

· 临床经验 ·

静脉注射免疫球蛋白对川崎病患者中性粒细胞的影响

芦映红 吴亚斌

(湖北省妇幼保健院儿科,湖北 武汉 430070)

[中图分类号] R593.2 [文献标识码] D [文章编号] 1008-8830(2010)12-0991-02

静脉注射免疫球蛋白(IVIG)是治疗川崎病的一种特异性治疗手段,一般用药后可迅速退热,明显降低冠状动脉损害的发生率。川崎病发病初期大多数患儿白细胞升高,尤其以中性粒细胞为主,经IVIG治疗后中性粒细胞很快下降,部分病例甚至出现粒细胞减少或缺乏,现将湖北省妇幼保健院儿内科2009年6月至2009年12月35例川崎病患者经IVIG治疗后外周血细胞变化情况进行回顾性分析,并总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

35例川崎病均符合日本厚生劳动省川崎病研究协作组2002年2月第5次修订诊断标准^[1],男24例,女11例,男女比例为2.18:1,年龄<1岁13例,1~3岁17例,>3岁5例,发病年龄为 20 ± 15 月。所有患儿均有发热,体温达38~40℃,多呈稽留热或弛张热,患儿从发病到就诊时的发热时间为4~10 d。26例有颈部淋巴结肿大,其中13例为左侧颈部淋巴结肿大,8例右侧淋巴结肿大,5例双侧淋巴结肿大,淋巴结直径多为0.6~1.0 cm,仅1例直径为1.5 cm。21例有皮疹,30例有眼球结膜充血,28例有手足末端硬肿及口腔黏膜改变。5例超声心动图显示有冠状动脉扩张,其中1例出现在病程第8天,1例在第12天,2例在第14天,1例在第16天。

1.2 治疗及外周血细胞检测

静脉给予免疫球蛋白2.0 g/kg,一次性给药;同时给予阿司匹林每日50 mg/kg,分3次口服。IVIG治疗前及治疗后第1~2、3~4、5~7天采集静脉血

标本,应用全自动血细胞计数仪测定外周血白细胞、中性粒细胞及红细胞计数。

1.3 统计学分析

采用SPSS 16.0软件进行分析,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差检验,多组间两两比较采用LSD法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

川崎病患者在IVIG治疗前,白细胞计数、中性粒细胞计数和中间细胞计数相对于正常值已经明显增高,而淋巴细胞计数变化不大。治疗前后白细胞及各分类细胞的比较分析,发现白细胞计数、中性粒细胞计数和中间细胞计数有显著差异($P < 0.01$),而淋巴细胞则在治疗前后无明显改变($P > 0.05$)。对各组进行组间比较发现,相对于治疗前组,白细胞计数、中性粒细胞计数和中间细胞计数在治疗后各组均明显降低($P < 0.01$);而治疗后第1~2天组的水平,与治疗后第3~4天组和治疗后第5~7天组的白细胞计数、中性粒细胞计数和中间细胞计数水平差异也有统计学意义($P < 0.05$);而治疗后第3~4天组和治疗后第5~7天组的白细胞计数、中性粒细胞计数和中间细胞计数水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

在使用IVIG后1~2 d内没有发生中性粒细胞减少($< 1.5 \times 10^9/L$)的病例,使用3~4 d后有3例,5~7 d后有8例发生中性粒细胞减少,有2例在用药后7 d中性粒细胞计数持续下降至 $< 0.5 \times 10^9/L$ 。治疗期间,所有患儿没有因中性粒细胞减少而出现感染征象。

[收稿日期]2010-04-28;[修回日期]2010-06-09
[作者简介]芦映红,女,硕士,副主任医师。

表1 治疗前后血细胞比较 ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)

组别	例数	白细胞计数	中性粒细胞计数	淋巴细胞计数	中间细胞计数
治疗前	35	15.9 ± 4.9	9.4 ± 3.8	4.9 ± 2.4	1.5 ± 0.8
治疗后第1~2 天	35	10.1 ± 2.8 ^a	4.4 ± 2.6 ^a	4.4 ± 1.5	1.0 ± 0.5 ^a
治疗后第3~4 天	35	8.4 ± 2.5 ^{a,b}	2.7 ± 1.8 ^{a,c}	4.8 ± 1.5	0.8 ± 0.4 ^{a,b}
治疗后第5~7 天	35	7.1 ± 2.0 ^{a,c}	2.0 ± 1.3 ^{a,c}	4.3 ± 1.4	0.7 ± 0.3 ^{a,c}
F 值		51.21	59.79	1.10	16.55
P 值		<0.01	<0.01	>0.05	<0.01

a: 与治疗前比较, $P < 0.01$; b: 与治疗第1~2 天比较, $P < 0.05$; c: 与治疗第1~2 天比较, $P < 0.01$

3 讨论

川崎病是一种急性发热性疾病,特征表现为全身血管炎,主要见于儿童,该病病因不明,多数学者认为其病因可能是常规抗原或超抗原介导的免疫功能紊乱所致^[2-4]。而白细胞计数增高是川崎病并发冠状动脉损害的危险因素之一^[5]。正常情况下,在炎症等情况下被激活的单核-巨噬细胞、中性粒细胞等在清除抗原、完成其功能之后,生理情况下发生细胞凋亡,以保持机体免疫系统的平衡。在川崎病急性期循环中的中性粒细胞被激活,细胞凋亡过程出现障碍,中性粒细胞寿命延长、中性粒细胞数量增加,其原因是,在川崎病急性期由于免疫功能紊乱导致细胞因子如白细胞集落刺激因子、粒单细胞集落刺激因子、IL-β、IL-6、INF-γ 和肿瘤坏死因子等增高,而这些因子可以抑制中性粒细胞凋亡^[6-7]。同时激活的中性粒细胞释放各种炎症介质,包括蛋白酶、花生四烯酸代谢产物等又可以引起自体组织损伤,如血管内皮功能紊乱和损伤。病理研究提示激活的中性粒细胞介导的内皮细胞损伤与川崎病血管炎的发病机理有关,参与川崎病早期冠状动脉损害^[8]。Onouchi 等^[9]的研究认为早期的中性粒细胞减少可以预防冠状动脉病变的发生。川崎病患儿在使用 IVIG 后外周白细胞尤其是中性粒细胞迅速下降,本资料显示在川崎病急性期(病程第5~14 天),患儿外周白细胞及中性粒细胞、单核细胞明显升高,在使用静脉免疫球蛋白后1~2 d 迅速下降,较 IVIG 治疗前有统计学意义,之后虽有进一步下降,但逐步趋稳,而淋巴细胞则在治疗前后无明显改变。由于部分患儿在病情好转或自动出院后未复诊,使用 IVIG 8~15 d 及以后的血细胞数据不全,故未作统计。IVIG 治疗可以显著降低川崎病急性期患者循环中的中性粒细胞数量,其机制可能是 IVIG 能促使中性粒细胞凋亡而使其寿命缩短。IVIG 诱导中性粒细胞凋亡的作用机制比较复杂,一方面 IVIG 抑制激活的免疫系统,下调炎症因子,减少细胞因子的产生从

而减少对中性粒细胞凋亡的抑制,诱导中性粒细胞快速破坏^[10],另一方面主要是通过 Fas 途径和 caspase 途径。IVIG 中含有 Fas 抗体,与中性粒细胞及单核细胞膜上的 Fas 抗原结合后,通过激活细胞内 caspase 系统导致其凋亡^[10]。总之,大剂量 IVIG 可以迅速降低川崎病患者循环中的中性粒细胞数量。而川崎病患者在 IVIG 治疗后,中性粒细胞降低至最低时出现的时间及持续时间,以及中性粒细胞减少出现的时间早晚与冠状动脉损伤之间的关系有待今后进一步观察研究。

[参 考 文 献]

[1] Ayusawa M, Sonobe T, Uemura S, Nakamura Y, Ogawa S, Kiyosawa N. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (the 5th revised edition)[J]. *Pediatr Int*, 2005, 47(2): 232-234.

[2] Esper F, Shapiro ED, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease[J]. *J Infect Dis*, 2005, 191(4): 499-502.

[3] Yeung RSM. The etiology of Kawasaki disease: a superantigen-mediated process[J]. *Prog Pediatr Cardiol*, 2004, 19(2): 115-122.

[4] Yeung RS. Pathogenesis and treatment of Kawasaki's disease[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2005, 17(5): 617-623.

[5] 胡景伟,杨凌,郑承宇,王琨蒂,王萍,周忠蜀.川崎病并发冠状动脉病变的临床特点[J]. *中国当代儿科杂志*, 2010, 12(3): 228-230.

[6] Lin CY, Lin CC, Hwang B, Chiang B. Serial changes of serum interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor alpha among patients with Kawasaki disease[J]. *J Pediatr*, 1992, 121(6): 924-926.

[7] Igarashi H, Hatake K, Tomizuka H, Yamada M, Gunji Y, Momoi MY. High serum level of M-CSF and G-CSF in Kawasaki disease [J]. *Br J Hematol*, 1999, 105(3): 613-615.

[8] Suzuki H, Noda E, Miyawaki M, Takeuchi T, Uemura S, Koike M. Serum levels of neutrophil activation cytokines in Kawasaki disease[J]. *Pediatr Int*, 2001, 43(2): 115-119.

[9] Onouchi Z, Hamaoka K, Ozawa S, Sakata K, Kiyosawa N, Ito H. Neutropenia in the acute phase of Kawasaki disease and prevention of coronary artery aneurysm[J]. *Pediatr Int*, 2009, 51(4): 448-452.

[10] Tsujimoto H, Takeshita S, Nakatani K, Kawamura Y, Tokutomi T, Sekine I. Intravenous immunoglobulin therapy induces neutrophil apoptosis in Kawasaki disease[J]. *Clin Immunol*, 2002, 103(2): 161-168.

(本文编辑:邓芳明)