

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.019

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.019>

阿司匹林联合人免疫球蛋白静脉注射治疗川崎病患儿的效果

贺敏

(青海省心脑血管病专科医院药剂科, 西宁 810012)

[摘要] 目的: 分析阿司匹林、人免疫球蛋白联合治疗川崎病患者的临床疗效及对患儿血液指标、免疫功能的影响。方法: 回顾性分析青海省心脑血管病专科医院2019年1月至2021年6月收治的104例川崎病患者, 按治疗方法分为对照组($n=52$)与观察组($n=52$)。对照组采用阿司匹林治疗, 观察组采用阿司匹林+人免疫球蛋白治疗。观察两组临床疗效, 比较血液指标、免疫功能变化。结果: 观察组患儿冠状动脉扩张率为3.85%, 低于对照组的23.08%, 且发热时间短于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。两组患儿的血小板上升时间、血小板上升至正常时间、血小板止血时间、住院时间差异均无统计学意义(均 $P>0.05$); 观察组患儿血小板达峰时间显著短于对照组($P<0.05$); 观察组患儿治疗后的白细胞计数(white blood cells, WBC)、C反应蛋白(C-reaction protein, CPR)水平均低于对照组, ESR、PLT水平均显著高于对照组(均 $P<0.05$)。治疗前, 两组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 等指标值差异均无统计学意义(均 $P>0.05$); 治疗后, 观察组上述免疫功能指标值均高于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。两组患儿不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。结论: 阿司匹林联合人免疫球蛋白治疗川崎病疗效确切, 能够降低冠状动脉扩张率, 改善血液指标及免疫功能, 值得临床推广。

[关键词] 川崎病; 阿司匹林; 人免疫球蛋白; C反应蛋白; 白细胞计数

Effect of aspirin combined with intravenous human immunoglobulin in the treatment of Kawasaki disease in children

HE Min

(Department of Pharmacy, Qinghai Provincial Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Specialist Hospital, Xining 810012, China)

Abstract **Objective:** To analyze the effect of aspirin and human immunoglobulin combined therapy for Kawasaki disease. **Methods:** A retrospective analysis was performed on 104 patients with Kawasaki disease admitted to our hospital from January 2019 to June 2021, who were divided into a control group ($n=52$) and an observation group ($n=52$) according to treatment methods. The control group received aspirin treatment, the observation group received aspirin + human immunoglobulin treatment. The clinical efficacy, the blood indicators and immune function changes were observed. **Results:** The coronary artery dilation rate in the observation group was 3.85%,

收稿日期 (Date of reception): 2021-09-16

通信作者 (Corresponding author): 贺敏, Email: dppyutgh@163.com

which was lower than that in the control group (23.08%), and fever time was shorter than that in the control group, and the difference between the 2 groups was statistically significant ($P<0.05$). There were no significant differences in platelet rise time, platelet rise to normal time, platelet hemostasis time and hospital stay ratio between the 2 groups ($P>0.05$). The peak time of platelet in observation group was significantly shorter than that in the control group ($P<0.05$). White blood cells (WBC) and C-reaction protein (CPR) in the observation group were lower than those in the control group after the treatment, and platelet (PLT) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) indexes were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). Before the treatment, there was no significant difference in $CD3^+$, $CD4^+$ and other indexes between the 2 groups ($P>0.05$). After the treatment, the above immune function indexes in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the 2 groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Aspirin combined with human immunoglobulin in the treatment of Kawasaki disease is effective, which can reduce the coronary artery dilation rate, and improve blood indicators and immune function level.

Keywords Kawasaki disease; aspirin; immunoglobulin; C-reaction protein; white blood cells

川崎病即小儿皮肤黏膜淋巴结综合征, 5岁以下的儿童为主要发病群体, 临床表现为全身血管炎性病变, 常见症状有发热、淋巴结肿大、黏膜充血及皮疹等。就目前的研究而言, 发病机制尚不明确, 可能与免疫因素、感染因素相关。川崎病目前重要的治疗方法是静脉注射免疫球蛋白与阿司匹林。急性期给予高剂量阿司匹林和静脉注射免疫球蛋白, 相对于单独使用阿司匹林, 可使冠状动脉瘤的发生率由15%~20%降至5%^[1]。同时阿司匹林联合人免疫球蛋白可预防冠心病的发生。本研究旨在探讨青海省心脑血管病专科医院收治的104例患儿联合用药的疗效, 现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

回顾性分析青海省心脑血管病专科医院2019年1月至2021年6月收治的104例川崎病患儿。按治疗方法不同分成对照组和观察组, 每组52例。对照组男30例(57.7%), 女22例(42.3%); 年龄6个月~9岁(4.6±1.1)岁。观察组男26例(50.0%), 女26例(50.0%); 年龄4个月~10岁(4.2±0.8)岁。两组性别、年龄等资料差异均无统计学意义(均 $P>0.05$), 具有比较性。

纳入标准: 1)依据《实用儿科学》^[2], 患儿均伴有持续发热、结膜充血、唇部皲裂、颈部淋巴结肿大等症状, 经超声心动图检查后确诊; 2)患儿家长签署知情同意书。排除标准: 1)精神疾病患儿; 2)排除心脏病、肝肾器官功能不全患儿; 3)感染性疾病患儿。

1.2 治疗方法

对照组: 单纯采用阿司匹林(批号J20080078, 拜耳医药保健公司生产)治疗, 口服, 发热期间剂量按照30~50 mg/kg计算, 退热后按照5~10 mg/kg计算, 每日1次, 疗程为2周。

观察组: 在对照组的基础上联合应用人免疫球蛋白(IVIG, 批号S19993006, 武汉中原瑞德生物公司生产), 患儿静脉注射, 剂量按照2 g/kg计算, 将滴注时间控制在10 h以上, 每日1次, 疗程为2周。

1.3 观察指标

观察临床治疗效果, 比较治疗2周后的动脉扩张发生情况和发热时间, 其中扩张标准^[3]为: 5岁以下患儿内径 ≥ 3 mm, 5岁以上患儿内径 ≥ 4 mm。

观察两组患儿临床治疗指标, 包括血小板上升时间、血小板上升至正常时间、血小板达峰值时间、血小板止血时间、住院时间。

比较两组患儿治疗后的血液指标, 以白细胞计数(white blood cells, WBC)、血小板计数(platelet, PLT)、C反应蛋白(C-reaction protein, CPR)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)为代表。

治疗前后, 通过免疫组织化学碱性磷酸酶法测定 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 等淋巴细胞亚群水平。

比较两组患儿不良反应发生情况, 包括发热、面色潮红、静脉炎、过敏。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计软件分析数据。符合正态

分布的变量以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 比较行 t 检验; 计数资料采用例(%)表示, 比较行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

治疗2周后, 观察组患儿冠状动脉扩张率为3.85%, 低于对照组的23.08%, 且发热时间短于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$, 表1)。

2.2 两组患儿治疗指标对比

两组患儿的血小板上升时间、血小板上升至正常时间、血小板止血时间、住院时间差异均无统计学意义(均 $P>0.05$); 观察组患儿血小板达峰时间显著短于对照组($P<0.05$, 表2)。

2.3 血液指标比较

观察组治疗后的WBC、CPR水平均低于对照组, ESR、PLT水平均显著高于对照组(均 $P<0.05$, 表3)。

2.4 两组治疗前后免疫功能指标的测定结果

治疗前, 两组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 等指标值比较, 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$); 治疗后, 观察组上述免疫功能指标值均高于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$, 表4)。

2.5 两组患儿不良反应发生率对比

两组不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$, 表5)。

表1 两组冠状动脉扩张率和发热时间比较($n=52$)

Table 1 Comparison of coronary artery dilation rate and fever time between the 2 groups ($n=52$)

组别	冠状动脉扩张率/%	发热时间/h
观察组	3.84	27.2 ± 4.5
对照组	23.08	32.0 ± 6.0
χ^2/t	8.254	4.615
P	0.004	<0.001

表2 两组患儿治疗指标对比($n=52$)

Table 2 Comparison of treatment indicators between the 2 groups ($n=52$)

组别	血小板上升时间/d	血小板上升至正常时间/d	血小板止血时间/d	血小板达峰时间/d	住院时间/d
观察组	2.77 ± 1.35	8.04 ± 1.38	3.81 ± 1.84	5.63 ± 1.49	11.78 ± 1.82
对照组	2.67 ± 1.46	7.93 ± 1.33	3.96 ± 2.17	6.23 ± 1.25	12.06 ± 1.97
t	0.362	0.413	0.380	2.224	0.752
P	0.717	0.679	0.704	0.028	0.453

表3 两组治疗后的血液指标比较($n=52$)

Table 3 Comparison of blood indexes between the 2 groups after the treatment ($n=52$)

组别	WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	PLT/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	CPR/($mg \cdot L^{-1}$)	ESR/($mm \cdot h^{-1}$)
观察组	8.5 ± 2.0	476.0 ± 78.4	12.7 ± 3.5	83.3 ± 7.9
对照组	10.4 ± 2.8	425.3 ± 60.2	17.4 ± 5.7	78.6 ± 7.1
t	3.981	3.698	5.067	3.190
P	<0.001	<0.001	<0.001	0.001

表4 两组免疫功能指标的测定结果($n=52$)Table 4 Measurement results of immune function indexes of the 2 groups ($n=52$)

组别	CD3 ⁺ /%		CD4 ⁺ /%		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组	52.33 ± 6.64	49.45 ± 5.11	31.92 ± 5.79	30.23 ± 4.72	1.25 ± 0.63	1.12 ± 0.34
对照组	52.41 ± 6.59	46.70 ± 6.03	32.03 ± 5.83	28.08 ± 4.52	1.26 ± 0.65	0.96 ± 0.29
<i>t</i>	0.061	2.508	0.096	2.372	0.079	2.581
<i>P</i>	0.950	0.013	0.923	0.019	0.936	0.011

表5 两组患儿不良反应发生率对比($n=52$)Table 5 Comparison of incidence of adverse reactions between the 2 groups ($n=52$)

组别	发热/[例(%)]	面色潮红/[例(%)]	静脉炎/[例(%)]	过敏/[例(%)]	发生率/%
观察组	2 (3.85)	2 (3.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	7.69
对照组	2 (3.85)	0 (0.00)	2 (3.85)	2 (3.85)	11.54
χ^2					0.220
<i>P</i>					0.639

3 讨论

川崎病是一种儿童急性疾病,可引起严重的心血管疾病,其主要症状包括发热、颈部淋巴结肿大、嘴唇皲裂出血和皮疹^[4]。一旦病变发生,可能出现冠状动脉瘤、血栓形成等症状,严重威胁患者生命^[5]。及时正确的诊断对川崎病的治疗具有重要意义。但川崎病无明显早期症状,无典型症状,早期诊断困难^[6]。诊断主要依靠医生的临床判断,但临床表现复杂,症状出现时间不集中,容易被忽视,这都增加了误诊的概率^[7]。川崎病的病因尚不清楚。该病为地方性,临床表现为发热、皮疹等,推测与感染有关。一般认为是由多种病原体引起的,包括EB病毒、反转录病毒、链球菌和丙酸杆菌感染^[8-9]。有研究^[10-11]报道:患者外周血淋巴细胞培养上清液的反转录酶活性增高,提示本病可能是由反转录病毒引起的,但大家并没有得到一致的结果,以往的研究^[11]大多提出支原体、立克次体、尘螨为本病的致病菌,有人认为环境污染或化学品过敏可能是其原因,目前还未得到证实。

研究^[12]显示:如果患儿不及时治疗,发生冠状动脉损害的比例在15%以上。阿司匹林的应用机制在于减少炎症反应,预防血管内形成血栓。IVIG是从健康人混合血浆中分离出的人免疫球蛋白G,

具有抗感染、抗炎性介质和细胞因子的作用,同时兼具免疫调节功效。将其应用在川崎病中,能够有效降低冠状动脉异常的发生率,减少发热及急性期反应,起全身抗炎作用^[13]。CPR和ESR均属于炎症反应标志物,能提高白细胞的吞噬功能,有效激活补体;WBC的作用是吞噬细菌、防御疾病;PLT在止血、伤口愈合、炎症反应、血栓形成等过程中具有重要作用。长期药物治疗是川崎病常用的治疗手段,常用药物有阿司匹林和丙种球蛋白,丙种球蛋白不仅是一种血液制品,对儿童来说是一种异性蛋白质,容易引起过敏反应,加之价格比较贵,需要长期服用,因此,临床上应加强对患儿家庭健康知识的掌握,让家属明确疾病的发生、发展和治疗、预后及并发症预防等知识,获得患儿及其家属的配合,提高治疗依从性。

本研究结果显示:联合用药患儿的冠状动脉扩张率为3.8%,低于单独用药的23.1%,且发热时间明显缩短。患儿经治疗后,WBC、CPR分别降低至 $8.5 \times 10^9/L$ 和 12.7 mg/L ,PLT、ESR分别提高至 $476.0 \times 10^9/L$ 和 83.3 mm/h ,优于单独用药患儿的各项指标。这表明阿司匹林联合人免疫球蛋白治疗可以有效提升川崎病患儿的冠状动脉扩张率,减少患儿发热时间,改善患儿血液指标水平。赵秋华等^[14]的研究表明:42例患儿经阿司匹林和人免疫球蛋白联合治疗后,WBC、CPR明显降低,ESR、

PLT水平明显提高, 与本研究结果一致。同时本研究显示: 治疗前两组CD3⁺、CD4⁺等指标差异无统计学意义; 治疗后, 观察组上述免疫功能指标值均高于对照组, 表明阿司匹林联合人免疫球蛋白治疗可以有效改善患者免疫功能状况, 促进患儿身体机能提升。此外, 两组患儿不良反应发生率无显著差异, 表明阿司匹林联合人免疫球蛋白治疗并不会增加患儿不良反应率, 安全性较好。

综上, 阿司匹林联合人免疫球蛋白治疗川崎病疗效确切, 能够降低冠状动脉扩张率, 改善血液与免疫功能指标, 且安全可靠, 值得临床推广。

参考文献

- 林爱弟, 蓝陈福, 李司鹏, 等. 不同治疗方案对川崎病患儿临床疗效及CRP、PCT的影响[J]. 中国妇幼健康研究, 2019, 10(8): 672-673. LIN Aidi, LAN Chenfu, LI Sipeng, et al. Effect of different treatment regimens on children with Kawasaki disease and on CRP and PCT in children[J]. Chinese Journal of Woman and Child Health Research, 2019, 10(8): 672-673.
- 陈兴丽. 用免疫球蛋白和阿司匹林治疗小儿川崎病的效果评价[J]. 当代医药论丛, 2019, 10(11): 584-585. CHEN Xingli. Evaluation of the efficacy of immunoglobulin and aspirin in the treatment of Kawasaki disease in children[J]. Contemporary Medicine Forum, 2019, 10(11): 584-585.
- Parazzini F, Di Cintio E, Chatenoud L, et al. Estroprogestin vs. gonadotrophin agonists plus estroprogestin in the treatment of endometriosis-related pelvic pain: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2000, 88(1): 11-14.
- 许柏华, 杨薇斯, 刘清彪, 等. 两种阿司匹林减量方式用于川崎病的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 13(7): 255-256. XU Baihua, YANG Weisi, LIU Qingbiao, et al. Observation on efficacy of two kinds of decrement of aspirin in treatment of Kawasaki disease[J]. Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China, 2017, 13(7): 255-256.
- 郭文伟. 静脉注射人免疫球蛋白加阿司匹林治疗川崎病30例[J]. 婚育与健康·实用诊疗, 2014, 12(3): 341-342. GUO Wenwei. Intravenous injection of human immunoglobulin plus aspirin in the treatment of 30 cases of Kawasaki disease[J]. ShiYong ZhenLiao, 2014, 12(3): 341-342.
- Matthews PA, Scammell BE, Ali A, et al. Early motion and directed exercise (EMADE) versus usual care post ankle fracture fixation: study protocol for a pragmatic randomised controlled trial[J]. Trials, 2018, 19(1): 304.
- Kraus TM, Abele C, Freude T, et al. Duration of incapacity of work after tibial plateau fracture is affected by work intensity[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2018, 19(1): 281.
- Thewlis D, Fraysse F, Callary SA, et al. Postoperative weight bearing and patient reported outcomes at one year following tibial plateau fractures[J]. Injury, 2017, 48(7): 1650-1656.
- 毛精英. 注射用人免疫球蛋白对小儿川崎病患者的临床疗效评价[J]. 抗感染药学, 2015, 10(6): 333-334. MAO Jingying. Clinical efficacy of human immunoglobulin for injection in children patients with kawasaki disease[J]. Anti-Infection Pharmacy, 2015, 10(6): 333-334.
- 史长松, 杨中文, 程艳波, 等. 静脉注射丙种球蛋白无反应不完全川崎病并巨大冠状动脉瘤一例[J]. 中国小儿急救医学, 2016, 11(9): 804-805. SHI Changsong, YANG Zhongwen, CHENG Yanbo, et al. A case of incomplete Kawasaki disease with giant coronary aneurysm without response to intravenous gamma globulin[J]. Chinese Journal of Pediatric Emergency Medicine, 2016, 11(9): 804-805.
- Rizzo G, Raffener B, Coran A, et al. Pixel-based approach to assess contrast-enhanced ultrasound kinetics parameters for differential diagnosis of rheumatoid arthritis[J]. J Med Imaging (Bellingham), 2019, 2(3): 034503.
- Bahtiri E, Islami H, Rexhepi S, et al. Relationship of homocysteine levels with lumbar spine and femur neck BMD in postmenopausal women[J]. Acta Reumatol Port, 2018, 40(4): 355-362.
- 张焕清. 小剂量甲基泼尼松龙联合静脉人免疫球蛋白治疗静脉人免疫球蛋白无反应型川崎病的效果研究[J]. 系统医学, 2020, 5(1): 589-590. ZHANG Huanqing. Effect of low-dose methylprednisolone combined with intravenous immunoglobulin on intravenous immunoglobulin non-responsive kawasaki disease[J]. Systems Medicine, 2020, 5(1): 589-590.
- 赵秋华, 刘秀蜀, 林乐欣. 大剂量静注人免疫球蛋白治疗川崎病的临床观察[J]. 中国民间疗法, 2019, 12(15): 791-792. ZHAO Qiu-hua, LIU Xiushu, LIN Lexin. Clinical observation of high dose intravenous injection of human immunoglobulin in the treatment of kawasaki disease[J]. China's Naturopathy, 2019, 12(15): 791-792.

本文引用: 贺敏. 阿司匹林联合人免疫球蛋白静脉注射治疗川崎病患儿的效果[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(2): 382-386. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.019

Cite this article as: HE Min. Effect of aspirin combined with intravenous human immunoglobulin in the treatment of Kawasaki disease in children[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(2): 382-386. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.02.019