

临床研究报道 ·

对大剂量静脉丙种球蛋白初治无效的川崎病的处治及相关因素探讨

陈燕,王荣发,刘芳

(上海第二医科大学附属新华医院儿内科,上海 200092)

[摘要] 目的 大剂量静脉丙种球蛋白已成为川崎病治疗常规方法,但有部分患儿治疗无效,该文探讨对大剂量静脉丙种球蛋白(IVIG)初治无效的川崎病的处治及相关因素。方法 对1994年1月至2002年12月该院收治的对大剂量IVIG初治无效的川崎病14例予附加治疗:重复IVIG和/或皮质激素。对初治有效(50例)和无效(14例)的两组川崎病患儿的年龄、治疗前热程及实验室数据,进行统计分析。结果 14例对大剂量IVIG初治无效的川崎病患者,8例对IVIG复治有效,5例最后采用皮质激素治疗均有效,3例冠脉扩张者好转。统计分析,初治无效患儿发病年龄小,血白细胞、乳酸脱氢酶高,血红蛋白、白蛋白低($P < 0.05$),冠脉扩张发生率高(6/14比5/50)。结论 大剂量IVIG初治无效的川崎病者采用附加治疗对病情控制和改善冠脉扩张有效。对于川崎病患者进行年龄、热程、实验室数据分析,有助于采取及时、积极有效的治疗。

[中国当代儿科杂志,2004,6(1):59-61]

[关键词] 大剂量静脉丙种球蛋白;治疗;川崎病

[中图分类号] R593.2 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1008-8830(2004)01-0059-03

收集我院儿科1994年1月至2002年12月收治的川崎病185例,其中有14例对大剂量静脉丙种球蛋白(IVIG)初治无效。本文探讨对大剂量IVIG初治无效的川崎病的诊治疗效及相关因素。

1 资料和方法

1.1 临床资料

近8年来我院共收治185例川崎病患者,均符合第3届国际川崎病会议修订的诊断标准^[1]。于病程10 d内给予大剂量IVIG 2 g/kg(总量)及阿司匹林每日50 mg/kg,对初治48~72 h内体温 $< 38^{\circ}\text{C}$ (口表或肛表)称之为初治有效。共50例,男32例、女18例,年龄最小4个月、最大12岁,平均39.4 $\pm$ 34.7月,平均初治病程6.2 $\pm$ 2.0 d。对初治48~72 h后体温 $> 38^{\circ}\text{C}$ (口表或肛表)称之为初治无效,且暂称为难治性川崎病。共14例,男9例、女5例,年龄最小4个月、最大5岁,平均18.9 $\pm$ 15.5月。第1次用药前平均病程6.9 $\pm$ 3.1 d。

1.2 方法

14例难治性川崎病者于初治无效后72 h再予

IVIG 1 g/kg,若连用3次IVIG体温持续不退或经超声心动图检查显示冠状动脉扩张者予皮质激素如氢化可的松每日7 mg/kg,共3 d。同时观察热程,检测实验室数据如外周血白细胞(WBC)计数、血红蛋白(Hb)、红细胞沉降率(ESR)、二维超声心动图等。本文把患儿分成初治有效(50例)和初治无效(14例)两组,对他们的年龄、治疗前热程及实验室数据进行统计分析。

2 结果

2.1 难治性川崎病的临床特点

近8年来我院收治185例川崎病中14例对初治无效,发生率达7.5%(14/185)。14例患儿中,第1次用药前平均发病时间:5 d~10例,7 d~2例, > 10 d 2例。用药前实验室数据:平均外周血WBC计数(19.7 ± 9.3) $\times 10^9/\text{L}$ 、PLT(344.3 ± 95.8) $\times 10^9/\text{L}$ 、Hb(94.5 ± 10.4) g/L、ESR(91.8 ± 31.9) mm/h,二维超声心动图检查:冠脉扩张6例。合并其他临床表现的有:腹泻3例、肺炎1例、胆囊扩张1例、肝损1例、中毒性休克和中毒性肠麻痹。

[收稿日期] 2003-04-30; [修回日期] 2003-07-06

[作者简介] 陈燕(1968-),女,大学,主治医师。主攻方向:心血管疾病。

痹1例、心包积液和胸腔积液1例。入院2~3 d后予 IVIG 治疗,同时加服阿司匹林,使用时间为发热病程平均第5天10例,第7天2例,>10天2例。

2.2 难治性川崎病的治疗效果

14例患儿中6例对第2次 IVIG 复治有效,体温恢复正常,实验室数据:平均外周血 WBC 计数、ESR 下降,分别为 $(8.3 \pm 3.5) \times 10^9/L$ 和 $(31.4 \pm 18.9) \text{ mm/h}$; PLT、Hb 上升,分别为 $(503.8 \pm 130.2) \times 10^9/L$ 和 $(110.3 \pm 7.1) \text{ g/L}$ 。有效率达 42.8%(6/14)。2例对第3次 IVIG 复治有效,有效率达 14.38%(2/14)。其余5例加用氢化可的松治

疗,4例有效,另1例采用甲基强的松龙冲击疗法也有效。原冠脉扩张者3例好转。热程长短与合并其他疾病相关,本文资料显示最长热程者合并有心包积液、胸腔积液。

2.3 难治性川崎病的相关因素

本文把初治无效的川崎病与初治有效的川崎病进行比较,见表1。初治无效患儿发病年龄小,实验室数据血 WBC、乳酸脱氢酶(LDH)高,Hb、白蛋白(Alb)低($P < 0.05$),冠脉扩张发生率高(6/14比5/50)。用药前热程及实验室数据血 PLT、CRP、ESR 无统计学意义。

表1 初治无效与初治有效患儿之间的临床与实验室检查比较

	年龄 (月)	用药前热程 (d)	WBC ($\times 10^9/L$)	PLT ($\times 10^9/L$)	Hb (g/L)	CRP (mg/L)	ESR (mm/h)	Alb (g/L)	LDH (IU/L)	冠脉扩张
初治有效 n=50	39.4	6.20	12.5	375.5	107.66	71.1	77.3	35.0	202.2	5
初治无效 n=14	18.9	6.93	19.7	344.3	94.5	89.9	91.8	32.3	349.4	6

3 讨论

川崎病又名皮肤粘膜淋巴结综合征,是一种累及全身的非特异性血管炎,多侵犯冠状动脉,部分患儿可形成冠状动脉瘤,甚至危及生命。本病病因不明,近期研究支持病毒、细菌作为超抗原介导的免疫功能调节异常,免疫活化细胞激活是川崎病的基本病理改变^[2]。在川崎病急性期,一些致炎因子如 IL-6,IL-8,TNF- α 升高,特别是 IL-6 会导致发热,寒颤,血管内皮损伤,易形成冠脉病变。运用大剂量 IVIG 后,这些细胞因子迅速下降,临床症状好转^[3]。所以 IVIG 不失为一很好的治疗方法。本文资料显示 171 例患儿于 IVIG 初治后体温恢复正常,有效率达 92.4%。但也有 14 例患儿对初治无效,发生率 7.5%。这与国外的资料(发生率 10%)相比略低一点。初治无效者的诊断依据:川崎病发病 3~9 d 内,大剂量 IVIG 治疗后发热($> 38^\circ\text{C}$)持续 48~72 h 和 CRP 等检查未改善。野中善男^[4]提出,判断难治性川崎病的实验室数据:①CRP 不下降;②WBC(尤其中性粒细胞)不下降;③PLT 减少;④血浆白蛋白降低(尤其 $< 30 \text{ g/L}$);⑤血纤维蛋白降解产物 f/D 二聚体和尿 β_2 -微球蛋白不下降;⑥超声心动图检查:冠状动脉壁灰度增强。

本文 14 例难治性川崎病与初治有效者相比:发病年龄小,实验室检查 WBC、LDH 高,Hb、Alb 低,

均有统计学意义。发生冠脉扩张者 6 例,发生率显著高于初治有效者。与国外文献^[5,6]相比基本一致。对于难治性川崎病的附加治疗国外有大量文献报道^[7],包括重复 IVIG 1 g/kg,总量 4 g/kg,若仍然有发热者,可加用以下方法:①皮质激素:氢化可的松每日 5~7 mg/kg 或泼尼松每日 2 mg/kg,2~4 周;②尿激酶每日 5 000 U/kg 共 3 次,可活化中性粒细胞,减少组织损伤;③蛋白酶抑制剂(乌司他丁每日 3 000~5 000 U/kg,5~7 d);④抗细胞因子疗法;⑤血浆置换,3 d 可去除高细胞因子血症。本文病例采用重复 IVIG 附加治疗,8 例患儿体温恢复正常,实验室数据血 WBC、ESR 下降,Hb、PLT 上升,有效率达 57.1%(8/14)。与美国和加拿大川崎病研究小组曾报道对 IVIG 不反应者的对策之一重复 IVIG 疗效相仿^[7]。其余 5 例加用氢化可的松治疗,4 例有效,另 1 例采用甲基强的松龙冲击疗法有效。至于皮质激素治疗川崎病过去曾被视为禁忌,但从川崎病的发病机制及皮质激素的药理作用上来讲,皮质激素可用于治疗川崎病。国外 Han 等^[8]作了大量分析和统计,显示皮质激素可显著缩短热程和降低冠状动脉病变的发生率。本文资料也显示 5 例患儿加用氢化可的松治疗,4 例有效,另 1 例采用甲基强的松龙冲击疗法也有效,体温均恢复正常,实验室数据也有相应恢复。原冠脉扩张者 3 例好转。但由于样本少,缺乏随机对照。总之,对于年龄 < 2 岁的川崎病患者治疗前实验室检查 WBC、LDH 偏高,

Hb、白蛋白偏低,须引起足够重视,采取及时、积极有效的治疗,以防冠脉病变。初治无效的难治性川崎病患儿应采用大剂量 IVIG 重复治疗,仍无效可选用皮质激素,对控制病情发展有一定效果。

[参 考 文 献]

[1] Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki disease [A]. In: Behrman RE, Kliegma RM, Arivin AM, Jenson HB eds. Nelson Textbook of Pediatrics[M]. Philadelphia: 16th ed: W.B. Saunders, 2000, 725 - 727.

[2] Meissner HC, Leung DY. Superantigens, conrentional antigens and the etiology of Kawasaki syndrome [J]. Pediatr Infect Dis J, 2000, 19(2): 91 - 94.

[3] Gupta M, Noel G, Schaefer M, Friedman D, Bussel J, Johanr-Liang R. Cytokine modulation with immune gamma-globulin in peripheral blood of normal children and its implications in Kawasaki disease treatment [J]. Clin Immunol, 2001, 21 (3): 193 - 202.

[4] 野中善男. ガソフクロブリン不灰例 [J]. 小児科,2000, 41 (5): 547 - 553.

[5] Mariko FU, Makiko KI, Keiko HA, Takashi ON, Konji MA, Yashio MA, et al. Prediction of non-responsiveness to intravenous high-dose γ -globulin therapy in patients with Kawasaki disease at onset [J]. Pediatr J, 2000, 137(2): 172 - 175.

[6] Durongpisitkul K, Soongswang J, Laohaprasitiporn D, Nana A, Prachuabmoh C, Kangkagate C. Immunoglobulin Failure and Retreatment in Kawasaki Disease [J]. Pediatr Cardiol, 2002, 12 (4): 74 - 78.

[7] Wallace CA, French JW, Kahn SJ, Hashino K, Ishii M, Akagi T. Initial intravenous gammaglobulin treatment failure in Kawasaki diseasa [J]. Pediatrics, 2000, 105(6): E78 - 81.

[8] Han RK, Silverman ED, Newman A, Sinclair B, Taylor GW, Walsh P. Management and outcome of recurrent fever after intial intrarenous gammaglobulin therapy in acute Kawasaki diseasa [J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2000, 154(7): 694 - 699.

(本文编辑:吉耕中)