

综上所述,蟾蜍毒素可引起儿童肾损害,视黄醇结合蛋白、血清半胱氨酸酶抑制剂 C 能较早反映肾小管和肾小球的损害,血液灌流对清除蟾蜍毒素有一定疗效,在抢救蟾蜍中毒时尽早应用可起到保护肾功能的作用。

参考文献:

- [1] 中华医学会儿科学会急救组. 第四届小儿急救医学研讨会纪要[J]. 中华儿科杂志, 1995, 33(6): 370-373.
- [2] 刘仲昌, 许美玲, 林永坚. 一起服食蟾蜍中毒死亡调查报告[J]. 临床和实验医学杂志, 2006, 5(5): 630-631.
- [3] 王良同, 罗友杰. 食用蟾蜍中毒一例调查[J]. 中国实用医药, 2010, 5(32): 144-145.
- [4] CHEN D, TANG Z, LUO C, et al. Clinical and pathological spectrums of aristolochic acid nephropathy [J]. Clin Nephrol, 2012, 28(1): 54-60.
- [5] EBRU A E, KILIC A, KORHMAZ T S, et al. Is cystatin-C superior to creatinine in the early diagnosis of contrast induced nephropathy? a potential new biomarker for an old complication [J]. J Postgrad Med, 2014, 60(2): 135-140.
- [6] SCHAPER A. Charcoal, cocaine and rattlesnakes: evidence-based treatment of poisoning [J]. Anaesthetist, 2013, 62(10): 824-831.
- [7] ZHANG H T, QIAO B P, LIU B P, et al. Study on the treatment of acute thallium poisoning [J]. Am J Med Sci, 2014, 347(5): 377-381.

(编辑:王乐乐)

(收稿日期:2015-06-11 修回日期:2015-10-21)

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2016. 08. 006

• 论 著 •

甲基泼尼松治疗静脉丙种球蛋白无反应型川崎病的疗效观察

陈颖, 曾嵘 (宜宾市第一人民医院, 四川宜宾 644000)

[摘要] 目的:探讨小剂量甲基泼尼松联合静脉丙种球蛋白(IVIG)治疗 IVIG 无反应型川崎病(KD)患儿的临床疗效。方法:将 32 例 IVIG 无反应型 KD 患儿随机分为治疗组和对照组各 16 例,对照组在常规治疗基础上静脉滴注 IVIG 2.0 g/kg 治疗 1 次;治疗组在对照组基础上加用甲基泼尼松 2 mg/(kg·d)治疗 3 d。比较两组患儿治疗前后的临床症状、白细胞(WBC)计数、血沉(ESR)和超敏 C 反应蛋白(hsCRP)水平;比较两组患儿治疗后血小板(PLT)计数、D-二聚体(D-dimer)水平、纤维蛋白原(FIB)水平和不良反应;随访 1 年,比较两组发生冠状动脉扩张(CAL)情况。结果:治疗后,治疗组临床症状恢复时间均短于对照组($P<0.05$);两组在入院时和初次治疗后 36 h WBC 计数、ESR 和 hsCRP 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后 72 h 治疗组 WBC 计数、ESR 和 hsCRP 水平均低于对照组($P<0.05$);两组治疗后 PLT、D-dimer 水平和 FIB 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);随访 1 年,治疗组发生 CAL 例数低于对照组($P<0.05$)。结论:小剂量甲基泼尼松联合静脉滴注 IVIG 治疗 IVIG 无反应型 KD 患儿可以明显改善患儿临床症状,迅速改善急性期炎症反应指标,快速控制血管炎症,有效减少冠状动脉病变的发生。

[关键词] 川崎病;甲基泼尼松;无反应型;静脉丙种球蛋白

[中图分类号] R725.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2016)08-0017-03

Therapeutic Effect of Methylprednisolone on IVIG Non-Responsiveness Kawasaki Disease

Chen Ying, Zeng Rong (The First People's Hospital in Yibin, Sichuan Yibin 664000, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the clinical efficacy of the small doses of methylprednisolone combined with intravenous gamma globulin (IVIG) for the treatment of IVIG non-responsiveness Kawasaki disease (KD) in children. **Methods:** Thirty two cases of IVIG children without reaction type KD were randomly divided into treatment group and control group with 16 cases in each group. The control group on the basis of conventional therapy was given intravenous infusion of IVIG 2.0 g/kg one time, the observation group on the basis of control group was given methylprednisolone 2 mg/(kg·d) for 3 days. The clinical symptoms, blood routine (WBC), blood sedimentation (ESR) and hypersensitive C-reactive protein (hsCRP) of two groups before and after the treatment were compared. The platelet (PLT) count, D-dimer, fibrinogen (FIB) and adverse reaction of two groups before and after the treatment were compared. **Results:** After the treatment, the clinical symptom recovery time of treatment group was shorter than the control group ($P<0.05$). The WBC, ESR and hsCRP of two groups between admission and were not statistically significant after 36 hours ($P>0.05$). The WBC, ESR and hsCRP of treatment group were lower than the control group after 72 hours ($P<0.05$). The PLT, D-dimer and FIB of two groups were not statistically significant after the treatment ($P>0.05$). The incidence of CAL in treatment group was lower than the control group after 1 year's follow-up. **Conclusion:** Small dose methylprednisolone combined with intravenous infusion of IVIG in children with IVIG

non-responsiveness KD can significantly improve the clinical symptoms, recover acute phase inflammatory reaction index, control the vascular inflammation rapidly, and reduce the occurrence of coronary artery lesions.

[**Keywords**] Kawasaki disease; methylprednisolone; non-responsiveness; intravenous gamma globulin

川崎病(KD)是一种主要发生在5岁以下儿童的全身性血管炎综合征,属于急性自限性血管炎综合征。近年来KD的发病率呈上升趋势,所引起的冠状动脉病变已经成为儿童获得性心血管疾病的主要原因之一^[1]。目前,KD的治疗方法是在KD急性期及早应用丙种球蛋白(IVIG),对于降低冠状动脉病变的发生率效果较好,但仍有9.8%~20.0%的KD患儿在接受IVIG治疗后临床症状仍然没有明显改善,且并发冠状动脉病变^[2]。因此,早期有效治疗IVIG无反应型KD,可减少冠状动脉病变的发生。肾上腺皮质激素具有免疫抑制、抗炎和抗毒素作用,符合KD的治疗原则。本研究旨在探讨小剂量甲基泼尼松联合静脉滴注IVIG治疗IVIG无反应型KD患儿的临床疗效,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2010年8月至2014年10月我院儿科收治的IVIG无反应型KD患儿32例,男18例,女14例,年龄(1.72±0.26)岁。纳入标准:所有患儿均已经确诊为KD;在KD发病10 d内,给予IVIG治疗后36 h体温仍超过38.5℃,症状和体征无明显好转。将32例患儿随机分为治疗组和对照组各16例,两组患儿一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

表1 两组患儿一般资料比较

组别	例数	性别		年龄 /岁	临床症状及体征/例			
		男	女		持续发 热>5 d	手足 硬肿	淋巴结 肿大	黏膜 充血
治疗组	16	9	7	1.74±0.31	16	13	14	16
对照组	16	10	6	1.68±0.28	16	14	15	16
χ^2 或 t		0.49		0.67	0.07	0.87	0.76	0.09
P		>0.05		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 方法

两组患儿确诊为KD且在发病10 d内,均给予大剂量IVIG(四川成都蓉生药业股份有限公司)2.0 g/kg 静脉滴注,口服阿司匹林(武汉远洋生物工程有限公司)30~50 mg/kg,分3次,同时给予相应对症支持治疗。初始治疗36 h后体温仍大于38.5℃、症状和体征无明显好转,判断为IVIG无反应型KD。对照组在上述治疗基础上再予以静脉滴注IVIG(四川成都蓉生药业股份有限公司)2.0 g/kg,10~12 h内输入。治疗组在对照组基础上辅以甲基泼尼松(辉瑞制药比利时公司)2 mg/(kg·d),治疗3 d。

治疗后比较两组临床症状消退时间,两组入院时、治疗36 h和72 h后白细胞(WBC)计数、血沉(ESR)和超敏C反应蛋白(hsCRP)水平;比较两组治疗72 h后血小板(PLT)计数、D-二聚体(D-dimer)水平、纤维蛋白原

(FIB)水平及不良反应;患儿出院后随访1年,每个月随访1次,每个月复查一次超声心动图,重点检查冠状动脉,分别测量左、右冠状动脉主干及病变部位血管的内径,观察冠状动脉管壁厚度、有无扩张或狭窄或有无血栓及冠状动脉瘤形成。

1.3 统计学方法

应用SPSS19.0统计软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验,计数资料行 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗后临床症状消退时间比较

结果见表2。治疗后治疗组患儿发热、手足硬肿、淋巴结肿大及其黏膜充血消退时间均短于对照组($P<0.05$)。

表2 两组患儿临床症状消退时间比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	发热	手足硬肿	淋巴结肿大	黏膜充血
治疗组	16	0.67±0.12	1.86±0.72	2.38±0.52	0.46±0.12
对照组	16	1.72±0.38	3.16±1.02	4.67±0.95	1.41±0.23
t		9.56	7.28	11.26	8.69
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 两组患儿治疗前后 WBC 计数、血沉及 hsCRP 水平比较

结果见表3。两组在入院时和初次治疗后36 h WBC计数、ESR和hsCRP水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后72 h治疗组WBC计数、ESR和hsCRP水平均低于对照组($P<0.05$)。

表3 两组患儿治疗前后 WBC 计数、ESR 和 hsCRP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	组别	例数	入院时	治疗后36 h	治疗后72 h
WBC/($\times 10^9/L$)	治疗组	16	19.57±2.92	17.49±2.56	8.67±1.98
	对照组	16	19.72±2.83	17.58±2.82	12.89±2.52
	t		1.09	1.54	9.67
	P		>0.05	>0.05	<0.05
ESR/(mm/h)	治疗组	16	79.25±12.19	65.42±9.38	9.72±2.83
	对照组	16	80.71±13.62	67.18±9.78	19.87±6.28
	t		0.72	1.49	11.73
	P		>0.05	>0.05	<0.05
hsCRP/(mg/L)	治疗组	16	89.19±21.62	81.28±15.54	5.13±1.54
	对照组	16	88.27±19.83	80.75±17.61	14.72±4.38
	t		1.28	0.98	13.82
	P		>0.05	>0.05	<0.05

2.3 两组患儿冠状动脉病变情况比较

随访1年期间,对照组发生冠状动脉扩张(CAL)4例(25%),治疗组发生CAL 0例,对照组高于治疗组($P<0.05$);两组均未发生冠状动脉瘤(CAA)。

2.4 两组患儿治疗后 PLT 计数、D-dimer 水平、FIB 水平和不良反应比较

结果见表 4。治疗后,两组患儿 PLT 计数、D-dimer 水平和 FIB 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组有 2 例患儿治疗期间血压略高,面色潮红,停止治疗后血压自行恢复正常,其余均无出血等不良反应。

表 4 治疗后两组患儿 PLT 计数、D-dimer 水平和 FIB 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	PLT/($\times 10^9/L$)	D-dimer/(mg/L)	FIB/(g/L)
治疗组	16	327.28 $\pm$ 51.29	0.39 $\pm$ 0.14	3.58 $\pm$ 1.16
对照组	16	316.36 $\pm$ 50.69	0.41 $\pm$ 0.16	3.67 $\pm$ 1.21
<i>t</i>		1.28	1.86	1.02
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05

3 讨论

川崎病(KD)是一种主要发生在 5 岁以下儿童的全身性血管炎综合征。血管炎在活动期会造成心血管和冠状动脉的损害,还可能导致心肌炎、心包炎和心脏瓣膜功能异常^[3]。近年来 KD 的发病率呈现上升趋势,临床上大量儿童获得性心血管疾病都是由 KD 并发冠状动脉病变造成的,严重影响患儿的身体健康及其正常生活^[4]。在临床上,KD 的标准疗法是大剂量 IVIG 联合阿司匹林,但部分患儿治疗后可出现对 IVIG 治疗无反应表现,患儿发热、黏膜充血及淋巴结肿大等临床症状没有明显改善,甚至部分严重患儿有 CAL 或 CAA 的发生^[5]。近年来,随着 IVIG 无反应型 KD 患儿的增多,如何对其进行有效治疗已成为目前研究的重要课题。

IVIG 无反应型 KD 发生的可能机制:患儿机体发生感染后激活体内免疫活性细胞,产生大量的炎症细胞因子,使多条通路介导炎症反应,当 IVIG 用量相对不足或 IVIG 不能对全部介导炎症通路进行抑制,导致患儿对 IVIG 无反应;患儿体内血管内皮细胞发育不成熟,造成 IVIG 在患儿体内发挥作用不充分^[6-7]。目前,在临床上对 IVIG 无反应型 KD 患儿的治疗方法有尿激酶治疗、IVIG 治疗及糖皮质激素治疗等,但尚无统一治疗标准^[8-9]。糖皮质激素具有抗炎、抗过敏及其免疫抑制的作用。糖皮质激素与其受体结合后增强前炎症因子核因子(NF)kB 的活性,从而减少致炎性细胞因子的释放,同时产生大量抗炎性细胞因子,使患儿机体内炎症反应减轻^[10]。有临床研究表明,IVIG 无反应型 KD 患儿给予甲基泼尼松与第 2 剂 IVIG 治疗后对 IL-17A、IL-6 等细胞因子的抑制作用明显强于单用 IVIG^[11]。本研究在常规治疗的基础上对 IVIG 无反应型 KD 患儿予以小剂量甲基泼尼松短时间治疗,治疗组发热、手足硬肿、淋巴结肿大及其黏膜充血消退时间均短于对照组($P<0.05$),治疗后 72 h 治疗组 WBC 计数、ESR 和 hsCRP 水平均低于对照组($P<0.05$),表明甲基泼尼松治疗 IVIG 无反应型 KD 患儿,抗炎作用效果明显。糖皮质激素是一把双刃剑,在发挥治疗作用的同时可能产生较大的不良反应,使血液黏稠度和纤维蛋白原浓度增加,引起物

质代谢和水盐代谢紊乱,还可造成纤维细胞的破坏,影响冠状动脉修复^[12-13]。本研究对 IVIG 无反应型 KD 患儿予以小剂量甲基泼尼松短时间治疗,治疗后治疗组 PLT 计数、D-dimer 水平和 FIB 水平与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗组有 2 例患儿治疗期间血压略高,停止治疗后血压自行恢复,其余均无出血等不良反应,表明予以小剂量甲基泼尼松短时间治疗,不会造成血液黏稠度和纤维蛋白原浓度增加,引起代谢紊乱,影响冠状动脉修复。随访 1 年期间,对照组 CAL 发生率高于治疗组($P<0.05$),两组都未发生 CAA,表明甲基泼尼松治疗 IVIG 无反应型 KD 患儿,可改善预后。

综上所述,在 IVIG 无反应型 KD 急性期短期给予小剂量甲基泼尼松短时间治疗,可以有效控制炎症反应、发热等临床症状,病程明显缩短,有效减少冠状动脉病变的发生,是对 IVIG 无反应型 KD 治疗的补充治疗措施,但本研究样本量较少,远期的预后有待大样本、多中心临床试验进一步证实。

参考文献:

- [1] SON M B, NEWBURGER J W. Kawasaki disease [J]. *Pediatr Rev*, 2013, 34(4): 151-162.
- [2] BAJOLLE F, LAUX D. Kawasaki disease: what you need to know [J]. *Arch Pediatr*, 2012, 19(11): 1264-1268.
- [3] 纪玉晓, 张宏艳, 林书祥. 川崎病患儿 FCGR2A 基因单核苷酸多态性的研究[J]. *中华当代儿科杂志*, 2013, 15(3): 196-200.
- [4] 楼方, 肖强. 川崎病 73 例临床分析[J]. *四川医学*, 2013, 34(5): 629-631.
- [5] 张清友, 简佩君, 杜军保. 风湿热、心内膜炎及川崎病委员会, 美国心脏病学会及美国儿科学会川崎病的诊断、治疗及长期随访指南介绍[J]. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27(13): 1049-1051.
- [7] DOMINGGUCZ S R, ANDERSON M S. Advances in the treatment of Kawasaki disease [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2013, 25(1): 103-109.
- [8] 杨敏, 钟家蓉. 丙种球蛋白无反应性川崎病危险因素及治疗进展[J]. *国际儿科学杂志*, 2014, 41(3): 256-259.
- [9] NEWBURGER J W, SLEEPER L A, McCrindle B W, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(7): 663-675.
- [10] OGATA S, OGIBARA Y, HONDA T, et al. Corticosteroid pulse combination therapy for refractory Kawasaki disease: a randomized trial [J]. *Pediatrics*, 2012, 129(1): e17-e23.
- [11] 胡景伟, 周忠蜀, 杨凌, 等. 糖皮质激素联合静脉免疫球蛋白治疗川崎病有效性和安全性的荟萃分析[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(18): 1259-1263.
- [12] 李华斌, 罗菲菲, 蒋莉, 等. 糖皮质激素治疗降低川崎病患儿冠状动脉病变发生风险的 Meta 分析[J]. *重庆医学*, 2015, 11(3): 356-358.
- [13] 胡坚. 川崎病急性期治疗进展[J]. *中华实用儿科杂志*, 2015, 15(1): 87-89.
- [14] 曾嵘. 不同剂量甲泼尼龙治疗小儿严重脓毒症疗效比较[J]. *成都医学院学报*, 2015, 9(6): 734-736.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2015-11-05 修回日期:2016-01-05)