

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.12.018

论著·临床研究

可溶性黏附分子在丙种球蛋白 无反应型川崎病中的表达

刘凡 丁艳 尹薇

(湖北省武汉市妇女儿童医疗保健中心风湿免疫科, 湖北 武汉 430016)

[摘要] 目的 探讨可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)在静脉注射丙种球蛋白(IVIG)无反应型川崎病(KD)患儿中表达的特点和意义。方法 选取使用IVIG治疗的KD患儿271例,其中IVIG敏感型252例,IVIG无反应型19例;发生冠脉扩张的患儿78例;同年龄健康对照组36例。ELISA法检测血浆sICAM-1水平,同时实验室检测全血WBC、中性粒细胞、CRP、血清谷草转氨酶、血钠和血钾水平。结果 IVIG治疗前,敏感型及无反应型患儿sICAM-1水平均明显高于对照组($P<0.05$),且无反应型患儿sICAM-1水平亦高于敏感型患儿($P<0.05$);IVIG治疗后24~48h,无反应型患儿sICAM-1水平高于敏感型患儿($P<0.05$);IVIG治疗前,IVIG敏感合并冠脉扩张患儿中sICAM-1水平明显高于IVIG敏感合并无冠脉扩张患儿($P<0.05$),IVIG无反应合并冠脉扩张患儿sICAM-1水平亦明显高于IVIG无反应合并无冠脉扩张患儿($P<0.05$);无反应型患儿sICAM-1水平与治疗前后WBC水平变化均呈正相关(分别 $r=0.7562$ 、 0.8435 ,均 $P<0.01$),与治疗前后CRP水平变化亦呈正相关($r=0.8936$, $P<0.01$)。结论 高水平的sICAM-1表达可望作为预测KD患儿对IVIG反应情况及发生冠脉扩张的一项危险因素。[中国当代儿科杂志,2013,15(12):1109-1112]

[关键词] 川崎病;静脉注射丙种球蛋白无反应;可溶性细胞间黏附分子-1;儿童

Expression of sICAM-1 in children with intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease

LIU Fan, DING Yan, YIN Wei. Department of Rheumatology, Wuhan Women and Children's Medical Center, Wuhan 430016, China (Yin W, Email: yinw107@107yahoo.com.cn)

Abstract: Objective To investigate the expression of soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and its significance in children with intravenous immunoglobulin (IVIG)-resistant Kawasaki disease (KD). **Methods** A total of 271 children with KD who received IVIG treatment (including 252 IVIG-sensitive cases and 19 IVIG-resistant cases) were selected in the study; 78 of the 271 children had coronary artery dilation. Thirty-six age-matched healthy children were selected as the control group. Plasma sICAM-1 levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. White blood cell count (WBC), neutrophil count, C-reactive protein (CRP), aspartate aminotransferase (AST), serum sodium, and serum potassium were measured by laboratory tests. **Results** Before IVIG treatment, the IVIG-sensitive cases and IVIG-resistant cases had significantly higher sICAM-1 levels than the control group ($P<0.05$), and the IVIG-resistant cases had significantly higher sICAM-1 levels than the IVIG-sensitive cases ($P<0.05$). After 24-48 hours of IVIG treatment, the IVIG-resistant cases had significantly higher sICAM-1 levels than the IVIG-sensitive cases ($P<0.05$). Before IVIG treatment, among the IVIG-sensitive cases, the sICAM-1 level was significantly higher in those with coronary artery dilation than in those without coronary artery dilation ($P<0.05$); among the IVIG-resistant cases, the sICAM-1 level was significantly higher in those with coronary artery dilation than in those without coronary artery dilation ($P<0.05$). In the IVIG-resistant cases, sICAM-1 level was positively correlated with WBC (before and after treatment) ($r=0.7562$, $P<0.01$; $r=0.8435$, $P<0.01$) and CRP (after treatment) ($r=0.8936$, $P<0.01$). **Conclusions** High sICAM-1 level may be used as a risk factor for resistance to IVIG and coronary artery dilation in children with KD.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(12): 1109-1112]

Key words: Kawasaki disease; Resistance to intravenous immunoglobulin; Soluble intercellular adhesion molecule-1; Child

[收稿日期] 2013-06-30; [修回日期] 2013-07-17

[作者简介] 刘凡,女,硕士,主治医师。

[通信作者] 尹薇,主任医师。

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种以全身血管炎为主要病变的急性热性发疹性疾病,主要侵犯全身中、小动脉,尤其是冠状动脉,严重者可形成冠状动脉瘤(coronary artery aneurysm, CAA),目前KD冠状动脉病变已成为儿童后天性心脏病的主要病因之一^[1-2],但自静脉注射丙种球蛋白(IVIG)和口服阿司匹林(aspirin, ASA)作为KD的标准化一线治疗以来,KD患儿的临床状态有了改善,冠状动脉瘤的发生率也随之明显下降。尽管如此,10%~15% KD患儿对IVIG治疗无反应,且大量研究认为,这部分IVIG无反应型KD患儿更易发生冠状动脉损害^[3]。如何在KD的病程早期识别并及时有效的采取治疗措施,仍是临床关注的重要问题。

由黏附分子介导的细胞黏附被认为是机体免疫应答一系列过程中非常重要的早期步骤,但某些特定黏附分子的表达失控则会引起异常的免疫应答,导致许多免疫疾病的发生。可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)在正常人外周血及体液中含量甚微,但在某些病理状态下可异常增高^[4]。sICAM-1在感染和某些自身免疫性疾病中的表达多见报道,但未见在IVIG无反应型KD病例中的报道,本研究探讨了sICAM-1在IVIG无反应型KD中表达的特点和意义,旨在为临床早期甄别和及时治疗IVIG无反应型KD提供帮助。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2011年3月至2012年2月于本院风湿免疫科就诊的271例KD患儿为研究对象,其中男182例,女89例,男:女=2.04:1,年龄9个月~7.5岁,平均 2.9 ± 2.2 岁。所有KD患儿均符合诊断标准,并在起病10 d内应用IVIG治疗。271例KD患儿中,发生冠脉扩张的患儿78例。另选取于本院行健康体检的36例儿童为对照组,其中男21例,女15例,年龄8个月~9岁,平均 3.2 ± 1.7 岁,两组儿童在年龄、性别方面比较差异无统计学意义($P=0.896$, $P>0.05$)。本实验已获得医院学术伦理委员会讨论通过,并取得受试者家属知情同意。

1.2 诊断和纳入标准

KD诊断标准使用第7次世界小儿川崎病研讨会修订的KD诊断标准^[5];冠脉扩张的超声心动图诊断标准参照日本厚生省制定的诊断标准: <5 岁

的患儿冠状动脉内径 >3.0 mm, ≥ 5 岁患儿冠状动脉内径4.0 mm或任一段冠状动脉内径是邻近段的1.5倍;冠脉瘤诊断标准为冠状动脉局限或弥漫性扩张,其直径超过了相邻正常冠脉的1.5倍;IVIG无反应型KD诊断标准统一采用我国2007年全国KD专题讨论会建议通过的定义^[3],即指IVIG治疗36 h发热不退(体温 $\geq 38^\circ\text{C}$)或给药2~7 d症状再现(发热及至少1项KD症状),除外继发感染情况下可判断为IVIG无反应型KD。

1.3 方法

两组儿童采集外周血并分离血清, -30°C 冰箱保存备用。ELISA法检测人血清sICAM-1(试剂盒购于美国罗氏公司),检测方法参照试剂盒说明书;采用P800全自动生化分析仪检测血清谷草转氨酶(AST)、血钠和血钾水平;血液分析仪用于测定WBC和中性粒细胞;BN II A-CRP分析仪用于测定CRP。

1.4 统计学分析

采用SPSS 16.0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,两组独立样本比较采用 t 检验;多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用SNK- q 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料分析

271例KD患儿中,252例首次用药后体温减退,属初始IVIG治疗敏感,发生率为93.0%;19例对首次IVIG治疗无反应,发生率为7.0%。

2.2 IVIG治疗前各组sICAM-1水平及部分实验室指标的比较

IVIG敏感型及无反应型患儿sICAM-1、WBC、中性粒细胞、CRP及AST水平均明显高于对照组(均 $P<0.05$),且无反应型患儿上述指标水平均高于敏感型患儿(均 $P<0.05$);无反应型患儿血钾及血钠水平均低于对照组(均 $P<0.05$),而无反应型患儿仅血钠水平低于敏感型患儿($P<0.05$)。见表1。

2.3 IVIG无反应型和敏感型患儿在IVIG治疗24~48 h后sICAM-1水平及部分实验室指标的比较

无反应型患儿sICAM-1、WBC、中性粒细胞及CRP水平在IVIG治疗24~48 h后均较敏感型患儿显著升高(均 $P<0.05$)。见表2。

表 1 IVIG 治疗前各组 sICAM-1 水平及实验室指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	sICAM-1 ($\mu\text{g/L}$)	WBC ($\times 10^9/\text{L}$)	中性粒细胞	CRP (mg/L)	AST (mmol/L)	K ⁺ (mmol/L)	Na ⁺ (mmol/L)
对照组	36	320 $\pm$ 67	9 $\pm$ 6	0.49 $\pm$ 0.13	1.4 $\pm$ 0.8	31 $\pm$ 66	4.68 $\pm$ 0.23	141 $\pm$ 6
无反应组	19	492 $\pm$ 102 ^{a,b}	19 $\pm$ 7 ^{a,b}	0.78 $\pm$ 0.12 ^{a,b}	92.1 $\pm$ 69.3 ^{a,b}	89 $\pm$ 142 ^{a,b}	3.97 $\pm$ 0.92 ^a	132 $\pm$ 5 ^{a,b}
敏感组	252	449 $\pm$ 92 ^a	15 $\pm$ 6 ^a	0.69 $\pm$ 0.08 ^a	84.4 $\pm$ 57.7 ^a	50 $\pm$ 66 ^a	4.43 $\pm$ 0.77	137 $\pm$ 7 ^a
F 值		36.160	23.259	92.528	37.257	3.821	5.745	11.007
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.023	0.004	<0.001

a: 与对照组比较, $P < 0.05$; b: 与敏感组比较, $P < 0.05$ 。

表 2 IVIG 无反应型和敏感型患儿 IVIG 治疗 24~48 h 后 sICAM-1 水平及部分实验室指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	sICAM-1 ($\mu\text{g/L}$)	WBC ($\times 10^9/\text{L}$)	中性粒细胞	CRP (mg/L)
无反应组	19	489 $\pm$ 114	18 $\pm$ 6	0.81 $\pm$ 0.19	98 $\pm$ 54
敏感组	252	413 $\pm$ 149	12 $\pm$ 4	0.62 $\pm$ 0.05	23 $\pm$ 16
t 值		2.202	6.467	11.590	15.133
P 值		0.029	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 sICAM-1 水平在 IVIG 无反应型和敏感型患儿合并冠脉扩张中的比较

发生冠脉扩张的 78 例患儿中, IVIG 敏感型患儿 63 例, IVIG 无反应型患儿 15 例; 未发生冠脉扩张的 193 例患儿中, IVIG 敏感型患儿 189 例, IVIG 无反应型患儿 4 例。IVIG 治疗前, IVIG 敏感合并冠脉扩张患儿 sICAM-1 水平高于 IVIG 敏感合并无冠脉扩张患儿 ($t=2.452$, $P=0.015$); IVIG 无反应合并冠脉扩张患儿 sICAM-1 水平亦高于 IVIG 无反应合并无冠脉扩张患儿 ($t=2.174$, $P=0.039$)。

2.5 IVIG 无反应型患儿 sICAM-1 水平与部分实验室指标相关性分析

IVIG 无反应型患儿 sICAM-1 水平与治疗前后全血 WBC 水平变化均呈正相关 (分别 $r=0.7562$ 、 0.8435 , 分别 $P=0.0032$ 、 0.0039), 与治疗后 CRP 水平变化呈正相关 ($r=0.8936$, $P=0.0042$)。

2.6 IVIG 无反应型患儿的后期治疗情况

19 例 IVIG 无反应型患儿中, 13 例接受追加 IVIG (2 g/kg) 治疗, 6 例接受激素治疗, 均热退, 热退后 sICAM-1 水平均恢复到接近正常值水平。

3 讨论

部分 KD 患儿对 IVIG 治疗效果欠佳, 成为 KD 急性期治疗难点之一。鉴于 IVIG 无反应型 KD 患者的冠状动脉病变发生率及严重程度均明显高于 IVIG 敏感型^[6], 早期识别 IVIG 无反应型 KD 并予积极治疗非常重要。本组资料显示, IVIG 无反

应型的发生率为 7.0%, 与近年来的国内外类似报道相近^[7]。各研究报道的差异可能与遗传背景有关^[8]。关于 IVIG 无反应型 KD 的预测, 有研究提出 IVIG 治疗前中性粒细胞比例、CRP 水平, 治疗后白细胞水平, 中性粒细胞比例、CRP 水平, 血胆固醇、血钠及血钾水平可视为 IVIG 无反应的危险因素^[9-11]。本研究分析发现: IVIG 无反应型 KD 患儿 sICAM-1 高水平表达, 与 IVIG 无反应型 KD 的多种已知危险因素水平变化呈正相关。

KD 血管炎的基础病变为血管内皮细胞的活化、损伤及血管内皮下层的破坏, 也是 KD 免疫损伤向血管壁深层发展的基础。各种研究发现, 炎症因子、低氧血症、凝血酶等刺激因素导致血管内皮细胞活化损伤, 其细胞表面短暂表达 ICAM-1 后迅速释放入血, 形成的 sICAM-1, 可有效反映血管内皮细胞的活化、损伤^[12], 且与血管内皮下层降解、破坏密切相关^[13]。已知内皮细胞与免疫活性细胞间相互黏附是导致炎症反应向血管深层浸润的始动因素^[14], 黏附分子介导 KD 全身循环中的免疫效应细胞向血管局部浸润, 在其血管损伤的病理生理发生机制中起重要作用。血浆 sICAM-1 水平可作为反映 KD 血管炎病变的指标^[12]。本研究分析发现: IVIG 无反应型 KD 患儿 sICAM-1 高水平表达, 与 IVIG 无反应型 KD 的多种已知危险因素水平变化呈正相关。而 IVIG 无反应患儿在经过再次丙种球蛋白冲击治疗或激素治疗后, sICAM-1 水平很快恢复到接近正常值水平。因此推测, 对 sICAM-1 表达的抑制可能是 IVIG 的作用机制之一, 而 sICAM-1 过度表达和丙种球蛋白对 sICAM-1 的抑制不足也可能是 IVIG 无反应的其中一个原因。高水平的 sICAM-1 表达可望作为预测 IVIG 无反应型 KD 的一项危险因素。

sICAM-1 介导的细胞黏附过度增强或白细胞持续浸润, 并释放大炎症介质和化学物质, 是造成脏器持续损伤的重要因素^[15]。KD 患儿内皮细胞表面 sICAM-1 表达明显增强, 在冠状动脉并发症的患儿更为显著^[16], 有研究证实, ICAM-1 在成

熟血管内皮上表达受抑制,比未成熟血管管腔及新生血管内皮上的表达弱,说明了ICAM-1在血管新生中的重要作用^[17]。推测sICAM-1可能与血管新生、参与血管重塑有关。本研究发现,无论是IVIG敏感组还是IVIG无反应组,合并冠状动脉损害的KD患儿其sICAM-1水平表达较无冠状动脉损害的KD患儿显著增高,这也进一步表明sICAM-1与KD冠状动脉损害有关,参与了冠状动脉损害的发生。因此,高水平的sICAM-1表达可望成为预测KD冠脉扩张的一项危险因素,而通过抑制sICAM-1表达的治疗是否能够降低KD冠状动脉损害的发生率,以及降低IVIG无反应型KD的发生率,尚需大样本的试验和进一步的研究及探讨。

因此,对KD患儿sICAM-1表达的检测,有助于早期甄别和及时治疗IVIG无反应型KD,对深入理解IVIG无反应型KD及冠状动脉损害发病机制,选择有效药物,降低KD患儿的心血管并发症具有重要意义。

[参 考 文 献]

- [1] 李焰,王献民,柳颐龄,石坤,杨艳峰,郭永宏.川崎病患儿并发冠状动脉病变的危险因素分析[J].中国当代儿科杂志,2012,14(12):938-941.
- [2] 段超,杜忠东,王玉,贾立群.川崎病冠脉瘤患儿远期血管内皮功能的研究[J].中国当代儿科杂志,2011,13(5):373-376.
- [3] 方宏,李雪迎,杜军保.静脉注射丙种球蛋白无反应型川崎病药物治疗 Meta 分析[J].中国实用儿科杂志,2010,25(7):551-556.
- [4] 姜波,吴红,陈世锋,吴隆敬.可溶性细胞间黏附分子-1和可溶性选择素E在自身免疫性风湿病中的表达[J].中华风湿病学杂志,2006,10(4):230-232.
- [5] Yanagawa H, Sonobe T. Changes in the diagnostic guidelines for Kawasaki disease[M]//Yanagawa H, Nakamura Y, Yashiro M. Epidemiology of Kawasaki disease: a 30-year achievement. Tokyo: Shindan-To-Chiryosha, 2004: 24-32.
- [6] Adachi S, Sakaguchi H, Kuwahara T, Uchida Y, Fukao T, Kondo N. High regression rate of coronary aneurysms developed in patients with immune globulin-resistant Kawasaki disease treated with steroid pulse therapy[J]. Tohoku J Exp Med, 2010, 220(4): 285-290.
- [7] Uehara R, Belay ED. Epidemiology of Kawasaki disease in Asia, Europe, and the United States[J]. J Epidemiol, 2012, 22(2): 79-85.
- [8] Ban JY, Kim SK, Kang SW, Yoon KL, Chung JH. Association between polymorphisms of matrix metalloproteinase 11(MMP-11) and Kawasaki disease in the Korean population[J]. Life Sci, 2010, 86(19-20): 756-759.
- [9] 闫辉,万宏,杜军保,陈永红,李万镇,刘雪芹,等.静脉注射丙种球蛋白无反应型川崎病危险因素及预测分析[J].实用儿科临床杂志,2012,27(21):1637-1640.
- [10] Sleeper LA, McCrindle BM, Minich LL, Li JS, Mason W, Colan SD, et al. Evaluation of Kawasaki disease risk-scoring systems for intravenous immunoglobulin resistance[J]. J Pediatr, 2011, 158(5): 831-835.
- [11] Hwang JY, Lee KY, Rhim JW, Youn YS, Oh JH, Han JW, et al. Assessment of intravenous immunoglobulin non-responders in Kawasaki disease[J]. Arch Dis Child, 2011, 96(11): 1088-1090.
- [12] 王敏,蒋利萍,李秋,李欣,王莉佳,杨锡强. CD40L、可溶性粘附分子及 MMP9 在川崎病中的表达及意义[J]. 实用临床免疫学, 2006, 22(9): 867-869.
- [13] Loftus IM, Thompson MM. The role of matrix metalloproteinases in vascular disease[J]. Vasc Med, 2002, 7(2): 117-133.
- [14] 陈建粮. 细胞间粘附分子 I 表达的调控[J]. 国外医学免疫学分册, 2000, 23: 272-275.
- [15] 付劲蓉,李成荣,周玉峰. 粘附分子在川崎病血管炎性损伤中的作用机制探讨[J]. 中华儿科杂志, 2002, 40(2): 108-109.
- [16] 宋宜慧,黄熙. 细胞间粘附分子-1与血管生成的研究进展[J]. 免疫学杂志, 2012, 28(6): 530-533.
- [17] Nowak-Sliwinska P, van Beijnum JR, van Berkel M, van den Bergh H, Griffioen AW. Vascular regrowth following photodynamic therapy in the chicken embryo chorioallantoic membrane patrycja nowak-sliwinska[J]. Angiogenesis, 2010, 13(4): 281-292.

(本文编辑: 万静)