

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.14.012

单核细胞计数/高密度脂蛋白胆固醇比值、闭锁小带蛋白 1 预测川崎病并发冠状动脉病变的价值*

郝亚楠, 孙 婕, 李 欣, 史楠楠, 聂沈琴[△]

西安交通大学第一附属医院榆林医院儿科, 陕西榆林 719000

摘 要:目的 探讨单核细胞计数/高密度脂蛋白胆固醇比值(MHR)、闭锁小带蛋白 1(ZO1)与川崎病(KD)并发冠状动脉病变(CAL)的关系。**方法** 选取 2021 年 1 月至 2024 年 1 月该院儿科收治的 KD 患儿 150 例为 KD 组, 同期该院体检健康儿童 75 例为对照组, 根据治疗后是否并发 CAL 将 KD 患儿分为 CAL 组和非 CAL 组, 计算 MHR 和检测 ZO1 水平。采用多因素非条件 Logistic 回归模型分析 KD 患儿并发 CAL 的影响因素; 绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价 MHR、ZO1 预测 KD 并发 CAL 的价值。**结果** 与对照组比较, KD 组 MHR 升高, 血清 ZO1 水平降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。150 例 KD 患儿 CAL 发生率为 43.33% (65/150), CAL 组 65 例, 非 CAL 组 85 例。与非 CAL 组比较, CAL 组 MHR 升高, 血清 ZO1 水平降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。发热持续时间 ≥ 7 d ($OR = 4.225, 95\%CI: 1.483 \sim 12.041$)、静脉注射免疫球蛋白无反应 ($OR = 5.223, 95\%CI: 1.476 \sim 18.464$)、N 末端 B 型利钠肽前体水平升高 ($OR = 8.980, 95\%CI: 3.052 \sim 26.400$)、MHR 升高 ($OR = 11.928, 95\%CI: 3.891 \sim 36.570$) 水平升高均为 KD 并发 CAL 的独立危险因素 ($P < 0.05$)。ZO1 水平升高 ($OR = 0.645, 95\%CI: 0.499 \sim 0.748$) 为 KD 并发 CAL 的独立保护因素 ($P < 0.05$)。MHR 联合 ZO1 预测 KD 并发 CAL 的曲线下面积(AUC)为 0.857 ($95\%CI: 0.790 \sim 0.908$), 大于 MHR、ZO1 单独预测的 AUC [$0.778 (95\%CI: 0.703 \sim 0.842)$ 、 $0.775 (95\%CI: 0.699 \sim 0.839)$], 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** KD 患儿 MHR 升高和血清 ZO1 水平降低与 CAL 的关系密切, MHR 联合 ZO1 预测 KD 并发 CAL 的价值较高。

关键词: 川崎病; 单核细胞计数/高密度脂蛋白胆固醇比值; 闭锁小带蛋白 1; 冠状动脉病变

中图法分类号: R725.4; R446.9

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2025)14-1932-06

Predictive value of monocyte/high-density lipoprotein ratio and zonula occludens-1 for Kawasaki disease complicated with coronary artery lesion*

HAO Ya'nan, SUN Jie, LI Xin, SHI Nannan, NIE Shenqin[△]

Department of Pediatrics, Yulin Hospital, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Yulin, Shaanxi 719000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between monocyte count/high-density lipoprotein cholesterol ratio (MHR), zonula occludens-1 (ZO1) and Kawasaki disease (KD) complicated with coronary artery lesion (CAL). **Methods** A total of 150 children with KD admitted to the Department of Pediatrics in Yulin Hospital, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from January 2021 to January 2024 were selected as the KD group, and 75 healthy children who underwent physical examination at the hospital during the same period were selected as the control group. KD children were divided into CAL group and non-CAL group based on whether they developed CAL after treatment, MHR was calculated and ZO1 levels was detected. Multivariate unconditional Logistic regression model was used to analyzed the influencing factors for KD complicated with CAL. Draw Receiver Operating Characteristic (ROC) curves to evaluate the value of MHR and ZO1 in predicting KD complicated with CAL. **Results** Compared with the control group, the KD group showed an increase in MHR and a decrease in serum ZO1 level, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The incidence rate of CAL in 150 KD children was 43.33% (65/150), with 65 cases in the CAL group and 85 cases in the non-CAL group. Compared with the non-CAL group, the CAL group showed an increase in MHR and a decrease in serum ZO1 level, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Fever duration ≥ 7

* 基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2022-YBSF-417)。

作者简介: 郝亚楠, 女, 主治医师, 主要从事儿科学相关疾病研究。 [△] 通信作者, E-mail: nsq199002@163.com。

days ($OR = 4.226, 95\%CI: 1.483-12.041$), no response to intravenous immunoglobulin injection ($OR = 5.220, 95\%CI: 1.476-18.464$), increased N-terminal B-type natriuretic peptide precursor ($OR = 8.976, 95\%CI: 3.052-26.400$) and MHR ($OR = 11.928, 95\%CI: 3.891-36.570$) were independent risk factors for KD complicated with CAL, increased ZO1 ($OR = 0.645, 95\%CI: 0.499-0.748$) was an independent protective factor for KD complicated with CAL ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) for predicting KD complicated with CAL using MHR combined with ZO1 was 0.857 ($95\%CI: 0.790-0.908$), which was larger than the 0.778 ($95\%CI: 0.703-0.842$) and 0.775 ($95\%CI: 0.699-0.839$) predicted by MHR and ZO1 alone, the difference were significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The increase of MHR and the decrease of serum ZO1 levels in KD children are closely related to CAL, and the combination of MHR and ZO1 has high value in predicting KD complicated with CAL.

Key words: Kawasaki disease; monocyte/high-density lipoprotein cholesterol ratio; zonula occludens-1; coronary artery lesion

川崎病(KD)是一种主要发生于5岁以下儿童的急性自限性血管炎症疾病,以四肢末端变化、多形性皮疹、急性非化脓性颈部淋巴结肿大、口唇及口腔黏膜改变、非渗出性双眼球结膜充血等为主要临床表现,我国0~4岁儿童KD发病率超过110/100 000^[1]。冠状动脉病变(CAL)包括冠状动脉扩张、冠状动脉瘤、冠状动脉狭窄和闭塞等,是KD患儿的主要并发症,明显增加了不良心脏事件和死亡风险^[2]。及时预测KD并发CAL尤为重要。研究表明,炎症反应和血管内皮损伤在KD并发CAL中发挥重要作用^[3]。单核细胞计数/高密度脂蛋白胆固醇比值(MHR)已被证实参与多种心血管疾病的发生^[4]。据报道,MHR与冠心病患者冠状动脉狭窄程度密切相关^[5]。闭锁小带蛋白1(ZO1)又称为紧密连接蛋白1(TJP1),是一种膜蛋白,能通过维持血管内皮的屏障功能发挥抗炎和保护血管内皮功能的作用^[6]。既往研究结果显示,ZO1在KD血管模型中低表达,上调ZO1能减轻冠状动脉内皮细胞损伤^[7]。但关于MHR、ZO1与KD并发CAL的相关报道较少,本研究分析了MHR与ZO1对KD并发CAL的预测价值,以期降低KD并发CAL风险提供更多依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年1月至2024年1月本院儿科收治的KD患儿150例纳入KD组。KD组中男101例,女49例;年龄1~7岁,平均(3.22 ± 1.64)岁;汉族137例,其他民族13例;KD类型:完全型139例,不完全型11例;临床特征:四肢末端变化144例,多形性皮疹141例,急性非化脓性颈部淋巴结肿大16例,口唇及口腔黏膜改变144例,非渗出性双眼球结膜充血145例;发热持续时间1~12 d,中位数(四分位数)为7.00(5.00,8.00)d。纳入标准:(1)年龄 ≤ 12 岁;(2)符合《川崎病诊断指南(第6次修订版)》^[8]诊断标准;(3)处于急性期;(4)信息完整。排除标准:(1)既往患冠状动脉疾病或先天性心脏病;(2)非初

诊;(3)入院前已经接受过相关治疗;(4)合并自身免疫性疾病;(5)对本研究中所用药物过敏;(6)合并肺炎支原体、腺病毒、肠道病毒等病原体感染;(7)存在恶性肿瘤;(8)不能接受心脏彩超检查;(9)重症KD,如KD合并巨噬细胞活化综合征、KD休克综合征等;(10)入院时已经并发CAL。另选取同期75例健康儿童为对照组,其中男52例、女23例,年龄1~7岁、平均(3.17 ± 1.58)岁,汉族70例、其他民族5例。2组研究对象年龄、性别和民族比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象家属或监护人对本研究充分知情,并签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会批准(2021012)。

1.2 方法

1.2.1 MHR、ZO1水平检测 采集KD患儿入院时和健康儿童体检时外周静脉血3 mL,部分标本抗凝后使用全自动血液分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子有限公司,型号:BC-5180)和全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子有限公司,型号:BS-1000M)检测单核细胞计数和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,计算MHR, $MHR = \text{单核细胞计数} (\times 10^9/L) / HDL-C (mmol/L)$ 。使用无锡市东林科技发展有限责任公司提供的ZO1酶联免疫吸附试验试剂检测ZO1水平。

1.2.2 资料收集 收集KD患儿静脉注射免疫球蛋白(IVIG)反应(IVIG后36 h体温仍然 $> 38^\circ C$)情况,以及入院治疗前清蛋白、C反应蛋白、红细胞沉降率、嗜酸性粒细胞比例、嗜碱性粒细胞比例、单核细胞计数、血红蛋白、血小板计数、白细胞计数、淋巴细胞计数、天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶和N末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)的检测结果。

1.3 CAL诊断和分组 KD患儿均参照相关治疗指南^[1]接受IVIG联合阿司匹林治疗[IVIG 2 g/kg (10~12 h),连续使用2 d;同时口服阿司匹林 30~50 mg/(kg·d),分3次口服],治疗结束后根据是否并发CAL分为CAL组和非CAL组。CAL诊断参考

《川崎病冠状动脉病变的临床处理建议(2020 年修订版)》^[9],任意一支冠状动脉管腔内径较邻近处扩张 1.5 倍或管腔内径 Z 值 ≥ 2.0 则诊断为 CAL。

1.4 统计学处理 采用 SPSS28.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈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,呈非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;采用多因素非条件 Logistic 回归模型分析 KD 患儿并发 CAL 的影响因素;采用 MedCalc19.3.1 软件绘制 ROC 曲线,评价 MHR、ZO1 预测 KD 并发 CAL 的价值,采用 DeLong 检验比较 MHR、ZO1 单独与联合预测的曲线下面积(AUC)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组 MHR、ZO1 水平比较 与对照组比较,KD 组 MHR 升高,血清 ZO1 水平降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 CAL 组与非 CAL 组基线资料及 MHR、ZO1 水

平比较 150 例 KD 患儿有 65 例并发 CAL,CAL 发生率为 43.33%(65/150),CAL 组 65 例,非 CAL 组 85 例。与非 CAL 组比较,CAL 组发热持续时间更长,IVIG 无反应比例、C 反应蛋白水平、单核细胞计数、NT-proBNP 水平、MHR 升高,HDL-C、ZO1 水平降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。2 组性别、民族、年龄、KD 类型、临床特征、清蛋白水平、红细胞沉降率、嗜酸性粒细胞比例、嗜碱性粒细胞比例、血红蛋白水平等比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 2 组 MHR、ZO1 水平比较

组别	<i>n</i>	MHR	ZO1
		[$M(P_{25}, P_{75})$]	($\bar{x} \pm s$, ng/mL)
KD 组	150	1.05(0.88, 1.32)	1.77 $\pm$ 0.24
对照组	75	0.45(0.38, 0.55)	2.23 $\pm$ 0.30
<i>Z/t</i>		11.499	−11.589
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 2 CAL 组与非 CAL 组基线资料及 MHR、ZO1 水平比较[*n*(%)或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	性别		民族		年龄 (岁)	KD 类型	
		男	女	汉族	其他		完全型	不完全型
CAL 组	65	42(64.62)	23(35.38)	59(90.77)	6(9.23)	3.08 $\pm$ 1.53	61(93.85)	4(6.15)
非 CAL 组	85	59(69.41)	26(30.59)	78(91.76)	7(8.24)	3.33 $\pm$ 1.71	78(91.76)	7(8.24)
$\chi^2/t/Z$		0.308		0.046		−0.935	0.028	
<i>P</i>		0.579		0.830		0.351	0.866	

组别	<i>n</i>	临床特征					发热持续时间 (d)	IVIG 反应情况	
		四肢末端变化	多形性皮疹	急性非化脓性 颈部淋巴结肿大	口唇及口腔 黏膜改变	非渗出性 双眼球结膜充血		有	无
CAL 组	65	63(96.92)	61(93.85)	8(12.31)	63(96.92)	63(96.92)	7.00(6.00, 9.00)	19(29.23)	46(70.77)
非 CAL 组	85	81(95.29)	80(94.12)	8(9.41)	81(95.29)	82(96.47)	6.00(4.00, 8.00)	9(10.59)	76(89.41)
$\chi^2/t/Z$		0.007	<0.001	0.324	0.007	<0.001	3.747	8.432	
<i>P</i>		0.933	0.999	0.569	0.933	0.999	<0.001	0.004	

组别	<i>n</i>	清蛋白 (g/L)	C 反应蛋白 (mg/L)	红细胞沉降率 (mm/h)	嗜酸性粒细胞 比例(%)	嗜碱性粒细胞 比例(%)
		(g/L)	(mg/L)	(mm/h)	比例(%)	比例(%)
CAL 组	65	34.98 $\pm$ 4.41	35.70(32.10, 37.82)	52.32 $\pm$ 16.73	3.23 $\pm$ 0.35	0.76(0.74, 0.81)
非 CAL 组	85	35.88 $\pm$ 2.94	35.80(33.94, 38.12)	46.74 $\pm$ 22.52	3.21 $\pm$ 0.23	0.77(0.74, 0.80)
$\chi^2/t/Z$		−1.415	−2.649	1.741	0.411	−0.068
<i>P</i>		0.160	0.008	0.084	0.682	0.945

组别	<i>n</i>	单核细胞计数 ($\times 10^9$ /L)	血红蛋白 (g/L)	血小板计数 ($\times 10^9$ /L)	白细胞计数 ($\times 10^9$ /L)	淋巴细胞计数 ($\times 10^9$ /L)
		($\times 10^9$ /L)	(g/L)	($\times 10^9$ /L)	($\times 10^9$ /L)	($\times 10^9$ /L)
CAL 组	65	0.96(0.72, 1.21)	108.65 $\pm$ 13.21	333.07 $\pm$ 12.57	13.30 $\pm$ 1.11	3.79 $\pm$ 0.16
非 CAL 组	85	0.69(0.65, 0.90)	111.07 $\pm$ 9.77	333.49 $\pm$ 8.00	13.06 $\pm$ 0.27	3.81 $\pm$ 0.11
$\chi^2/t/Z$		4.685	−1.241	−0.235	1.737	−0.805
<i>P</i>		<0.001	0.217	0.814	0.087	0.423

续表 2 CAL 组与非 CAL 组基线资料及 MHR、ZO1 水平比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

组别	<i>n</i>	天冬氨酸转氨酶(U/L)	丙氨酸转氨酶(U/L)	HDL-C (mmol/L)	NT-proBNP (ng/L)	MHR	ZO1 (ng/mL)
CAL 组	65	74.59±14.50	80.54±9.85	0.68(0.63,0.80)	721.67±269.47	1.31(1.02,1.76)	1.64±0.22
非 CAL 组	85	72.63±7.56	79.75±4.85	0.80(0.67,1.00)	527.27±218.98	0.91(0.76,1.10)	1.86±0.20
$\chi^2/t/Z$		0.990	0.599	−3.773	4.741	5.831	−6.377
<i>P</i>		0.325	0.551	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 影响 KD 并发 CAL 的多因素非条件 Logistic 回归分析 以 KD 是否并发 CAL(是=1,否=0)为因变量,单核细胞计数、HDL-C 与 MHR 存在多重共线性 CVIF>10,故不纳入以发热持续时间(≥ 7 d=1; < 7 d=0)、IVIG 反应情况(有=1,无=0)、C 反应蛋白(原值输入)、NT-proBNP(原值输入)、MHR(原值输入)、ZO1(原值输入)为自变量,建立多因素非条件 Logistic 回归模型。结果显示,发热持续时间 ≥ 7 d、IVIG 无反应、NT-proBNP 水平升高、MHR 升高为 KD 并发 CAL 的独立危险因素($P<0.05$),ZO1 水平升高为独立保护因素($P<0.05$)。见表 3。

2.4 MHR、ZO1 对 KD 并发 CAL 的预测价值 以 KD 是否并发 CAL(是=1,否=0)为状态变量,以 MHR、ZO1 为检验变量,绘制 ROC 曲线。通过 Logistic 回归拟合 MHR 联合 ZO1 预测 KD 并发 CAL 的概率[$\text{Logit}(P)=6.193+2.479\times X_{\text{MHR}}-0.439\times$

X_{ZO1}]。ROC 曲线分析结果显示,MHR 联合 ZO1 预测 KD 并发 CAL 的 AUC 为 0.857,明显大于 MHR、ZO1 单独预测的 AUC($Z=2.422,2.745,P=0.015、0.006$)。见表 4 和图 1。

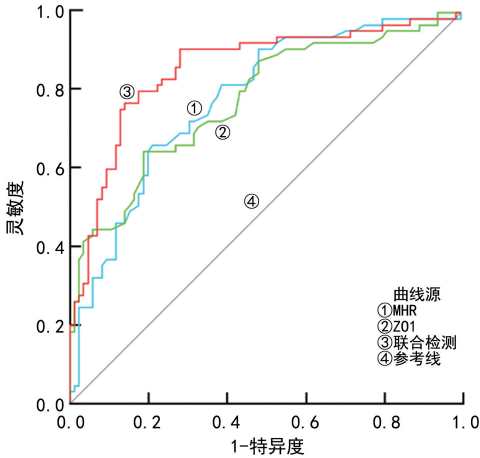


图 1 MHR、ZO1 预测 KD 并发 CAL 的 ROC 曲线

表 3 多因素非条件 Logistic 回归分析

变量	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>OR</i> 的 95% <i>CI</i>
发热持续时间	1.441	0.534	7.279	0.007	4.225	1.483~12.041
IVIG 反应情况	1.653	0.645	6.573	0.010	5.223	1.476~18.464
C 反应蛋白	0.974	0.513	3.604	0.058	2.649	0.969~7.237
NT-proBNP	2.195	0.550	15.896	<0.001	8.980	3.052~26.400
MHR	2.479	0.572	18.850	<0.001	11.929	3.891~36.570
ZO1	−0.439	0.103	22.802	<0.001	0.645	0.499~0.748
常数项	6.594	2.077	10.074	0.002	—	—

注:—为无数据。

表 4 MHR、ZO1 对 KD 并发 CAL 的预测价值

项目	AUC	AUC 的 95% <i>CI</i>	<i>P</i>	Cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden 指数
MHR	0.778	0.703~0.842	<0.001	1.11	66.15	78.82	0.450
ZO1	0.775	0.699~0.839	<0.001	1.73 ng/mL	64.62	81.18	0.458
联合检测	0.857	0.790~0.908	<0.001	—	76.92	85.88	0.628

注:—为无数据。

3 讨 论

KD 虽然是一种自限性疾病,但若不及时治疗可并发 CAL,是 KD 患儿最严重的心血管并发症,尤其

以冠状动脉瘤最为严重,被称为“儿童冠心病”,冠状动脉血栓形成、狭窄、梗阻等可导致心绞痛、心肌梗死甚至死亡等重大心脏不良事件^[10]。尽管静脉注射

IVIG 联合阿司匹林口服作为标准治疗方法可以明显降低 KD 并发 CAL 的风险,但部分患儿对 IVIG 治疗无反应或治疗后冠状动脉血管结构、功能持续异常,导致 CAL 风险仍然较高^[11-12]。目前,尚缺乏公认、可靠的血清指标或方法能预测 KD 并发 CAL 的风险,因此,有必要寻找可靠的血清标志物,以期对 KD 并发 CAL 早发现、早干预,最终改善患儿预后。

KD 并发 CAL 的病理过程中,炎症反应和血管内皮损伤起着至关重要的作用,KD 引发的系统性炎症反应可损伤冠状动脉,导致冠状动脉结构和功能异常,冠状动脉血管内皮功能发生障碍的同时进一步释放炎症因子、凝血因子,进而导致冠状动脉扩张、冠状动脉狭窄、冠状动脉阻塞和冠状动脉瘤形成^[13]。单核细胞来源于髓系祖细胞,受到相关刺激后可分化为巨噬细胞和树突状细胞,在先天免疫防御过程中起重要作用,并且参与机体维持稳态和组织修复等过程^[14]。活化的单核细胞能释放多种炎症细胞因子和趋化因子,参与炎症的同时并趋化更多的免疫细胞向炎症部位迁移,从而加剧炎症反应进程^[15]。在血栓形成过程中,单核细胞能以其高度迁移能力进入血管内膜,摄取脂质形成泡沫细胞,进而促进动脉粥样硬化形成血栓^[16]。HDL-C 水平升高是心血管疾病的保护性因素,HDL-C 不仅能通过促进胆固醇发挥强大的抗动脉粥样硬化、抗血栓形成作用,还能抑制炎症因子表达和清除炎症因子发挥抗炎作用^[17]。MHR 通过结合单核细胞和 HDL-C 提供的炎症信息,比单一指标更能反映机体的炎症状态^[4]。目前,MHR 升高已被报道与冠心病患者冠状动脉狭窄加重有关,同时与心肌梗死、缺血性脑卒中等血栓形成疾病发生相关^[18-19]。最近有学者报道,MHR 可以作为完全型 KD 并发 CAL 患儿 IVIG 抵抗的预测指标^[20]。但鲜见报道 MHR 与 KD 并发 CAL 的关系。本研究结果显示,MHR 升高为 KD 并发 CAL 的独立危险因素,说明 MHR 升高增加了 KD 并发 CAL 的风险。分析原因,MHR 升高反映单核细胞计数增加和 HDL-C 水平降低,这意味着炎症反应增强和抗炎能力减弱,会增强炎症反应对冠状动脉的损伤,导致并发 CAL 的风险增加;同时单核细胞与 HDL-C 分别反映了促血栓与抗血栓的作用,MHR 升高反映血栓形成能力增强,这会促进冠状动脉狭窄和阻塞,导致 CAL 风险增加^[18-19]。

ZO1 是一种由上皮细胞和内皮细胞表达的紧密连接蛋白,其定位于细胞膜附近的紧密连接区域,能通过突触后密度蛋白 95 结构域与跨膜紧密连接蛋白及其他紧密连接相关蛋白相互作用,形成复杂的蛋白

网络以维持细胞间的屏障功能。细胞间屏障可以阻止有害物质、病原体和炎症因子穿过细胞层进入组织,防止炎症因子对血管内皮的损伤,当紧密连接蛋白降解增多,可使细胞间连接松散而导致屏障功能受损,进而加重血管内皮功能损伤^[6]。1 项研究发现 KD 人脐静脉内皮细胞模型中,上调 ZO1 表达能减轻肿瘤坏死因子- α 诱导的冠状动脉内皮细胞损伤^[7]。近年研究发现,KD 介导的炎症反应也会影响肠黏膜免疫反应,导致肠屏障功能受损,并通过影响肠道菌群平衡来促进 KD 的发展^[21]。ZO1 在肠道屏障功能维持中发挥重要作用,常被作为反映肠道屏障功能的标志物之一^[22]。动物实验发现,KD 小鼠存在明显的肠道微生物失衡和肠道屏障损伤,上调 ZO1 等紧密连接蛋白可以修复肠道屏障功能,减轻炎症反应^[23]。故推测血清 ZO1 可能与 KD 并发 CAL 有关。本研究结果显示,KD 患儿血清 ZO1 水平降低,ZO1 水平升高为 CAL 的独立保护因素,说明血清 ZO1 水平升高能降低 KD 并发 CAL 风险。分析原因,ZO1 是细胞间紧密连接的重要组成部分,其水平升高可以更好地维持冠状动脉血管功能,防止炎症反应对冠状动脉血管的损伤,进而降低 CAL 风险^[6];同时,CAL 水平升高也能更好地与其他紧密连接蛋白相互作用,维持肠道屏障功能,避免肠道微生物、毒素进入血液循环引发更广泛的炎症反应,进而降低血管内皮损伤,减少 CAL 风险^[24]。

本研究还发现,发热持续时间延长、IVIG 无反应和 NT-proBNP 水平升高的 KD 患儿并发 CAL 风险更高,这与既往报道结果相符^[25]。发热持续时间越长表明 KD 患儿病程越长,冠状动脉受到炎症损伤的时间更长,IVIG 无反应表示 KD 患儿炎症没有得到及时控制,也会增强冠状动脉炎症损伤,因此,CAL 风险更高;NT-proBNP 水平升高则反映 KD 患儿已经出现心肌损伤,间接反映并发 CAL 的风险增加。ROC 曲线分析结果显示,MHR 联合 ZO1 预测 KD 并发 CAL 的 AUC 为 0.857,大于 MHR、ZO1 单独预测的 0.778、0.775。这说明 MHR、ZO1 有助于预测 KD 并发 CAL 风险,二者联合可以提高预测价值。

综上所述,MHR 升高和血清 ZO1 水平降低与 KD 并发 CAL 密切相关,MHR 联合 ZO1 对 KD 并发 CAL 有较高的预测价值。但本研究为单中心研究,其结果还需进一步多中心研究验证。

参考文献

- [1] 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风湿学组,中华医学会儿科学分会免疫学组,等.川

崎病诊断和急性期治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2022,60(1):6-13.

[2] 陕西省川崎病诊疗中心/陕西省人民医院儿童病院, 国家儿童医学中心/首都医科大学附属北京儿童医院, 上海交通大学医学院附属儿童医院, 等. 中国儿童川崎病诊疗循证指南(2023 年)[J]. 中国当代儿科杂志, 2023,25(12): 1198-1210.

[3] NOVAL R M, ARDITI M. Kawasaki disease and multi-system inflammatory syndrome in children: common inflammatory pathways of two distinct diseases[J]. Rheum Dis Clin North Am, 2023,49(3):647-659.

[4] 张怡, 崔晓冉, 杨晓红. 单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值在心血管疾病中研究进展[J]. 临床荟萃, 2022,37(6): 551-555.

[5] 付建平, 王雪. TyG 指数联合单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值与冠状动脉狭窄程度的研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2023,39(11):923-927.

[6] 季蓉, 朱小娟, 郭海莲, 等. 紧密连接蛋白-1 功能研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2020,42(9):1617-1623.

[7] 田正, 周忠, 杨艳娟, 等. 重组人白细胞介素 35(rhIL-35) 通过抑制 NF- κ B 通路减轻川崎病的冠状动脉内皮细胞损伤[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2022,38(10):880-885.

[8] KOBAYASHI T, AYUSAWA M M U, SUZUKI H, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (6th revised edition)[J]. Pediatrics International, 2020, 62(10):1135-1138.

[9] 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 川崎病冠状动脉病变的临床处理建议(2020 年修订版)[J]. 中华儿科杂志, 2020,58(9):718-724.

[10] 中国医师协会儿科医师分会风湿免疫学组. 中国儿童血管炎诊断与治疗系列专家共识之四:川崎病[J]. 中国实用儿科杂志, 2023,38(7):481-488.

[11] 雷文娟, 周奇, 高琲, 等. 静脉注射免疫球蛋白治疗儿童川崎病的循证指南(2023)[J]. 兰州大学学报(医学版), 2024,50(1):52-60.

[12] 陕西省川崎病诊疗中心/陕西省人民医院儿童病院, 上海交通大学附属儿童医院, 首都医科大学附属北京儿童医院, 等. 阿司匹林在川崎病治疗中的儿科专家共识[J]. 中国当代儿科杂志, 2022,24(6):597-603.

[13] RAJASEKARAN K, DURAIYARASAN S, ADEFUYE M Y A, et al. Kawasaki disease and coronary artery involvement; a narrative review[J]. Cureus, 2022, 14(8): e28358.

[14] RIGAMONTI A, VILLAR J, SEGURA E. Monocyte differentiation within tissues; a renewed outlook[J]. Trends Immunol, 2023,44(12):999-1013.

[15] RUDER A V, WETZELS S M W, TEMMERMAN L, et al. Monocyte heterogeneity in cardiovascular disease[J]. Cardiovasc Res, 2023,119(11):2033-2045.

[16] 王敏, 李瑾. 炎性细胞在动脉粥样硬化中作用的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022,30(3):265-270.

[17] 张斌强, 王豪, 魏英, 等. HDL 功能特性及其与心血管疾病关系的研究进展[J]. 广西医学, 2023,45(15):1895-1898.

[18] 台鸣娟, 黄淑田, 台润东, 等. 单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值及红细胞分布宽度与冠心病关系的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20(8): 1412-1415.

[19] 贺容容, 李锦霞, 任俊豪, 等. 单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值在动脉粥样硬化性疾病中的研究进展[J]. 临床荟萃, 2022,37(10):950-952.

[20] WANG J R, ZHAO H Z, CHANG L J, et al. Predictive value of monocyte to HDL-C ratio for coronary artery lesions and intravenous immunoglobulin resistance in Kawasaki disease[J]. Eur J Pediatr, 2023, 182(10): 4399-4406.

[21] 刘慧, 鲁珊. 肠道菌群与川崎病关系研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2021,48(5):291-294.

[22] KUO W T, ODENWALD M A, TURNER J R, et al. Tight junction proteins occludin and ZO-1 as regulators of epithelial proliferation and survival[J]. Ann N Y Acad Sci, 2022,1514(1):21-33.

[23] WANG F Y, QIAN F Y, ZHANG Q H, et al. The reduced SCFA-producing gut microbes are involved in the inflammatory activation in Kawasaki disease[J]. Front Immunol, 2023,14:1124118.

[24] 赵萌, 杨轶童, 李翰文, 等. 肠道微生物菌群与川崎病关系研究进展[J]. 陕西医学杂志, 2024,53(2):270-273.

[25] 孙骊珠, 凌艳萍, 俞海国, 等. 川崎病患者并发冠状动脉损伤的危险因素及风险预测指标模型的评价与构建[J]. 现代生物医学进展, 2023,23(2):283-288.

(收稿日期:2024-11-05 修回日期:2025-04-10)