

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 04. 016

论著 · 临床

血清 IL-41 及 ACE2 水平诊断小儿川崎病的临床价值

金程, 陆冬慧, 张榴榴, 谢晋



基金项目: 安徽省卫生健康委科研项目(AHWJ2019b102)

作者单位: 230000 安徽省合肥市妇幼保健院普儿科(金程、陆冬慧、张榴榴), 儿外科(谢晋)

通信作者: 金程, E-mail: 13359018906@163.com

【摘要】 目的 探索川崎病(KD)患儿血清白介素41(IL-41)、血管紧张素转化酶2(ACE2)表达水平及临床诊断价值。方法 选取2018年12月—2022年12月合肥市妇幼保健院普儿科诊治KD患儿80例为KD组,根据超声心动图结果,分为冠状动脉损伤(CAL)亚组($n=26$)和非CAL亚组($n=54$),以同期急性上呼吸道感染伴发热患儿为对照2组($n=40$),同期行择期手术的腹股沟斜疝患儿为对照1组($n=40$)。采用酶联免疫吸附法检测血清IL-41、ACE2水平;采用Pearson相关分析血清IL-41、ACE2与临床资料的相关性;多因素Logistic回归分析影响KD患儿发生CAL的影响因素;绘制受试者工作特征曲线分析血清IL-41、ACE2预测KD患儿发生CAL的价值。结果 血清IL-41、ACE2水平比较,KD组>对照2组>对照1组,差异均有统计学意义($F/P=519.731 / <0.001$, $115.501 / <0.001$);KD组患儿血清IL-41、ACE2水平与发热时间、C反应蛋白及降钙素原呈正相关(IL-41: $r/P=0.562 / <0.001$, $0.589 / <0.001$, $0.613 / <0.001$; ACE2: $r/P=0.622 / <0.001$, $0.609 / <0.001$, $0.574 / <0.001$)。CAL亚组发热时间、C反应蛋白、降钙素原、IL-41、ACE2均高于非CAL亚组,差异有统计学意义($t/P=3.459 / 0.001$, $11.187 / <0.001$, $11.377 / <0.001$, $12.299 / <0.001$, $25.882 / <0.001$)。血清IL-41、ACE2、发热时间、C反应蛋白、降钙素原升高是影响KD患儿CAL发生的独立危险因素[OR(95% CI) = 1.598(1.271~2.010), 1.573(1.241~1.994), 1.384(1.142~1.667), 1.496(1.171~1.912), 1.513(1.159~1.975)]。血清IL-41、ACE2及两项联合预测KD患儿发生CAL的AUC分别0.812、0.815、0.878,两项联合的AUC大于血清IL-41、ACE2单一检测($Z/P=5.116 / <0.001$, $4.217 / 0.009$)。结论 KD患儿血清IL-41、ACE2升高与发热时间、C反应蛋白及降钙素原有关,两者联合对KD患儿CAL发生具有较高的预测价值。

【关键词】 川崎病; 白介素41; 血管紧张素转化酶2; 诊断; 儿童**【中图分类号】** R725.4**【文献标识码】** A

Clinical value of serum IL-41 and ACE2 levels in the diagnosis of pediatric Kawasaki disease Jin Cheng^{*}, Lu Donghui, Zhang Liuliu, Xie Jin. ^{*} Department of General Pediatrics, Hefei Maternal and Child Health Hospital, Anhui Province, Hefei 230000, China

Funding program: Scientific Research Project of Anhui Provincial Health and Health Commission (AHWJ2019b102)

Corresponding author: Jin Cheng, E-mail: 13359018906@163.com

【Abstract】 Objective To explore the expression level of serum interleukin 41 (IL-41) and angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and the clinical diagnostic value of pediatric Kawasaki disease (KD). **Methods** Eighty cases of KD children diagnosed and treated in the Department of General Pediatrics of Hefei Maternal and Child Health Hospital from December 2018 to December 2022 were selected as the KD group, which were divided into the coronary artery lesion (CAL) subgroup according to echocardiographic results ($n=26$) and the non-CAL subgroup ($n=54$), with children with acute upper respiratory tract infection with fever in the same period as control group 2 ($n=40$) and children with inguinal hernia undergoing elective surgery in the same period as control group 1 ($n=40$). The enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the levels of serum IL-41 and ACE2; Pearson's correlation was used to analyze the correlation between serum IL-41 and ACE2 and the clinical data; multifactorial logistic regression was used to analyze the factors affecting the occurrence of CAL in children with KD; and the working characteristic curves of the subjects were plotted to analyze the value of serum IL-41 and ACE2 in predicting the occurrence of CAL in children with KD. The working characteristic curves of subjects were plotted to analyze the value of serum IL-41 and ACE2 in predicting CAL in children with KD. **Results** Comparison of serum IL-41 and ACE2 levels were as follows: KD group > control 2 group > control 1 group, and the differences were statistically significant ($F/P=519.731 / <0.001$, $115.501 / <0.001$); IL-41

and ACE2 levels of KD children were positively correlated with fever duration, C-reactive protein and calcitoninogen (IL-41: $r/P = 0.562 / < 0.001$, $0.589 / < 0.001$, $0.613 / < 0.001$; ACE2: $r/P = 0.622 / < 0.001$, $0.609 / < 0.001$, $0.574 / < 0.001$). The CAL subgroup had higher duration of fever, C-reactive protein, calcitoninogen, and IL-41, ACE2 were higher than those in the non-CAL subgroup, and the differences were statistically significant ($t/P = 3.459 / 0.001$, $11.187 / < 0.001$, $11.377 / < 0.001$, $12.299 / < 0.001$, $25.882 / < 0.001$). Elevated serum IL-41, ACE2, duration of fever, C-reactive protein, and calcitoninogen were independent risk factors affecting the development of CAL in children with KD [$OR(95\% CI) = 1.598 (1.271 - 2.010)$, $1.573 (1.241 - 1.994)$, $1.384 (1.142 - 1.667)$, $1.496 (1.171 - 1.912)$, $1.513 (1.159 - 1.975)$]. The AUCs of serum IL-41, ACE2 and the combination of the two predicted the occurrence of CAL in children with KD were 0.812, 0.815, and 0.878, respectively, and the AUCs of the combination of the two were greater than those of serum IL-41 and ACE2 single test ($Z/P = 5.116 / < 0.001$, $4.217 / 0.009$). **Conclusion** Elevated serum IL-41 and ACE2 in children with KD are related to the duration of fever, C-reactive protein and calcitoninogen, and the combination of these two tests has a high predictive value for the occurrence of CAL in children with KD.

【Key words】 Kawasaki disease; Interleukin 41; Angiotensin-converting enzyme 2; Diagnosis; Children

川崎病(Kawasaki disease, KD)是儿童常见的急性血管性炎症性疾病^[1]。冠状动脉是KD最主要的受累血管,可发生冠状动脉损伤(coronary artery lesions, CAL)危及生命^[2]。目前KD的诊断主要根据临床症状和体征,缺乏特异性的诊断指标。白介素41(interleukin 41, IL-41)是一种小分子分泌蛋白,具有营养神经、拮抗胰岛素抵抗及调节脂质代谢等多种功能^[3-4]。血管紧张素转化酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)主要表达于血管内皮细胞中,能够结合分解血管紧张素,调节血管内皮细胞的结构和功能^[5]。近年来发现,ACE2基因多态性能够增加KD的发生风险,是KD患儿早期诊断的生物标志物^[6-7]。目前血清IL-41、ACE2在KD患儿中表达的临床意义尚不明确。现检测KD患儿血清IL-41、ACE2水平,探讨两者的临床价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2018年12月—2022年12月合肥市妇幼保健院普儿科诊治KD患儿80例为KD组,男46例,女34例,年龄0.5~9(3.76±1.28)岁;病程1~7(3.12±0.74)d;无明显诱因、无糖尿病等基础疾病、无既往治疗史及家族遗传史;完全性KD 60例,不完全性KD 20例;根据超声心动图结果,分为冠状动脉损伤(CAL亚组)26例和非冠状动脉损伤(非CAL亚组)54例。同期急性上呼吸道感染伴发热患儿40例为对照2组,男22例,女18例;年龄0.5~10(3.68±1.39)岁,均排除心血管疾病、自身免疫系统疾病等。同期行择期手术的腹股沟斜疝患儿40例为对照1组,男23例,女17例;年龄0.6~12(3.75±1.71)岁。3组患儿性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会审核通过(YYL2018-2018FY06-05-01),患儿家属知情同意并签署知情同

意书。

1.2 KD组病例选择标准 (1)纳入标准:①KD诊断符合美国心脏协会和美国儿科学会制定的《川崎病诊断指南》^[8];②超声心动图结果显示存在冠状动脉瘤或冠状动脉扩张时诊断为CAL,冠状动脉扩张标准具体为:年龄<5岁时,冠状动脉内径>3.0 mm;≥5岁时,冠状动脉内径>4.0 mm;扩张冠状动脉内径超过临近冠状动脉内径1.5倍以上,冠状动脉管腔明显不规则;③KD处于急性期;④初次诊治;⑤均接受静脉注射免疫球蛋白(IVIG)治疗;⑥临床资料完整。(2)排除标准:①合并上呼吸道感染、肺炎等;②合并先天性心肺畸形;③合并自身免疫系统疾病,接受糖皮质激素等免疫抑制治疗。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:记录患儿性别、年龄、发热时间等资料。实验室检查:白细胞计数、中性粒细胞百分比、淋巴细胞百分比、血小板计数、血红蛋白、红细胞沉降率、血钠、C反应蛋白、降钙素原、白蛋白、丙氨酸氨基转移酶及天冬氨酸氨基转移酶等。

1.3.2 血清IL-41、ACE2水平检测:于患儿入院后治疗前,对照1组患儿入院后次日清晨留取空腹静脉血约3 ml,4℃条件下离心留取上层血清。采用酶联免疫吸附实验检测血清IL-41(ELISA试剂盒,购自天津怡森源生物科技公司,货号YSH109068)、ACE2(ELISA试剂盒,购自上海联祖生物科技公司,货号LZ-E028872)水平。操作步骤参照试剂盒说明书进行。试验结束后采用全自动酶标仪(美国Bio-RAD公司,型号550)检测450 nm吸光度值,根据标准曲线计算样品浓度。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0软件对数据进行统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组比

较采用独立样本 *t* 检验, 3 组间比较采用单因素方差分析检验, 多组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。计数资料以频数或率(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验; Pearson 相关分析 KD 患儿血清 IL-41、ACE2 与临床参数的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 KD 患儿 CAL 发生的影响因素; 受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic ,ROC) 分析血清 IL-41、ACE2 预测 KD 患儿发生 CAL 的价值。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 IL-41、ACE2 水平比较 血清 IL-41、ACE2 水平比较, KD 组 > 对照 2 组 > 对照 1 组, 差异均有统计学意义(*P* < 0.01), 见表 1。

表 1 3 组血清 IL-41、ACE2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of serum IL-41 and ACE2 levels in the three groups

组别	例数	IL-41(ng/L)	ACE2($\mu\text{g/L}$)
对照 1 组	40	80.58 ± 8.12	1.22 ± 0.23
对照 2 组	40	112.35 ± 20.27	2.35 ± 0.44
KD 组	80	217.14 ± 30.28	9.18 ± 1.36
<i>F</i> 值		519.731	1115.501
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 CAL 亚组与非 CAL 亚组 KD 患儿血清 IL-41、ACE2 水平及临床资料比较 CAL 亚组发热时间、C 反应蛋白、降钙素原及血清 IL-41、ACE2 均高于非

CAL 亚组, 差异均有统计学意义(*P* < 0.01); 其他资料 2 亚组比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05), 见表 2。

2.3 KD 患儿血清 IL-41、ACE2 水平与主要临床/血液指标的相关性 KD 组患儿血清 IL-41、ACE2 水平与发热时间、C 反应蛋白及降钙素原(PCT) 呈正相关(*P* 均 < 0.01), 见表 3。

表 3 KD 患儿血清 IL-41、ACE2 水平与主要临床/血液指标的相关性

Tab. 3 Correlation between serum IL-41 and ACE2 levels and major clinical/hematologic indicators in children with KD

项目	IL-41		ACE2	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
发热时间	0.562	<0.001	0.622	<0.001
C 反应蛋白	0.589	<0.001	0.609	<0.001
PCT	0.613	<0.001	0.574	<0.001
白细胞计数	0.453	0.121	0.227	0.425
中性粒细胞百分比	0.368	0.278	0.379	0.224
红细胞沉降率	0.552	0.098	0.404	0.191
丙氨酸氨基转移酶	0.416	0.180	0.252	0.326
天冬氨酸氨基转移酶	0.352	0.321	0.409	0.091

2.4 影响 KD 患儿发生 CAL 多因素 Logistic 回归分析 以 KD 患儿发生 CAL 为因变量(赋值: 是为“1”; 否为“0”), 以上述结果中 *P* < 0.05 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: 血清 IL-41 高、ACE2 高、发热时间长、C 反应蛋白高、PCT 高是影响

表 2 CAL 亚组与非 CAL 亚组 KD 患儿血清 IL-41、ACE2 水平及临床资料比较

Tab. 2 Comparison of serum IL-41 , ACE2 levels and clinical data between the CAL subgroup and the non-CAL subgroup of children with KD

项目	非 CAL 亚组(<i>n</i> = 54)	CAL 亚组(<i>n</i> = 26)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值	
性别(男/女)	30/24	16/10	0.257	0.612	
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	3.72 ± 1.24	3.85 ± 1.33	0.429	0.669	
发热时间($\bar{x} \pm s$, d)	6.62 ± 1.68	8.13 ± 2.11	3.459	0.001	
白细胞计数($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9$ /L)	13.45 ± 4.12	13.16 ± 4.51	0.286	0.776	
中性粒细胞百分比($\bar{x} \pm s$, %)	61.45 ± 14.33	65.83 ± 15.62	0.960	0.340	
淋巴细胞百分比($\bar{x} \pm s$, %)	26.41 ± 12.30	25.95 ± 12.38	0.156	0.876	
血红蛋白($\bar{x} \pm s$, g/L)	114.11 ± 11.58	111.28 ± 11.24	1.033	0.305	
红细胞沉降率($\bar{x} \pm s$, mm/h)	57.22 ± 15.14	62.13 ± 14.55	1.376	0.173	
血钠($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	136.52 ± 3.23	135.52 ± 3.41	1.274	0.207	
血小板计数($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9$ /L)	361.56 ± 114.90	347.82 ± 104.15	0.498	0.620	
C 反应蛋白($\bar{x} \pm s$, mg/L)	40.76 ± 7.78	62.53 ± 8.89	11.187	<0.001	
降钙素原($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)	0.21 ± 0.04	0.35 ± 0.07	11.377	<0.001	
白蛋白($\bar{x} \pm s$, g/L)	37.65 ± 4.75	38.26 ± 4.01	0.565	0.574	
丙氨酸氨基转移酶($\bar{x} \pm s$, U/L)	45.16 ± 7.82	48.62 ± 7.91	1.847	0.069	
天冬氨酸氨基转移酶($\bar{x} \pm s$, U/L)	34.23 ± 7.15	36.48 ± 7.24	1.313	0.193	
KD 临床分型[例(%)]	完全性	40(74.07)	20(76.92)	0.076	0.783
	不完全性	14(25.93)	6(23.08)		
IL-41($\bar{x} \pm s$, ng/L)	189.08 ± 27.29	275.42 ± 33.46	12.299	<0.001	
ACE2($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)	7.25 ± 1.31	16.90 ± 1.43	25.882	<0.001	

KD 患儿发生 CAL 的独立危险因素 ($P < 0.01$) ,见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析影响 KD 患儿发生 CAL 的因素
Tab. 4 Multifactorial Logistic regression analysis of factors affecting the occurrence of CAL in children with KD

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
发热时间长	0.325	0.098	10.998	<0.001	1.384	1.142 ~ 1.667
CRP 高	0.403	0.125	10.394	<0.001	1.496	1.171 ~ 1.912
PCT 高	0.414	0.136	9.267	<0.001	1.513	1.159 ~ 1.975
IL-41 高	0.469	0.117	16.068	<0.001	1.598	1.271 ~ 2.010
ACE2 高	0.453	0.121	14.016	<0.001	1.573	1.241 ~ 1.994

2.5 血清 IL-41、ACE2 预测 KD 患儿发生 CAL 的价值分析 绘制血清 IL-41、ACE2 预测 KD 患儿发生 CAL 的价值 ROC 曲线 ,并计算曲线下面积 (AUC) 结果显示: 血清 IL-41、ACE2 及两项联合预测 KD 患儿发生 CAL 的 AUC 分别为 0.812、0.815、0.878 ,两项联合的 AUC 大于血清 IL-41、ACE2 单一检测 ($Z/P = 5.116 / <0.001, 4.217 / 0.009$) ,见图 1、表 5。

表 5 血清 IL-41、ACE2 及两项联合预测 KD 患儿发生 CAL 的价值

Tab. 5 Value of serum IL-41 , ACE2 and the combination of the two in predicting the development of CAL in children with KD

指标	最佳截断值	AUC(95% CI)	敏感度	特异度	约登指数
IL-41	>262.63 ng/L	0.812(0.779 ~ 0.847)	0.703	0.820	0.523
ACE2	>16.14 μ g/L	0.815(0.761 ~ 0.852)	0.751	0.809	0.560
两项联合		0.878(0.844 ~ 0.928)	0.806	0.795	0.601

3 讨论

KD 是儿童期常见的血管炎 ,是免疫介导的累及全身多个器官和组织的中小动脉炎性病变 ,可继发肝炎、间质性肺炎、心肌炎及心包积液等。CAL 是 KD 最常见也是最严重的并发症 ,常发生于 KD 急性期 ,可引起缺血性心肌病、心肌梗死 ,是影响 KD 患儿远期预后的主要因素^[9-10]。虽然目前国际上已经出现了根据 KD 患儿年龄、发热时间及 C 反应蛋白等指标评估 CAL 的风险评估系统 ,如 Kobayashi 系统等^[11] ,但不同评估系统在不同人群中的评估效能存在差异 ,难以广泛应用于临床。深入研究 KD 的疾病机制 ,寻找能够有效评估 KD 患儿 CAL 发生风险的生物标志物 ,具有重要意义。

IL-41 是一种免疫调节细胞因子 ,由脂多糖、炎性

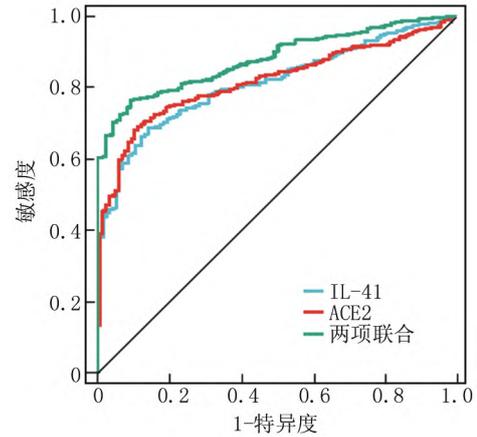


图 1 血清 IL-41、ACE2 及两项联合预测 KD 患儿发生 CAL 的 ROC 曲线分析

Fig. 1 ROC curve analysis of serum IL-41 , ACE2 and the combination of the two to predict the development of CAL in children with KD

因子诱导刺激巨噬细胞后分泌产生 ,具有调节能量消耗、葡萄糖耐量及诱导全身迟发性免疫抑制的作用^[4]。研究发现 ,IL-41 的促炎效应能够促进内皮细胞启动炎性级联反应 ,导致血管内皮功能障碍 ,引发冠心病、川崎病等疾病的发生 ,是潜在的 KD 血清标志物^[12-13]。本研究中 ,KD 患儿血清 IL-41 升高 ,与患儿病情程度有关 ,这与 Cai 等^[12]报道结果一致 ,提示 IL-41 参与 KD 疾病的发生发展过程。分析其原因 ,KD 急性期时大量促炎因子如肿瘤坏死因子- α 、白介素-17a 等能够激活巨噬细胞 ,促进 IL-41 的释放 ,IL-41 能够通过促进巨噬细胞、中性粒细胞等的活化及浸润 ,导致血管炎性损害及内皮功能障碍的发生^[13]。另外 ,IL-41 水平升高能够提高 KD 患儿血清 D-二聚体和 N 末端脑钠肽前体水平 ,加重动脉内皮细胞损伤 ,同时降低血清 IgM 水平 ,减慢血管损伤修复过程 ,进而加重 KD 患儿病情程度^[12]。本研究结果表明 ,血清 IL-41 升高是影响 KD 患儿 CAL 发生的独立危险因素 ,提示血清 IL-41 参与 KD 患儿 CAL 的发生。笔者分析 ,一方面是 IL-41 能够促进巨噬细胞过度活化 ,促进冠状动脉血管壁大量炎性细胞浸润 ,导致坏死性动脉炎及囊性动脉瘤的形成 ,可能造成血管破裂^[14]。另一方面 ,有学者报道 ,IL-41 能够通过诱导辅助型 Th1 细胞和 Th2 细胞的失衡 ,上调血管内皮细胞中细胞外信号调节激酶 ,促进血管内皮细胞及平滑肌细胞过度炎性反应 ,加重 KD 患儿冠状动脉损害程度 ,同时会诱导静脉免疫球蛋白治疗耐药性形成 ,导致患儿不良预后^[14-15]。因此 ,KD 患儿血清 IL-41 升高参与 KD 疾病

发生发展,是潜在的评估 CAL 发生的生物标志物。

ACE2 编码基因位于 Xp22.2,其作为一种跨膜型锌金属羧肽酶,存在于内皮细胞和上皮细胞膜外表面,参与血管紧张素 II 的合成,促进血管平滑肌细胞的增殖、迁移、肥大及促炎细胞因子和基质金属蛋白酶的产生,在冠心病、脑卒中等疾病中发挥重要作用^[16]。本研究中,KD 患儿血清 ACE2 水平升高,与发热时间、C 反应蛋白及降钙素原有关,提示 ACE2 参与 KD 疾病的发生发展过程。这与既往研究中 KD 患儿血清 ACE2 升高的报道结果一致^[6]。KD 患儿血清 ACE2 升高与 ACE2 基因多态性有关。研究表明,ACE 基因 I/D 多态性能够增加 KD 的患病率,相对于对照 1 组儿童,KD 患儿的 ACE 基因 ID 基因型更为普遍,血清 ACE 水平较高^[17]。另外,KD 发生时血管内皮损伤后也会促进 ACE2 释放到血清,导致 KD 患儿血清 ACE2 水平升高。血清 ACE2 水平升高能够加重 KD 急性期血管损伤和炎性反应,促进 KD 病情进展。研究表明,ACE2 能够激活单核巨噬细胞中核因子 κ B 信号通路,促进白介素 1β 、肿瘤坏死因子 α 等的表达,诱导大量活性氧等氧自由基的产生,损伤血管内皮细胞,导致血管内皮功能障碍^[18]。此外,ACE2 还能够通过髓系分化基因 88 蛋白依赖性途径诱导内皮细胞凋亡,导致血管内皮细胞完整性丧失,进而促进大量单核巨噬细胞等的炎性浸润^[19]。本研究中,血清 ACE2 升高能够增加 KD 患儿 CAL 的发生风险,提示血清 ACE2 是新的评估 KD 患儿 CAL 的生物标志物。笔者分析,ACE2 的表达升高能够促进巨噬细胞及中性粒细胞浸润血管壁、破坏血管壁结构,导致囊型或梭形血管瘤形成。另外,ACE2 的脱落导致血管内皮细胞的抗血小板凝集能力丧失,血小板聚集并活化,促进冠状动脉内皮损伤、血管炎及血栓的形成,同时平滑肌源性成纤维细胞大量增殖,纤维组织增生,造成冠状动脉管腔狭窄甚至阻塞^[20]。因此,ACE2 水平升高参与 KD 疾病的发生发展,是新的评估 CAL 发生的血清标志物。本研究中,血清 IL-41、ACE2 联合对 KD 患儿发生 CAL 的诊断效能较高,敏感度和特异度分别为 0.806、0.795,表明两项联合能有效预测 KD 患儿 CAL 的发生。儿科医师可根据血清 IL-41、ACE2 水平对 KD 患儿 CAL 的发生进行早期预测、评估,针对高危患儿,予以积极干预治疗,尽可能延缓或避免 CAL 的发生,以改善患儿远期预后。

综上所述,KD 患儿血清 IL-41、ACE2 升高,与发热时间、C 反应蛋白及降钙素原呈正相关,两者可能均参与 KD 疾病的发生发展,是新的 KD 血清生物标志

物。血清 IL-41、ACE2 升高是影响 KD 患儿 CAL 发生的独立危险因素,两项联合能够有效预测 KD 患儿 CAL 的发生。本研究也存在不足,样本含量有限,纳入研究对象可能存在偏倚,有待今后扩大样本量进行深入研究。另外,本研究未能对治疗过程中血清 IL-41、ACE2 水平变化进行动态监测,两者能否用于评估 IVIG 治疗反应的血清指标,有待今后进行深入研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

金程:提出研究方向、研究思路,研究选题,实施研究过程,数据收集,分析整理,论文撰写,论文终审;陆冬慧、张榴榴、谢晋:实施研究过程,数据收集、分析整理,进行文献调研与整理

参考文献

- [1] Yale SH ,Tekiner H ,Yale ES. Tomisaku Kawasaki and Kawasaki disease [J]. Childs Nerv Syst ,2022 ,38 (2) : 233-235. DOI: 10. 1007 / s00381-020-04784-3.
- [2] 彭珍 闫孝永. ACEF 评分联合炎性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. DOI: 10. 12102 / j. issn. 1672-1349. 2022. 16. 029.
- [3] Gong L ,Zhou Y ,Shi S ,et al. Increased serum IL-41 is associated with disease activity in rheumatoid arthritis [J]. Clin Chim Acta , 2023 ,538 (6) : 169-174.
- [4] Kubick N ,Klimovich P ,Flouroy PH ,et al. Interleukins and interleukin receptors evolutionary history and origin in relation to CD4⁺ T cell evolution [J]. Genes (Basel) ,2021 ,12 (6) : 813-825. DOI: 10. 3390 / genes12060813.
- [5] Shen H ,Zhang J ,Wang C ,et al. MDM2-mediated ubiquitination of angiotensin-converting enzyme 2 contributes to the development of pulmonary arterial hypertension [J]. Circulation ,2020 ,142 (12) : 1190-1204. DOI: 10. 1161 / CIRCULATIONAHA. 120. 048191.
- [6] Gan Y ,Feng Y ,Zhou X ,et al. Serum levels of angiotensin-converting enzyme 2 in children with Kawasaki disease [J]. Clin Exp Med , 2022 ,14 (8) : 115-163. DOI: 10. 1007 / s10238-022-00933-x.
- [7] Xie X ,Shi X ,Liu M. The roles of genetic factors in kawasaki disease: A systematic review and meta-analysis of genetic association studies [J]. Pediatr Cardiol ,2018 ,39 (2) : 207-225. DOI: 10. 1007 / s00246-017-1760-0.
- [8] Ayusawam 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. DOI: 10. 1111 / j. 1442-200x. 2005. 02033. x.
- [9] Ae R ,Maddox RA ,Arams JY ,et al. Kawasaki disease with coronary artery lesions detected at initial echocardiography [J]. J Am Heart Assoc , 2021 , 10 (7) : 1985-1993. DOI: 10. 1161 / JAHA. 120. 019853.
- [10] Lee J ,Lin E ,Widdifield J ,et al. The long-term cardiac and noncardiac prognosis of Kawasaki disease: A systematic review [J]. Pediatrics ,2022 ,149 (3) : 1147-1153. DOI: 10. 1542 / peds. 2021-052567.

(下转 477 页)

- 疗指南(2018 完整版) [J]. 中华皮肤科杂志 ,2019 ,52(10) : 667-710. DOI: 10. 35541/cjd. 20190847.
- [8] Jahangiry L ,Farhangi MA ,Rezaei F. Framingham risk score for estimation of 10-years of cardiovascular diseases risk in patients with metabolic syndrome[J]. J Health Popul Nutr ,2017 ,36(1) : 36-44. DOI: 10. 1186/s41043-017-0114-0.
- [9] 韩海军,吉燕,张成会,等. 基于大数据挖掘下银屑病患者心血管疾病风险评估的价值[J]. 疑难病杂志 ,2023 ,22(8) : 839-844. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2023. 08. 010.
- [10] González-Cantero A ,Ortega-Quijano D ,Alvarez-Díaz N ,et al. Impact of biological agents on imaging and biomarkers of cardiovascular disease in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials[J]. J Invest Dermatol ,2021 ,141(10) : 2402-2411. DOI: 10. 1016/j. jid. 2021. 03. 024.
- [11] Bassu S ,Mangoni AA ,Satta R ,et al. Paraoxonase and arylesterase activity of serum PON-1 enzyme in psoriatic patients: A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Exp Med ,2023 ,23(2) : 301-311. DOI: 10. 1007/s10238-022-00818-z.
- [12] Brinholi FF ,Noto C ,Maes M ,et al. Lowered paraoxonase 1 (PON1) activity is associated with increased cytokine levels in drug naive first episode psychosis [J]. Schizophr Res ,2015 ,166(1-3) : 225-230. DOI: 10. 1016/j. schres. 2015. 06. 009.
- [13] Alcantara CC ,Reiche EMV ,Simão ANC. Cytokines in psoriasis[J]. Adv Clin Chem ,2021 ,100(8) : 171-204. DOI: 10. 1016/bs. acc. 2020. 04. 004.
- [14] Schiattarella M ,Caiazzo G ,Di Caprio R ,et al. Paraoxonases and psoriasis: Negative imbalance of antioxidant endogenous mechanisms [J]. G Ital Dermatol Venereol ,2019 ,154(2) : 192-196. DOI: 10. 23736/S0392-0488. 17. 05537-7.
- [15] Shokri Y ,Variji A ,Nosrati M ,et al. Importance of paraoxonase 1 (PON1) as an antioxidant and antiatherogenic enzyme in the cardiovascular complications of type 2 diabetes: Genotypic and phenotypic evaluation[J]. Diabetes Res Clin Pract ,2020 ,161(8) : 1080-1087. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2020. 108067.
- [16] Franey EG ,Kritz-Silverstein D ,Richard ELL ,et al. Association of race and major adverse cardiac events (MACE) : The atherosclerosis risk in communities (ARIC) cohort[J]. J Aging Res ,2020 ,20(2) : 7417-7422. DOI: 10. 1155/2020/7417242.
- [17] Baran A ,Stepaniuk A ,Kiluk P ,et al. Potential predictive value of serum pentraxin 3 and paraoxonase 1 for cardiometabolic disorders development in patients with psoriasis-preliminary data [J]. Metabolites ,2022 ,12(7) : 580-588. DOI: 10. 3390/metabo12070580.
- [18] Sirbe C ,Rednic S ,Grama A ,et al. An update on the effects of vitamin D on the immune system and autoimmune diseases[J]. Int J Mol Sci ,2022 ,23(17) : 9784-9789. DOI: 10. 3390/ijms23179784.
- [19] Brozyna AA ,Słominski RM ,Nedoszytko B ,et al. Vitamin D signaling in psoriasis: Pathogenesis and therapy [J]. Int J Mol Sci ,2022 ,23(15) : 8575-8581. DOI: 10. 3390/ijms23158575.
- [20] Gao Y ,Sun W ,Cha X ,et al. Psoriasis 1 reduces T-lymphocyte-mediated inflammation in patients with psoriasis by inhibiting vitamin D receptor-mediated STAT4 inactivation[J]. Int J Mol Med ,2020 ,46(4) : 1538-1550. DOI: 10. 3892/ijmm. 2020. 4695.
- [21] Fakhoury HMA ,Kvietys PR ,AlKattan W ,et al. Vitamin D and intestinal homeostasis: Barrier ,microbiota ,and immune modulation [J]. J Steroid Biochem Mol Biol ,2020 ,200(5) : 1056-1063. DOI: 10. 1016/j. jsmb. 2020. 105663.

(收稿日期: 2023 - 11 - 17)

(上接 471 页)

- [11] Atsumi Y ,Sakakibara H ,Morikawa Y ,et al. Decreased hemoglobin after initial treatment is associated with treatment resistance in Kawasaki disease in Kobayashi risk stratification[J]. World J Pediatr ,2020 ,16(6) : 623-628. DOI: 10. 1007/s12519-020-00385-x.
- [12] Cai X ,Li K ,Li M ,et al. Plasma interleukin-41 serves as a potential diagnostic biomarker for Kawasaki disease [J]. Microvasc Res ,2023 ,147(8) : 1044-1078. DOI: 10. 1016/j. mvr. 2023. 104478.
- [13] Liu ZX ,Ji HH ,Yao MP ,et al. Serum Metrn1 is associated with the presence and severity of coronary artery disease [J]. J Cell Mol Med ,2019 ,23(1) : 271-280. DOI: 10. 1111/jcmm. 13915.
- [14] Duan Y ,Li H ,Luo D ,et al. Serum IL-41 might be a biomarker for IVIG resistance and coronary artery lesions in Kawasaki disease [J]. Int Immunopharmacol ,2023 ,122(8) : 1106-1120. DOI: 10. 1016/j. intimp. 2023. 110600.
- [15] Li Z ,Gao Z ,Sun T ,et al. Meteorin-like/Metrln a novel secreted protein implicated in inflammation ,immunology ,and metabolism: A comprehensive review of preclinical and clinical studies [J]. Front Immunol ,2023 ,24(14) : 1098-1107. DOI: 10. 3389/fimmu. 2023. 1098570.
- [16] Bourgonje AR ,Abdulie AE ,Timens W ,et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) ,SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. J Pathol ,2020 ,251(3) : 228-248. DOI: 10. 1002/path. 5471.
- [17] Pan Y ,Lu H. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and susceptibility to Kawasaki disease: A meta-analysis [J]. Afr Health Sci ,2017 ,17(4) : 991-999. DOI: 10. 4314/ahs. v17i4. 6.
- [18] Armaroli G ,Verweyen E ,Pretzer C ,et al. Monocyte-derived interleukin-1beta as the driver of S100A12-induced sterile inflammatory activation of human coronary artery endothelial cells: Implications for the pathogenesis of Kawasaki disease [J]. Arthritis Rheumatol ,2019 ,71(5) : 792-804. DOI: 10. 1002/art. 40784.
- [19] Duan Y ,Prasad R ,Feng D ,et al. Bone marrow-derived cells restore functional integrity of the gut epithelial and vascular barriers in a model of diabetes and ACE2 deficiency [J]. Circ Res ,2019 ,125(11) : 969-988. DOI: 10. 1161/CIRCRESAHA. 119. 315743.
- [20] Pilia RK ,Jindal AK ,Bhattarai D ,et al. Cardiovascular involvement in kawasaki disease is much more than mere coronary arteritis [J]. Front Pediatr ,2020 ,8(5) : 5269-5279. DOI: 10. 3389/fped. 2020. 526969.

(收稿日期: 2023 - 11 - 06)