

· 临床研究 ·

心型脂肪酸结合蛋白在川崎病患儿中的变化及其临床意义

孙裕平, 王文棣, 王金菊, 王丽燕

(青岛市儿童医院内一科, 山东 青岛 266011)

[摘要] **目的** 通过测定川崎病(KD)患儿血清心型脂肪酸结合蛋白(h-FABP)水平变化,以探讨h-FABP在反映KD患儿心肌损害中的临床价值。**方法** 选择40例KD患儿为研究对象,以30例正常儿童为对照组。对KD组及对照组采用酶联免疫吸附法检测血清h-FABP、肌钙蛋白I(cTnI),同时利用杜邦全自动生化分析仪检测肌酸磷酸激酶同工酶(CK-MB)。并行心脏彩色多普勒(UCG)检测冠状动脉内径,将KD组分为冠状动脉病变(CAL)组和非冠状动脉病变(NCAL)组。**结果** KD组血清h-FABP浓度、阳性率与对照组比较差异有显著性($P < 0.01$),cTnI浓度及阳性率明显高于对照组($P < 0.05$),而CK-MB浓度和阳性率与对照组比较差异无显著性($P > 0.05$);h-FABP与cTnI阳性率比较差异有显著性($P < 0.01$);CAL组和NCAL组血清h-FABP浓度对比差异有显著性($P < 0.01$)。**结论** 血浆h-FABP、cTnI浓度可作为KD患儿早期心肌损害的生化标志物,而h-FABP具有更高的灵敏度和特异性;血浆h-FABP浓度对川崎病以及川崎病合并冠状动脉病变的早期诊断、指导治疗具有重要的临床意义。

[中国当代儿科杂志,2008,10(2):136-138]

[关键词] 川崎病;脂肪酸结合蛋白;肌钙蛋白;肌酸磷酸激酶同工酶;心肌损伤;儿童
[中图分类号] R593 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2008)02-0136-03

Levels of serum heart-type fatty acid-binding protein and its clinical significance in children with Kawasaki disease

SUN Yu-Ping, WANG Wen-Di, WANG Jin-Ju, WANG Li-Yan. Qingdao Children's Hospital, Qingdao, Shangdong 266011, China (Email: sunyuping999@163.com)

Abstract: Objective This study examined serum level of heart-type fatty acid-binding protein (h-FABP) in children with Kawasaki disease (KD) in order to assess its value in KD. **Methods** Forty children with KD and 30 healthy children were enrolled. Serum levels of h-FABP and cardiac troponin I (cTnI) were measured using ELISA. Serum creatine kinase-MB (CK-MB) level was detected using an autoanalyser. The KD group was classified into two subgroups, with or without coronary artery lesions, based on the findings of the echocardiography. **Results** Mean serum levels of h-FABP (18.17 ± 13.38 ng/mL vs 6.25 ± 1.70 ng/mL; $P < 0.01$) and cTnI (0.27 ± 0.22 ng/mL vs 0.11 ± 0.02 ng/mL; $P < 0.05$) in the KD group was significantly higher than those in the control group. There was no significant difference in serum CK-MB concentrations between the two groups. Twenty-six patients (65%) and eight patients (20%) showed abnormally increased h-FABP and cTnI levels respectively in the KD group, but none of the control group showed increased levels of both. In the KD group, the percentage of patients with increased h-FABP was significantly higher than those with increased CTnI ($P < 0.01$). The patients with coronary artery lesions had higher serum h-FABP level than those without (28.14 ± 14.26 ng/mL vs 11.52 ± 6.28 ng/mL; $P < 0.01$). **Conclusions** Serum levels of h-FABP and cTnI increase and can be used as the biomarkers of myocardial damage in children with KD. h-FABP appears to be more sensitive and specific. Detection of serum h-FABP level is useful for diagnosis of KD and coronary artery lesions secondary to KD.

[Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10 (2):136-138]

Key words: Kawasaki disease; Fatty acid-binding protein; Cardiac troponin I; Creatine kinase-MB; Myocardial damage; Child

川崎病(Kawasaki disease, KD)又称皮肤黏膜淋巴结综合征,是主要发生于儿童的一种全身性血管炎症。KD易并发冠状动脉损害(CAL),造成不同程度心肌受损,部分病例在急性期形成冠状动脉瘤(CAD),心脏受累还可表现为心肌炎、心内膜炎及心包炎。KD严重威胁儿童的身心健康,因此早期发现心肌损害,及时予以干预,对防止冠状动脉瘤形成、改善患儿的预后将有重要意义。心型脂肪酸

瘤(CAD),心脏受累还可表现为心肌炎、心内膜炎及心包炎。KD严重威胁儿童的身心健康,因此早期发现心肌损害,及时予以干预,对防止冠状动脉瘤形成、改善患儿的预后将有重要意义。心型脂肪酸

[收稿日期]2007-06-18;[修回日期]2007-08-02
[作者简介]孙裕平,男,硕士,主治医师。主攻方向:小儿心血管疾病。

结合蛋白(h-FABP)是近年发现的反映心肌损害的早期生化标志物,本文测定了40 例川崎病患儿血清h-FABP 浓度的变化,并与血清心肌肌钙蛋白I(cTnI)、肌酸激酶同功酶(CK-MB)对比,探讨h-FABP 测定在川崎病以及川崎病合并冠状动脉病变患儿心肌损害中的临床意义,以指导临床早期诊断、及时治疗及判断预后。

1 资料与方法

1.1 病例选择

我院于2004 年2 月至2006 年11 月收治的川崎病患儿40 例(KD 组),资料完整并符合日本MCLS 研究协作组2002 年2 月第5 次修订川崎病诊断标准^[1],均排除心衰、肾脏疾患、骨骼肌损伤等疾病。男25 例,女15 例,年龄5 个月至8 岁,平均2.7 岁。均常规测定血常规、血沉、C-反应蛋白、血浆蛋白。入院后24 h 内行心脏彩色多普勒检查,测冠状动脉内径。合并冠状动脉病变(CAL)组12 例,其中冠脉扩张(CAA)9 例,冠状动脉瘤(CAD)3 例;非冠状动脉病变(NCAL)组28 例。对照组为30 例健康体检儿童,其中男18 例,女12 例。年龄1 岁3 个月至15 岁,平均5.7 岁。

1.2 方法

采用酶联免疫吸附法检测血清h-FABP、肌钙蛋

白I(cTnI),同时利用杜邦全自动生化分析仪检测肌酸磷酸激酶同功酶(CK-MB)。h-FABP 测定试剂盒由美国ADR 公司提供,cTnI 测定试剂盒由南京基蛋生物技术有限公司生产。

1.3 统计学处理

计量资料均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用t 检验,方差不齐则用t' 检验。阳性率显著性比较用四格表确切概率法 χ^2 检验,以 $\alpha = 0.05$ 为判断标准, $P < 0.05$ 为差异有显著意义。

2 结果

2.1 KD 组与对照组 h-FABP, cTnI, CK-MB 水平比较

血清h-FABP 水平及阳性率KD 组明显高于对照组($P < 0.01$);cTnI 水平及阳性率KD 组高于对照组($P < 0.05$);而CK-MB 水平及阳性率两组间差异不明显($P > 0.05$)。h-FABP 与cTnI 阳性率之间差别有显著性($\chi^2 = 14.41, P < 0.01$),(表1)。

2.2 CAL 组、NCAL 组及对照组血清 h-FABP 比较

CAL 组和NCAL 组血清h-FABP 水平均明显高于对照组(均 $P < 0.01$),CAL 组h-FABP 水平明显高于NCAL 组($P < 0.01$),(表2)。

表1 KD 组与对照组 h-FABP, cTnI, CK-MB 水平及阳性率比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	例数	h-FABP		cTnI		CK-MB	
		浓度(ng/mL)	阳性率(%)	浓度(ng/mL)	阳性率(%)	浓度(IU/L)	阳性率(%)
对照组	30	6.25 ± 1.70	0(0)	0.11 ± 0.02	0(0)	12.77 ± 3.56	0(0)
KD 组	40	18.17 ± 13.38	26(65)	0.27 ± 0.22	8(20) ^a	17.32 ± 5.21	2(5)
t/t'/ χ^2 值		5.60	31.02	2.57	6.27	1.95	1.54
P 值		<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05

a: KD 组 h-FABP 与 cTnI 阳性率间比较, $\chi^2 = 14.41, P < 0.01$

表2 3 组间血清 h-FABP 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng/mL}$)

组别	例数	h-FABP
对照组	30	6.25 ± 1.70
CAL 组	12	28.14 ± 14.26 ^a
NCAL 组	28	11.52 ± 6.28 ^{a,b}

a: 与对照组比较 $t' = 5.30, 4.29, P < 0.01$; b: 与 CAL 组比较 $t' = 3.88, P < 0.01$

3 讨论

KD 系以非特异性全身血管炎为主要病变的急性发热出疹性疾病,可发生严重的心血管并发症。

KD 患儿成年后较正常成人有不利的心血管危险倾向,大约4% 的患儿最终将发展成为缺血性心脏病^[2]。据统计心血管系统损害发生率为13% ~ 20%,另有报道^[3,4]15% ~ 20% 川崎病患者会引起冠状动脉瘤(CAD),其中4.7% 为巨大冠状动脉瘤,它们几乎不会消失,且日后较易引起血栓、钙化、动脉狭窄和心肌梗死,可造成患儿猝死。因此早期诊断KD 及判断有无心肌细胞损害非常重要,以便早期干预,减少并发症的发生。故高灵敏度、高特异性的心肌生化标志物在KD 合并心肌损害早期诊断中的价值日益受到关注。

h-FABP 是近年发现的反应心肌缺血的早期生化标志物,是一种可溶性细胞质蛋白。当心肌细胞受损或缺氧时,心肌细胞膜的完整性和通透性即会发生改变,大量的 FABP 自心肌细胞内“溢出”或“漏出”而释放入血,因此可作为心肌细胞损伤的特异性的诊断指标。h-FABP 在急性心肌梗死、急性冠脉综合征、心功能不全等所致心肌损害中的诊断价值已得到充分肯定,较多文献报道^[5,6] 其在心肌损害诊断中较 cTnI,CK-MB 具有更高的灵敏度及特异性,而与川崎病以及川崎病合并冠脉病变是否有相关性尚未见有报道。

本研究中 KD 组 40 例患儿血清 h-FABP 水平明显高于对照组,cTnI 水平 KD 组高于对照组,而 CK-MB 水平两组间差异不明显。本研究还发现 KD 组患儿 h-FABP 阳性率明显高于对照组,cTnI 阳性率与对照组比较也有显著性意义,CK-MB 阳性率与对照组之间差异不明显,而 h-FABP 与 cTnI 阳性率之间比较差异有显著性。说明 h-FABP、cTnI 在反映 KD 所致心肌损害的价值中具有高的灵敏度及特异性,CK-MB 反映 KD 患儿心肌损害的特异性、灵敏性较差,而 h-FABP 较 cTnI 具有更高的灵敏度。KD 患儿全身弥漫性血管炎症,冠状动脉最易受累,心肌细胞会不同程度发生缺血缺氧改变,心肌细胞对缺血缺氧有高度的敏感性,细胞膜的完整性和通透性即会发生破坏。另外 h-FABP 分子量最小,约 14 ~ 15 KDa,而 cTnI、CK-MB 分子量分别为 39.7 KDa、86KDa,均比 h-FABP 大,因而释出时间较迟,且 cTnI 大部分以复合物形式存在,因而进入循环也较慢,心肌损害早期不易释放入血,使其灵敏度受到一定影响^[7],所以当有心肌损伤时 h-FABP 容易通过心肌细胞膜最先释放入血,早期预告心肌损伤。有报道^[8] 在急性心肌梗死发生 0 ~ 3 h 即可检测到高水平的血清 h-FABP,而 CK-MB 在心肌损害发生 8 h 后方见升高,心肌受损后 4 ~ 6 h 血浆中才能检测到 cTnI。且 CK-MB 并非心肌特有的酶,易造成诊断假阳性,一些非心脏性疾病,如骨骼肌疾病、外伤、长期锻炼,CK-MB 也可释放入血且持续长久,降低了其特异性。

在对 KD 患儿 CAL 组及 NCAL 组对比研究中发现,CAL 组与 NCAL 组 h-FABP 水平均明显高于对照组,差异具有显著性意义,说明 KD 患儿冠状动脉扩张前即可能有明显的心肌损害,而 CAL 组 h-FABP 水平较 NCAL 组明显升高,提示合并冠状动

脉病变的 KD 患儿心肌损害更为严重。有资料^[9]表明急性期、亚急性期 UCG 检查结果正常的患儿并不能排除 CAL 的诊断,于病程第 4 ~ 16 周亦可能发生 CAL。本组资料看出 UCG 检查无冠脉扩张患儿 h-FABP 也有所升高,说明其心肌已有损伤,对这部分患儿要加强随访,以便及时发现冠脉病变。而对已出现 CAL,且 h-FABP 明显升高者更应高度重视,积极治疗,以免发生血栓形成、心肌梗死、甚至猝死等不良后果^[10]。

综上所述,血浆 h-FABP、cTnI 浓度可作为 KD 患儿早期心肌损害的生化标志物^[11],而 h-FABP 具有更高的灵敏度和特异性,血浆 h-FABP 水平能够反应 KD 合并 CAL 患儿心肌损害的严重程度且可作为冠状动脉病变的早期预告因子,从而指导临床诊断、治疗及判断预后。

[参 考 文 献]

- [1] 杨思源. 小儿心脏病学[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社, 2005,386-387.
- [2] 章毅英,黄先玫,康曼丽,龚方威,钱柏琴. CD69 和 CD25 及 HLA-DR 在川崎病患儿外周血 T 淋巴细胞中表达的研究[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(5):329-332.
- [3] Kato H, Sugimura T, Akagi T, Sato N, Hashino K, Maeno Y, et al. Long-term consequences of Kawasaki disease. A 10-to 21-year follow-up study of 594 patients[J]. Circulation, 1996, 94 (6): 1379-1385.
- [4] 杨海霞,郑敏翠. 用两种方法静脉注射丙种球蛋白治疗川崎病的疗效对比观察[J]. 中国当代儿科杂志, 2004, 6(1):57-58.
- [5] Nagahara D, Nakata T, Hashimoto A, Takahashi T, Kyuma M, Hase M, et al. Early positive biomarker in relation to myocardial necrosis and impaired fatty acid metabolism in patients presenting with acute chest pain at an emergency room[J]. Circ J, 2006, 70 (4):419-425.
- [6] Alhashemi JA. Diagnostic accuracy of a bedside qualitative immunochromatographic test for acute myocardial infarction[J]. Am J Emerg Med, 2006, 24(2):149-155.
- [7] 竹下仁,西田寻美,堀之圭三,他1 超急性期心肌梗塞的诊断. としての心脏由脂肪酸结合蛋白(H - FABP) の临床有用性[J]. 临床病理, 2000, 48(2):142.
- [8] 安黎云,王缚鲲. 心肌损伤生化标志物在急性心肌梗死诊断中的研究进展[J]. 实用医技杂志, 2006, 13(10):1777-1779.
- [9] 张伟,李秋,赵晓东,唐雪梅,王晓刚,王墨,等. 942 例川崎病的临床分析[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(5)324-328.
- [10] 解玉. 川崎病冠状动脉病变与内皮功能障碍[J]. 中国当代儿科杂志,2003,5(2):117-119.
- [11] 吴蓉洲,陆文文,张园海,陈其,项如莲. 血清心肌肌钙蛋白 I 在儿童川崎病中的诊断价值[J]. 中国当代儿科杂志,2001,3 (5):503-505.

(本文编辑:吉耕中)