

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.05.016

论著 · 临床

# 血清 APE1/Ref-1、PK2 对小儿川崎病严重程度及冠状动脉损伤的预测价值

吴鹏 杨艳 张欢欢 马银 闫春梅



基金项目: 宁夏回族自治区重点研发计划项目( 2022BEG03042)

作者单位: 751100 宁夏吴忠 吴忠市人民医院儿科

通信作者: 闫春梅 ,E-mail: bjh85231741@ 163.com

**【摘要】** 目的 探讨血清脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶/氧化还原因子-1( APE1/Ref-1)、前动力蛋白 2( PK2) 对小儿川崎病( KD) 严重程度及冠状动脉损伤( CAL) 的预测价值。方法 选取 2020 年 2 月—2025 年 2 月吴忠市人民医院儿科收治的 KD 患儿 137 例为 KD 组 根据心脏超声结果分为 CAL 亚组 45 例与非 CAL 亚组 92 例 另选取同期医院儿科保健门诊就诊的健康儿童 76 例为健康对照组。采用 ELISA 法检测血清 APE1/Ref-1、PK2 水平; Pearson 分析 KD 患儿血清 APE1/Ref-1、PK2 水平与白细胞计数( WBC)、血小板计数( PLT)、红细胞沉降率( ESR) 的相关性; 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( ROC) 曲线分析血清 APE1/Ref-1、PK2 水平对 KD 患儿发生 CAL 的诊断效能。结果 KD 组血清 APE1/Ref-1、WBC、PLT、ESR 水平高于健康对照组(  $t/P=21.279/<0.001, 16.973/<0.001, 22.968/<0.001, 11.615/<0.001$ ) , PK2 水平低于健康对照组(  $t/P=16.126/<0.001$ ) ; CAL 亚组血清 APE1/Ref-1、WBC、PLT、ESR 水平高于非 CAL 亚组(  $t/P=11.854/<0.001, 6.362/<0.001, 9.526/<0.001, 2.127/<0.001$ ) , PK2 水平低于非 CAL 亚组(  $t/P=10.820/<0.001$ ) ; KD 患儿血清 APE1/Ref-1 水平与 WBC、PLT、ESR 呈正相关 PK2 水平与 WBC、PLT、ESR 呈负相关( APE1/Ref-1:  $r/P=0.409/<0.001, 0.473/<0.001, 0.253/0.021$ ; PK2:  $r/P=-0.386/<0.001, -0.427/<0.001, -0.241/0.028$ ) ; IVIG 耐药、APE1/Ref-1 高是 KD 患儿发生 CAL 的独立危险因素 [OR( 95%CI) = 2.784( 1.201~6.455)、2.066( 1.115~3.832) ] , PK2 高为独立保护因素 [OR( 95%CI) = 0.704( 0.560~0.885) ] ; APE1/Ref-1、PK2 及二者联合诊断 KD 患儿发生 CAL 的曲线下面积( AUC) 为 0.799、0.723、0.911 二者联合优于各自单独预测价值(  $Z/P=2.881/<0.001, 3.681/<0.001$ ) 。结论 KD 患儿血清 APE1/Ref-1 水平升高、PK2 水平降低与 CAL 发生密切相关 联合检测 APE1/Ref-1、PK2 在 KD 患儿发生 CAL 的风险评估中具有较高价值。

**【关键词】** 川崎病; 冠状动脉损伤; 脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶/氧化还原因子-1; 前动力蛋白 2; 预测价值; 儿童

**【中图分类号】** R725.4; R446.11

**【文献标识码】** A

## Evaluation of serum APE1/Ref-1 and PK2 in predicting severity and coronary artery lesions in pediatric Kawasaki disease

Wu Peng , Yang Yan , Zhang Huanhuan , Ma Yin , Yan Chunmei. Department of Pediatrics , Wuzhong People's Hospital Ningxia , Wuzhong 751100 , China

Funding program: Key R&D Program of Ningxia Hui Autonomous Region ( 2022BEG03042)

Corresponding author: Yan Chunmei , E-mail: bjh85231741@ 163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the predictive value of serum apurinic/apyrimidinic endonuclease 1/redox factor-1 (APE1/Ref-1) and prokineticin 2 (PK2) levels for disease severity and coronary artery lesion (CAL) development in children with Kawasaki disease (KD). **Methods** A total of 137 pediatric KD patients admitted to the Department of Pediatrics, Wuzhong People's Hospital/Affiliated Wuzhong People's Hospital of Ningxia Medical University, between February 2020 and February 2025 were enrolled. Based on echocardiographic findings, patients were stratified into a CAL subgroup ( $n=45$ ) and a non-CAL subgroup ( $n=92$ ). Serum levels of APE1/Ref-1 and PK2 were measured using ELISA, and clinical data were collected concurrently. Pearson correlation analysis was performed to assess the relationships of APE1/Ref-1 and PK2 with white blood cell count, platelet count, and erythrocyte sedimentation rate. Multivariate logistic regression was used to identify factors independently associated with CAL development in KD patients. The diagnostic performance of APE1/Ref-1 and PK2 for predicting CAL was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** Serum APE1/Ref-1 levels were significantly higher, while PK2 levels were significantly lower, in the KD group compared with the

healthy control group ( $t/P = 21.279 / < 0.001, 16.126 / < 0.001$ ). The CAL subgroup had significantly higher APE1/Ref-1 levels and significantly lower PK2 levels than the non-CAL subgroup ( $t/P = 11.854 / < 0.001, 10.820 / < 0.001$ ). Serum APE1/Ref-1 levels were positively correlated with erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count, and platelet count in children with KD, while PK2 levels showed negative correlations with these parameters ( $t/P = 0.253 / 0.021, 0.409 / < 0.001, 0.473 / < 0.001; -0.241 / 0.028, -0.386 / < 0.001, -0.427 / < 0.001$ ). Intravenous immunoglobulin (IVIG) resistance and high APE1/Ref-1 levels were independent risk factors for CAL in KD children, while high PK2 levels were an independent protective factor [OR (95%CI) = 2.784 (1.201-6.455), 2.066 (1.115-3.832), 0.704 (0.560-0.885)]. The area under the curve (AUC) values of APE1/Ref-1, PK2, and their combination for diagnosing CAL in children with KD were 0.799, 0.723, and 0.911, respectively. The combined prediction was superior to either biomarker alone ( $Z = 2.881, 3.681$ ; both  $P < 0.001$ ). **Conclusion** Elevated serum APE1/Ref-1 levels and decreased PK2 levels are associated with the occurrence of CAL in children with KD. The combination of these two biomarkers holds significant value for risk assessment of CAL.

**【Key words】** Kawasaki disease; Coronary artery lesions; Apurinic/aprimidinic endonuclease 1/redox factor-1; Prokineticin 2; Predictive value; Children

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种急性全身性血管炎,主要累及5岁以下婴幼儿,其典型临床特征包括持续发热、双侧结膜充血、多形性皮疹等<sup>[1]</sup>。目前,静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)是KD的标准治疗方法,但仍有10%~20%的患儿呈现IVIG耐药,显著增加了冠状动脉损伤(coronary artery lesion, CAL)的风险。CAL是儿童最常见的获得性心脏病病因,其发生与血管内皮损伤密切相关<sup>[2]</sup>。近年研究显示,在KD并发CAL的病理过程中,氧化应激与炎性反应协同作用,诱导血管内皮损伤、血管平滑肌异常增生及细胞外基质降解,最终导致冠状动脉扩张、动脉瘤形成及血栓风险升高<sup>[3-4]</sup>。脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶/氧化还原因子-1(apurinic/aprimidinic endonuclease 1/redox effector factor-1, APE1/Ref-1)是一种兼具DNA修复与氧化还原调控功能的多功能蛋白,可激活核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)、缺氧诱导因子-1α(hypoxia-inducible factor-1 α, HIF-1α)等转录因子,参与炎性反应、氧化应激及血管损伤过程,已有研究表明APE1/Ref-1与冠状动脉疾病相关,但其在KD患儿并发CAL中的具体作用仍不清楚<sup>[5-6]</sup>。前动力蛋白2(prokineticin 2, PK2)是一种分泌型蛋白,通过与相应受体结合参与免疫调节与血管生成,可能对心血管系统具有保护作用<sup>[7]</sup>。基于上述背景,本研究提出以下科学假设:血清APE1/Ref-1与PK2可能通过调控炎性反应-氧化应激-血管损伤通路参与KD的病理进程,并对CAL的发生具有预测价值,有望为KD的风险分层与精准干预提供新型生物标志物。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2020年2月—2025年2月吴忠市人民医院儿科收治的KD患儿137例为KD组,男77例,女60例,年龄1个月~5岁,平均(3.69±1.25)

岁。另选取同期医院儿科保健门诊就诊的健康儿童76例为健康对照组,男42例,女34例,年龄1个月~5岁,平均(3.72±1.20)岁,均经系统体检排除KD、遗传性疾病、免疫性疾病及感染性疾病。2组性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究已获得医院伦理委员会批准(YL2020-013),受试儿童法定监护人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符合美国心脏协会科学声明中的典型或不完全性KD相关诊断标准<sup>[8]</sup>; ②处于急性期(发热后1~14 d); ③年龄1个月~5岁,首次发病。(2) 排除标准: ①合并先天性心脏病、其他血管炎疾病(如过敏性紫癜、系统性红斑狼疮、大动脉炎); ②免疫缺陷病、合并严重感染、遗传代谢性疾病、恶性肿瘤; ③发病前1个月内接受过免疫抑制剂治疗。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料采集: 包括性别、年龄、发病季节、体质量、KD分型(典型KD、不完全KD)、发热时间、是否IVIG耐药(初始IVIG治疗36 h后仍持续发热或治疗2~7 d后再次发热为IVIG耐药<sup>[8]</sup>)、是否使用糖皮质激素、实验室指标[白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、红细胞沉降率(ESR)]。数据录入采用双录入核对制,确保数据准确性。

1.3.2 CAL评估: 发病后4~8周内行心脏超声(荷兰Philips公司iU22超声诊断仪,配备高频线阵探头频率3~12 MHz)患儿取左侧卧位或仰卧位,安静状态下检查(同步记录心电图),于舒张末期冻结图像,于胸骨旁左心室短轴切面,测量左冠状动脉主干起始部1~2 mm处内径;于大动脉短轴切面,显示右冠状动脉起始部后调整探头角度,测量距开口3~5 mm处内径,连续测量3个心动周期,取平均值,计算Z值, Z值=(实

测内径-基于体表面积对应的预测均值) / 预测标准差。参考“川崎病冠状动脉病变的临床处理建议”<sup>[9]</sup> 评估 CAL 满足以下任意一项即诊断 CAL: (1) 冠状动脉内径 Z 值  $\geq 2.0$ ; (2) 存在动脉瘤(冠状动脉内径较邻近正常动脉扩大  $\geq 1.5$  倍); (3) 冠状动脉绝对内径异常,  $< 5$  岁儿童左前降支或右冠状动脉  $> 3$  mm,  $\geq 5$  岁儿童左前降支或右冠状动脉  $> 4$  mm。根据心脏超声结果将 KD 患儿分为 CAL 亚组 45 例与非 CAL 亚组 92 例。

1.3.3 血清 APE1/Ref-1、PK2 检测: 于 KD 组入院前 24 h 内(治疗前)、健康对照组体检时采集空腹外周静脉血 2 ml 注入真空试管,室温静置后取上层淡黄色液离心留取血清于  $-80^{\circ}\text{C}$  冻存。采用 ELISA 法检测血清 APE1/Ref-1 (美国 R&D Systems 试剂盒,货号 DSB100)、PK2 水平(美国 MyBioSource PK2 试剂盒,货号 MBS162971),严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 29.0 软件进行数据统计分析。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验;Pearson 分析 KD 患儿血清 APE1/Ref-1、PK2 水平与 WBC、PLT、ESR 的相关性;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(ROC)曲线分析血清 APE1/Ref-1、PK2 水平对 KD 患儿发生 CAL 的诊断效能。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 组血清 APE1/Ref-1、PK2、WBC、PLT、ESR 比较

KD 组血清 APE1/Ref-1、WBC、PLT、ESR 水平高于健康对照组,PK2 水平低于健康对照组( $P < 0.01$ ),见表 1。

### 2.2 2 亚组血清 APE1/Ref-1、PK2、WBC、PLT、ESR 比

较 CAL 亚组血清 APE1/Ref-1、WBC、PLT、ESR 水平高于非 CAL 亚组,PK2 水平低于非 CAL 亚组( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ),见表 2。

2.3 血清 APE1/Ref-1、PK2 水平与 WBC、PLT、ESR 的相关性 KD 患儿血清 APE1/Ref-1 水平与 WBC、PLT、ESR 呈正相关,PK2 水平与 WBC、PLT、ESR 呈负相关( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),见表 3。

表 3 血清 APE1/Ref-1、PK2 水平与 WBC、PLT、ESR 的相关性

Tab.3 Correlation between serum APE1/Ref-1 and PK2 levels and WBC, PLT, ESR

指 标	APE1/Ref-1		PK2	
	r 值	P 值	r 值	P 值
WBC	0.409	<0.001	-0.386	<0.001
PLT	0.473	<0.001	-0.427	<0.001
ESR	0.253	0.021	-0.241	0.028

2.4 2 亚组临床资料比较 CAL 亚组 IVIG 耐药比例高于非 CAL 亚组( $P < 0.01$ ); 2 亚组其他临床资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 4。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 KD 患儿发生 CAL 的影响因素 以 KD 患儿是否发生 CAL 为因变量(赋值:是“1”;否“0”),以上述结果中  $P < 0.05$  项目(连续变量,原值代入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:IVIG 耐药、APE1/Ref-1 高是 KD 患儿发生 CAL 的独立危险因素,PK2 高为独立保护因素( $P < 0.01$ ),见表 5。

2.6 血清 APE1/Ref-1、PK2 水平对 KD 患儿发生 CAL 的诊断效能 绘制 APE1/Ref-1、PK2 诊断 KD 患儿发生 CAL 的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示: APE1/Ref-1、PK2 及二者联合诊断 KD 患儿发生

表 1 健康对照组与 KD 组血清 APE1/Ref-1、PK2、WBC、PLT、ESR 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.1 Comparison of serum APE1/Ref-1, PK2, WBC, PLT and ESR between the healthy control group and the KD group

组 别	例数	APE1/Ref-1( $\mu\text{g/L}$ )	PK2( $\text{ng/L}$ )	WBC( $\times 10^9/\text{L}$ )	PLT( $\times 10^9/\text{L}$ )	ESR( $\text{mm/h}$ )
健康对照组	76	29.57 $\pm$ 8.09	28.19 $\pm$ 8.42	7.02 $\pm$ 1.67	221.46 $\pm$ 43.58	10.52 $\pm$ 3.06
KD 组	137	63.26 $\pm$ 12.41	13.26 $\pm$ 5.09	15.35 $\pm$ 4.09	402.35 $\pm$ 60.47	18.42 $\pm$ 5.47
<i>t</i> 值		21.279	16.126	16.973	22.968	11.615
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 非 CAL 亚组与 CAL 亚组 KD 患儿血清 APE1/Ref-1、PK2、WBC、PLT、ESR 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.2 Comparison of serum APE1/Ref-1, PK2, ESR, WBC and PLT between the CAL subgroup and the non-CAL subgroup

组 别	例数	APE1/Ref-1( $\mu\text{g/L}$ )	PK2( $\text{ng/L}$ )	WBC( $\times 10^9/\text{L}$ )	PLT( $\times 10^9/\text{L}$ )	ESR( $\text{mm/h}$ )
非 CAL 亚组	92	59.20 $\pm$ 6.03	14.63 $\pm$ 2.16	14.57 $\pm$ 2.03	393.21 $\pm$ 16.53	17.11 $\pm$ 5.03
CAL 亚组	45	71.56 $\pm$ 5.06	10.46 $\pm$ 2.03	16.95 $\pm$ 2.11	421.03 $\pm$ 15.02	19.05 $\pm$ 4.98
<i>t</i> 值		11.854	10.820	6.362	9.526	2.127
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.035

CAL 的 AUC 为 0.799、0.723、0.911 二者联合优于各自单独预测价值( Z/P = 2.881 / < 0.001、3.681 / < 0.001 ) , 见表 6、图 1。

表 4 非 CAL 亚组与 CAL 亚组 KD 患儿临床资料比较

Tab.4 Comparison of clinical data between the CAL subgroup and the non-CAL subgroup of children

项 目	非 CAL 亚组 ( n = 92)	CAL 亚组 ( n = 45)	检验值	P 值
性别 [例( % )]	男 51( 55.43) 女 41( 44.57)	26( 57.78) 19( 42.22)	0.067	0.795
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	3.70 ± 1.29	3.68 ± 1.24	0.086	0.931
体质量( $\bar{x} \pm s$ , kg)	14.72 ± 5.09	14.32 ± 5.16	0.430	0.668
发热天数 [例( % )]	≥ 10 d 40( 43.48) < 10 d 52( 56.52)	21( 46.67) 24( 53.33)	0.124	0.724
KD 分型 [例( % )]	典型 KD 56( 60.87) 不完全性 KD 36( 39.13)	28( 62.22) 17( 37.78)	0.023	0.879
IVIG 耐药 [例( % )]	10( 10.87)	13( 28.89)	7.024	0.008
使用糖皮质激素 [例( % )]	11( 11.96)	7( 15.56)	0.343	0.558

表 5 多因素 Logistic 回归分析 KD 患儿发生 CAL 的影响因素

Tab.5 Multivariate Logistic regression analysis of the risk factors for CAL in children with KD

自变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
IVIG 耐药	1.024	0.429	5.698	0.006	2.784	1.201~6.455
APE1/Ref-1 高	0.726	0.315	5.312	0.009	2.066	1.115~3.832
PK2 高	-0.351	0.117	9.001	< 0.001	0.704	0.560~0.885

表 6 血清 APE1/Ref-1、PK2 水平对 KD 患儿发生 CAL 的诊断效能

Tab.6 Comparison of the value of APE1/Ref-1 and PK2 in diagnosing CAL in children with KD

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
APE1/Ref-1	66.18 $\mu\text{g/L}$	0.799	0.722~0.862	0.711	0.848	0.559
PK2	12.11 $\text{ng/L}$	0.723	0.640~0.796	0.667	0.859	0.526
二者联合		0.911	0.850~0.953	0.978	0.837	0.815

### 3 讨 论

KD 是儿童常见的急性血管炎 ,CAL 是其严重并发症 氧化应激与炎性反应的相互作用是 KD 并发 CAL 的核心病理机制 两者通过协同作用导致冠状动脉内皮损伤、血管壁重构及动脉瘤形成的病理过程<sup>[10-11]</sup>。氧化应激是 CAL 发生的启动因子 在 KD 急性期 血管内皮细胞、中性粒细胞及巨噬细胞中的 NADPH 氧化酶激活 导致超氧阴离子、过氧化氢等活性氧大量生成 活性氧直接氧化血管内皮细胞膜脂质、DNA 及蛋白质 破坏紧密连接蛋白 增加血管通透性 促使中性粒细胞、单核细胞等炎性细胞黏附浸润至冠

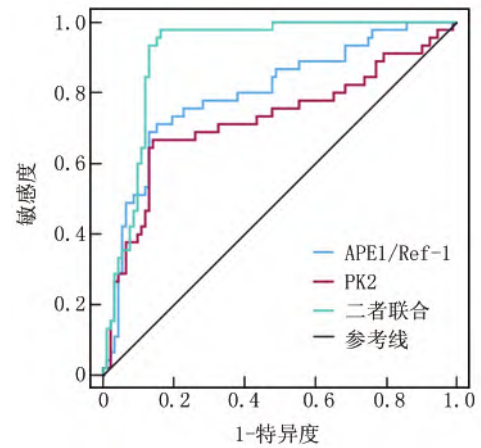


图 1 APE1/Ref-1、PK2 诊断 KD 患儿发生 CAL 的 ROC 曲线  
Fig.1 ROC curve of APE1/Ref-1 and PK2 for diagnosing CAL in children with KD

状动脉壁<sup>[12]</sup>;同时 活性氧通过氧化修饰 NF- $\kappa$ B 亚基 p65 的半胱氨酸残基 增强其核转位及 DNA 结合能力 诱导白介素-6( IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ ( TNF- $\alpha$ ) 等促炎因子及黏附分子转录 加剧全身和冠状动脉血管炎性反应 诱导血管平滑肌细胞异常增殖与迁移至内膜层 导致血管壁增厚、动脉瘤形成及管腔狭窄 最终发生 CAL<sup>[13-14]</sup>。

APE1/Ref-1 是一种多用途转录因子 作为碱基切除修复通路的关键酶 参与氧化应激所致 DNA 碱基损伤的修复 另外 APE1/Ref-1 通过还原修饰转录因子 NF- $\kappa$ B、HIF-1 $\alpha$  的半胱氨酸残基 调控细胞存活、炎性反应及血管重塑相关基因的表达 APE1/Ref-1 表达失调与炎性反应、癌症、神经退行性变和心血管疾病等多种疾病有关<sup>[15]</sup>。既往研究证实 川崎病患者血清 APE1/Ref-1 水平显著高于健康人群 与冠状动脉病变有关<sup>[16]</sup>。本研究发现 KD 患儿血清 APE1/Ref-1 水平增高 并与 KD 患儿炎性指标呈正相关 表明该蛋白可能通过参与血管炎性级联反应推动 KD 病理进程。从机制来讲 APE1/Ref-1 可直接结合 NF- $\kappa$ B 亚基 通过还原其关键半胱氨酸残基解除氧化抑制 增强 NF- $\kappa$ B 核转位及 DNA 结合能力 进而诱导 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-8 等促炎细胞因子及黏附分子的转录 促进中性粒细胞、单核细胞黏附浸润至血管内皮 加剧血管壁炎性反应与内皮损伤<sup>[17]</sup>。进一步分析显示 KD 患儿血清 APE1/Ref-1 水平增高可能增加 CAL 患病风险。推测潜在机制可能为: 首先 作为氧化还原信号枢纽 持续高表达的 APE1/Ref-1 通过激活 NF- $\kappa$ B、HIF-1 $\alpha$  等转录因子 诱导 NADPH 氧化酶活性增强 导致血管内皮

细胞及平滑肌细胞内活性氧过量积累 ,引发脂质过氧化、DNA 损伤及线粒体功能紊乱;其次 ,APE1/Ref-1 还通过促炎因子级联反应 ,上调黏附分子及基质金属蛋白酶表达 ,破坏血管内皮完整性 ,促进平滑肌细胞异常增殖与迁移 ,最终导致血管壁增厚及动脉瘤形成<sup>[18]</sup>。在 APE1/Ref-1 介导的氧化应激与炎症反应的交互作用下 ,推动 CAL 的发生与进展。

PK2 是一种由血管内皮细胞、免疫细胞、平滑肌细胞等分泌的多功能细胞因子 ,属于前动力蛋白家族 ,其前体蛋白经蛋白酶切割后形成具有生物活性的成熟 PK2 多肽 ,PK2 通过结合两种 G 蛋白偶联受体( PKR1 和 PKR2) 参与血管生成与修复、炎症反应、细胞存活及凋亡等生理病理过程<sup>[19]</sup>。既往研究表明 ,心外膜 PK2/PKR1 缺乏与先天性心脏病的发生密切相关<sup>[20]</sup>。本研究发现 ,KD 患儿血清 PK2 水平与炎症指标呈负相关 ,表明 PK2 缺乏与 KD 病情加剧有关。进一步回归分析显示 ,KD 患儿血清 PK2 水平增高可能减轻 KD 患儿 CAL 风险。推测可能的机制为:首先 ,KD 早期 ,血管内皮细胞及免疫细胞分泌的 PK2 通过结合 PKR1 受体 ,抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的核转位及 DNA 结合活性 ,减少 IL-6、TNF- $\alpha$  等促炎细胞因子及黏附分子( ICAM-1、VCAM-1) 的转录 ,从而阻断炎症级联反应 ,减轻冠状动脉壁的免疫细胞浸润与内皮损伤<sup>[21]</sup>;其次 ,PK2 激活 PI3K-蛋白激酶 B( AKT) 信号通路 ,磷酸化激活下游抗氧化关键分子 ,促进超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶的表达 ,清除血管内皮细胞和平滑肌细胞内过量活性氧 ,抑制脂质过氧化及 DNA 氧化损伤 ,维持血管壁结构完整性<sup>[22]</sup>;第三 ,PK2 能激活 AKT/糖原合成酶激酶 3 $\beta$ ( GSK3 $\beta$ ) 信号通路 ,减少促凋亡蛋白 Bax、Caspase-3 活性 ,同时上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达 ,降低心肌细胞及血管内皮细胞凋亡 ,还能通过 mTOR 非依赖途径诱导保护性自噬 ,清除受损线粒体和异常蛋白聚集体 ,避免过度自噬导致的细胞死亡<sup>[21]</sup>。总之 ,PK2 通过抗炎、抗氧化、血管内皮保护机制 ,抑制 KD 全身血管炎症反应 ,减轻冠状动脉血管壁损伤和细胞外基质降解 ,减弱血管内皮细胞增殖和迁移至内膜层 ,阻断血管壁增厚、管腔狭窄、动脉瘤形成和 CAL 发生。而当 PK2 缺失时 ,其心血管保护作用减弱 ,使 KD 患儿更易发生过度炎症反应、氧化应激损伤及血管重构 ,最终增加 CAL 风险。

通过绘制 ROC 曲线发现 ,APE1/Ref-1、PK2 诊断 KD 患儿发生 CAL 具有较高的评估价值 ,提示两者可作为评估 CAL 风险的潜在生物标志物。回归分析显示 IVIG 耐药与 KD 患儿发生 CAL 也有关 ,原因为

IVIG 耐药与机体炎症反应未得到有效控制有关 ,持续炎症反应加剧内皮细胞凋亡 ,最终驱动冠状动脉重构和 CAL 发生<sup>[23]</sup>。

#### 4 结 论

综上所述 ,KD 患儿血清 APE1/Ref-1 水平增高 ,PK2 水平降低 ,高水平 APE1/Ref-1、低水平 PK2 与 KD 患儿病情较重及 CAL 发生有关 ,联合检测 APE1/Ref-1、PK2 在 KD 患儿 CAL 评估中具有较高的价值。本研究创新之处在于揭示 APE1/Ref-1、PK2 与 KD 患儿 CAL 的关系 ,并验证其联合检测在 CAL 诊断中的临床价值 ,为 CAL 风险评估及靶向干预提供了理论依据。本研究不足之处在于样本来源于单中心且数量有限 ,可能影响结果普适性 ,未动态监测治疗前后 APE1/Ref-1 与 PK2 水平变化 ,后续需要开展大样本、多中心临床研究 ,增加 APE1/Ref-1 与 PK2 观测时间点 ,明确其与 CAL 进展的相关性。另外 ,未深入探究 APE1/Ref-1 与 PK2 的相互作用机制 ,需结合体外研究或动物模型验证。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

吴鹏:设计研究方案 ,实施研究过程 ,论文撰写;杨艳:提出研究思路 ,分析试验数据 ,论文审核;张欢欢:实施研究过程 ,资料搜集整理 ,论文修改;马银:进行统计学分析;闫春梅:资料搜集整理 ,论文撰写

#### 参考文献

- [1] Ma J ,Li Y ,Tang Y ,et al.Chrysin improves endothelial inflammation via the NFAT pathway in Kawasaki disease [J]. Mol Biol Rep , 2025 , 52( 1) : 428. DOI: 10.1007/s11033-025-10529-9.
- [2] Kuo HC ,Lin MC ,Kao CC ,et al.Intravenous immunoglobulin alone for coronary artery lesion treatment of Kawasaki disease: A randomized clinical trial [J]. JAMA Netw Open , 2025 , 8( 4) : e253063. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2025.3063.
- [3] Li Y ,Lan S ,Zhang H. Expression of oxidative stress and inflammatory indicators for coronary artery disease in Kawasaki disease [J]. Mediterr J Hematol Infect Dis , 2024 , 16( 1) : e2024052. DOI: 10.4084/MJHID.2024.052.
- [4] Wu R ,Jiang W ,Sun Y ,et al. Indicators of oxidative stress in the prediction of coronary artery lesions in patients with Kawasaki disease [J]. J Clin Rheumatol , 2023 , 29( 3) : 126-131. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001925.
- [5] Uddin MA ,Akhter MS ,Siejka A ,et al. P53 supports endothelial barrier function via APE1/Ref1 suppression [J]. Immunobiology , 2019 , 224( 4) : 532-538. DOI: 10.1016/j.imbio.2019.04.008.
- [6] Chen W ,Wang S ,Xing D. New horizons for the roles and association of APE1/Ref-1 and ABCA1 in atherosclerosis [J]. J Inflamm Res , 2021 , 14: 5251-5271. DOI: 10.2147/JIR.S330147.
- [7] 汪李峰 ,付建华 ,张路 ,等.前动力蛋白受体 2 在心脑血管及神经退行性疾病治疗中的研究进展 [J]. 中国药理学通报 , 2024 , 40( 8) : 1401-1407. DOI: 10.12360/CPB202301061.

[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] 中华医学会儿科学分会心血管学组 , 中华医学会儿科学分会免疫学组. 川崎病冠状动脉病变的临床处理建议 [J]. *中华儿科杂志* , 2012 , 50 ( 10 ) : 746-749. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2012.10.008.

[10] 田先敏 , 王德鉴 , 王欢 , 等. 血清 AIM2、PK2 对小儿川崎病严重程度及冠状动脉损伤的预测价值评估 [J]. *疑难病杂志* , 2025 , 24 ( 2 ) : 187-191 , 197. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.02.012.

[11] 杨艳娟 , 胡琳 , 李洁滢 , 等. 芍药苷对 TNF- $\alpha$  诱导的川崎病血管内皮细胞氧化应激和炎症的影响 [J]. *解放军医药杂志* , 2022 , 34 ( 9 ) : 6-13. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2022.09.002.

[12] 王春晖 , 赵宏芳 , 杨洁 , 等. 丙种球蛋白对川崎病患者炎症反应 氧化应激及基质金属蛋白酶的影响 [J]. *山西医药杂志* , 2020 , 49 ( 2 ) : 133-136. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2020.02.004.

[13] Atici AE , Noval Rivas M , Arditi M. The central role of interleukin-1 signalling in the pathogenesis of Kawasaki disease vasculitis: Path to translation [J]. *Can J Cardiol* , 2024 , 40 ( 12 ) : 2305-2320. DOI: 10.1016/j.cjca.2024.07.023.

[14] Du L , Gan Q , Ma W , et al. Efficacy of dipyridamole plus IVIG and aspirin on anti-platelet aggregation factors and inflammatory factors in children with Kawasaki disease [J]. *Am J Transl Res* , 2025 , 17 ( 1 ) : 330-337. DOI: 10.62347/XIDS4307.

[15] Lee YR , Joo HK , Lee EO , et al. ATP binding cassette transporter A1 is involved in extracellular secretion of acetylated APE1/Ref-1 [J]. *Int J Mol Sci* , 2019 , 20 ( 13 ) : 3178. DOI: 10.3390/ijms20133178.

[16] Lee YR , Bae EY , Kil HR , et al. Elevated plasma apurinic/apurimic-dinic endonuclease 1/redox effector factor-1 levels in refractory Kawasaki disease [J]. *Biomedicines* , 2022 , 10 ( 1 ) : 190. DOI: 10.3390/biomedicines10010190.

[17] Nashine S. Potential therapeutic candidates for age-related macular degeneration ( AMD ) [J]. *Cells* , 2021 , 10 ( 9 ) : 2483. DOI: 10.3390/cells10092483.

[18] Lee DY , Won KJ , Lee KP , et al. Angiotensin II facilitates neointimal formation by increasing vascular smooth muscle cell migration: Involvement of APE/Ref-1-mediated overexpression of sphingosine-1-phosphate receptor 1 [J]. *Toxicol Appl Pharmacol* , 2018 , 347: 45-53. DOI: 10.1016/j.taap.2018.03.032.

[19] Bhat K , Kothari N , Sharma A , et al. Prokineticin-2 and procalcitonin's diagnostic accuracy for sepsis in critically ill patients: A prospective observational study [J]. *Indian J Crit Care Med* , 2025 , 29 ( 3 ) : 268-272. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-24930.

[20] 黄聪 , 郭敏 , 陈娟 , 等. 前动力蛋白 2 在心血管病变中的研究进展 [J]. *中国药理学通报* , 2018 , 34 ( 7 ) : 892-894. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2018.07.002.

[21] Yang Z , Wu Y , Wang L , et al. Prokineticin 2 ( PK2 ) rescues cardiomyocytes from high glucose/high palmitic acid-induced damage by regulating the AKT/GSK3 $\beta$  pathway in vitro [J]. *Oxid Med Cell Longev* , 2020 , 2020: 3163629. DOI: 10.1155/2020/3163629.

[22] Delen O , Uz YH , Yuksel C , et al. Gallic acid mitigates lipopolysaccharide-induced testicular inflammation via regulation of the NF- $\kappa$ B and PK2/PKR1 pathway [J]. *J Mol Histol* , 2025 , 56 ( 1 ) : 71. DOI: 10.1007/s10735-024-10349-4.

[23] Chen J , Li J , Yue YH , et al. Nomogram for predicting coronary artery lesions in patients with Kawasaki disease [J]. *Clin Cardiol* , 2023 , 46 ( 11 ) : 1434-1441. DOI: 10.1002/clc.24113.

( 收稿日期: 2025-09-17 )

( 上接 584 页 )

[13] Bachtiar E , Bachtiar BM , Tahapary DL , et al. Salivary microbiome and periodontopathogen/denitrifying bacteria associated with gingivitis and periodontitis in people with type 2-diabetes [J]. *F1000Res* , 2025 , 14: 297. DOI: 10.12688/f1000research.161731.3.

[14] 徐茜 , 周柯楠. 老年 2 型糖尿病伴牙周炎患者口腔菌群分布及龈沟液 MIF、HIF-1 $\alpha$ 、 $\beta$ -catenin 水平分析 [J]. *临床医学研究与实践* , 2025 , 10 ( 8 ) : 90-93. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202508022.

[15] 谢芬 , 孙小春 , 周美燕 , 等. 老年 2 型糖尿病合并牙周炎患者牙周病原菌检测情况分析 [J]. *中国实验诊断学* , 2022 , 26 ( 7 ) : 1073-1077. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2022.07.034.

[16] 张科 , 谢文松. 2 型糖尿病伴慢性牙周炎患者病原菌分布及耐药性分析 [J]. *中国药物滥用防治杂志* , 2024 , 30 ( 2 ) : 243-246. DOI: 10.15900/j.cnki.zylf1995.2024.02.013.

[17] 海丽达·马克西 , 杨芳 , 艾克热木·木沙. T2DM 伴慢性牙周炎患者龈沟液中 hBD-2 hBD-3 LPS 与牙周健康指标的关系 [J]. *河北医学* , 2023 , 29 ( 12 ) : 2023-2027. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2023.12.016.

[18] Ni J , Zhang Q , Lei F. Non-invasive diagnostic potential of salivary miR-25-3p for periodontal disease and osteoporosis among a cohort of elderly patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *BMC Oral Health* , 2023 , 23 ( 1 ) : 318. DOI: 10.1186/s12903-023-02992-2.

[19] 张玲 , 胡济安 , 孙启俊 , 等. 牙周炎伴糖尿病患者 HbA1c 差异性分析及其与口腔龈下菌群分布的关系 [J]. *中国微生物学杂志* , 2020 , 32 ( 12 ) : 1404-1408. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202012008.

[20] Li S , Li H , Kong H , et al. Endogenous and microbial biomarkers for periodontitis and type 2 diabetes mellitus [J]. *Front Endocrinol ( Lausanne )* , 2023 , 14: 1292596. DOI: 10.3389/fendo.2023.1292596.

[21] 连晓萌 , 王鹏程 , 黄港 , 等. 慢性牙周炎合并 2 型糖尿病患者龈沟液 miR-21、miR-34a 表达水平与牙周指标和 Th1/Th2/Th17 失衡的关系研究 [J]. *现代生物医学进展* , 2023 , 23 ( 13 ) : 2454-2459. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.13.011.

[22] Mata-Monterde M , Serrano-Valcarce A , Alminana-Pastor PJ , et al. miRNAs as epigenetic biomarkers in the study of the bidirectional relationship between type 2 diabetes mellitus and periodontitis: A systematic review [J]. *Int J Mol Sci* , 2024 , 25 ( 19 ) : 10723. DOI: 10.3390/ijms251910723.

[23] 刘京津 , 马欣 , 陶鹏辉. 慢性牙周炎合并 2 型糖尿病患者唾液 miR-34a 表达与炎性因子水平的关系 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志* , 2022 , 36 ( 3 ) : 263-267. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2022.03.011.

( 收稿日期: 2025-11-10 )