

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.05.028

NT-proBNP 对川崎病的诊断价值

柳颐龄,石 坤,郭永宏,杨艳峰,陈婷婷,王献民[△],李 焰
(四川省成都市妇女儿童中心医院儿童心血管内科 610017)

摘 要:**目的** 观察 N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)在小儿川崎病(KD)中的变化及临床诊断价值。**方法** 选取该院 KD 患儿 91 例(KD 组),以同期住院的 80 例呼吸道感染伴发热并排除心肌受累的患儿为对照组,分别测定 KD 急性期血浆 NT-proBNP 水平,并分析其与不同的临床和实验室资料的关系。**结果** KD 组 NT-proBNP 水平为(1 042.38±528.7) pg/mL,明显高于对照组(458.6±412.3)pg/mL,差异有统计学意义($P<0.05$)。直线相关分析显示,KD 患儿急性期血浆 NT-proBNP 水平与 CRP 水平呈正相关($r=0.442,P<0.05$),与血细胞比容、血钠及血清蛋白呈负相关(分别为 $r=-0.216,P=0.045;r=-0.204,P=0.041;r=-0.315,P=0.0003$)。NT-proBNP 诊断 KD 的 ROC 曲线下面积为 0.881,诊断界值 530 pg/mL,特异性和灵敏度分别为 70.1%、84.0%。**结论** KD 急性期 NT-proBNP 明显升高,可作为诊断 KD 的一个可靠指标,并且高水平的 NT-proBNP 与系统性炎症相关。

关键词: N 末端脑钠肽前体;川崎病;诊断

中图分类号:R725.4 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2015)05-0657-03

Diagnostic value of NT-proBNP in Kawasaki disease

Liu Yiling, Shi Kun, Guo Yonghong, Yang Yanfeng, Chen Tingting, Wang Xianmin[△], Li Yan

(Department of Pediatric Cardiology, Chengdu Women & Children's Central Hospital, Chengdu, Sichuan 610017, China)

Abstract:**Objective** To explore the diagnostic value of N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) in Kawasaki disease (KD) in children. **Methods** Ninety one children with KD were collected and 80 patients with acute upper respiratory infection were used as controls. Plasma NT-pro BNP concentrations and other laboratory data were collected in the acute of KD. The relationships between NT-pro BNP values and different clinical and laboratory data in the acute phase were sought. **Results** The mean plasma NT-pro BNP concentration in patients with KD in the acute phase was(1 042.38±528.7)pg/mL, significantly higher than those of control group(458.6±412.3)pg/mL ($P<0.05$). The results of linear correlation analysis indicated that plasma NT-pro BNP was positively correlated with CRP($r=0.442,P<0.05$), and negatively correlated with Hematocrit, Albumin and Na ($r=-0.216,r=-0.204,r=-0.315$, respectively; $P<0.05$). According to ROC analysis, the AUC of NT-pro BNP for detection of KD were 0.881, sensitivity and specificity was 70.1% and 84.0% respectively for the cut-off value of 530 pg/mL. **Conclusion** Our findings showed that NT-proBNP would elevate in the acute stage of KD and was a reliable marker for the diagnosis of KD. A high level of NT-pro BNP is associated with systemic inflammatory responses and increased vascular permeability.

Key words: NT-proBNP; Kawasaki disease; diagnose

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种病因不明的、急性、非特异性全身血管炎症,又名皮肤黏膜淋巴结综合征,主要在婴幼儿多见,易累及冠状动脉致冠状动脉扩张,形成动脉瘤,最终可发生严重的心血管并发症,因此,对 KD 的早期诊断有助于临床预防心血管并发症并改善预后。目前,临床对 KD 的诊断缺乏特异性指标,其诊断主要依靠临床表现是否符合诊断标准^[1-3]。因此,积极寻找特异性较高的生物标记物用于辅助诊断 KD 十分重要。本研究通过测定 KD 急性期 N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)与相关生物标记物水平,探讨 NT-proBNP 在川崎病诊断中的临床诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2011 年 1 月至 2013 年 6 月于本院收治确诊为 KD 的患儿 91 例,其中男 46 例,女 45 例,年龄 1 个月至 8.4 岁,中位年龄为 18 个月,诊断标准以日本 MCLS 研究协作组第 5 次修订的 KD 诊断指南为标准^[4]。以同期住院的 80 例呼吸道感染伴发热患儿为对照组,其中男 48 例,女 32 例,年龄 7 个月至 9 岁,中位年龄 30 个月。对照组患儿均除外呼吸合胞体病毒疾病感染(已引起肺动脉高压及右心衰)、器质

性心脏病、有川崎病病史及心肺肾或其他系统慢性病史。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究已征得院医学伦理委员会同意并由患儿父母或其监护人签署知情同意书。

1.2 方法 所有研究对象均于入院当日抽取外周静脉血 3 mL,用电化学发光免疫分析法测定血浆 NT-proBNP、白细胞、血小板、血沉降率(ESR)、外周血 C 反应蛋白(CRP)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)及血钠水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布采用中位数(M)、四分位数间距(Q)表示,组间均数的比较用秩和检验。变量间的相关关系采用 Pearson 相关分析。计算 NT-proBNP 诊断心衰的敏感度、特异度,绘制 ROC 曲线并计算曲线下面积(AUC)以评估两者的诊断价值,AUC 越大,则提示诊断的准确度越高。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 KD 组与对照组患儿各项血清学指标的比较 急性期 KD

表 1 两组各项血清学指标的比较(±s)

组别	<i>n</i>	WBC (10 ⁹ /L)	血小板 (10 ⁹ /L)	血细胞比容 (%)	CRP (mg/L)	清蛋白 (g/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	NT-proBNP (pg/ml)	血钠 (mEq/L)
对照组	80	12.7±5.9	329.0±55.2	33.3±5.7	73.3±9.7	35.5±7.7	48.4±5.4	56.7±6.4	384.2(360.7,983.4)	139.3±6.4
KD 组	91	14.4±6.8	357.2±59.0	30.7±6.0 [△]	115.1±12.8 [△]	29.5±7.2 [△]	50.9±6.4	46.0±4.3	856.8(768.4,1390.0) [△]	136.3±6.9
<i>t/Z</i>		1.734	3.214	2.337	23.808	5.263	2.740	1.688	4.803	2.934
<i>P</i>		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

△*P*<0.05,与对照组相比。

组患儿血细胞比容、清蛋白及血钠明显低于对照组,血浆 NT-proBNP、CRP 水平明显高于对照组(*P*<0.05);两组白细胞及血小板、血沉降率、ALT 比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

2.2 NT-proBNP 与各血清学参数的相关性分析 对 KD 组各项指标行 Pearson 相关分析,血浆 NT-proBNP 水平与 CRP 水平呈正相关(*r*=0.842,95%*CI*:0.758~0.928,*P*<0.05),与血细胞比容、清蛋白及血钠呈负相关(分别为*r*=−0.516,95%*CI*:−0.757~−0.385,*P*<0.05;*r*=−0.415,95%*CI*:−0.668~−0.232,*P*<0.05;*r*=−0.504,95%*CI*:−0.898~−0.232,*P*<0.05),见表 2。

表 2 NT-proBNP 与各指标的 pearson 相关分析

项目	<i>r</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
WBC(10 ⁹ /L)	0.168	0.021~1.014	>0.05
血小板计数(10 ⁹ /L)	−0.424	−1.125~−0.138	>0.05
血细胞比容(%)	−0.516	−0.757~−0.385	<0.05
CRP(mg/L)	0.842	0.758~0.928	<0.05
清蛋白(g/L)	−0.415	−0.668~−0.232	<0.05
ALT(U/L)	0.427	0.197~2.476	>0.05
AST(U/L)	0.096	0.001~1.890	>0.05
血钠(mEq/L)	−0.504	−0.898~−0.232	<0.05

2.3 NT-proBNP 对 KD 的诊断价值 ROC 曲线分析显示,血清 NT-proBNP 诊断 KD 的 AUC 为 0.889(95%*CI*:0.718~0.935),诊断界值为 530 pg/mL 对 KD 诊断的准确度最高,Youden 指数最大,为 0.542,特异性为 70.1%,灵敏度为 84.0%,阳性预测值为 0.48,阴性预测值为 0.93,见图 1。

ROC Curve for NT-proBNP detecting KD

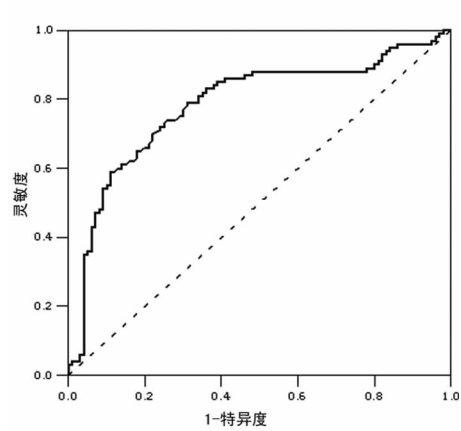


图 1 NT-proBNP 诊断 KD 的 ROC 曲线

3 讨 论

KD 是一种以全身性血管炎为主要病变的小儿急性发热性疾病,与流感病毒、腺病毒、风疹病毒等引起的发热、皮疹、淋巴结肿大等症状相似,其早期诊断主要依靠临床表现和相关实验室辅助检查,并需排除其他疾病的可能,诊断特异性较低。脑利钠肽(BNP)已被确定为评估慢性心力衰竭非常有用的生物标记物^[5],目前有研究发现,血浆 BNP 和 NT-proBNP 水平与 KD 相关。孙裕平等^[6]发现,血 BNP 在 KD 急性期与健康对照组相比异常升高并与左室收缩功能呈负相关,认为血 BNP 对 KD 的早期诊断具有重要价值。Cho 等^[7]亦发现,KD 患儿血浆 BNP 与 NT-proBNP 水平较其他感染性疾病患儿明显升高,可望作为 KD 的生物标记物。由于 NT-proBNP 比 BNP 具有更长半衰期、更高的血浆水平及生物学稳定性,更有望成为早期诊断 KD 的生物标记物,本研究结果亦有相似发现。本病例组中 91 例急性期 KD 患儿血浆 NT-proBNP 水平与一般感染性患儿相比显著升高,差异有统计学意义(*P*<0.05),表明血浆 NT-proBNP 水平可用于辅助鉴别 KD 与一般感染性疾病。

KD 患儿血浆 NT-proBNP 水平升高的机制目前尚不清楚。本研究结果显示,KD 急性期 CRP 增高,清蛋白及血钠减低,可能与发热、免疫炎症反应、血管的炎性改变及体内高凝状态等因素有关。KD 是一种以全身血管炎为主要病变的急性发热出疹性疾病,而 CRP 是炎症或急性损伤时的急性相蛋白,是反映体内炎症活动比较精确而客观的指标。陈瑞等^[8]研究发现,KD 患儿血清 hs-CRP 较对照组增高并认为其在 KD 的发生、发展中可能起重要作用。既往研究表明,在 KD 急性期由于血管渗透性增强,血浆清蛋白水平与心肌肿胀显著相关^[9],因此 KD 急性期血浆清蛋白及血钠显著减少。但两位学者都未对 NT-proBNP 与 CRP 及清蛋白等实验室指标的相关关系进行更深入的分析。Rudiger 等^[10]发现,在危重患儿中 NT-proBNP 与 CRP 水平密切相关。本研究进一步分析发现 NT-proBNP 与 CRP、清蛋白及血钠显著相关,*r* 分别为 0.421、−0.340、−0.214,与 McNeal-Davidson 等^[11]的研究结果一致。其 *r* 偏低可能为本研究样本较小,且 NT-proBNP 值分布范围较宽的缘故。NT-proBNP 水平可作为一个独立而可靠的诊断 KD 的指标。

尽管已有研究显示,NT-proBNP 可用于独立诊断 KD,并可作为 KD 多种并发症如冠状动脉病变(CAL)的独立预测因子^[7,12-14]。但是其对于 KD 的诊断价值的报道较少,并且用于诊断 KD 的界值也尚不明确。在 Shiraishi 等^[15]的研究中,NT-proBNP 诊断 KD 的敏感性、特异性、阳性预测值及阴性预测值分别为:70.4%~88.9%,69.4%~91.8%,82.8%~93.4%,65.2%~79.1%。其 AUC 值为 0.881,本研究结果显示 NT-proBNP 诊断 KD 的 AUC 为 0.889,当选取诊断截点为 530

pg/mL 时其诊断 KD 的敏感性和特异性分别为:84.0%及 70.1%,可较好区分 KD 和非 KD 患者。由此表明,升高的血浆 NT-proBNP 对协助 KD 的诊断有一定参考价值,可用于小儿 KD 的辅助诊断。

综上所述,本研究结果发现 NT-proBNP 与 CRP、血细胞比容、清蛋白及血钠有不同程度的相关关系,并且可较好地鉴别 KD 与一般感染性疾病,是诊断 KD 的一个独立而可靠的标记物,有较好的临床应用价值。

参考文献:

[1] Yim D,Curtis N,Cheung M,et al. An update on Kawasaki disease II: Clinical features, diagnosis, treatment and outcomes[J]. J Paediatr Child Health,2013,49(8):614-623.

[2] 赵文生,吕进泉,杨勇. 不完全川崎病与典型川崎病的比较分析[J]. 重庆医学,2012,41(29):3109-3111.

[3] 陈桃,杜娟,陈书琴,等. 2003~2008 年泸州医学院附属医院住院患儿川崎病临床调查及分析[J]. 重庆医学,2010,39(18):2495-2496,2480.

[4] Ayusawa M,Sonobe T,Uemura S,et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease(the 5th revised edition)[J]. Pediatr Int,2005,47(2):232-234.

[5] 黄辉,刘坪,李佳. 血浆 B 型利钠肽、胱抑素 C 水平与慢性心力衰竭的关系[J]. 重庆医学,2013,42(23):2789-2790.

[6] 孙裕平,王文棣,郑兴厂,等. 川崎病患者血浆脑利钠肽水平改变及其与心功能的关系[J]. 中国当代儿科杂志,2010(3):169-171.

[7] Cho SY,Kim Y,Cha SH,et al. Adjuvant laboratory marker of Kawasaki disease;NT-pro-BNP or hs-CRP[J]. Ann Clin Lab Sci,2011,41(4):360-363.

[8] 陈瑞,张爱荣,赵信喜,等. 川崎病患者血清中 hs-CRP 与基质金属蛋白酶及抑制剂联合检测的临床意义[J]. 中国当代儿科杂志,2009(12):989-991.

[9] Yu JJ,Kwak BO,Jeon YH,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,2009,19(1):64-69.

[10] Rudiger A,Fischler M,Harpes P,et al. In critically ill patients,B-type natriuretic peptide(BNP) and N-terminal pro-BNP levels correlate with C-reactive protein values and leukocyte counts[J]. Int J Cardiol,2008,126(1):28-31.

[11] McNeal-Davidson A,Fournier A,Spiegelblatt L,et al. Value of amino-terminal pro B-natriuretic peptide in diagnosing Kawasaki disease[J]. Pediatr Int,2012,54(5):627-633.

[12] Kaneko K,Yoshimura K,Ohashi A,et al. Prediction of the risk of coronary arterial lesions in Kawasaki disease by brain natriuretic peptide[J]. Pediatr Cardiol,2011,32(8):1106-1109.

[13] Wang YF,Huang XY. Research advance of brain natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis and treatment of pediatric cardiovascular diseases[J]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi,2012,14(6):470-474.

[14] Zhang CY,Liu LL,Liao Y,et al. Plasma prealbumin and C-reactive protein predicts coronary artery lesions in children with Kawasaki disease [J]. J Peking University Health Sciences,2013,45(2):207-210.

[15] Shiraishi M,Fuse S,Mori T,et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a useful diagnostic marker of acute kawasaki disease in children[J]. Circ J,2013,77(8):2097-2101.

(收稿日期:2014-09-25 修回日期:2014-11-10)

(上接第 656 页)

parturition in healthy women and in women with systemic lupus erythematosus[J]. Scand J Immunol,2013,77(3):200-212.

[4] 洁清,姜红. SLEDAI-2000 与 BILAG-2004 两种评分系统评估狼疮性肾炎患儿肾脏活动度的可行性研究[J]. 中国当代儿科杂志,2012,14(10):775-779.

[5] 程颖,魏殿军,姜琛. 系统性红斑狼疮 SLEDAI 评分与血液学异常相关性研究[J]. 医学研究杂志,2011,11(2):114-117.

[6] 夏羽佳,田德安,曾丹,等. CXCL9 对单个核细胞的趋化作用及其机制探讨[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志,2012,21(4):321-324.

[7] 张丽娟. 大鼠肺缺血再灌注损伤时 CXCL9 及 FKN 的表达[J]. 山西医科大学学报,2011,20(2):201-202.

[8] 陈泉芳. 趋化因子 CXCL-9、CXCL-10 在胸腔积液中的水平及意义[D]. 南宁:广西医科大学,2009.

[9] Pranzatelli MR,Tate ED,McGee NR,et al. Expression of CXCR3 and its ligands CXCL9,-10 and-11 in paediatric opsoclonus-myoclonus syndrome[J]. Clin Exp Immunol,2013,172(3):427-436.

[10] 朱庆超,韩晓东,金志明,等. 趋化因子 CXCL9 在结直肠癌组织中的表达及意义[J]. 中国现代普通外科进展,2011,20(5):350-354.

[11] 刘海莉,张野,于海涛,等. 慢性丙型肝炎患者血清趋化因子 CXCL9 和 CXCL11 的检测及其临床意义[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2011,20(12):1134-1136.

[12] Zainodini N,Hassanshahi G,Arababadi MK. Differential expression of CXCL1, CXCL9, CXCL10 and CXCL12 chemokines in alopecia areata[J]. Iran J Immunol,2013,10(1):40-46.

(收稿日期:2014-10-20 修回日期:2014-12-10)