

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.14.020

心电图 QT 间期离散度联合 25-(OH)D、GDF-15、PTX3 对川崎病患者冠状动脉损伤的评估价值*

洪柳 肖凤林[△] 程家乐 张丽 陈丹

(长沙市妇幼保健院功能科 湖南长沙 410007)

摘要 目的:探讨心电图 QT 间期离散度(QTd)联合 25-羟维生素 D[25-(OH)D]、生长分化因子-15(GDF-15)、正五聚蛋白 3 (PTX3)对川崎病患者冠状动脉损伤(CAL)的评估价值。**方法:**选择 2018 年 6 月至 2023 年 6 月我院收治的 180 例川崎病患者,根据是否发生 CAL 将其分为 CAL 组(36 例)和非 CAL 组(144 例)。所有患儿接受心电图检查获得 QTd、校正 QT 离散度(QTcd),同时检测血清 25-(OH)D、GDF-15、PTX3 水平。多因素 Logistic 回归分析影响川崎病患者发生 CAL 的因素,并构建多指标联合应用的 Log P 模型。受试者工作特征(ROC)曲线分析 QTd、25-(OH)D、GDF-15、PTX3 对川崎病患者 CAL 发生的预测价值。**结果:**CAL 组 QTd、QTcd、GDF-15、PTX3 水平高于非 CAL 组 ($P<0.05$),25-(OH)D 水平低于非 CAL 组 ($P<0.05$)。治疗无应答、高 QTd、高 QTcd、高 GDF-15、高 PTX3 是川崎病患者发生 CAL 的危险因素($P<0.05$),高 25-(OH)D 是保护因素($P<0.05$)。构建多指标联合应用的 Log P 模型分别为:A:心电图参数模型: $\text{Ln}(P/1-P)=0.512 \times \text{QTd}+0.596 \times \text{QTcd}$;B:血清 3 指标模型: $\text{Ln}(P/1-P)=0.712 \times \text{GDF-15}+0.626 \times \text{PTX3}-0.609 \times 25-(\text{OH})\text{D}$;C:5 因子联合应用模型(上述 A+B 模型): $\text{Ln}(P/1-P)=0.512 \times \text{QTd}+0.596 \times \text{QTcd}+0.712 \times \text{GDF-15}+0.626 \times \text{PTX3}-0.609 \times 25-(\text{OH})\text{D}$ 。经 ROC 分析知,A、B、C 模型对川崎病患者发生 CAL 均有一定的预测效能,其 ROC-AUC(0.95CI)分别为:0.709(0.490~0.921)、0.787(0.579~0.966)、0.835(0.699~0.955)。其中 C 联合应用模型的预测效能最高。**结论:**川崎病伴 CAL 患儿的 QTd 增加、QTcd 增加、GDF-15 升高、PTX3 升高,25-(OH)D 下降,联合检测上述指标对川崎病患者 CAL 的发生具有较高的预测效能。

关键词:心电图;QT 间期离散度;25-(OH)D;GDF-15;PTX3;川崎病;冠状动脉损伤

中图分类号:R540.41;R543;R725.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)14-2709-05

Value of Electrocardiogram QT Interval Dispersion Combined with 25-(OH)D, GDF-15 and PTX3 in the Evaluation of Coronary Artery Lesions in Children with Kawasaki Disease*

HONG Liu, XIAO Feng-lin[△], CHENG Jia-le, ZHANG Li, CHEN Dan

(Department of Functional, Changsha Maternal and Child Health Hospital, Changsha, Hunan, 410007, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the value of electrocardiogram QT interval dispersion (QTd) combined with 25-hydroxyvitamin D [25-(OH)D], growth differentiation factor-15 (GDF-15) and pentraxin 3 (PTX3) in the evaluation of coronary artery lesions (CAL) in children with Kawasaki disease. **Methods:** 180 children with Kawasaki disease admitted to our hospital from June 2018 to June 2023 were selected, and patients were divided into CAL group (36 cases) and non-CAL group (144 cases) according to whether CAL occurred. All children received electrocardiogram examination to obtain QTd and corrected QT dispersion (QTcd), and serum 25-(OH)D, GDF-15 and PTX3 levels were detected. The factors affecting the occurrence of CAL in children with Kawasaki disease were analyzed by multivariate Logistic regression analysis, and a Log P model of multi-index combined application was constructed. The predictive value of QTd, 25-(OH)D, GDF-15 and PTX3 for CAL in children with Kawasaki disease were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The levels of QTd, QTcd, GDF-15 and PTX3 in CAL group were higher than those in non-CAL group ($P<0.05$), and the level of 25-(OH)D was lower than that in non-CAL group ($P<0.05$). Treatment non-response, high QTd, high QTcd, high GDF-15, and high PTX3 were risk factors for CAL in children with Kawasaki disease ($P<0.05$), and high 25-(OH)D was a protective factor ($P<0.05$). The Log P models of multi-index combined application were constructed as follows: A: electrocardiogram parameter model: $\text{Ln}(P/1-P)=0.512 \times \text{QTd}+0.596 \times \text{QTcd}$; B: serum 3 index model: $\text{Ln}(P/1-P)=0.712 \times \text{GDF-15}+0.626 \times \text{PTX3}-0.609 \times 25-(\text{OH})\text{D}$; C: 5-factor joint application model (above A+B model): $\text{Ln}(P/1-P)=0.512 \times \text{QTd}+0.596 \times \text{QTcd}+0.712 \times \text{GDF-15}+0.626 \times \text{PTX3}-0.609 \times 25-(\text{OH})\text{D}$. ROC analysis showed that, models A, B and C had certain predictive efficacy for CAL in children with Kawasaki disease, and their ROC-AUC (0.95CI) were 0.709 (0.490~0.921), 0.787 (0.579~0.966) and 0.835 (0.699~0.955) respectively. C combined application model has the highest

* 基金项目:湖南省卫生健康委科研计划项目(D202303037007)

作者简介:洪柳(1989-),女,本科,主治医师,研究方向:心电图学与心电图诊断学,E-mail: hongl3747@163.com

[△] 通讯作者:肖凤林(1971-),女,本科,副主任医师,研究方向:心电图学与心电图诊断学,E-mail: 1050694075@qq.com

(收稿日期:2024-02-03 接受日期:2024-02-28)

prediction efficiency. **Conclusion:** The QTd increase, QTcd increased, GDF-15 increase, PTX3 increase, and 25-(OH)D decrease in children with Kawasaki disease with CAL, the combined detection of the above indicators has a high predictive efficiency for the occurrence of CAL in children with Kawasaki disease.

Key words: Kawasaki disease; Electrocardiogram; QT interval dispersion; 25-(OH)D; GDF-15; PTX3; Coronary artery lesions

Chinese Library Classification(CLC): R540.41;R543; R725.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)14-2709-05

前言

川崎病是一种发生于儿童早期的急性血管炎,病情严重可引起冠状动脉损伤(CAL),可出现冠状动脉扩张或动脉瘤,是儿童获得性心脏病的常见原因^[1,2],部分患儿经治疗后会发生CAL,导致死亡率增加^[3,4]。因此探寻川崎病患者发生CAL的潜在因素和标志物十分必要。心电图QT间期离散度(QTd)可反映心肌复极的不均一性,对诊断心脏缺血、室性心律失常和心源性猝死具有较高价值^[5],且可评估川崎病患者冠脉损伤的发生^[6]。25-羟维生素D[25-(OH)D]是一种反映维生素D状态临床指标,维生素D可抑制细胞炎症反应的产生,减轻对血管的损伤,其水平下降参与各种心血管事件的发生发展^[7,8]。研究显示,25-(OH)D可预测冠状动脉病变风险^[9]。生长分化因子-15(GDF-15)是一种转化生长因子家族成员,在应激和炎症条件下高度上调,参与血管和心肌炎症反应,与冠状动脉疾病、心力衰竭等心血管疾病有关,GDF-15水平还可反映冠状动脉损伤程度^[10]。正五聚蛋白3(PTX3)在炎症条件下可由心脏组织合成,参与动脉粥样硬化过程,与冠状动脉病变密切相关^[11]。本研究探讨QTd、校正QT离散度(QTcd)、25-(OH)D、GDF-15、PTX3联合检测评估川崎病患者CAL的应用价值,以降低临床川崎病患者CAL的发生风险。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2018年6月至2023年6月我院收治的180例川崎病患者,其中男性101例,女性79例;年龄1-7岁,平均(4.03±0.68)岁;治疗前热程3-10d,平均(7.00±1.82)d。纳入标准:(1)符合2017年美国心脏协会发布的川崎病诊断标准^[12];(2)处于急性发热期;(3)首次发病;(4)窦性心律;(5)年龄<12岁;(6)所有患儿家长或法定监护人均签署知情同意书。排除标准:(1)入组前已接受相关治疗者;(2)存在病毒感染,如丙型肝炎登革热和肺炎支原体肺炎等;(3)具有先天性心脏病或心血管疾病史;(4)存在严重肝肾功能不全;(5)存在全身免疫性疾病;(6)合并恶性肿瘤。我院伦理委员会已批准本研究。

1.2 CAL诊断标准^[13]及分组

超声心动图检查提示冠状动脉扩张或冠状动脉瘤形成,心电图出现心律失常、P-R间期延长、非特异性ST-T改变、碎裂(QRS)低电压等心肌损伤证据。根据是否发生CAL将180例川崎病患者分为CAL组(36例)和非CAL组(144例)。

1.3 资料收集

收集患儿年龄、性别、治疗前热程、治疗无应答、是否使用激素和实验室指标。治疗无应答定义为治疗后36h体温>38℃或2周内再次发热,并出现至少1项川崎病临床特征^[9]。实

验室指标包括:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、白细胞(WBC)、血小板计数(PLT)、血沉(ESR)。

1.4 心电图检查

所有患儿均接受十二导联心电图检查,检测QTd、校正QT间期离散度(QTcd),仪器为ECG-1350P(日本光电工业株式会社)和ECG-2350(上海光电医用电子仪器有限公司)。从QRS复合波开始到T波终点为QT间期,T波终点定义为返回基线的点。QTd为12导联同步心电图,同一心动周期中最大和最小QT间期之差。使用Bazzet公式计算校正后的QT(QTcd)=QT/RR区间的平方根^[14]。

1.5 25-(OH)D、GDF-15、PTX3检测

所有患儿均采集外周静脉血3mL注入无抗凝剂试管室温下放置至血标本凝固,移液管取上层液置于离心管离心(转速3000rpm,半径15cm,时间5min)获得上清液-80℃保存备检。采用酶联免疫吸附试验检测血清25-(OH)D、GDF-15、PTX3水平,25-(OH)D试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司;GDF-15试剂盒购自上海传秋生物科技有限公司;PTX3试剂盒购自上海抚生实业有限公司。仪器为HBS-1096A酶标分析仪(南京德铁实验设备有限公司)。

1.6 统计学分析

采用SPSS 28.0版统计学软件(美国IBM公司)分析数据。25-(OH)D、GDF-15、PTX3等计量资料服从正态分布表示为均值±标准差,使用student-t检验。计数资料以例数和百分比表示,使用卡方检验。多因素Logistic回归分析川崎病患者CAL发生的影响因素。并据以构建多指标联合应用之LogP模型。受试者工作特征(ROC)曲线分析QTd、25-(OH)D、GDF-15、PTX3对川崎病患者CAL的预测价值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 CAL组和非CAL组心电图QT间期离散度(QTd、QTcd)、25-(OH)D、GDF-15、PTX3比较

CAL组QTd、QTcd、GDF-15、PTX3水平高于非CAL组($P<0.05$),25-(OH)D水平低于非CAL组($P<0.05$),见表1。

2.2 川崎病患者发生CAL的单因素分析

CAL组血清WBC、CK-MB水平高于非CAL组($P<0.05$),治疗前热程长于非CAL组($P<0.05$),治疗无应答比例高于非CAL组($P<0.05$),两组年龄、性别、使用激素比例、PLT、ALT、AST、ESR、CK等比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

2.3 川崎病患者发生CAL的多因素Logistic分析

以川崎病患者是否发生CAL作为因变量(赋值:未发生=0,发生=1)。以表1、表2中具有统计学差异的因素:WBC、CK-MB、治疗前热程、治疗反应、QTd、QTcd、25-(OH)D、

GDF-15、PTX3 作为自变量(其中连续变量做降维处理,即按总均值转化成两分类变量,参见下表赋值设计),纳入多因素 Logistic 回归分析,并以向后逐步法排除无关变量。结果显示,治疗无应答、高 QTd、高 QTcd、高 GDF-15、高 PTX3 是川崎病患者发生 CAL 的危险因素($P<0.05$),高 25-(OH)D 则是保护因素($P<0.05$),见表 3。

表 1 CAL 组和非 CAL 组心电图 QT 间期离散度(QTd、QTcd)、25-(OH)D、GDF-15、PTX3 比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of electrocardiogram QT interval dispersion (QTd, QTcd), 25-(OH)D, GDF-15 and PTX3 between CAL group and non-CAL group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	QTd(ms)	QTcd(ms)	25-(OH)D (ng/mL)	GDF-15(ng/mL)	PTX3(μ g/L)
CAL group	36	43.02 \pm 8.19	55.26 \pm 12.65	20.32 \pm 6.11	1532.62 \pm 359.41	15.65 \pm 4.19
Non-CAL group	144	20.02 \pm 4.12	21.53 \pm 3.47	38.15 \pm 9.57	1002.32 \pm 101.43	9.02 \pm 2.21
t		23.831	28.222	-10.637	15.511	13.101
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 川崎病患者发生 CAL 的单因素分析

Table 2 Univariate analysis of CAL in children with Kawasaki disease

Items	CAL group(n=36)	Non-CAL group(n=144)	t/ χ^2	P
Age (years old, $\bar{x} \pm s$)	3.89 \pm 0.37	4.06 \pm 0.53	-1.815	0.071
Gender [n(%)]			0.090	0.764
Male	21(58.33)	80(55.56)		
Female	15(41.67)	64(44.44)		
Pretreatment heat course(d, $\bar{x} \pm s$)	8.02 \pm 1.91	6.75 \pm 1.38	4.546	<0.001
Treatment non-response[n(%)]	10(27.78)	14(9.72)	8.125	0.004
Hormone use [n(%)]				
Yes	28(77.78)	109(75.69)	0.069	0.793
No	8(22.22)	35(24.31)		
WBC($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	18.29 \pm 3.16	15.95 \pm 3.06	4.077	<0.001
PLT($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	362.72 \pm 35.51	359.32 \pm 33.89	0.533	0.595
ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$)	38.51 \pm 6.29	36.20 \pm 6.53	1.912	0.057
AST(U/L, $\bar{x} \pm s$)	27.10 \pm 4.28	25.89 \pm 4.57	1.438	0.152
ESR(mm/h, $\bar{x} \pm s$)	64.52 \pm 10.63	64.25 \pm 11.42	0.129	0.898
CK(U/L, $\bar{x} \pm s$)	46.85 \pm 9.06	45.38 \pm 7.37	1.020	0.309
CK-MB(U/L, $\bar{x} \pm s$)	19.65 \pm 5.12	14.32 \pm 4.12	6.599	<0.001

表 3 川崎病患者发生 CAL 的多因素 Logistic 分析

Table 3 Multivariate Logistic analysis of CAL in children with Kawasaki disease

Indicators/factors	Assignment design	β	Se	Wald χ^2	P	OR	OR 0.95CI
Constant	-	-0.305	0.132	5.319	0.021	-	-
Treatment non-response	1=no-response, 0=no	1.150	0.322	12.783	<0.001	3.157	1.680~5.937
QTd	1= \geq 24.62 ms, 0=no	0.512	0.129	15.873	<0.001	1.668	1.296~2.149
QTcd	1= \geq 28.28 ms, 0=no	0.596	0.168	12.634	<0.001	1.814	1.306~2.523
25-(OH)D	1= \geq 34.58 ng/mL, 0=no	-0.609	0.230	6.985	0.008	0.544	0.347~0.854
GDF-15	1= \geq 1,108.00 ng/mL, 0=no	0.626	0.244	6.562	0.010	1.871	1.159~3.017
PTX3	1= \geq 10.35 μ g/L, 0=no	0.712	0.294	5.883	0.015	2.038	1.145~3.626

Note: 24.62 ms, 28.28 ms, 34.58 ng/mL, 1,108.00 ng/mL, and 10.35 μ g/L were the total mean values of QTd, QTcd, GDF-15, PTX3, and 25-(OH)D for all samples, respectively.

2.4 川崎病患儿发生 CAL 的预测模型构建及预测效能的 ROC 分析

以本研究 CAL 组(n=36)为阳性样本,非 CAL 组(n=144)为阴性样本,探讨其预测评估效能。并基于上述 Logistic 回归结果及各患者样本对应的回归哑变量值,设计构造以下 3 个 LogP 模型:A:心电图参数模型:Ln(P/1-P)=0.512×QTd+0.596×QTcd;B:血清 3 指标模型:Ln(P/1-P)=0.712×GDF-15+0.626×PTX3-0.609×25-(OH)D;C:5 因子联合应用模型(上述

A+B 模型):Ln(P/1-P)=0.512×QTd+0.596×QTcd+0.712×GDF-15+0.626×PTX3-0.609×25-(OH)D。分别以上述模型值作为预测指标,代入 ROC 分析(组段法)。结果显示:A、B、C 等 3 个模型均有一定的对川崎病患儿发生 CAL 的预测效能,其 ROC-AUC (0.95CI) 分别为:0.709 (0.490~0.921)、0.787 (0.579~0.966)、0.835(0.699~0.955)。其中 C 联合应用模型的预测效能最高,见表 4、图 1。

表 4 川崎病患儿发生 CAL 的预测模型构建及预测效能的 ROC 分析结果

Table 4 ROC analysis results of predictive model construction and predictive efficacy of CAL in children with Kawasaki disease

Indicators	AUC(0.95CI)	Threshold value	Sensitivity	Specificity	Youden index	Degree of accuracy
A: electrocardiogram parameter model	0.709(0.490~0.921)	0.554	0.722	0.694	0.416	0.700
B: serum 3 index model	0.787(0.579~0.966)	0.365	0.750	0.764	0.514	0.761
C: 5-factor joint application model	0.835(0.699~0.955)	0.460	0.833	0.819	0.652	0.822

Note: The threshold value of each model (LogP parameter virtual threshold) is calculated based on the Ln (P/1-P) model.

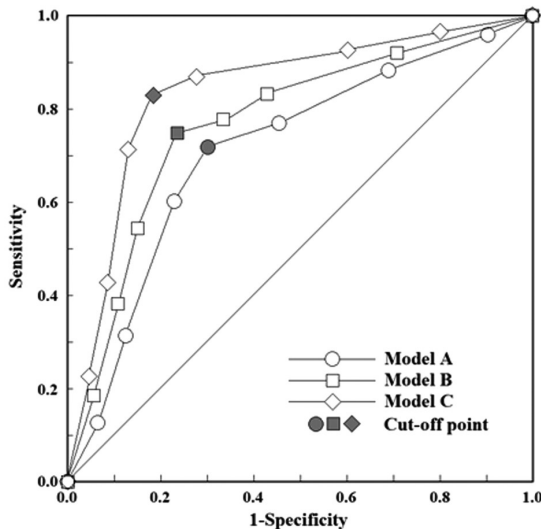


图 1 川崎病患儿发生 CAL 的预测模型的预测效能分析结果之 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of predictive efficacy analysis results of predictive model for CAL in children with Kawasaki disease

3 讨论

川崎病是一种常见于儿童的自身免疫性全身血管炎,主要表现为发热、皮疹、颈部淋巴结肿大、口腔黏膜红斑,常见于 5 岁以下儿童,该病具有自限性,但延迟治疗或未接受常规治疗的患儿 CAL 发生风险增加^[15]。CAL 病理特征是进行性功能障碍和内皮损伤、血小板广泛激活和血管平滑肌细胞去分化,病理性血管重构和永久性冠脉损伤,继而引起川崎病患儿冠状动脉瘤、冠状动脉扩张或狭窄、缺血性心脏病或猝死等不良事件^[16]。因此,探讨川崎病患儿 CAL 发生的相关因素和指标有助于优化川崎病治疗策略和临床管理,预防 CAL 的发生。

QTd、QTcd 可反映心肌复极的异质性,在心肌缺血的情况下 QTd、QTcd 增加,与心血管受累有关,可作为诊断各种心血管疾病的标志物^[17,18]。研究显示,院外心脏骤停住院患儿的 QTd、

QTcd 升高与较差的预后相关^[17]。另有研究显示,心肌梗死伴心律失常患儿 QTd 明显高于无心律失常事件患儿,QTd、QTcd 对心肌梗死患儿心律失常事件风险有预测价值^[18]。本研究发现,CAL 组 QTd、QTcd 大于非 CAL 组,表明伴 CAL 的川崎病患儿心电图去极化和复极化延长,且高 QTd、高 QTcd 是川崎病患儿发生 CAL 的危险因素。提示 QTd、QTcd 增加可反映川崎病患儿 CAL 风险。分析原因为与血管炎导致冠脉病变和心肌缺血有关,因为缺血缺氧心肌细胞复极过程可不同程度延缓,导致不同部位心肌复极时间存在一定差异。另外,迷走神经张力的减弱会导致外周血流阻力的增加,从而导致心肌需氧量的增加,心肌缺血,进一步引起 QTd 延长^[19,20]。表明 QTcd 可随着 KD 患儿心肌损伤程度加重而明显延长。

25-(OH)D 是维生素 D 的一种形式,维生素 D 不足可导致肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性和血管紧张素 II 活性升高,导致收缩压增高和左心室肥厚,引起心血管事件^[21]。维生素 D 还可通过激活内皮型一氧化氮合酶,促进内皮细胞产生一氧化氮,进一步减轻或避免血管内皮氧化应激,抑制动脉粥样硬化的发生发展,维生素 D 还可结合蛋白与血管内皮上 VDR 配体的结合发生紊乱,导致血管内皮功能障碍^[22]。同时有研究显示,25-(OH)D 可有效反映冠状动脉损伤程度^[23]。本研究发现,与非 CAL 组相比,CAL 组血清 25-(OH)D 水平显著降低,且低水平 GDF-15 是川崎病患儿发生 CAL 的危险因素,提示 25-(OH)D 缺乏可能导致川崎病患儿冠状动脉病理性改变。分析原因为 25-(OH)D 水平降低可加剧血管炎症反应,增加基质金属蛋白酶的活性,促进冠状动脉内皮功能障碍和血管重构,引起冠状动脉损伤,增加冠状动脉损伤程度^[24]。

GDF-15 在炎症和低氧血症中由血管、心肌等组织分泌,调节炎症反应、血管内皮细胞生长、分化和修复过程,与血管内皮损伤、动脉粥样硬化等密切相关^[25]。既往报道显示,急性心肌梗死患儿血清 GDF-15 水平增高,且与冠状动脉造影 SYNTAX 评分呈正相关^[26]。另有研究显示,冠心病患者 GDF-15 水平与冠脉损伤严重程度有关^[27]。GDF-15 是巨噬细胞抑制细胞因子 1,

在缺氧、机械损伤、氧化应激或炎症反应等条件下 GDF-15 表达高度上调,通过抑制巨噬细胞和内皮细胞活性,减轻炎症反应和血管内皮损伤^[28]。本研究发现,GDF-15 与川崎病患儿发生 CAL 也有关,且高水平 GDF-15 是川崎病患儿发生 CAL 的危险因素。推测川崎病患儿冠状动脉损伤后 GDF-15 表达反应性升高,以发挥心血管保护作用,抗心肌损伤及心肌重构。

PTX3 是一种急性期蛋白,由树突状细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、成纤维细胞、活化的内皮细胞等在炎症条件下分泌,加剧炎症反应^[29]。越来越多的证据表明 PTX3 参与动脉粥样硬化性疾病过程,比如,急性心肌梗死患儿血清 PTX3 水平显著增高,可预测急性心肌梗死发生及冠状动脉病变严重程度^[30]。急性冠脉综合征患儿血清 PTX3 水平增高与冠状动脉损伤程度以及不良预后有关^[31]。本研究中 CAL 组血清 PTX3 水平高于非 CAL 组,PTX3 是川崎病患儿发生 CAL 的危险因素,且高水平 PTX3 是川崎病患儿发生 CAL 的危险因素。推测因为川崎病患儿冠状动脉中性粒细胞,单核细胞和巨噬细胞浸润,促使白细胞介素-1、白细胞介素-1 β 以及肿瘤坏死因子- α 释放^[31],PTX3 水平升高可通过激活 p-选择素/基质金属蛋白酶-1 信号通路,减弱一氧化氮的产生,诱导血管内皮功能障碍和形态改变,同时 PTX-3 还与 p-选择素相互作用,促进淋巴细胞募集、血管炎症和内皮功能障碍^[32],引起冠状动脉损伤。

本研究多因素 Logistic 分析结果还显示,治疗无应答也是川崎病患儿发生 CAL 的危险因素,提示川崎病患儿病程较重,难以控制,延误治疗时机,增加 CAL 发生风险。本研究进一步行 ROC 曲线分析结果显示,5 因子联合应用模型对川崎病患儿 CAL 的 AUC 为 0.835,提示联合应用的预测效能更高。

综上所述,川崎病患儿的 QTd 增加、QTcd 增加、GDF-15 升高、PTX3 升高、25-(OH)D 降低与 CAL 发生有关,根据上述指标构建的联合预测模型对川崎病患儿发生 CAL 具有较高的预测价值。

参考文献(References)

[1] Zhang Y, Wang Y, 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] 王春笛,赵丽,秦雯,等.川崎病患儿并发冠状动脉损伤的危险因素及预测模型的构建与评价[J].*现代生物医学进展*, 2023, 23(19): 3636-3641.

[3] 钱翠平,黄晓碧,赵胜,等.儿童川崎病冠状动脉损伤危险因素 Logistic 回归分析[J].*安徽医科大学学报*, 2023, 58(3): 490-494.

[4] 胡红梅,邱云,谢帅,等.川崎病并发冠状动脉损伤的危险因素及预测因子研究[J].*保健医学研究与实践*, 2023, 20(8): 71-75.

[5] Suzuki D, Suzuki T, Fujino M, et al. The electrophysiological index can effectively predict subsequent coronary artery aneurysm in children with Kawasaki disease[J]. *Fujita Med J*, 2023, 9(4): 275-281.

[6] 许露婷,李星,吴彩云. QT 间期离散度与小川崎病心肌损伤的相关性分析[J].*中国妇幼保健研究*, 2020, 31(1): 22-26.

[7] 李娟,周国,肖明.血清 25-羟基维生素 D、血管生成素 1 与冠状动脉慢性完全闭塞病变侧支循环的关系[J].*山东医药*, 2022, 62(28): 76-80.

[8] Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/Vitamin D Studies

Collaboration. Estimating dose-response relationships for vitamin D with coronary heart disease, stroke, and all-cause mortality: observational and Mendelian randomisation analyses [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2024, 12(1): e2-e11.

[9] 阙学俊,吕少剑,卢业佳,等.血清 PA、NT-proBNP 与 25-(OH)D3 水平对川崎病患儿冠状动脉病变风险的预测价值[J].*川北医学院学报*, 2022, 37(6): 768-771.

[10] May BM, Pimentel M, Zimmerman LI, et al. GDF-15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2021, 116(3): 494-500.

[11] Premnath SM, Nanda SK, Ray L, et al. Association of Serum Pentraxin 3 and High-Sensitivity C-Reactive Protein with Severity of Coronary Stenosis [J]. *Int J Appl Basic Med Res*, 2022, 12 (4): 249-253.

[12] Mccrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2017, 135(17): e927-e999.

[13] JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and management of cardiovascular sequelae in Kawasaki disease (JCS 2008)--digest version[J]. *Circ J*, 2010, 74(9): 1989-2020.

[14] 张海波,李兵,刘晓宇,等.校正 QT 间期在急性 ST 段抬高心肌梗死中的变化特点及临床意义 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2012, 14(5): 489-492.

[15] Kuo HC. Diagnosis, Progress, and Treatment Update of Kawasaki Disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18): 13948.

[16] Iio K, Morikawa Y, Miyata K, et al. Identifying Kawasaki Disease With a Low Coronary Artery Aneurysm Risk [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2023, 42(7): 608-613.

[17] Kosmopoulos M, Roukoz H, Sebastian P, et al. Increased QT Dispersion Is Linked to Worse Outcomes in Patients Hospitalized for Out-of-Hospital Cardiac Arrest [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(16): e016485.

[18] Bazoukis G, Yeung C, Wui Hang Ho R, et al. Association of QT dispersion with mortality and arrhythmic events-A meta-analysis of observational studies[J]. *J Arrhythm*, 2019, 36(1): 105-115.

[19] Moghadam EA, Hamzehlou L, Moazzami B, et al. Increased QT Interval Dispersion is Associated with Coronary Artery Involvement in Children with Kawasaki Disease[J]. *Oman Med J*, 2020, 35(1): e88.

[20] Donuru A, Parekh M, Kandula VVR, et al. Coronary artery aneurysm in Kawasaki disease[J]. *Ann Pediatr Cardiol*, 2020, 13(3): 267-268.

[21] Renke G, Starling-Soares B, Baesso T, et al. Effects of Vitamin D on Cardiovascular Risk and Oxidative Stress [J]. *Nutrients*, 2023, 15(3): 769.

[22] Surdu AM, Pinzariu O, Ciobanu DM, et al. Vitamin D and Its Role in the Lipid Metabolism and the Development of Atherosclerosis [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(2): 172.

[23] 范迎春,李锋,朱孟霞,等.血清 25 (OH)D-3、miR-221 水平与冠状动脉病变程度、内皮功能的关系 [J]. *重庆医学*, 2019, 48(8): 1339-1343.

[24] Norouzi H, Ziaie N, Saravi M, et al. Association of vitamin D deficiency and premature coronary artery disease [J]. *Caspian J Intern Med*, 2019, 10(1): 80-85.

[25] 张凌宇,路强.生长分化因子 15 对新生血管作用机制的研究进展 [J]. *临床眼科杂志*, 2020, 28(6): 568-571. (下转第 2736 页)

- fibroblast growth factor to reduce hemorrhage after cervical loop electrosurgical excision procedure [J]. *BMC Womens Health*, 2023, 23(1): 385.
- [9] DU HX, Hu YY. Clinical Observation of Recombinant Bovine Basic Fibroblast Growth Factor as an Adjuvant Therapy for Patients with Atrophic Acne Scar [J]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2022, 44(2): 208-212.
- [10] 白子烨, 王怀谷, 张莉, 等. 局部氧疗联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子合并负压引流技术应用在慢性难愈性创面的疗效[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(20): 2561-2567.
- [11] Eichenfield DZ, Sprague J, Eichenfield LF. Management of Acne Vulgaris: A Review[J]. *JAMA*, 2021, 326(20): 2055-2067.
- [12] 中华医学会医学美学与美容学分会激光美容学组, 中华医学会皮肤性病学会美容激光学组, 中国医师协会美容与整形医师分会激光学组. 中国痤疮瘢痕治疗专家共识(2021)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54(9): 747-756.
- [13] Kurokawa I, Layton AM, Ogawa R. Updated Treatment for Acne: Targeted Therapy Based on Pathogenesis [J]. *Dermatol Ther (Heidelb)*, 2021, 11(4): 1129-1139.
- [14] 于瑞星, 薛珂, 崔勇. 痤疮瘢痕流行病学、发病机制及治疗学研究进展[J]. *中日友好医院学报*, 2019, 33(1): 29-31.
- [15] Amiri R, Khalili M, Mohammadi S, et al. Treatment protocols and efficacy of light and laser treatments in post-acne erythema [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2022, 21(2): 648-656.
- [16] Peng Y, Bai Z, Guo Y, et al. Effect of Cognitive Behavior Oriented Psychological Intervention on the Psychological Status of Depressed Facial Acne Scar Patients Undergoing Fractional Photothermolysis[J]. *J Craniofac Surg*, 2022, 33(5): 1493-1496.
- [17] Archer KA, Carniol P. Diode Laser and Fractional Laser Innovations [J]. *Facial Plast Surg*, 2019, 35(3): 248-255.
- [18] Kołodziejczak A, Rotsztein H. Efficacy of fractional laser, radiofrequency and IPL rejuvenation of periorbital region [J]. *Lasers Med Sci*, 2022, 37(2): 895-903.
- [19] Mu YZ, Jiang L, Yang H. The efficacy of fractional ablative carbon dioxide laser combined with other therapies in acne scars [J]. *Dermatol Ther*, 2019, 32(6): e13084.
- [20] Nicoli F, Orfanoti G, Ciudad P, et al. Correction of cicatricial ectropion using non-ablative fractional laser resurfacing [J]. *Lasers Med Sci*, 2019, 34(1): 79-84.
- [21] Taheri AR, Mashayekhi-Goyonlo V, Salehi M, et al. Non-Ablative Fractional 1,540-nm Er: Glass Laser in the Treatment of Atrophic Cutaneous Leishmaniasis Scars [J]. *Lasers Surg Med*, 2020, 52(2): 182-187.
- [22] Akerman L, Mimouni D, Nosrati A, et al. A Combination of Non-ablative Laser and Hyaluronic Acid Injectable for Postacne Scars: A Novel Treatment Protocol[J]. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2022, 15(3): 53-56.
- [23] 杜红霞, 胡媛媛. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子辅助治疗凹陷性痤疮瘢痕的临床观察 [J]. *中国医学科学院学报*, 2022, 44(2): 208-212.
- [24] Luo Y, Luan XL, Sun YJ, et al. Effect of recombinant bovine basic fibroblast growth factor gel on repair of rosacea skin lesions: A randomized, single-blind and vehicle-controlled study [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(4): 2725-2733.
- [25] Huang CH, Liu ZG, Zhang MC, et al. Efficacy of a recombinant bovine basic fibroblast growth factor gel for the treatment of moderate dry eye: a multicenter randomized double-blind parallel controlled clinical trial[J]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*, 2021, 57(12): 930-938.
- [26] Shishido T, Ono Y, Kumazawa I, et al. Artificial intelligence model substantially improves stratum corneum moisture content prediction from visible-light skin images and skin feature factors [J]. *Skin Res Technol*, 2023, 29(8): e13414.
- [27] Mayrovitz HN. Transepidermal water loss and stratum corneum hydration in forearm versus hand palm[J]. *Skin Res Technol*, 2023, 29(3): e13218.
- [28] 王国颖, 曹哲, 牛常英, 等. 电磁波导入重组牛碱性成纤维细胞生长因子在面部皮炎皮肤屏障修复中的临床应用[J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2022, 21(4): 326-327.
- [29] Yang Q, Xue P, Dou WJ, et al. Clinical effects of follicle unit extraction transplantation combined with recombinant bovine basic fibroblast growth factor and minoxidil in the treatment of secondary cicatricial alopecia [J]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*, 2021, 37(8): 718-724.
- [30] Zhang X, Wu Y. Acupoint Massage plus Recombinant Bovine Basic Fibroblast Growth Factor Ophthalmic Gel and Limbal Stem Cell Transplantation on Visual Quality, Corneal Refraction, and Aesthetic Outcome in Patients with Pterygium [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 18(15): 7103496.

(上接第 2713 页)

- [26] 董铁铸, 罗东雷, 郭靖涛, 等. AMI 患儿血清 GDF-15 与冠状动脉造影 SYNTAX 评分的相关性 [J]. *重庆医学*, 2018, 47(32): 4153-4155, 4159.
- [27] Wang J, Zhang T, Xu F, et al. GDF-15 at admission predicts cardiovascular death, heart failure, and bleeding outcomes in patients with CAD[J]. *ESC Heart Fail*, 2023, 10(5): 3123-3132.
- [28] 姚坤妹, 夏中华, 黄兴杰, 等. 冠状动脉慢血流患儿血清 GDF-15 和 hs-CRP 水平变化及临床意义[J]. *天津医药*, 2023, 51(4): 418-421.
- [29] Zhao B, Li G, Ren L, et al. The Relationship and Clinical Significance of Hspc-20, LpPLA2, PTX3, and Acute Myocardial Infarction in Patients with Varying Degrees of Coronary Artery Disease[J]. *Altern Ther Health Med*, 2023, 29(6): 316-321.
- [30] 王秀玲, 贾相科, 李洪来, 等. PTX3 与急性冠脉综合征病人支架内再狭窄及预后的相关性研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(2): 247-249.
- [31] 景昊然, 贾栋, 沈景霞, 等. 外周血中 NF- κ B 和 PTX3 与急性冠脉综合征并发室性心律失常的相关性[J]. *中国实验诊断学*, 2021, 25(10): 1448-1453.
- [32] Carrizzo A, Lenzi P, Procaccini C, et al. Pentraxin 3 Induces Vascular Endothelial Dysfunction Through a P-selectin/Matrix Metalloproteinase-1 Pathway[J]. *Circulation*, 2015, 131(17): 1495-1505.