

# 不典型川崎病患儿 Th17 细胞因子水平 与冠状动脉病变的关系

郭东梅, 张文华, 周锦云

(天津市第四中心医院儿科, 天津 300143)

**摘要:**目的 分析不典型川崎病患儿 Th17 细胞因子水平与冠状动脉病变的关系。方法 选取 2019 年 1 月—2021 年 12 月天津市第四中心医院门诊及住院收治的不典型川崎病患儿 102 例作为疾病组,另选取同期接收的 98 例健康体检儿童作为对照组,记录两组血清白细胞(WBC)、血小板计数(PLT)、红细胞沉降率(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、白介素-17A(IL-17A)水平,比较两组血清 IL-17A 水平。采用 Logistic 多元回归分析探讨血清 IL-17A 水平与疾病组冠状动脉病变的关系。结果 疾病组血清 IL-17A 水平为  $(14.89 \pm 2.45)$  ng/L,高于对照组的  $(4.52 \pm 0.58)$  ng/L,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );疾病组冠状动脉病变发生率为 25.49%,冠状动脉病变发生者 WBC、PLT、ESR、CRP 水平、IL-17A 水平均高于未发生冠状动脉病变者,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );WBC、PLT、ESR、CRP、IL-17A 水平均是疾病组冠状动脉病变的影响因素 ( $OR = 2.415, 2.782, 2.816, 3.649, 4.493, P < 0.05$ )。结论 不典型川崎病患儿 Th17 细胞因子 IL-17A 水平升高,且 WBC、PLT、ESR、CRP 均是冠状动脉病变发生的影响因素。

**关键词:**不典型川崎病;辅助性 T 细胞 17;白介素-17A;冠状动脉病变

中图分类号:R725.9

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.22.018

文章编号:1006-1959(2022)22-0092-04

## The Relationship Between Th17 Cytokine Levels and Coronary Artery Lesions in Children with Atypical Kawasaki Disease

GUO Dong-mei, ZHANG Wen-hua, ZHOU Jin-yun

(Department of Pediatrics, Tianjin Fourth Central Hospital, Tianjin 300143, China)

**Abstract:** **Objective** To analyze the relationship between Th17 cytokine levels and coronary artery lesions in children with atypical Kawasaki disease. **Methods** A total of 102 children with atypical Kawasaki disease admitted to the outpatient and inpatient departments of Tianjin Fourth Central Hospital from January 2019 to December 2021 were selected as the disease group, and 98 healthy children received physical examination during the same period were selected as the control group. The levels of serum white blood cell (WBC), platelet count (PLT), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and interleukin-17A (IL-17A) were recorded in the two groups, and the levels of serum IL-17A were compared between the two groups. Logistic multiple regression analysis was used to explore the relationship between serum IL-17A level and coronary artery disease in the disease group. **Results** The serum IL-17A level in the disease group was  $(14.89 \pm 2.45)$  ng/L, which was higher than  $(4.52 \pm 0.58)$  ng/L in the control group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The incidence of coronary artery disease in the coronary artery disease group was 25.49%. The levels of WBC, PLT, ESR, CRP and IL-17A in patients with coronary artery disease were higher than those without coronary artery disease, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The levels of WBC, PLT, ESR, CRP and IL-17A were the influencing factors of coronary artery disease in the disease group ( $OR = 2.415, 2.782, 2.816, 3.649, 4.493, P < 0.05$ ). **Conclusion** The level of Th17 cytokine IL-17A is increased in children with atypical Kawasaki disease, and WBC, PLT, ESR and CRP are the influencing factors of coronary artery disease.

**Key words:** Atypical Kawasaki disease; Helper T cell 17; Interleukin-17A; Coronary artery disease

川崎病(atypical kawasaki disease)是临床常见的急性血管炎,多发于婴幼儿,常见发热、结膜炎、淋巴结肿大、皮疹等表现,具有自限性特征。调查指出<sup>[1]</sup>,川崎病的发病率约为 0.2/万~3.4/万,多数患儿预后良好。另有研究指出<sup>[2]</sup>,在川崎病患儿中约有 27% 的患者发病后 1 个月内出现冠状动脉病变,其中不典型川崎病与完全性川崎病患儿冠状动脉病变的发生率相近,由于前者发病年龄普遍低于后者,患儿脏器娇嫩,造成的危害也更严重。但是目前人们对于不典型川崎病患儿冠状动脉病变的危险因素及病变机理仍缺乏深入的认识。辅助性 T 细胞 17(Th17)是一种

CD4<sup>+</sup>辅助性 T 细胞,白介素-17(IL-17)是该细胞分泌的特征性因子,包含 A、B 等分型,在炎症反应、自身免疫性疾病、肿瘤免疫和移植排斥反应等中均有重要作用<sup>[3]</sup>。研究指出<sup>[4-5]</sup>,Th17 细胞分泌的 IL-17A 有很强的促炎作用,可促进肿瘤坏死因子- $\alpha$  及趋化因子等的表达,进而趋化中性粒细胞与单核细胞向炎症部位聚集,介导炎性浸润,造成组织损伤。也有研究指出<sup>[6]</sup>,在不典型川崎病患儿中 Th17 细胞比例升高,血清 IL-17A 水平也高于健康儿童。据此可以推测,Th17 细胞因子很可能参与不典型川崎病的发生,而冠状动脉病变是血管炎的主要并发症,很可能也与该细胞因子相关。为验证此推测,本研究选取 102 例不典型川崎病患儿和 98 例健康儿童展开试验,报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取天津市第四中心医院 2019 年 1 月—2021 年 12 月收治的 102 例不典型川崎病患

作者简介:郭东梅(1986.11-),女,天津人,硕士,主治医师,主要从事儿童呼吸系统疾病、过敏性疾病的诊治研究

通讯作者:周锦云(1964.5-),女,天津人,本科,副主任医师,主要从事儿童呼吸系统疾病、内分泌疾病的诊治研究

儿作为疾病组,另选取同期接收的 98 例健康体检儿童作为对照组。疾病组男 62 例,女 40 例,年龄 2 个月~8 岁,平均年龄(4.25±0.48)岁,体质量 3.5~32 kg,平均体质量(17.52±3.10)kg,发热时间 5~9 d,平均发热时间(8.15±1.92)d,临床症状:双侧眼球结膜充血 96 例、杨梅舌 92 例、口腔咽部黏膜弥漫性充血 89 例、不定形皮疹 100 例、指(趾)端改变 94 例;对照组男 60 例,女 38 例,年龄 3 个月~8 岁,平均年龄(4.20±0.35)岁;体质量 3.8~30 kg,平均体质量(17.26±3.08)kg。两组性别、年龄及体质量比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则,患儿家属已签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①疾病组均为初诊患儿,且均确诊为不典型川崎病<sup>[7]</sup>,即:①发热时间 $\geq 5$  d;②双侧眼球结膜充血;③口腔潮红、杨梅舌、口腔咽部黏膜弥漫性充血;④不定形皮疹;⑤急性期手足硬性水肿,掌跖及指趾端红斑,恢复期甲床皮肤移行处有膜状脱皮;⑥急性期非化脓性颈部淋巴结肿大;同时符合上述 5 项症状或 4 项症状+冠状动脉瘤(或扩张)并排除其它疾病即可确诊;②对照组均为健康儿童;③年龄 $\leq 8$  岁。排除标准:①合并其它感染性疾病者,如病毒、葡萄球菌、溶血性链球菌等感染;②川崎病发病前已经存在冠状动脉病变者;③有其他可能影响 Th17 细胞因子水平的疾病者,如哮喘、过敏性鼻炎、系统性硬皮病等;④有其它可能造成冠状动脉病变的原发疾病者,如重症肺炎等;⑤有药物滥用史者。

1.3 方法 Th17 细胞因子水平检测:采用酶联免疫法(ELISA)检测,其中人血清 IL-17A ELISA 检测试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司。疾病组均于开始治疗前空腹抽取肘静脉血 1 ml,对照组待检测标本均为体检时多余空腹肘静脉血,3500 r/min 离心分离 10 min,离心半径 8 cm。设置标准品孔和样本孔,前者加入不同浓度标准品各 50  $\mu$ l,待检测样本孔加入待检测样本 50  $\mu$ l,标准品孔与样本孔每孔加入 50  $\mu$ l 生物素,封住反应孔,100 r/min 混板,室温 120 min,加入洗涤液,反复洗板 4 次,加底物溶液,室温避光显色。终止反应后以美国 Awareness Stat Fax 4700 型酶标仪测定各孔 450 nm 波长处的吸光度值,绘制标准曲线,按曲线方程计算两组血清 IL-17A 浓度。冠状动脉病变判断<sup>[8]</sup>:包括冠状动脉扩张和冠状动脉瘤,其中冠状动脉扩张:冠状动脉内径增大(年龄 $\leq 3$  岁者在 2.5~4 mm,年龄 3~9 岁者在 3~4 mm),冠状动脉内径/主动脉根部内径在 0.16~0.3;冠状动脉瘤:冠状动脉内径出现近似球形、囊状、梭形或串珠改变,内径 4~8 mm,且冠状动脉内

径/主动脉根部内径 $\geq 0.3$ ,若瘤径 $\geq 8$  mm 且冠状动脉内径/主动脉根部内径 $\geq 0.6$  则称为巨大冠状动脉瘤。Th17 细胞因子水平与冠状动脉病变的关系分析:疾病组患儿均参照《诸福棠实用儿科学》<sup>[9]</sup>中标标准治疗,另总结不典型川崎病患儿冠状动脉病变的可能影响因素,包括性别、年龄、体质量(kg)、发热时间、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(N)、血小板计数(PLT)、血红蛋白(Hb)、红细胞沉降率(ESR)、血钠、血清 C 反应蛋白(CRP)水平、血清 IL-17A 水平等,将其作为自变量,除性别男性赋值为 1、女性赋值为 0 外其余自变量均按照实测值赋值(所有指标均为治疗前检测水平),将是否发生冠状动脉病变作为因变量,分析自变量与因变量的关系。

1.4 观察指标 记录疾病组患儿发热时间、WBC、N、PLT、Hb、ESR、血钠、CRP 水平;比较疾病组与对照组血清 IL-17A 水平;分析血清 IL-17A 水平与疾病组冠状动脉病变的关系,记录冠状动脉病变的危险因素、比值比(OR)。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 24.0 统计学软件处理数据,计量资料经检验符合正态分布,用( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料用[ $n(\%)$ ]表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;采用 Logistic 多元回归分析探讨血清 IL-17A 水平与疾病组冠状动脉病变的关系; $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 疾病组与对照组血清 IL-17A 水平比较 疾病组血清 IL-17A 水平为(14.89±2.45)ng/L,对照组为(4.52±0.58)ng/L。疾病组血清 IL-17A 水平高于对照组,差异有统计学意义( $t=40.813$ , $P=0.000$ )。

2.2 疾病组中冠状动脉病变发生与否患儿的一般资料比较 疾病组患儿中共有 26 例并发冠状动脉病变,其中冠状动脉扩张 19 例、冠状动脉瘤 7 例(有 1 例为巨大冠状动脉瘤),冠状动脉病变发生率为 25.49%。发生冠状动脉病变患儿与未发生患儿的性别、年龄、体质量、发热时间、N、Hb、ESR、血钠比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );冠状动脉病变者 WBC、PLT、ESR、血清 CRP 水平、血清 IL-17A 水平均高于未发生病变者,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

2.3 疾病组血清 IL-17A 水平与冠状动脉病变的关系 经单因素分析可知,WBC、PLT、ESR、CRP、IL-17A 水平与疾病组冠状动脉病变发生均有关( $P<0.05$ );经 Logistic 多元回归分析可知,WBC、PLT、ESR、CRP、IL-17A 水平均是疾病组冠状动脉病变的危险因素( $OR=2.415$ 、 $2.782$ 、 $2.816$ 、 $3.649$ 、 $4.493$ , $P<0.05$ ),见表 2。

表1 疾病组中冠状动脉病变发生与否患儿的一般资料比较[n(%),  $\bar{x} \pm s$ ]

一般资料	冠状动脉病变(n=26)	未发生冠状动脉病变(n=76)	统计值	P
性别			$\chi^2=0.310$	0.578
男	17(65.38)	45(59.21)		
女	9(34.62)	31(40.79)		
年龄(岁)	4.15±0.45	4.28±0.51	t=1.154	0.251
体质量(kg)	16.68±3.04	17.81±3.45	t=1.484	0.141
发热时间(d)	8.47±2.12	8.04±1.88	t=0.974	0.332
WBC( $\times 10^9/L$ )	15.21±2.37	12.86±2.42	t=4.296	0.000
N( $\times 10^9/L$ )	8.62±1.73	8.01±1.69	t=1.579	0.117
PLT( $\times 10^{12}/L$ )	472.75±76.93	416.29±61.25	t=3.793	0.000
Hb(g/L)	101.25±18.13	104.38±19.75	t=0.712	0.478
ESR(mm/h)	79.42±10.06	71.88±9.95	t=3.326	0.001
血钠(mmol/L)	133.48±32.04	137.69±34.51	t=0.546	0.586
CRP(mg/L)	79.82±9.17	68.30±8.52	t=5.837	0.000
IL-17A(ng/L)	22.46±4.13	12.30±2.26	t=15.717	0.000

表2 疾病组血清 IL-17A 水平与冠状动脉病变发生的关系

因素	单因素分析			多因素分析		
	P	OR	95%CI	P	OR	95%CI
WBC	0.012	2.395	1.996~2.403	0.009	2.415	1.989~2.512
PLT	0.005	2.714	2.158~2.889	0.010	2.782	2.398~2.874
ESR	0.028	2.808	2.670~3.015	0.024	2.816	2.689~3.092
CRP	0.031	3.652	3.402~3.897	0.039	3.649	3.543~3.975
IL-17A	0.007	4.487	4.024~4.558	0.011	4.493	4.105~4.561

### 3 讨论

川崎病的发病机制目前尚未完全明确,有研究认为该病可能与链球菌感染有关<sup>[10]</sup>,也有研究指出动物间致病的耶尔森菌中的假结核型株感染所致的黏膜皮肤淋巴结综合征与该病的临床症状相近<sup>[11]</sup>,但是目前并未找到确切的证据。并发冠状动脉病变是川崎病患者常见不良预后的原因,而如何预防该并发症则是困扰儿科医务工作者的难题。本研究中疾病组冠状动脉病变的发生率为 25.49%,与既往 Kobayashi J<sup>[12]</sup>报道的 23.28%接近,但二者均低于张颖等<sup>[13]</sup>报道的 65.00%,可能与所选对象的病情、临床分期、治疗方式等有关。但本研究与上述报道均证实不典型川崎病患者中有冠状动脉病变的发生风险。因此临床医师应当积极探讨此类患儿发生冠状动脉病变的危险因素,以指导临床诊治工作。

T 淋巴细胞功能失调是血管内皮损伤发生和发展的关键因素,以活化的 CD4<sup>+</sup>Th 细胞因子高表达和 CD8<sup>+</sup>Treg 细胞因子低表达为主要表现,可导致细胞免疫功能高度活化。本研究结果显示,不典型川崎病患者 Th17 细胞因子 IL-17A 水平高于健康儿童,可知 IL-17A 高表达可能与不典型川崎病的发

生相关。Th17 细胞具有多种生物学效应,在常见的急性炎症疾病和自身免疫性疾病的调节轴中均有重要作用。Th17 细胞主要分泌 IL-17A,该因子具有强促炎作用,还可促进趋化因子与基质金属蛋白酶的表达,趋化炎症因子和炎性细胞至病变部位,介导组织渗透及血管内皮损伤。有研究显示<sup>[14]</sup>,川崎病患者血清 IL-17A 水平较健康儿童升高,本研究与该报道结果相符。另有报道指出<sup>[15]</sup>,IL-17A 可与白介素-1 $\beta$  和肿瘤坏死因子- $\alpha$  等常见的促炎症因子协同作用,加重炎症反应所致的组织损伤。本研究还发现,疾病组中冠状动脉病变发生者血清 IL-17A 水平高于未发生冠状动脉病变者,且该指标是患儿发生冠状动脉病变的危险因素。Th17 细胞分泌的 IL-17A 可对不同靶点细胞产生作用,诱导各种促炎症因子的分泌,触发炎症递质合成与释放,因此该指标水平越高,对冠状动脉血管内皮组织造成炎症反应性损伤的几率越大,且病变程度越严重。此外,IL-17A 参与慢性炎症的调控、冠脉粥样硬化病变、血栓形成等作用也在国内外相关报道中得到证实<sup>[16-18]</sup>,该因子含量增高还可加速动脉粥样硬化病变的形成与发展,驱动粥样硬化斑块破裂,在冠状动脉瘤发生

过程中也有促进作用。

本研究还发现,WBC、PLT、ESR、CRP 水平也与不典型川崎病患儿冠状动脉病变发生有关,且均是其危险因素,与既往相关报道结果一致<sup>[19,20]</sup>。川崎病的发生与血管炎症免疫反应有关,该病可增加促炎症细胞因子的含量,增加 WBC 水平,还可诱导 PLT 活化与黏附,增加 PLT 水平,导致 ESR 加快,最终引起冠状动脉进行性狭窄;且川崎病患儿的病情越严重,上述指标的水平越高,冠状动脉受到的炎症反应损伤也越严重,冠状动脉病变的发生风险也越高。血清 CRP 是机体炎症反应发生与严重程度的重要评价指标,其水平升高意味着机体对冠状动脉血管内皮产生的炎症反应性损伤越重,因此冠状动脉病变的发生风险越高。也有研究显示<sup>[21]</sup>,川崎病患儿冠状动脉病变的发生与 WBC 和 PLT 水平无关,与本研究报道不一致,可能是因为指标检测时刻点不一致、疾病治疗方法不同、超声检查仪器的灵敏度差异等造成的。

综上所述,不典型川崎病患儿血清 IL-17A 水平偏高,且发生冠状动脉病变者其水平更高,WBC、PLT、ESR、CRP 与 IL-17A 水平均是不典型川崎病患儿发生冠状动脉病变的危险因素。在临床中,应当监控不典型川崎病患儿上述指标,并积极采取完善的措施预防冠状动脉病变的发生。

#### 参考文献:

- [1]潘晶莹.我国川崎病的流行病学特征[J].国际儿科学杂志,2013,40(5):66-69.
- [2]闫小红,刘淑霞,刘云,等.川崎病流行病学特征及冠状动脉损害的相关因素分析[J].临床儿科杂志,2010,28(7):636-639.
- [3]Tamehiro N,Nishida K,Sugita Y,et al.Ras homolog gene family H (RhoH) deficiency induces psoriasis-like chronic dermatitis by promoting TH17 cell polarization [J].J Allergy Clin Immunol,2019,143(5):1878-1891.
- [4]Koizumi K,Hoshiai M,Moriguchi T,et al.Plasma Exchange Downregulates Activated Monocytes and Restores Regulatory T Cells in Kawasaki Disease[J].Ther Apher Dial,2019,23(1):92-98.
- [5]Furie M,Kadono T.The contribution of IL-17 to the development of autoimmunity in psoriasis [J].Innate Immun,2019,25(6):337-343.
- [6]饶晓红,童文娟,陈丁丁.川崎病并发感染患儿 Treg/Th17 细胞,免疫功能的变化及临床意义[J].中国医药导报,2020,17(5):91-94.

- [7]杜忠东.川崎病(精)[M].北京:科技文献出版社,2009:177-182.
- [8]陈树宝,孙锐.小儿心脏病学前沿:新理论与新技术[M].北京:科学出版社,2015:144-158.
- [9]胡亚美,江载芳.诸福棠实用儿科学(第 7 版)(上下)(精)[M].北京:人民卫生出版社,2012:173-181.
- [10]Fuller MG.Kawasaki Disease in Infancy [J].Adv Emerg Nurs J,2019,41(3):222-228.
- [11]Sakurai Y.Autoimmune Aspects of Kawasaki Disease[J].J Invest Allergol Clin Immunol,2019,29(4):251-261.
- [12]Kobayashi J.Multiple Coronary Artery Bypass Grafting for Kawasaki Disease -Associated Coronary Artery Disease [J].Ann Thorac Surg,2019,108(3):799-805.
- [13]张颖,犹登霞,周杰林.典型川崎病与不完全川崎病的临床特征分析[J].中国妇幼健康研究,2018,29(11):124-128.
- [14]Kong WX, Ma FY, Fu SL, et al.Biomarkers of intravenous immunoglobulin resistance and coronary artery lesions in Kawasaki disease[J].World J Pediatr,2019,15(2):168-175.
- [15]Ito R,Katano I,Otsuka I,et al.Exacerbation of pathogenic Th17 -cell -mediated cutaneous graft -versus -host -disease in human IL -1 $\beta$  and IL -23 transgenic humanized mice [J].Biochem Biophys Res Commun,2019,516(2):480-485.
- [16]吴克义,张春丽,陈妙月,等.川崎病合并感染患儿血清 T 细胞亚群,免疫功能的变化[J].中国卫生检验杂志,2019,29(12):101-103.
- [17]Xu M,Jiang Y,Wang J,et al.Distribution of distinct subsets of circulating T follicular helper cells in Kawasaki disease [J].BMC Pediatr,2019,19(1):43.
- [18]Furie K,Ito T,Tsuji G,et al.Psoriasis and the TNF/IL23/IL17 axis[J].G Ital Dermatol Venereol,2019,154(4):418-424.
- [19]行海舰,李健,肖红玉,等.150 例川崎病患儿的冠脉受损的高危因素分析[J].现代生物医学进展,2020,20(21):78-81.
- [20]Hamada H,Suzuki H,Onouchi Y,et al.Efficacy of primary treatment with immunoglobulin plus ciclosporin for prevention of coronary artery abnormalities in patients with Kawasaki disease predicted to be at increased risk of non-response to intravenous immunoglobulin (KAICA): a randomised controlled, open-label, blinded-endpoints, phase 3 trial[J].Lancet,2019,393(10176):1128-1137.
- [21]van Stijn-Bringas Dimitriades D,Planken RN,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.

收稿日期:2022-10-25;修回日期:2022-11-05

编辑/成森