

# 大剂量丙种球蛋白联合阿司匹林对川崎病患儿血管内皮因子和抵抗素及内脂素的影响

王新芳<sup>1</sup>, 黄先玫<sup>1</sup>, 王跃生<sup>2</sup>, 张志群<sup>1</sup>

1. 杭州市第一人民医院儿科, 浙江 杭州 310000; 2. 河南省儿童医院儿科, 河南 郑州 450000

**摘要:目的** 探讨大剂量丙种球蛋白联合阿司匹林对川崎病患儿血管内皮因子及抵抗素和内脂素的影响并观察其临床疗效。**方法** 选择杭州市第一人民医院2015年1月—2016年12月收治的62例川崎病患儿为观察组,给予大剂量丙种球蛋白与阿司匹林治疗,其中大剂量丙种球蛋白为2 g/(kg·d),静脉注射,阿司匹林肠溶片30~50 mg/(kg·d),分3次口服,退热3 d后减为3~5 mg/(kg·d),一次口服,连续治疗2个月。另选取同期在院进行体检的62例健康儿童作为对照组。治疗前后,采用酶联免疫吸附法测定炎症因子(hs-CRP、TNF- $\alpha$ )与血管内皮相关指标(VEGF、eNOS、ES)水平,双抗体夹心法测定炎症因子PCT水平及双抗体酶联免疫吸附法测定抵抗素、内脂素水平的变化,并与对照组比较,统计治疗效果。**结果** 治疗后,观察组PCT、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 水平均明显降低( $P < 0.05$ )。治疗后,观察组VEGF、ES、抵抗素、内脂素水平显著降低(均 $P < 0.05$ );eNOS水平明显升高( $P < 0.05$ )。治疗总有效率为91.93%。**结论** 大剂量丙种球蛋白联合阿司匹林可明显降低川崎病患儿机体炎症反应,减轻血管内皮损伤,其作用机制可能与大剂量丙种球蛋白联合阿司匹林能有效调节患儿的抵抗素和内脂素有关。

**关键词:** 川崎病; 丙种球蛋白; 阿司匹林; 血管内皮因子; 抵抗素; 内脂素

**中图分类号:** R725.5 R985 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2018)10-1674-03

**DOI:** 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000456

## Effect of high-dose gamma globulin combined aspirin on vascular endothelial factor, resistin and visfatin of children with Kawasaki disease

WANG Xin-fang, HUANG Xian-mei, WANG Yue-sheng, et al

Department of Pediatrics, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310000, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect of high-dose gamma globulin combined aspirin on vascular endothelial factor, resistin and visfatin of children with Kawasaki disease and observe its clinical efficacy. **Methods** A total of 62 patients with Kawasaki disease in Hangzhou First People's Hospital from January, 2015 to December, 2016 were selected as the observation group and treated with large doses of gamma globulin and aspirin. High-dose gamma globulin was 2 g/(kg·d), intravenous injection, and aspirin enteric-coated tablets. 30-50 mg/(kg·d) was given orally 3 times, reduced to 3-5 mg/(kg·d) 3 days after antipyretic therapy, and administered orally once a day for 2 months. Another 62 healthy children who had physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. Before and after treatment, the levels of inflammatory factors (hs-CRP, TNF- $\alpha$ ) and vascular endothelium-related markers (VEGF, eNOS, ES) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay, PCT levels were measured by double-antibody sandwich assay, resistin and visfatin levels were measured by double-antibody enzyme-linked immunosorbent assay. The therapeutic effect was compared with the control group. **Results** After treatment, the PCT, hs-CRP and TNF- $\alpha$  levels of observation group were significantly reduced ( $P < 0.05$ ). After treatment, VEGF, ES, resistin and visfatin levels of observation group were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the eNOS level was significantly increased ( $P < 0.05$ ). The total effective rate of treatment was 91.93%. **Conclusion** High-dose gamma globulin combined with aspirin can significantly reduce the inflammatory response of children with Kawasaki disease and reduce vascular endothelial injury. The mechanism may be related to the large dose of gamma globulin combined with aspirin can effectively regulate the resistin and visfatin in children.

**Key words:** Kawasaki disease; Gamma globulin; Aspirin; Vascular endothelial factor; Resistin; Visfatin

川崎病(Kawasaki disease, KD)临床指皮肤黏膜淋巴结综合征,有自限性、急性、全身血管炎等病理特征。患者年龄通常较小,多为2个月~5岁,其中不足4岁的患儿约占80%<sup>[1]</sup>。在临床上,患儿有着发热、皮疹、淋巴结肿大、口腔黏膜改变、手足肿大等症状<sup>[2]</sup>。KD发病后,患儿心血管系统会受到损害,其中冠状动脉的损伤最为明显。KD的发病机制仍不确定,很多学

者发现患儿血管内皮出现的非特异性炎症可引起内皮细胞、血管壁全层的损伤,导致血管通透性变大,情况严重可导致动脉瘤<sup>[3-4]</sup>。因此,降低患儿的炎症反应、减少血管内皮损伤是治疗KD患儿的关键。研究发现脂肪因子抵抗素、内脂素与组织损伤及修复和炎症反应密切相关,在KD患儿急性期时二者表达明显升高。基于此,本研究探讨大剂量丙种球蛋白联合阿司匹林对川崎病患儿炎症因子、血管内皮因子以及抵抗素和内脂素的影响,以期了解其作用机制,现报道如下。

**基金项目:** 浙江省自然科学基金(LY15H040002)

**通信作者:** 张志群, E-mail: wxfl005@126.com

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2015年1月—2016年12月在我院接受治疗的62例川崎病患儿为观察组,另选取同期来自我院体检中心行健康体检的62例健康儿童作为对照组。观察组:男35例,女27例;年龄5个月~7岁,平均 $(3.1 \pm 0.3)$ 岁;病程5~20 d,平均 $(12.5 \pm 0.6)$  d。对照组:男33例,女29例;年龄4个月~7岁,平均 $(3.3 \pm 0.2)$ 岁;2组在性别、年龄等方面差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究已通过我院伦理委员会批准,所有患儿家属均知情同意。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:符合川崎病诊断标准<sup>[3]</sup>:年龄3个月~7岁,发热时间 $\geq 5$  d,症状为眼膜或咽部黏膜红肿充血,口唇出血、皲裂,疾病急性期患儿手足硬肿、手足末端出现点状或片状红斑,非化脓性颈部淋巴结肿大直径超过1.5 cm。

排除标准:①心力衰竭或严重感染患儿;②精神异常患儿;③合并严重免疫系统疾病或凝血功能障碍患儿;④合并肝、肾功能不全患儿。

1.3 治疗方法 观察组患儿给予大剂量丙种球蛋白联合阿司匹林治疗,其中大剂量丙种球蛋白(山西康宝生物制品股份有限公司,国药准字:H19994004):2 g/(kg·d),静脉注射;阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,国药准字:J20130078):30~50 mg/(kg·d),口服;患儿退热3 d后,计量减为3~5 mg/(kg·d),口服。治疗前、后,取静脉血3 ml,经离心处理后进行指标测定。

1.4 观察指标 ①炎症因子,包括血清降钙素原(PCT)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ ),采用双抗体夹心法测定PCT,采用酶联免疫吸附法检测hs-CRP、TNF- $\alpha$ ;②血管内皮指标,包括血管内皮生长因子(VEGF)、内皮一氧化氮合酶(eNOS)、内皮抑素(ES),采用酶联免疫吸附法测定;③抵抗素与内脂素,采用双抗体酶联免疫吸附法测定。

1.5 疗效标准 显效:症状、体征在5 d内消失,冠脉无扩张,化验指标正常;有效:症状、体征在5~8 d消失,冠脉无扩张,化验指标正常;无效:症状、体征12 d内无改善,冠脉扩张严重,化验指标无改善。

1.6 统计学方法 采用SPSS 16.0统计软件进行数据处理,计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 $t$ 检验,组内治疗前后比较用配对 $t$ 检验;计数资料用率(%)表示,比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组炎症因子比较 治疗前,观察组PCT、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 水平均明显高于对照组(均 $P < 0.05$ );治疗后,观察组PCT、hs-CRP、TNF- $\alpha$ 水平均明显降低(均 $P < 0.05$ ),见表1。

2.2 2组血管内皮相关指标比较 治疗前,观察组患儿VEGF、ES明显大于对照组(均 $P < 0.05$ ),而eNOS显著小于对照组( $P < 0.05$ );治疗后,观察组患儿VEGF、ES较治疗前明显降低(均 $P < 0.05$ ),eNOS较治疗前显著升高( $P < 0.05$ ),见表2。

表1 川崎病患儿组与对照组炎症因子比较( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)

组别	例数	时间	PCT	hs-CRP	TNF- $\alpha$
观察组	62	治疗前	20.31 $\pm$ 3.05 <sup>a</sup>	23.15 $\pm$ 2.56 <sup>a</sup>	22.07 $\pm$ 2.38 <sup>a</sup>
		治疗后	0.92 $\pm$ 0.18 <sup>b</sup>	1.52 $\pm$ 0.32 <sup>b</sup>	14.94 $\pm$ 2.16 <sup>b</sup>
对照组	62		0.65 $\pm$ 0.12	1.27 $\pm$ 0.19	13.55 $\pm$ 1.97

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与治疗前比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表2 川崎病患儿组与对照组血管内皮相关指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	VEGF (pg/L)	eNOS (U/ml)	ES (ng/L)
观察组	62	治疗前	190.42 $\pm$ 15.53 <sup>a</sup>	99.12 $\pm$ 20.83 <sup>a</sup>	37.62 $\pm$ 0.56 <sup>a</sup>
		治疗后	31.20 $\pm$ 5.76 <sup>b</sup>	128.27 $\pm$ 23.96 <sup>b</sup>	12.03 $\pm$ 0.68 <sup>b</sup>
对照组	62		29.08 $\pm$ 5.22	132.86 $\pm$ 23.40	11.56 $\pm$ 0.53

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与治疗前比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

2.3 2组抵抗素与内脂素比较 治疗前,观察组抵抗素、内脂素水平均明显高于对照组(均 $P < 0.05$ );治疗后,观察组抵抗素、内脂素水平均明显降低(均 $P < 0.05$ ),见表3。

表3 川崎病患儿组与对照组抵抗素与内脂素比较( $\bar{x} \pm s$ , ng/ml)

组别	例数	时间	抵抗素	内脂素
观察组	62	治疗前	32.08 $\pm$ 6.23 <sup>a</sup>	12.26 $\pm$ 2.40 <sup>a</sup>
		治疗后	9.63 $\pm$ 2.42 <sup>b</sup>	10.45 $\pm$ 1.86 <sup>b</sup>
对照组	62		7.76 $\pm$ 1.99	8.02 $\pm$ 1.24

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与治疗前比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

2.4 临床疗效 治疗后,观察组显效43例(69.35%),有效14例(22.58%),无效5例(8.07%),总有效率为91.93%(57/62)。

## 3 讨论

川崎病(KD)是以全身血管炎为主要病理特征的小儿疾病,因患儿的发病症状与感染病非常相似,故而常被误诊,贻误治疗<sup>[5]</sup>。近年来,KD在我国的发病率逐年上升,尤其是冬春季节更是儿童的高发期,患儿发病后,全身中小血管出现特异性的炎症反应,同时免疫激活、血管炎、血栓前状态等引起炎症反应增强、内皮细胞活化、血管内皮层破坏及通透性增加,产生恶性循环,最终造成严重的心血管损伤如冠状动脉狭窄、冠状动脉瘤及心肌缺血等疾病而死亡。因此,阻止患儿炎症的发展、抑制血管内皮活化是治疗KD患儿的关键。

阿司匹林是一种非甾体抗炎药,能阻止花生四烯酸的转化,并抑制组胺等炎性物质的释放,有着镇痛、抗炎、解热的效果;并能抑制血小板和环氧合酶的结合位点,进而阻止内皮血栓的形成,抑制内皮活化<sup>[6]</sup>。丙种球蛋白是一种免疫球蛋白,临床用于治疗感染性疾

病,通过调控免疫调节细胞,将血管内皮细胞、单核吞噬细胞、血小板表面的 FC 受体封闭,实现血管免疫炎症的调节;还有着保护内皮细胞、预防血小板黏附的作用<sup>[7]</sup>。谢利剑等<sup>[8]</sup>研究发现,大剂量的丙种球蛋白冲击可有效改善川崎病患儿的临床症状,降低患儿机体的炎症反应,临床有效率达到了 86.2%。本组采用大剂量丙种球蛋白联合阿司匹林,患儿有效率可达到 91.93%。

PCT 是反应全身炎症反应活跃程度的炎性因子,当机体发生严重细菌感染或多脏器功能衰竭时其水平显著增加<sup>[9]</sup>;hs-CRP 是一种急性时相蛋白,机体受刺激时由肝细胞分泌,在炎症开始数小时内即升高,广泛应用于机体不同炎症状态的监测及炎症治疗效果的评价<sup>[10]</sup>;TNF- $\alpha$  是最常见的炎性因子。本次研究结果显示,治疗前观察组患儿的 PCT、hs-CRP、TNF- $\alpha$  水平均明显高于对照组(均  $P < 0.05$ ),提示了患儿机体炎症系统激活,处于强烈的炎症反应状态。而观察组治疗后患儿的 PCT、hs-CRP、TNF- $\alpha$  水平均明显降低(均  $P < 0.05$ ),且与对照组水平相近,说明大剂量丙种球蛋白联合阿司匹林能有效调控患儿的炎症。

VEGF 由血管平滑肌细胞产生,当血管出现炎症时释放,可刺激血管的通透性以及内皮细胞的增生,诱导内皮细胞黏附分子的表达,导致周围血管水肿,从而造成血管内皮损伤<sup>[11]</sup>;ES 主要由血管内皮细胞合成并释放,当内皮细胞受到炎性刺激时,其表达增强,导致血流中的多形核粒细胞与内皮细胞间黏附,造成组织损伤<sup>[12]</sup>;eNOS 是催化合成 NO 的关键酶,NO 参与内皮细胞损伤的全过程<sup>[13]</sup>。本组治疗前观察组 VEGF、ES 显著大于对照组(均  $P < 0.05$ ),eNOS 明显低于对照组( $P < 0.05$ ),提示 KD 患儿血管内皮严重损伤,而治疗后 VEGF、ES 与 eNOS 较治疗前明显改善(均  $P < 0.05$ ),且接近于对照组,提示了大剂量丙种球蛋白联合阿司匹林有助于减轻 KD 患儿的血管内皮损伤,阻止患儿病情的发展。

KD 发病机制尚未明确,研究显示单核/巨噬细胞诱导的免疫激活,血管内皮功能紊乱及其刺激引起的血管损伤等可导致全身性中小血管炎症,最终引起 KD。抵抗素是血清中的一种分泌性蛋白,多由外周血单核细胞分泌,当单核细胞向巨噬细胞分化时,抵抗素水平显著提升,有研究<sup>[14]</sup>显示抵抗素可能激活 NF- $\kappa$ B,进而诱导血管细胞黏附分子表达,最终引起内皮功能的异常,从而使更多的单核细胞分化成巨噬细胞,引起高抵抗素血症,作用于中小血管,导致血管炎症反应。内脂素是一种脂肪因子,可在脂肪组织中特异性表达,其作为促炎因子参与多种血管炎症的过程。KD 时,在各种炎症条件下,内脂素由巨噬细胞在致炎因子的刺激下主动分泌,刺激炎症细胞分化并向炎症

部位聚集,促进炎性介质的分泌,从而造成组织损伤<sup>[15]</sup>。本次研究显示,治疗前观察组患儿抵抗素与内脂素水平均明显高于对照组(均  $P < 0.05$ ),治疗后水平明显降低(均  $P < 0.05$ ),相应地 KD 患儿的炎症反应减弱,血管内皮损伤减轻,提示抵抗素与内脂素可能参与了 KD 的炎症反应与内皮功能的紊乱。

综上所述,大剂量丙种球蛋白联合阿司匹林治疗川崎病患儿疗效满意,可有效减低患儿机体的炎症反应,减轻血管内皮损伤,其作用机制可能与大剂量丙种球蛋白联合阿司匹林能有效调节患儿的抵抗素和内脂素有关。

## 参考文献

- [1] 王倩,赵建美.川崎病病因与发病机制的研究进展[J].实用医学杂志,2015,31(16):2595-2597.
- [2] Eibl MM, Wolf HM. Vaccination in patients with primary immune deficiency, secondary immune deficiency and autoimmunity with immune regulatory abnormalities [J]. Immunotherapy, 2015, 7 (12): 1273-1292.
- [3] 徐雯雅,刘桂英.川崎病合并冠状动脉损害危险因素研究进展[J].中国医药,2016,11(2):293-297.
- [4] 钱颖,王有成,方晓丹,等.大剂量丙种球蛋白联合阿司匹林对川崎病患儿 T 淋巴细胞亚群、血管内皮因子、炎症因子水平的影响[J].中华全科医学,2017,15(3):454-456.
- [5] Lu Q, Yang L, Manithody C, et al. Molecular basis of the clotting defect in a bleeding patient missing the Asp-185 codon in the factor X gene [J]. Thromb Res, 2014, 134(5): 1103-1109.
- [6] Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: A systematic review [J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 133(2): 429-438.
- [7] Irani SR, Gelfand JM, Al-Diwani A, et al. Cell-surface central nervous system autoantibodies: clinical relevance and emerging paradigms [J]. Ann Neurol, 2014, 76(2): 168-184.
- [8] 谢利剑,周翠臻,王韧健,等.基于电子数据采集系统的川崎病 602 例回顾性分析[J].中华儿科杂志,2015,53(1):34-39.
- [9] 江雅静,赵玉岐,王鹤,等.血清 NT-proBNP 与 IL-6 在川崎病患儿中的水平变化及临床意义[J].实用预防医学,2018,25(2):199-201,245.
- [10] Chen YC, Shen CT, Wang NK, et al. High Sensitivity C Reactive Protein (hs-CRP) in Adolescent and Young Adult Patients with History of Kawasaki Disease [J]. Acta Cardiol Sin, 2015, 31(6): 473-477.
- [11] 牛玲,傅鸣郁,田静,等.人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因/磷脂酰肌醇激酶/血管内皮生长因子信号通路在兔川崎病模型中的表达变化[J].中华心血管病杂志,2016,44(3):250-254.
- [12] 曾嵘,石明芳,张罡.川崎病患儿血清血管生长因子及内皮抑素的变化及与冠状动脉扩张的关系研究[J].临床和实验医学杂志,2014,13(23):1966-1968.
- [13] 司菲菲,刘芮汐,徐春华,等.川崎病(KD)患者血清中抵抗素对人冠状动脉内皮细胞(HCAEC)ET-1 及 NO/eNOS 的作用[J].复旦学报(医学版),2014,41(2):156-160.
- [14] 张丽蓉,丘文戈,潘雪峰,等.川崎病患儿血清抵抗素、血红蛋白水平变化及其与冠状动脉扩张程度的关系[J].山东医药,2015,55(43):89-91.
- [15] 汪燕,鲁利群,贺静,等.川崎病患儿炎症因子和免疫功能指标检测的临床意义[J].儿科药理学杂志,2018,24(1):4-7.