

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2026.0360

文章编号 1671-8852(2026)06-0746-09

ADAMTS13 与川崎病的相关性研究

鲁振鹏 李小鸥 杨书彤 徐 祥 黄婷婷 李伶芝 何 兵
武汉大学人民医院儿科 湖北 武汉 430060

摘要 目的:探讨川崎病(KD)急性期血管性血友病因子裂解酶(ADAMTS13)抗原含量变化,分析其与中性粒细胞外诱捕网(NETs)标志物的相关性,以探求KD的发病机制,评估ADAMTS13对KD以及其并发症的预测价值。方法:选取60例KD患儿为KD组,并根据临床类型和并发症分为不同亚组;随机选取60例感染性发热患儿和60例健康儿童分别作为发热对照(FC)组和健康对照(HC)组。获取研究对象的临床资料,采用酶联免疫吸附测定检测研究对象外周血中ADAMTS13抗原含量及NETs标志物髓过氧化物酶、中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)和瓜氨酸化组蛋白H₃(CitH₃)的表达水平,比较组间差异,分析ADAMTS13与NETs标志物的相关性,通过Logistic回归分析和受试者工作特征(ROC)曲线评估其对KD以及KD亚组预测效能。结果:KD组患儿ADAMTS13抗原含量显著低于FC组和HC组($P<0.05$),与白细胞介素6、NE、CitH₃、转氨酶水平呈负相关,且出院时较入院时升高。Logistic回归分析表明,ADAMTS13抗原含量降低是KD($OR=0.939, P=0.004$)以及KD并发肝功能损伤($OR=0.619, P=0.002$)的独立危险因素。ROC曲线评估ADAMTS13预测KD并发肝功能损伤的曲线下面积为0.875,最佳临界值为6.36 ng·mL⁻¹,此时敏感度为70.8%,特异度为91.7%。结论:ADAMTS13可能通过与NETs的相互作用参与了KD的炎症调控过程。ADAMTS13有助于KD与感染性发热性疾病的鉴别诊断,并可作为预测KD并发肝功能损伤的生物标志物。

关键词 川崎病;ADAMTS13;血管炎症;中性粒细胞外诱捕网;肝功能损伤;生物标志物

中图分类号 R725.4

文献标志码 A

Correlation between ADAMTS13 and Kawasaki disease

LU Zhenpeng, LI Xiaou, YANG Shutong, XU Xiang, HUANG Tingting, LI Lingzhi, HE Bing

Department of Pediatrics, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate the alterations in A disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 13 (ADAMTS13) antigen levels during the acute phase of Kawasaki disease (KD), analyze their correlation with markers of neutrophil extracellular traps (NETs), explore the pathogenesis of KD, and assess the predictive value of ADAMTS13 for KD and its complications. **Methods:** A total of 60 children diagnosed with KD were recruited as the KD group and classified into subgroups based on clinical type and complications. Sixty children with febrile infectious diseases and 60 healthy children were randomly selected as the febrile control (FC) group and the healthy control (HC) group, respectively. Clinical data were collected. The levels of ADAMTS13 antigen in peripheral blood and NETs markers, including myeloperoxidase, neutrophil elastase (NE), and citrullinated histone H₃ (CitH₃), were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The correlation between ADAMTS13 and NETs markers was analyzed. Logistic regression analysis and receiver operating

作者简介:鲁振鹏,男,1997—,医学硕士生,主要从事儿童心血管疾病研究,E-mail: 2023283020098@whu.edu.cn。

通信作者:何兵,E-mail: rm001144@whu.edu.cn。

characteristic (ROC) curve analysis were employed to evaluate the predictive value of ADAMTS13 for KD and KD subgroups. **Results:** The KD group exhibited a significantly lower level of ADAMTS13 antigen compared to the FC and HC groups ($P<0.05$). This level was negatively correlated with the levels of interleukin-6, NE, CitH₃, and transaminases. Moreover, the level of ADAMTS13 antigen was higher at the time of discharge than at the time of admission. Logistic regression analysis indicated that the decreased level of ADAMTS13 antigen was an independent risk factor for KD ($OR=0.939$, $P=0.004$) and KD complicated by hepatic dysfunction (HD) ($OR=0.619$, $P=0.002$). The area under the curve of ADAMTS13 for predicting KD complicated with HD was 0.875, and the optimal cut-off value was 6.36 ng·mL⁻¹, with a sensitivity of 70.8% and a specificity of 91.7%. **Conclusion:** ADAMTS13 may be involved in the inflammatory regulation of KD through its interaction with NETs. Measurement of ADAMTS13 is beneficial for the differential diagnosis of KD and febrile infectious diseases, and can serve as a biomarker for predicting KD complicated by HD.

Key Words Kawasaki Disease; ADAMTS13; Vascular Inflammation; Neutrophil Extracellular Traps; Hepatic Dysfunction; Biomarker

川崎病(Kawasaki disease, KD)是一种急性发热性疾病,好发于5岁以下婴幼儿^[1]。该病的病因及发病机制不明,目前主要依靠临床表现进行排他性诊断。冠状动脉损伤(coronary artery lesion, CAL)是KD最严重的并发症,已成为儿童获得性心脏病的首要病因。除CAL外,肝功能损伤(hepatic dysfunction, HD)也是KD的常见并发症之一,急性期其发生率高达40%~60%,严重时可导致急性肝炎、巨噬细胞活化综合征,甚至死亡^[2],但损伤机制目前尚不明确。现已证实全身中、小型动脉的血管炎是KD的基本病理改变^[3]。中性粒细胞以及炎症因子的过度激活是KD的显著特征^[4]。因此,寻找与KD炎症过程相关的生物标志物,对于KD及其并发症的早期诊断具有重要意义。

血管性血友病因子裂解酶(A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif 13, ADAMTS13)是一种主要由肝脏星状细胞合成与分泌的金属蛋白酶^[5],其核心功能是切割血管性血友病因子(von Willebrand Factor, vWF)A2结构域内的Tyr1605-Met1606键,防止血栓形成^[6]。既往对ADAMTS13的研究多集中在血栓性微血管病(thrombotic microangiopathies, TMAs)以及肝脏疾病中^[7]。HUGENHOLTZ等^[8]和ISLEK等^[9]发现肝硬化、急性肝炎患者的ADAMTS13活性及抗原含量均显著降低。基于对ADAMTS13代谢过程的深入研究,现已证实强烈的炎症反应以及中性粒细胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)内容物的释放是ADAMTS13被消耗的关键因

素^[10-11]。另有研究^[12]发现KD中NETs的形成显著增多。因此,我们推测ADAMTS13可能参与了KD的病理过程。

本研究首先通过ELISA测定KD患儿外周血ADAMTS13抗原含量及NETs生物标志物表达水平,然后分析ADAMTS13与NETs标志物之间的相关性,并对ADAMTS13抗原含量与KD及其亚组的关系进行初步探讨,旨在为研究KD的发病机制及其并发症的早期诊断和治疗找到新的靶点。

1 材料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 研究对象来源及分组 在2024年1月至2025年6月武汉大学人民医院儿科诊治的78例KD患儿中,根据纳入标准筛选出60例患儿作为KD组,随机抽取60例同期在我院住院治疗的同年龄段感染性发热对照患儿作为发热对照(febrile control, FC)组,以及60例在我院儿童保健门诊和体检中心就诊的健康对照(healthy control, HC)组儿童。本研究得到我院伦理委员会批准(伦审号:WDRY2025-K095),并获得了参与者的法定监护人的书面知情同意。

根据2024年美国心脏病协会(American Heart Association, AHA)修订的KD指南^[13],将KD组分为以下亚组:①无冠状动脉病变(non-coronary artery lesion, NCAL)组和冠状动脉病变(coronary artery lesion, CAL)组;②静注人免疫球蛋白(后称“丙

球”)无反应(intravenous immunoglobulin resistance, IVIGR)组和丙球敏感(intravenous immunoglobulin sensitive, IVIGS)组。由于KD没有统一的HD诊断标准,本研究采用2015年亚太地区肝炎管理指南^[14],将丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)超过正常值2倍定义为HD,并将KD组分为HD组和肝功能正常(non-hepatic dysfunction, NHD)组。

1.1.2 纳入标准及排除标准 KD组纳入标准:①符合2024年AHA修订的KD诊断标准^[13];②儿童的监护人签署知情同意书;③临床资料完整。排除标准:①入院前使用丙球或阿司匹林;②临床数据不完整;③未签署知情同意书。

发热组的纳入标准:①入院时体温 $\geq 37.5\text{ }^{\circ}\text{C}$;②有明确的感染病因(细菌、病毒或支原体感染);③未在14 d内接受类固醇或免疫抑制药物治疗;④儿童的监护人签署知情同意书;⑤临床资料完整。

1.1.3 KD组出院标准 根据中华人民共和国国家卫生健康委员会发布的临床路径^[15],KD组患儿出院标准为:①体温正常3 d或以上;②血白细胞计数(white blood cell count, WBC)及C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)恢复正常;③急性期症状基本消失。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集 收集所有KD患儿临床资料,包括人口统计学资料、临床表现、实验室检查结果(血常规、生化、炎症指标等)、心脏彩超等。

1.2.2 血液样本采集 获得了研究对象监护人的书面知情同意后,KD组采集入院当天和出院复查2个时间点的外周血标本;FC组采集入院当天的外周血标本;HC组采集体检时的外周血标本。通过静脉穿刺将约3 mL血液收集到含有EDTA抗凝剂的采血管内,室温下,将血样品以 $3\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心15 min,取上清液,立即封装并储存在 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下,在测定前自然解冻至室温。

1.2.3 酶联免疫吸附测定检测 本研究使用酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒定量检测了4项指标:ADAMTS13、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)和瓜氨酸化组蛋白H₃(citrullinated histone H₃, CitH₃)(目录号:ELK1298, ELK10187, ELK10319, ELK0742, 科鹿生物科技有限责任公司, 武汉, 中国),按照试剂盒说明书进行操作。所得颜色在450 nm波段用酶联免疫检测仪测量。ADAMTS13、MPO、NE、CitH₃的抗原含量在标准曲线中进行插值确定。

司,武汉,中国),按照试剂盒说明书进行操作。所得颜色在450 nm波段用酶联免疫检测仪测量。ADAMTS13、MPO、NE、CitH₃的抗原含量在标准曲线中进行插值确定。

1.3 统计分析 数据分析及图表绘制使用Graph-Pad Prism10.0以及IBMSPSS 30.0。对符合正态分布及方差齐性的计量资料,以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用独立样本 t 检验进行组间比较;对不符合正态分布的计量资料,以中位数(四分位间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,采用Mann-Whitney U 检验进行组间比较;计数资料以百分比表示;采用卡方检验进行组间比较。使用Wilcoxon符号秩检验非正态分布的配对数据。通过Pearson或Spearman相关系数检验相关性。运用二元Logistic回归分析筛选KD以及KD并发HD的独立危险因素或保护因素,运用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估ADAMTS13诊断KD的价值及预测KD亚组的效能。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的流行病学特征 KD组、FC组和HC组在年龄、性别比例上差异无统计学意义($P>0.05$)。其中,KD组(男性34例,女性26例,男女比例=1.3:1)发病年龄为1~154个月(中位年龄42.5个月),住院天数和发热天数相较于FC组显著延长(表1)。CAL组共12例(20%)患儿,均为轻至中度扩张^[13],且在发病1个月内恢复正常,NCAL组患儿48例(80%);IVIGS组45例患儿(75%),IVI-GR组15例(25%);HD组12例(20%),NHD组48例(80%)。

表1 研究对象的一般情况 [例; $M(P_{25}, P_{75})$]				
变量	KD组	FC组	HC组	P
男:女	34:26	32:28	35:25	0.85
年龄/岁	42.5 (25, 66)	48 (35, 56)	49.5 (34.25, 64.75)	0.47
住院天数/d	7.5 (6, 9)	4 (3, 5)	0	$<0.01^*$
发热天数/d	7 (5, 8)	4 (3, 5)	0	$<0.01^*$

注: *KD组与FC组对比,差异具有统计学意义。

2.2 实验室检验结果 KD组患儿的WBC、中性粒细胞(neutrophil, N)%、血小板计数(Platelet count, PLT)、CRP、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、红细

胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)显著高于FC组,而淋巴细胞(lymphocyte, L)%、红细胞计数(red blood cell count, RBC)、血红蛋白(hemoglobin, HB)、白蛋白(albumin, ALB)、血钠(Serum Sodium, Na)水平显著低于FC组。HC组没有住院治疗,未统一进行血常规及血生化检查,因此未进行实验室检查结果的比较(表2)。

2.3 ADAMTS13 抗原含量变化及对 KD 的诊断效能 KD 组患儿 ADAMTS13 抗原含量 [7.33 (3.69, 10.10) ng•mL⁻¹] 较 FC 组 [7.54 (5.27, 22.11) ng•mL⁻¹] 和 HC 组 [11.11(8.01, 21.61) ng•mL⁻¹] 显著降低(图 1A, 表 3); 治愈出院时较入院时显著升高(图 1B)。进一步分析 KD 组中 ADAMTS13 抗原含量与炎症因子、转氨酶及 NETs 标志物的相关性, 结果表明 ADAMTS13 抗原含量与 IL-6 ($R=-0.287$)、ALT ($R=-0.340$)、AST ($R=-0.328$)、NE ($R=-0.506$) 和 CitH₃ ($R2=-0.483$) 均呈负相关, 与 MPO、CRP 和 PCT 无显著相关性(表 4)。以确诊 KD 为因变量, 以 ADAMTS13、ESR、WBC、N%、L%、RBC、HB、PLT、CRP、IL-6、PCT、AST、ALB、Na、MPO、NE、CitH₃ 为自变量, 进行 Logistic 回归分析, 结果显示 ADAMTS13 抗原含量、L%、RBC、HB 含量、ALB、Na、CitH₃ 水平的下降; WBC、N%、PLT、炎症因子(CRP、IL-6、PCT)、AST、NE 水平升高以及 ESR 增快是 KD 的独立危险因素(图 1C)。ROC 曲线显示, KD 组和 FC 组对比, ADAMTS13 的曲线下面积 [95% 置信区间 (95%CI)] 为 0.61 (0.50~

表 2 KD 组与 FC 组实验室检查结果对比
[$M(P_{25}, P_{75})$]

变量	KD 组	FC 组	<i>P</i>
WBC/ $\times 10^9\cdot L^{-1}$	15.02 (12.83, 18.98)	10.43 (6.50, 16.85)	<0.01*
N%	75.75 (66.83, 83.75)	65.50 (36.65, 80.55)	0.01*
L%	15.35 (8.85, 24.28)	23.10 (12.30, 52.65)	<0.01*
M%	6.85 (4.70, 8.65)	5.30 (4.20, 8.50)	0.97
E%	1.20 (0.30, 2.80)	0.80 (0.40, 1.25)	0.05
RBC/ $\times 10^{12}\cdot L^{-1}$	4.12 (3.90, 4.29)	4.60 (4.42, 4.70)	<0.01*
HB/ $g\cdot L^{-1}$	111.5(105.00, 118.75)	123.00(119.00, 126.50)	<0.01*
PLT/ $\times 10^9\cdot L^{-1}$	343.5(285.25, 431.25)	274.00(210.00, 349.50)	<0.01*
CRP/ $mg\cdot L^{-1}$	66.14 (34.19, 93.34)	15.10 (6.16, 28.26)	<0.01*
IL-6/ $pg\cdot mL^{-1}$	81.4 (45.75, 113.83)	38.90 (21.51, 69.29)	<0.01*
PCT/ $ng\cdot mL^{-1}$	0.823 (0.203, 2.367)	0.233 (0.127, 0.396)	<0.01*
ALT/ $U\cdot L^{-1}$	21.28 (13.00, 64.33)	19.00 (15.00, 23.50)	0.19
AST/ $U\cdot L^{-1}$	38.50 (28.48, 60.50)	25.00 (21.50, 34.50)	<0.01*
ALB/ $g\cdot L^{-1}$	41.10 (38.80, 44.5)	46.00 (44.00, 47.00)	<0.01*
Na/ $mmol\cdot L^{-1}$	135.20(133.50, 137.04)	139.00(137.00, 140.45)	<0.01*
ESR/ $mm\cdot h^{-1}$	72.00(50.00, 93.25)	69.98(41.45, 124.68)	<0.01*

注: WBC. 白细胞计数; N%. 中性粒细胞百分比; L%. 淋巴细胞百分比; M%. 单核细胞百分比; E%. 嗜酸粒细胞百分比; RBC. 红细胞计数; HB. 血红蛋白; PLT. 血小板计数; CRP. C 反应蛋白; IL-6. 白细胞介素 6; PCT. 降钙素原; ALT. 丙氨酸氨基转移酶; AST. 天冬氨酸氨基转移酶; ALB. 白蛋白; Na. 血钠; ESR. 红细胞沉降率; *差异具有统计学意义。

0.71), $P=0.045$ 。最佳截断值为 17.91 ng•mL⁻¹, 此时敏感度为 88.33%, 特异度为 66.1% (图 1D)。

表 3 研究对象 ADAMTS13 抗原含量及 NETs 标志物含量对比
[$M(P_{25}, P_{75})$]

变量	KD 组	FC 组	HC 组	<i>P1</i>	<i>P2</i>	<i>P3</i>
ADAMTS13/ $ng\cdot mL^{-1}$	7.33(3.69, 10.10)	7.54(5.27, 22.11)	11.11(8.01, 21.61)	<0.05*	<0.01*	0.30
MPO/ $ng\cdot mL^{-1}$	74.85(27.40, 162.60)	69.98(42.10, 119.18)	7.59(4.32, 10.95)	<0.01*	<0.01*	<0.01*
NE/ $ng\cdot mL^{-1}$	14.18(6.88, 56.51)	5.95(3.76, 16.61)	9.75(5.42, 14.63)	0.01*	0.03*	0.26
CitH ₃ / $pg\cdot mL^{-1}$	98.15(27.11, 336.00)	308.84(162.25, 529.00)	13.66(6.71, 26.9)	<0.01*	<0.01*	<0.01*

注: ADAMTS13. 血管性血友病因子裂解酶; MPO. 髓过氧化物酶; NE. 中性粒细胞弹性蛋白酶; CitH₃. 瓜氨酸组蛋白 H₃; *P1* 表示 KD 组与 FC 组对比; *P2* 表示 KD 组与 HC 组对比; *P3* 表示 FC 组与 HC 组对比。*差异具有统计学意义。

2.4 ADAMTS13 在 KD 亚组中的抗原含量对比 ADAMTS13 抗原水平在 CAL 组 [9.46 (5.08, 16.42) ng•mL⁻¹] 与 NCAL 组 [7.33 (3.69, 10.10) ng•mL⁻¹] 中, 以及 IVIGS 组 [7.67 (4.44, 12.51) ng•mL⁻¹] 与 IVIGR 组 [4.67 (3.41, 8.86) ng•mL⁻¹] 中, 未表现出统计学差异 ($P>0.05$)。但 HD 组患儿 ADAMTS13 抗原水平 [2.52 (1.21, 4.26) ng•mL⁻¹] 相较于 NHD 组患儿 [8.33 (5.72, 12.60) ng•

mL⁻¹] 显著降低 ($P<0.01$) (图 2)。

2.5 ADAMTS13 抗原含量对 HD 的预测效能 HD 组和 NHD 组患儿的一般情况以及炎症指标并无显著差异, HD 组患儿的血浆 ADAMTS13 抗原水平 [2.52 (1.00, 4.56) ng•mL⁻¹] 显著低于 NHD 组 [8.40 (5.54, 12.85) ng•mL⁻¹] (表 5)。以 KD 并发 HD 因变量, 以 ADAMTS13、NE、CitH₃ 为自变量, 进行 Logistic 回归分析, 结果显示 ADAMTS13

表 4 KD 组 ADAMTS13 抗原含量与实验室检验指标的
相关性

实验室检验指标	R	P
CRP	-0.062	0.64
IL-6	-0.287	<0.05*
PCT	0.031	0.81
ALT	-0.340	0.01*
AST	-0.328	0.01*
MPO	-0.174	0.18
NE	-0.506	<0.01*
CitH ₃	-0.483	<0.01*

注:ADAMTS13. 血管性血友病因子裂解酶;CRP. C 反应蛋白; IL-6. 白细胞介素 6;PCT. 降钙素原;ALT. 丙氨酸氨基转移酶; AST. 天冬氨酸氨基转移酶;MPO. 髓过氧化物酶;NE. 中性粒细胞弹性蛋白酶;CitH₃. 瓜氨酸组蛋白 H₃;R. 相关系数;*具有统计学意义。

抗原含量降低,NE 以及 CitH₃ 水平升高是 KD 并发 HD 的独立危险因素(图 3A)。ROC 曲线分析显示,在 KD 组中,ADAMTS13 抗原水平预测 HD 的 AUC (95%CI) 为 0.875 (0.78~0.97),*P*<0.01。最佳截断值为 6.36 ng·mL⁻¹,此时敏感度为

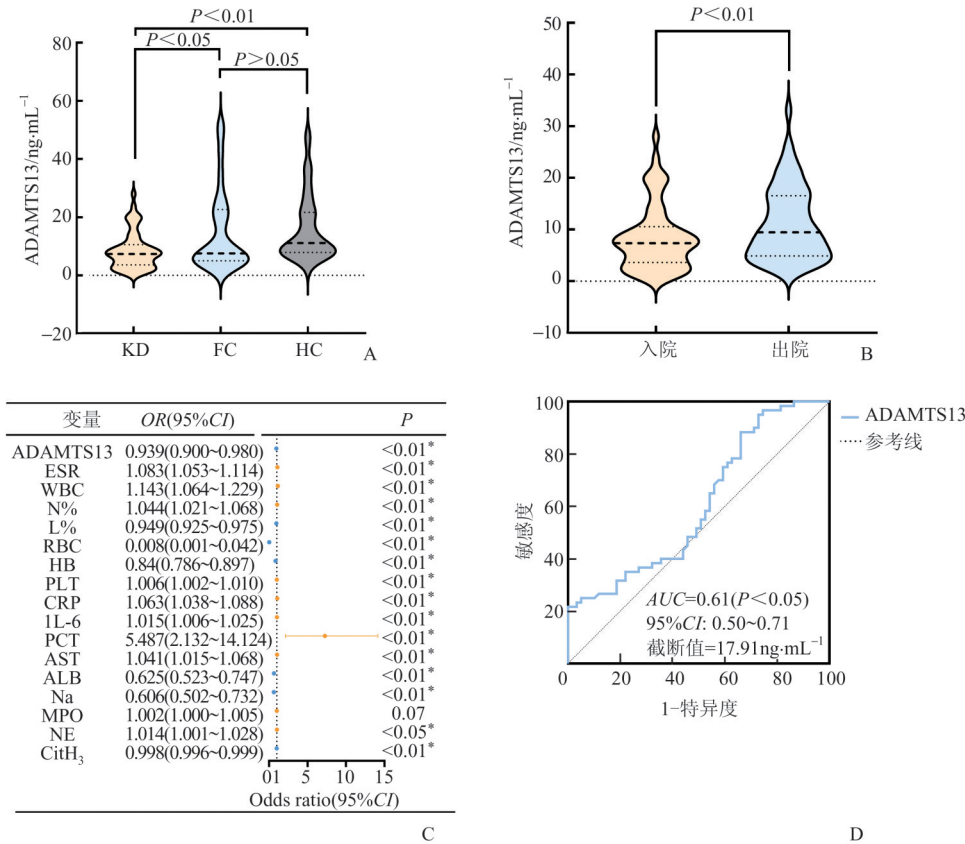
72.9%,特异度为 91.7%(图 3B)。

3 讨论

KD 是一种急性发热性疾病,基本病理改变是累及全身中、小型动脉的血管炎症,可造成多个器官-系统的损伤^[13],目前诊断主要依赖于临床表现,但部分患者由于临床表现不典型^[16],极易被误诊、漏诊。此外,KD 可引起多种并发症,如 CAL、HD 等^[17]。既往研究^[13, 18-19]认为 KD 与免疫系统活化和炎症因子级联反应密切相关,因此,寻找 KD 炎症过程中的关键调控因子对深入研究 KD 的发病机制及其早期诊断具有重要的临床价值。

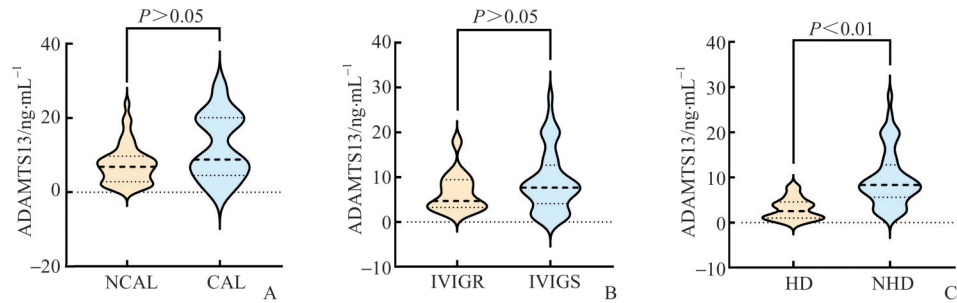
我们首先通过比较 KD 组与 FC 组的临床资料,发现与 FC 组相比,KD 组患儿表现出更长的发热持续时间、更高的炎症因子表达水平以及肝功能损伤的特征,与既往研究^[13, 18]结果一致,说明 KD 早期炎症反应比感染性发热疾病更加剧烈,且累及了全身多器官-系统。

ADAMTS13 是调节 vWF 活性的关键蛋白



A. KD 组、FC 组、HC 组入院时 ADAMTS13 抗原含量的组间对比;B. KD 组入院与出院 ADAMTS13 抗原含量对比: 7.33 (3.69, 10.10) ng·mL⁻¹ vs 9.46 (5.08, 16.42) ng·mL⁻¹;C. KD 患儿的多因素 Logistic 回归分析(*差异有统计学意义); D. ADAMTS13 抗原含量诊断 KD 的 ROC 曲线。

图 1 ADAMTS13 抗原含量变化及对 KD 的诊断效能



A. ADAMTS13 抗原水平在 CAL 组与 NCAL 组中的差异对比;B. ADAMTS13 抗原水平在 IVIGR 组与 IVIGS 组中的差异对比;C. ADAMTS13 抗原含量在 HD 组与 NHD 组中的差异对比。

图 2 ADAMTS13 在 KD 亚组中的抗原含量对比

表 5 HD 组与 NHD 组患儿数据对比

[例; $\bar{x} \pm s; M(P_{25}, P_{75})$]			
变量	HD 组	NHD 组	P
男:女	5:7	29:19	0.81
年龄 / 岁	39 (26.5, 78)	45 (25, 60)	0.87
住院天数 / d	7 (6, 8.75)	8 (6, 9)	0.40
发热天数 / d	7 (5.25, 8)	7 (5, 8)	0.99
WBC/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	16.54 (14.25, 21.79)	14.45 (11.72, 18.28)	0.20
N%	76.00 (68.8, 85.33)	75.75 (64.48, 83.65)	0.64
L%	14.65 (8, 24.4)	15.45 (8.95, 24.75)	0.80
RBC/ $\times 10^{12} \cdot L^{-1}$	4.17 (3.85, 4.29)	4.08 (3.90, 4.36)	0.80
HB/ $g \cdot L^{-1}$	111.50 (106.50, 116.50)	111.00 (104.00, 119.00)	1.00
PLT/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	336.5 (292.5, 412.0)	360.5 (282.0, 451.0)	0.58
ALB/ $g \cdot L^{-1}$	39.75 (39, 40.95)	41.99 (38.73, 44.55)	0.25
Na/ $mmol \cdot L^{-1}$	134.92 (132.51, 137.65)	135.25 (133.65, 137.04)	0.55
ESR/ $mm \cdot h^{-1}$	83.33 $\pm$ 23.18	69.25 $\pm$ 32.84	0.17
CRP/ $mg \cdot L^{-1}$	73.82 (29.01, 115.62)	62.50 (33.47, 95.15)	0.90
IL-6/ $pg \cdot mL^{-1}$	94.91 (48.05, 114.13)	76.50 (44.50, 115.00)	0.40
PCT/ $ng \cdot mL^{-1}$	0.31 (0.11, 3.60)	0.90 (0.25, 2.39)	0.53
ADAMTS13/ $ng \cdot mL^{-1}$	2.52 (1.00, 4.56)	8.40 (5.54, 12.85)	<0.01*
MPO/ $ng \cdot mL^{-1}$	81.05 (45.07, 543.73)	65.93 (24.31, 159.42)	0.31
NE/ $ng \cdot mL^{-1}$	64.13 (9.59, 90.53)	11.46 (5.27, 90.53)	0.01*
CitH ₃ / $pg \cdot mL^{-1}$	293.87 (159.50, 715.75)	51.70 (17.58, 315.00)	0.01*

注:WBC. 白细胞计数;N%. 中性粒细胞百分比;L%. 淋巴细胞百分比;RBC. 红细胞计数;HB. 血红蛋白;PLT. 血小板计数;CRP. C 反应蛋白;IL-6. 白细胞介素 6;PCT. 降钙素原;ALT. 丙氨酸氨基转移酶;AST. 天冬氨酸氨基转移酶;ALB. 白蛋白;Na. 钠;ESR. 红细胞沉降率;*差异具有统计学意义。

酶^[20]。目前,ADAMTS13 的表达水平大多通过活性或抗原含量来进行检测^[21]。近年来,TSUJII 等^[22]发现 KD 患儿外周血 ADAMTS13 活性在疾病的急性期显著降低,另有研究^[11, 23-24]表明炎症反应可导致 ADAMTS13 合成减少、消耗增多,使其抗原

水平和活性均降低。本研究以 ADAMTS13 抗原含量作为检测指标,发现 KD 组患儿急性期 ADAMTS13 抗原含量显著低于 FC 组和 HC 组;标准化治疗^[13]后,ADAMTS13 抗原含量明显升高,说明 ADAMTS13 参与了 KD 急性期的病理过程。

YANG 等^[25]发现炎症反应引起的 ADAMTS13 表达水平的降低可促进循环中超大 vWF 多聚体的蓄积,促进 NETs 形成。ZHANG 等^[26]和 GRAYSON 等^[27]发现 NETs 通过激活 PLT 和内皮细胞,诱导其释放 vWF,NET-vWF 相互作用具有促血栓和促炎效应,又成为 ADAMTS13 活性进一步降低的原因,从而形成恶性循环,加重组织损伤^[28]。本研究发现 KD 组患儿的 NETs 生物标志物(MPO、NE、CitH₃)显著升高,证实 KD 中 NETs 的形成增多,与既往的研究^[29]结果一致。进一步进行相关性分析发现 ADAMTS13 抗原含量与 NE 和 CitH₃呈负相关,与在 TMA 中的研究结果一致^[30-32],但 ADAMTS13 抗原含量与 MPO 无显著相关性($R = -0.174, P = 0.184$),这可能是因为 MPO 的释放在外周血中受到多种因素的共同影响,如中性粒细胞脱颗粒等^[33],因此,MPO 的浓度表现出更大的变异性。以上研究结果提示,在 KD 中,ADAMTS13 抗原含量的下降可能与 NETs 释放的 NE 和 CitH₃有关。另有研究^[31]发现,血浆中加入 NE 后,ADAMTS13 的活性显著降低,说明 NE 可以抑制 ADAMTS13 的活性。YADA 等^[32]发现,当循环中存在 ADAMTS13 抗体时,CitH₃的水平显著升高;清除 ADAMTS13 抗体后,CitH₃的表达水平显著降低,说明 ADAMTS13 与 CitH₃可能存在相互拮抗作用。因此,NETs 既可以通过诱导 vWF 释放,影响 ADAMTS13 的表达水平,其生物标志物 NE 和 CitH₃也可直接调节 ADAMTS13 的表达。因此,我们推测 ADAMTS13 与 NETs 的直接或间接的相互作用可

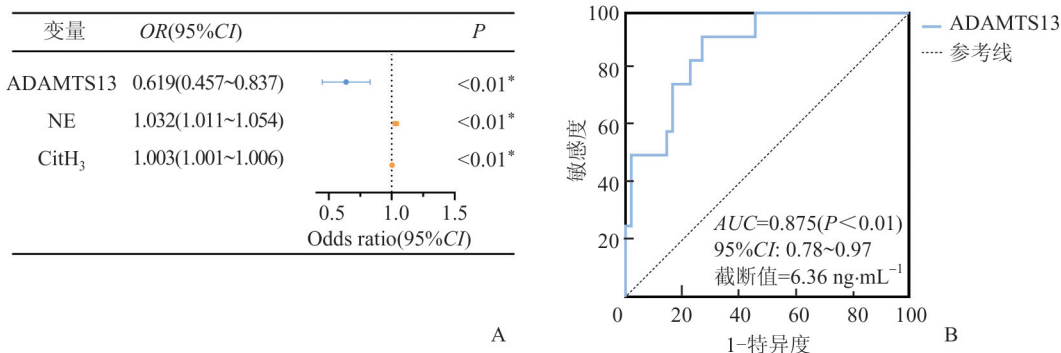


图 3 ADAMTS13 抗原含量对 HD 的预测效能

能是 KD 血管炎发生发展的重要环节之一。

通过 Logistic 回归分析,我们发现炎症因子水平升高是 KD 的独立危险因素,说明炎症在 KD 病理过程中发挥了重要作用,与既往的研究^[34]结果一致;且 ADAMTS13 抗原含量越低,发生 KD 的危险性越大,因此 ADAMTS13 可用于区分 KD 与感染性发热疾病,有助于 KD 的鉴别诊断。进一步 ROC 曲线分析提示 ADAMTS13 作为 KD 的单一诊断指标虽敏感度尚可,但特异度欠佳,可能是因为 ADAMTS13 在其他炎症性疾病中也发挥了一定的作用^[35],本研究发现 FC 组的 ADAMTS13 抗原含量较 HC 组也有所降低。因此,ADAMTS13 抗原含量须结合临床表现与其他实验室检查共同用于 KD 的诊断,这一结论仍需大样本研究进一步验证。

我们进一步在 KD 亚组研究中发现 ADAMTS13 与 CAL 和 IVIG 无反应的发生没有明显关联,但需要扩大样本量进行验证。肝星状细胞是合成 ADAMTS13 的主要场所^[5],本研究发现 HD 组的 ADAMTS13 抗原含量显著低于 NHD 组,与既往在肝硬化患儿中的研究^[36]结果类似,Logistic 回归分析与 ROC 曲线表明 ADAMTS13 抗原含量可作为预测 KD 并发 HD 的生物标记物,这一发现为明确 KD 患儿肝功能损伤的机制找到了潜在靶点。此外,我们还发现 NETs 的标志物 NE 和 CitH₃在 HD 组中的表达水平显著升高,这可能与损伤相关分子模式的激活有关^[37-38],但这种假设仍需要进一步的实验进行证实。

综上,我们推测 ADAMTS13 可能通过与 NETs 的相互作用参与了 KD 的炎症调控过程,ADAMTS13 有助于 KD 与感染性发热进行鉴别,并可作为预测 KD 并发 HD 的生物标志物。本研究为探究 KD 发病机制提供了新的视角,但这是一项样本

量有限的单中心研究,病例仅限于本院,样本代表性有限可能存在选择偏倚,结果的外推性受限;其次,未能深入探析外周血 ADAMTS13 与 NETs 之间的因果关系,如两者是否参与同一炎症通路、是否相互调节等。我们后续将开展体外机制实验,以明确 ADAMTS13 和 NETs 在 KD 及其并发症中的具体作用,进一步补充本实验结果。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] DAY-LEWIS M, SON M B F, LO M S. Kawasaki disease: Contemporary perspectives[J]. Lancet Child Adolesc Health, 2024, 8(10): 781-792.
- [2] ANJANI G, DEGLURKAR R, PILANIA R K, et al. Fulminant acute liver failure as an unusual presentation of Kawasaki disease[J]. Scand J Rheumatol, 2021, 50(4): 327-329.
- [3] SAADOUN D, VAUTIER M, CACOUB P. Medium- and large-vessel vasculitis[J]. Circulation, 2021, 143(3): 267-282.
- [4] BELTRAN J V B, LIN F P, CHANG C L, et al. Single-cell meta-analysis of neutrophil activation in Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children reveals potential shared immunological drivers[J]. Circulation, 2023, 148(22): 1778-1796.
- [5] FENG Y, LI X Y, XIAO J, et al. ADAMTS13: More than a regulator of thrombosis[J]. Int J Hematol, 2016, 104(5): 534-539.
- [6] DEYOUNG V, SINGH K, KRETZ C A. Mechanisms of ADAMTS13 regulation[J]. J Thromb Haemost, 2022, 20(12): 2722-2732.
- [7] WOODS A I, PAIVA J, DOS SANTOS C, et al. From the discovery of ADAMTS13 to current under-

- standing of its role in health and disease[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2023, 49(3): 284-294.
- [8] HUGENHOLTZ G C G, ADELMEIJER J, MEIJERS J C M, et al. An unbalance between von Willebrand factor and ADAMTS13 in acute liver failure: Implications for hemostasis and clinical outcome[J]. *Hepatology*, 2013, 58(2): 752-761.
 - [9] ISLEK A, ILHAN D, OZTURK N, et al. Altered von willebrand factor and ADAMTS13 levels in children with cirrhosis and extrahepatic portal hypertension [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2021, 43(7): e951-e956.
 - [10] MANG G, CHEN J F, SUN P, et al. Von Willebrand factor exacerbates heart failure through formation of neutrophil extracellular traps[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(37): 3853-3867.
 - [11] CHEN J M, CHUNG D W. Inflammation, von willebrand factor, and ADAMTS13[J]. *Blood*, 2018, 132(2): 141-147.
 - [12] JING Y, DING M, FU J Y, et al. Neutrophil extracellular trap from Kawasaki disease alter the biologic responses of PBMC[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(9): BSR20200928.
 - [13] JONE P N, TREMOULET A, CHOUEITER N, et al. Update on diagnosis and management of Kawasaki disease: A scientific statement from the American heart association[J]. *Circulation*, 2024, 150(23): e481-e500.
 - [14] SARIN S K, KUMAR M, LAU G K, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: A 2015 update[J]. *Hepatol Int*, 2016, 10(1): 1-98.
 - [15] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于印发有关病种临床路径(2019年版)的通知[EB/OL]. (2019-12-29)[2026-3-13]. <https://www.nhc.gov.cn/yzygj/c100068/202001/30af17ccc9e4d5f98ac030a1249e636.shtml>.
National Health Commission of the People's Republic of China. Notice on the issuance of clinical pathways for Diseases (2019 version) [EB/OL]. (2019-12-29)[2026-3-13]. <https://www.nhc.gov.cn/yzygj/c100068/202001/30af17ccc9e4d5f98ac030a1249e636.shtml>.
 - [16] LI T H, FENG J, LI N, et al. Correct identification of incomplete Kawasaki disease[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(3): 03000605211001712.
 - [17] JANG M, OH M S, OH S C, et al. Distribution of diseases causing liver function test abnormality in children and natural recovery time of the abnormal liver function[J]. *J Korean Med Sci*, 2016, 31(11): 1784-1789.
 - [18] LEE W, CHEAH C S, SUHAINI S A, et al. Clinical manifestations and laboratory findings of Kawasaki disease: Beyond the classic diagnostic features[J]. *Medicina*, 2022, 58(6): 734.
 - [19] BORDEA M A, COSTACHE C, GRAMA A, et al. Cytokine cascade in Kawasaki disease versus Kawasaki-like syndrome[J]. *Physiol Res*, 2022, 71(1): 17-27.
 - [20] PAPAKONSTANTINO A, KALMOUKOS P, MPALASKA A, et al. ADAMTS13 in the New Era of TTP[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(15): 8137.
 - [21] FAVALORO E J, PASALIC L, HENRY B, et al. Laboratory testing for ADAMTS13: Utility for TTP diagnosis/exclusion and beyond[J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(8): 1049-1055.
 - [22] TSUJII N, NOGAMI K, MATSUMOTO M, et al. Involvement of the ADAMTS13-VWF axis in acute Kawasaki disease and effects of intravenous immunoglobulin[J]. *Thromb Res*, 2019, 179: 1-10.
 - [23] MASIAS C, CATALAND S R. The role of ADAMTS13 testing in the diagnosis and management of thrombotic microangiopathies and thrombosis[J]. *Blood*, 2018, 132(9): 903-910.
 - [24] JOLY B S, DARMON M, DEKIMPE C, et al. Imbalance of von Willebrand factor and ADAMTS13 axis is rather a biomarker of strong inflammation and endothelial damage than a cause of thrombotic process in critically ill COVID-19 patients[J]. *J Thromb Haemost*, 2021, 19(9): 2193-2198.
 - [25] YANG J X, WU Z W, LONG Q, et al. Insights into immunothrombosis: The interplay among neutrophil extracellular trap, von willebrand factor, and ADAMTS13[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 610696.
 - [26] ZHANG S Q, CAO Y Z, DU J W, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to tissue plasminogen activator resistance in acute ischemic stroke[J]. *FASEB J*, 2021, 35(9): e21835.
 - [27] GRAYSON P C, KAPLAN M J. At the Bench: Neutrophil extracellular traps (NETs) highlight novel aspects of innate immune system involvement in autoimmune diseases[J]. *J Leukoc Biol*, 2016, 99(2): 253-264.
 - [28] NAKAZAWA D, MASUDA S, NISHIBATA Y, et al. Neutrophils and NETs in kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2025, 21(6): 383-398.
 - [29] YOSHIDA Y, TAKESHITA S, KAWAMURA Y, et al. Enhanced formation of neutrophil extracellular traps in Kawasaki disease[J]. *Pediatr Res*, 2020, 87(6): 998-1004.
 - [30] MIKES B, SINKOVITS G, FARKAS P, et al. Elevated plasma neutrophil elastase concentration is associated with disease activity in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. *Thromb Res*, 2014, 133(4): 616-621.
 - [31] WANG Y, CHEN J M, LING M H, et al. Hypochlo-

- rous acid generated by neutrophils inactivates ADAMTS13: An oxidative mechanism for regulating ADAMTS13 proteolytic activity during inflammation[J]. J Biol Chem, 2015, 290(3): 1422-1431.
- [32] YADA N, ZHANG Q, BIGNOTTI A, et al. Targeting neutrophil extracellular trap accumulation under flow in patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura[J]. Blood Adv, 2024, 8(10): 2536-2551.
- [33] LIN W, CHEN H L, CHEN X J, et al. The roles of neutrophil-derived myeloperoxidase (MPO) in diseases: The new progress[J]. Antioxidants, 2024, 13(1): 132.
- [34] NOVAL RIVAS M, KOCATÜRK B, FRANKLIN B S, et al. Platelets in Kawasaki disease: Mediators of vascular inflammation[J]. Nat Rev Rheumatol, 2024, 20(8): 459-472.
- [35] MADARATI H, SINGH K, SPARRING T, et al. Reviewing the dysregulation of ADAMTS13 and VWF in sepsis[J]. Shock, 2024, 61(2): 189-196.
- [36] TAKAYA H, NAMISAKI T, ASADA S, et al. ADAMTS13, VWF, and endotoxin are interrelated and associated with the severity of liver cirrhosis *via* hypercoagulability[J]. J Clin Med, 2022, 11(7): 1835.
- [37] HUANG H, TOHME S, AL-KHAFI A B, et al. Damage-associated molecular pattern-activated neutrophil extracellular trap exacerbates sterile inflammatory liver injury[J]. Hepatology, 2015, 62(2): 600-614.
- [38] HARA T, YAMAMURA K, SAKAI Y. The up-to-date pathophysiology of Kawasaki disease[J]. Clin Transl Immunol, 2021, 10(5): e1284.

(2026-03-06 收稿)
编辑 沈建国

(上接第 738 页)

- [60] WU K R, DENG D W, YU B H, et al. Evaluation of the efficacy and safety of Chinese herbal injection combined with trimetazidine for viral myocarditis: A network meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 630896.
- [61] 马科, 寇艳, 卢蓉, 等. 磷酸肌酸钠治疗小儿病毒性心肌炎的疗效及对心肌酶和肌钙蛋白水平的影响[J]. 河北医学, 2020, 26(2): 190-193.
- MA K, KOU Y, LU R, et al. Efficacy of creatine phosphate sodium in the treatment of children with viral myocarditis and its effect on myocardial enzymes and troponin levels[J]. Hebei Medicine, 2020, 26(2): 190-193.
- [62] 彭程, 黎金雨, 赵云. 1,6-二磷酸果糖对小儿病毒性心肌炎心肌酶谱和心功能的影响[J]. 岭南心血管病杂志, 2020, 26(5): 585-588.
- PENG C, LI J Y, ZHAO Y. Effects of fructose-1,6-diphosphate on myocardial enzymes and cardiac function in children with viral myocarditis[J]. South China J Cardiovasc Dis, 2020, 26(5): 585-588.
- [63] CASTIGLIONI L, PIGNIERI A, FIASCHÈ M, et al. Fenofibrate attenuates cardiac and renal alterations in young salt-loaded spontaneously hypertensive stroke-prone rats through mitochondrial protection[J]. J Hypertens, 2018, 36(5): 1129-1146.
- [64] CHANG H, WANG Y, WU Y, et al. Fenofibrate prevents myocardial inflammation and fibrosis via PPAR α /I κ B ζ signaling pathway in rat autoimmune myocarditis[J]. Exp Ther Med, 2025, 30(1): 128.
- [65] QIAN Y J, YANG Y Y, QING W X, et al. Coxsackievirus B3 infection induces glycolysis to facilitate viral replication[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 962766.
- [66] LU Y, ZHAO N, WU Y W, et al. Inhibition of phosphoglycerate kinase 1 attenuates autoimmune myocarditis by reprogramming CD4⁺ T cell metabolism[J]. Cardiovasc Res, 2023, 119(6): 1377-1389.
- [67] WU J, SUN P, CHEN Q, et al. Metabolic reprogramming orchestrates CD4⁺ T-cell immunological status and restores cardiac dysfunction in autoimmune induced-dilated cardiomyopathy mice[J]. J Mol Cell Cardiol, 2019, 135: 134-148.

(2025-11-17 收稿)
编辑 周煜