

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2020.01.011

论著·临床研究

川崎病患儿治疗前后血清脂源性 细胞因子的变化及意义

相虹 常明 王秋霞 卢红艳

(江苏大学附属医院儿科, 江苏 镇江 212001)

[摘要] **目的** 检测急性期川崎病患儿静脉注射丙种球蛋白(IVIG)治疗前后血清中脂源性细胞因子 Omentin-1 和 Chemerin 浓度变化及意义。**方法** 选取2015年1月至2019年4月确诊为川崎病患儿60例为研究对象,同时选取40例健康儿童和40例急性感染性疾病患儿分别作为健康对照组和感染对照组。根据是否对IVIG治疗敏感将川崎病患儿分为IVIG敏感组($n=51$)和IVIG不敏感组($n=9$);根据是否合并冠状动脉损害(CAL)将川崎病患儿分为合并CAL组($n=13$)和不合并CAL组($n=47$)。ELISA法检测川崎病患儿IVIG治疗前后及两对照组儿童血清 Omentin-1 和 Chemerin 水平。**结果** 川崎病患儿血清 Omentin-1 和 Chemerin 水平均明显高于健康对照组和感染对照组($P<0.05$)。经过48 h治疗后,IVIG敏感组患儿血清 Chemerin 水平较治疗前明显降低($P<0.05$),血清 Omentin-1 水平在IVIG敏感组患儿治疗前后比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前,IVIG不敏感组患儿血清 Chemerin 水平明显高于IVIG敏感组($P<0.05$);合并CAL组血清 Chemerin 水平明显高于不合并CAL组;而血清 Omentin-1 水平在IVIG敏感与不敏感组间及合并CAL与不合并CAL组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 川崎病患儿血清中高表达的 Chemerin 和 Omentin-1 可能参与川崎病的发生和发展;Chemerin 可能参与川崎病所致CAL过程,且血清 Chemerin 水平可能成为临床预测IVIG敏感性的新监测指标。
[中国当代儿科杂志, 2020, 22(1): 53-57]

[关键词] 川崎病;冠状动脉损害;脂源性细胞因子;儿童

Changes in serum levels of adipokine after treatment in children with Kawasaki disease

XIANG Hong, CHANG Ming, WANG Qiu-Xia, LU Hong-Yan. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China (Lu H-Y, Email: lhy5154@163.com)

Abstract: Objective To study the changes in the serum levels of Chemerin and Omentin-1 in children with Kawasaki disease (KD) in the acute stage after intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment and related clinical significance. **Methods** A total of 60 children who were diagnosed with KD from January 2015 to April 2019 were enrolled as subjects. Forty healthy children and 40 children with acute infectious diseases were enrolled as the healthy control group and the infection control group respectively. According to the sensitivity to IVIG treatment, the children with KD were divided into an IVIG sensitive group with 51 children and a non-IVIG sensitive group with 9 children. According to the presence or absence of coronary artery lesion, the children with KD were divided into a CAL group with 13 children and a non-CAL group with 47 children. ELISA was used to measure the serum levels of Omentin-1 and Chemerin before and after the treatment. **Results** The children with KD had significantly higher serum levels of Chemerin and Omentin-1 than the healthy control and infection control groups before treatment ($P<0.05$). After 48 hours of treatment, the IVIG sensitive group had a significant reduction in the serum level of Chemerin ($P<0.05$), while there was no significant change in the serum level of Omentin-1 after treatment ($P>0.05$). Before treatment, the non-IVIG sensitive group had a significantly higher serum level of Chemerin than the IVIG

[收稿日期] 2019-07-22; [接受日期] 2019-12-11

[基金项目] 江苏省妇幼健康重点人才项目(FRC201735);镇江市2017年度科技创新基金(SH2017009);镇江市社会发展项目(SH2018050)。

[作者简介] 相虹,女,硕士,副主任医师。

[通信作者] 卢红艳,女,主任医师,教授。Email: lhy5154@163.com。

sensitive group ($P<0.05$), and the CAL group had a significantly higher serum level of Chemerin than the non-CAL group, while there was no significant difference in the serum level of Omentin-1 between the IVIG sensitive and non-IVIG sensitive groups, as well as between the CAL and non-CAL groups ($P>0.05$). **Conclusions** High serum levels of Chemerin and Omentin-1 may play an important role in the development and progression of KD. Chemerin may be involved in the development of CAL in children with KD. The serum level of Chemerin may be used as a new index for predicting the sensitivity to IVIG treatment. [Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(1): 53-57]

Key words: Kawasaki disease; Coronary artery lesion; Adipokine; Child

川崎病 (Kawasaki disease) 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。其发病机制尚不清楚, 目前多认为川崎病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。Omentin-1 和 Chemerin 是近年来发现的新的脂源性细胞因子, 研究发现其血清水平与炎症反应、冠状动脉粥样硬化、血管损伤、代谢综合征等疾病的发生关系密切。既往研究表明, 川崎病病人急性期血清 Omentin-1 水平较正常人明显增加^[1], Chemerin 与成人冠心病^[2]、动脉粥样硬化^[3]中血管损害的病理过程密切相关, 而川崎病病人急性期血清 Chemerin 水平尚未见报道, 且目前关于 Omentin-1 和 Chemerin 在丙种球蛋白 (intravenous immune globulin, IVIG) 治疗川崎病前后血清浓度变化的研究目前亦尚未见报道, 本研究拟探讨 IVIG 治疗前后血清 Omentin-1 和 Chemerin 的表达差异。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2015年1月至2019年4月于江苏大学附属医院儿科就诊的川崎病患儿60例为研究对象, 川崎病诊断标准符合参考文献^[4], 其中男32例, 女28例, 平均年龄 36 ± 11 个月。同期选取于我院儿科住院的40例患急性感染性疾病的患儿为感染对照组, 其中男24例, 女16例, 平均年龄 37 ± 12 个月; 支气管肺炎18例, 支气管炎13例, 扁桃体炎9例。另外选取来自我院体检中心行健康体检的40例健康儿童为健康对照组, 其中男22例, 女18例, 平均年龄 38 ± 13 个月。各组儿童在年龄、性别和体重上比较差异无统计学意义,

具有可比性。所有川崎病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 不敏感。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。

1.2 Omentin-1 和 Chemerin 的检测

肝素抗凝管分别留取川崎病患儿急性期 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组儿童的静脉血 5 mL, 立即分离血清, -80°C 冰箱保存。双抗 ELISA 法同批检测 3 组患儿血清 Omentin-1 和 Chemerin 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。Omentin-1 和 Chemerin ELISA 试剂盒购自美国 GBD 公司。

1.3 血清学检查

采用全自动血液分析仪检测川崎病患儿白细胞 (WBC) 计数、血小板 (PLT) 计数和 C 反应蛋白 (CRP) 水平; 采用魏氏法检测红细胞沉降率 (ESR)。

1.4 心脏彩色超声检查

采用西门子 ACUSON SC2000 型彩色超声诊断仪 (高频矩阵探头) 进行检查。检查时保持环境安静, 光线适中。受试儿童安静平卧, 由超声专业医师进行检测, 根据冠状动脉内径判断是否存在 CAL。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]。

1.5 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 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用两独立样本 t 检验, 治疗前后比较采用配对 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; 计数资料采用百分率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 当理论频数在 $1 \sim 5$ 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 川崎病患儿的临床资料

60例川崎病患者中,其中51例患儿对IVIG治疗敏感(85%);全部川崎病患者均进行超声心

动图检查,发现13例患儿出现CAL,其中1例发现冠状动脉瘤形成。不同性别患儿在年龄、IVIG起始使用时间、WBC计数、PLT计数、CRP水平、ESR、CAL发生率及IVIG敏感率上比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 男性与女性川崎病患者临床资料比较

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/dL)	WBC ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9$)	PLT ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9$)	ESR ($\bar{x} \pm s$, mm/h)	发生 CAL [例(%)]	IVIG 敏感 [例(%)]
男	32	35 $\pm$ 11	5.4 $\pm$ 1.2	18 $\pm$ 12	14 $\pm$ 3	179 $\pm$ 45	18 $\pm$ 3	7(22)	27(84)
女	28	37 $\pm$ 12	5.3 $\pm$ 1.3	16 $\pm$ 14	15 $\pm$ 4	190 $\pm$ 33	16 $\pm$ 4	6(21)	24(86)
t/χ^2 值		0.673	0.310	0.557	1.106	1.027	1.422	0.002	0.020
P 值		0.503	0.758	0.580	0.273	0.309	0.160	0.966	0.880

注: [IVIG] 静脉注射丙种球蛋白; [CRP] C反应蛋白; [WBC] 白细胞计数; [PLT] 血小板计数; [ESR] 红细胞沉降率; [CAL] 冠状动脉损害。

2.2 川崎病及对照组儿童血清 Omentin-1 和 Chemerin 水平

川崎病组患儿的血清 Omentin-1 和 Chemerin 水平均明显高于健康对照组及感染对照组($P<0.05$),感染对照组 Chemerin 水平高于健康对照组($P<0.05$),但感染对照组 Omentin-1 水平与健康对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

表2 三组患儿血清 Omentin-1 和 Chemerin 水平比较
($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	例数	Omentin-1	Chemerin
健康对照组	40	22 $\pm$ 5	213 $\pm$ 33
感染对照组	40	27 $\pm$ 3	278 $\pm$ 58 ^a
川崎病组	60	36 $\pm$ 5 ^{a,b}	348 $\pm$ 33 ^{a,b}
F 值		117.8	129.7
P 值		<0.001	<0.001

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

2.3 IVIG 敏感的川崎病患者治疗前后血清 Omentin-1 和 Chemerin 水平

51例IVIG治疗有效的川崎病患者中,IVIG治疗后血清 Chemerin 水平较治疗前明显下降($P<0.05$),Omentin-1 水平在治疗前后比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表3 IVIG 敏感的川崎病患者治疗前后血清 Omentin-1 和 Chemerin 水平的比较
($n=51$, $\bar{x} \pm s$, ng/mL)

时间	Omentin-1	Chemerin
IVIG 治疗前	35 $\pm$ 7	324 $\pm$ 33
IVIG 治疗后	30 $\pm$ 4	278 $\pm$ 58
t 值	1.873	5.240
P 值	0.064	<0.001

2.4 IVIG 敏感与不敏感川崎病患者治疗前血清 Omentin-1 和 Chemerin 水平

根据是否对IVIG治疗敏感将川崎病患者分为IVIG敏感组($n=51$)和IVIG不敏感组($n=9$)。治疗前,IVIG不敏感组患儿血清 Chemerin 水平明显高于IVIG敏感组($P<0.05$),IVIG敏感组及不敏感组患儿血清 Omentin-1 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表4。

表4 IVIG 敏感与不敏感川崎病患者治疗前血清 Omentin-1 和 Chemerin 水平的比较
($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	例数	Omentin-1	Chemerin
IVIG 不敏感组	9	38 $\pm$ 2	447 $\pm$ 72
IVIG 敏感组	51	35 $\pm$ 7	324 $\pm$ 33
t 值		1.168	8.413
P 值		0.248	<0.001

2.5 川崎病合并 CAL 与不合并 CAL 患儿治疗前血清 Omentin-1 和 Chemerin 水平

根据是否合并 CAL 将川崎病患儿分为合并 CAL 组 ($n=13$) 和不合并 CAL 组 ($n=47$)。治疗前, 合并 CAL 组患儿血清 Chemerin 水平明显高于不合并 CAL 组患儿 ($P<0.05$), 而川崎病合并 CAL 与不合并 CAL 患儿血清 Omentin-1 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 5。

表 5 川崎病合并 CAL 与不合并 CAL 患儿治疗前血清 Omentin-1 和 Chemerin 水平比较

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

组别	例数	Omentin-1	Chemerin
不合并 CAL 组	47	34 ± 6	335 ± 35
合并 CAL 组	13	39 ± 5	396 ± 27
t 值		1.996	5.795
P 值		0.051	<0.001

3 讨论

川崎病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, 至今病因及发病机制未明, 血管内皮功能紊乱和损伤所导致的全身中小血管的炎症反应可能是其发病的中心环节, 脂源性细胞因子 Omentin-1 和 Chemerin 作为炎症的重要介质, 目前已被证实参与冠心病^[6]、心肌梗死^[7]的发病过程, 但是否参与川崎病及其所致 CAL 过程尚不明确。

Omentin-1 是 2004 年发现的一种新的脂源性细胞因子, 由脂肪组织内的血管基质细胞合成^[8], 其可以通过腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) /eNOS/NO 途径抑制 TNF- α 诱导的人脐静脉内皮细胞中 Jun 氨基末端激酶的激活和环氧合酶同工酶生成增多, 从而抑制炎症反应。体外实验表明, Omentin-1 可以抑制 CRP 水平和血管内皮生长因子诱导的细胞迁移和血管生成^[9], 提示 Omentin-1 是一种有抗炎作用的细胞因子。本研究中, 川崎病患儿血清 Omentin-1 浓度明显高于感染及健康对照组, 这与 Fioravanti 等^[1]对意大利川崎病患儿的的研究结果一致。在同为结缔组织疾病的青少年特发性关节炎中 Omentin-1 浓度亦明显升高, 而且升高的程度与受累关节的数目呈正相关^[10]。因此, 我们推测本研究中川崎病患儿 Omentin-1 水平增高可

能与特发性关节炎类似, 是一种代偿性增高, 但确切原因需进一步研究探讨。

趋化因子 Chemerin 是新发现的脂肪因子, 其可趋化浆细胞样树突状细胞和单核巨噬细胞到达炎症部位, 参与免疫炎症反应的调节^[11]。研究表明其可能参与冠心病^[2]、动脉粥样硬化^[3]中血管损害的病理过程。但关于川崎病中循环 Chemerin 水平尚缺乏研究。本研究中, 川崎病患儿血清 Chemerin 水平明显高于感染及健康对照组; 既往研究报道, 单核/巨噬细胞参与的免疫激活, 在川崎病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中发挥重要作用^[12], 提示 Chemerin 可能参与川崎病的发病过程; 进一步本研究发现治疗前, 合并 CAL 组患儿血清 Chemerin 水平明显高于不合并 CAL 组患儿, 提示 Chemerin 可能不仅参与川崎病的发病过程, 还可能参与 CAL 的内皮损伤和血管炎症反应损伤过程。

本研究比较了 IVIG 治疗前后血清中 Chemerin 和 Omentin-1 的浓度, IVIG 治疗后 Chemerin 浓度明显下降, 这进一步支持 Chemerin 参与了川崎病的血管炎症反应, 同时本研究发现 IVIG 不敏感川崎病患儿血清 Chemerin 水平明显高于 IVIG 敏感患儿, 提示 Chemerin 可能作为判断 IVIG 是否敏感的新的靶标。需要注意的是, 本研究中 IVIG 治疗前后 Omentin-1 水平并无明显差异, 且 IVIG 不敏感组及 IVIG 敏感组 Omentin-1 水平亦未见差异, 提示 Omentin-1 可能只是参与炎症反应的效应分子, 并未进一步参与川崎病血管内皮损伤过程, 但其具体原因尚需深入研究探讨。

脂肪组织分泌作为机体最大的内分泌器官, 分泌多种炎症因子及激素, 参与机体能量代谢及炎症反应、血管内皮细胞和平滑肌细胞功能等多方面生理功能的调节。本研究中, 提示血清 Chemerin 水平变化可能参与了川崎病全身炎症反应及 CAL 的发生, Chemerin 或许可以作为川崎病等全身免疫炎症反应疾病的预测因子, 对于早期鉴别诊断及治疗具有重要临床意义。

[参 考 文 献]

- [1] Fioravanti A, Simonini G, Cantarini L, et al. Circulating levels of the adipocytokines vaspin and omentin in patients with Kawasaki disease[J]. Rheumatol Int, 2012, 32(5): 1481-1482.

- [2] 张福庄, 陶红, 王永梅, 等. 心外膜脂肪体积与冠状动脉粥样硬化及左心室舒张功能的相关性研究[J]. 心肺血管病杂志, 2012, 31(1): 58-63.
- [3] Aksu F, Caliskan M, Keles N, et al. Chemerin as a marker of subclinical cardiac involvement in psoriatic patients[J]. *Cardiol J*, 2017, 24(3): 276-283.
- [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] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 778-788.
- [6] Onur I, Oz F, Yildiz S, et al. Serum omentin 1 level is associated with coronary artery disease and its severity in postmenopausal women[J]. *Angiology*, 2014, 65(10): 896-900.
- [7] Kadoglou NP, Tahmatzidis DK, Giannakoulas C, et al. Serum levels of novel adipokines, omentin-1 and chemerin, in patients with acute myocardial infarction: KOZANI STUDY[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2015, 16(5): 341-346.
- [8] Biscetti F, Nardella E, Bonadia N, et al. Association between plasma omentin-1 levels in type 2 diabetic patients and peripheral artery disease[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 74.
- [9] Aliasghari F, Izadi A, Jabbari M, et al. Are vaspin and omentin-1 related to insulin resistance, blood pressure and inflammation in NAFLD patients?[J]. *J Med Biochem*, 2018, 37(4): 470-475.
- [10] Carrión M, Frommer KW, Pérez-García S, et al. The adipokine network in rheumatic joint diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17). pii: E4091.
- [11] Wolk K, Sabat R. Adipokines in psoriasis: an important link between skin inflammation and metabolic alterations[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2016, 17(3): 305-317.
- [12] Parthasarathy P, Agarwal A, Chawla K, et al. Upcoming biomarkers for the diagnosis of Kawasaki disease: a review[J]. *Clin Biochem*, 2015, 48(16-17): 1188-1194.
- (本文编辑: 万静)