

# 纤维蛋白原和红细胞分布宽度与小儿川崎病的相关性研究

逯晓妮<sup>1</sup>, 李玉芬<sup>2\*</sup>, 邢立秋<sup>1</sup>, 郑玉珠<sup>1</sup>, 卢毅<sup>1</sup>

<sup>1</sup>牡丹江医学院附属红旗医院儿科, 黑龙江 牡丹江

<sup>2</sup>牡丹江医学院附属第二医院儿科, 黑龙江 牡丹江

收稿日期: 2023年12月19日; 录用日期: 2024年1月12日; 发布日期: 2024年1月19日

## 摘要

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种主要发生于5岁以内婴幼儿,以全身性中、小动脉炎为主要病变的急性发热性出疹性疾病,极易累及心血管系统,已成为儿童获得性心脏病的主要病因。既往流行病学调查结果表面,我国KD发病有逐年增多趋势,但其病因及发病机制至今仍未完全清楚,并且缺乏特异性实验室检测指标,KD主要依靠临床表现进行诊断,易被误诊或漏诊,贻误最佳治疗时机,增高冠状动脉损伤(CAL)等并发症的发生风险。因此,寻找检测简便、准确率高的实验室指标用于辅助KD早期诊断以提高患儿预后极具临床意义。已有研究表明,纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)和红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)均参与了KD患儿机体炎症反应过程,但两者联合检测在KD患儿中的临床意义报道较少,现将FIB和RDW与小儿KD的相关性研究进行分析和总结,为临床KD患儿的早发现、早治疗,改善远期预后提供重要参考价值。

## 关键词

川崎病, 纤维蛋白原, 红细胞分布宽度, 早期诊断

# The Correlation between Fibrinogen and Red Blood Cell Distribution Width and Kawasaki Disease in Children

Xiaoni Lu<sup>1</sup>, Yufen Li<sup>2\*</sup>, Liqiu Xing<sup>1</sup>, Yuzhu Zheng<sup>1</sup>, Yi Lu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Red Flag Hospital Affiliated to Mudanjiang Medical University, Mudanjiang Heilongjiang

<sup>2</sup>Pediatrics Department of the Second Affiliated Hospital of Mudanjiang Medical University, Mudanjiang Heilongjiang

\*通讯作者。

文章引用: 逯晓妮, 李玉芬, 邢立秋, 郑玉珠, 卢毅. 纤维蛋白原和红细胞分布宽度与小儿川崎病的相关性研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 883-888. DOI: 10.12677/acm.2024.141125

## Abstract

Kawasaki disease (KD) is an acute febrile eruptive disease that mainly occurs in infants and young children under the age of 5, with systemic arteritis as the main lesion. It is highly susceptible to affecting the cardiovascular system and has become the main cause of acquired heart disease in children. Previous epidemiological investigations have shown that the incidence of KD in China has been increasing year by year, but its etiology and pathogenesis are still not fully understood, and there is a lack of specific laboratory testing indicators. KD mainly relies on clinical manifestations for diagnosis, which is prone to misdiagnosis or missed diagnosis, delaying the optimal treatment opportunity, and increasing the risk of complications such as coronary artery injury (CAL). Therefore, it is of great clinical significance to search for laboratory indicators with simple detection and high accuracy to assist in the early diagnosis of KD and improve the prognosis of children. Previous studies have shown that both fibrinogen (FIB) and red blood cell distribution width (RDW) are involved in the inflammatory response process in children with KD. However, there are few reports on the clinical significance of the combined detection of FIB and RDW in children with KD. Now, the correlation between FIB and RDW and pediatric KD is analyzed and summarized, providing important reference value for early detection, treatment, and improvement of long-term prognosis in clinical KD patients.

## Keywords

Kawasaki Disease, Fibrinogen, Red Blood Cell Distribution Width, Early Diagnosis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

川崎病(Kawasaki disease, KD)又称皮肤黏膜淋巴结综合征,是一种累及全身中、小血管的自身免疫相关性疾病,首次是由日本川崎富作医生报道而以此命名,其病因与发病机制至今未明,研究发现:感染、免疫系统失调、血管炎性反应、血管内皮功能障碍等与KD发病、治疗反应和预后相关[1]。川崎病的主要临床表现为发热时间长、多形皮疹、眼结膜充血且无脓性分泌物、指(趾)端硬性水肿、颈淋巴结肿大等[2],其最主要的危害是冠状动脉损伤,如冠状动脉扩张和动脉瘤。对于未经治疗的川崎病患者,其冠状动脉损伤率可达20%~25%,如能及时诊断在发病10天前给予静脉注射免疫球蛋白(Intravenous immunoglobulin, IVIG)治疗,冠脉损伤率可下降至3%~5%,且有研究表明川崎病合并冠脉损伤的儿童,在成年后发生冠状动脉粥样硬化的风险将大大增加[3][4]。故而早诊断、早治疗对川崎病患者意义重大,而目前川崎病的诊断主要依靠临床表现,近些年来实验室指标是否可以作为川崎病的早期诊断提供参考价值已成为研究热点之一[5][6][7]。纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)由肝细胞合成,当机体处于急性炎症期时,纤维蛋白原作为炎症蛋白质参与机体血液凝固过程。李晓伟[8]等人对48例川崎病儿童进行研究,发现纤维蛋白原、D-二聚体以及C-反应蛋白可以辅助川崎病的早期诊断,对于冠脉损伤也有预测作用,同时还可以对预后进行评估。RDW为反应红细胞形态的指标,作为血常规中的一种新型的炎症相关标志物与呼吸、

消化、自身免疫系统等疾病的发展与预后相关[9]。黄道丹[10]等研究表明 RDW 水平对 KD 具有一定的诊断价值,临床应对其水平进行监测,以提高 KD 诊断率。芦爱萍[11]等研究指出 KD 患儿外周血 RDW 增高、平均红细胞体积和血小板体积降低。通过大量的文献阅读后经分析发现,川崎病患儿的纤维蛋白原和红细胞分布宽度增高,且血常规和凝血常规简单易得,因此对川崎病的早期诊断有一定的参考价值。

## 2. 川崎病发病机制

### 2.1. 超抗原学说

通过国内外关于川崎病的临床研究及其明显的季节性不难发现该疾病的发生与病原体微生物的感染有关,而许多病原体的一个共同特征是都有能力产生超抗原(SAG)。国外学者研究发现[12],KD 组所产生的能特异性刺激 T 细胞 TCR-V $\beta$  区的超抗原毒素的细菌明显高于发热对照组( $P < 0.05$ )。所以超抗原的学说是川崎病的发病机制之一。KD 患者中显著活化的免疫系统,确切的血管炎的存在依旧表明其在病原体致病机制上的独特性。

### 2.2. 免疫细胞异常活化

T 淋巴细胞异常活化导致其亚群平衡紊乱,研究发现辅助性 T 细胞水平升高而抑制性 T 细胞水平下降是川崎病患儿免疫系统被激活以及血管发生免疫炎症性损伤的关键。

### 2.3. 细胞因子和炎症介质

KD 急性期的炎症反应非常明显,而炎症因子级联放大效应是导致 KD 急性期血管炎的主要原因。异常活化的单核细胞、T 细胞释放大量的 P2 选择素、NO、内皮素、干扰素  $\gamma$ 、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、IL-10、IL-6、IL-4、IL-1 等炎症物质和细胞因子。研究发现在川崎病的急性期,Th1 和 Th2 细胞可能同时被激活,Th 细胞可分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 等多种细胞因子。众多研究表明细胞因子和炎症性趋化因子在 KD 的致病中发挥着至关重要的作用,并且 KD 血管内皮受损和重塑也与此密切相关。

### 2.4. 血管内皮功能紊乱

KD 患儿显著的血管炎症以及血液的高凝状态是其特征性的病理表现。各类炎症介质刺激血管内皮细胞,导致内皮损伤及各项功能紊乱。受损的内皮细胞在炎症介质的诱导下表达黏附、趋化因子从而促进白细胞及血小板黏附又加重内皮损伤,这种正向反馈的损伤作用使得血管炎症更为剧烈。

### 2.5. 氧化应激作用

氧化应激使得细胞因子、趋化因子基因表达升高,血清炎症细胞因子/趋化因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素(IL)-1、IL-6 升高,从而导致中性粒细胞和巨噬细胞的激活和从外周血向组织的迁移增强机体的炎症反应。研究表明 KD 患儿体内炎症程度降低时,其氧化应激程度在下降,相应抗氧化物质也随之降低,表明氧化应激在 KD 血管损伤和炎症反应中起重要作用。

## 3. 纤维蛋白原与川崎病的相关性

纤维蛋白原(FIB)为纤维蛋白的前体,主要在肝脏合成与分泌,是一种急性时相反应蛋白,在组织损伤或炎症时其含量可明显升高,是极为敏感的一项指标,同时参与体内的血液凝固,在凝血酶作用下转变为纤维蛋白单体继发交联为纤维蛋白,可直接破坏内皮细胞吸附红细胞在其表面,促进血栓形成。FIB 及其降解产物也可以直接损害血管壁,对平滑肌细胞和巨噬细胞有趋化吸引和刺激增生的作用,促进平滑肌细胞胶原合成和细胞内胆固醇的沉积,进一步促进了血液高凝状态,所以高水平的血浆 FIB 有促进

血小板聚集、增加血粘稠度和促进血栓形成的作用[13]。KD 的主要病理改变为全身非特异性血管炎，患儿有明显的血管内皮功能紊乱和血液高凝状态，同时这种状态也与冠状动脉损伤密切相关[14] [15]。在 KD 患儿皮肤、淋巴结、心、脑血管、肾脏血管等活检中可见周围血管炎性改变、内皮细胞损伤，甚至血栓形成。KD 急性期伴随多种细胞因子、黏附分子、免疫活性细胞、氧自由基等的高表达与大量释放，尤其是 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10 等促炎因子表达增多。炎性细胞因子可直接导致机体凝血功能紊乱，也可进一步诱导血管内皮细胞产生更多的黏附分子和氧化应激产物，并促使中性粒细胞、淋巴细胞等的聚集，造成血管内皮细胞受损，继而加重凝血功能障碍，大量血小板聚集及纤维蛋白原产生。步凡[16]等研究发现，KD 的血浆 FIB 水平显著高于呼吸道感染性发热组及健康对照组，与李晓伟等人的[17]研究结果一致，表明 FIB 对 KD 患儿的早期诊断具有提示作用，提示 KD 患儿体内存在高凝状态。正常情况下机体应维持凝血系统与抗凝系统的平衡，使机体的血液始终保持液体状态，KD 患儿的高凝状态可能是急性期炎症反应造成血管内皮细胞损伤，血小板激活，致使血液黏度增高，同时炎症反应也会抑制纤溶系统，致使机体纤溶系统失衡[18] [19]。同时代建红[20]等人发现 KD 经治疗后 FIB 可显著下降。故对血浆 FIB 含量的监测对 KD 患儿的早期诊断、早期治疗、及预后非常重要[21]。

#### 4. 红细胞分布宽度与川崎病的相关性

红细胞分布宽度(RDW)是实验室常规报告的全血细胞计数的一个参数，是一种简单有效的评估红细胞异质性的指标，“宽度”一词不是指红细胞的宽度，而是指红细胞体积分布曲线的宽度，临床上既往常用来诊断贫血等血液系统疾病的发生及其鉴别诊断[22]，是反映外周血红细胞体积离散度的参数。炎症状态、氧化应激、神经内分泌的激活、营养不良、肝肾功能不全等任何可以影响红细胞成熟的病理过程，都可能导致机体的 RDW 水平升高[23]。RDW 值低于常规参考范围在临床上没有意义，而超过特异性截断值则反映存在红细胞不同程度的增生。RDW 与年龄、种族、运动、吸烟及 EPO 有一定的关系。黑人的平均 RDW 值显著高于其他种族。坚持定期进行轻-中等强度的体力活动可降低患者 RDW 值。曾经 RDW 试验结果主要用于血液系统疾病，如贫血等疾病的鉴别诊断。近年来学者对 RDW 研究表明，RDW 还与肝肾疾病、消化系统疾病、呼吸系统疾病、某些肿瘤及自身免疫性疾病等都有一定的相关性，对疾病的进展、严重程度及预后都有一定的预测和评估价值。[24]研究表明，患有心血管疾病的慢性缺氧患者，促红细胞生成素会继续刺激骨髓中未成熟红细胞的释放，导致外周血中未成熟红细胞增多，导致红细胞异质性增加，使 RDW 增加。研究还表明，由于炎症反应和氧化应激，外周血红细胞的寿命缩短，导致骨髓中未成熟的红细胞进入外周血液循环，导致红细胞大小不均匀并增加 RDW。[25]此外，有学者认为血浆中肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-1b 和白介素-6 抑制促红细胞生成素生成，使红细胞生成素减少，未成熟红细胞增加，进而引起 RDW 值升高，近些年研究表明 RDW 是炎症反应的重要指标之一。Lippi 等人[26]于 2009 年首次报道，RDW 与 hsCRP 和 ESR 之间存在着明显的相关性，而与许多混杂因素无关。后有数据表明[23]，RDW 可能在鉴别无贫血的非妊娠妇女的全身炎症方面有着重要的作用，可以看出 RDW 也可以提供比 CRP 更高的优势。RDW 可能代表一种长期的炎症状态，而 CRP 和 ESR 可能代表一种短期的炎症状态。同时，RDW 可以作为一个有用的指标来评估各种自身免疫性疾病的活性[27]。He 等研究报道，在类风湿性关节炎的患者中，其 RDW 水平与 CRP、ESR 等炎症指标呈正相关，提示 RDW 可能是 RA 炎症过程的一个辅助指标；随后，Horta-Baas 等[28]研究发现，RDW 升高有助于区分活动性关节炎和非炎症性疾病，并且可能是炎症过程的替代标记物；Liu 等[29]对大动脉炎患者进行研究，在没有贫血的情况下，活动性大动脉炎患者的 RDW 水平明显高于非活动性组，且无论是否存在贫血，RDW 均显示与 CRP 相关。KD 发病重要机制之一就是炎症反应，由于炎症可抑制红细胞生成、铁代谢和骨髓对 EPO 的刺激反应[30]，影响红细胞寿命和红细胞膜变形能力等，使循环中存在大量异质性高的红细胞，



从而导致 RDW 升高[31]。此外, KD 的氧化应激机制所产生的 ROS 与膜脂类的多不饱和脂肪酸相互作用, 导致红细胞脂质双分子层的过氧化、细胞骨架蛋白氧化, 体内异形红细胞增多, 异形红细胞变形能力下降[32]。氧化应激也可直接损伤红细胞, 影响循环红细胞的寿命, 致其周转率增大, 新生的红细胞体积相对更大, RDW 水平升高。既往已有研究对 KD 患儿 WBC、CRP、ALB 水平与 RDW 做相关性分析, 结果显示 RDW 与 WBC、CRP 水平呈正相关, 进一步证明炎症反应参与了 KD 发病。也有研究表示 RDW 是 KD 发生的独立影响因素, 提示 RDW 可作为 KD 早期诊断的指标之一[33]。

目前国内外关于纤维蛋白原和(或)红细胞分布宽度辅助川崎病早期诊断参考价值的研究较少, 故本研究通过探讨血浆纤维蛋白原与红细胞分布宽度在川崎病的早期诊断中是否具有一定的参考价值, 以期为临床医生在川崎病的早期诊断中提供参考和建议, 以及两指标联合对于临床表现不典型及一般呼吸道感染性发热疾病的鉴别提供参考价值。

## 参考文献

- [1] 黄国英. 川崎病病因学和发病机制研究的重要意义[J]. 上海医学, 2022, 45(8): 520-523.
- [2] 诸福棠实用儿科学(第 8 版) [J]. 中国临床医生杂志, 2015, 43(7): 47.
- [3] 段超, 杜忠东, 张桂荣, 等. 川崎病冠脉瘤远期血管改变与冠脉粥样硬化关系研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2010, 25(10): 759-762.
- [4] 袁时健, 孔玉洁, 董湘玉. 川崎病及所致冠状动脉病变病因与发病机制研究进展[J]. 中国医药, 2022, 17(9): 1431-1434.
- [5] Laurito, M., Stazi, A., et al. (2013) Endothelial and Platelet Function in Children with Previous Kawasaki Disease. *Angiology*, **65**, 716-722. <https://doi.org/10.1177/0003319713502392>
- [6] 孔玮晶, 丁瑛雪, 姚艳青. 实验室常见指标与川崎病早期诊断相关性分析[J]. 中国医刊, 2022, 57(9): 1027-1030.
- [7] 张春丽, 刘荻. 血清 C-反应蛋白及免疫功能检测在儿童川崎病早期诊断中的应用[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(20): 4715-4717.
- [8] 李晓伟, 黄先玫. 川崎病患者血浆纤维蛋白原、D-二聚体及 CRP 水平变化及与冠状动脉病变的关系[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(7): 176-178.
- [9] Hoffmann, J.J.M.L. and Urrechaga, E. (2020) Role of RDW in Mathematical Formulas Aiding the Differential Diagnosis of Microcytic Anemia. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, **80**, 464-469. <https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1774800>
- [10] 黄道丹, 何国华. 红细胞分布宽度、嗜酸性粒细胞在川崎病患者中的检测价值及预后分析[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(4): 493-495.
- [11] 芦爱萍, 李小婧, 龙月香, 等. 川崎病患者外周血细胞的变化研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005, 3(3): 209-210.
- [12] Liu, R., Gao, F., Huo, J. and Yi, Q.J. (2012) Study on the Relationship between Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width with Coronary Artery Lesion in Children with Kawasaki Disease. *Platelets*, **23**, 11-16. <https://doi.org/10.3109/09537104.2011.586073>
- [13] Okubo, Y., Michihata, N., Morisaki, N., et al. (2017) Association between Dose of Glucocorticoids and Coronary Artery Lesions in Kawasaki Disease. *Arthritis Care & Research*, **70**, 1052-1057. <https://doi.org/10.1002/acr.23456>
- [14] Levy, D.M., Silverman, E.D., Massicotte, M.P., et al. (2005) Longterm Outcomes in Patients with Giant Aneurysms Secondary to Kawasaki Disease. *The Journal of Rheumatology*, **32**, 928-934.
- [15] 皮光环. 川崎病研究进展[J]. 川北医学院学报, 2008, 23(1): 1-7.
- [16] 步凡. 血清前白蛋白与血浆纤维蛋白原检测在川崎病早期诊断中的临床意义[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 沈阳医学院, 2023.
- [17] 杨蕊华, 李亚蕊, 崔涛, 等. 川崎病患者同型半胱氨酸 C 反应蛋白纤维蛋白原水平与冠状动脉损伤的关系及临床意义[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(15): 2567-2568.
- [18] Klafke, J.Z., Porto, F.G., et al. (2015) Association between Hypertriglyceridemia and Protein Oxidation and Proinflammatory Markers in Normocholesterolemic and Hypercholesterolemic Individuals. *Clinica Chimica Acta*, **448**, 50-57. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.06.013>

- [19] 张显坤, 关荣春, 刘微. 川崎病急性期血液黏度变化及其影响因素[J]. 中国医药指南, 2010, 8(14): 197-198.
- [20] 代建红, 金敏荣, 孙红, 等. 纤维蛋白原的检测在川崎病诊治中的意义[J]. 华中医学杂志, 2007, 31(1): 43, 45.
- [21] Levy, D.M., Silverman, E.D., Massicotte, M.P., *et al.* (2005) Longterm Outcomes in Patients with Giant Aneurysms Secondary to Kawasaki Disease. *Journal of Rheumatology*, **32**, 928-934.
- [22] Salvagno, G.L., Sanchis-Gomar, F., Picanza, A., *et al.* (2015) Red Blood Cell Distribution Width: A Simple Parameter with Multiple Clinical Applications. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, **52**, 86-105. <https://doi.org/10.3109/10408363.2014.992064>
- [23] Ycas, J.W., Horrow, J.C. and Horne, B.D. (2015) Persistent Increase in Red Cell Size Distribution Width after Acute Diseases: A Biomarker of Hypoxemia? *Clinica Chimica Acta*, **448**, 107-117. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.05.021>
- [24] Lippi, G., Salvagno, G.L. and Guidi, G.C. (2014) Red Blood Cell Distribution Width Is Significantly Associated with Aging and Gender. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **52**, e197-e199. <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0353>
- [25] Fornal, M., Wizner, B., Cwynar, M., *et al.* (2014) Association of Red Blood Cell Distribution Width, Inflammation Markers and Morphological as Well as Rheological Erythrocyte Parameters with Target Organ Damage in Hypertension. *Clinical Hemorheology & Microcirculation*, **56**, 325-335. <https://doi.org/10.3233/CH-131745>
- [26] Hu, Z.D. (2016) Red Blood Cell Distribution Width: A Promising Index Forestimating Activity of Autoimmune Disease. *Journal of Laboratory and Precision Medicine*, **1**, 4. <https://doi.org/10.21037/jlpm.2016.10.02>
- [27] He, Y., Liu, C., Zeng, Z., *et al.* (2017) Red Blood Cell Distribution Width: A Potential Laboratory Parameter for Monitoring Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *Clinical Rheumatology*, **37**, 161-167. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3871-7>
- [28] Horta-Baas, G. and Romero-Figueroa, M.D.S. (2019) Clinical Utility of Red Blood Cell Distribution Width in Inflammatory and Non-Inflammatory Joint Diseases. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **22**, 47-54. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13332>
- [29] Liu, Q., Dang, A.M., Chen, B.W., *et al.* (2015) The Association of Red Blood Cell Distribution Width with Anemia and Inflammation in Patients with Takayasu Arteritis. *Clinica Chimica Acta*, **438**, 205-209. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.08.025>
- [30] Tanyong, D.I., Prapaporn, P., Wasinee, K. and Fucharoen, S. (2015) Effect of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  on Erythropoietinand Erythropoietin Receptor-Induced Erythroid Progenitor Cell Proliferation in  $\beta$  Thalassemia/Hemoglobin E Patients. *Turkish Journal of Hematology*, **32**, 304-310. <https://doi.org/10.4274/tjh.2014.0079>
- [31] Osterholm, E.A. and Georgieff, M.K. (2015) Chronic Inflammation and Iron Metabolism. *Journal of Pediatrics*, **166**, 1351-1357.E1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.01.017>
- [32] Gyawali, P. and Richards, R.S. (2015) Association of Altered Hemorheology with Oxidative Stress and Inflammation in Metabolic Syndrome. *Redox Report*, **20**, 139-144. <https://doi.org/10.1179/1351000214Y.0000000120>
- [33] 田杰. N 末端脑钠肽前体和红细胞分布宽度对川崎病的早期诊断价值[J]. 川北医学院学报, 2022, 37(1): 107-110.