

本文引用: 王 帧, 张 帅, 许 哲. 川崎病合并冠状动脉病变患者血清 Ang-1、YKL-40 水平与凝血功能、炎症反应的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(5): 424-428. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.05.008.

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2024)32-05-0424-05

川崎病合并冠状动脉病变患者血清 Ang-1、YKL-40 水平与凝血功能、炎症反应的相关性

王 帧¹, 张 帅², 许 哲²

郑州大学附属儿童医院 1. 输血科, 2. 检验科, 河南省郑州市 450053

[摘要] [目的] 探究川崎病(KD)合并冠状动脉病变(CAL)患者血清血管生成素1(Ang-1)、人软骨糖蛋白39(YKL-40)水平与凝血功能、炎症反应的相关性。[方法] 选取2018年1月—2022年12月收治的90例KD患者作为研究对象,选取同期在本院检查健康的90名儿童为对照组,根据是否合并CAL,分为未合并CAL组(69例)和合并CAL组(21例),比较各组血清Ang-1、YKL-40、凝血功能和炎症因子水平。采用Pearson分析法分析KD合并CAL患者血清Ang-1、YKL-40水平与凝血功能、炎症反应指标的关系,采用多因素Logistic回归分析影响KD患者发生CAL的因素。[结果] 对照组、未合并CAL组、合并CAL组血清Ang-1、YKL-40水平比较差异有统计学意义(均 $P<0.05$);随着病情严重程度的增加,对照组、未合并CAL组、合并CAL组血清Ang-1水平逐渐降低,YKL-40水平逐渐升高(均 $P<0.05$)。血清Ang-1与纤维蛋白原(FIB)、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、白细胞计数(WBC)呈负相关(均 $P<0.05$),YKL-40与FIB、CRP、TNF- α 、IL-6、WBC呈正相关(均 $P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,YKL-40是影响KD患者并发CAL的危险因素,Ang-1为其保护因素($P<0.05$)。[结论] KD合并CAL患者血清Ang-1水平降低、YKL-40水平升高,与凝血功能、炎症反应有一定的相关性。[关键词] 川崎病; 冠状动脉病变; 血管生成素1; 人软骨糖蛋白39; 凝血功能; 炎症反应 [中图分类号] R5 [文献标识码] A

Correlation of serum Ang-1 and YKL-40 levels with coagulation function and inflammatory response in patients with Kawasaki's disease complicated with coronary artery lesion

WANG Zhen¹, ZHANG Shuai², XU Zhe²

1. Blood Transfusion Department, 2. Laboratory Department, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450053, China

[ABSTRACT] **Aim** To explore the correlation of serum angiopoietin-1 (Ang-1) and human cartilage glycoprotein-39 (YKL-40) levels with coagulation function and inflammatory response in patients with Kawasaki's disease (KD) complicated with coronary artery lesion (CAL). **Methods** From January 2018 to December 2022, 90 children with KD were selected as the study subjects, and 90 healthy children who were examined in this hospital during the same period were selected as the control group. According to whether CAL was combined, they were divided into non-CAL group (69 cases) and CAL group (21 cases), the levels of serum Ang-1, YKL-40, coagulation function, and inflammatory factors were compared between the two groups. Pearson analysis was used to investigate the relationship between serum Ang-1, YKL-40 levels and coagulation function, inflammatory reaction indicators in children with KD combined with CAL. Multivariate Logistic regression analysis was used to identify the factors affecting CAL in children with KD. **Results** There were significant differences in serum Ang-1 and YKL-40 levels among the control group, the non-CAL group and the CAL group (all $P<0.05$). With the increase of the severity of the disease, the serum Ang-1 level in the control group, the non-CAL group and the CAL group decreased gradually, and the YKL-40 level increased gradually (all $P<0.05$). Serum

[收稿日期] 2023-10-10

[修回日期] 2023-12-15

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划(联合共建)项目(LHGJ20210672)

[作者简介] 王帧,主治医师,研究方向为医学检验,E-mail:vzg7qav7@163.com。通信作者许哲,硕士,主治医师,研究方向为儿童感染性疾病及自身免疫性疾病,E-mail:xuzhe1530@163.com。

Ang-1 was negatively correlated with fibrinogen (FIB), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and white blood cell count (WBC) (all $P < 0.05$), YKL-40 was positively correlated with FIB, CRP, TNF- α , IL-6 and WBC (all $P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that YKL-40 was a risk factor for CAL in children with KD, and Ang-1 was a protective factor ($P < 0.05$). **Conclusion** The level of serum Ang-1 decreased and the level of YKL-40 increased in children with KD complicated with CAL, which was correlated with coagulation function and inflammatory response.

[KEY WORDS] Kawasaki's disease; coronary artery lesion; angiotensin-1; human cartilage glycoprotein-39; coagulation function; inflammatory response

川崎病(Kawasaki's disease, KD)是一种全身性血管炎症综合征,常发生于幼儿,主要损伤中型动脉,尤其是冠状动脉,冠状动脉病变(coronary artery lesion, CAL)是其主要的并发症,是儿童获得性心脏病的常见病因之一^[1]。目前, KD 导致的 CAL 是常见的后天性心脏病,严重的 CAL 无法恢复至正常,是 KD 患者发生 CAL 或死亡的危险因素,部分患者可形成冠状动脉瘤,对其生存质量造成了影响,严重者可危及生命^[2-3]。因此,寻找 KD 并发 CAL 的相关因素并及时干预对其预后改善十分重要。血管生成素 1(angiotensin-1, Ang-1)是血管生成素家族的重要成员,通过与其受体结合,能够参与冠心病的病理生理过程^[4]。研究表明,人软骨糖蛋白 39(human cartilage glycoprotein-39, YKL-40)可能成为预测急性冠状动脉综合征患者 CAL 病情严重程度的新型指标^[5]。目前, KD 合并 CAL 患者血清 Ang-1、YKL-40 水平与凝血功能、炎症反应的关系尚不清楚,故本研究通过对 KD 合并 CAL 患者血清 Ang-1、YKL-40 表达水平及与凝血功能、炎症反应的关系进行研究,为临床治疗 KD 合并 CAL 提供新的参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月—2022 年 12 月在本院收治的 90 例 KD 患者作为研究对象,根据患者的病情严重程度^[6],分为未合并 CAL 组和合并 CAL 组。未合并 CAL 组 69 例,男 40 例,女 29 例,年龄(3.26 ± 1.68)岁;合并 CAL 组 21 例,男 14 例,女 7 例,年龄(3.35 ± 1.68)岁;选取同期在本院检查健康的 90 名儿童为对照组,男 57 例,女 33 例,年龄(3.27 ± 1.73)岁;三组间性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。该研究经本院伦理委员会批准,所有入试者家属均知情同意。

纳入标准:①患者均符合 KD 相关诊断标准^[7];②患者入组前未接受治疗;③患者临床资料完整。

排除标准:①猩红热、渗出性多形性红斑、出疹性病毒感染患者;②合并脓毒症、细菌性肺炎、细菌性脑膜炎、水痘、流感、急性腹膜炎患者;③存在遗传代谢性疾病患者;④存在免疫缺陷、染色体异常等免疫性疾病患者;⑤合并先天性心脏病、心律失常、严重心力衰竭、畸形、病毒性心肌炎患者。

1.2 一般资料收集

收集所有入试者凝血功能指标,包括凝血酶时间(thrombin time, TT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)等;炎症反应指标包括血清 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞计数(white blood cell count, WBC)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)。

1.3 样品采集和保存

采集所有受检者入院当日晨起空腹肘静脉血 5 mL,室温静置 30 min, 3 000 r/min 离心 15 min, 分离血清, -80°C 保存待用。

1.4 血清 Ang-1、YKL-40 水平检测

采用 ELISA 检测血清 Ang-1(货号: ml023339)、YKL-40(货号: ml038187)水平,试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司。

1.5 凝血功能指标检测

采用全自动凝血分析仪(日本 SYSMEX 公司,型号: CS-5100)检测凝血功能指标。

1.6 炎症反应指标检测

取部分血清样本,采用 ELISA 检测血清 TNF- α (上海酶联生物科技公司,货号: ml077385)、IL-6(上海酶联生物科技公司,货号: ml058097)水平,采用血细胞分析仪(日本希森美康公司生产,型号: XN-1000)检测 WBC 水平,采用比浊法检测 CRP 水平。检测步骤严格按照试剂盒及仪器说明书进行。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 25.0 进行统计学分析,计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采

用独立样本 t 检验进行两组间比较。采用 Pearson 分析法分析 KD 合并 CAL 患者血清 Ang-1、YKL-40 水平与凝血功能、炎症反应指标的相关性,采用多因素 Logistic 回归分析影响 KD 患者发生 CAL 的因素。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 Ang-1、YKL-40 水平比较

与对照组相比,未合并 CAL 组和合并 CAL 组血清 Ang-1 水平降低,YKL-40 水平升高($P < 0.05$);与未合并 CAL 组相比,合并 CAL 组血清 Ang-1 水平降低,YKL-40 水平升高($P < 0.05$;表 1)。

表 1. 三组血清 Ang-1、YKL-40 水平比较

Table 1. Comparison of serum Ang-1 and YKL-40 levels among the three groups 单位: $\mu\text{g/L}$

指标	对照组 ($n=90$)	未合并 CAL 组 ($n=69$)	合并 CAL 组 ($n=21$)	P
Ang-1	76.83 \pm 8.27	65.53 \pm 7.62 ^a	41.48 \pm 5.88 ^{ab}	0.000
YKL-40	49.74 \pm 5.11	63.24 \pm 7.39 ^a	87.71 \pm 9.45 ^{ab}	0.000

注:a 为 $P < 0.05$,与对照组比较;b 为 $P < 0.05$,与未合并 CAL 组比较。

2.2 凝血功能指标比较

与未合并 CAL 组相比,合并 CAL 组血清 TT、APTT 降低,FIB 水平升高($P < 0.05$;表 2)。

表 2. 未合并 CAL 组与合并 CAL 组凝血功能指标比较

Table 2. Comparison of coagulation function indicators between the non-CAL group and the CAL group

指标	未合并 CAL 组 ($n=69$)	合并 CAL 组 ($n=21$)	P
TT/s	16.98 \pm 3.89	14.05 \pm 2.61	0.002
APTT/s	22.83 \pm 3.27	20.08 \pm 3.34	0.001
FIB/(g/L)	5.45 \pm 1.12	6.97 \pm 1.24	0.000

2.3 未合并 CAL 组与合并 CAL 组炎症反应指标比较

与未合并 CAL 组相比,合并 CAL 组血清 CRP、TNF- α 、IL-6、WBC 水平升高($P < 0.05$;表 3)。

2.4 血清 Ang-1、YKL-40 水平与凝血功能、炎症反应指标的相关性

KD 患者血清 Ang-1、YKL-40 水平分别与 TT、APTT 无相关性($P > 0.05$),血清 Ang-1 水平与 FIB、CRP、TNF- α 、IL-6、WBC 水平呈负相关($P < 0.05$),血清 YKL-40 水平与 FIB、CRP、TNF- α 、IL-6、WBC 水平呈正相关($P < 0.05$;表 4)。

表 3. 未合并 CAL 组与合并 CAL 组炎症反应指标比较

Table 3. Comparison of inflammatory response indicators between the non-CAL group and the CAL group

指标	未合并 CAL 组 ($n=69$)	合并 CAL 组 ($n=21$)	P
CRP/(mg/L)	84.43 \pm 9.63	109.75 \pm 11.44	0.000
TNF- α /($\mu\text{g/L}$)	5.37 \pm 0.82	8.39 \pm 1.45	0.000
IL-6/(ng/L)	241.91 \pm 27.36	287.36 \pm 29.15	0.000
WBC/ 10^9 L^{-1}	12.77 \pm 2.34	15.93 \pm 2.85	0.000

表 4. 血清 Ang-1、YKL-40 水平与凝血功能、炎症反应指标的相关性

Table 4. Correlation between serum Ang-1 and YKL-40 levels with coagulation function and inflammatory response indicators

指标	Ang-1		YKL-40	
	r	P	r	P
TT	0.126	0.150	-0.179	0.258
APTT	0.164	0.213	-0.237	0.144
FIB	-0.500	0.000	0.421	0.000
CRP	-0.589	0.000	0.446	0.000
TNF- α	-0.682	0.000	0.575	0.000
IL-6	-0.508	0.000	0.523	0.000
WBC	-0.493	0.000	0.486	0.000

2.5 影响 KD 患者发生 CAL 的多因素 Logistic 回归分析

以 KD 患者是否并发 CAL 为因变量(发生 = 0, 未发生 = 1),以 TT、APTT、FIB、CRP、TNF- α 、IL-6、WBC、Ang-1、YKL-40 等入院实测值为自变量,进行多因素分析。结果显示,YKL-40 是影响 KD 患者并发 CAL 的危险因素,Ang-1 为其保护因素($P < 0.05$;表 5)。

表 5. 影响 KD 患者发生 CAL 的多因素 Logistic 回归分析

Table 5. Multivariate Logistic regression analysis on the occurrence of CAL in KD patients

影响因素	Wald χ^2	SE	β	OR	95% CI	P
TT	2.229	0.326	0.487	1.627	0.859 ~ 3.082	0.135
APTT	3.410	0.321	0.593	1.809	0.964 ~ 3.394	0.065
FIB	1.580	0.313	0.393	1.482	0.802 ~ 2.737	0.209
CRP	1.745	0.315	0.416	1.516	0.818 ~ 2.811	0.187
TNF- α	3.065	0.319	0.558	1.748	0.935 ~ 3.266	0.080
IL-6	3.510	0.324	0.607	1.835	0.972 ~ 3.463	0.061
WBC	3.653	0.335	0.640	1.897	0.984 ~ 3.658	0.056
Ang-1	9.053	0.044	-0.132	0.876	0.804 ~ 0.955	0.003
YKL-40	10.573	0.311	1.011	2.749	1.494 ~ 5.057	0.001

3 讨论

KD 是一种全身中小血管的炎症性疾病,其症状不典型,具有复杂性和多样性,目前发病机制尚未明确,若不救治,会造成冠状动脉受损,引起管腔扩张、冠状动脉管壁增厚,危及生命^[8-9]。KD 可造成多系统功能损伤,其中 CAL 是主要的心血管并发症,加重患者病情^[10]。因此,早期对患者病情做出诊断,评估患者冠状动脉情况有十分重要的作用^[11]。

Ang-1 是一种血管生成调节因子,能够维持血管稳定、内皮屏障功能、血管结构功能的完整性,可促进血管新生、成熟,研究发现 Ang-1 具有抗炎及抗血管渗漏等作用^[12-13]。研究表明,通过 Ang-1 基因治疗后的小鼠可对血管内皮生长因子诱发的血管渗漏进行拮抗,还可抑制炎症引起的中性粒细胞迁移^[14]。还有研究证实,急性心肌梗死患者血清 Ang-1 显著升高,并与冠状动脉狭窄程度密切相关,可反映急性冠状动脉综合征患者病情的严重程度^[15]。本研究中,KD 患者血清 Ang-1 水平降低,且合并 CAL 患者血清 Ang-1 水平降低,提示 Ang-1 可能参与了 KD 的发生发展过程。相关性分析显示,血清 Ang-1 与凝血功能、炎症反应指标均有一定的相关性,提示 Ang-1 与凝血功能和炎症反应关系密切。多因素分析显示,Ang-1 是影响 KD 患者并发 CAL 的保护因素,进一步证明了 Ang-1 对血管的保护作用,能够维持血管功能稳定及抗炎作用。

YKL-40 是几丁质酶家族的成员,是由活化的巨噬细胞、中性粒细胞和关节炎软骨细胞等分泌的非组织特异性炎症标志物^[16]。研究发现,YKL-40 是一种新型炎症因子,其炎症反应的严重程度决定冠状动脉粥样硬化性疾病的发生发展^[17-18]。研究表明,YKL-40 能反映冠心病患者的炎症情况^[18]。研究发现,血清 YKL-40 与冠状动脉内不稳定斑块的局部炎症反应、斑块破裂及血栓形成密切相关,对 CAL 的发生有较好的预测作用^[19]。本研究发现,KD 患者未合并与合并 CAL 患者血清 YKL-40 水平升高,提示血清 YKL-40 水平变化在一定程度上可反映 KD 患者的病情严重程度。经相关性分析发现,血清 YKL-40 与凝血功能、炎症反应指标密切相关,说明 YKL-40 上调可能会加重炎症反应。多因素 Logistic 回归分析显示,YKL-40 是影响 KD 患者并发 CAL 的危险因素,说明高水平 YKL-40 可能会增加血管炎症反应程度,出现血液高凝,导致 CAL 的发生。

综上所述,KD 合并 CAL 患者血清 Ang-1 水平降低,YKL-40 水平升高,且二者与凝血功能、炎症反应指标均有相关性,可能在 KD 的发生发展中起重要作用。本研究有一定局限性,样本量较小,并且未能阐明两个血清指标与凝血功能、炎症反应相关性的原因和机制,后期需多中心扩大样本进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] ZHANG Y, WANG Y F, ZHANG L, et al. Reduced platelet miR-223 induction in Kawasaki disease leads to severe coronary artery pathology through a miR-223/PDGFR β vascular smooth muscle cell axis[J]. *Circ Res*, 2020, 127(7): 855-873.
- [2] MOSSBERG M, MOHAMMAD A J, KAHN F, et al. High risk of coronary artery aneurysm in Kawasaki disease[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(4): 1910-1914.
- [3] VAN STIJN D, PLANKEN R N, GROENINK M, et al. Coronary artery assessment in Kawasaki disease with dual-source CT angiography to uncover vascular pathology[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(1): 432-441.
- [4] 汤卫忠,唐群力,翟大明. 心脏超声造影联合血清 PDGF-C 和 Ang-1 预测冠心病主要心血管不良事件的临床价值[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(3): 333-337. TANG W Z, TANG Q L, ZHAI D M. Clinical value of cardiac ultrasonic contrast combined with serum PDGF-C and Ang-1 in predicting major adverse cardiovascular events in patients with coronary heart disease[J]. *Lab Med Clin*, 2022, 19(3): 333-337.
- [5] 舒红军,郭靖涛,周江,等. 急性冠脉综合征患者血清 GDF-15 YKL-40 水平及颈动脉硬化与冠状动脉病变程度的关系[J]. *河北医学*, 2019, 25(6): 919-922. SHU H J, GUO J T, ZHOU J, et al. The relationship between serum GDF-15 YKL-40 levels and carotid atherosclerosis with the degree of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome[J]. *J Hebei Nat Sci*, 2019, 25(6): 919-922.
- [6] 陈树宝. 川崎病冠状动脉病变的影像学诊断[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2011, 26(21): 1619-1623. CHEN S B. Imaging diagnosis of coronary artery lesion in Kawasaki disease[J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2011, 26(21): 1619-1623.
- [7] 张清友,简佩君,杜军保,等. 风湿热、心内膜炎及川崎病委员会,美国心脏病学会及美国儿科学会川崎病的诊断、治疗及长期随访指南介绍[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2012, 27(13): 1049-1056. ZHANG Q Y, JIAN P J, DU J B, et al. Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki disease: a

- statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association[J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2012, 27(13): 1049-1056.
- [8] CHIDAMBARAM A C, RAMAMOORTHY J G, ANANTHARAJ A. Neutrophil-lymphocyte ratio for predicting coronary artery lesions in children with Kawasaki disease[J]. *Indian Pediatr*, 2023, 60(3): 207-211.
- [9] SHI H Y, WENG F F, LI C, et al. Overweight, obesity and coronary artery lesions among Kawasaki disease patients[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021, 31(5): 1604-1612.
- [10] LI C C, DU Y M, WANG H W, et al. Neonatal Kawasaki disease: case report and literature review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(7): e24624.
- [11] 梁建光, 李艳丽, 何忠浩, 等. 血管内超声参数与非ST段抬高型急性心肌梗死患者冠状动脉病变及左心室功能的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(2): 131-138.
- LIANG J G, LI Y L, HE Z H, et al. Relationship between intravascular ultrasound parameters and coronary artery disease and left ventricular function in patients with non-ST segment elevation acute myocardial infarction[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(2): 131-138.
- [12] NORAMBUENA-SOTO I, LOPEZ-CRISOSTO C, MARTINEZ-BILBAO J, et al. Angiotensin-(1-9) in hypertension[J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 203: 115183.
- [13] SILVA G M, FRANÇA-FALCÃO M S, CALZERRA N T M, et al. Role of renin-angiotensin system components in atherosclerosis: focus on Ang-II, ACE2, and Ang-1-7[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 1067.
- [14] 蒋欣语, 李笑雨, 郭锡汉, 等. 同型半胱氨酸通过影响 Ang-1 和 Survivin 表达改变血管内皮通透性[J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(2): 442-444.
- JIANG X Y, LI X Y, GUO X H, et al. Homocysteine alters endothelial permeability by affecting the expression of Ang-1 and Survivin[J]. *Chin J Gerontol*, 2023, 43(2): 442-444.
- [15] PANG S S, TAO Z X, MIN X Y, et al. Correlation between the serum platelet-derived growth factor, angiopoietin-1, and severity of coronary heart disease[J]. *Cardiol Res Pract*, 2020, 2020: 3602608.
- [16] SPECJALSKI K, ROMANTOWSKI J, NIEDOSZYTKO M. YKL-40 as a possible marker of neutrophilic asthma[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1115938.
- [17] DENG Y J, LI G Y, CHANG D, et al. YKL-40 as a novel biomarker in cardio-metabolic disorders and inflammatory diseases[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 511: 40-46.
- [18] WANG Y, LI B H, JIANG Y, et al. YKL-40 is associated with ultrasound-determined carotid atherosclerotic plaque instability[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 622869.
- [19] 宋智勇, 姜超, 罗东雷, 等. 急性冠脉综合征患者血清 GDF-15、YKL-40 及 LDL-C/HDL-C 与冠脉病变程度的关系[J]. *山东医药*, 2021, 61(35): 59-61.
- SONG Z Y, JIANG C, LUO D L, et al. The relationship between serum GDF-15, YKL-40, LDL-C/HDL-C and degree of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome [J]. *Shandong Med J*, 2021, 61(35): 59-61.

(此文编辑 文玉珊)