

军^[8]、孙利炜等^[9]研究发现,特发性血小板减少性紫癜患儿外周血 TSP-1 水平高于对照组,推测是由于特发性血小板减少性紫癜发展过程中 PLT 破坏增多,破坏的 PLT 释放出过多的 TSP-1 α 颗粒蛋白,治疗后 TSP-1 恢复正常,PLT 破坏减少, α 颗粒内容物释放减少。本文研究表明,川崎病患儿急性期 PLT 增多,导致 TSP-1 水平明显升高,而恢复期随着继发增多的 PLT 衰老、降解,释放 TSP-1 水平降低直至恢复正常。因此,川崎病患儿病程中血清 TSP-1 水平与 PLT 活化程度一致,可以作为 PLT 活化程度的一个指标。

综上所述,川崎病患儿在恢复期 PLT 增多可能与急性期血清细胞因子 TPO、IL-1 β 及 TSP-1 的水平有关。

参考文献:

[1] MATSUBARAT T, ICHIYAMA T, FURUFAWA S. Immunological profile of peripheral blood lymphocytes and monocytes/macrophages in Kawasaki disease [J]. Clin Exp Immunol, 2013, 141(3): 381-387.
 [2] FREEMAN A F, SHULMAN S T. Kawasaki disease: summary of the American Heart Association guidelines [J]. Am Fam Physician, 2012, 74(7): 1141-1148.

[3] FURY W, TREMOULET A H, WATSON V E, et al. Transcript abundance patterns in Kawasaki disease patients with intravenous immunoglobulin resistance [J]. Hum Immunol, 2010, 71(9): 865-873.
 [4] 中华医学会儿科学会心血管学组、免疫学组. 川崎病专题讨论会纪要[J]. 中华儿科杂志, 2011, 45: 826-830.
 [5] 刘路琼, 董湘玉. 川崎病患儿血清血小板反应蛋白 1 的动态变化[J]. 第二军医大学学报, 2014, 35(3): 340-343
 [6] 杨世伟. 川崎病患儿外周血基质金属蛋白酶 1 的表达及其与冠状动脉损伤的关系[J]. 中华儿科杂志, 2012, 43(8): 612.
 [7] 彭明霞, 盛秀珍, 陈继源. 川崎病患者血小板数和平均体积及其代谢产物的改变[J]. 上海第二医科大学学报, 2013, 24(6): 460-462.
 [8] 张战军. CD-47、TSP-1 及细胞因子与儿童特发性血小板减少性紫癜关系的研究[D]. 济南: 山东大学, 2013.
 [9] 孙利炜, 李丽红, 刘愉, 等. 川崎病急性期细胞因子及 T 细胞功能临床研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2011, 23(6): 445-446.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2015-08-12 修回日期:2015-11-13)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2016.05.004

· 论著 ·

静脉注射用丙种球蛋白联合糖皮质激素治疗丙种球蛋白无反应型川崎病

郭翼红, 俞海国, 张雅媛, 马慧慧, 陈晔, 樊志丹 (南京医科大学附属南京儿童医院, 江苏南京 210008)

[摘要] 目的:探讨静脉注射用丙种球蛋白(IVIG)无反应型川崎病(KD)的进一步治疗方法及效果。方法:将在我院住院确诊为 IVIG 无反应型 KD 患儿 45 例根据进一步治疗方案分为观察组(同时追加 IVIG 和糖皮质激素)38 例和对照组(单纯追加糖皮质激素)7 例,观察治疗效果并进行随访。结果:两组患儿体温均在 24 h 内恢复正常。观察组和对照组治疗前血清 C 反应蛋白(CRP)水平分别为(115.8 \pm 55.9)mg/L、(130.1 \pm 59.4)mg/L($P>0.05$),治疗第 3 天 CRP 水平分别为(22.0 \pm 8.5)mg/L、(27.7 \pm 16.3)mg/L($P>0.05$),两组患儿治疗后 CRP 水平均降低(P 均 <0.05)。观察组和对照组急性期(发病 0~21 d)冠状动脉损害(CAL)发生率分别为 15.8%、71.4% ($P<0.05$),随访 6 个月内 CAL 发生率分别为 5.3%、14.3% ($P>0.05$)。结论:同时追加 IVIG 和糖皮质激素进一步治疗 IVIG 无反应型 KD 与单纯追加糖皮质激素效果相当,但急性期及远期 CAL 发生率较低,可为临床治疗 IVIG 无反应型 KD 提供依据。

[关键词] 川崎病;静脉注射用丙种球蛋白;无反应型;治疗

[中图分类号] R725.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)05-0009-03

Glucocorticoid Combined with IVIG in the Treatment of Non-Responsiveness Kawasaki Disease

Guo Yihong, Yu Haiguo, Zhang Yayuan, Ma Huihui, Chen Ye, Fan Zhidan (Nanjing Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Jiangsu Nanjiang 210008, China)

作者简介:郭翼红(1975.03~),女,硕士,主治医师,主要从事小儿风湿免疫性疾病研究,E-mail: guoyihonggyh@163.com。

通讯作者:俞海国(1973.11~),男,博士,副主任医师,主要从事小儿风湿免疫性疾病研究,E-mail: yuhaiguo@126.com。

[Abstract] Objective: To investigate the clinical treatment and effect of intravenous immunoglobulin (IVIG) in non-responsiveness Kawasaki disease (KD). **Methods:** Forty five children who were diagnosed with non-responsiveness Kawasaki disease were divided into observation group (38 cases) and control group (7 cases). Treatment effects and follow-up results were observed. **Results:** The temperature of all children returned normal in 24 hours. The level of C-reactive protein (CRP) was (115.8±55.9) mg/L in observation group and (130.1±59.4) mg/L in control group before treatment ($P>0.05$), the level of CRP was (22.0±8.5) mg/L in observation group and (27.7±16.3) mg/L in control group after 3 days treatment ($P>0.05$), they were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$). The incidence rate of coronary artery lesions (CAL) was 15.8% in observation group, 71.4% in control group ($P<0.05$). The incidence rate of coronary artery lesions (CAL) was 5.3% in observation group, 14.3% in control group after 6 months ($P>0.05$). **Conclusion:** The clinical efficiency and safety of glucocorticoid combined with IVIG is equivalent to glucocorticoid alone, but the incidence of CAL is lower in the acute phase and long-term prognosis. The results provide a strong basis for clinical treatment of intravenous immunoglobulin in non-responsiveness KD.

[Keywords] Kawasaki disease; intravenous immunoglobulin; non-responsiveness; treatment

川崎病(KD)是一种以全身血管炎为主要病理改变的儿童期发热出疹性疾病,可致心血管并发症,已成为小儿获得性心脏病的首要病因^[1]。自静脉注射用丙种球蛋白(IVIG)用于治疗KD以来,KD患儿的冠状动脉损害(coronary artery lesion, CAL)发生率明显降低。IVIG治疗后36 h发热不退(体温 $\geq 38^\circ\text{C}$)或治疗2~7 d症状再现(再次出现发热和1项及以上KD症状)并除外继发感染即可判断为IVIG无反应型KD。IVIG无反应型KD患儿发生CAL的风险更大^[2-4]。本研究通过对我院2012年9月至2014年8月收治的IVIG无反应型KD住院患儿的临床资料进行回顾性分析,探讨IVIG无反应型KD的有效治疗方法,为防治CAL及判断预后提供临床依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

2012年9月至2014年8月我院共收治KD患儿928例,KD诊断标准采用2004年美国心脏病协会修订的KD诊断指南^[1],其中首剂IVIG治疗无反应者45例(4.8%)。45例患儿均符合IVIG无反应型KD诊断标准,其中男32例,女13例,男女比例2.5:1;年龄2个月~5岁6个月,平均26.1个月;均有发热,发热时间3~20 d,平均7.3 d。

1.2 方法

45例患儿均经初始IVIG(2 g/kg或1 g/kg×2 d)联合阿司匹林(ASA,30~50 mg/kg)治疗36 h后仍持续发热($T>38^\circ\text{C}$)且排除继发感染,确诊为IVIG无反应型KD而接受进一步治疗。根据进一步治疗方案分为观察组38例和对照组7例,观察组同时追加IVIG(2 g/kg,一次)和糖皮质激素(甲泼尼龙每天2 mg/kg,5 d后改泼尼松口服并逐渐减量)治疗,对照组单纯追加糖皮质激素(方法同观察组)治疗。观察治疗效果并进行随访。

1.3 随访

对45例患儿设定于急性期(发病0~21 d)及发病

1、2、3、6个月各随访1次,若随访期间发现CAL进展则增加随访次数。随访内容主要为血常规、生化指标、血沉、心电图检查以监测CAL等并发症的发生情况。

1.4 统计学方法

应用SPSS16.0软件,计量资料以均数±标准差表示,采用 t 检验,计数资料采用连续校正 χ^2 检验或Fisher确切概率法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较

两组患儿均在用药24 h内体温降至正常。复查实验室检查,血小板(PLT)计数有不同程度的增加;观察组和对照组治疗前血清C反应蛋白(CRP)水平分别为(115.8±55.9)mg/L、(130.1±59.4)mg/L($P>0.05$),治疗第3天分别为(22.0±8.5)mg/L、(27.7±16.3)mg/L($P>0.05$),两组患儿治疗后CRP水平均降低(P 均 <0.05)。见表1。其他实验室检查及非心血管系统并发症等不同程度改善。治疗后两组患儿均好转出院。

表1 两组患儿治疗前后血清CRP水平比较 mg/L

组别	例数	治疗前	治疗第3天	t	P
观察组	38	115.8±55.9	22.0±8.5	9.34	<0.05
对照组	7	130.1±59.4	27.7±16.3	4.77	<0.05
t		0.717	0.950		
P		>0.05	>0.05		

2.2 急性期并发症发生情况

观察组和对照组急性期CAL发生率分别为15.8%(6/38)、71.4%(5/7),两组比较差异有统计学意义($\chi^2=7.124, P<0.05$);急性期观察组1例CAL出现进展,其余CAL未继续进展。入院后查心电图,观察组心电图异常14例(36.8%),表现为3例Q-T延长,4例ST-T改变,2例P-R延长,2例I度房室传导阻滞,1例不完全右束支传导阻滞,1例左心房负荷重,1例3S综合征,出院复查提示窦性心律不齐;对照组心电图异常

4 例(57.1%),表现为 1 例 V1 导联异常 Q 波,3 例 ST-T 改变。两组患儿共计发生非心血管系统并发症 30 例次,包括无菌性脑膜炎 2 例次,肝功能损害 14 例次(丙氨酸氨基转移酶水平升高 2 倍以上,经保肝治疗好转),关节炎 3 例次(踝关节肿痛 1 例次,手指近端指间关节肿痛 2 例次),胆囊增大 5 例次,电解质紊乱 6 例次。

2.3 远期 CAL 发生情况

观察组有 2 例分别于发病 1 个月、3 个月时出现一过性冠脉扩张,对照组有 1 例在发病 1 个月时出现一过性冠脉扩张,后随访均恢复正常,观察组和对照组随访 6 个月内(不包括急性期)CAL 发生率分别为 5.3%(2/38)、14.3%(1/7)($P>0.05$)。随访 6 个月,两组各有 1 例 CAL 未恢复正常。

3 讨论

在 KD 的治疗方案中,应用大剂量 IVIG 可显著减轻免疫系统异常激活,降低细胞因子水平,改善临床症状,减轻冠状动脉损伤^[5]。然而,仍有一部分 KD 患儿对 IVIG 的治疗无反应,且 IVIG 无反应型 KD 患儿发生冠状动脉并发症(如 CAL)的风险更大^[2]。因此,对于 IVIG 无反应型 KD 患儿需再次选择治疗方案(IVIG 或激素)进一步治疗^[6-7]。

国外 15%~20% 的 KD 患儿对初始 IVIG 治疗表现出无反应^[3],近年国内报道为 5.9%~23.6%^[8-10],本研究为 4.8%。日本 Muta H 等^[11]回顾性总结日本全国 KD 流行病学调查资料发现,发病未及 5 d 使用 IVIG,患儿无反应率增加。杜忠东等^[12]研究提示,IVIG 无反应型 KD 的发生与 IVIG 使用方法及起病至使用 IVIG 的时间显著相关。本研究 45 例 IVIG 无反应型 KD 患儿中有 4 例为院外在发病 5 d 内即使用了 IVIG。因此,临床应注意首次规范使用 IVIG。

IVIG 无反应型 KD 患儿再次给予 IVIG 仍存在无反应情况,发生率为 12.5%~25.0%^[9-13]。患儿发热不退,提示体内炎症持续存在,增加了 CAL 的发生率。本研究对 IVIG 无反应型 KD 患儿同时追加 IVIG 和糖皮质激素治疗,用药 24 h 内体温退至正常,治疗后 CRP 降低,可避免患儿再次发生 IVIG 无反应,减少 CAL 的发生。需注意的是,糖皮质激素的使用,会加重患儿血液的高凝状态,故本研究在用药初始阶段加用双嘧达莫 3~5 mg/(kg·d)抗凝,在患儿 PLT $>700\times 10^9/L$ 时,换用硫酸氢氯吡格雷或低分子右旋糖酐抗凝,患儿均未发生血栓事件。

IVIG 无反应型 KD 患儿 CAL 发生率高于 IVIG 敏感型 KD 患儿,对其进行长期随访具有重大意义。但本研究样本量较小、随访时间较短,有待采用个体化的管理

方案继续随访更长时间,以观察患儿病情转归及发展情况,积极预防并发症的发生,改善预后。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] ADACHI S, SAKAGUCHI H, KUWAHARA T, et al. High regression rate of coronary aneurysms developed in patients with immune globulin-resistant Kawasaki disease treated with steroid pulse therapy [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2010, 220(4): 285-290.
- [3] SONG D, YEO Y, HA K, et al. Risk factors for Kawasaki disease-associated coronary abnormalities differ depending on age [J]. *Eur J Pediatr*, 2009, 168(11): 1315-1321.
- [4] OGATA S, BANDO Y, KIMURA S, et al. The strategy of immunoglobulin resistant Kawasaki disease: a comparative study of additional immune globulin and steroid pulse therapy [J]. *J Cardiol*, 2009, 53(1): 15-19.
- [5] KANEKO K, TAKAHASHI M, YOSHIMURA K, et al. Intravenous immunoglobulin counteracts oxidative stress in Kawasaki disease [J]. *Pediatric cardiology*, 2012, 33(7): 1086-1088.
- [6] WENG K P, OU S F, LIN C C, et al. Recent advances in the treatment of Kawasaki disease [J]. *J Chin Med Assoc*, 2011, 74(11): 481-484.
- [7] 朴金花, 杨思睿. 川崎病并冠状动脉损害的诊断和治疗[J]. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26(1): 72-74.
- [8] 刘凡, 丁艳, 尹薇. 对静脉注射丙种球蛋白无反应型川崎病临床分析[J]. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27(11): 1670-1671.
- [9] 翁海美, 项如莲, 张园海, 等. 丙种球蛋白无反应型川崎病治疗及随访分析[J]. *临床儿科杂志*, 2011, 29(3): 269-272.
- [10] 夏琨, 尹薇, 王瑞耕, 等. 静脉注射丙种球蛋白无反应性川崎病临床分析[J]. *中国妇幼保健*, 2014, 29(10): 1570-1573.
- [11] MUTA H, ISHII M, EGAMI K, et al. Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: the nationwide surveys in Japan [J]. *J Pediatr*, 2004, 144(4): 496-499.
- [12] 杜忠东, 张永兰, 赵地, 等. 静脉丙种球蛋白无反应性川崎病的治疗及危险因素分析[J]. *中国实用儿科杂志*, 2006, 21(10): 738-741.
- [13] 胡坚, 张庆, 傅松龄, 等. 静脉注射丙种球蛋白无反应型川崎病 56 例临床分析[J]. *中国循环杂志*, 2009, 24(4): 273-276.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2015-05-13 修回日期:2015-07-04)