

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.01.010

论著·临床研究

川崎病患儿治疗前后血清抵抗素和内脂素的变化

付淑芳 俞大亮 吕典一 陈凤仪

(三峡大学人民医院儿科, 湖北 宜昌 443000)

[摘要] **目的** 检测急性期川崎病(KD)患儿静脉注射丙种球蛋白(IVIG)治疗前后血清中抵抗素和内脂素含量的变化及意义。**方法** 选择2011年1月至2013年1月确诊的KD患儿50例为研究对象,同时选取30例健康儿童和30例急性感染性疾病患儿作为对照。酶联免疫吸附法检测KD患儿IVIG治疗前后及对照儿童血清中抵抗素和内脂素的水平。**结果** KD患儿血清抵抗素和内脂素含量均明显高于健康对照组和急性感染性疾病患儿(均 $P<0.05$);经过48h治疗后,IVIG治疗有效KD患儿血清抵抗素含量较治疗前明显降低($P<0.05$),内脂素含量在IVIG治疗有效KD患儿治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$);IVIG治疗无效KD患儿($n=12$)治疗前血清抵抗素水平明显高于IVIG治疗有效组($n=38$, $P<0.05$),而内脂素含量在两组患儿治疗前差异无统计学意义($P>0.05$);KD合并冠脉损害与非冠脉损害患儿的抵抗素和内脂素水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** KD患儿血清中高表达的抵抗素和内脂素可能参与了KD的发生和发展;血清抵抗素含量可能成为临床观察IVIG治疗效果的新监测指标。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(1): 44-47]

[关键词] 抵抗素;内脂素;静脉注射丙种球蛋白;川崎病;儿童

Changes in serum levels of resistin and visfatin in pediatric patients with acute Kawasaki disease following intravenous immune globulin treatment

FU Shu-Fang, YU Da-Liang, LV Dian-Yi, CHEN Feng-Yi. Department of Pediatrics, China Three Gorges University People's Hospital, Yichang, Hubei 443000, China (Email: shufang_fu@163.com)

Abstract: Objective To determine serum levels of resistin and visfatin in the patients with acute Kawasaki disease before and after intravenous immune globulin (IVIG) treatment. **Methods** A total of 50 children with acute Kawasaki disease were treated with IVIG for 48 hours between January 2011 and January 2013. As controls, 30 healthy children and 30 children with acute infectious diseases were included. Serum levels of resistin and visfatin were measured by ELISA both before and after the treatment. **Results** The baseline serum levels of resistin and visfatin were significantly higher in patients with acute Kawasaki disease than in the two control groups of subjects (i.e., healthy children and patients with acute infectious diseases; $P<0.05$). In the 50 patients with Kawasaki disease, 38 were not responding and 12 were responding. Serum resistin levels before treatment were significantly higher in non-responders than those in responders ($P<0.05$). A significant decrease in serum levels of resistin after treatment was observed in IVIG responders ($P<0.05$). Serum visfatin levels were not significantly different between IVIG responders and non-responders ($P>0.05$). Additionally, serum resistin and visfatin levels were not significantly different between acute Kawasaki disease patients with and without coronary artery lesions. **Conclusions** Resistin and visfatin may play important roles in the development of Kawasaki disease and serum resistin may be used as a novel outcome indicator of the IVIG treatment.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(1): 44-47]

Key words: Resistin; Visfatin; Intravenous immune globulin; Kawasaki disease; Child

川崎病(Kawasaki disease, KD)又称为皮肤黏膜淋巴结综合征,是一种好发于5岁以下儿童和婴幼儿的急性全身血管炎性疾病,以合并冠状

动脉损害(coronary artery lesion, CAL)最为严重,目前该病已取代风湿热成为儿童后天获得性心脏病的首位原因之一^[1-2]。其发病机制尚不清楚,目

[收稿日期] 2013-08-02; [接受日期] 2013-08-19

[作者简介] 付淑芳,女,本科,副主任医师。

前多认为 KD 是全身中小血管非特异性炎症反应，从而导致全身血管内皮细胞乃至血管壁全层炎症性损伤。抵抗素和内脂素是近年新发现的脂肪因子，与组织损伤及修复和炎症反应关系密切^[3]；研究发现抵抗素和内脂素在 KD 患儿急性期血清中表达明显升高^[4]。然而，目前关于抵抗素和内脂素在丙种球蛋白（intravenous immune globulin, IVIG）治疗 KD 前后含量变化的研究较少，仅仅是抵抗素和内脂素在 KD 治疗前表达升高，并未就 IVIG 治疗后其含量作相关研究。本文重点观察 KD 患儿血清抵抗素和内脂素含量的变化以及 IVIG 治疗后对其含量的影响，以期探讨监测 KD 患儿治疗前后血清抵抗素和内脂素含量变化的临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2011 年 1 月至 2013 年 1 月于三峡大学人民医院门诊就诊和住院的 KD 患儿 50 例为研究对象，均符合 2002 年日本厚生劳动省川崎病研究协作组第 5 次修订诊断标准^[1]，其中男 30 例，女 20 例，平均年龄 30 ± 21 个月。另外选择来自我院体检中心行健康体检的 30 例健康儿童和于我科住院的 30 例患急性感染性疾病患儿（包括 12 例支气管炎、8 例咽炎、6 例胃肠炎和 4 例幼儿急疹）作为对照。3 组儿童在年龄、性别和体重上差异无统计学意义（表 1）。所有 KD 患儿均接受口服阿司匹林和 IVIG（2 g/kg）治疗，使用 IVIG 48 h 后患儿仍持续发热，则视为 IVIG 治疗无效。CAL 包括扩张、狭窄或冠状动脉瘤。CAL 诊断标准参照《诸福棠实用儿科学》^[5]。研究方案经医院伦理委员会批准并由家长签署知情同意书。

表 1 3 组儿童的一般资料（ $\bar{x} \pm s$ 或例）

组别	例数	年龄(月)	性别(男/女)	体重(kg)
健康对照组	30	28 ± 14	19/11	11.9 ± 2.7
感染对照组	30	29 ± 18	20/10	12.1 ± 3.5
川崎病组	50	30 ± 21	30/20	12.1 ± 3.6
$F(\chi^2)$ 值		0.009	(0.006)	0.004
P 值		0.991	0.994	0.996

1.2 方法

1.2.1 抵抗素和内脂素的检测 肝素抗凝管分别留取 KD 患儿急性期 IVIG 治疗前及治疗 48 h 后的静脉血各 5 mL，以及感染对照组和健康对照儿童的静脉血 5 mL，立即分离血清，-80℃ 冰箱保存。双抗 ELISA 法同批检测 3 组血清抵抗素和内脂素水平，操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。450 nm 波长测量吸光度值（A 值），并绘制标准曲线，求出这两种脂肪因子的浓度。抵抗素和内脂素 ELISA 试剂盒购自美国 GBD 公司。

1.2.2 血清学检查 KD 患儿 IVIG 治疗前的血白细胞和 CRP 等生化指标检测均由我院检验科完成。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行统计学分析，计量资料以均数 ± 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，两组间比较采用独立样本或配对 t 检验，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用 SNK- q 检验；计数资料采用百分比（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验，当理论频数在 1~<5 时采用校正的 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 KD 患儿的临床资料

50 例 KD 患儿中，38 例患儿对 IVIG 有效（76%），其中男 21 例，女 17 例，不同性别患儿在年龄、IVIG 起始使用时间、CRP 水平、血白细胞计数、IVIG 有效率以及 CAL 发生率上比较差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$ ）；全部 KD 患儿均行超声心动图检查，发现 10 例患儿出现 CAL，但均未发现冠状动脉瘤形成。见表 2。

2.2 KD 患儿血清中抵抗素和内脂素水平

3 组儿童的血清抵抗素和内脂素水平差异均有统计学意义（均 $P < 0.001$ ）。其中 KD 组患儿的血清抵抗素和内脂素水平明显高于健康对照组及感染对照组（均 $P < 0.05$ ）。见表 3。

2.3 IVIG 治疗有效的 KD 患儿治疗前后血清抵抗素和内脂素水平的比较

38 例 IVIG 治疗有效的 KD 患儿中，治疗后血

清抵抗素水平较治疗前明显下降 ($P < 0.05$)；内脂素水平在治疗前后差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

2.4 IVIG 治疗有效与无效 KD 患儿治疗前血清抵抗素和内脂素水平的比较

38 例 IVIG 治疗有效患儿治疗前血清抵抗素水平明显低于 12 例 IVIG 治疗无效患儿 ($P < 0.05$)；

治疗前血清内脂素水平在 IVIG 治疗有效及无效患儿间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

2.5 KD 合并 CAL 与非 CAL 患儿血清抵抗素和内脂素水平比较

KD 合并 CAL 患儿血清抵抗素和内脂素水平与 KD 合并非 CAL 患儿比较，差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。见表 6。

表 2 KD 患儿的临床资料

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 月)	IVIG 起始使用时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	血白细胞计数 ($\bar{x} \pm s$, $10^9/L$)	IVIG 有效率 [例 (%)]	CAL 发生率 [例 (%)]
男性	30	26 ± 18	7 ± 3	59 ± 22	14 ± 5	21(70)	8(27)
女性	20	37 ± 25	7 ± 3	50 ± 20	8 ± 3	17(85)	2(10)
$t(\chi^2)$ 值		-0.618	0.00	0.524	1.782	(0.772 ^a)	(1.172 ^a)
P 值		0.57	1.00	0.628	0.149	0.380	0.279

注：a 表示校正的卡方值。

表 3 3 组儿童血清抵抗素和内脂素的表达比较

($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	例数	抵抗素	内脂素
健康对照组	30	7.5 ± 2.6	8 ± 4
感染对照组	30	11.0 ± 5.3	9 ± 4
川崎病组	50	31.2 ± 12.0 ^{ab}	11 ± 5 ^{ab}
F 值		89.425	6.511
P 值		<0.001	<0.001

a: 与健康对照组比较, $P < 0.05$; b: 与感染对照组比较, $P < 0.05$ 。

表 4 IVIG 治疗有效的 KD 患儿治疗前后血清抵抗素和内脂素水平比较

($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	例数	抵抗素	内脂素
IVIG 治疗前	38	29 ± 11	11 ± 6
IVIG 治疗后	38	9 ± 8	12 ± 3
t 值		16.803	-1.432
P 值		<0.05	>0.05

表 5 IVIG 治疗有效与无效 KD 患儿治疗前抵抗素和内脂素水平比较

($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	例数	抵抗素	内脂素
IVIG 无效	12	40 ± 8	10 ± 5
IVIG 有效	38	22 ± 7	11 ± 4
t 值		2.883	-0.502
P 值		<0.05	>0.05

表 6 KD 合并 CAL 与非 CAL 患儿血清抵抗素和内脂素水平比较

($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	例数	抵抗素	内脂素
KD 合并非 CAL	40	31 ± 11	11 ± 6
KD 合并 CAL	10	31 ± 11	11 ± 6
t 值		0.056	-0.021
P 值		>0.05	>0.05

3 讨论

KD 是一种以全身血管炎为主要病理特点的疾病，表现为内皮细胞水肿和炎症细胞浸润。其发病机制目前尚未清楚，一般认为是单核 / 巨噬细胞参与的免疫激活，一氧化氮参与的血管损伤，以及血管内皮功能紊乱和损伤等导致的全身中小血管的炎症反应^[6]。

抵抗素是 2001 年发现的存在于血清中富含半胱氨酸的分泌性蛋白，属于抵抗素样分子家族成

员，人的抵抗素主要在外周血单核细胞中表达，并在向巨噬细胞分化时表达增加。体外实验提示，抵抗素可能与单核和巨噬细胞的功能有关^[7]。本研究中 KD 组患儿急性期血清抵抗素含量明显高于感染对照和健康对照儿童，这和王晓岩等^[4]研究结果一致，所以推测 KD 患儿血清抵抗素的高表达可能是与巨噬细胞高表达有关。有研究发现，抵抗素可通过激活 NF- κ B 途径增加血管细胞黏附分子等表达，促进单核细胞与内皮细胞黏附，导致内皮功能紊乱，从而趋化更多的单核细胞分化为巨

噬细胞,引起高抵抗素血症,作用于中小血管,导致血管炎症反应^[8]。总之,这些都提示抵抗素可能参与了KD的内皮损伤和血管炎症反应。

静脉注射IVIG治疗是目前公认的治疗KD的首选方案;可能机制是IVIG能封闭血液中的单核细胞、血小板或血管内皮细胞表面的Fc受体,从而阻断了血管表面的免疫炎症反应。应用IVIG的起始时间是KD合并CAL的危险因素之一^[8]。本研究KD患儿使用IVIG的时间为4~10d,与既往研究一致^[9]。结果发现静脉注射IVIG治疗48h能明显降低KD患儿急性期血清抵抗素的含量,这进一步提示抵抗素参与了KD的血管炎症反应。同时本研究发现IVIG治疗无效KD患儿组血清抵抗素较治疗有效组明显升高,提示早期检测抵抗素浓度有助于判断KD患儿IVIG治疗效果。

内脂素是脂肪因子家族的新添成员,主要在脂肪组织中特异表达,其作为一种促炎因子参与了肥胖的炎症过程^[9-10]。同样,内脂素在败血症抗中性粒细胞凋亡的过程中发挥了重要作用^[11],在急性肺损伤动物模型支气管肺泡灌洗液和循环中内脂素水平增加^[12];这些都提示内脂素与炎症反应关系密切。本研究中KD患儿急性期血清内脂素含量明显升高,这提示内脂素可能参与了KD的炎症反应。另外,本研究中IVIG治疗前后KD患儿内脂素水平并无明显差异,这与抵抗素治疗前后的变化并不一致。然而,有研究发现KD患儿急性期内脂素含量和抵抗素含量呈明显正相关^[4],可能原因是:内脂素仅仅是KD血管炎症反应的效应分子,并未进一步诱导血管内皮功能紊乱,其具体原因尚需深入研究探讨。

脂肪组织分泌的多种脂肪因子广泛地影响和调节机体的能量代谢,并在维持正常机体的炎症反应、血管内皮细胞和平滑肌细胞功能等多方面

具有重要影响。研究表明KD患儿血清中抵抗素和内脂素可能参与了KD的疾病发生和发展;抵抗素可以作为KD有效治疗的预测指标之一,具体机制尚需进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] Kowalczyk M, Turska-Kmiec A, Ziolkowska L, et al. Symptoms, diagnosis and characteristic abnormalities in the coronary arteries in Kawasaki disease in children[J]. *Med Wiek Rozwoj*, 2010, 14(4): 344-349.
- [3] Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(10): 772-783.
- [4] 王晓岩, 黄友敏, 张伟丽. 川崎病患儿内脂素和抵抗素的含量变化[J]. *中华临床医师杂志*, 2011, 5(3): 866-867.
- [5] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1119-1120.
- [6] Takahashi K, Oharaseki T, Yokouchi Y. Pathogenesis of Kawasaki disease[J]. *Clin Exp Immunol*, 2011, 164 Suppl 1: 20-22.
- [7] Kakizaki S, Sohara N, Yamazaki Y, et al. Elevated plasma resistin concentrations in patients with liver cirrhosis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(1): 73-77.
- [8] Verma S, Li SH, Wang CH, et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction[J]. *Circulation*, 2003, 108(6): 736-740.
- [9] 胡景伟, 杨凌, 郑承宁, 等. 川崎病并发冠状动脉病变的临床特点[J]. *中国当代儿科杂志*, 2010, 12(3): 228-230.
- [10] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin[J]. *Science*, 2005, 307(5708): 426-430.
- [11] Li RZ, Ma Xn, Hu XF, et al. Elevated visfatin levels in obese children are related to proinflammatory factors[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2013, 26(1-2): 111-118.
- [12] Jia SH, Li Y, Parodo J, et al. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis[J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(9): 1318-1327.

(本文编辑: 万静)