

· 论著 ·

双嘧达莫、阿司匹林联合丙种球蛋白对川崎病患儿血清TNF α /PCT和白细胞介素水平的影响

浮纪玲* 郭宏敏 王民杰

新乡市第一人民医院儿科 (河南 新乡 453000)

【摘要】目的 本研究分析双嘧达莫、阿司匹林联合丙种球蛋白对川崎病(KD)患儿血清TNF α /PCT和白细胞介素水平的影响,为临床治疗提供参考。**方法** 以本院2017年1月至2018年12月期间收治的川崎病患儿为研究对象。72例患者中观察组(n=36)接受双嘧达莫、阿司匹林联合丙种球蛋白治疗,对照组(n=36)接受阿司匹林联合丙种球蛋白治疗。分析患者治疗的临床效果,并检测治疗前后患儿血清TNF α /PCT和白细胞介素水平的变化。**结果** 观察组的总有效率明显高于对照组($P<0.05$),发热缓解时间、四肢肿胀缓解时间、躯干红斑缓解时间、粘膜充血缓解时间均明显短于对照组($P<0.05$)。两组患者经治疗后血清中TNF α 、PCT及白细胞介素IL6、IL8、IL10水平均明显降低($P<0.05$),且观察组的上述指标降低较对照组更明显($P<0.05$)。**结论** 双嘧达莫、阿司匹林联合丙种球蛋白能有效治疗川崎病患儿,且可显著降低血清TNF α /PCT和白细胞介素水平。

【关键词】 双嘧达莫; 阿司匹林; 丙种球蛋白; 川崎病; 白细胞介素; 肿瘤坏死因子; 降钙素

【中图分类号】 R725.9; R543

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2022.04.002

Effects of Dipyridamole, Aspirin, and Gamma Globulin on Serum TNF α /PCT and Interleukin Levels in Children with Kawasaki Disease

FU Ji-ling*, GUO Hong-min, WANG Min-jie.

Department of Pediatrics, Xinxiang First People's Hospital, Xinxiang 453000, Henan Province, China

Abstract: Objective To study the effects of dipyridamole, aspirin and gamma globulin on serum TNF α /PCT and interleukin levels in children with Kawasaki disease. **Methods** The children with Kawasaki disease admitted to our hospital from January 2017 to December 2018 were studied. The observation group (n=36) was treated with dipyridamole, aspirin and gamma globulin. The control group (n=36) received aspirin combined with gamma globulin treatment. To analyze the clinical effect of patients' treatment. The serum levels of TNF α /PCT and interleukin were measured before and after treatment. **Results** The total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). The fever alleviation time, limb swelling alleviation time, trunk erythema alleviation time and mucosal congestion alleviation time of the observation group were significantly shorter than those of the control group ($P<0.05$). After treatment, serum levels of TNF α , PCT, IL-6, IL-8 and IL-10 in both groups were significantly decreased ($P<0.05$). The above indexes in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Dipyridamol, aspirin and gamma globulin can effectively treat Kawasaki disease, and can significantly reduce serum TNF α /PCT and interleukin levels.

Keywords: Dipyridamole; Aspirin; Gamma Globulin; Kawasaki Disease; Interleukin; Tumor Necrosis Factor; Calcitonin

川崎病主要表现为粘膜充血、四肢肿胀、皮疹和发热等,给患儿造成明显的不利影响^[1-2]。目前,该病的发病机制尚无明确定义。机体免疫细胞过度释放多种炎症因子,促使机体形成炎症反应,造成组织损伤可能与川崎病的发病过程有关^[3]。阿司匹林和丙种球蛋白是目前临床上治疗川崎病的常用药物^[4-5],而双嘧达莫能够减少血小板凝聚、降低血栓形成、扩张血管、提高血液流速和改善心肌功能^[6]。本研究分析双嘧达莫、阿司匹林联合丙种球蛋白对川崎病患儿血清TNF α /PCT和白细胞介素水平的影响,以期临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 以本院2017年1月至2018年12月期间收治的川崎病患儿为研究对象。纳入标准:典型川崎病诊断标准符合日本川崎病研究组修订的诊断标准,发热 ≥ 5 d,并且有以下临床表现5项中的4项或以上:双侧眼球结膜充血,口唇和口腔改变(口

唇红、杨梅舌、弥漫性口腔及咽部黏膜充血),多形性皮疹,四肢末端改变(急性期手足硬性水肿、掌跖及指趾端红斑;恢复期甲床皮肤移行处膜样脱皮),颈部淋巴结肿大;临床资料完整,且监护人均知情并同意;符合医院伦理委员会要求。排除标准:合并恶性肿瘤患者;既往静脉丙种球蛋白治疗史患者;患有遗传性疾病患儿;合并其他器官严重病变患儿;免疫系统疾病患儿。对照组(n=36)患者中男18例,女18例,年龄3个月~5岁,平均年龄(3.71 $\pm$ 2.63)岁;观察组(n=36)中男19例,女17例,年龄4个月~5岁,平均年龄(3.62 $\pm$ 2.56)岁。两组患儿在性别比例、平均年龄等一般资料方面无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法 对照组患者接受阿司匹林(口服,每次30~50mg/kg,每天3次,待体温恢复正常后第3日开始减量,2周内减至5mg/kg,维持6~8周,拜耳医药保健有限公司,国药准字:J20130078)联合丙种球蛋白(静脉注射,每次2g/kg,发病早期10d内应用,华兰生物工程股份有限公司)治疗。

【第一作者】 浮纪玲,女,副主任医师,主要研究方向:小儿科呼吸系统疾病。E-mail: huahui31677@163.com

【通讯作者】 浮纪玲

72例患者中观察组(n=36)接受双嘧达莫(口服, 每天3次, 总剂量为5mg/kg, 亚宝药业集团有限公司, H14020968)、阿司匹林(口服, 30~50mg/kg, 每天3次, 待体温恢复正常后第3天开始减量, 2周内减至5mg/kg, 维持6~8周, 拜耳医药保健有限公司, 国药准字: J20130078)联合丙种球蛋白(静脉注射, 每次2g/kg发病早期10天内应用, 华兰生物工程股份有限公司)治疗。两组患儿治疗2个月后观察相关指标变化。

1.3 观察指标及方法 临床治疗效果分析。显效为患儿经治疗后发热、四肢肿胀等临床症状消失; 缓解为患儿经治疗后部分症状消失或所有症状均有所缓解; 无效为患儿经治疗后症状没有变化甚至加重。总有效率=显效率+有效率。本文同时分析两组患者治疗后的发热缓解时间、四肢肿胀缓解时间、躯干红斑缓解时间、粘膜充血缓解时间变化。

采用酶联免疫吸附测定法分析治疗前后血清中TNF α 、PCT和白细胞介素水平的变化。分贝于患者入院第2天和两个月后抽取静脉血4mL, 1000r/min离心后分离上层血清进行相关项目的检测。TNF α 、PCT检测试剂盒购自R&D公司; IL6、IL8、IL10检测试剂盒购自深圳晶美生物公司。所有检测均按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学分析 数据统计采用SPSS 20.0软件进行。计量资料

用($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用独立样本t检验, 治疗前后比较采用配对t检验。计数资料采用百分比(%)表示, 两组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿的临床治疗效果比较 观察组的总有效率为100.0%, 对照组患者的总有效率为91.7%, 差异存在统计学意义($P < 0.05$), 见表1。

表1 两组患儿的临床治疗效果比较

组别	显效(例)	有效例	无效例	总有效率[n(%)]
对照组(n=36)	16	17	3	33(91.7)
观察组(n=36)	20	16	0	18(100.0)
χ^2				2.745
P				<0.05

2.2 两组患儿症状缓解时间比较 观察组患者的发热缓解时间、四肢肿胀缓解时间、躯干红斑缓解时间、粘膜充血缓解时间均明显短于对照组, 差异存在统计学意义($P < 0.05$), 见表2。

表2 两组患儿症状缓解时间比较(d)

组别	发热缓解时间	四肢肿胀缓解时间	躯干红斑缓解时间	粘膜充血缓解时间
对照组	2.08 $\pm$ 0.51	4.18 $\pm$ 0.85	3.78 $\pm$ 0.66	5.02 $\pm$ 0.96
观察组	1.02 $\pm$ 0.25	2.69 $\pm$ 0.74	3.13 $\pm$ 0.52	2.74 $\pm$ 0.62
t	1.286	2.336	2.745	1.978
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 两组患者治疗前后血清中TNF α 及PCT水平变化 两组患者治疗前血清中TNF α 及PCT水平无明显差异性($P > 0.05$), 经治疗后

血清中上述因子水平均明显降低($P < 0.05$), 且观察组患者的上述指标降低比对照组更明显($P < 0.05$), 见表3。

表3 两组患者治疗前后血清中TNF α 及PCT水平变化

组别	TNF α (ng/L)				PCT(μ g/L)			
	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
对照组	30.3 $\pm$ 4.24	25.8 $\pm$ 3.44	2.056	<0.05	1.58 $\pm$ 0.36	1.01 $\pm$ 0.28	1.888	<0.05
观察组	31.2 $\pm$ 3.45	19.6 $\pm$ 2.85	2.333	<0.05	1.60 $\pm$ 0.54	0.80 $\pm$ 0.45	1.529	<0.05
t	0.915	2.642			0.542	2.369		
P	>0.05	<0.05			>0.05	<0.05		

2.4 两组患者治疗前后血清中白细胞介素水平变化 两组患者经治疗后血清中白细胞介素IL-6、IL-8、IL-10水平均明显降低($P < 0.05$), 且观察组患者的上述指标降低比对照组更明显($P < 0.05$), 见表4。

3 讨论

川崎病是儿科的常见病和多发病, 容易导致患儿出现淋巴结肿大、杨梅舌、皮疹和发热及粘膜充血等, 并可累及全身中小血管。阿司匹林能够抑制血小板的聚集, 丙种球蛋白具有预防病

毒感染的作用, 双嘧达莫对心肌和血管均有明显的保护作用。本研究在分析双嘧达莫、阿司匹林联合丙种球蛋白对川崎病患儿的临床效果时发现患者经治疗后发热缓解时间、四肢肿胀缓解时间、躯干红斑缓解时间、粘膜充血缓解时间均明显缩短, 血清中TNF α 、PCT及白细胞介素IL6、IL8、IL10水平均明显降低, 提示双嘧达莫、阿司匹林联合丙种球蛋白能有效治疗川崎病患者, 且可显著降低血清TNF α /PCT和白细胞介素水平。

TNF α 与川崎病的发病及发展过程密切相关, 且可作为川崎病冠脉病变的预测指标, 也是药物治疗效果的参考因子^[7-8]。

表4 两组患者治疗前后血清中白细胞介素水平变化

组别	IL6(ng/L)				IL8(ng/L)				IL10(ng/L)			
	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
对照组	33.2±4.02	28.5±3.61	2.056	<0.05	41.2±4.22	34.5±3.69	1.825	<0.05	36.3±4.18	29.0±3.47	2.312	<0.05
观察组	34.1±3.91	20.2±2.59	2.313	<0.05	43.1±5.66	28.6±3.18	2.415	<0.05	37.0±4.72	21.3±3.55	1.942	<0.05
t	0.842	2.001			0.843	2.854			0.645	2.148		
P	>0.05	<0.05			>0.05	<0.05			>0.05	<0.05		

TNF- α 参与了川崎病的发病过程,其水平的改变与川崎病患者出现血管炎性反应有关^[9],川崎病患者存在较为严重的脂质代谢紊乱及炎症反应,且急性期患儿的脂质代谢紊乱及炎症反应更严重,提示TNF- α 可作为评估川崎病发生发展的重要指标^[10]。阿司匹林联合丙种球蛋白治疗川崎病可有效缓解患者临床症状,其机制与抑制血清炎性细胞因子释放、调节免疫功能有关^[11]。本研究也证实患者经治疗后血清中TNF α 水平均明显降低,提示双嘧达莫、阿司匹林联合丙种球蛋白能有效治疗川崎病患者,其作用可能与降低血清TNF α 水平有关。已有的研究发现降钙素原水平升高在川崎病的早期预测冠状动脉损伤方面有重要的临床意义^[11],早期检测且动态追踪血降钙素原的水平可在早期辅助诊断川崎病并预测川崎病合并冠状动脉损害方面提供科学依据^[12]。同时,血清降钙素原水平检测可作为预测川崎病急性期患儿病情严重程度及药物治疗效果的重要参考指标^[13]。本文中患者经治疗后血清中PCT水平均明显降低,提示双嘧达莫、阿司匹林联合丙种球蛋白能有效治疗川崎病患者,其作用可能与降低血清PCT水平有关。川崎病患者机体免疫细胞过度释放多种炎症因子,尤其是白细胞介素等,促使机体形成炎症反应,造成组织损伤是其发病造成损伤的可能原因:细胞因子白细胞介素参与川崎病急性期炎症反应且可能发挥与白细胞介素促进炎症反应相反的抗炎作用^[14-15]。IL-34可能参与KD的致病过程,IL-34可较好地诊断KD,并预测KD的冠脉损害程度^[16],且IL-6参与了KD的发病过程,其水平的改变与KD患儿出现血管炎性反应有关^[17]。同时,已有的证据也提示IL-8及IL-10水平也与川崎病的临床诊断及冠脉损伤过程有一定的相关性,但尚未阐明上述因子水平变化是否与药物治疗的有关。本文中患者经治疗后血清中白细胞介素水平均明显降低,提示双嘧达莫、阿司匹林联合丙种球蛋白能有效治疗川崎病患者,其作用可能与降低血清白细胞介素水平有关。在以后的研究中将进一步对不同类型的川崎病患者进行分析,尤其是血中支原体抗体(MP-IgM)阳性和阴性者。同时,本研究纳入的样本量较少,在以后的工作中将在增加研究的样本容量的基础上采用多中心对比研究,为临床更合理治疗提供参考。

综上所述,双嘧达莫、阿司匹林联合丙种球蛋白能有效治疗川崎病患者,且可显著降低血清TNF α /PCT和白细胞介素水平。

参考文献

- [1] 鄧傑. 丙种球蛋白联合阿司匹林治疗川崎病患儿的临床疗效和安全性分析[J]. 四川解剖学杂志, 2019, 1(2): 83-84.
- [2] 周倩沁, 吴军华, 邱海燕. 川崎病病因及发病机制的研究进展[J]. 浙江医学, 2019, 41(13): 1443-1446.
- [3] 胡春艳. 双嘧达莫联合阿司匹林、丙种球蛋白对川崎病的有效性安全性研究[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(12): 108-110.
- [4] 李冬娥, 周瑞, 陈名武. 不同剂量丙种球蛋白治疗小儿川崎病的临床疗效[J]. 中华全科医学, 2019, 17(6): 944-946.
- [5] 程相范. 不同剂量丙种球蛋白联合阿司匹林治疗小儿川崎病临床疗效[J]. 实用中西医结合临床, 2019, 19(2): 41-43.
- [6] 李淑娟. 双嘧达莫辅助丙种球蛋白及阿司匹林对川崎病患者抗血小板聚集因子及疗效分析[J]. 临床研究, 2019, 27(5): 26-27.
- [7] 宋祥晖, 罗志东. 川崎病中的丙种球蛋白使用时机及对患者肿瘤坏死因子 α 的影响[J]. 中国医学创新, 2018, 15(32): 14-18.
- [8] 赵晓毅, 柴阿艳. 川崎病患者冠脉病变中血清CRP、TNF- α 、cTnI、免疫球蛋白、NT-proBNP、MMP-9及CK-MB水平检测的意义[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(22): 86-87.
- [9] 杜佳, 周霖, 蒋瑾瑾. 川崎病患者治疗前后血清淀粉样蛋白和炎症因子变化及其相关性分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2019, 16(2): 11-14.
- [10] 张少锋, 殷利平. 川崎病患者血清chemerin、omentin-1、APN、IL-1 β 、TNF- α 水平检测及其意义[J]. 临床急诊杂志, 2019, 20(1): 65-69.
- [11] 范江花, 段蔚, 罗海燕, 等. 血浆N端脑利钠肽前体和降钙素原对早期川崎病冠状动脉损害的预测价值[J]. 儿科药科学杂志, 2018, 24(9): 1-5.
- [12] 刘芳, 李晓春. 细胞因子谱、降钙素原、D-二聚体对预测小儿川崎病冠脉损伤的临床意义[J]. 安徽医药, 2018, 22(8): 1499-1502.
- [13] 陶瑞建. 血清PCT、CRP水平检测对川崎病急性期患儿冠状动脉扩张的诊断价值[J]. 中国民康医学, 2018, 30(19): 84-85.
- [14] 喻婷婷, 余静. 不同剂量静注人免疫球蛋白(pH4)对川崎病合并冠状动脉损伤患儿外周血CD4+CD25+调节性T细胞、TGF- β 、IL-10、MMP-9、AECA、ANCA表达的影响[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2018, 10(8): 30-33.
- [15] 张新艳, 何婷, 凌加云, 等. 川崎病患者急性期IL-38和IL-1 β 水平及其临床意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(7): 543-548.
- [16] 陈彩霞, 盈竞男, 王世霞, 等. 川崎病患者白介素-34的临床意义[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2019, 39(5): 746-748.
- [17] 杜佳, 周霖, 蒋瑾瑾. 川崎病患者治疗前后血清淀粉样蛋白和炎症因子变化及其相关性分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2019, 16(2): 11-14.

(收稿日期: 2021-04-21)