

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.13.027

双嘧达莫联合人免疫球蛋白及阿司匹林治疗川崎病临床观察*

王进权¹, 贝文政¹, 何娜², 张桂花²

(1. 海南省琼中黎族苗族自治县人民医院, 海南 琼中 572900; 2. 海南省海口市妇幼保健院, 海南 海口 570203)

摘要:目的 探讨双嘧达莫联合人免疫球蛋白及阿司匹林治疗川崎病的临床疗效, 以及对患儿血清降钙素原(PCT)、白细胞介素6(IL-6)及T淋巴细胞亚群水平的影响。方法 选取海南省琼中黎族苗族自治县人民医院2017年5月至2019年12月收治的川崎病患者120例, 按随机数字表法分为观察组和对照组, 各60例。两组患儿均予阿司匹林肠溶片和冻干静注人免疫球蛋白(pH4), 观察组患儿加用双嘧达莫片, 均治疗8周。结果 观察组总有效率为91.67%, 显著高于对照组的78.33% ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组患儿血清IL-6、PCT、肿瘤坏死因子- α 、C反应蛋白水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$); 血小板计数、白细胞计数、红细胞沉降率均显著低于对照组 ($P < 0.05$); 外周血T淋巴细胞亚群 CD_3^+ 、 CD_4^+ 水平和 CD_4^+/CD_8^+ 均显著高于对照组 ($P < 0.05$), CD_8^+ 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组和对照组治疗期间药品不良反应发生率相当(8.33%比13.33%, $P > 0.05$)。结论 双嘧达莫联合人免疫球蛋白及阿司匹林治疗川崎病疗效良好, 可减轻患儿的炎症反应, 改善凝血功能, 提高免疫功能, 且安全性较高。

关键词: 双嘧达莫; 川崎病; 降钙素原; 白细胞介素6; T淋巴细胞亚群; 临床疗效

中图分类号: R969.4; R979.5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2022)13-0109-04

Clinical Observation of Dipyridamole Combined with Human Immunoglobulin and Aspirin in the Treatment of Kawasaki Disease

WANG Jinquan¹, BEI Wenzheng¹, HE Na², ZHANG Guihua²

(1. People's Hospital of Qiongzong Li and Miao Autonomous County, Qiongzong, Hainan, China 572900; 2. Haikou Hospital of the Maternal and Child Health, Haikou, Hainan, China 570203)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of dipyridamole combined with human immunoglobulin and aspirin in the

*基金项目: 海南省卫生计生行业科研项目[18A200077]。

第一作者: 王进权, 男, 黎族, 大学本科, 主治医师, 研究方向为儿科呼吸道感染, (电子信箱)wjq44787@163.com。

性良好。但本研究还存在较多局限性, 纳入病例数较少, 尚需大样本量进一步验证。

参考文献

- [1] TRUTIN I. Does Urinary Tract Ultrasound Have Its Place in the Treatment of Early Neonatal Jaundice? Neonatal Bilateral Adrenal Hemorrhage: Case Report [J]. Acta Clin Croat, 2018, 57(1): 161-165.
- [2] XIAO M, SUN AJ, YU F, et al. Intraductal papillary neoplasm of intrahepatic bile ducts complicated by chronic disseminated intravascular coagulation and thrombosis: A case report [J]. Med, 2021, 100(5): e24454.
- [3] FAKHRI M, FARHADI R, MOUSAVINASAB N, et al. Preventive effect of purgative manna on neonatal jaundice: A double blind randomized controlled clinical trial [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 236: 240-249.
- [4] KILLGORE W. Blue Light Therapy Enhances Sleep and Fear Extinction Recall in PTSD [J]. Biol Psychiatry, 2020, 87(9): 70-71.
- [5] AURUM FS, NGUYEN LT. Efficacy of photoactivated curcumin to decontaminate food surfaces under blue light emitting diode [J]. J Food Process Eng, 2019, 42(3): 129-132.
- [6] BRETT EM, HICKS JM, POWERS DM, et al. Delta bilirubin in serum of pediatric patients: correlations with age and disease [J]. Clin Chem, 1984, 30(9): 1561-1564.
- [7] THOMSEN M, CLARKE S, VITETTA L. The role of adjuvant probiotics to attenuate intestinal inflammatory responses due to cancer treatments [J]. Benef Microbes, 2018, 9(6): 899-916.
- [8] 王卫平. 儿科学(第8版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 69-92.
- [9] RUBALTELLI FF, GRIFFITH PF. Management of neonatal hyperbilirubinaemia and prevention of kernicterus [J]. Drugs, 1992, 43(6): 864-872.
- [10] 杨慧丽, 牟莎莎, 高承香. 催产素与新生儿黄疸关系的研究 [J]. 现代医学, 2019, 47(7): 863-866.
- [11] 张雷, 董巧丽. 胆红素的变化与新生儿黄疸发生程度的相关性 [J]. 中国妇幼保健研究, 2018, 29(6): 738-741.
- [12] 张娜, 王惠娟. 不同方式光照疗法辅以药物治疗新生儿病理性黄疸的临床对比研究 [J]. 山西医药杂志, 2018, 47(2): 154-156.
- [13] 朱秀云, 陈秀敏, 田莉莉. 茵栀黄颗粒联合枯草杆菌二联活菌颗粒治疗母乳性黄疸的效果及对免疫功能的影响 [J]. 中国药业, 2018, 27(3): 58-60.
- [14] 吕一枝, 李志飞, 徐军, 等. 茵栀黄口服液联合枯草杆菌二联活菌颗粒治疗新生儿病理性黄疸临床观察 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(4): 1007-1009.
- [15] 蔡婷婷, 江小龙, 朱良梅. 不同方法治疗新生儿病理性黄疸的疗效及对患儿T淋巴细胞亚群、超敏C反应蛋白和前白蛋白的影响 [J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(4): 132-133.

(收稿日期: 2021-06-03; 修回日期: 2021-11-25)

treatment of Kawasaki disease (KD), and the effect on levels of procalcitonin (PCT), interleukin - 6 (IL - 6) and T lymphocyte subsets in children with KD. **Methods** A total of 120 children with KD admitted to the People's Hospital of Qiongzong Li and Miao Autonomous County from May 2017 to December 2019 were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, with 60 cases in each group. The children in the two groups were given Aspirin Enteric - coated Tablets and Human Immunoglobulin (pH 4) for Intravenous Injection, Freeze - dried, on this basis, the children in the observation group were given Dipyridamole Tablets. Both groups were treated for eight weeks. **Results** The total effective rate in the observation group was 91.67%, which was significantly higher than 78.33% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum IL - 6, PCT, tumor necrosis factor - α (TNF - α) and C - reactive protein (CRP) were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The platelet count (PLT), white blood cell count (WBC) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of peripheral blood T lymphocyte subsets CD_3^+ , CD_4^+ and CD_4^+ / CD_8^+ in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), while the level of CD_8^+ in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the observation group was similar to that in the control group (8.33% vs. 13.33%, $P > 0.05$). **Conclusion** Dipyridamole combined with human immunoglobulin and aspirin is effective and safe in the treatment of KD, which can reduce the inflammatory reaction, improve the coagulation function and immune function of children. **Key words:** dipyridamole; Kawasaki disease; procalcitonin; interleukin - 6; T lymphocyte subsets; clinical efficacy

川崎病是儿科常见的皮肤黏膜淋巴结综合征, 全身血管炎是其主要病理特点, 临床主要表现为持续发热, 红斑, 眼结合膜和口腔黏膜弥漫充血, 颈部淋巴结肿大、手足硬性水肿等, 对患儿心血管系统会产生严重影响, 若不及时、有效治疗, 冠状动脉极易受损害, 导致心脏永久性损伤、心肌梗死和猝死, 甚至危及生命^[1-2]。目前, 临床常使用人免疫球蛋白联合阿司匹林肠溶片治疗川崎病, 可在一定程度上缓解病症, 但起效较慢, 疗效有待提升^[3]。双嘧达莫为常见抗血栓药物, 对血小板聚集有一定抑制作用, 可减少血栓栓塞, 预防及治疗心肌梗死、冠脉循环障碍等疾病^[4]。本研究中探讨了双嘧达莫联合人免疫球蛋白及阿司匹林治疗川崎病的临床疗效, 以及对患儿血清降钙素原(PCT)、白细胞介素6(IL - 6)及T淋巴细胞亚群水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准: 符合《川崎病诊断指南》中相关诊断标准^[5]; 持续发热时间超过5 d; 颈部淋巴结非化脓性肿胀; 咽喉部和口部出现弥漫性充血; 皮肤多处红斑; 急性期肢端肿胀, 恢复期皮肤黏膜脱屑; 年龄1~8岁。本研究方案经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: 合并严重肝脏疾病; 先天性心脏病; 免疫系统疾病; 对受试药物过敏; 凝血功能障碍。

病例选择与分组: 选取海南省琼中黎族苗族自治县人民医院2017年5月至2019年12月收治的川崎病患儿120例, 按随机数字表法分为观察组和对照组, 各60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($n = 60$)

Tab. 1 Comparison of the children's general data between the two groups ($n = 60$)

组别	性别[例(%)]		年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	发热时间 ($\bar{X} \pm s$, d)
	男	女		
观察组	33(55.00)	27(45.00)	3.56 \pm 1.16	7.68 \pm 1.34
对照组	34(56.67)	26(43.33)	3.89 \pm 1.63	7.98 \pm 1.87
χ^2 / t 值	0.034		1.278	1.010
P 值	0.854		0.204	0.315

1.2 方法

两组患儿均予阿司匹林肠溶片(上海宝龙药业有限公司, 国药准字H31022886, 规格为每片25 mg), 初始剂量为25 mg/kg, 分3~4次口服, 发热症状减轻后逐步调整剂量为4 mg/kg, 每天1次; 同时, 静脉注射冻干静注人免疫球蛋白(pH 4, 同路生物制药有限公司, 国药准字S19983038, 规格为每支2.5 g)2 g/kg, 每天1次, 静脉滴注8~12 h。观察组患儿加用双嘧达莫片(仁和堂药业有限公司, 国药准字H37020809, 规格为每片25 mg)5 mg/kg, 每天3次。两组患儿均治疗8周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标: 采集患儿用药前及用药结束后的空腹肘静脉血各5 mL, 分离, 取血清, 采用酶联免疫吸附法检测血清IL - 6和肿瘤坏死因子 - α (TNF - α)水平, 采用化学发光法及散射比浊法检测血清C反应蛋白(CRP)和PCT水平。采用XS - 1000i型全自动血细胞分析仪(日本Sysmex公司)检测血小板计数(PLT)、白细胞计数(WBC)、红细胞沉降率(ESR)。采用免疫比浊法检测外周血T淋巴细胞亚群 CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ 水平, 并计算 CD_4^+ / CD_8^+ 。

疗效判定^[6]: 显效, 黏膜充血、红肿、发热等症状缓

解,皮肤红斑面积减少50%以上;有效,黏膜充血、红肿、发热等症状得到控制,皮肤红斑面积减少30%~50%;无效,黏膜充血、红肿、发热等症状无改变甚至加重,皮肤红斑面积减少30%以下。总有效 = 显效 + 有效。

安全性:统计患儿治疗期间的不良反应发生情况,包括恶心呕吐、发热、头晕头痛。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,两两比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 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。

表2 两组患儿临床疗效比较[例(%), $n = 60$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n = 60$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	20(33.33)	35(58.33)	5(8.33)	55(91.67)
对照组	15(25.00)	32(53.33)	13(21.67)	47(78.33)
χ^2 值				4.183
P 值				0.041

表3 两组患儿治疗前后炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s, n = 60$)

Tab. 3 Comparison of inflammatory factor levels between the two groups before and after treatment ($\bar{X} \pm s, n = 60$)

组别	IL-6(ng/L)		TNF- α (ng/L)		CRP(mg/L)		PCT(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60.68 \pm 10.31	8.53 \pm 1.45*	21.62 \pm 3.63	11.88 \pm 1.83*	49.87 \pm 8.31	23.14 \pm 3.84*	1.89 \pm 0.37	0.43 \pm 0.06*
对照组	59.83 \pm 9.98	9.51 \pm 2.17*	22.03 \pm 3.67	12.46 \pm 1.25*	50.11 \pm 8.36	24.72 \pm 4.08*	1.91 \pm 0.29	0.46 \pm 0.09*
t 值	0.459	2.909	0.615	2.027	0.158	2.184	0.330	2.148
P 值	0.647	0.004	0.540	0.045	0.875	0.031	0.742	0.034

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4和表5同。

Note:Compared with those before treatment,* $P < 0.05$ (for Tab. 3-5).

表4 两组患儿治疗前后T淋巴细胞亚群水平比较($\bar{X} \pm s, n = 60$)

Tab. 4 Comparison of T lymphocyte subsets levels between the two groups before and after treatment ($\bar{X} \pm s, n = 60$)

组别	CD ₃ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ (%)		CD ₈ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	46.94 \pm 7.82	60.56 \pm 10.08*	25.16 \pm 4.11	34.16 \pm 5.88*	33.57 \pm 5.61	23.06 \pm 2.53*	0.75 \pm 0.20	1.48 \pm 0.52*
对照组	47.05 \pm 7.84	56.61 \pm 9.12*	25.20 \pm 4.19	30.46 \pm 5.06*	33.46 \pm 5.57	26.83 \pm 3.87*	0.75 \pm 0.22	1.13 \pm 0.36*
t 值	0.077	2.251	0.053	3.695	1.108	6.316	0.000	4.287
P 值	0.939	0.026	0.958	0.000	0.914	0.000	1.000	0.000

表5 两组患儿治疗前后抗血小板聚集因子水平比较($\bar{X} \pm s, n = 60$)

Tab. 5 Comparison of antiplatelet aggregation factor levels between the two groups before and after treatment ($\bar{X} \pm s, n = 60$)

组别	PLT($\times 10^9/L$)		WBC($\times 10^9/L$)		ESR(mm/h)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	407.92 \pm 66.96	197.83 \pm 32.74'	15.26 \pm 2.54	9.63 \pm 1.61'	68.22 \pm 11.32	22.34 \pm 3.71'
对照组	408.56 \pm 67.21	211.35 \pm 37.56'	16.03 \pm 2.64	10.36 \pm 2.03'	68.45 \pm 11.41	24.14 \pm 4.08'
t 值	0.052	2.102	1.628	2.182	0.111	2.528
P 值	0.958	0.038	0.106	0.031	0.912	0.013

3 讨论

川崎病属于病因不明确的持续发热出疹性疾病,多发于5岁以下儿童。其主要病理改变表现为全身小血管出现免疫炎症反应,造成血管损伤,引发血管炎,外源性感染引发的免疫功能异常等易诱发疾病,以冠状动脉损伤最常见^[7-8]。患儿体内血流动力学发生变化可激活血小板,黏附于受损冠状动脉血管内皮,引发冠

表6 两组患儿药品不良反应发生情况比较[例(%), $n = 60$]

Tab. 6 Comparison of the incidence of adverse drug reactions between the two groups [case (%), $n = 60$]

组别	恶心呕吐	发热	头晕头痛	合计
观察组	3(5.00)	2(3.33)	0(0)	5(8.33)
对照组	2(3.33)	2(3.33)	4(6.67)	8(13.33)
χ^2 值				0.776
P 值				0.378

状动脉炎、动脉瘤及动脉血栓,威胁患儿的健康及生命安全。双嘧达莫治疗能改善血小板源性血管活性,提高血管通透性,加快血小板聚集速度,可在川崎病并发冠状动脉血栓的治疗中起到重要作用^[9-10]。

本研究结果显示,观察组总有效率显著高于对照组,观察组患儿治疗后的IL-6, TNF- α , PCT, CRP, PLT, WBC, ESR水平均显著低于对照组,提示双嘧达莫治疗川崎病疗效良好,可抑制抗血小板聚集因子及炎

性因子。阿司匹林肠溶片是非甾体类抗炎药,有抗炎、抗血小板聚集、退热等作用^[11]。人免疫球蛋白对抑制外周血T淋巴细胞的生长和活性起到重要作用^[12]。双嘧达莫是磷酸二酯酶抑制剂,可通过抑制磷酸二酯酶活性,减少其与靶细胞接触,诱导抗炎因子合成,减少白细胞数量^[13]。三者联用有协同增效作用,可有效扩张冠脉血管,缓解血管所受阻力,调节血管高凝状态,改善患儿血管微循环,保护心血管;同时,阿司匹林肠溶片作用于环氧合酶和血小板结合点,抑制两者结合,减少免疫复合物的沉淀,降低补体结合所致的免疫炎症反应,减少血管炎的发生^[14-15];且双嘧达莫能进一步降低血清抗血小板聚集相关因子PLT,WBC,ESR,促进凝血功能改善^[16]。

本研究结果显示,观察组患儿治疗后的 CD_3^+ , CD_4^+ 水平和 CD_4^+/CD_8^+ 均显著高于对照组, CD_8^+ 水平显著低于对照组,提示双嘧达莫可提高川崎病患儿的免疫功能。 CD_3^+ 和 CD_4^+ 数量减少, CD_8^+ 数量增加是T淋巴细胞亚群失衡的主要原因^[17]。双嘧达莫可抑制血液中T淋巴细胞及单核细胞异常变化,抑制TNF- α 和IL-6等炎性细胞因子分泌,减少大量炎性介质,缓解冠状动脉受损;人免疫球蛋白对免疫细胞有反馈调节作用,可调控免疫球蛋白的合成,促进 CD_4^+/CD_8^+ 比值逐渐接近平衡状态,保持机体免疫功能稳定,改善患儿临床症状,促进康复^[18-19]。观察组不良反应发生率未显著升高,提示安全性良好。

综上所述,双嘧达莫联合人免疫球蛋白及阿司匹林治疗川崎病疗效良好,可减轻患儿的炎性反应,改善凝血功能,提高免疫功能,且安全性较高。

参考文献

- [1] 张 艺,易岂建. 川崎病并发冠状动脉损害的高危因素[J]. 儿科药学杂志,2019,25(1):59-63.
- [2] HA KS,LEE J,LEE KC. Prediction of intravenous immunoglobulin resistance in patients with Kawasaki disease according to the duration of illness prior to treatment [J]. European Journal of Pediatrics,2020,179(2):257-264.
- [3] 陈婷婷,卢亚亨,石 坤,等. 心率变异性,心率减速度与静脉注射免疫球蛋白无反应川崎病的相关性[J]. 中华实用儿科临床杂志,2021,36(1):23-27.
- [4] 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,2019,30(8):995-998.
- [5] 袁志敏. 川崎病诊断指南[J]. 心血管病学进展,2002,23(3):191-192.
- [6] 安 娜,李 晨,段保湘,等. 中西医结合治疗川崎病疗效评价[J]. 中华中医药学刊,2017,35(5):1310-1312.
- [7] 何海玲,赖武超,温志红,等. 小儿川崎病的临床特征及其并发冠状动脉病变的危险因素[J]. 广西医学,2019,41(12):1502-1504.
- [8] 方之洪,周 慧,刘 春,等. 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[J]. 中国药业,2020,29(14):71-74.
- [9] YUAN J,JIANG ZY,LI MA, et al. Integrin $\alpha 2$ gene polymorphism is a risk factor of coronary artery lesions in Chinese children with Kawasaki disease [J]. Pediatric Rheumatology, 2021, 19(1):12.
- [10] LINK KG ,SORRELLS MG ,DANES NA ,et al. A Mathematical Model of Platelet Aggregation in an Extravascular Injury Under Flow [J]. SIAM Journal on Multiscale Modeling and Simulation,2020,18(4):1489-1524.
- [11] 王 玉,马依晨,李 艳,等. 双嘧达莫治疗川崎病临床疗效及对患儿CRP,PCT等水平影响研究[J]. 陕西医学杂志,2018,47(12):1644-1647.
- [12] ZHENG XL,WU WC,ZHANG Y, et al. Changes in and significance of platelet function and parameters in Kawasaki disease [J]. Scientific Reports,2019,9(1):17641-17641.
- [13] 叶建弟. 双嘧达莫在临床川崎病中的应用及安全性评价[J]. 中外医疗,2020,39(35):81-83.
- [14] KOBAYASHI M,MATSUMOTO Y,OHYA M, et al. Histologic and Immunohistochemical Evaluation of Infiltrating Inflammatory Cells in Kawasaki Disease Arteritis Lesions [J]. Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology:AIMM,2021,29(1):62-67.
- [15] 邵 东,陈 洁. 川崎病患者血清中25-(OH)D3、NT-proBNP和IL-6表达水平及诊断价值[J]. 中国地方病防治杂志,2019,34(6):690-691.
- [16] 何龙兵. 双嘧达莫辅助丙种球蛋白与阿司匹林治疗川崎病对患儿炎性因子及PLT,WBC,ESR的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志,2021,5(4):7-9.
- [17] 何琳琳,李 琴,刘定远,等. 双嘧达莫辅助治疗川崎病患儿的疗效及对T淋巴细胞亚群、凝血功能影响[J]. 现代生物医学进展,2020,20(10):1929-1932.
- [18] 王 茹,周莉蓉,戚昌丽. 双嘧达莫联合丙种球蛋白及阿司匹林治疗川崎病疗效及对患儿免疫功能和凝血功能的影响[J]. 河北医学,2021,27(2):317-321.
- [19] SUGAHARA - TOBINAI A, INUI M, METOKI T, et al. Augmented ILT3 / LILRB4 Expression of Peripheral Blood Antibody Secreting Cells in the Acute Phase of Kawasaki Disease [J]. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2019, 38 (4) : 431-438.

(收稿日期:2021-08-05;修回日期:2021-11-22)