

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.11.033

◇临床医学◇

α_1 -酸性糖蛋白检测在儿童川崎病中的价值

曾旺¹, 路明²作者单位:¹徐州医科大学研究生学院, 江苏 徐州 221002;²徐州医科大学附属医院儿科, 江苏 徐州 221002

通信作者: 路明, 男, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为儿科疾病, E-mail: 1292217131@qq.com

摘要:目的 探讨 α_1 -酸性糖蛋白(AAG)检测在儿童川崎病(KD)中的临床意义。方法 选取2014年8月至2017年5月徐州医科大学附属医院住院的川崎病病人为KD组($n=51$), 选取徐州医科大学附属医院同期年龄相仿的正常体检儿童及住院的感染性疾病病人分别作为健康对照组($n=50$)及感染组($n=50$)。采用速率散射比浊法检测各组的血清AAG、血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、和前白蛋白(PA)浓度。结果 ① KD组血清AAG、hs-CRP浓度分别为(239.43 ± 61.57)mg/dL和(92.22 ± 59.25)mg/L, 与健康对照组[(83.35 ± 17.00)mg/dL, 1.86 ± 0.84 mg/L]及感染组[(155.56 ± 42.31)mg/dL, 15.65 ± 11.65 mg/L]比较均明显增高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), KD组血清PA浓度(0.11 ± 0.05)g/L较对照组(0.18 ± 0.04)g/L及感染组(0.15 ± 0.04)g/L明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); ② 感染组血清hs-CRP、AAG浓度高于健康对照组($P < 0.05$), 血清PA浓度低于健康对照组($P < 0.05$), 差异有统计学意义。结论 AAG与hs-CRP、PA一样与川崎病发生发展密切相关, 可一定程度上协助川崎病的诊断。

关键词: 川崎病; 超敏C反应蛋白; α_1 -酸性糖蛋白; 前白蛋白; 儿童

The value of determination of α_1 -acid glycoprotein in children's Kawasaki disease

ZENG Wang¹, LU Ming²

Author Affiliations: ¹Department of Graduate School, Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China; ²Department of Paediatrics, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China

Abstract: Objective To explore the diagnostic significances of α_1 -acid glycoprotein (AAG) in Kawasaki disease. **Methods** In a retrospective study, 51 children with KD admitted in our hospital from 2014 August to 2017 May were enrolled, randomly selected age and sex-matched over the same period in hospital with infection disease in children as a infection group ($n=50$) and physical examination children as control group ($n=50$). Serum levels of AAG, hs-CRP and PA in each group were detected by rate scattering turbidimetry. **Results** ① Both of serum hs-CRP and AAG were significantly higher in KD group [(239.43 ± 61.57)mg/dL, (92.22 ± 59.25)mg/L] than those in control group [(83.35 ± 17.00)mg/dL, 1.86 ± 0.84 mg/L] and infection group [(155.56 ± 42.31)mg/dL, 15.65 ± 11.65 mg/L] ($P < 0.05$). PA in serum was significantly decreased in KD group (0.11 ± 0.05)g/L compared with those in control group (0.18 ± 0.04)g/L and infection group (0.15 ± 0.04)g/L ($P < 0.05$). ② Both of serum hs-CRP and AAG were significantly higher in infection group than those in control group, PA in serum was significantly decreased in infection group compared with those in control group. **Conclusion** Same as hs-CRP and PA, AAG is closely related to the occurrence and development of Kawasaki disease, the determination of serum AAG has contribution to the diagnosis of Kawasaki disease.

Key words: Kawasaki disease; High-sensitivity C-reactive protein; α_1 -acid glycoprotein; Prealbumin; Child

川崎病(Kawasaki disease, KD)于1967年由日本川崎富作首先报道, 又称皮肤黏膜淋巴结综合征, 目前病因不明, 主要发生在5岁以下儿童, 高达25%~30%未经治疗的KD病人发生冠脉损害(coronary artery lesions, CAL), 据统计KD已成为儿童后天性心脏病的主要病因, 因此早期诊断及治疗对KD病人的预后至关重要。目前, 血清超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、 α_1 -酸性糖蛋白(α_1 -

acid glycoprotein, AAG)和前白蛋白(prealbumin, PA)的检测在临床已广泛应用, 血清hs-CRP、PA浓度在KD中变化明显, 且二者与冠脉损害相关。但同样作为急性时相蛋白的AAG在KD中的意义目前国内外尚未见相关报道。为此, 本研究检测51例KD病人AAG、hs-CRP、PA, 与50例年龄相仿正常体检儿童及50例住院的感染性疾病病人比较, 旨在探讨AAG的检测在KD中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年8月至2017年5月徐州医科大学附属医院住院的KD病人51例,男34例,女17例,男:女=2:1,年龄(1.7 ± 1.3)岁,选取同期徐州医科大学附属医院年龄相仿健康体检儿童50例及住院的感染性疾病(细菌性肺炎)病人50例作为健康对照组及感染组。三组在性别、年龄等方面差异无统计学意义($P>0.05$)。KD病人入选标准参照2002年日本KD研究委员会第五次修订的诊断标准^[1]。本研究符合2013年修订的《赫尔辛基宣言》相关要求,健康体检儿童和病人近亲属知情同意。

1.2 研究方法 三组均在治疗前采静脉血分别送检,血清AAG、hs-CRP及PA定量检测均采用速率散射比浊法,使用BECKMAN ARRAY360SYSTEM全自动微量蛋白分析仪及配套试剂进行测定,由专人操作。

1.3 统计学方法 应用SPSS 16.0统计软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,所有数据均先行方差齐性检验,多组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA)检验,方差齐时采用LSD法,方差不齐时采用Dennett's T3法。假设检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

KD组血清hs-CRP、AAG与健康对照组及感染组比较均明显增高,差异有统计学意义($P<0.05$);KD组血清PA较健康对照组及感染组明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。感染组hs-CRP、AAG高于健康对照组($P<0.05$),PA低于健康对照组($P<0.05$)。见表1。

表1 KD组、健康对照组及细菌性肺炎(感染组)

hs-CRP、AAG、PA比较 $\bar{x}\pm s$

组别	例数	hs-CRP/(mg/L)	AAG/(mg/dL)	PA/(g/L)
健康对照组	50	1.86±0.84	83.35±17.00	0.18±0.04
感染组	50	15.65±11.65 ^a	155.56±42.31 ^a	0.15±0.04 ^a
KD组	51	92.22±59.25 ^{ab}	239.43±61.57 ^{ab}	0.11±0.05 ^{ab}
F值		96.342	157.151	33.128
P值		0.000	0.000	0.000

注:hs-CRP为超敏C反应蛋白,AAG为 α_1 -酸性糖蛋白,PA为前白蛋白;整体分析为单因素方差分析,多重比较为LSD-t检验;a、b分别为和正常对照、感染组相比 $P<0.05$

3 讨论

KD是一种全身性的血管炎症,多发生在5岁以下儿童,临床主要表现为口唇皲裂、草莓舌、眼球结膜充血、皮疹、淋巴结肿大、手足硬肿脱皮等,常造成冠状动脉损伤,严重者可危及病人生命。目前KD的发病机制不明,可能机制为在常规抗原或超抗原介导下,以单核/巨噬细胞为主,多种T细胞和B

细胞参与的免疫激活,启动细胞因子的瀑布效应,产生大量炎症因子,造成内皮和其他细胞损伤。目前KD的诊断主要依靠临床表现,无特异性实验室诊断指标,临床表现无特异性,且往往不同时出现,临床上不典型KD(Atypical KD, AKD)占比高,且有逐年增高趋势,给临床诊治带来困难,临床上易误诊为其他疾病(如败血症、麻疹、荨麻疹等),误诊及治疗不及时可导致冠状动脉损害机会增加。有关研究显示,不典型KD由于临床诊断困难,未能及时运用丙种球蛋白、阿司匹林等治疗干预,不典型KD病人冠状动脉损害的发生率比典型KD高约85%^[2]。为此,寻找实验室客观指标协助KD的早期诊断成为时下热点。

近年来研究显示,KD病人血清hs-CRP明显增高,hs-CRP升高水平与冠状动脉病变的程度呈正相关^[3]。KD合并冠脉损害病人急性期和恢复期PA水平显著低于无冠脉损害病人,通过对PA值的动态的监测,PA可早期预测冠脉损害的发生^[4]。本实验结果显示,KD组hs-CRP、PA与健康对照组及感染组比较均差异有统计学意义,与有关报道结果一致。可是同样作为急性时相蛋白的AAG在KD中的临床意义,目前未见相关文献报道。

AAG主要由肝巨噬细胞和粒细胞产生,为血清黏蛋白的主要成分,含糖量为37.9%,包括等分子的己糖、己糖胺和唾液酸,是人类血浆中含糖量最高、酸性最强的精蛋白,分子结构为单链,由181个氨基酸残基组成的多肽链构成,分子中某些氨基酸顺序区与IgG重链及轻链的某些区具有同质性,AAG相对分子量为40 000,等电点PH2.7,电泳移动时在 α_1 位置,故称 α_1 -酸性糖蛋白^[5]。与hs-CRP相似,AAG也是一种急性时相蛋白,平时处于无活性状态,含量较低,在感染、炎症、自身免疫性疾病和肿瘤等病理状态下,在炎症因子作用下释放出来,成为有活性的蛋白,血清AAG急剧升高。炎症相关因子包括IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ 、TGF- β 及IL-8等是急性时相蛋白的主要调节因子,在这些因子中以IL-6最为主要。上述因子作用于机体,促进急性时相蛋白的合成,并参与AAG的调节^[6]。AAG为正性急性时相蛋白,不随年龄的变化而变化,能够较迅速地反映病情变化,与炎症程度相关,AAG具有结合药物,抑制血小板凝集,强力的免疫调节功能^[7]。

血清AAG检测在临床上具有一定的运用价值。细菌性感染疾病AAG明显增高,本实验研究显示感染组AAG高于健康对照组,与报道相一致。临床上AAG常常作为鉴别细菌与病毒感染的可靠指标^[8]。

此外,结直肠癌、多发性骨髓瘤、肝癌、肺癌等肿瘤性疾病 AAG 高表达,治疗有效后 AAG 水平降低,AAG 有助于肿瘤疾病诊断及疗效评估^[9-11]。肝硬化失代偿期血清 AAG 浓度下降显著,AAG 可作为肝脏储备功能判断的指标^[12]。AAG 升高程度与冠状动脉粥样硬化程度明显正相关^[13]。可知 AAG 检测在感染、肿瘤、心血管疾病等中均有一定临床价值。值得注意的是报道显示类风湿关节炎病人 AAG 明显增高,活动期明显高于非活动期^[14]。但 AAG 在同为结缔组织疾病的 KD 中是否有价值未见文献报道。已有报道证实 KD 病人急性期 IL-6 明显升高^[15],Ueno 等^[16]报道 KD 病人急性期血清 IL-6 明显升高,恢复期降至较低水平,血清 IL-6 水平与急性时相蛋白(如 CRP,触珠蛋白和 AAG)浓度呈正相关。本实验结果显示 KD 组 AAG 明显高于健康对照组,且 KD 组 AAG 亦高于感染组,说明 AAG 升高不能用合并感染来解释,提示 AAG 参与了 KD 的发生发展,结合文献报道,推测 KD 血清 AAG 的升高可能与 KD 中炎症因子 IL-6 明显升高有关。

本实验结果显示 KD 组血清 hs-CRP、AAG 与健康对照组及感染组比较均明显增高,KD 组血清 PA 较健康对照组及感染组明显降低。感染组 hs-CRP、AAG 高于健康对照组,PA 低于健康对照组。说明了同样作为急性时相蛋白的 AAG 与 hs-CRP、PA 一样在感染性疾病及 KD 中有明显变化。KD 组 AAG 和 hs-CRP 较感染组增高,KD 组 PA 较感染组降低,说明 KD 与普通感染性疾病不同,其炎症反应一般较重,急性时相蛋白变化较明显。据此得知 KD 病人具有 AAG 明显增高的特点。

KD 病人可出现血象增高、恢复期血小板增高、轻度贫血、CRP 增高、血沉增快、转氨酶增高等血检特点^[17],临床上对于临床表现不典型的可疑 KD 病人,可参考实验室指标进一步评估,及时治疗干预可一定程度上避免冠脉损害。本实验结果提示同样作为急性时相蛋白的 AAG 与 hs-CRP、PA 一样,与 KD 的发生发展相关,AAG 可作为一项新的实验室参考指标协助 KD 的诊断,AAG 联合其它实验室指标可一定程度上帮助不典型 KD 的诊断。

KD 中 AAG 的升高对机体的利弊,以及 AAG 是否和 hs-CRP、PA 一样与冠脉损害有关,需进一步深入研究。在此实验基础上,下一步拟收集更多的样本资料,观察 KD 病人不同病程 AAG 的变化,并随访病人冠脉损害情况,探讨其在预测冠脉损害上的临床意义,以期获得更有意义的结果。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 陈新民. 川崎病的诊断进展 [J]. *中国全科医学*, 2007, 10(5): 383-384.
- [3] IWASHIMA S, KIMURA M, ISHIKAWA T, et al. Importance of C-reactive protein level in predicting non-response to additional intravenous immunoglobulin treatment in children with Kawasaki disease: a retrospective study [J]. *Clin Drug Investig*, 2011, 31(3): 191-199.
- [4] 陆文婷, 杨绿绿, 王清海. 血浆前白蛋白在川崎病并发冠状动脉损害时的水平变化 [J]. *中外医疗*, 2015(9): 81-82.
- [5] LARSSON A, PALM M, HANSSON LO, et al. Reference values for alpha1-acid glycoprotein, alpha1-antitrypsin, albumin, haptoglobin, C-reactive protein, IgA, IgG and IgM during pregnancy [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2008, 87(10): 1084-1088.
- [6] BOUTTEN A, DEHOUX M, DESCHENES M, et al. Alpha 1-acid glycoprotein potentiates lipopolysaccharide-induced secretion of interleukin-1 beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha by human monocytes and alveolar and peritoneal macrophages [J]. *Eur J Immunol*, 1992, 22(10): 2687-2695.
- [7] JOHNSON JA, LIVINGSTON TN. Differences between blacks and whites in plasma protein binding of drugs [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1997, 51(6): 485-488.
- [8] 贾安奎, 刘彦轩, 唐成和. 急性上呼吸道感染患儿血清 α 1-酸性糖蛋白和白细胞介素-8 测定的临床意义 [J]. *中国急救医学*, 2007, 27(7): 603-604.
- [9] 韩璐, 江勇, 韩东兴. α 1-酸性糖蛋白在结直肠癌组织中的诊断和预后意义 [J]. *中国癌症杂志*, 2014(1): 69-72.
- [10] 克依木江·吾卜力卡司木, 吐尔逊江·司拉木, 阿地拉·苏力坦, 等. 多发性骨髓瘤患者血脂与血清 α 1-酸性糖蛋白检测的意义 [J]. *现代检验医学杂志*, 2015, 30(5): 168-169.
- [11] GANI RA, SURYAMIN M, HASAN I, et al. Performance of alpha fetoprotein in combination with alpha-1-acid glycoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma among liver cirrhosis patients [J]. *Acta Med Indones*, 2015, 47(3): 216-222.
- [12] 张庆安, 赵安成. 血清 α 1-酸性糖蛋白检测在肝病患者中的应用 [J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2008, 11(12): 1856.
- [13] 李欢, 陈远林, 王晓春. 冠心病急性时相反应蛋白的检测及意义 [J]. *广东医学*, 2013, 34(8): 1231-1233.
- [14] 段贞, 陈玮. α 1-酸性糖蛋白在类风湿关节炎患者中的临床意义 [J]. *实用预防医学*, 2004, 11(3): 452-453.
- [15] 汪芸, 李尔珍, 伏瑾, 等. 川崎病患儿血清白介素 6 水平及其与冠脉病变的相关性研究 [J]. *临床儿科杂志*, 2007, 25(12): 1014-1015, 1024.
- [16] UENO Y, TAKANO N, KANEGANE H, et al. The acute phase nature of interleukin 6: studies in Kawasaki disease and other febrile illnesses [J]. *Clin Exp Immunol*, 1989, 76(3): 337-342.
- [17] 付培培, 杜忠东, 潘岳松. 2002—2010 年北京儿童医院川崎病住院患儿临床分析 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27(9): 661-664.

(收稿日期: 2018-10-10, 修回日期: 2018-12-05)