

血浆前白蛋白联合 C-反应蛋白对川崎病患儿冠状动脉病变的预测

张春雨, 刘丽丽, 廖莹, 杜军保, 金红芳[△]
(北京大学第一医院儿科, 北京 100034)

[摘要] **目的:**分析川崎病患儿血浆前白蛋白 (prealbumin, PA) 和 C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 的变化, 探讨联合分析 PA 和 CRP 变化预测患者冠状动脉病变的意义。**方法:**回顾性分析 2002 年 1 月至 2011 年 2 月北京大学第一医院儿科收治的 108 例川崎病患者病例资料, 包括血浆中 PA、CRP 水平和冠状动脉超声检查结果等。采用 *t* 检验、卡方检验以及 ROC 曲线分析等统计方法, 对 PA 和 CRP 在疾病时的变化进行分析, 并将其与冠状动脉病变进行相关性分析, 以探讨联合分析血浆 PA 及 CRP 的变化在预测川崎病患者冠状动脉病变中的意义。**结果:**在川崎病患者的急性期, 血浆 PA 水平为 (44.6 ± 34.9) mg/L, 较正常参考值明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 而 CRP 水平为 (88.4 ± 46.7) mg/L, 较正常参考值明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。在血浆 PA < 80 mg/L 的 55 例患者中, 以 76.5 mg/L 为界限, CRP < 76.5 mg/L 的患者发生冠状动脉扩张的比例明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:**PA 和 CRP 在川崎病急性期有明显变化, 联合分析 PA 和 CRP 的变化, 对于预测冠状动脉病变可能具有重要意义。

[关键词] 前白蛋白; C-反应蛋白; 黏膜皮肤淋巴结综合征; 冠状动脉疾病

[中图分类号] R725.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2013)02-0207-04

doi:10.3969/j.issn.1671-167X.2013.02.009

Plasma prealbumin and C-reactive protein predicts coronary artery lesions in children with Kawasaki disease

ZHANG Chun-yu, LIU Li-li, LIAO Ying, DU Jun-bao, JIN Hong-fang[△]
(Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China)

ABSTRACT **Objective:** To study the changes of plasma prealbumin (PA) and C-reactive protein (CRP) in children with Kawasaki disease, and to explore the importance of integral analysis of plasma PA and CRP in predicting the severity of coronary artery lesions in Kawasaki Disease. **Methods:** In a retrospec-tive study, 108 children with Kawasaki disease admitted in our hospital were enrolled. The statistical methods included *t* test, Chi-square test, and ROC curve analysis. The changes of plasma PA and CRP during the disease were studied. Also, the usefulness of comprehensive analysis of PA and CRP in predicting the severity of coronary artery lesions was also evaluated. **Results:** During the acute phase of Kawasaki disease, the plasma PA level was decreased distinctly, while the CRP level increased significantly. Among the 55 cases whose plasma PA level was < 80 mg/L, setting CRP = 76.5 mg/L as the cutoff value, the occurrence of coronary artery dilations for those with CRP level < 76.5 mg/L was significantly higher than those with CRP level > 76.5 mg/L ($P < 0.05$). **Conclusion:** Plasma PA and CRP changed greatly during the process of Kawasaki disease. And it may be of importance in predicting the severity of coronary artery lesions, by using integrated plasma PA and CRP.

KEY WORDS Prealbumin; C-reactive protein; Mucocutaneous lymph node syndrome; Coronary disease

川崎病是引起儿童后天性心脏病的主要病因之一, 是主要累及全身中小血管的一种炎症反应性疾病, 各种炎症指标的检测对于该病的诊断和病情的判断具有重要意义, 川崎病可使冠状动脉受损, 引起冠状动脉管壁增厚、管腔扩张甚至冠状动脉瘤形成^[1-3]。本课题组于 2010 年已经报道,

在川崎病患者急性期血浆前白蛋白 (prealbumin, PA) 的水平明显下降, 恢复期 PA 的水平明显回升, 对于评估炎症反应程度有重要意义^[4]。本研究收集北京大学第一医院儿科 2002 年 1 月至 2011 年 2 月诊治的 108 例川崎病患者的相关资料, 对血浆 PA 的变化和公认的炎症指标 [C-反应

[△] Corresponding author's e-mail, jinhongfang51@126.com

网络出版时间:2013-3-21 9:17:32 网络出版地址: http://www.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20130321.0917.006.html

蛋白 (C-reactive protein, CRP) 等] 进行分析, 探讨联合分析血浆 PA 和 CRP 水平变化在预测川崎病冠状动脉病变中的价值。

1 临床资料

1.1 一般资料

收集 2002 年 1 月至 2011 年 2 月在北京大学第一医院儿科住院治疗的 108 例川崎病患者的临床资料, 其中男 71 例 (65.7%), 女 37 例 (34.3%)。发病年龄 2 个月至 8 岁, 平均 2 岁 7 个月, 其中 3 岁以下 68 例 (63%), 3~5 岁 28 例 (25.9%), ≥ 5 岁 12 例 (11.1%)。

1.2 入选标准

所有病例均符合川崎病的诊断标准^[5], 其中部分病例符合不完全川崎病诊断标准^[6-7], 即发热超过 5 d 以上, 5 项临床表现不足 4 项者, 但是超声心动图检查或心血管造影检查证实了有冠状动脉病变, 包括冠状动脉管壁粗糙、增厚、或者回声增强, 有冠状动脉瘤或者冠状动脉扩张, 在除外其他疾病 (如猩红热、淋巴结炎、败血症、EB 病毒和腺病毒感染、幼年型类风湿性关节炎全身型、Steven-Johnson 综合征等) 的基础上, 可以诊断。108 例患者包括典型川崎病 62 例 (57.4%), 不完全川崎病 46 例 (42.6%)。

1.3 检测方法

所有川崎病患儿均按照常规于入院当天或者入院次日抽取静脉血进行全生化的检查。空腹静脉采血, 肝素抗凝, 于本院检验科使用全自动生化分析仪 (SIEMENS Dimension RXL-MAX) 测定血浆 PA 水平, 其正常参考值是 170~420 mg/L。患儿血中 CRP 的测定采用外周血微量血比色法。同时, 为了排除营养状况对前白蛋白的影响, 本研究也对血浆白蛋白的含量进行了分析。

冠状动脉超声检查结果的评估方法: 为了更全面地评价冠状动脉病变, 本研究将冠状动脉超声检查结果分为三个等级: (1) 冠状动脉无病变; (2) 冠状动脉损害; (3) 冠状动脉扩张。判断冠状动脉损害的标准是超声发现冠状动脉的管壁粗糙、增厚、或者回声增强。判断冠状动脉扩张的标准为冠状动脉主干内径: (1) ≤ 3 岁者 ≥ 2.5 mm, (2) 4~9 岁者 ≥ 3 mm, (3) 10~14 岁者 ≥ 3.5 mm; 或冠状动脉内径与主动脉根部内径的比值 ≥ 0.3 ^[5]。

1.4 川崎病患者冠状动脉的超声检查结果

有 84 例患者于发病的第 2 周进行了冠状动脉超声检查, 冠状动脉正常 14 例 (16.7%); 冠状动脉

病变 70 例 (83.3%), 其中冠状动脉损害 44 例 (52.3%), 冠状动脉扩张 26 例 (37.1%)。

1.5 统计学分析

数据以均数 \pm 标准差和百分比表示, 使用 SPSS 11.5 软件进行单样本 *t* 检验, 四格表卡方检验, 分层资料卡方检验和 ROC 曲线分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 川崎病患者急性期血浆中 PA、CRP 与白蛋白的变化

川崎病患者急性期血浆中 PA 水平为 (44.6 ± 34.9) mg/L, 采用单样本 *t* 检验发现, 川崎病患者急性期血浆中 PA 水平较正常参考值 (170 mg/L) 明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 其中 PA 水平在 80~170 mg/L 有 19 例 (17.6%), PA 水平 < 80 mg/L 的有 89 例 (82.4%)。

川崎病患者急性期血浆中 CRP 水平为 (88.4 ± 46.7) mg/L, 采用单样本 *t* 检验发现, 川崎病患者急性期血浆中 CRP 水平较正常参考值 (8 mg/L) 明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。其中 CRP 水平在 8~80 mg/L 之间者 54 例 (50%), CRP 水平 > 80 mg/L 者 54 例 (50%)。

急性期患者血浆中白蛋白的水平为 (36.6 ± 3.89) mg/L ($n = 108$), 均在正常参考值范围 (35~50 mg/L)。

2.2 PA 水平的变化与冠状动脉病变的关系

卡方检验分析 PA 水平的变化与冠状动脉病变的关系, 在 PA 变化和冠状动脉病变程度之间, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.119, P > 0.05$, 表 1)。

表 1 PA 与冠状动脉病变的关系

Table 1 Correlation of PA level and the coronary artery lesions n (%)

	CAL	CAD	Total
PA 80 - 170 mg/L	10 (14.3)	5 (7.1)	15 (21.4)
PA < 80 mg/L	34 (48.6)	21 (30)	55 (78.6)
Total	44 (62.9)	26 (37.1)	70 (100.0)

CAL, coronary artery lesions; CAD, coronary artery dilation.

2.3 联合分析 PA 和 CRP 变化与冠状动脉病变的关系

卡方检验表明, 在 PA < 80 mg/L 的 55 例患者中, CRP 水平在 8~80 mg/L 的患者冠状动脉扩张发生率为 15/28, 而 CRP 水平 > 80 mg/L 的患者冠状动脉扩张发生率为 6/27, 前者明显高于后者 ($\chi^2 = 5.723, P < 0.05$, 表 2)。

表2 联合分析 PA 和 CRP 的变化与冠状动脉病变的关系

Table 2 Integral analyzing the correlation of PA and CRP levels and the coronary artery lesions

	CAL	CAD	Total
PA 80 - 170 mg/L			
CRP 8 - 80 mg/L	6	1	7
CRP >80 mg/L	4	4	8
Total	10	5	15
PA <80 mg/L			
CRP 8 - 80 mg/L	13	15	28
CRP >80 mg/L	21	6	27
Total	34	21	55
Total	44 (63%)	26 (37%)	70 (100%)

CAL, coronary artery lesions; CAD, coronary artery dilation.

2.4 用 CRP 的变化预测冠状动脉病变

对 PA <80 mg/L 的 55 例患者,采用 ROC 曲线分析(图 1),CRP 变化与冠状动脉病变有关,AUC 0.693,95% CI 为 0.541 ~ 0.844,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。将 CRP 水平选择界限值为 76.5 mg/L 时,预测冠状动脉扩张的敏感度为 67.6%,特异度为 66.6%。

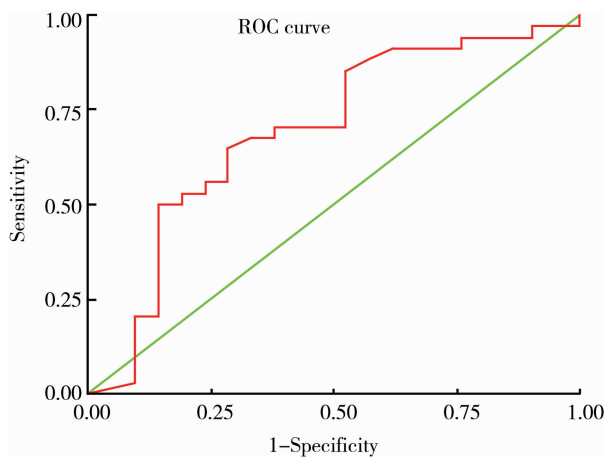


图1 当 PA <80 mg/L 时,据 CRP 水平预测冠状动脉病变的 ROC 曲线

Figure 1 When PA <80 mg/L, the ROC curve of using CRP level to predict coronary artery lesions

2.5 血浆 PA 界值的临床意义验证

将血浆 PA 水平 <80 mg/L 的 55 例患者分为 CRP <76.5 mg/L 组和 CRP \geq 76.5 mg/L 组,经卡方检验发现,与 CRP \geq 76.5 mg/L 组相比,在 CRP <76.5 mg/L 组中冠状动脉扩张的发生率要明显增高,分别为 14/25 和 7/30,差异有统计学意义($\chi^2 =$

6.165, $P < 0.05$, 表 3)。

3 讨论

川崎病是一种主要累及全身中小血管的急性炎症反应性疾病,冠状动脉病变是该病最主要的并发症,也是引起儿童后天性心脏病的主要原因之一。由于超声检查能够检测到的冠状动脉病变多出现在疾病的第 2 ~ 3 周,因此早期预测冠状动脉病变的发生与否,并及时给予相应的治疗就成为医生关注的重要问题。长期以来,与川崎病有关的炎症指标的研究和与冠状动脉病变有关的因素研究已经很多,公认的炎症指标有外周血白细胞计数、CRP、血沉、肿瘤坏死因子等^[8-10],除此之外,PA 也是一种急性时相蛋白,PA 是由肝细胞合成的一种糖蛋白,其半衰期比白蛋白短很多,仅 1.9 d,是体内蛋白更新转换的一个良好指标。PA 也是一种非特异性宿主防御物质,可以清除感染过程中释放于循环中的有毒代谢产物,并被逐渐消耗。在应激状态下第 6 ~ 8 小时即可出现明显变化。已经证实,在多种疾病(如烧伤、消化道出血、肝硬化、颅脑创伤、胰腺炎、肺部细菌感染)时均出现 PA 的下降^[11-12],被称为急性负性时相蛋白。

本研究前期的小样本回顾性研究也发现^[4],川崎病患者急性期血浆中 PA 有明显下降,热退进入恢复期后,PA 的含量则明显回升,因此本研究推测 PA 也可能是反映川崎病病情变化的一个重要炎症指标,但是 PA 水平的变化对冠状动脉病变的预测价值目前尚不清楚。

表3 PA 变化与冠状动脉病变的关系

Table 3 The correlation between changes of PA and coronary artery lesions

	CAL	CAD	Total
CRP <76.5 mg/L	11 (20%)	14 (25%) *	25 (45%)
CRP \geq 76.5 mg/L	23 (42%)	7 (13%)	30 (55%)
Total	34 (62%)	21 (38%)	55 (100%)

* $P < 0.05$, vs. CRP \geq 76.5 mg/L group. CAL, coronary artery lesions; CAD, coronary artery dilation.

本研究对 108 例川崎病患者的临床资料分析发现,在川崎病患者的急性期,血浆中 PA 的水平有明显的下降,而同期血浆白蛋白的水平无变化明显,再次证实 PA 在川崎病的急性炎症反应中可能具有重要意义。

PA 在川崎病的急性期变化明显,但这种变化对

预测冠状动脉病变的意义尚不清楚,本研究在血浆 PA 水平 $< 80 \text{ mg/L}$ 的 55 例患者中,针对发病第 2 周的冠状动脉病变程度研究发现,冠状动脉病变随着 CRP 水平变化而不同;通过采用 ROC 曲线分析发现,在 $\text{CRP} > 76.5 \text{ mg/L}$ 的患者中,冠状动脉扩张的发生率明显少于 $\text{CRP} < 76.5 \text{ mg/L}$ 的患者。也就是说,在 PA 水平 $< 80 \text{ mg/L}$ 的前提下, $\text{CRP} > 76.5 \text{ mg/L}$ 患者的冠脉病变要明显轻于 $\text{CRP} < 76.5 \text{ mg/L}$ 的患者。以 $\text{CRP} 76.5 \text{ mg/L}$ 为界限,预测的敏感度和特异度分别为 67.6% 和 66.6%。即在病程第 1 周,在 PA 水平 $< 80 \text{ mg/L}$ 的前提下,CRP 升高幅度越高,发病第 2 周冠状动脉病变越轻,反之则越重。也就是说,同时依据发病第 1 周的 PA 和 CRP 两个指标,有可能预测发病第 2 周冠状动脉病变的程度。这对于更及时、更有效地选择治疗方案可能有指导意义。

本研究发现,在病程第 1 周,在 $\text{PA} < 80 \text{ mg/L}$ 的前提下,CRP 升高幅度越高,冠状动脉损害的程度越轻。以 $\text{CRP} 76.5 \text{ mg/L}$ 为界限, $\text{CRP} > 76.5 \text{ mg/L}$ 的患者,冠状动脉损害的程度要明显轻于 $\text{CRP} < 76.5 \text{ mg/L}$ 的患者,分析其原因,在川崎病的急性炎症反应过程中,PA 和 CRP 可能都是机体的炎症反应因子。PA 由于炎症被大量消耗,而 CRP 则由于炎症而大量产生。在炎症反应过程中,PA 的明显降低提示机体的炎症反应很严重,而 CRP 的升高同样也是起到了对抗炎症的作用。CRP 升高得越明显,抗炎作用就越强,因此冠状动脉病变的程度就会相对更轻些;而对于 CRP 不能够明显升高的患者,其抗炎作用就更弱些,因此冠状动脉病变的程度则可能会更重些。本研究结果提示,联合分析 PA 和 CRP 的改变,对于预测冠状动脉病变的程度和指导治疗可能具有重要意义。

综上所述,急性期时相蛋白 PA 在川崎病的

急性期有明显的降低。综合分析血浆 PA 和 CRP 的变化,对于预测患者冠状动脉病变的程度可能具有重要意义。

本研究存在局限性,因而今后从研究设计上,可以进一步开展多中心的研究,收集更多的样本资料,以期获得更有说服力的结果。另外,前白蛋白在川崎病发病中出现明显变化的原因也需要进行深入的研究。

参考文献

- [1] Council on Cardiovascular Disease in the Young; Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease; American Heart Association. Diagnostic guidelines for Kawasaki disease [J]. *Circulation*, 2001, 103(2): 335-336.
- [2] Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al. Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young American Heart Association [J]. *Circulation*, 2004, 110(17): 2747-2771.
- [3] Freeman AF, Shulman ST. Issues in the diagnosis of Kawasaki disease [J]. *Prog Pediatr Cardiol*, 2004, 19(2): 123-128.
- [4] 张春雨,金红芳,杜军保. 川崎病患儿血浆前白蛋白的变化及其意义[J]. *临床儿科杂志*, 2010, 28(7): 628-630.
- [5] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2002: 698-705.
- [6] 黄敏,杨晓东. 不完全川崎病的诊断与治疗[J]. *实用儿科临床杂志*, 2008, 23(1): 76-78.
- [7] 张清友,杜军保. 不完全川崎病的诊治现状[J]. *中华儿科杂志*, 2006, 44(4): 339-341.
- [8] 张伟,李秋,赵晓东,等. 川崎病发生冠状动脉病变危险因素的 Logistic 回归分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2006, 21(1): 51-53.
- [9] 张永兰,杜中东. 小儿川崎病冠状动脉损伤的危险因素[J]. *中国实用儿科杂志*, 2006, 21(10): 742-744.
- [10] 王俊英,李亚蕊,崔涛,等. 冠状动脉病变临床高危因素相关研究[J]. *山西医科大学学报*, 2006, 37(10): 1030-1031.
- [11] 孙丽凤,朴辉日. 血清前白蛋白检测及其临床意义[J]. *中国实验诊断学*, 2005, 9(5): 753.
- [12] 史冬瑶,孙亚军. C 反应蛋白和血清前白蛋白检测对细菌性肺炎的诊断价值[J]. *医学论坛*, 2006, (4): 79-80.

(2012-12-25 收稿)

(本文编辑:王 蕾)