有专家^[16]认为,NT-proBNP 升高仅提示患儿心脏受累,并不能仅依靠 NT-proBNP 予以 KD 诊断。本研究发现,NT-proBNP 是 KD 发生的独立影响因素,但其具体机制尚不清楚,结合既往研究^[17-18]分析,可能与 KD 急性期患儿机体较高的炎症反应、血管炎性损伤、血液高凝状态表现等有关,高热和炎症反应会增加血管通透性,导致心肌肿胀^[17];炎症反应和血管损伤均会升高 CPR 水平^[18]。

RDW 是外周血中红细胞大小的离散程度,是反映红细胞体积的异质性参数。炎症因子可影响铁代谢、促红细胞生成素的生成、骨髓造血功能等,进而在一定程度上抑制红细胞成熟,因此会导致 RDW 值因过多不成熟红细胞被释放入血而升高^[19]。近

年来,研究^[20]发现,RDW 与冠心病具有一定相关性,对病情进展、病情程度、预后具有一定评估和预测价值。Parizadeh 等^[21]研究也提示,RDW 较高的患者高血压、冠脉病变、房颤等疾病的发生率和死亡率均更高。芦爱萍等^[22]也指出,KD 患儿外周血 RDW 增高、平均红细胞体积(mean corpuscular volume, MCV)和血小板体积(mean platelet volume, MPV)降低。本研究发现,RDW 也是 KD 发生的独立影响因素,提示 RDW 可作为 KD 早期诊断的指标之一。本研究进一步将 NT-proBNP、RDW 用于 KD 的诊断分析,ROC 曲线分析结果,NT-proBNP、RDW 诊断 KD 的 AUC 均超过了 0.7,具一定诊断效能,且以二者联合应用的诊断价值最高,AUC 达到了 0.966,敏感度、特异度分别为 91.67%、97.30%,明显高于单项指标应用,表明 NT-proBNP、RDW 对 KD 的早期诊断具有较高的辅助诊断效能。

综上所述,NT-proBNP、RDW 与 KD 的发生发展密切相关,是 KD 发生的独立影响因素;将 NT-proBNP 联合 RDW 用于 KD 的早期诊断中具有较高的诊断效能。

参考文献

[1] Brogan P, Burns JC, Comish J, et al. Lifetime cardiovascular management of patients with previous Kawasaki disease [J]. *Heart*, 2019, 106(6): 1-10.

[2] 赵有丽,刘彩霞.阿司匹林联合大剂量丙种球蛋白治疗小儿川崎病的疗效及对血清脑利钠肽指标的影响[J].*川北医学院学报*, 2018, 33(2): 28-30.

[3] Anjani G, Johnson N, Navid A, et al. Kawasaki disease masquerading as juvenile dermatomyositis: Case-based review; Myositis in Kawasaki disease [J]. *Rheumatology International*, 2021, 3(17): 4826-4830.

[4] 彭宇,段熠,王智,等.实验室常见指标对川崎病早期诊断的价值[J].*重庆医学*, 2020, 49(1): 43-48.

[5] 蒋丰智,赵青,曾俊峰,等. PTX3 及 NT-proBNP 在小儿川崎病冠脉损害中的意义[J]. *临床儿科杂志*, 2019, 37(2): 33-36.

[6] 刘晶,李英梅,刘欣艳,等.红细胞分布宽度与慢性心力衰竭患者心功能指标的相关性研究[J]. *中国预防医学杂志*, 2017, 5(18): 16-19.

[7] 张晓琦,姜艳,孙远,等.红细胞分布宽度影响心力衰竭预后的 Meta 分析[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(10): 2245-2251.

[8] Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition) [J]. *Pediatrics International*, 2010, 47(2): 232-234.

[9] 杨雪,李武军.不同剂量丙种球蛋白联合阿司匹林治疗川崎病的效果及对患儿血清炎症因子水平的影响[J]. *临床医学研究与实践*, 2020, 5(20): 96-98.

[10] 张清友,杜军保.川崎病诊断中的若干问题[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(13): 961-964.

[11] 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]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2018, 22(16): 5121-5126.

[12] Reddy M, Singh S, Rawat A, et al. Pro-brain natriuretic peptide (ProBNP) levels in North Indian children with Kawasaki disease [J]. *Rheumatology International*, 2016, 36(4): 551-559.

[13] Huang YH, Kou HC, Huang CF, et al. Hepcidin-induced iron deficiency is related to transient anemia and hypoferrremia in Kawasaki disease patients [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17(5): 715-726.

[14] 陈彩霞,盈竞男,王世霞,等.川崎病患儿白介素-34 的临床意义[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(5): 746-748.

[15] Sun YC, Kim Y, Cha SH, et al. Adjuvant laboratory marker of Kawasaki disease; NT-pro-BNP or hs-CRP? [J]. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 2011, 41(4): 360-363.

[16] Mccrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, 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): 927-999.

[17] Yu JJ, Kwak BO, You HJ, et al. Elevation of the index of left ventricular mass during the acute and subacute phase of Kawasaki disease, and its association with indexes of diastolic function [J]. *Cardiology in the Young*, 2008, 19(1): 64-69.

[18] McNeal-Davidson A, Fournier A, Spigelblatt L, et al. Value of amino-terminal pro B-natriuretic peptide in diagnosing Kawasaki disease [J]. *Pediatrics International*, 2012, 54(5): 627-633.

[19] Szygula-Jurkiewicz B, Szczurek W, Skrzypek M, et al. Red blood cell distribution width in end-stage heart failure patients is independently associated with all-cause mortality after orthotopic heart transplantation [J]. *Transplantation Proceedings*, 2018, 50(7): 2095-2099.

[20] 程小兵,陈燕,罗娟娟,等.冠心病患者高密度脂蛋白胆固醇与红细胞分布宽度的相关性研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(7): 39-42.

[21] Parizadeh SM, Jafarzadeh-Esfehani R, Bahreyni A, et al. The diagnostic and prognostic value of red cell distribution width in cardiovascular disease; current status and prospective [J]. *BioFactors*, 2019, 45(3): 507-516.

[22] 芦爱萍,李小婧,龙月香,等.川崎病患儿外周血细胞的变化研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2005, 3(3): 209-210.

(收稿日期:2021-09-05

修回日期:2021-10-06)