

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.04.006

心血管疾病专题

川崎病患儿血浆 YKL-40、CRP、IL-6 对急性期冠状动脉损伤的诊断价值

闵丽,袁时健,刘亚红,王晋,牛少敏,杨轶男,董湘玉

基金项目:甘肃省自然科学基金项目(17JR5RA222)

作者单位:730030 兰州大学第二医院儿科

通信作者:董湘玉,E-mail:dxy0223@163.com

【摘要】目的 分析川崎病(KD)患儿血浆人软骨糖蛋白-39(YKL-40)、C反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)对冠状动脉损伤(CAL)的诊断价值。方法 选取2018年4月1日—2021年12月31日兰州大学第二医院儿科收治KD患儿125例为KD组,根据是否合并CAL再分为CAL亚组53例及NCAL亚组72例,另选择同期性别及年龄相匹配的健康体检儿童125例作为健康对照(HC)组及因消化道感染发热患儿125例作为发热对照(FC)组。收集各组临床资料,检测所有受试儿童血浆YKL-40、CRP、IL-6水平。多因素Logistic回归分析KD患儿发生CAL的危险因素,受试者工作特征曲线(ROC)分析血浆YKL-40、CRP、IL-6诊断KD患儿发生CAL的价值。结果 血浆YKL-40、CRP、IL-6水平比较,KD组>FC组>HC组($F/P=296.352/<0.001, 35.162/<0.001, 20.266/<0.001$)。CAL亚组血浆YKL-40、CRP、IL-6水平高于NCAL亚组($t/P=7.434/<0.001, 7.967/<0.001, 7.444/<0.001$);CAL亚组静注免疫球蛋白(IVIG)治疗前热程及IVIG无应答、IVIG开始时间 ≥ 10 d比例高于NCAL亚组[$t(\chi^2)/P=6.831/<0.001, 8.304/0.004, 3.953/0.047$]。多因素Logistic回归分析显示,IVIG无应答、YKL-40高、CRP高、IL-6高是KD患儿发生CAL的危险因素[$OR(95\%CI)=4.627(2.072\sim 10.336), 1.441(1.128\sim 1.840), 1.540(1.106\sim 2.145), 1.343(1.098\sim 1.644)$]。ROC曲线分析显示,血浆YKL-40、CRP、IL-6及三者联合诊断KD患儿发生CAL的曲线下面积为0.813、0.846、0.821、0.923,三者联合诊断效能高于单独指标诊断($Z/P=2.965/0.012, 2.536/0.020, 2.308/0.025$)。结论 KD患儿血浆YKL-40、CRP、IL-6水平均增高,且与KD患儿并发CAL有关,联合三项指标在KD患儿发生CAL诊断中具有较高价值。

【关键词】 川崎病;急性期冠状动脉损伤;人软骨糖蛋白-39;C反应蛋白;白介素-6;诊断**【中图分类号】** R725.4**【文献标识码】** A

Diagnostic value of plasma YKL-40, CRP, IL-6 in acute coronary artery injury in children with Kawasaki disease

Min Li, Yuan Shijian, Liu Yahong, Wang Jin, Niu Shaomin, Yang Yinan, Dong Xiangyu. Department of Pediatrics, Lanzhou University Second Hospital, Gansu Province, Lanzhou 730030, China

Corresponding author: Dong Xiangyu, E-mail: dxy0223@163.com

Funding program: Natural Science Foundation of Gansu Province (17JR5RA222)

【Abstract】 Objective To analyze the diagnostic value of plasma human cartilage glycoprotein 39 (YKL-40), C-reactive protein (CRP), and interleukin-6 (IL-6) in coronary artery injury (CAL) in children with Kawasaki disease (KD). **Methods** 125 children with KD admitted to the Department of Pediatrics of Lanzhou University Second Hospital from April 1, 2018 to December 31, 2021 were selected as the KD group. They were further divided into the CAL subgroup of 53 cases and the NCAL subgroup of 72 cases based on whether they were combined with CAL. In addition, 125 healthy children who were matched in gender and age during the same period were selected as the healthy control (HC) group and 125 children with fever due to digestive tract infection as the fever control (FC) group. Collect clinical data of each group, and detect the plasma levels of YKL-40, CRP, and IL-6 in all tested children. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the risk factors for the occurrence of CAL in children with KD. The value of plasma YKL-40, CRP, and IL-6 in the diagnosis of CAL in children with KD was analyzed by subject performance characteristic curve (ROC). **Results** Comparison of plasma levels of YKL-40, CRP, and IL-6 showed that KD group > FC group > HC group ($F/P=296.352/<0.001, 35.162/<0.001, 20.266/<0.001$). The plasma levels of YKL-40, CRP, and IL-6 in the CAL subgroup were higher than those in the NCAL sub-

group ($t/P=7.434/ <0.001, 7.967/ <0.001, 7.444/ <0.001$); The proportion of pretreatment thermal duration, IVIG non response, and IVIG start time ≥ 10 days in CAL subgroup was higher than that in NCAL subgroup ($\chi^2/P=6.831/ <0.001, 8.304/0.004, 3.953/0.047$). Multivariate logistic regression analysis showed that non response to IVIG, high YKL-40, high CRP, and high IL-6 were risk factors for developing CAL in children with KD [OR(95% CI)=4.627 (2.072 to 10.336), 1.441 (1.128 to 1.840), 1.540 (1.106 to 2.145), and 1.343 (1.098 to 1.644)]. The ROC curve analysis showed that the area under the curve of plasma YKL-40, CRP, IL-6, and their combination in the diagnosis of CAL in children with KD was 0.813, 0.846, 0.821, and 0.923. The combined diagnostic efficacy of the three indicators was higher than that of the single indicator diagnosis ($Z/P=2.965/0.012, 2.536/0.020, 2.308/0.025$). **Conclusion** The average increase in plasma YKL-40, CRP, and IL-6 levels in children with KD is related to the occurrence of CAL in children with KD. Combining the three indicators has high value in the diagnosis of CAL in children with KD.

【Key words】 Kawasaki disease; Acute coronary artery injury; Human cartilage glycoprotein-39; C-reactive protein; Interleukin-6; Diagnosis

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种自身免疫性系统性血管炎疾病,常见于5岁以下儿童,在未定期治疗的KD儿童中,冠状动脉病变(coronary artery disease, CAL)发生率为25%~30%^[1]。大剂量静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)和口服阿司匹林治疗后CAL发生率降低,但由于部分患儿对IVIG治疗反应欠佳,在未来疾病进程中可发展为永久性冠状动脉损伤^[2-3]。研究显示, KD发病过程中促炎细胞因子释放,促使血管内皮细胞损伤^[4]。人软骨糖蛋白-39(human cartilage glycoprotein 39, YKL-40)是炎症反应和血管内皮功能障碍的标志物^[5]。C反应蛋白(CRP)是一种急性期炎症反应蛋白,高水平CRP与冠状动脉疾病有关^[6]。白介素-6(IL-6)在炎症反应时合成增加促使炎症级联反应,导致血管炎性反应和动脉粥样硬化^[7]。现分析KD患儿血浆YKL-40、CRP、IL-6水平及其对CAL的诊断价值,以期对临床KD患儿治疗和CAL预防提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2018年4月1日—2021年12月31日兰州大学第二医院儿科收治KD患儿125例为KD组,再根据是否合并CAL分为CAL亚组53例及NCAL亚组72例。另选取同期医院健康体检儿童125例为健康对照(HC)组,同期医院收治的因消化道感染发热患儿125例作为发热对照(FC)组,均排除既往KD、风湿热等炎症反应性疾病或心肌病、瓣膜性心脏病等心功能损伤性疾病及其他系统疾病患儿,近1个月内均未使用过激素或丙种球蛋白等治疗。本研究已经获得医院伦理委员会批准(2018A-001),受试儿家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合美国心脏病协会(AHA)2017年修订的KD相关诊断标准^[8];②初次诊断为KD,处于急性期;③入组前未行KD治疗。

(2)排除标准:①丙种球蛋白耐药患儿;②发病前1个月内应用过激素或其他免疫抑制剂;③合并脓毒症、细菌性脑膜炎、急性腹膜炎、细菌性肺炎、水痘和流感;④合并免疫缺陷或染色体异常等严重免疫性疾病。

1.3 治疗方法 KD患儿均在病程5~10d内静脉注射免疫球蛋白($2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)及阿司匹林($30\sim 50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)口服,体温降至正常72h后,阿司匹林减量为 $3\sim 5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 口服。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 临床资料收集:收集性别、年龄、IVIG治疗前热程、IVIG开始时间、IVIG治疗反应[无应答(标准初始治疗后36h体温仍高于 38°C 或用药2周内再次发热,并出现至少1项KD临床特征),其他为应答]^[9]、是否使用激素,并取血应用全自动血细胞分析仪(美国贝克曼库尔特公司UniCel DxH 600)检测白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)和血红蛋白(Hb)。

1.4.2 血浆YKL-40、CRP、IL-6水平检测:于KD患儿病程急性期(IVIG治疗前,病程第1~10天)、FC组和HC组入组当日采集外周静脉血3ml注入抗凝试管,离心留取血浆 -80°C 保存。采用Multiskan SkyHigh酶标仪(美国赛默飞公司)以酶联免疫吸附试验检测血浆YKL-40(试剂盒购自上海泽叶生物科技有限公司)、IL-6(武汉默沙克生物科技有限公司)水平。A25全自动特种蛋白分析仪(西班牙BioSystems公司)检测血浆CRP水平。

1.4.3 CAL病变分析:经超声心动图和12导联心电图检查,参考日本KD心血管后遗症诊断和管理指南标准^[10];超声心动图提示冠状动脉扩张或冠状动脉瘤形成,心电图提示心肌损伤(心律失常、P-R间期延长、非特异性ST-T改变、QRS低电压等)。

1.5 统计学方法 采用SPSS 25.0软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较

采用单因素方差分析或独立样本 *t* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;多因素 Logistic 回归分析 KD 患儿发生 CAL 的影响因素;受试者工作特征曲线(receiver operator characteristics curve, ROC)分析血浆 YKL-40、CRP、IL-6 诊断 KD 患儿发生 CAL 的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组基线资料比较 KD 组、FC 组、HC 组性别、年龄、身高、体质量等比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 3 组血浆 YKL-40、CRP、IL-6 水平比较 血浆 YKL-40、CRP、IL-6 水平比较,KD 组 > FC 组 > HC 组(P 均 < 0.01),见表 2。

表 2 3 组血浆 YKL-40、CRP、IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of Plasma YKL-40, CRP, and IL-6 Levels in Three Groups

组别	例数	YKL-40(μg/L)	CRP(ng/L)	IL-6(ng/L)
HC 组	125	8.00 ± 2.35	6.32 ± 1.45	8.12 ± 2.35
FC 组	125	22.30 ± 4.65	25.66 ± 6.95	16.83 ± 7.91
KD 组	125	55.04 ± 15.02	102.78 ± 25.47	135.34 ± 64.90
<i>F</i> 值		296.352	35.162	20.266
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 KD 患儿不同亚组血浆 YKL-40、CRP、IL-6 水平比较 KD 患儿 125 例发生 CAL 病变 53 例,未发生 CAL 病变 72 例。CAL 亚组血浆 YKL-40、CRP、IL-6 水平高于 NCAL 亚组,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 3。

表 3 KD 患儿不同亚组血浆 YKL-40、CRP、IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of plasma levels of YKL-40, CRP, and IL-6 in different subgroups of children with KD

组别	例数	YKL-40(μg/L)	CRP(ng/L)	IL-6(ng/L)
NCAL 亚组	72	49.17 ± 13.42	79.29 ± 26.36	104.43 ± 47.41
CAL 亚组	53	63.01 ± 7.16	134.69 ± 45.29	177.32 ± 62.09
<i>t</i> 值		7.434	7.967	7.444
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 1 KD 组、FC 组、HC 组患儿基线资料比较

Tab. 1 Comparison of Baseline Data of Children in KD, FC, and HC Groups

项目	HC 组($n = 125$)	FC 组($n = 125$)	KD 组($n = 125$)	<i>F</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
男[例(%)]	78(62.40)	79(63.20)	77(61.60)	0.068	0.966
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	2.49 ± 1.43	2.19 ± 1.28	2.29 ± 1.42	0.638	0.421
身高($\bar{x} \pm s$,cm)	89.71 ± 10.39	90.25 ± 11.77	89.35 ± 10.49	0.513	0.695
体质量($\bar{x} \pm s$,kg)	15.09 ± 3.74	15.42 ± 3.19	15.32 ± 3.69	0.352	0.721

2.4 CAL 病变分析 53 例 CAL 病变患儿中包括冠状动脉扩张 32 例,冠状动脉瘤形成 27 例,心律失常 21 例,P-R 间期延长 19 例,非特异性 ST-T 改变 15 例,QRS 低电压 13 例,心率增快 39 例。

2.5 KD 不同亚组患儿临床资料比较 CAL 亚组 IVIG 治疗前热程长于 NCAL 亚组,IVIG 无应答、IVIG 开始时间 ≥ 10 d 比例均高于 NCAL 亚组($P < 0.05$);2 组性别、年龄、身高、体质量、WBC、Hb、PLT、使用激素比例等比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 4 CAL 亚组与 NCAL 亚组患儿临床资料比较

Tab. 4 Comparison of Clinical Data of Children in the CAL Subgroup and the NCAL Subgroup of the

项目	NCAL 亚组($n = 72$)	CAL 亚组($n = 53$)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男	44(61.11)	0.017	0.896
	女	28(38.89)		
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	2.30 ± 0.82	2.28 ± 0.69	0.144	0.886
身高($\bar{x} \pm s$,cm)	88.78 ± 9.35	90.12 ± 8.56	0.820	0.414
体质量($\bar{x} \pm s$,kg)	15.40 ± 3.62	15.21 ± 4.02	0.277	0.783
WBC($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	10.15 ± 2.41	10.32 ± 2.35	0.394	0.694
Hb($\bar{x} \pm s$,g/L)	120.17 ± 11.28	121.35 ± 10.59	0.593	0.554
PLT($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	233.48 ± 37.41	235.16 ± 36.56	0.251	0.803
IVIG 治疗前热程($\bar{x} \pm s$,d)	5.12 ± 1.39	7.21 ± 2.03	6.831	<0.001
IVIG 治疗反应 [例(%)]	应答	63(87.50)	8.304	0.004
	无应答	9(12.50)		
IVIG 开始时间 [例(%)]	≥ 10 d	7(9.72)	3.953	0.047
	<10 d	65(90.28)		
使用激素 [例(%)]	是	15(20.83)	0.670	0.413
	否	57(79.17)		

2.6 多因素 Logistic 回归分析 KD 患儿发生 CAL 的影响因素 以 YKL-40、CRP、IL-6、IVIG 治疗前热程、IVIG 治疗反应(赋值:0 = 应答,1 = 无应答)、IVIG 开始时间(赋值:0 = < 10 d,1 = ≥ 10 d)为自变量,以 KD 患儿是否发生 CAL 为因变量(赋值:0 = 否,1 = 是)进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,IVIG 无应答、YKL-40 高、CRP 高、IL-6 高是 KD 患儿发生 CAL 的危险因素($P < 0.01$),见表 5。

表 5 KD 患儿发生 CAL 的 Logistic 回归模型分析

Tab. 5 Logistic Regression Model Analysis of CAL in KD Children with

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR(95% CI)
常数项	9.235	3.852	5.748	0.001	-
IVIG 治疗前热程	0.253	0.236	1.149	0.263	1.288(0.811 ~ 2.045)
IVIG 开始时间 \geq 10 d	0.142	0.132	1.157	0.345	1.153(0.890 ~ 1.493)
IVIG 无应答	1.532	0.410	13.962	<0.001	4.627(2.072 ~ 10.336)
YKL-40 高	0.365	0.125	8.526	<0.001	1.441(1.128 ~ 1.840)
CRP 高	0.432	0.169	6.534	<0.001	1.540(1.106 ~ 2.145)
IL-6 高	0.295	0.103	8.203	<0.001	1.343(1.098 ~ 1.644)

2.7 血浆 YKL-40、CRP、IL-6 诊断 KD 患儿发生 CAL 的价值分析 绘制 ROC 曲线结果显示,血浆 YKL-40、CRP、IL-6 及三者联合诊断 KD 患儿发生 CAL 的曲线下面积(AUC)分别为 0.813、0.846、0.821、0.923,三者联合诊断价值高于单独指标诊断($Z/P = 2.965/0.012$ 、 $2.536/0.020$ 、 $2.308/0.025$),见表 6、图 1。

表 6 血浆 YKL-40、CRP、IL-6 诊断 KD 患儿发生 CAL 的 ROC 曲线分析

Tab. 6 Analysis of ROC Curves of Plasma YKL-40, CRP, and IL-6 in Children with KD Diagnosed as CAL in

指标	临界值	AUC(95% CI)	敏感度	特异度	约登指数
YKL-40	53.06 $\mu\text{g/L}$	0.813(0.734 ~ 0.877)	0.924	0.639	0.563
CRP	94.67 ng/L	0.846(0.770 ~ 0.904)	0.830	0.722	0.552
IL-6	152.36 ng/L	0.821(0.743 ~ 0.884)	0.717	0.847	0.564
三者联合		0.923(0.861 ~ 0.963)	0.868	0.847	0.715

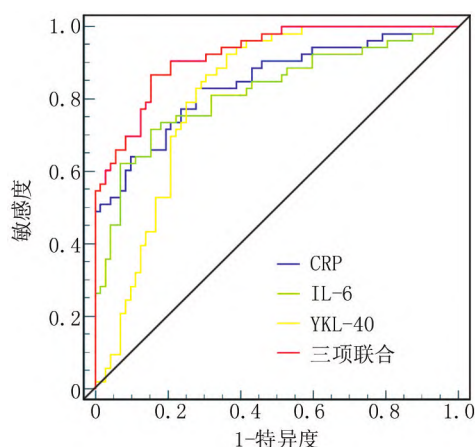


图 1 血浆 YKL-40、CRP、IL-6 诊断 KD 患儿发生 CAL 的 ROC 曲线
Fig. 1 ROC curve of plasma YKL-40, CRP, and IL-6 for diagnosis of CAL in children with KD

3 讨论

KD 是一种急性、自限性炎性反应性疾病,影响中等动脉特别是冠状动脉,可导致永久性冠状动脉结构

损伤。KD 病理基础为动脉全层炎性反应,内膜增厚,粒细胞及单核细胞浸润,内弹性层及内侧膜破裂,血管壁坏死,动脉瘤形成^[11]。KD 发病机制为冠状动脉壁先天和适应性免疫细胞的激活和浸润,活化中性粒细胞,促使其迁移和浸润至病灶部位,并刺激单核细胞产生白介素-1 β ,激活冠状动脉内皮细胞促进急性炎症反应和坏死性动脉炎^[11]。尸检发现 KD 患者 CAL 病灶部位可见坏死性动脉炎,伴中性粒细胞浸润,并逐渐破坏冠状动脉内膜、中膜和部分外膜^[12]。因此探讨与血管炎性反应相关标志物对 KD 发生 CAL 风险预测具有重要价值。

YKL-40 是一种 40 kDa 肝素和几丁质结合炎性糖蛋白,由巨噬细胞、中性粒细胞和血管平滑肌细胞分泌,YKL-40 与几丁质、肝素和透明质酸结合并受细胞外基质变化、细胞因子、生长因子、药物和应激调节,可通过促进趋化性、细胞附着和迁移、组织重构等参与炎症反应、组织修复和重塑、内皮损伤等过程,与哮喘、关节炎、败血症、糖尿病、肝纤维化、动脉粥样硬化和冠状动脉疾病等有关^[13]。YKL-40 水平升高可激活内皮细胞表达血管黏附分子-1 和细胞间黏附分子-1,进一步损伤血管内皮细胞,加速动脉粥样硬化的进展^[14]。研究显示,YKL-40 是心血管疾病的潜在风险标志物,较高的血清 YKL-40 水平与稳定性冠状动脉疾病患者不良心血管结局(急性心肌梗死、不稳定型心绞痛)和死亡风险的增加独立相关,YKL-40 是急性冠状动脉综合征后死亡的有效预测因子^[15-16]。本研究发现,高水平血浆 YKL-40 是 KD 患儿发生 CAL 的危险因素,表明血浆 YKL-40 可能参与 KD 及 CAL 发生过程。分析可能的原因为血浆 YKL-40 可促使局部促炎介质表达,驱使巨细胞和单核细胞迁移和浸润于冠状动脉管壁,诱导促炎细胞因子大量释放,扩大和加剧血管炎性反应,引起坏死性动脉炎、动脉瘤形成及永久性的冠状动脉损害^[17]。

CRP 是目前研究最广泛的炎性标志物,主要由肝脏合成,也可由平滑肌细胞、巨噬细胞、内皮细胞、淋巴细胞和脂肪细胞合成,CRP 可激活补体途径,活化循环单核细胞,促使细胞因子(IL-6 和肿瘤坏死因子- α)的产生,诱导局部炎症反应^[18]。CRP 还可由动脉粥样硬化斑块细胞分泌,在动脉粥样硬化的过程中起着直接的调节作用,CRP 通过促使细胞因子释放并积聚于血管壁,诱导内皮功能障碍、平滑肌细胞迁移和细胞外基质重塑等,与心脑血管疾病密切相关^[19]。越来越多研究表明,循环 CRP 水平增高与冠状动脉解剖病变的严重程度及动脉事件(包括心肌梗死、脑卒中、下肢动

脉疾病、心脏骤停)密切相关^[20]。本研究发现,KD 患儿血浆 CRP 水平增高与 CAL 发生有关,CRP 可作为 KD 患儿 CAL 的潜在生物学指标。分析原因为 KD 全身性血管炎性反应刺激下 CRP 合成增加,并随着组织损伤的严重程度加重而增加,CRP 作为具有先天免疫功能的蛋白质,其功能之一是作为模式识别受体,通过参与先天免疫信号传导激活内皮细胞、血小板和白细胞和补体系统诱发血管炎性反应,导致化脓性动脉炎及管壁结构破坏,最终引起 CAL 发生^[21-22]。

IL-6 是一种可溶性介质,由 212 个氨基酸组成,基因位于染色体 7p21,在炎症反应、免疫反应和造血等病理生理过程中具有多效作用。在感染和组织损伤中 IL-6 在局部病变中合成,通过血流进入肝脏迅速诱导大量急性期蛋白生成,刺激急性期反应,促进宿主防御,当 IL-6 过度合成时则诱导和扩大炎症级联反应,导致局部或全部组织损伤。IL-6 还可促进 CD4⁺ T 细胞特异性分化为辅助性 T 细胞 17,并抑制调节性 T 细胞分化,破坏免疫耐受,导致促炎/抗炎机制失衡,引发过度炎症反应^[23]。研究显示,IL-6 直接影响血管内皮细胞,产生多种类型细胞因子和趋化因子并激活凝血级联反应,导致内皮功能障碍、凝血机制异常、血管壁结构破坏、异常增生或渗漏等,IL-6 具有促动脉粥样硬化作用,与稳定性冠状动脉疾病、急性冠状动脉综合征、心力衰竭等心血管疾病有关^[24-25]。本研究发现,血浆 IL-6 水平增高与 KD 及 CAL 发生有关,推测 IL-6 参与 KD 进展为 CAL 的机制为:IL-6 表达增加激活磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B 和细胞外信号调节激酶 1/2 信号通路,刺激血管内皮细胞增殖,另外 IL-6 信号通路通过诱导 CXC 趋化因子配体 8 分泌,促使中性粒细胞样细胞迁移和募集于血管壁^[26],导致血管炎性损伤和 CAL 的发生。

ROC 曲线分析结果显示,联合血浆 YKL-40、CRP、IL-6 诊断 KD 发生 CAL 的效能显著提高,表明同时检测血浆 YKL-40、CRP、IL-6 水平有助于评估 KD 患儿发生 CAL 风险。回归分析显示,IVIG 治疗反应性无应答是 CAL 的危险因素,表明 IVIG 治疗无应答将增加 CAL 的发生率,临床对 IVIG 治疗反应差的患儿应及时调整治疗方案,以降低 CAL 的发生风险。

综上,KD 患儿血浆 YKL-40、CRP、IL-6 水平均增高,高水平 YKL-40、CRP、IL-6 与 KD 患儿并发 CAL 有关,IVIG 无应答、YKL-40 高、CRP 高、IL-6 高是 KD 患儿发生 CAL 的危险因素。三者联合在 KD 患儿 CAL 诊断中具有较高的价值,可作为 KD 患儿发生 CAL 的标志物。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

闵丽、袁时健:实施研究过程,数据收集,分析整理,设计论文框架,论文撰写;刘亚红、王晋:设计研究方案、研究流程;牛少敏:进行文献调研与整理;杨轶男、董湘玉:提出研究方向、研究思路,论文终审

参考文献

- [1] Buonsenso D, Cristaldi S, Reale A, et al. Very early development and recognition of coronary involvement in a febrile infant with typical signs of Kawasaki disease[J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2018, 10(1):e2018037. DOI:10.4084/MJHID.2018.037.
- [2] Qian B, Huang H, Cheng M, et al. Mechanism of HMGB1-RAGE in Kawasaki disease with coronary artery injury[J]. *Eur J Med Res*, 2020, 25(1):8. DOI:10.1186/s40001-020-00406-5.
- [3] Zhang Y, Wang Y, Zhang L, et al. Reduced platelet miR-223 induction in Kawasaki disease leads to severe coronary artery pathology through a miR-223/PDGFRB vascular smooth muscle cell axis[J]. *Circ Res*, 2020, 127(7):855-873. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316951.
- [4] Noval Rivas M, Arditì M. Kawasaki disease: Pathophysiology and insights from mouse models[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(7):391-405. DOI:10.1038/s41584-020-0426-0.
- [5] Xu T, Zhang K, Zhong C, et al. Plasma human cartilage glycoprotein-39 is associated with the prognosis of acute ischemic stroke[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(18):e026263. DOI: 10.1161/JAHA.122.026263.
- [6] Zhu M, Lin J, Wang C, et al. The relationship among angiotensinogen genes polymorphisms and hs-CRP and coronary artery disease[J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(5):e22881. DOI: 10.1002/jcla.22881.
- [7] Wainstein MV, Mossman M, Araujo GN, et al. Elevated serum interleukin-6 is predictive of coronary artery disease in intermediate risk overweight patients referred for coronary angiography[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2017, 9:67. DOI:10.1186/s13098-017-0266-5.
- [8] McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A scientific statement for health professionals from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2017, 135(17):e927-e999. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000484.
- [9] 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. DOI:10.1111/j.1442-200x.2005.02033.x.
- [10] JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2008)—digest version[J]. *Circ J*, 2010, 74(9):1989-2020. DOI: 10.1253/circj. cj-10-74-0903.
- [11] 范雪,徐明国. KD 发病机制及治疗研究进展[J]. *中国实用儿科杂志*, 2021, 36(5):339-344. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2019.11.29.
Fan X, Xu MG. Research progress in pathogenesis and treatment of KD[J]. *Chinese Journal of Practical Pediatrics*, 2012, 19(2):137-136. DOI:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.11.29.
- [12] Orenstein JM, Shulman ST, Fox LM, et al. Three linked vasculopathic

- processes characterize Kawasaki disease: A light and transmission electron microscopic study [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (6): e38998. DOI:10.1371/journal.pone.0038998.
- [13] Chen L, Zheng J, Xue Q, et al. YKL-40 promotes the progress of atherosclerosis independent of lipid metabolism in apolipoprotein E^{-/-} mice fed a high-fat diet [J]. *Heart Vessels*, 2019, 34 (11): 1874-1881. DOI: 10.1007/s00380-019-01434-w.
- [14] Sciborski K, Kuliczowski W, Karolko B, et al. Plasma YKL-40 levels correlate with the severity of coronary atherosclerosis assessed with the SYNTAX score [J]. *Pol Arch Intern Med*, 2018, 128 (11): 644-648. DOI: 10.20452/pamw.4345.
- [15] Schroder J, Jakobsen JC, Winkel P, et al. Prognosis and reclassification by YKL-40 in stable coronary artery disease [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9 (5): e014634. DOI:10.1161/JAHA.119.014634.
- [16] Sciborski K, Gierlotka M, Protasiewicz M, et al. YKL-40 as a predictor of mortality after acute coronary syndrome [J]. *Pol Arch Intern Med*, 2020, 130 (4): 343-345. DOI:10.20452/pamw.15282.
- [17] Zhao T, Su Z, Li Y, et al. Chitinase-3 like-protein-1 function and its role in diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5 (1): 201. DOI:10.1038/s41392-020-00303-7.
- [18] Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 754. DOI:10.3389/fimmu.2018.00754.
- [19] Zhang W, Speiser JL, Ye F, et al. High-sensitivity C-reactive protein modifies the cardiovascular risk of lipoprotein (a): Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78 (11): 1083-1094. DOI:10.1016/j.jacc.2021.07.016.
- [20] Peng X, Peng D, Hu Y, et al. Correlation of heart rate and blood pressure variability as well as hs-CRP with the burden of stable coronary artery disease [J]. *Minerva Cardioangi*, 2020, 68 (5): 376-382. DOI:10.23736/S0026-4725.20.05153-1.
- [21] An HS, Kim GB, Song MK, et al. The occurrence of coronary artery lesions in Kawasaki disease based on C-reactive protein levels: A retrospective cohort study [J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2021, 19 (1): 78. DOI:10.1186/s12969-021-00566-6.
- [22] Sercelik A, Tanriverdi O, Askin L, et al. Association of C-reactive protein to albumin ratio in patients with isolated coronary artery ectasia [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2021, 116 (1): 48-54. DOI: 10.36660/abc.20190476.
- [23] Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Interleukin (IL-6) immunotherapy [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10 (8): a028456. DOI:10.1101/cshperspect.a028456.
- [24] Kang S, Kishimoto T. Interplay between interleukin-6 signaling and the vascular endothelium in cytokine storms [J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53 (7): 1116-1123. DOI:10.1038/s12276-021-00649-0.
- [25] Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease [J]. *Circ Res*, 2021, 128 (11): 1728-1746. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.121.319077.
- [26] Montgomery A, Tam F, Gursche C, et al. Overlapping and distinct biological effects of IL-6 classic and trans-signaling in vascular endothelial cells [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2021, 320 (4): C554-C565. DOI:10.1152/ajpcell.00323.2020.

(收稿日期:2022-12-15)

(上接 349 页)

- [25] Shi X, Qiu B, Shen H, et al. Inverse relationship between plasma tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis and carotid intima-media thickness among patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis [J]. *Cardiorenal Med*, 2020, 10 (3): 137-144. DOI:10.1159/000503811.
- [26] Jarr KU, Eschricht S, Burkly LC, et al. TNF-like weak inducer of apoptosis aggravates left ventricular dysfunction after myocardial infarction in mice [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 23 (1): 131950. DOI: 10.1155/2014/131950.
- [27] 陈铀,王开杰,罗豫川,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值对新型冠状病毒肺炎重型患者心肌损伤的预测价值[J].*中华心血管病杂志*, 2020, 48 (7): 572-579. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200422-00336.
- Chen Y, Wang KJ, Luo YC, et al. Prediction value of neutrophil/lymphocyte ratio for myocardial injury in severe patients with novel coronavirus pneumonia [J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2020, 48 (7): 572-579. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20200422-00336.
- [28] 殷云杰,蒋建东,徐亮,等.中性粒细胞与淋巴细胞比值对老年稳定型心绞痛病人择期 PCI 围术期心肌损伤的预测价值[J].*实用老年医学*, 2021, 35 (9): 943-947. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2021.09.013.
- Yin YJ, Jiang JD, Xu L, et al. Predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for perioperative myocardial injury of per-cutaneous coronary intervention in elderly patients with stable angina pectoris [J]. *Applied Geriatrics*, 2021, 35 (9): 943-947. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2021.09.013.
- [29] Wang YK, Tang JN, Han L, et al. Elevated FURIN levels in predicting mortality and cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction [J]. *Metabolism*, 2020, 111: 154323. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154323.
- [30] Liu ZW, Ma Q, Liu J, et al. The association between plasma furin and cardiovascular events after acute myocardial infarction [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21 (1): 468. DOI:10.1186/s12872-021-02029-y.
- [31] Mrak D, Zierfuss B, Höbaus C, et al. Evaluation of sCD163 and sTWEAK in patients with stable peripheral arterial disease and association with disease severity as well as long-term mortality [J]. *Atherosclerosis*, 2021, 317: 41-46. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.11.026.
- [32] Chung J, Bae J, Kwon Y, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio in patients undergoing noncardiac surgery after coronary stent implantation [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2020, 34 (6): 1516-1525. DOI:10.1053/j.jvca.2019.10.009.

(收稿日期:2022-12-26)