

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.09.008

论著·临床研究

儿童川崎病并发冠状动脉损害的危险因素分析

邓永超¹ 王勋² 唐喜春¹ 黄彩芝¹ 杨娟¹ 莫丽亚¹

(湖南省儿童医院 1. 检验科; 2. 心血管内科, 湖南 长沙 410007)

[摘要] **目的** 探讨儿童川崎病(KD)并发冠状动脉损害(CAL)的危险因素。**方法** 回顾性分析895例KD患儿的病历资料,将其分为并发CAL组($n=284$)和未并发CAL的对照组($n=611$),比较两组临床及实验室指标,并对KD患儿并发CAL的危险因素进行多因素logistic回归分析。**结果** 男性、发生CAL以外并发症、不典型KD、静脉注射丙种球蛋白(IVIG)抵抗、IVIG治疗前发热时间 >5 d、血清降钙素原(PCT)增高为KD患儿并发CAL的独立危险因素(OR 值分别为1.712、2.028、3.655、2.912、1.350、1.068,均 $P<0.05$),而血清白蛋白(ALB)较高为保护性因素($OR=0.931$, $P<0.05$)。血清PCT与ALB预测KD患儿并发CAL的曲线下面积(AUC)分别为0.631、0.558。**结论** 男性KD患儿、不典型KD患儿以及发生CAL以外并发症、发热时间较长、IVIG治疗抵抗的KD患儿并发CAL的风险较高。血清PCT与ALB预测KD患儿并发CAL的价值不大。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(9): 927-931]

[关键词] 川崎病; 冠状动脉损害; 危险因素; 儿童

Risk factors for coronary artery lesions secondary to Kawasaki disease in children

DENG Yong-Chao, WANG Xun, TANG Xi-Chun, HUANG Cai-Zhi, YANG Juan, MO Li-Ya. Department of Clinical Laboratory of Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China (Mo L-Y, Email: mly7432@aliyun.com)

Abstract: Objective To explore the risk factors for coronary artery lesions (CAL) secondary to Kawasaki disease (KD) in children. **Methods** The medical data of 895 children with KD were retrospectively reviewed. The patients were classified into two groups according to the presence of CAL: CAL ($n=284$) and control ($n=611$). The clinical and laboratory indices were compared between the two groups. The risk factors for the development of CAL in children with KD were identified by multiple logistic regression analysis. **Results** Male gender ($OR=1.712$), occurrence of non-CAL complications ($OR=2.028$), atypical KD ($OR=3.655$), intravenous immunoglobulin (IVIG) resistance ($OR=2.912$), more than 5 days of fever duration before IVIG treatment ($OR=1.350$), and increased serum procalcitonin (PCT) level ($OR=1.068$) were the independent risk factors for the development of CAL in children with KD ($P<0.05$), whereas increased serum albumin (Alb) level was a protective factor ($OR=0.931$, $P<0.05$). The areas under the receiver operating characteristic curve of serum PCT and ALB for prediction of the development of CAL in children with KD were 0.631 and 0.558, respectively. **Conclusions** Male gender, atypical KD, occurrence of other non-CAL complications, long duration of fever and IVIG resistance are associated with an increased risk for CAL in children with KD. Serum PCT and ALB have little value in the prediction of CAL in children with KD.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(9): 927-931]

Key words: Kawasaki disease; Coronary artery lesion; Risk factor; Child

川崎病(Kawasaki disease, KD)的病因和发病机制不明,且可能并发多个系统和脏器的损害,其中以冠状动脉损害(CAL)最为常见,严重者可发生冠状动脉瘤,造成心肌缺血梗死甚至危及生

命。早期发现患儿有无CAL并及时进行正确的干预是影响KD预后的关键。有研究发现未经有效治疗的KD患儿约15%~30%会并发冠状动脉瘤,而早期采用大剂量免疫球蛋白静脉注射(IVIG),能

[收稿日期] 2014-12-20; [接受日期] 2015-02-06

[作者简介] 邓永超,男,硕士,副主任技师。

[通信作者] 莫丽亚,女,主任技师。

够大大降低冠状动脉瘤的发生率^[1]。因此,如何预测CAL的发生,早期采取干预措施,从而降低其发生的风险成为临床急需解决的问题。近年来,有关KD患儿并发CAL的高危因素的研究或多或少存在诸如样本量小、实验室指标单一且无法常规开展以及未考虑各因素间的相互影响等局限性^[2-5]。本研究采用大样本病例对照研究,对可能影响CAL发生的临床和实验室常规指标进行较全面的多因素统计分析,控制混杂因素并筛选出预测CAL最有意义的指标,从而为临床早期预测和识别KD患儿是否具有并发CAL的高风险,以采取有效的干预手段防止CAL的发生提供客观依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2012年6月至2014年9月在我院住院,并按相应诊断标准^[6]确诊为KD(包括不典型KD)患儿共1138例,从住院病历中摘取相关信息,按照确定的纳入与排除标准,最终895例(典型KD 761例,不典型KD 134例)入选。采用病例对照研究方法,选取入选患儿中符合CAL诊断标准^[7]的病例共284例作为CAL组(病例组),其中男性204例,女性80例,年龄最小为1个月,最大为15岁3个月,平均年龄 32 ± 24 个月。611例未并发CAL的患儿作为对照组,其中男性374例,女性237例,年龄最小为1个月,最大为16岁2个月,平均年龄 31 ± 22 个月。

纳入标准包括:(1)心脏彩超证实发生CAL和未发生CAL的KD病例分别纳入病例组和对照组;(2)有完整临床及实验室检查资料。排除标准包括:(1)血培养阳性的败血症病例;(2)伴随肿瘤、血液病、先天性畸形、遗传代谢病、原发性心肌炎、重要脏器的原发性疾病;(3)无完整临床及实验室检查资料。

1.2 方法

设计KD患儿并发CAL的危险因素调查表,从被纳入病历资料中收集如下内容:患儿的诊断、性别、年龄、出生情况(是否足月和顺产)、入院前半年患病情况(肺炎、手足口病)、支原体感染、有无入院前治疗史、CAL以外的并发症(包

括中重度肝损害、心包积液、肾损害、关节痛以及严重腹泻)、是否为不典型KD、IVIG治疗前发热持续时间、是否有IVIG抵抗(首次IVIG治疗后36h发热仍然持续或再次发热者称为IVIG抵抗)、C反应蛋白(CRP)、血红蛋白(Hb)、血小板(PLT)计数、白蛋白(ALB)、血沉(ESR)、降钙素原(PCT)、白细胞(WBC)计数、中性粒细胞(NE)比值、钠离子(Na^+)浓度、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌红蛋白(Mb)。实验室资料均选取患儿入院时的首次检查结果。

1.3 统计学分析

将病历资料录入Excel文档,整理核对后,导入SPSS 13.0软件包。正态分布的计量资料以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用成组 t 检验;非正态分布的计量资料用中位数(四分位间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用非参数检验。计数资料采用例数和百分率 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用卡方检验。单因素分析有统计学意义的变量进行多因素logistic逐步回归分析。检验水准为双侧 $\alpha=0.05$ ($P<0.05$)。

2 结果

2.1 CAL组和对照组间临床特征的比较

检验结果显示,CAL组和对照组间男性比例、IVIG治疗前发热持续时间及不典型KD、IVIG抵抗、伴有CAL以外并发症的发生率差异有统计学意义,见表1。

2.2 CAL组和对照组实验室检测指标的比较

检验结果显示,CAL组和对照组间Hb、PLT、ALB、ESR以及PCT比较差异有统计学意义,见表2。

2.3 KD患儿并发CAL危险因素的多因素分析

将有无CAL作为因变量,以上述单因素分析有统计学意义的指标作为自变量引入多因素logistic回归分析,结果显示,男性、不典型KD、发生CAL以外并发症、IVIG治疗前发热持续时间 >5 d、IVIG抵抗、高PCT水平是KD患儿并发CAL的危险因素,而高ALB水平是保护性因素($P<0.05$),见表3。

表 1 CAL 组与对照组临床特征比较 [n (%)]

因素	对照组 (n=611)	CAL 组 (n=284)	χ^2 值	P 值
男性	374(61.2)	204(71.8)	9.101	0.003
年龄				
<1 岁	102(16.7)	56(19.7)	3.184	0.074
1~5 岁	446(73.0)	191(67.3)		
>5 岁	63(10.3)	37(13.0)		
IVIG 治疗前发热持续时间				
≤ 5 d	278(45.5)	92(32.4)	13.730	<0.001
>5 d	333(54.5)	192(67.6)		
早产	13 (2.1)	8 (2.8)	0.157	0.636
剖宫产	254(41.6)	129(45.4)	1.023	0.312
入院前半年患过肺炎或手足口病	42(6.9)	23(8.1)	0.269	0.604
入院前治疗史	587(96.1)	273(96.1)	0.001	0.969
不典型 KD	55(9.0)	79(27.8)	52.448	<0.001
IVIG 抵抗	24(3.9)	39(13.7)	25.705	<0.001
并发支原体感染	236(38.6)	101(35.6)	0.649	0.420
CAL 以外并发症	94(10.5)	78(27.5)	17.455	<0.001

表 2 两组患儿实验室检测指标比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	对照组 (n=611)	CAL 组 (n=284)	t(Z) 值	P 值
WBC ($\times 10^9/L$)	15 $\pm$ 7	16 $\pm$ 8	1.583	0.115
NE (%)	66 $\pm$ 16	67 $\pm$ 17	0.170	0.865
Hb (g/L)	109 $\pm$ 12	107 $\pm$ 14	2.240	0.026
PLT ($\times 10^9/L$)	352 $\pm$ 136	396 $\pm$ 195	3.429	0.001
ALB (g/L)	36 $\pm$ 4	34 $\pm$ 5	3.961	0.001
Na ⁺ (mmol/L)	136 $\pm$ 3	136 $\pm$ 4	0.119	0.905
ESR (mm/h)	69(53,86)	77(55,89)	(2.854)	0.004
CRP (mg/L)	63(33,117)	60(32,107)	(0.976)	0.329
ALT (U/L)	34(19,71)	30(19,66)	(0.288)	0.288
CK (U/L)	41(25,73)	36 (23,67)	(1.695)	0.090
CK-MB (U/L)	10(8,13)	10(8,13)	(0.077)	0.939
PCT (ng/mL)	0.55(0.17,1.37)	1.21(0.28,3.77)	(6.339)	<0.001
Mb ($\mu g/L$)	23(12,39)	20(10,35)	(1.291)	0.197

注: WBC: 白细胞计数; NE: 中性粒细胞比值; Hb: 血红蛋白; PLT: 血小板计数; ALB: 血清白蛋白; Na⁺: 钠离子浓度; ESR: 红细胞沉降率; CRP: C 反应蛋白; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; CK: 肌酸激酶; CK-MB: 肌酸激酶同工酶; PCT: 降钙素原; Mb: 肌红蛋白。

表 3 KD 患儿并发 CAL 的 logistic 回归分析 *

变量	b	S _b	Wald χ^2	P 值	OR 值	95%CI
男性	0.532	0.171	9.611	0.002	1.712	1.211~2.422
不典型 KD	1.291	0.208	39.103	<0.001	3.655	2.395~5.516
CAL 以外并发症	0.716	0.192	13.262	<0.001	2.028	1.349~3.028
IVIG 治疗前发热持续时间 >5 d	0.129	0.031	14.351	<0.001	1.350	1.266~1.569
IVIG 抵抗	1.041	0.263	12.310	<0.001	2.912	1.498~5.157
ALB	-0.044	0.019	4.867	0.031	0.931	0.916~0.975
PCT	0.059	0.018	10.080	0.001	1.068	1.022~1.107
常量	-3.622	0.896	16.340	<0.001		

注: * 调整了年龄、入院前的治疗情况等因素。IVIG 抵抗: 首次静脉注射丙种球蛋白治疗后 36 h 发热仍然持续或再次发热; ALB: 血清白蛋白; PCT: 降钙素原。

2.4 PCT 与 ALB 判定 KD 患儿并发 CAL 临界值的确定

运用 ROC 曲线判定 PCT 与 ALB 预测 KD 患儿并发 CAL 的临界值, PCT 的曲线下面积 (AUC) 为 0.631 (95%CI: 0.591~0.672), ALB 的 AUC 为 0.558 (95%CI: 0.516~0.599) (图 1~2)。当 PCT>0.5 ng/mL, ALB<35 g/L 时, 判定 CAL 发生的效率最大, 其灵敏度和特异度分别为 68.7% 和 48.9%, 44.0% 和 66.0%。

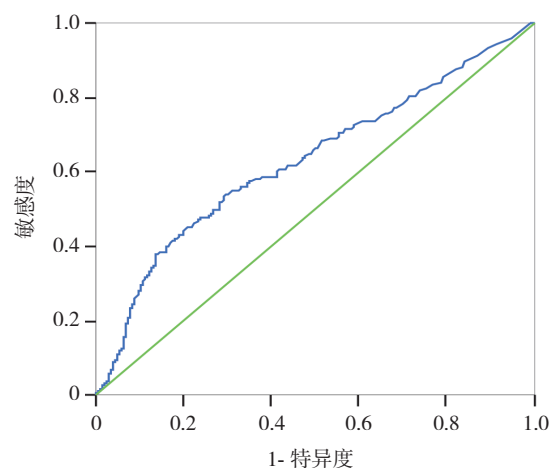


图 1 PCT 测定诊断 KD 患儿并发 CAL 的 ROC 曲线

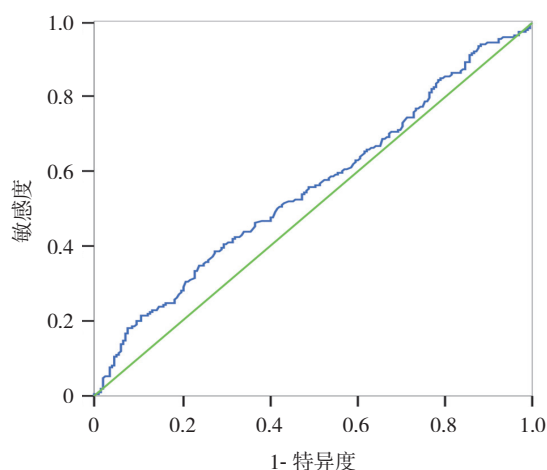


图2 ALB测定诊断KD患儿并发CAL的ROC曲线

3 讨论

影响KD患儿CAL发生的因素比较复杂,国内外研究表明,CAL的危险因素可能既包括基因位点、出生情况等早期因素,也包括临床症状、感染、IVIG使用时间以及某些实验室特征等后期因素^[8-12]。本研究多因素logistic逐步回归分析结果显示,男孩、不典型KD、发生CAL以外的并发症、IVIG治疗前发热天数>5 d、IVIG抵抗以及血清PCT水平增高是KD患儿并发CAL的独立危险因素,而较高的血清ALB水平是保护因素,这与既往研究结果基本一致^[13]。

本研究单因素分析结果显示,并发CAL组患儿男性比例(71.8%)高于未并发CAL组(61.2%),多因素logistic回归分析亦显示男性KD患儿并发CAL的风险增高,表明男孩更易并发CAL,与既往研究结果一致^[14]。本研究多因素logistic回归分析显示患儿IVIG治疗前发热天数>5 d为并发CAL的独立危险因素,与李焰等^[13]的研究结果相符,提示针对KD患儿,临床应尽早明确诊断并尽快采取正确的干预措施。本研究多因素logistic回归分析显示不典型KD患儿并发CAL的风险增高,可能原因是:不典型KD临床症状不完全满足经典的KD诊断标准易被漏诊甚至误诊,从而延长了疾病的进展时间,导致患儿更易并发CAL。不过,本次调查发现有部分不典型KD患儿发热时间不足5 d即并发CAL,表明不典型KD并发CAL的高风险并非完全由诊断延迟导致,具体原因有待深入

探讨。KD患儿除并发CAL外,常并发其他并发症。本次调查显示中重度肝损害、心包积液、肾损害、关节痛以及严重腹泻属于CAL以外较常见的几类并发症,与Baker等^[15]报道基本相符。发生CAL以外的并发症可能表明机体的超敏反应比较强烈,免疫紊乱程度更加严重从而导致患儿更易并发CAL。本研究显示IVIG抵抗也是并发CAL的高危因素之一,推测原因可能是由于某些患儿具有特殊体质导致对IVIG不敏感,同时也增加了并发CAL的易感性。有研究表明肝功能异常为IVIG抵抗的高危因素^[16],提示上述危险因素并不是独立存在而是相互影响的。

本研究选取了12项常规实验室指标作为研究指标。有研究表明前蛋白(PA)可以较好地预测KD患儿CAL的发生^[17],但由于本研究病例PA的实验室资料不全,我们选取了同样可以作为营养指标的ALB作为研究指标,最终结果发现较高的ALB水平是KD患儿并发CAL的保护性因素,进一步运用ROC曲线分析显示其预测总有效率仅为55.8%,说明其临床意义不大。PCT是近年来发现的一项脓毒症标志物,在重度细菌感染和炎症时显著升高,而在病毒感染、局部炎症时则不升高或轻度升高且特异性高于CRP和ESR。有研究显示KD患儿并发CAL组PCT浓度值明显高于未并发CAL组,但CAL组与无CAL组间异常PCT阳性率无显著性差异,他们的研究结果提示PCT异常不能预测CAL的发生^[18]。本研究显示两组患儿PCT水平有显著性差异,不过以PCT>0.5 ng/mL判定CAL的总有效率仅为63.1%,提示还需要寻找更有意义的实验室预测指标。

总之,本研究通过多因素logistic回归分析提示,临床上对于男性KD患儿、不典型KD患儿及发生CAL以外的并发症、发热持续时间长、首次IVIG治疗效果不佳的KD患儿,应高度怀疑并发CAL的可能,及早、多次进行心脏彩超检查以明确诊断,从而采取有效手段防止CAL的发生和发展。

本研究的局限性在于因部分病例实验室资料不全而未将某些以前报道有意义的指标如白介素-17、血清N末端脑钠肽原等纳入分析,今后需要进一步探讨。

【参考文献】

- [1] Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin [J]. N Engl J Med, 1986, 315(6): 341-347.
- [2] Sato YZ, Molkara DP, Daniels LB, et al. Cardiovascular biomarkers in acute kawasaki disease[J]. Int J Cardiol, 2013, 164(1): 58-63.
- [3] Kobayashi T, Inoue Y, Takeuchi K, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease[J]. Circulation, 2006, 113(22): 2606-2612.
- [4] 仇慧仙, 阮妙华, 陈其, 等. 血清氨基末端脑钠肽对川崎病冠状动脉病变预测价值的研究 [J]. 医学研究杂志, 2012, 41(4): 166-168.
- [5] 赵建美, 王晓华. 川崎病患者血清抗内皮细胞抗体和抗中性粒细胞胞浆抗体检测的临床意义 [J]. 中国当代儿科杂志, 2014, 16(7): 740-744.
- [6] Japanese Circulation Society Joint Research Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease [J]. Pediatr Int, 2005, 47(6): 711-732.
- [7] 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: 698-705.
- [8] 罗泽民, 樊映红, 刘德松. 小儿川崎病冠状动脉损伤危险因素分析 [J]. 现代预防医学, 2012, 39(6): 1385-1388.
- [9] 陈伟, 张宏艳, 林书祥. CASP3 基因多态性与川崎病及其冠状动脉损害易感性的关系 [J]. 山东医药, 2013, 53(20): 22-24.
- [10] 陈晶晶, 黄敏, 谢利剑, 等. 川崎病冠状动脉损害高危因素的研究 [J]. 临床儿科杂志, 2009, 27(5): 442-445.
- [11] 周丽玲. 肺炎支原体感染对川崎病患者冠状动脉病变的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(7): 149-151.
- [12] 史翠平, 张宏艳. TGFBR2 基因多态性与川崎病和冠状动脉损伤相关性的研究 [J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(9): 767-770.
- [13] 李焰, 王献民, 柳颐龄, 等. 川崎病患者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.
- [14] 许焯. 24 例儿童川崎病的早期诊断及冠状动脉扩张高危因素分析 [J]. 暨南大学学报 (医学版), 2005, 26(2): 255-257.
- [15] Baker AL, Lu M, Minich LL, et al. Associated symptoms in the ten days before diagnosis of Kawasaki disease[J]. J Pediatr, 2009, 154(4): 592-595.
- [16] Eladawy M, Dominguez SR, Anderson MS, et al. Abnormal liver panel in acute Kawasaki disease[J]. Pediatr Infect Dis J, 2011, 30(2): 141-144.
- [17] 张春雨, 刘丽丽, 廖莹, 等. 血浆前白蛋白联合 C-反应蛋白对川崎病患者冠状动脉病变的预测 [J]. 北京大学学报 (医学版), 2013, 45(2): 207-210.
- [18] 孟祥春, 马伟科, 胡宇慧, 等. 川崎病患者血清 PCT 变化及其与冠状动脉损害的关系研究 [J]. 医学研究杂志, 2013, 42(1): 169-171.

(本文编辑: 邓芳明)