

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.14.024

糖皮质激素联合乌司他丁治疗川崎病并冠状动脉损伤临床研究*

方之洪¹,周 慧¹,刘 春^{1△},李敬之²

(1. 湖北省随州市中心医院,湖北 随州 441300; 2. 湖北省襄阳市中心医院,湖北 襄阳 441021)

摘要:目的 探讨糖皮质激素联合乌司他丁治疗川崎病并冠状动脉损伤的临床疗效。方法 选取随州市中心医院2014年3月至2019年3月收治的川崎病患者70例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各35例。两组患儿均予基础治疗,对照组患儿初始治疗加用静注人免疫球蛋白(pH4),观察组患儿初始治疗加用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(3d后改为醋酸泼尼松片)联合注射用乌司他丁。结果 观察组患儿发热消退时间显著短于对照组($P < 0.05$);治疗8周后,两组患儿的冠状动脉Z值显著低于治疗前及治疗后1周($P < 0.05$);与治疗前比较,两组患儿治疗后1,3周的白细胞计数(WBC)、红细胞沉降率(ESR)、C反应蛋白(CRP)水平均显著降低,血小板计数(PLT)水平显著升高,治疗后3周上述指标显著优于治疗后1周,且观察组患儿治疗后1,3周的WBC显著高于对照组,ESR显著低于对照组($P < 0.05$);观察组患儿的药品费用、住院总费用均显著少于对照组($P < 0.05$);观察组与对照组不良反应发生率相当(17.14%比20.00%, $\chi^2 = 0.095$, $P = 0.759 > 0.05$)。结论 糖皮质激素联合乌司他丁治疗川崎病并冠状动脉损伤,能缩短患儿发热病程,抑制冠脉扩张,利于ESR下降,且能减少药品费用及住院总费用。

关键词:川崎病;冠状动脉损伤;糖皮质激素;乌司他丁;人免疫球蛋白;临床疗效;治疗费用

中图分类号:R969.4;R977.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)14-0071-04

Glucocorticoids Combined with Ulinastatin in the Treatment of Children Patients with Kawasaki Disease Complicated with Coronary Artery Injury

FANG Zhihong¹, ZHOU Hui¹, LIU Chun¹, LI Jingzhi²

(1. Suizhou Central Hospital, Suizhou, Hubei, China 441300; 2. Xiangyang Central Hospital, Xiangyang, Hubei, China 441021)

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of glucocorticoids combined with ulinastatin in the treatment of children patients with Kawasaki Disease complicated with coronary artery injury. **Methods** A total of 70 children patients with Kawasaki Disease admitted to Suizhou Central hospital from March 2014 to March 2019 were selected and divided into the observation group and control group according to random number table method, 35 cases in each group. Both groups were given basic treatment; the control group was given initial treatment of human immunoglobulin on the basis of basic treatment, and the observation group was given the initial treatment of methylprednisolone (changed to prednisone acetate tablets after 3 d) combined with ulinastatin on the basis of basic treatment. **Results** The fever regression time in observation group was significantly shorter than that in control group ($P < 0.05$). After 8 weeks of treatment, the coronary artery Z value showed a downward trend in the two groups, and the Z value after 8 weeks of treatment was significantly lower than that before treatment and at 1 week after treatment ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the white blood cell count (WBC), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) levels of the two groups were significantly reduced, and the platelet count (PLT) level was significantly increased. At 3 weeks after treatment, the above indicators were significantly better than at 1 week; the WBC of the observation group was significantly higher than that of the control group at 1, 3 weeks after treatment, and the ESR was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). The drug cost and total hospitalization cost in the observation group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the total incidence rate of drug-related adverse reactions between the two groups (17.14% vs. 20.00%, $\chi^2 = 0.095$, $P = 0.759 > 0.05$). **Conclusion** Glucocorticoids combined with ulinastatin for children patients with Kawasaki disease complicated with coronary artery injury can shorten the fever course, inhibit the coronary artery expansion, facilitate the decline of ESR, and reduce the drug cost and total hospitalization cost.

Key words: Kawasaki Disease; coronary artery injury; glucocorticoids; ulinastatin; human immunoglobulin; clinical efficacy; treatment cost

川崎病(KD)是以5岁以下幼儿为主要发病群体的皮肤黏膜淋巴结综合征,患儿临床表现为发热、杨梅舌、淋巴结肿大、皮疹、眼结膜充血等,可严重损害冠状动脉(简称冠脉),导致后天性心脏病发生^[1]。阿司匹林联合大剂量人免疫球蛋白是当前公认治疗KD的有效方案,

但大剂量应用人免疫球蛋白可能产生过敏反应及造成肾损害,增加血栓形成风险,且价格较贵,也不在医保报销范围,会增加家庭医疗负担,故临床也常考虑其他治疗手段^[2]。糖皮质激素是KD常见辅助治疗药物,可阻断患儿全身性炎性反应、缩短发热病程,有利于降低冠

*基金项目:湖北省自然科学基金[2016CBD0224]。

第一作者:方之洪,男,大学本科,主治医师,研究方向为儿科学,(电子信箱)jifang03270@163.com。

△通信作者:刘春,男,硕士研究生,副主任医师,研究方向为儿科学,(电子信箱)liuchun_139@sina.com。

脉损伤风险^[3]。乌司他丁是对多种蛋白水解酶有抑制作用的糖蛋白,可抑制炎性因子释放,清除氧自由基,从而保护血管内皮,被日本儿科心脏协会列为治疗KD的二线药物^[4]。本研究中以糖皮质激素联合乌司他丁治疗KD并冠脉损伤,从症状体征改善、实验室指标、经济性等角度分析其临床应用价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合第五届国际川崎病会议制订的KD诊断标准^[5];冠脉扩张Z值(体表面积校正的冠脉管腔内径) $2 \sim <5$;首次发病接受治疗者;年龄 ≤ 7 岁。本研究经随州市中心医院医学伦理委员会批准,患儿家属签署知情同意书。

排除标准:非典型KD;心肌缺血,心力衰竭,严重感染,肝、肾功能不全,先天性心脏病;精神异常;患儿对本研究拟用药物过敏。

剔除/脱落标准:治疗依从性差,无法取得随访配合;期间未遵医嘱,自行服用其他药物;中途转院或退出本研究。

病例选择与分组:选取随州市中心医院2014年3月至2019年3月收治的KD患儿70例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各35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。详见表1。

表1 两组患儿一般资料比较($n=35$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	体质量 ($\bar{X} \pm s$,kg)	体表面积 ($\bar{X} \pm s$,m ²)	发热时间 ($\bar{X} \pm s$,d)	冠脉Z值 ($\bar{X} \pm s$)
观察组	24/11	3.41 $\pm$ 1.18	14.65 $\pm$ 4.16	0.63 $\pm$ 0.15	3.37 $\pm$ 1.04	3.24 $\pm$ 0.57
对照组	22/13	3.54 $\pm$ 1.06	14.88 $\pm$ 5.09	0.64 $\pm$ 0.17	3.42 $\pm$ 1.08	3.18 $\pm$ 0.62
χ^2/t 值	0.254	0.572	0.242	0.306	0.232	0.494
P值	0.615	0.569	0.809	0.760	0.817	0.622

1.2 方法

两组患儿入院后均予基础治疗,包括阿司匹林肠溶片(黑龙江龙德药业有限公司,国药准字H23021839,规格为每片300mg),每日50mg/kg,分2~3次口服;双嘧达莫片(广东华南药业集团有限公司,国药准字H44020689,规格为每片25mg)口服,每次25mg,每日3次;维生素E胶丸(江西天海药业股份有限公司,国药准字H36021227,规格为每粒50mg)口服,每日20mg/kg;体温恢复正常72h后,阿司匹林肠溶片剂量减为每日5mg/kg,顿服。对照组患儿于病程5~10d内加用静注人免疫球蛋白(pH4)(成都蓉生药业有限责任公司,国药准字S19993042,规格为每瓶50mL:2.5g)2.0g/kg静脉注射,8~12h内冲击治疗1次;若治疗48h后体温不降,再次给予2.0g/kg冲击治疗。观察组患儿于病

程5~10d内加用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(Pfizer Manufacturing Belgium NV,进口药品注册证号H20080284,规格为每支40mg)静脉滴注,每日15mg/kg,连续3d后,改为醋酸泼尼松片(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H33021207,规格为每片5mg)口服,每日1~2mg/kg,4周内减停;注射用乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司,国药准字H19990134,规格为每瓶10万IU),每日1.5万IU/kg,分3次静脉注射,连续治疗5d;若治疗5d后体温仍未下降,加用静注人免疫球蛋白(pH4)2.0g/kg冲击治疗。治疗8周后行心脏彩超检查冠脉,结果正常者停止基础治疗药物,结果异常者继续用药直到正常。

1.3 观察指标

症状体征消退时间:观察患儿发热、淋巴结肿大、皮疹等症状体征消退时间。

冠脉Z值:分别于治疗前及治疗1,8周后,采用彩色多普勒超声诊断仪(M5S探头、频率3.5~5.0MHz)检测安静状态下患儿的冠脉内径,探头置胸骨左缘第3~4肋间,显示主动脉根部短轴切面,于3点方向显示左冠脉开口及主干,逆时针旋转探头,于10~11点处探及右冠脉,测量舒张末期冠脉内径,检测3次,取平均值,将患儿身高、体质量、冠脉内径值等代入公式^[6],计算冠脉Z值。

实验室指标:分别于治疗前及治疗1,3周后采集患儿外周静脉血,检测白细胞(WBC)计数、血小板(PLT)计数、红细胞沉降率(ESR)、C反应蛋白(CRP)水平。

经济性:比较两组患儿的补充治疗情况、药品费用及住院总费用。

安全性:观察患儿治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,两组间比较进行独立样本t检验,组内多时间点比较行重复测量方差分析,两两比较行q检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验或连续校正 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

3 讨论

KD组织病理学改变表现为全身血管炎、血管内皮细胞坏死、中小型血管单核细胞浸润等,目前其具体发病机制并未完全阐明,多认为与急性期免疫系统激活后炎性因子大量释放,引发瀑布样反应,造成血管炎性损伤有关^[7]。冠脉损伤是KD最常见并发症,在结构变化上可表现为冠脉扩张、冠脉瘤形成,可致血栓形成、血管闭塞,最终引发心肌梗死甚至猝死^[8]。KD治疗以药物为

表2 两组患儿症状体征消退时间比较($\bar{X} \pm s, d, n=35$)

组别	发热	淋巴结肿大	皮疹	黏膜充血	手足肿大
观察组	0.82 ± 0.28	3.42 ± 0.61	3.62 ± 0.73	1.35 ± 0.57	4.29 ± 1.41
对照组	1.85 ± 0.43	3.25 ± 1.13	3.97 ± 1.26	1.28 ± 0.36	4.14 ± 0.82
t 值	13.814	0.908	1.650	0.730	0.648
P 值	0.000	0.366	0.102	0.467	0.519

表3 两组患儿冠脉 Z 值比较($\bar{X} \pm s, n=35$)

组别	治疗前	治疗后1周	治疗后8周
观察组	3.18 ± 0.57	3.09 ± 0.61	1.49 ± 0.33**
对照组	3.24 ± 0.62	3.05 ± 0.59	1.43 ± 0.36**
t 值	0.494	0.328	0.568
P 值	0.622	0.744	0.571

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与本组治疗后1周比较,* $P < 0.05$ 。表4同。

表4 两组患儿实验室指标比较($\bar{X} \pm s, n=35$)

组别	时间	WBC($\times 10^9/L$)	PLT($\times 10^9/L$)	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)
观察组	治疗前	15.68 ± 3.32	352.75 ± 56.61	54.18 ± 14.67	67.83 ± 19.58
	治疗1周后	12.81 ± 3.43 [△]	482.65 ± 71.56 [†]	32.84 ± 9.06 [△]	16.64 ± 4.21 [†]
	治疗3周后	10.18 ± 2.46 ^{†*}	406.54 ± 68.54 [*]	12.18 ± 3.25 ^{†*}	7.74 ± 2.38 ^{†*}
对照组	治疗前	15.11 ± 3.74	367.76 ± 73.63	52.29 ± 15.41	65.72 ± 21.84
	治疗1周后	11.06 ± 3.68 [†]	499.64 ± 84.58 [†]	43.56 ± 10.18 [†]	17.35 ± 4.68 [†]
	治疗3周后	8.31 ± 2.94 ^{†*}	418.55 ± 74.61 [*]	24.71 ± 5.12 ^{†*}	8.06 ± 2.71 ^{†*}

注:与对照组同时点比较,[△] $P < 0.05$ 。

表5 两组患儿补充治疗情况、药品费用及住院总费用比较($n=35$)

组别	补充治疗[例(%)]	药品费用($\bar{X} \pm s$,元)	住院总费用($\bar{X} \pm s$,元)
观察组	3(8.57)	4 465.82 ± 786.48	7 268.84 ± 1 281.75
对照组	6(17.14)	7 895.46 ± 1 168.32	10 107.67 ± 1 908.62
χ^2/t 值	1.148	16.771	8.504
P 值	0.284	0.000	0.000

表6 两组患儿不良反应发生情况比较[例(%), $n=35$]

组别	恶心呕吐	头痛	胃肠道反应	皮疹	心律失常	合计
观察组	2(5.71)	1(2.86)	1(2.86)	1(2.86)	1(2.86)	6(17.14)*
对照组	3(8.57)	2(5.71)	1(2.86)	1(2.86)	0(0)	7(20.00)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 0.095$,* $P = 0.759 > 0.05$ 。

主,目标为控制症状、促进扩张冠脉恢复、预防心血管并发症,寻找安全、有效、经济的治疗方式尤为重要。

阿司匹林是 KD 治疗基础药品,因其良好的抗炎、退热、抗血小板聚集作用,能帮助患儿快速退热、减轻炎症症状,对于存在冠脉病变的患儿,联合抗血小板聚集药双嘧达莫、抗氧化剂维生素 E,能预防冠脉血栓形成,缓解冠脉损伤,从而降低心血管并发症发生风险,但这些药品改善冠脉扩张作用不明显,故临床常联合其他药物治疗^[18-91]。人免疫球蛋白冲击治疗是目前公认用于发热急性期 KD 的有效治疗方法,通过其强大的毒素中和、免疫调节、炎症抑制等作用,可从源头上消除致病因

素,并抑制免疫活化及血管炎性反应,从而减轻血管内皮损伤、降低血小板源性生长因子释放,最终改善冠脉损伤,减轻冠脉扩张程度、降低冠脉瘤发生风险^[10]。但人免疫球蛋白也存在一定缺陷,如临床有 10% ~ 20% 的患儿对其无反应;而大剂量应用会增加血液黏稠度,从而增加血栓形成风险;且其价格较贵,多数家庭难以承受^[11]。糖皮质激素能作用于细胞膜糖皮质激素受体,阻断受体活化、稳定细胞膜,抑制多种细胞因子释放,从而减轻炎症反应。有研究表明,糖皮质激素与阿司匹林联合,无论是用于 KD 初始治疗,还是在使用人免疫球蛋白前应用,均能有效控制体温,促进扩张的冠脉恢复,减轻冠脉病变程度^[12]。乌司他丁能通过抑制中性粒细胞弹性酶活性,抑制中性粒细胞活性及多种炎症因子释放,从而减轻血管内皮损伤,抑制血小板活化,改善血管内皮状态,利于保护冠脉^[13]。本研究中,观察组患儿在基础治疗的同时,初始治疗方案选择甲泼尼龙(3 d 后改用泼尼松)联合乌司他丁治疗,结果患儿发热消退时间较对照组更短,但两组在淋巴结肿大、皮疹等体征消退时间上无明显差异,说明糖皮质激素联合乌司他丁用于 KD 并冠脉损伤患儿的初始治疗能迅速退热,且在改善其他症状的疗效上与人免疫球蛋白相近,与李晓娅等^[14]的报道相似。

冠脉 Z 值是用于评价冠脉病变的重要指标,较传统直接采取冠脉内径评估能减小个体差异造成的误差,提高冠脉损伤诊断,KD 患儿冠脉无受累情况下冠脉 Z 值应小于 2^[15]。本研究中患儿冠脉 Z 值介于 2 ~ <5,均存在一定冠脉扩张或小型冠脉瘤形成。治疗后,两组患儿冠脉 Z 值均下降,但数值相当,提示糖皮质激素联合乌司他丁或人免疫球蛋白治疗均有利于减轻患儿冠脉损伤。

本研究中发现,两组患儿的 PLT 和 CRP 变化无明显差异,观察组 WBC 下降幅度小于对照组,可能与糖皮质激素促进骨髓中性粒细胞释放及减少中性粒细胞从循环向血管外游走有关;ESR 下降幅度大于对照组,可能与糖皮质激素刺激骨髓造血系统,增加红细胞、血红蛋白、血小板等水平及血液黏稠度有关^[16]。

本研究结果显示,观察组药品费用、住院总费用均明显低于对照组,两组补充治疗率、药品不良反应总发生率无明显差异。

综上所述,糖皮质激素联合乌司他丁治疗 KD 并冠状动脉损伤,能缩短发热病程,抑制冠脉扩张,利于 ESR 下降,且能减少药品费用及住院总费用。

参考文献:

- [1] 张丽. 川崎病的诊断要点[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(8): 15-18.
- [2] 钱颖, 王有成, 方晓丹, 等. 大剂量丙种球蛋白联合阿司匹