

· 论著 ·

川崎病患儿凝血指标变化对发生静脉免疫球蛋白抵抗的影响

张玉芳* 郭继伟

太康县人民医院儿科(河南 太康 461400)

【摘要】目的 探究凝血指标变化对川崎病(KD)患儿发生静脉免疫球蛋白抵抗的影响,为改善患儿预后提供经验。**方法** 本研究采用前瞻性研究方法,纳入2018年4月至2022年4月我院收治的180例KD患儿,所有患儿均行免疫球蛋白治疗。于治疗前检测患儿血清D-二聚体(D-D)、凝血四项[活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)]水平,设计患儿基线资料调查表,记录研究所需资料。治疗后统计KD患儿静脉免疫球蛋白抵抗的发生情况,依据免疫球蛋白抵抗的发生情况分为发生组、未发生组。将可能的因素纳入,重点分析凝血指标变化对患儿发生静脉免疫球蛋白抵抗的影响,探究其对KD患儿发生静脉免疫球蛋白抵抗的预测价值。**结果** 本研究180例行免疫球蛋白治疗的KD患儿中发生静脉免疫球蛋白抵抗41例,占比22.78%(41/180)。发生组患者治疗前血清D-D、FIB、白细胞介素-6(IL-6)、中性粒细胞百分比(NEUT%)均高于未发生组($P<0.05$);两组APTT、TT、PT及其他基线资料比较($P>0.05$)。经Logistic回归分析结果显示,治疗前血清D-D、FIB、IL-6、NEUT%高是KD患儿发生静脉免疫球蛋白抵抗的危险因素($OR>1$, $P<0.05$)。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,结果显示,血清D-D、血清FIB及联合预测KD患儿发生静脉免疫球蛋白抵抗的曲线下面积(AUC)均 ≥ 0.07 ,其中联合预测价值最高。**结论** 治疗前血清D-D、FIB水平高是KD患儿并发静脉免疫球蛋白抵抗的危险因素,联合检测二者水平可用于预测评估患儿静脉免疫球蛋白抵抗发生风险。

【关键词】 川崎病; 免疫球蛋白抵抗; 凝血功能; D-二聚体; 纤维蛋白原

【中图分类号】 R725.4

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.1.061

Effect of Coagulation Index Changes on the Occurrence of Intravenous Immunoglobulin Resistance in Children with Kawasaki Disease

ZHANG Yu-fang*, GUO Ji-wei.

Department of Pediatrics, Taikang Xian People's Hospital, Taikang 461400, Henan Province, China

Abstract: Objective To explore the influence of coagulation index changes on intravenous immunoglobulin resistance in children with Kawasaki disease (KD), and to provide experience for improving the prognosis of children. **Methods** A prospective study was conducted in this study. 180 children with KD who were admitted to our Hospital from April 2018 to April 2022 were included. All children were treated with immunoglobulin. Before treatment, the levels of serum D-dimer (D-D) and blood coagulation (activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), prothrombin time (PT) and fibrinogen (FIB)) were measured, and the baseline data questionnaire was designed to record the data needed for the study. After treatment, the incidence of intravenous immunoglobulin resistance in KD children was counted and divided into occurrence group and non occurrence group according to the occurrence of immunoglobulin resistance. The possible factors were included, and the impact of changes in coagulation indexes on the occurrence of venous immunoglobulin resistance in children was analyzed, to explore its predictive value for the occurrence of venous immunoglobulin resistance in children with KD. **Results** Among 180 cases of KD treated with immunoglobulin, 41 cases (22.78%) developed venous immunoglobulin resistance. The serum D-D, FIB, interleukin-6 (IL-6) and percentage of neutrophils (NEUT%) in the patients in the occurrence group were higher than those in the non occurrence group before treatment ($P<0.05$). Comparison of APTT, TT, PT and other baseline data between the two groups ($P>0.05$). Logistic regression analysis showed that high levels of serum D-D, FIB, IL-6 and NEUT% before treatment were the risk factors for intravenous immunoglobulin resistance in KD children ($OR>1$, $P<0.05$). The ROC curve was drawn. The results showed that the area under the curve (AUC) of serum D-D, serum FIB and combined prediction of venous immunoglobulin resistance in KD children were ≥ 0.07 , and the combined prediction value was the highest. **Conclusion** The high level of serum D-D and FIB before treatment is a risk factor for KD children with venous immunoglobulin resistance. The combined detection of the two levels can be used to predict and evaluate the risk of venous immunoglobulin resistance in children with KD.

Keywords: Kawasaki Disease; Immunoglobulin Resistance; Coagulation Function; D-dimer; Fibrinogen

小儿皮肤黏膜淋巴结综合征也称川崎病(Kawasaki disease, KD),为儿童期常见的急性自限性血管炎,典型临床表现为发热、皮疹、颈部淋巴结肿大等,可累及心脏引起冠状动脉瘤,不及时接受诊治,冠状动脉瘤的破裂可能会引发心肌梗死、心肌炎或血栓闭塞等不良事件^[1]。临床治疗KD的目标是控制血管炎症、减轻冠脉损伤程度,早期应用静脉注射免疫球蛋白治疗可有效预防患儿冠脉发生病变,其与阿司匹林联合使用,可有效减少患儿并发冠状动脉瘤^[2]。但临床研究发现,部分患儿首次接受静脉注射免疫球蛋白治疗后仍会出现持续或反复发热和进行性冠状动脉扩张的问题,即发生静脉免疫球蛋白抵抗,预后较差。因此,对KD患儿并发静脉免疫球蛋白抵抗进行早期预测评估,是提高患儿临床疗效,改善其生存质量的重要举措。D-二聚体(D-Dimer, D-D)及凝血四项是人体重要的凝血指标,有研究指出, KD患儿

凝血功能紊乱异常会通过自身免疫-炎症-凝血轴机制增强炎症反应,降低机体对免疫球蛋白的敏感性,影响免疫球蛋白治疗疗效^[3-4]。为进一步丰富凝血指标变化在KD患儿并发静脉免疫球蛋白抵抗的预测评估中的应用价值,本研究纳入180例KD患儿为研究对象,重点分析D-D、凝血四项对KD患儿并发静脉免疫球蛋白抵抗的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究采用前瞻性研究方法,经医院医学伦理委员会审核批准,纳入2018年4月至2022年4月我院收治的180例KD患儿为研究对象。患儿家属均签署知情同意书。

1.2 入选标准

纳入标准: KD符合《儿科学(第9版)》^[5]中的诊断标准,且

【第一作者】张玉芳,女,副主任医师,主要研究方向:小儿心脏疾病。E-mail: yf13939405419@163.com

【通讯作者】张玉芳

经体格检查、影像学检查、实验室检查证实；首次发病；入院前未接受任何形式治疗，于本院拟行免疫球蛋白治疗；患儿情绪稳定，依从性良好，可配合本次研究。排除标准：合并支气管哮喘、肺结核等肺部疾病；伴先天性心脏病；合并出疹性病毒感染、猩红热、病毒性心肌炎；伴心、肝、肾等重要脏器功能不全；合并自身免疫系统疾病；伴凝血功能障碍。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 所有患儿均予以抗炎、退热、营养支持、纠正水电解质紊乱等常规治疗。于患儿发病10d内一次性静脉输注静注人免疫球蛋白(山西康宝生物制品有限公司，国药准字：S19994004，规格：2.5g/瓶)2.0g/kg。

1.3.2 KD患儿发生静脉免疫球蛋白抵抗判定方法 首次进行免疫球蛋白静脉注射后48h，患儿发热不退(体温 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$)，或给药后2-7d症甚至2周内出现体温再次回升，且再次出现至少一项KD的主要症状)，即判定为发生静脉免疫球蛋白抵抗^[6]。依据免疫球蛋白抵抗的发生情况分为发生组、未发生组

1.3.3 血清D-D、凝血四项检测 于治疗前，采集患儿空腹外周肘静脉血3mL，以4000r/min转速离心10min，离心半径15.0cm，取血清，采用酶联免疫吸附法检测血清D-D水平，试剂盒购自武汉云克隆科技股份有限公司；采用半自动凝血分析仪(济南爱来宝仪器设备有限公司，型号：HF6000-4)检测凝血酶时间(Thrombin time, TT)、凝血酶原时间(Prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(Activated partial thromboplastin time, APTT)及纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)水平。

1.3.4 基线收集方法 设计患儿基线资料调查表，包括：(1)一般基线资料：年龄、性别(男、女)、发病至接受免疫球蛋白治疗时间、皮疹(有、无)、淋巴结肿大(是、否)、口唇干裂(有、无)、手足硬肿(是、否)、治疗前合并冠动脉损伤(是、否)、治疗前合并低蛋白血症(是、否，血清总蛋白 $< 60\text{g/L}$ 或白蛋白 $< 35\text{g/L}$)、无菌性脓尿(有、无)。(2)实验室指标：于治疗前采集患儿外周肘静脉血5mL，以4000r/min速率(离心半径15.0cm)离心10min，取血清，采用酶联免疫吸附测定法测定白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞的百分比(Neutrophil %，NEUT%)、血清白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)水平。

1.4 统计学处理 采用SPSS 25.0软件处理数据，全部计量资料均经Shapiro-Wilk正态性检验，符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用t检验；以%和n表示计数资料，采用 χ^2 检验，采用Logistic回归分析检验KD患儿发生静脉免疫球蛋白抵抗的影响因素；绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线，得到曲线下面积(area under the curve, AUC)，分析相关指标对KD患儿发生静脉免疫球蛋白抵抗的预测价值， $\text{AUC} < 0.5$ 表示无价值， $0.5 \leq \text{AUC} < 0.7$ 预测价值较低， $0.7 \leq \text{AUC} < 0.9$ 预测价值中等， $\text{AUC} \geq 0.9$ 预测价值高。以 $P < 0.05$ 为差异有统计意义。

2 结果

2.1 KD患儿静脉免疫球蛋白抵抗发生情况 本研究180例行免疫球蛋白治疗的KD患儿中发生静脉免疫球蛋白抵抗41例，占比22.78%(41/180)，未发生静脉免疫球蛋白抵抗139例，占比77.22%(139/180)。

2.2 两组一般基线资料、凝血指标比较 发生组患者治疗前血清D-D、FIB、IL-6、NEUT%均高于未发生组($P < 0.05$)；两组APTT、TT、PT及其他基线资料比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1、表2。

2.3 KD患儿发生静脉免疫球蛋白抵抗的影响因素的Logistic回归分析 将KD患儿静脉免疫球蛋白抵抗发生情况作为因变量(1=发生，0=未发生)，将治疗前血清D-D、FIB、IL-6、NEUT%作为自变量(均为连续变量)，经Logistic回归分析，结果显示，治疗前血清D-D、FIB、IL-6、NEUT%高是KD患儿发生静脉免疫球蛋白抵抗的危险因素($\text{OR} > 1$ ， $P < 0.05$)。见表3。

2.4 血清D-D、血清FIB对KD患儿发生静脉免疫球蛋白抵抗的预测价值 以KD患儿静脉免疫球蛋白抵抗发生情况作为状态变量(1=发生，0未发生)，纳入治疗前血清D-D、血清FIB作为检验变量，绘制ROC曲线(见图1)，结果显示，血清D-D、血清FIB及联合预测KD患儿发生静脉免疫球蛋白抵抗的AUC均 ≥ 0.07 ，其中联合预测价值最高，当各指标取最佳阈值时，可获得最佳预测价值。见表4。

表1 两组一般基线资料比较

基线资料		发生组(n=41)	未发生组(n=139)	统计值	P
性别[n(%)]	男	24(58.54)	80(57.55)	$\chi^2=0.031$	0.861
	女	17(41.46)	59(42.45)		
年龄(岁)		3.15 $\pm$ 0.72	3.32 $\pm$ 0.68	t=1.388	0.167
发病至接受免疫球蛋白治疗时间(d)		5.85 $\pm$ 0.62	5.81 $\pm$ 0.59	t=0.377	0.707
皮疹[n(%)]	有	32(78.05)	94(67.63)	$\chi^2=1.638$	0.201
	无	9(21.95)	45(32.37)		
淋巴结肿大[n(%)]	是	34(82.93)	112(80.58)	$\chi^2=0.114$	0.735
	否	7(17.07)	27(19.42)		
口唇干裂[n(%)]	有	36(87.80)	120(86.33)	$\chi^2=0.060$	0.807
	无	5(12.20)	19(13.67)		
手足硬肿[n(%)]	是	31(75.61)	103(74.10)	$\chi^2=0.038$	0.846
	否	10(24.39)	36(25.90)		
合并冠脉损伤[n(%)]	是	7(17.07)	25(17.99)	$\chi^2=0.018$	0.893
	否	34(82.93)	114(82.01)		
合并低蛋白血症[n(%)]	是	9(21.95)	44(31.65)	$\chi^2=1.435$	0.231
	否	32(78.05)	95(68.35)		
无菌性脓尿[n(%)]	有	10(24.39)	31(22.30)	$\chi^2=0.079$	0.779
	无	31(75.61)	108(77.70)		
治疗前WBC($\times 10^9/\text{L}$)		16.22 $\pm$ 1.25	15.98 $\pm$ 1.21	t=1.108	0.270
治疗前NEUT%(%)		75.03 $\pm$ 6.55	68.12 $\pm$ 6.18	t=6.203	<0.001
治疗前血清IL-6(ng/mL)		165.45 $\pm$ 13.32	156.52 $\pm$ 14.13	t=3.608	<0.001

表2 两组D-D、凝血四项水平比较

组别	n	D-D(mg/L)	FIB(g/L)	APTT(s)	TT(s)	PT(s)
发生组	41	2.45±0.42	5.62±0.89	34.48±3.65	14.86±1.65	13.35±2.74
未发生组	139	2.03±0.38	4.65±0.82	33.75±3.71	14.42±2.01	13.06±2.58
t	-	5.969	6.548	1.110	1.257	0.626
P	-	<0.001	<0.001	0.268	0.210	0.532

表3 KD患儿发生静脉免疫球蛋白抵抗的影响因素的Logistic回归分析结果

影响因素	B	SE	Wald	P	OR	95%置信区间
治疗前血清D-D	3.207	0.745	18.556	<0.001	24.716	5.744-106.361
治疗前血清FIB	1.389	0.342	16.455	<0.001	4.009	2.050-7.842
治疗前NEUT%	0.150	0.041	13.512	<0.001	1.162	1.073-1.259
治疗前血清IL-6	0.072	0.022	10.411	0.001	1.075	1.029-1.123
常量	-37.981	6.346	35.822	<0.001	-	-

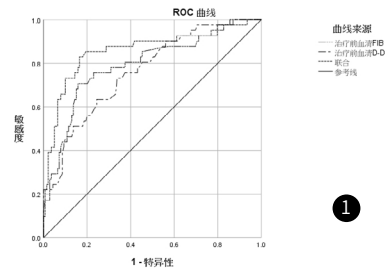


图1 血清D-D、FIB对KD患儿发生静脉免疫球蛋白抵抗预测价值的ROC曲线。

表4 血清D-D、血清FIB对KD患儿发生静脉免疫球蛋白抵抗的预测价值

项目	AUC	AUC的95%置信区间	标准误	P	最佳阈值	敏感度	特异度	约登指数
血清D-D	0.770	0.684-0.857	0.044	<0.001	2.135mg/L	0.780	0.439	0.219
血清FIB	0.790	0.714-0.866	0.039	<0.001	4.915g/L	0.805	0.381	0.186
联合	0.853	0.789-0.917	0.033	<0.001	-	0.878	0.353	0.231

3 讨论

KD急性期的首选治疗方案为免疫球蛋白大剂量冲击和联合阿司匹林同步治疗，可降低KD患儿冠状动脉损伤的发生率。临床发现，并非所有KD患儿经治疗后均可获得良好预后，部分患者治疗后会发生静脉免疫球蛋白抵抗，此类患儿并发冠状动脉瘤、脓毒症、长期后遗症的风险较大^[7]。对此，若能够早期精准识别KD患儿发生免疫球蛋白抵抗的影响因素，则可为患儿的预防治疗提供循证依据，显著减少静脉免疫球蛋白抵抗的发生。

现代研究表明，KD的病理生理基础是全身性中小血管炎，急性期的血管炎症可导致患儿机体凝血和纤溶系统失衡，血液处于高凝状态，两者可相互作用、逐级放大全身炎症反应，引起多种血流动力学改变，破坏免疫屏障，增加治疗难度^[8-9]。D-D、凝血四项常用于筛查内、外源性因子浓度变化引起血液抗凝与血栓前状态，是反映人体纤溶功能与凝血系统的重要指标。本研究经Logistic回归分析，结果显示，治疗前血清D-D、FIB与KD患儿静脉免疫球蛋白抵抗发生有关，二者水平异常升高会增加患儿发生静脉免疫球蛋白抵抗的风险。

分析其原因在于，人体的凝血-免疫-炎症三大系统既相互独立，又存在复杂的交互作用，FIB是在肝脏中合成的一种具有凝血功能的蛋白质，其会在KD急性期间患儿组织和血管内皮损伤过程中转化为血凝块，其水平持续升高会增加血液粘滞性和外周阻力，造成过度的血液凝固和血栓形成，增加血管弹性蛋白的分解和炎性细胞的浸润，加重原有的血管炎，损伤免疫屏障，进而易并发静脉免疫球蛋白抵抗^[10]。D-D是交联纤维蛋白在纤维酶作用下的特异性降解产物，其水平异常升高表明机体存在高凝状态和血栓形成倾向，易引起血管微栓塞，导致血小板和炎性细胞活化及血管痉挛，增强局部炎症反应，继而加重机体炎症反应，导致机体免疫功能持续损伤，影响免疫球蛋白产生抗原-抗体复合物功能，导致静脉免疫球蛋白治疗获益受损，最终增大静脉免疫球蛋白抵抗发生风险^[11-12]。此外，本研究还指出血清IL-6、NEUT%高是KD患儿发生静脉免疫球蛋白抵抗的危险因素，这进一步证实自身免疫-炎症-凝血轴机制在KD患儿并发静脉免疫球蛋白抵抗发生中具有重要地位。建议KD患儿治疗前加强筛查和抗炎治疗，从而降低不良预后风险。

为进一步明确血清D-D、FIB在KD患儿发生静脉免疫球蛋白抵抗的预测价值，本研究对其绘制了ROC曲线图，结果显示，清D-D、血清FIB及联合预测KD患儿发生静脉免疫球蛋白抵抗的AUC均≥0.07，其中联合预测价值最高。说明血清D-D、FIB在KD

患儿发生静脉免疫球蛋白抵抗中具有良好的应用价值。建议在KD患儿免疫球蛋白治疗前检测血清D-D、FIB水平，预测患儿静脉免疫球蛋白抵抗发生风险；同时可以将D-D、FIB作为治疗靶点，在对KD患儿开展静脉注射免疫球蛋白治疗的同时予以相关抗凝药物，降低患儿不良预后风险。

综上所述，治疗前血清D-D、FIB水平高会导致KD患儿并发静脉免疫球蛋白抵抗的风险增加，治疗前联合检测KD患儿血清D-D、FIB水平可用于预测评估患儿静脉免疫球蛋白抵抗发生风险。

参考文献

- [1] Robinson C, Chanchlani R, Gayowsky A, et al. Late cardiovascular outcomes in children with Kawasaki disease: a population-based cohort study[J]. *Pediatr Res*, 2023, 93(5): 1267-1275.
- [2] 王颖, 袁越, 高路, 等. 静脉注射免疫球蛋白无反应川崎病的危险因素分析[J]. *北京医学*, 2020, 42(11): 1062-1065.
- [3] 王华, 张英谦, 李博, 等. 川崎病抗血栓治疗的效果评估及作用机制研究[J]. *中国医药*, 2021, 16(11): 1640-1644.
- [4] 邢前. 血清白蛋白、血小板反应蛋白1及血小板反应蛋白2水平对川崎病患儿发生静脉注射免疫球蛋白抵抗的预测价值[J]. *广西医学*, 2019, 41(16): 2059-2062.
- [5] 王卫平, 孙锟, 常立文. *儿科学* (第9版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 164-166.
- [6] 王从军, 雷中劲. 川崎病患儿对静脉注射免疫球蛋白治疗反应的病例对照研究[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(16): 2651-2654.
- [7] Carucci N S, Marseglia L, De Luca F L, et al. Kawasaki disease shock syndrome presenting as septic shock in a child with incomplete Kawasaki disease[J]. *JCR*, 2021, 27(7): 274-275.
- [8] 苏贵灵, 潘嘉严, 黄永平, 等. 急性期川崎病患儿血清FGF21、炎症因子及凝血指标水平变化及其相关性分析[J]. *山东医药*, 2020, 60(17): 67-69.
- [9] 王茹, 周莉蓉, 戚昌丽. 双嘧达莫联合丙种球蛋白及阿司匹林治疗川崎病疗效及对患儿免疫功能和凝血功能的影响[J]. *河北医学*, 2021, 27(2): 317-321.
- [10] 刘文涛, 陈艳新, 张立春, 等. 川崎病合并冠状动脉病变患儿血清SDC-1、ANXA1与炎症反应、凝血功能和内皮功能的关系及危险因素[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(6): 545-549.
- [11] 刘丽莎, 李喆倩, 韩勃, 等. 川崎病患儿凝血指标变化及其临床意义研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(10): 1515-1517.
- [12] 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.

(收稿日期: 2023-04-25)

(校对编辑: 翁佳鸿)