bronchiolitis reduces hospitalization stay: 2 years experience [J]. Isr Med Assoc J, 2006, 8(3): 169-173.
[18] KUZIK B A, AL-QADHI S A, KENT S, et al. Nebulized hypertonic saline in the treatment of viral bronchiolitis in infants [J]. J Pediatr, 2007, 151(3): 266-270.
[19] LUO Z, LIU E, LUO J, et al. Nebulized hypertonic saline/salbutamol solution treatment in hospitalized children with mild to moderate bronchiolitis [J]. Pediatr Int, 2010, 52(2): 199-202.
[20] LUO Z, FU Z, LIU E, et al. Nebulized hypertonic saline treatment in hospitalized children with moderate to severe viral bronchiolitis [J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(12): 1829-1833.
[21] MIRAGLIA DEL GIUDICE M, SAITTA F, LEONARDI S, et al. Effectiveness of nebulized hypertonic saline and epinephrine in hospitalized infants with bronchiolitis [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2012, 25(2): 485-491.
[22] SHARMA B S, GUPTA M K, RAFIK S P. Hypertonic (3%) saline *vs* 0.93% saline nebulization for acute viral bronchiolitis: a randomized controlled trial [J]. Indian Pediatr, 2013, 50(8): 743-747.
[23] EVERARD M L, HIND D, UGONNA K, et al. Sabre: A multicentre randomised control trial of nebulised hypertonic saline in infants hospitalised with acute bronchiolitis [J]. Thorax, 2014, 69(12): 1105-1112.
[24] OJHA A R, MATHEMA S, SAH S, et al. A comparative study on use of 3% saline versus 0.9% saline nebulization in children with bronchiolitis [J]. J Nepal Health Res Counc, 2014, 12(26): 39-43.
[25] TEUNISSEN J, HOCHS A H, VAESSEN-VERBERNE A, et al. The effect of 3% and 6% hypertonic saline in viral bronchiolitis: A randomised controlled trial [J]. Eur Respir J, 2014, 44(4): 913-921.
[26] FLORES P, MENDES A L, NETO A S. A randomized trial of nebulized 3% hypertonic saline with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis in hospitalized infants [J]. Pediatric pulmonology, 2016, 51(4): 418-425.
[27] RATAJCZYK P K, GONERKO P, PEREGUD-POGORZELSKI J. The clinical use of hypertonic saline/salbutamol in treatment of bronchiolitis [J]. Pediatria polska, 2016, 91(4): 301-307.
[28] WANG E E, MILNER R, ALLEN U, et al. Bronchodilators for treatment of mild bronchiolitis: A factorial randomised trial [J]. Arch Dis Child, 1992, 67(3): 289-293.
[29] SARRELL E M, TAL G, WITZLING M, et al. Nebulized 3% hypertonic saline solution treatment in ambulatory children with viral bronchiolitis decreases symptoms [J]. Chest, 2002, 122(6): 2015-2020.
[30] AL-ANSARI K, SAKRAN M, DAVIDSON B L, et al. Nebulized 5% or 3% hypertonic or 0.9% saline for treating acute bronchiolitis in infants [J]. J Pediatr, 2010, 157(4): 630-634.
[31] EVERARD M L, HIND D, UGONNA K, et al. Saline in acute bronchiolitis rct and economic evaluation: Hypertonic saline in acute bronchiolitis-randomised controlled trial and systematic review [J]. Health Technol Assess, 2015, 19(66): 1-130.
[32] FABER T E, KAMPS A W, SJOERDSMA M H, et al. Computerized assessment of wheezing in children with respiratory syncytial virus bronchiolitis before and after hypertonic saline nebulization [J]. Respir Care, 2015, 60(9): 1252-1256.
[33] PINTO J M, SCHAIRER J L, Petrova A. Duration of hospitalization in association with type of inhalation therapy used in the management of children with nonsevere, acute bronchiolitis [J]. Pediatr Neonatol, 2016, 57(2): 140-144.
[34] WU S, BAKER C, LANG M E, et al. Nebulized hypertonic saline for bronchiolitis: A randomized clinical trial [J]. JAMA Pediatr, 2014, 168(7): 657-663.
[35] CHEN Y J, LEE W L, WANG C M, et al. Nebulized hypertonic saline treatment reduces both rate and duration of hospitalization for acute bronchiolitis in infants: An updated meta-analysis [J]. Pediatr Neonatol, 2014, 55(6): 431-438.

（编辑：刘雄志）

（收稿日期：2017-12-17　修回日期：2018-01-11）

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.03.004

· 论著 ·

丙种球蛋白序贯治疗儿童心内膜弹力纤维增生症 4 例临床分析

杨轶男，董湘玉，刘亚红，牛少敏，王晋，闵丽（兰州大学第二医院，甘肃兰州　730030）

[摘要] **目的：**为临床应用大剂量丙种球蛋白序贯治疗儿童心内膜弹力纤维增生症提供参考。**方法：**收集兰州大学第二医院儿童医院小儿心血管科 2015 年收治的 4 例心内膜弹力纤维增生症患儿的临床资料，分析应用大剂量丙种球蛋白序贯治疗的效果。**结果：**4 例患儿中，2 例婴儿（<1 岁）因就医及时，治疗 6 个月后临床缓解（其中 1 例全程治疗 1 年后治愈），1 例幼儿因就医不及时最终死亡，1 例儿童因经济原因终止治疗。**结论：**及时、全程、大剂量的丙种球蛋白序贯治疗可以促进婴儿特发性心内膜弹力纤维增生症的治愈。

[关键词] 心内膜弹力纤维增生症；丙种球蛋白；序贯治疗
[中图分类号] R725.4　　[文献标识码] A　　[文章编号] 1672-108X(2019)03-0010-04

基金项目：甘肃省自然科学基金，编号 18JR3RA323。
作者简介：杨轶男（1982.04-），女，博士，副主任医师，主要从事儿童心血管疾病研究，E-mail：ldyangyn@163.com。
通讯作者：董湘玉（1963.08-），女，教授，主任医师，主要从事儿童心血管疾病研究，E-mail：dxy0223@163.com。

Sequential Therapy with Gamma Globulin on 4 Children with Endomyocardial Fibroelastosis

Yang Yinan, Dong Xiangyu, Liu Yahong, Niu Shaomin, Wang Jin, Min Li (*The Second Hospital of Lanzhou University, Gansu Lanzhou 730030, China*)

[**Abstract**] **Objective**: To provide reference for the clinical application of sequential therapy with high-dose gamma globulin on children with endomyocardial fibroelastosis. **Methods**: Clinical data of 4 cases of endomyocardial fibroelastosis admitted into the department of pediatric cardiology in the Second Hospital of Lanzhou University in 2015 were collected. Effects of sequential therapy with high-dose gamma globulin on children with endomyocardial fibroelastosis were analyzed. **Results**: Among the 4 cases, 2 infants (<1 year old) were in clinical remission after 6 months of timely treatment (1 case was cured after 1 year of full treatment), 1 infant died due to delayed treatment, and 1 child was terminated for economic reasons. **Conclusion**: Timely, full-course, high-dose gamma globulin of sequential therapy can promote the cure of infantile idiopathic endomyocardial fibroelastosis.

[**Keywords**] endomyocardial fibroelastosis; globulin; sequential therapy

心内膜弹力纤维增生症(endocardial fibroelastosis, EFE)于1941年由Gross首次命名,曾被称为心内膜发育不良、胎儿心内膜心肌纤维化、心内膜下硬化等[1]。该病尽管发病率较低,但发病年龄早,病情重,无特异性治疗方法,病死率高,是婴儿发生充血性心力衰竭致死的主要原因。EFE主要见于婴儿,约10%是家族性发病,80%的患儿发病年龄在3~6个月,青春期及成人罕见,男女发病率无明显差异[2-3]。EFE目前病因不明,可能与遗传、缺氧、先天发育障碍、妊娠早期服用某些药物和自体免疫等有关;也可能与宫内病毒感染如柯萨奇B病毒、腮腺炎病毒等,发生间质性心肌炎有关;或与心内膜下缺血、全身性肉碱缺乏症有关[4]。近年来研究认为,某些基因突变及家族性X-连锁疾病可能与EFE有关。目前EFE采用的治疗以强心、利尿、扩血管及β受体阻滞剂等为主,同时使用糖皮质激素,部分患儿有用免疫抑制剂及免疫调节剂[5-6]。本团队采用静脉注射丙种球蛋白(IVIG)的序贯疗法治疗EFE,通过观察患儿治疗前后临床症状及相关检查的变化,研究丙种球蛋白序贯疗法在治疗EFE中的疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

收集兰州大学第二医院儿童医院小儿心血管科2015年收治的EFE患儿4例,其中男1例,女3例;发病年龄分别为3个月、6个月、1岁10个月和10岁5个月;平均病程15 d(2~30 d)。诊断标准依据《诸福棠实用儿科学》[7]:(1)1岁以内婴儿多数于2~6个月时突然出现心力衰竭;(2)胸部X线片显示心脏扩大以左心室为主,心搏减弱;(3)心脏无明显杂音;(4)心电图表现为左心室肥厚,或V_5~V_6导联T波倒置;(5)超声心动图表现为左心室扩大,心内膜回声增粗,左心室收缩功能及舒张功能降低。组织学上确诊须行心内膜心肌活检。排除感染性心肌炎、心动过速、心肌病、先天性心脏病、合并先天性心血管畸形、左冠状动脉起源异常等其他临床表现与EFE相似的疾病。

1.2 方法

1.2.1 治疗随访情况 4例患儿均经住院诊治,详细采集病史、家族史及体征,通过再住院或门诊复诊进行1年的随访。就诊时的临床表现:面色差、气促、呕吐,不同程度的水肿及活动能力下降。随访至今,死亡1例,失访1例,1例临床缓解,1例治愈。

1.2.2 给药方法 患儿入院后一经确诊即应用常规治疗,早期给予强心、利尿、扩血管和β受体阻滞剂,急性心功能不全期静脉选用去乙酰毛花苷注射液(西地兰)、米力农及呋塞米等药物治疗的基础上,采用大剂量丙种球蛋白序贯疗法:400 mg/(kg·d),连用5 d,每月1次,应用6次以后每3个月重复一次,疗程1年。待临床症状缓解后改为口服地高辛、螺内酯、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、β受体阻滞剂和激素等维持治疗。

1.2.3 观察指标 治疗前及治疗3、6、12个月时行心脏X线、ECG、超声心动图检查,评价用药前后心脏大小、心功能恢复情况。具体指标:心率、心胸比(C/T)、射血分数(EF)、短轴缩短率(FS)、左心室舒张末期内径(LVED)、左房直径(LA)及心内膜厚度。

1.3 疗效评价标准[8]

治愈:超声心动检查左室EF≥55%、FS>27%、LVED恢复正常,胸部X线检查C/T≤0.50,临床症状消失;好转:部分满足治愈标准。

2 结果

2.1 4例患儿的治疗转归情况

4例患儿中,就医及时的婴幼儿治疗结局较好,年龄偏大的患儿疾病识别晚,就医不够及时,预后差。见表1。

表1 4例患儿的治疗转归情况

患儿编号	年龄	性别	转归
1	3个月	男	治愈
2	6个月	女	好转
3	1岁10个月	女	就医不及时死亡
4	10岁5个月	女	经济困难终止治疗

2.2 临床治愈的EFE患儿主要指标监测情况

在传统治疗基础上,全程大剂量丙种球蛋白序贯治疗EFE患儿,在6个月时疗效明显,12个月可以治愈。4例EFE患儿中,临床治愈1例,其主要指标监测情况见表2。

表 2　1 例临床治愈的 EFE 患儿主要指标监测情况

监测时间	EF/%	FS/%	C/T
发病时	26	13	0.76
治疗 3 个月	48	25	0.66
治疗 6 个月	59	29	0.58
治疗 12 个月	66	34	<0.50
正常参考值	≥55	≥25	≤0.50

3　讨论

EFE 是一种原因不明的心肌病,其主要表现是心内膜弹力纤维弥漫性增生变厚,致使心脏的收缩及舒张功能发生障碍,临床表现为充血性心力衰竭为主的症状和体征。依据美国心脏学会对心肌病的定义和分类标准,EFE 属于获得性心肌病中的炎性反应性心肌病,根据发病原因可分为原发性 EFE 和继发性 EFE[9]。继发性 EFE 约占 44%,是指伴发于某些先天性心脏畸形,如室间隔缺损、主动脉狭窄或闭锁、主动脉缩窄、左心发育不良综合征和糖原累积病等;原发性 EFE 则不与其他先天性心脏病伴随,约占 55%[10]。近年有学者认为,EFE 与扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是一种疾病的两个阶段,两者具有相似的临床特点,都主要表现为心室腔扩大,心室收缩功能降低,以充血性心力衰竭为突出表现。其病理检查示,左室心内膜胶原纤维和弹性组织增生至弥漫性增厚,心室壁顺应性降低及收缩和舒张功能减弱。EFE 根据左心室大小分扩张型和缩窄型。以扩张型为主,约占 95%,左心室会明显扩大,心内膜增厚,二尖瓣和主动脉瓣的瓣叶增厚、瓣环扩大;少数患儿右心室内膜亦增厚,个别病例会出现三尖瓣、肺动脉瓣有瓣叶增厚等改变。缩窄型 EFE 仅占 5%,主要见于新生儿,左室腔缩小或正常,心内膜弥漫性增厚,多数患儿出现左房和右室增大,其病理改变类似于限制型心肌病。根据心室受累的不同,EFE 又可分为左室型和右室型。根据临床过程还可分为三型:(1)暴发型,多发生于 6 周内,会突然出现心力衰竭、心源性休克,可致猝死;(2)急性型,多发生于 6 周 ~6 个月,起病较快,多数患儿在 1 ~2 周加重,若未及时适当治疗多在 2 ~3 周死于心力衰竭,少数可获缓解;(3)慢性型,患儿发病稍缓慢,年龄多在 6 个月以上,病情进展缓慢,经治疗可缓解而活至成人,亦会因反复心力衰竭而死亡。临床上以急性型较多,慢性型约占 1/3。

EFE 的治疗目标主要是控制心力衰竭,改善临床症状及提高生活质量。儿科用药具有特殊性,如用法用量考究、禁忌证和注意事项较多[11]。传统的治疗方案以长期洋地黄类药物如地高辛、利尿剂、ACE Ⅰ抑制剂治疗为主,近年来有报道 β 肾上腺素受体阻滞剂卡维地洛尔抑制心室重塑,有改善 EFE 患儿心功能的效果[12]。随着对 EFE 免疫功能失调的认识,临床上加用了皮质类固醇激素免疫抑制及人免疫球蛋白的免疫支持治疗[12-14]。

IVIG 是多价免疫球蛋白,含广谱抗细菌和抗病毒的 IgG 抗体。IVIG 最早用于原发性免疫缺陷和感染性类疾病,20 世纪 90 年代末发现高浓度 IVIG 有抗炎作用,注射后可使机体获得免疫力而增强免疫功能,现已广泛应用于儿科临床。临床研究表明,IVIG 能降低血清 IgE 水平,同时可增强糖皮质激素的亲和力[4]。大剂量 IVIG 可清除心肌组织活检证实的 CMV 心肌炎病毒,同时可抑制炎症反应。中等剂量 IVIG 可用于腺病毒心肌炎,能改善临床症状,清除病毒,抑制炎性反应[15]。当前已证实大剂量 IVIG 能提供大量特异性抗体,亦能中和超抗原,抗独特性抗体,抑制 T 细胞活化。本研究团队应用静脉注射大剂量丙种球蛋白序贯疗法治疗 EFE 进行了探索和尝试。研究发现,在传统治疗基础上给予丙种球蛋白序贯治疗后,随访 3 个月、6 个月和 12 个月,患儿心脏大小(LVED)较治疗前明显缩小,心脏功能(EF、FS)较治疗前明显改善,研究提示大剂量丙种球蛋白序贯治疗对婴儿 EFE 有明显疗效,治疗预后良好。

丙种球蛋白的序贯疗法文献报道较少,祁静波等[16]报道了其应用于重症血小板减少症。相对于以往加用免疫抑制剂的治疗方法,采用序贯应用静脉丙种球蛋白治疗 EFE,疗效显著,患儿心功能恢复较为明显,且副作用小,改善了患儿的生存状况,有进一步研究和推广的价值。但在临床应用过程中也显现出丙种球蛋白序贯治疗存在的不足,主要是治疗费用相对较高,并且在很多地方还不是医疗保险药品目录范围内用药,在一定程度上限制了其临床应用。部分患儿家长会因医疗负担过重,家庭经济窘迫而终止治疗。

综上所述,EFE 是婴幼儿顽固性心力衰竭的重要原因之一,近年来随着对该病认识的不断提高和药物治疗的发展,病死率降至 20% ~25%。EFE 患儿应早期诊断,在常规使用洋地黄类、利尿剂、β 受体阻滞剂及激素的基础上,应尽早加用丙种球蛋白并给予序贯治疗,可改善心功能,缓解临床症状,降低病死率,改善预后。本研究仅是个案探索,还需要大样本研究进一步深入探讨静脉注射大剂量丙种球蛋白序贯治疗的确切疗效。

参考文献:

[1] 杨英珍. 病毒性心肌病[M]. 上海: 科学技术出版社, 2001: 256-271.

[2] CARCELLER A M, MAROTO E, FOUROM J C. Dilated and contracted forma of primary endocardial fibroelastosis: a single fetal disease with two stages of development [J]. Br Heart J, 1990, 63(5): 311-313.

[3] 杨作成, 易著文. 心内膜弹力纤维增生症 10 例报告[J]. 湖南医学, 1994, 11(1): 14-15.

[4] NI J, BOWLES N E, KIM Y H, et al. Viral infection of the myocardium in endocardial fibroelastosis [J]. Circulation, 1997, 95(1): 133-139.

[5] 王惠玲, 孙国贤, 李巍, 等. 33 例心内膜弹力纤维增生症的诊断及治疗[J]. 中华医学杂志, 1993, 31(7): 396-399.

[6] 金梅, 韩玲, 丁文虹, 等. 心内膜弹力纤维增生症人血丙种球蛋白冲击治疗 1 例[J]. 心肺血管病杂志, 2002, 21(3): 147.

[7] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 8 版. 北

京：人民卫生出版社，2015：1633-1635.
[8] 焦萌，韩玲，王惠玲，等. 原发性心内膜弹力纤维增生症 75 例远期疗效[J]. 中华儿科杂志，2010，48(8)：603-609.
[9] MARON B J. TOWBIN J A，THIENE G，et al，Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies [J]. Circulation，2006，113(14)：1807-1816.
[10] ANGELOV A，KULOYN A，GURDEVAKY M. Clinicopathological study of 38 cases [J]. Pathol Res Prac，1984，178(4)：384-388.
[11] 郑江萍，梁俊，张幼林，等. 某院儿科药房分诊断单元服务模式的实施成效与持续改进[J]. 儿科药学杂志，2017，23(4)：45-47.
[12] 李荣，钱永如，易岂建，等. 卡维地洛尔治疗心内膜弹力纤维增生症[J]. 实用儿科临床杂志，2007，22(13)：1012-1013.
[13] 陈新谦，金有豫，汤光. 新编药物学[M]. 16 版. 北京：人民卫生出版社，2007：342.
[14] 马梓. 卡维地洛治疗缺血性心肌病心衰的疗效观察[J]. 中国医药导报，2008，5(6)：68.
[15] RABINOVITCH N，GELFAND EW，LEUNG D Y. The role of immunoglobulin therapy in allergic diseases [J]. Allergy，1999，54：662-668.
[16] 祁静波，李迥，张国栋，等. 丙种球蛋白序贯治疗重症免疫性血小板减少症临床观察[J]. 中国煤炭工业医学杂志，2015，18(10)：1702-1704.

（编辑：刘雄志）

（收稿日期：2018-01-27　修回日期：2018-03-15）

doi：10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.03.005

· 论著 ·

儿童房性心动过速药物疗效及预后分析

陈思，钟家蓉（重庆医科大学附属儿童医院礼嘉分院，儿童发育疾病研究教育部重点实验室，儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地，儿科学重庆市重点实验室，重庆　400014）

[摘要]**目的**：分析儿童房性心动过速的药物疗效及预后。**方法**：选择重庆医科大学附属儿童医院 2005-2016 年收治的接受抗心律失常药物治疗的 109 例房性心动过速患儿临床资料，分为器质性心脏病组（先天性心脏病、心肌病、心肌炎）及无器质性心脏病组，回顾性分析不同疾病组的抗心律失常药物疗效和随访情况。**结果**：109 例患儿中男 62 例，女 47 例，发病年龄 0～13.4 岁。心肌炎组洋地黄、β 受体阻滞剂治疗总有效率最高，无器质性心脏病组以洋地黄治疗的总有效率最高。先天性心脏病组、心肌病组的各药物疗效比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。有完整随访资料的患儿 47 例，随访时间 10～73（32.4±15.3）个月，心肌炎组、无器质性心脏病组的总有效率较高，<3 岁组患儿总有效率高于≥3 岁的患儿，差异有统计学意义（$P<0.01$）。3 例药物疗效欠佳的房性心动过速患儿行射频消融术均得到有效控制。**结论**：房性心动过速无器质性心脏病患儿应用洋地黄的疗效较好，心肌炎患儿洋地黄、β 受体阻滞剂的疗效较好；绝大部分房性心动过速药物治疗最终预后良好，其中以心肌炎、无器质性心脏病及小年龄组患儿更佳；药物疗效不佳者建议行射频消融术。

[关键词]房性心动过速；儿童；药物疗效；预后
[中图分类号]R725.4　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2019)03-0013-05

Drug Efficacy and Prognosis of Atrial Tachycardia in Children

Chen Si，Zhong Jiarong（*Lijia Branch of Affiliated Children's Hospital of Chongqing Medical University*，*Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders*，*China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders*，*Chongqing Key Laboratory of Pediatrics*，*Chongqing*　400014，*China*）

[**Abstract**]**Objective**：To investigate and analyze the drug efficacy and prognosis of atrial tachycardia in children. **Methods**：Clinical data of 109 cases of atrial tachycardia treated with antiarrhythmic drugs in Children's Hospital of Chongqing Medical University from 2005 to 2016 were selected and divided into the organic heart disease group（congenital heart disease，cardiomyopathy，myocarditis）and the non-organic heart disease group. The efficacy and follow-up of antiarrhythmic drugs in different disease groups were analyzed retrospectively. **Results**：Among the 109 cases，62 were male and 47 were female，and the age of onset was 13.4 years old. In the myocarditis group，digitalis and β-blockers were the most effective，and the total effective rate of digitalis was the highest in the non-organic heart disease group. There was no significant difference in the efficacy between the congenital heart disease group and the cardiomyopathy group（$P>0.05$）. There were 47 children with complete follow-up data. The follow-up time was from 10 to 73（32.4±15.3）months. The total effective rate was higher in the myocarditis group and the non-organic heart disease group. The total effective rate was higher in the < 3 year old group than that in children ≥ 3 years old，the difference was statistically significant（$P<0.01$）.

作者简介：陈思（1992.12-），女，硕士，住院医师，主要从事小儿心血管疾病研究，E-mail：523892372@qq.com。
通讯作者：钟家蓉（1960.10-），女，硕士，主任医师，主要从事小儿心血管疾病研究，E-mail：634794930@qq.com。