

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.06.020

❖ 临床研究 ❖

# 血清 PA、NT-proBNP 与 25-(OH)D<sub>3</sub> 水平对川崎病患儿冠状动脉病变风险的预测价值

阙学俊, 吕少剑, 卢业佳, 李华贵

(玉林市第一人民医院, 1. 儿内科; 2. B 超室, 广西 玉林 537000)

**【摘要】目的:** 探讨血清 PA、NT-proBNP 与 25 羟维生素 D<sub>3</sub>、25-(OH)D<sub>3</sub> 水平对川崎病患儿冠状动脉病变风险的预测价值。**方法:** 回顾性分析的 96 名健康体检者, 设为对照组; 选取 98 例川崎病患儿为观察组, 根据超声心电图检查结果分为扩张组(冠状动脉病变,  $n=41$ ), 无扩张组(无冠状动脉病变,  $n=57$ )。比较 3 组对象 N 端脑肽前体(NT-proBNP)、前白蛋白(PA)、25-(OH)D<sub>3</sub> 水平, 分析影响冠状动脉病变的因素及 NT-proBNP、PA、25-(OH)D<sub>3</sub> 水平对冠状动脉病变风险的预测效能。**结果:** 观察组患者 NT-proBNP、25-(OH)D<sub>3</sub> 水平高于对照组 ( $P<0.05$ ); PA 低于对照组 ( $P<0.05$ )。扩张组 NT-proBNP、25-(OH)D<sub>3</sub> 水平高于无扩张组 ( $P<0.05$ ); PA 低于无扩张组 ( $P<0.05$ )。回归分析显示, 25-(OH)D<sub>3</sub> 是冠状动脉病变的危险因子 ( $P<0.05$ ); PA 是冠状动脉病变的保护因子 ( $P<0.05$ )。ROC 曲线分析, NT-proBNP、25-(OH)D<sub>3</sub>、PA 及三项指标联合预测冠状动脉病变风险的曲线下面积(AUC)分别为 0.871、0.890、0.919、0.977。**结论:** 血清 PA、NT-proBNP 与 25-(OH)D<sub>3</sub> 水平对川崎病患儿冠状动脉病变发生风险具有一定效能。

**【关键词】** 前白蛋白; N 端脑肽前体; 维生素 D; 川崎病; 冠状动脉病变; 风险预测

**【中图分类号】** R725.4 **【文献标志码】** A

## Predictive value of serum PA, NT-proBNP and 25-(OH)D<sub>3</sub> levels on the risk of coronary artery disease in children with Kawasaki disease

QUE Xue-jun, LV Shao-jian, LU Ye-jia, LI Hua-gui

(1. Department of Pediatrics; 2. B Ultrasonic Room, the First People's Hospital of Yulin, Yulin 537000, Guangxi, China)

**【Abstract】Objective:** To explore the predictive value of serum PA, NT-proBNP and 25-(OH)D<sub>3</sub> levels on the risk of coronary artery disease in children with Kawasaki disease. **Methods:** A retrospective analysis of 96 healthy people served as the control group, 98 children with Kawasaki disease were selected as the observation group. According to the results of ultrasonic ECC, they were divided into dilation group (coronary artery disease,  $n=41$ ) and non dilation group (no coronary artery disease,  $n=57$ ). The N-terminal brain peptide precursor (NT-proBNP), prealbumin (PA), 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> [25-(OH)D<sub>3</sub>] were compared between the three groups. The factors affecting coronary artery disease and the predictive efficacy of NT-proBNP, PA and 25-(OH)D<sub>3</sub> levels on the risk of coronary artery disease were analyzed. **Results:** The levels of NT-proBNP and 25-(OH)D<sub>3</sub> in the observation group were higher than those in the control group, and PA in the observation group was lower than that in the control group ( $P<0.05$ ). The levels of NT-proBNP and 25-(OH)D<sub>3</sub> in the dilation group were higher than those in the non-dilation group, and PA in the dilation group was lower than that in the non dilation group ( $P<0.05$ ). Regression analysis showed that 25-(OH)D<sub>3</sub> was a risk factor for coronary artery disease, PA were protective factors for coronary artery disease ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the AUC of NT-proBNP, 25-(OH)D<sub>3</sub>, PA, and the three indicators combined to predict the risk of coronary artery disease were 0.871, 0.890, 0.919, and 0.977, respectively. **Conclusion:** Serum levels of PA, NT-proBNP and 25-(OH)D<sub>3</sub> have certain effects on the risk of coronary artery disease in children with Kawasaki disease.

**【Key words】** Prealbumin; N-terminal brain peptide precursor; Vitamin D; Kawasaki disease; Coronary artery disease; Risk prediction

川崎病(kawasaki disease, KD)是婴幼儿常见疾病,发病机制较为复杂,多与感染、自身免疫系统疾病有关<sup>[1]</sup>。该病最显著的特征为免疫系统高度活

化及免疫损伤性血管炎,若得不到及时救治,可侵犯中小血管,尤其是冠状动脉,极易引起动脉狭窄、动脉瘤,危及小儿生命安全。因此,合理选择一项科

学、简便的筛查指标,及时预测并防范冠状动脉病变(coronary artery lesions, CAL)至关重要<sup>[2]</sup>。有学者<sup>[3]</sup>认为, KD 发病机制与机体免疫紊乱有关,而维生素 D 除了能够调节骨代谢、钙成分外,对免疫系统也有多种调节作用,参与了多种免疫系统紊乱病变<sup>[4]</sup>;已有多项报道<sup>[5]</sup>证实,前白蛋白(prealbumin, PA)与脑梗死等血管类病变有关,但国内外探讨与 KD 关系的研究较少; N 端脑肽前体(NT-pro brain natriuretic peptide, NT-proBNP)是评估心力衰竭的重要标志物,有研究证实其与左室收缩功能相关<sup>[6]</sup>,但较少学者探索其与 KD 之间的关系。本研究旨在探讨血清 PA、NT-proBNP 与 25-(OH)D<sub>3</sub> 水平对川崎病患儿冠状动脉病变风险的预测价值。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2021 年 6 月玉林市第一人民医院收治的 98 例 KD 患儿为观察组, 96 名同期健康志愿者为对照组。观察组中, 男性 66 例, 女性 32 例; 年龄(1.11 ± 0.05)岁; 体重(10.39 ± 2.24)kg; 身高(76.18 ± 3.11)cm。对照组中, 男性 67 例, 女性 29 例; 年龄(1.22 ± 0.09)岁; 体重(10.41 ± 2.33)kg; 身高(76.26 ± 3.38)cm。两组对象年龄、性别、身高、体重等一般资料比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组再根据超声心电图检查情况分为无扩张组(无冠状动脉病变,  $n = 57$ )和扩张组(有冠状动脉病变,  $n = 41$ )。本研究经伦理委员会审核批准, 家属知情同意。纳入标准: (1) 年龄 ≤ 2 岁; (2) 观察组为初诊病例, 且进行了两种球蛋白冲击治疗, 静脉注射 1 000 mg · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, 连续治疗 7 d; (3) 所有小儿临床资料齐全; (4) 尚未接受免疫球蛋白静脉注射、口服维生素 D 制剂等药物治疗。排除标准: (1) 无法配合完成超声心电图检查者; (2) 合并眼底病变、肺炎、脑膜炎等并发症; (3) 既往存在冠状动脉畸形、心肌炎、先天性心脏病者; (4) 存在猩红热、伤寒、白血病等疾病。

### 1.2 方法

1.2.1 诊断标准 符合《诸福棠实用儿科学》<sup>[7]</sup>, 符合下列两项及两项以上即刻诊断为 KD: (1) 皮肤出现多形性红斑、皮疹等症状; (2) 双眼结膜充血, 无渗出物; (3) 发热时间超过 5 d; (4) 颈部淋巴结非化脓性肿大, 直径 ≥ 1.5 cm; (5) 急性期在足底、足趾、手掌出现潮红及硬肿; 指趾末端在恢复期出现膜状脱皮。小儿 CAL 判断标准<sup>[8]</sup>: 经 IE-33 型号超声心电图检查, 冠状动脉内膜回声增强, 扩张直径: 冠脉内径 ≥ 2.5 mm (≤ 3 岁); 冠脉内径 > 3 mm (4 ~ 9

岁); 冠脉内径 > 3.5 mm (≥ 10 岁)。

1.2.2 血清学指标水平检测 抽取治疗前空腹 5 mL 肘静脉血, EDTA 抗凝后, 3 000 rpm 离心 15 min 分离血清, 置冰 - 80 °C 箱待检。采用 Beckman 公司生产的 Synchron CX4PRO 型号全自动生化分析仪检测血清 25(OH)D<sub>3</sub>、PA 水平; 法国 Biomerieux Sa 公司提供的电化学发光免疫法(选择分析五份 NT-proBNP 高浓度样本, 要求外观澄清、无脂血、无黄疸、无溶血, 用专用稀释液分别对每份样本进行 2 倍、5 倍、10 倍稀释, 在质控条件下, 将配置好系列浓度实验样本进行上机检测, 每个浓度测量两次)检测 NT-proBNP; 试剂盒由同公司提供。

### 1.3 观察指标

(1) 观察组与对照组、扩张组与无扩张组小儿血清学指标: NT-proBNP、25(OH)D<sub>3</sub> 及 PA 水平; (2) 影响冠状动脉病变的因素; (3) NT-proBNP、25(OH)D<sub>3</sub> 及 PA 水平对冠状动脉病变风险的预测效能。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS22.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 行  $t$  检验; 计数资料以 [  $n$  (%) ] 表示, 行  $\chi^2$  检验; 影响因素采用二元 Logistic 回归模型分析; 预测效能采用受试者特征工作曲线(ROC 曲线)分析, 采用秩和检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 观察组及对照组患儿血清指标比较

观察组患儿 NT-proBNP、25-(OH)D<sub>3</sub> 水平高于对照组; PA 低于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 观察组与对照组患儿血清学指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	NT-proBNP(μg/L)	25-(OH)D <sub>3</sub> (ng/mL)	PA(mg/L)
观察组( $n = 98$ )	0.98 ± 0.18	62.78 ± 6.35	105.43 ± 18.34
对照组( $n = 96$ )	0.16 ± 0.03	44.15 ± 4.65	274.15 ± 25.65
$t$ 值	44.038	23.275	52.785
$P$ 值	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 无扩张组及扩张组患儿血清指标比较

扩张组患儿 NT-proBNP、25-(OH)D<sub>3</sub> 水平高于无扩张组; PA 低于无扩张组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 无扩张组及扩张组患儿血清指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	NT-proBNP(μg/L)	25-(OH)D <sub>3</sub> (ng/mL)	PA(mg/L)
无扩张组( $n = 57$ )	0.86 ± 0.10	51.25 ± 14.28	139.15 ± 26.55
扩张组( $n = 41$ )	1.24 ± 0.14	89.64 ± 16.34	81.35 ± 21.15
$t$ 值	15.683	12.356	11.546
$P$ 值	<0.001	<0.001	<0.001

### 2.3 影响冠状动脉病变的因素

回归分析显示,PA 是冠状动脉病变的保护因子 ( $P < 0.05$ ),25-(OH)D<sub>3</sub> 是冠状动脉病变的危险因子 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 影响冠状动脉病变的因素

指标	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
NT-proBNP	-0.669	0.475	1.984	0.159	0.512	0.202 ~ 1.299
25-(OH)D <sub>3</sub>	0.085	0.019	20.063	0.000	1.088	1.049 ~ 1.129
PA	-0.090	0.022	16.826	0.000	0.914	0.876 ~ 0.954

### 2.4 NT-proBNP、25-(OH)D<sub>3</sub> 及 PA 水平对冠状动脉病变风险的预测效能

ROC 曲线分析,NT-proBNP、25-(OH)D<sub>3</sub>、PA 预

表 4 NT-proBNP、25-(OH)D<sub>3</sub> 及 PA 水平对冠状动脉病变风险的预测效能

指标	AUC	SE 值	P 值	95% CI	最佳界值	敏感度	特异度	Cut-off 值
NT-proBNP	0.871	0.047	<0.001	0.778 ~ 0.963	0.797	0.902	0.895	0.960
25-(OH)D <sub>3</sub>	0.890	0.041	<0.001	0.810 ~ 0.971	0.839	0.927	0.912	66.120
PA	0.919	0.030	<0.001	0.860 ~ 0.978	0.860	0.860	100.0	113.070
三项联合	0.977	0.014	<0.001	0.949 ~ 1.005	0.912	0.912	100.0	7.313

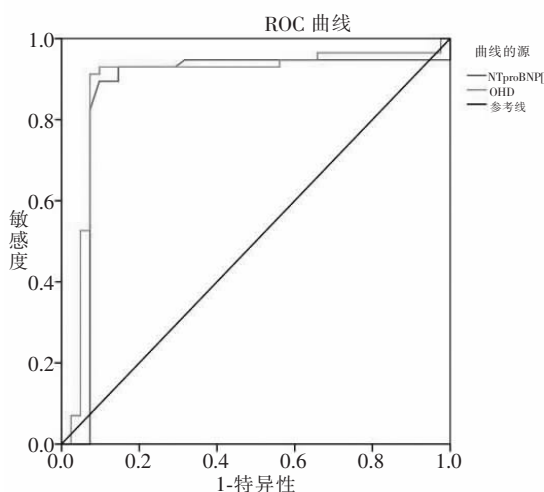


图 1 NT-proBNP 及 25-(OH)D<sub>3</sub> 预测冠状动脉病变风险的 ROC 曲线

测冠状动脉病变风险的 AUC 分别为 0.871、0.890、0.919。将三项指标纳入 Logistic 回归分析,根据回归结果中的回归系数值拟合三项联合诊断的数值计算公式:三项联合 = NT-proBNP + 0.085 / (-0.669) × 25-(OH)D<sub>3</sub> + (-0.090) / (-0.669) × PA; 三项联合预测的 AUC 为 0.977。三项联合对冠状动脉病变的预测效能高于 NT-proBNP 及 25-(OH)D<sub>3</sub> 单独诊断 ( $Z = 2.161, 2.008, P = 0.030, 0.044$ ); 三项联合对冠状动脉病变的预测效能与 PA 单独比较,差异无统计学意义 ( $Z = 1.752, P = 0.078$ )。见表 4、图 1 及图 2。

### 3 讨论

KD 是一种累及全身中小血管的炎症性疾病,也是小儿后天性心脏病的主要诱因之一,具有症状体征不典型、复杂性、多样性的特点,目前发病机制尚未阐明,但常存在免疫系统高度活化,尤其是炎症细胞因子和 T 细胞异常活化在该病发病机制上发挥着重要作用<sup>[9]</sup>。若救治不及时,可使冠状动脉受损,引起管腔扩张、冠状动脉管壁增厚,甚至形成冠状动脉瘤。因此,早期预测 CAL,并及时给予相应治疗成为医生关注的重点<sup>[10]</sup>。早期常选用超声检查,虽有操作简便、无创性、可重复等优点,但超声仅可检测到 CAL 出现后两周的冠状动脉形态,对早期判定特异性较低,故不可作为首推<sup>[11]</sup>。近年来,关于 KD 合并 CAL 与免疫活化细胞、炎症因子相关性得到多项学者认可,因此有学者提议通过检测血清指标预测 CAL 风险<sup>[12]</sup>。

NT-proBNP 属于一种神经内分泌激素,是由心室肌内膜下区域细胞合成、分泌的激素,目前常用于预测血管损伤和心室功能。多项研究<sup>[13]</sup>证实,冠状动脉损伤越严重,NT-proBNP 水平含量越高。本研究结果也显示,观察组患儿 NT-proBNP 水平高于健康对照组 ( $P < 0.05$ ),扩张组 NT-proBNP 水平高于无扩张组 ( $P < 0.05$ ),进一步证实了 NT-proBNP 水平不仅在 KD 患儿中有异常表现,还可因冠状动脉扩张而升高,原因是 NT-proBNP 能够诱导心肌纤维细胞收缩障碍,增加心血管事件率,加剧心肌功能障碍,增加 CAL 发生风险。江雅静等<sup>[14]</sup>也表明 NT-

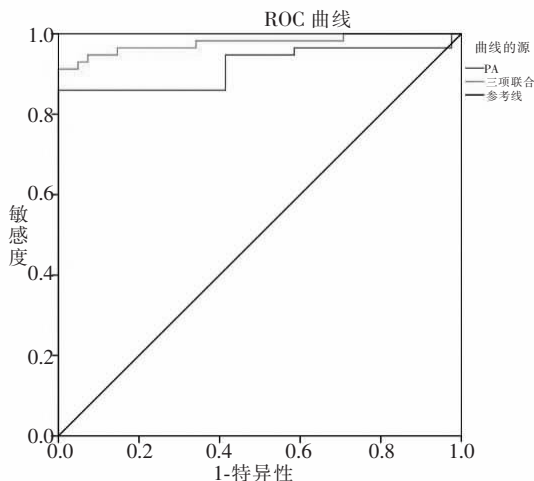


图 2 PA、三项联合预测冠状动脉病变风险的 ROC 曲线

proBNP 水平在预测 CAL 时具有较高效能。维生素 D 是 T/B 细胞增殖的抑制剂,除了具有调节磷代谢、钙代谢作用,还可上调 CD8<sup>+</sup> 细胞数量,下调 CD4<sup>+</sup> 细胞数量,与多种疾病相关,其中 25-(OH)D<sub>3</sub> 是维生素 D 活性形式,能够介导调节靶基因转录,实现生物学效应。有研究<sup>[15]</sup>表明,KD 患儿出现 CAL 与血管内皮功能障碍及炎症反应有关。维生素 D 便可通过调节树突状细胞、巨噬细胞、B 细胞,减少炎症因子分泌。本研究结果显示,观察组患儿 25-(OH)D<sub>3</sub> 水平高于健康对照组 ( $P < 0.05$ ),扩张组高于非扩张组 ( $P < 0.05$ ),说明 25-(OH)D<sub>3</sub> 水平上升与机体炎症反应存在密切相关性,原因可能是 KD 急性期血清维生素 D 水平受到抑制,导致大量炎症因子产生,出现明显炎症反应,而随着维生素 D 水平下降,可导致血管内皮功能受损,出现冠状动脉损伤。回归分析显示,25-(OH)D<sub>3</sub> 是冠状动脉病变的危险因子,说明 25-(OH)D<sub>3</sub> 升高与冠脉损伤有关,故加强 25-(OH)D<sub>3</sub> 检测,利于控制、预防冠脉损伤发生。PA 属于糖蛋白,是一种由肝脏细胞合成的急性时相蛋白,半衰期仅 1.9 d,是体内重要蛋白转换指标,因具有清除体内有毒物质作用,常作为机体非特异性宿主防御物质,在正常机体状态下,可呈高水平,但机体受到应激反应作用,可被快速消耗,常在 6 h 内出现变化<sup>[16]</sup>。本研究中,观察组患儿 PA 水平低于健康对照组 ( $P < 0.05$ ),扩张组低于非扩张组 ( $P < 0.05$ ),说明 PA 水平降低改变是 KD 较早出现的特征。KD 作为全身性疾病,常处于应激状态,可激活细胞膜上钾离子、钙离子,增加肾上腺皮质激素分泌,使细胞外钾离子转移至细胞内,加剧动脉血管内皮受损,扩张冠状动脉,造成低钾血症,减少体内白蛋白水平。此外,ROC 曲线分析显示,三项联合预测 CAL 的 AUC 为 0.977,具有较高诊断效能,说明血清检测对 KD 患儿冠状动脉损伤有提示作用。

综上所述,PA、NT-proBNP 与 25-(OH)D<sub>3</sub> 水平是影响 KD 发生冠状动脉损伤主要因素,也是预测 CAL 重要指标,早期检测上述血清指标可为治疗方案拟定提供科学依据,也有助于减少 CAL,改善预后。

#### 参考文献

[1] 周忠,田正,王锋,等. 1 $\alpha$ ,25-二羟基维生素 D<sub>3</sub> 通过 TLR4 信号

通路抑制川崎病血清诱导的 THP-1 细胞炎症因子表达[J]. 中国病理生理杂志,2022,38(1):130-138.

- [2] 任倩,吴新. 血清中 25(OH)D<sub>3</sub>、NT-proBNP 和 IL-6 在川崎病患儿中的早期诊断价值[J]. 中国妇幼健康研究,2021,32(5):740-743.
- [3] 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):107-110.
- [4] 杨芳,王晓莉,欧宏,等. N 端脑钠肽前体与超声心动图对川崎病的早期诊断对比研究[J]. 中华实用儿科临床杂志,2019,34(23):1803-1806.
- [5] 王倩,王东玉,刘姣. 乳酸脱氢酶前白蛋白同型半胱氨酸与急性非心源性脑梗死发病严重程度的相关性分析[J]. 山西医药杂志,2020,49(8):985-987.
- [6] 邵东,陈洁. 川崎病患儿血清中 25-(OH)D<sub>3</sub>、NT-proBNP 和 IL-6 表达水平及诊断价值[J]. 中国地方病防治杂志,2019,34(6):690-691.
- [7] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学(7 版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:698-705.
- [8] Van Stijn D, Planken RN, Groenink M, et al. Coronary artery assessment in Kawasaki disease with dual-source CT angiography to uncover vascular pathology [J]. Eur Radiol, 2020, 30(1):432-441.
- [9] Zhou C, Zhao Y, Wang X, et al. Laboratory parameters between multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease[J]. Pediatr Pulmonol, 2021, 56(12):3688-3698.
- [10] 苏贵灵,潘嘉平,黄永平,等. 急性期川崎病患儿血清 FGF21、炎症因子及凝血指标水平变化及其相关性分析[J]. 山东医药,2020,60(17):67-69.
- [11] 赵将. 川崎病患儿血清前白蛋白血色素加氧酶-1 及炎症指标对冠状动脉病变的预测价值研究[J]. 中国药物与临床,2021,21(16):2866-2868.
- [12] 江雅静,钱程,赵玉岐. 川崎病合并冠状动脉病变患儿血清 NT-proBNP、IL-6 水平变化及临床意义研究[J]. 现代中西医结合杂志,2019,28(5):503-506.
- [13] 陈幼萍,孔璐丹. 急性期川崎病患儿 T 细胞亚群、25-(OH)D<sub>3</sub> 水平与冠脉损害的关系[J]. 中国妇幼保健,2020,35(14):2614-2616.
- [14] 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):199-201,245.
- [15] Desjardins L, Dionne A, Meloche-Dumas L, et al. Echocardiographic Parameters During and Beyond Onset of Kawasaki Disease Correlate with Onset Serum N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP)[J]. Pediatr Cardiol, 2020, 41(5):947-954.
- [16] 孙春晖,乐原. 川崎病合并冠状动脉病变患儿前白蛋白、胱抑素 C、血小板四项变化及临床意义[J]. 陕西医学杂志,2021,50(12):1573-1576.

(收稿日期:2022-01-17

修回日期:2022-02-27)