

川崎病冠脉损伤与血清巨噬细胞炎症蛋白-1α水平的相关性

颜世军¹,周炳文¹,黄 娜²,缪东幸¹

(1.中国人民解放军第 81 医院儿科,江苏 南京 210002;

2.南京医科大学附属南京儿童医院,江苏 南京 210009)

【摘要】 目的 探讨血清巨噬细胞炎症蛋白-1α (MIP-1α)水平与川崎病(KD)冠脉损伤的相关性。方法 选取急性期KD患儿40例,其中15例有冠脉损伤,正常对照组20例。采用酶联免疫法(ELISA)检测血清MIP-1α水平,超声心动图检测冠状动脉扩张程度,分析血清MIP-1α水平变化及其与冠状动脉扩张程度的相关性。结果 KD急性期患儿的血清MIP-1α水平为(79.16±11.54) ng/L,高于正常对照组(38.16±5.21) ng/L,差异有统计学意义(P<0.05);冠脉损伤KD患儿的MIP-1α水平为(89.14±10.52) ng/L,高于无冠脉损伤KD患儿(71.15±2.48) ng/L,差异有统计学意义(P<0.05)。KD患儿血清MIP-1α水平与冠状动脉扩张程度呈正相关(r=0.438,P<0.05)。结论 KD急性期患儿的血清MIP-1α水平明显升高,伴有冠状动脉损伤的KD患儿的水平更高;血清MIP-1α水平与冠状动脉扩张程度呈正相关。

【关键词】 川崎病;冠状动脉;巨噬细胞炎症蛋白-1α

【中图分类号】 R442.8 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2015)03-0342-03

通讯作者:颜世军。E-mail:ysj_byyy@sina.com

sTREM-1 可能与 MODS 的起病机制有关。进一步分析 sTREM-1 与 PCT 的相关性:在 MODS 患者中,通过 Pearson 直线相关性分析,sTREM-1 与 PCT 存在显著相关性;反映 sTREM-1 在一定程度上与 MODS 存在关联。提示血浆 sTREM-1、PCT 的生成有可能成为 MODS 临床诊断的重要指标。采用 ROC 曲线评估 sTREM-1 对 MODS 的诊断价值:确定血浆 sTREM-1 诊断临界值为 0.15 ng/L,特异度为 65.5%,诊断敏感度为 100%,ROC 曲线下面积为 0.77,而 PCT 的敏感度为 74.2%,特异度为 56.4%,ROC 曲线下面积为 0.65。测定 PCT 的 ROC 曲线面积在 0.5~0.7,有较低的准确性;而 sTREM-1 的 ORC 曲线面积在 0.7~0.9,有一定准确性,sTREM-1 对 MODS 的诊断效能高于 PCT;如果以 ROC 曲线提供的诊断临界值判断,sTREM-1 对 MODS 诊断具有更高的敏感度和特异度。因此,sTREM-1 对 MODS 的早期诊断有重要意义。

参考文献

[1] 北京市科委重大项目“MODS 中西医结合诊治/降低病死率研究”课题组.多器官功能障碍综合征诊断标准、病情严重度评分及预后评估系统和中西医结合证型诊断[J].中国危重病急救医学,2008,20(1): 1-3.

[2] 郭昌星,林兆奋,杨兴易.多器官功能障碍综合征的急救现状[J].中华急诊医学杂志,2013,22(8): 821-823.
[3] 吴 健,李 澎.血清降钙素原对危重症患者多器官功能障碍综合征的预测价值[J].中国全科医学,2007,10(12): 965-966.
[4] 付 锐,项和平,杨琍琦,等.降钙素原、C 反应蛋白、肿瘤坏死因子、游离 DNA 对多发伤患者发生多器官功能障碍综合征的预测价值[J].中华急诊医学杂志,2013,22(8): 850-854.
[5] Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, et al. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS [J]. Crit Care, 1999, 3(1): 45-50
[6] 葛庆岗,阴赓宏,文 艳,等.血清降钙素原与多器官功能障碍综合征严重程度相关性的临床研究[J].中国危重病急救医学,2005,17(12): 729-731.
[7] Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1. a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes [J]. Immunol, 2000, 164: 4991-4995.
[8] 张婷婷,高宝安,陈世雄,等.可溶性髓样细胞触发受体 1 对呼吸机相关性肺炎临床诊断价值的研究[J].中国呼吸与危重监测杂志,2012,11(1): 37-40.
[9] 杜 斌,陈德昌,刘大为,等.感染相关的器官衰竭评分对多器官功能障碍综合征预后判断的意义[J].中华医学杂志,2001,81(2): 78-81.

(收稿日期:2014-09-01)

Relationship between coronary artery lesion in Kawasaki disease and macrophage inflammatory protein-1 α level. YAN Shi-jun¹, ZHOU Bing-wen¹, HUANG Na², MIAO Dong-xing¹. 1. Department of Pediatrics, the 81st Hospital of Chinese People's Liberation Army, Nanjing 210002, Jiangsu, CHINA; 2. Nanjing Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210009, Jiangsu, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum MIP-1 α level and coronary artery lesion in Kawasaki disease (KD). **Methods** The levels of serum MIP-1 α from 40 KD patients (including 15 patients with coronary artery lesion) and 20 healthy children were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The degree of coronary artery dilatation was detected by ultrasonic cardiogram and its association with MIP-1 α was analyzed. **Results** The level of serum MIP-1 α in acute KD patients (79.16 \pm 11.54) ng/L was significantly higher than that in healthy children (38.16 \pm 5.21) ng/L (P <0.05). The level of serum MIP-1 α in acute KD patients with coronary artery lesion (89.14 \pm 10.52) ng/L was higher than in KD patients with non-coronary artery dilatation (71.15 \pm 2.48) ng/L (P <0.05). In addition, the level of serum MIP-1 α in KD patients showed positive correlation with the degree of coronary artery dilatation ($r=0.438$, P <0.05). **Conclusion** The level of serum MIP-1 α is significantly higher in KD patients and further higher in KD patients with coronary artery lesion. The serum MIP-1 α level in KD patients shows a positive correlation with the degree of coronary artery dilatation.

【Key words】 Kawasaki disease; Coronary artery; Macrophage inflammatory protein-1 α

川崎病(Kawasaki disease, KD)又名皮肤黏膜淋巴结综合征,是一组以全身血管炎为主要病变的急性发热出疹性疾病,属于急性自限性血管炎综合征^[1],冠状动脉扩张或瘤样形成是其最主要的并发症。目前KD的发病率有不断上升的趋势,已取代风湿热成为儿童后天性心脏病的主要原因^[2]。有研究表明,KD患儿在急性期和亚急性期血管内皮生长因子(VEGF)显著高于正常对照组,提示VEGF可能参与了血管炎症的发生,导致冠状动脉损伤。而Low等^[3]发现炎症细胞分泌巨噬细胞炎症蛋白-1 α (MIP-1 α),使VEGF表达上调,故推测MIP-1 α 可能参与了KD血管炎症的发生并导致冠状动脉损伤。本研究通过检测KD患儿血清MIP-1 α 水平,探讨其与KD,特别是KD合并冠脉损伤的相关性及其在血管炎症反应中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2012年10月至2013年8月在解放军第81医院儿科和南京儿童医院风湿免疫科住院的KD急性期患儿40例,诊断标准参照第7次世界小儿KD研讨会(日本Hakone, 2002)修订的KD诊断标准。40例KD患儿中男性24例,女性16例,平均年龄(1.68 \pm 0.66)岁;另随机选择在体检中心体检的健康儿童20例作为正常对照组(NC),其中男性12例,女性8例,平均年龄(2.05 \pm 1.14)岁,平均年龄及性别构成与KD组差异均无统计学意义(P >0.05),具有可比性。

1.2 冠脉扩张的分度 依据诸福棠实用儿科学,冠脉扩张分为:(1)正常(0度),冠脉无扩张(0~3岁 \leq 2.5 mm, 3~9岁 \leq 3 mm);(2)轻度(I度),瘤样扩

张明显而局限,内径 \leq 4 mm;(3)中度(II度),可为单发、多发或广泛性,内径4~7 mm;(4)重度(III度),巨瘤内径 \geq 8 mm,多为广泛性,累及一支以上^[2]。

1.3 方法

1.3.1 样本采集 采集清晨空腹静脉血4 ml,离心半径13.5 cm, 3 000 r/min,离心30 min,取上清,置PC管中-75 $^{\circ}$ C保存,标本收集完后同批检测。

1.3.2 MIP-1 α 检测 血清MIP-1 α 测定采用双抗体夹心ELISA法,按说明程序严格操作,酶标450 nm处测OD值,绘制标准曲线,用标准曲线求标本MIP-1 α 含量。

1.4 统计学方法 采用SPSS18.0统计软件进行数据处理。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。KD患儿MIP-1 α 水平与冠脉内径之间关系分析采用直线相关分析,以 P <0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 40例KD急性期患儿中发生冠脉扩张(CAL)15例,其中男性9例,女性6例,年龄平均(1.74 \pm 0.75)岁;未发生冠脉扩张(NCAL)25例,其中男性16例,女性9例,年龄平均(1.71 \pm 0.82)岁。CAL与NCAL患儿的性别、年龄差异均无统计学意义($t=5.08$, $\chi^2=1.05$, P 均>0.05)。

2.2 血清MIP-1 α 水平 KD急性期患儿血清MIP-1 α 水平明显高于对照组,差异有统计学意义(P <0.05),见表1。KD患儿中,15例CAL患儿的血清MIP-1 α 水平明显高于25例NCAL患儿,差异有统计学意义(P <0.05),见表2。

表 1 KD 患儿与正常对照组患儿比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MIP-1 α (ng/L)	冠脉内径(mm)
NC组	20	38.16 \pm 5.21	2.05 \pm 0.21
KD组	40	79.16 \pm 11.54	2.58 \pm 0.49
<i>t</i> 值		17.08	2.36
<i>P</i> 值		0.001	0.001

表 2 CAL 与 NCAL 组患儿比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MIP-1 α (ng/L)	冠脉内径(mm)
CAL组	15	89.14 \pm 10.52	3.35 \pm 0.23
NCAL组	25	71.15 \pm 2.48	2.11 \pm 0.18
<i>t</i> 值		3.08	18.76
<i>P</i> 值		0.02	0.001

2.3 相关性分析 40 例 KD 患儿的血清 MIP-1 α 水平与冠脉扩张程度呈正相关($r=0.438\sim 0.659$, $P<0.05$)。

3 讨论

随着对 KD 认识的深入,近年我国的发病率逐渐升高^[4]。KD 的病因和发病机制目前尚不明确,可能是在一定的遗传易感性基础上,由一种或多种广泛存在的感染因子引起的机体自身免疫系统异常激活导致的急性血管炎综合征^[5-6]。目前对 KD 血管内皮功能紊乱和损伤的研究较多,进一步研究认为 VEGF 参与了 KD 血管炎症的发生。VEGF 主要由血管平滑肌细胞生成,在 KD 急性期和亚急性期 VEGF 显著升高,恢复期降至正常。VEGF 提高微血管渗透性,造成血管周围水肿,在 KD 急性期加强血管壁的破坏,参与了冠状动脉损伤进程。VEGF 还加强内皮细胞增殖和迁移,在 KD 急性期后参与血管重构^[7]。

有研究已证实通过促进中性粒细胞和巨噬细胞分泌 MIP-1 α 可使 VEGF 表达水平上调^[3,8]。MIP-1 α 可由单核/巨噬细胞、内皮细胞、成纤维细胞等多种细胞产生,可诱导并趋化、激活单核/巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等,从而引起炎症细胞浸润,诱导其分泌更多趋化因子,形成炎症反应循环^[9]。由于炎症反应在 KD 血管炎发展过程中起着重要作用,

因此可以认为 MIP-1 α 作为单核/巨噬细胞和淋巴细胞的趋化因子,能够促进其分泌血管生长因子(如 VEGF),导致 KD 血管内皮功能紊乱,造成冠状动脉损伤。

KD 并发 CAL 严重影响儿童的健康,早期诊断、早期治疗可以减少 CAL 的发生,可是,目前 KD 诊断指标缺乏特异性。本研究发现, KD 患儿血清 MIP-1 α 水平显著高于正常对照组儿童,且与冠状动脉扩张程度呈正相关。同时, CAL 组患儿的血清 MIP-1 α 水平显著高于 NCAL 组的患儿及正常对照组儿童。因此我们推测,血清 MIP-1 α 水平的测定对于 KD 急性期患儿的早期诊断具有一定的诊断价值。同时, MIP-1 α 在以单核/巨噬细胞、淋巴细胞活化为为主的自身免疫性疾病的发病过程中起重要作用,而 KD 治疗的关键是控制血管炎,提示我们是否可以通过调控 MIP-1 α 的水平来缓解 KD 心血管的损伤,为 KD 的诊治提供了一种思路。

参考文献

- [1] 杜忠东. 川崎病专题讨论会纪要[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(11): 826-830.
- [2] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 698-705.
- [3] Low QE, Drugea IA, Duffner LA, et al. Wound healing in MIP-1 α and MCP-1 α mice [J]. Am J Pathol, 2001, 159(2): 457-463.
- [4] 张永兰, 杜忠东, 赵地. 2000-2004 年北京川崎病住院患儿流行病学调查[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(1): 12-15.
- [5] 李瑞燕, 李晓辉. 川崎病病因研究进展[J]. 心血管病学进展, 2010, 31(4): 616-620.
- [6] Yeung RS. Kawasaki disease: update on pathogenesis [J]. Curr Opin Rheumatol, 2010, 22(5): 551-560.
- [7] 杜忠东. 川崎病病因和发病机制研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2006, 21(10): 724-726.
- [8] 谭安安. 巨噬细胞炎症蛋白-1 α 与动脉粥样硬化斑块[J]. 心血管病学进展, 2007, 28(2): 237-239.
- [9] Parissis JT, Adamopoulos S, Venetsanou KF, et al. Serum profiles of C-C chemokines in acute myocardial infarction: possible implication in post-infarction left ventricular remodeling [J]. J Interferon Cytokine Res, 2002, 22(2): 223-229.

(收稿日期: 2014-06-05)