

and Investigative Medicine, 2021, 44 (4): E46-54.

[8] 刘明明, 夏飞, 姜雅琴. 微创超声乳化手术前后角膜前后表面及不同区域范围角膜参数的变化 [J]. 国际眼科杂志, 2022, 22 (7): 1157-1162.

[9] ESTEVE-TABOADA J J, MONTÉS-MICÓ R, FERRER-

BLASCO T. Schematic eye models to mimic the behavior of the accommodating human eye [J]. Journal of Cataract & Refractive Surgery, 2018, 44 (5): 627-641.

## • 临床研究 •

# 冠状动脉 Z 值等四联指标模型对黏膜皮肤淋巴结综合征的辅助诊断价值

张绍洁 阎国辉 甘书芬

**【摘要】 目的** 探讨冠状动脉 Z 值联合发热时间、白细胞介素-6 (IL-6)、C 反应蛋白 (CRP) 四联指标模型对黏膜皮肤淋巴结综合征 (又称“川崎病”) 的辅助诊断价值。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2022 年 12 月厦门大学附属中山医院儿科收治的怀疑为川崎病的患儿 165 例, 以临床诊断标准作为金标准最终确诊的 83 例为病例组 (包括不完全川崎病), 排除川崎病诊断的 82 例为对照组。收集患儿的临床资料和冠脉 Z 值, 采用多因素 logistic 回归分析发病的独立危险因素, 构建川崎病四联指标模型。绘制受试者工作特征曲线 (ROC 曲线), 计算曲线下面积 (AUC), 用约登指数确定最佳诊断阈值。用 *Kappa* 值评价四联指标模型与临床诊断标准的一致性。**结果** 冠脉 Z 值、发热时间、IL-6、CRP 是川崎病的独立危险因素, 最佳诊断阈值分别为: 冠脉 Z 值 1.5, 发热时间 5.5 d, IL-6 31 pg/mL, CRP 42 mg/L。基于独立危险因素构建的四联指标模型 AUC 为 0.960, *Kappa* 值为 0.867, 诊断价值高于各独立危险因素, 与临床诊断标准具有较好的一致性。**结论** 冠脉 Z 值联合发热时间、IL-6、CRP 构建的四联指标模型能有效地辅助临床诊断并减少漏诊, 为提高 KD 诊断效率提供参考依据。

**【关键词】** 黏膜皮肤淋巴结综合征; 冠状动脉; Z 值; 发热时间; 白细胞介素-6; C 反应蛋白

**【中图分类号】** R445.1; R725.4 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2024)04-0013-05

## Auxiliary diagnostic value of coronary artery Z-value and other quadruple index model for mucocutaneous lymph node syndrome

ZHANG Shaohjie, YAN Guohui, GAN Shufen

Department of Ultrasound, Zhongshan Hospital Xiamen University, Xiamen, Fujian 361004, China

**【Abstract】 Objective** To explore the auxiliary diagnostic value of coronary artery Z-value combined with febrile duration, IL-6, CRP for mucocutaneous lymph node syndrome (also known as Kawasaki disease). **Methods** A total of 165 suspected cases of Kawasaki disease admitted in paediatric ward of Zhongshan Hospital Xiamen University from January 2017 to December 2022 were enrolled in this study. Among the 165 cases, 83 were confirmed having Kawasaki disease (including incomplete Kawasaki disease), and the other 82 cases were excluded. Clinical data and coronary artery Z-value of the children were collected. Multivariate logistic regression was used to analyze the independent risk factors. A quadruple index model for the disease was constructed. Receiver operating characteristic curve (ROC) analysis was used to calculate the area under the curve (AUC), and the optimal diagnostic threshold was determined by Youden index. *Kappa* value was used to evaluate the consistency between quadruple index diagnostic model and clinical diagnostic criteria. **Results** Coronary artery Z-value, febrile duration, IL-6, CRP were the independent risk factors of Kawasaki disease. The optimal diagnostic threshold was 1.5 for coronary artery Z-value, 5.5 d for febrile duration, 31 pg/mL for IL-6 and 42 mg/L for CRP. The AUC of quadruple index diagnostic model was 0.960, *Kappa* value was 0.867. Its diagnostic value was higher than those of independent risk factors, and it has high consistency with clinical diagnostic criteria. **Conclusion** Coronary artery Z-value combined with febrile duration, IL-6 and CRP quadruple index model can effectively assist clinical diagnosis and reduce missed diagnosis, and provide reference for improving the efficiency of Kawasaki disease diagnosis.

作者单位: 厦门大学附属中山医院超声科, 厦门 361004

DOI: 10.20148/j.fmj.2024.04.004

【Key words】 mucocutaneous lymph node syndrome; coronary artery; Z value; febrile duration; interleukin-6; C-reactive protein

黏膜皮肤淋巴结综合征 (mucocutaneous lymph node syndrome, MCLS) 又名川崎病 (Kawasaki disease, KD), 好发于 5 岁以下的儿童。其急性期主要病理特征是全身性、系统性中小动脉炎, 且特异性地累及冠状动脉, 是儿童获得性冠状动脉疾病最常见的病因<sup>[1]</sup>, 被称为儿童冠脉的隐形“杀手”。因此, KD 患儿的准确诊断、及时治疗对疾病预后具有非常重要的临床意义。目前 KD 的诊断仍缺乏客观指标, 主要依据非特异性临床表现、冠脉是否受累以及对丙种球蛋白治疗是否有效等进行综合判断, 诊断过程繁琐、复杂, 诊断延迟的现象普遍存在, 有的甚至最终未能得到正确诊断和及时治疗<sup>[2]</sup>。超声心动图冠脉 Z 值是评估 KD 患儿冠脉是否受累的主要检查方法。Z 值采用冠脉内径测值与体表面积进行标化, 避免了年龄、身高、体重等因素的干扰, 能客观反映冠脉病变的情况<sup>[3-4]</sup>。本研究旨在探讨联合冠脉 Z 值和临床指标构建的四联指标模型对川崎病的辅助诊断价值。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 选取 2017 年 1 月至 2022 年 12 月因发热或并发结膜炎、四肢末端硬肿及脱皮、皮疹、淋巴结肿大等一个或多个症状就诊于儿科怀疑为 KD 的患儿 165 例。其中, 临床确诊 (包括不完全 KD) 的 83 例为病例组, 男 55 例, 女 28 例, 中位发病年龄 2.90 (1.20, 4.50) 岁。临床确诊标准参照 2017 年美国心脏病协会 (American Heart Association, AHA) 更新发表的川崎病诊疗及随访管理指南<sup>[5]</sup>。排除 KD 诊断的 82 例为对照组, 男 44 例, 女 38 例, 中位发病年龄 3.10 (1.58, 6.00) 岁。排除 KD 诊断的依据为: 患儿主要临床特征数量不足、冠脉正常且其他有意义的超声心动图和实验室指标不充分支持, 临床医生在综合评估和鉴别诊断后最终排除诊断。病例主要包括: 幼儿急疹、急性上呼吸道感染、支气管肺炎、急性胃肠炎、传染性单核细胞增多症等病毒、细菌感染性疾病及多形性红斑、湿疹、药疹等疾病。研究对象排除标准: (1) 超声图像不清晰, 无法获取完整的超声图像数据; (2) 临床检验检查资料不全者; (3) 患有脓毒血症或原发性心、肝、肾及血液系统疾病者。

**1.2 方法** (1) 临床数据采集: 采集患儿临床资料, 包括性别、年龄、身高、体重、发热时间、白

细胞 (WBC) 计数、血红蛋白 (Hb)、血小板 (PLT) 计数、C 反应蛋白 (CRP)、白蛋白 (ALB)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和白介素-6 (IL-6) 等。(2) 冠脉内径测量: 采用 GE-Vivid E9 和 Philips EPIQ 7C 超声诊断仪, 探头频率 3.5~8.0 MHz, 患者取左侧卧位或仰卧位, 于胸骨旁大动脉短轴、胸骨旁左室长轴及心尖四腔心等切面清晰显示左冠脉主干、左前降支、左回旋支和右冠状动脉, 使用局部放大功能, 采用舒张早期从内缘到对侧内缘, 避开分支开口处的方法测量冠脉内径, 怀疑病变部位测量 3 次, 取平均值。所有患儿冠脉内径的测量均由受过专业培训的超声医师完成。(3) 冠脉内径 Z 值计算: 采用《川崎病冠状动脉病变的临床处理建议 (2020 年修订版)》中推荐的加拿大 DALLAIRE 等<sup>[6]</sup>建立的冠脉 Z 值计算公式进行 Z 值计算 (应用软件名: Cardio Z)。将患儿的性别、年龄、身高、体重及冠脉内径测值输入软件, 计算相应冠脉内径的 Z 值, 取最大 Z 值作为评价依据。

**1.3 统计学方法** 采用 SPSS 11.0 软件进行统计分析。正态分布的定量资料以均值±标准差表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 非正态分布的定量资料以中位数和百分位数 [*M* (*P*25, *P*75)] 表示, 组间比较采用秩和检验; 计数资料以 *n* (%) 表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 logistic 逐步回归方法建立四联指标模型; 通过绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 计算曲线下面积 (area under the curve, AUC), 用约登指数确定最佳诊断阈值, 计算灵敏度和特异度等数值, 评价比较各指标和模型的诊断效能。采用 *Kappa* 值评价四联指标模型与临床诊断标准的一致性, *Kappa* 值越大表示一致性越好, *Kappa* 值  $\geq 0.75$  为一致性较好,  $0.40 \leq Kappa$  值  $< 0.75$  为一致性一般, *Kappa* 值  $< 0.40$  为一致性较差。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

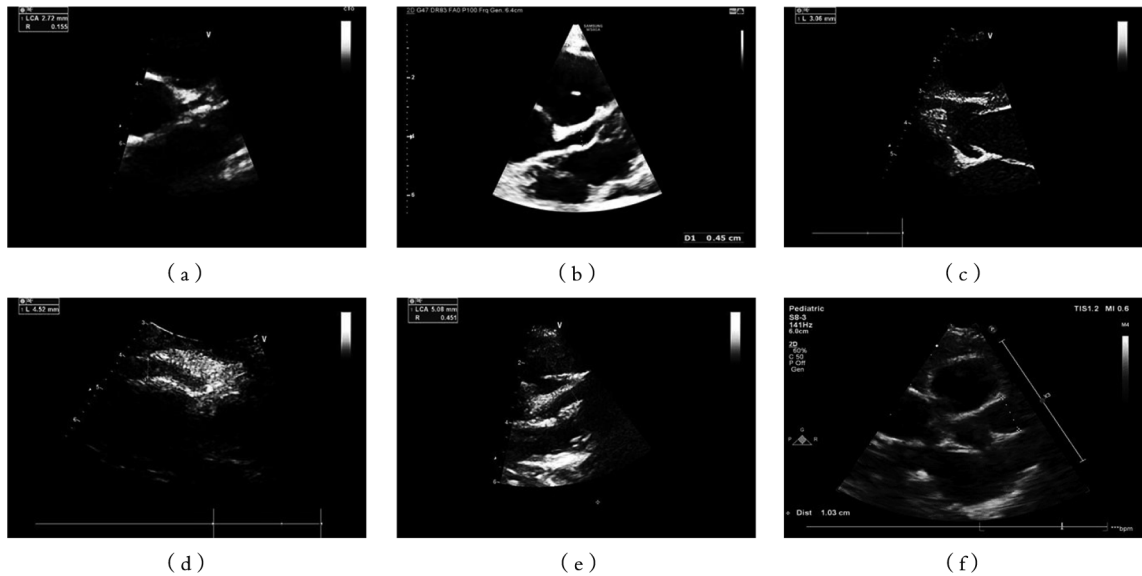
## 2 结果

**2.1 病例组与对照组临床资料比较** 病例组与对照组冠脉 Z 值, 发热时间, WBC、Hb、PLT、CRP、ALB、ALT、IL-6 水平比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 性别、年龄比较, 差异无统计学意义。详见表 1、图 1。

表 1 病例组与对照组临床资料比较

项目	病例组 (n=83)	对照组 (n=82)	统计值	P 值
男性 [例 (%)]	55 (66.3)	44 (53.7)	$\chi^2=2.73$	0.098
年龄 [岁, M (P25, P75)]	2.90 (1.20, 4.50)	3.10 (1.58, 6.00)	$Z=-1.28$	0.200
冠状动脉 Z 值 ( $\bar{x} \pm s$ )	$2.22 \pm 3.37$	$0.69 \pm 0.71$	$t=-4.03$	<0.001
发热时间 [d, M (P25, P75)]	8.00 (6.00, 9.00)	4.00 (2.38, 5.00)	$Z=-8.93$	<0.001
WBC ( $\times 10^9/L$ , $\bar{x} \pm s$ )	$15.57 \pm 6.13$	$9.80 \pm 6.55$	$t=-5.84$	<0.001
Hb (g/L, $\bar{x} \pm s$ )	$107.66 \pm 11.96$	$122.20 \pm 11.52$	$t=7.96$	<0.001
PLT ( $\times 10^9/L$ , $\bar{x} \pm s$ )	$457.01 \pm 175.04$	$277.35 \pm 100.63$	$t=-8.09$	<0.001
CRP [mg/L, M (P25, P75)]	56.22 (21.05, 107.72)	7.41 (1.46, 29.67)	$Z=-7.22$	<0.001
ALB (g/L, $\bar{x} \pm s$ )	$36.75 \pm 4.64$	$41.30 \pm 4.54$	$t=6.35$	<0.001
ALT [u/L, M (P25, P75)]	20.40 (12.20, 65.10)	13.75 (10.00, 18.33)	$Z=-4.08$	<0.001
IL-6 [pg/mL, M (P25, P75)]	72.70 (41.00, 127.20)	15.60 (6.3, 31.3)	$Z=-8.19$	<0.001

注: WBC, 白细胞计数; Hb, 血红蛋白; PLT, 血小板计数; CRP, C 反应蛋白; ALB, 白蛋白; ALT, 丙氨酸氨基转移酶; IL-6, 白细胞介素 6。



注: (a) 左主干内径正常,  $Z=+0.34$ ; (b) 左主干小型冠状动脉瘤,  $Z=+3.19$ ; (c) 右冠状动脉近段小型动脉瘤,  $Z=+4.21$ ; (d) 右冠状动脉中段中型动脉瘤,  $Z=+6.89$ ; (e) 左前降支中型动脉瘤,  $Z=+9.58$ ; (f) 左前降支巨大动脉瘤,  $Z=+13.89$ 。

图 1 冠状动脉 Z 值与病变程度的超声表现

2.2 KD 临床资料的多因素分析及构建 KD 四联指标模型 多因素 logistic 回归分析结果显示: 冠脉 Z 值、发热时间、IL-6、CRP 有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 是 KD 的独立危险因素。详见表 2。基于独

立危险因素构建的四联指标模型为:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-( -2.14 + 0.846 \times Z + 0.20 \times \text{发热时间} + 0.03 \times \text{IL-6} + 0.024 \times \text{CRP} )}}$$

表 2 KD 临床资料的多因素分析

因素	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$ 值	OR (95%CI)	P 值
冠状动脉 Z 值	0.846	0.384	4.840	2.331 (1.097, 4.950)	0.028
发热时间 (d)	0.205	0.100	4.152	1.227 (1.008, 1.494)	0.042
IL-6 (pg/mL)	0.030	0.009	11.336	1.030 (1.012, 1.048)	0.001
CRP (mg/L)	0.024	0.009	7.301	1.025 (1.007, 1.043)	0.007
WBC ( $\times 10^9/L$ )	-0.002	0.044	0.003	0.998 (0.916, 1.087)	0.955
Hb (g/L)	-0.063	0.034	3.517	0.939 (0.879, 1.003)	0.061
PLT ( $\times 10^9/L$ )	0.005	0.003	3.087	1.005 (0.999, 1.010)	0.079
ALB (g/L)	0.074	0.101	0.544	1.077 (0.884, 1.312)	0.461
ALT (u/L)	0.017	0.018	0.860	1.017 (0.982, 1.054)	0.354

**2.3 四联指标模型和各独立危险因素诊断效能比较** 通过 ROC 曲线比较四联指标模型与各独立危险因素预测 KD 的诊断效能。四联指标模型 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.960, 大于各独立危险因素单独诊断的 AUC, 冠脉 Z 值、发热时间、IL-6、

CRP 的 AUC 分别为 0.708、0.901、0.869、0.825。冠脉 Z 值、发热时间、IL-6、CRP 的最佳诊断阈值为 1.5、5.5 d、31 pg/mL、42 mg/L。详见表 3、图 2。

表 3 四联指标模型和各独立危险因素诊断效能比较

因素	AUC	TV	SE (%)	SP (%)	PPV (%)	NPV (%)	YI	P 值
四联模型	0.960	0.384	90.900	96.100	96.400	90.200	0.866	<0.001
冠状动脉 Z 值	0.708	1.515	91.500	66.100	51.800	95.100	0.469	<0.001
发热时间 (d)	0.901	5.500	85.900	87.500	88.000	85.400	0.733	<0.001
IL-6 (pg/mL)	0.869	31.050	79.800	93.900	95.200	75.600	0.708	<0.001
CRP (mg/L)	0.825	42.465	89.800	71.700	63.900	92.700	0.565	<0.001

注: AUC, 曲线下面积; TV, 阈值; SE, 灵敏度; SP, 特异度; PPV, 阳性预测值; NPV, 阴性预测值; YI, 约登指数。

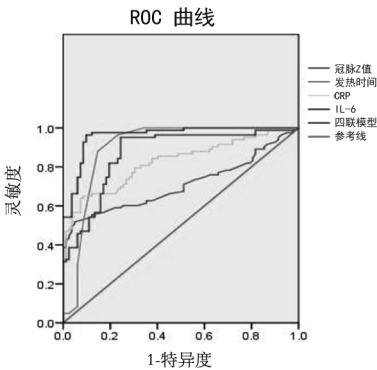


图 2 四联指标模型效能的 ROC 曲线图

**2.4 四联指标模型与 KD 临床诊断标准诊断效能比较** 与临床诊断标准行一致性检验, 四联指标模型 Kappa 值为 0.867, 提示四联指标模型与 KD 临床诊断标准具有较好的一致性。详见表 4。

表 4 四联指标模型与 KD 临床诊断标准诊断效能比较

临床诊断标准	例数	四联模型	
		阳性	阴性
病例组	83	80	3
对照组	82	8	74
Kappa 值		0.867	

3 讨论

KD 是一种急性非化脓性非特异性自限性血管炎, 主要临床表现为发热、结膜炎、口腔黏膜充血、皮疹、非化脓性颈部淋巴结肿大和四肢末端硬肿及脱皮等。因其特征性地累及冠状动脉, 甚至可能出现心肌梗死、猝死等, 已成为儿童获得性心脏病的主要原因之一。目前川崎病仍然依据患儿发热 5 d 以上合并  $\geq 4$  项主要临床表现确诊, 但由于部

分患儿无足以诊断的临床表现, 容易延误诊断。不完全川崎病的诊断更为困难, 对医生的临床经验依赖性强, 尤其对于持续发热的患儿往往在反复的临床和实验室评估过程中延误了治疗。因此, 积极探索川崎病早期评估方案具有重要的临床价值。

基础研究显示 KD 发病机制主要与感染、免疫系统过度激活及血管内皮功能紊乱等因素有关<sup>[7]</sup>。研究发现, T 细胞激活后的免疫应答和细胞因子级联放大反应是导致 KD 血管炎的关键步骤。大量炎性细胞因子释放是 KD 急性期血液呈高凝状态及血管内皮细胞功能障碍的基础, 也是并发冠脉损害的主要因素<sup>[8]</sup>。除了 WBC、CRP 等传统炎症指标外, IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  等也在 KD 的发生发展中发挥重要作用<sup>[9-11]</sup>。RIFE 等<sup>[12]</sup>利用 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$  等细胞因子成功诱导出 KD 冠状动脉炎的小鼠模型。本研究单因素分析结果显示发热时间、WBC、Hb、PLT、CRP、ALB、ALT、IL-6 在病例组与对照组中差异均有统计学意义, 多因素分析提示发热时间、CRP、IL-6 是 KD 的独立危险因素, 与上述结论一致。

2017 年 KD 诊治指南强调了超声心动图在不完全 KD 诊断中的作用<sup>[5]</sup>, 评估内容包括冠脉病变程度、心室形态和功能、主动脉根部内径、瓣膜反流和心包积液等, 其中冠脉病变程度最为关键且特异。冠脉急性坏死性动脉炎发生于病程 2 周内, 可致动脉瘤破裂、血栓形成, 是 KD 早期死亡的主要原因。未经有效治疗的 KD, 冠脉扩张及动脉瘤形成发生率可达 25%。临床上判断冠脉病变的主要依据是冠脉内径绝对值, 但其受患儿年龄及发育状况影响, 有一定的局限性。近年来, 经体表面积校正



的 Z 值被认为能更客观、准确地反映冠脉病变程度。本研究经单因素及多因素分析均显示冠脉 Z 值是 KD 的独立危险因素,与近期的多项临床研究结果(冠脉 Z 值、CRP 和治疗前病程是 KD 冠脉并发症及远期不良心血管事件的独立危险因素)一致<sup>[13-15]</sup>。

本研究通过比较病例组与对照组冠脉 Z 值和临床资料发现,冠脉 Z 值、发热时间、IL-6 和 CRP 是 KD 的独立危险因素。联合各独立危险因素建立四联指标模型的 AUC 为 0.960,最佳诊断截点为:冠脉 Z 值 1.5,发热时间 5.5 d,IL-6 31 pg/mL,CRP 42 mg/L。进一步将四联指标模型与临床诊断标准行诊断效能一致性检验, *Kappa* 值为 0.867,说明四联指标模型与 KD 临床诊断标准的诊断效力具有较好的一致性。因此对于可疑 KD 的患儿,如果四联指标都达到诊断阈值,应高度警惕 KD,并对高危患儿行进一步评估以尽早确诊。本模型中冠脉 Z 值的诊断阈值为 1.5,提示在 KD 高危群体中,由于冠脉病变发生率高,且于病程急性期进展快,有必要在冠脉 Z 值  $\geq 1.5$  时就高度警惕 KD 并发冠脉病变的可能,并增加超声心动图复查频次,动态监测冠脉病变进展情况以及是否出现其他有诊断意义的超声心动图阳性特征,以降低对临床症状不典型及实验室指标未达标的完全 KD 的漏诊率,这对提高 KD 诊断效率及改善患儿预后具有十分重要的意义。

综上所述,冠脉 Z 值联合发热时间、IL-6、CRP 构建的四联指标模型与 KD 临床诊断标准具有较好的一致性,能有效地辅助临床医生尽早做出诊断并减少漏诊,为提高 KD 诊断效率提供参考依据。

#### 参考文献

- [1] FUKAZAWA R, KOBAYASHI J, AYUSAWA M, et al. JCS/JSCS 2020 guideline on diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease [J]. Circ J, 2020, 84 (8): 1348-1407.
- [2] 闫辉,杜军保.川崎病的临床诊治探索任重道远 [J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32 (8): 561-564.
- [3] 王雷,夏焙.超声心动图在川崎病诊断、治疗及长期随访中的应用进展——2017 年 AHA 指南的解读 [J/CD]. 中华医学超声杂志 (电子版), 2019, 16 (3): 161-165.
- [4] 中华医学会儿科学分会心血管病学组,《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.
- [5] 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.
- [6] DALLAIRE F, DAHDAH N. New equations and a critical appraisal of coronary artery Z scores in healthy children [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2011, 24 (1): 60-74.
- [7] YOKOTA S, KIKUCHI M, NOZAWA T, et al. Pathogenesis of systemic inflammatory diseases in childhood: "Lessons from clinical trials of anti-cytokine monoclonal antibodies for Kawasaki disease, systemic onset juvenile idiopathic arthritis, and cryopyrin-associated periodic fever syndrome" [J]. Modern Rheumatology, 2015, 25 (1): 1-10.
- [8] 范雪,徐明国.川崎病发病机制及治疗研究进展 [J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36 (5): 339-344.
- [9] 黄宏琳,黄育坤,林淑斌,等. TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  及 IL-6 水平用于评估川崎病患者发生冠状动脉损伤的临床价值 [J]. 中国医学创新, 2020, 17 (4): 12-15.
- [10] 彭珍,闫孝永. ACEF 评分联合炎症因子评估小儿川崎病冠状动脉损害的临床价值 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2022, 20 (16): 3016-3020.
- [11] KIM M K, SONG M S, KIM G B. Factors predicting resistance to intravenous immunoglobulin treatment and coronary artery lesion in patients with Kawasaki disease: analysis of the Korean nationwide multicenter survey from 2012 to 2014 [J]. Korean Circ J, 2018, 48 (1): 71-79.
- [12] RIFE E, GEDALIA A. Kawasaki disease: An update [J]. Curr Rheumatol Rep, 2020, 22 (10): 75.
- [13] SAMADLI S, LIU F F, MAMMADOV G, et al. The time option of IVIG treatment is associated with therapeutic responsiveness and coronary artery abnormalities but not with clinical classification in the acute episode of Kawasaki disease [J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2019, 17 (1): 53.
- [14] 王远飞,李培岭,田运娇,等.川崎病合并中小型冠状动脉瘤持续时间危险因素分析 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37 (11): 816-820.
- [15] 戈海延,曲东,刘霜,等.6 月龄以下婴儿川崎病冠状动脉病变的临床特征及预后分析 [J]. 中国小儿急救医学, 2022, 29 (3): 206-210.