

川崎病患儿血清 chemerin、omentin-1、APN、IL-1 β 、TNF- α 水平检测及其意义

张少峰¹ 殷利平²

[摘要] 目的:探讨川崎病(KD)患儿血清脂肪因子 chemerin、网膜素-1(omentin-1)、脂联素(APN)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平检测及其意义。方法:选取 2015-06—2018-06 期间收治的 KD 患儿 98 例作为 KD 组,同期选取体检中心健康儿童 30 例作为健康组,检测所有儿童血清 chemerin、omentin-1、APN、IL-1 β 、TNF- α 水平并分析其与意义。结果:KD 组血清 chemerin、IL-1 β 、TNF- α 水平明显高于健康组,KD 组血清 omentin-1、APN 水平明显低于健康组,差异有统计学意义($P < 0.05$);KD 组中,急性期患儿血清 chemerin、IL-1 β 、TNF- α 水平明显高于亚急性期患儿,急性期患儿血清 omentin-1、APN 水平明显低于亚急性期患儿,冠脉损伤(CAL)患儿血清 chemerin、IL-1 β 、TNF- α 水平明显高于无 CAL 患儿,CAL 患儿血清 omentin-1、APN 水平明显低于无 CAL 患儿,差异有统计学意义($P < 0.05$);Logistic 分析结果显示,血清 chemerin、omentin-1、APN、IL-1 β 、TNF- α 水平是 KD 患儿急性期及 CAL 发生的独立影响因素($P < 0.05$)。结论:KD 患儿存在较为严重的脂质代谢紊乱及炎症反应,且急性期及 CAL 患儿的脂质代谢紊乱及炎症反应更严重,提示 chemerin、omentin-1、APN、IL-1 β 、TNF- α 可作为评估 KD 发生发展的重要指标。

[关键词] 川崎病;脂肪因子 chemerin;网膜素-1;脂联素;白细胞介素 1 β ;肿瘤坏死因子 α

doi: 10.13201/j.issn.1009-5918.2019.01.013

[中图分类号] R725.4 **[文献标志码]** A

The detection and significance of serum chemerin, omentin-1, APN, IL-1 beta and TNF-alpha in children with Kawasaki disease

ZHANG Shaofeng¹ YIN Liping²

¹Department of Paediatrics, People's Hospital, Guanyi District, Xi'an, 710300, China;

²Department of Paediatrics, Xidian Group Hospital)

Corresponding author: YIN Liping, E-mail: 2351113683@qq.com

Abstract Objective: To discuss the detection and significance of serum adipose factor chemerin, omentin-1, adiponectin(APN), interleukin 1 beta(IL-1 beta) and tumor necrosis factor alpha(TNF-alpha) in children with Kawasaki disease(KD). **Method:** Ninety-eight children with KD were selected as KD group from June 2015 to June 2018 in our Hospital, 30 healthy children were selected as the health group from medical examination center at the same time, the serum chemerin, omentin-1, APN, IL-1 beta and TNF-alpha levels were detected in all children's and their significance was analyzed. **Result:** The serum chemerin, IL-1 beta and TNF-alpha in the KD group were significantly higher than those in the healthy group, the serum omentin-1, APN in the KD group were significantly lower than those in the healthy group, the difference was statistically significant($P < 0.05$). In KD group, the serum chemerin, IL-1 beta and TNF-alpha in the acute phase children were significantly higher than those in the subacute stage children, the serum omentin-1, APN in the acute phase children were significantly lower than those in the subacute stage children, the serum chemerin, IL-1 beta and TNF-alpha in the CAL children were significantly higher than those in the non CAL children, the serum omentin-1, APN in the CAL children were significantly lower than those in the non CAL children, the difference was statistically significant($P < 0.05$). Logistic analysis showed that, serum chemerin, omentin-1, APN, IL-1 beta and TNF-alpha levels were the independent factors of the occurrence of acute phase and CAL in children with KD($P < 0.05$). **Conclusion:** Children with KD have serious disorder of lipid metabolism and inflammatory response, and the disorder of lipid metabolism and inflammatory response are more serious in acute phase and CAL children, it is suggested that chemerin, omentin-1, APN, IL-1 beta, and TNF-alpha can be used as the important index to evaluate the development of KD.

Key words Kawasaki disease; adipose factor chemerin; omentin-1; adiponectin; interleukin 1 beta; tumor necrosis factor alpha

¹ 鄢邑区人民医院儿科(西安,710300)

² 西电集团医院儿科

通信作者:殷利平, E-mail: 2351113683@qq.com

川崎病(KD)是一种病因不明的全身中小血管炎性疾病,好发于儿童人群,主要表现为发热、颈部淋巴结肿大、皮疹、口唇病变等,多数患儿预后良好,但部分患儿若未及时诊治,可导致冠状动脉损害、获得性心脏病,甚至增加患儿日后发生缺血性心脏病病变的风险^[1]。目前,KD 多依靠临床表现而缺乏特异性的实验室诊断指标,其早期常难以确诊,不利于患儿及早评估病情及诊治^[2]。而近年来,相关研究显示,KD 的发生发展与脂质代谢紊乱、炎症反应异常等有关^[1-2]。脂肪因子 chemerin、网膜素-1(omentin-1)、脂联素(adiponectin, APN)是机体中的脂肪因子,具有参与和调节脂质代谢的作用^[3-4]。白细胞介素 1β(IL-1β)、肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor alpha, TNF-α)则是机体中的炎性因子,具有参与和调节炎症反应的作用^[5]。对此,本研究通过检测 KD 患儿血清 chemerin、omentin-1、APN、IL-1β、TNF-α 水平,并与健康儿童比较,分析其与 KD 发生发展的关系,以期为临床早期诊断 KD 提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015-06—2018-06 期间鄂邑区人民医院收治的 98 例 KD 患儿作为 KD 组,纳入标准:①符合《诸福棠实用儿科学》^[6] 中 KD 诊断标准;②年龄 <12 岁、无精神病史;③就诊前无抗炎、免疫、抗感染等影响本研究结果的治疗史;④患儿家属签署知情同意书;排除标准:①有内分泌、神经、血液等系统严重性疾病;②不遵医嘱、资料收集不完整者;③有脑、肝、肾等严重性原发性疾病;④有心力衰竭、肥厚型心肌病等其他影响本研究结果的心脏病。同期选取体检中心健康儿童 30 例作为健康

组,本研究经伦理委员会审批通过,KD 组:男 52 例,女 46 例;年龄 1~10 岁,平均(4.04±0.62)岁;病程 1~20 d,平均(22.36±2.56)d;急性期(病程 1~10 d)48 例,亚急性期(病程 11~21 d)50 例;并发冠脉损伤(CAL,超声心动图示冠状动脉内膜回声增强、左冠状动脉内径>邻近节段内径的 1.5 倍、左冠状动脉内径/主动脉瓣环内径比值>0.2)26 例。健康组:男 16 例,女 14 例;年龄 1~10 岁,平均(4.11±0.64)岁;两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 所有儿童均抽取外周静脉血 6 ml 置入无菌试管中,分离血清(3000 r/min、10 min、离心半径 8.5 cm)后,采用酶联免疫吸附法检测血清 chemerin、omentin-1、APN、IL-1β、TNF-α 水平,试剂盒均购自上海晶抗生物工程有限公司。

1.2.2 指标观察 比较两组血清 chemerin、omentin-1、APN、IL-1β、TNF-α 水平并分析其与 KD 病期、CAL 发生的关系。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件处理,计数资料以(%)表示采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,符合正态分布的采用独立样本 t 检验,chemerin、omentin-1、APN、IL-1β、TNF-α 与 KD 的关系采用 Logistic 分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 chemerin、omentin-1、APN、IL-1β、TNF-α 比较

KD 组血清 chemerin、IL-1β、TNF-α 水平明显高于健康组,KD 组血清 omentin-1、APN 水平明显低于健康组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组 chemerin、omentin-1、APN、IL-1β、TNF-α 比较

组别	例数	chemerin/(ng·L ⁻¹)	omentin-1/(ng·ml ⁻¹)	APN/(ng·L ⁻¹)	IL-1β/(pg·ml ⁻¹)	TNF-α/(pg·ml ⁻¹)
健康组	30	12.65±1.52	26.45±2.84	23.54±2.40	18.46±2.06	8.25±1.04
KD 组	98	28.32±3.02	12.06±1.45	12.36±1.48	96.45±9.86	20.65±2.35
<i>t</i>		27.326	36.996	32.202	42.925	28.013
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.2 KD 组不同病期患儿 chemerin、omentin-1、APN、IL-1β、TNF-α 比较

KD 组中,急性期患儿血清 chemerin、IL-1β、TNF-α 水平明显高于亚急性期患儿,急性期患儿血清 omentin-1、APN 水平明显低于亚急性期患儿,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 KD 组不同 CAL 患儿 chemerin、omentin-1、APN、IL-1β、TNF-α 比较

KD 组中,CAL 患儿血清 chemerin、IL-1β、

TNF-α 水平明显高于无 CAL 患儿,CAL 患儿血清 omentin-1、APN 水平明显低于无 CAL 患儿,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 chemerin、omentin-1、APN、IL-1β、TNF-α 与 KD 关系的 Logistic 分析

Logistic 分析结果显示,血清 chemerin、omentin-1、APN、IL-1β、TNF-α 水平是 KD 患儿急性期及 CAL 发生的独立影响因素($P<0.05$),见表 4、5。

表 2 KD 组不同病期患儿 chemerin、omentin-1、APN、IL-1 β 、TNF- α 比较

病期	例数	chemerin/(ng·L ⁻¹)	omentin-1/(ng·ml ⁻¹)	APN/(ng·L ⁻¹)	IL-1 β /(pg·ml ⁻¹)	TNF- α /(pg·ml ⁻¹)
亚急性	50	24.30±2.65	13.08±1.52	13.84±1.52	90.24±9.62	17.68±1.97
急性	48	32.36±3.45	11.02±1.32	10.82±1.32	102.62±11.05	23.62±2.52
<i>t</i>		11.765	7.214	9.804	5.526	11.839
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 3 KD 组不同 CAL 患儿 chemerin、omentin-1、APN、IL-1 β 、TNF- α 比较

CAL	例数	chemerin/(ng·L ⁻¹)	omentin-1/(ng·ml ⁻¹)	APN/(ng·L ⁻¹)	IL-1 β /(pg·ml ⁻¹)	TNF- α /(pg·ml ⁻¹)
无	72	26.30±2.98	16.75±1.84	15.42±1.78	88.45±9.24	17.14±1.89
有	26	34.58±3.67	10.53±1.62	11.34±1.42	120.42±13.66	30.24±3.24
<i>t</i>		11.264	17.816	11.476	11.990	21.041
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 4 chemerin、omentin-1、APN、IL-1 β 、TNF- α 与 KD 急性期关系的 Logistic 分析

指标	β	Walds	P	OR	95%CI
chemerin	2.336	8.472	0.000	10.340	9.531~11.042
omentin-1	-1.582	6.824	0.000	4.865	4.199~5.504
APN	-2.262	8.027	0.000	9.602	8.968~10.219
IL-1 β	2.684	9.012	0.000	14.644	13.874~15.243
TNF- α	2.144	7.553	0.000	8.534	8.972~9.192

表 5 chemerin、omentin-1、APN、IL-1 β 、TNF- α 与 KD 发生 CAL 关系的 Logistic 分析

指标	β	Walds	P	OR	95%CI
chemerin	2.536	7.461	0.000	12.629	12.078~13.242
omentin-1	-1.904	5.967	0.000	6.713	6.247~7.314
APN	-2.784	8.008	0.000	16.184	15.474~16.873
IL-1 β	3.144	9.560	0.000	23.196	22.472~24.092
TNF- α	2.962	10.012	0.000	19.337	18.668~20.119

3 讨论

KD 是一种急性系统性血管炎,于 1967 年由日本红十字中心的川崎医师首先报道并以其名字命名,其病因及发病机制尚不明确且无特异性实验室诊断指标,主要病理改变为全身中小动脉炎性病变、尤其是冠脉病变,若未及时发现,可导致多脏器受累,易引发冠状动脉损伤(CAL),甚至心肌梗死、猝死等,严重影响患儿的生命安全,因此,找到有诊断价值的实验室指标对 KD 的正确及时诊断具有重要的意义^[7-8]。

有研究显示,KD 的发生发展与脂质代谢紊乱有关,脂肪组织可分泌多种具有生物活性的细胞因子,其可刺激产生多种炎性细胞因子,促使 KD 的血管炎症反应加剧^[9-10]。而 chemerin 是一种脂肪趋化因子,可趋化巨噬细胞和树突状淋巴细胞等向炎症部位黏附、聚集并释放多种炎症介质,从而加剧局部炎症反应^[11-12]。omentin-1 则是最新发现的

特异性表达于网膜脂肪组织的细胞因子,其具体生物作用尚未明确,但在糖尿病患者中存在低水平表达,可能会引起内脏及皮下脂肪细胞或其它组织胰岛素抵抗、增加脂肪组织含量,导致脂代谢紊乱加重^[13-14]。APN 是一种具有抗炎、抗氧化应激作用的脂肪因子,可通过调控转化生长因子等细胞因子的表达及调控 AMPK 信号通路等改善细胞内氧化应激水平,有利于缓解机体的炎症反应^[15-16]。此外,IL-1 β 是一种具有介导、参与机体炎症反应的炎性因子,可作用于多种细胞类型,表达多种细胞生物学功能,其与 KD 的血管炎症反应密切相关^[17-18]。而 TNF- α 是一种由内毒素激活的巨噬细胞和淋巴细胞等分泌的炎性因子,可直接参与至 KD 的血管炎症反应中^[19-20]。

本研究结果显示,KD 组血清 chemerin、IL-1 β 、TNF- α 水平明显高于健康组,KD 组血清 omentin-1、APN 水平明显低于健康组,表明 KD 患儿存在

较为严重的脂质代谢紊乱及炎症反应,且上述因子与 KD 的发生有关。这可能是由于在 KD 发病过程中,其机体严重的脂质代谢紊乱,会使 chemerin 等分泌增加而刺激大量炎症介质产生,且使 omentin-1、APN 等分泌减少而抑制了其对机体抗炎、抗氧化应激的作用,从而导致 IL-1 β 、TNF- α 等炎性因子大量释放并参与至血管炎症反应中,最终导致 KD。同时,本研究 KD 组中,急性期患儿血清 chemerin IL-1 β 、TNF- α 水平明显高于亚急性期患儿,急性期患儿血清 omentin-1、APN 水平明显低于亚急性期患儿,CAL 患儿血清 chemerin、IL-1 β 、TNF- α 水平明显高于无 CAL 患儿,CAL 患儿血清 omentin-1、APN 水平明显低于无 CAL 患儿,表明上述因子与 KD 的病情进展及并发 CAL 有关。这可能是由于在 KD 急性期及 CAL 发生过程中,机体的脂质代谢紊乱异常严重,能够分泌更多的 chemerin 及抑制 omentin-1、APN 等脂肪因子产生,使 chemerin、omentin-1、APN 等所介导的炎症反应失衡更严重,刺激产生了更大量的炎性因子,故表现为 IL-1 β 、TNF- α 等水平更高。此外,本研究 Logistic 分析结果显示,血清 chemerin、omentin-1、APN、IL-1 β 、TNF- α 水平是 KD 患儿急性期及 CAL 发生的独立影响因素,进一步提示了上述因子与 KD 发生发展的关系,因此,本研究认为 chemerin、omentin-1、APN、IL-1 β 、TNF- α 可作为评估 KD 急性期及 CAL 发生重要的实验室指标,应对患儿进行血清 chemerin、IL-1 β 、TNF- α 水平检测,对 chemerin、IL-1 β 、TNF- α 水平较高或 omentin-1、APN 较低者,应警惕 KD 急性期及 CAL 发生,其应能够对及早诊断 KD 并评估其病情具有重要的参考价值。

综上所述,KD 患儿存在较为严重的脂质代谢紊乱及炎症反应,且急性期及 CAL 患儿的脂质代谢紊乱及炎症反应更严重,提示 chemerin、omentin-1、APN、IL-1 β 、TNF- α 可作为评估 KD 发生发展的重要指标;但本研究也存在一定的局限性,如 chemerin、omentin-1、APN、IL-1 β 、TNF- α 在 KD 发生发展中的机制复杂,且本次纳入病例数较少,不足以代表所有病患情况,故期待更深入、更样本的研究。

参考文献

- [1] Gorczyca D, Postepski J, Olesifiska E, et al. The clinical profile of Kawasaki disease of children from three Polish centers: a retrospective study[J]. *Rheumatol Int*, 2014, 34(6):875–880.
- [2] 付淑芳,俞大亮,吕典一,等.川崎病患儿治疗前后血清抵抗素和内脂素的变化[J].中国当代儿科杂志,2014,16(1):44–47.
- [3] 马豆豆,武少华,李宁,等.初诊 2 型糖尿病患者血清趋化素网膜素-1 水平变化及其相关因素研究[J].中国药物与临床,2017,17(12):1728–1730.
- [4] Vu A, Sidhom MS, Bredbeck BC, et al. Evaluation of the relationship between circulating omentin-1 concentrations and components of the metabolic syndrome in adults without type 2 diabetes or cardiovascular disease[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2014, 6(1):4.
- [5] 崔萍萍,李成荣,李秋,等.微小 RNA-155/微小 RNA-21 对急性期川崎病 Toll 样受体 4 表达的影响[J].中华风湿病学杂志,2015,19(12):813–818.
- [6] 胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学[M].第 7 版.北京:人民卫生出版社,2005:698–705.
- [7] Bal AK, Prasad D, Umali Pamintuan MA, et al. Timing of intravenous immunoglobulin treatment and risk of coronary artery abnormalities in children with kawasaki disease[J]. *Pediatr Neonatol*, 2014, 55(5):387–392.
- [8] 何先凤,张静,钟家蓉,等.血红素加氧酶-1 联合 C 反应蛋白对川崎病冠状动脉病变的预测研究[J].第三军医大学学报,2015,37(18):1881–1885.
- [9] Suganuma E, Niimura F, Matsuda S, et al. Losartan attenuates the coronary perivasculitis through its local and systemic anti-inflammatory properties in a murine model of Kawasaki disease[J]. *Pediatr Res*, 2017, 81(4):593–600.
- [10] 周光中,杜荣增,廖德宁. γ -干扰素诱导蛋白 10 及载脂蛋白 A1、B 在川崎病早期诊断中的意义[J].广东医学,2015,36(24):3794–3797.
- [11] Zhang XY, Yang TT, Hu XF, et al. Circulating adiponectins are associated with Kawasaki disease[J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2018, 16(1):33.
- [12] 卫瑞芳,于永,褚燕.血浆 Chemerin 水平与冠心病患者冠脉病变稳定性及病变程度关系[J].热带医学杂志,2016,16(9):1153–1155.
- [13] Nazar S, Zehra S, Azhar A. Association of single Nucleotide Missense Polymorphism Val109Asp of Omentin-1 gene and coronary artery disease in Pakistani population: Multicenter study[J]. *Pak J Med Sci*, 2017, 33(5):1128–1133.
- [14] 梁爱霞.高血压前期合并糖耐量减低患者血清网膜素-1 和高敏 C 反应蛋白变化的临床研究[J].中国现代医学杂志,2015,25(7):54–56.
- [15] Tanaka K, Wilson RM, Essick EE, et al. Effects of adiponectin on calcium-handling proteins in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(6):976–985.
- [16] 黄秒,董国庆,蒋红英,等.川崎病患儿血清脂联素水平的变化[J].中国当代儿科杂志,2015,17(1):35–39.

• 论著-研究报告 •

规范化治疗急性有机磷农药中毒患者 75 例分析

石敦义¹ 余峰¹ 王鹏¹ 祝茂盛¹

[摘要] 目的:探讨规范化治疗方案对急性有机磷农药中毒(AOPP)患者效果的评价。方法:收集我院2009—2012年间收治的78例AOPP患者和2013—2016年间收治的75例AOPP患者,荟萃分析治疗经验教训,针对性制定出优化治疗方案,比较规范化治疗前后AOPP患者的胆碱酯酶活力恢复时间、意识恢复时间、气管拔管时间、平均住院日、并发症发生率及病死率。结果:规范化治疗组患者的胆碱酯酶活力恢复时间、机械通气时间、平均住院日、意识恢复时间、并发症发生率及病死率均明显比未实行规范化治疗组缩短。结论:规范抢救流程,可明显降低AOPP患者的病死率,缩短住院时间。

[关键词] 规范化治疗;急性有机磷农药中毒;抢救流程

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2019.01.014

[中图分类号] R595.4 **[文献标志码]** A

Analysis on standard treatment of 75 cases of severe organophosphorous pesticide poisoning

SHI Dunyi YU Feng WANG Peng ZHU Maosheng

(Department of Emergency Medicine, People's Hospital of Changshou, Chongqing, 401220, China)

Corresponding author: SHI Dunyi, E-mail: shidunyi109@qq.com

Abstract Objective: To evaluate the effect of standardized treatment regimen on patients with acute severe organophosphorus pesticide poisoning. **Method:** Seventy-eight patients with severe organophosphorus pesticide poisoning admitted to our hospital from 2009 to 2012 were collected to develop treatment programmes from the meta-analysis of treatment experiences and lessons learned, and compared the cholinesterase activity recovery time, consciousness recovery time, tracheal extubation time, average hospital day, complication incidence and mortality rate in patients with severe organophosphate poisoning before and after standardized treatment. **Result:** The recovery time of cholinesterase activity, mechanical ventilation time, average hospital day, consciousness recovery time, complication incidence and mortality rate in the standardized treatment group were all significantly shorter than those in the non-standardized treatment group. **Conclusion:** Normative rescue process can significantly reduce the mortality of AOPP patients and shorten the length of hospitalization.

Key words standard treatment; acute organophosphorous pesticide poisoning; rescue process

急性有机磷农药中毒(acute organophosphorus pesticide poisoning,AOPP)是我国区县级医院急诊科收治的常见危急重症疾病,在一些欧美国家也不少见^[1],其病情发展迅速,变化快,并发症多,如不及时抢救,病死率较高^[2]。我院2009-01—

¹重庆市长寿区人民医院急诊医学科(重庆,401220)
通信作者:石敦义,E-mail:shidunyi109@qq.com

2012-01期间收治78例AOPP患者,均采取了洗胃、血液净化、机械通气及药物等综合治疗,病死率高达21.1%。荟萃分析上述患者的治疗经验教训,针对性制定出重度有机磷患者抢救流程,规范优化治疗方案,以降低AOPP患者病死率。现将我科2013-01—2016-01期间收治的75例AOPP患者经规范化治疗后的情况与规范化治疗前的情

- [17] Lee Y, Wakita D, Dagvadorj J, et al. IL-1 signaling is critically required in stromal cells in Kawasaki disease vasculitis mouse model: Role of both IL-1 α and IL-1 β [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(12): 2605—2616.
[18] 张远达,冀超玉,王静,等.川崎病患儿硫化氢与白细胞介素1 β 、白细胞介素6水平的变化及其相关性[J].中华实用儿科临床杂志,2015,30(21):1676—1677.

- [19] Oharaseki T, Yokouchi Y, Yamada H, et al. The role of TNF- α in a murine model of Kawasaki disease arteritis induced with a Candida albicans cell wall polysaccharide[J]. Mod Rheumatol, 2014, 24(1):120—128.
[20] 汪燕,鲁利群,贺静,等.川崎病患儿炎性因子和免疫功能指标检测的临床意义[J].儿科药学杂志,2018, 24(1):4—7.

(收稿日期:2018-07-27)