

外周血免疫球蛋白、血沉、同型半胱氨酸与儿童中枢神经系统血管炎病情程度的关系及对预后的影响

门欣怡¹⁾, 赵静²⁾, 申永椿²⁾, 季辉³⁾, 王秀霞¹⁾

(1)河北医科大学第二医院儿科, 河北石家庄 050000; 2)河北省第一荣军优抚医院(原河北省退役军人总医院)儿科, 河北邢台 054000; 3)河北医科大学第二医院神经内科, 河北石家庄 050000)

[摘要] **目的** 探讨外周血免疫球蛋白、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)与儿童中枢神经系统血管炎(central nervous system vasculitis, CNSV)病情程度的关系及对预后的影响。**方法** 选取2018年2月至2023年2月CNSV患儿103例作为研究组,另选取健康体检儿童103例作为对照组。比较2组外周血免疫球蛋白A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白M(immunoglobulin M, IgM)、ESR、Hcy水平,评价各指标与CNSV病情程度[伯明翰血管炎疾病活动性评分(birmingham vasculitis disease activity score, BVAS)]的关系及其对预后的预测价值。**结果** 研究组患儿外周血IgA、IgG、IgM、ESR和Hcy水平高于对照组的健康儿童($P < 0.05$);疾病活动期患儿BVAS评分、外周血IgA、IgG、IgM、ESR和Hcy水平高于疾病非活动期患儿($P < 0.05$);外周血IgA、IgG、IgM、ESR和Hcy与CNSV患儿BVAS评分呈正相关($P < 0.05$);随访6个月,失访2例。CNSV患儿中预后良好患儿76例,预后不良患儿25例。预后不良患儿病程长于预后良好患儿,BVAS评分、外周血IgA、IgG、IgM、ESR和Hcy水平高于预后良好患儿($P < 0.05$);将其他因素校正前后,外周血IgA、IgG、IgM、ESR和Hcy均是CNSV患儿预后的独立影响因素($P < 0.05$);外周血IgA、IgG、IgM、ESR和Hcy预测CNSV患儿预后的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为0.747、0.808、0.841、0.839、0.746,最佳截断值分别为350.58 mg/dL、1513.06 mg/dL、124.84 mg/dL、51.22 mm/h、13.66 μ mol/L;外周血IgA、IgG、IgM、ESR和Hcy联合预测CNSV患儿预后的AUC为0.943(95%CI: 0.878 ~ 0.979),敏感度为92.00%,特异度为93.42%,优于各指标单独预测。**结论** 外周血IgA、IgG、IgM、ESR和Hcy与CNSV病情程度呈正相关,异常高表达会增加预后不良风险,联合预测价值可靠。

[关键词] 儿童中枢神经系统血管炎;免疫球蛋白;血沉;同型半胱氨酸;病情程度;预后;预测价值

[中图分类号] R446.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)12-0122-07

The Relationship between Peripheral Blood Immunoglobulin, Erythrocyte Sedimentation Rate, Homocysteine and the Degree of Central Nervous System Vasculitis in Children and Their Influence on Prognosis

MEN Xinyi¹⁾, ZHAO Jing²⁾, SHEN Yongchun²⁾, JI Hui³⁾, WANG Xiuxia¹⁾

(1) Dept. of Pediatrics, The 2nd Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000; 2) Dept. of Neurology, Hebei Veterans General Hospital, Xingtai 054000; 3) Dept. of Pediatrics, The 2nd Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

[收稿日期] 2024-01-30

[基金项目] 河北省医学科学研究重点课题(20180294)

[作者简介] 门欣怡(1985~),女,北京人,医学硕士,主治医师,主要从事儿科神经研究工作。

[通信作者] 王秀霞, E-mail: wangxiuxia868@163.com

[**Abstract**] **Objective** To investigate the relationship between peripheral blood immunoglobulin, erythrocyte sedimentation rate (ESR), homocysteine (Hcy) and the severity of central nervous system vasculitis (CNSV) in children, as well as its impact on prognosis. **Methods** A total of 103 children with CNSV from February 2018 to February 2023 were selected as the study group, and 103 healthy children as the control group. The peripheral blood levels of immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin M (IgM), ESR and Hcy were compared between the 2 groups to evaluate the relationship between each index and the degree of CNSV disease [Birmingham vasculitis disease activity score (BVAS)] and its predictive value for prognosis. **Results** The levels of peripheral blood IgA, IgG, IgM, ESR and Hcy in the study group were higher than those in the control group of healthy children ($P < 0.05$); the BVAS scores and the levels of peripheral blood IgA, IgG, IgM, ESR and Hcy in children with active disease were higher than those in children with inactive disease ($P < 0.05$); the levels of peripheral blood IgA, IgG, IgM, ESR and Hcy were positively correlated with the BVAS scores in children with CNSV ($P < 0.05$); two cases were lost to follow-up after 6 months. Among the children with CNSV, 76 had good prognosis and 25 poor prognosis. The levels of peripheral blood IgA, IgG, IgM, ESR and Hcy in children with poor prognosis were higher than those in children with good prognosis ($P < 0.05$); before and after correcting for other factors, peripheral blood IgA, IgG, IgM, ESR and Hcy were all independent factors affecting the prognosis of children with CNSV ($P < 0.05$); the area under curve (AUC) of peripheral blood IgA, IgG, IgM, ESR and Hcy for predicting the prognosis of children with CNSV was 0.747, 0.808, 0.841, 0.839, and 0.746, respectively, with optimal cutoff values of 350.58 mg/dL, 1513.06 mg/dL, 124.84 mg/dL, 51.22 mm/h, and 13.66 $\mu\text{mol/L}$, respectively; the AUC of peripheral blood IgA, IgG, IgM, ESR and Hcy for jointly predicting the prognosis of children with CNSV was 0.943 (95%CI 0.878–0.979), with a sensitivity of 92.00% and a specificity of 93.42%, which was superior to individual prediction of each indicator. **Conclusion** Peripheral blood IgA, IgG, IgM, ESR and Hcy are positively correlated with the severity of CNSV. Abnormally high expression increases the risk of poor prognosis, and the combined predictive value is reliable.

[**Key words**] Children's central nervous system vasculitis; Immunoglobulin; Blood sedimentation rate; Homocysteine; Degree of illness; Prognosis; Predictive value

儿童中枢神经系统血管炎(central nervous system vasculitis, CNSV)是1种发生于脑内的病因未明血管炎性病变,包括原发性和继发性2种类型,早期均无特异性临床表现,随着病情进展可能引发严重的脑部并发症,增加治疗难度,影响预后改善^[1-2]。因此,寻找简便且可靠的生物标志物评估 CNSV 病情程度、预测预后具有重要意义。有报道指出,多数 CNSV 与感染有关,而免疫调节反应在感染诱发的 CNSV 中具有重要作用^[3]。免疫球蛋白 A(immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白 G(immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白 M(immunoglobulin M, IgM)是体液免疫指标,在机体免疫调节反应中占据主要地位^[4]。血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)是1种血管炎性指标,其在血液中的含量可在机体发生免疫炎症反应及血管炎性改变后呈明显升高趋势^[5]。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一种含硫氨基酸,对中枢神经组织有直接的细胞毒性作用,参与神经系统疾病发生发展过程^[6]。但尚未有报道分析外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 在 CNSV 患儿中的水平变化情况。本研究尝试探讨外周血

IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 与 CNSV 病情程度的关系及对预后的影响,旨在为临床评估病情、预测预后提供理论佐证。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取河北医科大学第二医院,河北省第一荣军优抚医院 2018 年 2 月至 2023 年 2 月 CNSV 患儿 103 例作为研究组,纳入标准:(1)均经临床症状结合 MRA、MRV2 项血管核磁检查证实为 CNSV;(2)均符合 CNSV 诊断标准^[7];(3)患儿监护人均自愿签署知情同意书。排除标准:(1)合并脑出血的患儿;(2)合并肿瘤的患儿;(3)存在其他免疫系统疾病或血液系统疾病的患儿;(4)伴有其他系统感染性疾病的患儿;(5)感染新型冠状病毒肺炎或受疫情影响无法配合研究的患儿。另选取健康体检儿童 103 例作为对照组,纳入标准:体检各项指标均显示正常;(2)监护人均签署知情同意书。排除标准同研究组。本研究经河北医科大学第二医院伦理委员会审批通过(2019-C011)。

1.2 研究方法

1.2.1 外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 检测方法

于 2 组患儿入院当日采集清晨空腹静脉血 3 mL(2 份), 1 份抗凝处理后采用魏氏法检测 ESR 水平, 仪器为奥地利 VACUETTE SRS100/II 分析仪; 另 1 份置入离心管, 在室温条件下以 4000 r/min 的速率离心处理 5 min, 取血清, 采用免疫放射比浊法检测外周血 IgA、IgG、IgM 水平, 仪器为美国 BECKMAN IMMAGE-800 型特种蛋白分析仪; 采用酶循环法检测 Hcy 水平, 仪器为美国罗氏 Cobas c702 生化分析仪。

1.2.2 CNSV 病情程度评估方法 采用伯明翰血管炎疾病活动性 (birthingam vasculitis disease activity score, BVAS) 评分^[8] 评估, 总分 0~63 分, ≤ 15 分判定为疾病非活动期, >15 分判定为疾病活动期。

1.2.3 预后判定方法 研究组患儿确诊后均给予激素治疗, 具体方案为: 初始治疗时给予甲泼尼龙, 静脉分次给药, 待患儿病情稳定后减少剂量, 并调整为口服维持。治疗 6 个月后判定预后情况, 临床上无明显的病情活动表现且持续时间 ≥ 1 个月, BVAS 评分 0~1 分为临床缓解; BVAS 评分较治疗前下降幅度 $\geq 50\%$ 为部分缓解; BVAS 评分较治疗前下降幅度 $<50\%$ 为无效。将临床缓解、部分缓解纳入预后良好, 无效纳入预后不良。

1.3 观察指标

(1) 2 组外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 水平; (2) 不同病情程度患儿外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 水平; (3) 外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 与 CNSV 病情程度的关系; (4) 不同预后患儿基线资料、外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 水平; (5) 外周血 IgA、IgG、IgM、

ESR 和 Hcy 对预后的影响; (6) 外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 对预后的预测价值。

1.4 统计学处理

在 SPSS 26.0 版本中进行统计分析。计量资料行 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验和 Levene 法方差齐性检验, 正态分布且方差齐性时以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, t 检验; 计数资料以 $n(\%)$ 表示, χ^2 检验; 采用 Pearson 相关性系数分析外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 与 CNSV 病情程度的关系; 采用 Logistic 回归分析外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 对预后的影响; 采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线及曲线下面积 (area under the curve, AUC) 分析外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 对预后的预测价值。 $P < 0.05$ 的双尾分析表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组一般资料比较

研究组男 69 例, 女 34 例; 年龄 5 个月 ~ 13 岁, 平均 (8.25 ± 1.34) 岁; 体重 6 ~ 50 kg, 平均 (36.40 ± 3.16) kg; 其中原发性 CNSV 23 例, 继发性 CNSV 80 例。另选取健康体检儿童 103 例作为对照组, 其中男 72 例, 女 31 例; 年龄 5 个月 ~ 13 岁, 平均 (8.40 ± 1.51) 岁; 体重 7 ~ 48 kg, 平均 (35.81 ± 3.34) kg。2 组年龄、性别、体重差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 有可比性。

2.2 2 组外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 水平比较

研究组患儿外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 水平高于对照组的健康儿童 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 2 组外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of peripheral blood IgA, IgG, IgM, ESR and Hcy levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	IgA(mg/dL)	IgG(mg/dL)	IgM(mg/dL)	ESR(mm/h)	Hcy(μ mol/L)
研究组	103	306.25 \pm 75.63	1428.19 \pm 402.15	112.35 \pm 26.11	48.67 \pm 10.49	13.82 \pm 3.58
对照组	103	215.38 \pm 48.57	1218.77 \pm 236.38	84.62 \pm 15.74	12.75 \pm 3.22	8.16 \pm 2.13
<i>t</i>		10.260	4.556	9.231	33.222	13.789
<i>P</i>		$<0.001^*$	$<0.001^*$	$<0.001^*$	$<0.001^*$	$<0.001^*$

* $P < 0.05$ 。

2.3 不同病情程度患儿 BVAS 评分、外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 水平比较

疾病活动期患儿 BVAS 评分、外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 水平高于疾病非活动期患儿 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.4 外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 与 CNSV 病情程度的关系

Pearson 相关性分析, 外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 与 CNSV 患儿 BVAS 评分呈正相关 ($P < 0.05$), 见图 1。

表 2 不同病情程度患儿外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of levels of IgA, IgG, IgM, ESR and Hcy in peripheral blood of children with different disease levels ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IgA(mg/dL)	IgG(mg/dL)	IgM(mg/dL)	ESR(mm/h)	Hcy(μ mol/L)	BVAS评分(分)
疾病活动期患儿	72	332.81 \pm 70.13	1476.67 \pm 212.64	121.51 \pm 22.38	52.86 \pm 10.06	15.42 \pm 3.17	27.64 \pm 4.82
疾病非活动期患儿	31	244.56 \pm 52.60	1315.59 \pm 175.94	91.08 \pm 16.29	38.94 \pm 8.75	10.10 \pm 2.58	11.52 \pm 2.41
t		6.280	3.704	6.824	6.688	8.236	17.659
P		<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*

* $P < 0.05$ 。

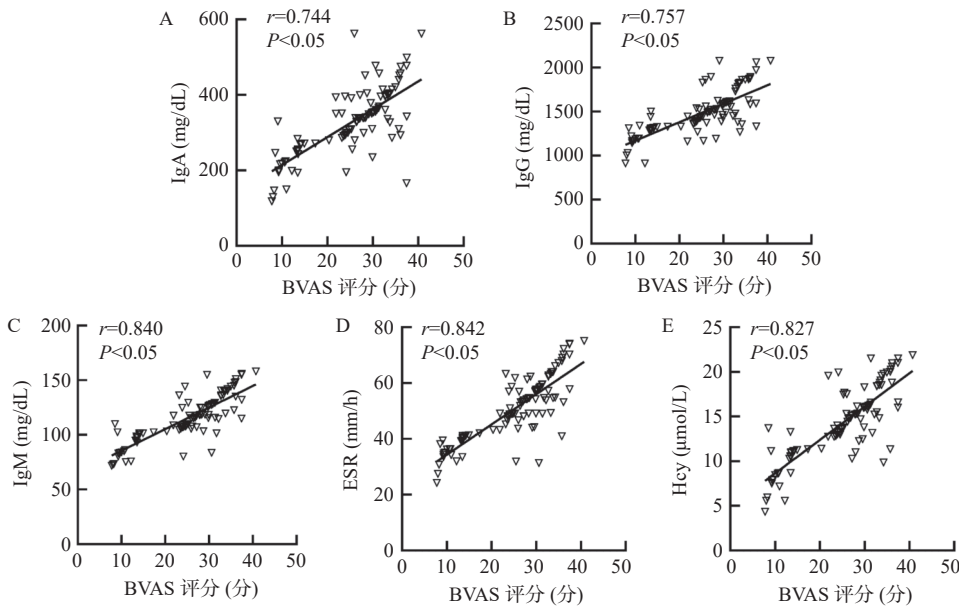


图 1 外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 与 BVAS 评分的关系

Fig. 1 The relationship between peripheral blood IgA, IgG, IgM, ESR and Hcy and BVAS scores

A: 外周血 IgA 与 BVAS 评分的关系; B: 外周血 IgG 与 BVAS 评分的关系; C: 外周血 IgM 与 BVAS 评分的关系; D: 外周血 ESR 与 BVAS 评分的关系; E: 外周血 Hcy 与 BVAS 评分的关系。

2.5 不同预后患儿基线资料、外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 水平比较

随访 6 个月, 失访 2 例。统计 101 例 CNSV 患儿预后情况显示: 预后良好患儿 76 例, 包括临床缓解 32 例和部分缓解 44 例; 预后不良患儿 25 例。不同预后患儿年龄、性别、体重、CNSV 类型差异无统计学意义($P > 0.05$); 预后不良患儿病程长于预后良好患儿, BVAS 评分、外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 水平高于预后良好患儿($P < 0.05$), 见表 3、表 4。

2.6 外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 对预后的影响

以 CNSV 患儿预后作为因变量(预后良好=0, 预后不良=1), 病程、BVAS 评分、外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 作为自变量, 经多重共线性诊断显示, BVAS 评分与外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 同时纳入 Logistic 回归分析时存在多

重共线性($VIF > 10$), 故将 BVAS 评分剔除后进行 Logistic 回归分析, 结果显示, 病程、外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 均是 CNSV 患儿预后的独立影响因素($P < 0.05$); 之后将病程校正, 以外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 作为自变量, 结果显示, 外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 仍是 CNSV 患儿预后的独立影响因素($P < 0.05$), 见表 5。

2.7 外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 对预后的预测价值

ROC 曲线分析, 外周血 IgA 预测 CNSV 患儿预后的 AUC 为 0.747(95%CI 0.651 ~ 0.828), 最佳截断值为 350.58 mg/dL, 敏感度为 60.00%, 特异度为 86.84%; IgG 预测 CNSV 患儿预后的 AUC 为 0.808(95%CI 0.718 ~ 0.880), 最佳截断值为 1513.06 mg/dL, 敏感度为 64.00%, 特异度为 88.16%; IgM 预测 CNSV 患儿预后的 AUC 为 0.841(95%CI 0.754 ~ 0.906), 最佳截断值为

表 3 不同预后患儿基线资料比较($\bar{x} \pm s$)Tab. 3 Comparison of baseline data in children with different prognoses ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄(岁)	性别(男/女)	体重(kg)	病程(月)	CNSV类型	
						原发性	继发性
预后不良患儿	25	8.21±1.26	16/9	36.27±3.12	10.41±2.31	5(20.00)	20(80.00)
预后良好患儿	76	8.24±1.18	51/25	36.46±3.07	5.28±1.16	17(22.37)	59(77.63)
χ^2/t		0.108	0.081	0.267	14.603		0.062
P		0.914	0.776	0.790	<0.001*		0.804

*P < 0.05。

表 4 不同预后患儿基线资料、外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 水平比较($\bar{x} \pm s$)Tab. 4 Comparison of baseline data and peripheral blood IgA, IgG, IgM, ESR and Hcy levels in children with different prognoses($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BVAS评分(分)	IgA(mg/dL)	IgG(mg/dL)	IgM(mg/dL)	ESR(mm/h)	Hcy(μ mol/L)
预后不良患儿	25	30.07±4.12	362.27±73.19	1562.77±211.47	130.40±25.81	56.68±10.35	16.13±3.20
预后良好患儿	76	20.39±2.20	287.82±52.43	1383.92±165.31	106.41±20.46	46.04±8.72	13.06±2.14
t		15.051	5.553	4.368	4.756	5.048	5.458
P		<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*

*P < 0.05。

表 5 外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 对预后的影响

Tab. 5 The impact of peripheral blood IgA, IgG, IgM, ESR and Hcy on prognosis

自变量	校正前			校正后		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
病程	1.849	1.081 ~ 3.162		-	-	-
IgA	1.672	1.224 ~ 2.285	0.000*	1.904	1.336 ~ 2.714	<0.001*
IgG	1.572	1.217 ~ 2.031	0.000*	1.780	1.258 ~ 2.519	<0.001*
IgM	1.762	1.159 ~ 2.679	0.000*	1.822	1.183 ~ 2.806	<0.001*
ESR	1.429	1.046 ~ 1.952	0.000*	1.525	1.132 ~ 2.055	<0.001*
Hcy	1.444	1.130 ~ 1.846	0.000*	1.599	1.296 ~ 1.974	<0.001*

*P < 0.05。

124.84 mg/dL, 敏感度为 80.00%, 特异度为 78.95%; ESR 预测 CNSV 患儿预后的 AUC 为 0.839 (95%CI 0.753 ~ 0.905), 最佳截断值为 51.22 mm/h, 敏感度为 88.00%, 特异度为 68.42%; Hcy 预测 CNSV 患儿预后的 AUC 为 0.746 (95%CI 0.650 ~ 0.828), 最佳截断值为 13.66 μ mol/L, 敏感度为 76.00%, 特异度为 63.16%, 见图 2。将外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 进行 Logistic 二元回归拟合, 返回预测概率 Logit(P) 作为独立检验变量, 获取联合预测 CNSV 患儿预后的 AUCs 为 0.943 (95%CI 0.878 ~ 0.979), 敏感度为 92.00%, 特异度为 93.42%, 优于各指标单独预测, 见图 2。

3 讨论

3.1 IgA、IgG、IgM 与 CNSV 病情程度的关系及对预后的影响

目前, 临床尚未完全明确 CNSV 发病机制,

普遍认为与免疫功能紊乱、炎症性损伤有关^[9-10]。流行病学调查显示, CNSV 的发生与由中枢神经系统感染引起的急性免疫功能紊乱密切相关^[11]。体液免疫是机体免疫功能的重要组成部分, B 细胞功能代表主要体液免疫情况, IgA、IgG、IgM 是主要的体液免疫分子^[12]。丁小娟等^[13]报道表明, 抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎患者血清 IgG4 水平、IgG4/IgG 比值明显高于健康体检者, 提示免疫球蛋白参与血管炎发生过程。本研究结果显示, 研究组外周血 IgA、IgG、IgM 水平高于对照组, 与 CNSV 患儿 BVAS 评分呈正相关, 可见免疫球蛋白高表达与 CNSV 发生及病情程度有关。主要是由于中枢神经系统感染会导致 Th 细胞过度活化和 Ts 细胞功能抑制, 前者能刺激 B 细胞增殖、分化, 后者可减弱对 B 细胞的抑制作用, 从而造成 B 细胞功能的异常活化, 最终引起体液免疫紊乱, 致使免疫球蛋白高表达^[14]。另有相关文献指出, 在某些血管炎发生发展过程中,

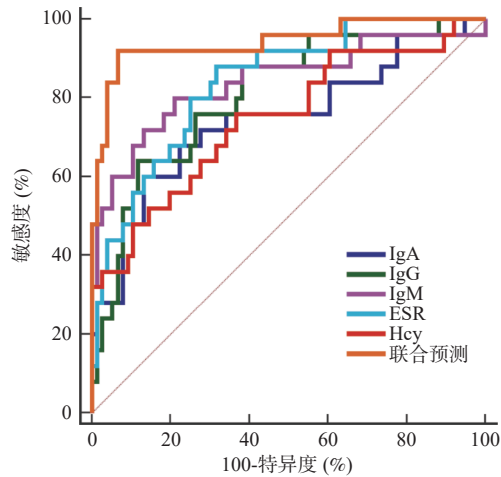


图 2 外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 对预后的预测价值

Fig. 2 The prognostic value of peripheral blood IgA, IgG, IgM, ESR and Hcy

免疫球蛋白可在病变血管壁中沉积, 加快病理进展^[15]。进一步分析显示, 预后不良患儿外周血 IgA、IgG、IgM 水平高于预后良好患儿, 且是预后的独立影响因素, 表明外周血 IgA、IgG、IgM 与 CNSV 患儿的预后有关, 能为临床预测预后提供相关信息。

3.2 ESR 与 CNSV 病情程度的关系及对预后的影响

ESR 是 1 种临床常用的炎症监测指标, 可反映机体炎症状态及转归情况^[16]。既往有报道证实, ESR 在急性骨髓炎、类风湿关节炎等多种炎症性疾病中呈明显升高趋势, 与炎症损伤程度显著相关^[17-18]。在此基础上, 本研究发现, 研究组外周血 ESR 水平高于对照组, 疾病活动期患儿外周血 ESR 水平高于疾病非活动期患儿, 说明 ESR 在 CNSV 发生发展中具有促进作用。具体原因在于: 中枢神经系统局部病灶的炎症损伤及变性坏死会导致局部微循环受阻, 造成大量淋巴细胞、巨噬细胞及浆细胞因子浸润、聚集, 从而形成血管炎症, 致使 ESR 升高, 随着血管炎症程度增加, ESR 升高幅度逐渐增加^[19]。相关性分析表明, 外周血 ESR 与 CNSV 患儿病情程度呈正相关, 与杜莹珏等^[20] 研究中 ESR 与系统性血管炎疾病活动性有显著相关性的结果一致。提示 ESR 能反映 CNSV 患儿病情程度。此外, 本研究发现, 预后不良患儿外周血 ESR 水平高于预后良好患儿, 还是预后的独立影响因素, 提示临床应重视 ESR 对 CNSV 患儿预后的影响。

3.3 Hcy 与 CNSV 病情程度的关系及对预后的影响

Hcy 是蛋氨酸代谢过程中的中间产物, 与多种中枢神经系统疾病相关^[21-22]。王玉明等^[23] 报

道显示, 中枢神经系统特发性炎性脱髓鞘疾病患者血清 Hcy 水平较高, 与其残疾状态呈正相关。但尚未有报道分析其在 CNSV 患儿中的水平变化, 本研究表明, 与健康儿童相比, CNSV 患儿外周血 Hcy 水平显著升高 ($P > 0.05$), 且与 BVAS 评分之间具有正相关关系。其作用机制在于以下几点: (1) Hcy 可通过加快过氧化氢和氧自由基合成直接对中枢神经组织产生细胞毒性作用; (2) Hcy 能激活代谢型谷氨酸受体及 N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体, 加速谷氨酸能递质传递, 产生神经细胞毒性作用, 从而诱导神经细胞凋亡, 形成线粒体功能障碍, 改变基因表达, 加速中枢神经系统感染发生发展; (3) 中枢神经系统感染会导致患儿脑干受损, 致使血管内皮细胞损伤, 导致 Hcy 升高^[24]。本研究还显示, 预后不良患儿外周血 Hcy 水平高于预后良好患儿, 且是预后的独立影响因素, 可见 Hcy 水平过高会影响 CNSV 患儿预后改善。

3.4 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 对 CNSV 患儿预后的预测价值

ROC 曲线分析, 外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 预测 CNSV 患儿预后的 AUC 分别为 0.747、0.808、0.841、0.839、0.746, 均在 0.7 以上, 提示各外周血指标在 CNSV 患儿预后方面均具有良好预测价值。此外, 根据最佳截断值将外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 分为阳性与阴性表达进行危险度分析显示, 外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 阳性表达会显著增加 CNSV 患儿预后不良风险。基于此, 本研究初次尝试分析外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 联合预测 CNSV 患儿预后的价值, 结果表明, 联合预测的 AUC 高达 0.943, 明显大于各指标单独预测, 可作为临床预测 CNSV 患儿预后的新方法, 为早期采取防治措施改善预后提供指导信息。本研究的局限性在于未对比外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 在原发性与继发性 CNSV 患儿中的表达差异及预后差异, 今后需做进一步分析, 以获取更全面的数据支持。

综上所述, 外周血 IgA、IgG、IgM、ESR 和 Hcy 与 CNSV 病情程度呈正相关, 异常高表达会增加预后不良风险, 可作为 CNSV 患儿预后的预测指标, 且联合预测价值可靠。

[参考文献]

[1] Rice C M, Scolding N J. The diagnosis of primary central

- nervous system vasculitis[J]. *Pract Neurol*, 2020, 20(2): 109–114.
- [2] Ota Y, Srinivasan A, Capizzano A A, et al. Central nervous system systemic lupus erythematosus: Pathophysiologic, clinical, and imaging features[J]. *Radiographics*, 2022, 42(1): 212–232.
- [3] Malani Shukla N, Lotze T E, Muscal E. Inflammatory diseases of the central nervous system[J]. *Neurol Clin*, 2021, 39(3): 811–828.
- [4] Neumann T. Update on immunoglobulin a vasculitis[J]. *Z Rheumatol*, 2022, 81(4): 305–312.
- [5] Lapić I, Padoan A, Bozzato D, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-Reactive protein in acute inflammation [J]. *Am J Clin Pathol*, 2020, 153(1): 14–29.
- [6] Tawfik A, Elsherbiny N M, Zaidi Y, et al. Homocysteine and age-Related central nervous system diseases: Role of inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6259.
- [7] 中国医师协会儿科医师分会风湿免疫学组. 中国儿童血管炎诊断与治疗系列专家共识之一——总论 [J]. 中国实用儿科杂志, 2023, 38(4): 241–247.
- [8] Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham vasculitis activity score (version 3)[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(12): 1827–1832.
- [9] Nehme A, Boulanger M, Aouba A, et al. Diagnostic and therapeutic approach to adult central nervous system vasculitis[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2022, 178(10): 1041–1054.
- [10] Hajj-Ali R A, Calabrese L H. Central nervous system vasculitis: Advances in diagnosis[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2020, 32(1): 41–46.
- [11] Amin M, Uchino K, Hajj-Ali R A. Central nervous system vasculitis: Primary angiitis of the central nervous system and central nervous system manifestations of systemic vasculitis[J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2023, 49(3): 603–616.
- [12] Marriaga-Núñez B, Arellano-Valdez A, Paz J P A, et al. Immunoglobulin-resistant Kawasaki disease[J]. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2023, 80(4): 260–264.
- [13] 丁小娟, 倪瑞钟, 王玓, 等. 抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎患者血清 IgG4 表达水平及临床意义 [J]. 现代医药卫生, 2021, 37(6): 906–909.
- [14] Ito T, Fukui S, Kanie T, et al. Immunoglobulin G4-related coronary periarthritis: A systematic literature review with a case series[J]. *Clin Rheumatol*, 2022, 41(8): 2281–2295.
- [15] Fatima R, Acharya A, Bozorgnia F, et al. Sertraline-associated immunoglobulin a vasculitis[J]. *Am J Ther*, 2022, 29(4): 484–486.
- [16] Shaikh K J, Osio V A, Leeflang M M, et al. Procalcitonin, C-reactive protein, and erythrocyte sedimentation rate for the diagnosis of acute pyelonephritis in children[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 9(9): CD009185.
- [17] 何冬, 喻杉, 陈露. 急性骨髓炎患者血清红细胞沉降率、白细胞、降钙素原和白细胞介素-6 水平变化及意义研究 [J]. 陕西医学杂志, 2023, 52(6): 709–713.
- [18] Ying P, Lu T, Xu Y, et al. Preoperative erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis predicts deep vein thrombosis following total knee arthroplasty[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2022, 81(1): 23–31.
- [19] 杨清, 马玉华, 何春容, 等. 血液常规分析衍生炎症参数指标在抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎中的临床意义分析 [J]. 标记免疫分析与临床, 2022, 29(8): 1330–1335.
- [20] 杜莹珏, 赖蓓, 石婧, 等. 系统性血管炎常用指标对疾病活动评估的意义 [J]. 中国临床保健杂志, 2014, 17(2): 113–115.
- [21] Smith A D, Refsum H. Homocysteine – from disease biomarker to disease prevention[J]. *J Intern Med*, 2021, 290(4): 826–854.
- [22] Silberstein R B, Pipingas A, Scholey A B. Homocysteine modulates brain functional connectivity in a memory retrieval task[J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 90(1): 199–209.
- [23] 王玉明. 中枢神经系统特发性炎症性脱髓鞘疾病患者血清尿酸、同型半胱氨酸水平及其临床意义 [J]. 广西医学, 2020, 42(3): 302–304, 370.
- [24] Akahoshi N, Kamichatani W, Ishii I. Homocysteine hypothesis on the impaired peripheral but not central nervous system oxytocin responses in cystathionine γ -lyase-deficient dam mice[J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(11): 1810–1813.