

血清 Meprin A 联合 NT-proBNP 对川崎病伴冠状动脉 损害预测价值的研究

胡芳芳¹, 吴菱², 陈铮洁¹, 应倩倩³, 狄亚珍^{2*}, 钟世玲²

(1.宁波大学 医学院, 浙江 宁波 315211; 2.宁波市妇女儿童医院 小儿风湿免疫科, 浙江 宁波 315012;

3.宁波市第一医院 儿科, 浙江 宁波 315010)

摘要: 为了探讨血清 Meprin A 联合 NT-proBNP 对川崎病(KD)伴冠状动脉损害(CAL)的预测价值, 选取宁波市妇女儿童医院住院 KD 患儿 334 例为实验组, 同期匹配的上呼吸道感染患儿 201 例为对照组, 实验组依据超声心动图结果分为冠状动脉损害组(CAL 组 $n=64$ 例)与无冠状动脉损害组(NCAL 组 $n=270$ 例), 所有 KD 患儿在急性期与恢复期分别检测血清 Meprin A、NT-proBNP 等相关实验室指标, 运用 Logistic 回归方程拟合 Meprin A 及 NT-proBNP 的联合诊断模型, 并绘制受试者工作特征(ROC)曲线, 用 DeLong 检验两组之间曲线下面积。结果发现: KD 患儿急性期血清 Meprin A、NT-proBNP 水平均显著高于缓解期及对照组, 差异有统计学意义($P<0.001$); CAL 组患儿血清 Meprin A、NT-proBNP 水平均高于 NCAL 组($P<0.001$); Spearman 相关性分析显示 KD 患儿急性期血清 Meprin A 与 NT-proBNP、CRP、ESR 之间呈正相关性; ROC 曲线分析当血清 Meprin A $>7.7 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, 预测 KD 患儿伴 CAL 的灵敏度为 84.37%, 特异度为 67.04%, 曲线下面积为 0.809; NT-proBNP $>966 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 预测 KD 患儿伴 CAL 的灵敏度为 84.37%, 特异度为 79.63%, 曲线下面积为 0.883; 联合检测诊断 KD 伴 CAL 的预测值 >0.134 , 灵敏度及特异度分别为 75.00%、92.22%, 曲线下面积为 0.874。DeLong 检验表明二者联合检测及血清 NT-proBNP 诊断 KD 伴 CAL 的 ROC 曲线下面积均大于血清 Meprin A, 差异有统计学意义, 而联合检测特异度为 92.22%。因此, Meprin A、NT-proBNP 可能参与 KD 的致病过程, 且与 KD 伴冠状动脉损害密切相关, 可用于 KD 伴冠状动脉损害的辅助诊断。二者联合检测的诊断特异度均高于单一检测, 可为其早期诊断提供可靠证据。

关键词: Meprin A; NT-proBNP; 川崎病; 冠状动脉损害

中图分类号: R725.4

文献标志码: A

文章编号: 1001-5132 (2021) 04-0108-07

川崎病(Kawasaki Disease, KD)又称皮肤黏膜淋巴结综合征, 是一种好发于 5 岁以下儿童的全身非特异性血管炎, 以冠状动脉损害(Coronary Arterial Lesions, CAL)最为严重, 可以形成冠状动脉瘤、血栓, 甚至心肌缺血及猝死。尽管及时的静脉丙种球蛋白治疗将冠状动脉瘤的发生率从 25% 降低至 4%, 但仍有 3%~5% 川崎病伴发不同程度的冠状动脉损害^[1-2]。金属蛋白酶 Meprin A 是炎症过

程中重要的蛋白水解调节剂, 可调解炎症介质, 参与机体的免疫炎症反应。研究表明, Meprin A 与多种心血管疾病的发展密切相关, 而在川崎病伴冠状动脉损害中的意义研究尚少^[3-4]。已有研究发现 N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)可作为川崎病早期辅助诊断的标志物, 可能是其伴冠状动脉损害的危险因素^[5]。因此, 本研究比较血清 Meprin A、NT-proBNP 在川崎病患者急性期、恢复期以及冠状动

收稿日期: 2020-10-10.

宁波大学学报(理工版)网址: <http://journalg.nbu.edu.cn/>

基金项目: 浙江省医药青年人才项目(2019RC267); 宁波市领军人才项目(NBLJ201801035); 宁波市科技惠民项目(2016A610172)。

第一作者: 胡芳芳(1992-), 女, 安徽黄山人, 在读硕士研究生, 主要研究方向: 小儿风湿免疫。E-mail: 2759083845@qq.com

*通信作者: 狄亚珍(1962-), 女, 浙江宁波人, 主任医师, 主要研究方向: 小儿风湿免疫。E-mail: dyz028sci@163.com

脉损害患儿中的变化,旨在探讨 Meprin A 联合 NT-proBNP 在川崎病患儿伴冠状动脉损害中的临床价值。

1 对象与方法

1.1 对象

选取宁波市妇女儿童医院 2017 年 9 月至 2019 年 6 月住院确诊的 KD 患儿 334 例。纳入标准:诊断明确且资料完整的川崎病患儿,诊断标准参考 AHA2017^[1]。排除标准:合并有其他自身免疫性疾病、肿瘤等。另外选取该院同期住院的上呼吸道感染患儿 201 例作为对照组,排除自身免疫性疾病、其他感染性疾病、肿瘤等。两组患儿入院前 2 周内均未给予激素、免疫抑制剂、静脉丙种球蛋白治疗。所有 KD 患儿入院时和随访 8 周内检测心超共 3~4 次。根据心超提示:冠状动脉扩张或冠状动脉瘤,分为冠脉损害组(CAL 组)和无冠脉损害组(NCAL 组),CAL 组 64 例,NCAL 组 270 例。本研究患儿的家属均签署知情同意书及获得医院医学伦理委员会批准,批准号〔2018〕伦审字(22)。

1.2 方法

一般资料:记录患儿的年龄、性别、临床特征以及首次应用静脉丙种球蛋白时间、热程等,同时记录实验室数据,包括白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、谷丙转氨酶(ALT)、白蛋白(ALB)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)。

血清 MeprinA、NT-proBNP 检测:KD 患儿于入院急性期(病程 3~7 d,静脉丙种球蛋白治疗之前)和恢复期(体温正常,症状消失,病程 2~3 周)分别采集空腹静脉血 4 mL,以 $3\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 速率离心 10 min,分离出血清,保存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中待检。对照组患儿入院采集空腹静脉血 2 mL,处理方法与 KD 组相同。取上述血清,使用 Meprin A ELISA 试剂盒(购于 BD 公司)通过酶联免疫吸附法检测血清 Meprin A 水平,使用自动酶联荧光分析仪(法国 miniVIDAS 的 Biomerieux Sa 公司)和匹配的 NT-proBNT 试剂检测血清 NT-proBNP 水平。

冠状动脉损害的诊断标准:(1)5 岁以下儿童冠状动脉主干直径大于 3 mm,5 岁及以上儿童冠状动脉主干大于 4 mm;(2)冠状动脉局部血内径不小于

邻近内径的 1.5 倍;(3)冠状动脉内径不小于 2 mm^[6]。

1.3 统计分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,以 Medcalc 软件制作图形。正态分布计量资料以平均数 $\pm$ 标准差表示,采用两独立样本 t 检验;非正态分布计量资料以中位数(四分位数间距)表示,采用 Wilcoxon 秩和检验;计数资料以百分位数表示,采用 χ^2 检验。采用 Spearman 法进行各指标间相关性分析。运用 Logistic 回归方程拟合 Meprin A 及 NT-proBNP 的联合诊断模型,并绘制受试者工作特征(ROC)曲线,用 DeLong 检验两组之间曲线下面积。假设检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 KD 组与对照组实验室指标比较

334 例 KD 患儿,男性 186 例(55.7%),中位年龄 2 岁,最小 3 月,最大 10 岁;对照组 201 例,男性 108(53.7%),中位年龄 1 岁,最小 6 月,最大 10 岁。两组之间性别、年龄差异均无统计学意义($P>0.05$),具体见表 1。KD 患儿 NT-proBNP、Meprin A、WBC、PLT、CRP、ESR、ALT、ALB、HDL-c 等指标均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.001$),而 Hb 在两组间差异无统计学意义($P>0.05$),具体见表 1。

2.2 KD 急性期与缓解期实验指标比较

KD 患儿急性期各指标 NT-proBNP、Meprin A、WBC、Hb、PLT、CRP、ESR、ALT、ALB、HDL-c 均高于缓解期,差异均有统计学意义($P<0.001$),具体见表 2。

2.3 KD 患儿 Meprin A、NT-proBNP 与其他实验室指标相关性分析

Spearman 相关性分析发现,Meprin A 与 NT-proBNP 存在显著的相关性($r=0.707$, $P<0.001$),与 ESR、CRP、WBC 有一定的相关性($r=0.399$, $P<0.001$; $r=0.307$, $P<0.001$; $r=0.291$, $P<0.001$),而与 PLT、ALT、Hb、ALB、HDL-c 无相关性,具体见表 3。

2.4 CAL 与 NCAL 组临床特征与实验室指标比较

334 例 KD 患儿中 CAL 有 64 例,男性 38 例(59.3%),中位年龄 2 岁;NCAL 有 270 例,男性 148 例(4.8%),中位年龄 2 岁,两者之间年龄、性别差

表1 KD急性期与对照组临床特征、实验室指标相比较

参数	KD组	对照组	检验值(χ^2 、 t 、 z)	P 值
例数	334	201	-	-
男 n (占比/%)	186(55.7)	108(53.7)	0.194	0.695
年龄/岁	2(1,3)	1(1,3)	-1.523	0.128
WBC/($10^9 L^{-1}$)	14.3(12.6,17.5)	6.7(4.7,10.0)	-17.203	<0.001
Hb/($g \cdot L^{-1}$)	10.8 $\pm$ 1.0	10.8 $\pm$ 0.9	0.057	0.955
PLT/($10^9 L^{-1}$)	367.0 $\pm$ 98.5	250.0 $\pm$ 84.3	14.592	<0.001
CRP/($mg \cdot L^{-1}$)	56.0(37.0,78.0)	11.0(6.5,24.0)	-16.271	<0.001
ESR/($mm \cdot H^{-1}$)	57.0(42.0,74.0)	12.0(8.0,19.0)	-18.836	<0.001
ALT/($U \cdot L^{-1}$)	43.5(22.0,87.0)	36.0(23.0,46.0)	-3.683	<0.001
ALB/($g \cdot L^{-1}$)	35.2(32.7,37.6)	36.8(35.9,38.3)	-7.36	<0.001
HDL-c/($ng \cdot L^{-1}$)	0.61(0.54,0.75)	0.82(0.76,0.94)	-13.76	<0.001
NT-proBNP/($ng \cdot L^{-1}$)	678.0(448.0,1179.0)	332.0(132.0,425.0)	-14.29	<0.001
Meprin A/($ng \cdot mL^{-1}$)	5.9(2.6,13.4)	1.4(0.9,2.3)	14.294 3	<0.001

表2 KD患儿急性期与缓解期临床特征、实验室指标比较

参数	KD患儿急性期	KD患儿缓解期	检验值(χ^2 、 t 、 z)	P 值
WBC/($10^9 L^{-1}$)	14.3(12.6,17.5)	8.5(6.1,11.0)	-18.17	<0.001
Hb/($g \cdot L^{-1}$)	10.8 $\pm$ 1.0	10.2 $\pm$ 1.2	7.45	<0.001
PLT/($10^9 L^{-1}$)	367.0 $\pm$ 98.5	559.3 $\pm$ 140.0	-20.54	<0.001
CRP/($mg \cdot L^{-1}$)	56.0(37.0,78.0)	10.0(5.8,17.0)	-19.86	<0.001
ESR/($mm \cdot H^{-1}$)	57.0(42.0,74.0)	68.0(47.0,91.0)	-6.34	<0.001
ALT/($U \cdot L^{-1}$)	43.5(22.0,87.0)	34.5(19.0,257.0)	-3.68	<0.001
ALB/($g \cdot L^{-1}$)	35.2(32.7,37.6)	37.0(36.0,38.8)	-9.46	<0.001
HDL-c/($ng \cdot L^{-1}$)	0.61(0.54,0.75)	0.8(0.8,1.0)	-16.42	<0.001
NT-proBNP/($ng \cdot L^{-1}$)	678.0(448.0,1179.0)	334.0(198.0,427.0)	-15.69	<0.001
Meprin A/($ng \cdot mL^{-1}$)	5.9(2.6,13.4)	3.0(1.2,7.0)	-8.66	<0.001

表3 KD患儿 Meprin A 与 NT-proBNP 及其他实验室指标相关性分析

参数	WBC	Hb	PLT	CRP	ESR	ALT	ALB	HDL-c	NT-proBNP
r 值	0.291	0.006	-0.014	0.307	0.399	0.025	0.087	-0.063	0.707
P 值	<0.001	0.914	0.802	<0.001	<0.001	0.652	0.111	0.249	<0.001

异无统计学意义。CAL 的发生率为 19.2%, CAL 组首剂应用静脉丙种球蛋白的时间较晚、热程较长,指端脱皮、结膜充血发生率较高,同时 CAL 组患儿血清 NT-proBNP、Meprin A 水平均高于 NCAL 组,差异有统计学意义($P<0.001$);而两组间 WBC、Hb、PLT、CRP、ESR、ALT、ALB、HDL-c 差异均无统计学意义($P>0.05$),具体见表 4。

2.5 Meprin A、NT-proBNP 对 KD 伴冠脉损害行 ROC 曲线分析及曲线下面积比较

血清 Meprin A 诊断 KD 伴 CAL 的最佳预测值

为 $>7.7 ng \cdot mL^{-1}$, 灵敏度及特异度分别为 84.37%、67.04%, ROC 曲线下面积为 0.809 (95%CI: 0.762~0.849)。血清 NT-proBNP 诊断 KD 伴 CAL 的最佳预测值为 $>966 ng \cdot L^{-1}$, 灵敏度和特异度分别为 84.37%、79.63%, ROC 曲线下面积为 0.883 (95%CI: 0.843~0.915)。同时以 KD 伴 CAL 的发生情况为因变量,血清 Meprin A、NT-proBNP 为协变量,进行二项 Logistic 回归分析,得到回归方程 $Logit(P) = -3.166 - 0.0294a + 0.001b$ (其中 a 、 b 分别为血清 Meprin A 浓度、NT-proBNP 浓度),对回归方程进

表 4 CAL 组与 NCAL 组临床特征与实验室指标比较

参数	CAL 组	NCAL 组	检验值(χ^2 、 t 、 z)	P 值
例数	64	270	-	-
男 n (占比/%)	38(59.3)	148(54.8)	0.436	0.509
年龄/岁	2(1,3)	2(1,3)	-0.247	0.805
WBC/($10^9 L^{-1}$)	15.6 $\pm$ 3.9	15.0 $\pm$ 3.8	1.028	0.305
Hb/(g·L ⁻¹)	10.7 $\pm$ 1.0	10.8 $\pm$ 1.0	-0.643	0.520
PLT/($10^9 L^{-1}$)	366.3 $\pm$ 100.3	367.2 $\pm$ 98.2	-0.066	0.947
CRP/(mg·L ⁻¹)	57.5(41.4,67.4)	52.8(34.4,83.0)	-0.478	0.633
ESR/(mm·H ⁻¹)	57.8 $\pm$ 27.5	58.3 $\pm$ 19.2	-0.154	0.878
ALT/(U·L ⁻¹)	37.0(23.0,96.5)	44.0(22.0,82.0)	-0.037	0.970
ALB/(g·L ⁻¹)	35.0 $\pm$ 3.1	35.0 $\pm$ 4.2	-0.077	0.939
HDL-c/(ng·L ⁻¹)	0.61 $\pm$ 0.14	0.64 $\pm$ 0.17	-1.214	0.226
NT-proBNP/(ng·L ⁻¹)	3 541.5(1 028.5,7 675.3)	568.0(425.0,890.0)	-9.520	<0.001
Meprin A/(ng·mL ⁻¹)	23.0(9.4,35.4)	4.6(2.2,12.0)	-7.732	<0.001
应用静丙时间(d)	6.0(5.0,7.8)	5.0(5.0,7.0)	-4.262	<0.001
热程/d	7.0(6.0,8.8)	7.0(5.0,8.0)	-3.050	0.002
皮疹 n (占比/%)	48.0(71.6)	172.0(0.6)	2.93	0.087
结膜充血 n (占比/%)	62.0(92.5)	203.0(75.2)	13.560	<0.001
唇及口腔改变 n (占比/%)	50.0(74.6)	210.0(77.8)	0.004	0.952
手足硬肿 n (占比/%)	30.0(44.8)	140.0(51.9)	0.51	0.474
趾指端脱皮 n (占比/%)	61.0(91.0)	224.0(82.9)	5.355	0.021
肛周脱皮 n (占比/%)	38.0(56.7)	166.0(61.5)	0.097	0.756
卡疤红 n (占比/%)	12.0(17.9)	72.0(26.7)	1.722	0.189
淋巴结肿胀 n (占比/%)	40.0(59.7)	148.0(54.8)	1.242	0.265

行转换得到联合预测因子(Meprin A+NT-proBNP), 其诊断 KD 伴 CAL 的最佳预值为>0.134, 灵敏度、特异度分别为 75.00%、92.22%, ROC 曲线下面积为 0.874 (95%CI: 0.834~0.908). DeLong 检验发现联合预测因子的曲线下面积高于 Meprin A ($z=1.971$, $P=0.048$ 8), 诊断效能差异有统计学意义, 与 NT-proBNP 的诊断效能差异无统计学意义($z=0.939$, $P=0.347$ 7). 具体结果见表 5 与图 1.

表 5 ROC 曲线下比较及差异性分析

对比方案	标准误差	95%置信 区间	z 值	P 值
Meprin A+NT-proBNP 与 Meprin A	0.033 2	0.000 3~ 0.13	1.971	0.048 8
Meprin A+NT-proBNP 与 NT-proBNP	0.009 0	-0.009~ 0.102 64	0.939	0.347 7
NT-proBNP 与 Meprin A	0.025 7	0.023 5~ 0.124	2.875	0.004 0

3 讨论

川崎病是儿童获得性心脏病的主要病因, 也是成年后长期心脏病的潜在原因, 可累及整个心脏, 冠状动脉损害是其最严重的并发症. 急性期 KD 炎症促使冠状动脉瘤形成, 导致冠状动脉狭窄、血栓, 从而增加远期心肌梗死和死亡的风险^[1-2]. 据统计, 大约有 0.3%~2%的川崎病患者死于因冠状动脉瘤破裂或冠状动脉血栓所致的心肌梗死. 除此之外, 进行冠状动脉造影的可疑心肌梗死病人中, 约有 5%的病变与 KD 的后遗症一致^[7]. 虽然及时的静脉丙种球蛋白联合阿司匹林应用可大大降低 CAL 的发生率, 但仍有 3%~5%患儿出现不同程度的 CAL. 因此, 早期识别和干预 KD 并发 CAL 显得格外重要.

目前关于川崎病及其冠脉损害的病因及发病机制尚不完全明确, 但川崎病是血管炎性疾病, 炎

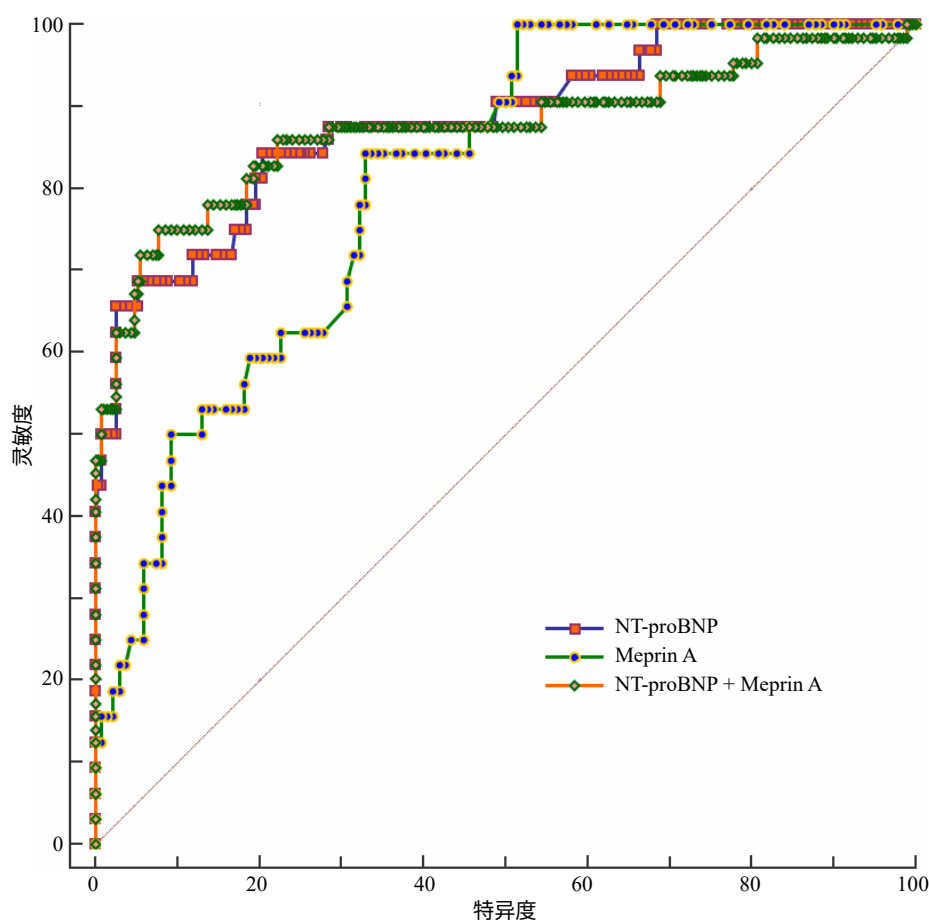


图1 血清 Meprin A、NT-proBNP 及联预测因子对 KD 伴 CAL 的 ROC 曲线

症反应和炎症标志物与其密切相关。NT-proBNP 是一种主要由促炎细胞因子和机械因素诱导心肌细胞而分泌的神经内分泌激素, 本身无生物活性。在心肌损伤、缺血等病理状态下高表达, 已被研究发现可用于 KD 的辅助诊断^[8]。近年研究发现 NT-proBNP 在 KD 伴 CAL 的患儿中也具有重要意义。王复娟等^[9]对 IVIG 治疗前的 110 例静脉 KD 患儿 (其中冠脉损害患儿 40 例) 进行回顾性分析, 发现 NT-proBNP 水平与 CAL 密切相关, NT-proBNP 水平升高是 CAL 的危险因素之一。同时, Song 等^[10]对 95 例 KD 患儿研究提示 NT-proBNP 水平是早期预测 KD 并发 CAL 的敏感性指标。基于此, 本研究进一步扩大样本量, 对 334 例 KD 患儿进行研究, 发现 KD 患儿急性期血清 NT-proBNP 水平明显高于缓解期 and 对照组, 且 CAL 组也明显高于 NCAL 组, 进一步说明 NT-proBNP 可作为 KD 患儿累及心肌损伤、评估冠状动脉损害的指标, 这可能是由于 KD 急性期单核细胞与 T 细胞异常激活, 表达大量

的炎症分子, 侵及冠状动脉, 使得心肌组织供血不足, 造成 NT-proBNP 高表达^[11]。同时, 本研究通过 ROC 曲线发现, 当血清 NT-proBNP $> 996 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, 预测 KD 患儿伴 CAL 的灵敏度及特异度分别为 84.37%、79.63%。然而, 值得注意的是 Jung 等^[12]还提出 KD 患儿病程 4 d 内就出现 NT-proBNP 高表达会增加冠状动脉损伤的风险, 所以临床中需谨慎治疗, 并加强随访。

内脂酶 Meprins 是一种含锌金属肽酶, 有 α 和 β 两个亚基, 由不同的基因编码, 产生两种高度相似的蛋白质同工型 Meprin A 和 Meprin B。Meprin A 是 α 亚基(α - α)的同源二聚体或 α 与 β 亚基(α - β)的异源二聚体^[13-14]。Meprin A 是炎症过程中重要的蛋白水解调节剂, 具有水解细胞因子、趋化因子、血管活性肽和细胞外基质等功能, 参与炎症过程^[3,15]。已有研究表明 Meprin A 在冠心病及冠状动脉粥样硬化等心血管疾病患者外周血中表达增加^[16-17]。Kentsis 等^[4]发现在 KD 患儿血清、尿液及伴发冠脉

损害的小鼠模型中均存在 Meprin A 的高表达,本研究结果与之相符。同时,本研究通过对比 KD 患儿和对照组发现, KD 患儿急性期血清 Meprin A 水平显著高于缓解期和对照组,且与 KD 疾病活动性的实验室指标 ESR、CRP、WBC 正相关,差异均有统计学意义($P<0.05$),推测 Meprin A 可作为 KD 患儿疾病活动性指标之一。而研究中 Meprin A 与 PLT 无相关性,可能归因于 KD 患儿 PLT 上升大多于病程第 2 周开始^[18],以上均说明 Meprin A 与 KD 的发病具有一定的相关性。当血清 Meprin A $>7.7 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时,预测 KD 患儿伴 CAL 的灵敏度及特异度为 84.37%、67.04%,进一步说明 Meprin A 参与冠状动脉损害,可作为预测 KD 伴 CAL 的指标。

临床上,单一的检测指标诊断疾病可能存在特异度较低等现象,会导致疾病的早期诊断及治疗延迟,增大不良预后事件的发生。因此,本研究进一步采用 Logistic 回归分析进行联合检测。研究结果提示,联合检测对 KD 伴 CAL 的诊断效能大于单一血清 Meprin A 检测,差异有统计学意义。虽与单一血清 NT-proBNP 检测诊断效能相似,但是联合检测的特异度为 92.22%,均大于单一检测的特异度。

综上所述,Meprin A、NT-proBNP 可能参与 KD 的致病过程,且与 KD 伴冠状动脉损害密切相关,可用 KD 伴冠状动脉损害的辅助诊断,且联合检测能提高其诊断的特异度。然而,本研究也存在一定的局限性,此为单一的观察性研究,且所有受试者均为宁波市儿童,不能排除存在选择性偏倚。因此,这些结果应该在多人群中进行多中心的前瞻性研究。同时,仍需要进一步扩大样本量,建立组织细胞水平、分子水平实验,进一步深入探讨 Meprin A、NT-proBNP 在 KD 伴冠脉损害中的发病机制,以期能够指导临床。

参考文献:

- [1] McCrindle B W, Rowley A H, Newburger J W, 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.
- [2] Zhang J, Tuokan T, Shi Y. Sudden death as a sequel of ruptured giant coronary artery aneurysm in Kawasaki disease[J]. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, 2018, 39(4):375-377.
- [3] Herzog C, Haun R S, Kaushal G P. Role of meprin metalloproteinases in cytokine processing and inflammation[J]. *Cytokine*, 2019, 114:18-25.
- [4] Kentsis A, Shulman A, Ahmed S, et al. Urine proteomics for discovery of improved diagnostic markers of Kawasaki disease[J]. *EMBO Molecular Medicine*, 2013, 5(2):210-220.
- [5] 王润傍,赵青,赖雪芹,等.血清生长分化因子-15、淀粉样蛋白 A 及 N 末端脑钠肽前体水平与川崎病患儿冠状动脉损伤的关系[J]. *中国临床医生杂志*, 2020, 48(9):1105-1107.
- [6] Newburger J W, Takahashi M, Gerber M A, 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.
- [7] Soni P R, Noval Rivas M, Arditi M. A comprehensive update on Kawasaki disease vasculitis and myocarditis[J]. *Current Rheumatology Reports*, 2020, 22(2):6.
- [8] Dionne A, Dahdah N. A decade of NT-proBNP in acute Kawasaki disease, from physiological response to clinical relevance[J]. *Children (Basel)*, 2018, 5(10):140.
- [9] 王复娟,吴良霞.川崎病冠状动脉损害相关危险因素分析[J]. *临床儿科杂志*, 2020, 38(7):481-484.
- [10] Song H B, Zhang Y D, Dong Q W, et al. Significance of serum NT-proBNP and endogenous H_2S for predicting coronary artery lesions in pediatric Kawasaki disease[J]. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 2020, 30(1):37-40.
- [11] Yanagisawa D, Ayusawa M, Kato M, et al. Factors affecting N-terminal pro-brain natriuretic peptide elevation in the acute phase of Kawasaki disease[J]. *Pediatrics International*, 2016, 58(11):1105-1111.
- [12] Jung J Y, Ham E M, Kwon H, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and prediction of coronary artery dilatation in hyperacute phase of Kawasaki disease[J]. *The American Journal of Emergency Medicine*, 2019, 37(3):468-471.
- [13] Ahmed F, Mwiza J M, Fenander M, et al. Meprin-beta activity modulates the beta-catalytic subunit of protein kinase A in ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury[J]. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2020, 318(5):F1147-F1159.

- [14] Peters F, Becker-Pauly C. Role of meprin metalloproteases in metastasis and tumor microenvironment[J]. *Cancer and Metastasis Reviews*, 2019, 38(3):347-356.
- [15] Bao J, Yura R E, Matters G L, et al. Meprin A impairs epithelial barrier function, enhances monocyte migration, and cleaves the tight junction protein occludin[J]. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2013, 305(5):F714-F726.
- [16] 卢婷, 唐刚, 司良毅, 等. Meprin- α 调控 T 细胞激活介导动脉粥样硬化形成的研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(1):74-77.
- [17] 郜攀, 肖航, 唐刚, 等. 血浆脑钠肽和 Meprin- α 蛋白酶水平与冠状动脉狭窄程度的相关性研究[J]. *中华老年医学杂志*, 2015, 34(12):1317-1320.
- [18] Marchesi A, de Jacobis I T, Rigante D, et al. Kawasaki disease: Guidelines of Italian Society of Pediatrics, part II - Treatment of resistant forms and cardiovascular complications, follow-up, lifestyle and prevention of cardiovascular risks[J]. *Italian Journal of Pediatrics*, 2018, 44(1):103.

Value of serum Meprin A and NT-proBNP in predicting coronary artery lesions with Kawasaki disease

HU Fangfang¹, WU Ling², CHEN Zhengjie¹, YING Qianqian³, DI Yazhen^{2*}, ZHONG Shiling²

(1. School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

2. Department of Pediatric Rheumatoid Immunity, Ningbo Women and Children's Hospital, Ningbo 315012, China;

3. Pediatric Department, Ningbo No.1 Hospital, Ningbo 315010, China)

Abstract: The current study was aimed at investigating whether serum Meprin A and NT-proBNP level enabled to predict the coronary artery lesions with Kawasaki disease (KD). A total of 334 KD children and 201 upper children with respiratory infection participated the study. KD group was classified into CAL subgroup ($n=64$) and NCAL subgroup ($n=270$), based on the presence of coronary artery lesions. Serum Meprin A, NT-proBNP and other parameters were analyzed. Additionally, Logistic regression equation was used to fit the joint diagnosis model of Meprin A and NT-proBNP. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn. DeLong was used to test the area under the curve between the two groups. The results showed that serum Meprin A and NT-proBNP level were significantly higher in acute KD, compared with convalescence KD and the control group ($P<0.001$, $P<0.001$ respectively). Compared with NCAL subgroup, serum Meprin A, NT-proBNP level were also increased in CAL subgroup ($P<0.001$). Spearman correlation analysis showed that there was a positive correlation between serum Meprin A and NT-proBNP, CRP, ESR in children with acute KD. ROC curve analysis showed serum Meprin A level $>7.7 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ with the 84.37% sensitivity and the 67.04% specificity for predicting CAL the AUC area was 0.809, NT-proBNP $>966 \text{ ng}\cdot\text{L}^{-1}$ predicts the sensitivity of KD children with CAL was 84.37%, the specificity was 79.63%, the AUC area was 0.883. The predictive value of combined detection and diagnosis of KD with CAL was >0.134 . The sensitivity and specificity were 75.00% and 92.22%, respectively. The AUC area was 0.874. DeLong test showed that the area under the ROC curve of NT-proBNP and the combined detection and diagnosis of KD with CAL were larger than that of serum Meprin A. The area under the ROC curve of NT-proBNP was larger than that of the joint detection, but there was no significant difference in the diagnostic efficacy of the two groups. The results indicate that Meprin A and NT-proBNP may be involved in the pathogenesis of KD, and are closely related to KD with coronary artery lesions. KD with CAL can be used as an auxiliary diagnosis. Moreover, the diagnostic specificity of the combined test is higher than that of the single test, showing that combined test could provide reliable evidence for its early diagnosis.

Key words: Meprin A; NT-proBNP; Kawasaki disease; coronary artery lesions

(责任编辑 韩 超)