

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.19.038

心率变异性指标联合血清 SF、PTX3 对川崎病患儿静脉注射免疫球蛋白治疗敏感性的预测价值*

蒋学琴¹ 杨蕊华^{2△} 王俊英² 张小红¹ 吴俊兰²

(1 山西省儿童医院电生理室 山西太原 030013; 2 山西省儿童医院心内科 山西太原 030013)

摘要 目的:探讨心率变异性(HRV)指标联合血清铁蛋白(SF)、正五聚蛋白-3(PTX3)对川崎病(KD)患儿静脉注射免疫球蛋白(IVIG)治疗敏感性的预测价值。**方法:**251例急性期KD患儿均接受IVIG联合阿司匹林治疗,治疗前检测患儿HRV指标和血清SF、PTX3水平,根据IVIG治疗反应将患儿分为IVIG无反应组(33例)和IVIG敏感组(218例)。多因素Logistic回归分析影响KD患儿IVIG治疗敏感性的相关因素以及使用受试者工作特征(ROC)曲线分析HRV指标联合SF、PTX3预测KD患儿IVIG治疗敏感性的价值。**结果:**IVIG敏感组正常窦性NN间期标准差(SDNN)、低频功率(LF)、高频功率(HF)、低频功率/高频功率(LF/HF)高于IVIG无反应组($P<0.05$),血清SF、PTX3水平低于IVIG无反应组($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示高SF、高PTX3是KD患儿IVIG治疗敏感性的危险因素($P<0.05$),高LF/HF是KD患儿IVIG治疗敏感性的保护因素($P<0.05$)。ROC曲线分析显示LF/HF、SF、PTX3预测KD患儿IVIG敏感性的曲线下面积分别为0.844、0.792、0.785,三者联合预测曲线下面积为0.933,高于单独预测。**结论:**IVIG治疗敏感的KD患儿HRV指标LF/HF增高,血清SF、PTX3水平降低,HRV指标LF/HF联合SF、PTX3可有效预测KD患儿IVIG治疗敏感性。

关键词:川崎病;静脉注射免疫球蛋白;治疗敏感性;心率变异性;铁蛋白;正五聚蛋白-3

中图分类号:R722 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)19-3747-04

Predictive Value of Heart Rate Variability Indexes Combined with Serum SF and PTX3 on the Sensitivity of Intravenous Immunoglobulin in Children with Kawasaki Disease*

JIANG Xue-qin¹, YANG Rui-hua^{2△}, WANG Jun-ying², ZHANG Xiao-hong¹, WU Jun-lan²

(1 Electrophysiology Room, Shanxi Children's Hospital, Taiyuan, Shanxi, 030013, China;

2 Department of Cardiology, Shanxi Children's Hospital, Taiyuan, Shanxi, 030013, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the predictive value of heart rate variability (HRV) indexes combined with serum ferritin (SF) and pentraxin-3 (PTX3) on the sensitivity of intravenous immunoglobulin (IVIG) in children with Kawasaki disease (KD). **Methods:** 251 acute KD children were treated with IVIG combined with aspirin, HRV indexes and serum SF and PTX3 levels were detected before treatment, the children were divided into IVIG non-response group (33 cases) and IVIG sensitive group (218 cases) according to the response to IVIG treatment. The related factors affecting the sensitivity of IVIG treatment in KD children were analyzed by multivariate Logistic regression analysis and the value of HRV indexes combine with SF and PTX3 in predicting the sensitivity of IVIG treatment in KD children was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The standard deviation of normal sinus NN interval (SDNN), low frequency power (LF), high frequency power (HF), low frequency power/high frequency power (LF/HF) in IVIG sensitive group were higher than those in IVIG non-response group ($P<0.05$), and the serum SF and PTX3 levels were lower than those in IVIG non-response group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that high SF and high PTX3 were risk factors for IVIG treatment sensitivity in KD children ($P<0.05$), and high LF/HF was a protective factor for IVIG treatment sensitivity in KD children ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of LF/HF, SF and PTX3 in predicting IVIG sensitivity in KD children was 0.844, 0.792 and 0.785 respectively, the area under the curve of the combine prediction of the three was 0.933, which was higher than that of the single prediction. **Conclusion:** The HRV indexes LF/HF increase and the serum SF and PTX3 levels decrease in KD children sensitive to IVIG treatment, the HRV indexes LF/HF combine with SF and PTX3 can effectively predict the sensitivity of IVIG treatment in KD children.

Key words: Kawasaki disease; Intravenous immunoglobulin; Therapeutic sensitivity; Heart rate variability; Ferritin; Pentraxin-3

Chinese Library Classification(CLC): R722 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)19-3747-04

* 基金项目:山西省重点研发计划项目(201903D321159)

作者简介:蒋学琴(1968-),女,本科,副主任医师,研究方向:心率变异性分析,E-mail:Jiang002190@163.com

△ 通讯作者:杨蕊华(1973-)女,硕士,主任医师,研究方向:儿童心血管病,E-mail:yangruihua1973@163.com

(收稿日期:2024-05-16 接受日期:2024-06-12)

前言

静脉注射免疫球蛋白(IVIG)是治疗川崎病(KD)的一种有效方案,可降低心血管并发症的发生风险,但仍有部分患儿对IVIG治疗产生耐药性^[1]。因此,寻找早期预测IVIG治疗反应的相关标志物对KD患儿尤为重要。心率变异性(HRV)是指在特定时间内心率的变化情况,可用于反映心脏事件或心律失常^[2]。血清铁蛋白(SF)是一种急性期反应物,被认为是KD鉴别于其他急性发热性疾病的标志物之一^[3]。正五聚蛋白-3(PTX3)是先天免疫系统的可溶性模式识别分子之一,介导宿主对感染和损伤的体液免疫^[4]。本研究基于HRV、SF、PTX3与KD的关系,探讨三者对KD患儿IVIG治疗敏感性的预测价值,旨在为临床疗效评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2020年9月至2023年9月我院收治的251例急性期KD患儿,男157例,女94例,年龄2~5岁,平均(3.10±0.89)岁;体重10~16 kg,平均(13.11±1.71)kg;发热时最高体温38~41℃,平均(39.06±0.59)℃;发病至接受IVIG治疗时间4~11 d,平均(7.01±2.34)d。纳入标准:(1)患儿符合急性期KD诊断标准^[5];(2)首次接受IVIG及阿司匹林药物治疗;(3)研究对象监护人均签署知情同意书。排除标准:(1)先天性心脏病者;(2)猩红热、败血症、麻疹等出疹性疾病者;(3)系统性红斑狼疮、儿童类风湿或风湿等自身免疫性疾病者;(4)对本研究用药存在过敏症者;(5)复发KD患儿;(6)合并有其他心血管疾病或感染性疾病者。本研究已获得我院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 24 h 动态心电图检查 IVIG治疗前所有患儿均接受24 h动态心电图检查,将心电图数据传输至专用软件CV-3000进行频域和时域分析。时域指标包括窦性NN间期标准差(SDNN)、每5 min NN间期平均值的标准差(SDANN)、相邻NN间期标准差的平均值(SDNNindex)、相邻NN间期差值的均方根值(rMSSD);频域指标包括低频功率(LF)、高频功率(HF)、低频

功率/高频功率(LF/HF)。

1.2.2 血清 SF、PTX 检测 IVIG治疗前采集静脉血注入无抗凝剂的试管中静置至血液自然凝固后,用移液管取上层液置于离心管,离心(参数:3000 rpm,半径10 cm,时间5 min)后取上清液,-80℃保存备检。采用双抗体夹心法检测血清SF水平。采用酶联免疫吸附试验检测血清PTX3水平。

1.2.3 IVIG 治疗和反应性评估 给予KD患儿静注人免疫球蛋白2 g/kg 单次静脉滴注(20滴/min),并配合阿司匹林肠溶片30~50 mg/(kg·d),分2~3次口服。体温恢复正常3 d后逐渐减少阿司匹林用量。IVIG初始治疗36 h至2周后仍有任何程度的持续性或者反复性发热为IVIG治疗无反应^[6]。根据IVIG治疗反应将患儿分为IVIG无反应组(33例)和IVIG敏感组(218例)。

1.3 临床资料收集

收集患儿资料,包括年龄、性别、体重、发热时最高体温、发病至接受IVIG治疗时间、白细胞计数、中性粒细胞计数、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、肌钙蛋白(cTnI)、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)、血钠、红细胞沉降率(ESR)、白蛋白、血红蛋白。

1.4 统计学分析

采用SPSS 25.0版软件分析数据,正态分布的计量资料以平均值±标准差表示,行student-t检验。计数资料以例和百分比表示,行卡方检验。多因素Logistic回归分析影响KD患儿IVIG治疗敏感性的相关因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析HRV指标LF/HF联合血清SF、PTX3预测KD患儿IVIG治疗敏感性的效能。检验水准α=0.05。

2 结果

2.1 IVIG 敏感组和 IVIG 无反应组 HRV 指标及血清 SF、PTX3 比较

两组SDANN、SDNNindex、rMSSD对比无差异($P>0.05$),与IVIG无反应组相比,IVIG敏感组SDNN、LF、HF、LF/HF较高,血清SF、PTX3水平降低($P<0.05$),见表1。

表1 IVIG敏感组和IVIG无反应组HRV指标及血清SF、PTX3比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of HRV indexes and serum SF and PTX3 between IVIG sensitive group and IVIG non-response group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	SDNN(ms)	SDANN (ms)	SDNNindex(ms)	rMSSD (ms)	LF(ms ²)	HF(ms ²)	LF/HF	SF(μg/L)	PTX3 (ng/mL)
IVIG no-response group	33	65.73±10.35	73.85±6.23	46.35±5.09	39.35±6.35	193.35±23.65	126.35±35.26	1.53±0.36	240.32±63.06	30.16±8.19
IVIG sensitive group	218	80.32±13.14	74.92±6.82	47.25±5.37	40.02±6.82	245.35±28.79	140.23±36.72	1.75±0.42	152.35±37.48	17.65±5.04
t		-6.095	-0.849	-0.903	-0.530	-9.878	-2.034	-2.853	11.306	12.076
P		<0.001	0.397	0.367	0.596	<0.001	0.043	0.005	<0.001	<0.001

2.2 影响 KD 患儿 IVIG 治疗敏感性的因素分析

与IVIG无反应组相比,IVIG敏感组中性粒细胞计数、ALT、AST、cTnI、NT-proBNP水平降低,血钠水平增高($P<0.05$),两组其他指标比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表

2。以中性粒细胞计数、ALT、AST、cTnI、NT-proBNP、血钠、SF、PTX3、SDNN、LF、HF、LF/HF为自变量(原值代入未赋值),以KD患儿IVIG治疗反应为因变量(赋值:0=无反应,1=敏感)进行分析,多因素分析显示高SF[OR(95%CI)=2.442(1.102~

5.413), $P=0.012$], PTX3[OR(95%CI)=2.174(1.078~4.387), $P=0.012$], PTX3[OR(95%CI)=0.271(0.100~0.738), $P<0.001$]是 KD 患儿 IVIG 治疗敏感性的危险因素, 高 LF/HF[OR(95%CI)=0.271(0.100~0.738), $P<0.001$]是 KD 患儿 IVIG 治疗敏感性的保护因素。

表 2 IVIG 敏感组和 IVIG 无反应组基线资料比较

Table 2 Comparison of baseline data between IVIG sensitive group and IVIG non-responsive group

Items	IVIG no-response group(n=33)	IVIG sensitive group (n=218)	t/ χ^2	P
Age (years)	3.02± 0.67	3.11± 0.72	-0.675	0.500
Gender [n(%)]				
Female	21(63.64)	136(62.39)	0.019	0.890
Male	12(36.36)	82(37.61)		
Weight(kg)	13.32± 1.65	13.08± 1.71	0.755	0.451
The highest body temperature during fever(°C)	39.14± 0.42	39.05± 0.32	1.440	0.151
Time from onset to IVIG(d)	7.21± 2.03	6.98± 2.11	0.586	0.558
White blood cell count($\times 10^9/L$)	12.03± 1.65	11.98± 1.53	0.173	0.863
Neutrophil count($\times 10^9/L$)	70.32± 12.35	61.45± 10.18	4.529	<0.001
ALT(U/L)	53.26± 18.32	39.15± 10.05	6.596	<0.001
AST(U/L)	45.15± 8.32	23.54± 6.71	16.675	<0.001
cTnI(ng/mL)	0.23± 0.06	0.15± 0.05	8.333	<0.001
NT-proBNP(pg/mL)	402.35± 43.65	359.06± 32.67	6.761	<0.001
Blood sodium(mmol/L)	134.05± 2.03	136.32± 1.85	-6.485	<0.001
ESR(mm/h)	36.03± 6.98	34.08± 6.87	1.516	0.131
Albumin(g/L)	34.05± 3.02	34.65± 3.27	-0.992	0.322
Hemoglobin(g/L)	89.05± 10.02	91.32± 11.27	-1.093	0.275

2.3 HRV 指标联合血清 SF、PTX3 预测 KD 患儿 IVIG 治疗敏感性的价值分析

LF/HF、SF、PTX3 预测 KD 患儿 IVIG 治疗敏感性的曲线下面积分别为 0.844、0.792、0.785,三者联合预测曲线下面积为 0.933 高于单独预测,见图 1。

3 讨论

HRV 指标 SDNN 能反映心脏自主神经张力大小,LF 反映交感神经张力,HF 反映副交感神经(迷走神经)活性^[7]。本研究结果显示,IVIG 敏感组 SDNN、LF、HF、LF/HF 高于 IVIG 无反应组。分析原因是 SDNN、LF、HF、LF/HF 降低,提示自主神经功能损害,迷走神经兴奋性降低,对心脏的调节作用减弱,心肌细胞的电不稳定性增强,冠状动脉和心功能受损更严重^[8],因此 HRV 指标可提示患儿 IVIG 治疗敏感性。

SF 是全身性炎症性疾病的急性期反应物,在各种炎症和自身免疫性疾病的发病机制中发挥核心作用,SF 水平升高与急性或慢性炎症性疾病有关^[9]。本研究发现 KD 患儿 IVIG 敏感组血清 SF 水平显著低于 IVIG 无反应组,SF 上调可能与全身性炎症有关,进一步分析高 SF 是 KD 患儿 IVIG 治疗敏感性的危险因素。推测原因为 SF 与血管内皮生长因子(VEGF)结合介导血管内皮功能障碍,诱导血管炎症^[10]。因此 SF 水平增高可能加剧 KD 患儿血管炎症,导致患儿 IVIG 治疗敏感性降低。

PTX3 由间充质细胞、平滑肌细胞和内皮细胞等多种细胞类型产生,在促炎因子、微生物或其他因子的刺激下产生,其水平升高提示先天免疫系统激活更严重^[11]。本研究显示 KD 患儿 IVIG 敏感组血清 PTX3 水平低于 IVIG 无反应组,高 PTX3 是

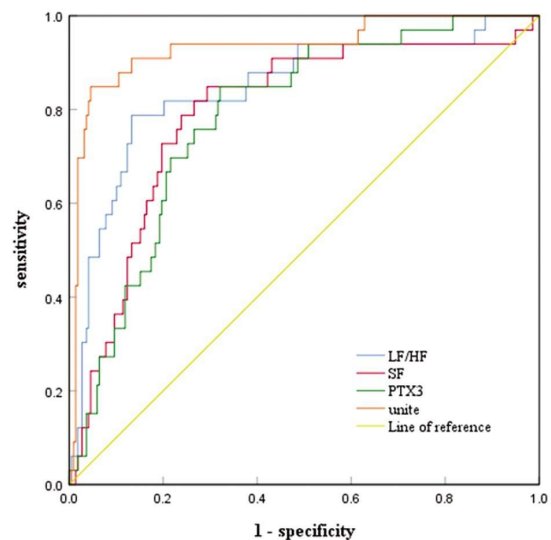


图 1 HRV 指标联合血清 SF、PTX3 预测 KD 患儿 IVIG 治疗敏感性的 ROC 曲线

Fig.1 ROC diagram of HRV indexes combine with serum SF and PTX3 to predict IVIG treatment sensitivity in KD children

KD 患儿 IVIG 治疗敏感性的危险因素。分析原因为 PTX3 过表达可能激活核转录因子- κ B 信号通路,抑制 KD 患儿冠状动脉内皮细胞增殖,引起内皮细胞凋亡和血管炎症^[12],导致患儿对 IVIG 治疗不敏感。

本研究 ROC 曲线分析显示 HRV 指标 LF/HF 联合 SF、PTX3 在预测 KD 患儿 IVIG 治疗敏感性方面具有较高的价值,高于单独指标预测,说明综合 HRV 指标 LF/HF 和血清 SF、PTX3 有助于提高对 KD 患儿 IVIG 治疗反应的预估效能。

综上所述,IVIG 治疗敏感的 KD 患儿 HRV 指标 LF/HF 增高,血清 SF、PTX3 水平降低,HRV 指标 LF/HF 联合 SF、PTX3 可有效预测 KD 患儿 IVIG 治疗敏感性。

参考文献(References)

- [1] Burns JC, Roberts SC, Tremoulet AH, et al. Infliximab versus second intravenous immunoglobulin for treatment of resistant Kawasaki disease in the USA (KIDCARE): a randomised, multicentre comparative effectiveness trial[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2021, 5(12): 852-861.
- [2] Tiwari R, Kumar R, Malik S, et al. Analysis of Heart Rate Variability and Implication of Different Factors on Heart Rate Variability [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2021, 17(5): e160721189770.
- [3] Kim SH, Song ES, Yoon S, et al. Serum Ferritin as a Diagnostic Biomarker for Kawasaki Disease [J]. *Ann Lab Med*, 2021, 41(3): 318-322.
- [4] Zhang W, Liao Q, Liu Y, et al. PTX3 gene polymorphism associated with cryptococcosis in HIV-uninfected Chinese patients[J]. *Mycoses*, 2021, 64(4): 405-411.
- [5] Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, 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]. *Circulation*, 2004, 110(17): 2747-2771.
- [6] 陕西省川崎病诊疗中心,陕西省儿童内科学临床医学研究中心,陕西省人民医院儿童病院,等. 静脉输注免疫球蛋白在儿童川崎病中应用的专家共识[J]. *中国当代儿科杂志*, 2021, 23(9): 867-876.
- [7] Pham T, Lau ZJ, Chen SHA, et al. Heart Rate Variability in Psychology: A Review of HRV Indices and an Analysis Tutorial[J]. *Sensors (Basel)*, 2021, 21(12): 3998.
- [8] Van Thanh N, Hien NS, Son PN, et al. Pattern Changes in the Heart Rate Variability of Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting Surgery[J]. *Cardiol Res Pract*, 2022, 14(1): 1455025.
- [9] Shesh BP, Connor JR. A novel view of ferritin in cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023, 1878(4): 188917.
- [10] Guo L, Jiang F, Tang YT, et al. The association of serum vascular endothelial growth factor and ferritin in diabetic microvascular disease[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2014, 16(4): 224-234.
- [11] 徐丹,潘冬宁,李亚琴. 川崎病患儿血清五聚蛋白-3 水平对静脉注射免疫球蛋白抵抗的影响和预测价值[J]. *临床儿科杂志*, 2023, 41(7): 502-506.
- [12] Sun Y, Liu L, Yang R. PTX3 promotes IVIG resistance-induced endothelial injury in Kawasaki disease by regulating the NF- κ B pathway[J]. *Open Life Sci*, 2023, 18(1): 20220735.
- [16] 郑博文,王佳慧,罗淑娟,等. 肠道菌群丰度和多样性对肝纤维化的加速或延缓作用及特殊菌群的防治研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2022, 36(03): 217-224.
- [17] 蒋小铃,何毅怀,万典纬,等. 内毒素血症影响慢性肝病的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(05): 638-643.
- [18] 张亦瑶,王俊豪,郝海红. 肠道微生物群与药物相互作用的研究进展[J]. *微生物学报*, 2023, 63(12): 4536-4554.
- [19] 唐炜,卢红艳,孙勤,等. 布拉氏酵母菌联合光疗治疗新生儿高胆红素血症的疗效: 前瞻性随机对照研究 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22(11): 1149-1153.
- [20] 彭杨月,常满,牛盼迪,等. 发酵中药改善肠道屏障和肠道菌群的研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(11): 1563-1570.
- [21] 王婉妮,李滢,曾嘉辉,等. 益生菌对特异性皮炎的防治及机制研究进展[J]. *微生物学报*, 2024, 4(23): 1-15.
- [22] 张潇丹,王瑞芹,刘璐,等. 布拉氏酵母菌对比双歧杆菌三联活菌治疗儿童腹泻有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. *中国药房*, 2024, 35(02): 226-230.
- [23] 雷棋怡,徐杨,李鹏飞. 脆弱拟杆菌六型分泌系统对肠道屏障的影响及机制[J]. *生物技术通报*, 2024, 40(03): 286-295.
- [24] 唐曼玉,王晚晴,强敬雯,等. 益生菌与肠道菌群、免疫调节的相互作用与机制研究进展[J]. *食品工业科技*, 2022, 43(16): 486-493.
- [25] 李家生,李俊,廖一川,等. 肠道共生菌及短链脂肪酸抵御白念珠菌侵袭性感染的研究进展 [J]. *中国感染控制杂志*, 2022, 21(10): 1041-1047.

(上接第 3714 页)