

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.24.012

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240809.1533.006\(2024-08-09\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240809.1533.006(2024-08-09))

生物学标志物对儿童川崎病诊断价值的研究*

武爱敏,沈永明

(天津市儿童医院/天津大学儿童医院检验科,天津 300134)

[摘要] **目的** 筛选辅助检查儿童川崎病(KD)的生物学标志物。**方法** 选取 2022 年 1 月至 2023 年 12 月于该院住院的 208 例初发 KD 患儿作为 KD 组,另选取于该院健康查体的 208 例健康儿童作为对照组,检测两组血清 C 反应蛋白(CRP)、WBC、PLT、红细胞沉降率(ESR)、降钙素原(PCT)、抗链球菌溶血素 O(ASO)、白细胞介素-6(IL-6)、免疫球蛋白(Ig)G、IgA、IgM、IgE、补体 C3、补体 C4、血清铁蛋白(Fer)水平,并用受试者工作特征(ROC)曲线评价各生物学标志物对 KD 诊断的价值。**结果** KD 组 CRP、WBC、PLT、ESR、PCT、IL-6、IgM、补体 C4、Fer 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线显示,CRP、WBC、ESR、PCT、IL-6 曲线下面积(AUC)均 > 0.9 ,其中 CRP 的 AUC 为 1.000,以 2.25 ng/L 为截断值时的灵敏度为 100.0%,特异度为 100.0%;IL-6 的 AUC 为 0.998,以 6.595 mg/L 为截断值时的灵敏度为 97.1%,特异度为 99.0%;ESR 的 AUC 为 0.987,以 18.50 mm/h 为截断值时的灵敏度为 96.0%,特异度为 99.0%。**结论** CRP、IL-6 和 ESR 具有较高的 KD 诊断价值。

[关键词] 川崎病;标志物;C 反应蛋白;ROC 曲线;儿童

[中图分类号] R725.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2024)24-3752-04

Study on value of biological markers in diagnosis of Kawasaki disease in children*

WU Aimin, SHEN Yongming

(Department of Clinical Laboratory, Tianjin Municipal Children's Hospital/Children's Hospital of Tianjin University, Tianjin 300134, China)

[Abstract] **Objective** To screen the biological markers in the assisted detection of childhood Kawasaki disease (KD). **Methods** A total of 208 children inpatients initially diagnosed as KD in this hospital from January 2022 to December 2023 were selected as the KD group, and 208 healthy children undergoing physical examination in this hospital were selected as the control group. Serum C reactive protein (CRP), white blood cells (WBC), platelets (PLT), erythrocyte sedimentation rate (ESR), procalcitonin (PCT), antistreptolysin O (ASO), interleukin-6 (IL-6), immunoglobulin IgG, IgA, IgM, IgE, complement C3, C4 and serum ferritin (Fer) in the two groups were detected, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of the various biological indexes for diagnosing KD. **Results** The levels of CRP, WBC, PLT, ESR, IgM, complement C4, Fer, PCT and IL-6 in the KD group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The ROC curve showed that the areas under the curves (AUC) of CRP, WBC, ESR, PCT and IL-6 all were > 0.9 , in which, AUC of CRP was 1.000, when 2.25 ng/L was the cut-off value, the sensitivity and specificity were 100.0%. AUC of IL-6 was 0.998, when 6.595 mg/L was the cut-off value, the sensitivity was 97.1% and the specificity was 99.0%. AUC of ESR was 0.987, when 18.50 mm/h was the cut-off value, the sensitivity was 96.0% and the specificity was 99.0%. **Conclusion** CRP, IL-6 and ESR have the higher diagnostic value for KD.

[Key words] Kawasaki disease; markers; C reactive protein; ROC curve; children

川崎病(kawasaki disease, KD)于 1967 年被日本医生川崎富作首次报道,其为经由免疫反应介导的皮肤黏膜急性综合征,又称皮肤黏膜淋巴结综合征,该病常见于 5 岁以下儿童,以发热、多形性皮疹、淋巴结

肿大、双眼结膜充血及口腔黏膜充血、四肢末端肿胀膜样脱皮等为主要临床症状。近年来发病率有增加的趋势,更值得注意的是,KD 能导致儿童后天性心脏病,被认为是目前危害儿童生命安全的心血管疾病类疾病的主要诱因^[1]。目前,KD 发病原因尚未明确定论,根据现有研究发现 KD 与环境感染因素、自身免疫因素、家族遗传因素等相关联;有研究表明其发病机制主要为炎症介质和细胞因子引起动脉血管炎及系统性免疫异常活化^[2],也有研究表明 KD 患儿的肠道微生物菌群存在明显的失调和异常,发现 KD 患儿的肠道微生物菌群多样性降低,有益菌数量明显减少,机会致病菌的数量增加^[3-6]。常采用丙种球蛋白联合阿司匹林治疗 KD,且临床效果较好,目前也有针对 KD 的专用疫苗开发成功并上市^[7-9]。

已有文献报道,C 反应蛋白(CRP)、WBC、红细胞沉降率(ESR)、降钙素原(PCT)等炎症指标在 KD 的急性期会有明显的升高,但关于其他免疫生物学标志物的灵敏度、特异度及最佳临界值的研究并不多见^[10]。因此,KD 的诊断存在一定程度的误诊率和延后性,建立一种快速准确的临床检验方法十分必要。本研究系统分析了 KD 患儿 7 种炎症生物学标志物,包括 CRP、WBC、PLT、ESR、PCT、抗链球菌溶血素 O(ASO)、白细胞介素(IL)-6,以及 7 种免疫生物学标志物,包括免疫球蛋白(Ig)G、IgA、IgM、IgE、补体 C3、补体 C4、血清铁蛋白(Fer),评价各标志物诊断 KD 的效能,为 KD 临床的早期诊断提供技术支持,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月至 2023 年 12 月于本院住院的 208 例初发 KD 患儿作为 KD 组,KD 诊断符合《儿科学》第 8 版标准^[11],KD 组中男 120 例,女 88 例,年龄 1~7 岁,中位年龄 2 岁。另选取于本院健康查体的 208 例健康儿童作为对照组,其中男 116 例,女 92 例,

年龄 1~7 岁,中位年龄 3 岁。本研究通过本院医学伦理委员会批准(审批号:伦审 W-2024-006)。

1.2 方法

1.2.1 标本采集

采集两组清晨空腹静脉血 2 mL,3 000 r/min 离心 8 min 后,收集血清于-80 °C 冰箱保存待检。

1.2.2 方法

血清 CRP 采用 Nycocard READER II 金标定量仪测定,全血 WBC 和 PLT 计数分析采用希森美康 XS-800i 全自动五分类血液分析仪测定,ESR 采用 MICROsed-System 分析仪测定,IgA、IgE、IgM、IgG、补体 C3、补体 C4 及 ASO 采用贝克曼库尔特 IMMAGE 800 特定蛋白分析系统测定,血清 PCT、IL-6 采用罗氏 COBASE601 电化学发光检测仪测定,Fer 采用 Unicel DXI 800 免疫分析系统检测,上述检测步骤均严格按照各试剂盒与设备操作说明书规范进行。

1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件进行数据分析,计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,比较采用 Mann-Whitney U 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估诊断效能^[12],以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组生物学检测指标水平比较

KD 组 CRP、WBC、PLT、ESR、PCT、IL-6、IgM、补体 C4、Fer 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 生物学标志物的 ROC 曲线分析及其对 KD 的诊断价值预测

ROC 曲线显示,CRP、WBC、ESR、PCT、IL-6 曲线下面积(AUC)均 > 0.9 ,对 KD 有较高的临床诊断价值。CRP 对 KD 的诊断价值最高,可优先考虑作为 KD 检测诊断的指标;PLT 的 AUC 为 0.834,对 KD 的诊断价值中等;IgM、补体 C4、Fer 的 AUC 为 0.5~0.7,但对 KD 的诊断价值较低,见图 1、表 2、3。

表 1 两组生物学检测指标水平比较 [$M(Q_1, Q_3)$]

| 项目 | 对照组 ($n=208$) | KD 组 ($n=208$) | U | P |
|------------------------|-----------------------|-----------------------|----------|--------|
| CRP(ng/L) | 0.20(0.20,0.30) | 54.97(30.22,89.32) | 43 052.0 | <0.001 |
| WBC($\times 10^9/L$) | 5.01(4.43,5.55) | 13.38(10.88,17.13) | 41 675.0 | <0.001 |
| PLT($\times 10^9/L$) | 241.00(210.50,280.00) | 351.00(282.00,435.50) | 35 977.5 | 0.001 |
| ESR(mm/h) | 8.00(6.00,11.00) | 55.00(42.00,73.00) | 42 520.0 | <0.001 |
| PCT(mg/L) | 0.02(0.02,0.03) | 0.35(0.18,0.98) | 42 562.5 | <0.001 |
| ASO(IU/mL) | 2.00(1.00,4.00) | 1.00(1.00,3.00) | 42 846.0 | 0.052 |
| IL-6(mg/L) | 4.19(3.45,4.98) | 65.95(32.54,154.43) | 42 186.5 | <0.001 |
| IgG(mg/L) | 6.89(6.89,8.98) | 6.65(5.05,8.14) | 19 475.5 | 0.093 |
| IgA(mg/L) | 0.69(0.57,0.79) | 0.60(0.36,0.97) | 19 125.0 | 0.069 |

续表 1 两组生物学检测指标水平比较 $[M(Q_1, Q_3)]$

| 项目 | 对照组($n=208$) | KD 组($n=208$) | U | P |
|-------------|----------------------|-----------------------|----------|--------|
| IgM(mg/L) | 0.65(0.48,1.24) | 1.00(0.77,1.31) | 29 786.0 | <0.001 |
| IgE(IU/mL) | 57.59(48.32,74.59) | 67.32(23.66,157.7) | 23 367.0 | 0.111 |
| 补体 C3(mg/L) | 1.39(1.32,1.52) | 1.47(1.29,1.66) | 24 089.0 | 0.076 |
| 补体 C4(mg/L) | 0.30(0.26,0.34) | 0.33(0.25,0.40) | 25 645.5 | 0.001 |
| Fer(ng/L) | 108.00(99.00,124.00) | 156.05(113.20,213.73) | 30 821.0 | <0.001 |

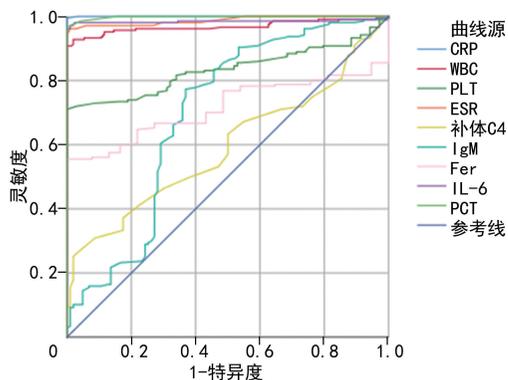


图 1 ROC 曲线

表 2 不同生物学标志物的 AUC 及对 KD 的诊断价值

| 项目 | AUC | 标准误 | P | 95%CI | |
|-------|-------|--------|--------|-------|--------|
| | | | | 下限 | 上限 |
| CRP | 1.000 | <0.001 | <0.001 | 1.000 | 1.000 |
| WBC | 0.968 | 0.010 | <0.001 | 0.948 | 0.987 |
| PLT | 0.834 | 0.022 | 0.001 | 0.791 | 0.877 |
| ESR | 0.987 | 0.005 | <0.001 | 0.977 | 0.997 |
| PCT | 0.984 | 0.008 | <0.001 | 0.969 | <1.000 |
| IL-6 | 0.998 | 0.001 | <0.001 | 0.996 | <1.000 |
| IgM | 0.691 | 0.027 | <0.001 | 0.639 | 0.744 |
| 补体 C4 | 0.592 | 0.028 | 0.001 | 0.537 | 0.648 |
| Fer | 0.716 | 0.028 | <0.001 | 0.661 | 0.770 |

表 3 不同生物学标志物的截断值比较

| 项目 | 截断值 | 灵敏度(%) | 特异度(%) | Youden 指数 |
|-------|-------------------------|--------|--------|-----------|
| CRP | 2.25 ng/L | 100.0 | 100.0 | 1.000 |
| WBC | 8.28×10^9 /L | 92.0 | 100.0 | 0.920 |
| PLT | 296.00×10^9 /L | 69.1 | 100.0 | 0.691 |
| ESR | 18.50 mm/h | 96.0 | 99.0 | 0.950 |
| PCT | 0.045 mg/L | 98.9 | 95.6 | 0.945 |
| IL-6 | 6.595 mg/L | 97.1 | 99.0 | 0.961 |
| IgM | 0.76 mg/L | 76.6 | 63.1 | 0.397 |
| 补体 C4 | 0.385 mg/L | 24.6 | 97.1 | 0.217 |
| Fer | 145.50 ng/L | 53.1 | 100.0 | 0.531 |

3 讨论

KD 是一种发病原因暂不明确系统性血管炎症,且容易并发急性冠状动脉综合征。据统计,在未经及时诊治的 KD 患儿中,15%~30%会出现冠状动脉扩张或冠状动脉瘤,为小儿后天获得性心脏病的主要危险因素^[13-14],因此 KD 患儿应早发现、早治疗。现诊断 KD 缺乏实验室检查的金标准,仍以病程中的典型体征为评判标准。目前认为,日本诊断标准对典型 KD 的诊断率较高,而对不典型 KD 的诊断较差^[15]。也有研究表明,典型与不典型 KD 患者实验室诊断指标是一致的,均会出现全身炎症指标明显升高^[16]。不典型 KD 的诊断可参考 2004 年美国儿科学会(AAP)和美国心脏病学会(AHA)联合制定的 IKD 诊断治疗指南^[17]。有研究表明,KD 组 CRP、WBC、PLT、ESR、PCT、IL-6、IgM、补体 C4、Fer 水平明显高于对照组($P<0.05$)^[18],在 KD 的急性期有明显的全身性炎症,各炎症指标如 WBC、CRP、ESR、IL-6 水平也有明显升高的趋势^[19-20],与本研究结论一致,可实现对 KD 作出早期诊断。

ROC 曲线分析结果发现 CRP 的 AUC 为 1.000,诊断 KD 的价值在单项指标中最高,以 2.25 ng/L 为截断值时灵敏度为 100.0%,特异度为 100.0%,该结论与疑似 KD 的评估流程指导方法^[1]一致。此外,IL-6 诊断 KD 的价值在单项指标中位列第二,以 6.595 mg/L 为截断值时灵敏度为 97.1%,特异度为 99.0%,ESR 诊断 KD 的价值在各单项指标中位列第三,随后为 PCT、WBC。本研究表明,KD 患儿以全身炎症指标升高为病发初期首要表现,PLT 和 Fer 水平高于对照组,具有中等参考价值,在诊断 KD 效能方面尚可,可作为此病的补充参考指标。IgM、补体 C4 对诊断 KD 的准确性较低,IgM 指标虽然具有较高的灵敏度,但其特异度较低,而补体 C4 虽然具有较高的特异度,但其灵敏度较低,因此二者均不能作为 KD 早期诊断的检测指标。随着对 KD 发病机制的深入研究,从基因组学、蛋白质组学、代谢组学、标志物组学等角度确立的 KD 检测指标将会有更积极的临床指导意义^[21-25]。

综上所述,CRP、IL-6、ESR 对诊断 KD 具有较高

的灵敏度和特异度,有较高的参考价值,因此临床 KD 诊断治疗时可优先检测这 3 项指标的变化。

参考文献

- [1] 黄玉娟,李凤凌,田园,等. 中国儿童川崎病诊疗循证指南(2023 年)[J]. 中国当代儿科杂志, 2023,25(12):1198-1210.
- [2] 哈斯达尔·米地里别克,刘志强,杨玉春,等. 川崎病患者冠状动脉病变的影响因素研究[J]. 重庆医学,2024,53(4):498-501.
- [3] 乔红玉,张若涵,钱新宏. 儿童川崎病的研究进展[J]. 心脏杂志,2020,32(3):302-305.
- [4] 赵萌,杨轶童,李翰文,等. 肠道微生物菌群与川崎病关系研究进展[J]. 陕西医学杂志,2024,53(2):270-273.
- [5] 豆文婷. 肠道微生物及其代谢产物在川崎病中的变化及临床意义[D]. 北京:北京大学,2021.
- [6] 陈杰. 肠道菌群在川崎病炎症反应中的作用研究[D]. 长沙:湖南师范大学,2020.
- [7] 高铎炜,吴松. 丙种球蛋白联合阿司匹林治疗小儿川崎病的临床疗效[J]. 临床合理用药,2024,17(2):27-30.
- [8] 马晓鹏,郝婷婷,惠鑫,等. 阿司匹林不同减量方案联合丙种球蛋白治疗小儿川崎病的效果及对血小板活性因子、心功能标志物的影响[J]. 临床医学研究与实践,2023,8(34):40-43.
- [9] 叶芬. 不同剂量丙种球蛋白联合阿司匹林治疗川崎病患儿的效果[J]. 中外医学研究,2023,21(14):148-152.
- [10] SENZAKI H. Long-term outcome of Kawasaki disease[J]. Circulation, 2021, 118(25): 2763-2772.
- [11] 王卫平,孙锟. 儿科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2018.
- [12] 李敏,张艳敏,王娟莉,等. DDIAS 在川崎病患儿血液中的表达及意义[J]. 现代生物医学进展, 2022,22(2):356-363.
- [13] 李晓敏,杨轶男,侯贺阳,等. 川崎病 129 例临床特征及并发冠状动脉损伤影响因素分析[J]. 兰州大学学报(医学版),2023,49(12):69-75.
- [14] 刘芳,林怡翔. 川崎病严重冠状动脉病变的长期管理[J]. 临床儿科杂志,2023,41(7):492-497.
- [15] 朱迪,罗刚. 不完全川崎病患儿的实验室检查分析[J]. 中国医科大学学报,2017,46(3):219-222.
- [16] 黄敏. 川崎病的早期筛查与临床诊疗规范管理[J]. 上海医学,2022,45(8):524-527.
- [17] BAJOLLE F. Diagnosis and management of Kawasaki disease[J]. Revue Praticien, 2023, 73(2): 179-186.
- [18] 周玉杰,陈杰,谭超超,等. IL-6、IL-10 及相关炎症指标在川崎病冠状动脉损伤中的作用[J]. 中国卫生标准管理,2023,14(18):28-31.
- [19] 孙谦. 白介素-6 在川崎病患儿血清中的表达及变化[J]. 中国当代医药,2023,30(27):110-113.
- [20] 王琳娜. 25-羟维生素 D、降钙素原、C 反应蛋白与血小板分布宽度在川崎病冠状动脉病变中的预测价值[D]. 西安:西安医学院,2022.
- [21] 黄敏. 川崎病生物标志物组学研究及临床转化[J]. 上海医学,2023,46(7):424-429.
- [22] 张帆,张欠文,王娜娜,等. 急性期川崎病患儿血清外泌体蛋白质组学的前瞻性研究[J]. 中国当代儿科杂志,2022,24(4):392-398.
- [23] 黄敏. 单细胞测序技术在川崎病研究中的应用现状[J]. 临床儿科杂志,2023,41(7):481-485.
- [24] 吴玉秀,张永峰. 川崎病急性期相关的生物标志物研究进展[J]. 医学综述,2022,28(14):2751-2755.
- [25] 郭鑫. 川崎病冠状动脉内皮细胞损伤的定量蛋白组学研究及生物信息学分析[D]. 遵义:遵义医科大学,2021.

(收稿日期:2024-03-14 修回日期:2024-07-23)

(编辑:袁皓伟)