

妇虽然个别出现恶心、呕吐、腹泻等不良反应,考虑与米索前列醇除对子宫有收缩作用外,也使胃肠道平滑肌收缩相关,且多为一过性,有明显的首过效应^[10]。发热、寒战亦为一过性,未产生危害,无需特殊处理。

虽然仍有学者指出,米索前列醇的使用对于严重的产后出血发生率并无明显意义,但结合临床实际分析认为,对于发展中国家而言,米索前列醇广泛应用于临床防治产后出血仍是一种安全、高效、简便的方法。

参考文献

[1] Rajan PV, Wing DA. Postpartum hemorrhage: evidence-based medical interventions for prevention and treatment [J]. Clin Obstet Gynecol, 2010, 53(1): 165-181.

[2] Uncu Y, Karahasan M, Uyaniklar Ö, et al. Prophylactic misoprostol for the prevention of postpartum hemorrhage: a randomized controlled trial [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19(1): 15-22.

[3] Rajan PV, Wing DA. Postpartum hemorrhage: evidence-based medical interventions for prevention and treatment [J]. Clin Obstet Gynecol, 2010, 53(1): 165-181.

[4] Priya GP, Veena P, Chaturvedula L, et al. A randomized controlled trial of sublingual misoprostol and intramuscular oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage [J]. Arch Gynecol Obstet, 2015, 292(6): 1231-1237.

[5] Alsahly H, Rectal N. Versusoral misoprostol for active management of third stage of labor: a randomized con-

trolled trial[J]. Arch Gynecol Obstet, 2011, 283(5): 935-939.

[6] Musa AO, Ijaiya MA, Saidu R, et al. Double-blind randomized controlled trial comparing misoprostol and oxytocin for management of the third stage of labor in a Nigerian hospital[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2015, 129(3): 227-230.

[7] Hofmeyr GJ, Fawole B, Mugerwa K, et al. Administration of 400 µg of misoprostol to augment routine active management of the third stage of labor[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2011, 112(2): 98-102.

[8] Lin CJ, Chien SC, Chen CP. The use of misoprostol in termination of second-trimester pregnancy[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2011, 50(3): 275-282.

[9] Chaudhuri P, Majumdar A. Sublingual misoprostol as an adjunct to oxytocin during cesarean delivery in women at risk of postpartum hemorrhage[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2015, 128(1): 48-52.

[10] Atukunda EC, Siedner MJ, Obua C, et al. Sublingual misoprostol versus intramuscular oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in Uganda: a double-blind randomized non-inferiority trial [J]. PLoS Med, 2014, 11: e1001752.

(收稿日期:2015-06-25 修回日期:2015-09-25)

• 临床探讨 •

丙种球蛋白治疗不敏感川崎病的临床探讨

向 龙,陈 聪[△](四川省成都市第一人民医院儿科 610000)

【摘要】 目的 探讨静脉注射丙种球蛋白(IVIG)对儿童不敏感川崎病的临床研究。**方法** 选取 2013 年 3 月至 2015 年 3 月该院儿科收治的川崎病住院患儿 50 例进行回顾性分析,采集白细胞(WBC)、中性粒细胞(N)、外周血血红蛋白(Hb)、清蛋白(ALB)、血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)等指标,将伴随冠状动脉病变和不伴随冠状动脉病变患儿的上述指标进一步对比分析,研究对象分为敏感组和非敏感组,其中 20 例为 IVIG 不敏感型川崎病患儿的,剩余 30 例为敏感型,对 IVIG 耐药高危因素进行 Logistic 回归分析。**结果** 敏感组患儿年龄明显低于不敏感组,敏感组的 ALB 指标高于不敏感组患儿,差异有统计学意义($P<0.05$);Logistic 回归方程分析提示,年龄和 ALB 与 IVIG 耐药具有相关性。**结论** IVIG 不敏感患儿较敏感患儿更易发生冠状动脉病变,其中年龄、ALB 可能是患儿 IVIG 耐药的高危因素,复用 IVIG 及在抗凝基础上加用激素对 IVIG 不敏感川崎病治疗有效。

【关键词】 丙种球蛋白; 不敏感; 皮肤黏膜淋巴结综合征
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.06.043 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)06-0826-03

川崎病又称皮肤黏膜淋巴结综合征,是一种病因未明的发热性疾病,以全身非特异性血管炎为主要病变,最严重并发症可以导致患儿出现冠状动脉病变,进而可以继发血栓形成或猝死,后期可发生缺血性心脏病,并导致成年后缺血性心脏病。目前临床上对于川崎病的治疗方案尚未统一,但静脉注射丙种球蛋白(IVIG)是儿科医师比较认可的有效方法,其目的是防止患儿发生严重的冠状动脉病变。但有部分患儿对于静脉注射 IVIG 并不敏感,称为 IVIG 不敏感川崎病,近年来文献报道

越来越多,引起了儿科医师的重视^[1-2]。因此,探讨小儿静脉注射 IVIG 不敏感川崎病的危险因素,对儿科医师的指导用药及预后极为重要。

1 资料与方法

- 1.1 一般资料** 选取 2013 年 3 月至 2015 年 3 月本院儿科收治的川崎病住院患儿 50 例,年龄 5~13 岁共 16 例,平均(7.6±1.1)岁;年龄小于 5 岁共 34 例,平均(1.6±1.3)岁。
- 1.2 诊断标准** 川崎病诊断标准参照第三届国际川崎病会议

[△]通讯作者, E-mail: chencong1616@126.com。

修订的诊断标准。不符合川崎病诊断标准中 6 项中的 5 项但疾病发展符合川崎病特点并且排除其他疾病或有典型心血管改变者视为不典型。

1.3 方法 检测患儿的临床实验室指标如血沉(ESR)、外周血血红蛋白(Hb)、C 反应蛋白(CRP)、年龄、白细胞(WBC)、中性粒细胞(N)、清蛋白(ALB)等,并进一步完善彩色超声心动图检查。经临床确诊后的患儿给予大剂量 IVIG 治疗,采用 1 g/kg,同时予口服阿司匹林 30~50 mg/kg,热退后逐渐减 3~5 mg/kg,伴有血小板增高加用双嘧达莫口服 3 mg/kg,出院后继续服用,无冠状动脉损伤者口服 3 个月停用,合并冠状动脉损伤者则心脏彩色超声定期随访冠状动脉至冠状动脉恢复正常。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件对数据进行处理及统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $\alpha=0.05$

为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 IVIG 不敏感组川崎病流行病学 经过对本院儿科病例中 50 例川崎病患者进行回顾性分析,分为敏感组和非敏感组,其中 IVIG 敏感组川崎病患者病例数为 30 例,IVIG 不敏感组川崎病患者 20 例,敏感组年龄小于 5 岁 18 例,年龄不低于 5 岁 12 例,年龄比为 1.5:1;不敏感组年龄小于 5 岁 3 例,年龄不低于 5 岁 17 例,年龄比为 1:5.6。其中不敏感组病例中,无冠状动脉病变者 11 例,伴随冠状动脉病变者 9 例,合并心包积液者 2 例,所有冠状动脉病变诊断经彩色心脏彩超确诊。

2.2 两组实验室指标比较 两组各实验室指标的单因素分析,见表 1。

2.3 实验室指标 IVIG 不敏感组川崎病患者有无冠状动脉病变的单因素分析,见表 2。

表 1 两组各实验室指标的单因素分析($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	WBC($\times 10^9/L$)	N(%)	Hb(g/L)	CRP(mg/L)	ALB(g/L)	ESR(mm/h)
IVIG 敏感组	30	12.21 $\pm$ 5.86	0.65 $\pm$ 0.23	108.50 $\pm$ 12.52	91.22 $\pm$ 72.19	38.45 $\pm$ 5.84	71.65 $\pm$ 35.95
IVIG 不敏感组	20	13.03 $\pm$ 6.20	0.78 $\pm$ 0.18	109.63 $\pm$ 13.31	121.90 $\pm$ 81.04	32.68 $\pm$ 5.43	71.69 $\pm$ 36.54
<i>t</i>		0.70	0.46	0.49	1.01	2.63	0.19
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05

表 2 IVIG 不敏感组川崎病患者有无冠状动脉病变的单因素分析

组别	<i>n</i>	WBC ($\times 10^9/L$)	N(%)	Hb (g/L)	CRP (mg/L)	ALB (g/L)	ESR (mm/h)	首次 IVIG 时间(d)	再次 IVIG 时间(d)	热程 (d)
不冠状动脉病变	11	15.28 $\pm$ 6.45	0.78 $\pm$ 0.06	105.30 $\pm$ 13.27	89.59 $\pm$ 92.28	31.53 $\pm$ 5.62	73.64 $\pm$ 34.94	6.75 $\pm$ 3.33	10.54 $\pm$ 5.82	13.82 $\pm$ 4.95
伴冠状动脉病变	9	13.32 $\pm$ 6.08	0.74 $\pm$ 0.18	102.44 $\pm$ 15.68	139.60 $\pm$ 68.75	33.11 $\pm$ 5.66	71.63 $\pm$ 36.56	7.08 $\pm$ 2.62	11.62 $\pm$ 5.54	14.35 $\pm$ 6.51
<i>t</i>		0.61	0.96	0.42	1.21	1.58	0.21	0.45	0.52	0.37
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.4 IVIG 耐药高危因素 采用 Logistic 回归,对血浆 ALB、年龄与川崎病发生耐 IVIG 相关性进行分析,经 χ^2 检验表明,年龄和 ALB 是导致 IVIG 耐药的高危因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 IVIG 耐药危险因素的 Logistic 回归分析

变量	标准误	χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI	
					下限	上限
常数	4.623	12.524	—	—	—	—
ALB	0.063	4.657	0.014	0.745	0.648	0.892
年龄	0.036	4.028	0.019	1.089	1.014	1.168

注:—表示无数据。

2.5 IVIG 不敏感组川崎病的治疗情况 20 例 IVIG 不敏感川崎病患者中,13 例在首次应用 IVIG 3~5 d 后,体温反复,继续使用 1 次 IVIG 1 g/kg 后,体温平稳,症状明显缓解,其余 7 例重复使用后,患儿症状控制不佳,体温反复,联合使用甲强龙 15 mg/(kg·d)冲击治疗,3 d 后改为 1 mg/(kg·d)静脉滴注,

同时加用阿司匹林,经治疗后,患儿体温恢复正常,症状改善,门诊心脏彩超随访 6 个月冠状动脉病变未继续进展,未出现并发症等相关症状。

3 讨 论

近年来,随着对川崎病认识的加深及诊断技术的深入,临床上川崎病的确诊率逐渐增高,且川崎病的发病率也表现出上升趋势,而对川崎病病因及机制的研究也逐渐成为包括儿科医师在内研究人员的兴趣。川崎病是临床较常见的自身免疫性儿童血管炎综合征,文献报道提示,临床上川崎病的发病可能与感染有密切相关,常见感染因素细菌、病毒等可诱发儿童出现急性免疫失调,通过对患儿免疫系统的刺激,激活免疫活性细胞如 T 细胞、巨噬细胞、单核细胞等异常活化,而损伤血管内皮细胞,部分患儿可出现自身免疫耐受紊乱而病情反复^[3-4]。相较于 IVIG 敏感型,IVIG 不敏感的患儿冠状动脉病变更容易发生^[5]。综上,深入认识临床上不敏感川崎病的高危因素,尽早做出诊断和干预,对促进不敏感型川崎病的恢复有重要临床意义。

阿司匹林联合 IVIG 治疗川崎病是目前临床上较公认的经典方法,其效果能达到预防患儿发生严重冠状动脉病变的目的,并改善患儿预后^[6-7]。临床上确诊后的川崎病患儿,采用 IVIG 治疗 3 d 后,患儿仍发热持续不退,或者静注后体温平稳 2~7 d 后体温、症状反复(排除合并再次感染),临床上称为 IVIG 不敏感川崎病。IVIG 不敏感川崎病的病因复杂,有文献报道,IVIG 不敏感导致炎性控制的难度,临床治疗效果欠佳,临床上对此的治疗还包含了免疫抑制剂、血浆置换等综合治疗^[8]。

有文献报道,ALB 的降低的是发生冠状动脉扩张的高危因素^[9-10]。本研究发现,IVIG 敏感的川崎病与 IVIG 不敏感的川崎病患儿,接受 IVIG 治疗后的 ALB 指标差异有统计学意义($P < 0.05$),而 ESR、CRP、ALB 等指标相比差异无统计学意义($P > 0.05$),分析其原因可能是因为 ALB 的降低影响 IVIG 治疗的反应性,从而导致对 IVIG 治疗的不敏感而诱发冠状动脉扩张的可能,这与文献^[9]的报道存在相关性。进一步采用上述指标对伴随冠状动脉病变的患儿和不伴随冠状动脉病变的患儿进行差异性分析,结果提示差异无统计学意义($P > 0.05$),其中某些指标的高度表达也提示和临床 IVIG 耐药具有相关性,有待深入探讨。川崎病好发于 5 岁以下儿童,男童多见,本研究结果提示年龄可能是不敏感川崎病发生的高危因素,这可能是大龄儿童在发热及确诊时间较低龄儿童更长,从而延误了治疗,与基层儿科医生对大龄川崎病儿童的认识不足有关,因此对大龄儿童川崎病的诊断也是导致不敏感川崎病发生的危险因素。

对于 IVIG 不敏感川崎病的治疗,国内外学者建议首选继续 IVIG 治疗,对于复用后效果欠佳、临床症状、体温反复,炎性反应重的患儿,有文献报道可加用糖皮质激素(GCs)治疗,具体剂量尚未统一。川崎病的主要临床表现是持续性发热、体温反复,而对于 IVIG 不敏感川崎病患儿治疗目的,主要是控制症状及体温,从而减缓炎性反应,减少冠状动脉扩张的发病率,提高患儿的后期生活质量。本研究亦提示,病例中大部分 IVIG 不敏感川崎病的患儿在重复使用 IVIG 后,体温平稳,症状缓解;少数几例患儿复用 IVIG 后,体温、临床症状仍不能控制,进一步联合激素治疗临床症状缓解,体温平稳,门诊实验室指标及心脏彩超随访半年冠状动脉病变无加重。目前对于继续 IVIG 治疗的使用剂量尚无统一意见,大多数学者建议 1~2 g/kg 一次性输注为佳,本研究使用剂量为 1 g/kg,相较于 2 g/kg 的重复使用剂量差异无统计学意义($P > 0.05$),可降低患儿家庭的经济负担,也能达到及时控制病情避免冠状动脉损伤的目的。目前尚无研究表明 GCs 在治疗川崎病方面的积极作用,但对于不敏感型川崎病,尤其是给予二次 IVIG 输注之后仍反复发热者联合激素治疗,对于降低体温、控制炎性方面有

积极作用,但是目前没有统一剂量,至于是否个性化差异性治疗还是规范临床治疗剂量标准需要进一步探讨。

由此可见,临床上 IVIG 不敏感川崎病患儿相较更容易发生冠状动脉病变,导致川崎病不敏感的因素复杂,年龄和 ALB 可能是患儿 IVIG 不敏感发生的高危因素,对于 IVIG 不敏感川崎病患儿的治疗,继续重复使用 IVIG 治疗和联合 GCs 治疗效果较为理想。

参考文献

- [1] Kim JY, Kim HJ. A case of kawasaki disease with coronary aneurysm responding to the 4th IVIG treatment[J]. Case Rep Cardiol, 2014; 821812.
- [2] Sophie C, Tacke CE, Bart S, et al. A child with severe relapsing Kawasaki disease rescued by IL-1 receptor blockade and extracorporeal membrane oxygenation[J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(12): 2059-2061.
- [3] 郑建平, 郑岚. 人血丙种球蛋白治疗川崎病的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(16): 2550-2553.
- [4] Kim JJ, Hong YM, Sohn S, et al. A genome-wide association analysis reveals 1p31 and 2p13. 3 as susceptibility loci for Kawasaki disease[J]. Human Genetics, 2011, 129(5): 487-495.
- [5] Onouchi Y. Genetics of Kawasaki disease: what we know and don't know[J]. Circulation J, 2012, 76(7): 1581-1586.
- [6] Weng KP, Ou SF, Lin CC, et al. Recent advances in the treatment of Kawasaki disease[J]. J Chin Med Assoc, 2011, 74(11): 481-484.
- [7] Bratis K, Hackmann P, Child N, et al. CMR feature tracking in Kawasaki Disease convalescence[J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2015, 17(1): 1-2.
- [8] Tacke CE, Burgner D, Kuipers IM, et al. Management of acute and refractory Kawasaki disease[J]. Expert Rev Aanti Infect, 2012, 10(10): 1203-1215.
- [9] Honkanen VE, Mccrindle BW, Laxer RM, et al. Clinical relevance of the risk factors for coronary artery inflammation in Kawasaki disease[J]. Pediatr Cardiol, 2003, 24(2): 122-126.
- [10] 杨晓东, 黄敏. 川崎病诊断实验室指标及其临床价值[J]. 中国实用儿科杂志, 2013, 28(7): 491-494.

(收稿日期: 2015-06-25 修回日期: 2015-10-05)