

的滥用、频次使用不当、联合用药不合理^[8-10]。针对抗菌药物使用频次不当问题,我院自 2014 年起推广抗菌药物多频次的使用方法,随着输液系统的不断完善,医师可将患儿一天的输液一次性开具完,患者按输液系统规定时间到医院进行输液,给患儿多频次输液带来了极大的方便。然而分析门诊急用量较大的几种药品,如头孢呋辛、头孢替安、头孢西丁、头孢他啶多频次使用率距离标准使用率相差甚远,主要原因:(1)患儿家长不配合,不愿意每日多次输液,只能接受每日 1 次的输液模式;(2)患儿家长接受不了一日多次扎针或留置针的方式;(3)患儿家属担忧输液不良反应,只接受输液一次后改用替代的口服药品;(4)某些轮转岗位医师门诊急开药系统操作不熟练,对多频次开药方法不知情,将多频次开药方式错以为是重复操作;(5)年纪较大的医师对多频次用药不擅长。对于以上问题,需要药师通过多渠道努力去改善:信息部门做好门诊急诊医师输液系统知识培训,药剂科通过微信公众号向患儿家长推广抗菌药物输液安全知识。

儿童的身体发育受到外界因素影响非常大,用药的不合理对身体发育是一种摧残,儿科医师应该更加注重正确合理的给药频次。我院自 2014 年推广门诊急多频次用药方式,至今仍有很大的改进空间,而这需要药师努力做好宣传工作。一切为了孩子是我院的服务宗旨,一切为了孩子的用药安全是药师的服务准则。

参考文献:

- [1] 李爱兰. 常用抗菌药物的给药时间及临床合理用药分析[J]. 临床合理用药, 2013, 6(8): 25-27.
- [2] 易洁梅. 常用抗菌药物的给药时间及临床合理用药[J]. 实用药物与临床, 2008, 11(6): 368-369.
- [3] 汤海荣, 郭秋兰. 合理应用抗菌药物[J]. 中国实用医药, 2009, 10(28): 108-110.
- [4] 吴晓青. 门诊急抗菌药物常见使用误区[J]. 中国疗养医学, 2011, 20(11): 1017.
- [5] 翟晓波. 抗菌药物使用剂量和频次智能化监控系统的研发及成效[J]. 中国药师, 2009, 12(6): 723-725.
- [6] 范金刚. 浅谈常用抗菌药物的给药时间以及临床合理用药分析[J]. 中国现代药物应用, 2014(17).
- [7] 景春梅, 王德. 2015 年重庆医科大学附属儿童医院细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2017, 17(4): 413-420.
- [8] 李明纲. 儿科抗生素使用与常见的细菌耐药监测研究[J]. 影像研究与医学应用, 2017, 1(4): 224-225.
- [9] 郭丽双, 刘树明, 黄永存, 等. 肺炎克雷伯菌产 β -内酰胺酶种类对头孢菌素类抗生素耐药性的影响[J]. 牡丹江医学院学报, 2016, 37(5): 33-35.
- [10] MCCracken G H. Etiology and treatment of pneumonia[J]. Pediatr Infect Dis J, 2000, 19(4): 374-376.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2020-05-11 修回日期:2020-07-29)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2022.07.008

• 论著 •

静脉注射免疫球蛋白敏感和不敏感型川崎病患儿血小板 miR-223 和血清炎症因子的表达差异及临床意义

雷芳,王廷婷,龚霞,张娟(重庆医科大学附属第一医院大足医院,大足区人民医院,重庆 402360)

[摘要]目的:探讨静脉注射免疫球蛋白(IVIG)敏感和不敏感型川崎病(KD)患儿血小板 miR-223 和血清炎症因子的表达差异及临床意义。方法:选取大足区人民医院 2018 年 4 月至 2020 年 11 月收治的 182 例不完全 KD 患儿,根据 IVIG 治疗结局分为 IVIG 敏感组(150 例)和 IVIG 不敏感组(32 例),采用实时荧光定量聚合酶链式反应(PCR)法检测血小板 miR-223 表达,采用酶联免疫吸附试剂盒检测血清炎症指标,比较两组患儿血小板 miR-223、血清炎症因子水平及血常规。结果:与 IVIG 敏感组比较,IVIG 不敏感组患儿血小板 miR-223 和血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 水平升高(P 均 <0.05)。多因素 Logistic 分析结果显示,C 反应蛋白(CRP)、中性粒细胞和淋巴细胞比值(NLR)、血小板 miR-223 是影响 KD 患儿发生 IVIG 不敏感的独立危险因素($P<0.05$)。受试者工作特征(ROC)曲线显示,血小板 miR-223、CRP、NLR 及 miR-223+CRP+NLR 诊断 KD 患儿 IVIG 敏感性的曲线下面积分别为 0.964(0.940~0.988)、0.811(0.714~0.907)、0.903(0.846~0.959)、0.984(0.968~1.000)。Pearson 相关性分析显示,血小板 miR-223 与 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 呈正相关(r 分别为 0.713、0.744、0.651, $P<0.01$)。此外,冠状动脉病变组患儿血小板 miR-223 表达量高于无冠状动脉病变组($P<0.01$)。结论:联合检测血小板 miR-223、NLR、CRP 水平用于预测 KD 患儿 IVIG 治疗结局具有较高的临床价值,且血小板 miR-223 与血清炎症因子水平及冠状动脉病变风险密切相关。

[关键词] 静脉注射免疫球蛋白;川崎病;miR-223;炎症因子;冠状动脉病变

[中图分类号] R725.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2022)07-0029-05

基金项目: 重庆市科技计划项目,编号 2017039。

作者简介: 雷芳(1985.08-),女,大学本科,主治医师,主要从事儿科临床工作,E-mail: yisheng_2008_120@163.com。

Expression Differences and Clinical Significance of Platelet miR-223 and Serum Inflammatory Factors in Children with Intravenous Immunoglobulin-Sensitive and Insensitive Kawasaki Disease

Lei Fang, Wang Tingting, Gong Xia, Zhang Juan (Dazu Hospital of the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, the People's Hospital of Dazu, Chongqing 402360, China)

[Abstract] Objective: To probe into the expression differences and clinical significance of platelet miR-223 and serum inflammatory factors in children with intravenous immunoglobulin (IVIG)-sensitive and insensitive Kawasaki disease (KD). **Methods:** A total of 182 children with incomplete KD admitted into the People's Hospital of Dazu from Apr. 2018 to Nov. 2020 were extracted and divided into IVIG-sensitive group ($n=150$) and IVIG-insensitive group ($n=32$) according to the IVIG treatment outcome. Expression of platelet miR-223 was detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (PCR), and serum inflammatory factors were detected by enzyme-linked immunosorbent assay kit. The levels of platelet miR-223, serum inflammatory factors and blood routine were compared between two groups. **Results:** Compared with the IVIG sensitive group, the platelet miR-223, serum tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin (IL)-1 β , and IL-6 increased significantly in the IVIG insensitive group ($P<0.05$). Multivariate Logistic analysis results showed that C-reactive protein (CRP), neutrophils/lymphocytes ratio (NLR) and platelet miR-223 were independent risk factors for IVIG insensitivity in children with KD ($P<0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) curve showed that the areas under the curve of platelet miR-223, CRP, NLR and miR-223+CRP+NLR in the diagnosis of IVIG sensitivity in children with KD were respectively 0.964 (from 0.940 to 0.988), 0.811 (from 0.714 to 0.907), 0.903 (from 0.846 to 0.959) and 0.984 (from 0.968 to 1.000). Pearson correlation analysis showed that platelet miR-223 was positively correlated with IL-1 β , TNF- α and IL-6 (r was respectively 0.713, 0.744 and 0.651, $P<0.01$). Meanwhile, the expression level of platelet miR-223 in children with coronary artery disease group was higher than that in the non-coronary artery disease group ($P<0.01$). **Conclusion:** Combined measurement of platelet miR-223, NLR and CRP levels is of high clinical value in predicting the of IVIG treatment outcome in children with KD, and platelet miR-223 is closely related to the level of serum inflammatory factors and the risk of coronary artery disease.

[Keywords] intravenous immunoglobulin; Kawasaki disease; miR-223; inflammatory factors; coronary artery disease

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种罕见的急性、非特异性儿童血管炎症候群,以全身炎症反应为主要特点,可累及动脉、静脉、毛细血管,是发生获得性心脏病的独立危险因素^[1]。静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)是KD的有效治疗策略,及时的IVIG治疗可降低冠状动脉病变的发生风险,但部分患儿会出现IVIG治疗耐药。临床研究证实,炎症生物标志物有助于KD的早期诊断,如C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)等^[2-3],但上述生物标志物对判断IVIG治疗是否敏感尚存争议。部分基础研究表明,miRNA(如miR-223)是参与炎症细胞分化、调节炎症因子和血管炎症损伤的关键因子^[4-5],与KD发生、进展及IVIG治疗有关。因此,本研究通过分析IVIG敏感和不敏感型KD患儿血小板miR-223和血清炎症因子的表达差异,为探讨IVIG治疗结局的预测指标提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本研究采用前瞻性队列研究方法,选取大足区人民医院2018年4月至2020年11月收治的182例不完全KD患儿,其中男94例,女88例,年龄(38.55 ± 19.84)个月。纳入标准:(1)符合《川崎病诊断指南第6次修订版》^[6]诊断标准,年龄 ≤ 12 岁,不明原因发热($\geq 38.0^\circ\text{C}$)持续 >5 d;(2)至少出现以下2个症状,包括多形性红斑(任何形式的皮疹)、无渗出的双侧球结膜充血、口腔黏膜红斑或皲裂(嘴唇、咽或舌头)、四肢变化(手掌或脚掌的红斑及/或手脚肿胀)、颈部淋巴结肿大;(3)均为初次确诊,在入

组前并未接受过IVIG和激素治疗。排除标准:(1)合并其他遗传疾病、免疫系统疾病、先天性心脏病、严重血液病、肝肾功能不全;(2)对治疗药物过敏。患儿监护人均已签署知情同意书,研究方案已获伦理委员会批准备案。根据IVIG治疗结局分为IVIG敏感组(150例)和IVIG不敏感组(32例)。IVIG不敏感的判断标准:首次使用IVIG无效、48 h后体温 $>38^\circ\text{C}$,或在退热后2~7 d内体温再次升高,且出现不完全KD诊断标准中至少1个症状。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方案 所有患儿入院后均给予IVIG(山西康宝生物制品股份有限公司, S19994004) 2 g/kg 单次静脉输注,并口服阿司匹林(沈阳奥吉娜药业有限公司, 20065051) 30~50 mg/(kg·d),治疗疗程为2周。

1.2.2 样本制备 治疗前抽取受试患儿清晨空腹外周血样本2份,分别置于含有乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝剂的真空采血管中(用于提取血小板)和不含抗凝剂的采血管中(用于获取血清)。将抗凝血样以800 r/min离心20 min,收集富含血小板的血浆。进一步以1 500 r/min离心20 min,之后血小板颗粒在磷酸盐缓冲液(PBS)中洗涤2次。将分离获得的血小板保存在 -80°C 快速冷冻。凝固血样将在室温下放置约40 min,离心(1 500 r/min, 15 min, 室温),取上清液分装为500 μL 的等分试样,保存在 -80°C 备用,统一检测前30 min复融。

1.2.3 血小板miR-223测定 血小板颗粒被溶解和混悬后,加入mirVanaTM miRNA提取试剂盒(Qiagen, 德国)中的裂解液,在冰上孵育10 min。将混合物用酚-氯仿

提纯,然后用固相过滤器过滤。采用无核酸酶水洗涤血小板 miRNA,以 10 000 r/min 离心 45 s,采用 Nanodrop 光谱仪定量 RNA。RNA 样本质量由 Agilent 2100 生物分析仪评估。将获得的血小板总 miRNAs 逆转录为 cDNA,加入 UniSp6/cel-miR-39-3p RNA 作为外源性内参。根据 miRBasev 20 设计成熟 miR-223 引物序列(miR-223 正向引物:5'-CCACGCTCCGTGTATTGAC-3',反向引物 5'-CCGCACTTGGGGTATTGAC-3'),对 miR-223 进行聚合酶链式反应(PCR)扩增。使用 $2^{-\Delta Cq}$ 计算 miR-223 的相对表达。 $\Delta Cq = Cq(\text{miR-223}) - Cq(\text{cel-miR-39})$ 。

1.2.4 血清炎症因子测定 采用酶联免疫吸附试剂盒(上海通蔚生物科技有限公司)测定血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平。将标准品进行梯度稀释,空白孔调整为零,在 450 nm 波长下测量各孔的吸光度(OD 值)。以标准物质浓度为横坐标,以 OD 值为纵坐标绘制标准曲线。根据样品的 OD 值,由标准曲线确定相应浓度,得到血清样本中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 的浓度值。采用血清 Siemens BN-II 全自动蛋白分析仪测定 CRP 水平。采用全血细胞分类计数仪检测中性粒细胞和淋巴细胞绝对计数,计算中性粒细胞和淋巴细胞比值(NLR)。

1.2.5 冠状动脉病变诊断 采用 Philips SONOS 7500 型彩色多普勒超声诊断仪,于患儿睡眠或安静状态下行超声心动图检查。依据《川崎病冠状动脉病变的临床处理建议(2020 年修订版)》^[7]判断 KD 冠状动脉病变情况,其临床分级包括 I 级(无扩张)、II 级(轻度扩张)、III 级(单个中小型冠状动脉瘤)、IV 级(≥ 1 个大型或巨大冠状动脉瘤)、V 级(冠状动脉狭窄或闭塞、伴或不伴有心肌缺血)。本研究纳入患儿无 IV 级和 V 级冠状动脉病变,因此将 II 级和 III 级患儿纳入冠状动脉病变组,其余无冠状动脉扩张者纳入无冠状动脉病变组。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 26.0 统计学软件,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。采用 Logistic 模型分析影响 KD 患儿 IVIG 治疗敏感性的临床因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血小板 miR-223 及炎症因子对 KD 患儿发生 IVIG 治疗敏感性的诊断价值。采用 Pearson 分析各指标相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般资料比较

与 IVIG 敏感组比较,IVIG 不敏感组冠状动脉病变患儿比例、CRP、中性粒细胞(NEU)、NLR 升高($P < 0.05$),淋巴细胞(LYM)降低($P < 0.05$)。两组患儿性别、年龄、使用 IVIG 时病程、临床症状、红细胞(RBC)、血红蛋白(Hb)、血小板(PLT)比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患儿血小板 miR-223 和血清炎症因子水平比较

与 IVIG 敏感组比较,IVIG 不敏感组血小板 miR-223

和血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 Logistic 模型分析影响 IVIG 治疗敏感性的临床因素

以发生 IVIG 不敏感作为因变量进行赋值(有 = 1,无 = 0),单因素 Logistic 模型显示冠状动脉病变、CRP、NLR、血小板 miR-223 是影响 KD 患儿发生 IVIG 抵抗的危险因素($P < 0.05$)。将上述变量纳入多因素 Logistic 模型,结果显示 CRP、NLR、血小板 miR-223 是 KD 患儿发生 IVIG 不敏感的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组患儿一般资料比较

项目	IVIG 敏感组($n=150$)	IVIG 不敏感组($n=32$)	t 或 Z 或 χ^2	P
性别(男/女)	78/72	16/16	0.042	>0.05
年龄/月	35.50(25.00,51.25)	32.00(17.25,50.50)	-0.983	>0.05
使用 IVIG 时病程/d	6.00(5.00,7.00)	6.00(5.00,7.00)	-0.697	>0.05
冠状动脉病变(有/无)/例(%)	25(16.67)/125(83.33)	16(50.00)/16(50.00)	16.787	<0.01
皮肤改变(有/无)/例(%)	96(64.00)/54(36.00)	21(65.63)/11(34.38)	0.030	>0.05
球结膜充血(有/无)/例(%)	99(66.00)/51(34.00)	19(59.38)/13(40.63)	0.508	>0.05
口腔症状(有/无)/例(%)	97(64.67)/53(35.33)	22(68.75)/10(31.25)	0.194	>0.05
四肢症状(有/无)/例(%)	105(70.00)/45(30.00)	22(68.75)/10(31.25)	0.020	>0.05
淋巴肿大(有/无)/例(%)	105(70.00)/45(30.00)	25(78.12)/7(21.88)	0.853	>0.05
CRP/(mg/L)	8.88(3.73,19.34)	43.47(17.65,77.03)	-5.509	<0.01
NEU($\times 10^9/L$)	3.17(2.62,4.04)	4.53(3.23,6.46)	-3.835	<0.01
LYM($\times 10^9/L$)	2.01(1.67,2.40)	1.25(0.88,1.74)	-5.829	<0.01
NLR($\times 10^9/L$)	1.63(1.26,2.06)	3.60(2.27,5.17)	-7.145	<0.01
RBC($\times 10^9/L$)	4.89 $\pm$ 0.62	4.76 $\pm$ 0.37	1.142	>0.05
Hb/(g/L)	142.16 $\pm$ 24.01	135.13 $\pm$ 16.49	-1.578	>0.05
PLT($\times 10^9/L$)	223.00 $\pm$ 79.15	238.72 $\pm$ 51.89	0.391	>0.05

表 2 两组患儿血小板 miR-223 和血清炎症因子水平比较

组别	例数	miR-223	TNF- α /(pg/mL)	IL-1 β /(pg/mL)	IL-6/(pg/mL)
IVIG 敏感组	150	1.44(1.02,1.67)	20.02(13.54,28.41)	14.21(8.16,22.83)	18.07(9.88,28.22)
IVIG 不敏感组	32	3.39(2.39,3.91)	44.39(37.55,56.72)	33.76(28.02,50.02)	45.77(37.18,51.45)
Z		-8.233	-8.324	-7.952	-7.512
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 3 Logistic 模型分析影响 IVIG 治疗敏感性的临床因素

变量	单因素		多因素	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
性别	0.923(0.430~1.981)	>0.05	-	-
年龄	0.991(0.971~1.011)	>0.05	-	-
IVIG 时病程	0.361(0.880~1.422)	>0.05	-	-
冠状动脉病变	5.378(2.219~13.650)	<0.01	2.914(0.471~18.019)	>0.05
皮肤改变	1.074(0.482~2.395)	>0.05	-	-
球结膜充血	0.753(0.344~1.646)	>0.05	-	-
口腔症状	1.202(0.530~2.727)	>0.05	-	-
四肢症状	0.943(0.413~2.152)	>0.05	-	-
淋巴肿大	1.531(0.617~3.795)	>0.05	-	-
CRP	1.052(1.033~1.072)	<0.01	1.059(1.021~1.098)	<0.01
NLR	5.246(2.967~9.923)	<0.01	3.323(1.357~8.140)	<0.01
RBC	0.679(0.364~1.269)	>0.05	-	-
Hb	0.987(0.972~1.003)	>0.05	-	-
PLT	1.001(0.996~1.006)	>0.05	-	-
miR-223	12.023(5.375~26.895)	<0.01	9.896(3.206~30.546)	<0.01

2.4 血小板 miR-223、CRP、NLR 预测 IVIG 治疗敏感性的 ROC 曲线

血小板 miR-223、CRP、NLR 及 miR-223+CRP+NLR 诊断 KD 患儿 IVIG 敏感性的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.964 (0.940~0.988)、0.811 (0.714~0.907)、0.903 (0.846~0.959) 及 0.984 (0.968~1.000)。见表 4、图 1。

表 4 血小板 miR-223、CRP、NLR 对 KD 患儿 IVIG

治疗敏感性的诊断价值

指标	AUC(95%CI)	截断值	灵敏度/%	特异性/%	约登指数	P
miR-223	0.964(0.940~0.988)	2.124	0.969	0.893	0.862	<0.01
CRP	0.811(0.714~0.907)	30.005	0.656	0.893	0.550	<0.01
NLR	0.903(0.846~0.959)	3.010	0.688	0.973	0.661	<0.01
miR-223+CRP+NLR	0.984(0.968~1.000)	0.802	0.940	0.937	0.878	<0.01

2.5 血小板 miR-223 和血清 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 水平的相关性

经 Pearson 相关性分析,血小板 miR-223 与血清炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 呈正相关(r_s 分别为 0.713、0.744、0.651, $P<0.01$),见图 2。

2.6 血小板 miR-223 和冠状动脉病变的相关性

冠状动脉病变组患儿血小板 miR-223 表达量为 2.19(1.44,3.43),高于无冠状动脉病变组 1.49(1.14,1.74),差异有统计学意义($Z=-4.067$, $P<0.01$)。

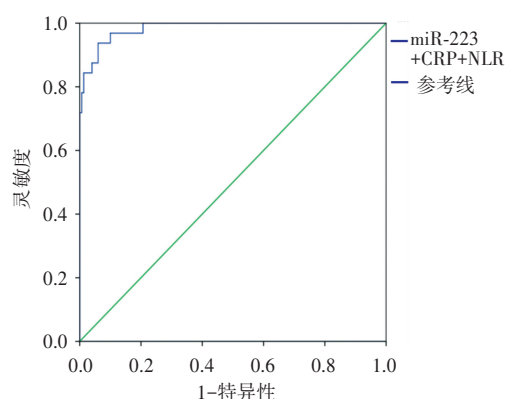
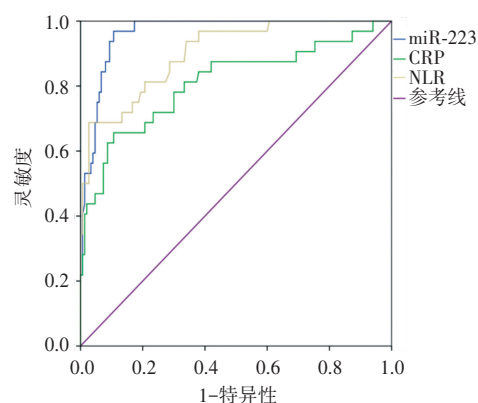


图 1 血小板 miR-223、CRP、NLR 及 miR-223+CRP+NLR 诊断 KD 患儿 IVIG 治疗敏感性的 ROC 曲线

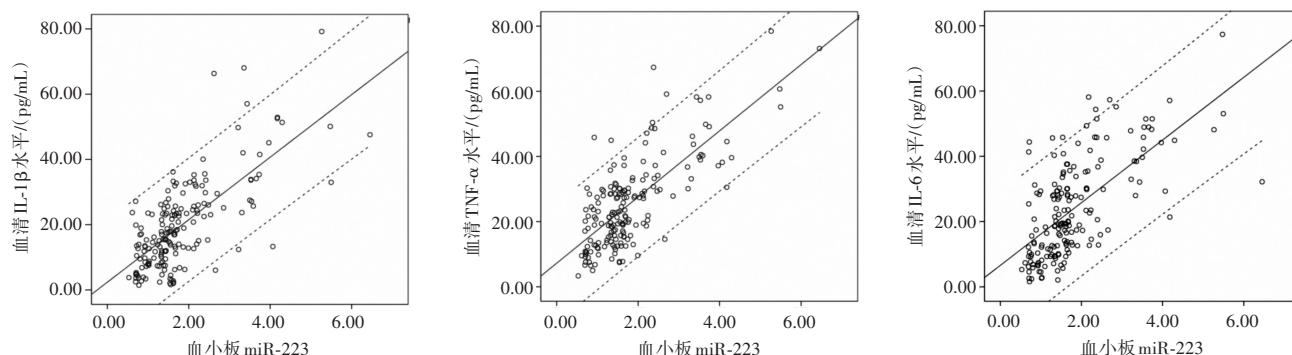


图 2 血小板 miR-223 与血清 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 水平的相关性

3 讨论

KD 是一种主要在亚裔儿童中发生的急性血管炎症疾病,10%~20% 的 KD 患儿可能出现 IVIG 治疗不敏感^[7],IVIG 治疗不敏感导致的冠状动脉病变是 KD 患儿获得性心脏病的主要原因^[8]。本研究中 IVIG 治疗不敏感发生率为 17.58% (32/182)。经 Logistic 分析,CRP、NLR、血小板 miR-223 是 KD 患儿发生 IVIG 不敏感的独立危险因素,血小板 miR-223、CRP、NLR 水平升高与 IVIG 不敏感密切相关,血小板 miR-223、CRP、NLR 有望成为预测 IVIG 治疗结局的有效生物标记物,三者联合诊断的价值更高。血小板 miR-223 还反映了 KD 患儿炎症状态,血小板 miR-223 与 KD 患儿血清 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 水平呈正相关。

KD 是血管的一种急性炎症反应,主要影响中型血管(尤其是冠状动脉),可能诱发急性冠状动脉综合征,导致患儿死亡。细胞因子级联表达和内皮细胞的激活是 KD 急性期的关键事件^[8]。KD 发生过程伴随免疫反应的激活,有研究^[9]显示,IVIG 治疗后 KD 患儿调节性 T 细胞水平增加。在 KD 急性期,大量促炎因子被异常激活,包括 IL-1、IL-6、TNF- α ^[10]。IL-6 水平升高与 KD 疾病进展密切相关,IL-6 水平升高可促进机体慢性炎症,导致器官损伤、衰竭^[11]。TNF- α 在 KD 疾病诱发冠状动脉瘤中发挥着关键作用^[12]。TNF- α 可诱导内皮细胞凋亡,从而诱导冠状动脉炎症反应。有研究^[13]表明 TNF- α 阻断剂可治疗 IVIG 耐药的 KD 患儿,提示阻断 TNF- α 可能是阻断 KD 患儿炎症的关键性步骤。中性粒细胞水平在 KD 急性期显著升高,中性粒细胞可通过促进炎症因子

对血管内皮的损伤,导致 KD 发生。有研究报道^[14], NLR 是 IVIG 治疗不敏感的独立危险因素,与本研究结果一致。此外,CRP 也是 KD 的早期诊断性标记物,CRP 可反映全身的炎症状态,高水平 CRP 与多种疾病的不良预后有关。本研究结果显示,在发生 IVIG 抵抗的患儿中,CRP 水平显著升高。IVIG 治疗不敏感可能与 KD 患儿过高的炎症因子水平有关,提示血清炎症因子水平在预测 IVIG 治疗敏感性中具有重要作用。

miR-223 已证实心血管损伤,炎症性疾病中表达异常,具有作为心血管疾病标志物的潜能。Danaii S 等^[15]发现,miR-223 可靶向转录因子 STAT5 和其他炎症调节剂(Hsp90 和 E2F 等)参与冠状动脉病变。冠状动脉病变是 KD 未治疗和 IVIG 治疗失败最严重的并发症^[16],因此及早预测 IVIG 治疗结局具有十分重要的意义。miR-223 来自骨髓,通过血细胞释放到血清中进入内皮细胞和血管壁,其表达增加可引起内皮细胞凋亡,从而导致血管内皮损伤。有研究表明,在 KD 患儿中经 miR-223 inhibitor 干预降低 miR-223 水平可减少内皮细胞凋亡^[17]。本研究结果显示,血小板 miR-223 表达升高与 KD 患儿冠状动脉病变有关,可能是导致 IVIG 不敏感患儿发生冠状动脉病变风险更高的原因之一。此外,miR-223 是与促炎相关的因子,在脂多糖刺激下激活 IL-6 时,人脂肪干细胞中 miR-223-3P 表达显著降低,同时 miR-223-3P 还可直接靶向激活 STAT3,增加 IL-6 表达。但有 TNF- α 存在时,miR-223-3P 表达上升^[18]。Wang X 等^[19]研究显示,IL6ST 是 miR-223-3p 的靶基因,在 TNF- α 诱导的炎症条件下,miR-223-3p 显著下调 IL-6ST,从而上调 IL-6 水平。本研究结果显示,血小板 miR-223 在 IVIG 不敏感的患儿中表达升高,同时血小板 miR-223 与血清 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 水平呈正相关。提示 miR-223 促进 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 释放可能是导致 IVIG 治疗失败的原因之一。

综上所述,联合检测血小板 miR-223、NLR、CRP 水平用于预测 KD 患儿 IVIG 治疗结局具有较高的临床价值,且血小板 miR-223 和血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平及冠状动脉病变风险密切相关,也部分揭示了 IVIG 不敏感型 KD 患儿机体炎症反应和冠状动脉病变风险更高的原因。

参考文献:

- [1] 李维超,李崇巍. 川崎病休克综合征的临床特征及诊治研究进展[J]. 山东医药, 2021, 61(6): 86-90.
- [2] 施艳,朱建华,薛勇,等. N 端脑钠肽前体与 TNF- α 在 IKD 早期诊断中的价值[J]. 热带医学杂志, 2019, 19(6): 773-775.
- [3] 陈彬,卢蔚薇,徐忠玉. 血清 NT-proBNP、CRP 与 MMP-9 在儿童川崎病中的临床意义[J]. 检验医学, 2020, 35(3): 243-246.
- [4] CHEN Y, DING Y Y, REN Y, et al. Identification of differentially expressed microRNAs in acute Kawasaki disease [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(1): 932-938.
- [5] CHU M, WU R, QIN S, et al. Bone marrow-derived micro RNA-223 works as an endocrine genetic signal in vascular endothelial cells and participates in vascular injury from Kawasaki disease [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(2): e004878.
- [6] 泮思林,刘芳,罗刚. 日本《川崎病诊断指南第 6 次修订版》要点解读[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(11): 846-849.
- [7] 中华医学会儿科学分会心血管学组. 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.
- [8] 梁雪,金莲花,张胜,等. 丙种球蛋白无反应性川崎病的临床特点及危险因素分析[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(4): 679-681.
- [9] 颜依莉,吕章春,胡勇刚,等. 血清降钙素原和 D-二聚体水平与静脉注射丙种球蛋白无反应型川崎病患儿冠状动脉病变发生的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(10): 2259-2261.
- [10] LOKE Y H, BERUL C I, HARAHSEH A S. Multisystem inflammatory syndrome in children: is there a linkage to Kawasaki disease? [J]. Trends Cardiovasc Med, 2020, 30(7): 389-396.
- [11] LI Y, ZHENG Q, ZOU L, et al. Kawasaki disease shock syndrome: clinical characteristics and possible use of IL-6, IL-10 and IFN- γ as biomarkers for early recognition [J]. Pediatr Rheumatol Online J, 2019, 17(1) doi:10.1186/S12969-018-0303-4.
- [12] AMIRFAKHRYAN H. Kawasaki-Like disease in children with COVID-19: a hypothesis [J]. Med Hypotheses, 2020, 143: 110117. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110117.
- [13] NOYURI Y, KATHARINA D S L, TETSUO S, et al. TNF- α blockers for the treatment of Kawasaki disease in children [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 8(8): CD012448.
- [14] 袁迎第,孙军,李鹏飞,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值及血小板与淋巴细胞比值对于川崎病 IVIG 敏感性的预测价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(4): 410-413.
- [15] DANAII S, SHIRI S, DOLATI S, et al. The association between inflammatory cytokines and miRNAs with slow coronary flow phenomenon [J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2020, 19(1): 56-64.
- [16] NING Q, CHEN L, SONG S, et al. The platelet microRNA profile of Kawasaki disease: identification of novel diagnostic biomarkers [J]. Biomed Res Int, 2020: 9061568. doi: 10.1155/2020/9061568.
- [17] 陈翠翠,郭晓晓,梁焕坤,等. 沉默 miR-223 对川崎病冠状动脉血管内皮细胞的影响[J]. 广东医学, 2019, 40(18): 2568-2572.
- [18] WU J, NIU P, ZHAO Y, et al. Impact of miR-223-3p and miR-2909 on inflammatory factors IL-6, IL-1 β , and TNF- α , and the TLR4/TLR2/NF- κ B/STAT3 signaling pathway induced by lipopolysaccharide in human adipose stem cells [J]. PLoS One, 2019, 14(2): e0212063.
- [19] WANG X, DING Y, CHEN Y, et al. MiR-223-3p alleviates vascular endothelial injury by targeting IL6ST in Kawasaki disease [J]. Front Pediatr, 2019, 7: 288. doi: 10.3389/fped.2019.00288.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2021-06-10 修回日期:2021-07-28)