

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.04.013

◇临床医学◇

N 端前脑钠肽与原田危险评分、小林评分对川崎病患儿冠状动脉病变风险预测价值的对比

赖雪芹, 赵青, 郭健秋, 王润傍, 徐小桥

作者单位: 东莞市松山湖中心医院儿内科, 广东 东莞 523320

通信作者: 赵青, 女, 主任医师, 研究方向为儿内科, E-mail: zzhhaaoqq@163.com

基金项目: 东莞市社会科技发展(一般)项目(2018507150241548)

摘要: **目的** 研究N端前脑钠肽(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)与原田危险评分、小林评分对川崎病患儿冠状动脉病变风险的预测价值。**方法** 选取2017年6月至2018年12月于东莞市第三人民医院就诊的45例川崎病患儿,根据患儿是否存在冠状动脉病变,将患儿分为病变组(26例)和未病变组(19例)。入院后测定患儿血浆NT-proBNP水平,并记录患儿的一般临床资料、原田危险评分、小林评分、白细胞(WBC)、血小板(PLT)和C反应蛋白(CRP)等。**结果** 病变组年龄低于未病变组, WBC(14.45 ± 3.75) $\times 10^9/L$ 、中性粒细胞(7.78 ± 1.58) $\times 10^9/L$ 、PLT(391.35 ± 51.23) $\times 10^9/L$ 、CRP(83.56 ± 14.74)mg/L、NT-proBNP(756.43 ± 87.56)pg/mL、原田危险评分(5.66 ± 1.15)分和小林评分(7.65 ± 1.42)分均高于未病变组[(10.67 ± 3.81 , 6.76 ± 1.67 , 354.61 ± 63.71 , 62.45 ± 15.68 , 567.29 ± 61.39 , 4.37 ± 1.16 , 6.39 ± 1.28)(均 $P < 0.05$)] ;两组患儿性别和BMI均差异无统计学意义($P > 0.05$)。ROC曲线显示,NT-proBNP的AUC为0.941,高于原田危险评分的0.761和小林评分的0.823($Z = 2.136, 1.993, P = 0.033, 0.046$) ; Youden指数提示NT-proBNP与原田危险评分、小林评分预测川崎病患儿冠状动脉病变风险的最佳截点分别为654.44 pg/mL、5.00分和7.13分。NT-proBNP预测川崎病患儿冠状动脉病变风险的灵敏度为88.46%,高于原田危险评分的65.38%及小林评分的65.38%($P < 0.05$)。**结论** NT-proBNP与原田危险评分、小林评分均能对川崎病患儿冠状动脉病变风险做出预测,但NT-proBNP的灵敏度更高,值得临床推广。

关键词: 黏膜皮肤淋巴结综合征/并发症; 冠状动脉疾病; 利钠肽, 脑; 危险因素; 原田危险评分; 小林评分; 儿童

Comparison of NT-proBNP, Harada risk score and Kobayashi score in predicting coronary artery disease risk in children with Kawasaki disease

LAI Xueqin, ZHAO Qing, GUO Jianqiu, WANG Runbang, XU Xiaoqiao

Author Affiliation: Department of Pediatrics, Dongguan Songshan Lake Central Hospital,
Dongguan, Guangdong 523320, China

Abstract: Objective To compare the predictive values of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), Harada risk score and Kobayashi score for coronary artery disease risk in children with Kawasaki disease. **Methods** Totally 45 cases of Kawasaki disease were selected from Dongguan Songshan Lake Central Hospital who were treated from June 2017 to December 2018 and assigned, according to the presence or absence of coronary artery disease, into lesion group (26 cases) and non-lesion group (19 cases). The plasma NT-proBNP level was measured after admission. The general clinical data, Harada risk score, Kobayashi score, white blood cell (WBC), platelets (PLT) and C-reactive protein (CRP) were recorded. **Results** The age of lesion group was significantly lower than that of non-lesion group. WBC (14.45 ± 3.75) $\times 10^9/L$, neutrophil (7.78 ± 1.58) $\times 10^9/L$, PLT (391.35 ± 51.23) $\times 10^9/L$, CRP (83.56 ± 14.74)mg/L, NT-proBNP (756.43 ± 87.56)pg/mL, Harada risk score (5.66 ± 1.15) and Kobayashi score (7.65 ± 1.42) were significantly higher than those of non-lesion group (10.67 ± 3.81 , 6.76 ± 1.67 , 354.61 ± 63.71 , 62.45 ± 15.68 , 567.29 ± 61.39 , 4.37 ± 1.16 , 6.39 ± 1.28 , respectively) (all $P < 0.05$), and there were no significant differences in gender and BMI between the two groups ($P > 0.05$). ROC curve showed that the AUC of NT-proBNP was 0.941, significantly higher than that of Harada risk score 0.761 and Kobayashi score 0.823, with statistical difference ($Z = 2.136, 1.993, P = 0.033, 0.046$). Youden index suggested that the best cut-off points for NT-proBNP, Harada risk score and Kobayashi score in predicting the risk of coronary artery disease in children with Kawasaki disease were 654.44 pg/mL, 5.00 points and 7.13 points, respectively. The sensitivity of NT-proBNP in predicting the risk of coronary artery disease in children with Kawasaki disease was 88.46%, higher than 65.38% of Harada risk score and 65.38% of Kobayashi risk score ($P < 0.05$). **Conclusion** NT-proBNP, Harada risk score and Kobayashi score all can predict the risk

of coronary artery disease in children with Kawasaki disease, but NT-proBNP is more sensitive, which is worthy of clinical promotion.

Key words: Mucocutaneous lymph node syndrome/complications; Coronary artery disease; Natriuretic peptide, brain; Risk factor; Harada risk score; Kobayashi score; Child

川崎病是5岁以下儿童较高发的一种疾病,其导致的冠状动脉病变已成为目前儿童获得性心脏病的最常见病因,已严重危害到患儿的生命健康^[1]。川崎病常常侵犯中小血管,尤其是冠状动脉,严重者甚至引起动脉瘤或动脉狭窄,导致动脉破裂或缺血性梗死,最终引起猝死,严重危及患儿生命^[2]。目前临床上常用原田危险评分、小林评分对川崎病患儿进行评估并及早进行相应的治疗,虽然对患儿治疗具有一定的指导意义,但灵敏度不高。有研究指出,NT-proBNP对川崎病患儿冠状动脉病变具有较高的敏感度,可以用于对川崎病患儿冠状动脉病变做出更早预测^[3]。故为研究N端前脑钠肽(NT-proBNP)与原田危险评分、小林评分对川崎病患儿冠状动脉病变风险预测价值的对比,对本院就诊的45例川崎病患儿进行了一项研究,研究结果如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年6月至2018年12月于东莞市松山湖中心医院就诊的45例川崎病患儿,纳入标准:(1)确诊为川崎病患儿^[4];(2)患儿为初诊病例;(3)患儿家属知情同意;(4)入院后均做超声心动图检查。排除标准:(1)存在肝肾等器官严重疾病的内科疾病患儿;(2)存在其他免疫性疾病、感染性疾病;(3)存在其他导致冠状动脉病变的疾病;(4)伤寒、猩红热、药物过敏、白血病、败血症、结膜炎等其他发热性疾病者。根据入院后患儿超声心动图诊断,根据患儿是否存在冠状动脉病变,将患儿分为病变组(26例)和未病变组(19例)。病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 方法 所有患儿均在入院后第二天清晨空腹抽取5 mL静脉血,检测患儿血浆NT-proBNP水平,并做血常规、生化检查。所有患儿均采用Philips台式彩色超声IE-33做超声心动图检查,根据患儿是否存在冠状动脉病变将患儿分为病变组和未病变组。

1.3 观察指标 测定患儿血浆NT-proBNP水平,并记录患儿的一般临床资料、原田危险评分、小林评分、白细胞(WBC)、血小板(PLT)和C反应蛋白(CRP)水平。

1.3.1 血浆NT-proBNP、CRP水平 取患儿入院第二天清晨空腹静脉血5 mL,采用电化学发光免疫分析法检测患儿血浆NT-proBNP,仪器为mini-VIDAS全自动酶联荧光分析仪(法国Biomerieux Sa公司);

CRP采用全自动生化分析仪Synchron CX4PRO/Beckman(Beckman公司)检测。

1.3.2 WBC和PLT水平 取患儿入院第二天清晨空腹静脉血5 mL,采用SYSMEX XE-2100全自动五分类血液分析仪(美国贝克曼库尔特公司)检测并记录患儿WBC和PLT数量。

1.3.3 原田危险评分^[5] 主要包含7项,年龄<1岁、男性、WBC>12×10⁹/L、血浆Alb<35 g/L、红细胞比容<0.35、CRP>40 mg/L、PLT<35×10⁹/L。每项积1分,≥4分为高危。

1.3.4 小林评分^[6] 主要包含7项,血钠≤133 mmol/L(2分),天冬氨酸转氨酶(AST)≥100 IU/L(2分),血中性粒细胞分类≥80%(2分),IVIG开始治疗在病程四天以内(2分),CRP≥100 mg/L(1分),PLT≤300×10⁹/L(1分),年龄≤12月(1分)。总分11分,≥7分为高危。

1.4 统计学方法 由软件SPSS 25.0进行数据处理,以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料, t 检验比较组间差异;计数资料以例(%)表示, χ^2 检验比较组间差异;采用受试者工作特征曲线(ROC)评价预测效能,DeLong法比较曲线下面积(Area Under Curve, AUC),并应用约登指数(Youden index)寻找最佳截点, $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般临床资料比较 病变组年龄低于未病变组,WBC、中性粒细胞、PLT、CRP、NT-proBNP、原田危险评分和小林评分高于未病变组,均差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患儿性别和体质指数(BMI)均差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 川崎病患儿45例一般临床资料比较

项目	病变组	未病变组	$t(\chi^2)$ 值	P 值
性别/例(%)			(0.046)	0.831
男	17(65.38)	13(68.42)		
女	9(34.62)	6(31.58)		
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	0.98±0.34	1.43±0.41	-4.020	0.000
BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	18.69±2.42	18.59±2.48	0.135	0.893
WBC/(×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	14.45±3.75	10.67±3.81	3.317	0.002
中性粒细胞/(×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	7.78±1.58	6.76±1.67	2.088	0.043
PLT/(×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	391.35±51.23	354.61±63.71	2.141	0.038
CRP/(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	83.56±14.74	62.45±15.68	4.620	0.000
NT-proBNP/(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	756.43±87.56	567.29±61.39	8.067	0.000
原田危险评分/(分, $\bar{x} \pm s$)	5.66±1.15	4.37±1.16	3.703	0.001
小林评分/(分, $\bar{x} \pm s$)	7.65±1.42	6.39±1.28	3.063	0.004

2.2 NT-proBNP与原田危险评分、小林评分对川崎病患儿冠状动脉病变风险预测的ROC曲线 ROC曲线显示,应用NT-proBNP与原田危险评分、小林评分预测川崎病患儿冠状动脉病变风险均具有较高的预测效能,其中NT-proBNP的AUC为0.941,高于原田危险评分的0.761和小林评分的0.823,差异有统计学意义($Z=2.136$ 、 1.993 , $P=0.033$ 、 0.046); Youden指数提示NT-proBNP与原田危险评分、小林评分预测川崎病患儿冠状动脉病变风险的最佳截点分别为654.44 pg/mL、5.00分和7.13分。见图1和表2。

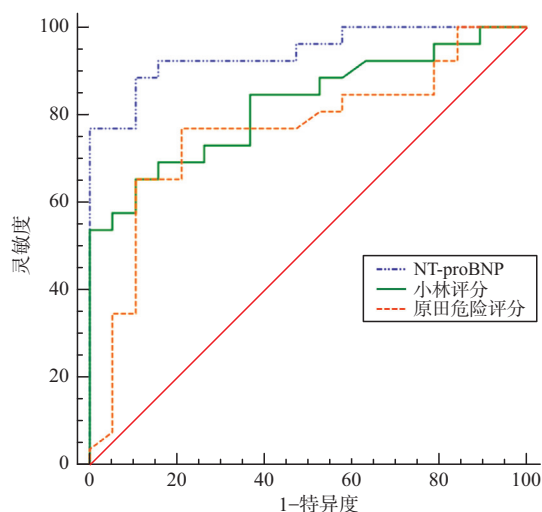


图1 NT-proBNP与原田危险评分、小林评分对川崎病患儿冠状动脉病变风险预测的ROC曲线

表2 NT-proBNP与原田危险评分、小林评分对川崎病患儿45例冠状动脉病变风险预测的曲线下面积

变量	cut-off值	AUC	标准误	95%CI	Z值	P值
NT-proBNP	654.44 pg/mL	0.941	0.033	0.828 ~ 0.989	2.136 ^a	0.033
原田危险评分	5.00分	0.761	0.076	0.611 ~ 0.875	2.075 ^b	0.039
小林评分	7.13分	0.823	0.062	0.680 ~ 0.920	1.993 ^c	0.046

注:a为与原田危险评分比较,b为与小林危险评分比较,c为与NT-proBNP比较

2.3 NT-proBNP与原田危险评分、小林评分预测川崎病患儿冠状动脉病变风险对比 NT-proBNP预测川崎病患儿冠状动脉病变风险的准确率、灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为88.89%、88.46%、89.47%、92.00%和85.00%,灵敏度高于原田危险评分及小林评分($P<0.05$),见表3。

3 讨论

川崎病又称为皮肤黏膜淋巴结综合征,约80%病例发病年龄 <5 岁,是一种免疫机制介导的全身血管炎症反应,由于其症状与流感病毒感染等多种疾病症状相似^[7],早期主要通过临床症状并排除其

表3 NT-proBNP与原田危险评分、小林评分预测川崎病患儿45例冠状动脉病变风险的诊断价值对比/%

检测方法	准确率	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
NT-proBNP	88.89	88.46	89.47	92.00	85.00
原田危险评分	71.11	65.38 ^a	78.95	80.95	62.50
小林评分	75.56	65.38	89.47	89.47	65.38
NT-proBNP vs. 原田危险评分					
χ^2 值	4.444	3.900	0.198	1.228	2.784
P值	0.350	0.048	0.656	0.268	0.095
NT-proBNP vs. 小林评分					
χ^2 值	2.736	3.900	0.000	1.620	0.000
P值	0.098	0.048	1.000	0.203	1.000

他疾病进行诊断,常常造成治疗延误^[8]。而川崎病常常引起全身血管病变,严重者甚至造成患儿冠状动脉病变。起病10 d内积极应用大剂量丙种球蛋白治疗能减少冠状动脉病变的发生。已有多项研究表明^[9-11],NT-proBNP对川崎病患儿冠状动脉损伤具有较高的敏感性,能够较早发现患儿冠状动脉损伤风险,从而及早对患儿进行治疗,减少患儿冠状动脉损伤的发生。

本研究通过对于我院就诊的45例川崎病患儿进行分析,结果显示,病变组年龄低于未病变组,WBC、中性粒细胞、PLT、CRP、NT-proBNP、原田危险评分和小林评分高于未病变组,两组患儿性别和BMI均差异无统计学意义;NT-proBNP与原田危险评分、小林评分对川崎病患儿冠状动脉病变风险预测的ROC曲线显示,应用NT-proBNP、原田危险评分和小林评分预测川崎病患儿冠状动脉病变风险均具有较高的预测效能,其中NT-proBNP的AUC为0.941,高于原田危险评分的0.761和小林评分的0.823; Youden指数提示NT-proBNP、原田危险评分和小林评分预测川崎病患儿冠状动脉病变风险的最佳截点分别为654.44 pg/mL、5分和7.13分,这表明,NT-proBNP与原田危险评分、小林评分均能对川崎病患儿冠状动脉病变风险做出预测,但NT-proBNP的灵敏度更高,其主要原因如下:

NT-proBNP是一种由心室肌内膜下区域细胞合成及分泌的神经内分泌激素,临床上常用来预测心室功能以及血管损伤^[12]。多项研究指出^[13-14],NT-proBNP越高,冠状动脉损伤越严重,NT-proBNP与冠状动脉损伤成正相关。Hyuksool^[13]等的研究指出,NT-proBNP能够诱导心肌纤维细胞等长收缩障碍,进而引起心肌功能障碍,增加了心血管不良事件的发生风险,增加了患儿冠状动脉病变的发生风险。原田危险评分最早是用来对患儿病情进行

评价,进而给予患儿合适的免疫球蛋白治疗,后来亦应用于对患儿冠状动脉病变进行评价^[15]。但原田危险评分的指标并不够敏感,因此临床上虽然能够对川崎病患儿冠状动脉病变进行评价,但其结果并不理想。小林评分现较常用于临床,但有部分小林评分为低危的患儿仍出现了冠状动脉病变。房有福、王凤莲^[16]的研究结果亦指出,NT-proBNP能够显著提高对川崎病患儿冠状动脉病变预测的灵敏度和特异度,这与本研究结果中NT-proBNP预测的灵敏度显著高于原田危险评分、小林评分相符。

此外,CRP是常见的炎症反应指标,炎症消退时回归正常,是常用的疾病严重程度和疾病转归的指标^[17-19]。有研究指出,患儿体内WBC、中性粒细胞与早期冠状动脉损伤有关,被激活的中性粒细胞能够介导川崎病患儿血管损伤,导致患儿冠状动脉损伤^[20]。患儿血管损伤会导致血管内皮胶原蛋白暴露,进而激活血小板并大量消耗,从而导致血小板代偿性增加,引起体内血小板大量增多^[21]。这些均与本研究结果病变组WBC、中性粒细胞、PLT、CRP显著高于未病变组相符。

综上所述,NT-proBNP与原田危险评分、小林评分均能对川崎病患儿冠状动脉病变风险做出预测,但NT-proBNP的灵敏度更高。

参考文献

- [1] CHEN KY, CURTIS N, DAHDAH N, et al. Kawasaki disease and cardiovascular risk: a comprehensive review of subclinical vascular changes in the longer term [J]. *Acta Paediatr*, 2016, 105(7): 752-761.
- [2] ZHANG L, CHEN XP, QIN YH. Comment on a meta-analysis of re-treatment for intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease [J]. *Cardiol Young*, 2016, 26(5): 1036.
- [3] CHEN S, DONG Y, KIUCHI MG, et al. Coronary artery complication in Kawasaki disease and the importance of early intervention: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Pediatr*, 2016, 170(12): 1156-1163.
- [4] MCCRINDLE BW, ROWLEY AH, NEWBURGER JW, 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): e927-927e999. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000484.
- [5] AKAKURA K, TSUJI H, SUZUKI H, et al. Usefulness of J-CAP-RA score for high-risk prostate cancer patients treated with carbon ion radiotherapy plus androgen deprivation therapy [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2014, 44(4): 360-365.
- [6] LGY H, CURTIS N. What dose of aspirin should be used in the initial treatment of Kawasaki disease? [J]. *Arch Dis Child*, 2017, 102

- (12): 1180-1182.
- [7] KIM KY, KIM DS. Recent advances in Kawasaki disease [J]. *Yonsei Med J*, 2016, 57(1): 15-21.
- [8] KITANO N, SUZUKI H, TAKEUCHI T, et al. Epidemiologic features and prognostic factors of coronary artery lesions associated with Kawasaki disease based on a 13-year cohort of consecutive cases identified by complete enumeration surveys in Wakayama, Japan [J]. *J Epidemiol*, 2014, 24(5): 427-434.
- [9] DOU J, LI H, SUN L, et al. Histopathological and ultrastructural examinations of rabbit coronary artery vasculitis caused by bovine serum albumin: an animal model of Kawasaki disease [J]. *Ultrastruct Pathol*, 2013, 37(2): 139-145.
- [10] SANTAGUIDA PL, DON-WAUCHOPE AC, OREMUS M, et al. BNP and NT-proBNP as prognostic markers in persons with acute decompensated heart failure: a systematic review [J]. *Heart Fail Rev*, 2014, 19(4): 453-470.
- [11] ZHOU FJ, ZHOU CY, TIAN YJ, et al. Diagnostic value of analysis of H-FABP, NT-proBNP, and cTnI in heart function in children with congenital heart disease and pneumonia [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(10): 1513-1516.
- [12] FARHAN S, CLARE RM, JARAI R, et al. Fasting glucose, NT-proBNP, treatment with eptifibatide, and outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: An analysis from EARLY ACS [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 232(34): 264-270.
- [13] KWON H, LEE JH, JUNG JY, 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.
- [14] DIONNE A, MELOCHEDUMAS L, FOURNIER A, et al. Abstract O.34: NT-proBNP based algorithm for diagnosis and treatment of Kawasaki disease - are we there yet? [J]. *Circulation*, 2015, 131(25): A034.
- [15] 孙乐, 于宪一. 川崎病冠状动脉病变危险因素及其预测 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2017, 32(8): 575-579.
- [16] 房有福, 王凤莲. PAMP和NT-proBNP在预测川崎病冠状动脉损伤中的意义 [J]. *重庆医学*, 2018, 47(4): 486-488.
- [17] LI X, CHEN Y, TANG Y, et al. Predictors of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease in children: a meta-analysis of 4442 cases [J]. *Eur J Pediatr*, 2018, 177(8): 1279-1292.
- [18] YANG X, LIU G, HUANG Y, et al. A meta-analysis of re-treatment for intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease [J]. *Cardiol Young*, 2015, 25(6): 1182-1190.
- [19] BAEK JY, SONG MS. Meta-analysis of factors predicting resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease [J]. *Korean J Pediatr*, 2016, 59(2): 80-90.
- [20] FENG S, SU Y, LUO L, et al. Serum levels of C1q/tumor necrosis factor-related protein-1 in children with Kawasaki disease [J]. *Pediatr Res*, 2018, 83(5): 999-1003.
- [21] STEMBERGER ML, PAPIC N, SESTAN M, et al. Challenges in early diagnosis of Kawasaki disease in the pediatric emergency department: differentiation from adenoviral and invasive pneumococcal disease [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2018, 130: 264-272.

(收稿日期: 2019-04-01, 修回日期: 2019-05-20)