

【临床研究】

作者简介:欧阳冰(1971-),男,湖南长沙人,学士,副主任医师,研究方向:小儿呼吸、心血管系统疾病及新生儿疾病。

小儿皮肤黏膜淋巴结综合征是一种急性发热性出疹性疾病,主要病变为全身性非特异性血管炎,其在 1967 年由日本医师川崎富首次报道,故又称为川崎病^[1]。川崎病多发于 4 个月至 5 岁婴幼儿,主要表现为发热、皮疹、淋巴结大、手足硬性水肿、口腔黏膜充血、眼结合膜充血、手足硬性水肿等,严重者甚至会导致心肌梗死、冠状动脉局部出血、失血性休克等并发症,对患儿的生命安全造成极大威胁^[2-3]。川崎病是一种免疫介导的全身性血管炎症,常采用阿司匹林、丙种球蛋白等药物治疗,阿司匹林具有解热镇痛、抗血小板聚集等作用,丙种球蛋白可增强患儿的免疫力^[4]。甲泼尼龙具有糖皮质激素的作用,抗炎作用较强,而引起钠潴留、电解质紊乱和水肿等不良反应较轻。本研究旨在探讨甲泼尼龙联合丙种球蛋白治疗小儿川崎病的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1 月至 2017 年 12 月江阴市中医院收治的川崎病患儿为研究对象。病例纳入标准:(1)符合川崎病诊断标准^[5];(2)首次确诊,且患儿年龄≤5 岁;(3)患者监护人对本研究知情,并自愿加入本研究。排除标准:(1)对阿司匹林、糖皮质激素类药物、丙种球蛋白过敏者;(2)在纳入本研究前已经使用过上述相关药物;(3)存在严重心、肺、肝、肾等功能不全者;(4)合并严重感染性疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤等。该研究共纳入川崎病患儿 70 例,根据治疗方法分为观察组和对照组,每组 35 例。观察组:男 20 例,女 15 例;出生 4 个月至 3 岁 8 个月,平均(1.45±0.58)岁;体温 38~41(39.13±0.89)℃。对照组:男 18 例,女 17 例;出生 5 个月至 4 岁 2 个月,平均(1.52±0.71)岁;体温 38~41(39.09±0.91)℃。2 组患儿的性别、年龄及体温比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究通过医院医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 2 组患儿均给予阿司匹林(山东辰欣药业股份有限公司,国药准字 H20113013)50 mg·kg⁻¹·d⁻¹,口服;丙种球蛋白(山东泰邦生物

制品有限公司,国药准字 S20023001)2 g·kg⁻¹·d⁻¹,静脉注射,连用 14 d;在此治疗基础上,观察组患儿给予甲泼尼龙琥珀酸钠(国药集团容生制药有限公司,国药准字 H20030727)2 mg·kg⁻¹·d⁻¹,静脉注射,第 1~5 天;然后给予甲泼尼龙片(天津天药药业股份有限公司,国药准字 H20020224)2 mg·kg⁻¹·d⁻¹,口服,连用 14 d。

1.3 观察指标 (1)记录患儿临床症状(发热、淋巴结大、黏膜充血、手足硬性水肿)消失时间和住院时间。(2)分别于治疗前及治疗后第 7 天采集患者空腹静脉血 2 mL,3 000 r·min⁻¹离心 10 min,收集上清液,使用 Sysmex XT-4000i 血细胞分析仪(日本 SYSMEX 株式会社)进行白细胞计数(white blood cell count,WBC),使用 SD-100 全自动血沉仪(北京赛科希德科技股份有限公司)检测红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate,ESR),使用日本日立公司生产的 7180 型全自动生物化学仪测定血清 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)水平;试剂盒均购自深圳市亚辉龙生物科技股份有限公司。(3)不良反应:观察 2 组患儿不良反应发生情况。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两两比较采用 t 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患儿临床症状消失时间及住院时间比较 结果见表 1。观察组患儿发热、淋巴结大、黏膜充血、手足硬性水肿的消失时间及住院时间显著短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 2 组患儿 WBC、ESR 及血清 CRP 水平比较 结果见表 2。治疗前 2 组患儿 WBC、ESR 及血清 CRP 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);2 组患儿治疗后 WBC、ESR 及血清 CRP 水平显著低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组患儿 WBC、ESR 及血清 CRP 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

Tab.1 Comparison of the clinical symptom extinction time and hospitalization time between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	发热消失时间/d	淋巴结大消失时间/d	黏膜充血消失时间/d	手足硬性水肿消失时间/d	住院时间/d
对照组	35	3.59±1.81	5.24±1.62	4.12±1.27	3.29±1.33	20.51±9.58
观察组	35	1.47±1.73 ^a	2.17±0.94 ^a	1.98±1.01 ^a	1.02±0.71 ^a	11.26±4.21 ^a
<i>t</i>		5.009	9.697	7.802	8.908	5.230
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 2 组患儿 WBC、ESR 及血清 CRP 水平比较

Tab.2 Comparison of the levels of WBC,ESR and serum CRP between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CRP/(mg · L ⁻¹)	WBC/(× 10 ⁹ L ⁻¹)	ESR/(mm · h ⁻¹)
对照组	35			
治疗前		77.18 ± 18.02	17.55 ± 4.36	64.91 ± 18.76
治疗后		11.21 ± 5.78 ^a	12.19 ± 2.74 ^a	20.19 ± 9.93 ^a
观察组	35			
治疗前		73.61 ± 15.78	17.26 ± 4.13	68.53 ± 20.14
治疗后		6.14 ± 2.60 ^{ab}	8.02 ± 2.25 ^{ab}	13.34 ± 6.23 ^{ab}

注:与治疗前比较^a*P* < 0.05;与对照组比较^b*P* < 0.05。

2.3 2 组患者不良反应比较 治疗过程中,观察组患儿出现面部潮红 1 例,血压升高 1 例,不良反应发生率为 5.71% (2/35);对照组患者出现面部潮红 1 例,不良反应发生率为 2.86% (1/35);2 组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.001$, *P* > 0.05)。3 例患儿的不良反应出现在对症治疗时或停药后,未影响正常治疗。

3 讨论

川崎病是一种全身性非特异性血管炎疾病,婴幼儿发病率较高,其对婴幼儿的最大危害是冠状动脉损伤,包括冠状动脉增厚、扩张、狭窄及血栓形成等,进而引发冠状动脉瘤、猝死等严重并发症^[6-9]。目前,川崎病的发病机制仍未完全明确,可能与感染、炎症反应和环境因素等有关,其中炎症反应是近年来的研究重点^[10-12]。川崎病急性期时,患儿体内的炎症反应会异常激活单核巨噬细胞和 T 淋巴细胞等,从而释放大量的炎性介质和炎性细胞因子,如 CRP、白细胞介素-2、白细胞介素-6、白细胞介素-8、肿瘤坏死因子-α、内皮素、氧自由基、一氧化氮等,这些细胞因子会对血管内皮细胞造成一定的损伤,而血管内皮细胞损伤又会刺激相关炎症细胞,形成恶性循环,不断加剧炎症反应,使血管内皮细胞处于持续损伤状态^[13-15]。因此,控制炎症反应对改善川崎病患儿的预后具有积极作用。

CRP 是一种能够灵敏反映炎症反应程度的非特异性急性时相反应蛋白,是炎症反应的重要检测指标之一。川崎病与炎症反应有关,患儿发病初期血清 CRP 水平会迅速升高^[16-17]。白细胞是参与机体特异性免疫和非特异性免疫的一种炎症细胞,当发生炎症反应时,白细胞会渗出,血液中 WBC 迅速升高,可一定程度上反映炎症反应程度。ESR 也与机体的免疫反应及炎症反应相关,研究表明,川崎病患儿的 ESR 显著高于正常水平,可作为间接反映川崎

病患者病情的指标之一^[18]。糖皮质激素具有免疫抑制、抗炎、抗过敏及解热作用,能够有效改善川崎病患儿的发热、淋巴结大、黏膜充血、手足硬性水肿、皮疹等临床症状^[19]。甲泼尼龙是一类抗炎作用较强的糖皮质激素,能够激活核因子-κB,抑制炎症细胞和炎性因子的释放,增加抗炎细胞因子水平,从而减轻机体的炎症反应^[20]。本研究结果显示,观察组患儿发热、淋巴结大、黏膜充血、手足硬性水肿的消失时间及住院时间显著短于对照组,2 组患儿治疗后 WBC、ESR 及血清 CRP 水平显著低于治疗前,治疗后观察组患儿 WBC、ESR 及血清 CRP 水平显著低于对照组;该结果提示,甲泼尼龙联合丙种球蛋白能够有效控制川崎病患者机体的炎症反应,快速缓解川崎病患儿的临床症状,这可能与糖皮质激素的抗炎、非特异性免疫抑制、退热等药理作用有关;同时,该结果也提示川崎病的发病机制与炎症反应存在一定关系,控制炎症反应是一条可行的治疗途径。尽管糖皮质激素治疗川崎病具有良好的效果,但其也会给患儿带来一定的不良反应。本研究结果显示,2 组患儿均未出现严重不良反应,2 组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义;该结果提示,在适当的剂量下,糖皮质激素的不良反应较轻。因此,在使用甲泼尼龙治疗川崎病时,需严格控制其剂量,并对患儿可能发生的不良反应进行实时监测,以确保用药安全。

综上所述,甲泼尼龙联合丙种球蛋白治疗小儿川崎病能快速缓解患儿的临床症状,减轻患儿炎症反应,且在严格控制甲泼尼龙剂量的情况下,不良反应较轻。

参考文献:

[1] 钱炜,胡静,鞠樑,等.川崎病儿童血小板水平与血脂水平的相关性研究[J].贵州医药,2017,41(10):1033-1035.

[2] SINGH S,VIGNESH P,BURGNER D,et al. The epidemiology of Kawasaki disease;a global update[J]. Arch Dis Child,2015,100(11):1084-1088.

[3] 孙秀丽.川崎病急性期患儿外周血 T 淋巴细胞亚群变化[J].新乡医学院学报,2017,34(10):940-942.

[4] SHULMAN S T. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease[J]. Pediatr Ann,2017,46(1):e25-e28.

[5] 李晓惠.川崎病诊断与治疗新进展[J].中华实用儿科临床杂志,2013,28(1):9-13.

[6] 张晓琳,杜忠东,金兰中,等.川崎病并冠状动脉血栓 35 例超声心动图随访及临床回顾分析[J].中华实用儿科临床杂志,2017,32(21):1653-1656.

2 组患者 IL-6、TNF- α 水平比较差异无统计学意义,但观察组患者 WBC、CRP 低于对照组,提示肠内营养支持和全胃肠外营养支持均可以降低急性胰腺炎患者的炎症反应水平,但全胃肠外营养支持对于急性炎症反应的改善更为明显。本研究结果显示,全胃肠外营养支持治疗患者 CT 评分和 APACHE II 评分低于肠内营养支持治疗的患者,进一步明确了上述观点。且在本研究中,观察组患者并发症发生率低于对照组,提示全胃肠外营养支持治疗在降低组织损伤、减轻组织功能障碍方面优于肠内营养支持治疗;观察组患者治疗费用低于对照组,住院时间短于对照组,提示全胃肠外营养支持治疗急性胰腺炎可缩短患者病程,病情转归较好。全胃肠外营养支持治疗急性胰腺炎患者具有高效、安全、节省等优势,完全符合急性胰腺炎患者治疗要求^[7]。

综上所述,与肠内营养支持比较,全胃肠外营养支持治疗急性胰腺炎具有并发症发生率低、住院费用少、住院时间短等优点,是一种安全、可靠、有效的营养支持治疗方案。

参考文献:

[1] 夏芝辉,闫智杰,韩飏,等. 早期肠内外营养支持治疗重症急性胰腺炎的效果观察[J]. 临床合理用药杂志,2015,14(32):

115-116.

[2] 牛延军,王玮璟,曾高云,等. 46 例重症急性胰腺炎营养支持治疗的效果观察[J]. 医药前沿,2017,7(18):116-117.
[3] 苏炳洪,刘丽. 肠内营养支持治疗重症急性胰腺炎临床效果观察[J]. 中国医药导报,2008,5(35):35-36.
[4] 冯仕彦,胡卫建. 全身炎症反应综合征与 Balthazar-CTSI 评分对急性胰腺炎预后评估的影响[J]. 临床合理用药杂志,2011,4(21):27-28.
[5] 韩莉,康焰. 急性生理功能和慢性健康状况评分系统 II 和 IV 对 192 例重度急性胰腺炎死亡风险预测的比较[J]. 中华消化杂志,2016,36(3):177-179.
[6] 梁紫恩,韩莉,韦宏成,等. 通腑泄热中药治疗急性胰腺炎的系统评价[J]. 世界中医药,2018,13(7):1799-1803.
[7] 姚红兵,曾荣城,文明波,等. 早期肠内营养与延迟肠内营养治疗重症急性胰腺炎的临床疗效比较[J]. 实用医学杂志,2014,30(14):2231-2233.
[8] 刁艳青,汪志明,王震龙,等. 经皮内镜下胃/空肠造口置管术在重症急性胰腺炎病人肠内营养治疗中的应用[J]. 肠外与肠内营养,2014,21(5):309-310.
[9] 陈凌云,蔡东联,林健,等. 复合乳酸菌对不同营养治疗途径的重症急性胰腺炎大鼠肠屏障功能的影响[J]. 世界华人消化杂志,2015,15(10):1073-1081.
[10] 周瑞祥. 谷氨酰胺强化早期肠内营养治疗重症急性胰腺炎的临床观察[J]. 医药导报,2014,32(7):885-889.

(本文编辑:杨 博 英文编辑:杨 博)

(上接第 909 页)

[7] MCCRINDLE B W, ROWLEY A H, NEWBURGER J W, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2017, 135 (17): e927-e999.
[8] 赵春娜,社忠东,高灵灵. 川崎病儿童冠状动脉病变危险因素分析[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(9):659-661.
[9] 彭华,魏培培,尹薇,等. 儿童川崎病巨大冠状动脉瘤并血栓形成的临床特征及治疗[J]. 中华实用儿科临床杂志,2017,32(21):1649-1652.
[10] YASUKAWA K, TERA I M, SHULMAN S T, et al. Systemic production of vascular endothelial growth factor and fms-like tyrosine kinase-1 receptor in acute Kawasaki disease [J]. *Circulation*, 2016,105(6):766-769.
[11] 江彦秋,黄先玫. 川崎病的免疫与遗传学发病机制研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志,2017,32(9):717-720.
[12] IGARASHI H, HATAKE K, TOMIZUKA H, et al. High serum levels of M-CSF and G-CSF in Kawasaki disease [J]. *Br J Haematol*, 2015, 105(3):613-615.
[13] KIM J J, YUN S W, YU J J, et al. Common variants in the CRP promoter are associated with a high C-reactive protein level in Kawasaki disease[J]. *Pediatr Cardiol*, 2015, 36(2):438-444.

[14] LEE Y, WAKITA D, DAGVADORJ J, et al. IL-1 signaling is critically required in stromal cells in Kawasaki disease vasculitis mouse model, role of both IL-1 α and IL-1 β [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(12):2605-2616.
[15] 陈婷婷,石坤,柳颐龄,等. 川崎病患儿急性期心率变异性与降钙素原、超敏 C 反应蛋白的相关性[J]. 中华实用儿科临床杂志,2017,32(21):1657-1660.
[16] 钟威达,陈元花,龙新,等. CRP、TNF- α 及 IgG 在川崎病患儿中的变化及其意义[J]. 海南医学,2017,28(2):240-242.
[17] NAKAGAMA Y, INUZUKA R, HAYASHI T, et al. Fever pattern and C-reactive protein predict response to rescue therapy in Kawasaki disease[J]. *Pediatr Int*, 2016, 58(3):180-184.
[18] SON K M, KIM S Y, LEE S H, et al. Comparison of the disease activity score using the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in Koreans with rheumatoid arthritis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2015, 19(12):1278-1283.
[19] MIURA M. Role of glucocorticoids in Kawasaki disease[J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(1):70-75.
[20] MATSUI M, OKUMA Y, YAMANAKA J, et al. Kawasaki disease refractory to standard treatments that responds to a combination of pulsed methylprednisolone and plasma exchange: cytokine profiling and literature review[J]. *Cytokine*, 2015, 74(2):339-342.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)