

不同剂量免疫球蛋白对川崎病患儿的疗效及血清 MMP-2、MMP-9 的影响

王可

【摘要】 目的 探究不同剂量免疫球蛋白对川崎病患儿的临床疗效及对血清基质金属蛋白酶的影响。**方法** 选取 2016 年 4 月—2018 年 4 月本院收治的 84 例川崎病患者作为研究对象,按随机数表法分为对照组和观察组。对照组服用低剂量免疫球蛋白,观察组服用高剂量免疫球蛋白,比较两组治疗前后症状消失时间、炎症因子水平[白介素-6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子(TNF- α)]及血清基质金属蛋白酶[基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶(mmp-9)]水平。**结果** 观察组发热、皮疹、口腔黏膜充血、眼结膜炎、淋巴结肿大等症状消退时间均较对照组短,差异具有统计学意义($P < 0.05$);观察组治疗后 IL-6、CRP、TNF- α 等水平均低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);相比对照组,观察组治疗后 MMP-2、MMP-9 等指标水平均较低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 高剂量免疫球蛋白治疗小儿川崎病的临床疗效高于低剂量免疫球蛋白,可显著降低血清 MMP-2、MMP-9 及炎症因子水平,减轻炎症反应及冠状动脉血管损伤。

【关键词】 川崎病; 免疫球蛋白; MMP-2; MMP-9

[中图分类号]R725.5 [文献标识码]A DOI:10.3969/j.issn.1002-1256.2019.18.016

川崎病是一种血管炎性综合征,临床症状主要表现为高热、眼结膜充血、肢体水肿、口腔黏膜炎、皮疹等,如不及时治疗,可对冠脉动脉造成损害,急性期可引起心肌炎、心包膜炎等心血管疾病,甚至猝死,严重威胁患儿的生命安全^[1]。目前,川崎病的发病机理尚不明确,但有关研究指出,川崎病的发生与机体血清炎症因子水平与基质金属蛋白酶相关^[2]。免疫球蛋白为临床治疗川崎病的首选药物,联合使用阿司匹林可显著缓解临床症状,且安全有效,但目前免疫球蛋白的使用剂量尚未统一标准^[3]。为此,本研究旨在探讨不同剂量免疫球蛋白对川崎病患者血清基质金属蛋白酶水平的影响。现报道如下。

一、资料与方法

1.一般资料:选取 2016 年 4 月—2018 年 4 月本院收治的 84 例川崎病患者作为研究对象,按随机数表法分成对照组和观察组两组,每组各 42 例,对照组中男 28 例,女 14 例;年龄 6 个月~8 岁,平均(4.26 \pm 0.47)岁;病程 1~12 d,平均(6.41 \pm 0.46)d。观察组中男 27 例,女 15 例;年龄 6 个月~8 岁,平均(4.28 \pm 0.51)岁;病程 1~11 d,平均(6.11 \pm 0.47)d。两组患者一般资料相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。此研究经本院医学伦理委员会批准,入选患者均签署知情同意书。纳入标准:(1)符合《美国心脏病学会(AHA)川崎病诊断指南》^[4]中相关标准,发热 ≥ 5 d,口腔、咽部黏膜充血,双侧眼结膜充血,急性手足红肿,颈部淋巴结肿大等;(2)无冠状动脉病变史。排除标准:(1)严重血液系统疾病;(2)合并肝肾功能异常;(3)对治疗药物过敏。

2.方法:两组患者均给予服用阿司匹林(陕西新丰禾制药有限公司,国药准字 H61020146),30 mg/kg/d,分 3 次服用。在此基础上,对照组给予低剂量免疫球蛋白(博雅生物制药集团股份有限公司,国药准字 S19993015),1 g/kg,单次静脉

输注,8~12 h 内完成输注;观察组给予高剂量免疫球蛋白,2 g/kg,单次静脉输注,8~12 h 内完成输注,直至症状消退停止用药。

3.评价指标:(1)比较两组患者各临床症状消退时间:发热、皮疹、口腔黏膜充血、眼结膜炎、淋巴结肿大。(2)比较两组患者治疗前与治疗 3 d 后炎症因子水平及血清基质金属蛋白酶,空腹状态下采集外周静脉血 4 ml,离心留取血清,采取酶联免疫吸附法检测 IL-6、CRP、TNF- α 、MMP-2、MMP-9 等。

4.统计学处理:采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较进行独立样本 t 检验,组内比较进行配对样本 t 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1.两组症状消退时间比较:观察组发热、皮疹、口腔黏膜充血、眼结膜炎、淋巴结肿大等症状消退时间均较对照组短,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.两组炎症细胞因子水平比较:相比对照组,观察组治疗后 IL-6、CRP、TNF- α 等水平均较低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

3.两组血清基质金属蛋白酶水平比较:相比对照组,观察组治疗后 MMP-2、MMP-9 等指标水平均较低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

讨论 川崎病起病急骤,病情进展迅速,约有 25% 患者并发冠状动脉病变,临床治疗过程中,单用阿司匹林疗效欠佳,且无法解决冠脉病变^[5]。有关研究指出,在阿司匹林基础上,合理运用免疫球蛋白治疗川崎病可有效控制临床症状,降低冠状动脉病变发生率,促进预后改善^[6]。免疫球蛋白为免疫系统的一种免疫活性分子,具有化学结构与抗体活性,类似于抗体分子,主要分布于血浆中,而血浆中免疫球蛋白多存在丙种球蛋白中,丙种免疫球蛋白具有以下作用:(1)可封

闭内皮细胞、单核细胞、血管巨噬细胞等,对内皮炎症反应具有阻滞作用;(2)可中和体内超抗原与致病原;(3)可激活血小板源生长因子及其血管途径,减轻血管壁损伤,避免冠状动脉损伤,改善细胞免疫功能;(4)可减少炎症因子释放与分泌;(5)可降低免疫复合物反应,达到降温作用^[7-9]。

有关研究指出,血清炎症因子水平与血管损伤具有密切联系,IL-6 具有生物活性,起到免疫调节作用,其水平上升可对人体造成一定病理性损伤;CRP 可与血小板激活因子相结合,促使血小板聚集,引起血管炎症反应;TNF-α 可对血小板起到活化作用,促进白介素-1(IL-1)释放,加速血栓形成,同时可进一步加重炎症反应,损伤血管内皮细胞^[10-11]。现阶段,临床上对免疫球蛋白的使用剂量尚未达成一致,为此本研究对本院收治的川崎病患者分别给予应用不同剂量的免疫球蛋白,结果显示,观察组各临床症状消退时间均早于对照组,且观察组治疗后 IL-6、CRP、TNF-α 等指标水平均低于对照组,表明与低剂量免疫球蛋白相比,高剂量免疫球蛋白治疗川崎病可有效缓解临床症状,降低机体炎症反应。

基质金属蛋白酶家族是蛋白酶超家族中的亚族之一,对锌离子具有较强依赖性,其中 MMP-2、MMP-9 为重要成员,急性期川崎病患者血清中 MMP-2、MMP-9 水平明显上升,在血管损伤的生理、病理机制中具有重要作用^[12]。本研究结果显示,观察组治疗后 MMP-2、MMP-9 水平均低于对照组,表明大剂量应用免疫球蛋白可显著减轻川崎病患者冠脉动脉细胞外基质的损伤。

综上所述,与低剂量免疫球蛋白相比,高剂量免疫球蛋白治疗川崎病患者可进一步加快临床症状消退,降低炎症反应,

减少冠状动脉血管损伤。

参 考 文 献

- [1] 郭红梅.川崎病病因及其发病机制研究进展[J].医学综述,2015,21(23):4260-4263.
- [2] 张胜,梁雪.川崎病治疗研究进展[J].国际儿科学杂志,2018,45(8):584-588.
- [3] 郑红霞,温鸿飞,孙菲.大剂量静脉免疫球蛋白治疗川崎病 32 例临床分析[J].中国现代医药杂志,2014,16(10):49-51.
- [4] 黄铮.美国心脏病学会(AHA)川崎病诊断指南[J].岭南心血管病杂志,2003,9(4):301.
- [5] 杨静.抗中性粒细胞胞浆抗体,基质金属蛋白酶 2 和基质金属蛋白酶 9 蛋白与川崎病儿童血清中表达关系探究[J].中国临床医生杂志,2017,45(8):97-100.
- [6] 王从军,雷中劲.川崎病患者对静脉注射免疫球蛋白治疗反应的病例对照研究[J].实用医学杂志,2015,31(16):2651-2654.
- [7] Moon KP, Kim BJ, Lee KJ, et al. Prediction of nonresponsiveness to medium-dose intravenous immunoglobulin (1 g/kg) treatment: an effective and safe schedule of acute treatment for Kawasaki disease [J]. Korean J. Pediatr, 2016, 59(4): 178-182.
- [8] 李建木.大剂量丙种球蛋白静脉输注治疗川崎病患儿的疗效观察[J].保健医学研究与实践,2016,13(3):34-36.
- [9] Morikawa Y, Ohashi Y, Harada K, et al. A multicenter, randomized, controlled trial of intravenous gamma globulin therapy in children with acute Kawasaki disease [J]. Pediatr Int, 2015, 36(4): 347-354.
- [10] 沈方方,章爱莲,朱雯,等.川崎病免疫功能和炎症因子检测及临床意义[J].中国妇幼保健研究,2015,26(6):1201-1203.
- [11] 赵有丽,刘彩霞.阿司匹林联合大剂量丙种球蛋白治疗小儿川崎病的疗效及对血清脑利钠肽指标的影响[J].川北医学院学报,2018,33(2):166-168.
- [12] 张艳红.不同剂量的两种免疫球蛋白治疗方案对川崎病患者冠状动脉病变的影响观察[J].现代诊断与治疗,2018,29(1):95-96.

表 1 两组症状消退时间比较($\bar{x}\pm s, d$)

| 组别 | 发热 | 皮疹 | 口腔黏膜充血 | 眼结膜炎 | 淋巴结肿大 |
|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 对照组($n=42$) | 1.49±0.62 | 4.48±1.24 | 3.26±1.45 | 3.58±1.06 | 2.69±1.06 |
| 观察组($n=42$) | 1.03±0.51 | 3.16±0.87 | 2.61±1.24 | 2.71±0.85 | 2.01±0.67 |
| <i>t</i> 值 | 3.713 | 5.648 | 2.208 | 4.150 | 3.514 |
| <i>P</i> 值 | 0.000 | 0.000 | 0.030 | 0.000 | 0.000 |

表 2 两组炎症性细胞因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | IL-6 (ng/L) | | CRP (mg/L) | | TNF-α (ng/L) | |
|---------------|-------------|--------------|------------|--------------|--------------|--------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组($n=42$) | 59.34±8.56 | 10.53±1.54 * | 50.36±6.27 | 30.42±4.96 * | 22.13±4.69 | 22.09±4.58 * |
| 观察组($n=42$) | 59.74±8.73 | 6.39±1.26 * | 50.49±6.37 | 20.53±5.29 * | 22.08±4.61 | 13.56±3.27 * |
| <i>t</i> 值 | 0.212 | 13.484 | 0.094 | 8.839 | 0.049 | 9.823 |
| <i>P</i> 值 | 0.833 | 0.000 | 0.925 | 0.000 | 0.961 | 0.000 |

注:与同组治疗前相比, * $P<0.05$

表 3 两组血清基质金属蛋白酶水平的比较($\bar{x}\pm s, \mu g/L$)

| 组别 | MMP-2 | | MMP-9 | |
|---------------|--------------|----------------|---------------|----------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 对照组($n=42$) | 263.41±78.06 | 198.06±36.27 * | 449.62±110.27 | 279.87±65.38 * |
| 观察组($n=42$) | 264.72±76.93 | 180.52±31.08 * | 443.53±115.04 | 248.46±51.05 * |
| <i>t</i> 值 | 0.078 | 2.380 | 0.248 | 2.454 |
| <i>P</i> 值 | 0.938 | 0.020 | 0.805 | 0.016 |

注:与同组治疗前相比, * $P<0.05$

(收稿日期:2019-04-10)

(本文编辑:郭俊杰)