

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.11.022

血清 SF、CRP、25(OH)D₃、Chemerin 与川崎病患儿冠状动脉损害和静脉注射丙种球蛋白治疗耐药的关系

伍蓓蕾, 刘调侠[△]

陕西省铜川市妇幼保健院儿科, 陕西铜川 727000

摘要:目的 探讨血清铁蛋白(SF)、C反应蛋白(CRP)、25 羟维生素 D₃[25(OH)D₃]、趋化素(Chemerin)与川崎病(KD)患儿冠状动脉损害(CAL)和静脉注射丙种球蛋白(IVIG)治疗耐药的关系。方法 选择 2019 年 1 月至 2022 年 4 月该院收治的 KD 患儿 70 例,根据是否合并 CAL 分为合并 CAL 组(13 例)和不合并 CAL 组(57 例);所有患儿均接受 IVIG 治疗,根据是否耐药分为 IVIG 耐药组(12 例)和 IVIG 敏感组(58 例)。比较各组患儿血清 SF、CRP、25(OH)D₃、Chemerin 水平,并应用单因素分析和多因素 Logistic 回归分析 KD 患儿 IVIG 耐药的危险因素。结果 合并 CAL 组患儿血清 SF、CRP、Chemerin 水平均高于不合并 CAL 组,25(OH)D₃ 水平低于不合并 CAL 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。IVIG 耐药组患儿血清 SF、CRP、Chemerin 水平均高于 IVIG 敏感组,25(OH)D₃ 水平低于 IVIG 敏感组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。SF ≥ 195.33 ng/mL、CRP ≥ 60.32 mg/L、25(OH)D₃ ≤ 31.02 ng/mL、Chemerin ≥ 342.52 ng/mL、合并 CAL、白细胞计数 $\leq 16.05 \times 10^9$ /L、红细胞沉降率(ESR) ≥ 75.46 mm/h、血清清蛋白 ≥ 34.19 g/L 是 KD 患儿 IVIG 耐药的危险因素($P < 0.05$)。结论 血清 SF、CRP、25(OH)D₃、Chemerin 与 KD 患儿 CAL 及 IVIG 治疗耐药有关。

关键词:川崎病; 冠状动脉损害; 静脉注射丙种球蛋白; 耐药; 危险因素

中图分类号:R725.4

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)11-1597-06

Relationship between serum SF, CRP, 25 (OH)D₃, Chemerin and coronary artery lesion and intravenous immunoglobulin therapy resistance in children with Kawasaki disease

WU Beilei, LIU Diaoxia[△]

Department of Pediatrics, Maternal and Child Health Hospital of Tongchuan,
Tongchuan, Shaanxi 727000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum ferritin (SF), C-reactive protein (CRP), 25-hydroxyvitamin D₃[25 (OH)D₃], Chemerin and coronary artery lesion (CAL) and intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy resistance in children with Kawasaki disease (KD). **Methods** A total of 70 KD children admitted to our hospital from January 2019 to April 2022 were divided into the CAL combined group (13 cases) and the CAL non-combined group (57 cases) according to whether the CAL was complicated or not; all patients were treated with IVIG therapy, and they were divided into the IVIG resistant group (12 cases) and the IVIG sensitive group (58 cases) according to drug resistance. The levels of serum SF, CRP, 25 (OH)D₃ and Chemerin were compared between different groups. Univariate analysis and multivariate Logistic regression analysis were used to analyze the risk factors of IVIG resistance in KD children. **Results** The serum SF, CRP and Chemerin levels in the CAL combined group were higher than those in the CAL non-combined group, and the 25 (OH)D₃ level were lower than that in the CAL non-combined group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum SF, CRP and Chemerin in IVIG resistant group were higher than those in the IVIG sensitive group, and the level of 25 (OH)D₃ was lower than that in the IVIG sensitive group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). SF ≥ 195.33 ng/mL, CRP ≥ 60.32 mg/L, 25 (OH)D₃ ≤ 31.02 ng/mL, Chemerin ≥ 342.52 ng/mL, CAL, white blood cell count $\leq 16.05 \times 10^9$ /L, erythrocyte sedimentation rate (ESR) ≥ 75.46 mm/h and serum albumin ≥ 34.19 g/L were risk factors for IVIG resistance in KD children ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum SF, CRP, 25 (OH)D₃ and Chemerin are associated with CAL and IVIG therapy resistance in KD children.

Key words: Kawasaki disease; coronary artery lesion; intravenous immunoglobulin; drug resistance; risk factor

川崎病(KD)又称为皮肤黏膜淋巴结综合征,是一种以全身中、小动脉血管炎为特征,以急性发热出疹为主要临床表现的儿科疾病^[1]。该病的病因较为复杂,目前尚未完全明确。静脉注射丙种球蛋白(IVIG)是临床治疗 KD 的主要方法,但据文献报道,20%~25%的 KD 患儿在接受 IVIG 规范治疗前可出现冠状动脉损害(CAL),不仅给患儿带来痛苦,也可能导致冠状动脉狭窄、心肌梗死等并发症^[2-3]。另外,部分患儿对 IVIG 治疗耐药,增加了发生 CAL 的风险。因此,早期对 KD 患儿 CAL 及 IVIG 治疗耐药进行预测并及时调整治疗方案对提高 KD 疗效、降低 KD 并发症发生率具有重要的临床意义。血清铁蛋白(SF)是体内铁的主要储存形式,是判断机体是否存在铁负荷过多或缺铁的有效指标,同时也是一种急性反应蛋白^[4]。据文献报道,在某些感染性疾病和炎症性疾病中存在 SF 水平升高^[5]。C 反应蛋白(CRP)是临床常用的炎症反应检测指标,可反映机体的炎症反应情况^[6]。25 羟维生素 D₃[25(OH)D₃]对心血管系统的发育具有重要作用,对心血管疾病的预测具有重要意义^[7]。而 KD 主要的改变包括全身中、小动脉血管炎,其发病过程可能引起 25(OH)D₃ 的改变。趋化素(Chemerin)是近年来新发现的脂肪型细胞因子。有研究发现,Chemerin 与冠状动脉硬化、血管损伤、炎症反应有关^[8]。但目前对血清 SF、CRP、25(OH)D₃、Chemerin 与 KD 患儿 CAL 和 IVIG 治疗耐药的关系尚未明确。鉴于此,本研究探讨了血清 SF、CRP、25(OH)D₃、Chemerin 与 KD 患儿 CAL 和 IVIG 治疗耐药的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 1 月至 2022 年 4 月本院收治的 KD 患儿 70 例,其中男 39 例,女 31 例;年龄 1~12 岁,平均(3.56±0.88)岁;临床表现:皮疹 50 例,手足硬结 63 例,淋巴结肿大 64 例,结膜充血 60 例,口腔黏膜充血 69 例,会阴部潮红 51 例。根据是否合并 CAL 分为合并 CAL 组(13 例)和不合并 CAL 组(57 例);根据是否 IVIG 耐药分为 IVIG 耐药组(12 例)和 IVIG 敏感组(58 例)。KD 诊断标准为患儿发热、原因不明、发热时间>5 d,同时出现以下 5 项临床表现中 4 条者判断为 KD:(1)出现多形性红斑;(2)口腔黏膜及口唇弥漫性充血;(3)眼结膜充血(非化脓性);(4)周围肢体变化,急性期掌跖部红斑,手足硬性水肿,恢复期指趾末端脱皮;(5)急性颈部淋巴结肿大(非化脓性)^[9]。CAL 诊断标准为经心脏彩色多普勒超声检查发现存在以下改变者则认为发生 CAL:<5 岁儿童冠状动脉主干内径>3 mm,≥5 岁儿童冠状动脉主干内径>4 mm 或冠状动脉局部内径较相邻近的

动脉内径扩大≥1.5 倍或冠状动脉内径 Z 值≥2.0,扩张处动脉可有动脉内膜增厚或血栓^[10]。纳入标准:(1)符合 KD 诊断标准^[9];(2)年龄 3 个月至 12 岁;(3)首次发病;(4)接受心电图和心脏彩色多普勒超声检查及 IVIG 治疗;(5)临床资料完整。排除标准:(1)合并免疫系统疾病、血液系统疾病、佝偻病、甲状腺疾病及肾脏疾病等;(2)近 6 个月内有感染史;(3)近 3 个月有激素治疗史;(4)治疗依从性较差;(5)对本研究用药过敏。所有患儿的家属均对本研究知情并同意参与。本研究经本院医学伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 采用病历系统收集患儿的临床资料,包括一般资料、IVIG 开始治疗时间,治疗后血红蛋白、白细胞计数、中性粒细胞百分比、血小板计数、红细胞沉降率(ESR)、血清清蛋白、血钠等。

1.2.2 血清 SF、CRP、25(OH)D₃、Chemerin 水平检测 所有患儿在接受治疗后采集空腹外周静脉血 10 mL,经 3 500 r/min 离心 10 min,离心半径 12 cm,分离血清,应用电化学发光法检测血清 SF 水平,仪器为罗氏 Cobase 601 型全自动电化学分析仪,试剂盒为瑞士罗氏公司生产的配套试剂;应用免疫比浊法测定血清 CRP 水平,试剂盒购自北京美康基因科学股份有限公司;应用酶联免疫吸附试验测定血清 Chemerin 水平,试剂盒购自基因科技(上海)股份有限公司。严格按试剂盒说明书操作。

1.2.3 治疗方法 所有患儿均接受 IVIG 治疗,丙种球蛋白[国药集团上海血液制品有限公司,国药准字 S10970081,产品批号: S181106,规格:每瓶 3 mL (10%,0.3 g)]用量为 2 g/kg 使用 1 d 或 1 g/kg 使用 2 d。同时口服阿司匹林[远大医药(中国)有限公司,国药准字 H42021764,产品批号:190112,规格:每片 0.3 g],<4 岁儿童 80 mg/kg,1 次/天,4~8 岁儿童 0.5 片,1 次/天,8~12 岁儿童 1 片,1 次/天。如出现 IVIG 耐药则给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(国药集团容生制药有限公司,国药准字 H20040844,产品批号:181204,规格:每瓶 0.25 g)静脉注射治疗,每次 2 mg/kg,1 次/天,连续应用 3 d。

1.3 IVIG 耐药判断标准 给予 IVIG 治疗 36 h 后体温仍超过 38℃或接受 IVIG 治疗后 2~7 d 再次出现发热或 1 项以上 KD 症状则判定为耐药^[11]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验;呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素分析;采用多因素 Logistic 回归分析 KD 患儿 IVIG 耐药的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 合并 CAL 组与不合并 CAL 组患儿血清 SF、CRP、25(OH)D₃、Chemerin 水平比较 合并 CAL 组患儿血清 SF、CRP、Chemerin 水平均高于不合并 CAL 组,而 25(OH)D₃ 水平低于不合并 CAL 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 IVIG 耐药组和 IVIG 敏感组患儿血清 SF、CRP、25(OH)D₃、Chemerin 水平比较 IVIG 耐药组患儿血清 SF、CRP、Chemerin 水平均高于 IVIG 敏感组,而 25(OH)D₃ 水平低于 IVIG 敏感组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 单因素分析 IVIG 耐药组患儿中合并 CAL 比例及血红蛋白、ESR、血清清蛋白水平均高于 IVIG 敏感组,白细胞计数、血小板计数均低于 IVIG 敏感组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患儿性别、年龄、皮疹比例、手足硬结比例、淋巴结肿大比例、结膜充血比例、口腔黏膜充血比例、会阴部潮红比例、IVIG 开始治疗时间、中性粒细胞百分比、血钠水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 以 KD 患者 IVIG

耐药为因变量(是=1,否=0),以单因素分析中有统计学意义的指标及血清 SF、CRP、25(OH)D₃、Chemerin 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,逐步法排除无关变量。各实验室指标所有患者的均值为临界值,具体如下:SF ≥ 195.33 ng/mL=1,<195.33 ng/mL=0;CRP ≥ 60.32 mg/L=1,<60.32 mg/L=0;25(OH)D₃ ≤ 31.02 ng/mL=1,>31.02 ng/mL=0;Chemerin ≥ 342.52 ng/mL=1,<342.52 ng/mL=0;合并 CAL 是=1,否=0;血红蛋白 ≥ 107.38 g/L=1,<107.38 g/L=1;白细胞计数 $\leq 16.05\times 10^9$ /L=1,>16.05 $\times 10^9$ /L=0;血小板计数 $\leq 436.64\times 10^9$ /L=1,>436.64 $\times 10^9$ /L=0;ESR ≥ 75.46 mm/h=1,<75.46 mm/h=0;血清清蛋白 ≥ 34.19 g/L=1,<34.19 g/L=0。结果显示,SF ≥ 195.33 ng/mL、CRP ≥ 60.32 mg/L、25(OH)D₃ ≤ 31.02 ng/mL、Chemerin ≥ 342.52 ng/mL、合并 CAL、白细胞计数 $\leq 16.05\times 10^9$ /L、ESR ≥ 75.46 mm/h、血清清蛋白 ≥ 34.19 g/L 是 KD 患儿 IVIG 耐药的危险因素($P<0.05$)。见表 4。

表 1 合并 CAL 组与不合并 CAL 组患儿血清 SF、CRP、25(OH)D₃、Chemerin 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	SF(ng/mL)	CRP(mg/L)	25(OH)D ₃ (ng/mL)	Chemerin(ng/mL)
合并 CAL 组	13	211.73±38.28	90.16±15.26	23.91±4.38	398.56±76.38
不合并 CAL 组	57	177.28±30.17	41.27±10.46	36.73±7.93	294.38±54.83
<i>t</i>		3.530	13.319	-5.616	5.504
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 IVIG 耐药组和 IVIG 敏感组患儿血清 SF、CRP、25(OH)D₃、Chemerin 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	SF(ng/mL)	CRP(mg/L)	25(OH)D ₃ (ng/mL)	Chemerin(ng/mL)
IVIG 耐药组	12	206.47±35.74	76.81±14.31	26.11±4.86	371.82±71.44
IVIG 敏感组	58	178.96±32.31	44.88±11.78	36.05±7.12	301.71±56.11
<i>t</i>		2.638	8.236	-4.606	3.756
<i>P</i>		0.010	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 单因素分析[*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$]

因素	IVIG 耐药组(<i>n</i> =12)	IVIG 敏感组(<i>n</i> =58)	χ^2/t	<i>P</i>
性别			0.704	0.401
男	8(66.67)	31(53.45)		
女	4(33.33)	27(46.55)		
年龄(岁)	3.41±0.48	3.59±0.62	-0.947	0.347
皮疹	8(66.67)	42(72.41)	0.161	0.688
手足硬结	11(91.67)	52(89.66)	0.045	0.833
淋巴结肿大	11(91.67)	53(91.38)	0.001	0.974
结膜充血	10(83.33)	50(86.21)	0.067	0.796

续表 3 单因素分析[*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$]

因素	IVIG 耐药组(<i>n</i> =12)	IVIG 敏感组(<i>n</i> =58)	χ^2/t	<i>P</i>
口腔黏膜充血	12(100.00)	57(98.28)	0.210	0.647
会阴部潮红	8(66.67)	43(74.14)	0.281	0.596
合并 CAL	10(83.33)	3(5.17)	40.167	<0.001
IVIG 开始治疗时间(d)			0.715	0.398
≤10	10(83.33)	53(91.38)		
>10	2(16.67)	5(8.62)		
血红蛋白(g/L)	112.04±10.62	102.38±13.28	2.364	0.021
白细胞计数(×10 ⁹ /L)	14.83±3.29	19.62±4.82	-3.278	0.002
中性粒细胞百分比(%)	0.72±0.06	0.76±0.07	-1.842	0.060
血小板计数(×10 ⁹ /L)	312.38±56.21	523.73±89.39	-7.849	<0.001
ESR(mm/h)	80.34±18.37	46.11±8.71	9.929	<0.001
血清清蛋白(g/L)	35.34±3.24	31.11±5.23	2.688	0.009
血钠(mmol/L)	137.45±5.38	136.42±6.84	0.490	0.626

表 4 多因素 Logistic 回归分析

因素	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
SF≥195.33 ng/mL	0.631	0.345	3.345	0.017	1.767(1.352~2.153)
CRP≥60.32 mg/L	0.827	0.321	6.633	<0.001	2.621(2.208~3.152)
25(OH)D ₃ ≤31.02 ng/mL	0.935	0.452	4.282	0.002	2.182(1.633~2.539)
Chemerin≥342.52 ng/mL	0.818	0.411	3.962	0.008	1.980(1.686~2.172)
合并 CAL	1.191	0.412	8.353	<0.001	2.826(1.763~3.842)
白细胞计数≤16.05×10 ⁹ /L	0.819	0.482	2.889	0.036	1.426(1.163~1.842)
ESR≥75.46 mm/h	1.147	0.518	4.901	<0.001	2.421(2.084~2.811)
血清清蛋白≥34.19 g/L	0.552	0.331	2.782	0.045	1.443(1.173~1.806)

3 讨 论

KD 是一种以全身中、小动脉血管炎为特征的疾病,该病于 1961 年首次由日本学者川崎富报道^[12]。KD 好发于小儿,全年均可发病,以春季发病率最高^[13]。近年来,我国 KD 发病率呈上升趋势,全国各大医院均有 KD 的发病报道^[14]。经过多年的研究,人们已经对 KD 有了一定的了解,然而目前对 KD 的病因和发病机制尚未完全明确,对 KD 患儿主要采取 IVIG 治疗,IVIG 可以抑制 KD 患儿免疫系统的异常激活,降低炎症损伤,改善其临床症状,具有很好的疗效^[15]。CAL 是 KD 的主要并发症,也是导致 KD 患儿出现后天性心脏病的主要原因^[16]。

目前,对 KD 合并 CAL 的发病机制仍未完全明确,血管内皮细胞功能紊乱及损伤可能是 CAL 发生的中心环节和关键机制^[17]。本研究通过对合并 CAL 的 KD 患儿和不合并 CAL 的 KD 患儿比较发现,合并 CAL 组患儿血清 SF、CRP、Chemerin 水平均高于不合并 CAL 组,25(OH)D₃ 低于不合并 CAL 组,表明 SF、CRP、Chemerin、25(OH)D₃ 在 CAL 发生中可能发挥着重要作用。SF 是铁核心三价铁离子(Fe³⁺)与

去铁蛋白形成的复合物,也是机体铁的主要储存形式,SF 可以向血液中释放 Fe³⁺,满足人体的需要,也可以在骨髓合成血细胞中提供铁^[18]。而铁是细胞生理活动所需的重要物质。有研究表明,当机体铁含量过多时,可能影响心脏和血管内皮功能,引发心脏和血管损害^[19]。而血管内皮细胞功能紊乱及损伤可能是 CAL 发生的中心关节,因此推测,当 SF 水平过高时可能导致血液中铁含量过高,引起血管内皮细胞功能紊乱及损伤,进而导致 KD 患儿发生 CAL。CRP 是临床常用的炎症标志物,当机体发生炎症反应、感染和组织损伤时血清 CRP 水平升高^[20]。有研究表明,CRP 还可以直接参与炎症反应,引起血管内皮损伤^[21]。而合并 CAL 的 KD 患儿血清 CRP 水平较高可能与 CRP 引起血管内皮损伤有关。近年来有研究发现,25(OH)D₃ 除参与钙磷代谢外,还具有抗炎作用^[22]。有研究发现,25(OH)D₃ 缺乏可能引起感染性疾病^[23]。罗业涛等^[24]报道,25(OH)D₃ 缺乏还会影响心血管细胞发育。本研究结果显示,合并 CAL 的 KD 患儿会出现 25(OH)D₃ 缺乏,推测其原因可能与

25(OH)D₃ 缺乏影响了 KD 患儿心血管细胞发育,降低了机体抗感染和抗炎能力有关。Chemerin 是脂肪型细胞因子,与脂肪代谢密切相关^[25]。有研究发现,Chemerin 也是一种趋化因子,可趋化巨噬细胞和树突细胞向炎症反应部位聚集,促进局部炎症的发展^[26],而本研究中合并 CAL 的 KD 患儿血清 Chemerin 水平增高可能与 Chemerin 促进炎症反应的功能有关。

IVIG 治疗耐药是目前 KD 治疗的主要问题。对 IVIG 治疗耐药的 KD 患儿可能面临第 2 个疗程的治疗或是激素冲击治疗的选择。本研究发现,IVIG 耐药组患儿血清 SF、CRP、Chemerin 水平均高于 IVIG 敏感组,25(OH)D₃ 低于 IVIG 敏感组。表明 SF、CRP、Chemerin、25(OH)D₃ 与 KD 患儿 IVIG 治疗耐药有关。SF 除与铁代谢有关外也与机体炎症反应有关。有研究发现,SF 能调节免疫系统功能,促进免疫细胞增殖^[27]。IVIG 治疗的基础是通过丙种球蛋白使患儿达到暂时的免疫保护状态,但 SF 过高的患儿炎症反应可能更为剧烈,KD 更为严重,对 IVIG 可能耐受^[28]。CRP 可能参与了无反应型 KD 的病理过程。因此,IVIG 敏感患者 CRP 水平较高^[29]。25(OH)D₃ 缺乏可能抑制免疫细胞功能,应用 IVIG 治疗后并不能起到抑制感染、降低炎症反应的作用^[30]。Chemerin 水平过高的患儿也可能由于巨噬细胞和树突细胞趋化作用,导致免疫功能过度激活,降低了 IVIG 的疗效^[31]。

本研究结果还显示,SF $\geq$ 195.33 ng/mL、CRP $\geq$ 60.32 mg/L、25(OH)D₃ $\leq$ 31.02 ng/mL、Chemerin $\geq$ 342.52 ng/mL、合并 CAL、白细胞计数 $\leq$ 16.05 $\times$ 10⁹/L、ESR $\geq$ 75.46 mm/h、血清清蛋白 $\geq$ 34.19 g/L 是 KD 患儿 IVIG 耐药的危险因素。一方面相较于未合并 CAL 的患儿,合并 CAL 的 KD 患儿病情更为严重,本身可能存在多种 IVIG 治疗耐药的危险因素,降低了 IVIG 的疗效;另一方面合并 CAL 可能是 IVIG 治疗耐药的结果,由于患儿 IVIG 的疗效不佳,导致预后不佳而发生 CAL。而对于白细胞计数 $\leq$ 16.05 $\times$ 10⁹/L、ESR $\geq$ 75.46 mm/h 的患儿往往炎症反应更为剧烈,增加了 IVIG 耐药的风险。血清清蛋白 $\geq$ 34.19 g/L 的患儿机体并未出现清蛋白缺乏,IVIG 的疗效不佳。本研究结果也提示,临床医生可在 KD 患儿治疗前对 IVIG 治疗耐药的危险因素进行评估,并指导治疗,选择合适的治疗方案,从而提高疗效。

综上所述,血清 SF、CRP、25(OH)D₃、Chemerin 与 KD 患儿 CAL 及 IVIG 治疗耐药有关。SF $\geq$ 195.33 ng/mL、CRP $\geq$ 60.32 mg/L、25(OH)D₃ $\leq$ 31.02 ng/mL、Chemerin $\geq$ 342.52 ng/mL、合并 CAL、白细胞计数 $\leq$ 16.05 $\times$ 10⁹/L、ESR $\geq$ 75.46 mm/h、血清清蛋白 $\geq$ 34.19 g/L 是 KD 患儿 IVIG 耐药的危险因素,家长及医护人员应及时发现,尽早

干预。

参考文献

- [1] RIFE E, GEDALIA A. Kawasaki disease: an update[J]. Curr Rheumatol Rep, 2020, 22(10): 75.
- [2] KUO H C. Preventing coronary artery lesions in Kawasaki disease[J]. Biomed J, 2017, 40(3): 141-146.
- [3] 谷志宏. 静脉注射丙种球蛋白对川崎病患儿炎症反应及氧化应激反应的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(5): 103-106.
- [4] GARCIA-CASAL M N, PASRICHA S R, MARTINEZ R X, et al. Serum or plasma ferritin concentration as an index of iron deficiency and overload[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 5(5): CD011817.
- [5] NANDY A, MONDAL T, DATTA D, et al. Serum ferritin as a diagnostic biomarker for severity of childhood sepsis[J]. Indian Pediatr, 2021, 58(12): 1143-1146.
- [6] 李桂云, 冯永文, 向兰, 等. 不同预后脓毒症患者血清降钙素原、C 反应蛋白与凝血功能指标和 APACHE II 评分的关系分析[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(2): 274-278.
- [7] SAMEFORS M, SCRAGG R, LÄNNE T, et al. Association between serum 25(OH)D₃ and cardiovascular morbidity and mortality in people with Type 2 diabetes: a community-based cohort study[J]. Diabet Med, 2017, 34(3): 372-379.
- [8] HELFER G, WU Q F. Chemerin: a multifaceted adipokine involved in metabolic disorders[J]. J Endocrinol, 2018, 238(2): R79-R94.
- [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.
- [10] 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.
- [11] MCCRINDLE B W, ROWLEY A H, NEWBURGER J W, 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.
- [12] BUTTERS C, CURTIS N, BURGNER D P. Kawasaki disease fact check: myths, misconceptions and mysteries [J]. J Paediatr Child Health, 2020, 56(9): 1343-1345.
- [13] MAKINO N, NAKAMURA Y, YASHIRO M, et al. Nationwide epidemiologic survey of Kawasaki disease in Japan, 2015-2016[J]. Pediatr Int, 2019, 61(4): 397-403.
- [14] 杜忠东, 陈笑征. 川崎病流行病学研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(8): 565-569.
- [15] LO M S, NEWBURGER J W. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of Kawasaki disease[J]. Int J Rheum Dis, 2018, 21(1): 64-69.
- [16] AE R, MADDOX R A, ABRAMS J Y, et al. Kawasaki disease with coronary artery lesions detected at initial echocardiography[J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10(7): e019853.

- [17] ISHIKAWA T, SEKI K. The association between oxidative stress and endothelial dysfunction in early childhood patients with Kawasaki disease[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2018, 18(1):30.
- [18] DARU J, COLMAN K, STANWORTH S J, et al. Serum ferritin as an indicator of iron status: what do we need to know? [J]. Am J Clin Nutr, 2017, 106(Suppl 6):S1634-S1639.
- [19] KLIP I T, VOORS A A, SWINKELS D W, et al. Serum ferritin and risk for new-onset heart failure and cardiovascular events in the community[J]. Eur J Heart Fail, 2017, 19(3):348-356.
- [20] AN H S, KIM G B, SONG M K, 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.
- [21] ZHANG Y, CAO H. Monomeric C-reactive protein affects cell injury and apoptosis through activation of p38 mitogen-activated protein kinase in human coronary artery endothelial cells[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2020, 20(4):487-494.
- [22] 杨雪. 川崎病患儿血清 25-羟基维生素 D3 的变化及临床意义研究[D]. 兰州:兰州大学, 2017.
- [23] 于茂敏, 崔凯洁, 邵长荣. 新生儿感染性肺炎血清 sTREM-1、25(OH)D3、MMP-9 水平与感染类型及病情程度的研究[J]. 实用预防医学, 2021, 28(1):93-96.
- [24] 罗业涛, 瞿平, 陈敏, 等. 血清 25-羟维生素 D3 水平与儿童心血管病危险因素相关性的研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(11):854-860.
- [25] TAN S K, MAHMUD I, FONTANESI F, et al. Obesity-dependent adipokine chemerin suppresses fatty acid oxidation to confer ferroptosis resistance[J]. Cancer Discov, 2021, 11(8):2072-2093.
- [26] FEDER S, BRUCKMANN A, MCMULLEN N, et al. Chemerin isoform-specific effects on hepatocyte migration and immune cell inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(19):7205.
- [27] 赵金伟, 李玲. 血清铁蛋白对感染性疾病及活动期自身免疫性疾病鉴别诊断的临床价值研究[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(21):109-112.
- [28] MIZUTA M, SHIMIZU M, INOUE N, et al. Serum ferritin levels as a useful diagnostic marker for the distinction of systemic juvenile idiopathic arthritis and Kawasaki disease[J]. Mod Rheumatol, 2016, 26(6):929-932.
- [29] NANDI A, PAL P, BASU S. A comparison of serum IL6 and CRP levels with respect to coronary changes and treatment response in Kawasaki disease patients: a prospective study[J]. Rheumatol Int, 2019, 39(10):1797-1801.
- [30] 邵东, 陈洁. 川崎病患儿血清中 25-(OH)D₃、NT-proBNP 和 IL-6 表达水平及诊断价值[J]. 中国地方病防治杂志, 2019, 34(6):690-691.
- [31] 马飞艳, 王娟, 樊萍. 川崎病患儿血清趋化素和缺血修饰清蛋白水平与冠状动脉损伤的相关性及在治疗中的应用价值[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(3):72-75.

(收稿日期:2022-08-08 修回日期:2023-02-22)

(上接第 1596 页)

- [16] 廖悄, 王任华, 程兰, 等. 肺癌组织中 SDF-1 和 CXCR4 蛋白表达及对肺癌细胞生物学特性的影响[J]. 肿瘤药学, 2017, 7(2):179-182.
- [17] 李娟, 唐东昕, 杨柱, 等. SDF-1/CXCR4 轴在结直肠癌发病中的研究进展[J]. 贵阳中医学院学报, 2017, 39(4):88-92.
- [18] 张超峰, 戴刚, 龚庆豪, 等. 结直肠癌患者外周血基质细胞衍生因子-1 含量的检测及其临床意义[J]. 上海医学, 2018, 41(6):363-366.
- [19] 江义霞, 李匡政, 席云祝, 等. Ephrin B2 上调促进非小细胞肺癌上皮间质转化及转移[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(7):824-828.
- [20] 包乐. EphB6 受体在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2020, 34(1):83-87.
- [21] 李立方, 仇丽, 胡凯. 锌指蛋白在基因转录翻译及肿瘤发生发展中的调控作用机制研究进展[J]. 山东医药, 2021, 61(30):83-87.
- [22] 潘烽平, 陈一鹏, 李彦, 等. 锌指蛋白 545 对结直肠癌上皮间质转化和迁移侵袭的影响[J]. 浙江医学, 2020, 42(7):656-659.
- [23] MAKINO S, TAKAHASHI H, OKUZAKI D, et al. DCLK1 integrates induction of TRIB3, EMT, drug resistance and poor prognosis in colorectal cancer[J]. Carcinogenesis, 2020, 41(3):303-312.
- [24] 申志华, 黄萨础拉, 马秀梅. 乙酰肝素酶、E-cadherin、N-cadherin 和 vimentin 蛋白在胃癌中的表达及其意义[J]. 癌变·畸变·突变, 2020, 32(2):98-104.
- [25] 刘佩黄, 张万福, 李晓刚, 等. 趋化因子 CCL18 与乳腺癌临床病理特征的关系及其对乳腺癌细胞 EMT 过程的影响[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(2):200-203.
- [26] 叶明宝, 田俊强, 常宏, 等. SDF-1/CXCR4 在膀胱癌组织中的表达及其与负性共刺激分子 PD-L1、细胞凋亡和侵袭性的相关性研究[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(6):736-738.
- [27] XU K, BRODER C C, NIKOLOV D B. Ephrin-B2 and ephrin-B3 as functional henipavirus receptors[J]. Semin Cell Dev Biol, 2012, 23(1):116-123.
- [28] XIAO Y, XIANG T, LUO X, et al. Zinc-finger protein 545 inhibits cell proliferation as a tumor suppressor through inducing apoptosis and is disrupted by promoter methylation in breast cancer[J]. PLoS One, 2014, 9(10):e110990.

(收稿日期:2022-07-25 修回日期:2023-02-10)