

• 临床研究 •

不同血浆 N 端脑钠肽前体界值对川崎病的诊断价值

福建省立医院南院儿科 (福州 350028) 石小松 杨 芳¹

【摘要】 目的 探讨不同血浆 N 端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 界值对川崎病 (KD) 的诊断价值。**方法** 选取 299 例 KD 患儿作为观察组, 将同期住院的 107 名发热患儿作为对照组, 按年龄分层, 比较不同组间儿童一般临床特征及血浆 NT-proBNP 水平, 运用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 及曲线下面积 (AUC), 分析不同 NT-proBNP 界值对 KD 的诊断意义。**结果** KD 组 NT-proBNP 高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。根据 ROC 曲线, NT-proBNP 诊断 KD 的最佳界值为 320.14 pg/mL, Youden 指数为 0.61; 3~12 月龄 KD 组 NT-proBNP 高于 >12 月龄 KD 组 ($P < 0.05$), 3~12 月龄组与 >12 月龄组诊断 KD 的最佳界值分别为 356.42 pg/mL 和 209.33 pg/mL。**结论** 血浆 NT-proBNP 对 KD 有一定的诊断价值, 在不同年龄组 KD 患儿有不同的最佳诊断界值。

【关键词】 N 端脑钠肽前体; 川崎病; 界值

【中图分类号】 R725.4 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2023)02-0005-04

Significance of different cut-off values of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in the diagnosis of Kawasaki disease SHI Xiaosong, YANG Fang. Department of Pediatrics, Fujian Provincial Hospital South Branch, Fuzhou, Fujian 350028, China

【Abstract】 Objective To investigate the diagnostic value of different cut-off values of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Kawasaki disease (KD). **Methods** A total of 299 children with KD were selected as the observation group, 107 patients who were hospitalized during the same period were used as the control group, and stratified according to age. The general clinical characteristics and plasma NT-proBNP levels of children in different groups were compared, and the receiver operating characteristic curve (ROC curve) and area under the curve (AUC) were used to analyze the diagnostic significance of different NT-proBNP thresholds for KD. **Results** The plasma NT-proBNP level in the KD group was higher than that in the control group, showing a statistically significant difference ($P < 0.001$). According to the ROC analysis, the optimal cut-off value of NT-proBNP for diagnosing KD was 320.14 pg/mL, the Youden's index was 0.61. The plasma NT-proBNP level in the 3-12 months group was higher than that in the >12 months group, showing a statistically significant difference ($P < 0.05$). The ideal NT-proBNP cut-off levels for diagnosing KD in the 3-12 months group and the >12 months group were 356.42 pg/mL and 209.33 pg/mL, respectively. **Conclusion** The plasma NT-proBNP had certain diagnostic value for KD, showing different thresholds in children with KD in different age groups.

【Key words】 N-terminal pro-brain natriuretic peptide; Kawasaki disease; cut-off value

川崎病 (Kawasaki disease, KD) 又称为黏膜皮肤淋巴结综合征, 5 岁以下儿童多见, 为一种急性免疫性全身性中小血管炎, 其病因尚不明确。在不同种族、不同地区间 KD 发病率存在着较大的差异^[1]; 冠状动脉损害 (coronary artery lesion, CAL) 是 KD 患儿的主要并发症, 其损伤程度是决定预后的关键因素, 在未接受治疗或者治疗延迟的患儿中约有 20%~25% 会发生 CAL, 已成为儿童获得性心脏病的主要病因。及时进行大剂量静脉丙种球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG) 治疗能有效预防心血管并发症的发生, 使得 CAL

发病风险降至 3%~5%^[2], 因此在 KD 急性期及早期诊断显得尤为重要。近年来, 越来越多的研究表明血浆 N 端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 在 KD 早期增高^[3], NT-proBNP 可以作为 KD 患儿早期辅助诊断的敏感标志物, 且在不同年龄分层表现出不同水平。本研究旨在通过探讨血浆 NT-proBNP 水平在不同类型 KD 及不同年龄组 KD 患儿中的变化特点, 为早期识别、诊断 KD 提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 选择 2010 年 1 月至 2020 年 12 月期间我院儿科收治的 299 例 KD 患儿。纳入标准:

1 福建医科大学省立临床医学院 福建省立医院儿科 (福州 350001), 通信作者, Email: yangfangfj@163.com

1) 符合《川崎病诊断指南第 6 次修订版》诊断标准^[4]；2) 病程 ≤ 11 d。排除标准：1) 月龄在 3 个月以下；2) 合并心衰或肾功能不全等其他疾病；3) 入院前已使用激素或 IVIG；4) 入院时未检测血浆 NT-proBNP 及超声心动图。选取同期住院的 107 名年龄匹配的发热患儿作为对照组，排除合并心脏、肾脏病变及其他系统慢性病。

1.2 方法：收集患者资料，包括年龄、性别、身高、体质量、发热时间（开始发病到就诊时间）、临床表现、有无冠脉损害、对 IVIG 治疗反应及入院时血浆 NT-proBNP 值。根据年龄分为 3~12 月龄组、 >12 月龄组。比较不同组间儿童一般临床特征及血浆 NT-proBNP 水平，运用受试者工作特征曲线（ROC 曲线）及曲线下面积（area under the curve, AUC），分析不同 NT-proBNP 界值对 KD 的诊断意义。

1.3 统计学方法：使用 SPSS 26.0 软件对数据进行统计分析。统计检验均采用双侧检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。连续变量若服从正态分布用均数 \pm 标准差表示，采取 t 检验/方差分析进行比较；若为非正态分布用中位数加四分位数间距表示，组间资料采取非参数秩和检验进行比较。计数资料采用例数（百分比）来表示，使用卡方检验或 Fisher 精确检验来进行组间比较。采用 ROC 曲线分析 NT-proBNP 诊断 KD 的最佳界值、灵敏度和特异度，AUC 评价不同 NT-proBNP 界值诊断 KD 的准确性。

2 结果

2.1 各组间 NT-proBNP 比较：根据入院时 KD 临床特征分为完全性 KD 组（CKD）和不完全性 KD 组（IKD）^[4]；CKD 组 NT-proBNP 中位数与 IKD 组相比，差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。KD 组 NT-proBNP 高于对照组，差异有统计学意义（ $P < 0.000 1$ ）。3~12 月龄组 KD 患儿 NT-proBNP 高于 >12 月龄组 KD 患儿的 NT-proBNP，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。CKD 组与 IKD 组、KD 组与对照组之间比较，性别、月龄及发热天数差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$ ）。见表 1、2。

2.2 不同 NT-proBNP 界值对 KD 诊断价值：由于 CKD 组与 IKD 组间 NT-proBNP 水平差异无统计学意义，因此将两组合并，根据 ROC 曲线，结果显示 NT-proBNP 诊断所有 KD 的最佳界值为 320.14 pg/mL（图 1）。根据不同年龄组 NT-proBNP 诊断 KD 的 ROC 曲线（图 2），3~12 月龄

组诊断 KD 的最佳界值为 356.42 pg/mL， >12 月龄组诊断 KD 的最佳界值为 209.33 pg/mL。各诊断界值敏感度、特异度、AUC、95%CI 及 Youden 指数见表 3。

表 1 CKD 组与 IKD 组的一般资料和 NT-proBNP 比较

变量	CKD 组 (n=224)	IKD 组 (n=75)	统计值	P 值
性别 [例 (%)]				
男	132 (58.93)	47 (62.67)	$\chi^2 = 0.315$	0.57
女	92 (41.07)	28 (37.33)		
月龄 (月, $\bar{x} \pm s$)	24.81 \pm 22.42	26.11 \pm 25.22	$t = 0.41$	0.68
发热天数 [M (P25, P75)]	6 (5, 7)	6 (5, 7)	$Z = 0.684$	0.49
NT-proBNP [pg/mL, M (P25, P75)]	549.92 (277.23, 1 057.81)	452.02 (197.03, 1 051.02)	$Z = 0.901$	0.37

表 2 KD 组与对照组一般资料和 NT-proBNP 比较

变量	KD 组 (n=299)	对照组 (n=107)	统计量	P 值
性别 [例 (%)]				
男	179 (59.86)	56 (52.34)	$\chi^2 = 1.833$	0.18
女	120 (40.14)	51 (47.66)		
男性人数 [例 (%)]				
3~12 月龄组	94 (31.44)	15 (14.02)	$\chi^2 = 0.182$	0.67
>12 月龄组	85 (28.43)	41 (38.32)	$\chi^2 = 0.664$	0.42
月龄 (月, $\bar{x} \pm s$)	26.82 \pm 23.43	25.75 \pm 26.22	$t = 0.006$	0.99
3~12 月龄组	6.69 \pm 2.57	6.14 \pm 2.46	$t = 1.04$	0.30
>12 月龄组	30.36 \pm 14.01	38.35 \pm 15.93	$t = 1.15$	0.25
发热天数 [M (P25, P75)]	6 (5, 7)	6 (4, 7)	$Z = 0.414$	0.68
NT-proBNP [pg/mL, M (P25, P75)]	529.21 (259.90, 1 051.01)	100.0 (50.01, 220.02)	$Z = 11.383$	< 0.001
3~12 月龄组	567.42 (311.58, 1203.02)	223.01 (112.04, 300.01)	$Z = 6.335$	< 0.001
>12 月龄组	487.00 (209.01, 936.72)	91.54 (46.82, 167.50)	$Z = 9.113$	< 0.001

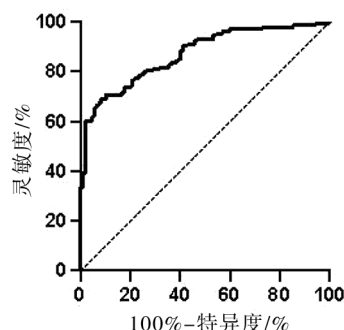


图 1 NT-proBNP 诊断 KD 的 ROC 曲线

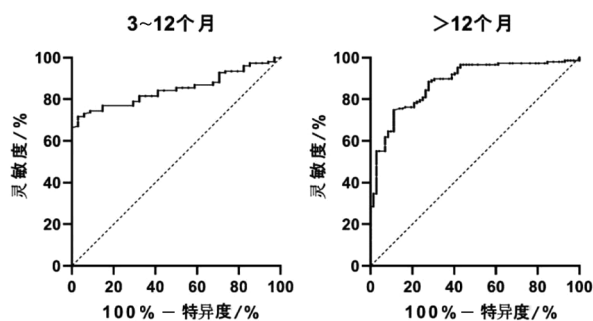


图 2 不同年龄 NT-proBNP 诊断 KD 的 ROC 曲线

表 3 不同年龄组 NT-proBNP 对 KD 的诊断价值

组别	NT-proBNP/ (pg/mL)	灵敏度/ %	特异度/ %	AUC	95%CI	Youden 指数
全部 KD	320.14	69.23	91.51	0.87	0.83, 0.90	0.61
3~12 月龄组	356.42	71.71	97.06	0.88	0.79, 0.90	0.69
>12 月龄组	209.33	74.83	88.57	0.88	0.83, 0.93	0.63

3 讨论

近年来,诊断 KD 的敏感标志物越来越多,如 N 端脑钠肽前体 (NT-proBNP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞、C 反应蛋白 (CRP)、血沉 (ESR) 等^[5]。但是对于细菌感染性疾病及其他风湿免疫性疾病也会出现白细胞、CRP 及 ESR 等指标升高,故这些指标特异度不高。NT-proBNP 是由心肌细胞合成和释放的一种内源性多肽,在心脏容量负荷增加、心肌缺血、炎症细胞因子等各种刺激时由心肌细胞产生。在 KD 急性期, T 细胞和单核细胞激活,释放多种炎症分子 (细胞因子、白细胞介素、TNF- α 和超氧阴离子自由基),炎症细胞因子通过调节心肌细胞的基因表达和分泌引起 NT-proBNP 的升高,这些炎症活动主要涉及冠状动脉^[6]。TNF- α 作为 KD 发病过程中的关键因子^[7],而 NT-proBNP 是 TNF- α 的活性指标。很多研究报道 NT-proBNP 在 KD 早期增高,恢复期降至正常^[8],因 NT-proBNP 特殊的生物学性状将其作为 KD 早期诊断的有用指标而受到广泛关注,NT-proBNP 是诊断 KD 的一种重要的辅助标志物。

本研究中 KD 患儿 NT-proBNP 水平均高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.0001$),与此前研究结果一致^[9],提示在 KD 与其他发热性疾病鉴别时,可以将 NT-proBNP 作为一种鉴别诊断的实验室指标。而 NT-proBNP 在 CKD 与 IKD 组间并未表现出明显的差异 ($P > 0.05$),提示 IKD 与 CKD 患儿有着相似的病理生理学改变以及在实验室表现方面的统一性。2017 年美国《川崎病的诊

断、治疗及远期管理——美国心脏协会对医疗专业人员的科学声明》及 2020 年日本《川崎病诊断指南第 6 次修订版》中均将 NT-proBNP 作为有意义的实验室指标;但对于 NT-proBNP 数值具体高于多少可视为异常并未明确指出^[2,4]。目前,NT-proBNP 诊断 KD 的最佳界值在不同研究中差异很大 (103~3 870 pg/mL)^[10],本研究中根据 ROC 曲线,计算出 NT-proBNP 诊断 KD 的最佳界值为 320.14 pg/mL, AUC 0.87,此时灵敏度为 69.23%,特异度为 91.51%,说明将 NT-proBNP 界值定为 320.14 pg/mL 时对 KD 诊断价值较高。所以临床上遇到不明原因发热、有 1~3 项 KD 主要临床特征的患儿,可以查 NT-proBNP,若 NT-proBNP > 320.14 pg/mL,且排除心力衰竭、肾功能不全等引起 NT-proBNP 增高的原因后,可以考虑为 KD。

NT-proBNP 对 KD 诊断准确性的荟萃分析不能报告最佳的 NT-proBNP 界值^[11],可能原因之一在于受患儿年龄影响。研究表明正常儿童 NT-proBNP 随年龄增长呈现下降趋势^[12],NT-proBNP 在出生最初几天最高,在出生后 3 个月内明显下降,随后下降幅度放缓,至 1 岁以后逐渐达成年人水平。本次研究中我们发现 3~12 月龄组与 >12 月龄组 NT-proBNP 水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$),根据两个年龄组 NT-proBNP 的 ROC 曲线,相比于未按年龄分层时,分组后诊断界值的灵敏度或特异度都有不同程度的提升, AUC 及 Youden 指数变得更大。说明按年龄分组的 NT-proBNP 对相应年龄段内 KD 的诊断可能较单一的界值诊断价值更高;但无论采用哪一种界值,对于 KD 的诊断需要综合分析。

综上所述,NT-proBNP 对 KD 有一定的诊断价值,在不同年龄组 KD 患儿中表现出不同的最佳诊断界值。

参考文献

- [1] Xie L P, Yan W L, Huang M, et al. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Shanghai from 2013 through 2017 [J]. J Epidemiol, 2020, 30 (10): 429-435.
- [2] Mcerrindle 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.
- [3] Kwon H, Lee J H, Jung J Y, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide can be an adjunctive diagnostic marker of hyper-acute phase of Kawasaki disease [J]. Eur J Pediatr, 2016, 175

- (12): 1997-2003.
- [4] Kobayashi T, Ayusawa M, Suzuki H, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (6th revised edition) [J]. *Pediatr Int*, 2020, 62 (10): 1135-1138.
- [5] 卢晓颖. 川崎病生物学标志物研究进展 [J]. *国际儿科学杂志*, 2020, 47: 14-17.
- [6] Yanagisawa D, Ayusawa M, Kato M, et al. Factors affecting N-terminal pro-brain natriuretic peptide elevation in the acute phase of Kawasaki disease [J]. *Pediatr Int*, 2016, 58 (11): 1105-1111.
- [7] Hu P, Jiang GM, Wu Y, et al. TNF- α is superior to conventional inflammatory mediators in forecasting IVIG nonresponse and coronary arteritis in Chinese children with Kawasaki disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 471: 76-80.
- [8] 武万良, 蒋宁, 史延, 等. N 端脑利钠肽前体在川崎病急性期的变化及临床价值 [J]. *中国小儿急救医学*, 2016, 23: 561-564.
- [9] 李胜, 陈营, 冯爱民. NT-proBNP 及其在川崎病中的临床意义研究进展 [J]. *国际儿科学杂志*, 2019, 46: 499-502.
- [10] Rodriguez-Gonzalez M, Perez-Reviriego A A, Castellano-Martinez A, et al. N-terminal probrain natriuretic peptide as biomarker for diagnosis of Kawasaki disease [J]. *Biomark Med*, 2019, 13 (4): 307-323.
- [11] Lin K H, Chang S S, Yu C W, et al. Usefulness of natriuretic peptide for the diagnosis of Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2015, 5 (4): e6703.
- [12] 黎赛, 周舟, 胡彬, 等. 0~18 岁健康人群的血清 N 末端脑钠肽前体参考值范围研究 [J]. *医学临床研究*, 2015, 32 (4): 665-667.

• 临床研究 •

原发性肝细胞性肝癌患者术后癌旁组织 CXCR4 表达的影响因素与术后生存时间

福建省福州市第二医院感控科 (福州 350007) 吴梅梅 王靖雯 魏丽丽 黄富妹 黄 警 郑益武 朱 琪¹

【摘 要】 目的 探究原发性肝细胞性肝癌患者术后癌旁组织中 CXCR4 表达情况的影响因素与术后生存时间。**方法** 收集 34 例原发性肝细胞性肝癌手术病例的一般情况及临床特征并进行定期随访。使用免疫组织化学法检测原发性肝细胞性肝癌患者的癌组织及癌旁组织中 CXCR4 的表达情况。比较癌旁组织 CXCR4 不同表达时的一般情况及临床指征; 利用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, Log-rank 检验进行不同癌旁组织 CXCR4 表达的术后生存率的比较。**结果** 随访截至 2022 年 6 月, 19 例癌旁组织 CXCR4 阳性表达患者中死亡 8 例, 17 例癌旁组织 CXCR4 阴性表达患者中死亡 1 例。有 HBsAg 携带、Child 分级 B 级以及有饮酒史的肝癌患者, 术后癌旁组织中 CXCR4 的阳性表达率较高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。癌旁组织 CXCR4 阳性患者术后生存率低于阴性患者 (Log-rank $\chi^2 = 5.89$, $P = 0.015$)。**结论** 术后癌旁组织 CXCR4 的表达情况对原发性肝细胞性肝癌术后患者的预后有影响。

【关键词】 原发性肝癌; 癌旁组织; CXCR4; 生存期

【中图分类号】 R735.7 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1002-2600(2023)02-0008-04

Study on the influencing factors of CXCR4 expression in paracancerous tissue and postoperative survival time in patients with primary hepatocellular carcinoma after surgery WU Meimei, WANG Jingwen, WEI Lili, HUANG Fumei, HUANG Jing, ZHENG Yiwu, ZHU Qi. *Department of Infection Control, Fuzhou Municipal Second Hospital, Fuzhou, Fujian 350007, China*

【Abstract】 Objective To investigate the influencing factors of CXCR4 expression in paracancerous tissue and postoperative survival time in patients with primary hepatocellular carcinoma after surgery. **Methods** The general information and clinical characteristics of 34 cases of primary hepatocellular carcinoma were collected and followed up regularly. The expression of CXCR4 in cancer and paracancerous tissues of patients with primary hepatocellular carcinoma was detected by immunohistochemical method. The patients were divided into two groups according to different expression of CXCR4 in paracancerous tissues. Survival rates were calculated by using the Kaplan-Meier method and compared by using the Log-rank test. **Results** The follow-up ended in June 2022. Eight of the 19 patients with positive CXCR4 expression in paracancerous tissues died, and one of the 17 patients with CXCR4 negative expression in paracancerous tissues died. Patients with HBsAg carriage, Child grade B, and a his-

¹ 通信作者, Email: 86986281@qq.com