doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.20.042

静脉注射免疫球蛋白联合阿司匹林药物对川崎病患儿淋巴细胞亚群及其相关因子水平影响 *

贺改涛 穆志龙 张 晟 倪 静 高 娜△

（陕西省人民医院儿科 陕西 西安 710068）

摘要 目的：探讨静脉注射免疫球蛋白联合阿司匹林药物对川崎病患儿淋巴细胞亚群及其相关因子水平影响。**方法：**选取我院2023年3月~2024年2月收治的105例川崎病患儿，依照治疗方式分为对照组45例患儿单纯采取阿司匹林治疗，观察组60例患儿采取静脉注射免疫球蛋白联合阿司匹林治疗。对比两组相关指标。**结果：**观察组治疗总有效率明显高于对照组（$P<0.05$）；治疗后观察组患儿 $CD4^+$、$CD3^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 数值均升高，且观察组高于对照组（$P<0.05$）；治疗后两组患儿 IFN-γ、TNF-α、IL-2、IL-4 水平均降低，观察组低于对照组（$P<0.05$）；两组患儿不良反应发生率对比无差异（$P>0.05$）。**结论：**静脉注射免疫球蛋白联合阿司匹林治疗川崎病疗效显著，可改善淋巴细胞亚群及其相关因子水平，进而提升免疫功能，减轻机体炎症反应，且安全性较高。

关键词：免疫球蛋白；阿司匹林；川崎病；淋巴细胞亚群；炎症因子；不良反应

中图分类号：R725.4 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2024)20-3953-03

The Effect of Intravenous Immunoglobulin Combined with Aspirin on Lymphocyte Subsets and Related Factor Levels in Children with Kawasaki Disease*

HE Gai-tao, MU Zhi-long, ZHANG Sheng, NI Jing, GAO Na△

(Department of Pediatrics, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710068, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effect of intravenous immunoglobulin combined with aspirin drugs on the levels of lymphocyte subsets and related factors in children with Kawasaki disease. **Methods:** 105 children with Kawasaki disease admitted from March 2023 to February 2024 were selected and divided into 45 children in the control group with aspirin alone, and 60 children in the observation group were treated with intravenous immunoglobulin combined with aspirin. Compare the two groups of related indicators. **Results:** The total response rate was significantly higher than the observation group ($P<0.05$); the values of $CD4^+$, $CD3^+$, $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ increased in the observation group ($P<0.05$); IFN-γ, TNF-α, IL-2, IL-4, were lower than the observation group ($P<0.05$); the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Intravenous immunoglobulin combined with aspirin in the treatment of Kawasaki disease has a remarkable effect, which can improve the level of lymphocyte subsets and related factors, then improve immune function, reduce inflammatory response, and have high safety.

Key words: Immunoglobulin; Aspirin; Kawasaki disease; Lymphocyte subpopulations; Inflammatory factors; Adverse reactions

Chinese Library Classification(CLC): R725.4 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2024)20-3953-03

前言

川崎病是儿童获得性心脏病的重要诱发因素，严重影响患儿生长发育[1]。川崎病急性期出现心包炎、心肌炎等，引发心力衰竭，危及生命。当前川崎病的发病机制尚无明确定论，多数学者认为可能与感染因素、免疫因素有关[2]。川崎病治疗首选免疫球蛋白与阿司匹林联合，以防冠脉病变。但因费用高、家长认识不足，部分患儿仅用阿司匹林，影响预后[3]。随着临床医疗技术发展，研究发现[4]，免疫系统激活是川崎病的关键特征，患儿淋巴细胞亚群会出现显著变化，且相关炎症因子水平升高，免疫球蛋白联合阿司匹林是否可改善患儿淋巴细胞亚群相关因子水平尚无确切定论。因此，为进一步分析免疫球蛋白联合阿司匹林对川崎病的治疗优势，本研究探讨静脉注射免疫球蛋白联合阿司匹林药物对川崎病患儿淋巴细胞亚群及其相关因子水平影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院2023年3月~2024年2月收治的105例川崎病患儿，对照组45例，观察组60例。其中对照组男25例，女20

* 基金项目：陕西省自然科学青年基金项目（2022JQ-935）

作者简介：贺改涛（1990-），女，硕士研究生，主治医师，研究方向：儿童呼吸与危重症、风湿免疫方面，E-mail: HGT1278@163.com

△ 通讯作者：高娜（1988-），女，硕士研究生，主治医师，研究方向：儿童肾脏、风湿免疫、呼吸与急危重症方向，E-mail: gaona618@163.com

（收稿日期：2024-04-15 接受日期：2024-05-14）

例；平均年龄（7.24±1.42）岁。川崎病组男 36 例，女 24 例，平均年龄（7.31±1.51）岁。两组患儿性别、年龄对比无差异（P>0.05）。

1.2 纳排标准

纳入标准：符合川崎病诊断标准[5]，且出现 5 d 以上持续发热、口腔和嘴唇变化、双球结膜无痛性、无分泌物充血、受阻改变或单侧颈部淋巴结肿大；Kobayash 评分＜7 分；临床资料完整；患儿家属对相关资料方案知情，并同意。

排除标准：参加研究前接受过免疫球蛋白、阿司匹林；存在冠状动脉扩张迹象；对本研究所用药物过敏者；合并免疫抑制类疾病者；合并心血管疾病者；合并其他慢性疾病或感染者；合并凝血功能障碍者；合并心肌功能不全或先天性心脏病者；合并心肾功能明显异常者。

1.3 方法

对照组：口服阿司匹林肠溶片（拜耳医药保健有限公司；BJ66399），每次 30~50 mg/kg，2~3 次 / 日，待患儿发烧消退后可逐渐减少用量，直到发病周左右或退热的 48~72 h 减少到 3~5 mg/kg，维持治疗 6~8 周时间。观察组：在对照组基础上采用注射用人免疫球蛋白（武汉中原瑞德生物公司；S19993006）静脉注射，每次 2 g/kg，1 次 / 日，并控制单次静脉滴注时间为 10 h 以上，共治疗 2 周时间。

1.4 观察指标与疗效判定标准

（1）治疗后患儿症状完全消失，各项实验室指标恢复正常，冠状动脉无明显扩张迹象（3 岁以上冠状动脉内径≥ 3.0 mm，3岁以下冠状动脉内径≥ 2.5 mm 可判定为冠状动脉异常）为痊愈；症状好转，各项实验室指标有所改善，冠状动脉无明显扩张迹象为有效；症状无改善，各项实验室指标无明显变化，冠状动脉严重扩张，甚至出现动脉瘤为无效。总有效率 =（痊愈人数 + 有效人数）/ 总人数 *100%。

（2）抽取所有患儿清晨空腹静脉血 2 mL，采血前 72 h 内无癫痫发作，采取乙二胺四乙酸抗凝备用，应用流式细胞术（赛默飞世尔科技（中国）有限公司；仪器型号：Attune NxT 流式细胞仪）检测两组患者干预前后外周静脉血 $CD4^+$、$CD8^+$ 比例，计算 Th/Ts 比值。

（3）抽取所有患儿清晨空腹血 3 mL，采取 3000 r/min 的速度离心 10 min，应用多重微球流式免疫荧光法检测肿瘤坏死因子 -α（TNF-α）、干扰素 γ（IFN-γ）、IL-2 表达水平，应用酶联免疫吸附试验法检测 IL-4 表达水平。

（4）记录两组不良反应。

1.5 统计学方法

采取 SPSS 23.0，计数资料以（n/%）表示，χ^2 检验；计量资料用（$\bar{x}\pm s$）表示，t 检验；以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果对比

观察组与对照组治疗总有效率 [53/60（88.33%）vs.30/45（66.67%）]有差异（P＜0.05）。

2.2 淋巴细胞亚群对比

治疗后 $CD4^+$、$CD3^+$ 和 $CD4^+$/ $CD8^+$ 数值升高，且观察组高于对照组（P＜0.05），见表 1。

表 1 T 淋巴细胞亚群对比（$\bar{x}\pm s$）

Table 1 Comparison of T lymphocyte subsets（$\bar{x}\pm s$）

Groups	n	$CD4^+$(%)		$CD3^+$(%)		$CD4^+$/ $CD8^+$	
		Pretherapy	Post-treatment	Pretherapy	Post-treatment	Pretherapy	Post-treatment
Observation group	60	29.94±5.49	35.59±6.24*	41.75±5.25	47.58±6.12*	0.97±0.25	1.81±0.25*
Control group	45	29.67±5.41	30.12±7.52*	41.27±5.21	43.21±3.21*	0.99±0.16	1.31±0.18*
t		1.426	7.848	0.504	4.005	0.654	6.362
P		0.159	0.001	0.606	0.001	0.522	0.001

Note: compared with Pretherapy, *P<0.05, the same below.

2.3 淋巴细胞亚群相关因子对比

治疗后淋巴细胞亚群相关因子水平均降低，观察组较对照组低（P＜0.05），见表 2。

表 2 淋巴细胞亚群相关因子对比（$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Comparison of factors related to lymphocyte subsets（$\bar{x}\pm s$）

Group	n	IFN-γ(ng/L)		TNF-α(ng/mL)		IL-2(pg/mL)		IL-4(pg/mL)	
		Pretherapy	Post-treatment	Pretherapy	Post-treatment	Pretherapy	Post-treatment	Pretherapy	Post-treatment
Observation group	60	116.24±13.04	53.13±6.32*	68.65±7.16	53.41±7.13*	78.47±7.25	41.51±7.23*	7.35±1.14	5.02±1.43*
Control group	45	115.23±17.46	81.18±15.03*	68.67±9.24	61.52±4.14*	78.21±8.37	53.12±9.12*	7.37±1.17	6.54±1.54*
t	-	0.301	25.563	0.145	3.433	0.555	14.952	1.203	29.480
P	-	0.764	0.001	0.885	0.001	0.575	0.001	0.234	0.001

2.4 不良反应对比

观察组与对照组患儿不良反应发生率[10%(6/60)vs.8.89%(4/45)]无差异($P>0.05$)。

3 讨论

据流行病学调查发现[6],川崎病一年四季均可发生,但冬春季节发生率较高,存在低于爆发流行趋势。目前川崎病发病机制尚无确切定论,可能与非典型病原体、真菌、病毒、细菌感染等因素相关,机体自身免疫系统异常激活,血管出现炎性损伤,但对于体内异常炎性浸润机制未完全阐明[7]。研究发现[8],川崎病患儿采取静脉注射免疫球蛋白后具有良好疗效,但关于治疗后 T 淋巴细胞亚群及相关因子变化对于川崎病患儿预后的意义尚无确切定论。

本研究结果表明,观察组治疗总有效率明显高于对照组,证明静脉注射免疫球蛋白联合阿司匹林治疗传奇病疗效显著。分析原因为,通过阿司匹林可产生退热效果,同时可减轻机体炎症反应,预防血管内血栓形成,从而预防患儿冠状动脉损伤[9]。Nomura O 等[10]研究发现,川崎病小鼠急性期的冠状动脉存在调节性 T 细胞、$CD8^+$T 细胞和 $CD4^+$T 细胞广泛浸润情况,然而未患有川崎病的小鼠的冠状动脉之中则未发生 T 细胞浸润。由此认为,T 细胞活化可能在川崎病冠状动脉病变活成和血管炎的发生过程发挥了重要作用。本研究结果显示,治疗后观察组患儿 $CD4^+$、$CD3^+$ 和 $CD4^+$/ $CD8^+$ 数值均升高,且观察组高于对照组,与 Zhou C 等[11]研究结果相符,采取大剂量免疫球蛋白治疗川崎病可改善患儿 T 淋巴细胞亚群水平。分析原因为,免疫球蛋白调节免疫系统,封闭单核吞噬细胞及血小板 FC 受体,调节血管免疫炎症,保护血管内皮,减少血小板黏附。同时,它减少促炎因子合成,抑制免疫细胞激活,优化 T 淋巴细胞亚群水平从而全面改善免疫功能。T 细胞是一类来源于骨髓的淋巴细胞,在机体的免疫防御中发挥着重要的作用[12]。T 细胞分为 Th1、Th2 和 Th17 亚群,各亚群功能不同。Th1 分泌 IFN-γ、TNF-α、IL-2,对抗细胞内病原体和细胞毒性免疫关键。本研究显示,治疗后两组患儿 IFN-γ、TNF-α、IL-2、IL-4 水平均降低,观察组低于对照组。证明了川崎病的发病可能由多机制介导,因此对 Th1、Th2 和 Th17 细胞相关因子产生一定影响,机体炎症反应发生后,T 淋巴细胞相关因子水平均出现改变。本研究还证明了采取免疫球蛋白联合阿司匹林治疗川崎病可进一步减轻机体炎症反应,从 Th1、Th2 和 Th17 细胞多机制改善患儿机体相关因子表达水平,从而改善川崎病的治疗效果[13]。本研究发现,两组患儿不良反应发生率对比无差异,证明静脉注射免疫球蛋白联合阿司匹林治疗川崎病安全性较高。与免疫球蛋白应用过程中患儿较容易出现过敏反应现象,有一定差异[14]。这可能是因为,本研究样本量过少,可能与本研究与以往研究所应用的免疫球蛋白剂量差异导致。因此,针对川崎病患儿在采取免疫球蛋白治疗过程中明确患儿禁忌,采取适合剂量,确保安全性的基础上,进一步提升临床疗效。

综上所述,静脉注射免疫球蛋白联合阿司匹林治疗川崎病疗效显著,可改善患儿淋巴细胞亚群及其相关因子水平,进而提升患儿免疫功能,减轻机体炎症反应,且安全性较高。

参 考 文 献(References)

[1] 中国医师协会儿科医师分会风湿免疫学组,樊志丹,俞海国,等.中国儿童血管炎诊断与治疗系列专家共识之四 -- 川崎病[J].中国实用儿科杂志, 2023, 38(7): 481-4.

[2] Zhou C, Zhao Y, Wang X, et al. Laboratory parameters between multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease[J]. Pediatr Pulmonol, 2021, 56(12): 3688-3698.

[3] Broderick C, Kobayashi S, Suto M, et al. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Kawasaki disease [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2023, 1(1): CD014884.

[4] Tsuge M, Uda K, Eitoku T, et al. Roles of Oxidative Injury and Nitric Oxide System Derangements in Kawasaki Disease Pathogenesis: A Systematic Review[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(20): 15450.

[5] 黄铮,吴平生.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): 301-301.

[6] Patra PK, Banday AZ, Das RR, et al. Long-term vascular dysfunction in Kawasaki disease: systematic review and meta-analyses[J]. Cardiol Young, 2023, 33(9): 1614-1626.

[7] Sarejloo S, Shahri MM, Azami P, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Biomarker for Predicting the Coronary Artery Abnormality in Kawasaki Disease: A Meta-Analysis [J]. Dis Markers, 2022, 2022: 6421543.

[8] James KE, Kalot MA, Husainat NM, et al. Kawasaki Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Benefits and Harms of Common Treatments[J]. ACR Open Rheumatol, 2021, 3(10): 671-683.

[9] Lamrani L, Manlhiot C, Elias MD, et al. Dahdah N. Kawasaki Disease Shock Syndrome vs Classical Kawasaki Disease: A Meta-analysis and Comparison With SARS-CoV-2 Multisystem Inflammatory Syndrome[J]. Can J Cardiol, 2021, 37(10): 1619-1628.

[10] Nomura O, Fukuda S, Ota E, et al. Monoclonal antibody and anti-cytokine biologics for Kawasaki disease: A systematic review and meta-analysis[J]. Semin Arthritis Rheum, 2021, 51(5): 1045-1056.

[11] Zhou C, Zhao Y, Wang X, et al. Laboratory parameters between multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease[J]. Pediatr Pulmonol, 2021, 56(12): 3688-3698.

[12] Li X, Tang Y, Ding Y, et al. Higher efficacy of infliximab than immunoglobulin on Kawasaki disease, a meta-analysis [J]. Eur J Pharmacol, 2021, 899(10): 173985.

[13] Zhong X, Wang H, Jia X, et al. Association of noncoding RNAs with Kawasaki disease: A meta-analysis based on the current evidences[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(45): e35736.

[14] Li Z, Cai J, Lu J, et al. The therapeutic window of intravenous immunoglobulin (IVIG) and its correlation with clinical outcomes in Kawasaki disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Ital J Pediatr, 2023, 49(1): 45.