

# 血清 NT-proBNP 与 IL-6 在川崎病患儿中的水平变化及临床意义

江雅静, 赵玉岐, 王鹤, 钱程, 刘昱  
沧州市中心医院儿科, 河北 沧州 061000

**摘要:** **目的** 探讨血清 N 末端 B 型脑钠肽原 (NT-proBNP)、白细胞介素-6 (IL-6) 在川崎病 (KD) 患儿中的表达水平及临床意义。 **方法** 收集 2014 年 8 月-2016 年 12 月沧州市中心医院收治的 KD 患儿为病例组 ( $n=50$ ), 并根据是否合并冠脉损伤将其分为冠脉损伤组 ( $n=17$ ) 和非冠脉损伤组 ( $n=33$ ), 并于同期选取因发热性疾病入院治疗的非 KD 患儿为对照组 ( $n=50$ )。采用电化学发光法检测血清 NT-proBNP 水平, 酶联免疫吸附法检测血清 IL-6 水平。 **结果** 病例组患儿血清 NT-proBNP、IL-6 水平均高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。冠脉损伤组患儿血清 NT-proBNP、IL-6 水平均高于非冠脉损伤组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。经 Pearson 积差相关分析, 病例组患儿血清 NT-proBNP 与 IL-6 呈正相关关系 ( $r=0.639, P<0.05$ )。NT-proBNP 的 ROC 曲线下面积 AUC 为 0.862 (95%CI: 0.755~0.970), 最佳临界值为 1.07  $\mu\text{g/L}$ , 灵敏度为 89.21%, 特异性为 92.24%; IL-6 的 ROC 曲线下面积 AUC 为 0.904 (95%CI: 0.813~0.995), 最佳临界值为 58.21 ng/ml, 灵敏度为 93.41%, 特异性为 89.16%; NT-proBNP 联合 IL-6 对 KD 的 AUC 为 0.915 (95%CI: 0.837~0.993), 灵敏度为 96.27%, 特异度为 92.24%。 **结论** NT-proBNP、IL-6 在川崎病患儿血清中明显升高, 早期联合检测可作为辅助诊断川崎病的重要指标。

**关键词:** N 末端脑钠肽前体; 白细胞介素-6; 川崎病

**中图分类号:** R725.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2018)02-0199-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2018.02.020

## Changes and clinical significance of serum NT-proBNP and IL-6 levels in children with Kawasaki disease

JIANG Ya-jing, ZHAO Yu-qi, WANG He, QIAN Cheng, LIU Yu

Department of Pediatrics, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China

**Abstract:** **Objective** To explore the expression levels and clinical significance of serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and interleukin-6 (IL-6) in children with Kawasaki disease (KD). **Methods** Children with KD who were hospitalized in Cangzhou Central Hospital from August 2014 to December 2016 served as the case group ( $n=50$ ), and then they were divided into coronary artery injury group ( $n=17$ ) and non-coronary artery injury group ( $n=33$ ) according to the coronary artery injury. At the same time, non-KD children who were hospitalized for febrile disease were selected as the control group ( $n=50$ ). The serum NT-proBNP levels were detected by electrochemiluminescence, and the serum IL-6 levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** The serum NT-proBNP and IL-6 levels in the case group were both higher than those in the control group, showing a statistically significant difference ( $P<0.05$ ). The serum NT-proBNP and IL-6 levels were both higher in coronary artery injury group than in non-coronary artery injury group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). Pearson's product-moment correlation analysis showed that serum NT-proBNP was positively correlated with IL-6 in the case group ( $r=0.639, P<0.05$ ). According to the receiver operating characteristic curve (ROC) analysis, the area under ROC curve (AUC) of NT-pro BNP for detection of KD was 0.862 (95%CI: 0.755-0.970), and the optimal cut-off value, sensitivity and specificity were 1.07  $\mu\text{g/L}$ , 89.21% and 92.24% respectively. The AUC of IL-6 for detection of KD was 0.904 (95%CI: 0.813-0.995), and the optimal cut-off value, sensitivity and specificity were 58.21 ng/ml, 93.41% and 89.16% respectively. The AUC of NT-proBNP combined with IL-6 for detection of KD was 0.915 (95%CI: 0.837-0.993), with the sensitivity and specificity being 96.27% and 92.24% respectively. **Conclusions** The serum NT-proBNP and IL-6 in children with KD are significantly increased; and hence, early detection of serum NT-proBNP combined with IL-6 can be used as the important indexes for auxiliary diagnosis of KD.

**Key words:** N-terminal pro-brain natriuretic peptide; interleukin-6; Kawasaki disease

**基金项目:** 河北省沧州市 2015 年科技计划项目 (151302153)

**作者简介:** 江雅静 (1983-), 女, 河北省唐山市人, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 小儿呼吸及感染性疾病。

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种好发于 6 个月~5 岁儿童的发热出疹性疾病,以免疫系统高度活化以及免疫损伤性血管炎为主要特征,临床症状主要有发热、皮疹、颈部淋巴结肿大等,发病率呈逐年升高趋势<sup>[1-2]</sup>。KD 主要累及冠状动脉,治疗不及时,约 20%~25% 的患儿可发生冠状动脉损伤,严重者可导致冠状动脉瘤的破裂而出现心源性猝死<sup>[3]</sup>。KD 缺乏特异性的临床表现,很多患儿在确诊时已出现冠状动脉损伤,给治疗带来巨大挑战,寻找灵敏度高、特异性好的指标早期辅助诊断 KD,对改善患儿预后,减少冠状动脉损伤发生具有重要意义。N 末端 B 型脑钠肽原(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)是由心室心肌细胞受到外界刺激后合成和分泌的多肽,研究发现<sup>[4-5]</sup>, NT-proBNP 半衰期可维持 120 min,且体外稳定性强,将其用于诊断急性心力衰竭及评估预后具有重要价值。白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)是由单核巨噬细胞、成纤维细胞、T 淋巴细胞等合成的具有多种生物活性的炎性细胞因子,报道显示<sup>[6-7]</sup>, IL-6 可促进心肌细胞脑钠肽、心钠肽基因表达,进而导致心功能不全,是反映心力衰竭严重程度的重要指标。本研究通过检测 KD 患儿血清 NT-proBNP、IL-6 水平,旨在探讨两者早期辅助诊断 KD 的诊断价值。现报道如下。

1 对象与方法

1.1 对象 收集 2014 年 8 月~2016 年 12 月沧州市中心医院收治的 50 例 KD 患儿为病例组,纳入标准:①符合《川崎疾病诊断指南》中关于 KD 的诊断标准<sup>[8]</sup>;②患儿病情处于急性期;③入院前未接受过阿司匹林、丙种球蛋白等药物治疗。排除标准:①心脏功能障碍;②肝、肾功能障碍;③近 3 个月接受过激素等药物治疗;④自身免疫性疾病、心血管疾病等可能影响本研究结果的疾病;⑤急慢性感染性疾病。其中男 28 例,女 22 例;年龄 8 个月~6 岁,平均(3.2±0.9)岁;发热病程 3~9 d,平均(4.6±0.5)d。超声心动图结果结合冠状动脉损伤诊断标准<sup>[9]</sup>将患儿分为冠脉损伤组( $n=17$ ),非冠脉损伤组( $n=33$ )。

于同期随机选取 50 例因发热就诊患儿为对照组,患儿除有感染性发热外无心血管疾病等可能影响本研究结果的其他疾病,其中男 33 例,女 17 例;年龄 5 个月~10 岁,平均(3.7±0.6)岁;发热病程 2~11 d,平均(4.3±0.8)d;呼吸系统感染 37 例,泌尿系统感染 13 例。病例组和对照组患儿的性别构成比、年龄、病程等基线资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可

比性。该研究获得医院伦理委员会的批准,患儿家属均在知情同意书上签字。

1.2 方法 收集病例组患儿急性期(入院 24 h 内尚未接受治疗前)、对照组患儿发热就诊时静脉血 3 ml,以 2 000 r/min 的速度离心 10 min,将分离得到的血清保存于-80 ℃环境下,留待检测。

采用电化学发光法(Roche2010 全自动电化学发光分析仪)检测病例组、对照组患儿血清 NT-proBNP 水平,严格按照试剂盒(购自于武汉明德生物科技有限公司)上的说明进行相关操作;采用酶联免疫吸附法测定病例组、对照组患儿血清 IL-6 水平,严格按照试剂盒(购自于北京鼎国公司)上的说明进行相关操作。

1.3 统计学处理 本研究中所有数据均采用 SPSS 19.0 软件录入及统计分析,定量资料的描述采用( $\bar{x}\pm s$ )表示,比较采用成组  $t$  检验,定性资料的描述采用率(%)表示,比较采用 $\chi^2$  检验,NT-proBNP 与 IL-6 的关系采用 Pearson 积差相关分析,两指标对 KD 的诊断价值采用 ROC 曲线下的面积表示, $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组、对照组患儿血清 NT-proBNP、IL-6 水平比较 病例组患儿血清 NT-proBNP、IL-6 水平均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 病例组、对照组患儿血清 NT-proBNP、IL-6 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	NT-proBNP( $\mu\text{g/L}$ )	IL-6( $\text{ng/ml}$ )
病例组	50	1.12±0.11	56.27±13.34
对照组	50	0.28±0.09	39.89±15.25
$t$ 值		41.792	5.726
$P$ 值		<0.001	<0.001

2.2 冠脉损伤组、非冠脉损伤组患儿血清 NT-proBNP、IL-6 水平比较 冠脉损伤组患儿血清 NT-proBNP、IL-6 水平均高于非冠脉损伤组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 冠脉损伤组、非冠脉损伤组患儿血清 NT-proBNP、IL-6 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	NT-proBNP( $\mu\text{g/L}$ )	IL-6( $\text{ng/ml}$ )
冠脉损伤组	17	1.67±0.22	75.31±15.24
非冠脉损伤组	33	0.95±0.18	49.20±17.69
$t$ 值		12.429	5.178
$P$ 值		<0.001	<0.001

2.3 病例组患儿血清 NT-proBNP 与 IL-6 的相关性分析 经 Pearson 积差相关分析,病例组患儿血清 NT-proBNP 与 IL-6 呈正相关关系( $r=0.639, P<0.05$ )。见图 1。

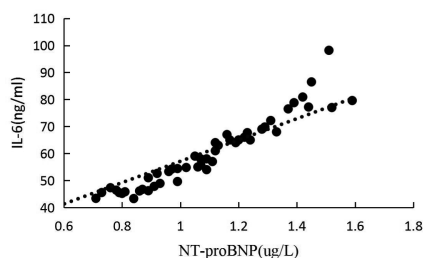


图 1 病例组患儿血清 NT-proBNP 与 IL-6 的相关性

2.4 NT-proBNP、IL-6 对川崎病的诊断价值 根据 NT-proBNP、IL-6 绘制 ROC 曲线, NT-proBNP 的 ROC 曲线下面积 AUC 为 0.862 (95% CI: 0.755~0.970), 最佳临界值为 1.07  $\mu\text{g/L}$ , 灵敏度为 89.21%, 特异性为 92.24%; IL-6 的 ROC 曲线下面积 AUC 为 0.904 (95% CI: 0.813~0.995), 最佳临界值为 58.21 ng/ml, 灵敏度为 93.41%, 特异性为 89.16%; NT-proBNP 联合 IL-6 对 KD 的 AUC 为 0.915 (95% CI: 0.837~0.993), 灵敏度为 96.27%, 特异度为 92.24%。见图 2。

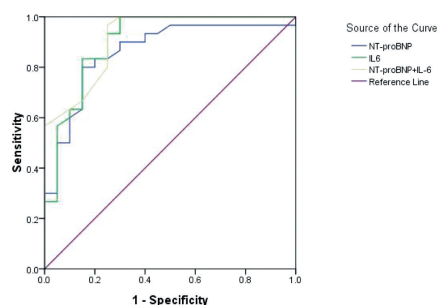


图 2 NT-proBNP、IL-6 诊断川崎病的 ROC 曲线

### 3 讨论

KD 又称皮肤黏膜淋巴结综合症, 是临床常见的急性发热性出疹性小儿疾病, 主要病理改变为全身血管炎变, 是我国儿童后天性心脏病的重要致病因素。NT-proBNP 是心肌受到刺激如压力超负荷、受损、缺血等, 由心肌细胞合成、分泌的多肽, 研究证实<sup>[10]</sup>, 脑钠肽 (BNP) 和 NT-proBNP 均可作为反映心肌损伤的重要标志物, 而 NT-proBNP 与 BNP 比较, 具有较长的半衰期, 且浓度更稳定, 用作临床检测标志物的价值更高。Muniz 等<sup>[11]</sup>的结果显示, NT-proBNP 对早期鉴别诊断 KD 及不完全 KD 及评估预后具有重要价值。Rowley 等<sup>[12]</sup>研究发现, 与普通发热患儿比较, KD 患儿血清中 NT-proBNP 水平更高, 早期诊断 KD 具有重要意义。KD 的发病机制尚不明确, 但有研究显示<sup>[13-14]</sup>, 急性期发作的 KD 免疫系统呈过度活化状态, 免疫细胞的活化激活并释放多种细胞因子, 进而不同程度的损伤血管内皮。IL-6 是机体细胞因子家族中重要成员, 主要由单核巨噬细胞、T 淋巴细胞等合成并分泌, 它可

识别靶细胞表面的 hIL6R, 并与 gp130 特异性结合形成三聚体复合物, 通过细胞内的信号转导途径而发挥以下生物学功能<sup>[15-16]</sup>: ①介导免疫系统、炎症反应中多种细胞的增殖、分化过程; ②促进 B 细胞的分化、分泌免疫球蛋白、再次免疫应答; ③加速细胞毒性 T 淋巴细胞的分化。有研究发现<sup>[3]</sup>, IL-6 在 KD 患儿血中呈高水平表达, 是早期辅助诊断 KD 的重要炎症细胞因子。

本研究通过检测 KD 患儿血清中 NT-proBNP 和 IL-6 水平, 并以非 KD 发热患儿为对照, 旨在探讨两种标志物对 KD 的诊断价值。结果显示, 病例组患儿血清中 NT-proBNP、IL-6 水平均高于对照组, 说明两指标均参与了 KD 的发病过程, NT-proBNP 参与 KD 发病过程尚不完全清除, 而 IL-6 可能是由于处于急性期的 KD 患儿, 外周血中活化的单核巨噬细胞、T 淋巴细胞迅速增殖并分泌细胞因子参与炎症性反应和免疫应答反应。该结果亦可提示 NT-proBNP、IL-6 可作为早期辅助诊断 KD 的重要标志物, 与有关研究结果一致<sup>[3, 17]</sup>。冠状动脉损伤是 KD 常见的并发症, 可形成心肌梗死、冠状动脉闭塞, 最终导致患儿猝死<sup>[18]</sup>。本研究结果中, 冠脉损伤患儿血清中 NT-proBNP、IL-6 水平明显升高, 提示 NT-proBNP、IL-6 可作为早期预测、评估 KD 患儿冠脉损伤的标志物, 其水平越高, 患儿冠脉损伤越严重, 因此, 临床应及时监测血清 NT-proBNP、IL-6 水平, 以早期评估冠状动脉损伤情况, 并采取针对性措施进行干预。Pearson 积矩相关分析显示, 病例组患儿血清 NT-proBNP 与 IL-6 呈正相关关系, 提示联合检测血清 NT-proBNP 与 IL-6 有助于早期辅助诊断 KD 并及时评估患儿冠脉损伤情况。

为更好评估 NT-proBNP、IL-6 对 KD 的诊断价值, 本研究绘制了相应指标的 ROC 曲线, 结果显示, NT-proBNP 的 AUC 为 0.862, 最佳临界值为 1.07  $\mu\text{g/L}$  时的灵敏度为 89.21%, 特异性为 92.24%, 而 IL-6 的 AUC 为 0.904, 最佳临界值为 58.21 ng/ml 时的灵敏度为 93.41%, 特异性为 89.16%, 两者联合检测诊断 KD 的 AUC 为 0.915, 此时的灵敏度为 96.27%, 特异度为 92.24%, 可见, NT-proBNP、IL-6 辅助诊断 KD 的价值较高, 两者联合检测可提高对 KD 的诊断价值, 临床有重要参考价值。

综上所述, NT-proBNP、IL-6 在 KD 患儿血中明显升高, 联合检测可作为早期辅助诊断 KD, 评估患儿冠脉损伤的重要指标, 且诊断价值高。

### 参考文献

- [1] Tian J, An X, Niu L. Correlation between NF- $\kappa$ B signal pathway-mediated caspase-4 activation and Kawasaki disease[J]. (下转第 245 页)