

抗中性粒细胞抗体在川崎病诊断中的价值

江志贵 刘玲 杨翠艳 吴洁

(佛山市顺德区龙江医院儿科, 广东 佛山 528318)

〔摘要〕 目的 探讨抗中性粒细胞抗体(ANCA)在川崎病诊断中的价值。方法 检测30例典型川崎病患儿和16例不完全川崎病患儿急性期、恢复期血清ANCA,并随机选取25例健康儿童作为对照组。同时对川崎病患儿急性期行超声心动图(UCG)检查。结果 川崎病患儿急性期血清ANCA阳性率为65%,其中不完全川崎病组和典型川崎病组血清ANCA阳性率分别为69%、63%,均明显高于对照组($P<0.01$)。川崎病患儿恢复期血清ANCA阳性率显著低于急性期(33% vs 65%, $P<0.05$)。川崎病患儿急性期血清ANCA阳性率显著高于UCG的阳性检出率($P<0.01$)。ANCA阳性患儿冠脉病变发生率明显高于ANCA阴性患儿(43% vs 13%, $P<0.05$)。结论 血清ANCA可以作为一项早期诊断川崎病的参考指标和发生冠脉损害的一项实验室预警指标。 [中国当代儿科杂志,2012,14(1):45-47]

〔关键词〕 川崎病; 抗中性粒细胞抗体; 冠脉病变; 儿童
〔中图分类号〕 R593 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1008-8830(2012)01-0045-03

Value of anti-neutrophil cytoplasmic antibody in diagnosis of Kawasaki disease

JIANG Zhi-Gui, LIU Ling, YANG Cui-Yan, WU Jie. Department of Pediatrics, Shunde Longjiang Hospital of Foshan, Foshan, Guangdong 528318, China (Email: jzhg@163.com)

Abstract: Objective To study the value of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in diagnosis of Kawasaki disease (KD). **Methods** Serum ANCA was detected in 30 children with typical Kawasaki disease (TKD) and in 16 with incomplete Kawasaki disease (IKD) in the acute and the recovery phases respectively. Twenty-five healthy children were randomly selected as a control group. An ultrasonic cardiography (UCG) was performed on children with KD in the acute phase. **Results** The mean positive rate of serum ANCA in the acute phase in KD children was 65%, with 69% in IKD children and 63% in TKD children, which were obviously higher than that in the control group ($P<0.01$). The positive rate of serum ANCA in the recovery phase in KD children was significantly lower than that in the acute phase (33% vs 65%, $P<0.05$). The positive rate of serum ANCA in the acute phase in children with KD was significantly higher than that detected by UCG ($P<0.01$). The incidence rate of coronary artery lesions in children with positive ANCA was obviously higher than that in children with negative ANCA (43% vs 13%; $P<0.05$). **Conclusions** Serum ANCA may be used as a reference index for early diagnosis of KD and secondary coronary artery lesions in children.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14 (1):45-47]

Key words: Kawasaki disease; Anti-neutrophil cytoplasmic antibody; Coronary artery lesion; Child

川崎病(KD)是一种病因未明的非特异性免疫性的全身血管炎病变,亦称黏膜皮肤淋巴结综合征。因其易累及冠状动脉,目前已成为儿童后天性心脏病的主要原因^[1]。目前,KD分典型KD(TKD)及不完全KD(IKD),其诊断主要依靠临床表现,尚缺乏特异性的诊断方法,尤其是IKD,常因误诊或漏诊而延误治疗,导致冠状动脉瘤的发生。据文献报道,IKD较TKD更容易并发冠状动脉损伤^[2-3]。因此,如何对KD做出早期诊断,并及时给予临床干预成为近年来人们关注的热点。近年来,抗中性粒细胞抗体(ANCA)在诊断KD中的价值逐渐被人们所重视。目前已经证实ANCA与血管炎的发生有关^[4]。而KD的主要病理改变是全身性血管炎,因此,ACAN与KD关系密切,且近些年已经在部分KD患儿血清中检测到ANCA^[5]。因此,本研究通过比较KD患儿与健康儿童的血清ACAN阳性率,探讨ANCA对KD的诊断价值。

〔收稿日期〕2011-09-28;〔修回日期〕2011-10-26
〔作者简介〕江志贵,男,本科,主治医师。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 TKD 组 选取 2006 年 1 月至 2011 年 9 月在我院儿科住院并符合 2002 年日本提出的 TKD 诊断标准^[6]的患儿 30 例。男 20 例,女 10 例;年龄 8 个月至 9 岁,平均 28.6 个月。30 例患儿均有发热,入选时发热病程最短 5 d,最长 12 d,平均 7 d。30 例均为初发,且既往无心血管方面的疾患。

1.1.2 IKD 组 选取同期在我院儿科住院并符合 2006 年提出的 IKD 的诊断标准^[7]的患儿 16 例。男 10 例,女 6 例;年龄 6 个月至 8 岁,平均 23.8 个月。患儿入选时发热病程最短 5 d,最长 15 d,平均 8.6 d。16 例均为初发,且既往无心血管方面的疾患。

1.1.3 对照组 选取同期在我院儿童保健门诊体检的健康儿童 25 例,男 15 例,女 10 例;年龄 12 个月至 10 岁,平均 34.6 个月;无心、肺、肾等方面疾患。

以上 3 组在性别、年龄方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 血清 ANCA 的测定 入院当天抽取患儿静脉血 2 mL,采用 ELISA 法检测血清 ANCA;治疗后恢复期复查血清 ANCA。检测试剂购自深圳裕盛嘉实业公司,操作步骤严格按说明书进行。

1.2.2 超声心动图检测 所有 KD 患儿在急性期均行超声心动图(UCG)检查,测量冠脉内径。冠状动脉扩张标准^[8]: < 5 岁者冠状动脉内径 > 3 mm, ≥5 岁者冠状动脉内径 > 4 mm。冠状动脉瘤诊断标准^[8]为冠状动脉局限或弥漫性扩张,其直径超过相邻正常冠状动脉的 1.5 倍。

1.2.3 治疗 TKD 和 IKD 两组患儿均予以大剂量静脉丙种球蛋白(2 g/kg)一次性静脉滴注,同时予阿司匹林口服,开始每日 30~50 mg/kg,分 3 次服用,热退后 3 d 逐渐减量,2 周左右减至每日 3~5 mg/kg,维持 6~8 周,如有冠脉病变,则延长至冠状动脉恢复正常。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计学软件。计数资料用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 KD 患儿急性期血清 ANCA 阳性率与对照组

的比较

46 例 KD 患儿中,急性期血清 ANCA 阳性 30 例,阳性率为 65%,其中 TKD 组 ANCA 阳性 19 例,IKD 组阳性 11 例,两组 ANCA 阳性率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。与对照组比较,TKD、IKD 及 KD 组患儿 ANCA 阳性率显著增加,差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)。见表 1。

表 1 各组患儿 ANCA 阳性率的比较 [例(%)]

组别	例数	ANCA 阳性
对照组	25	1(4)
KD 组	46	30(65) ^a
TKD	30	19(63) ^a
IKD	16	11(69) ^a

a: 与对照组比较, $P<0.01$

2.2 KD 患儿急性期与恢复期 ANCA 阳性率的比较

46 例 KD 患儿中,恢复期血清 ANCA 阳性 15 例,阳性率为 33%,较急性期的 65% 显著降低($\chi^2=9.79, P<0.01$)。其中 TKD 患儿恢复期血清 ANCA 阳性率由急性期的 63% (19/30) 降至 37% (11/30),差异有统计学意义($\chi^2=4.27, P<0.05$)。IKD 患儿恢复期血清 ANCA 阳性率由急性期的 69% (11/16) 降至 36% (4/11),差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 KD 患儿急性期血清 ANCA 阳性与冠脉病变的关系

KD 患儿急性期行 UCG 检查冠状动脉的情况显示 UCG 检测异常 15 例,阳性检出率为 33%,而 KD 患儿急性期 ANCA 的阳性率为 65%,显著高于冠脉病变的阳性检出率,差异有统计学意义($\chi^2=9.79, P<0.01$)。15 例发生冠脉病变的 KD 患儿中,ANCA 阳性患儿冠脉扩张 11 例,动脉瘤 2 例;ANCA 阴性患儿中冠脉扩张 2 例,无动脉瘤。ANCA 阳性患儿冠脉病变发生率显著高于 ANCA 阴性患儿,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 急性期血清 ANCA 阳性与阴性患儿冠脉病变发生的比较 [例(%)]

组别	例数	冠脉病变(扩张+动脉瘤)
ANCA 阳性	30	13(43)
ANCA 阴性	16	2(13)
χ^2 值		4.51
P 值		0.034

3 讨论

ANCA是近10年来国际上血管炎研究领域的热点之一。1982年由Davies等^[9]首先从肾小球肾炎和系统性血管炎患者的血清中检测到了ANCA。其包括胞浆型ANCA(c-ANCA)和核周型ANCA(p-ANCA),p-ANCA的靶抗原主要为髓过氧化物酶(MPO),c-ANCA的靶抗原主要为蛋白水解酶3(PR3)。髓过氧化物酶(MPO)存在于中性粒细胞嗜天青颗粒和单核细胞的溶酶体中,可以催化过氧化氢和卤素反应产生次卤酸,在中性粒细胞中发生氧爆炸或产生超氧阴离子,释放氧自由基对血管内皮细胞产生损伤和细胞溶解,从而造成血管的损伤性炎症^[10]。也有人认为ANCA可直接损伤血管内皮,导致血管炎。动物实验证明动脉炎的发生与MPO有关^[11]。PR3存在于中性粒细胞和单核细胞的嗜天青颗粒中,可以消化、降解不溶于水的弹力蛋白,还可以消化降解许多不同的细胞外基质,如纤粘连蛋白I(fibronectin I)、胶原IV(collagen IV)、层粘连蛋白I(laminin I),此外PR3还可以促进中性粒细胞迁移通过基底膜,因此,PR3可能造成血管损伤,在血管炎发病中起重要作用^[12]。

在KD患儿中人们也注意到了ANCA的变化,研究发现在KD患儿中具有一定的特异性。许洪平等^[5]检测297例各类患儿的血清ANCA,阳性检出率以KD最多,占总阳性数的57.69%。本研究显示,KD患儿,包括TKD和IKD患儿,血清ANCA阳性率在急性期明显高于对照组,而在恢复期显著下降,提示血清ANCA阳性率在KD急性期增高有助于KD的早期诊断,可作为早期诊断的一个重要参考指标。因此,当临床上遇到可疑KD的患儿时,可增加血浆ANCA的检测以提高早期诊断的检出率,及早给予干预,减少并发症的发生。

临床上应用UCG检查冠脉病变是协助诊断KD的有效手段。对于发热>5 d,且5项KD临床特征中不足4项者,如超声心动图有冠状动脉损害,亦可确诊为KD^[13]。文献报道,KD患儿冠脉病变发生率为20%~30%^[14],本研究的冠脉病变发生率为33%,与文献基本相符。本研究显示急性期血清ANCA阳性率为65%,与UCG阳性检出率比较,差异有统计学意义,提示对于可疑KD患者,凭UCG结果显示有无冠脉病变来协助诊断仍有漏诊或误诊

的可能。因此,还应尽可能行血清ANCA检测。本研究还提示血清ANCA阳性的KD患儿冠状动脉病变的发生率显著高于ANCA阴性患儿,说明血清ANCA与KD的冠脉病变有一定相关性,在冠状动脉损害的病理发生发展中起一定的作用。综上所述,在KD发生发展中,血清ANCA可能是一个重要的病理因素,可作为早期KD的参考诊断指标和发生冠状动脉损害的一项实验室预警指标。

【参考文献】

- [1] Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, 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]. Pediatrics, 2004, 114(6): 1708-1733.
- [2] 王秀英,董海云,许毅,刘东海. 88例不完全川崎病的临床特点及随访分析[J]. 中国当代儿科杂志,2011,13(1):57-59.
- [3] 谢利剑,徐萌,黄敏,陈秀玉,李锦康,华仰德. 547例川崎病临床分析及伴冠脉病变高危因素探讨[J]. 临床儿科杂志, 2008,26(5):389-391.
- [4] 郭东更,宫怡. 抗中性粒细胞胞浆抗体在风湿性疾病中的作用机制[J]. 临床荟萃,2006,21(24):1800.
- [5] 许洪平,何威逊,田国力. 抗中性粒细胞胞浆抗体特异性靶抗原的检测在儿科临床中的应用[J]. 中国医学文摘·儿科学,2005,24(6):321-322.
- [6] Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, Ogawa S, Nakamura Y, Kiyosawa N, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition)[J]. Pediatr Int, 2005, 47(2): 232-234.
- [7] 中华儿科杂志编辑委员会. 川崎病专题讨论会纪要[J]. 中华儿科杂志,2007,45(11):826-830.
- [8] Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, Okada Y, Tamura K, Tomomasa T, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease[J]. Circulation, 2006, 113(22): 2606-2612.
- [9] Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? [J]. Br Med J (Clin Res Ed), 1982, 285(6342): 606.
- [10] 李桂英,路学文. ANCA的秘密[J]. 国外医学泌尿系统分册, 2002,21(2):54-57.
- [11] Gross WL, Csernok E, Helmchen U. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies, autoantigens, and systemic vasculitis[J]. APMIS, 1995, 103(2): 81-97.
- [12] 张晓时,何维敏. 抗中性粒细胞胞浆抗体及其相关系统性血管炎的研究进展[J]. 国外医学(临床生物化学与检验学分册), 2002, 23(2): 76-78.
- [13] 黄敏. 不完全川崎病的诊断与治疗[J]. 临床儿科杂志,2008, 26(10):912-914.
- [14] 陈新民. 川崎病的诊断治疗现状[J]. 实用儿科临床杂志, 2008,23(9): 719-720.

(本文编辑:邓芳明)