

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

仇慧仙 阮妙华 陈 其 张国海 吴蓉洲 项如莲

摘 要 **目的** 探讨氨基末端脑钠肽(n-terminal brain natriuretic peptide, NT-BNP)在预测川崎病患儿冠状动脉损害中的作用。**方法** 确诊为川崎病的患儿102例,根据超声结果分为冠状动脉病变组和冠状动脉无病变组,对其年龄、发热天数、白细胞计数、白蛋白、ESR、CRP、谷丙转氨酶及血清NT-BNP水平等资料进行比较,并行ROC曲线分析。**结果** 102例川崎病患儿合并冠脉扩张者25例(24.5%),无扩张者77例(75.5%)。两组患儿间年龄、发热时间、血清白蛋白、谷丙转氨酶及NT-BNP水平差异有显著性意义,ROC曲线分析显示,血清NT-BNP水平有较高诊断价值,其次为发热时间,而年龄、血清白蛋白及谷丙转氨酶水平诊断的准确性较差。**结论** 川崎病患儿血清NT-BNP在预测川崎病冠脉扩张中有良好的诊断价值,当血清NT-BNP水平<827pg/ml时,出现冠脉损害的可能性较小(阴性预测值0.93)。

关键词 NT-BNP 川崎病 冠状动脉损害 发热时间

Prediction of the Risk of Coronary Arterial Lesions in Kawasaki Disease by N-terminal Brain Natriuretic Peptide. Qiu Huixian, Ruan Miaohua, Chen Qi, Zhang Yuanhai, Wu Rongzhou, Xiang Rulian. Department of Cardiology, YuYing Children's Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325000, China

Abstract **Objective** To investigate the role of N-terminal brain natriuretic peptide (NT-BNP) in the predicting of coronary arterial lesions in Kawasaki disease. **Methods** Totally 102 children with kawasaki disease were collected. All the children were divided into two groups by the results of echocardiogram of coronary artery. One group were of children with coronary artery lesions(CAL⁺) and another group were of no coronary artery lesions(CAL⁻). The parameters studied were sex, age, duration of fever, C-reactive protein(CRP), erythrocyte sedimentation rate(ESR), albumine, serum sodium levels, alanine aminotransferase(ALT) and brain natriuretic peptide(NT-BNP). These were examined with univariate analysis and receiver operating characteristic curves (ROCs) and areas under the curve (AUCs) were calculated. **Results** Among the 102 cases, the complication of coronary artery lesions was 25 (24.5%). Univariate analysis indicated that age, the duration of fever, the level of albumine, ALT and NT-BNP had significant differences between the two groups ($P < 0.05$). ROCs analysis indicated that the serum level of NT-proBNP was considered to be the best single predictor to identify the patients with KD who were likely to develop coronary artery lesions(CAL). **Conclusion** The serum NT-proBNP before IVIG was increased in KD children who later developed CAL compared to those who were not complicated by CAL. When the serum level of NT-BNP < 827pg/ml, the risk of developing CAL was low(negative predictive value is 0.93).

Key words NT-BNP; Kawasaki disease; Coronary artery lesions; Duration of fever

川崎病是儿童常见的发热性疾病,其严重并发症是冠状动脉损害,可引起缺血性心脏病、心肌梗死及猝死等,经大剂量IVIG治疗的川崎病患儿中仍有约2%~3%的患儿出现冠状动脉损害,目前尚无准确预测冠脉病变的方法。现对102例在笔者医院确诊为川崎病的患儿临床资料进行回顾性分析,了解血清

NT-BNP水平在预测冠状动脉病变中的作用。

材料与方法

1. 一般资料:2009年1月~2011年1月在笔者医院住院的102例确诊为川崎病的患儿,均符合1988年第3届国际会议修订的川崎病诊断标准^[1],不完全川崎病则以冠状动脉病变加上诊断标准中的4条。冠状动脉扩张的诊断标准:0~3岁>2.5mm,3~9岁≥3mm,9~14岁≥3.5mm,或冠状动脉内径和主动脉根部内径比值>0.17^[2]。其中男性67例,女性35例,患者年龄2~108个月,平均年龄20.1个月,其中冠状动脉扩张25例(24.5%),均为急性期心超结果,无扩张77例;发热时间3~17天,平均7.25天,两组间性别比例差异无统计学意义。

作者单位:325000 温州医学院附属第二医院、育英儿童医院儿童心血管科(仇慧仙、陈其、张国海、吴蓉洲、项如莲);温州医学院附属第一医院(阮妙华)

通讯作者:陈其,电子信箱:cqq57@126.com

2. 观察指标:所有患儿根据是否存在冠状动脉病变分成:冠状动脉病变组(CAL⁺)和冠状动脉无病变组(CAL⁻),观察患儿在使用 IVIG 之前的发热时间(热程),所有患儿在使用 IVIG 之前采血,检测血清 NT-BNP、CRP、ESR、ALT、血清钠离子水平及白细胞计数。

3. 统计学方法:计量资料采用独立样本 *t* 检验,计数资料采用卡方检验,并采用 ROC 曲线分析各试验的诊断价值。

结 果

1. 冠状动脉病变组(CAL⁺)和冠状动脉无病变组(CAL⁻)比较,比较结果显示:CAL⁺组患儿的发热时间大于 CAL⁻,白蛋白水平较低、年龄较小,ALT 水平升高,而 NT-BNP 水平明显高于 CAL⁻组,差异有统计学意义,结果见表 1。

表 1 冠状动脉病变组和冠状动脉无病变组指标比较

临床指标	CAL ⁺ (n = 25)	CAL ⁻ (n = 77)	P
发热天数(天)	7.28 ± 1.28	6.12 ± 2.0	0.008 [▲]
CRP(mg/L)	75.67 ± 78.78	47.97 ± 58.61	0.063
ESR(mm/h)	70.28 ± 27.9	60.34 ± 28.37	0.13
白蛋白(g/L)	29.77 ± 5.83	32.05 ± 4.35	0.039 [▲]
血钠(mmol/L)	135.26 ± 4.3	136.89 ± 3.43	0.056
年龄(月)	13.28 ± 8.63	21.53 ± 18.73	0.003 [▲]
谷丙转氨酶(IU/L)	82.8 ± 37.5	65.6 ± 344.9	0.039 [▲]
白细胞(×10 ⁹ /L)	13.02 ± 6.19	12.53 ± 6.66	0.745
NT-BNP(pg/ml)	1726 ± 916	865 ± 686	<0.01 [▲]

▲ CAL⁺ 和 CAL⁻ 两组间比较差异有统计学意义

2. ROC 曲线分析结果:对 CAL⁺ 和 CAL⁻ 组间差异有统计学意义的指标行 ROC 曲线分析,结果见图 1,曲线下面积见表 2。在 4 项指标中,血清 NT-BNP 曲线下面积最大,对预测冠脉病变有较高的诊断价值,当 BNP 诊断界值为 827pg/ml 时,约登指数最大,为 0.541,灵敏度 = 0.84,特异度 = 0.701,此时阴性预测值 0.93,阳性预测值 0.48,OR = 12.3。

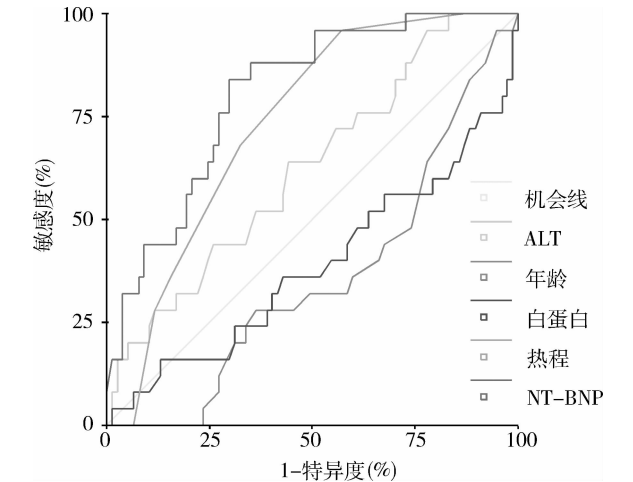


图 1 ROC 曲线分析

表 2 各指标 ROC 曲线下面积

指标	曲线下面积	曲线下面积 95% 可信区间	P
NT-BNP	0.803	0.712 ~ 0.893	<0.01
热程	0.732	0.634 ~ 0.831	<0.01
血清白蛋白水平	0.386	0.249 ~ 0.523	0.088
血谷丙转氨酶	0.624	0.501 ~ 0.748	0.062
年龄	0.356	0.238 ~ 0.475	0.031

讨 论

川崎病是一种主要发生于儿童的非特异性全身血管炎性疾病,冠状动脉病变为本病的严重并发症。既往研究认为白细胞 $>12 \times 10^9/L$ 、红细胞比容 <0.35 、血小板 $<350 \times 10^9/L$ 、血清白蛋白 $<35g/L$ 、CRP 强阳性、年龄 <1 岁及男性患儿等为冠脉病变的危险因素^[3]。我们也曾研究发现,年龄 <1 岁、发热时间 >7 天及血清钠离子水平下降为川崎病冠脉损害的独立危险因素^[4]。BNP 主要从心室心肌中分泌,通过拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)发挥利尿、利钠和扩张血管作用,从而实现血压、血容量以及水、钠的调控,在多种心血管疾病中发挥重要作用。有诸多文献报道川崎病患儿血清 BNP 水平出现升高^[5-7]。有人提出,血清 NT-BNP 水平的高低可用于预测川崎病患儿的病情严重程度。而川崎病患儿中血清 NT-BNP 水平升高是否和冠脉扩张有关,目前国内尚未见报道。

笔者选取美国心脏病协会认为和川崎病合并冠脉损害密切相关、且临床易于获取的指标行回顾性研究。单因素比较发现,合并有冠状动脉病变组患儿的发热时间较长、白蛋白水平较低、年龄较小、血谷丙转氨酶水平升高、血清 NT-BNP 水平明显升高,两者之间存在统计学差异,和我们以往的研究类似,两组间血 CRP、ESR、血清钠离子水平、白细胞计数差异无统计学意义^[4]。ROC 曲线分析显示,血清白蛋白水平及年龄两项指标 ROC 曲线下面积 <0.5 ,诊断试验的准确性较差,合并有冠脉损害组患儿血清谷丙转氨酶水平升高更为明显,然 ROC 曲线分析示曲线下面积 0.624, $P > 0.05$,无统计学意义。血清 NT-BNP 曲线下面积达 0.803(95% CI: 0.712 ~ 0.893),诊断的准确性较高。当血清 NT-BNP 水平 $<827pg/ml$ 时,其阴性预测值达 93%,当 NT-BNP $>827pg/ml$ 时其出现冠脉损害的 OR = 12.3,是冠脉扩张的高危因素。而川崎病患儿中出现 NT-BNP 升高的原因目前尚不清楚,考虑和以下因素有关:有文献报道心肌缺血可导致血清 BNP 水平升高,BNP 主要由心室肌合成和

分泌,川崎病是全身的血管炎症,可出现心包炎、心肌炎及心内膜炎、冠状动脉损害等,心肌局部的炎症及小血管炎致局部心肌缺血,导致 BNP 水平升高^[5];其次可能和炎症因子的刺激有关,有报道在川崎病急性期患儿中血清中的 TNF- α 、IL- β 水平出现升高,从而促进心肌分泌 BNP 增多。发热时间亦是预测冠脉损害的良好指标,其曲线下面积为 0.732 (95% CI: 0.634~0.831, $P < 0.01$),我们曾发现发热时间 > 7 天其出现冠脉损害的 OR = 3.071^[4]。

本研究提示,年龄小,白蛋白低、发热时间长、谷丙转氨酶及血清 NT-BNP 水平高的川崎病患儿易并发冠状动脉损害,血清 NT-BNP 的诊断准确性最高,是预测冠脉损害的良好指标,其次为发热时间,发热时间长则出现冠脉损害的风险增加。

参考文献

1 Behman RE, Kliegman RM, Arvin AM, *et al.* Nelson textbook of pediat-

rics [M]. Philadelphia: Saunders, 2000: 725-727

2 胡亚美, 诸福棠. 实用儿科学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 698-704

3 Sato N, Sugimura T, Akagi T, *et al.* Selective high dose gamma-globulin treatment in Kawasaki disease: assessment of clinical aspects and cost effectiveness [J]. *Pediatr Int*, 1999, 41(1): 1-7

4 仇慧仙, 陈其, 张园海, 等. 川崎病并冠状动脉扩张危险因素分析 [J]. 温州医学院学报, 2006, 36(6): 534-538

5 Dahdah N, Siles A, Fournier A, *et al.* Natriuretic peptide as an adjunctive diagnostic test in the acute phase of Kawasaki disease [J]. *Pediatr Cardiol*, 2009, 30: 810-817

6 Sun YP, Wang WD, Zheng XC. Levels of serum brain natriuretic peptide and the correlation to heart function in children with Kawasaki disease [J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2010, 12(3): 169-171

7 Kurotobi S, Kawakami N, Shimizu K, *et al.* Brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular diastolic dysfunction in children with Kawasaki disease [J]. *Pediatr Cardiol*, 2005, 26: 425-430

(收稿: 2011-08-08)

(修回: 2011-08-30)

合并急性弛缓性瘫痪的肠道病毒 71 型相关手足口病临床及 MRI 特征研究

叶信健 刘 锐 张桂艳 白光辉 周云新 严志汉

摘 要 **目的** 探讨合并急性弛缓性瘫痪 (AFP) 的肠道病毒 71 型 (EV71) 相关手足口病 (HFMD) 的临床及 MRI 特征。**方法** 回顾性分析 14 例伴有 AFP 的 EV71 型相关 HFMD 患儿临床及 MRI 资料, 并总结其临床及 MRI 特征。**结果** 14 例患儿中, 单上肢瘫痪 1 例、单下肢瘫痪 1 例、双上肢瘫痪 2 例、双下肢瘫痪 1 例、单侧偏瘫 3 例、四肢瘫痪 6 例, 临床表现为相应受累肢体不同程度的肌力下降、肌张力减弱、腱反射减弱或消失。典型 MRI 表现为矢状位脊髓长条形、横断位相应节段脊髓前角斑片状长 T_1 长 T_2 信号灶。本组中同时合并脑干脑炎 6 例, MRI 表现为延髓和桥脑背侧长 T_1 长 T_2 信号灶。**结论** MRI 是评价伴有 AFP 的 EV71 型相关 HFMD 脊髓及脑部病变范围、程度及观察预后的最有效影像学检查手段。伴有 AFP 的 EV71 型相关 HFMD 的 MRI 表现具有相对特异性, 损害部位常位于脊髓前角、延髓及脑桥背侧。

关键词 手足口病 肠道病毒 71 磁共振成像 急性弛缓性瘫痪 脑干脑炎

Clinical and MRI Features of Hand-foot-mouth Disease Related to Enterovirus 71 and Associated with Acute Flaccid Paralysis. Ye Xin-jian, Liu Kun, Zhang Guiyan, Bai Guanghui, Zhou Yunxin, Yan Zhihan. Wenzhou Medical College, Zhejiang 325000, China

Abstract **Objective** To investigate the clinical and MRI characteristics of hand-foot-mouth diseases related to enterovirus 71 (EV71) combined with acute flaccid paralysis (AFP). **Methods** The clinical and MRI manifestations of fourteen infants suffered from hand-foot-mouth diseases related to enterovirus 71 (EV71) combined with AFP were retrospectively analyzed. **Results** Among the fourteen infants with AFP, one had paralysis of unilateral upper limbs, one had paralysis of the unilateral lower limbs, two had paralysis of bilateral upper limbs, one had paralysis of bilateral lower limbs, three had hemiplegia, and six had quadriplegia. All cases clinically

作者单位: 325000 温州医学院

通讯作者: 严志汉, 主任医师, 副教授, 电子信箱: yanzhihan@sohu.com