

- [10] 陈兴月. 万古霉素对新生儿败血症患儿的临床预后及免疫功能的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(22): 2184-2186.
- [11] SHOJI H, MAEDA M, SHIRAKURA T, et al. More accurate measurement of vancomycin minimum inhibitory concentration indicates poor outcomes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia [J]. Int J Antimicrob Agent, 2015, 46(5): 532-537.
- [12] CHONG Y P, PARK K H, KIM E S, et al. Clinical and microbiologic analysis of the risk factors for mortality in patients with heterogeneous vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* bacteremia [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(6): 3541-3547.
- [13] BODE C, MUENSTER S, DIEDRICH B, et al. Linezolid, vancomycin and daptomycin modulate cytokine production, Toll-like receptors and phagocytosis in a human in vitro model of sepsis [J]. J Antibiot (Tokyo), 2015, 68(8): 485-490.
- [14] 唐莲, 王三南, 翁小红, 等. 利奈唑胺治疗新生儿败血症的疗效及对血小板的影响[J]. 药物不良反应杂志, 2016, 18(2): 99-104.
- [15] BALLI E P, VENETIS C A, MIYAKIS S. Systematic review and meta-analysis of linezolid versus daptomycin for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(2): 734-739.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2017-05-11 修回日期:2017-09-11)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.11.004

· 论著 ·

三联抗血小板方案辅助应用对川崎病患儿临床疗效及实验室指标的影响

赵晓红 (漯河市中心医院, 漯河医学高等专科学校第一附属医院, 河南漯河 462000)

[摘要] 目的:探讨三联抗血小板方案辅助应用对川崎病患儿临床疗效、实验室指标及不良反应的影响。方法:选择我院 2009—2016 年收治的川崎病患儿共 100 例,以随机抽签法分为对照组和治疗组各 50 例,在丙种球蛋白静脉注射基础上分别加用常规抗血小板和三联抗血小板方案辅助治疗,比较两组患儿临床疗效及发热、淋巴结肿大、黏膜弥漫出血及肢体红斑缓解时间,治疗前后白细胞(WBC)、血小板(PLT)、降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、巨噬细胞移动抑制因子(MIF)水平,冠状动脉损伤率及不良反应发生率。结果:治疗组总有效率 96.00%,高于对照组的 80.00% ($P<0.05$);治疗组患儿发热、淋巴结肿大、黏膜弥漫出血及肢体红斑缓解时间分别为(2.18 $\pm$ 0.46)d、(3.43 $\pm$ 0.79)d、(4.10 $\pm$ 0.94)d、(3.43 $\pm$ 0.85)d,均短于对照组的(3.42 $\pm$ 0.60)d、(5.96 $\pm$ 1.24)d、(5.63 $\pm$ 1.35)d、(4.29 $\pm$ 1.09)d ($P<0.05$);两组患儿治疗后 WBC 低于治疗前,PLT 高于治疗前 ($P<0.05$);治疗组患儿治疗后以上指标改善情况均优于对照组 ($P<0.05$);两组患儿治疗后 PCT、CRP、IL-6、TNF- α 、HMGB1 及 MIF 水平均低于治疗前 ($P<0.05$);治疗组患儿治疗后以上指标水平均低于对照组 ($P<0.05$);治疗组患儿冠状动脉扩张和冠状动脉瘤发生率分别为 10.00%、0.00%,低于对照组的 28.00%、10.00% ($P<0.05$);两组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论:三联抗血小板方案辅助治疗川崎病患儿可有效缓解相关临床症状体征,改善血象指标,抑制机体炎症反应,拮抗血小板聚集,降低冠状动脉损伤风险,且未增加药物不良反应。

[关键词] 抗血小板;川崎病;实验室指标;不良反应**[中图分类号]** R725.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1672-108X(2018)11-0010-05

Effects of Triple Antiplatelet Regimen on Clinical Efficacy and Laboratory Indicators in Children with Kawasaki Disease

Zhao Xiaohong (Luohe Central Hospital of Henan, The First Affiliated Hospital of Luohe Medical College, Henan Luohe 462000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of triple antiplatelet regimen on clinical efficacy, laboratory indicators and adverse drug reactions of children with Kawasaki disease. **Methods:** Totally 100 children with Kawasaki disease admitted from Jan. 2009 to Dec. 2016 were extracted to be divided into control group and treatment group via the random lottery method, with 50 cases in each group. Routine antiplatelet and triple antiplatelet regimens were added on the basis of intravenous injection of gamma globulin for the patients. The clinical efficacy, remission time of fever, lymphadenopathy, mucosal diffuse hemorrhage and limb erythema, the white blood cell (WBC) count, platelet (PLT) count, procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), high mobility group protein B1 (HMGB1) and macrophage migration inhibitory factor (MIF) levels before and after treatment, the incidence of coronary artery injury and the incidence of adverse drug reactions of two groups were compared.

Results: The total effective rate of treatment group was 96.00%, higher than that of control group 80.00% ($P<0.05$). The remission time of fever, lymphadenopathy, mucosal diffuse hemorrhage and limb erythema of treatment group were respectively (2.18±0.46)d, (3.43±0.79)d, (4.10±0.94)d and (3.43±0.85)d, significantly shorter than those of control group (3.42±0.60)d, (5.96±1.24)d, (5.63±1.35)d and (4.29±1.09)d ($P<0.05$). After treatment, the WBC count of two groups was lower than that before treatment, and PLT count was higher than that before treatment ($P<0.05$). The improvement of the above indicators after treatment in treatment group was better than those in control group ($P<0.05$). The levels of PCT, CRP, IL-6, TNF- α , HMGB1 and MIF in two groups were lower than those before treatment ($P<0.05$). The above indicators of treatment group were lower than those of control group ($P<0.05$). The incidences of coronary artery dilatation and coronary artery aneurysm in treatment group were 10.00% and 0.00%, respectively, lower than those in control group (28.00% and 10.00%) ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions between two groups ($P<0.05$). **Conclusion:** Triple antiplatelet regimen in assisted treatment of children with Kawasaki disease can efficiently relieve the related clinical symptoms and signs, improve the blood indicators, inhibit the inflammation reaction, antagonize the platelet aggregation and reduce the coronary artery injury risk without aggravating adverse drug reactions.

[**Keywords**] antiplatelet; Kawasaki disease; laboratory indicators; adverse drug reactions

川崎病属于全身性血管炎综合征,好发于 6 岁及以下婴幼儿,主要临床特征为全身血管炎和急性发热出疹,多因结膜炎、持续高热及多形性红斑等症状就诊,如未进行及时有效治疗可快速进展出现冠状动脉扩张、冠状动脉瘤甚至死亡^[1]。目前,临床对川崎病尚无特效治疗手段,推荐采用免疫球蛋白+二联抗血小板方案,可部分缓解相关症状体征,但个体间疗效差异较大,治疗总有效率仅为 65%~80%,且随着给药时间延长效果逐渐下降,无法满足临床需要^[2-3]。国外学者报道^[4]显示,氯吡格雷口服在预防动脉血栓形成方面效果良好,已成为儿童抗血栓形成的一线用药,但其辅助用于川崎病治疗能否增加患儿临床受益尚无明确定论。本研究旨在探讨三联抗血小板方案辅助治疗川崎病的临床疗效、实验室指标变化及不良反应。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择我院 2009–2016 年收治的川崎病患儿共 100 例,以随机抽签法分为对照组和治疗组各 50 例。两组患儿一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),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	病程/d	合并冠状动脉血栓/[例(%)]
		男	女			
对照组	50	40	10	3.41±0.96	10.07±2.19	18(36.00)
治疗组	50	42	8	3.35±0.93	10.17±2.22	20(40.00)
χ^2 或 t		1.87		0.94	0.77	1.15
P		>0.05		>0.05	>0.05	>0.05

1.1.1 纳入标准 (1)符合《儿科学》诊断标准^[5],即至少符合下列 6 条主要症状中的 5 条可被确诊为川崎病:①出现不明原因发热且持续 5 d 以上;②出现颈淋巴结非化脓性肿胀;③口腔和咽部黏膜出现弥漫充血,唇干裂及发红且呈现杨梅舌症状;④躯干多处有红斑,但未出现结痂及水疱;⑤发病初期患儿掌跖发红及手足硬肿,恢复期指趾端出现膜状脱皮现象;⑥双侧结膜出现充血症状。但若通过冠状动脉造影或二维超声心动图等技术发现患儿存在冠脉瘤或扩张,则满足 4 条亦可确

诊。(2)首次发病;(3)年龄≤6 岁;(4)获得医院伦理委员会批准,且患儿家长签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 (1)入组前 2 个月内应用丙种球蛋白及抗血小板药物;(2)非典型川崎病;(3)全身严重感染;(4)其他导致体温调节异常疾病;(5)凝血功能障碍;(6)心脑血管功能障碍;(7)临床资料不全。

1.2 治疗方法

两组患儿入院后均采用丙种球蛋白(上海新兴医药股份有限公司,国药准字 S20013041,规格 2.5 g)静脉滴注,发病 10 d 内用药,每次 2 g/kg,初始滴速为每分钟 20 滴,最大滴注速度不超过每分钟 60 滴;对照组患儿采用常规抗血小板方案治疗,即阿司匹林(拜耳医药保健有限公司,规格 100 mg)30 mg/(kg·d)+双嘧达莫(江苏平光制药有限公司,规格 25 mg)5 mg/(kg·d)口服;治疗组患儿在对照组治疗基础上加用氯吡格雷[赛诺菲(杭州)制药有限公司,规格 75 mg]辅助治疗,1 mg/(kg·d)口服。两组患儿治疗时间均为 3 个月。

1.3 观察指标

(1)记录患儿发热、淋巴结肿大、黏膜弥漫出血及肢体红斑缓解时间,计算平均值。(2)治疗前及治疗后 4 周血象指标,包括白细胞(WBC)计数和血小板(PLT)计数,检测仪器采用美国 BeckmanCoulter 公司生产 UniCel DxH 700 型全自动血细胞分析仪。(3)相关细胞因子指标包括降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)及巨噬细胞移动抑制因子(MIF),检测仪器采用瑞士 Roche 公司生产 Cobas C311 型全自动生化分析仪。采集患儿空腹静脉血 3~5 mL,1 500 r/min 离心 15 min 后吸取上清液作为样品进行上述指标检测。(4)疗程结束后随访 3 个月,记录患儿冠状动脉扩张和冠状动脉瘤发生例数,计算百分比。(5)记录患儿治疗过程中头晕头痛、恶心呕吐、瘀点瘀斑及鼻部出血等不良反应发生情况。

1.4 疗效判定标准^[5]

(1)显效:相关症状体征在治疗后 5 d 内显著缓解或消失;(2)有效:相关症状体征在治疗后 5 d 内有所缓解;(3)无效:相关症状体征治疗后 5 d 未缓解。总有

效=显效+有效。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 18.0 软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验或确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿临床疗效比较

治疗组患儿临床治疗总有效率 96.00%, 高于对照组的 80.00% ($\chi^2 = 8.26, P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患儿临床疗效比较 例

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率/%
对照组	50	18	22	10	80.00
治疗组	50	25	23	2	96.00

2.2 两组患儿临床症状缓解时间比较

治疗组患儿发热、淋巴肿大、黏膜弥漫出血及肢体红斑缓解时间分别为 (2.18±0.46) d、(3.43±0.79) d、(4.10±0.94) d、(3.43±0.85) d, 均短于对照组的 (3.42±

0.60) d、(5.96±1.24) d、(5.63±1.35) d、(4.29±1.09) d ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患儿临床症状缓解时间比较 d

组别	例数	发热	淋巴肿大	黏膜弥漫出血	肢体红斑
对照组	50	3.42±0.60	5.96±1.24	5.63±1.35	4.29±1.09
治疗组	50	2.18±0.46	3.43±0.79	4.10±0.94	3.43±0.85
t		3.17	2.86	4.03	3.55
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 两组患儿治疗前及治疗 4 周后血象指标水平比较

治疗前, 两组患儿 WBC、PTL 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 4 周后两组患儿 WBC 低于治疗前, PLT 高于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗 4 周后治疗组患儿以上指标优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组患儿治疗前后相关细胞因子水平比较

治疗前, 两组患儿 PCT、CRP、IL-6、TNF- α 、HMGB1 及 MIF 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组患儿 PCT、CRP、IL-6、TNF- α 、HMGB1 及 MIF 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组患儿以上指标水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 两组患儿治疗前后血象指标水平比较 $\times 10^9/L$

组别	例数	WBC				PLT			
		治疗前	治疗后 4 周	t	P	治疗前	治疗后 4 周	t	P
对照组	50	15.10±4.37	11.35±2.27	3.62	<0.05	421.56±106.33	615.40±131.84	3.06	<0.05
治疗组	50	14.97±4.32	7.72±1.44	3.29	<0.05	430.08±108.10	769.12±158.57	3.48	<0.05
t		0.98	2.55			0.71	2.70		
P		>0.05	<0.05			>0.05	<0.05		

表 5 两组患儿治疗前后相关细胞因子水平比较

细胞因子		对照组 (<i>n</i> = 50)	治疗组 (<i>n</i> = 50)	<i>t</i>	<i>P</i>
PCT/(ng/mL)	治疗前	1.93±0.69	1.97±0.72	1.02	>0.05
	治疗后	0.90±0.35	0.46±0.19	2.94	<0.05
	<i>t</i>	3.14	3.66		
	<i>P</i>	<0.05	<0.05		
CRP/(mg/mL)	治疗前	83.10±9.95	82.26±9.99	0.78	>0.05
	治疗后	51.53±6.38	35.78±4.20	3.12	<0.05
	<i>t</i>	2.97	3.20		
	<i>P</i>	<0.05	<0.05		
TNF-α/(pg/mL)	治疗前	2.31±0.80	2.40±0.84	1.10	>0.05
	治疗后	1.73±0.56	1.04±0.38	2.80	<0.05
	<i>t</i>	3.21	3.77		
	<i>P</i>	<0.05	<0.05		
IL-6/(ng/mL)	治疗前	49.80±9.84	49.72±9.79	0.91	>0.05
	治疗后	30.14±6.37	21.68±4.19	3.01	<0.05
	<i>t</i>	3.06	3.61		
	<i>P</i>	<0.05	<0.05		
HMGB1/(ng/mL)	治疗前	51.70±12.87	51.86±12.90	0.72	>0.05
	治疗后	39.34±8.36	27.71±5.22	2.94	<0.05
	<i>t</i>	2.83	2.69		
	<i>P</i>	<0.05	<0.05		
MIF/(ng/mL)	治疗前	62.69±7.87	62.84±7.93	0.94	>0.05
	治疗后	35.17±4.40	19.68±2.16	3.37	<0.05
	<i>t</i>	3.11	3.42		
	<i>P</i>	<0.05	<0.05		

2.5 两组患儿冠状动脉损伤发生情况比较

治疗组患儿冠状动脉扩张和冠状动脉瘤发生率分别为 10.00%、0.00%, 均低于对照组的 28.00%、10.00% ($\chi^2 = 7.06, 8.94, P < 0.05$)。

2.6 两组患儿不良反应发生情况比较

两组患儿不良反应发生情况比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.13, P < 0.05$), 见表 6。

表 6 两组患儿不良反应发生情况比较 例

组别	例数	头晕头痛	恶心呕吐	瘀点瘀斑	鼻部出血	总发生率/%
对照组	50	0	2	1	0	6.00
治疗组	50	1	0	3	1	10.00

3 讨论

目前医学界对于川崎病发病机制尚未完全明确, 但大部分学者认为免疫调节功能异常导致炎性细胞因子和趋化因子水平异常增高是促进病情发生发展的关键因素^[6]。已有实验及临床研究提示, 川崎病患者冠状动脉血栓形成与血小板源性介质诱发血管通透性增加和血小板异常聚集密切相关; 同时血小板经过病变冠状动脉时被异常激活及于受损血管内皮处黏附被认为是导致血栓出现的另一重要原因^[7-8]。欧美临床诊疗指南均推荐川崎病患儿进行长期甚至终身强化抗血小板干预,

以保证冠状动脉功能满足正常生理需求。

目前,临床对于川崎病急性期患儿常规采用丙种球蛋白进行冲击干预,以有效抑制血管炎症反应和控制病情进展;恢复期则通过进行抗血小板药物干预,从而降低冠脉血栓及其他损伤发生风险,改善远期预后^[9]。阿司匹林和双嘧达莫均是临床常用抗血小板药物。阿司匹林抗血小板聚集的机制为刺激乙酰化环氧合酶-1 活性,降低 PGI₂ 和 TXA₂ 合成;双嘧达莫则可通过抑制血小板摄取腺苷能力,下调磷酸二酯酶活性,影响血小板聚集,从而降低血栓形成风险^[10]。但大量临床报道证实,阿司匹林联合双嘧达莫用于川崎病患儿症状缓解率不足 80%,同时双嘧达莫持续应用还可能导致急性冠脉狭窄及心肌梗死风险显著上升^[11]。

氯吡格雷是一种口服血小板药物,进入人体后需经肝细胞内细胞色素 P450 酶系代谢方可发挥作用。已有研究证实,氯吡格雷主要通过不可逆性抑制二磷酸腺苷受体,结合血小板受体,活化糖蛋白 GP II b/III a 复合物,最终发挥高效抗血小板凝集作用^[12]。本研究治疗组在对照组治疗基础上加用氯吡格雷,意在通过其高效抗血小板凝集作用降低炎症反应水平,预防心血管不良事件发生。氯吡格雷与阿司匹林联用已被证实能够显著提高血管疾病人群远期生存率;其在降低复杂先心病、缺血性心肌病及川崎病患者冠状动脉损伤程度方面作用亦被广泛认可^[13]。国外学者报道^[14]证实,氯吡格雷可特异性阻断 ADP 受体与 ADP 结合、干扰血小板活化脱颗粒,影响 CD40L 表达,从而达到阻断 NF- κ B 通路、降低炎症反应水平的作用;还能巩固抑制血小板 Ps 表达及血小板-白细胞聚集物的形成,拮抗血小板释放血小板生长因子而减轻平滑肌细胞增殖及向内膜下的迁移,并有助于降低血小板释放 ADP、血栓素 A₂、5-羟色胺、组织胺等血小板激动剂水平而发挥抗炎效应。

本研究结果显示,治疗组患儿临床治疗总有效率及发热、淋巴结肿大、黏膜弥漫出血、肢体红斑缓解时间均优于对照组($P<0.05$),提示三联抗血小板方案辅助治疗川崎病有助于提高疗效和缓解临床症状体征,加快病情康复进程。两组患儿治疗后 WBC、PLT、PCT、CRP、IL-6、TNF- α 、HMGB1 及 MIF 水平改善均优于治疗前($P<0.05$);治疗组患儿治疗后以上指标水平改善均优于对照组($P<0.05$);治疗组患儿冠状动脉扩张和冠状动脉瘤发生率均低于对照组($P<0.05$)。上述结果证实川崎病患儿在丙种球蛋白治疗基础上加用三联抗血小板方案在抑制血小板异常聚集、拮抗机体炎症反应水平及预防冠状动脉损伤方面优势明显。国外学者研究^[15-16]证实,川崎病患儿 PCT 水平与机体感染和脏器损伤程度呈正相关;CRP、IL-6 及 TNF- α 均是反映人体炎症反应水平敏感指标;HMGB1 和 MIF 水平异常则被证实可特异性反映心血管系统特别是冠状动脉功能损伤程度,同时还与血管内皮细胞功能和细胞免疫功能具有相关性。两组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),说明加用氯吡格雷进行强化抗血小板干预并未

导致川崎病患儿药物不良反应增加,未增加出血的风险,安全性较好。治疗组发生出血 4 例,对照组发生出血 1 例,两组比较差异无统计学意义,且均自行消失,未给临床治疗带来不利影响,与以往报道结果一致^[12]。

综上所述,强化抗血小板方案辅助丙种球蛋白治疗川崎病可有效减轻临床症状体征,控制机体炎症反应水平,抑制血小板聚集,降低冠状动脉损伤风险,且未增加药物不良反应。

参考文献:

- [1] TISSANDIER C, LANG M, LUSSON J R, et al. Kawasaki shock syndrome complicating a recurrence of Kawasaki disease [J]. *Pediatrics*, 2014, 134(6): e1695-1699.
- [2] SENGUPTA D, KAHN A M, BURNS J C, et al. Image-based modeling of hemodynamics in coronary artery aneurysms caused by Kawasaki disease [J]. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, 2012, 11(6): 915-932.
- [3] CARMARGO S, RAMPERSAD R D. Early risk stratification with dipyridamole stress echo in a patient with intermediate lesion in the right coronary artery, 24 hours after percutaneous coronary intervention [J]. *West Indian Med J*, 2015, 64(2): 145-146.
- [4] BARONCINI A, BORSOI R, VIDAL M E, et al. Assessment of dipyridamole stress echocardiography for risk stratification of diabetic patients [J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2015, 13(1): 1-7.
- [5] 薛辛东. 儿科学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 271.
- [6] MA R Y, YANG Z Y, JIAN Z, et al. Coronary artery by pass grafting in an adult patient with coronary artery aneurysm due to Kawasaki disease [J]. *Chinese medical journal*, 2012, 125(23): 4317-4318.
- [7] KIM H J, CHOI E H, KILH R. Association between adipokines and coronary artery lesions in children with Kawasaki disease [J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29(10): 1385-1390.
- [8] GOTO M, MIYAGAWA N, KIKUNAGA K, et al. High incidence of adrenal suppression in children with Kawasaki disease treated with intravenous immunoglobulin plus prednisolone [J]. *Endocr J*, 2015, 62(2): 145-151.
- [9] CUSMA-PICCIONE M, ZITO C, ORETO L, et al. Longitudinal strain by automated function imaging detects single-vessel coronary artery disease in patients undergoing dipyridamole stress echocardiography [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2015, 28(10): 1214-1221.
- [10] YANG X, LIU G, HUANG Y, et al. A meta-analysis of retreatment for intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease [J]. *Cardiol young*, 2015, 25(6): 1182-1190.
- [11] KAWASAKI T. Kawasaki disease [J]. *Int J Rheum Dis*, 2014, 17(5): 597-600.
- [12] SINGHS, AULAKH R, KAWASAKI T. Kawasaki disease and the emerging coronary artery disease epidemic in India: is there a correlation? [J]. *Indian J Pediatr*, 2014, 81(4): 328-332.
- [13] JAMIESON N, SINGH-GREWAL D. Kawasaki disease: a clinician's update [J]. *Int J Pediatr*, 2013, 20(13): 645391.
- [14] YAHATA T, SUZUKI C, YOSHIOKA A, et al. Platelet activation dynamics evaluated using platelet-derived microparticles in Kawasaki disease [J]. *Circ J*, 2013, 78(1): 188-193.

- [15] KIM J Y, KIM H J. A case of Kawasaki disease with coronary aneurysm responding to the 4th IVIG treatment [J]. Case Rep Cardiol, 2014, 20(14): 821812. myocardial fibrosis by cardiac integrated backscatter analysis in Kawasaki disease [J]. Cardiovasc ultrasound, 2016, 14(1): 1-7. (编辑:王乐乐)
- [16] XIE L, WANG R, HUANG M, et al. Quantitative evaluation of (收稿日期:2017-09-06 修回日期:2018-01-05)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.11.005

• 论 著 •

他克莫司联合激素治疗儿童激素抵抗性肾病综合征临床研究

周俊,汪珍珍,吴丽敏,张海燕(湖北省孝感市中心医院,湖北孝感 432000)

[摘要] 目的:研究他克莫司联合激素治疗儿童激素抵抗性肾病综合征的临床效果。方法:选取在我院治疗的 30 例激素抵抗性肾病综合征患儿随机分为试验组和对照组各 15 例,试验组采用他克莫司加激素治疗,对照组采用环磷酰胺加激素治疗,观察两组患儿治疗 3 个月及 6 个月后 24 h 尿蛋白定量、血浆白蛋白水平、临床疗效以及不良反应发生情况。结果:与对照组比较,试验组患儿治疗 6 个月后 24 h 尿蛋白定量水平降低,血浆白蛋白水平升高(P 均 <0.05);试验组患儿临床症状缓解有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);试验组患儿消化道症状、肝毒性、高血压等不良反应发生率为 20.0%,低于对照组的 66.7%,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:他克莫司联合激素治疗儿童激素抵抗性肾病综合征较环磷酰胺联合激素治疗的临床疗效好且不良反应更少,值得临床推广应用。

[关键词] 他克莫司;激素;儿童;肾病综合征

[中图分类号] R726.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)11-0014-04

Tacrolimus Combined with Hormone Therapy in the Treatment of Children with Hormone-Resistant Nephrotic Syndrome

Zhou Jun, Wang Zhenzhen, Wu Limin, Zhang Haiyan (Xiaogan Central Hospital of Hubei, Hubei Xiaogan 432000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical treatment of tacrolimus combined with hormone therapy in the treatment of children with hormone-resistant nephrotic syndrome. **Methods:** Totally 30 children with hormone-resistant nephrotic syndrome admitted into our hospital were extracted to be randomly divided into treatment group and control group, with 15 cases in each group. The treatment group received tacrolimus combined with hormone, while the control group was given cyclophosphamide combined with hormone. 24 h urinary protein quantification, plasma albumin level, clinical efficacy and adverse drug reactions of two groups were observed at 3 and 6 months after treatment. **Results:** Compared with the control group, the level of 24 h urinary protein quantification of treatment group decreased significantly, while plasma albumin level increased significantly ($P<0.05$). The response rate of clinical symptoms was significantly higher in the treatment group than in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse drug reactions including gastrointestinal symptoms, hepatotoxicity and hypertension in the treatment group was 20.0%, lower than 66.7% of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Tacrolimus combined with hormone therapy in the treatment of children with hormone-resistant nephrotic syndrome has better clinical efficacy and less adverse drug reactions than cyclophosphamide, and it is worthy of clinical application.

[Keywords] tacrolimus; hormone; children; nephrotic syndrome

肾病综合征(nephrotic syndrome)是儿科泌尿系统的常见疾病之一。激素抵抗型肾病综合征(steroid-resistant nephrotic syndrome, SRNS)作为难治性肾病综合征的常见类型,主要是指患儿对于激素治疗不敏感,经足量足疗程治疗后,无明显好转的一类难治性肾病综合征^[1]。SRNS 是目前临床中一个比较棘手的问题,目前主要的治疗方法是采用环磷酰胺加激素治疗。有研究认为环磷酰胺可以有效治疗包括 SRNS 在内的所有难治性肾病

综合征,但是环磷酰胺的副作用较大,对患儿影响程度比较重^[2],因此需要一种在安全性上优于环磷酰胺且效果良好的药物来缓解患儿的病情。他克莫司是一种新型的免疫抑制剂,已有研究显示他克莫司免疫抑制作用较强,且不良反应较少,正广泛应用于临床^[3]。本研究比较他克莫司联合激素与环磷酰胺联合激素治疗儿童 SRNS 的临床效果以及安全性,旨在研究他克莫司与环磷酰胺的临床疗效差异,从而为治疗 SRNS 找到更加有

作者简介:周俊(1979.03-),男,硕士,主治医师,主要从事小儿内科临床工作,E-mail: zfl526069@126.com。

通讯作者:张海燕(1973.01-),女,硕士,主任医师,主要从事儿童神经系统疾病及神经心理学研究,E-mail: 547491423@qq.com。