

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.10.028

❖ 临床研究 ❖

C-反应蛋白和红细胞分布宽度与川崎病患儿并发冠脉损伤的关系

李松涛

(池州市人民医院儿科,安徽 池州 247000)

【摘要】目的:探讨 C-反应蛋白(CRP)和红细胞分布宽度(RDW)与川崎病(KD)患儿并发冠脉损伤(CAL)的关系。**方法:**选取 96 例 KD 患儿为研究对象,依据心脏超声检查结果分为 CAL 组(合并 CAL, $n=38$)和 KD 组(不合并 CAL, $n=58$)。比较两组患儿血清 CRP 和 RDW 水平,分析其与 KD 患儿合并 CAL 的关系。**结果:**CAL 组患儿年龄小于 KD 组($P<0.05$),发热病程、白细胞计数、CRP 和 RDW 均高于 KD 组($P<0.05$);发热病程($OR=1.080$)、白细胞计数($OR=1.432$)、CRP($OR=1.106$)和 RDW($OR=2.726$)均是 KD 患儿并发 CAL 的影响因素($P<0.05$);CRP、RDW 及二者联合预测 KD 患儿并发 CAL 的曲线下面积(AUC)分别为 0.727、0.812 和 0.891,二者联合的 AUC 高于单独 CRP 或 RDW($P<0.05$)。**结论:**CRP 和 RDW 偏高是 KD 患儿并发 CAL 的独立危险因素,二者联合检测对早期预测 KD 患儿并发 CAL 有重要价值。

【关键词】川崎病;小儿;冠脉损伤;C-反应蛋白;红细胞分布宽度

【中图分类号】R725.9 **【文献标志码】**A

Relationship between C-reactive protein, red blood cell distribution width and coronary artery injury in children with Kawasaki disease

LI Song-tao

(Department of Pediatrics, Chizhou People's Hospital, Chizhou 247000, Anhui, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the relationship between C-reactive protein (CRP), red blood cell distribution width (RDW) and coronary artery injuries (CAL) in children with Kawasaki disease (KD). **Methods:** 96 children with KD were selected. According to the results of cardiac ultrasound, 38 cases with CAL were recorded as CAL group, and 58 cases without CAL were recorded as KD group. The levels of serum CRP and RDW between the two groups were compared, and the relationship between them and CAL in children with KD was analyzed. **Results:** The age of CAL group was younger than that of KD group ($P<0.05$), and the course of fever, leukocyte count, CRP and RDW were higher than those of KD group ($P<0.05$). The course of fever ($OR=1.080$), leukocyte count ($OR=1.432$), CRP ($OR=1.106$) and RDW ($OR=2.726$) were the influencing factors of CAL in children with KD ($P<0.05$). The area under curve (AUC) of CRP, RDW and their combination in predicting CAL in children with KD were 0.727, 0.812 and 0.891, respectively. The AUC of the combination of CRP and RDW was higher than that of CRP or RDW alone ($P<0.05$). **Conclusion:** High CRP and RDW are independent risk factors for concurrent CAL in children with KD. The combined detection of CRP and RDW is of great value in early prediction of concurrent CAL in children with KD.

【Key words】 Kawasaki disease; Children; Coronary artery injury; C-reactive protein; Red blood cell distribution width

川崎病(kawasaki disease, KD)也称为皮肤黏膜淋巴结综合征,病因机制复杂,至今尚未明确,好发于<5岁的小儿,多表现为发热、皮疹、口腔黏膜和眼球结合膜充血等体征。尽管近些年KD诊断水平提高和大剂量丙种球蛋白用于规范化治疗,病死风险明显下降,但相关并发症仍较突出,成为临床研究的重点^[1]。冠脉损伤(coronary artery lesions, CAL)是KD最严重且常见的并发症,严重者可造成心肌梗死甚至猝死,已成为儿童后天获得性心脏病

的常见病因^[2]。KD患儿并发CAL缺乏典型症状,早期识别存在一定困难,往往错过最佳治疗时期。虽然心脏超声诊断CAL的价值较好,但大多数KD患儿年龄较小,对心脏超声检查的配合度较差。因此,寻找操作简单和敏感性高的临床指标对早期预测评估KD患儿并发CAL具有重要意义。C-反应蛋白(c-reactive protein, CRP)和红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)是两种常见的实验室指标,前者与KD患儿血管炎性损伤密切相关,

后者近些年被证实与心血管疾病发生进展存在紧密联系^[3],但目前关于二者早期预测 KD 患儿并发 CAL 的研究报道较少,其临床价值值得挖掘。本研究旨在探讨 CRP 和 RDW 与 KD 患儿并 CAL 的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 5 月至 2021 年 7 月池州市人民医院儿科住院收治的 96 例 KD 患儿为研究对象,依据心脏超声检查结果分为 CAL 组(合并 CAL, $n = 38$)和 KD 组(不合并 CAL, $n = 58$)。本研究院伦理委员会批准,患儿及监护人知情同意。纳入标准:(1)急性期入院后记录临床症状体征并接受相关检查,满足美国心脏病学会(AHA)制定的 KD 诊断标准^[4],发热病程 5 ~ 10 d;(2)年龄 ≤ 12 岁。排除标准:(1)入院前已接受静注丙种球蛋白或激素治疗;(2)合并其他发热疾病;(3)既往明确心血管疾病史,或存在感染、创伤、恶性肿瘤及血液系统疾病等。

1.2 方法

患儿均接受心脏超声检查,由同组超声科医师测量患儿双侧冠状动脉主干的内径。CAL 诊断标准^[5]:(1)冠状动脉扩张(coronary artery dilatation, CAD):正常冠脉内径为 3 岁以内 < 2.5 mm, 3 ~ 9 岁 < 3 mm, 9 ~ 14 岁 < 3.5 mm,若超声测得 KD 患儿冠脉内径超过年龄对应冠脉内径正常值,则判定为

CAD;(2)冠状动脉瘤(coronary artery aneurysm, CAA):冠脉管腔明显瘤样扩张,冠脉内径 > 4 mm,判定为 CAA,若冠脉内径 ≥ 8 mm,判定为巨大 CAA。具备上述任意一项即可诊断为 CAL。冠脉管壁光滑,回声正常,未见任何扩张,提示无 CAL。

1.3 观察指标

(1)一般指标:包括性别、年龄、体温、发热病程等;(2)实验室指标:白细胞计数、RDW、血小板计数和淋巴细胞计数采用全自动血液细胞分析仪检测;血沉采用魏氏法检测;血清 CRP、ALT 水平;(3)影响 KD 患儿发生 CAL 的因素;(4)血清 CRP 和 RDW 对 KD 患儿合并 CAL 的预测价值。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验;影响因素采用多因素 Logistic 回归分析;预测价值采用受试者工作特征曲线分析,曲线下面积(AUC) > 0.5 表示有预测价值; > 0.7 表示预测价值较好;AUC 差异比较采用 Z 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般指标比较

两组患儿性别、体温比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);CAL 组年龄小于 KD 组($P < 0.05$),发热病程长于 KD 组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患儿一般资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

组别	性别		年龄(岁)		体温($^{\circ}\text{C}$)	发热病程(d)
	男	女	< 3	≥ 3		
CAL 组($n = 38$)	27(71.05)	11(28.95)	33(86.84)	5(13.16)	38.92 ± 1.03	7.23 ± 1.31
KD 组($n = 58$)	31(53.45)	27(46.55)	40(68.97)	18(31.03)	38.86 ± 0.95	6.54 ± 1.12
χ^2/t 值	2.975		4.027		0.293	2.759
P 值	0.085		0.048		0.770	0.007

2.2 两组患儿实验室指标比较

两组患儿血沉、血小板计数、淋巴细胞计数和 ALT 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);CAL 组白

细胞计数、CRP 和 RDW 高于 KD 组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患儿实验室指标比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	白细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	血沉(mm/h)	CRP(mg/L)	RDW(%)	血小板计数($\times 10^9/\text{L}$)	淋巴细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	ALT(U/L)
CAL 组($n = 38$)	18.12 ± 4.78	72.04 ± 21.28	87.61 ± 26.40	13.92 ± 0.85	368.27 ± 92.15	3.32 ± 1.04	33.76 ± 10.25
KD 组($n = 58$)	14.97 ± 4.31	67.83 ± 18.97	53.75 ± 16.93	13.12 ± 0.71	362.83 ± 90.58	3.18 ± 0.96	30.93 ± 9.76
t 值	3.353	1.013	7.664	4.990	0.286	0.676	1.362
P 值	0.001	0.314	< 0.001	< 0.001	0.776	0.501	0.176

2.3 影响 KD 患儿并发 CAL 的因素

将 96 例 KD 患儿是否合发生 CAL 作为因变量,

表 1 及表 2 中有统计学意义的指标作为变量纳入 Logistic 回归分析,结果显示,发热病程、白细胞计

数、CRP 和 RDW 是 KD 患儿发生 CAL 的影响因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 影响 KD 患儿并发 CAL 的因素

变量	OR 值	95% CI	P 值
发热病程	1.080	1.014 ~ 1.149	0.023
白细胞计数	1.432	1.036 ~ 2.107	0.015
CRP	1.106	1.013 ~ 1.426	0.008
RDW	2.726	2.035 ~ 3.652	<0.001

2.4 血清 CRP 和 RDW 对 KD 患儿合并 CAL 的预测价值

ROC 曲线分析显示,血清 CRP 和 RDW 预测 KD 患儿并发 CAL 的 AUC 分别为 0.717 (95% CI: 0.618 ~ 0.816)、0.812 (95% CI: 0.703 ~ 0.921),最佳 Cut-off 值为 63.08 mg/L、13.42%。CRP 联合 RDW 预测 KD 患儿并发 CAL 的 AUC 为 0.891 (95% CI: 0.807 ~ 0.975),均高于单独 CRP、RDW ($Z = 3.182, 2.470, P < 0.05$),二者联合预测的敏感度为 84.00%,特异度为 77.78%。见图 1。

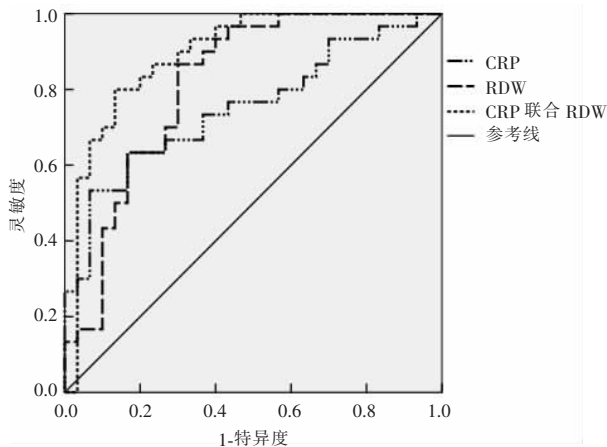


图 1 CRP 和 RDW 对 KD 患儿并发 CAL 预测价值的 ROC 曲线

3 讨论

KD 是一种由免疫介导的全身性血管炎综合征,可累及神经系统、消化系统、心血管系统和骨骼关节等部位,其中冠状动脉是常见累及部位。据报道^[6],KD 患儿并发 CAL 发生率高达 20% ~ 35%。本研究对 96 例 KD 患儿进行心脏超声检查,并发 CAL 共 38 例,占 39.58%,与上述报道相近。KD 并发 CAL 发生原因复杂,至今尚未明确,已有观点多认为与遗传基因易感性、感染、免疫紊乱等因素有关^[7]。KD 并发 CAL 可持续较长时间,增加后天心血管疾病发生风险。若能早期预测和准确评估 KD 患儿并发 CAL 风险,对临床制定相关措施积极预防 CAL 发生有重要意义。

CRP 是机体在受到创伤、感染或炎症损伤后产生的急性时相蛋白,一般在 24 ~ 48 h 达到峰值,CRP 含量急剧升高是机体天然免疫系统发挥自我保护作用的重要途径。CRP 可激活补体和增强吞噬细胞的吞噬能力,帮助清除入侵机体的病原微生物或坏死凋亡的组织细胞,减少炎症介质释放和减轻机体炎性反应,因此血清 CRP 水平常用于评估炎症反应和病情程度。CRP 与心血管疾病发生进展的关系已被广泛证实,可作为强有力的心血管疾病危险因素^[8-9]。本研究显示,CAL 组血清 CRP 水平高于 KD 组 ($P < 0.05$),与文献报道^[10]相符,原因可能与 CAL 患儿冠状动脉炎性损伤和机体炎症活动活跃,刺激大量炎性细胞因子释放有关。回归分析显示,CRP 是 KD 患儿并发 CAL 的影响因素 ($P < 0.05$),但预测 CAL 的 AUC 仅为 0.717,敏感度为 76.00%,特异度仅为 58.33%,表明 CRP 对早期预测 KD 患儿并发 CAL 有一定价值,但作用有限。本研究也显示白细胞计数是 KD 患儿并发 CAL 的影响因素 ($P < 0.05$),但临床多认为白细胞计数的敏感度和特异度较低,一般作为辅助参考指标,故本研究未对白细胞计数进行深入分析。

RDW 反映红细胞的离散程度,临床常用于贫血诊断,近些年 RDW 还逐渐应用于自身免疫性疾病、呼吸系统疾病、恶性肿瘤以及心血管疾病等领域。Pernow 等^[11]研究指出,RDW 可作为慢性心力衰竭 (CHF) 患者预后的预测因子,具有检测方便、价格低廉等优点,适宜基层开展。李立学等^[12]也发现,与 RDW 正常的支原体肺炎重症感染患儿相比,RDW 增高组的心脏不良事件发生率更高,也表明 RDW 与心脏疾病的紧密关联。本研究显示,CAL 组 RDW 高于 KD 组 ($P < 0.05$),是 KD 患儿并发 CAL 的影响因素 ($P < 0.05$),预测 CAL 的 AUC 为 0.812,与 CRP 联合预测 KD 并发 CAL 的 AUC 为 0.891,敏感度 84.00%,特异度 77.78%,可见 RDW 对 KD 患儿并发 CAL 的早期预测价值较好,且与 CRP 联合应用时预测价值更佳 ($P < 0.05$)。KD 并发 CAL 患儿 RDW 异常升高的原因尚不完全明确,可能是:(1) CAL 产生大量炎症细胞因子和炎症介质,如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 和白细胞介素-2 等,加重机体炎性反应,炎症因子可减少促红细胞生成素 (EPO) 合成,对红细胞发育成熟起到抑制作用,大量发育未成熟的红细胞释放进入血液,导致 RDW 升高^[13-14];(2) 并发 CAL 患儿的机体炎症反应程度加重,血管通透性提高,血管壁相对疏松,对通过的细胞挤压作用明显减弱,会增加红细胞的个体体积差异,导致 RDW 升高;(3) CAL 患儿机体

氧化应激反应明显,大量氧自由基产生可影响铁代谢和损伤红细胞,增加红细胞的体积异质性,表现为RDW升高^[15]。有报道^[16]指出,RDW与冠状动脉疾病患者Gensini积分存在正相关,可作为评估冠脉狭窄程度的参考指标,也表明RDW与冠状动脉疾病的紧密联系。

综上,CRP和RDW偏高是KD患儿并发CAL的独立危险因素,二者联合检测对早期预测KD患儿并发CAL有重要价值。本研究不足在于收治KD患儿病例有限,导致样本量偏少,可能对组间数据分析产生干扰。

参考文献

[1] Nielsen TM, Andersen NH, Torp-Pedersen C, *et al.* Kawasaki disease, autoimmune disorders, and cancer: a register-based study [J]. *European Journal of Pediatrics*, 2021, 180(3): 717 - 723.

[2] Azuma J, Yamamoto T, Nitta M, *et al.* Structure equation model and neural network analyses to predict coronary artery lesions in Kawasaki disease: a single-centre retrospective study [J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 1085 - 1092.

[3] Dai C, Chen Z, Qian J, *et al.* Red Cell Distribution Width as a Marker of Periprocedural Myocardial Infarction in Patients with Elective Percutaneous Coronary Intervention [J]. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 2020, 14(2): 449 - 456.

[4] 黄铮, 吴平生. 美国心脏病学会(AHA)川崎病诊断指南[J]. *岭南心血管病杂志*, 2003, 9(4): 301.

[5] Tsuda E, Tsujii N, Hayama Y. Stenotic Lesions and the Maximum Diameter of Coronary Artery Aneurysms in Kawasaki Disease [J]. *The Journal of Pediatrics*, 2018, 194(8): 165 - 170.

[6] 姜小云, 张丽珊. 儿童川崎病发生冠状动脉损伤的危险因素分析及预测指标评价 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30(12):

1485 - 1487.

[7] Tsuda E, Yoneda S, Asaumi Y, *et al.* Cardiac events in Patients in their forties with Kawasaki disease and regression of coronary artery aneurysms [J]. *Cardiology in the Young*, 2020, 30(12): 1821 - 1825.

[8] Karabacak K, Kubat E, Akyol F B, *et al.* The C-reactive protein/albumin ratio as a new predictor for postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery [J]. *Journal of Cardiac Surgery*, 2020, 35(10): 2747 - 2753.

[9] Xi A, Wz B, Nc C, *et al.* Can Preoperative C-Reactive Protein Predict Bleeding After On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting? [J]. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2019, 108(1): 541 - 546.

[10] 甄立娜, 赵德育, 段晨初, 等. 小儿川崎病实施 NT-proBNP、CRP 诊断的临床研究 [J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(7): 55 - 58.

[11] Pernow J, Mahdi A, Yang J, *et al.* Red blood cell dysfunction: A new player in cardiovascular disease [J]. *Cardiovascular Research*, 2019, 115(11): 1596 - 1605.

[12] 李立学, 王涛, 王平康, 等. 外周血红细胞分布宽度和支原体肺炎重症感染患儿心脏疾病的关系研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(13): 2033 - 2036.

[13] 牟阳阳, 任国成, 邢立莹. 红细胞分布宽度在心血管病中的研究现状 [J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2019, 7(7): 202 - 203.

[14] 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.

[15] 虹宇. 氧化应激与川崎病冠状动脉病变 [J]. *国际儿科学杂志*, 2018, 45(2): 84 - 87.

[16] 刘云云, 孙超峰, 王孟昌. 红细胞分布宽度与冠状动脉疾病严重程度的相关性研究 [J]. *陕西医学杂志*, 2018, 47(11): 101 - 104.

(收稿日期: 2021 - 11 - 16

修回日期: 2022 - 01 - 05)